

OCT-1、ABCB1 mRNA 水平对慢性髓细胞性白血病伊马替尼治疗的临床意义

程艳红 江潇潇 徐修才

摘要 目的 探讨药物转运蛋白人类有机阳离子转运蛋白1(OCT-1)和三磷酸腺苷结合盒蛋白B亚家族成员1(ABCB1)在慢性髓细胞性白血病(CML)中的mRNA表达水平及其对伊马替尼(IM)疗效评价的意义。方法 对诊断并服用IM治疗的97例CML慢性期患者,利用实时荧光定量聚合酶链反应法(qRT-PCR)检测其骨髓细胞中OCT-1、ABCB1 mRNA的表达水平,探讨两种基因的表达量与CML患者疗效以及2年总生存率(OS)的关系。根据BCR/ABL融合基因水平将患者分为最佳反应组($n=46$)、警告组($n=23$)和治疗失败组($n=28$);同时根据用药情况监测患者初诊时(第1天)、用药1个月(30 d)的BCR/ABL融合基因水平和ABCB1 mRNA表达量,对CML患者的疗效进行早期预测。结果 最佳反应组OCT-1 mRNA表达水平高于警告组和治疗失败组($P<0.01$),警告组和治疗失败组ABCB1 mRNA表达水平高于最佳反应组($P<0.01$)。97例随访CML患者的2年OS为86.96%,最佳反应组(91.05%)、警告组(85.91%)和治疗失败组(80.63%)间的2年OS差异无统计学意义($P=0.49$)。OCT-1 mRNA高表达组(90.41%)和低表达组(81.87%)以及ABCB1 mRNA高表达组(86.70%)和低表达组(93.13%)的2年OS差异无统计学意义($P=0.28, 0.35$)。通过监测患者第1天诊断和服药30 d的ABCB1 mRNA表达水平的倍数变化和BCR/ABL融合基因水平,显示ABCB1 mRNA高倍数上升的患者(≥ 2.5 , $n=21$)未能实现主要分子学反应($BCR/ABL^{IS} \leq 0.1\%$, $P=0.002$)。同时,在第1天($P=0.423$)或第30天($P=0.160$)ABCB1 mRNA高表达组和低表达组的BCR/ABL^{IS}百分比差异无统计学意义。结论 IM治疗CML患者的OCT-1、ABCB1 mRNA表达水平在疾病不同状态间存在差异,但对CML患者的2年OS没有影响。同时,早期监测ABCB1 mRNA表达水平倍数的变化为鉴定可能对IM反应不佳的患者提供了一种新的预后生物标志物。**关键词** 慢性髓细胞性白血病;伊马替尼;OCT-1;ABCB1
中图分类号 R 446.11
文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2018)05-0764-06
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.05.021

2017-12-12 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81171605)

作者单位: 安徽医科大学附属省立医院中心实验室, 合肥 230001

作者简介: 程艳红,女,硕士研究生;

徐修才,男,副教授,副主任医师,硕士生导师,责任作者,

E-mail: xuxiucui1972@163.com

慢性髓细胞性白血病(chronic myeloid leukemia, CML)是一种起源于多能干细胞的髓系增殖性肿瘤,BCR-ABL融合基因是该病的特征性改变,融合蛋白具有高酪氨酸激酶活性。伊马替尼(imatinib, IM)是一种有效的酪氨酸酶抑制剂,目前作为一线治疗方案,但是临床上有15%的CML患者表现出耐药^[1]。尽管临床上最常见的耐药机制是BCR-ABL激酶结构域的突变、异常扩增或过表达。但有研究^[2]表明,药物转运蛋白,特别是人类有机阳离子转运蛋白1(human organic cation transporter, OCT-1)和三磷酸腺苷结合盒蛋白B亚家族成员1(ATP-binding cassette sub-family B member 1, ABCB1)对于酪氨酸激酶在细胞内的浓度以及对于早期耐药具有关键性作用。许多研究^[3-4]涉及OCT-1和ABCB1在体外对IM早期耐药过表达,但到目前为止,外源转运蛋白在体内IM耐药中的作用几乎没有研究。

