

胎盘位置影响胎盘早剥的妊娠结局分析

陈汉青, 邹粟花, 蔡 坚, 张 颖, 杨建波, 王子莲
(中山大学附属第一医院妇产科, 广东 广州 510080)

摘要:【目的】分析胎盘附着位置对胎盘早剥母儿结局的影响。【方法】回顾性分析我院分娩的 51 例胎盘早剥病例。胎盘附着于子宫前壁者 20 例(前壁组),附着于子宫后壁者 31 例(后壁组)。【结果】51 例均行剖宫产分娩。前壁胎盘组的产前出血发生率高于后壁胎盘组(80.0% vs 19.4%, $P < 0.001$);其分娩前诊断的比例明显高于后壁胎盘组(90.0% vs 45.2%, $P = 0.001$)。而后壁胎盘组的产后出血量显著多于前壁胎盘组[(818.7 ± 498.6) mL vs (400.0 ± 132.5)mL, $P = 0.001$],后壁胎盘组需要输血的发生率也高于前壁胎盘组(38.7% vs 10.0%, $P = 0.025$)。后壁胎盘组新生儿窒息的发生率显著高于前壁胎盘组(41.9% vs 10.0%, $P = 0.015$)。两组患者的发病诱因、分娩孕周、产后出血率、DIC 发生率、新生儿出生体质量、胎儿宫内窘迫发生率等无显著差异($P > 0.05$)。【结论】后壁胎盘的胎盘早剥病例临床症状不明显,诊断困难,易致严重并发症,危及母儿生命。出现胎监反应欠佳及胎儿宫内窘迫等异常且原因不明时,应考虑胎盘早剥可能,及时处理以降低母儿并发症。

关键词: 胎盘早剥; 胎盘位置; 结局

中图分类号: R71 文献标志码: A 文章编号: 1672-3554(2016)01-0091-04

Influence of Pregnancy Outcome about Placental Position on Placental Abruption

CHEN Han-qing, ZOU Su-hua, CAI Jian, ZHANG Ying, YANG Jian-bo, WANG Zi-lian

(Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guang Zhou 510080, China)

Corresponding to: WANG Zi-lian, E-mail: wangzilian2005@aliyun.com

Abstract:【Objective】To analyze the influence of placental position on pregnancy outcome of placental abruption.【Methods】We retrospectively analyzed 51 cases of placental abruption who delivered in our hospital. There are 20 cases in which the placenta was implanted on the anterior wall of the uterus (anterior group), and 31 cases was implanted on the posterior (posterior group).【Results】All cases underwent cesarean section. The incidence of antenatal hemorrhage in the anterior group was higher than that in the posterior group (80.0% vs 19.4%, $P < 0.001$); Also the diagnosis rate before delivery of the anterior group was higher than that of the posterior group (90.0% vs 45.2%, $P = 0.001$). But the volume of postpartum hemorrhage in the posterior group was more than that of the anterior group (818.7 ± 498.6 mL vs 400.0 ± 132.5 mL, $P = 0.001$), and the transfusion proportion of the posterior group was higher than that of the anterior group (38.7% vs 10.0%, $P = 0.025$). The incidence of neonatal asphyxia in the posterior group was higher than that in the anterior group (41.9% vs 10.0%, $P = 0.015$). There were no differences between the two groups in the cause of the disease, incidence of postpartum hemorrhage, occurrence of DIC, birth weight, proportion of fetal distress ($P > 0.05$).【Conclusion】Clinical symptoms of posterior placental abruption are not obvious. It is difficult to diagnosis before delivery, which prone to cause serious complications. When there is unexplained poor response of fetal monitoring and fetal distress, placental abruption should be considered. Then it should be timely treated to reduce the complications of mothers and infants.

Key words: placental abruption; placenta position; outcome

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2016, 37(1):91-94]

胎盘早剥是一种严重威胁母胎生命的产科并发症,据报道其发生率约为 1%^[1]。大部分胎盘早剥

患者需要急诊手术以抢救孕妇及胎儿。Chamberlain^[2]等研究发现胎盘早剥中前壁胎盘占

收稿日期:2015-08-05

基金项目:广东省科技计划项目(2012B031800384)

作者简介:陈汉青,硕士,主治医师,E-mail:chqing_0_0@sina.com;王子莲,通信作者,博士,教授,E-mail:wangzilian2005@aliyun.com

大部分,后壁胎盘的胎盘早剥患者症状不明显,延误诊断危及母胎生命。目前国外仅有少数研究分析胎盘附着位置对胎盘早剥的诊断及妊娠结局的影响,国内暂无相关研究。而临床观察中发现后壁胎盘的胎盘早剥患者多是手术当中才能诊断。因此本研究拟通过回顾性分析胎盘早剥的病例,初步探讨胎盘附着位置对胎盘早剥的诊断及妊娠结局的影响。

