

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.09.010

文章编号: 1005-8982 (2018) 09-0055-05

重组人内皮抑素结合化疗对晚期非小细胞肺癌患者血清 LMTK-3、IGFBP-7 的影响

韩敏, 王坚, 王久胜

(安徽省马鞍山市人民医院 肿瘤科放疗病区, 安徽 马鞍山 243000)

摘要: 目的 探讨重组人内皮抑素结合化疗对晚期非小细胞肺癌患者血清 Lemur 酪氨酸激酶 3 (LMTK-3)、胰岛素样生长因子结合蛋白 7 (IGFBP-7) 的影响。**方法** 选取 2012 年 1 月-2015 年 1 月于该院收治的 NSCLC 患者 86 例为研究对象, 按随机数字表法分为观察组和对照组, 每组 43 例。对照组患者采取吉西他滨 + 顺铂化疗。观察组在对照组基础上联合恩度治疗。对两组患者的临床疗效、不良反应、外周血管内皮生长因子 (VEGF)、胰岛素样生长因子 1 (IGF-1)、LMTK-3、IGFBP 表达水平进行评价。**结果** 观察组治疗客观有效率、总有效率高于对照组 ($P < 0.05$), 观察组的疗效优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者的不良反应发生率并差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者治疗后 VEGF、IGF-1 及 LMTK-3 水平较治疗前更低, IGFBP 水平较治疗后更高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且观察组治疗后 VEGF、IGF-1 及 LMTK-3 水平较对照组更低, IGFBP-7 更高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 重组人内皮抑素联合化疗可有效降低 NSCLC 患者的血清 LMTK3 水平, 升高血清 IGFBP-7 水平, 患者的疗效良好, 不良反应较低。

关键词: 重组人内皮抑素; 化疗; 晚期非小细胞肺癌; Lemur 酪氨酸激酶 3; 胰岛素样生长因子结合蛋白-7

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

Effect of recombinant human endostatin plus chemotherapy on serum LMTK-3 and IGFBP-7 in patients with advanced non-small cell lung cancer

Min Han, Jian Wang, Jiu-sheng Wang

(Department of Radiation Oncology, Manan City People's Hospital, Manan, Anhui 243000, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of recombinant human endostatin combined with chemotherapy on serum LMTK-3 and IGFBP-7 in patients with advanced non-small cell lung cancer. **Methods** Totally 86 cases of patients diagnosed with advanced non-small cell lung cancer in our hospital from January 2012 to January 2015 were involved in this study. Patients were randomly divided into observation group and control group ($n = 43$). Patients from control group received gemcitabine + cisplatin chemotherapy. Patients from observation group received endostar in addition to standard treatment. The therapeutic efficacy, side effects and concentration of VEGF, IGF-1, LMTK-3 and IGFBP were recorded. **Results** The therapeutic efficacy in observation group was significantly higher than that of the control group ($\chi^2 = 5.403, 7.493, P < 0.05$). No statistically significant difference in the incidence of adverse events between the two groups was observed. The levels of VEGF, IGF-1 and LMTK-3 in both groups were significantly increased while IGFBP decreased post treatments when compared with that prior to treatments ($P < 0.05$). Concentrations of VEGF, IGF-1 and LMTK-3 in observation group were downregulated while IGFBP-7 upregulated

收稿日期: 2017-08-08

significantly when compared with control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Recombinant human endostatin combined with chemotherapy is a promising option for treatment of NSCLC patients with good efficacy and less adverse reactions.

Keywords: recombinant human endostatin; chemotherapy; advanced non-small cell lung cancer; lemur tyrosine kinase 3; insulin-like growth factor binding protein-7

