

【 临床评价 】

培美曲塞与顺铂对非小细胞肺癌患者血清 microRNA-19、IL-27、TGF- β 1、MMP2 的影响

王晓东

河南科技大学第一附属医院 胸外科, 河南 洛阳 471003

摘要: **目的** 培美曲塞联合顺铂治疗非小细胞肺癌(NSCLC)患者的效果及对患者血清 microRNA-19、白细胞介素-27(IL-27)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)、基质金属蛋白酶 2(MMP-2)水平的影响。**方法** 选取河南科技大学第一附属医院收治的 97 例 NSCLC 患者, 收治时间 2014 年 1 月—2016 年 2 月, 随机分为两组, 其中观察组 49 例, 采用培美曲塞+顺铂治疗, 对照组 48 例, 采用吉西他滨+顺铂治疗。连续化疗 2 个周期后进行临床疗效评价, 并比较两组血清 microRNA-19、IL-27、TGF- β 1、MMP2 水平。**结果** 治疗前, 观察组和对照组的血清 microRNA-19、IL-27、TGF- β 1、MMP2 水平比较, 差异无统计学意义; 治疗后, 观察组患者的血清 microRNA-19、TGF- β 1、MMP2 水平显著的低于对照组 ($P < 0.05$), 血清 IL-27 水平显著的高于对照组 ($P < 0.05$)。观察组患者的缓解率 42.86%显著的高于对照组的 22.92%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组的总有效率 87.76%高于对照组的 79.17%, 但差异无统计学意义。治疗过程中, 观察组和对照组的各种不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义。**结论** 培美曲塞联合顺铂治疗 NSCLC 患者能显著的改善血清 microRNA-19、TGF- β 1、MMP2 水平, 从而达到提高治疗效果的目的。

关键词: 培美曲塞; 顺铂; 非小细胞肺癌

中图分类号: R730.53

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2018)04-0599-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.04.018

Effects of pemetrexed and cisplatin on serum levels of microRNA-19, IL-27, TGF - 1 and MMP2 in patients with NSCLC

WANG Xiaodong

The First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, China

Abstract: Objective Pemetrexed combined with cisplatin in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients and the effects of microRNA-19 on serum interleukin -27 (IL-27), transforming growth factor beta 1 (TGF- beta 1), matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) level of influence. **Methods** A total of 97 cases of NSCLC patients in our hospital from January 2014, to February 2016, of which 49 cases were treated with pemetrexed + cisplatin treatment (observation group), 48 patients were treated with gemcitabine plus cisplatin treatment (control group), continuous chemotherapy clinical curative effect was evaluated after 2 cycles. **Results** Before treatment, observation group and control group, serum microRNA-19 IL-27, TGF beta 1 and MMP2 levels, the difference was not statistically significant. After treatment, the observation group of patients with serum microRNA-19, TGF beta 1 and MMP2 were significantly lower than that of control group ($P < 0.05$), the serum level of IL-27 was significantly higher than that of control group ($P < 0.05$). The remission rate of observation group 42.86% was significantly higher than that of control group 22.92% ($P < 0.05$). Efficiency of observation group was 87.76% ,which higher than that of the control group 79.17%, but the difference was not statistically significant. In the course of treatment, observation group and control group all kinds of adverse reaction rate comparison, difference there was no statistical significance. **Conclusion** Pemetrexed combined with cisplatin in the treatment of patients with NSCLC can significantly improve serum microRNA-19, TGF - beta 1, MMP2 levels, so as to achieve the purpose of improving the therapeutic effect.

Key words: Pemetrexed; cisplatin; non small cell lung cancer

收稿日期: 2017-10-24

第一作者: 王晓东 (1969—), 男, 主治医师, 在职硕士研究生, 主要从事外科学方向研究。E-mail: cz196807@163.com

肺癌是临床常见的恶性肿瘤,其中80%~85%为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),以胸胀痛、咳嗽、呼吸困难、咯血为主要临床病症,严重威胁患者生活质量^[1]。大部分患者在就诊时已处于晚期,失去了最佳手术治疗时机,只能接受化疗。吉西他滨(gemcitabine, GEM)作为临床常用的抗肿瘤药物,能够有效抑制肿瘤细胞DNA合成;培美曲塞(pemetrexed, MTA)是一种新型化疗药物,属于多靶点抗代谢的细胞毒药物,其代谢物可以作用在肿瘤细胞分裂周期G₁/S期。两种药物联合顺铂(cisplatin, DDP)的化疗方案是治疗NSCLC的常用措施,但其治疗效果与安全性比较的报道较少^[2]。本研究对河南科技大学第一附属医院97例NSCLC患者分别采用吉西他滨+顺铂与培美曲塞+顺铂治疗,并对比分析其临床疗效、血清指标,为临床选择最佳化疗方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取河南科技大学第一附属医院收治的97例NSCLC患者,收治时间2014年1月—2016年2月,其中49例患者采用培美曲塞+顺铂治疗(观察组)、48例患者采用吉西他滨+顺铂治疗(对照组)。

