

田春芳,深圳市第七人民医院产科主任,主任医师,硕士研究生导师。近年来任深圳市妇产科专业委员会委员,感染学组副主任委员,围产医学专业委员会委员,妇产科中西医结合专业委员会委员,深圳市抗癌学会常务理事,是《中华现代妇产科学杂志》常务编委、《中南医学科学杂志》编委。汕头大学医学院硕士研究生导师。近年来开展了新技术、新项目 40 余项,主编著作 2 本,发表论文 40 篇。获得国家发明专利 16 项。



田春芳 主任医师

论文点评:妇科肿瘤与妊娠期糖尿病是严重危害妇女的健康主要疾病。本期温展翀等发表的关于 CXCR4 基因多态性与宫颈癌的进展和化疗以及患者生存预后的关系,为建立宫颈癌的预防和治疗大数据提供了有价值资料;何海燕关于不同类型紫杉醇治疗复发性卵巢癌的临床效果,为寻找治疗卵巢癌高效低毒的纳米药物进行了探索;刘新玉关于经阴道三维超声和宫腔镜两者在诊断子宫内膜良恶性病变的价值,以及刘华珍等关于妊娠期糖尿病产妇胎盘脂联素与血清脂联素水平、孕妇胰岛素抵抗和胎儿生长发育的相关性,这些研究为妇产科肿瘤和糖尿病的诊断和治疗提供了有价值的参考资料,值得一读。

## CXC 类趋化因子受体 4 基因多态性对新辅助化疗宫颈癌患者疗效及预后的影响

温展翀<sup>1\*</sup>, 陈 勛<sup>2</sup>, 黄妙玲<sup>2</sup>, 巴音吉力<sup>2</sup>, 徐干如<sup>1</sup>, 田春芳<sup>1</sup>

(1. 深圳市第七人民医院妇产科, 广东 深圳 518081; 2. 中山大学孙逸仙纪念医院妇科肿瘤)

**摘要:** **目的** 探讨 CXCR4 基因多态性对新辅助化疗宫颈癌患者化疗疗效的影响以及与新辅助化疗加广泛子宫切除的宫颈癌患者的预后关系。 **方法** 选取妇科肿瘤专科收治的 62 例 IB2-IIIB 期宫颈癌患者;按照试剂盒说明书的指导蜡块组织提取组织 DNA;PCR 扩增基因组 DNA 片段;直接测序法检测 DNA 片段序列,测序结果采用图像分析软件“Chromas2”进行终点分析。 **结果** 扩增 PCR 产物为 236 bp;62 例样本中,CC 基因型 25 例(40.3%),CT 基因型 37 例(59.7%),TT 基因型 0 例(0.0%)。T 等位基因频率为 2.98%;CXCR4 基因 Ile138Ile 位点没有发现突变纯合子;位点 Ile138Ile 在病人中的基因分布频率与化疗反应无显著的相关性( $P=0.771$ );Ile138Ile 位点 CC 型和 CT 型分布情况在宫颈浸润深度两组中( $P=0.025$ )、淋巴结转移情况两组中( $P=0.031$ )差异有统计学意义,而在化疗效果显示,患者年龄、组织类型、FIGO 分期、肿瘤分化程度、肿瘤大小、脉管浸润、贫血情况各组中差异无统计学意义( $P$  均 $>0.05$ );CXCR4 基因 ATT/ATC (Ile138Ile)位点 CC 型和 CT 型两组患者,三年生存率分别为 86.4%、70.6%。Log-rank 检验结果显示这两个年龄组患者的无病生存率和总生存率差别均无统计学意义。 **结论** CXCR4 基因单核苷酸多态性位点 Ile138Ile 对宫颈癌的进展有影响;CXCR4 基因单核苷酸多态性与新辅助化疗宫颈癌患者的生存预后可能无关。

