

重组人血管内皮抑制素联合培美曲塞和顺铂 治疗晚期肺腺癌的临床研究

李 琪 汪小鹏 杜文峰

摘要 **目的** 探讨晚期肺腺癌患者在培美曲塞和顺铂化疗基础上,联合重组人血管内皮抑制素治疗的效果及对相关肿瘤因子水平的影响。**方法** 选择晚期肺腺癌患者 95 例,均为笔者医院 2017 年 1 月~2019 年 12 月收治,采用培美曲塞、顺铂化疗(对照组, $n=45$)与培美曲塞、顺铂化疗基础上联合血管内皮抑制素治疗(实验组, $n=50$)在总有效率、总体健康状况、不良反应率、相关肿瘤因子水平等方面进行比较。**结果** 实验组晚期肺腺癌患者治疗总有效率经评定为 80%,对照组经评定为 57.78%,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组完成治疗后,患者 CA125、CA199、CEA、CYFRA21-1、NSE、TNF- α 各指标检测值均有下降,且实验组相较对照组治疗后有更为明显的下降程度,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组在完成治疗后,总体健康状况评分值均有下降,但实验组较对照组降幅较小,差异有统计学意义($P<0.05$)。实验组不良反应率低于对照组($P<0.05$)。**结论** 培美曲塞和顺铂化疗基础上联合重组人血管内皮抑制素治疗晚期肺腺癌,可提高总有效率,明显降低相关肿瘤因子水平,维持总体健康状况平稳,且具有更高的安全性。

关键词 肺腺癌 重组人血管内皮抑制素 培美曲塞 顺铂 肿瘤因子

中图分类号 R734.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.04.019

Clinical study on Recombinant Human Endostatin Combined with Pemetrexed and Cisplatin on Advanced Lung Adenocarcinoma. Li Qi, Wang Xiaopeng, Du Wenfeng. Department of Pulmonology, Affiliated Puren Hospital of Wuhan University of Science and Technology, Hubei 430081, China

Abstract Objective To investigate the effect of pemetrexed and cisplatin combined with recombinant human endostatin in the treatment of advanced lung adenocarcinoma and its influence on the level of related tumor factors. **Methods** Totally 95 patients with advanced lung adenocarcinoma were selected from January 2017 to December 2019 in our hospital. They were divided into two groups: pemetrexed and cisplatin chemotherapy (control group, $n=45$) and pemetrexed and cisplatin combined with endostatin (experimental group, $n=50$). The control group was compared with the experimental group in terms of total effective rate, overall health status, adverse reaction rate and related tumor factor levels. **Results** The total effective rate was 80% in the experimental group and 57.78% in the control group ($P<0.05$). CA125, CA199, CEA, CYFRA21-1, NSE and TNF- α in the two groups were decreased after the treatment, and the experimental group had a more significant decline than the control group after treatment ($P<0.05$). The overall health status scores of the two groups were decreased after the treatment, but the decrease rate of the experimental group was smaller than that of the control group ($P<0.05$). The adverse reaction rate of the experimental group was lower than that of the control group ($P<0.05$). **Conclusion**

Pemetrexed and cisplatin combined with recombinant human endostatin in treatment of patients with advanced lung adenocarcinoma can improve the total effective rate, significantly reduce the level of related tumor factors, maintain the overall health status, and have higher safety.

Key words Lung adenocarcinoma; Recombinant human endostatin; Pemetrexed; Cisplatin; Tumor factor

肺腺癌在病理上属非小细胞肺癌,是肺癌一种最常见类型,因病程早期多缺乏特异性症状,同时腺癌组织富含相对较多的血管,极易早期发生侵袭转移,故确诊时,多已进展至晚期。此阶段患者多需遵循多

学科综合治疗的原则,以对肿瘤的生长尽量控制,延长生存期,改善生活质量。培美曲塞联合顺铂为肺腺癌一线化疗方案,可明显抑制腺癌生长,有临床研究还发现,在此常规化疗基础上联合血管内皮抑制素治疗,可能进一步改善腺癌患者整体健康状况,降低肿瘤因子表达,提高临床疗效^[1,2]。本研究对晚期肺腺癌相关病例进行筛选,就血管内皮抑制素联合常规化疗方案的价值展开探讨。

