

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2025. 14. 024

超声造影定量参数联合血清 miR-145-5p 和 miR-194-5p 检测对胆囊癌的诊断价值

钟 敏,徐 辉,吕 亮,张玉静,马 平

中部战区总医院第三派驻门诊部,湖北武汉 430075

摘 要:目的 探究超声造影(CEUS)定量参数联合血清 miR-145-5p 和 miR-194-5p 检测对胆囊癌(GBC)诊断的临床价值。方法 选取 2020 年 1 月至 2023 年 1 月该院收治的 GBC 患者 82 例为 GBC 组,同时选取该院收治的胆囊良性病变患者 73 例为良性病变组,以及同期在该院进行体检的健康志愿者 80 例作为对照组。采用实时定量反转录聚合酶链反应(qRT-PCR)进行血清 miR-145-5p、miR-194-5p 水平检测,采用彩色多普勒超声诊断仪检测良性病变组和 GBC 组患者 CEUS 定量参数(达峰时间、始增时间和增强强度)。比较对照组、良性病变组和 GBC 组血清 miR-145-5p、miR-194-5p 水平,比较良性病变组和 GBC 组 CEUS 定量参数(达峰时间、始增时间和增强强度);采用 Pearson 相关分析 GBC 患者血清 miR-145-5p、miR-194-5p 水平与 CEUS 定量参数的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 GBC 发生的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 CEUS 定量参数联合血清 miR-145-5p、miR-194-5p 对 GBC 的诊断价值。结果 对照组、良性病变组和 GBC 组血清 miR-145-5p、miR-194-5p 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。GBC 组血清 miR-145-5p、miR-194-5p 水平明显低于良性病变组和对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。良性病变组血清 miR-145-5p、miR-194-5p 水平明显低于对照组,差异均有统计意义($P<0.05$)。GBC 患者的血清 miR-145-5p、miR-194-5p 水平与 CEUS 定量参数达峰时间、始增时间均呈正相关($P<0.05$),与增强强度呈负相关($P<0.05$);血清 miR-145-5p、miR-194-5p 水平为 GBC 的独立影响因素($P<0.05$);ROC 曲线分析结果显示 CEUS 定量参数达峰时间、始增时间、增强强度、血清 miR-145-5p 及 miR-194-5p 单独诊断和联合诊断 GBC 患者的曲线下面积(AUC)分别为 0.708、0.783、0.859、0.802、0.850、0.951,联合诊断的 AUC 明显大于单独诊断的 AUC($Z=5.741, P<0.001; Z=4.413, P<0.001; Z=2.968, P=0.003; Z=4.200, P<0.001; Z=3.321, P=0.001$)。结论 CEUS 定量参数联合血清 miR-145-5p、miR-194-5p 检测对 GBC 具有较高的临床诊断价值。

关键词:胆囊癌; 超声造影定量参数; 微小 RNA-145-5p; 微小 RNA-194-5p; 聚合酶链反应

中图法分类号:R446.9;R735.8 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2025)14-1996-06

Diagnosis value of contrast-enhanced ultrasound quantitative parameters combined with serum miR-145-5p and miR-194-5p detection for gallbladder cancer

ZHONG Min, XU Hui, LYU Liang, ZHANG Yujing, MA Ping

The Third Department of Outpatient, the Central Theater Command

General Hospital, Wuhan, Hubei 430075, China

Abstract: Objective To explore the diagnosis value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) quantitative parameters combined with serum miR-145-5p and miR-194-5p detection for the diagnosis of gallbladder cancer (GBC) patients. **Methods** A total of 82 patients with GBC admitted to the Central Theater Command General Hospital from January 2020 to January 2023 were selected as the GBC group, while 73 patients with benign gallbladder lesions admitted to the hospital were selected as the benign lesion group, and 80 healthy volunteers who underwent physical examinations at the hospital during the same period were selected as the control group. Real time quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (qRT-PCR) was used to detect serum miR-145-5p and miR-194-5p levels. Color Doppler ultrasound was used to detect CEUS quantitative parameters (peak time, onset time and enhancement intensity) in patients with benign lesions and GBC. Compare the serum miR-145-5p, miR-194-5p levels among the control group, the benign lesion group and the GBC group, and compare the CEUS quantitative parameters (peak time, onset time and enhancement intensity) between the benign lesion group and the GBC group. Pearson correlation analysis was used to investigate the correlation between serum miR-145-5p, miR-194-5p levels and CEUS quantitative parameters. Using multivariate Logistic regression to analyze the influencing factors of GBC. The diagnostic value of CEUS quantitative

