

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.19.009

文章编号: 1005-8982(2019)19-0053-05

培美曲塞联合奥沙利铂治疗 肺癌的疗效与机制研究

王英

(天津市第五中心医院 血液肿瘤科, 天津 300450)

摘要: **目的** 研究培美曲塞联合奥沙利铂调控 NOD1/NF- κ B/R1P2 信号治疗肺癌的机制。**方法** 选取 2014 年 1 月—2017 年 1 月天津市第五中心医院收治的晚期肺腺癌患者 80 例。随机分为两组: 观察组接受培美曲塞联合奥沙利铂化疗; 对照组接受培美曲塞联合顺铂化疗。化疗 2 个疗程后评价疗效和不良反应, 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测患者血清 NOD1、NF- κ B、R1P2 及 Caspase-3 蛋白含量; 采用实时聚合酶链反应 (real-time PCR) 检测肺腺癌组织 NOD1、NF- κ B、R1P2 及 Caspase-3 mRNA 表达。**结果** 观察组培美曲塞联合奥沙利铂化疗的效果优于对照组 ($P < 0.05$); 观察组培美曲塞联合奥沙利铂化疗的不良反应用于对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组低于对照组; 与化疗前比较, 化疗后观察组和对照组患者血清 NOD1、NF- κ B、R1P2 和 Caspase-3 蛋白含量升高, 癌组织 NOD1、NF- κ B、R1P2 及 Caspase-3 mRNA 表达升高 ($P < 0.05$); 与对照组比较, 观察组患者血清 NOD1、NF- κ B、R1P2 及 Caspase-3 蛋白含量升高, 癌组织 NOD1、NF- κ B、R1P2 及 Caspase-3 mRNA 表达升高 ($P < 0.05$)。**结论** 培美曲塞联合奥沙利铂治疗肺腺癌与联合顺铂比较, 其疗效更高、不良反应更小, 其机制可能与调控 NOD1/NF- κ B/R1P2 信号有关。

关键词: 肺腺癌 / 肺肿瘤; 培美曲塞 / 药物疗法, 联合; 奥沙利铂 / 药物疗法, 联合; NOD1/NF- κ B/R1P2

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

Mechanism of pemetrexed combined with oxaliplatin in regulating NOD1/NF- κ B/R1P2 signaling in lung cancer

Ying Wang

(Department of Hematology and Oncology, Binhai Hospital of Peking University, Tianjin 300450, China)

Abstract: **Objective** To investigate the mechanism of the combination of pemetrexed and oxaliplatin in the treatment of lung cancer by regulating NOD1/NF- κ B/R1P2 signaling. **Methods** Eighty patients with lung adenocarcinoma admitted to our hospital from January 2014 to January 2017 were enrolled and randomized into two groups. Patients in the observation group received the treatment of pemetrexed combined with oxaliplatin and the control group received the treatment of pemetrexed combined with cisplatin. The therapeutic effects and adverse reactions were evaluated after 2 cycles of chemotherapy. The serum NOD1, NF- κ B, R1P2, and Caspase-3 protein levels were detected by using ELISA method. The mRNA expressions of NOD1, NF- κ B, R1P2 and Caspase-3 in the lung adenocarcinoma tissues were determined by using Real-Time PCR approach. **Results** The efficacy of pemetrexed combined with oxaliplatin in chemotherapy was higher than that of control group ($P < 0.05$). And the adverse effects of the observation group were lower than those of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Compared with pre-chemotherapy, the serum levels of NOD1, NF- κ B, R1P2 and

收稿日期: 2019-03-05

Caspase-3 protein were increased in both of observation group and control group, while the expressions of NOD1, NF- κ B, R1P2 and Caspase-3 mRNA in cancer tissue were increased, with statistical difference ($P < 0.05$). Compared with the control group, the serum levels of NOD1, NF- κ B, R1P2 and Caspase-3 in the observation group were increased, and the mRNA expressions of NOD1, NF- κ B, R1P2 and Caspase-3 in in cancer tissue were increased, with statistical difference ($P < 0.05$). **Conclusions** Pemetrexed combined with oxaliplatin in the treatment of lung adenocarcinoma is more effective and has less adverse effects than pemetrexed combined with cisplatin. It can also play an anti-cancer role by regulating NOD1/NF- κ B/R1P2 signal path.

