

紫杉醇、顺铂联合重组人血管内皮抑制素对非小细胞肺癌患者的疗效及相关指标的影响

张金忠*, 牟 坤, 王继松(莱芜市人民医院, 山东莱芜 271100)

中图分类号 R734.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)30-4218-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.30.14

摘要 目的:探讨紫杉醇、顺铂联合重组人血管内皮抑制素对非小细胞肺癌(NSCLC)患者的疗效及相关指标的影响。方法:78例NSCLCⅢb期或Ⅳ期患者随机分为对照组(39例)和观察组(39例)。对照组患者给予紫杉醇注射液135~175 mg/m²,d₁,静脉滴注,每日1次+顺铂注射液25 mg/m²,d₁₋₃,静脉滴注,每日3次。观察组患者在对照组治疗的基础上给予重组人血管内皮抑制素注射液15 mg/m²,加入0.9%氯化钠注射液500 ml中,缓慢静脉滴注3~4 h,d₁₋₁₄,后停用7 d。两组均以21 d为1个周期,共治疗6个周期。观察两组患者的临床疗效,治疗前后程序性死亡配体-1(PD-L1)水平、生存质量(QOL)评分及不良反应发生情况。结果:两组患者均完成2周期化疗。观察组有3例患者、对照组有4例患者因不能耐受或药物不良反应未完成6个周期化疗而退出本研究。观察组患者总缓解率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,两组患者PD-L1水平、QOL评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者PD-L1水平、QOL评分均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:紫杉醇、顺铂联合重组人血管内皮抑制素可提高NSCLC患者的近期疗效,抑制PD-L1表达,改善生存质量,且不增加不良反应的发生。

关键词 重组人血管内皮抑制素;紫杉醇;顺铂;非小细胞肺癌;疗效;安全性;程序性死亡配体-1

Effects of Paclitaxel, Cisplatin Combined with Recombinant Human Endostatin on the Efficacy and Related Indexes of Patients with Non-small Cell Lung Cancer

ZHANG Jinzhong, MOU Kun, WANG Jisong (Laiwu People's Hospital, Shandong Laiwu 271100, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the effects of Paclitaxel, Cisplatin combined with Recombinant human (Rh) endostatin on the efficacy and related indexes of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **METHODS:** 78 patients with III b or IV NSCLC were randomly divided into control group (39 cases) and observation group (39 cases). Control group received Paclitaxel injection 135-175 mg/m², d₁, intravenous infusion, once a day + Cisplatin injection 25 mg/m², 3 times a day, d₁₋₃, intravenous infusion. Observation group additionally received Rh endostatin injection 15 mg/m², adding into 500 ml 0.9% Sodium chloride injection by slow intravenous infusion 3-4 h, d₁₋₁₄, then stopped for 7 d. 21 d was regarded as 1 treatment course, it lasted 6 courses. Clinical efficacy, programmed death ligand-1 (PD-L1) level, quality of life (QOL) score before and after treatment, and the incidence of adverse reactions in 2 groups were observed. **RESULTS:** All patients completed 2 courses of chemotherapy. There were 3 patients in observation group and 4 patients in control group quitted the study with uncompleted 6 weeks of chemotherapy due to intolerance or adverse reactions. The remission rate in observation group was significantly higher than control group, with statistical significance ($P<0.05$). Before treatment, there were no significant differences in PD-L1 level and QOL score in 2 groups ($P>0.05$). After treatment, PD-L1 level and QOL score in 2 groups were significantly lower than before, and observation group was lower than control group, with statistical significance ($P<0.05$). And there was no significant difference in the incidence of adverse reactions in 2 groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** Paclitaxel, Cisplatin combined with Rh endostatin can improve the short-term efficacy of patients with NSCLC, inhibit PD-L1 expression, improve QOL, and do not increase the incidence of adverse reactions.