有研究^[5-6]证明BCR-ABL激酶的抑制程度与患者服用IM的疗效有关。而进入并且保留在白血病细胞中IM的量影响BCR-ABL激酶抑制的程度。影响细胞内药物浓度的因素有很多,包括吸收、分布、代谢、排泄等。此外,还与泵入或泵出细胞内外的基因(ABCB1和OCT-1)有关。因此,该研究探讨了这两个基因的表达水平与CML患者IM治疗耐药的关系。此外,当细胞内的药物泵出大于泵入时会导致细胞内药物浓度降低以及削弱BCR-ABL激酶的抑制程度。由于在治疗的第1个月的激酶抑制水平预示着患者对IM的反应,推测在IM治疗的第1个月内ABCB1 mRNA水平明显升高的CML患者更有可能发展为IM耐药,从对接受IM治疗的CML患者的疗效进行评估,并将其与后期的治疗疗效相关联。该研究通过监测IM治疗第1个月内的ABCB1 mRNA表达,以此作为评估CML患者最可能发生IM耐药性风险的手段。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取安徽医科大学附属省立医院血液科2015年6月~2017年6月收治的97例新确

诊的慢性期 CML 患者,所有患者经临床表现、骨髓涂片和活检、BCR-ABL 融合基因或 Ph 染色体诊断确诊。男 63 例,女 34 例,年龄 9~75 岁,中位年龄 41 岁。随访时间 1~24 个月,中位随访时间 24 个月。试验中涉及到的内容均经本院医学伦理学委员会批准,并且与患者签署知情同意书。

1.2 治疗方案 根据 TIDEL II 规定^[7],分别在患者接受 IM 治疗开始前 1 天以及在接受 IM 治疗后的 30 d 采集外周血。分析患者耐药性风险与 ABCB1 mRNA 表达水平的关系。同时,在治疗的前 3 个月复查 1 次骨髓细胞形态学和染色体核型,以及通过 RT-PCR 检测 BCR-ABL1P210 转录本表达;3 个月以后每 3~6 个月复查上述指标。

1.3 疗效判定标准 参照中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南(2013 年版^[8]),最佳反应组:治疗后 12 个月 BCR/ABL^{IS} ≤ 0.1%,警告组:12 个月 BCR/ABL^{IS} 0.1%~1%。治疗失败组:12 个月 BCR/ABL^{IS} > 1%。总生存率(overall survival, OS):从 IM 治疗开始至死亡或末次随访的时间。

1.4 总 RNA 的提取 采集患者骨髓 1~2 ml,ED-TA 抗凝后,用 Ficoll 淋巴细胞分离液分离出单个核细胞,用 TRIzol 提取试剂盒(美国 Invitrogen 公司)提取总的 RNA。采用分光光度计检测 RNA 浓度,测得患者吸光度(optical density, OD)值,OD₂₆₀/OD₂₈₀ 在 1.8~2.0 符合检测要求标准。

1.5 实时荧光定量 PCR 分析 PCR 反应采用两步法,PrimeScript 逆转录试剂盒、SYBR® Premix Ex Taq 荧光定量 PCR 试剂盒购自日本 TaKaRa 公司。根据 PrimeScript 逆转录试剂盒说明书进行总 cDNA 合成。逆转录反应条件:37℃、15 min、85℃、5 s、4℃ 保温,在 Gene Amp PCR System 9700 上进行。应用 Applied Biosystems 7500 型荧光定量 PCR 仪进行 PCR 反应,扩增条件:95℃、30 s、95℃、5 s、60℃、30 s,共 40 个循环。以 GAPDH 基因作为内参,每个基因做 2 个复孔,取平均值,通过 2^{-ΔCt} 表示各基因的 mRNA 表达水平。具体引物序列见表 1。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析,符合正态分布的数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料组间比较采用 *t* 检验分析,OS 采用 Kaplan-Meier 方法进行分析,生存率采用 Log-Rank 法检验, *P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的一般情况 治疗最佳反应组 46 例

