

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.10.009

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.10.009>

硫氧还蛋白还原酶表达与晚期结直肠癌近期疗效和疾病进展的相关性

李淳一, 王平, 夏天, 肖蓉蓉, 黄新恩

(南京医科大学附属肿瘤医院肿瘤内科, 南京 210009)

[摘要] 目的: 回顾性分析硫氧还蛋白还原酶(thioredoxin reductase, TrxR)与晚期结直肠癌近期疗效和无进展生存期的关联, 探讨该指标对晚期结直肠癌患者治疗效果和病情控制的评估作用。方法: 纳入108例晚期结直肠癌患者, 检测患者的外周血TrxR表达水平, 2周期化疗结束后复测外周血TrxR表达水平, 并采取实体瘤疗效评价标准1.1版对其化疗效果进行评价, 探寻治疗前后TrxR表达波动情况与近期治疗效果之间的关联。治疗前TrxR均数为8.6856 U/mL。以该值作为截断值, 将入组病例分为TrxR高表达组和低表达组, 通过Kaplan-Meier法和COX回归来探讨TrxR表达水平与患者无进展生存期的相关性。结果: 在经过2个周期的治疗后, 出现部分缓解的患者治疗后TrxR表达水平较治疗前下降, 差异有统计学意义($P=0.001$)。Kaplan-Meier分析显示治疗前TrxR低表达的患者较治疗前TrxR高表达的患者无进展生存期更长, 差异有统计学意义($P=0.023$)。COX单因素分析显示治疗前TrxR表达水平是晚期结直肠癌发生病情进展的独立风险因素($P=0.019$)。COX多因素分析也提示了相同的结果($P=0.022$)。结论: TrxR的表达水平和晚期结直肠癌患者治疗疗效和疾病进展之间具有密切的关系。

[关键词] 晚期结直肠癌; 硫氧还蛋白还原酶; 疗效; 疾病进展

Correlation between the expression of thioredoxin reductase and the short-term efficacy and disease progression of advanced colorectal cancer

LI Chunyi, WANG Ping, XIA Tian, XIAO Rongrong, HUANG Xin'en

(Department of Oncology, Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210009, China)

Abstract **Objective:** To investigate the relationship between the level of thioredoxin reductase (TrxR) and the short-term efficacy and progression-free survival (PFS) of advanced colorectal cancer, and explore the potential value of TrxR on the efficacy evaluation and disease control in advanced colorectal cancer. **Methods:** A total of 108 patients with advanced colorectal cancer were included. The level of TrxR in the peripheral blood of the patients was

收稿日期 (Date of reception): 2021-05-21

通信作者 (Corresponding author): 黄新恩, Email: huangxinen06@163.com

基金项目 (Foundation item): 江苏省卫健委科研项目 (Z2020019)。This work was supported by Jiangsu Provincial Health Commission Research Project, China (Z2020019).

detected. After 2 cycles of chemotherapy, the level of TrxR in the peripheral blood was detected again. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (1.1 version) was used to evaluate the treatment effect. The TrxR value fluctuated before and after treatment. So, the relationship between the fluctuation and the treatment efficacy was explored. The mean value of TrxR before treatment was 8.6856 U/mL. This value was used as the cutoff value to divide the enrolled cases into high expression group and low expression group. Kaplan-Meier method and COX regression were used to explore the correlation between TrxR expression level and PFS. **Results:** After two cycles of chemotherapy, the TrxR level of patients with partial response decreased after treatment compared with before treatment, and the difference was statistically significant ($P=0.001$). Kaplan-Meier analysis showed that patients with low TrxR expression before treatment had longer PFS than those with high TrxR expression before treatment, and the difference was statistically significant ($P=0.023$). COX univariate analysis showed that TrxR expression level before treatment was an independent risk factor for the progression of advanced colorectal cancer ($P=0.019$). COX multivariate analysis also suggested the same result ($P=0.022$). **Conclusion:** There is a close relationship between the expression level of TrxR and the short-term efficacy and disease progression of patients with advanced colorectal cancer.

