

埃克替尼联合 TP 化疗治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及对 miR-204-5p、miR-1269 表达的影响

姜伟华¹, 容 宇¹, 张 月², 高永山¹, 王宇琛¹, 杨燕君¹, 董跃华¹, 张振明¹

1. 河北北方学院附属第一医院 胸外科, 河北 张家口 075000

2. 河北北方学院附属第一医院 乳腺外科, 河北 张家口 075000

摘要: 目的 从 miR-204-5p、miR-1269 表达变化方面观察埃克替尼联合 TP 化疗治疗晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 的临床有效性和安全性。方法 前瞻性选取 2019 年 2 月—2020 年 12 月河北北方学院附属第一医院胸外科 NSCLC 患者 82 例, 计算机随机数字生成法分为对照组 ($n=41$)、试验组 ($n=41$)。对照组给予 TP 化疗, 紫杉醇剂量 $175 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 第 1 天静脉滴注; 卡铂剂量 $300 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 第 2 天静脉滴注。4 周为 1 个周期, 治疗 4 个周期。试验组在对照组 TP 方案治疗基础上加用埃克替尼, TP 化疗方案及操作同对照组, 同时口服埃克替尼, 每次 125 mg , 每天 3 次, 当患者出现 3 级及以上不良反应时, 可暂停 (1~2 周) 服用, 待症状缓解或消失再次恢复每次 125 mg , 每天 3 次。4 周为 1 个周期, 治疗 4 个周期后进行效果评价。比较两组临床疗效、不良反应发生情况, 分别于治疗前、治疗 2 个周期、治疗 4 个周期检测两组患者肺功能 [第 1 秒呼气容积 (FEV_1)、最大呼气容积 (FVC)]、肿瘤标志物 [糖类抗原 125 (CA125)、癌胚抗原 (CEA)、细胞角蛋白 19 片段 (CYFRA21-1)]、miR-204-5p、miR-1269 水平。结果 治疗 4 个周期后, 试验组客观缓解率 (ORR) 为 43.90%, 疾病控制率 (DCR) 为 82.93%, 分别高于对照组的 24.39%、63.41% ($P<0.05$); 治疗前两组患者 FEV_1 、FVC 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗 2 个周期、4 个周期后两组 FEV_1 、FVC 均较治疗前升高, 且同时时间点试验组高于对照组 ($P<0.05$)。治疗前两组患者 CA125、CEA、CYFRA21-1 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗 2 个周期、4 个周期后两组 CA125、CEA、CYFRA21-1 较治疗前降低, 且同时时间点试验组低于对照组 ($P<0.05$); 治疗前两组患者 miR-204-5p、miR-1269 表达水平比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗 2 个周期、4 个周期后两组 miR-204-5p 较治疗前升高, miR-1269 较治疗前降低, 且同时时间点试验组 miR-204-5p 高于对照组, miR-1269 低于对照组 ($P<0.05$)。两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。结论 埃克替尼联合 TP 化疗治疗晚期 NSCLC 效果显著, 可有效改善患者肺功能, 降低肿瘤标志物水平, 调节 miR-204-5p、miR-1269 表达, 且安全性高。

关键词: 埃克替尼; 晚期非小细胞肺癌; 化疗; miR-204-5p; miR-1269

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 07-1361-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.07.018

Efficacy of icotinib combined with TP chemotherapy in treatment of advanced non-small cell lung cancer and its effect on expression of miR-204-5p and miR-1269

JIANG Weihua¹, RONG Yu¹, ZHANG Yue², GAO Yongshan¹, WANG Yuchen¹, YANG Yanjun¹, DONG Yuehua¹, ZHANG Zhenming¹

1. Department of Thoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China

2. Department of Breast Surgery, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China

Abstract: Objective To analyze the effect of icotinib combined with TP chemotherapy in treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) from the expression changes of miR-204-5p and miR-1269 on the basis of previous studies. **Methods** A total of 82 NSCLC patients in Department of Thoracic Surgery, The First Affiliated Hospital of Hebei North University from February 2019 to December 2020 were prospectively selected. They were divided into control group ($n=41$) and experimental group ($n=41$) by computer random number generation method. Patients in the control group were given TP chemotherapy (paclitaxel + carboplatin), paclitaxel dose $175 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, intravenous drip on the first day, carboplatin dose $300 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, intravenous drip on the second day. Four

收稿日期: 2022-02-09

基金项目: 河北省医学科学研究课题(20211359); 张家口市市级科技计划(2021072D)