表 1 各引物序列

基因	引物序列(5'-3')	扩增片段(bp)
GAPDH	F: GGAGCGAGATCCCTCCAAAAT	197
	R: GGCTGTTGTCATACTTCTCATGG	
OCT4	F: CCTGCCTCGTCATGATTTT	136
	R: ACGAATGTGGGGTACAGCTC	
ABCB1	F: AGACATGACCAGGTATGCCTAT	158
	R: AGCCTATCTCCTGTCGCATTA	

(47.42%),警告组 23 例(23.71%),治疗失败组 28 例(28.87%)。97 例 CML 患者 2 年 OS 为 86.96%。见表 2。

表 2 97 例 CML 患者的临床和分子学反应特征[n(%)]

临床参数	<i>n</i>	最佳反应组	警告组	治疗失败组
年龄(岁)				
<20	9	4(44.44)	4(44.44)	1(11.11)
20~50	66	33(50.00)	14(21.21)	19(28.79)
>51	22	9(40.91)	5(22.73)	8(36.36)
性别				
男	63	32(50.79)	16(25.40)	15(23.82)
女	34	14(41.18)	7(20.59)	13(38.24)

2.2 OCT4、ABCB1 mRNA 表达水平与 IM 治疗 CML 患者的分子学反应关系 根据 CML 患者的治疗疗效,将患者分为两组,其中警告组(*n* = 23)和治疗失败组(*n* = 28)为一组,最佳反应组(*n* = 46)为另一组。分别对两组的 OCT4、ABCB1 mRNA 表达水平进行分析,结果显示最佳反应组患者的 OCT4 mRNA 高表达,差异有统计学意义(*P* < 0.01),而在警告组和治疗失败组中 ABCB1 mRNA 高表达,差异有统计学意义(*P* < 0.01)。见图 1。

2.3 BCR/ABL 融合基因分子反应水平以及 OCT4、ABCB1 mRNA 表达水平与总生存率 OS 之间的关系 本研究随访了 97 例 CML 患者,随访时间为 2 年。如图 2A 所示,2 年 OS 为 86.96%。而 BCR/ABL 融合基因分子反应应答最佳反应组、警告组和治疗失败组的 2 年 OS 分别为 91.05%、85.91%、80.63%,三组间差异无统计学意义(*P* = 0.487 9),见图 2B; OCT4 mRNA 高表达组(90.41%)与 OCT4 mRNA 低表达组(81.87%)的 2 年 OS 差异无统计学意义(*P* = 0.280 8),见图 2C; ABCB1 mRNA 高表达组(86.70%)与 ABCB1 mRNA 低表达组(93.13%)的 2 年 OS 差异无统计学意义(*P* = 0.349 9),见图 2D。表明 IM 治疗所获得的分子学反应以及转运蛋白(OCT4、ABCB1)与 2 年 OS

之间无明显联系。

2.4 监测 CML 患者 ABCB1 mRNA 表达水平的倍数变化对 IM 治疗的反应 在本研究中,根据 BCR/ABL 转录水平对 41 例 CML 患者进行分组。通过比较 ABCB1 mRNA 在诊断第 1 天与服用 IM 30 d 后的表达,并将其表示为倍数变化。结果表明,在 IM 治疗的 CML 患者中 2 年未达到最佳反应的患

者,其治疗第 30 天的 ABCB1 mRNA 的表达显著增加。同时,最佳反应组与未达到最佳反应组(警告组和治疗失败组)的 ABCB1 mRNA 表达水平的倍数变化差异有统计学意义($P=0.002$),见图 3。