肺癌是一种死亡率较高的恶性肿瘤疾病,其中主要为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)^[1]。NSCLC 在被发现时,多数已经处于中晚期,治疗难度大大增加。目前,晚期 NSCLC 的治疗以放化疗为主^[2],但其疗效较差。恩度(重组人内皮抑素, Endostar)主要由人工合成,是一种内源性抗血管生成物质,可作用于内皮细胞,阻止组织内皮细胞的迁移,诱导其死亡,对 NSCLC 具有良好的抑制效果。为此,有必要探讨恩度联合化疗对晚期 NSCLC 患者的疗效。Lemur 酪氨酸激酶 3 (Lemur tyrosine kinase-3, LMTK-3) 是一种酪氨酸激酶亚型,在肿瘤的发生、发展过程中,酪氨酸激酶酸化具有重要的作用^[3]。LMTK-3 可催化蛋白质磷酸化,将会参与细胞信号通路的转导,对于细胞的增殖、分化及凋亡等过程具有重要的作用。胰岛素样生长因子结合蛋白 7 (insulin-like growth factor binding protein-7, IGFBP-7) 是一种肿瘤抑制基因,可抑制肿瘤细胞的增殖,对于肿瘤发生、发展具有重要的作用^[4]。为此,本研究采用重组人内皮素联合化疗治疗 NSCLC,观察临床治疗效果并探究其对患者血清 LMTK3、IGFBP-7 的影响,以期为 NSCLC 的临床治疗提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2012 年 1 月-2015 年 1 月于本院收治的 NSCLC 患者 86 例为研究对象,按随机数字表法分为观察组和对照组,每组 43 例。其中,对照组:男性 27 例,女性 16 例;年龄 52 ~ 76 岁,平均 (59.1 ± 4.2) 岁;腺癌 29 例,其他 14 例;临床分期 III B 期 22 例,IV 期 21 例。观察组男性 29 例,女性 14 例;年龄 53 ~ 80 岁,平均 (60.2 ± 5.0) 岁;腺癌 31 例,其他 12 例;临床分期 III B 期 24 例,IV 期 19 例。对两组患者的性别、年龄、病理类型、临床分期等一般资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。本研究经过我院伦理委员会批准。

1.2 纳入标准与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①所有患者症状符合非小细胞癌诊

断标准^[5],经病理切片活检确诊为 NSCLC 患者;②患者卡氏评分不低于 70 分,机体状况可耐受化疗;③ TNM 分期为 III B ~ IV 期;④入院前未接受过其他手术、化疗或放疗等相关治疗;⑤患者的预计生存期 ≥ 3 个月;⑥已获得患者知情同意书。

1.2.2 排除标准 ①排除发生远处转移的患者;②排除患有严重心脏疾病及脏器功能障碍患者;③排除对本方案药物过敏患者;④排除同时伴有其他恶性肿瘤患者。

1.3 方法

对照组患者采取化疗治疗:吉西他滨+顺铂。观察组在对照组基础上联合恩度治疗。对照组患者中,第 1 天和 8 天静脉滴注吉西他滨(ELI LILLY 公司,注册证号:H20110535) $1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$,静脉滴注。第 1 天静脉滴注顺铂(江苏豪森药业股份有限公司,国药准字 H20110812) $75\ \text{mg}/\text{m}^2$ 。观察组患者第 1~14 天同时给予恩度(东先声麦得津生物制药有限公司,国药准字 S20050088) $7.5\ \text{mg}/\text{m}^2$ 进行治疗。14 d 为 1 个化疗周期。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效 两组患者均在 3 个化疗周期后评价疗效,参考 WHO 制定的相关疗效标准^[6],分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、疾病稳定(disease stability, SD)和疾病进展(disease progression, PD) 4 类。客观有效率 = $(\text{CR} + \text{PR}) / \text{总例数} \times 100\%$;总有效率 = $(\text{CR} + \text{PR} + \text{SD}) / \text{总例数} \times 100\%$ 。

1.4.2 不良反应 记录治疗期间患者出现不良反应,按照国际通用的 NCICTC 3.0 版的分级标准评价。

1.4.3 外周血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、胰岛素样生长因子 1(type-1 insulin like growth factor, IGF-1) 检测 两组患者均在治疗前后的清晨空腹下采集 5 ml 外周静脉血,在 $3\ 000\ \text{r}/\text{min}$ 离心取上清,置入 $-20\ ^\circ\text{C}$ 冰箱冷冻储存。采用 ELISA 法(上海江莱生物科技有限公司)检测血清 VEGF, IGF-1 含量。