1 材料与方 法

1.1 资料收集

收集中山大学附属第一医院妇产科 2009 年 5 月至 2014 年 5 月间分娩的胎盘早剥病例。研究对象的人组标准:①单胎妊娠、分娩孕周 ≥ 28 周;②胎盘位置以手术中检查确定胎盘附着于子宫前壁或后壁者。附着于子宫前壁的为前壁胎盘组,胎盘附着于子宫后壁的为后壁胎盘组。排除标准:多胎妊娠、分娩孕周小于 28 周的病例,手术中发现胎盘位置不是前壁或后壁(位于侧壁或者底部)的病例。详细记录患者症状、体征、产科并发症、诊断时间、妊娠结局等。

1.2 胎盘早剥的诊断标准

参考《妇产科学》^[3]。

1.3 统计方法

使用 SPSS 19.0 软件。检验数据是否呈正态分布,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,正态分布的数据采用独立样本的 t 检验,率的比较采用卡方检验,当 $n \geq 40, 1 \leq T < 5$ 时选用连续性校正法;而当 $n \leq 40$ 或 $T < 1$ 时采用 Fisher 精确法。所有统计分析结果,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基本资料

2009 年 5 月至 2014 年 5 月 5 年间我院分娩的胎盘早剥病例 62 例,其中 28 周以下分娩 3 例;双胎妊娠 2 例;胎盘位置附着侧壁或底部者 6 例,共有 51 例符合研究标准。患者年龄 21 ~ 39 (29.7 \pm 4.2)岁;分娩孕周为 28 ~ 40⁺³(34.5 \pm 3.7)周,其中 28 ~ 37 周间分娩有 37 例,37 ~ 40⁺³周分娩有 14 例,所有病例均行剖宫产分娩。20 例(39.2%)为前

壁胎盘,31 例(60.8%)为后壁胎盘,羊水过多 3 例(5.9%),高血压 13 例(25.5%),外伤 4 例(7.8%),产后出血 22 例(43.1%),子宫卒中 14 例(27.5%)。

两组患者的年龄、发病诱因无明显差异($P > 0.05$)。两组患者均没有出现板状子宫。前壁胎盘组的产前出血发生率明显比后壁胎盘组的发生率高,差异有统计学意义(80.0% vs 19.4%, $P < 0.001$)。而前壁胎盘组胎监有频密宫缩的发生率明显高于后壁胎盘组(80.0% vs 32.3%, $P = 0.001$),差异有统计学意义。前壁胎盘组分娩前诊断的比例显著高于后壁胎盘组(90.0% vs 45.2%, $P = 0.001$),差异有统计学意义。两组患者的基本资料详见表 1。

表 1 两组患者的一般资料
Table 1 Basic data of two groups

Characteristics	Anterior group	posterior group	χ^2	P
n	20	31		
Age/years	30.0 \pm 4.4	29.5 \pm 4.2	0.449 ¹⁾	0.655
Symptom and signs				
Abdominal pain	10(50.0%)	12(38.7%)	0.632	0.427
Vaginal bleeding	16(80.0%)	6(19.4%)	18.228	<0.001 ³⁾
EFM				
Frequency contraction	16(80.0%)	10(32.3%)	11.088	0.001 ³⁾
Abnormal EFM	10(50.0%)	7(22.6%)	4.113	0.043 ³⁾
Inducement				
Hypertension	5(25.0%)	8(25.8%)	0.004	0.949
Hydramnion	0(0.0%)	3(9.7%)	-	0.271 ²⁾
Trauma	2(10.0%)	2(6.5%)	-	0.640 ²⁾
Diagnosis before delivery	18(90.0%)	14(45.2%)	10.456	0.001 ³⁾

¹⁾ t value; ²⁾Fisher test; ³⁾ $P < 0.05$; EFM: electronic fetal monitoring; Frequency contraction; 5 contractions in 10 min, averaged over a 30-minute window

2.2 两组患者的手术情况及并发症

两组患者的分娩孕周、剖宫产率、产后出血率、DIC 发生率及子宫卒中发生率等无明显差异($P > 0.05$)。后壁胎盘组的产后出血量明显多于前壁胎盘组的产后出血量,差异有统计学意义[(818.7 \pm 498.6)mL vs (400.0 \pm 132.5)mL, $P = 0.001$]。后壁胎盘组产后大出血(出血量 ≥ 1000 mL)的发生率明显高于前壁胎盘组,差异有统计学意义(25.8% vs 0.0%, $P = 0.016$);而后壁胎盘组需要输血的比例也明显高于前壁胎盘组,差异有统计学意义(38.7% vs 10.0%, $P = 0.025$)。两组患

者的手术及并发症情况见表 2。

表 2 两组患者的并发症及结局

Table 2 Outcome and complication of two groups

Items	Anterior group	Posterior group	χ^2	P
n	20	31		
Delivery Weeks	33.7 ± 3.6	35.0 ± 3.6	-1.174 ¹⁾	0.246
Bleeding volume/mL	400.0 ± 132.5	818.7 ± 498.6	-3.661 ¹⁾	0.001 ³⁾
Bleeding ≥ 1 000 mL	0(0.0%)	8(25.8%)	-	0.016 ²⁾
Postpartum hemorrhage	8(40.0%)	14(45.2%)	0.132	0.716
Transfusion	2(10.0%)	12(38.7%)	5.031	0.025 ³⁾
DIC	0(0.0%)	4(12.9%)	-	0.145 ²⁾
Uterine apoplexy	6(30.0%)	8(25.8%)	0.107	0.743