Keywords advanced colorectal cancer; thioredoxin reductase; treatment efficacy; disease progression

结直肠癌是临床上最常见的肿瘤之一。临床上主要通过内镜技术、影像学及血清肿瘤学标志物等来诊断、监测结直肠癌。其中, 癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 作为临床上最为常见的结直肠癌血清肿瘤学标志物, 对于结直肠癌的转移、复发的检测和病情评估具有一定的帮助作用, 但是该指标敏感度不高^[1]。因此, 寻找便捷、高敏感度的结直肠癌肿瘤学标志物是当前研究的热点之一。癌细胞主要常见的特征之一是细胞内过多的活性氧, 可引起过度的氧化应激作用^[2]。细胞内的硫氧还蛋白系统可控制细胞内信号转导途径, 并与下游分子一起主动清除活性氧, 以保护细胞免受氧化应激损害^[3]。而在肿瘤细胞中, 硫氧还蛋白系统的激活明显增强, 活性会明显升高^[4]。硫氧还蛋白系统主要由还原型辅酶II、硫氧还蛋白 (thioredoxin, Trx) 和硫氧还蛋白还原酶 (thioredoxin reductase, TrxR) 组成^[4]。在肿瘤微环境中, 该系统会对恶性肿瘤细胞的生长形成刺激作用, 进而会导致恶性细胞的增殖^[4]。研究^[5-7]显示: TrxR会在多种恶性肿瘤中过表达, 例如胃癌、肝癌、非小细胞肺癌等, 属于临床上监测肿瘤细胞异常增生的关键性调控酶。因此, 将其作为新型的肿瘤学标志物, 将具有更好的前瞻性 & 科学性。检验患者血清 TrxR 表达水平, 可以有效监测肿瘤的异常增生状态。本研究对晚期结直肠癌患者 TrxR 表达水平与近期治疗效果及远期疾病发生进展之间的关联进行回顾性分析, 探讨 TrxR 的表达水平是否能够作为预测晚期结直肠

癌治疗疗效及评估预后的有效指标。

1 对象与方法

1.1 筛选标准

选取南京医科大学附属肿瘤医院在2018年10月至2020年12月收治的晚期结直肠癌患者。筛选入组标准为: 1) 所有入组患者经本院病理科或细胞室明确诊断; 2) 纳入患者经过影像学相关检查后明确病情处于IV期, 且所有病灶为可测量病灶; 3) 经评估患者的KPS评分在70分以上; 4) 可行化学治疗, 无相关禁忌证, 抽血化验患者的肝肾功能及血常规结果正常; 5) 至少治疗2个周期以上且可以评估治疗效果。排除标准(其中任意一项): 1) 早期新辅助或术后辅助治疗的患者; 2) 合并有严重的内科疾病, 心、肝、肾功能不全; 3) 无法评价近期疗效的患者; 4) 处于妊娠期或者哺乳期的患者; 5) 除结直肠癌外还有其他原发肿瘤。按照上述标准, 共纳入108例患者。其中男62例, 女46例。入组病例中位年龄为61岁。原发灶位于右侧结肠(回盲部、升结肠、结肠肝曲)有44例, 横结肠有3例, 左侧结肠(结肠脾曲、降结肠)有8例, 乙状结肠有44例, 直肠有2例, 原发灶不明有7例。临床分期属于IV A期有45例, IV B期有33例, IV C期有30例。有87例行肿瘤病灶手术切除, 21例未行手术治疗。入组病例中, 腹腔播散有48例, 区域外淋巴结发生转移有10例, 发生肝转移有72例, 发生肺转移有26例。确诊后选用基于奥沙利铂的化疗方案有76例, 选

用基于伊立替康的化疗方案有32例。同时联合贝伐珠单抗靶向治疗的有49例, 联合西妥昔单抗靶向治疗的有5例, 未采用靶向治疗的有54例。所有入组患者治疗前TrxR表达水平符合正态分布, 样本均数为8.6856 U/mL, 中位数为8.65 U/mL, 故以8.6856 U/mL作为截断值, 将治疗前血浆TrxR表达水平分为低表达组($\text{TrxR} \leq 8.6856 \text{ U/mL}$)和高表达组($\text{TrxR} > 8.6856 \text{ U/mL}$)。CEA则按照本院检验科采取的参考值范围, 也分为低表达组($\text{CEA} \leq 3.5 \text{ ng/mL}$)和高表达组($\text{CEA} > 3.5 \text{ ng/mL}$)。