基金项目:武汉市卫生和计划生育委员会临床医学科科研项目(WX17Z18)

作者单位:430081 武汉科技大学附属普仁医院呼吸内科

通讯作者:李琪,电子信箱:optimum1212@163.com

资料与方法

1. 一般资料: 筛选晚期肺腺癌患者 95 例, 均为笔者医院 2017 年 1 月 ~ 2019 年 12 月收治, 与《国际肺癌研究协会/美国胸科学会/欧洲呼吸学会肺腺癌的国际多学科分类》相关诊断标准符合^[3]。入组患者均接受了 NGS 检测肺癌驱动基因, 肺癌主要驱动基因均为阴性。依据治疗方案不同分组, 实验组(培美曲塞 + 顺铂 + 重组人血管内皮抑制素) 50 例, 其中, 男性 22 例, 女性 28 例, 患者年龄 50 ~ 75 岁, 平均年龄 62.29 ± 10.71 岁; 依据 TNM 分期标准: III B 期 10 例, IV 期 40 例。对照组(培美曲塞 + 顺铂) 45 例, 其中, 男性 18 例, 女性 27 例, 患者年龄 50 ~ 75 岁, 平均年龄 61.33 ± 10.92 岁; 依据 TNM 分期标准: III B 期 9 例, IV 期 36 例。组间基线资料具有均衡可比性。

2. 纳入及排除标准: 纳入标准: ①符合上述诊断标准, 并经 CT 引导肺穿刺、内科胸腔镜胸膜肺活检、支气管镜活检病理学证实; ②病灶具测量条件, 病史完整; ③预计生存期 > 6 个月, PS 评分 ≤ 2 分; ④均自愿签署知情同意书, 并报笔者医院医学伦理学委员会批准。排除标准: ①自身免疫、凝血系统存在明显异常者; ②有其他恶性肿瘤疾病合并者; ③不能耐受化疗 3 个周期者; ④接受过其他分子靶向治疗和免疫治疗的患者。

3. 方法: 对照组: 本组采用培美曲塞、顺铂联合治疗, 以 21 天为 1 个周期, 第 1 天, 取培美曲塞 500mg/m² 静脉滴注, 同日取顺铂 75mg/m² 静脉滴注。实验组: 上述化疗给药方案及给药周期相同, 同时加用重组人血管内皮抑制素注射液(恩度), 即第 1 ~ 14 天, 每日血管内皮抑制素 15mg 静脉滴注 3h。对照组及实验组均接受 3 周期治疗。采用电化学发光免疫分析法(ECLIA)检测两组患者血清肿瘤因子糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 199(CA199)、癌胚抗原

(CEA)、细胞角质素片段抗原(CYFRA21 - 1)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、肿瘤坏死因子 - α(TNF - α)水平。

4. 观察指标: 化疗 3 个周期, 对下列指标进行观察: ①两组治疗总有效率; ②两组治疗前后 CA125、CA199、CEA、CYFRA21 - 1、NSE、TNF - α 水平; ③两组治疗前后健康状况评分: 即应用中文版生活质量核心调查问卷(EORTCQLQ - C30)评定, 其中不同方面功能领域含 5 项内容(社会、躯体、角色、情绪、认知), 特异性单项含 6 项内容(经济困难、呼吸困难、腹泻、失眠、便秘、食欲下降), 主要症状含 3 项内容(疼痛、恶心、呕吐, 困倦乏力), 除不同方面功能领域与生活质量呈正相关外, 其他均呈负相关, 将量表数据按 0 ~ 100 分转换, 总体分值越高, 表明健康状况越理想; ④比较两组不良反应率。