Keywords: adenocarcinoma of lung/lung neoplasms; pemetrexed/drug therapy, combination; oxaliplatin/drug therapy, combination; NOD1/NF- κ B/R1P2

肺腺癌 (lung adenocarcinoma) 是肺癌的一种, 属于非小细胞癌, 居肺癌 4 大类型之首, 肺腺癌起源于支气管黏膜上皮或较小的支气管, 少数起源于大支气管的黏液腺, 多数为周围型肺癌^[1-2]。早期肺腺癌一般没有明显的临床症状, 往往是在胸部 X 射线检查时被发现。表现为圆形或椭圆形肿块, 一般生长较慢, 但有时早期即发生血行转移。在不适合靶向药物的晚期肺腺癌的主要治疗手段仍然是化疗, 临床上治疗肺腺癌多为控制病情、延长患者生存期、改善患者生活质量等^[3-4]。因此, 寻找一种治疗有效率高、不良反应小的临床化疗方案显得极为重要。培美曲塞联合铂类药物对晚期肺腺癌具有较好的临床疗效。本研究通过给予肺腺癌患者培美曲塞联合奥沙利铂治疗, 观察其临床疗效及对 NOD1/NF- κ B/R1P2 信号通路的调控作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 1 月—2017 年 1 月天津市第五中心医院收治的晚期肺腺癌患者 80 例。随机分为两组: 观察组接受培美曲塞联合奥沙利铂化疗; 对照组接受培美曲塞联合顺铂化疗。每组 40 例, 经病理学确诊。观察组: 男性 22 例, 女性 18 例; 平均发病年龄为 (63.67 ± 4.85) 岁; 临床分期为 III B 期以上无手术机会的姑息化疗的患者。对照组: 男性 20 例, 女性 20 例; 平均发病年龄为 (65.18 ± 5.03) 岁; 临床分期为 III B 期以上无手术机会的姑息化疗的患者。所有患者自愿接受临床检查, 经本院医学伦理委员会批准并签署知情同意书。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 治疗方案

观察组接受培美曲塞联合奥沙利铂化疗: 第 1 天给予培美曲塞 500 mg/m^2 , 静脉滴注 10 min, 第 2 天给

予奥沙利铂按体表面积静脉滴注 135 mg/m^2 , 每 3 周为 1 个疗程, 治疗 2 个疗程。对照组接受培美曲塞联合顺铂化疗: 第 1 天给予培美曲塞 500 mg/m^2 , 静脉滴注 10 min, 第 1 ~ 3 天给予顺铂 25 mg/m^2 静脉滴注, 每 3 周为 1 个疗程, 治疗 2 个疗程。所有患者用药前 1 周开始注射维生素 B_{12} $1000 \mu\text{g}$ 、并连续服用叶酸 $400 \mu\text{g/d}$, 直至化疗结束后 3 周。

1.3 观察疗效和不良反应

观察两组患者治疗后的临床效果及不良反应发生情况。依据实体瘤疗效评价标准 (RECIST) 评定肺癌患者化疗的临床疗效, 并测量肿瘤直径大小。其中完全缓解 (complete remission, CR) 和部分缓解 (partial remission, PR) 为有效, 稳定 (stable disease, SD) 和进展 (progressive disease, PD) 为无效。评定方法: ① CR: 化疗后肿瘤完全消失, 持续超过 1 个月; ② PR: 病灶基线长径总和和缩小 $\geq 30\%$ 。③ SD: 缩小未达 PR 或增加未达 PD。④ PD: 病灶基线长径总和和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶。

1.4 血清 NOD1、NF- κ B、R1P2 和 Caspase-3 蛋白含量检测

采集肺癌患者化疗前后清晨空腹静脉血 3 ml。分离血浆并低温 2000 r/min 离心 15 min, 取血清待检。采用 ELISA 法检测患者血清 NOD1、NF- κ B、R1P2 及 Caspase-3 蛋白含量, 严格按照试剂盒说明书步骤操作 (上海晶抗生物工程有限公司), 测定波长 450 nm 处光密度 (OD) 值。

