

研究论文

亮点

- 血清 miR-145 低表达和 VEGF 高表达是 GS 化疗预后不良的危险因素。
- 血清 miR-145 和 VEGF 对化疗预后有良好的独立及联合预测价值。
- 为通过干预 miR-145 和 VEGF 表达以改善预后提供了新思路。

*通讯作者邮箱:

wannttao@126.com

英文引用: Cao et al., 2025. Correlation of serum miR-145 and VEGF levels with the prognosis of GS chemotherapy in pancreatic cancer patients, 1 (01), 37-43.

中文引用: 曹雪霞等., 2025. 血清 miR-145、VEGF 水平与胰腺癌患者 GS 化疗预后的相关性, 1 (01), 37-43.

稿件处理节点:

接收	2025 年 8 月 5 日
修订	2025 年 8 月 27 日
接受	2025 年 8 月 30 日
发表	2025 年 9 月 5 日

基金资助:

本研究未受到基金资助。

版权:

本作品原创内容可依据《知识共享署名 4.0 国际许可协议》条款使用。任何对本作品的后续分发须标明原作者及作品标题、期刊引用及 DOI 信息。

血清 miR-145、VEGF 水平与胰腺癌患者 GS 化疗预后的相关性

曹雪霞¹, 丁月超², 王谦², 黄长山², 王涛^{2,*}¹ 河南医学高等专科学校临床医学院, 郑州 451100² 郑州大学附属肿瘤医院(河南省肿瘤医院)肝胆胰外科, 郑州 450008

摘要 目的 观察胰腺癌患者 GS 化疗预后情况, 并对比不同预后患者血清微小基因(miR-145)、血管内皮生长因子(VEGF)水平, 分析血清 miR-145、VEGF 水平与胰腺癌患者 GS 化疗预后的关系。**方法** 纳入 2019 年 10 月至 2021 年 10 月期间河南省肿瘤医院收治的 80 例胰腺癌患者, 所有患者均给予 4 个疗程 GS 化疗, 并依据化疗预后情况分为预后良好组与预后不良组, 对比两组患者血清 miR-145、VEGF 水平, 并分析上述血清指标与胰腺癌患者 GS 化疗预后的关系。**结果** 入组 80 例胰腺癌患者, 经 GS 化疗 4 个疗程后, 其中 CR7 例, PR40 例, SD9 例, PD56 例, 疾病控制率 70.00%, 并将其纳入预后良好组, 24 例 PD 患者纳入预后不良组; 预后不良组患者血清 miR-145 水平低于预后良好组, 血清 VEGF 水平高于预后良好组 ($P < 0.05$), 组间其他基线资料对比 ($P > 0.05$); 建立多元回归模型行多元回归分析, 结果显示, 血清 VEGF 高表达、miR-145 低表达是导致胰腺癌患者 GS 化疗预后不良的危险因素 ($OR > 1$, $P < 0.05$); 经绘制受试者 ROC 曲线图, 结果显示, 胰腺癌患者血清 miR-145、VEGF 表达单独及联合预测胰腺癌患者 GS 化疗预后的 AUC 分别为 0.777、0.895、0.916, 有一定的预测价值。**结论** 血清 miR-145、VEGF 水平与胰腺癌患者 GS 化疗预后密切相关, 临床可通过有效干预血清 miR-145、VEGF 异常表达的患者, 旨在提高胰腺癌患者化疗预后。

关键词: 胰腺癌; 血清微小基因; 血管内皮生长因子; 化疗

Correlation of serum miR-145 and VEGF levels with the prognosis of GS chemotherapy in pancreatic cancer patients

Xuexia Cao¹, Yuechao Ding², Qian Wang², Changshan Huang², Tao Wang^{2,*},¹ Internal Medicine Teaching and Research Office of Henan Medical College, Zhengzhou 451100, China² Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, the Affiliated Tumor Hospital of Zhengzhou University(Henan Cancer Hospital), Zhengzhou 450008, China