1.2 治疗方案

根据中国临床肿瘤学会结直肠癌诊疗指南, 入组的患者主要采取奥沙利铂/伊立替康联合氟尿嘧啶类(氟尿嘧啶、卡培他滨)的化疗方案。所选用的方案及药物剂量根据患者的具体身体情况及相关指南制定, 且在2次疗效评估之间未进行过治疗方案的调整。

1.3 疗效评估及观察终点

在开始治疗2个周期后抽取外周血进行TrxR、CEA相应指标分析, 并通过影像学检查(CT、MRI等)评估疗效。对患者临床治疗效果的评价参考实体瘤疗效评价标准1.1版(RECIST 1.1): 1)完全缓解(complete response, CR)。治疗后, 靶病灶在影像学检查中消失, 病理性淋巴结短径缩小至小于10 mm, 无新病灶出现; 2)部分缓解(partial response, PR)。治疗后, 靶病灶测量径总和缩小超过30%, 无新病灶出现; 3)疾病进展(progressive disease, PD)。治疗后, 病灶最大径总和至少增加20%, 或患者的病灶增加幅度在5 mm以上; 或者患者已经出现了新的病灶; 4)病情稳定(stable disease, SD)。治疗后, 病灶最大径变化介于PD和PR之间。所有入组的患者都要进行随访, 随访形式为查阅住院及门诊电子病历系统病案记录和电话随访, 选择疾病出现进展为观察终点。当患者出现病情进展时, 记录下随访时间, 作为该患者

的无进展生存期(progression-free survival, PFS)。

1.4 TrxR 检测方法

首先, 检查前告知患者应饮食清淡, 不要熬夜, 如果是女性患者, 尽可能避开生理期。检查时患者需清晨空腹, 然后抽取患者外周静脉血4 mL放置于含有肝素钠抗凝剂的真空采血管中, 并对其标本进行5 min的离心处理, 速度为3 000 r/min, 取上层血清大约2 mL装入离心管中, 放置于-20 °C的环境下进行保存。最后, 收集一部分标本送检。注意本次检测过程中应用的仪器为全自动分析仪(型号: KEA-TR100, 购于武汉尚宜康健科技有限公司), 选择的试剂盒为该公司生产的配套试剂盒, 并通过检测该指标(TrxR)单位时间内催化二硫对硝基苯甲酸的量, 反映该指标的相关活性。

1.5 统计学处理

应用SPSS 25.0统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料, 采用 t 检验, 以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示; 不符合正态分布的计量资料, 采用非参数检验, 以 $M(P_{25}, P_{75})$ 进行表示。对于交叉分类资料的比较采用 χ^2 检验。采取Kaplan-Meier法绘制生存曲线, 并利用COX回归行单因素及多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血浆 TrxR 浓度变化和治疗疗效的关系

对108例患者进行2周期治疗后的影像学评估, 结果显示: 出现PR有32例, SD有63例, 而PD有13例。将PR组、SD组、PD组患者治疗前TrxR、治疗前CEA、2周期治疗后TrxR和2周期治疗后CEA分别进行Shapiro-Wilk正态性检验, 结果显示: PR组、SD组和PD组患者治疗前和2周期治疗后的TrxR值都符合正态分布($P > 0.05$), 在行疗效评估时采用配对样本的 t 检验(表1)。

表1 2周期治疗前后各组TrxR和CEA数值分布的正态性检验

Table 1 Normality test of TrxR and CEA value distribution of each group before and after 2 cycles of treatment

疗效评估	n	Shapiro-Wilk正态性检验P值			
		治疗前TrxR	治疗前CEA	2周期治疗后TrxR	2周期治疗后CEA
PR	32	0.619	<0.001	0.807	<0.001
SD	63	0.080	<0.001	0.991	<0.001
PD	13	0.839	<0.001	0.611	0.001

