

重组人血管内皮抑制素注射液联合顺铂对肺癌合并恶性胸腔积液的疗效研究

江文帅, 代先慧, 黄春雷, 李克芬, 冷 玲

青岛市城阳区人民医院, 山东 青岛 266109

摘要: **目的** 重组人血管内皮抑制素注射液联合顺铂对肺癌恶性胸腔积液患者的治疗效果, 及对核糖核苷酸还原酶M1亚基(RRM1)表达水平的影响。**方法** 回顾性分析2016年1月—2017年10月在青岛市城阳区人民医院接受治疗的肺癌恶性胸腔积液患者的临床资料, 根据其治疗方式分为对照组和观察组, 对照组给予顺铂治疗, 观察组给予重组人血管内皮抑制素注射液联合顺铂治疗, 1次/周, 4周为1疗程, 每次用药前放空胸腔积液。观察两组患者的治疗效果, 比较两组患者治疗前后肿瘤标志物、胸腔积液RRM1表达水平和并发症发生率的差异。**结果** 观察组治疗的有效率为97.50%, 明显高于对照组(82.50%) ($P < 0.05$)。两组患者治疗前RRM1表达水平无差别; 治疗后, 两组RRM1表达水平均降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.001$); 且观察组RRM1表达水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。两组患者治疗前肿瘤标志物水平无明显差异; 治疗后, 两组患者的癌胚抗原(CEA)、非小细胞肺癌相关抗原(CYFRA 21-1)、癌抗原19-9(CA19-9)和癌抗原125(CA125)水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.001$); 且观察组患者的CEA、CYFRA21-1、CA19-9和CA125水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。两组患者血液系统和消化道毒性, 肝、肾功能损害发生率无明显差别。**结论** 重组人血管内皮抑制素注射液与顺铂对肺癌恶性胸腔积液患者有较好的治疗效果, 可明显改善患者的肿瘤标志物和RRM1表达水平, 具有良好的应用价值。

关键词: 重组人血管内皮抑制素注射液; 顺铂; 肺癌; 胸腔积液; 肿瘤标志物

中图分类号: R969

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2019)05-0944-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.05.026

Analysis of expression level influence and clinical efficacy of Endostar combined with cisplatin on malignant pleural effusion of lung cancer RRM1

JIANG Wenshuai, DAI Xianhui, HUANG Chunlei, LI Kefen, LENG Ling

Chengyang People's Hospital of Qingdao City, Qingdao 266109, China

Abstract: **Objective** To Endostar combined with cisplatin on malignant pleural effusion of lung cancer patients, and the influence on the expression of RRM1. **Methods** Retrospective analysis of clinical data of January 2016 to October 2017 in our hospital for treatment of malignant pleural effusion of lung cancer patients, according to the treatment methods are divided into control group and observation group, the control group was given cisplatin treatment, observation group received Endostar combined with cisplatin in the treatment. The therapeutic effects of the two groups were observed, and the difference of the tumor markers, the RRM1 expression level and the incidence of complications in the two groups before and after treatment were compared. **Results** In the observation group, the treatment efficiency was 97.50%, significantly higher than the control group (82.50%) ($\chi^2 = 5.000$, $P = 0.025$); Before treatment, the expression level of RRM1 in the two groups of patients had no significant difference; After treatment, the observation group the expression level of RRM1 was lower than that of the control group ($t = 5.545$, $P < 0.001$); There was no significant difference in the level of tumor markers between the two groups before treatment. After treatment, the levels of CEA, CYFRA21-1, CA19-9 and CA125 in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.001$). Two groups of patients with hematologic and gastrointestinal toxicity, liver and kidney function damage rate had no significant difference ($\chi^2 = 0.082$, $P = 0.775$). **Conclusion** Endostar combined with cisplatin has a good therapeutic effect on lung cancer patients with malignant pleural effusion, can significantly improve the patient's tumor markers and the expression level of RRM1, has good

收稿日期: 2018-01-16

第一作者: 江文帅(1977—),男,本科,主治医师,研究方向为呼吸肿瘤。E-mail: 13665429152 tm665648@163.com

application value.

