

# 结肠癌患者血浆 miR-21 表达水平与化疗药物疗效相关性的研究

李陈焱 于立江 陈煥<sup>通讯作者</sup>

扬州大学附属靖江市人民医院，江苏泰州，214500；

**摘要：**目的：以结肠癌患者为研究对象，深入探讨患者血浆中微小的 RNA21 (microRNA-21, miR21) 表达对化疗药物疗效的相关影响。方法：选取 2023 年 05 月~至 2024 年 10 月期间，28 例结肠癌晚期患者纳入本次研究范围，并对所有研究对象通过实时荧光定量聚合酶链反应法，来检测 miR21 水平变化情况，验证 miR21 与 FOLFOX4 方案（奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶）疗效之间的相关性关系。结果：通过检测，验证了患者血浆中 miR21 水平较化疗前得到了显著降低；并经过完全缓解（CR）+部分缓解（PR）等对疗效进行评估，化疗前患者在（CR+PR）组的血浆 miR21 表达量低于（PD+SD）组。结论：针对结肠癌晚期患者，血浆 miR-21 既可作为化疗的生物标志物，更具有治疗靶点的重要价值，。

**关键词：**结肠癌；血浆；miR-21 表达水平；化疗药物疗效；相关性研究

**DOI：**10.69979/3029-2808.25.08.005

近年来，我国的结肠癌发病率和死亡率呈现出逐年递增态势。据有关医学研究资料介绍，该病患者一经发现，多已失去了手术最佳期，化疗成为了最主要的治疗手段<sup>[1-5]</sup>。目前，针对晚期结肠癌的治疗，任何一种联合化疗方案，都会对患者的健康组织产生一定的无差别杀伤，对此，如何提高化疗效果，已愈发引起广大医疗工作者的高度重视和关注。本文作者结合自身多年对晚期结肠癌患者的化疗经验，采用实时荧光定量聚合酶链反应法（real-time quantitative PCR，以下简称 qRTPCR），对研究对象进行检测 miR21 水平变化情况，以及 miR21 与 FOLFOX4 方案的相关性，进一步验证了血浆 miR21 水平，有望成为化疗的一个重要敏感性指标，具体情况如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本研究经院医学伦理委员会批准后，选取 2023 年 05 月~至 2024 年 10 月期间，28 例结肠癌晚期患者纳入本次研究范围，其中男女患者之比为 18/10（例），年龄范围为 42~73 岁，平均年龄为（57.43±4.25）岁，并严格制定了相关的标准要求，其中，纳入标准为：①患者或家属签署自愿书者；②符合相关诊断标准者；③术前未接受靶向及放疗者。排除标准为：①中途退出

者；②无法遵照医嘱完成配合研究者。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 化疗方案

实施 FOLFOX4 方案化疗：(1)每 2 周重复 1 次；(2)连续化疗 6 个周期；(3)进行疗效评估；

#### 1.2.2 血浆标本的处理

(1)化疗前清晨：空腹采集外周静脉血 5mL；(2)化疗后 6 周：再次空腹采集外周静脉血 5mL；(3)抗凝处理：使用 EDTA 抗凝剂混合样本；(4)时效控制：常温下，样本需在 4 小时内处理完毕；(5)离心分离：在 4℃环境下，以 1200r/min 离心 10 分钟；(6)分装存储：将血浆与血细胞，分装至 1.5mL 无 RNase 离心管，并置于-80℃冰箱冻存备用<sup>[6-9]</sup>。

#### 1.2.3 血浆总 RNA 的提取

(1)分装血浆：取 400 μL 血浆转移至洁净 1.5mL EP 管；(2)初次离心：4℃、1200r/min 离心 10 分钟；(3)转移样本：将离心后血浆移入新 EP 管；(4)添加试剂：按 1:0.8 体积比加入 Tizol 试剂；(5)混合处理：混匀后冰浴 15 分钟；(6)二次离心：4℃、1200r/min 离心 10 分钟；(7)提取上清：吸取离心后上层清液；(8)检测 RNA：使用核酸蛋白分析仪测定 RNA 浓度及纯度<sup>[10-13]</sup>。