将PR组、SD组和PD组在2周期治疗前后血浆的TrxR浓度进行比较,结果显示:PR组患者在接受2周期化疗后血浆TrxR水平低于治疗前水平,差异有统计学意义($P=0.001$),PD组患者治疗后TrxR水平虽较治疗前升高,但差异尚无统计学意义($P=0.454$)。可以认为,血浆TrxR浓度的降低可用于预估治疗后病情出现缓解,但不能通过治疗后血浆TrxR升高而评估可能发生病情进展(表2)。

2.2 治疗前 TrxR 表达水平及不同临床病理特征与疾病发生进展的关系

截至随访结束,入组患者都出现了病情进展。采用Spearman相关性分析发现:治疗前TrxR及CEA表达水平间无明显相关性(Spearman等级相关性 $r=0.144$, $P=0.136$)。统计所有入组患者的PFS,通过单因素Kaplan-Meier生存分析评估性别、年龄、原发

部位、临床分期、有无手术、有无腹腔播散、有无区域外淋巴结转移、有无肝转移、有无肺转移、不同化疗方案、有无线用靶向药物等临床特征和治疗前TrxR、CEA表达水平在晚期结直肠癌一线化疗患者中的预后作用,结果显示:1)区域外淋巴结出现转移和晚期结直肠癌治疗过程中发生疾病进展有关联,区域外淋巴结有转移比无转移更容易出现疾病进展(2.5个月 vs 6.0个月, $P=0.044$);2)联合靶向治疗和选用的靶向药物种类是晚期结直肠癌治疗过程中发生疾病进展与否的一个关联因素($P=0.020$);3)治疗前TrxR的表达水平和晚期结直肠癌治疗过程中发生疾病进展有关联,高表达的病例比低表达病例会在更短的时间内发生疾病的进展(5.5个月 vs 7.0个月, $P=0.023$;表3)。图1~3分别显示了有无区域外淋巴结转移、联合靶向治疗和治疗前TrxR表达水平与入组的晚期结直肠癌患者PFS的生存曲线。

表2 治疗前后TrxR水平与治疗疗效的关系

Table 2 Relationship between TrxR levels before and after treatment and treatment efficacy

疗效评估	n	TrxR浓度/(U·mL ⁻¹)		t	P
		治疗前	2周期治疗后		
PR	32	9.13 ± 2.27	7.08 ± 2.12	3.507	0.001
SD	63	8.55 ± 2.32	8.94 ± 2.51	-0.882	0.381
PD	13	8.25 ± 2.36	9.00 ± 2.54	-0.774	0.454

表3 各项临床特征与晚期结直肠癌PFS间的关系

Table 3 Relationship between various clinical features and PFS in advanced colorectal cancer

临床特征	n	PFS/月	Log-rank P
性别			0.558
男	62	6.0 (3.0, 9.0)	
女	46	6.0 (4.0, 9.5)	
年龄/岁			0.980
<61	53	6.0 (3.0, 9.5)	
≥61	55	6.0 (3.5, 9.0)	
原发部位			0.838
右侧结肠	44	6.0 (3.5, 9.0)	
横结肠	3	10.0 (4.0, 10.0)	
左侧结肠	8	8.0 (5.0, 11.0)	
乙状结肠	44	6.0 (3.0, 9.0)	
直肠	2	3.0 (3.0, 6.0)	
不明	7	4.0 (2.0, 8.0)	

续表3

临床特征	<i>n</i>	PFS/月	Log-rank <i>P</i>
临床分期			0.052
IV A期	45	7.0 (4.0, 11.0)	
IV B期	33	5.0 (2.5, 8.0)	
IV C期	30	6.0 (4.0, 9.0)	
有无手术			0.061
有	87	6.0 (4.0, 9.5)	
无	21	3.5 (3.0, 7.0)	
腹腔播散			0.352
有	48	5.0 (3.0, 9.0)	
无	60	6.0 (4.0, 9.0)	
区域外淋巴结转移			0.044
有	10	2.5 (2.0, 4.0)	
无	98	6.0 (4.0, 9.5)	
肝转移			0.096
有	72	5.5 (3.0, 9.0)	
无	36	6.5 (4.0, 10.0)	
肺转移			0.210
有	26	6.0 (2.5, 7.0)	
无	82	6.0 (4.0, 9.5)	
化疗用药			0.213
奥沙利铂为主	76	6.0 (3.0, 9.0)	
伊立替康为主	32	6.0 (4.0, 9.5)	
靶向用药			0.020
贝伐珠单抗	49	6.0 (4.5, 9.5)	
西妥昔单抗	5	10.0 (7.0, 11.5)	
未用	54	5.0 (3.0, 7.5)	
治疗前TrxR表达水平			0.023
低表达	54	7.0 (4.0, 11.0)	
高表达	54	5.5 (3.0, 8.0)	
治疗前CEA表达水平			0.566
低表达	32	7.0 (4.0, 9.0)	
高表达	76	5.5 (3.0, 9.0)	

