

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.30.009

IL-27、IL-29 及 miRNA-497 在 HER-2 阳性胃癌患者放射性粒子联合靶向治疗中的价值*

项涛¹,雷慧¹,谭绮琼²,武燕莹²,莫凤清²,胡波³,项天天⁴

(1. 广东省吴川市人民医院内 8 科,广东湛江,524500;2. 广东医科大学附属佛山市高明区人民医院内 5 科,广东佛山,528500;3. 浙江省肿瘤医院化疗科,杭州 310022;4. 北京大学第一医院肿瘤科,北京 100034)

[摘要] **目的** 探讨白细胞介素(IL)-27、IL-29 及 miRNA-497 在人表皮生长因子受体 2(HER-2)阳性放射性粒子联合靶向治疗中的价值。**方法** 2010 年 12 月至 2015 年 12 月高明区人民医院、吴川市人民医院及浙江省肿瘤医院的住院 HER-2 阳性胃癌性腹水老年患者 61 例,分为两组:治疗组($n=31$),放射性粒子+靶向药物曲妥珠单抗(首次剂量 8 mg/kg,6 mg/kg 维持,每 3 周 1 次),治疗 6 个周期;对照组($n=30$),靶向药物曲妥珠单抗(首次剂量 8 mg/kg,6 mg/kg 维持,每 3 周 1 次),治疗 6 个周期。检测两组患者腹水中 IL-27、IL-29、miRNA-497 的水平,观察两组临床效果。**结果** 治疗组腹水中 IL-27、IL-29、miRNA-497 水平较治疗前和对照组均下降明显,治疗组患者有效缓解率 74.19%,高于对照组的 36.67%,治疗组中位生存时间(155 d)高于对照组(72 d),差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** IL-27、IL-29 及 miRNA-497 在 HER-2 阳性胃癌患者放射性粒子联合全身靶向治疗中具有疗效评估、预后判断的意义。

[关键词] 胃肿瘤;腹水;白细胞介素-27;白细胞介素-29;miRNA-497;放射性粒子;HER-2;靶向治疗

[中图分类号] R735.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)30-4204-03

Value of IL-27, IL-29 and miRNA-497 in radioactive particles combined targeted therapy in patients with HER-2 positive gastric cancer*

Xiang Tao¹, Lei Hui¹, Tan Qiqiong², Wu Yanyin², Mo Fengqing², Hu Bo³, Xiang Tiantian⁴

(1. Eighth Department of Internal Medicine, Wuchuan Municipal People's Hospital, Zhanjiang, Guangdong 524500, China;

2. Fifth Department of Internal Medicine, Affiliated Gaoming District People's Hospital, Guangdong Medical College,

Foshan, Guangdong 528500, China; 3. Department of Chemotherapy, Zhejiang Provincial Tumor Hospital,

Hangzhou, Zhejiang 310022, China; 4. Department of Oncology, No. 1 Hospital of Peking University, Beijing 100034, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the value of IL-27, IL-29 and miRNA-497 in HER-2 positive radioactive particles combined targeted therapy. **Methods** Sixty-one elderly inpatients with HER-2 positive gastric cancer ascites in the Gaoming District People's Hospital, Wuchuan Municipal People's Hospital and Zhejiang Provincial Tumor Hospital were divided into the two groups. The treatment group($n=31$) was treated by the radioactive particles+ targeted drug Trastuzumab(initial dose 8 mg/kg, maintenance dose 6 mg/kg, once per 3 weeks) for 6 weeks; the control group(30 cases) was treated by targeted drug Trastuzumab(initial dose 8 mg/kg, maintenance dose 6 mg/kg, once per 3 weeks) for 6 weeks. The levels of ascites IL-27, IL-29 and miRNA-497 in the radioactive particles combined targeted therapy group and control group were detected. **Results** The levels of ascites IL-27, IL-29 and miRNA-497 after treatment in the treatment group were significantly decreased compared with those before treatment and in the control group, the effective remission rate in the treatment group was 74.19%, which was higher than 36.67% in the control group, the average median survival time in the treatment group was 155 d, which was higher than 72 d in the control group, the difference was statistically significant. **Conclusion** IL-27, IL-29 and miRNA-497 has the significance of curative effect evaluation and prognosis judgment in the radioactive particles combined targeted therapy for the patients with HER 2 positive gastric cancer.