#### 1.2.4 血浆 miR21 检测

(1)采用 qRTPCR 法进行检测；(2)按照上海吉玛制药

技术有限公司生产的试剂说明进行反转录；(3)开展荧光定量 PCR，对目的 miRNAs 进行转录：①95℃条件下，转录 30 秒；②95℃条件下，转录 10 秒；③55℃条件下，转录 15 秒；④72℃条件下，转录 20 秒；(4)循环 40 次；(5)所有标本均进行 3 次检测；(6)扩增 U6 作为内参基因。

### 1.3 诊疗评定标准

按照相关评定标准，总有效率 RR 为 (CR+PR) %；

总生存期指标 (OS)，是本研究中唯一的一个远期疗效观察指标。

### 1.4 统计学方法

本次研究所测得的各项数据指标，全部纳入 SPSS2

2.0 软件对数据进行统计分析，并以差异  $p < 0.05$ ，为有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 分析对比化疗前、后血浆 miR-21 表达水平变化情况

具体详见表 1。

表 1 血浆 miR-21 表达水平变化情况表 ( $\bar{x} \pm s$ )

时间	表达量 (miR-21)	P 值
化疗实施前	8.58 ± 0.89	0.0392
化疗实施后	4.17 ± 0.73	

### 2.2 化疗前，血浆 miR21 与化疗药物疗效的相关性分析情况

具体详见表 2。

表 2 药物疗效与 miR21 的相关性变化情况表 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	表达量 (miR-21)	P 值
(PD+SD)组	9.84 ± 1.00	
(CR+PR)组	5.19 ± 0.93	0.0427

## 3 讨论

据有关医学研究资料介绍，结直肠癌，目前已成为我国发病率第三的恶性肿瘤，该病由于诊断率低，多数患者一经发现，多已失去了手术治疗的机会，主要依赖化疗。但因化疗药物的非选择性细胞毒性和全身毒性，常导致疗效受限，因而，如何提升肿瘤化疗的敏感性，已成为当前研究重点问题。

miRNA 作为 18-24 个核苷酸的非编码 RNA，在肿瘤发生发展中起关键调控作用。其中 miR-21 作为典型癌

基因，在结直肠癌等多种实体肿瘤中异常高表达，其通过对细胞进行调控增殖、凋亡和转移等过程，促进肿瘤进展。目前，据多项医学研究表明：在肺癌中抑制 miR-21 可增强顺铂敏感性 (Xu 等)；在胆管癌中使用抗 miR-21 寡核苷酸能提升吉西他滨疗效 (Meng 等)；另外，舌鳞癌 (Ren 等) 和胰腺癌 (Hwang 等) 中，相关研究也证实了 miR-21 与化疗的敏感性密切相关。值得注意的是，在结肠癌 HT29 细胞中，敲除 miR-21 可显著提高 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 敏感性，且临床数据显示，miR-21 高表达与结肠癌预后不良及化疗抵抗密切相关<sup>[14-17]</sup>。

FOLFOLX4 方案 (氟尿嘧啶+奥沙利铂+亚叶酸钙 (CF)) 在结肠癌晚期患者的治疗中，具有低复发率、高 5 年生存率及良好耐受性的优势，本研究纳入 28 例晚期结肠癌患者，分析化疗前后血浆 miR-21 动态变化。结果显示：①化疗后 miR-21 水平显著降低 ( $P < 0.05$ )，提示 FOLFOLX4 可能通过调控 miR-21 抑制肿瘤；②治疗有效组 (CR+PR) miR-21 基线水平明显低于无效组 (SD+PD) ( $P < 0.05$ )，证实其与化疗疗效呈现出正相关的关系。由此表明，血浆 miR-21 既可作为化疗的生物标志物，更具有治疗靶点的重要价值，为实施个体化治疗提供精准策略。

综上所述，通过对结肠癌晚期患者化疗后，采用实时荧光定量聚合酶链反应法来检测其化疗前、后的 miR-21 水平变化情况，验证血浆中 miR21 的表达水平与化疗药物疗效之间的相关性关系，值得临床借鉴。

### 参考文献

- [1] 杨林, 殷洁, 刘飞, 黄玉霞, 程瑞, 陈小雪. 安罗替尼联合放疗治疗局部中晚期宫颈鳞癌的单臂临床 I 和 II 期试验 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2023, 30 (15): 937-940.
- [2] 林冰, 周平, 刘沙, 张爽, 林先桃, 杨屏, 王发鹏. 吉西他滨联合顺铂联合程序性细胞死亡受体 1 抗体免疫治疗转移性鼻咽癌有效性及安全性分析 [J]. 临床军医杂志, 2022, 50 (6): 642-644.
- [3] 李厚颖, 宋歌声, 李盼盼, 吴瑞, 崔景景, 左盼莉, 李爱银. 基于 MRI 多序列鉴别直肠隆起型腺癌及直肠腺瘤的研究 [J]. 临床放射学杂志, 2020, 39 (12): 2471-2475.