¹⁾t value; ²⁾Fisher test; ³⁾P < 0.05; DIC: disseminated intravascular coagulation

2.3 两组患者的新生儿情况

两组患者的新生儿出生体质量、胎儿宫内窘迫发生率、存活新生儿等无显著差异(P > 0.05)。后壁组新生儿窒息的发生率高于前壁组, 差异有统计学意义(41.9% vs 10.0%, P = 0.015)。两组患者的新生儿情况见表 3。

表 3 两组患者的新生儿情况

Table 3 Newborn situation of two groups

Items	Anterior group	Posterior group	χ^2	P
n	20	31		
Weight/g	1873.0 ± 783.9	2141.6 ± 726.1	-1.250 ¹⁾	0.217
Fetal distress	10(50.0%)	8(25.8%)	3.116	0.078
Neonatal asphyxia	2(10.0%)	13(41.9%)	5.972	0.015 ³⁾
Alive baby	18(90.0%)	29(93.5%)	-	0.640 ²⁾

¹⁾t value; ²⁾Fisher test; ³⁾P < 0.05

3 讨 论

胎盘早剥是产科严重并发症, 是引起孕产妇死亡及围产儿死亡的主要原因。Chamberlain 等^[2]首先报道了胎盘早剥患者中大部分是前壁胎盘, 而后壁胎盘的胎盘早剥患者的症状不明显。胎盘早剥的确切原因及发病机制不明。研究认为既往有早产史、胎膜早破增加胎盘早剥的发生^[4-5]。也有研究显示吸烟、年龄是发生胎盘早剥的危险因素^[6]。另外有研究认为慢性高血压、子痫前期、孕前糖尿病、妊娠年龄超过 34 岁是胎盘早剥的危险

因素^[7-9]。但胎盘早剥也可发生在无任何危险因素的患者^[10]。

频密宫缩伴胎心异常或胎儿宫内窘迫是胎盘早剥的典型临床表现。但多数病例无典型临床表现。有研究发现后壁胎盘的胎盘早剥病例中, 有 55% 的患者未能在分娩前诊断, 从而延误处理的时机^[11]。有研究显示首发症状为腹痛者的妊娠结局明显比首发症状为阴道流血者差, 腹痛者胎儿宫内窘迫、产后出血发生率明显升高^[12]。本研究结果显示前壁胎盘组的分娩前诊断率明显高于后壁组, 与前壁组的产前出血及异常胎监发生率相关。前壁胎盘组患者容易出现频密宫缩可能与前壁胎盘易出现产前出血, 出血刺激子宫收缩有关。后壁胎盘组的患者诊断困难, 更容易出现产后出血、DIC 等严重并发症。

研究显示胎盘附着位置对胎盘早剥的新生儿预后无明显影响^[13-16]。本研究显示后壁胎盘组的新生儿窒息的发生率高。但两组患者的新生儿体质量、胎儿窘迫发生率、围产儿死亡发生率等无明显差异。胎盘早剥的面积是影响孕妇及围产儿结局的关键因素。而胎盘早剥的面积与诊断处理时机相关。前壁胎盘组容易早期诊断, 尤其是在分娩前容易明确诊断, 能及时处理, 胎盘剥离的时间短, 面积小, 出血不多, 因此对孕妇及胎儿的影响小, 母子结局好, 而后壁胎盘的胎盘早剥病例症状不典型, 分娩前诊断困难, 诊断时间长致使胎盘剥离面积持续增大, 导致胎盘后出血、持续出血甚至子宫卒中、DIC, 从而影响母子结局, 预后不良。但本研究是回顾性分析研究, 病例资料中对胎盘早剥面积情况描述不详细, 部分病例仅有胎盘陈旧性血块压迹或血块而诊断胎盘早剥。胎盘早剥面积与胎盘附着位置可互相影响。现有文献研究中也有关于胎盘早剥面积与妊娠结局的研究。因此, 需更详细、更多的前瞻性研究去进一步明确胎盘附着位置对胎盘早剥的妊娠结局影响。

胎盘附着于子宫后壁的患者发生胎盘早剥时症状不典型, 诊断困难, 诊断不及时常危及母子生命。对可疑有胎盘早剥的病例, 详细询问病史, 仔细检查, 持续胎儿心率监测, 对不明原因的胎儿宫内窘迫、不明原因的阴道流血、频密宫缩而胎监反应欠佳者, 虽无明显胎盘早剥的证据, 亦应考虑胎盘早剥的可能, 及时排除相关容易混淆的疾病如宫颈出血、前置胎盘出血等, 及时处理, 尽快终止