Abstract Objective To observe the prognosis of GS chemotherapy in pancreatic cancer patients, and compare the levels of serum microgene (miR-145) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with different prognosis, and analyze the relationship between serum miR-145 and VEGF levels and the prognosis of GS chemotherapy in pancreatic cancer patients. **Methods** Eighty patients with pancreatic cancer admitted to Henan Cancer Hospital or Henan Provincial People's Hospital between October 2019 and October 2021 were included, all patients were given 4 courses of GS chemotherapy, and were divided into good prognosis group and poor prognosis group according to the prognosis of chemotherapy, serum miR-145 and VEGF levels were compared between the two groups, and the relationship between the above serum indexes and GS in pancreatic cancer patients was analyzed. The relationship between the above serum indexes and the prognosis of pancreatic cancer

patients with GS chemotherapy was analyzed. **Results** After 4 courses of GS chemotherapy, 80 pancreatic cancer patients were enrolled, including 7 cases of CR, 40 cases of PR, 9 cases of SD and 56 cases of PD, with a disease control rate of 70.00%, and were included in the good prognosis group and 24 PD patients were included in the poor prognosis group; the serum miR-145 level of patients in the poor prognosis group was lower than that of the good prognosis group, and the serum VEGF level was higher than that of the good prognosis group ($P < 0.05$), and other baseline data were compared between the groups ($P > 0.05$); multiple regression analysis was performed by establishing a multiple regression model, and the results showed that high serum VEGF expression and low miR-145 expression were risk factors for poor prognosis of pancreatic cancer patients with GS chemotherapy ($OR > 1$, $P < 0.05$); after plotting the ROC curves of the subjects, the results showed that pancreatic cancer patients with serum miR-145 and VEGF expression alone and in combination predicted the prognosis of GS chemotherapy in pancreatic cancer patients with AUCs of 0.777, 0.895 and 0.916, respectively, which have some predictive value. **Conclusion** Serum miR-145 and VEGF levels are closely related to the prognosis of GS chemotherapy in pancreatic cancer patients, and the clinic can aim to improve the prognosis of chemotherapy in pancreatic cancer patients by effectively intervening in patients with abnormal expression of serum miR-145 and VEGF.

Keywords: Pancreatic cancer; Serum microgene; Vascular endothelial growth factor; Chemotherapy

1. 引言

胰腺癌起病隐匿、进展快、预后差，病灶易侵及周围组织、脏器，外科手术开展后仍存在病灶细胞残留，辅以放化疗等辅助性治疗手段属于必要之举^[1]。胰腺癌患者化疗预后与诸多因素有关，探寻可能影响胰腺癌患者化疗预后的关键因素，对促进胰腺癌患者良性结局尤为重要^[2]。近年来，微小RNA成为医学领域的研究热点，其中miR-145在癌细胞增殖、迁移、凋亡等过程中作用显著，已被证实在诸多恶性疾病如肝癌、胃癌、乳腺癌等疾病发生与病情进展中发挥重要作用^[3-4]。此外新生血管的生成是肿瘤的生长、转移等的必要条件，血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）属于特异性促进血管内皮细胞增殖的因子，不仅可以促进血管内皮细胞增殖并对血管通透性产生调节效果，其水平高低直接与癌组织生长、侵袭密切相关^[5-6]。由此考虑能否将血清miR-145、VEGF作为胰腺癌患者化疗预后的生物学评估指标，但临床更多是关于上述血清中单独或联合其他血清学指标在胰腺癌疾病中的作用探究，尚缺乏联合上述两种血清指标的研究。鉴于此，本研究观察胰腺癌患者GS化疗预后情况，并对比不同预后患者血清miR-145、VEGF水平，分析血清miR-145、VEGF水平与胰腺癌患者GS化疗预后的关系。

2. 资料与方法

2.1. 研究设计纳入对象及基线资料

本研究在取得本院医学伦理委员会同意后，纳入2019年10月至2021年10月期间河南省肿瘤医院收治的80例胰腺癌患者，其中男52例，女28例；年龄42-60岁，平均（51.23±2.25）岁。

2.2 入选标准

2.2.1 纳入标准

①符合《临床诊疗指南·肿瘤分册》^[7]中胰腺癌诊断，经临床病理学确诊；②功能状态（Karnofsky Performance Status, KPS）^[8]评分超过60分；③美国东部肿瘤协作组（Eastern cancer collaboration, ECOG）^[9]评分不超过2分；④所有患