2.5 ABCB1 mRNA 表达量的倍数的增加与 BCR/ABL^{IS}水平的关系 通过比较 ABCB1 mRNA 高表达组与低表达组的 BCR/ABL^{IS} 的百分比,结果显示

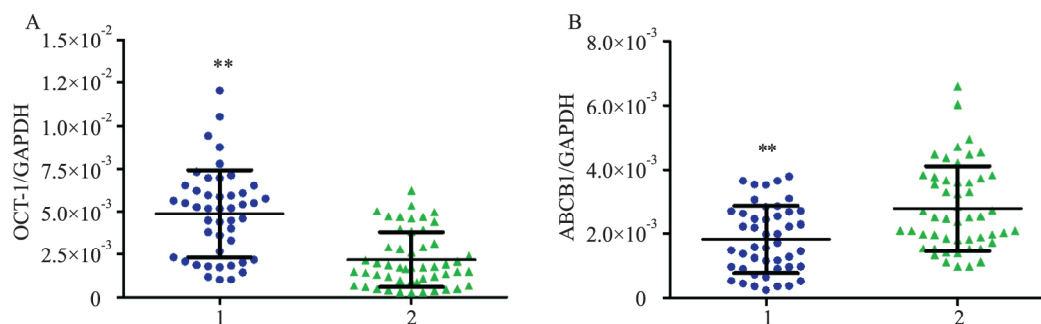


图1 CML 患者 IM 治疗疗效与 OCT-1、ABCB1 mRNA 表达水平的关系

A: OCT-1; B: ABCB1; 1: 最佳反应组($n=46$); 2: 警告组和治疗失败组($n=51$); 与警告组和治疗失败组比较: ** $P < 0.01$