5. 疗效标准: 依据实体瘤疗效评价标准(RECIST)评估, 完全缓解(CR): 所有目标病灶完全消失或所有目标结节缩小至正常大小(短轴 < 10mm); 部分缓解(PR): 经观察显示, 所有可测量目标病灶的直径总和低于基线 ≥ 30%; 稳定(SD): 经观察显示, 基线病灶长径总和有所缩小, 但未及 PR; 或增加, 但未及 PD; 进展(PD): 基线病灶长径总和呈 ≥ 20% 增加, 或有新病灶出现^[4]。将 CR、PR、SD 均计为有效。

6. 统计学方法: 采用 SPSS 17.0 统计学软件对数据进行统计分析, 组间计数资料采用百分比(%)表示, 进行 χ^2 检验, 计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 进行 *t* 检验, 以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 治疗总有效率对比情况: 实验组晚期肺腺癌患者治疗总有效率经评定为 80%, 对照组经评定为 57.78%, 差异有统计学意义($\chi^2 = 5.515, P = 0.019$, 表 1)。

表 1 治疗总有效率对比情况 [n(%)]

组别	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效率
对照组 (n = 45)	4(8.89)	11(24.44)	11(24.44)	19(42.22)	26(57.78)
实验组 (n = 50)	7(14.00)	18(36.00)	15(30.00)	10(20.00)	40(80.00)

2. 肿瘤因子水平对比情况: 两组开展治疗前, 相关肿瘤因子 CA125、CA199、CEA、CYFRA21 - 1、NSE、TNF - α 经检测差异无统计学意义(*P* > 0.05), 开展

治疗后, 上述各测验值均有下降, 且相较对照组, 实验组下降程度更为明显, 差异有统计学意义(*P* < 0.05, 表 2)。

表 2 肿瘤因子水平对比情况 ($\bar{x} \pm s$)

项目	时间	对照组 ($n = 45$)	实验组 ($n = 50$)	t	P
CA125 (U/ml)	治疗前	279.42 ± 23.43	270.59 ± 20.38	1.964	0.053
	治疗后	70.40 ± 11.39	65.19 ± 5.22	2.914	0.005
	t	53.822	69.037	-	-
	P	0.000	0.000	-	-
CA199 (U/ml)	治疗前	73.57 ± 10.52	76.51 ± 9.49	1.432	0.156
	治疗后	62.49 ± 9.84	58.72 ± 5.19	2.369	0.02
	t	5.166	11.630	-	-
	P	0.000	0.000	-	-
CEA (ng/ml)	治疗前	14.76 ± 5.95	16.85 ± 6.39	1.644	0.104
	治疗后	5.67 ± 2.59	4.64 ± 1.32	2.478	0.015
	t	9.397	13.232	-	-
	P	0.000	0.000	-	-
CYFRA21-1 (ng/ml)	治疗前	4.96 ± 1.32	4.51 ± 1.64	1.463	0.147
	治疗后	4.28 ± 1.51	3.65 ± 1.18	2.277	0.025
	t	2.274	3.010	-	-
	P	0.025	0.003	-	-
NSE (ng/ml)	治疗前	16.70 ± 7.69	14.69 ± 6.83	1.349	0.181
	治疗后	13.15 ± 6.83	10.32 ± 4.98	2.323	0.022
	t	2.315	3.656	-	-
	P	0.023	0.000	-	-
TNF- α (pg/ml)	治疗前	9.49 ± 6.95	7.35 ± 4.11	1.848	0.068
	治疗后	6.71 ± 4.39	5.08 ± 2.41	2.273	0.025
	t	2.269	3.369	-	-
	P	0.026	0.001	-	-

3. 健康状况评分对比情况: 两组在开展治疗前, 总体健康状况评分测评比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后, 评分值均有降低, 但与对照组比较, 实验组降幅较小, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 3)。

表 3 健康状况评分对比情况 ($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后	t	P
实验组 ($n = 50$)	52.76 ± 9.27	48.63 ± 8.05	2.379	0.019
对照组 ($n = 45$)	56.39 ± 9.85	44.96 ± 7.22	6.278	0.000
t	1.850	2.329	-	-
P	0.068	0.022	-	-

4. 不良反应率对比情况: 实验组恶心、呕吐、血小板计数下降、贫血、中性粒细胞下降不良反应率均低于对照组 ($P < 0.05$, 表 4)。

表 4 不良反应率对比情况 [$n(\%)$]