[Key words] stomach neoplasms; ascites; interleukin-27; interleukin-29; miRNA-497; HER-2; radioactive particles; targeted therapy

目前晚期胃癌普遍中位生存时间较短,生活质量差,靶向药物通过血运到达腹腔治疗肿瘤可能有一定效果,但至今国际上少见其他效果明显的治疗方法,放射性粒子联合全身靶向治疗晚期胃癌腹水在国内外还少有开展。而白细胞介素(IL)、miRNA 在胃癌腹水的发病机制中作用复杂。胃癌细胞可能会通过腹膜、淋巴管或血管等途径分泌 IL-27、IL-29、miRNA-497 等到腹水中,检测这 3 种指标可提高治疗评估效果的准确性。所以本研究检测放射性粒子联合靶向治疗前后腹水中 IL-27、

IL-29、miRNA-497 的水平,可能具有评估治疗效果、判断预后的作用。

本研究临床检测两组腹水中 IL-27、IL-29、miRNA-497 的水平,即人表皮生长因子受体 2(HER-2)阳性的晚期胃癌性腹水放射性粒子联合全身靶向治疗组(31 例)和对照组(HER-2 阳性晚期胃癌性腹水全身靶向治疗组,30 例),分析两组的胃癌腹水治疗前后以上 3 个指标水平的变化,以及指标变化、有效缓解率之间的关系;发现能较好地评估胃癌临床治疗效果的

* 基金项目:广东省佛山市卫生局医学科研立项(2014208)。 作者简介:项涛(1979—),副主任医师,硕士,主要从事恶性腹水研究。

指标,分析 3 个指标对于胃癌性腹水的患者临床治疗效果评估的价值及其预后判断的意义,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 HER-2 阳性胃癌性腹水患者共 61 例,分成两组,两组基础条件一致性较好,均为 2010 年 12 月至 2015 年 12 月高明区人民医院、吴川市人民医院及浙江省肿瘤医院的住院老年患者,平均年龄(68.6±2.0)岁,均在中山大学肿瘤医院、浙江省肿瘤医院确诊为 HER-2 阳性胃癌。所有患者均经过腹水脱落细胞学或者病检等确诊,已经化疗患者排除。分为两组:治疗组,31 例,放射性粒子+靶向药物曲妥珠单抗(首次剂量 8 mg/kg,6 mg/kg 维持,每 3 周 1 次),治疗 6 个周期;对照组,30 例,靶向药物曲妥珠单抗(首次剂量 8 mg/kg,6 mg/kg 维持,每 3 周 1 次),治疗 6 个周期。吴川市人民医院及广州金域检验中心拥有较先进的全自动生化仪和全自动酶标仪等,具备胃癌性腹水中 IL-27、IL-29、miRNA-497 水平测定条件,酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒购自美国 R&D 公司。所有患者均签署参加研究知情同意书及腹腔穿刺抽液术同意书,本研究通过了伦理委员会批准(批准号:伦 2010003)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 利用高明区人民医院、吴川市人民医院肿瘤科专业三维治疗计划系统(TPS)对患者胃癌肿块 CT 图像进行三维重建,由 90%的等剂量曲线覆盖,肿瘤周边匹配剂量粒子与周围小肠壁距离大于 1 cm,由此计算出需植入粒子的数量与强度。TPS 系统购自中国珠海市和佳医疗设备有限公司[国药食药监械(准)字 2005 第 3301420 号]。I¹²⁵ 粒子购自中国原子高科股份有限公司(国药准字 H20045969)。

1.2.2 粒子植入 所有患者术前禁食 24 h,术前 12 h 患者服硫酸镁 10 g 清洁肠道,麻醉后嘱患者平静呼吸,穿刺按分步进针法逐步穿刺入胃癌肿块,穿刺过程多次行 CT 扫描确认针尖方向。按退针法植入粒子,每退 0.5~1.0 cm 植入 1 颗粒子,胃癌肿块需植入多行粒子时,粒子行距为 1.5 cm。平均每例患者植入 I¹²⁵ 粒子 45(15~35)颗,MPD 为 110~160 Gy。

1.2.3 检测指标 检测治疗组和对照组腹水中 IL-27、IL-29 及 miRNA-497 水平。两组患者年龄病种基本相似。所有患者都取左髂前上棘和脐连线中外 1/3 处为穿刺点常规抽取腹水做常规及生化免疫检查,同时留取 2 mL 离心后,腹水置于-80℃的冰箱中保存。腹水 IL-27、IL-29 水平采用 ELISA 检测,腹水 miRNA-497 水平采用 q-PCR 检测。并采用超声胃镜测定肿瘤大小,根据 B 超结果估计腹水量。参照 WHO 分级标准进行评定,完全缓解:治疗后腹水完全消失,并维持 28 d 以上;部分缓解:腹水减少 50%以上,并维持 28 d 以上,以完全缓解+部分缓解为有效。以皮肤出现皮疹为不良反应观察指标。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 软件对数据进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料用率表示。组与组之间比较采用 *t* 检验、Mann-Whitney 检验。用受试者工作特征曲线(ROC)确定诊断胃癌性腹水的界值。用 KaplanMeier 法计算患者生存率及中位生存期,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 同组治疗前后比较 治疗组治疗后的腹水 IL-27、IL-29、miRNA-497 水平较治疗前下降明显,差异有统计学意义($P <$