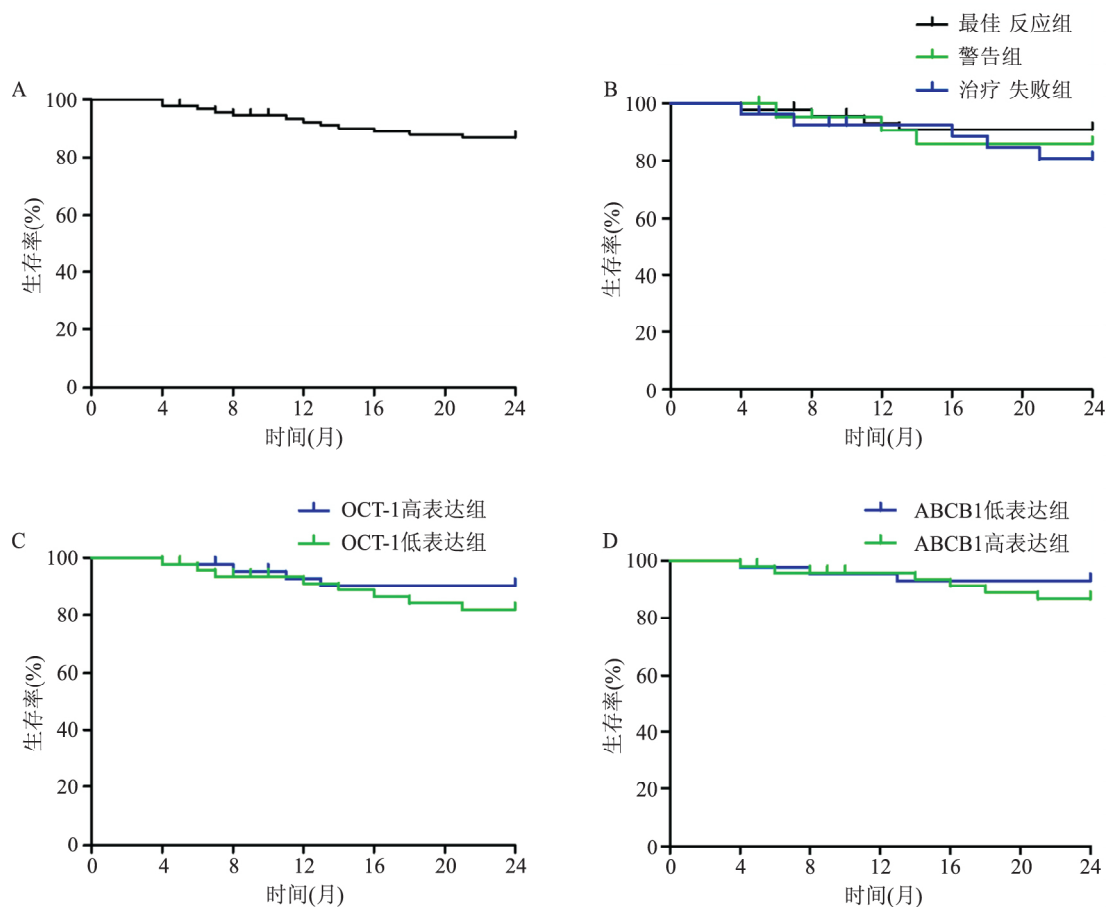


图2 CML 患者的 2 年 OS

A: 采用 Kaplan-Meier 法估计 97 例 CML 患者的 2 年 OS; B: 根据 BCR/ABL 转录水平分析 97 例 CML 患者的 2 年 OS(最佳反应组、警告组、治疗失败组); C: 分析 91 例 OCT-1 mRNA 高表达($n=43$)和低表达($n=48$)的 CML 患者 2 年 OS; D: 分析 93 例 ABCB1 mRNA 高表达($n=49$)和低表达($n=44$)的 CML 患者的 2 年 OS

在第 1 天 ($P=0.423$) 或第 30 天 ($P=0.160$) ,BCR/ABL^{IS} 百分比差异无统计学意义。见图 4。

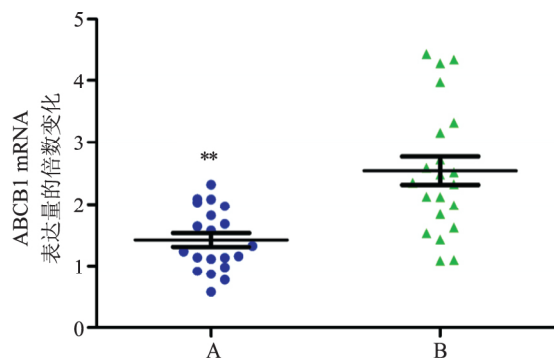


图 3 ABCB1 mRNA 表达量的增加对 IM 治疗疗效的影响

A: 最佳反应组 ($n=20$) ; B: 警告组和治疗失败组 ($n=21$) ; 与警告组和治疗失败组比较: ** $P<0.01$

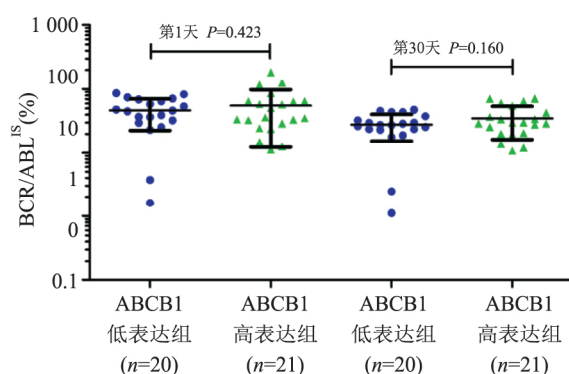


图 4 BCR-ABL^{IS} 百分比与 ABCB1 mRNA 表达量间的关系

3 讨论

IM 作为一种有效的 BCR-ABL 酪氨酸激酶抑制剂,已被广泛应用于慢性骨髓性白血病的治疗^[9]。但随着临床应用范围扩大和时间推移,耐药现象逐渐显现,严重影响治疗效果。对 IM 耐药的机制研究很多,BCR-ABL 酪氨酸激酶结构域突变是 IM 耐药的主要机制,其他非依赖 BCR-ABL 的机制尚不清楚。但是关于 IM 耐药的机制与药物转运蛋白有关的研究逐渐成为热点。

转运蛋白 OCT-1 能够诱导 IM 流入细胞。而 ABCB1 是三磷酸腺苷结合盒 (ABC) 转运蛋白超家族的成员之一,ABCB1 基因的超表达与临床很多肿瘤药物耐药有关^[10]。IM 是 ABCB1 的底物,能被 ABCB1 泵出,被 OCT-1 泵入。因此,泵出基因 ABCB1 和泵入基因 OCT-1 的差异可能是细胞内 IM 药物浓度的重要决定因素,也是影响耐药因素之一。