**关键词:** 趋化因子受体 4; 新辅助化疗; 宫颈癌; 生存预后; 化疗反应

中图分类号:R543 文献标识码:A

## CXCR-4 gene Polymorphism and the Response in Cervical Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy Major

WEN Zhanchong, CHEN Qing, HUANG Miaoling, et al

(Department of Obstetrics and Gynecology, the Seventh People's Hospital of Shenzhen City, Shenzhen, Guangdong 518081, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the influence of CXCR-4 gene polymorphism on the chemotherapeutic response and prognosis of cervical cancer patients who received NACT followed radical surgery. **Methods** 62 patients were enrolled in this study; Samples were recruited from the formalin-fixed, paraffin-embedded surgical specimens. DNA was extracted using the QIAamp DNA FFPE Tissue Kit; PCR of paraffin block genomic DNA; Direct sequence of DNA; All PCR products were further purified for commercial sequencing. **Results** The length of the amplicon is 236bp; The CXCR4 genotype distributions were 25 CC (40.3%), 37CT (59.7%) and 0 TT (0.0%); Most clinicopathologic results failed to show a significant relationship with polymorphism except tumor grade.; The association CXCR4 gene polymorphism and response to chemotherapy; A statistically significant association was not found and favorable treatment with platinum based chemotherapy; The influence of CXCR4 gene polymorphism on survival; CXCR4 polymorphisms were not related to DFS or OS ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** There are associations with CXCR4 polymorphisms and the prognosis of cervical cancer patients; CXCR4 polymorphism has no significant association with the chemotherapeutic response of cervical cancer patients who received with platinum based neoadjuvant chemotherapy.

**Key words:** CXCR-4 gene; Neoadjuvant chemotherapy; Cervical cancer; Prognosis; Response to chemotherapy

宫颈癌是女性生殖器官三大恶性肿瘤之一,并且是导致女性肿瘤相关的死亡的第二因素。目前宫颈癌的治疗方法依据国际妇癌联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分期的不同而有不同的治疗策略,早期宫颈癌(定义为FIGO分期的I B1期和肿瘤 $<4$  cm者)的标准治疗方法为根治性手术切除<sup>[1]</sup>。

局部晚期宫颈癌(locally advanced cervical cancer, LACC),是指具有不良预后因素的高危宫颈癌<sup>[2]</sup>,狭义的局部晚期宫颈癌包括FIGO临床分期标准的IB2-II B期。自从上世纪八十年代开始,新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NACT)开始逐渐应用于LACC。大量研究表明NACT对局部晚期宫颈癌的治疗有积极意义,近期疗效肯定<sup>[3]</sup>。但化疗不敏感的问题仍然尚待解决,部分患者对化疗药物的不敏感,如行NACT治疗将会延误患者进行其它有效的治疗<sup>[4]</sup>。所以,建立有效的方法来评估患者对化疗的反应以达到个体化的治疗十分必要。

近年发现趋化因子受体4(Chemokine receptor 4, CXCR4)与恶性肿瘤浸润和转移的多个环节有关。目前关于CXCR4多态性与肿瘤发生发展及肿瘤预后的研究较少,而在宫颈癌方面,有研究认为<sup>[5]</sup>,分期越晚的宫颈癌CXCR4的表达水平越高,且CXCR4的表达与淋巴结转移有关,但尚未见CX-

CR4基因单核苷酸基因多态性在宫颈癌方面的研究报道,也未见到有关CXCR4基因突变与新辅助化疗宫颈癌患者的疗效及远期预后相关性的报道。

### 1 资料与方法

**1.1 病例资料收集** 筛查2006年2月至2012年2月期间在中山大学附属孙逸仙纪念医院住院的宫颈癌病例,纳入标准如下:1)治疗前病理活检确诊为宫颈癌,FIGO临床分期为I B2-II B期;2)手术前行2~3个疗程的以铂类为基础的新辅助化疗,化疗后行根治性手术治疗;3)详细的临床病理资料;4)足够的蜡块标本。排除标准为:1)入院前已接受过治疗的患者;2)曾患过其他部位恶性肿瘤或同时有两个部位的恶性肿瘤;3)资料不足以评价患者的疗效或者生存预后;4)组织量少而不足以分析患者基因型改变。按上述标准,共纳入62例,中位数年龄45岁(25~65岁)。按组织类型分类,鳞状细胞癌52例,腺癌10例。其中,IB2期23例,II A期24例,II B15例。出院后随访计划:术后2年内每3个月随访一次,接下来的3年内每半年随访一次,5年后每年随访一次。随访内容包括盆腔检查、阴道细胞学检查、肿瘤标志物检查及影像学检查。未返院随访的病人,每半年电话随访一次,记录患者一般身