第一作者: 姜伟华(1983—), 男, 硕士, 研究方向为胸部肿瘤的治疗。E-mail: curious345@163.com

weeks was one cycle, and four cycles of treatment. Patients in the experimental group were given icotinib on the basis of the TP regimen of the control group. The TP chemotherapy regimen and operation were the same as those of the control group. At the same time, icotinib was taken orally, 125 mg each time, three times a day. When patients had grade three or above adverse reactions, they stopped taking (1—2 weeks) and resumed taking 125 mg each time, three times a day, when the symptoms are relieved or disappeared. Four weeks was one cycle, and the effect was evaluated after four cycles of treatment. The clinical efficacy and adverse reactions of two groups were compared. The levels of lung function [first second expiratory volume (FEV_1), maximum expiratory volume (FVC)], tumor markers [carbohydrate antigen 125 (CA25), carcinoembryonic antigen (CEA), cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1)], miR-204-5p and miR-1269 were measured before treatment, two treatment cycles and four treatment cycles respectively. **Results** After four cycles of treatment, the objective remission rate (ORR) and disease control rate (DCR) of the experimental group were 43.90% and 82.93%, respectively higher than those of the control group (24.39% and 63.41%, $P < 0.05$). There was no significant difference in FEV_1 and FVC between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After two and four cycles of treatment, FEV_1 and FVC in the two groups were higher than those before treatment, and higher than those in the control group at the same time point ($P < 0.05$). There was no significant difference in CA125, CEA and CYFRA21-1 between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After two and four cycles of treatment, CA125, CEA and CYFRA21-1 in the two groups were lower than those before treatment, and at the same time, the levels of CA125, CEA and CYFRA21-1 in the experimental group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the expression of miR-204-5p and miR-1269 between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After two and four cycles of treatment, miR-204-5p increased and miR-1269 decreased in the two groups. At the same time, miR-204-5p in the experimental group was higher than that in the control group, and miR-1269 was lower than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Icotinib combined with TP chemotherapy is effective in treatment of advanced NSCLC. It can effectively improve lung function, reduce the level of tumor markers, regulate the expression of miR-204-5p and miR-1269, and has high safety.

Key words: icotinib; advanced non-small cell lung cancer; chemotherapy; miR-204-5p; miR-1269

非小细胞肺癌(NSCLC)为常见肺癌类型,据相关数据统计显示,NSCLC占全部肺癌的80%~85%^[1]。NSCLC早期缺乏典型表现,待出现疲乏、食欲下降、呼吸困难、胸痛、咳嗽、咯血等症状时,约80%患者确诊时已进展至晚期^[2]。目前临床针对晚期NSCLC患者主要采用放疗、化疗、靶向治疗等。紫杉醇、卡铂联合化疗(TP方案)为既往临床治疗NSCLC的主要方案,但单独应用对晚期患者疗效有限。随着肺癌基因的研究进展,表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)逐渐应用于NSCLC的治疗。埃克替尼是我国第1个拥有自主知识产权的EGFR-TKIs,其可有效抑制癌细胞增殖,对晚期NSCLC患者的安全性和耐受性良好^[3-4]。多项研究显示,人体内若出现miRNA表达异常,肿瘤发生发展平衡体系会遭到破坏,造成抑癌基因失活或致癌基因激活,引发癌症^[5-7]。其中miR-204-5p可抑制肿瘤细胞增殖、迁移,miR-1269具有促癌特性,在多种恶性肿瘤组织中表达异常增加^[8-9]。埃克替尼能否通过调节miR-204-5p、miR-1269表达发挥抗肿瘤作用临床鲜少报道。基于此,本研究在既往研究基础上侧重从miR-204-5p、miR-1269表达变化方面分析埃克替尼联合TP化疗治疗晚期NSCLC的