观察组,男27例,女22例,年龄48~77岁,平均(62.1±10.2)岁,均为腺癌,TNM分期^[3]: III期30例、IV期19例,化疗前患者的KPS评分(75.8±3.7)分。对照组,男25例,女23例,年龄48~78岁,平均(61.7±9.6)岁,均为腺癌,TNM分期: III期33例、IV期15例,化疗前患者的KPS评分(75.5±3.2)分。两组患者的年龄、性别、TNM分期、KPS评分比较,差异无统计学意义。

1.2 纳入排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)均经过CT、MRI或纤维支气管镜活检证实为肺癌;(2)均经过CT、MRI、纤维支气管镜活检或经皮肺穿刺活检证实为肺癌;(3)TNM分期: III期~IV期;(4)KPS评分≥70分;(5)本研究获得患者的知情同意及医学伦理委员会的批准。

1.2.2 排除标准 (1)对治疗方案严重不耐受;(2)转移性肺癌、术后复发肺癌;(3)伴有其他部位恶性肿瘤;(4)患者的肝肾功能、血常规检查不适宜进行化疗。

1.3 化疗方法

对照组48例患者采用吉西他滨+顺铂治疗,第

1天与第8天将900 mg/m²吉西他滨注射剂(江苏豪森有限公司生产,批准文号:国药准字H20093403,规格0.2 g,批号2014-04-08)溶于250 mL 5%葡萄糖注射液进行静脉滴注,75 mg/m²顺铂(齐鲁制药海南有限公司生产,批准文号:国药准字H20073652,规格10 mg,批号2007-10-31)静脉滴注;观察组49例患者采用培美曲塞+顺铂治疗,第1天将500 mg/m²培美曲塞注射剂(上海凯茂生物医药有限公司生产,批准文号:国药准字H20080210,规格500 mg,批号2010-07-15)溶于100 mL 0.9%氯化钠注射液中进行静脉滴注,静脉滴注75 mg/m²顺铂;21 d为1个周期,两组患者共连续化疗2个周期后进行临床疗效评价。

1.4 血清microRNA-19、IL-27、TGF-β1、MMP2指标检测方法

所有患者在化疗前后抽取3 mL肘静脉血,进行10 min离心,提取上清液,保存至-20℃待检。采用放射免疫法检测血清microRNA-19、白细胞介素-27(IL-27)水平,试剂盒购于上海太阳生物科技有限公司;采用酶联免疫法(ELISA)检测转化生长因子-β1(TGF-β1)、基质金属蛋白酶2(MMP-2)水平,试剂盒由北京爱必信生物技术有限公司提供。

1.5 临床疗效评价

近期疗效评价标准^[4]:参照RECIST实体瘤疗效评价标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。CR为可见病灶完全消失,维持一个月以上,患者AFP恢复正常;PR为肿瘤最大直径及最大垂直直径的乘积缩小达到50%以上,AFP有所下降;SD为肿瘤最大直径及最大垂直直径的乘积缩小<50%,增大<25%;PD为患者出现一个或多个病灶的肿瘤最大直径及最大垂直直径的乘积>25%。

缓解率=(CR+PR)/本组样本量

总有效率=(CR+PR+SD)/本组样本量

1.6 统计学方法

统计软件采用SPSS16.0,采用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述,两组间比较采用 t 检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后的血清microRNA-19、IL-27、TGF-β1、MMP2水平比较

治疗前,观察组和对照组的血清microRNA-19、IL-27、TGF-β1、MMP2水平比较,差异无统计学

意义；治疗后，两组患者血清 microRNA-19、TGF-β1、MMP2 水平均显著降低 ($P < 0.05$)，血清 IL-27 水平显著升高 ($P < 0.05$)；观察组患者的血清 microRNA-19、TGF-β1、MMP2 水平显著的低于对照组 ($P < 0.05$)，血清 IL-27 水平显著的高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者的临床疗效比较

