

DOI: 10.3969/j.issn.1005- 8982.2017.03.015
文章编号: 1005- 8982 (2017) 03- 0074- 05

重组人血管内皮抑制素联合同步放化疗 治疗鼻咽癌的疗效观察

杨琛

(河南省南阳市中心医院 耳鼻喉科,河南 南阳 473003)

摘要:目的 分析重组人血管内皮抑制素联合同步放化疗对鼻咽癌患者预后和肿瘤恶性程度的影响。**方法** 选取 2012 年 11 月 - 2015 年 1 月在该院接受治疗的 78 例鼻咽癌患者作为研究对象,根据治疗方式分为接受重组人血管内皮抑制素联合同步放化疗的观察组 36 例,接受单纯同步放化疗的对照组 42 例。对比两组患者治疗后鼻咽癌预后相关因子蛋白表达量、血清生长因子水平、血清病情相关因子水平差异。**结果** 观察组患者治疗后鼻咽癌标本中乙酰肝素酶、蛋白激酶 CK2 β 、缺氧诱导因子 - 1 α 、潜伏膜蛋白蛋白表达量均低于对照组 ($P < 0.05$);观察组患者治疗后血清转化生长因子 β 1、血小板源性生长因子 - β 、表皮生长因子、表皮生长因子受体、血管内皮生长因子值均低于对照组 ($P < 0.05$);观察组患者治疗后血清巨噬细胞炎性蛋白 - 3 α 、 α - 羟基丁酸脱氢酶、细胞角蛋白 19 片段、胸苷激酶 - 1、III 型前胶原、层粘连蛋白值均低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 鼻咽癌患者接受重组人血管内皮抑制素联合同步放化疗,可以降低肿瘤恶性程度并优化治疗预后,具有积极的临床意义。

关键词: 鼻咽癌;重组人血管内皮抑制素;同步放化疗

中图分类号: R739.62

文献标识码: A

Influence of recombinant human endostatin combined concurrent chemoradiotherapy on prognosis and malignant degree of nasopharyngeal carcinoma

Chen Yang

(Department of Otolaryngology, Central Hospital of Nanyang,
Nanyang, Henan 473003, China)

Abstract: Objective To analyze the influence of recombinant human endostatin combined concurrent chemoradiotherapy on prognosis and malignant degree of nasopharyngeal carcinoma. **Methods** Seventy-eight cases of nasopharyngeal carcinoma patients in our hospital between November 2012 and January 2015 were chosen as research subjects and divided into observation group (36 cases, received recombinant human Endostatin combined concurrent chemoradiotherapy) and control group (42 cases, received chemoradiotherapy alone). Nasopharyngeal carcinoma prognostic factor protein expression and serum growth factor level and serum disease-associated factor levels were compared between the two groups. **Results** The expression levels of heparitinase (HPA), CK2 β , HIF-1 α and LMP1 protein in the nasopharyngeal carcinoma specimens of the observation group were lower than those of the control group after treatment ($P < 0.05$). Serum TGF- β ₁, PDGF- β , EGF, EGFR and VEGF values in the observation group were lower than those in the control group after treatment ($P < 0.05$). Serum MTP-3 α , α -HBDH, CYFRA21-1, TK1, PC III and LN values in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Recombinant human endostatin combined concurrent chemoradiotherapy can reduce degree of malignancy and improve prognosis in nasopharyngeal carcinoma patients, and has positive significance.