1.4.4 外周血 LMTK-3、IGFBP 检测 分别于治

疗前和治疗后的清晨空腹采集两组患者外周静脉血 5 ml, 3 000 r/min 离心取上清液, 置入 -20°C 冰箱冷冻保存。采用 ELISA 法(南京金益柏生物科技有限公司)检测血清 LMTK-3、IGFBP 含量。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 t 检验, 计数资料以 (%) 表示, 两两比较用 χ^2 检验, 等级资料比较采用秩和 u 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效评价

观察组治疗客观有效率、总有效率高于对照组 ($\chi^2=5.403$ 和 7.493 , 均 $P < 0.05$), 观察组的疗效优于对照组, 差异有统计学意义 ($u=6.438$, $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者不良反应比较

两组患者的白细胞降低、血红蛋白降低、血小板降低、静脉炎、肝功能损害、心电图改变发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者血清 VEGF、IGF-1 比较

两组患者治疗后 VEGF、IGF-1 水平较治疗前更低, 差异有统计学意义 ($t=5.679$ 、 3.108 、 6.700 及 2.722 , 均 $P < 0.05$), 且观察组治疗后较对照组更低, 差异有统计学意义 ($t=2.548$ 和 5.021 , 均 $P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者血清 LMTK-3、IGFBP-7 比较

治疗前, 两组患者的血清 LMTK-3、IGFBP-7 水平无有统计学差异 ($P > 0.05$); 两组患者治疗后 LMTK-3 较治疗前更低, IGFBP 水平较治疗后更高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且观察组治疗后 LMTK-3 较对照组更低, IGFBP-7 更高, 差异有统计

表 1 两组疗效比较 例 (%)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	客观有效率	总有效率
观察组	43	0 (0)	13 (30.2)	20 (46.5)	10 (23.3)	13 (30.2)	33 (76.7)
对照组	43	0 (0)	7 (16.3)	8 (18.6)	28 (65.1)	7 (16.3)	15 (34.9)
u/χ^2 值		6.438				5.403	7.493
P 值		0.012				0.022	0.008

表 2 两组患者不良反应比较 例 (%)

不良反应		白细胞降低	血红蛋白降低	血小板降低	静脉炎	肝功能损害	心电图改变
观察组	I、II级	22 (51.1)	10 (23.3)	5 (11.6)	1 (2.3)	2 (4.7)	1 (2.3)
	III、IV级	8 (18.6)	2 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
对照组	I、II级	24 (55.8)	9 (20.9)	4 (9.3)	2 (4.7)	3 (7.0)	3 (7.0)
	III、IV级	10 (23.3)	2 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
u 值		0.758	0.410	0.484	0.892	0.732	0.704
P 值		0.807	0.924	0.903	0.582	0.784	0.883

表 3 两组患者治疗前后血清 VEGF、IGF-1 比较 ($n=43$, $\bar{x} \pm s$)

组别	VEGF/ (pg/ml)				IGF-1/ (ng/ml)			
	治疗前	3 周后	t 值	P 值	治疗前	3 周后	t 值	P 值
观察组	526.14 \pm 150.28	358.15 \pm 122.64	5.679	0.000	179.23 \pm 54.31	114.52 \pm 32.58	6.700	0.000
对照组	508.96 \pm 139.30	423.42 \pm 114.79	3.108	0.003	185.64 \pm 62.89	154.52 \pm 40.83	2.722	0.008
t 值	0.550	2.548			0.506	5.021		
P 值	0.584	0.013			0.614	0.000		

表 4 两组患者血清 LMTK-3、IGFBP-7 比较 ($n=43, \bar{x} \pm s$)

组别	LMTK-3/ (ng/ml)				IGFBP-7/ (ng/L)			
	治疗前	3 周后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	3 周后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
观察组	17.54 ± 4.28	8.95 ± 2.16	11.749	0.000	30.52 ± 10.93	39.47 ± 8.31	4.274	0.000
对照组	16.39 ± 5.30	13.42 ± 4.81	2.859	0.005	31.76 ± 12.58	34.15 ± 9.56	2.992	0.010
<i>t</i> 值	1.107	6.114			0.488	2.754		
<i>P</i> 值	0.271	0.000			0.627	0.007		