KEYWORDS Recombinant human endostatin; Paclitaxel; Cisplatin; Non-small cell lung cancer; Efficacy; Safety; Programmed death-ligand1

在肺癌患者中,约有75%~80%为非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC),该类型肺癌的恶性程度较高,大部分患者在确诊时已属晚期阶段^[1]。有研究发现,在晚期NSCLC患者维持治疗进展中给予含铂两药联合方案及靶向药物可提高疗效,但总体预后较差^[2]。肿瘤的免疫逃逸是导致化疗对NSCLC疗效欠佳的原因之一,甚至一些抗肿瘤化疗药物可以促进肿瘤的免疫逃逸^[3-4],对控制肿瘤生长、复发与转移都是十分不利的,而免疫逃逸的机制与程序性死亡配体-1

(Programmed death-ligand1, PD-L1)水平的高表达有关^[5]。逆转免疫逃逸在一定程度上对肿瘤治疗有利,但尚未有明确的治疗方案。有学者根据肿瘤生长依赖新生血管生成的概念,首次从小鼠内皮细胞瘤中分离到一种新的血管生成抑制因子——内皮抑素(Endostatin, ES),该成分对肿瘤诱导的血管具有抑制作用,为NSCLC的个体化治疗开辟了新的治疗思路^[6];此外,ES可阻断新的肿瘤血管生成及肿瘤细胞的营养供给^[7],或许可打乱肿瘤细胞机能,改变肿瘤细胞行为,从而抑制免疫逃逸。为此,在本研究中笔者探讨了紫杉醇、顺铂联合重组人血管内皮抑制素对NSCLC患者的疗效及相关指标的影响,旨在

* 医师,硕士。研究方向:肺癌的综合治疗。电话:0634-6276269

为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2012年3月—2014年4月我院肿瘤科收治的初次接受治疗的78例NSCLC患者;均经X光摄片或CT、MRI影像学诊断,并经纤维支气管镜夹取组织行病理学确诊。按随机数字表法将所有患者分为观察组(39例)和对照组(39例)。两组患者性别、年龄、TNM分期、病理分型等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者家属均签署了知情同意书。

表1 两组患者基本资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of basic information between 2 groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	男性/女性,例	年龄,岁	TNM分期,例		病理分型,例			病变部位,例	
				IIIb期	IV期	腺癌	鳞癌	其他	中央型	外周型
对照组	39	21/18	57.09±11.21	19	20	17	20	2	24	15
观察组	39	22/17	58.53±12.17	22	17	18	20	1	22	17

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)经病理学和/或细胞学检查确诊为IIIb期或IV期NSCLC;(2)CT或MRI可测量的客观病灶直径 >1 cm;(3)预计生存期 >3 个月;(4)自愿签署知情同意书。排除标准:(1)存在严重心、肝、肾功能异常;(2)年龄 <18 岁或 >75 岁;(3)妊娠期或哺乳期妇女。

1.3 治疗方法

对照组患者给予紫杉醇注射液(辰欣药业股份有限公司,规格:5 ml:30 mg,批准文号:国药准字H20057404)135~175 mg/m²,d₁,静脉滴注,每日1次+顺铂注射液(云南生物谷药业股份有限公司,规格:6 ml:30 mg,批准文号:国药准字H20043888)25 mg/m²,d₁₋₃,静脉滴注,每日3次。观察组患者在对照组治疗的基础上给予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:3 ml,批准文号:国药准字S20050088)15 mg/m²,加入0.9%氯化钠注射液500 ml中,缓慢静脉滴注3~4 h,d₁₋₁₄,后停用7 d。两组均以21 d为1个周期,共治疗6个周期。

1.4 观察指标

观察两组患者治疗前后PD-L1水平、生存质量(QOL)评分及不良反应发生情况。QOL总分为10分,分数越高表示生存质量越差。不良反应按美国国立癌症研究所通用毒性标准分为0~IV度。

1.5 疗效判定标准^[8]