组别	恶心、 呕吐	血小板 计数下降	贫血	中性粒细 胞下降
对照组 ($n = 45$)	22 (48.89)	17 (37.78)	30 (66.67)	37 (82.22)
实验组 ($n = 50$)	9 (18.00)	7 (14.00)	23 (46.00)	31 (62.00)
χ^2	10.279	7.092	4.101	4.761
P	0.001	0.008	0.043	0.029

讨 论

肿瘤血管新生是实体瘤晚期的显著特点, 仅单用细胞毒类药物化疗往往不能有效抑制肿瘤的侵袭转移。因此, 采用传统适量化疗基础上联合抗肿瘤血管新生的综合治疗策略可能更好地控制肿瘤侵袭, 显著提升晚期肺癌患者的疗效, 延长患者生存期^[5]。

重组人血管内皮抑制素(恩度)为抑制微血管生成类的一种新型生物制剂, 由细胞外基质胶原分子相应羧基末端分布的多个氨基酸构成, 可诱导血管内皮细胞凋亡, 进而抑制癌细胞的增殖。同时, 可通过下调血管内皮生长因子表达水平及对蛋白水解酶的活性调节, 来对微血管生成产生抑制, 进而减少肿瘤组织营养供血, 诱导其萎缩或停止侵袭转移。体内外多项研究指出, 血管内皮抑制素可对人微血管内皮细胞株 Tube 形成、HHEC 过迁移产生抑制, 阻断血管新生, 并且对人肺腺癌细胞的生长有直接的抑制作用^[6]。培美曲塞、顺铂为肺腺癌的一线化疗方案, 为进一步降低化疗引发的不良反应, 提升疗效, 可采用与血管内皮抑制素联用的治疗方法^[7,8]。

本研究显示, 实验组总有效率显著高于对照组, 实验组与对照组治疗后的 CA125、CA199、CEA、CYFRA21-1、NSE、TNF- α 水平较治疗前均有显著下

降,同时,治疗后实验组的上述肿瘤因子水平较对照组下降更显著,证实血管内皮抑制素在体内能抑制相关肿瘤因子表达水平,有确切的抗肿瘤作用,并且血管内皮抑制素联合培美曲塞、顺铂化疗较单一传统化疗可更加显著抑制肿瘤的生长、提高抗肿瘤的综合疗效。有基础研究也证实了内皮抑制素通过抑制肿瘤的血管新生及逆转与肿瘤持续存在有关的免疫抑制微环境来发挥抗癌效应^[9]。CA125、CA199、CEA和CYFRA21-1属典型非小细胞肺癌标志物,细胞癌变后可向血液释放,诱导浓度升高。NSE是小细胞肺癌的标志物,但在晚期肺腺癌患者NSE也可以高表达,治疗后表达明显下降^[10]。TNF- α 属一种促炎细胞因子,机体处于慢性炎症状态时,可呈升高显示,同时其也是一种直接杀伤癌细胞的细胞因子,可用于对肿瘤预后的评估^[11]。目前大量研究已证实,CA125、CA199、CEA、CYFRA21-1、NSE、TNF- α 可作为非小细胞肺癌疗效判断及预后评估的指标^[10-13]。

本研究中实验组各肿瘤因子水平在治疗后明显低于对照组,充分证实了血管内皮抑制素联合传统化疗方案的优势,两者有协同增效作用。同时本研究还显示,实验组治疗后的健康状况评估分值也优于对照组,不良反应率也低于对照组,表明在协同增效的同时,加用血管内皮抑制素治疗未对机体健康产生明显负面影响,且有更高的安全性。这可能是通过两者联合抗肿瘤作用机制,在发挥抗肿瘤细胞毒作用时,迅速改善了肿瘤细胞血管微环境,对肿瘤的营养血供减少,阻断了肿瘤组织营养获得的持续状态,此外,内皮抑制素还可逆转肿瘤微环境中的免疫抑制状态,激活免疫功能,相对增强了机体免疫力和耐受力,从而相对减少了不良反应的发生^[9]。本研究结果与相关报道的结果一致^[2,14-16]。