parameters combined with serum miR-145-5p and miR-194-5p in GBC patients was analyzed using receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The levels of serum miR-145-5p and miR-194-5p in the the control group, the benign lesion group and the GBC group were compared, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of serum miR-145-5p and miR-194-5p in the GBC group were significantly lower than those in the benign lesion group and the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of serum miR-145-5p and miR-194-5p in the benign lesion group were lower than those in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of serum miR-145-5p and miR-194-5p in GBC patients were positively correlated with the peak time and onset time of CEUS quantitative parameters ($P<0.05$), and negatively correlated with the enhancement intensity ($P<0.05$). The levels of serum miR-145-5p and miR-194-5p were independent influencing factors for the occurrence of GBC ($P<0.05$). The ROC curve analysis results showed that the peak time, onset time, enhancement intensity, serum miR-145-5p, miR-194-5p and combined diagnosis of GBC patients with CEUS quantitative parameters were 0.708, 0.783, 0.859, 0.802, 0.850 and 0.951 respectively. The AUC of combined diagnosis was significantly larger than that of these indicators diagnosed separately AUC($Z=5.741, P<0.001; Z=4.413, P<0.001; Z=2.968, P=0.003; Z=4.200, P<0.001; Z=3.321, P=0.001$). **Conclusion** The combination of CEUS quantitative parameters and serum miR-145-5p, miR-194-5p detection has high clinical diagnostic value for GBC.

Key words: gallbladder cancer; contrast-enhanced ultrasound quantitative parameter; miR-145-5p; miR-194-5p; polymerase chain reaction

胆囊癌(GBC)是最常见的胆道恶性肿瘤,也是全球第五大消化道恶性肿瘤^[1]。目前,手术切除是GBC患者唯一的根治性治疗方法,T1期患者的5年生存率为90%,然而,由于缺乏特异性症状和体征,大多数GBC患者被确诊时已为晚期,不适合切除^[2]。因此,GBC患者的预后不容乐观。目前,临床上常采用超声造影(CEUS)作为诊断恶性肿瘤的手段,其通过静脉注射微气泡造影剂,可在无电离辐射的情况下非侵入性地评估恶性肿瘤的对比增强模式^[3]。但其易受操作者经验、技术及主观因素影响,且不能较好诊断过大或过小的病灶。因此,临床可联合影像学检查、血清学指标等对恶性肿瘤进行诊断,以提高诊断准确性。微小RNA(miRNA)是一类短的单链非蛋白编码RNA,通过补充mRNA的3'UTR并形成RNA诱导的沉默复合体来阻断基因转录的活性,从而具有治疗疾病基因的潜力^[4]。miRNA能参与癌症发生和发展的各种过程,包括细胞增殖、凋亡、侵袭、转移、血管生成和上皮间质转化^[5]。研究发现,乳腺癌患者血清miR-145-5p水平较低,与癌症分子特征有关,具有作为乳腺癌诊断标志物的潜力^[6]。miR-194-5p在胰腺癌患者血清中下调,是早期肿瘤进展的预测因子^[7]。miR-145-5p、miR-194-5p均可通过调控癌细胞增殖和活力参与GBC进展^[8-9]。但关于二者联合CEUS定量参数对GBC的诊断价值目前鲜有研究。本研究旨在探讨CEUS定量参数联合血清miR-145-5p和miR-194-5p检测对GBC患者诊断的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年1月至2023年1月本

院收治的GBC患者82例作为GBC组,其中男43例,女39例;年龄45~64岁,平均(54.61±8.35)岁;术后病理检查结果显示,TNM分期Ⅰ期39例,Ⅱ期43例。纳入标准:符合《第八版AJCC癌症分期手册:胰腺和肝胆癌》^[10]中GBC患者的临床特征,并经临床病理检查确诊;患者临床资料完整。排除标准:合并其他恶性肿瘤;合并其他重大器官疾病;存在其他胆囊疾病;有胆囊手术史。选取同期本院收治的经术后病理组织检查确诊的胆囊良性病变患者73例作为良性病变组,其中男41例,女32例;年龄44~62岁,平均(53.82±7.33)岁。另选取同期在本院进行体检的健康志愿者80例作为对照组,体检健康,排除胆囊疾病,其中男38例,女42例;年龄43~63岁,平均(54.03±7.56)岁。3组研究对象的性别和年龄比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有研究对象及其家属均充分知情本研究,并自愿签署知情同意书,本研究经本院医学伦理委员会批准(2019-010-37)。