体情况,外院随访情况,有无复发等。

**1.2 患者的治疗方案及评价** 上述病人治疗前由妇科肿瘤专家行盆腔检查,影像学检查包括盆腔 MRI 或 CT 或妇科 B 超。新辅助化疗方案为顺铂 60 mg/m<sup>2</sup>,紫杉醇 60 mg/m<sup>2</sup> 或 135 mg/m<sup>2</sup>,均采用静脉途径化疗 1~2 个疗程,每个疗程间隔时间为 10 天或 21 天,每疗程结束后 7~10 天评估疗效,评估方法包括体格检查和影像学检查。有效者继续行第 2 个疗程,效果不明显甚至进展者则在第 1 个疗程结束后行广泛全子宫切除加盆腔淋巴结清扫术,部分患者行腹主动脉旁淋巴结切除或活检,术后根据病理采取辅助同期放疗。化疗疗效按照实体肿瘤疗效评价标准(RECIST guideline 1.1 版)<sup>[6]</sup>:完全缓解(CR):肿瘤完全消失;部分缓解(PR):肿瘤体积缩小>30%;疾病稳定或无变化(SD):肿瘤体积缩小<30%或增大<20%;进展(PD):肿瘤体积增大>20%;统计分析以 CR+PR 为有效。根据评价标准,其中 CR6 例,PR35 例,SD20 例,PD1 例。

**1.3 术后病理资料** 分析 62 例患者术后病理资料显示,肿瘤高中分化 34 例,低分化 28 例;肿瘤直径以 4 cm 为界值,直径<4 cm 有 18 例,≥4 cm 有 44 例;肿瘤浸润深度≤1/2 有 22 例,>1/2 有 40 例。脉管浸润阳性 42 例,阴性 20 例。有淋巴结转移 25 例,无淋巴结转移 37 例。见表 1。

**表 1 2CRP+1444C/T PCR 反应体系**

试剂用量	
Nuclease Free water	7 uL
Primer(10 ummol/L)	2 uL
Primer(10 ummol/L)	2 uL
Premix Taq Polymerase	12.5 uL
Template DNA	1.5 uL
Total Volume	25 uL

**1.4 实验方法及步骤**

**1.4.1 蜡块 DNA 提取** 从病理科申请患者的蜡块组织,按照 QIAamp DNA FFPE Tissue Kit 试剂盒(Qiagen Inc.,Hilden,Germany)说明书的指导提取组织 DNA。

**1.4.2 PCR 引物设计** 参考文献[6]设计引物,引物序列为 5'-TCATCTACACAgTCAACCTCTACAgC-3'(前向)和 5'-CAAAGATgAAgTCgggAATAgTCAgC-3'(逆向)。扩增出的 CXCR4 基因目标序列为 236 bp。

**1.4.3 PCR 扩增蜡块基因组 DNA** 采用 Takara 公司的 Premix Tag 酶,反应体系依次加入下列底物:

反应参数为:先 94 °C 预变性 7 min,然后 94 °C 变性 1 min,55 °C 复性 30 s,72 °C 延伸 1 min,共 35 个循环,72 °C 延伸 7 min。PCR 产物 4 °C 短时保存,-20 °C 长期保存。

**1.4.4 琼脂糖凝胶电泳检测 PCR 产物** 称取琼脂糖 6g 加入 0.5×TAE 30 mL 混匀,微波炉加热溶解直至琼脂糖溶解透明,待胶温度下降至约 60°C 左右将其倒于制胶板中,插入梳子待其凝固即用。取 PCR 产物 5 uL,加 10×Loading Buffer 0.5 uL 和 SYBR safe DNA Gel Stain 工作液 0.5 uL,点样于 2% 的琼脂糖凝胶的加样孔中,100V 电压,常温电泳 30 分钟。紫外光透射仪加 filter 滤光器下观察图像,使用凝胶成像系统成像。

**1.4.5 PCR 产物序列测定** 经琼脂糖凝胶电泳检测 PCR 成功的产物交广州艾基生物技术有限公司测序服务部(ABI 3730xl 激光荧光测序仪)测序。所得数据以图像分析软件“Chromas2”进行终点分析,通过检测不同等位基因所标示的荧光强度,判断各待测样本基因分型为野生纯合子、突变纯合子还是杂合子。