Keywords: nasopharyngeal carcinoma; recombinant human endostatin; concurrent chemoradiotherapy

鼻咽癌患者早期确诊率低,>60%患者临床确诊时已至中、晚期,同步放化疗是其主要治疗手段。远处转移是导致鼻咽癌患者治疗失败的重要原因,减少远处转移成为鼻咽癌治疗的首要任务^[1-4]。同步化疗可以减少鼻咽癌患者的远处转移,但是相关统计显示该治疗方式并不能提高患者的整体生存率。研究显示,鼻咽癌肿瘤内血管新生活跃,是造成其早期发生远处转移的最主要原因,抑制肿瘤血管新生有望成为治疗鼻咽癌的新方式^[5]。重组人血管内皮抑制素是我国自主研发的抗血管生成类药物,可以诱导血管内皮细胞凋亡、抑制肿瘤血管新生,最终发挥抑制肿瘤细胞增殖迁移的作用。本研究主要分析重组人血管内皮抑制素联合同步放化疗对鼻咽癌患者预后和肿瘤恶性程度的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例资料

选取2012年11月-2015年1月在本院接受治疗的78例鼻咽癌患者。对患者接受的治疗方案及检测结果进行回顾性分析,分为接受重组人血管内皮抑制素联合同步放化疗的观察组36例,接受单纯同步放化疗的对照组42例。对照组患者中男性22例,女性20例;年龄21~70岁,平均 56.38 ± 6.09 岁;TNM分期中I期7例,II期13例,III期17例,IV期5例。观察组患者中男性20例,女性16例。年龄20~72岁,平均 54.93 ± 6.11 岁。TNM分期中I期6例,II期13例,III期13例,IV期4例。两组患者的性别、年龄、疾病分期等基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。患者本人及家属对治疗过程均完全了解,并签署知情同意书。

1.2 治疗方案

观察组患者接受重组人血管内皮抑制素联合同步放化疗,具体方法如下:①诱导化疗:第1天多西他赛 75 mg/m^2 ,静脉滴注;第1天顺铂 80 mg/m^2 ,静脉滴注,以28d为1周期,连续使用2个周期;②同步化疗:诱导化疗结束后4周开始化疗(与放疗同步),化疗第1天及第21天静脉滴注顺铂 80 mg/m^2 ,以28d为1周期,连续使用2个周期;③重组人血管内皮抑制素: 7.5 mg/m^2 加入250 ml生理盐水中,于诱导化疗开始的第8~21天每天静脉滴注4h,共使用1疗程。同步放化疗时,顺铂化疗第1~14天,每天静脉滴注重组人血管内皮抑制素 7.5 mg/m^2 ,共使用1疗程。

对照组患者接受同步放化疗,方法同观察组,在放化疗期间不加入重组人血管内皮抑制素治疗。

1.3 检测指标

1.3.1 Western blot 检测鼻咽癌预后相关因子 获取鼻咽癌组织标本,采用Western-blot检测其中预后相关因子蛋白表达,包括乙酰肝素酶(Heparanase, HPA)、蛋白激酶CK2 β (protein kinase, CK2 β)、缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)、潜伏膜蛋白(latent membrane protein 1, LMP1)。设置对照组患者的蛋白表达量为标准量100,根据两者表达比例计算观察组患者的蛋白表达量。

1.3.2 酶联免疫吸附法(enzymelinked immunosorbent assay, ELISA)测定血清生长因子水平 患者治疗后1周,抽取外周静脉血2 ml,经离心取上清,采用ELISA测定转化生长因子 β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)、血小板源性生长因子- β (Platelet derived growth factor, PDGF- β)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平。

1.3.3 ELISA 测定血清病情相关因子水平 患者治疗后1周,抽取外周静脉血2 ml,经离心取上清后,采用ELISA测定巨噬细胞炎性蛋白-3 α (macrophage inflammatory protein-3 α , MIP-3 α)、 α -羟丁酸脱氢酶(α -hydroxybutyrate dehydrogenase, α -HBDH)、细胞角蛋白19片段(cytokeratin 19 fragment, CYFRA21-1)、胸苷激酶-1(thymidine kinase-1, TK1)、III型前胶原(procollagen type III, PCIII)、层粘连蛋白(Laminin, LN)水平。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 23.0统计软件,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 鼻咽癌预后相关因子