表 1 两组患者血清 microRNA-19、IL-27、TGF-β1、MMP2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison on serum levels of microRNA-19, IL-27, TGF- beta 1, and MMP2 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	microRNA-19 ($^{-2\Delta\Delta Ct}$)	IL-27/ ($ng \cdot L^{-1}$)	TGF-β1/ ($\mu g \cdot L^{-1}$)	MMP2/ ($\mu g \cdot L^{-1}$)
对照	治疗前	0.955±0.039	257.5±33.8	43.0±6.9	109.0±16.2
	治疗后	0.592±0.120*	303.5±39.8*	36.9±5.5*	85.0±15.7*
观察	治疗前	0.962±0.041	250.7±38.6	42.1±6.6	107.4±15.8
	治疗后	0.481±0.082*#	358.2±41.9*#	31.6±5.8*#	73.8±13.9*#

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：# $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 2 两组患者的临床疗效比较

Table 2 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	缓解率/%	总有效率/%
对照	48	0	15	23	13	22.92	79.17
观察	49	0	21	22	6	42.86*	87.76

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组患者的不良反应发生率比较

Table 3 Comparison on incidence of side effects between two groups of patients

组别	分级	恶心呕吐		腹泻		骨髓抑制		口腔黏膜反应		肝功能损害		肾功能损害		皮疹	
		n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%
对照	0~ I	23	47.92	30	62.50	18	37.50	39	81.25	42	87.50	46	95.83	45	93.75
	II~III	25	52.08	18	37.50	30	62.50	9	18.75	6	12.50	2	4.17	3	6.25
观察	0~ I	28	57.14	32	65.31	22	44.90	43	87.76	45	91.84	48	97.96	47	95.92
	II~III	21	42.86	17	34.69	27	55.10	6	12.24	4	8.16	1	2.04	2	4.08

3 讨论

NSCLC 是肺癌的一种类型，具有较高的死亡率，对患者的生命安全造成严重威胁^[5]。由于该疾病患者在就诊时已属于晚期，其治疗以化疗为主，临床以顺铂为基础的两药联合已是公认的一线方案^[6]。吉西他滨作为一种脱氧胞苷的类似物，联合顺铂已成为治疗 NSCLC 的一线化疗方案，虽然该药物能够抑制细胞分裂，促进细胞凋亡，但缓解率仅为 30%~40%，治疗后存在骨髓抑制、白细胞与神经毒性等不良反应，远期疗效欠佳^[7-8]。因此，本

观察组患者的缓解率 42.86%显著的高于对照组的 22.92%，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；观察组的总有效率 87.76%高于对照组的 79.17%，但差异无统计学意义。见表 2。

2.3 两组患者的不良反应发生率比较

治疗过程中，观察组和对照组的各种毒副反应发生率比较，差异均无统计学意义。结果见表 3。

研究选择培美曲塞联合顺铂，以提高化疗效果。

培美曲塞是一种叶酸拮抗剂，能够有效抑制胸苷酸合成酶 (TS)、二氢叶酸还原酶 (DHFR) 活性，减少嘌呤与胸腺嘧啶核苷生物合成，干扰细胞复制过程中叶酸代谢，抑制 NSCLC 癌细胞中 DNA、RNA 合成，停滞在 S 期，促使肿瘤细胞凋亡^[9]。培美曲塞是一种具有药物靶基因的第 4 代化疗药物，具有疗效显著、毒副反应轻、耐受性良好等特征^[10]。本研究观察组患者的缓解率显著高于对照组 ($P < 0.05$)，但两组患者间的总有效率相比无统计学意

义,这佐证了上述分析,同时也提示 NSCLC 患者应用培美曲塞与吉西他滨均能够控制肿瘤生长,缓解临床病症,但培美曲塞的缓解率较高,在治疗中具有显著作用。

TGF- β 1 是由机体免疫细胞所分泌的多肽,属于负调控因子,能够有效抑制正常细胞与上皮肿瘤细胞生长,通过调节 NSCLC 细胞上皮细胞间质转化而促进肿瘤浸润、转移^[11]; MMP-2 作为一类分解细胞外基质组分的锌蛋白酶,在 NSCLC 患者中表达于浸润肿瘤细胞,在肿瘤血管形成与生长方面发挥重要作用^[12]; microRNA-19 是一种小分子单链 RNA,常存在于真核生物内,主要通过多个信号通路产生影响,抑制癌细胞转移^[13]; IL-27 具有独特的免疫调节功能,可以有效促进肿瘤 Th1/Tc1 免疫应答,同时在肿瘤免疫治疗中具有重要作用^[14]; 以上几种临床指标水平变化与 NSCLC 肿瘤病情严重程度具有密切联系^[15]。本研究中观察组患者治疗后的血清 microRNA-19、TGF- β 1、MMP2 水平显著的低于对照组,血清 IL-27 水平显著的高于对照组 ($P < 0.05$),其原因为培美曲塞具有广谱抗癌作用,阻断 DNA 复制,抑制细胞分裂 G₁ 期向 S 期发展,控制细胞增殖,促进细胞凋亡,增强机体免疫力。