效果,为NSCLC的治疗提供新的思路和参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

前瞻性选取2019年2月—2020年12月河北北方学院附属第一医院胸外科NSCLC患者82例为研究对象,男50例,女32例,年龄45~78岁,平均 (66.62 ± 6.38) 岁;体质指数(BMI)17~26 $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$,平均 $(22.11 \pm 1.58) \text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$;临床分期:IIIB期52例,IV期30例;EGFR突变型:21外显子突变33例,19外显子缺失44例,少见突变5例;病理类型:鳞癌19例,腺癌58例,大细胞癌5例;累及肺叶数: < 3 个52例, ≥ 3 个30例;淋巴结转移44例;分化程度:低分化45例,中分化19例,高分化18例;吸烟史49例。根据计算机随机数字生成法将患者分为对照组($n=41$)和试验组($n=41$)。本研究经河北北方学院附属第一医院医学伦理委员会审批通过(批准号:KT20190124019)。样本量计算公式 $N = Z^2 \times P \times (1-P) / E^2$, N 为样本量, Z 为统计量、 P 为概率, E 为误差(置信度为95%时, $Z=1.96$;参考文献及资料设置 $P=0.50$, $E=0.11$),得出最小样本量为80。

1.2 入组标准

1.2.1 纳入标准 (1)均符合NSCLC诊断标准^[10],

经基因检测确诊EGFR敏感突变型患者;(2)首次确诊,且入组前未接受过相关治疗,临床分期为IIIB~IV期的患者;(3)有可测量病灶;(4)预计生存期 ≥ 6 个月,可耐受治疗;(5)卡氏(Karnofsky, KPS)评分 > 60 分;(6)治疗前检查,血常规及心、肝、肾功能正常;(7)患者及家属知情本研究,并签署同意书。

1.2.2 排除标准 (1)出现脑转移者;(2)合并活动性结核、肺炎、肺气肿、肺间质纤维化等疾病者;(3)患有其他严重感染性疾病者;(4)合并其他恶性肿瘤者;(5)治疗期间采取其他抗肿瘤措施者;(6)患有精神障碍疾病者。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组 给予TP化疗,紫杉醇(华北制药有限公司,国药准字H20084439,规格5 mL:30 mg,批号20180613、20190721、20200318)剂量 $175 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$,第1天静脉滴注;卡铂(齐鲁药业集团有限公司,国药准字H20020180,规格10 mL:100 mg,批号20180825、20190504、20200422)剂量 $300 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$,第2天静脉滴注。4周为1个周期,治疗4个周期后进行效果评价。

1.3.2 试验组 对照组TP方案治疗基础上加用盐酸埃克替尼片(贝达药业股份有限公司,国药准字H20110061,规格:每片125 mg,批号180913、190608、200422),TP化疗方案及操作同对照组,同时口服埃克替尼,每次125 mg,每天3次,当患者出现3级及以上不良反应时,可暂停(1~2周)服用,待症状缓解或消失再次恢复每次125 mg,每天3次。4周为1个周期,治疗4个周期后进行效果评价。

1.4 观察指标

1.4.1 两组临床疗效及不良反应发生情况观察 (1)疗效参照RECIST1.1标准^[11]进行评估,分为4个等级,分别为完全缓解(CR):病灶完全消失且维持4周以上;部分缓解(PR):病灶减少 $> 50\%$ 且维持4周;稳定(SD):病灶减少 $\leq 50\%$ 或增加 $\leq 25\%$;疾病进展(PD):病灶增加 $> 25\%$ 或出现新病灶。(2)不良反应分级参照CTCAE4.0版评价为1~5级^[12]。

疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)例数/总例数

客观缓解率(ORR)=(CR+PR)例数/总例数

1.4.2 不同时间两组患者肺功能、肿瘤标志物、miR-204-5p、miR-1269表达测定 分别于治疗前、治疗2个周期后、治疗4个周期后评价患者肺功能,测定肿瘤标志物、miR-204-5p、miR-1269水平。(1)

采用四川思科达科技有限公司生产的S-980AI肺功能检测仪检测第1秒呼气容积(FEV_1)、最大呼气容积(FVC)。(2)取空腹静脉血3 mL,室温凝固,4 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心8 min,离心半径为10 cm,分离取上层血清,置于 -80°C 恒温箱待测,采用电化学发光法测定糖类抗原125(CA125)、癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1),采用实时荧光定量PCR(qRT-PCR)法测定miR-204-5p、miR-1269表达,以相对定量法计算miRNA相对表达量,以 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法分析其相对表达量,试剂盒均购自罗氏集团。

1.5 统计学处理

采用SPSS 21.0统计分析软件,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验,不同组间、时间点、交互作用下指标采用重复测量方差分析,计数资料以例数或百分率表示,两组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

入组82例患者按照随机数字生成法分为对照组和试验组,每组各41例,两组患者性别、年龄、BMI、临床分期、EGFR突变型、病理类型、累及肺叶数、淋巴结转移、分化程度、吸烟史等基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表1。