1.2 方法

1.2.1 血清miR-145-5p、miR-194-5p水平检测 所有患者在入院时,健康志愿者在体检时采集清晨空腹静脉血3~5 mL,以3 500 r/min离心10 min取血清待测。采用实时定量反转录聚合酶链反应(qRT-PCR)进行血清miR-145-5p、miR-194-5p水平检测。根据总RNA提取试剂盒(上海烜雅生物科技有限公司)说明书提取总RNA;使用TY-WL8000超微量分光光度计(山东天弘智能科技有限公司)测定RNA水平;严格按照RR064A反转录试剂盒(北京百奥创新

科技有限公司)说明书进行反转录,得到 cDNA;以 U6 为内参,使用聚合酶链反应(PCR)试剂盒(上海通蔚实业有限公司)进行 PCR 扩增(QuantReady K9600 实时荧光定量 PCR 仪,杭州遂真生物技术有限公司),以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算 miR-145-5p、miR-194-5p 的相对表达水平。反应条件:95 ℃ 10 min,95 ℃ 5 s,60 ℃ 1 min,72 ℃ 3 min,40 个循环。qRT-PCR 引物序列见表 1。

表 1 qRT-PCR 引物序列(5'-3')

引物名称	正向引物	反向引物
miR-145-5p	TGTCCAGTTTTCAGGAATC	CTCAACTGGTGTCTGGAGTC
miR-194-5p	ATGGACCTGGGGCCAGCGAAG	TCTGGCCTGGGAGCGTCG
U6	GCCTAAACAGCACTTCGGATATAAT	CGAACGTGTCATTTTCTTCACGG

1.2.2 CEUS 检测 采用 Philips IU22 彩色多普勒超声诊断仪(荷兰飞利浦公司)进行 CEUS 定量参数(达峰时间、始增时间和增强强度)检测,良性病变组和 GBC 组患者空腹,采取平卧位、侧卧位,进行腹部扫描(探头频率 1.5 MHz),将造影剂 Sonovue[注射用六氟化硫(SF₆)微泡,购自意大利 Bracco 公司,每瓶含 SF₆ 气体 59 mg,冻干粉 25 mg]加入 5 mL 生理盐水,震荡混匀后采用团注法经肘部浅静脉一次性注入 2.4 mL 微泡造影剂,注入造影剂后立即推注 5 mL 0.9%氯化钠溶液,注射结束后,固定探头观察胆囊切面、肋间纵切面、横切面。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理及统计分析,呈正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用方差分析,两两比较采用 SNK-*q* 检验;采用 Pearson 相关对 GBC 患者血清 miR-145-5p、miR-194-5p 水平与 CEUS 定量参数的相关性进行分析;采用多因素 Logistic 回归分析 GBC 发生的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 CEUS 定量参数联合血清 miR-145-5p、miR-194-5p 对 GBC 患者的诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组血清 miR-145-5p、miR-194-5p 水平比较 对照组、良性病变组和 GBC 组血清 miR-145-5p、miR-194-5p 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。GBC 组血清 miR-145-5p、miR-194-5p 水平明显低于良性病变组和对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。良性病变组血清 miR-145-5p、miR-194-5p 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.2 良性病变组与 GBC 组 CEUS 定量参数比较 GBC 组的达峰时间、始增时间明显短于良性病变组,增强强度明显高于良性病变组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.3 GBC 患者血清 miR-145-5p、miR-194-5p 水平与

司),以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算 miR-145-5p、miR-194-5p 的相对表达水平。反应条件:95 ℃ 10 min,95 ℃ 5 s,60 ℃ 1 min,72 ℃ 3 min,40 个循环。qRT-PCR 引物序列见表 1。

CEUS 定量参数的相关性 Pearson 相关分析结果显示,GBC 患者的血清 miR-145-5p、miR-194-5p 水平与达峰时间、始增时间均呈正相关($P<0.05$),与增强强度呈负相关($P<0.05$)。见表 4。