Key words: cisplatin; lung cancer; pleural effusion; tumor markers

胸腔积液是临床上常见的体征之一^[1]。肺部肿瘤、结核、肝硬化、心衰、肾脏疾病等均可出现胸腔积液。一般出现胸腔积液或心包积液时肺癌患者已经进入 IIIB 或 IV 期即肺癌晚期^[2]。目前临床上一般以核糖核苷酸还原酶(RR)的 M1 亚基(RRM1)基因检测作为肺癌患者个体化化疗方案确定的依据^[3]。但由于对胸腔积液的诊断往往无法确定肿瘤的良恶性且临床病例资料难以获得,脱落细胞检查阳性率不高,容易出现漏诊等现象。近年来研究肿瘤发生发展过程中发现的肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、非小细胞肺癌相关抗原(CYFRA 21-1)、癌抗原 19-9(CA19-9)和癌抗原 125(CA125)对肿瘤的诊断、治疗及预后判定具有重要的临床价值。本研究应用肿瘤标志物联合 RRM1 基因检测,探讨重组人血管内皮抑制素注射液与顺铂对肺癌恶性胸腔积液患者的治疗效果,及对 RRM1 表达水平的影响。

1 资料与方法

1.1 患者一般资料

回顾性分析 2016 年 1 月—2017 年 10 月在青岛市城阳区人民医院接受治疗的肺癌恶性胸腔积液患者的临床资料。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 周岁;(2)病理诊断为肺癌,且合并恶性胸腔积液者;(3)无其他系统严重疾病者。排除标准:(1)临床资料不全者;(2)肝肾功能严重异常,不能耐受化疗者。根据纳入排除标准共纳入研究对象 80 例,其中对照组 40 例,男 29 例,女 11 例,年龄 54~78 岁,平均 (65.38 ± 5.11) 岁,I 期者 12 例,II 期者 15 例,III 期者 13 例;观察组 40 例,男 27 例,女 13 例,年龄 53~79 岁,平均 (65.34 ± 5.08) 岁,I 期者 15 例,II 期者 12 例,III 期者 13 例。两组患者在年龄、性别和肿瘤分期等一般资料方面无明显差别,具有可比性。

1.2 治疗方法

将所有患者随机分为观察组和对照组。对照组患者给予胸腔内灌注 40 mg/m²顺铂(江苏豪森药业有限责任公司,规格 6 mL: 30 mg,批号 20150720)+50 mL 生理盐水的溶液。观察组同时加重重组人血管内皮抑制素注射液(山东先声麦得津生物制药有限公司,规格 15 mg,批号 20150930)40 mg 溶于 50 mL 生理盐水中。用药后嘱患者 2 h 内每 15 min 转换体位 1 次,以利药物与胸膜充分接触,联合用药 1 次/周,4 周为 1 疗程,每次用药前放空胸腔

积液。

1.3 观察指标

所有病例的标本采集均取胸腔积液 3 mL,以 3 000 r/min 离心 5 min,取上清液体;采用 ECLIA(电化学发光免疫分析)方法检测 CEA、CYFRA21-1、CA19-9、CA125 含量,CEA、CYFRA21-1、CA19-9、CA125 试剂盒由德国罗氏公司提供,按说明书操作。

胸腔积液液基细胞薄片的制作:(1)将临床新鲜送检的浆膜腔积液静置 15 min 左右后取底层的液体 45 mL 入 50 mL 离心管全部送检。(2)用程控离心机程序 3 离心 10 min(离心力为 600 $\times g$)。直至灰白细胞团达 20 μ L 以上方可。(3)置离心机内用程序 3 离心 10 min,去上清液,加入 10 mL pH 8.0 的 Tris 缓冲液,振荡,经纱布过滤后将标本转移至 12 mL 离心管内。(4)用离心机程序 4 离心 5 min,去除上清液后振荡,将聚集在管底细胞团振散、混匀,并视细胞团的大小加入适量的 Tris 缓冲液。(5)置于超柏 TM Auto Cyte PREP 液基细胞薄片自动制片机上,启动 Prep Stain 系统进行制片。

免疫细胞化学染色:液基细胞片入 PBS 缓冲液 30 min 后直接入免疫组化全自动染色机进行免疫细胞化学染色。RRM1 采用 En-Vision 法(一抗孵育 60 min,En Vision Anti-Mouse/Rabbit 二抗孵育 30 min,DAB 显色)。用 PBS 代替一抗作为阴性对照,已知 RRM1 阳性组织作为阳性对照。免疫细胞化学染色结束后,苏木精复染、中性树胶封固。