学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

3 讨论

肺癌是一种威胁人类健康的恶性肿瘤, 80% 以上的 NSCLC 患者在确诊时已经于 III、IV 期, 已经失去治疗时机^[7]。晚期 NSCLC 患者主要治疗方案为吉西他滨、紫杉类等药物与铂类联合, 虽有一定的疗效, 但患者的生存收益有限^[8]。近几年, 抗血管生成已经成为治疗肿瘤侵袭转移的重要方式。肿瘤患者存在着血管增生异常, 恩度是一种血管增生抑制剂, 可提高 NSCLC 患者的治疗的安全性。恩度可通过内皮细胞的凋亡、周期、迁移等影响, 控制血管内皮细胞的增殖, 控制癌变组织中的新生血管不断形成。由于恩度的可作用于肿瘤血管内皮细胞, 促进药物浓度作用于局部细胞, 在原发灶、继发病灶中均具有良好的疗效。

本研究中, 观察组的客观有效率和总有效率均高于对照组, 有差异, 且观察组治疗后的血清 VEGF 水平低于对照组。VEGF 会有效促进肺癌组织不断新生幼稚血管, 结构缺乏完整性, 癌细胞易于对其进行侵蚀, 增加肺癌细胞进入人体血液循环的机率, 有助于肺癌的转移。恩度通过特异性作用于新生血管内皮细胞, 抑制细胞的迁移, 诱导其凋亡, 保持良好的抗血管生成效果, 降低 VEGF 水平。同时治疗期间两组患者的不良反应无差异。恩度可抑制 NSCLC 患者的新生血管生成, 控制肿瘤生成, 而肿瘤的生成需要血管的生成。与此同时, 恩度还可作用于 VEGF 传导通路, 降低蛋白水解酶的活性, 进而降低 VEGF 的表达水平, 诱导肺癌细胞凋亡。刘文静等^[9]研究表明, 恩度联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌是一种安全有效的治疗方法, 且不增加毒副作用。汪力慧等^[10]研究表明, 恩度联合化疗方案较单独化疗方案的疗效更高, 不良反应发生率并未增加, 本研究结果类似, 表明重组人内皮抑素结合化疗并不会增加不良反应, 安全性较高。

有研究表明, 实体瘤的生长、转移主要依靠血管

生成, 而新生血管会提供营养及氧气, 还提供大量的生长因子及存活因子^[11]。肺癌的转移是多种因素互相影响的复杂过程。新生血管为肿瘤的转移提供通道, 是肿瘤生长的不可或缺的因素。LMTK-3 在 ER 信号通路中具有重要的作用, 与肿瘤患者的生存情况紧密相关。LMTK-3 可催化蛋白质磷酸化, 参与众多细胞信号通路的传导以及细胞的增殖、分化、转移等过程^[12]。近几年, LMTK-3 在肺癌肿瘤细胞中高表达, 影响细胞的生物学特征, 提示可能是一种新的致癌基因参与恶性肿瘤的发展过程。IGFB 是 IGF-1 的受体, 两者的异常表达对肿瘤的进展发挥着重要的作用。胰岛素样生长因子是一类多功能细胞增殖调控因子, 可促进细胞的分化、增殖、个体的生长发育。IGFBP-7 主要通过竞争抑制 IGF-1 与其受体互相结合, 可保持 IGF-1 免受相关蛋白水解酶的降解。

本研究中, 两组患者治疗后 VEGF、IGF-1 水平较治疗前更低, 比较有差异, 且观察组治疗后 LMTK-3 较对照组更低, IGFBP-7 更高 ($P < 0.05$)。雌激素一般通过 ER 通路提高基因的转录水平, 促进细胞的增殖、死亡, 而 ER 通路广泛存在于胃、肺等靶器官中。研究表明, NSCLC 患者的生物学特征与 ER 水平异常紧密相关^[13]。LMTK-3 是一种酪氨酸激酶亚型, 可促进 ER α 编码基因的活性通路, 保护 ER 受体, 调节 ER 通路^[14]。LMTK-3 在肺癌患者的血清和组织中高表达, 是非小细胞肺癌不良预后的独立危险因素。本研究中, 观察组较对照组的 LMTK-3 降低更加明显, 表明恩度改善患者病情, 提高患者的预后水平, 进而改善患者的 LMTK-3 水平, 其机制尚需进一步研究。ER 通路还与 IGF-1 信号通路存在着互相干扰, 两者共同促进 NSCLC 的发展。IGFBP-7 是 IGF 的受体, 是一种分泌蛋白, 广泛存在于多种组织、器官中。IGFBP-7 与肿瘤的联系较为复杂, 其与肺癌的发生具有负相关性, 可参与调节细胞增殖、肿瘤血管构建、肿瘤侵袭性。目