许多基因的蛋白表达量与鼻咽癌的病情严重程度及预后密切相关,在临床治疗后对其进行检测可以宏观评估患者的治疗结局。HPA、CK2 β 、HIF-1 α 、LMP1是临床公认的恶性肿瘤预后相关基因,本研究采用Western blot检测其蛋白表达量。两组患者治疗后鼻咽癌标本中HPA、CK2 β 、HIF-1 α 、LMP1蛋白

表达量比较,经 t 检验,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),观察组患者的 HPA、CK2 β 、HIF-1 α 、LMP1 蛋白表达量均低于对照组患者。见表 1。

2.2 血清生长因子水平

促进血管新生的因子较多,血清中多种生长因子参与肿瘤血管的生成,是恶性肿瘤病情进展的标志。TGF- β 1、PDGF- β 、EGF、EGFR、VEGF 已经被证实与恶性肿瘤组织内血管生成关系密切,本研究对其进行检测,两组患者治疗后血清 TGF- β 1、PDGF- β 、EGF、EGFR、VEGF 水平比较,经 t 检验,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),观察组患者治疗后血清 TGF- β 1、PDGF- β 、EGF、EGFR、VEGF 均低于对照组患者。见表 2。

2.3 血清病情相关因子

两组患者治疗后血清 MTP-3 α 、 α -HBDH、CYFRA21-1、TK1、PCIII、LN 水平比较,经 t 检验,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),观察组患者治疗后血清 MTP-3 α 、 α -HBDH、CYFRA21-1、TK1、PC III、LN 水平低于对照组患者。见表 3。

表 1 两组患者治疗后鼻咽癌预后相关因子蛋白表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	HPA	CK2 β	HIF-1 α	LMP1
观察组 $n=36$	58.39 \pm 7.42	63.29 \pm 5.88	67.31 \pm 6.02	60.55 \pm 5.74
对照组 $n=42$	100.00 \pm 8.23	100.00 \pm 9.28	100.00 \pm 11.64	100.00 \pm 9.58
t 值	8.392	7.295	9.114	8.491
P 值	0.019	0.023	0.013	0.017

表 2 两组患者治疗后血清生长因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	TGF- β 1 (μ g/L)	PDGF- β (ng/L)	EGF (μ g/L)	EGFR (nmol/L)	VEGF (pg/ml)
观察组 $n=36$	25.74 \pm 2.39	112.39 \pm 10.43	2.09 \pm 0.23	0.91 \pm 0.08	243.92 \pm 20.76
对照组 $n=42$	41.37 \pm 3.95	253.48 \pm 20.73	3.27 \pm 0.34	1.34 \pm 0.15	417.05 \pm 40.82
t 值	8.928	11.241	5.394	5.638	14.384
P 值	0.017	0.013	0.029	0.024	0.011

表 3 两组患者治疗后血清病情相关因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	MTP-3 α (pg/ml)	α -HBDH (U/L)	CYFRA21-1 (μ g/L)	TK1 (pmol/L)	PCIII (μ g/L)	LN (μ g/L)
观察组 $n=36$	23.83 \pm 2.09	45.82 \pm 4.25	4.84 \pm 0.37	1.41 \pm 0.15	113.28 \pm 10.94	120.37 \pm 11.29
对照组 $n=42$	51.48 \pm 5.74	84.77 \pm 8.59	11.32 \pm 1.85	1.87 \pm 0.16	151.36 \pm 14.82	141.84 \pm 13.26
t 值	7.932	8.931	6.294	5.382	7.242	6.034
P 值	0.015	0.011	0.021	0.027	0.019	0.023