妊娠,降低围产期并发症,降低围产儿死亡率。

参考文献

- [1] SALIHU HM, BEKAN B, ALIYU MH, et al. Perinatal mortality associated with abruptio placenta in singletons and multiples [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2005, 193(1): 198–203.
- [2] CHAMBERLAIN G, STEER P. Obstetric emergencies [J]. *BMJ*, 1999, 318(7194): 1342–1345.
- [3] LE J, XIE X, LIN ZQ, et al. *Obstetrics and Gynecology* [M]. 7ed. China Beijing: People's Health Publishing House, 2008: 113–116.
- [4] BOISRAMÉ T, SANANÈS N, FRITZ G, et al. Placental abruption: risk factors, management and maternal–fetal prognosis. Cohort study over 10 years [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014, 179(9): 100–104.
- [5] ANANTH CV, GETAHUN D, PELTIER MR, et al. Placental abruption in term and preterm gestations: evidence for heterogeneity in clinical pathways [J]. *Obstet Gynecol*, 2006, 107(4): 785–792.
- [6] ANANTH CV, KEYES KM, HAMILTON A, et al. An international contrast of rates of placental abruption: an age–period–cohort analysis [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0125246.
- [7] ELSASSER DA, ANANTH CV, PRASAD V, et al. Diagnosis of placental abruption: relationship between clinical and histopathological findings [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2010, 148(2): 125–130.
- [8] GAVIN AR, HOLZMAN C, SIEFERT K, et al. Maternal depressive symptoms, depression, and psychiatric medication use in relation to risk of preterm delivery [J]. *Womens Health Issues*, 2009, 19(5): 325–334.
- [9] BLUMENFELD YJ, BAER RJ, DRUZIN ML, et al. Association between maternal characteristics, abnormal serum aneuploidy analytes, and placental abruption [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2014, 211(2): 144.e1–9.
- [10] ANANTH CV, ELSASSER DA, KINZLER WL, et al. Polymorphisms in methionine synthase reductase and betaine–homocysteine S–methyltransferase genes: Risk of placental abruption [J]. *Mol Genet Metab*, 2007, 91(1): 104–110.
- [11] ALFRED LS, BATTON D. The effect of placental abruption on the short–term outcome of premature infants [J]. *Am J Perinatol*, 2004, 21(3): 157–162.
- [12] KASAI M, AOKI S, OGAWA M, et al. Prediction of perinatal outcomes based on primary symptoms in women with placental abruption [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2015, 41(6): 850–856.
- [13] AUGER N, LE TU, PARK AL, et al. Association between maternal comorbidity and preterm birth by severity and clinical subtype: retrospective cohort study [J]. *BMC Pregnancy Child Birth*, 2011, 11(9): 67–76.
- [14] SUZUKI S. Clinical significance of preterm singleton pregnancies complicated by placental abruption following preterm premature rupture of membranes compared with those without p–PROM [J]. *ISRN Obstet Gynecol*, 2012, 12(20): 856971–856980.
- [15] ANANTH CV, NATH CA, PHILIPP C. The Normal anticoagulant system and risk of placental abruption: protein C, protein S and resistance to activated protein C [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2010, 23(12): 1377–1383.
- [16] SUZUKI S, HIRAIZUMI Y, YAMASHITA E, et al. Clinical significance of singleton pregnancies complicated by placental abruption associated with histological chorioamnionitis [J]. *J Nippon Med Sch*, 2010, 77(4): 204–208.

(编辑 徐杰)

亚甲基四氢叶酸还原酶多态性对结直肠癌患者化疗预后的影响

董秋美¹, 黎莹¹, 黄赛花²

(广东省人民医院//广东省医学科学院 肿瘤中心 1.胃肠肿瘤内科,2.放疗科,广东 广州 510080)

摘要:【目的】观察结直肠癌患者亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因 C677T 和 A1298C 多态性与化疗后无进展生存期的相关性。【方法】收集经病理学确诊的Ⅳ期结直肠癌患者共 81 例,接受标准的 FOLFOX6 方案或 XELOX 方案化疗,化疗前抽取患者外周血,采用 DNA 测序的方法检测 MTHFR 基因 C677T 和 A1298C 多态性,比较不同基因型化疗后的无进展生存时间,并分析各种因素和预后的相关性。【结果】81 例结直肠癌患者中,MTHFR677 CC、CT、TT 基因型分别为:54.3%、41.9%、3.7%;CC 型和 CT/TT 型中位 PFS 分别为 11.4 月和 13.8 月, $P = 0.046$ 。MTHFR1298 AA、AC、CC 基因型分别为:62.9%、34.5%、2.5%,AA 型和 AC/CC 型化疗中位无进展生存分别为 13.2 月和 11.7 月,差异无统计学意义, $P = 0.127$ 。其他因素如性别、年龄、肿瘤部位等同 PFS 无相关性。【结论】CT/TT 基因型患者 PFS 优于 CC 型。MTHFR C677T 基因多态性可作为预测结直肠癌患者化疗预后的指标。

关键词:亚甲基四氢叶酸还原酶;结直肠癌;预后;无进展生存时间

中图分类号:R73 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2016)01-0095-05

Prognostic Impact of MTHFR Polymorphism on Colorectal Cancer Patients Treated by Chemotherapy

DONG Qiu-mei¹, LI Ying¹, HUANG Sai-hua²

(1. Department of Gastrointestinal Medical Oncology, 2. Department of Radiotherapy, Cancer Center, Guangdong General Hospital//Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China)