为进一步明确培美曲塞的临床治疗效果,本研究跟踪观察两组患者的毒副作用,结果显示,观察组患者治疗后出现恶心呕吐、腹泻、骨髓抑制、口腔黏膜反应、肝功能损害、肾功能损害、皮疹等毒副作用发生率低于对照组,但组间比较无统计学意义,这提示培美曲塞具有高效低毒的优点,可以减少化疗治疗不良反应,提高患者耐受性,改善患者生活质量。

本研究的创新性在于突破传统的化疗方案,采用新型化疗药物,以吉西他滨为对照,通过血清学指标、临床疗效、治疗后的毒副作用等多方面证实培美曲塞+顺铂在 NSCLC 患者中的显著治疗效果,使得 NSCLC 晚期治疗趋于合理化、个体化。但因随访时间有限,未分析生存率与生存期,有待于进一步深入探究。

综上所述,培美曲塞联合顺铂治疗 NSCLC 患者能显著的改善血清 microRNA-19、TGF- β 1、MMP2 水平,从而达到提高治疗效果,降低不良反应,患者耐受性良好,值得临床应用与发展。

参考文献

[1] Chang J Y, Senan S, Paul M A, et al. Stereotactic ablative

radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(6): 630.

- [2] 刘延霞,赵峰,王炳平. 培美曲塞或多西紫杉醇联合顺铂治疗晚期 NSCLC 的临床疗效比较 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2015, 22(15): 1232-1234.
- [3] 刘冬英,吴海鹰,曾涌波,等. INP 和 AP 方案三线治疗晚期非小细胞肺癌的近期疗效观察 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2016, 23(21): 1441-1445.
- [4] 刘红柳,杨家梅. 培美曲塞单药或联合吉非替尼治疗 EGFR-TKI 耐药后晚期非小细胞肺癌临床观察 [J]. *中国癌症杂志*, 2017, 27(2): 135-139.
- [5] 许涛,景红霞,李林均,等. 培美曲塞/卡铂同步放疗联合 DC-CIK 对局部晚期非鳞癌非小细胞肺癌的疗效 [J]. *广东医学*, 2016, 37(7): 1070-1074.
- [6] 太祥,陈满军,洪文娟,等. 培美曲塞和紫杉醇分别联合奥沙利铂用于非小细胞肺癌术后辅助化学治疗疗效比较 [J]. *重庆医学*, 2015, 44(35): 4936-4939.
- [7] Thress K S, Pawelczak C P, Felip E, et al. Acquired EGFR C797S mediates resistance to AZD9291 in advanced non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M [J]. *Nat Med*, 2015, 21(6): 560.
- [8] 李元明,刘文博,李超,等. 恩度联合培美曲塞治疗中晚期非小细胞肺癌临床疗效及对患者生活质量的影响 [J]. *山东医药*, 2017, 57(22): 63-65.
- [9] 苏书娟. 放疗联合培美曲塞或多西他赛治疗非小细胞肺癌靶向治疗失败合并脑转移患者的疗效对比研究 [J]. *中国全科医学*, 2017, 20(1): 66-68.
- [10] 张春香,张红梅,师锦宁,等. 厄洛替尼对比培美曲塞治疗晚期非小细胞肺癌的药物经济学分析 [J]. *中国新药杂志*, 2015, 23(14): 1616-1623.
- [11] 李笑,李洪利,尹崇高. TGF- β 1 通过 PI3K/AKT/ARX5/Snail 信号通路促进非小细胞肺癌 SPC-A1 细胞的上皮-间质转化 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2015, 31(7): 710-715.
- [12] 童晔玲,杨锋,戴关海,等. 猫爪草总皂苷对人非小细胞肺癌 A549 细胞裸鼠移植瘤生长及 EGFR、MMP-9 表达的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(1): 179-181.
- [13] 何艳玲,涂红缨. miRNA 与非小细胞肺癌诊治相关性的研究进展 [J]. *山东医药*, 2017, 57(4): 110-112.
- [14] 李晓英,谢启超. 不同分期非小细胞肺癌与 Treg 细胞、细胞因子相关研究 [J]. *安徽医科大学学报*, 2017, 52(1): 113-116.
- [15] 魏智民,张维强,高峰,等. 淋巴细胞亚群对晚期非小细胞肺癌患者化疗效果及远期生存的影响 [J]. *中国医学科学院学报*, 2017, 39(3): 371-376.