1.4 疗效评价

观察两组患者的治疗效果,比较两组患者治疗前后肿瘤标志物、胸腔积液 RRM1 表达水平和并发症发生率的差异。疗效的评价:完全缓解(CR)为全部病灶完全消失,至少维持 4 周以上;部分缓解(PR)为基线病灶长径总和缩小 $\geq 30\%$,至少维持 4 周以上;疾病稳定(SD)为基线病灶长径总和有所缩小但未达 PR 或有所增加但未达 PD。疾病进展(PD)为基线病灶长径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶。

有效率=(CR+PR+SD)/总例数

1.5 统计学处理

数据录入后,采用 SPSS 11.5 软件进行统计分析。计数和计量资料分别采用例和 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组患者治疗效果和并发症发生率的比较采用 χ^2 检验

进行分析,两组患者肿瘤标志物和胸腔积液 RRM1 表达水平的比较采用 t 检验进行统计学处理。

2 结果

2.1 两组患者治疗效果的比较

表 1 显示,观察组治疗的有效率为 97.50%,明显高于对照组的 82.50% ($P < 0.05$)。

表 1 两组患者治疗效果的比较

Table 1 Comparison on treatment effects between two groups of patients

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	有效率/%
对照	40	8	10	15	7	82.50
观察	40	10	14	15	1	97.50*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组患者治疗前后 RRM1 表达水平的比较

表 2 显示,两组患者治疗前 RRM1 表达水平无差别;治疗后,两组 RRM1 表达水平均降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.001$);观察组 RRM1 表达水平低于对照组 ($P < 0.001$)。

表 2 两组患者治疗前后 RRM1 表达水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on RRM1 expression between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	RRM1	
		治疗前	治疗后
对照	40	2.85±0.92	2.01±0.34***
观察	40	2.83±0.67	1.64±0.25***###

与同组治疗前比较: *** $P < 0.001$; 与对照组治疗后比较: ### $P < 0.001$

*** $P < 0.001$ vs same group before treatment; ### $P < 0.001$ vs control group after treatment

2.3 两组患者治疗前后肿瘤标志物水平的比较

表 3 显示,两组患者治疗前肿瘤标志物水平无明显差异;治疗后,两组组患者的 CEA、CYFRA21-1、CA19-9 和 CA125 水平均明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.001$);观察组患者的 CEA、CYFRA21-1、CA19-9 和 CA125 水平低于对照组 ($P < 0.001$)。

2.4 两组患者不良反应发生率的比较

表 4 显示,两组患者血液系统和消化道毒性,肝、肾功能损害发生率无明显差别。

表 3 两组患者治疗前后及肿瘤标志物水平的对比 ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

Table 3 Comparison on levels of tumor markers before and after treatment between two groups of patients ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

组别	CEA/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)		CYFRA21-1/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)		CA19-9/($\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$)		CA125/($\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	15.97±1.75	12.18±1.32***	7.35±1.14	5.03±1.01***	75.68±5.53	50.33±5.09***	82.68±6.83	63.55±5.38***
观察	15.93±2.01	9.64±1.25***###	7.38±1.27	3.21±0.97***###	75.63±4.98	42.11±6.01***###	82.65±7.01	50.38±6.17***###

与同组治疗前比较: *** $P < 0.001$; 与对照组治疗后比较: ### $P < 0.001$

*** $P < 0.001$ vs same group before treatment; ### $P < 0.001$ vs control group after treatment

表 4 两组患者不良反应发生率的比较

Table 4 Comparison on incidence of adverse reactions between two groups of patients

组别	n/例	血液系统毒性/例	消化道毒性/例	肝功能损害/例	肾功能损害/例	发生率/%
对照	40	2	3	2	1	20.0
观察	40	1	2	3	1	17.5

3 讨论

胸腔积液是由胸膜原发疾病或继发疾病引起的临床常见症状之一。恶性胸腔积液是呼吸科常见的伴随症状,临床鉴别诊断难度也较大^[4]。CEA 是存在于人体正常组织如皮肤、食管、胃、大肠、胆囊、胰腺、乳腺、支气管、肺泡等上皮组织中的抗原物质^[5]。早于 1956 年从大肠癌组织中提取出来,CEA 也存在于恶性肿瘤中,可作为恶性肿瘤辅助诊