- [4]李绮云,李太东,劳逸,吴兴焕,梁发,陈俊彦,张迹琼.阿帕替尼联合XELOX方案化疗一线治疗晚期结直肠癌的临床经验分析[J].世界最新医学信息文摘,2021(18):235-237.
- [5]周家铭,鄢小凤,吴远辉,陈晓琼,谭淑云,李拓阳,石雪彬,黄美近.结直肠癌死亡患者的肿瘤转移部位、发生率及预后[J].中山大学学报(医学科学版),2022,43(2):289-296.
- [6]徐玲艳,于天怡,石美智,陈君君,邢婷玉,徐晓红,刘盈,韩永龙,张凤,姜波.基于网络药理学探讨华蟾素注射液治疗结直肠癌的作用机制[J].中国药业,2022,31(19):26-35.
- [7]曹亚萍,赵国栋,刘益,费素娟,熊尚岷.血浆细胞裂蛋白9和多配体蛋白聚糖2前体甲基化联合检测与4种血清肿瘤标志物对结直肠癌诊断效果的对比性研究[J].中国综合临床,2021,37(2):105-111.
- [8]耿其顺,李依静,沈志博,郑园园,李砺锋,薛文华,赵杰.基于数据库挖掘和分子生物学探讨白藜芦醇治疗肺腺癌的作用机制[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(14):199-207.
- [9]姜雅聪,张旭初,王剑杰,孔德志,赵斌.血清肿瘤标志物测定联合应用对结直肠癌术后复发与转移探测的临床诊断价值[J].标记免疫分析与临床,2021,28(7):1106-1109.
- [10]王逸君,张碧云,陈乐君,鹿红,马琚,宋威,于大海.炎症及营养指标与直肠癌新辅助放化疗病理反应及患者预后的相关性研究[J].东南大学学报(医学版),2021,40(5):578-585.
- [11]吴崇山,陈再平,吴贵阳,李炫桦.复方斑蝥胶囊联合化疗治疗结直肠癌患者近期疗效及对生存质量、免疫功能和肿瘤标志物的影响[J].中国老年学杂志,2020,40(2):307-310.
- [12]阿丽亚·依拉木,白姣姣,阿布都艾则孜·艾尔肯,艾尔菲丁·艾尼瓦尔,木巴拉克·伊明江.没食子体外抗结肠癌活性提取物的筛选研究[J].世界中医药,2023,18(13):1862-1866.
- [13]李云宝,底琳,孙艳,程志.血清长链非编码RNA核仁小RNA宿主基因8与微小RNA-21水平在高危型人乳头瘤病毒阳性患者中的表达及对宫颈癌的诊断价值[J].中国临床保健杂志,2024,27(4):538-542.
- [14]杨芳,王雅,梁丽红,王维,魏霞.巨噬细胞抑制因子-1、鳞状细胞癌抗原、细胞角蛋白19片段抗原21-1水平对早期非小细胞肺癌诊断、预后的价值研究[J].实用医院临床杂志,2022,19(3):115-118.
- [15]王文栋,裴泽浩,席小雪,崔伟亮,张彤,常晓彤(指导).肺癌患者miR-21靶基因挖掘及其在血清中的表达与诊断价值[J].中国免疫学杂志,2021,37(9):1118-1125.
- [16]黄志荣,曹齐生,杜成荣,丁德权,何昌霞,陈磊,陈媛媛,王平安,葛昕,鲁薇.贝伐珠单抗注射液联合奥沙利铂注射剂和卡培他滨片治疗晚期结肠癌患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2020,36(19):2993-2995.
- [17]邢智伟,乔晓娟,石秀换,刘彩霞.参芪扶正注射液联合神经妥乐平防治晚期结肠癌患者含奥沙利铂方案所致蓄积性周围神经毒性的效果及对氧化应激的影响[J].现代中西医结合杂志,2020,29(12):1299-1304.