2.2 两组临床疗效比较

本研究连续治疗4个周期两组均无脱落病例,所有病例均完成治疗。治疗4个周期后,试验组ORR为43.90%,DCR为82.93%,分别高于对照组的24.39%、63.41%($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组患者肺功能比较

治疗前两组患者 FEV_1 、FVC比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗2个周期、4个周期后两组患者 FEV_1 、FVC均较治疗前升高($P < 0.05$),且同时间点试验组高于对照组($P < 0.05$);两组不同组间、时间、交互作用下 FEV_1 、FVC对比,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组患者肿瘤标志物比较

治疗前两组患者CA125、CEA、CYFRA21-1比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗2个周期、4个周期后两组患者CA125、CEA、CYFRA21-1均较治疗前降低($P < 0.05$),且同时间点试验组低于对照组($P < 0.05$);两组不同组间、时间、交互作用下CA125、CEA、CYFRA21-1对比,差异有统计学意义

表1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of general data between two groups

组别	n/例	性别/例(占比/%)		年龄/岁($\bar{x} \pm s$)	BMI/ ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$, $\bar{x} \pm s$)	临床分期/例(占比/%)	
		男性	女性			IIIB期	IV期
对照	41	26(63.41)	15(41.46)	48~76(67.32±5.94)	17~26(21.98±1.71)	27(65.85)	14(34.15)
试验	41	24(58.54)	17(36.59)	45~78(65.91±6.72)	18~26(22.24±1.62)	25(60.98)	16(39.02)

组别	n/例	EGFR突变型/例(占比/%)			病理类型/例(占比/%)		
		21外显子突变	19外显子缺失	少见突变	鳞癌	腺癌	大细胞癌
对照	41	18(43.90)	21(51.22)	2(4.88)	10(24.39)	28(68.29)	3(7.32)
试验	41	15(36.59)	23(56.10)	3(7.32)	9(21.95)	30(73.17)	2(4.88)

组别	n/例	累及肺叶数/例(占比/%)		淋巴结转移/例 (占比/%)	分化程度/例(占比/%)			吸烟史/例 (占比/%)
		<3个	≥3个		低分化	中分化	高分化	
对照	41	25(60.98)	16(39.02)	22(53.66)	23(56.10)	8(19.51)	10(24.39)	23(56.10)
试验	41	27(65.85)	14(34.15)	20(48.78)	22(53.66)	11(26.83)	8(19.51)	26(63.41)

表2 两组疗效比较

Table 2 Comparison of curative effects between two groups

组别	n/例	CR/例(占比/%)	PR/例(占比/%)	SD/例(占比/%)	PD/例(占比/%)	ORR/%	DCR/%
对照	41	2(4.88)	8(19.51)	16(39.02)	15(36.59)	24.39	63.41
试验	41	5(12.20)	13(31.71)	16(39.02)	7(17.07)	43.90*	82.93*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group表3 两组肺功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of lung function index between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	FEV ₁ /L			FVC/L		
		治疗前	治疗2个周期	治疗4个周期	治疗前	治疗2个周期	治疗4个周期
对照	41	1.05±0.12	1.12±0.14*	1.22±0.15*	2.00±0.31	2.20±0.25	2.36±0.30*
试验	41	1.01±0.14	1.20±0.13*▲	1.31±0.16*▲	2.03±0.29	2.32±0.22*▲	2.51±0.27*▲
<i>F</i>		$F_{\text{时间}}=14.326, F_{\text{组间}}=5.321, F_{\text{交互}}=8.321$			$F_{\text{时间}}=13.240, F_{\text{组间}}=5.106, F_{\text{交互}}=8.006$		
<i>P</i>		$P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{组间}} = 0.012, P_{\text{交互}} < 0.001$			$P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{组间}} = 0.019, P_{\text{交互}} < 0.001$		

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与同组治疗2个周期比较: # $P < 0.05$; 与对照组同时间点比较: ▲ $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs same group after 2 treatment cycles; ▲ $P < 0.05$ vs control group at same time point义($P < 0.05$); 见表4。

2.5 两组患者miR-204-5p、miR-1269表达水平比较

治疗前两组患者miR-204-5p、miR-1269表达水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗2个周

期、4个周期后两组患者miR-204-5p表达水平较治疗前升高($P < 0.05$), miR-1269表达水平较治疗前降低($P < 0.05$), 且同时间点试验组miR-204-5p高于对照组, miR-1269低于对照组($P < 0.05$); 两组不