者均行GS化疗方案^[10]；⑤化疗指征明显^[11]；⑥生存时间超过6个月；⑦纳入患者及其家属均知情同意本次研究。

2.2.2 排除标准

①合并如高血压、糖尿病等不可控制的基础性疾病；②合并自身免疫性疾病或不可控的感染性疾病；③合并精神疾患或正在服用抗精神类药物；④已经发生远处转移的患者。

2.3 方法

2.3.1 GS化疗方案

吉西他滨（南京正大天晴制药有限公司，国药准字H20093404）1000mg/m² 静脉滴注（第1、8天治疗）+替吉奥胶囊口服（江苏恒瑞医药股份有限公司，国药准字H20100135）：体表面积：<1.25m²，80mg/d；体表面积≥1.5m²，120mg/d，2次/d（第1-14天）。21d为一个疗程，纳入对象均治疗4个疗程。

2.3.2 预后评估

化疗结束时，依据WHO实体瘤疗效评估标准^[12]与CT结果联合判定预后情况：完全缓解（CR）：靶病灶消失；部分缓解（PR）：靶病灶长径总和减少超过30%，疾病稳定（SD）：病灶长径总和减少不足30%或增加不足20%；病情进展（PD）：病灶长径总和增加至少20%或出现新病灶。疾病控制率=（CR+PR+SD）/总人数×100%。本次研究将CR+PR+SD均纳入预后良好组，PD纳入预后不良组。

2.3.3 血清指标检测

入院时采集5ml空腹静脉血，3000r/min高速离心（离心机型号：LGZ800，厂家：常州普天仪器制造有限公司）10min，分离血清，实时荧光定量PCR检测血清miR-145，采用2^{-ΔΔCt}法计算miR-145相对表达量，采用酶联免疫吸附法检测血清VEGF水平（武汉华美提供的试剂盒），所有检测均严格遵照质控进行。

2.4 统计学方法

采用SPSS24.0软件进行数据处理，计数资料以百分数和例数表示，组间比较采用 χ^2 检验；全部计量资料均经 Shapiro-Wilk 正态性检验，符合正态分布的计量资料以 “ $\bar{x} \pm s$ ” 表示，组间比较采用独立样本 t 检验；计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验，采用 Logistic 回归分析血清 miR-145、VEGF 与胰腺癌患者 GS 化疗预后的关系；绘制受试者 ROC 曲线分析血清 miR-145、VEGF 表达预测胰腺癌患者化疗预后的价值，以曲线下面积 (AUC) 评价， $AUC \leq 0.50$ ：无预测价值， $0.50 < AUC \leq 0.70$ ：预测价值较低， $0.70 < AUC \leq 0.90$ ：预测价值中等， $AUC > 0.90$ ：预测价值较高；检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3. 结果

3.1 胰腺癌患者 GS 化疗预后情况

入组 80 例胰腺癌患者，经 GS 化疗 4 个疗程后 (21d 为一个疗程)，其中 CR7 例，PR40 例，SD9 例，PD56 例，疾病控制率 70.00% (56/80)，并将其纳入预后良好组，24 例 PD 患者纳入预后不良组。

3.2 两组患者基线资料、实验室指标比较

预后不良组患者血清 miR-145 水平低于预后良好组，血清 VEGF 水平高于预后良好组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，组间其他基线资料对比，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组基线资料、实验室指标比较

资料	预后不良	预后良好	统计值	P
	组 (n=56)	组 (n=24)		
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	51.03 ± 2.17	51.31 ± 2.28	t=0.521	0.604
性别	男	35	$\chi^2=0.513$	0.474
	女	17		
KPS 评分	21	7	t=0.124	0.901

($\bar{x} \pm s$, 分)	2.31	2.30		
临床分期	I-	32	13	$\chi^2=0.061$ 0.806
	II期			
	III-	24	11	
	IV期			
病理类型	导管	30	15	$\chi^2=0.544$ 0.461
	细胞癌			
	胰体尾癌	26	9	
肿瘤长径 ($\bar{x} \pm s$, cm)	4.12 ± 0.56	4.15 ± 0.59	t=0.216	0.830
血清 miR-145 ($\bar{x} \pm s$)	0.85 ± 0.30	1.31 ± 0.43	t=5.489	< 0.001
血清 VEGF ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	425.36 ± 70.12	115.23 ± 34.75	t=20.559	< 0.001