表 2 3 组血清 miR-145-5p、miR-194-5p 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-145-5p	miR-194-5p
对照组	80	1.12±0.27	1.08±0.25
良性病变组	73	0.86±0.21 ^a	0.72±0.19 ^a
GBC 组	82	0.62±0.17 ^{ab}	0.53±0.13 ^{ab}
<i>F</i>		104.176	163.920
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与良性病变组比较,^b $P<0.05$ 。

表 3 良性病变组与 GBC 组 CEUS 定量参数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	达峰时间 (s)	始增时间 (s)	增强强度 (dB)
良性病变组	73	28.18±6.29	17.66±4.11	65.63±18.34
GBC 组	82	21.60±5.37 ^a	13.36±3.26 ^a	89.32±22.15 ^a
<i>t</i>		39.478	52.317	77.791
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与良性病变组比较,^a $P<0.05$ 。

表 4 GBC 患者血清 miR-145-5p、miR-194-5p 水平与 CEUS 定量参数的相关性

CEUS 定量参数	miR-145-5p		miR-194-5p	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
始增时间	0.631	<0.001	0.625	<0.001
达峰时间	0.521	0.006	0.576	0.002
增强强度	-0.632	<0.001	-0.603	<0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析 GBC 发生的影响因素 以是否发生 GBC 为因变量(是=1,否=0),以血清 miR-145-5p、miR-194-5p 水平(均为连续变量,原值输入)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,血清 miR-145-5p、miR-194-5p 均为 GBC 发

生的独立影响因素($P<0.05$)。见表 5。

2.5 CEUS 定量参数联合血清 miR-145-5p、miR-194-5p 检测对 GBC 的诊断价值 以 miR-145-5p、miR-194-5p 为检验变量,是否发生 GBC 为状态变量(发生=1,未发生=0),绘制 ROC 曲线,结果显示 CEUS 定量参数达峰时间、始增时间、增强强度、血清

miR-145-5p 及 miR-194-5p 单独诊断 GBC 患者的曲线下面积(AUC)分别为 0.708、0.783、0.859、0.802、0.850,联合诊断的 AUC(0.951)明显大于 5 项指标单独诊断的 AUC($Z=5.741, P<0.001; Z=4.413, P<0.001; Z=2.968, P=0.003; Z=4.200, P<0.001; Z=3.321, P=0.001$)。见表 6、图 1。

表 5 多因素 Logistic 回归分析 GBC 发生的影响因素

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
miR-145-5p	-0.597	0.171	12.223	<0.001	0.550	0.393~0.769
miR-194-5p	-0.506	0.155	10.650	0.001	0.603	0.445~0.817
常数项	-0.592	0.186	10.143	0.001	—	—

注:—为无数据。

表 6 CEUS 定量参数联合血清 miR-145-5p、miR-194-5p 检测对 GBC 的诊断价值

指标	AUC	特异度(%)	灵敏度(%)	cut-off 值	AUC 的 95%CI	约登指数	P
达峰时间	0.708	52.05	82.93	27.09 s	0.630~0.778	0.350	<0.05
始增时间	0.783	63.01	87.80	16.09 s	0.710~0.846	0.508	<0.05
增强强度	0.859	76.71	82.93	70.27 dB	0.794~0.909	0.596	<0.05
miR-145-5p	0.802	56.16	93.90	0.84	0.730~0.861	0.501	<0.05
miR-194-5p	0.850	69.86	89.02	0.64	0.783~0.902	0.589	<0.05
联合诊断	0.951	91.78	81.71	—	0.904~0.979	0.735	<0.05