Corresponding to: DONG Qiu-mei; dqmzhang@163.com

Abstract:【Objective】To investigate the relationship between polymorphisms of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677, 1298 and the PFS (progression free survival,PFS) of advanced colorectal cancer treated by chemotherapy.【Methods】81 stage IV colorectal carcinoma patients confirmed by pathology were treated with FOLFOX6 or XELOX regimen and DNA of peripheral blood was obtained before therapy. MTHFR genotypes were detected by PCR and sequencing method. The PFS of patients with different genotypes were compared, and effects of various factors on prognosis were evaluated.【Result】Of the 81 patients, the frequencies of MTHFR 677 CC, CT, TT genotype were 54.3%, 41.9%, and 3.7%, respectively. The mean PFS of CC and CT/TT genotype were 11.4 months and 13.8 months respectively, with significance ($P = 0.046$). The frequencies of MTHFR 1298 AA, AC, CC genotype were 62.9%, 34.5%, and 2.5%, respectively. The mean PFS of AA and AC/CC genotype were 13.2 months and 11.7 months respectively, with no statistic significance ($P = 0.127$). The other factor (gender, age, tumor site, etc) were not associated with PFS.【Conclusion】The present study indicates that the mean PFS of MTHFR 677 CT/TT genotype was superior to CC genotype. Polymorphisms of MTHFR 677 may be an important factor to predict the prognosis of colorectal cancer treated chemotherapy.

Key words: methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR); colorectal cancer; prognosis; progression free survival (PFS)

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci),2016,37(1):95-99]

结直肠癌在全球范围内是发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一^[1],也是我国最常见的消化道

恶性肿瘤。由于大部分结直肠癌患者在确诊时已到中晚期,单纯的手术治疗难以达到根治的效果

收稿日期:2015-09-16

基金项目:广东省科技计划项目(2012B031800409),广东省医学科研基金项目(A2014033)

作者简介:董秋美,通信作者,主任医师,主要从事胃肠道恶性肿瘤的综合治疗和研究, dqmzhang@163.com。

或部分晚期患者已失去手术的机会,因此对于大部分中晚期的结直肠癌患者,化疗是结直肠癌的主要治疗手段。但不同的个体在疗效和预后方面存在着明显的差异,越来越多的研究发现,这些差异源自不同个体药物代谢基因的不同。因而如何从药物遗传学和药物基因组学角度研究患者之间药物敏感性和预后的差异,如何选择个体化的治疗方案,对于提高临床治疗水平、改善患者预后具有重要的意义。目前,氟尿嘧啶类药物联合奥沙利铂是治疗结直肠癌的标准方案,其中氟尿嘧啶类药物的抗肿瘤作用受到多种代谢酶的影响。亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)通过影响 5-FU 细胞毒作用的辅助因子对其抗肿瘤活性产生影响。MTHFR 是叶酸代谢过程的关键酶,其生化功能是催化 5,10-亚甲基四氢叶酸还原为 5-甲基四氢叶酸,是调节叶酸代谢的一种限速酶。MTHFR 基因具有多态性,最常见的多态性为 C677T 和 A1298C 两个位点,研究发现这两个位点基因的改变会影响 MTHFR 酶活性,并进一步影响氟尿嘧啶类药物的抗肿瘤活性^[2]。本研究采用基因测序法分析 MTHFR 基因 C677T 和 A1298C 多态性和结直肠癌患者化疗后预后的关系,为临床个体化疗治疗提供理论依据。

1 材料与方 法

1.1 材 料

收集 2012 年 1 月至 2013 年 12 月在广东省人民医院经病理确诊的结直肠癌患者 81 例,男性:男 44 例,女 37 例;年龄 27~76 岁,平均和中位年龄分别为:56.2 岁和 56 岁。所有病例经影像检查证实具有可测量病灶,分期均为 IV 期,接受晚期一线标准的 FOLFOX6 或 XELOX 方案化疗。患者临床特征见表 1。

1.2 方 法

所有病例化疗前抽取静脉血 2 mL,置乙二胺四乙酸钠抗凝管,采用全血 DNA 提取试剂盒提取 DNA,采用 PCR-测序方法检测基因序列。引物序列参考^[3],正向引物:5-TGAAGGAGAAGGTGTCTGCGGGA-3,反向引物:5-AGGACGGTGGGTGAGAGTG-3,反向测序引物:5-AGGACGGTGGCGGTGAGAGTG-3。反应总体积 25 μ L,含引物(10 mmol/L)各 1.0 μ L,4 \times dNTP(各 2.5 mmol/L)

表 1 81 例结直肠癌患者基本特征

Item	Patient number
Table 1 Characteristics of 81 patients with colorectal cancer [n(%)]	
Age	
<50	25 (30.9)
\geq 50	56 (69.1)
Gender	
Male	44 (54.3)
Female	37 (45.7)
Primary tumor site	
Colon	45 (55.6)
Rectum	36 (44.4)
Pathologic differentiation degree	
High differentiated adenocarcinoma	3 (3.7)
Moderate differentiated adenocarcinoma	45 (55.6)
Poorly differentiated adenocarcinoma	33 (40.7)
Metastasis sites	
Liver	14 (17.3)
Lung	12 (14.8)
Multiple metastasis: liver, lung, Peritoneum, pelvic, etc.	45 (55.6)
Other sites: bone, lymphonodus, etc.	10 (12.3)
Regimen	
FOLFOX6	60 (74.1)
XELOX	21 (25.9)