3 讨论

鼻咽癌是一种低分化、高转移性的恶性肿瘤,多数患者就诊时已发生淋巴结转移,导致治疗预后不佳。鼻咽癌属于放射敏感性肿瘤,加上化疗药物可部分杀伤肿瘤细胞,同步放化疗成为目前临床治疗鼻咽癌的主流方式。研究显示,同步放化疗在治疗鼻咽癌中获得肯定疗效,但是在提升患者整体生存率方面的作用并不显著^[4]。恶性肿瘤远处转移需要氧气及营养物质等供应,肿瘤新生血管是肿瘤细胞发生增殖、转移的必要条件之一,抑制肿瘤血管新生有望显著延缓恶性肿瘤进展,成为提高鼻咽癌治疗效果的关键环节。本研究中选择鼻咽癌患者作为研究主体,在同步放化疗的基础上将重组人血管内皮抑制素应用于观察组患者中,重点分析重组人血管内皮抑制素在肿瘤恶性程度及患者治疗预后方面产生的作用^[5-6]。

HPA 是一种 D-葡萄糖醛酸内切酶,通过促进 DNA 复制、细胞增殖并诱导肿瘤血管形成等作用,加快肿瘤细胞浸润生长。研究表明,HPA 表达水平与胃癌、宫颈癌、食管癌等多种恶性肿瘤治疗预后关系密切。CK2 β 作为一种癌基因参与肿瘤的发生、发展、侵袭转移,可以磷酸化肿瘤细胞的功能蛋白、影响癌基因及抗癌基因产物,与患者的预后关系密切^[7]。缺氧是恶性肿瘤的重要生物学特性,缺氧应答元素与 HIF-1 α 结合,使肿瘤细胞中的缺氧反应相关基因转录及表达发生改变。HIF-1 α 可以导致肿瘤细胞相应蛋白质产物增加,参与肿瘤细胞的发生、发展,被认为是恶性肿瘤预后相关因素之一^[8]。LMP1 是 EB 病毒的重要致瘤蛋白,可以诱导 MMP-9 表达,这可能是其导致肿瘤转移的重要机制。在目前的研究中,以上因子的表达被认为与多数恶性肿瘤的预后密切相关,本研究在治疗后对 HPA、CK2 β 、HIF-1 α 、

LMP1 蛋白表达量进行检测后发现,观察组患者治疗后 HPA、CK2 β 、HIF-1 α 、LMP1 蛋白表达量均较低,提示重组人血管内皮抑制素联合同步放化疗可以有效优化患者的预后相关蛋白表达,在优化治疗预后方面发挥积极作用。

肿瘤转移是造成鼻咽癌治疗失败的主要原因,鼻咽癌早期确诊率低,>60%患者至临床确诊时已经发生远处转移。肿瘤细胞的血管转移是造成鼻咽癌患者预后不佳的主要原因之一,肿瘤血管新生越旺盛,肿瘤恶性程度越高,治疗效果越差^[9]。重组人血管内皮抑制素属于血管抑制类新生物制品,可以通过抑制血管内皮细胞迁移达到抑制肿瘤内血管新生的作用,从而阻断肿瘤细胞的营养供应,抑制肿瘤细胞远处转移。本研究中将重组人血管内皮抑制素加入鼻咽癌患者的治疗中,通过测定血管新生相关指标水平判断其应用价值。TGF- β ₁、PDGF- β 、EGF、EGFR、VEGF 是临床公认的与肿瘤血管形成关系密切的生长因子。TGF- β ₁是具有多种生物学功能的多肽类生长抑制因子,在内皮细胞、血细胞、上皮细胞中高表达,可以调节细胞增殖、分化及凋亡^[10]。TGF- β ₁同时具有刺激肿瘤血管生成、对宿主免疫抑制、加速肿瘤生长等作用。PDGF- β 是近年广为关注的细胞因子,具有促进细胞分裂增殖、细胞趋化等作用。PDGF- β 是重要的血管生长因子,通过调控内皮细胞自身增殖、迁移、发挥促肿瘤血管新生及细胞增殖的作用。EGF与EGFR结合可以使肿瘤细胞发生磷酸化,随后激活胞内酪氨酸激酶活性,通过磷酸化下游胞内信号分子,导致肿瘤细胞分裂增殖增加、血管生成旺盛^[11]。VEGF是目前公认促血管新生作用最强的细胞因子,肿瘤患者体内高表达的VEGF多提示近期内将出现远处转移。本研究中观察组患者治疗后TGF- β ₁、PDGF- β 、EGF、EGFR、VEGF水平较低,提示在同步放化疗基础上加入重组人血管内皮抑制素可以有效抑制肿瘤血管新生,是抑制鼻咽癌进展的可靠方式之一。