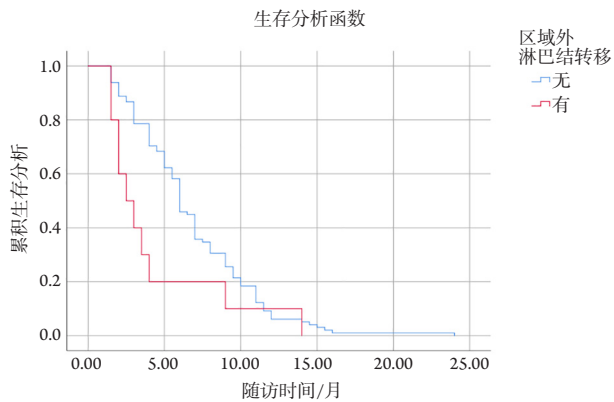


图1 有无区域外淋巴结转移和PFS之间的关系($P=0.044$)

Figure 1 Relationship between the presence or absence of extra-regional lymph node metastasis and PFS ($P=0.044$)

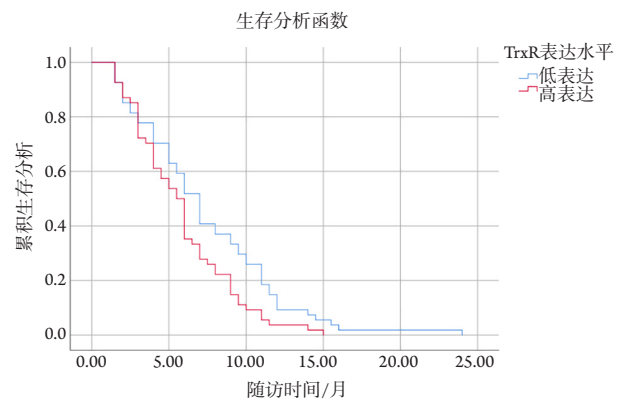


图3 治疗前TrxR表达水平和PFS之间的关系($P=0.023$)

Figure 3 Relationship between TrxR expression level and PFS before treatment ($P=0.023$)

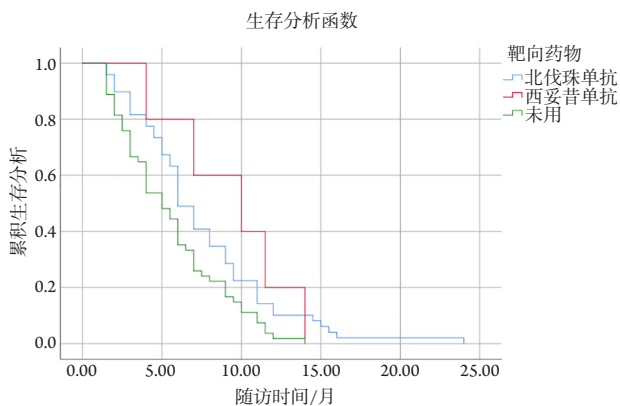


图2 联合靶向治疗和PFS之间的关系($P=0.020$)

Figure 2 Relationship between combined targeted therapy and PFS ($P=0.020$)