在一些临床研究中,OCT-1 mRNA 的表达水平

在患者分子反应水平和总体生存率方面与 IM 治疗效果相关^[11-12]。尽管进行了许多研究,但对于泵入和泵出对 IM 疗效的作用尚未达成一致。早期的研究^[13]表明,与最佳反应者相比,12 个月时 ABCB1 mRNA 表达与无反应者或反应不佳或进展为爆发性危机的患者相比,差异无统计学意义。相反,本文提供的数据在治疗开始后不久以及延长治疗后检查 ABCB1 mRNA 表达,并将其与患者实现主要分子学反应的能力相关联。在本研究中,根据 BCR-ABL 融合基因表达水平将 CML 患者分成两组,通过检测 OCT-1 和 ABCB1 的 mRNA 表达水平,显示相对于警告组和治疗失败组,最佳反应组 CML 患者的 OCT-1 mRNA 表达水平明显升高。相反,ABCB1 mRNA 的表达水平却明显降低。警告组和治疗失败组伴有 OCT-1 低表达和 ABCB1 高表达,说明药物转运蛋白是 IM 治疗的重要因素。

进一步分析 CML 患者的 2 年 OS,以及治疗疗效、OCT-1 和 ABCB1 mRNA 的表达水平对 OS 的影响。结果表明最佳反应组、警告组以及治疗失败组间的 2 年 OS 差异无统计学意义,同时 OCT-1 mRNA 高表达组和低表达组、ABCB1 mRNA 高表达组和低表达组的 2 年 OS 差异也无统计学意义。由此可以推断,除 BCR-ABL 转录水平之外,还存在其他预测 OS 的重要因素。

除此之外,为了探讨 ABCB1 mRNA 表达水平对 CML 患者发展为耐药性是否具有预测作用,分别监测了 CML 患者初诊第 1 天和 IM 治疗 30 d 的 ABCB1 mRNA 表达量,结果显示 ABCB1 mRNA 表达发生变化,鉴于倍数变化测量两个时间点之间的表达差异。结果表明相对于最佳反应组,警告组和治疗失败组的 ABCB1 mRNA 表达水平在伊马替尼治疗第 30 天明显升高,差异有统计学意义。因此,当白血病患者负担仍然明显时(例如,第 30 天),治疗一段时间后 ABCB1 mRNA 表达量的测定可更好地反映白血病人人群中 ABCB1 mRNA 的相对水平。在未能实现主要分子学反应以及进展和(或)发展突变的患者中,ABCB1 mRNA 表达增加,并且在治疗早期阶段监测 ABCB1 mRNA 水平可以作为一种重要预测治疗反应的生物标志物。此外,在治疗早期 BCR/ABL^{IS} 百分比是 CML 患者长期治疗反应的预测指标^[14-15],因此,为了研究在治疗第 1 个月内 ABCB1 mRNA 表达水平与 BCR/ABL^{IS} 百分比是否相关,本研究比较了 BCR/ABL^{IS} 百分比在两组之间的差异(ABCB1 mRNA 的高表达与低表达组)。在

第1天或第30天,BCR/ABL^{IS}百分比差异均无统计学意义。总之,这些结果表明,IM治疗初诊第1天和第30天之间ABCB1 mRNA表达的倍数变化为确定可能对IM反应不良或反应不佳的患者提供了一种新的预后生物标志物。尽管如此,关于影响ABCB1 mRNA表达量升高的生物学因素尚未清楚,有待进一步地探讨。