在鼻咽癌患者的循环血中,存在多种与肿瘤病情及发展趋势关系密切的分子,检测其水平在反映治疗方式有效性的同时还可以作为预后判断的手段。MTP-3 α 是T细胞及未成熟树突状细胞的强效趋化物,已经发现其在多发性骨髓瘤、肝癌、胰腺癌等恶性肿瘤性疾病中表达量上升。研究显示,在鼻咽癌患者中MTP-3 α 水平高于健康人群,在辅助诊断鼻咽癌中具有良好的敏感性及特异性。 α -HBDH是心

肌酶谱的一员,活性增高多见于心肌梗死、急性肝炎、恶性肿瘤等。目前认为 α -HBDH是肿瘤病情活动的特异性指标之一,其活性增高由肿瘤自身增生破坏分解所致。CYFRA21-1广泛分布于正常组织表面,当细胞恶化时蛋白酶被激活并加速细胞降解,导致大量细胞角蛋白片段释放入血,循环血中CYFRA21-1含量显著上升^[12]。TK1参与细胞分裂增殖,在正常细胞中几乎不表达,恶性肿瘤细胞中TK1活性较高。目前TK1已经成为恶性肿瘤细胞活性及分裂增殖速度的重要标志,可用于评估肿瘤细胞的发生、发展速度及治疗结局。PCIII和LN属于纤维化指标,恶性肿瘤患者多处于高凝状态,PCIII、LN值上升,是肿瘤恶性程度判断的间接指标。上述研究结果显示,观察组患者治疗后血清MTP-3 α 、 α -HBDH、CYFRA21-1、TK1、PCIII、LN水平较低,提示重组人血管内皮抑制素联合同步放化疗可以有效降低鼻咽癌肿瘤的恶性程度。

综上所述,鼻咽癌患者接受重组人血管内皮抑制素联合同步放化疗,可以降低肿瘤恶性程度并优化治疗预后,值得在临床实践中推广应用。

参 考 文 献:

- [1] 李军,宋秋灵.血清胸苷激酶-1水平在鼻咽癌患者治疗过程中的动态变化及与病理学特征的关系[J].重庆医学,2015,44(32):4532-4535.
- [2] LIU R Y, ZHOU L, ZHANG Y L, et al. An oncolytic adenovirus enhances antiangiogenic and antitumoral effects of a replication-deficient adenovirus encoding endostatin by rescuing its selective replication in nasopharyngeal carcinoma cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 442(3/4): 171-176.
- [3] JIN T, LI B, CHEN X Z. A phase II trial of endostar combined with gemcitabine and cisplatin chemotherapy in patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma (NCT01612286)[J]. Oncol Res, 2013, 21(6): 317-323.
- [4] 李媛媛,金凤,吴伟莉,等.重组人血管内皮抑制素联合放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的初步临床研究[J].中华肿瘤杂志,2015,37(2):128-131.
- [5] KOMATSU M, ARAI Y, YABUKI K, et al. concurrent chemoradiotherapy with docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil (tpf) in patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. Anticancer Res, 2015, 35(12): 6861-6867.
- [6] WEE C W, KEAM B, HEO D S, et al. Locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy plus concurrent weekly cisplatin with or without neoadjuvant chemotherapy[J]. Radiat Oncol J, 2015, 33(2): 98-108.
- [7] 钟启龙,王双乐,李创伟,等.乙酰肝素酶、蛋白激酶CK213与缺