2.3 晚期结直肠癌发生疾病进展风险因素的 COX 回归分析

单因素COX回归分析结果表明(表4): 治疗前TrxR表达水平是晚期结直肠癌发生病情进展的独立风险因素($HR=1.752$, $95\%CI: 1.096\sim 2.799$, $P=0.036$)。多因素回归分析所构建的模型共纳入了2个有统计学意义的因素: 有无联用靶向药物、治疗前TrxR表达水平, 作为晚期结直肠癌治疗过程中发生病情进展的独立风险因素。其中, 治疗前TrxR高表达比低表达更容易发生病情进展($HR=1.590$, $95\%CI: 1.069\sim 2.364$, $P=0.022$; 表5)。

表4 各项临床特征与晚期结直肠癌疾病进展的单因素COX回归分析

Table 4 COX univariate analysis of various clinical features and disease progression in advanced colorectal cancer

临床特征	β	SE	Wald χ^2	P	Exp(β)	95%CI Exp(β)
性别						
男	-0.122	0.234	0.272	0.602	0.885	0.560~1.400
女						
年龄/岁						
<61	-0.004	0.225	0.000	0.987	0.996	0.641~1.548
≥ 61						
临床分期			0.932	0.627		
IV A期	-0.098	0.461	0.045	0.832	0.907	0.367~2.238
IV B期	0.180	0.340	0.280	0.597	1.197	0.615~2.332
IV C期						

续表4

临床特征	β	SE	Wald χ^2	P	Exp(β)	95%CI Exp(β)
原发部位			0.507	0.992		
右侧结肠	-0.190	0.492	0.149	0.700	0.827	0.316~2.169
横结肠	-0.368	0.761	0.234	0.628	0.692	0.156~3.074
左侧结肠	-0.095	0.619	0.024	0.878	0.909	0.270~3.057
乙状结肠	-0.235	0.462	0.260	0.610	0.790	0.320~1.953
直肠	0.061	0.938	0.004	0.948	1.063	0.169~6.676
不明						
有无手术						
有	-0.272	0.348	0.614	0.433	0.761	0.385~1.506
无						
腹腔播散						
有	0.290	0.386	0.567	0.451	1.337	0.628~2.847
无						
区域外淋巴结转移						
有	0.110	0.420	0.069	0.793	1.116	0.490~2.541
无						
肝转移						
有	0.393	0.244	2.601	0.107	1.481	0.919~2.387
无						
肺转移						
有	0.456	0.292	2.435	0.119	1.578	0.890~2.800
无						
主要化疗用药						
奥沙利铂	0.075	0.269	0.078	0.780	1.078	0.636~1.826
伊立替康						
靶向药物			5.057	0.080		
贝伐珠单抗	-0.564	0.267	4.471	0.034	0.569	0.337~0.960
西妥昔单抗	-0.568	0.507	1.255	0.263	0.567	0.210~1.531
未用						
TrxR表达水平						
低表达	0.561	0.239	5.490	0.019	1.752	1.096~2.799
高表达						
CEA表达水平						
低表达	-0.089	0.277	0.103	0.748	0.915	0.532~1.574
高表达						

表5 各项临床特征与晚期结直肠癌疾病进展的多因素COX回归分析

Table 5 COX multivariate analysis of various clinical features and disease progression in advanced colorectal cancer

临床特征	β	SE	Wald χ^2	P	Exp(β)	95%CI Exp(β)
靶向药物			7.352	0.025		
贝伐珠单抗	-0.477	0.205	5.397	0.020	0.621	0.415~0.928
西妥昔单抗	-0.881	0.477	3.419	0.064	0.414	0.163~1.054
未用						
TrxR表达水平						
低表达	0.464	0.203	5.238	0.022	1.590	1.069~2.364
高表达						

3 讨论

近年来,临床上对于结直肠癌的诊断方法及治疗手段得到不同程度上的提高。但结直肠癌病程隐袭,在早期缺乏典型的特异性症状和体征。临床上用于筛查及诊断结直肠癌的方法有多种,例如结肠镜检查可以直接观察病灶,并通过活检得到明确诊断。而影像学检查包括CT和MRI等,可以用于腹腔实体病灶的诊断和术后复发的监测,但对于早期结直肠癌微小病灶的检查还是缺乏一定的价值。随着临床上对于肿瘤患病机制相关研究不断深入,对血清肿瘤学标志物的检测已经是临床上用于诊断、监测疗效及评估预后的一种重要方式。当前,CEA是最为常见的结直肠癌血清肿瘤学标志物,但是其敏感度和特异度都相对偏低^[1,8]。在临床上发现高敏感度的肿瘤学标志物,对于结直肠癌患者早期诊断及治疗、评估预后都具有重要的价值。