参考文献

- [1] Chomel J C, Bonnet M L, Sorel N, et al. Leukemic stem cell persistence in chronic myeloid leukemia patients with sustained undetectable molecular residual disease[J]. *Blood*, 2011, 118(13): 3657–60.
- [2] Wang L, Giannoudis A, Lane S, et al. Expression of the uptake drug transporter hOCT1 is an important clinical determinant of the response to imatinib in chronic myeloid leukemia[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 83(2): 258–64.
- [3] Hirayama C, Watanabe H, Nakashima R, et al. Constitutive overexpression of P-glycoprotein, rather than breast cancer resistance protein or organic cation transporter 1, contributes to acquisition of imatinib-resistance in K562 cells[J]. *Pharm Res*, 2008, 25(4): 827–35.
- [4] Gromicho M, Dinis J, Magalhaes M, et al. Development of imatinib and dasatinib resistance: dynamics of expression of drug transporters ABCB1, ABCC1, ABCC2, MVP, and SLC22A1[J]. *Leuk Lymphoma*, 2011, 52(10): 1980–90.
- [5] White D, Saunders V, Lyons A B, et al. *In vitro* sensitivity to imatinib-induced inhibition of ABL kinase activity is predictive of molecular response in patients with de novo CML[J]. *Blood*, 2005, 106(7): 2520–6.
- [6] White D, Saunders V, Grigg A, et al. Measurement of *in vivo* BCR-ABL kinase inhibition to monitor imatinib-induced target blockade and predict response in chronic myeloid leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(28): 4445–51.
- [7] Yeung D T, Osborn M P, White D L, et al. TIDEL-IT: first-line use of imatinib in CML with early switch to nilotinib for failure to achieve time-dependent molecular targets[J]. *Blood*, 2015, 125(6): 915–23.
- [8] 中华医学会血液学分会. 中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南(2013年版)[J]. *中华血液学杂志* 2013, 34(5): 464–70.
- [9] Druker B J, Guilhot F, O'Brien S G, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(23): 2408–17.
- [10] Czyzewski K, Styczynski J. Imatinib is a substrate for various multidrug resistance proteins[J]. *Neoplasma*, 2009, 56(3): 202–7.
- [11] Eechoute K, Sparreboom A, Burger H, et al. Drug transporters and imatinib treatment: implications for clinical practice[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(3): 406–15.
- [12] White D L, Dang P, Engler J, et al. Functional activity of the OCT-1 protein is predictive of long-term outcome in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(16): 2761–7.
- [13] Giannoudis A, Davies A, Harris R J, et al. The clinical significance of ABCC3 as an imatinib transporter in chronic myeloid leukaemia[J]. *Leukemia*, 2014, 28(6): 1360–3.
- [14] Branford S, Yeung D T, Parker W T, et al. Prognosis for patients with CML and >10% BCR-ABL1 after 3 months of imatinib depends on the rate of BCR-ABL1 decline[J]. *Blood*, 2014, 124(4): 511–8.
- [15] Branford S, Hughes T P, Rudzki Z. Monitoring chronic myeloid leukaemia therapy by real-time quantitative PCR in blood is a reliable alternative to bone marrow cytogenetics[J]. *Br J Haematol*, 1999, 107(3): 587–99.

The clinical significance of OCT-1 and ABCB1 mRNA levels in chronic myeloid leukemia treated with imatinib

Cheng Yanhong, Jiang Xiaoxiao, Xu Xiucui

(Dept of Central Laboratory, The Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001)

Abstract Objective To investigate the expression levels of OCT-1 and ABCB1 mRNA and to examine the efficacy of imatinib (IM) in chronic myeloid leukemia (CML). **Methods** Real-time quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR) method was established for detecting OCT-1 and ABCB1 gene expression in 97 CML patients (chronic phase), and the relationship between two genes and different disease status and the overall survival rate of 2 years (OS) was investigated. Patients were divided into three groups: optimal group ($n=46$), warning group ($n=23$), failure group ($n=28$) according to the BCR-ABL fusion level. The BCR-ABL fusion gene level and ABCB1 mRNA expression were measured from diagnosis to day 30 after IM therapy. The relationship between two genes and different disease status and the overall survival (OS) of 2 years was investigated to predict the efficacy of CML patients earlier. **Results** The expression level of OCT-1 mRNA in the optimal group was higher than that in

网络出版时间: 2018-4-27 9:40 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20180426.1411.022.html>