3.3 血清 miR-145、VEGF 水平与胰腺癌 GS 化疗预后的线性回归分析

将胰腺癌患者血清 miR-145、VEGF 水平作为自变量纳入 (均为连续变量)，胰腺癌患者 GS 化疗预后作为因变量 (1=预后不良，0=预后良好)，逐个将自变量纳入行二元 Logistic 回归分析，后将全部自变量纳入建立多元回归模型行多元回归分析，结果显示，血清 VEGF 高表达、miR-145 低表达是导致胰腺癌患者 GS 化疗预后不良的危险因素 ($OR > 1, P < 0.05$)。见表 2。

表 2 血清 miR-145、VEGF 水平与胰腺癌 GS 化疗预后的线性回归分析

因素	B	SE	Wald	P	OR	95%CI
常量	-	0.903	17.482	0.000	0.023	-
血清 miR-145	3.778	0.768	12.680	0.000	15.433	3.422-69.597
血清 VEGF	0.014	0.003	26.063	0.000	1.014	1.009-1.019

3.4 血清 miR-145、VEGF 水平预测胰腺癌 GS 化疗预后的效能分析

胰腺癌患者 GS 化疗预后作为状态变量（1=预后不良，0=预后良好），绘制受试者 ROC 曲线图，结果显示，胰腺癌患者血清 miR-145、VEGF 表达预测胰腺癌患者 GS 化疗预后的 AUC 分别为 0.777、0.895，有一定的预测价值，且二者联合时，预测价值更理想，AUC 为 0.916。见表 3，ROC 曲线图见图 1-2。

表 3 血清 miR-145、VEGF 水平预测胰腺癌 GS 化疗预后的效能分析

因素	B	SE	Wald	P	OR	95%CI
常量	-3.778	0.903	17.482	0.000	0.023	-
血清 miR-145	2.737	0.768	12.680	0.000	15.433	3.422-69.597
血清 VEGF	0.014	0.003	26.063	0.000	1.014	1.009-1.019

4. 讨论

胰腺癌发病率及病死率均较高，尽管各种外科及辅助放化疗手段的不断深入探究，胰腺癌患者的总生存率仍低于 50%^[13]。故探究胰腺癌的发病机制，对提高胰腺癌防治层面，延长生存时间，降低病死率十分有必要。

胰腺癌发病率及病死率均较高，尽种外科及辅助

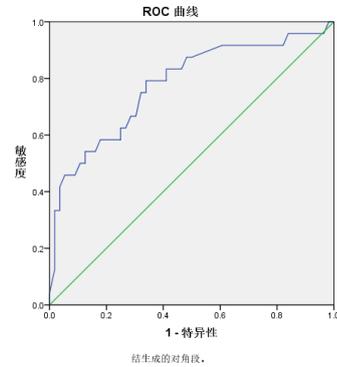


图 1 血清 miR-145 表达预测胰腺癌患者 GS 化疗预后的 ROC 曲线图

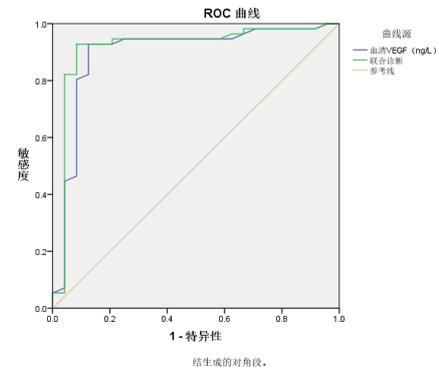


图 2 血清 VEGF 与联合诊断预测胰腺癌患者 GS 化疗预后的 ROC 曲线图

化疗手段的不断深入探究，胰腺癌患者的总生存率仍低于 50%^[13]。故探究胰腺癌的发病机制，对提高胰腺癌防治层面，延长生存时间，降低病死率十分有必要。

肿瘤的增殖、转移等依赖于新生血管的生成，VEGF 作为众多促血管生成因子中的特异性血管内皮刺激因子，对血管内皮细胞发挥促分裂与趋化作用，具有高效、特异性优势^[14]。肿瘤在血管前期因缺乏新生血管活性，生长受限，当病灶增长至林纯洁的细胞数量时（一般为 10^7 个），血管形成表型被启动，血管形成活性强烈，自此进入血管生成过程^[15]。在此期间，血清 VEGF 发挥重要的生物学作用：①对血管内皮细胞发挥促增值作用，增加血管内皮通透性，诱导内皮细胞形成血管；②促进肿瘤血管生成，增加病灶处的血氧供应，增加营养物质与代谢废物的摄取与排出；③促进