断、疗效评估及预后的评价指标。临床上常用的肺癌治疗药物是顺铂和重组人血管内皮抑制素注射液。重组人血管内皮抑制素注射液是我国研制的一类可抑制内源性血管形成的抗肿瘤药物,可选择性抑制肿瘤血管内皮细胞,抑制肿瘤细胞的生长而发挥较强的抗肿瘤活性,已用于临床 I 期初、复治的晚期非小细胞肺癌的患者。近些年,临床应用重组人血管内皮抑制素注射液注入胸腔治疗恶性胸腔

积液取得了一定疗效。

有研究报道^[6]CEA尤以在腺癌肺癌中的表达显著。其血清敏感度在国内为66.7%，国外为46.5%^[7]。本研究结果显示，两组患者治疗前肿瘤标志物水平无明显差异，治疗后，观察组患者的CEA水平低于对照组($P<0.001$)，说明重组人血管内皮抑制素注射液联合铂类通过降低CEA含量实现治疗肺癌的目的且效果显著。

CY21-1是由单层上皮细胞如支气管上皮细胞、肺泡上皮细胞及上皮细胞来源的肿瘤细胞分泌的一种细胞角蛋白19片段^[8]。有研究报道^[9]肺癌患者尤其是鳞癌组织中CY21-1含量丰富。其检测阳性率可达67%。CY21-1在结核性胸膜炎中的表达远远高于血清参考值3.3 ng/mL，可能与胸腔积液中含有大量的上皮细胞有关。本研究结果显示两组患者治疗前肿瘤标志物水平无明显差异，治疗后，观察组患者的CYFRA21-1水平低于对照组($P<0.001$)，提示恩度联合铂类可降低CY21-1含量，治疗肺癌效果显著。

CA125是一种可标志卵巢癌的诊断指标，其主要是在癌变的卵巢上皮细胞膜上表达^[10]。CA125是临床上最可靠的卵巢癌诊断指标。相对分子质量为 $(2\sim10)\times10^5$ ，其作为目前最重要的卵巢癌相关抗原。近几年被发现，广泛表达于非小细胞肺癌患者血清中，对非小细胞肺癌的诊断和预后有一定价值^[11-12]。本研究结果显示两组患者治疗前肿瘤标志物水平无明显差异，治疗后，观察组患者的CA125水平低于对照组($P<0.001$)说明联合化疗方案的疗效可观。主要通过降低肿瘤标志物CA125含量实现的。CA19-9广泛表达于胰腺、肝胆、结直肠等器官恶性肿瘤中，其可作为肺良性疾病患者、健康人与肺癌患者的鉴别诊断标准。本研究结果显示两组患者治疗前肿瘤标志物水平无明显差异，治疗后，观察组患者的CA19-9水平低于对照组($P<0.001$)说明重组人血管内皮抑制素注射液联合铂类有效治疗肺癌。

含铂双药是治疗非小细胞肺癌的重要药物，较靶向治疗不足之处为尚未发现明确的预测化疗疗效和不良反应的生物标志物，是盲目治疗的主要原因。近年来，有关铂类药物化疗标志物的研究正如火如荼地开展中。其中RRM1是DNA修复中的重要基因。成为研究化疗效果指标的热点。影响化疗效果的主要因素是顺铂、吉西他滨、紫杉醇类/长春碱等化疗药物耐药性的产生。而近年来大量的

研究表明RRM1基因的表达水平与上述化疗药物的耐药性有关^[13]。联合检测RRM1有利于对某种化疗药物敏感程度和预后的评估。针对不同的耐受情况，个体化设计化疗方案，最大限度提高化疗疗效，减少不敏感药物给患者带来的不良反应，节约医疗资源。铂类药物主要作用于肿瘤细胞DNA分子的鸟嘌呤，通过与DNA结合形成铂类-DNA复合体感染肿瘤细胞的DNA复制而起到抑制肿瘤生长的作用。RRM1则作为肿瘤细胞DNA复制的关键物质，起到抑制肿瘤生长的作用，限制肿瘤细胞的细胞毒性作用^[14-15]。本研究结果显示，两组患者治疗前RRM1表达水平无差别，治疗后，观察组RRM1表达水平低于对照组($P<0.001$)；说明铂类联合重组人血管内皮抑制素注射液能有效限制肺癌病情，具有较好的疗效，且本研究结果显示两组患者血液系统和消化道毒性，肝、肾功能损害发生率无明显差别($P=0.775$)。说明不良反应发生率较低。另外，本研究结果显示，观察组治疗的有效率为97.50%，明显高于对照组(82.50%)充分证实了铂类联合重组人血管内皮抑制素注射液治疗肺癌的良好效果。