TrxR属于一种还原型辅酶II依赖的包含黄素腺嘌呤二核苷酸结构域的二聚体硒酶,该酶属于巯基-二硫化物氧化还原酶家族成员,具有硒代半胱氨酸的结构^[9]。其主要的功能在于能够催化还原型辅酶II发生电子转移,进而维持Trx为还原态^[10]。而TrxR、Trx及还原型辅酶II共同组成了一个有效的蛋白还原系统,即硫氧还蛋白系统,该系统具有很多作用,例如能够通过调节电子转移而维持体内氧化还原稳态,清除氧自由基,对抗内源性或外源性的氧化应激损伤,并参与细胞增殖分化及信号转导等一系列生物学活动^[4]。在肿瘤发生的不同阶段,该系统具有不同的作用。早期阶段该系统可对抗氧化应激预防正常细胞恶变^[11-12]。但是当肿瘤发生了进展,该系统因具有促进生

长、抗细胞凋亡和支持血管生成的功能,会促进肿瘤的进展和转移^[12-13]。Trx/TrxR水平的升高会通过增强对其他生长因子的敏感度和/或抑制自发性细胞凋亡信号并降低药物诱导细胞凋亡信号的敏感度促进肿瘤的增长及病情进展^[12]。硫氧还蛋白系统还会诱导缺氧诱导因子1 α 表达上调,使血管内皮生长因子的表达水平升高,导致肿瘤血管生成和出现耐药性^[13]。硫氧还蛋白系统是肿瘤细胞增殖分化和侵犯破坏的重要介质之一,故该系统在很多肿瘤疾病中表达增高。多项研究^[5-7,14]发现:胃癌、肝癌、非小细胞肺癌、宫颈癌等疾病中,都可以观察到TrxR过表达。因此,TrxR可被视作一种较有前景的肿瘤学标志物。

本研究旨在探讨TrxR的表达水平及变化与晚期结直肠癌患者近期疗效和远期疾病进展之间的相关性。本研究首先对治疗前和治疗后2个周期TrxR的波动情况与治疗疗效间的关联进行了分析,结果提示:在2个周期化疗后行第1次疗效评价时,TrxR水平较治疗前发生下降与疾病出现缓解之间有关联($P=0.001$),表明治疗后TrxR水平下降能提示当前治疗有效,可对病情产生缓解作用。然而,TrxR水平较治疗前升高与疾病进展之间的关联尚不具备统计学意义($P=0.454$),治疗后TrxR水平较治疗前上升尚不能提示病情出现了进展及需要立即更换治疗方案。在远期预后的评估方面,传统的消化系肿瘤指标CEA对PFS预测的敏感度较差($P=0.566$)。而本研究的指标TrxR或许可以作为预测结直肠癌预后的一个新晋指标($P=0.023$)。而其余一些临床因素中,对患者预后影响有统计学意义关联的2个因素分别是有无区域外淋巴结转移($P=0.044$)和治疗时联合靶向药物($P=0.020$)。COX回归单因素分析提示治疗前TrxR

表达水平可作为晚期结直肠癌发生病情进展的独立风险因素($P=0.019$)。多因素分析构建的模型则包含了治疗时联合靶向药物($P=0.025$)和治疗前TrxR表达水平($P=0.022$)作为晚期结直肠癌发生病情进展的独立风险因素。

本研究也存在一定的不足之处: 1)因血浆TrxR检测为南京医科大学附属肿瘤医院近2年来才正式开展的抽血化验项目, 本研究所纳入的患者为近2年来至本院就诊的患者, 远期随访的时间不够长, 故选择疾病发生进展作为观察终点, 选择PFS来反映患者的预后, 患者的远期疗效尚且观察不足。后期需要进一步扩大研究的样本量, 延长随访时间, 进而获得更好的临床价值。2)本次研究纳入的是晚期结直肠癌患者, 未设置无肿瘤负荷的对照组。治疗前TrxR截断值也是通过取样本均数来进行确定, 而非采用ROC曲线选取一个高敏感度和高特异度的截断值。这是由于前来南京医科大学附属肿瘤医院就诊患者大都有肿瘤负荷, 无肿瘤负荷者过少而难以设置对照组, 也无法通过ROC曲线来寻找到截断值。