表4 两组肿瘤标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of tumor markers between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CA125/(U·mL ⁻¹)			CEA/(U·mL ⁻¹)			CYFRA21-1/(ng·mL ⁻¹)		
		治疗前	治疗2个周期	治疗4个周期	治疗前	治疗2个周期	治疗4个周期	治疗前	治疗2个周期	治疗4个周期
对照	41	51.01±8.98	40.29±5.93*	31.18±4.99*#	10.02±1.75	6.98±1.42*	4.36±1.02*#	17.02±3.12	7.10±1.33*	4.17±0.82*#
试验	41	48.92±10.31	32.06±6.89*▲	24.36±5.12*#▲	9.92±1.87	5.32±1.37*▲	3.42±0.93*#▲	16.14±3.03	5.06±1.26*▲	3.19±0.89*#▲
<i>F</i>		$F_{\text{时间}}=16.822, F_{\text{组间}}=10.345, F_{\text{交互}}=13.008$			$F_{\text{时间}}=20.341, F_{\text{组间}}=7.221, F_{\text{交互}}=13.054$			$F_{\text{时间}}=26.878, F_{\text{组间}}=8.003, F_{\text{交互}}=18.951$		
<i>P</i>		$P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{组间}} < 0.001, P_{\text{交互}} < 0.001$			$P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{组间}} = 0.006, P_{\text{交互}} < 0.001$			$P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{组间}} < 0.001, P_{\text{交互}} < 0.001$		

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与同组治疗2个周期比较: # $P < 0.05$; 与对照组同时间点比较: ▲ $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs same group after 2 treatment cycles; ▲ $P < 0.05$ vs control group at same time point

同组间、时间、交互作用下 miR-204-5p、miR-1269 对比,差异有统计学意义($P<0.05$);见表5。

2.6 两组不良反应发生情况比较

两组不良反应均以1、2级为主,患者可耐

受,试验组2例患者分别出现3级皮疹、口腔黏膜炎,调整埃克替尼剂量后缓解,未出现死亡病例。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表6。

表5 两组 miR-204-5p、miR-1269 比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of miR-204-5p and miR-1269 between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	miR-204-5p 相对表达量			miR-1269 相对表达量		
		治疗前	治疗2个周期	治疗4个周期	治疗前	治疗2个周期	治疗4个周期
对照	41	1.78±0.54	3.01±0.51*	4.20±0.69*#	2.01±0.41	1.65±0.31*	1.29±0.23*#
试验	41	1.91±0.46	3.92±0.57*▲	5.31±0.75*#▲	1.95±0.38	1.32±0.29*▲	1.02±0.26*#▲
<i>F</i>		$F_{\text{时间}}=22.514, F_{\text{组间}}=12.051, F_{\text{交互}}=16.248$			$F_{\text{时间}}=19.684, F_{\text{组间}}=6.951, F_{\text{交互}}=11.003$		
<i>P</i>		$P_{\text{时间}}<0.001, P_{\text{组间}}<0.001, P_{\text{交互}}<0.001$			$P_{\text{时间}}<0.001, P_{\text{组间}}=0.009, P_{\text{交互}}<0.001$		

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与同组治疗2个周期比较: # $P<0.05$; 与对照组同时间点比较: ▲ $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; # $P<0.05$ vs same group after 2 treatment cycles; ▲ $P<0.05$ vs control group at same time point

表6 两组不良反应比较

Table 6 Comparison of adverse reactions between two groups

不良反应	试验组($n=41$)					对照组($n=41$)					χ^2	<i>P</i>
	1级/例	2级/例	3级/例	4级/例	合计/例(总发生率/%)	1级/例	2级/例	3级/例	4级/例	合计/例(总发生率/%)		
皮疹	9	7	1	0	17(41.46)	9	4	0	0	13(31.71)	0.841	0.359
腹泻	5	2	0	0	7(17.07)	3	2	0	0	5(12.20)	0.391	0.532
乏力	12	7	0	0	19(46.34)	10	6	0	0	16(39.02)	0.449	0.503
脱发	4	1	0	0	5(12.20)	3	1	0	0	4(9.76)	0.125	0.724
肝功能异常	5	2	0	0	7(17.07)	3	2	0	0	5(12.20)	0.391	0.532
恶心呕吐	6	2	0	0	8(19.51)	3	2	0	0	5(12.20)	0.823	0.364
口腔黏膜炎	2	1	1	0	4(9.76)	2	1	0	0	3(7.32)	0.000	1.000
白细胞减少	14	6	0	0	20(48.78)	10	7	0	0	17(41.46)	0.443	0.506
血红蛋白减少	7	4	0	0	11(26.83)	5	3	0	0	8(19.51)	0.617	0.432