1.5 NOD1、NF- κ B、R1P2 及 Caspase-3 mRNA 表达水平检测

采用 real-time PCR 法对 NOD1、NF- κ B、R1P2 及 Caspase-3 mRNA 表达水平进行检测。Trizol 提取肺腺癌组织中的总 RNA, 转录合成 cDNA 进行 real-time PCR 操作。实验采用相对定量法, 采取阈值循环数 (cycle threshold, CT) 值比较法, 计算 NOD1、NF- κ B、

R1P2 及 Caspase-3 mRNA 表达水平的相对百分比。目的基因的量 = $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 。

1.6 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采用 *t* 检验, 计数资料以例表示, 比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效比较

两组患者的化疗结果比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (见表 1)。化疗后观察组和对照组患者肿瘤直径与化疗前比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 化疗后肿瘤直径均缩小 (见表 2)。观察组消化道反应和白细胞减少与对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组患者不良反应例数较对照组少; 肝肾损伤和神经毒性差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 3)。

2.2 NOD1、NF-κ B、R1P2 及 Caspase-3 蛋白含量的比较

两组患者化疗后血清内 NOD1、NF-κ B、R1P2 及 Caspase-3 蛋白含量与化疗前比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 化疗后升高。见表 4。

2.3 患者 NOD1、NF-κ B、R1P2 及 Caspase-3 mRNA 表达水平的比较

两组患者化疗后癌组织 NOD1、NF-κ B、R1P2 及 Caspase-3 mRNA 表达水平与化疗前比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 化疗后升高。见表 5。

表 1 两组患者临床疗效比较 (n=40, 例)

组别	有效	无效	χ^2 值	P 值
对照组	16	24	5.126	0.035
观察组	24	16		

表 2 两组患者化疗前后肿瘤直径比较 (n=40, cm, $\bar{x} \pm s$)

组别	化疗前	化疗后	t 值	P 值
对照组	2.95 ± 0.47	2.35 ± 0.31	6.740	0.001
观察组	3.03 ± 0.51	1.99 ± 0.28	11.305	0.001
t 值	1.784	3.287		
P 值	0.587	0.028		

表 3 两组患者不良反应比较 (n=40, 例)

组别	肝肾损伤	消化道反应	神经毒性	白细胞减少
对照组	15	18	10	20
观察组	13	6	11	12
χ^2 值	0.221	8.569	0.069	4.271
P 值	0.421	0.001	0.801	0.041

表 4 两组患者化疗前后 NOD1、NF-κ B、R1P2 及 Caspase-3 蛋白含量的比较 (n=40, $\bar{x} \pm s$)

组别	化疗前	化疗后	t 值	P 值
NOD1				
对照组	0.63 ± 0.08	1.15 ± 0.19	-5.101	0.013
观察组	0.67 ± 0.10	1.48 ± 0.25	-6.827	0.006
t 值	1.010	-6.827		
P 值	0.291	0.006		
NF-κ B				
对照组	1.24 ± 0.21	2.31 ± 0.45	-4.287	0.038
观察组	1.30 ± 0.24	2.67 ± 0.52	-5.901	0.028
t 值	1.001	-5.901		
P 值	0.389	0.028		
R1P2				
对照组	1.54 ± 0.32	2.21 ± 0.40	-2.981	0.041
观察组	1.49 ± 0.30	2.89 ± 0.47	-4.019	0.037
t 值	0.089	-4.019		
P 值	0.823	0.037		
Caspase-3				
对照组	2.10 ± 0.48	2.69 ± 0.51	-3.972	0.039
观察组	2.08 ± 0.50	3.34 ± 0.52	-5.292	0.030
t 值	1.052	-5.292		
P 值	0.483	0.030		

表 5 两组患者化疗前后 NOD1、NF-κ B、R1P2 和 Caspase-3 mRNA 表达水平的比较 (n=40, $\bar{x} \pm s$)

组别	化疗前	化疗后	t 值	P 值
NOD1				
对照组	0.96 ± 0.10	1.48 ± 0.23	4.481	0.011
观察组	0.99 ± 0.11	2.19 ± 0.24	6.210	0.008
t 值	1.002	-6.210		
P 值	0.278	0.008		