注:—为无数据。

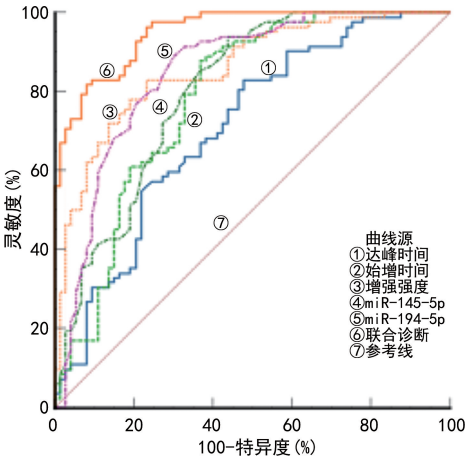


图 1 CEUS 定量参数联合血清 miR-145-5p、miR-194-5p 诊断 GBC 的 ROC 曲线

3 讨论

GBC 是最常见的胆道恶性肿瘤,致死率高,预后极差,由于其症状无特异性且具有高度侵袭性,大多数 GBC 患者都是在晚期才被确诊^[11]。到目前为止,治愈 GBC 的唯一方法是手术切除治疗,然而大多数晚期 GBC 患者不适合手术切除,导致 GBC 患者的平均生存时间较短^[12]。因此,及时诊断 GBC 对于提高患者的生存率具有重要意义。目前,对于 GBC 的筛查和鉴别,常采用血液检测和影像学检查。CEUS 能够更直观地观察肿瘤血管的分布及血流灌注情况,能

够清晰观察胆囊的各种情况,如胆囊壁、囊腔、囊周等,CEUS 几乎不受胆道阻塞的影响^[13]。且 CEUS 定量参数可用于评估肿瘤的良恶性^[14]。本研究发现 GBC 组的 CEUS 定量参数达峰时间、始增时间明显短于良性病变组,增强强度明显高于良性病变组。这一结果说明 CEUS 定量参数达峰时间、始增时间、增强强度能够用于诊断 GBC。此结果也被马艳红等^[15]和徐小园等^[16]的研究结果证实。然而 CEUS 易受主观因素、操作人员技术、仪器配置及分辨率等因素影响,不能较好诊断过大或过小病灶及含气多的部位。因此,开发一种新的标志物与 CEUS 联合以提高对 GBC 的诊断准确性具有重要临床意义。

miRNA 被归类为小型非编码核糖核酸,存在于人类基因组中,在生理和病理条件下,可调控大量 RNA 转录,其异常表达可破坏对细胞正常功能维持和生长至关重要的 RNA 和蛋白质群^[17]。有研究表明,miRNA 表达失调会促进癌细胞的生长、转移和耐药性,与人类癌症发病机制密切相关^[18]。其中 miR-145-5p 被证明与多种恶性肿瘤的发生有关^[19]。GO-EPPERT 等^[8]的研究发现,miR-145-5p 在 GBC 患者中表达下调,且低表达的 miR-145-5p 会导致患者预后不良。另有研究证明 miR-194-5p 过表达能够抑制细胞迁移和侵袭,调控各种癌症进展,可能是一种潜

在的肿瘤抑制因子^[20]。LU 等^[9]通过定量分析发现 miR-194-5p 在 GBC 患者中低表达,能参与调控 GBC 细胞的活力、增殖和侵袭。本研究结果表明,GBC 组血清 miR-145-5p、miR-194-5p 水平明显低于良性病变组和对照组,且良性病变组血清 miR-145-5p、miR-194-5p 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。提示低表达的血清 miR-145-5p、miR-194-5p 预示着 GBC 的发生,有望用于 GBC 的诊断,推测 miR-145-5p、miR-194-5p 可能通过调控癌细胞增殖和迁移从而参与 GBC。

此外,Pearson 相关分析结果显示,GBC 患者的血清 miR-145-5p、miR-194-5p 水平与 CEUS 定量参数达峰时间、始增时间均呈正相关($P < 0.05$),与增强强度呈负相关($P < 0.05$)。说明血清 miR-145-5p、miR-194-5p 水平越低,CEUS 定量参数达峰时间、始增时间越早,增强强度越高,患者 GBC 的发生率越高。提示患者血清 miR-145-5p、miR-194-5p 水平的下调与 GBC 的发生有关,并且 CEUS 定量参数也能反映病情。另外,研究发现血清 miR-145-5p、miR-194-5p 为 GBC 发生的独立影响因素。这一结果再次说明:血清 miR-145-5p、miR-194-5p 水平与患者疾病发生有关,低水平的血清 miR-145-5p、miR-194-5p 预示着患者疾病的发生。被激活的信号转导及转录激活因子 3 (STAT3) 在 GBC 中具有致癌作用,miR-145-5p 能够调控 STAT3 信号通路的过度激活,促进细胞因子或生长因子的释放,激活转录的进行,从而调控细胞的凋亡,导致癌症的发生甚至加速病情恶化^[8,21]。miR-194-5p 能与小核仁 RNA 宿主基因 1 (SNHG1) 竞争性结合,且在 GBC 中低表达,下调的 miR-194-5p 逆转了 SNHG1 沉默对 GBC 细胞活力、增殖、侵袭和上皮间质转化(癌细胞转移的关键过程)的影响,从而调控癌症的发生^[9]。目前,临床常用 C 反应蛋白 (CRP)、糖类抗原 (CA) 199、癌胚抗原 (CEA) 等指标诊断 GBC,但诊断价值有限,且缺乏特异性^[22],CRP、CA199 及 CEA 联合超声诊断 GBC 的 AUC 为 0.860^[23]。本研究进一步采用 ROC 曲线分析 CEUS 定量参数联合血清 miR-145-5p、miR-194-5p 检测对 GBC 患者的诊断价值,结果显示,CEUS 定量参数联合血清 miR-145-5p、miR-194-5p 诊断 GBC 的 AUC 为 0.951,大于单独诊断的 AUC,与既往研究结果一致^[23],进一步表明 CEUS 定量参数联合血清 miR-145-5p、miR-194-5p 对于 GBC 具有一定的临床诊断价值。