2.5 μ L、*Taq* 酶 1U、基因组 DNA 溶液 0.5 μ L、10 \times Buffer(含 MgCl₂) 2.5 μ L。反应条件为 94 $^{\circ}$ C 预变性 2 min; 94 $^{\circ}$ C 30 s、62 $^{\circ}$ C 30 s、72 $^{\circ}$ C 30 s,共 35 个循环; 72 $^{\circ}$ C 延伸 7 min。DNA 测序方法采用反向测序方法。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计软件进行分析。基因分布情况分析采用 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律检验;不同基因型化疗后无进展生存时间(PFS)采用 Kaplan-Meier 法进行分析,并进行 log-rank 检验;COX 比例风险模型评估各种因素对化疗后患者无进展生存时间的影响,并计算相对风险比(relative ratio,RR)及 95% 可信区间(95% confidence interval,95%CI)。以 $P < 0.05$ 表明有统计学意义。

2 结 果

2.1 基因型频率及遗传平衡检验

MTHFR677 基因型频率为:CC 基因型占

54.3%(44 例),CT 基因型占 41.9%(34 例),TT 基因型占 3.7%(3 例)。MTHFR1298 基因型频率为:AA 基因型占 62.9%(51 例),AC 基因型占 34.5%(28 例),CC 基因型占 2.45%(2 例)。通过哈迪-温伯格平衡检验发现 81 例结直肠癌患者中,MTHFR 677、1298 基因型分布无统计学差异,均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡规律,表明本研究入组病例具有群体代表性(表 2)。

表 2 MTHFR 基因型分布及哈迪-温伯格平衡检验

Table 2 The genotype distributions of MTHFR and their Hardy-Weinberg Equilibrium test

Genotype	Observed	Expected	Hardy-Weinberg Equilibrium	
			χ^2	<i>P</i>
C677T	rs1801133		1.34	0.25
CC	44	46		
CT	34	30		
TT	3	5		
A1298C	rs1801131		0.66	0.42
AA	51	52		
AC	28	26		
CC	2	3		

2.2 不同基因型与结直肠癌患者 PFS 的关系

81 例 IV 期结直肠癌患者均接受手术和术后奥沙利铂联合 5-FU 或希罗达的方案 (FOLFOX6 或 XELOX 方案)化疗,化疗后随访患者无进展生存时间,中位随访时间为 14 个月(5~20 月),无失访病例。治疗后患者的平均 PFS 为 12.76 月(11.75 月~13.77 月);中位 PFS 为 13 个月(11.67 月~14.33 月)。因 C677T 纯合突变 TT 型病例数太少,和 CT 型合并进行统计分析;因 A1298C CC 型病例数太少,和 AC 型合并分析(表 3,图 1,2)。

表 3 C677T 和 A1298C 不同基因型与结直肠癌患者无进展生存期的关系

Table 3 The relationship between C677T、A1298C genotype and PFS of colorectal cancer patients

Genotype	Patient number	Mean PFS(m)	Log-rank	<i>P</i>
C677T				
CC	44	11.4	3.996	0.046
CT/TT	37	13.8		
A1298C				
AA	51	13.2	2.328	0.127
AC/CC	30	11.7		

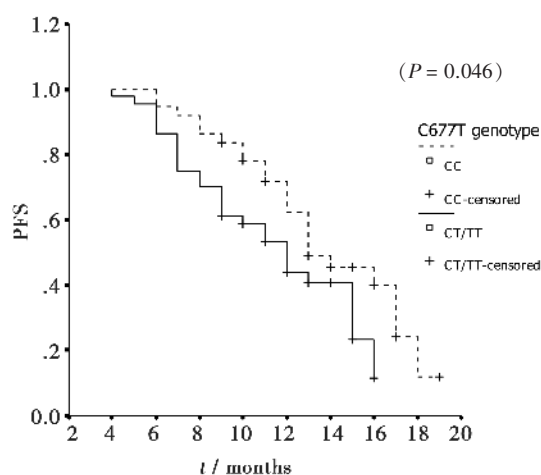


图 1 结直肠癌患者 C677T 基因型 PFS 曲线
Fig 1 PFS of Colorectal cancer patients with C677T genotype

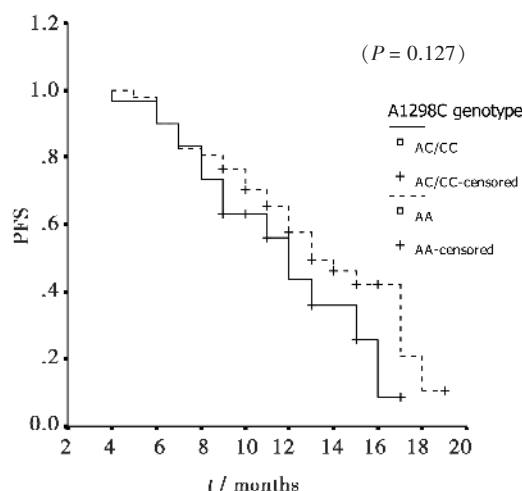


图 2 结直肠癌患者 A1298C 基因型 PFS 曲线
Fig.2 PFS of Colorectal cancer patients with A1298C genotype