续表 5

组别	化疗前	化疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
NF-κ B				
对照组	2.15 ± 0.19	2.69 ± 0.34	-3.988	0.040
观察组	2.13 ± 0.20	3.22 ± 0.41	-5.102	0.029
<i>t</i> 值	1.781	-5.102		
<i>P</i> 值	0.176	0.029		
R1P2				
对照组	1.15 ± 0.24	1.47 ± 0.36	-4.001	0.037
观察组	1.24 ± 0.23	1.79 ± 0.34	-4.298	0.032
<i>t</i> 值	0.082	-4.298		
<i>P</i> 值	0.825	0.032		
Caspase-3				
对照组	0.76 ± 0.15	1.53 ± 0.36	-4.102	0.043
观察组	0.82 ± 0.16	1.94 ± 0.32	-5.890	0.020
<i>t</i> 值	1.090	-5.890		
<i>P</i> 值	0.429	0.020		

3 讨论

培美曲塞作为一种常用的抗叶酸制剂,主要通过破坏细胞内叶酸的正常代谢过程,从而来抑制肿瘤细胞的增殖、分化和生长^[5]。研究表明,培美曲塞通过运载叶酸的载体和细胞膜上的叶酸结合蛋白运输系统进入细胞内,培美曲塞能够抑制细胞内叶酸所必需的酶的活性,如胸苷酸合成酶、二氢叶酸还原酶和甘氨酸酰胺核苷酸甲酰转移酶,并促进叶酰多谷氨酸合成酶转化为多谷氨酸,进而呈现时间-浓度依赖性的抑制细胞内胸腺嘧啶核苷酸和嘌呤核苷酸的分泌合成过程^[6-7]。多谷氨酸化代谢物在肿瘤细胞内的半衰期延长,从而也就延长了培美曲塞在肿瘤细胞内的作用时间,起到抗肿瘤作用^[8-9]。奥沙利铂属于第3代铂类抗癌药,是细胞周期非特异性药物,其抗癌谱和主要作用机制与其他铂类药物作用机制类似,主要是以肿瘤细胞内DNA为靶作用部位,形成链间和链内交联阻断拮抗DNA合成,从而产生细胞毒和抗肿瘤活性^[10-11]。研究表明,奥沙利铂对人多种肿瘤细胞均有抑制作用和抗癌活性,与培美曲塞联合应用具有协同作用,毒副作用较轻^[12]。

肿瘤的发生和发展是极其复杂的过程,肿瘤主要是恶性细胞增生过度,凋亡抑制的结果。凋亡是消除突变和损伤细胞的主要途径,凋亡抑制使本该消除的

细胞存活,基因突变发生积累,基因的不稳定性增加。肿瘤治疗策略即以快速分裂的肿瘤细胞为靶细胞,使用细胞周期抑制剂治疗肿瘤,原因是其能诱导肿瘤细胞发生凋亡。NOD1作为高度保守的NOD蛋白质家族成员,可通过识别细胞外壁的肽聚糖和脂多糖并依靠其相互作用,激活下游MAPK及NF-κB信号通路,在炎症、氧化应激、细胞增殖等生理病理过程中发挥作用^[13-14]。NOD1具有结合肿瘤坏死因子的作用,参与细胞间的信号转导,影响细胞凋亡,可通过磷酸化作用激活NF-κB诱导激酶,继而活化κB激酶复合物抑制蛋白,与凋亡信号调节激酶、转化生长因子-β活化激酶、促分裂原激活的相关蛋白激酶等分子相互作用并最终活化Caspase抑制剂,抑制活化的Caspase,释放整合的细胞质中的NF-κB颗粒,依靠蛋白激酶之间的相互作用,使外源性病原微生物细胞内的DNA破裂降解而逐渐清除,最终引发参与肿瘤细胞凋亡。其中,NF-κB作为一种多向转录调节作用的核蛋白因子,激活后NF-κB信号通路可密切参与凋亡基因的转录调控及细胞凋亡的过程,活化效应性凋亡蛋白Caspase-3,使细胞内的DNA链断裂和破裂,进而逐渐降解细胞结构,使细胞发生死亡^[15-16]。本研究结果表明,肺腺癌患者应用培美曲塞联合奥沙利铂疗效高于对照组,不良反应较少,说明培美曲塞联合奥沙利铂治疗肺腺癌的临床安全性更高。与对照组比较,观察组患者应用曲塞联合奥沙利铂化疗后,血清NOD1、NF-κB、R1P2及Caspase-3蛋白含量升高,癌组织NOD1、NF-κB、R1P2及Caspase-3 mRNA表达水平升高,说明应用联合药物化疗后,患者体内NOD1/NF-κB/R1P2信号通路被激活,参与调节肺腺癌细胞的增殖和分化过程,在肿瘤的发生、发展、治疗及转归中发挥着重要作用。