前研究认为,IGFBP-7在恶性肿瘤中的基因表达会受到抑制^[15],进而导致VEGF介导的肿瘤血管生成相关,间接提高肿瘤的生长、转移等过程。本研究中,两组患者的IGFBP-7升高,且观察组升高更加明显,表明恩度联合化疗可提高患者的IGFBP-7,抑制了肿瘤的生长与转移过程。

综上所述,重组人内皮抑素联合化疗可有效降低NSCLC患者的血清LMTK3水平,升高血清IGFBP-7水平,患者的疗效良好,不良反应较低。

参 考 文 献:

- [1] 李艳,郭其森.晚期非小细胞肺癌维持治疗进展[J].中华肿瘤防治杂志,2014,21(10):800-804.
- [2] 赵真真,王忠敏,茅爱武.非小细胞肺癌的介入治疗现状[J].介入放射学杂志,2014,23(3):272-276.
- [3] LI Z, WU J, JI M, et al. Prognostic role of lemur tyrosine kinase 3 in postoperative gastric cancer[J]. Molecular and Clinical Oncology, 2014, 2(5): 756-760.
- [4] 魏丽瑶,岳春燕,彭健.胰岛素样生长因子结合蛋白7过表达对人乳腺癌细胞系-7增殖的影响及其机制研究[J].中国现代医学杂志,2016,26(6):15-18.
- [5] 石远凯,孙燕,于金明,等.中国晚期原发性肺癌诊治专家共识(2016年版)[J].中国肺癌杂志,2016,19(1):1-15.
- [6] WHO handbook for reporting results of cancer treatment[M]. Offset Publication No. 48. Geneva (Switzerland): World Health Organization, 1979.
- [7] 李艳,郭其森.晚期非小细胞肺癌维持治疗进展[J].中华肿瘤防治杂志,2014,21(10):800-804.
- [8] 谢亚琳,梁继珍,苏宁.吉非替尼与厄洛替尼在EGFR基因敏感突变晚期NSCLC患者一线治疗中的疗效比较[J].南方医科大学学报,2015,35(3):446-449.
- [9] 刘文静,曾宪涛,刘晓晴,等.恩度联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌疗效和安全性的系统评价[J].中国循证医学杂志,2011,11(11):1268-1279.
- [10] 汪力慧.恩度联合化疗与单纯应用化疗治疗晚期非小细胞肺癌的疗效比较[J].中国老年学杂志,2013,33(6):1384-1385.
- [11] TSUCHIDA R, OSAWA T, WANG F, et al. BMP4/Thrombospondin-1 loop paracrinically inhibits tumor angiogenesis and suppresses the growth of solid tumors[J]. Oncogene, 2014, 33(29):3803-3811.
- [12] INOUE T, HOSHINA N, NAKAZAWA T, et al. LMTK3 deficiency causes pronounced locomotor hyperactivity and impairs endocytic trafficking[J]. Journal of Neuroscience, 2014, 34(17):5927-5937.
- [13] 刘丽莎,吕伟朋,韦鸿,等.非小细胞肺癌ERK,AKT蛋白磷酸化的病理意义[J].现代肿瘤医学,2016,24(1):55-58.
- [14] SATISH KUMAR MATTAPARTHI V, SARMA H. Unveiling the transient protein-protein interactions that modulate the activity of estrogen receptor (ER) - α by human lemur tyrosine kinase-3 (LMTK3) domain: An in silico study[J]. Current Proteomics, 2017, 14(2):157-164.
- [15] 李伯和,袁磊,游颜杰,等.乳腺癌组织IGFBP7表达及其临床意义的研究[J].重庆医学,2016,45(24):3358-3360.

(王荣兵 编辑)