3 讨论

晚期 NSCLC 患者由于肿瘤侵袭范围增加,加之多数患者出现淋巴结转移,已丧失手术根治机会。以铂类为基础的两药联合化疗方案为晚期 NSCLC 的标准化方案,TP 方案卡铂通过与 DNA 形成链内、链间交叉联结破坏 DNA 功能,抑制 DNA 复制;紫杉醇可抑制 DNA 复制,与卡铂联用可进一步强化抗肿瘤功效,其在 NSCLC 患者中有效性已得到证实,但对于晚期患者的病情控制效果有限^[13-14]。因此,仍需进一步探寻更为高效的抗肿瘤方案。

恶性肿瘤的启动因子中 EGFR 信号通路不仅与肿瘤细胞的增殖、凋亡、血管生成有关,还对组织浸润、侵袭、转移有重要作用^[15]。目前 EGFR 是肺癌研究最充分的靶点。当人体内 EGFR 被过度激活时,促进肿瘤细胞侵蚀、黏附,致使正常细胞周期失衡,减少肿瘤细胞凋亡,促进肿瘤的发生、发展。埃克

替尼是一种新型小分子肿瘤治疗药物,可通过抑制 EGFR 基因自身磷酸化,阻断肿瘤细胞酪氨酸激酶信号的传递,抑制肿瘤细胞增殖、转移情况,从而达到靶向治疗的目的^[16]。此外,埃克替尼还能有效抑制血管生长因子(VEGF)表达,抑制肿瘤血管生长,进而抑制肿瘤进展。陈惠等^[17]采用埃克替尼治疗晚期 NSCLC 客观有效率为 48.9%。尹婕^[18]对 EGFR 敏感突变的晚期肺腺癌患者予以埃克替尼联合化疗治疗,ORR 达 58.14%。本研究结果显示,试验组 ORR、DCR 分别为 43.90%、82.93%,尽管均高于对照组,但 ORR 略低于上述报道,分析可能与病例选取有关,本研究所选病例 IV 期患者占比(39.02%)较高,可能会影响整体治疗效果。此外,本研究还发现,治疗 2 个周期、4 个周期两组 FEV₁、FVC 较治疗前升高,且试验组高于对照组($P<0.05$),提示,埃克替尼辅助全身化疗方案应

用于晚期NSCLC患者效果显著,可有效保护患者肺功能,且未明显增加不良反应,可能与埃克替尼为靶向治疗有关,有利于减少对患者造成的损伤,安全可行。

肿瘤标志物是临床对恶性肿瘤进行诊断、疗效评估、预后判断的重要客观指标,可敏感反映患者的病情进展、转归情况。CA125、CEA、CYFRA21-1均为NSCLC的重要标志物,尤其在晚期患者预后评价方面具有重要价值^[19-20]。本研究对两组CA125、CEA、CYFRA21-1进行检测发现,试验组治疗2个周期、4个周期其肿瘤标志物水平降低更显著,可能与埃克替尼、TP化疗均有抗肿瘤作用有关,二者联合应用可进一步抑制肿瘤增殖、转移,客观证实其有效性。

在上述研究基础上,本研究还发现,治疗2个周期、4个周期两组miR-204-5p较治疗前升高,miR-1269较治疗前降低,且试验组miR-204-5p高于对照组,miR-1269低于对照组($P<0.05$)。miR-204-5p可通过靶基因CCND1抑制A549细胞和HCC827细胞的增殖能力,其表达与肿瘤直径、转移情况密切相关^[21]。李春珊等^[22]研究显示,可通过上调miR-204-5p表达控制肿瘤进展。miR-1269可靶向抑制NSCLC患者体内FOXO1表达,削弱FOXO1对细胞周期蛋白的调控作用,促使病灶内细胞周期蛋白异常表达,促进肺癌的病理进程^[23]。上述结果表明,埃克替尼可通过调节miR-204-5p、miR-1269表达发挥抗肿瘤作用,但具体作用过程仍需更多实验进一步探明。