0.05)。对照组治疗后的腹水 IL-27、IL-29、miRNA-497 水平较治疗前下降明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组治疗后水平对比 治疗组治疗后的腹水 IL-27、IL-29、miRNA-497 水平较对照组下降明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组治疗前后腹水 IL-27、IL-29、miRNA-497 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-27 (ng/L)	miRNA-497 (μ mol/L)	IL-29 (ng/L)
治疗组			
治疗前	38.87±10.80	2.81±0.20	32.81±0.20
治疗后	20.87±16.80 ^{ab}	0.82±0.14 ^{ab}	20.82±0.14 ^{ab}
对照组			
治疗前	38.87±10.80	2.81±0.20	32.81±0.20
治疗后	34.16±10.33 ^a	2.51±0.21 ^a	29.19±0.21 ^a

^a: $P < 0.05$, 与同组治疗前比较; ^b: $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较

2.3 临床效果比较 治疗组患者有效缓解率(74.19%, 23/31)、中位生存时间 155 d, 高于全身靶向治疗的对照组 [(36.67%, 11/30)、72 d], 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

胃癌细胞可能侵犯腹膜、淋巴管或血管等而分泌 IL-27、IL-29、miRNA-497 等到腹水中,所以检测这 3 种指标可提高治疗评估的准确性。Chen 等^[1] 近年报道了人类 IL-27、IL-29 的特异性靶细胞具有一定局限性,包括人的消化系统胃、肠上皮细胞,在部分细胞系中也发现有 IL-27、IL-29 的表达,如人体内消化道胃癌、结肠癌细胞系等。Chang 等^[2] 运用人的消化道肿瘤细胞进行的研究揭示,IL-27 可抑制人消化系统的食管癌、胃癌细胞转移及增殖。而 IL-27、IL-29 对人的消化道肿瘤如胃癌、结肠癌可能具有一定的调节作用^[3]。

Zhang 等^[4] 发现几组 miRNA 可以鉴别部分癌组织即消化系统的胃腺癌、结肠腺癌和胰头癌等; Han 等^[5] 发现数个 miRNA 能成功地预测消化系统肿瘤包括胃癌等的总生存率和无复发生存率。Qiu 等^[6] 对 100 例胃癌患者的研究表明,患者的胃腺癌组织及癌旁组织异常表达的 miRNA-497 能鉴别胃癌类型,弥散性的胃癌病例组织有特异性的 miRNA 上调。有学者对 miRNA 与胃癌的相互关系研究认为,目前少数 miRNA 包括 miRNA-218 靶标 Robo1 受体抑制患者胃癌转移^[7]。有研究人员的结论是,患者腹水 miRNA-497、miRNA-181b 表达在消化道肿瘤耐药细胞中下调^[8]。国外大样本体外实验证实,miRNA-181b 能够降低患者 Bcl2 蛋白水平^[9]。miRNA-497 在有些胃肠系统肿瘤如肠型胃癌、弥漫型胃癌有不同表达^[10]。有研究发现,在部分消化道腺癌中多数 miRNA 表达上调,少数的 miRNA 表达下调,这表明 miRNA-497 与消化道癌症(如胃癌)有关^[11-12]。Qiu 等^[6] 用先进的基因芯片手段检测胃恶性肿瘤患者中 miRNA 表达与预后认为,miRNA-497 低表达患者生存较差。本研究中治疗组的效果较好,同时腹水 miRNA-497 减少,与患者腹水减轻、生存时间延长一致,具有极其重要的评估治疗效果及生存时间的作用。

Bang 等^[13] 通过 III 期临床研究得出结论,使用曲妥珠单抗针剂联合化疗大大降低了 HER-2 阳性晚期胃癌患者的死亡风

险,总生存期大约延长 12 周,治疗效果明显。目前较大样本量的多中心临床研究表明,晚期胃癌术后辅助放射性粒子的放疗可明显延长胃癌患者的总生存期,体现了放疗在防止胃癌术后复发的重要作用^[14]。Sun 等^[15]报道使用放射治疗胃癌并淋巴结转移的研究发现,接受 50 Gy 放疗的患者总有效率分别为完全缓解 29.7% 和部分缓解 54.1%,中位生存时间为 1.0 个月左右。本研究中 HER-2 阳性晚期胃癌性腹水放射性粒子联合全身靶向治疗后有效率大大提高,中位生存时间明显延长,同时腹水量减少、患者生活质量提高。