**1.5 统计学方法** ①本文所有统计学分析均采用 SPSS20.0 统计软件分析。②单核苷酸基因多态性与临床病理参数关系的分析采用 Pearson X<sup>2</sup> 检验或 Fisher 精确检验法。③无病生存时间(DFS)为从明确诊断到复发、死亡或者最后一次随访的时间。总生存时间(OS)为从明确诊断到无论任何原因死亡的时间。生存结局用 Kaplan-Meier 生存曲线估计,生存曲线的差异分析采用 Log-rank 检验。④多因素生存分析采用 Cox 比例风险回归模型。以上所有的统计学分析均以 P≤0.05 为界值。

**2 结 果**

**2.1 入组情况** 在随访期间,4 例失访。在对有随访资料的病例样本进行 DNA 提取实验后,其中 3 例样本因组织量不足提取失败。

**2.2 PCR 扩增结果** 扩增 PCR 产物为 236 bp,序列为:TCATCTACACAGTCAACCTCTACAGCCAAAGATGAAGTCGGGAATAGTCAGCTCATCTACACAGTCAACCTCTACAGCAGTGTCTCTATCCTGGCCTTCATCAGTCTGGACCGCTACCTGGCCATCGTCCACGCCACCAACAGTCAGAGGCCAAGGAAGCTGTTGGCTGAAAAGGTGGTCTATGTTGGCGTCTGGATCCCTGCCCTCCTGCTGACTATTCCCGACTTCATCTTTG。

经琼脂糖凝胶电泳后在紫外线成像系统得到图片如图 1。

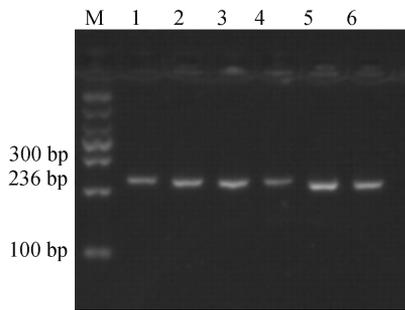


图 1 CXCR4 基因的 PCR 产物的电泳图 M: 为 Mark, 1~6: 为目的基因

2.3 基因测序结果 CC 基因型 25 例(40.3%), CT 基因型 37 例(59.7%), TT 基因型 0 例。T 等位基因频率为 2.98%。图像分析软件“Chromas2”终点分析结果如图 2。

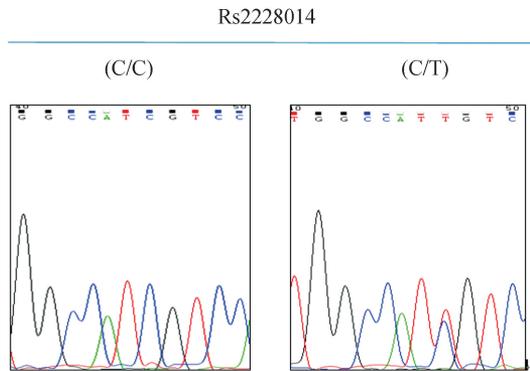


图 2 CXCR4 基因 ATT/ATC (Ile138Ile) 位点测序图 其中图 C/C 为野生型纯合子;图 C/T 为杂合子,显示 T 和 C 碱基两种峰

2.4 基因分布频率与患者化疗效果、临床病理特征的关系 62 例宫颈癌患者 CXCR4 基因 ATT/ATC (Ile138Ile)位点分布情况与患者化疗效果、临床病理特征的关系结果见表 2。

从表 2 可知,Ile138Ile 位点 CC 型和 CT 型分布情况在宫颈浸润深度两组中( $P=0.025$ )、淋巴结转移情况两组中( $P=0.031$ )差异有统计学意义,而在化疗效果、患者年龄、组织类型、FIGO 分期、肿瘤分化程度、肿瘤大小、脉管浸润、贫血情况各组中差异无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。