综上所述,埃克替尼联合TP方案治疗晚期NSCLC,可通过调节miR-204-5p、miR-1269表达,降低肿瘤标志物水平,提高治疗效果,且有助于保护肺功能,安全性高。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 马艺欣, 杨伟, 王琪. 胸腺素 β 4在老年晚期非小细胞肺癌中的表达及其对化疗疗效的影响[J]. 心肺血管病杂志, 2020, 39(2): 155-159, 163.
Ma Y X, Yang W, Wang Q. Study on the thymosin β 4 expression to influence of advanced non-small cell lung cancer chemotherapy and prognosis in elderly [J]. J Cardiovasc Pulm Dis, 2020, 39(2): 155-159, 163.
- [2] 尤静, 杨丹, 李东明, 等. 同步推量调强放疗在局部晚期非小细胞肺癌中的应用[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(11): 696-701.
You J, Yang D, Li D M, et al. Application of simultaneous integrated boost intensity modulated radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer [J]. Chin J Lung Cancer, 2019, 22(11): 696-701.
- [3] 郑清月, 闫春良, 赵秋红. 盐酸埃克替尼治疗肺腺癌进展后加量治疗的疗效及安全性分析[J]. 实用肿瘤杂志, 2020, 35(3): 231-235.
Zheng Q Y, Yan C L, Zhao Q H. Clinical efficacy and safety analysis of additional dose of icotinib in treatment of advanced lung adenocarcinoma [J]. J Pract Oncol, 2020, 35(3): 231-235.
- [4] 蒋友国, 王韬渊, 刘军涛, 等. 贝伐珠单抗联合埃克替尼治疗中晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(12): 3259-3263.
Jiang Y G, Wang T Y, Liu J T, et al. Clinical study on bevacizumab combined with icotinib in treatment of intermediate and advanced non-small cell lung cancer [J]. Clin Drugs, 2018, 33(12): 3259-3263.
- [5] Dong T X, Zhang Y, Chen Y D, et al. FOXO1 inhibits the invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma by reversing ZEB2-induced epithelial-mesenchymal transition [J]. Oncotarget, 2017, 8(1): 1703-1713.
- [6] 李少鹏, 张鑫, 张涵, 等. 血清外泌体miR-744-5p在非小细胞肺癌中的表达水平及其临床意义[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(2): 142-146.
Li S P, Zhang X, Zhang H, et al. Expression level and clinical significance of serum exosomal miR-744-5p in non-small cell lung cancer [J]. Chin J Lab Med, 2020, 43(2): 142-146.
- [7] Elemeery M N, Badr A N, Mohamed M A, et al. Validation of a serum microRNA panel as biomarkers for early diagnosis of hepatocellular carcinoma post-hepatitis C infection in Egyptian patients [J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(21): 3864-3875.
- [8] 梁超. UCA1通过抑制miR-204-5p上调ZEB1的表达促进胶质瘤细胞的迁移、侵袭和上皮间质转化[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2019.
Liang C. UCA1 inhibited miR-204-5p to promote migration, invasion and epithelial mesenchymal transition of glioma cells via upregulation of ZEB1 [D]. Shenyang: China Medical University, 2019.
- [9] 刘谦, 夏兴洲, 李金丽, 等. miR-1269在胃癌及胃黏膜癌前病变组织中表达及其临床意义[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2019, 28(11): 1242-1246.
Liu Q, Xia X Z, Li J L, et al. Expression of miR-1269 in gastric cancer and gastric precancerous lesions and its clinical significance [J]. Chin J Gastroenterol Hepatol, 2019, 28(11): 1242-1246.
- [10] 中华医学会, 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018版)[J]. 中华肺