综上所述, 晚期结直肠癌患者经治疗后TrxR水平下降与病情缓解之间存在一定的关联。对于晚期结直肠癌的患者, 可以将治疗前后TrxR表达水平的波动变化作为预测患者近期有无病情缓解的有效指标之一。晚期结直肠癌预后相关因素的Kaplan-Meier分析显示: 治疗前TrxR低水平表达的患者较治疗前TrxR高水平表达的患者疾病进展得晚, 预后相对较好。COX单因素和多因素回归分析都提示治疗前TrxR表达水平是晚期结直肠癌发生病情进展的独立危险因素。由此可知, 血浆TrxR可作为晚期结直肠癌评判疗效的一个有效的肿瘤标志物。在进行治疗前, 患者的血浆TrxR表达水平可作为评估晚期结直肠癌发生病情进展及预后的有效指标。

参考文献

1. Myśliwiec P, Choromska B, Dadan J. Markers of metastatic colorectal cancer[J]. *Prz Gastroenterol*, 2020, 15(2): 94-97.
2. Hayes JD, Dinkova-Kostova AT, Tew KD. Oxidative stress in cancer[J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(2): 167-197.
3. Jaganjac M, Milkovic L, Sunjic SB, et al. The NRF2, thioredoxin, and

glutathione system in tumorigenesis and anticancer therapies[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(11): 1151.

4. Zhang J, Duan D, Osama A, et al. Natural molecules targeting thioredoxin system and their therapeutic potential[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 34(14): 1083-1107.
5. Peng W, Zhou Z, Zhong Y, et al. Plasma activity of thioredoxin reductase as a novel biomarker in gastric cancer[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 19084.
6. Wu X, Wang Q, Lu Y, et al. Clinical application of thioredoxin reductase as a novel biomarker in liver cancer[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 6069.
7. Ye S, Chen X, Yao Y, et al. Thioredoxin reductase as a novel and efficient plasma biomarker for the detection of non-small cell lung cancer: a large-scale, multicenter study[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 2652.
8. Nikolaou S, Qiu S, Fiorentino F, et al. Systematic review of blood diagnostic markers in colorectal cancer[J]. *Tech Coloproctol*, 2018, 22(7): 481-498.
9. Zhang J, Zhang B, Li X, et al. Small molecule inhibitors of mammalian thioredoxin reductase as potential anticancer agents: An update[J]. *Med Res Rev*, 2019, 39(1): 5-39.
10. Miller CG, Holmgren A, Arnér ESJ, et al. NADPH-dependent and -independent disulfide reductase systems[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 127: 248-261.
11. Zhang J, Li X, Han X, et al. Targeting the thioredoxin system for cancer therapy[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2017, 38(9): 794-808.
12. Arnér ES, Holmgren A. The thioredoxin system in cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2006, 16(6): 420-426.
13. Kaimul AM, Nakamura H, Masutani H, et al. Thioredoxin and thioredoxin-binding protein-2 in cancer and metabolic syndrome[J]. *Free Radic Biol Med*, 2007, 43(6): 861-868.
14. Preci DP, Almeida A, Weiler AL, et al. Oxidative damage and antioxidants in cervical cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2021, 31(2): 265-271.

本文引用: 李淳一, 王平, 夏天, 肖蓉蓉, 黄新恩. 硫氧还蛋白还原酶表达与晚期结直肠癌近期疗效和疾病进展的相关性[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(10): 2285-2293. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.10.009

Cite this article as: LI Chunyi, WANG Ping, XIA Tian, XIAO Rongrong, HUANG Xin'en. Correlation between the expression of thioredoxin reductase and the short-term efficacy and disease progression of advanced colorectal cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(10): 2285-2293. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.10.009