2.5 生存预后分析 在随访期间,62 例宫颈癌

表 2 62 例宫颈癌患者 CXCR4 基因 ATT/ATC (Ile138Ile)位点分布情况与患者化疗效果、临床病理特征的关系

	例数	Ile138Ile 位点多态性 (%)		
		CC	CT	P
中位年龄				0.960
≤45 岁	32	13	19	
>45 岁	30	12	18	
病理类型				0.281
鳞癌	52	23	29	
其它类型	10	2	8	
FIGO 分期				0.916
IB2	23	10	13	
IIA	24	9	15	
IIB	15	6	9	
肿瘤分化				0.712
高中分化	34	13	21	
低分化	28	12	16	
肿瘤大小				0.32
<4 cm	18	9	9	
≥4 cm	44	16	28	
肌层浸润				0.025
≤1/2	22	13	9	
>1/2	40	12	28	
脉管浸润				0.971
Yes	42	17	25	
No	20	8	12	
淋巴结转移				0.031
Yes	25	6	19	
No	37	19	18	
贫血				0.719
有(Hb<110 g/L)	24	9	15	
无(Hb ≥110 g/L)	38	16	22	
化疗效果				0.664*
CR	6	2	4	
PR	35	14	21	
SD	20	8	12	
PD	1	1	0	
化疗效果(合并)				0.771
CR+PR	41	16	25	
SD+PD	21	9	12	

其中\*:结果来自 Kruskal-Wallis 检验

患者中有 15 例出现宫颈癌复发,15 例复发中有 12 例死亡。总体无病生存率为 75.8%(47/62),总生存率 80.6%(50/62)。62 例患者三年无病生存率 76.8%(43/56),三年总生存率为 73.2%(41/56)。总随访时间介于 7~73 个月;死亡者生存时间介于 7~31 个月,死亡者中位生存时间为 18 个月。结合生存曲线(图 3)可以看出,患者在最初两年内生存曲线下降最快,随访期内复发的患者均发生在术后两年内,也就是说患者在术后两年内复发、死亡率较高。

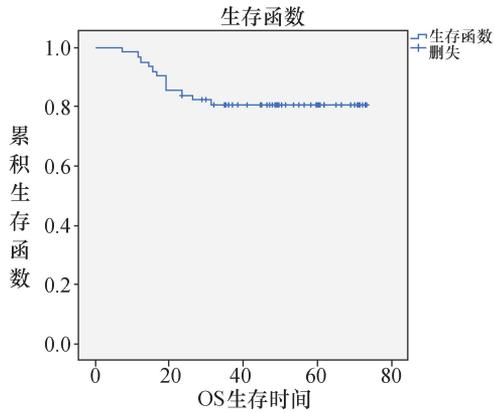


图 3 62 例宫颈癌患者的生存曲线

用 Kaplan-Meier 单因素生存分析计算宫颈癌患者 CXCR4 基因 ATT/ATC (Ile138Ile) 位点基因型分布情况、化疗效果、临床病理参数的各个分组的生存率并绘制成图,并用 log-rank 检验分别分析患者无病生存率、总生存率差别有无统计学意义(表 3)。

由上可知,Kaplan-Meier 单因素生存分析和 log-rank 检验表明:淋巴结转移情况是影响宫颈癌患者生存的预后相关因素 ( $P=0.049$ )。

综上,单因素生存分析表明,淋巴结转移是影响患者生存预后的因素 ( $P=0.049$ ) 见表 3、图 4。CXCR4 基因 ATT/ATC 位点基因型分布频率与患者生存预后无统计学相关,见表 1。在多因素的分析中,未能得出有统计学意义的结果。

### 3 讨 论

#### 3.1 CXCR4 基因单核苷酸多态性对肿瘤的影响

近年来越来越多的研究发现趋化因子及其受体在恶性肿瘤的增殖转移中发挥重要作用,一方面,趋化因子可抑制肿瘤细胞凋亡、促进细胞外基质降解,从而达到促进肿瘤生长和转移的效应<sup>[7,8]</sup>;另一方面,趋化因子及其受体共同作用可趋化肿瘤细胞定向迁移,协助肿瘤细胞粘附至内皮细胞、穿透血管内皮,并在促进血管、淋巴管形成和肿瘤逃逸等方面均起着帮助作用<sup>[9-10]</sup>。自 2001 年 Muller,等<sup>[11]</sup>首先报道人乳腺癌细胞系和组织中高表达 CXCR4 以来,目前已发现 CXCR4 至少在 23 种不同的恶性肿瘤中表达,并与这些疾病的区域淋巴结转移高度相关。

在基因多态性 (SNP) 方面, Lee, 等<sup>[12]</sup> 研究显示,携带 CXCR4 突变基因 T 会导致非小细胞肺癌的易感,携带 TT 基因型的非小细胞肺癌病人与其它