微创肺段切除术与肺叶切除术治疗早期 NSCLC 近期结果分析

刘 让 解明然 柯 立 徐美青 马冬春

摘要 目的 分析微创肺段切除术与肺叶切除术治疗早期非小细胞肺癌(NSCLC)近期结果差异。方法 选取早期NSCLC患者共100例,根据手术方式分为肺叶组(53例)和肺段组(47例),分别采用微创肺叶切除术及微创肺段切除术治疗。比较两组患者手术时长、术中出血量、胸引管引流流量、胸引管放置时间、平均住院天数、淋巴结清扫个数、手术前后用力肺活量(FVC)、一秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV1%)、炎症因子C-反应蛋白(CRP)水平及术后并发症发生率等。结果 肺段组患者胸引管引流流量、胸引管放置时间及平均住院天数均显著少于肺叶组($P < 0.05$);肺段组患者手术用时明显长于肺叶组($P < 0.05$);两组病例术后FVC与FEV1%值均明显低于术前($P < 0.05$);肺段组术后FVC与FEV1%值均明显高于肺叶组($P < 0.05$);两组术后CRP水平均明显高于术前($P < 0.05$);肺段组患者术后CRP升高程度低于肺叶组($P < 0.05$);肺段组与肺叶组术中出血量、淋巴结清扫个数及术后并发症发生率比较差异无统计学意义;两组随访至今均无复发和死亡。结论 微创解剖性肺段切除治疗早期NSCLC近期内安全有效,且能够显著缩短病

情康复所需时间,并有助于保护肺功能。

关键词 胸腔镜;肺段切除术;肺叶切除术;NSCLC

中图分类号 R 655.3

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2018)05-0769-05

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.05.022

原发性肺癌是临床常见恶性肿瘤类型之一,发病率已居于我国城镇人口恶性肿瘤首位^[1],其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是原发性肺癌中最为常见类型之一,约占总患者数80%~85%。随着影像学发展,特别是高分辨CT在体检人群中的广泛应用,越来越多 ≤ 2 cm的原发性肺癌被发现,因而早期肺癌手术量较前明显增多。对于肺癌患者,肺叶切除术+系统淋巴结清扫为选择手术治疗的标准术式^[2],其疗效在临床早已得到验证。随着微创外科的不断发展,在保证完整切除病灶的同时,最大程度的保留正常肺组织是医患共同的目标。Raviaro et al^[3]第一次报道胸腔镜肺段切除术,目前解剖性肺段切除虽然已广泛应用于临床治疗早期NSCLC,但其肿瘤学疗效仍有争议。该文通过比较两种手术方式治疗早期NSCLC的手术效果,探讨肺段切除术的近期疗效及优缺点,现报道如下。

2018-01-10 接收

基金项目:安徽省卫生计生委医学科研课题(编号:151b006)

作者单位:安徽医科大学附属省立医院胸外科,合肥 230001

作者简介:刘 让 男,硕士研究生;

马冬春 男,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: madongchun163@163.com

the warning group and the failure group ($P < 0.01$). The expression level of ABCB1 mRNA in the warning group and the failure group was higher than that in the optimal reaction group ($P < 0.01$). The 2-year overall survival of 97 patients with CML was 86.96%. There was no significant difference in 2-year overall survival between the optimal group(91.05%), the warning group(85.91%) and the failure group (80.63%) ($P = 0.49$). At the same time, there was no significant difference between OCT-1 high expression group(90.41%) and low expression group (81.87%) and ABCB1 mRNA high expression group(86.70%) and low expression group(93.13%) ($P = 0.28$, 0.35). By monitoring the fold changes in ABCB1 mRNA expression levels and the BCR-ABL fusion gene levels for the first day of diagnosis and day 30, it was found that patients with a high fold rise (≥ 2.5 , $n = 21$) were significantly less likely to achieve major molecular responses($\text{BCR/ABL}^{\text{IS}} \leq 0.1\%$, $P = 0.002$). Meanwhile, there was no significant difference in $\text{BCR/ABL}^{\text{IS}}$ percentage between ABCB1 mRNA high fold rise group and low fold rise group on day 1 ($P = 0.423$) or day 30 ($P = 0.160$). **Conclusion** The expression levels of OCT-1 and ABCB1 vary in different disease states of patients with IM treatment, but have no effect on the 2-year survival. In addition, early monitoring of changes in ABCB1 mRNA expression levels provide a new prognostic biomarker for patients who may have poor response to imatinib.

Key words chronic myeloid leukemia; imatinib; OCT-1; ABCB1