参照世界卫生组织制定的实体瘤客观疗效评价标准(RECIST 1.1)分为——完全缓解(CR):肿瘤实体完全消失,临床症状好转,无新病灶;部分缓解(PR):肿瘤实体最大直径与最大垂直直径乘积较治疗前缩小 $>50\%$,临床症状有所好转,无新病灶;稳定(SD):肿瘤实体最大直径与最大垂直直径乘积较治疗前缩小 $\leq 50\%$ 或增大 $\leq 25\%$,临床症状无变化,无新病灶;进展(PD):肿瘤实体最大直径与最大垂直直径乘积较治疗

前增大 $>25\%$ 。总缓解率(RR)=(CR例数+PR例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计方法

采用SPSS 16.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组患者均完成2个周期化疗。观察组有3例患者、对照组有4例患者因不能耐受或药物不良反应未完成6个周期化疗而退出本研究。

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者RR显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of the clinical efficacy between 2 groups [case(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	RR, %
对照组	39	9(23.08)	5(12.82)	15(38.46)	10(25.64)	35.90
观察组	39	10(25.64)	11(28.21)	12(30.77)	6(15.38)	53.85*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后PD-L1水平比较

治疗前,两组患者PD-L1水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者PD-L1水平均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后PD-L1水平比较($\bar{x}\pm s, \%$)

Tab 3 Comparison of PD-L1 levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s, \%$)

指标	对照组(n=35)		观察组(n=36)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
PD-L1	2.21±0.31	1.86±0.45*	2.25±0.40	1.43±0.36**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后QOL评分比较

治疗前,两组患者QOL评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者QOL评分均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

表4 两组患者治疗前后QOL评分比较($\bar{x}\pm s, 分$)

Tab 4 Comparison of QOL scores between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s, score$)

指标	对照组(n=35)		观察组(n=36)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
QOL	4.38±1.42	3.57±1.26*	4.15±1.23	2.28±1.56**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.4 不良反应

两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>$

0.05), 详见表5。

表5 两组患者不良反应发生率比较(例)

Tab 5 Comparison of the incidence of adverse reaction between 2 groups(case)

项目	对照组(n=35)				观察组(n=36)			
	0	I~II	III~IV	发生率, %	0	I~II	III~IV	发生率, %
白细胞下降	26	8	1	25.71	28	7	1	22.22
肝肾功能损伤	31	4	0	11.43	33	3	0	8.33
恶心呕吐	16	17	2	54.29	17	17	2	52.78
腹痛腹泻	15	18	2	57.14	15	19	2	58.33

3 讨论

紫杉醇联合顺铂是目前临床用于晚期NSCLC较为常用的一线治疗方案, 疗效确切, 能在一定程度上抑制肿瘤细胞的增殖和扩散。但该方案不良反应较多, 且约有40%的NSCLC患者在一线化疗过程中出现病情进展, 在化疗4个周期后仍有部分患者可出现病情进展^[9]。

1971年, Folkman提出肿瘤的生长以及转移可依赖于新生血管的观点, 肿瘤实体体积>2 mm³时, 肿瘤需要生成新的血管以满足肿瘤组织的营养需求, 因此切断营养供给能在一定程度上抑制或消除肿瘤细胞^[10]。1997年, Folkman在前期研究的基础上分离到ES, 其是一种内源性血管生成抑制剂, 具有广谱抗血管生成作用, 能抑制血管内皮细胞增殖、血管生成和肿瘤生长, 可直接诱导肿瘤细胞凋亡。安全性研究显示, 健康受试者单次给予重组人血管内皮抑制素的最大耐受剂量为120 mg/m², 晚期肿瘤患者连续单次给药最大剂量为15 mg/m²^[11]。另I~IV期临床试验均显示, ES联合传统化疗方案治疗晚期NSCLC可提高临床受益率和1年生存率, 且不增加不良反应的发生, 耐受性较好^[12]。