综上所述,GBC 患者的血清 miR-145-5p、miR-194-5p 水平下调,且与达峰时间、始增时间呈正相关,与增强强度呈负相关,CEUS 定量参数(达峰时间、始增时间、增强强度)联合血清 miR-145-5p、miR-194-5p

诊断 GBC 具有较高的临床参考价值。但本研究纳入样本较少,研究结果还需加大样本量进一步验证。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7-30.
- [2] ZHENG B H, WANG J W, FAN K, et al. lncRNA RP11-147L13.8 suppresses metastasis and chemo-resistance by modulating the phosphorylation of c-Jun protein in GBC[J]. Mol ther oncolytics, 2021, 23: 124-137.
- [3] BARTOLOTTA T V, TERRANOVA M C, GAGLIARDO C, et al. CEUS LI-RADS: a pictorial review[J]. Insights Imaging, 2020, 11(1): 9-22.
- [4] CHI B J, ZHENG Y, XIE F M, et al. Increased expression of miR-194-5p through the circPVL3/miR-194-5p/SOCS2 axis promotes proliferation and metastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma by activating the PI3K/AKT signaling pathway[J]. Cancer Cell Int, 2022, 22(1): 415.
- [5] TANG W, ZHANG X S, TAN W G, et al. miR-145-5p suppresses breast cancer progression by inhibiting SOX2[J]. J Surg Res, 2019, 236: 278-287.
- [6] GARCÍA-MAGALLANES N, BELTRAN-ONTIVEROS S A, LEAL-LEÓN E A, et al. Underexpression of circulating miR-145-5p and miR-133a-3p are associated with breast cancer and immunohistochemical markers[J]. J Cancer Res Ther, 2020, 16(6): 1223-1228.
- [7] VAN DER SIJDE F, HOMS M Y V, VAN BEKKUM M L, et al. Serum miR-373-3p and miR-194-5p are associated with early tumor progression during FOLFIRINOX treatment in pancreatic cancer patients: a prospective multicenter study[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(20): 10902.
- [8] GOEPPERT B, TRUCKENMUELLER F, ORI A, et al. Profiling of gallbladder carcinoma reveals distinct miRNA profiles and activation of STAT1 by the tumor suppressive miRNA-145-5p[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 4796.
- [9] LU X W, HU K, TAN Q Y, et al. Silencing SNHG1 suppresses viability, proliferation and invasion of gallbladder carcinoma cells via targeting miR-194-5p[J]. Ann Clin Lab Sci, 2022, 52(5): 707-720.
- [10] CHUN Y S, PAWLIK T M, VAUTHEY J N. 8th edition of the AJCC cancer staging manual: pancreas and hepatobiliary cancers[J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(4): 845-847.
- [11] 陈玲, 刘医辉, 董春慧. 胆囊癌临床特点与 USCS 数据的比较分析[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(1): 69-72.
- [12] YANG L, GAO Q X, WU A A, et al. Long noncoding RNA HEGBC promotes tumorigenesis and metastasis of gallbladder cancer via forming a positive feedback loop with IL-11/STAT3 signaling pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 186.
- [13] 毕伟, 刘勇, 么大伟, 等. 彩色多普勒超声联合血清微 RNA-187、微 RNA-143 水平检测在胆 (下转第 2006 页)