表 3 62 例宫颈癌患者的单因素 (log-rank) 生存分析

	Univariate Survival Analysis			
	DFS at 3year (%)	P+	OS at 3year (%)	P++
中位年龄		0.108	0.176	
≤45 岁	82.2	86.2		
>45 岁	63.0	66.7		
病理类型		0.610	0.982	
鳞癌	74.5	78.7		
其它类型	66.7	66.7		
FIGO 分期		0.500	0.366	
IB2	70.0	75.0		
IIA	68.2	68.2		
IIB	85.7	92.9		
肿瘤分化		0.738	0.810	
高中分化	71.0	77.4		
低分化	76.0	76.0		
肿瘤大小		0.712	0.304	
<4 cm	75.0	87.5		
≥4 cm	72.5	72.5		
肌层浸润		0.372	0.141	
≤1/2	78.9	89.5		
>1/2	70.3	70.3		
脉管浸润		0.569	0.205	
Yes	71.1	73.7		
No	77.8	83.3		
淋巴结转移		0.085	0.049	
Yes	60.9	65.2		
No	81.8	84.8		
贫血		0.853	0.370	
有 (Hb <110 g/L)	75.0	78.1		
无 (Hb ≥110 g/L)	71.9	75.0		
化疗效果		0.934	0.593	
CR	83.3	83.3		
PR	71.9	78.1		
SD	72.2	72.2		
PD	100		100.0	
化疗效果(合并)		0.972	0.495	
CR+PR	78.9	73.7		
SD+PD	72.2	72.2		
Ile138Ile 位点多态性		0.478		0.232
CC	77.3	86.4		
CT	70.6	70.6		

P+:P 来自无病生存率 log-rank 检验;P++:P 来自总生存率 log-rank 检验

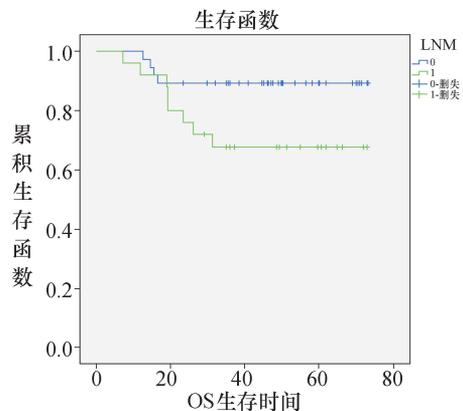


图 4 62 例宫颈癌患者淋巴结转移情况的生存曲线

基因型病人相比分期较晚,且生存预后较差。Teng,等<sup>[13]</sup>研究表明,口腔癌病人携带 CXCR4 突变基因 T 分别与分期较晚和淋巴转移相关。然而,有其它研究<sup>[12,14]</sup>未能得出 CXCR4 多态性与肿瘤预后相关的结论。

### 3.2 CXCR4 基因单核苷酸多态性与宫颈癌预后的关系

研究显示<sup>[14-15]</sup>,CXCR4 在宫颈癌组织中的表达明显高于在正常宫颈组织中的表达,分期越晚的宫颈癌 CXCR4 蛋白的表达水平越高,提示 CXCR4 在宫颈癌的发生发展中起着重要作用。另外,CXCR4 的表达还与宫颈癌细胞淋巴结转移密切相关。Yang,等<sup>[16]</sup>研究发现高表达 CXCR4 的宫颈腺癌患者比弱表达或不表达 CXCR4 的宫颈腺癌患者更容易发生盆腔淋巴结转移,故 CXCR4 还可能提示宫颈癌淋巴结转移的潜能。Kodaman,等<sup>[17]</sup>也得出类似的研究结论,并认为 CXCR4 是盆腔淋巴结转移的独立影响因素。本研究在生存预后分析中发现,根据单因素生存分析表明,淋巴结转移是影响患者生存预后的因素( $P=0.049$ ),提示 CXCR4 可能在宫颈癌的淋巴结转移中发挥着重要作用。

### 3.3 CXCR4 基因单核苷酸多态性与化疗反应的关系

肿瘤组织的耐药性是肿瘤化疗的主要难题之一,其中一个重要机制就是肿瘤细胞对低氧状态的耐受<sup>[18-19]</sup>。研究显示:肿瘤内缺氧可通过 CXCR4 增加肿瘤细胞的侵袭、迁移和附着力。在女性生殖系统恶性肿瘤中,CXCR4 对化疗反应的影响尚不明了。在 CXCR4 蛋白表达的研究中,Nakai,et al<sup>[20]</sup>发现高表达 CXCR4 蛋白的病例有更好的化疗效果。在本实验研究中发现 CXCR4 基因的多态性位点的分布频率与行以铂类为基础的新辅助化疗患者的化疗反应之间不存在显著的统计学关系。