综上所述,曲塞联合奥沙利铂可有效控制肺腺癌的发生、发展,具有较好的临床效果和临床安全性。NOD1/NF-κB/R1P2信号通路与肺腺癌的发生、发展和治疗效果密切相关,可以作为肺腺癌的治疗新靶点。

参 考 文 献:

- [1] 蒲江涛,唐小军,胡智,等. SPOCK1通过mTOR-s6K信号通路诱导肺癌细胞增殖、侵袭和迁移[J]. 东南大学学报(医学版), 2017, 5(36): 746-752.
- [2] 郝艳萍,吴俊,艾凤波. CA19-9, CA125, CEA和CYFRA21-1检测对肺腺癌患者骨转移的诊断价值分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(12): 1372-1374.

- [3] 杨海涛. 肺腺癌 CT 增强值与弗林蛋白酶, 基质金属蛋白酶 -14 表达的关系 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14(4): 545-547.
- [4] 李玲. 肺腺癌组织和血清中半乳糖凝集素 -1 和 -3 的表达及临床意义 [J]. 检验医学与临床, 2015, 12(24): 3761-3763.
- [5] 张惠, 时建明, 张勤英, 等. 培美曲塞联合卡铂化疗后培美曲塞维持治疗晚期肺腺癌的临床研究 [J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(12): 1987-1989.
- [6] 范洪峰, 芮晓艳, 张艳喜. TS 和 RRM1 表达与培美曲塞, 吉西他滨联合卡铂治疗晚期非鳞非小细胞肺癌疗效的关系 [J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(5): 776-778.
- [7] 袁琳, 赵明. 培美曲塞联合顺铂治疗肺腺癌的疗效和毒副作用研究 [J]. 现代医学, 2017, 45(6): 819-821.
- [8] 沈月, 夏建洪, 王珂, 等. 培美曲塞 + 顺铂方案同步放疗治疗局部晚期非鳞非小细胞肺癌的临床观察 [J]. 东南大学学报 (医学版), 2017, 36(6): 912-915.
- [9] 王敏, 杨勇, 李冲, 等. 安替可胶囊联合卡培他滨和奥沙利铂治疗晚期结直肠癌的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 7(31): 1036-1039.
- [10] 陈镜塘. 替吉奥联合奥沙利铂一线化疗后替吉奥维持治疗晚期胃癌的临床研究 [J]. 临床医学工程, 2016, 23(6): 739-740.
- [11] 吴婷, 陈声池. 替吉奥联合奥沙利铂化疗配合热疗治疗晚期胃癌的临床效果观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(14): 56-57.
- [12] 季漪, 李国春, 李黎, 等. 中药外洗预防奥沙利铂所致周围神经毒性的系统评价及 Meta 分析 [J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(2): 335-340.
- [13] 潘莹, 黄思超, 王霞, 等. NF- κ B 亚单位 p50/p65 激活促进肺腺癌 H1650 细胞吉非替尼耐药 [J]. 南方医科大学学报, 2018, 38(5): 584-590.
- [14] 王天瑶, 孙岩, 徐杨, 等. 七氟醚通过调控 NF- κ B 信号通路对顺铂诱导的肺癌细胞转移能力的研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(7): 707-710.
- [15] 董静, 杨振邦, 刘冲, 等. NOD1 rs2075819A>G 和 rs2075820G>A 遗传变异与肺癌发病的关系 [J]. 山东医药, 2018, 58(13): 13-16.
- [16] 李晓波, 徐芳. 姜黄素通过影响 NF- κ B 信号通路促进肺癌细胞的放射敏感性 [J]. 重庆医学, 2017, 46(6): 749-751.

(张西倩 编辑)