- 氧诱导因子 - 1 仅在鼻咽癌中的表达与患者预后的关系[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2012, 19(8): 428- 431.
- [8] ZHONG Z, GU X, ZHANG Z, et al. Recombinant human endostatin combined with definitive chemoradiotherapy as primary treatment for patients with unresectable but without systemic metastatic squamous cell carcinoma of the oesophagus[J]. Br J Radiol, 2012, 85(1019): e1104- e1109.
- [9] 金鹏. 三维适形放疗对鼻咽癌患者血清纤维化指标肿瘤标志物表皮生长因子及其受体的影响 [J]. 海南医学院学报, 2015, 21(3): 427- 429.
- [10] JIANG X, DING M, QIAO Y, et al. Recombinant human endostatin combined with radiotherapy in the treatment of brain metastases of non-small cell lung cancer[J]. Clin Transl Oncol, 2014, 16(7): 630- 636.
- [11] 喻芳, 廖志伟, 黄文瑾, 等. 鼻咽癌患者治疗前外周血 α - 羟丁酸脱氢酶水平与其预后的相关性分析[J]. 国际医药卫生导报, 2015, 21(22): 3274- 3276.
- [12] 马新明. NRP- 1 基因在鼻咽癌组织中的表达及靶向抑制基因表达对细胞功能的调节作用 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22(13): 1332- 1335.

(童颖丹 编辑)

欢迎订阅《中国现代医学杂志》

《中国现代医学杂志》创刊于 1991 年, 是一本医学综合性学术期刊。由中华人民共和国教育部主管, 中南大学湘雅医院承办。创刊以来始终坚持以服务广大医药卫生科技人员、促进国内外医学学术交流和医学事业发展为宗旨, 密切关注世界医学发展的新趋势, 积极推广国内医药卫生领域的新技术、新成果, 及时交流广大医药卫生人员的医学科学理论和业务技术水平, 成为国内外医学学术交流的重要园地, 已进入国内外多个重要检索系统和大型数据库。如: 中文核心期刊(中文核心期刊要目总览 2008、2011 和 2014 版)、中国科技论文与引文数据库即中国科技论文统计源期刊(CSTPCD)、俄罗斯斯文摘(AJ)、中国学术期刊综合评价数据库、中国期刊网全文数据库(CNKI)、中文科技期刊数据库、中文生物医学期刊文献数据库(CMCC)、超星“域出版”及中国生物医学期刊光盘版等。

《中国现代医学杂志》辟有论著、临床论著、综述、新进展研究、临床报道、学术报告、病例报告等栏目。主要刊登国内外临床医学、基础医学、预防医学以及医学相关学科的新理论、新技术、新成果, 以及医院医疗、教学、科研、管理最新信息、动态等内容。主要读者为广大医药卫生科技人员。

《中国现代医学杂志》为半月刊, 国际标准开本(A4 幅面), 全刊为彩色印刷, 无线胶装。内芯采用 90 g 芬欧汇川雅光纸(880×1230 mm), 封面采用 200 g 紫鑫特规双面铜版纸(635×965 mm)印刷, 每个月 15、30 日出版。定价 35 元/册, 全年 840 元。公开发行, 国内统一刊号: CN 43- 1225/R; 国际标准刊号: ISSN 1005- 8982; 国内邮发代号: 42- 143。欢迎新老用户向当地邮局(所)订阅, 漏订或需增订者也可直接与本刊发行部联系订阅。

联系地址: 湖南省长沙市湘雅路 87 号《中国现代医学杂志》发行部, 邮编: 410008

电话: 0731- 84327938; 传真: 0731- 89753837; E-mail: xdyx99@126.com

唯一官网网址: www.zgxdyx.com

《中国现代医学杂志》编辑部