2.3 各种因素与胃癌患者化疗后预后的关系

将 MTHFR 基因 C677T、A1298C 位点多态性、年龄、性别、肿瘤部位、病理分化程度、化疗方案纳入 COX 回归模型进行多变量分析,结果显示,C677T 位点基因型为影响患者化疗后预后的因素,*P* 值 = 0.053,其余因素对结直肠癌患者化疗后预后无显著影响,*P* > 0.05(表 4)。

3 讨论

早期结直肠癌的症状隐匿,因而大部分结直肠癌患者在确诊时已属晚期,需要进行以化疗为

表 4 各种因素与结直肠癌化疗后预后的相关性

Table 4 Correlation between various factors and prognosis of colorectal cancer patients after chemotherapy

Factor	COX regression			
	Wald	RR	95%CI	P
Genotype of C677T	3.743	0.551	0.301-1.008	0.053
Genotype of A1298C	1.584	1.449	0.813-2.583	0.208
Age	0.055	0.923	0.470-1.812	0.815
Gender	0.101	0.910	0.510-1.626	0.750
Primary tumor site	0.185	1.136	0.635-2.032	0.667
pathologic differentiation degree	1.947	1.491	0.851-2.611	0.163
Regimen	0.053	0.930	0.501-1.726	0.818

主的全身治疗。奥沙利铂联合氟尿嘧啶类药物组成的 FOLFOX 方案或 XELOX 方案是中晚期结直肠癌治疗的标准方案^[4],在结直肠癌晚期一线治疗中显示出很好的抗肿瘤活性。研究显示 FOLFOX 和 XELOX 方案在结直肠癌的抗肿瘤活性具有等效性^[5-6]。在上述这两种方案中起主要作用的氟尿嘧啶类药物的疗效和多种代谢酶的活性相关,其中 MTHFR 对氟尿嘧啶类抗肿瘤药物的活性有较大影响,并且影响到患者的预后。MTHFR 通过影响 5-FU 细胞毒作用的辅助因子对其药效产生影响。5,10 亚甲基四氢叶酸是 5-FU 与胸苷酸合成酶 (TS) 形成三重复合物的主要辅助因子,而 MTHFR 不可逆的催化 5,10-亚甲基四氢叶酸(5,10-MTHF),使其转变为 5-甲基四氢叶酸,以减少 5,10-MTHF 的含量^[7]。C677T 和 A1298C 是 MTHFR 表型改变的两个相关单链构象多态性^[8]。这两种变异通过降低 MTHFR 酶活性及增加细胞内 5,10 亚甲基四氢叶酸的含量,增强氟尿嘧啶类药物的抗肿瘤活性^[9]。

目前有关于 MTHFR 基因多态性和结直肠癌易感性方面的研究较多^[10-11],但是 MTHFR 基因多态性同胃肠道恶性肿瘤预后方面的研究甚少,并且尚无确切的结论。黄朝晖^[12]的研究发现接受含氟尿嘧啶方案辅助化疗的胃癌患者,MTHFR677T 位点 CC 型患者复发率为 70.3%,显著高于携带 T/T 或 C/T 基因型的患者的 46.6%($P = 0.012$)。我国学者仇宇^[13]的研究认为,接受 FOFLOX4 方案辅助化疗的结肠癌患者,MTHFR677T TT 基因型复发率小于 CC/CT 基因型,但未达到统计学差异。郑磊贞^[14]的研究发现 MTHFR A1298C 携带

AC 基因型的胃癌患者化疗后中位生存时间为 47.5 月,明显优于 AA 型和 CC 型(27.6 月,22.9 月),具有边际显著差异;而 MTHFR677T 位点多态性和预后无相关。Blank 等^[15]研究发现,MTHFR A1298C AC 基因型是接受新辅助化疗的胃癌的不良预后因素,但是和化疗有效率无关,而 C677T 位点基因型和预后无相关性。也有完全阴性的结果,Zhu 等^[16]和 Ulrich 等^[17]的研究则认为 MTHFR C677T 和 A1298C 这两个位点基因型和结直肠癌患者的预后无相关性。

可见目前关于 MTHFR 基因多态性同胃肠道癌患者化疗预后相关性的研究甚少并且结论不一致,尤其是 MTHFR 多态性同结直肠癌预后的相关性尚无确切结论。因为大部分结直肠癌患者一线化疗进展后进入二线治疗,而总生存受到后续治疗的影响较大,相比总生存,一线化疗后的 PFS 能更好的反映结直肠癌患者对化疗方案的疗效,因而本研究重点分析 PFS。本研究采用基因测序法分析结直肠癌患者外周血 MTHFR C677T 和 A1298C 位点的单核苷酸多态性,随访结直肠癌患者化疗后 PFS,初步结果表明,MTHFR C677T 基因多态性与进展期结直肠癌对含氟尿嘧啶类药物化疗的预后相关,携带 T 基因型的患者接收含氟尿嘧啶类药物方案化疗后,同 CC 基因型患者相比,可延长无进展生存时间($P = 0.046$);而 A1298C 位点多态性的研究发现,野生型纯合子 AA 型无进展生存曲线优于携带 C 基因型的患者,但是未达到统计学差异。临床上可将 MTHFR 基因 C677T 多态性作为预测结直肠癌化疗后预后的指标。由于本研究仅需抽取患者外周血,检测外周血中的 MTHFR 基因型,方法简便,不受组织标本的限制,用于预测晚期患者对氟尿嘧啶类药物疗效预测,具有较高的临床应用价值。