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.14.025

恩沃利单抗联合阿帕替尼二线治疗晚期宫颈癌疗效及其
对肿瘤标志物和免疫功能的影响*王晓静,高娜,刘汉举,贾萌萌,高月明,王景春,李少武[△]

河北以岭医院肿瘤科,河北石家庄 050091

摘要:目的 探讨恩沃利单抗联合阿帕替尼二线治疗晚期宫颈癌疗效及对肿瘤标志物、免疫功能的影响。方法 选取 2022 年 1 月至 2024 年 1 月于该院就诊的晚期宫颈癌患者 120 例为研究对象。采用随机数字表法分为对照组、观察组,各 60 例,对照组给予阿帕替尼治疗,观察组给予恩沃利单抗联合阿帕替尼治疗,比较 2 组疗效、肿瘤标志物[癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、鳞状细胞癌相关抗原(SCC-Ag)]、病情相关指标[上皮型钙黏蛋白(E-cad)、骨桥蛋白(OPN)、不规则趋化因子(Fractalkine)、肿瘤特异性生长因子(TSGF)]、免疫功能指标[成熟 T 淋巴细胞(CD3⁺T 淋巴细胞)、诱导性 T 淋巴细胞(CD4⁺T 淋巴细胞)、CD4⁺T 淋巴细胞/抑制性 T 淋巴细胞(CD8⁺T 淋巴细胞)比值]、血清微小 RNA(miR, miR-34a、miR-200a、miR-21)水平及不良反应发生率。结果 观察组总有效率为 91.67%,明显高于对照组的 76.67%,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组与对照组疾病控制率分别为 98.33%、91.67%,2 组疾病控制率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗前,2 组肿瘤标志物、病情相关指标、免疫功能指标、血清 miRNA 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,与对照组比较,观察组 CEA、SCC-Ag、CA125、CYFRA21-1、OPN、TSGF 水平更低,Fractalkine、E-cad、CD4⁺T 淋巴细胞、CD3⁺T 淋巴细胞、CD4⁺T 淋巴细胞/CD8⁺T 淋巴细胞比值、miR-34a 水平更高,miR-200a、miR-21 水平更低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。2 组各项不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 恩沃利单抗联合阿帕替尼二线治疗晚期宫颈癌效果明显,可增强免疫功能,降低肿瘤标志物水平,促进病情康复,有效改善预后,且安全性高。

关键词:宫颈癌; 晚期; 恩沃利单抗; 阿帕替尼; 疗效; 肿瘤标志物; 免疫功能

中图法分类号:R737.33;R967

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)14-2001-06

The efficacy of second-line treatment with Envafolelimab in combination with Apatinib
for advanced cervical cancer and its impact on tumor markers and immune function*

WANG Xiaojing,GAO Na,LIU Hanjiu,JIA Mengmeng,GAO Yueming,

WANG Jingchun,LI Shaowu[△]

Department of Oncology, Hebei Yiling Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050091, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of second-line treatment of advanced cervical cancer with the combination of Envafolelimab and Apatinib, as well as its impact on tumor markers and immune function. **Methods** A total of 120 patients with advanced cervical cancer who visited Hebei Yiling Hospital from January 2022 to January 2024 were selected as the research subjects. Using a random number table method, the patients were divided into control group and observation group, with 60 cases in each group. The control group was treated with Apatinib, while the observation group was treated with a combination of nivolumab and Apatinib. The efficacy, tumor markers [carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 125 (CA125), cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1), squamous cell carcinoma associated antigen (SCC-Ag)], disease-related indicators [serum epithelial cadherin (E-cad), osteopontin (OPN), irregular chemokine (Fractalkine), tumor specific growth factor (TSGF)] and immune function indicators [mature T lymphocytes (CD3⁺T cells), risk of inducing T cells (CD4⁺T cells), CD4⁺T cells/inhibitory T lymphocytes (CD8⁺T cells) ratio], serum microRNAs (miR, miR-34a, miR-200a, miR-21) and the rate of adverse reactions. **Results** The total effective rate of the observation group was 91.67%, which was significantly higher than the control group's 76.67%, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The disease control rates of the observation group and the control group were 98.33% and 91.67% respectively, there was no statistically significant difference in the

* 基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(2023182)。

作者简介:王晓静,女,主治医师,主要从事中医内科方面研究。△ 通信作者,E-mail:lishaowu4685@126.com。