综上所述,培美曲塞、顺铂传统化疗基础上联合重组人血管内皮抑制素治疗晚期肺腺癌,可提高总有效率,降低相关肿瘤因子表达水平,维持总体健康状况平稳,而且具有更高的安全性,该联合治疗有较好的临床应用前景。

参考文献

- 秦淑遼, 苗静, 韩宝惠, 等. 重组人血管内皮抑制素联合常用含铂化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌的IV期临床研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2019, 24(4): 289-298
- 江冠铭, 谭钦全, 曾溢燕, 等. 重组人血管内皮抑制素注射液联合化疗治疗EGFR、ALK阴性肺腺癌并脑转移的疗效[J]. 广

- 东医学, 2019, 40(14): 2100-2107
- 钟文昭, 董嵩, 李磊, 等. 国际肺癌研究协会/美国胸科学会/欧洲呼吸学会肺腺癌的国际多学科分类[J]. 循证医学, 2011, 11(4): 193-225
- 王建平, 陈仲庚, 林文娟, 等. 中国癌症病人生活质量的测定——EORTC QLQ-C30在中国的试用[J]. 心理学报, 2000, 32(4): 438-442
- Wang Z, Zhang H, Zhou C, et al. Real-world outcomes of various regimens of recombinant human endostatin combined with chemotherapy in non-driver gene mutation advanced non-small cell lung cancer[J]. Cancer Med, 2019, 8(4): 1434-1441
- Julio CF, Lawrence RR, Brian JM. Clinical reasoning: stepwise paralysis in a patient with adenocarcinoma of lung[J]. Neurology, 2016, 86(12): e122-e127
- Zhang QY, Ke E, Niu FY, et al. The role of T790M mutation in EGFR-TKI re-challenge for patients with EGFR-mutant advanced lung adenocarcinoma[J]. Oncotarget, 2017, 8(3): 4994-5002
- 余海红, 刘彬, 袁金华, 等. 重组人血管内皮抑制素与培美曲塞对肺腺癌患者的疗效及其血管内皮生长因子和T-细胞亚群水平的影响[J]. 抗感染药学, 2017, 14(5): 1077-1079
- Liu XL, Nie WW, Xie Q, et al. Endostatin reverses immunosuppression of the tumor microenvironment in lung carcinoma[J]. Oncol Lett, 2018, 15(2): 1874-1880
- 张伟萍, 应海峰, 尤匡掌, 等. 培美曲塞注射剂联合卡铂注射液治疗表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂耐药后晚期肺腺癌患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(19): 2262-2265
- 崔东, 许广辉, 贾忠伟, 等. NLR、VEGF、IL-6、TNF- α 水平与非小细胞肺癌预后的相关性[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(14): 2514-2518
- 王秋波, 施雪峰, 李巍, 等. CEA、CYFRA21-1和CA125联合检测对非小细胞肺癌患者预后水平的评估价值[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(10): 1601-1604
- 薛珊, 查琼芳, 赵旭霁, 等. CEA、CA125、CYFRA21-1、NSE和SCC对非小细胞肺癌化疗效果及进展评估的价值[J]. 山东医药, 2015, 55(25): 8-11
- 陈芝强, 李泽云, 林瑞婷, 等. 重组人血管内皮抑制素联合吉西他滨、顺铂治疗非小细胞肺癌有效性与安全性的Meta分析[J]. 中国药房, 2019, 30(14): 1990-1996
- 苏亮, 侯文红, 曾海燕, 等. 重组人血管内皮抑制素联合化疗治疗肺鳞癌与非鳞癌对比分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(7): 489-493
- Zhou S, Zuo L, He X, et al. Efficacy and safety of rh-endostatin (Endostar) combined with pemetrexed/cisplatin followed by rh-endostatin plus pemetrexed maintenance in non-small cell lung cancer: a retrospective comparison with standard chemotherapy[J]. Thorac Cancer, 2018, 9(11): 1354-1360

(收稿日期: 2020-11-21)

(修回日期: 2020-12-07)