- 瘤杂志, 2018, 40(12): 935-964.
- Chinese Medical Association, Oncology Branch of Chinese Medical Association, Journal of Chinese Medical Association. Chinese Medical Association guidelines for clinical diagnosis and treatment of lung cancer (Edition 2018) [J]. Chin J Oncol, 2018, 40(12): 935-964.
- [11] Eisenhauer E A, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.
- [12] Narvaez C, Doemer C, Idel C, et al. Radiotherapy related skin toxicity (RAREST-01): Mepitel® film versus standard care in patients with locally advanced head-and-neck cancer [J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 197.
- [13] 卢央芳, 陆意, 仇建波, 等. 紫杉醇、卡铂联合重组人白细胞介素-11治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性分析 [J]. 中国医师杂志, 2019, 21(9): 1400-1402.
- Lu Y F, Lu Y, Qiu J B, et al. Efficacy and safety analysis of paclitaxel, carboplatin combined with recombinant human interleukin-11 in the treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. Chin Phys J, 2019, 21(9): 1400-1402.
- [14] 汤伟忠, 顾根网, 王国方. 岩舒复方苦参注射液联合TP方案治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2019, 26(2): 227-229.
- Tang W Z, Gu G W, Wang G F. Clinical observation on efficacy of Yanshu injection combined with paclitaxel and cisplatin regimen in treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. Chin J Integr Tradit West Med Intensive Crit Care, 2019, 26(2): 227-229.
- [15] 任一理, 生金, 周小芸, 等. 埃克替尼治疗表皮生长因子受体敏感突变型高龄晚期非小细胞肺癌患者的临床疗效 [J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(2): 152-153.
- Ren Y L, Sheng J, Zhou X Y, et al. Clinical effect of icotinib in treatment of elderly advanced non-small cell lung cancer patients with EGFR mutations [J]. Chin J Oncol, 2019, 41(2): 152-153.
- [16] 邓文静, 方丽兰, 余更生, 等. 盐酸埃克替尼治疗局部晚期或转移性非小细胞肺癌的有效性及安全性研究 [J]. 重庆医学, 2019, 48(20): 3477-3481, 3485.
- Deng W J, Fang L L, Yu G S, et al. Study of effectiveness and safety of icotinib hydrochloride for treating locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer [J]. Chongqing Med, 2019, 48(20): 3477-3481, 3485.
- [17] 陈惠, 王汉萍, 张力, 等. 盐酸埃克替尼一线治疗晚期非小细胞肺癌的疗效与安全性 [J]. 中华内科杂志, 2017, 56(1): 39-43.
- Chen H, Wang H P, Zhang L, et al. The therapeutic value and safety of icotinib as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer patients [J]. Chin J Intern Med, 2017, 56(1): 39-43.
- [18] 尹婕. 埃克替尼联合化疗治疗EGFR敏感突变的晚期肺癌的疗效观察和影响因素分析 [D]. 郑州: 郑州大学, 2020.
- Yin J. Clinical efficacy and influence factors of icotinib combined with chemotherapy in the treatment of advanced lung adenocarcinoma with EGFR sensitive mutations [D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2020.
- [19] 李学恩. CA125、CEA、CYFRA21-1检测在贝伐单抗联合TP方案治疗晚期非小细胞肺癌前后的表达及临床意义 [J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(6): 834-838.
- Li X E. The expression and clinical significance of CA125, CEA and CYFRA21-1 in the treatment of advanced non-small cell lung cancer with bevacizumab combined with TP chemotherapy [J]. Labeled Immunoass Clin Med, 2018, 25(6): 834-838.
- [20] 李雪芹, 朱述阳. 血清CEA CA125及Cyfra21-1水平对中晚期非小细胞肺癌患者预后的影响 [J]. 河北医学, 2019, 25(11): 1761-1764.
- Li X Q, Zhu S Y. Effects of serum CEA CA125 and Cyfra21-1 levels on the prognosis of patients with advanced NSCLC [J]. Hebei Med, 2019, 25(11): 1761-1764.
- [21] 余梓浦. miR-204-5p抑制非小细胞肺癌生长的作用及分子机制研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2016: 1-130.
- Yu Z P. The inhibition effect of miR-204-5p on progression and its molecular mechanism in non-small cell lung cancer [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2016: 1-130.
- [22] 李春姗, 王家晓, 石玮, 等. 埃克替尼与安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌疗效比较及对miR-185-5p、miR-204-5p表达水平影响观察 [J]. 中国药师, 2020, 23(12): 2409-2411.
- Li C S, Wang J X, Shi W, et al. Comparative study on the clinical efficacy of ectinib and anrotinib in the treatment of advanced NSCLC and their effects on the expressions of miR-185-5p and miR-204-5p [J]. China Pharm, 2020, 23(12): 2409-2411.
- [23] 詹莉琼, 卢晏民, 崔杰. 不同临床病理特征非小细胞肺癌中miR-1269的表达及其对细胞周期的靶向调控作用 [J]. 安徽医药, 2020, 24(11): 2248-2251.
- Zhan L Q, Lu Y M, Cui J. Expression of miR-1269 in non-small cell lung cancer with different clinical pathological characteristics and its targeted regulation on cell cycle [J]. Anhui Med Pharm J, 2020, 24(11): 2248-2251.

[责任编辑 刘东博]