尽管本研究尽力做到实验研究应有的完整性,但是本文仍有几点不足之处,首先,由于本实验为回顾性研究,所有的临床数据均为回顾性资料,尽管近最大努力保证了临床数据的完整性。但是难免存在病例失访及部分数据无法收集而产生的数据不全。第二,样本量较少,检验效能不高,得出假阴性的可能性较大,故实验结果的解读应谨慎。

据文献回顾可知,本研究第一次在行新辅助化疗的宫颈癌患者中研究了 CXCR4 基因多态性对患者生存预后影响;第一次在宫颈癌病例中探讨了 CXCR4 基因多态性与新辅助化疗的疗效关系;全面地探讨了 CXCR4 基因多态性与局部晚期宫颈癌患者的无病生存率、总生存率和临床参数的关系,使本

实验的结果结论更加具有说服力。

#### 参考文献:

- [1] Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2009, 105(2): 103-104.
- [2] Katsaros D, Gribaudo S. The proper use of multimodality treatment in locally advanced cervical cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 121(2): 422-423, 422.
- [3] Rydzewska L, Tierney J, Vale C L, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 12: D7406.
- [4] Gonzalez-Martin A, Gonzalez-Cortijo L, Carballo N, et al. The current role of neoadjuvant chemotherapy in the management of cervical carcinoma [J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 110(3 Suppl 2): S36-S40.
- [5] Hashimoto K, Ikeda Y, Korenaga D, et al. The impact of preoperative serum C-reactive protein on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 2005, 103: 1856-64.
- [6] Eisenhauer E A, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours; revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.
- [7] América Martínez-Calleja, Irma Quiróz-Vargas, et al. Haplotypes in the CRP Gene Associated with Increased BMI and Levels of CRP in Subjects with Type 2 Diabetes or Obesity from Southwestern Mexico. *Experimental Diabetes Research*, 2012, 8, 7.
- [8] Jaqdev SP, Gregory W, Vasudev NS, et al. Improving the accuracy of pre-operative survival prediction in renal cell carcinoma with C-reactive protein. *Br J Cancer*, 2010, 103: 1649-56.
- [9] Motoyama S, Miura M, Hinai Y, et al. CRP genetic polymorphism is associated with lymph node metastasis in thoracic esophageal squamous cell cancer. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16: 2479-85.
- [10] Björge T, Stocks T, Lukanova A, et al. Metabolic Syndrome and Endometrial Carcinoma [J]. *Am J Epidemiol*, 2010, 171(8): 892-899.
- [11] Matsushashi N, Saio M, Matsuo A, et al. p53 dependence and apoptosis in response to FP treatment with p53-transfected colon cancer cell lines by use of thin layer collagen gel [J]. *Oncol Rep*, 2004, 12(2): 357-361.
- [12] Arem H, Park Y, Pelsler C, et al. Prediagnosis Body Mass Index, Physical Activity, and Mortality in Endometrial Cancer Patients [J]. *J Natl Cancer Inst*. 2013; 105(5): 342-349.

(下转第 250 页)

白蛋白组患者与脂质体组的各种严重毒副反应发生率间差异均无统计学意义。这一结果提示,采用白蛋白结合 PTX+奈达铂治疗复发性卵巢癌患者并不会增加毒副反应。

对两组患者进行远期随访发现,白蛋白组患者第 1 年、2 年生存率与脂质体组间差异无统计学意义;白蛋白组的 3 年生存显著高于脂质体组。白蛋白组的 3 年中位生存时间显著长于脂质体组。