参 考 文 献

- [1] SIEGEL R, NAISHADHAM D, JEMAL A. Cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62(9): 10-29.
- [2] WU NC, SU SM, LIN TJ, et al. Methylene-tetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms and fluorouracil-based treatment in Taiwan colorectal cancer[J]. Anticancer Drugs, 2015, 26(8): 888-893.
- [3] 季明华, 吴建中, 唐金海. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与乳腺癌新辅助化疗敏感性关系的研究探

- 讨[J]. 实用临床医学杂志, 2012, 16(1): 1-4.
- JI MH, WU JZ, TANG JH. Relationship between genetic polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and sensitivity of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy[J]. *J Clin Med Prac*, 2012, 16(1): 1-4.
- [4] CASSIDY JI, CLARKE S, DÍAZ-RUBIO E, et al. XELOX vs FOLFOX -4 as first -line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results [J]. *Br J Cancer*, 2011, 105(1): 58-64.
- [5] CASSIDY J, CLARKE S, DIAZ-RUBIO E, et al. Randomized phase iii study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first -line therapy for metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(12): 2006-2012.
- [6] ZHANG C, WANG J, GU H, et al. capecitabine plus oxaliplatin compared with 5-fluorouracil plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: meta -analysis of randomized controlled trials [J]. *Oncol Lett*, 2012, 3(4): 831-838.
- [7] CASTILLO -FERNANDEZ O, SANTIBANEZ M, BAUZA A, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism (677 C >T) predicts long time to progression in metastatic colon cancer treated with 5-fluorouracil and folinic acid[J]. *Arch Med Res*, 2010, 41(6): 430-435.
- [8] WEISBERG I, TRAN P, CHRISTENSEN B, et al. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity[J]. *Mol Genet etab*, 1998, 64(3): 169-172.
- [9] TOFFOLI G, DE MATTIA E. Pharmacogenetic relevance of MTHFR polymorphisms [J]. *Pharmacogenomics*, 2008, 9(9): 1195-1206.
- [10] FANG XY, XU WD, HUANG Q, et al. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and colon cancer risk: a meta-analysis [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(19): 8245-8250.
- [11] OZEN F, SEN M, OZDEMIR O. Methylenetetrahydrofolate reductase gene germ-line C677T and A1298C SNPs are associated with colorectal cancer risk in the Turkish population [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(18): 7731-7735.
- [12] 黄朝晖, 华东, 李莉华, 等. MTHFR C677T 基因多态性对胃癌辅助化疗预后的影响 [J]. *肿瘤学杂志*, 2008, 14(4): 260-263.
- HUANG ZH, HUA D, LI LH, et al. The Prognostic Impact of MTHFR C677T Polymorphism on Gastric Cancer Patients Treated with Adjuvant Chemotherapy [J]. *J Oncol*, 2008, 14(4): 260-263.
- [13] 仇宇, 周春花, 杨农, 等. MTHFR 基因多态性与结肠癌患者术后 FOLFOX4 辅助化疗疗效的关系 [J]. *肿瘤防治研究*, 2013, 40(6): 595-598.
- QIU Y, ZHOU CH, YANG N, et al. Relationship between Polymorphism of MTHFR and Curative Effect of FOLFOX4 Adjuvant Chemotherapy in Postoperative Colon Cancer Patients [J]. *Can Res Preven and Treat*, 2013, 40(6): 595-598.
- [14] 郑磊贞, 章莉, 陈思宇, 等. 胃癌患者叶酸代谢通路相关基因的多态性与卡培他滨联合紫杉醇化疗后生存期的关系 [J]. *肿瘤*, 2011, 31(5): 442-446.
- ZHENG LZ, ZHANG L, CHEN SY, et al. Relationship between polymorphisms of related genes in the folic acid metabolic pathway and the survival of gastric cancer patients treated with capecitabine combined with paclitaxel [J]. *Tumor*, 2011, 31(5): 442-446.
- [15] BLANK S, RACHAKONDA S, KELLER G, et al. A retrospective comparative exploratory study on two methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms in esophagogastric cancer: the A1298C MTHFR polymorphism is an independent prognostic factor only in neoadjuvantly treated gastric cancer patients [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 58.
- [16] ZHU L, WANG F, HU F, et al. Association between MTHFR polymorphisms and overall survival of colorectal cancer patients in Northeast China [J]. *Med Oncol*, 2013, 30(1): 467-478.
- [17] ULRICH CM, RANKIN C, TORIOLA AT, et al. Polymorphisms in folate -metabolizing enzymes and response to 5-fluorouracil among patients with stage II or III rectal cancer (INT -0144; SWOG 9304) [J]. *Cancer*, 2014, 120(21): 3329-3337.

(编辑 孙慧兰)