癌组织中蛋白酶及胶原酶的分泌,满足新生血管对基质降解的需求,帮助病灶脱落与转移^[16-17]。微小RNA是新近发现的具有调控基因表达功能的小RNA分子,是潜在的分子诊断与药物靶点,高效结合靶基因的mRNA并促进其降解,降低靶基因表达,介导细胞增殖、分化、浸润等过程,参与肿瘤疾病的发生、发展^[18-19]。血液循环中的miRNA是癌细胞选择性分泌的,在肿瘤疾病的发生与演进过程中发挥与抑癌、促癌基因类似的作用,故肿瘤组织中的miRNA表达一定程度上了一通过检测血清中miRNA表达来评估,并据此帮助临床加深对病情的了解^[20]。miR-145是miRNA中一员,被证实于诸多恶性肿瘤如食管癌、乳腺癌等疾病中异常表达,并通过诸多信号通路发挥抑癌作用^[21-22]。报告指出^[23],将含有miR-145相关载体转运到胰腺癌患者癌细胞中后,其可发挥抑制癌细胞Mia Pa Ca-2在皮下移植瘤生长的效应,继而发挥抑制癌细胞生长、缩短凋亡的进程,对改善患者预后尤为关键。本研究结果显示,相较于预后良好组患者,预后不良组患者血清miR-145呈低表达、VEGF高表达,提示血清miR-145、VEGF表达可能与胰腺癌患者GS化疗预后有关。

为验证上述猜测,本研究通过建立多元回归模型行多元回归分析,结果显示,血清VEGF高表达、miR-145低表达是导致胰腺癌患者GS化疗预后不良的危险因素。分析原因可能为:血清VEGF水平升高,新生血管生成速度加快,血管内膜通透性增加明显,癌细胞趁机入侵血管达到转移,继而为转移病灶的生长提供必要基础条件,导致胰腺癌患者化疗预后不良;另一方面,血清miR-145通过调控癌细胞靶基因,与血管内膜的异常增殖相关,促进癌病灶增殖、转移,导致患者不良预后^[24-25]。且经绘制受试者ROC曲线图,结果显示,胰腺癌患者血清miR-145、VEGF表达单独及联合预测胰腺癌患者GS化疗预后的AUC均有一定的预测价值。表明临床可将血清miR-145、VEGF水平作为胰腺癌患者化疗预后的评估的血清学指标。但本研究因纳入样本数量有限,研究结论的可信度还需在未来开展大样本的深入性研究加以验证,旨在提高胰腺癌患者化疗预后。