综上所述，重组人血管内皮抑制素注射液与顺铂对肺癌恶性胸腔积液患者有较好的治疗效果，可明显改善患者的肿瘤标志物和RRM1表达水平，具有良好的应用价值。本研究的创新之处，通过对比单独使用铂类及联合重组人血管内皮抑制素注射液治疗肺癌患者CEA、CYFRA21-1、CA19-9、CA125、RRM1水平的差异。确定了联合治疗方案治疗肺癌恶性胸腔积液的高疗效和低毒副作用。推动了肺癌诊治的深入发展，且为其预后评估提供敏感指标，有利于个体化化疗方案的确定和改进。此外，本研究从基因分子水平联合免疫蛋白分子水平综合考虑对疗效的影响，研究全面，更有科学性。

参考文献

- [1] 陈勇, 闵凌峰, 杨俊俊, 等. 肺癌胸腔积液肿瘤细胞及CD133~+细胞数对病情评估和疗效预测的价值[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2017, 24(2): 113-118.
- [2] 陈欢欢, 潘世扬, 张洁心, 等. 胸腔积液肺癌脱落细胞的流式检测及其初步临床应用[J]. 中华检验医学杂志, 2015, 38(2): 106-110.
- [3] 姚传山, 马磊, 赵旭林, 等. 肺腺癌组织ERCC1与RRM1蛋白表达水平的相关性及其对患者预后的影响[J]. 山东医药, 2015, 11(25): 49-51.
- [4] 邹华, 单锦露, 李梦侠, 等. 438例肺癌恶性胸腔积液的

- 诊治及预后因素分析 [J]. 重庆医学, 2015, 11(27): 3794-3797.
- [5] 努尔兰·吐尔逊, 周永, 韩文广, 等. MSCT联合肿瘤标志物检查对中央型小细胞肺癌及非小细胞肺癌的鉴别诊断价值 [J]. 临床放射学杂志, 2016, 35(5): 711-716.
- [6] 卢畅, 申淑景, 毛玉焕, 等. CEA、CYFRA21-1、NSE水平与EGFR突变的晚期肺癌患者临床疗效的相关性 [J]. 肿瘤防治研究, 2017, 44(7): 485-488.
- [7] 刘佳, 李文武, 黄勇, 等. 表现为磨玻璃密度结节的肺腺癌浸润前病变与微浸润腺癌的多排螺旋CT影像学征象及其鉴别诊断价值 [J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 11(8): 611-616.
- [8] 秦雪鸽, 苗媛媛. 4项肺癌血清肿瘤标志物检测在肺癌诊断中的价值 [J]. 中国保健营养, 2016, 26(10): 778-802.
- [9] 贺安吉. 联合检测血清肿瘤标志物在肺癌诊断中的应用价值分析 [J]. 中外医学研究, 2014, 10(1): 83-85.
- [10] 刘志强, 王湘毅, 孙晓革, 等. CA125、CA153及CEA肿瘤标志物联合检测对非小细胞肺癌早期诊断的临床意义 [J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(5): 111-112.
- [11] 李月海. NSE、CYFRA21-1、CA125、CA19-9、CEA联合检测在抑郁症伴肺癌诊断中的价值 [J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(10): 1609-1612.
- [12] 左江华, 李宗良, 任宏涛. 血清CEA、CA125、CA199联合检测在肺癌诊断中的应用价值 [J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(6): 668-671.
- [13] 李铁志, 王娜, 李书军, 等. RRM1基因多态性与吉西他滨联合顺铂治疗非小细胞肺癌的关系 [J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 11(3): 397-399.
- [14] 朱铁峰, 崔贵, 景凯, 等. ERCC1、RRM1、TYMS、TUBB3表达对晚期非小细胞肺癌个体化治疗的应用分析 [J]. 中国临床研究, 2015, 28(6): 736-739.
- [15] 袁志军, 周文武, 刘维, 等. GSTP1/RRM1基因多态性与GP方案治疗非小细胞肺癌的疗效及毒性的相关性研究 [J]. 肿瘤药学, 2016, 6(2): 136-141.