本研究结果表明:白蛋白结合 PTX 加用奈达铂治疗复发性卵巢癌患者的效果优于 PTX 脂质体加用奈达铂,且不会增加毒副反应。

#### 参考文献:

- [1] 龚巍巍,罗胜兰,胡如英,等.2005—2010 年浙江省女性乳腺癌、宫颈癌与卵巢癌生存率分析[J].中华预防医学杂志,2014,48(5):366-369.
- [2] 刘云军,何志江,黄毅超,等.单周紫杉醇化疗方案在晚期卵巢癌的临床应用[J].中华全科医学,2013,11(8):1231-1232.
- [3] 高玉涛,吴令英,张伟,等.三磷酸腺苷-肿瘤体外药敏试验指导复发性卵巢上皮性癌化疗的前瞻性研究[J].中华妇产科杂志,2013,48(5):358-363.
- [4] 马志华,吕东昊.子宫内位症相关卵巢癌的临床诊治进展[J].中华妇幼临床医学杂志(电子版),2013,9(6):828-832.
- [5] 崔欢.腹腔热灌注化疗治疗卵巢癌研究进展[J].中华实用诊断与治疗杂志,2013,27(8):729-730.
- [6] 饶明月,吴敬波,林盛,等.深部热疗联合化疗治疗晚期

卵巢癌近期疗效临床观察[J].中华临床医师杂志(电子版),2014,11(11):1997-2001.

- [7] 苏薇,张晟,李春艳,等.紫杉醇脂质体和多西紫杉醇在乳腺癌新辅助化疗中的应用效果及安全性[J].中华肿瘤杂志,2015,5(5):379-382.
- [8] 杨丽萍,侯俊德,段爱红,等.肿瘤干细胞标志物 CD133 和 CD117 在卵巢癌中的表达及意义[J].现代仪器与医疗,2014,20(5):8-10.
- [9] 崔颖,周丹,马琳琳等.多西他赛联合奈达铂治疗老年妇女复发性上皮性卵巢癌的临床研究[J].中华老年医学杂志,2013,32(8):836-839.
- [10] 罗居东,卢绪菁,周希法等.白蛋白结合型紫杉醇治疗复治晚期非小细胞肺癌的临床观察[J].中华肿瘤防治杂志,2014,21(23):1911-1913.
- [11] Schreiber L, Raanan C, Amsterdam A, et al. CD24 and Nanog identify stem cells signature of ovarian epithelium and cysts that may develop to ovarian cancer[J]. Acta Histochemica: Zeitschrift fur Histologische Topochemie, 2014, 116(2):399-406.
- [12] 刘培延,孙蔚莉,刘德林,等.白蛋白结合型紫杉醇治疗晚期乳腺癌的疗效和安全性[J].中华临床医师杂志(电子版),2013,3(3):1077-1080.
- [13] 杨丽萍,侯俊德,段爱红,等.肿瘤干细胞标志物 CD133 和 CD117 在卵巢癌中的表达及意义[J].现代仪器与医疗,2014,5(5):8-10.
- [14] 魏志方,毕丽丽,鲍春媛,等.转铁蛋白修饰共载紫杉醇和人参皂苷 Rg3 脂质体制备及其靶向性研究[J].中华肿瘤防治杂志,2014,21(16):1227-1231.

(本文编辑:秦旭平)

(上接第 246 页)

- [13] Boon WC, Chow JD, Simpson ER. The multiple roles of estrogens and the enzyme aromatase. [J] Prog Brain Res. 2010; 181: 209 - 232.
- [14] Slattery ML, Curtin K, Poole EM, et al. Genetic variation in C-reactive protein in relation to colon and rectal cancer risk and survival. Int J Cancer, 2011, 128: 2726-34.
- [15] Sekar MD, Martin G, Ramachandran S, et al. Contribution of Clinical Correlates and 13 C-reactive protein gene polymorphisms to interindividual variability in serum C-reactive protein level. Circulation, 2006, 113: 1415-23.
- [16] Dossus L, Rinaldi S, Becker S, et al. Obesity, inflammatory markers, and endometrial cancer risk: a prospective case-

control study. Endocr Relat Cancer, 2010, 17: 1007-1019.

- [17] Xue F, Michels KB. Diabetes, metabolic syndrome, and breast cancer: a review of the current evidence [J]. Am J Clin Nutr, 2007, 86 (Suppl 3): S823-S835.
- [18] Pisani P. Hyper-insulinaemia and cancer, meta-analyses of epidemiological studies. [J] Arch Physiol Biochem. 2008, 114 (1): 63-70.
- [19] Shrive AK, Cheetham GM, Holden D, et al. Three dimensional structure of human C-reactive protein. Nat Struct Biol, 1996, 3: 346-354.
- [20] Howard D, Julie E. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. BMJ, 2003, 290: 2945-2949.

(本文编辑:秦旭平)