综上所述,血清miR-145、VEGF水平与胰腺癌患者GS化疗预后密切相关,临床可通过有效干预血清miR-

145、VEGF异常表达的患者,旨在提高胰腺癌患者化疗预后。

参考文献

- [1] Zhao J, Shen H, Hu X, et al. The efficacy of a new high-intensity focused ultrasound therapy for metastatic pancreatic cancer[J]. *Int J Hyperthermia*, 2021, 38(1):288-295.
- [2] 依马木买买提江·阿布拉, 帕哈尔丁·白克热, 易超. 老年胰腺癌临床病理特征及预后的影响因素分析[J]. *河北医药*, 2020, 42(15):2339-2341, 2345.
- [3] Hu H F, Ye Z, Qin Y, et al. Mutations in key driver genes of pancreatic cancer: molecularly targeted therapies and other clinical implications[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(11):1725-1741.
- [4] Gurbuz N, Ozpolat B. MicroRNA-based Targeted Therapeutics in Pancreatic Cancer[J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(2):529-532.
- [5] Majid M, Zivar A, Haniyeh E, et al. Anti-tumor activity of cediranib, a pan-vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, in pancreatic ductal adenocarcinoma cells[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2020, 43(1):81-93.
- [6] 宋亚邛, 胡海燕. VEGF, TGF- β 1, CA₁₉₋₉, CA₁₂₅和DKK1联合检测对早期胰腺癌临床诊断价值研究[J]. *陕西医学杂志*, 2020, 49(2):237-240.
- [7] 中华医学会. 临床诊疗指南. 肿瘤分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009:99-103.
- [8] Chambless L B, Kistka H M, Parker S L, et al. The relative value of postoperative versus preoperative Karnofsky Performance Scale scores as a predictor of survival after surgical resection of glioblastoma multiforme[J]. *J Neurooncol*, 2015, 121(2):359-364.
- [9] Asbury RF, Lipsitz S, Graham D, et al. Treatment of squamous cell esophageal cancer with topotecan: an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E2293)[J]. *Am J Clin Oncol*, 2000, 23(1):45-46.
- [10] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组, 中国研究型医院学会胰腺疾病专业委员会. 中国胰腺癌新辅助治疗指南(2020版)[J]. *中华外科杂志*, 2020, 58(9):657-667.
- [11] 勾善淼, 吴河水. 胰腺癌新辅助治疗的适应证的选择与疗效评估[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(10):716-721.
- [12] Eisenhauer EA, Verweij J. 11 New response evaluation criteria in solid tumors: RECIST GUIDELINE VERSION 1.1[J]. *Eur J Cancer Suppl*, 2009, 7(2):5.

- [13] 沈璟, 郭世伟, 金钢. 胰腺癌临床研究进展: 从"切除"到"治愈"[J]. 中华外科杂志, 2019, 57(1):72-77.
- [14] Karadedou C T, Gomes A R, Chen J, et al. Correction: FOXO3a represses VEGF expression through FOXM1-dependent and -independent mechanisms in breast cancer[J]. *Oncogene*, 2019, 38(25):5111-5112.
- [15] Riccardi C, Napolitano E, Platella C, et al. Anti-VEGF DNA-based aptamers in cancer therapeutics and diagnostics[J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(1):464-506.
- [16] Hu A, Yang L Y, Liang J, et al. SIRT2 modulates VEGFD-associated lymphangiogenesis by deacetylating EPAS1 in human head and neck cancer[J]. *Mol Carcinog*, 2020, 59(11):1280-1291.
- [17] Si M B, Benlahfid M, Sidqui M, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and Endocrine gland-VEGF (EG-VEGF) are down regulated in head and neck cancer[J]. *Clin Otolaryngol*, 2020, 45(5):788-795.
- [18] 魏超, 张晓, 高杰. 长链非编码 RNA 与 mRNA 在胰腺癌中的差异表达及其预后价值[J]. *癌变·畸变·突变*, 2019, 31(2):119-126, 132.
- [19] 刘宇, 魏志刚, 王强, 等. 真核生物 mRNA 调控因子 CFIm25 对胰腺癌细胞生物学影响及机制研究[J]. *中华普通外科杂志*, 2020, 35(5):421-422.
- [20] 袁长深, 容伟明, 卢智贤, 段戡, 郭锦荣, 梅其杰. 基于生物学信息学构建骨肉瘤 miRNA-mRNA 的调控网络[J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(17):2740-2746.
- [21] 黄寅, 蒋智军, 徐卫红. 芒柄花黄素通过 circ0020123/miR-145 对胰腺癌细胞增殖迁移侵袭的影响[J]. *中国药师*, 2021, 24(8):7.
- [22] 郭飞波, 韩利蓉, 余卉, 等. miR-143, miR-145 在胰腺癌患者血清中的表达情况及与患者临床参数的相关性分析[J]. *中国免疫学杂志*, 2018, 34(10):1547-1551.
- [23] 郑新闻, 刘丹, 李振平, 等. miR-143 和 miR-145 表达对胰腺癌根治术联合血管切除重建患者临床预后的意义[J]. *中国现代普通外科进展*, 2019, 22(11):858-861.
- [24] 张璐, 王成, 周杭城, 等. HPSE-1 及 VEGF 在胰腺癌中表达的内在关系及临床意义[J]. *肝胆外科杂志*, 2019, 27(2):146-149, 152.
- [25] 邓大炜, 吴斌, 严舒, 等. miR-145 对胰腺癌细胞系 PANC-1 上皮间质转化及肿瘤干细胞增殖的影响[J]. *基础医学与临床*, 2018, 38(8):1135-1140.