综上所述,放射性粒子联合全身靶向治疗使靶向药物通过血液到达腹腔和局部放射产生联合治疗效果,疗效具有明显的可比性;联合治疗后人体消化道残留胃癌细胞明显减少,腹水中 IL-27、IL-29、miRNA-497 水平可明显下降。患者肠道功能较大改善后,IL-27、IL-29、miRNA-497 水平也可明显下降,两者起相互促进作用。对于 HER-2 阳性老年晚期胃癌患者,放射性粒子联合靶向治疗的有效率明显提高,中位生存时间延长大约 83 d,具有极其重要的姑息治疗价值,是一种比较理想的治疗手段。腹水 IL-27、IL-29、miRNA-497 水平下降与腹水减轻、生存时间延长一致,可在治疗中起到重要的效果评估、预后判断的作用。

参考文献

[1] Chen Z, Su X, Dong N, et al. Intranasal administration of IL-27 pre-OVA sensitization alleviate allergic airway inflammation in mice model[J]. *Chest*, 2016, 149(4): A29.

[2] Chang KK, Liu LB, Jin LP, et al. IL-27 triggers IL-10 production in Th17 cells via a c-Maf/ROR γ t/Blimp-1 signal to promote the progression of endometriosis[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(3): e2666.

[3] Arpacı D, Karakas Celik S, Can M, et al. Increased serum levels of IL-28 and IL-29 and the protective effect of IL28B rs8099917 polymorphism in patients with hashimoto's thyroiditis[J]. *Immunol Invest*, 2016, 45(7): 668-678.

[4] Zhang Y, Zhang Z, Li Z, et al. MicroRNA-497 inhibits the proliferation, migration and invasion of human bladder transitional cell carcinoma cells by targeting E2F3 [J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(3): 1293-1300.

[5] Han L, Liu B, Jiang L, et al. MicroRNA-497 downregulation contributes to cell proliferation, migration, and invasion of estrogen receptor alpha negative breast cancer by targeting estrogen-related receptor alpha[J]. *Tumour Bi-*

ol, 2016, 37(10): 13205-13214.

- [6] Qiu Y, Yu H, Shi X, et al. microRNA-497 inhibits invasion and metastasis of colorectal cancer cells by targeting vascular endothelial growth factor-A [J]. *Cell Prolif*, 2016, 49(1): 69-78.
- [7] Lin Z, Zhao J, Wang X, et al. Overexpression of microRNA-497 suppresses cell proliferation and induces apoptosis through targeting paired box 2 in human ovarian cancer[J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(4): 2101-2107.
- [8] Lu Y, Li F, Xu T, et al. miRNA-497 negatively regulates the growth and motility of chondrosarcoma cells by targeting Cdc25A[J]. *Oncol Resh*, 2016, 23(4): 155.
- [9] Xiao Y, Zhang X, Fan S, et al. MicroRNA-497 inhibits cardiac hypertrophy by targeting Sirt4 [J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e016807.
- [10] Wu R, Tang S, Wang M, et al. MicroRNA-497 induces apoptosis and suppresses proliferation via the Bcl-2/Bax-Caspase9-Caspase3 pathway and cyclin D2 protein in HUVECs[J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0167052.
- [11] Guo J, Miao Y, Xiao B, et al. Differential expression of microRNA species in human gastric cancer versus non-tumorous tissues[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24(4): 652-657.
- [12] Katada T, Ishiguro H, Kuwabara Y, et al. microRNA Express profile in undifferentiated gastric cancer[J]. *Int J Oncol*, 2009, 34(25): 37-42.
- [13] Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9742): 687-697.
- [14] Arcangeli G, Saracino B, Arcangeli G, et al. Postoperative adjuvant chemoradiation in completely resected locally advanced gastric cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 54(4): 1069-1075.
- [15] Sun J, Sun YH, Zeng ZC, et al. Consideration of the role of radiotherapy for abdominal lymph node metastases in patients with recurrent gastric cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 77(2): 384-391.

(收稿日期:2017-01-18 修回日期:2017-04-06)

《重庆医学》开通微信公众平台

《重庆医学》已开通微信公众平台(微信号:ChongqingMedicine),《重庆医学》将以微信平台渠道向广大读作者发送终审会动态报道、各期杂志目录、主编推荐文章、学术会议、《重庆医学》最新资讯等消息。欢迎广大读作者免费订阅。读作者可以点击手机微信右上角的“+”,在“添加朋友”中输入微信号“ChongqingMedicine”,或在“添加朋友”中的“查找公众号”一栏输入“重庆医学”,添加关注。