近年来, 有学者从肿瘤免疫逃逸机制角度研究NSCLC的复发因素。抗原递呈信号和协同刺激信号可双重刺激T细胞的活化, 诱导免疫反应自体识别并清除外来抗原及过度复制的肿瘤细胞。PD-1/PD-L1信号通路是体内重要的协同刺激信号通路, 对T细胞的活化起至关重要的作用。PD-L1是负性T细胞共刺激分子, 通过与其受体PD-1结合, 可抑制CD4⁺和CD8⁺的增殖和活化, 介导肿瘤免疫逃逸。在NSCLC患者外周血及肿瘤细胞中, PD-L1表达明显增加, PD-1的表达降低, 提示患者存在肿瘤免疫逃逸^[12]。

有研究发现, 一些抗癌药物对肿瘤的免疫逃逸有不同的作用, 顺铂可促进肿瘤的免疫逃逸, 紫杉醇可逆转肿瘤的免疫逃逸^[13], 两者联用对肿瘤免疫逃逸的影响不明确。本研究结果显示, 观察组患者RR显著高于对照组, 差异有统计学意义。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义。穆海玉等^[14]的IV期临床研究显示, 重组人血管内皮抑制素联合传统化疗方案可改善局部晚期和晚期NSCLC患者的化疗有效率, 同时不增加不良反应的发生。治疗后, 两组患者QOL评分均显著低于同组治疗前, 且观察组低于对照组, 差异均有统计学意义。这表明, 紫杉醇、顺铂联合重组人血管内皮抑制素可显著改善患者的生存质量。治疗后, 两组患者PD-L1水平均

显著低于同组治疗前, 且观察组低于对照组, 差异均有统计学意义。这表明, 紫杉醇、顺铂联合重组人血管内皮抑制素能提高NSCLC患者的免疫应答机制, 改善肿瘤的免疫逃逸。

综上所述, 紫杉醇、顺铂联合重组人血管内皮抑制素可提高NSCLC患者的近期疗效, 抑制PD-L1表达, 改善生存质量, 且不增加不良反应的发生。由于本研究纳入的样本量较小、观察时间较短, 未对ES抑制肿瘤免疫逃逸的机制进行研究, 故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 张思维, 陈万青, 郑荣寿, 等. 2003—2007年中国癌症死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2012, 21(3):171.
- [2] 董良, 李海金. 晚期非小细胞肺癌维持治疗进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34(1):5.
- [3] Lake RA, Robinson BW. Immunotherapy and chemotherapy—a practical partnership[J]. *J Nat Rev Cancer*, 2005, 5(5):397.
- [4] Gattinoni L, Powell DJ, Rosenberg SA, et al. Adoptive immunotherapy for cancer: building on success[J]. *J Nat Rev Immunol*, 2006, 6(5):383.
- [5] 余新民. PD-1/PD-L1在非小细胞肺癌中的作用及研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2015, 21(3):246.
- [6] 吴春娇, 马丽霞. 重组人血管内皮抑素联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌近期疗效观察[J]. 吉林医学, 2012, 33(14):2963.
- [7] 李海金, 董良, 李英, 等. 非小细胞肺癌新靶向药物治疗研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2008, 27(4):286.
- [8] Edge SB, Byrd DR, Compton CC. *AJCC Cancer Staging Manual, 7th edition*[M]. New York: Springer, 2009: 103—115.
- [9] 夏丽, 曾繁荣. 老年非小细胞肺癌的化疗现状与进展[J]. 中国药业, 2005, 14(6):23.
- [10] Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications [J]. *N Engl J Med*, 1971, 285(21):1182.
- [11] 杨雪琴, 王东, 仲召阳, 等. 重组人血管内皮抑素在非小细胞肺癌与大肠癌复治病人中的临床疗效对比[J]. 中国肺癌杂志, 2009, 12(11):1184.
- [12] 王金万, 孙燕. 重组人血管内皮抑素联合NP方案治疗晚期NSCLC随机、双盲、对照、多中心III期临床研究[J]. 中国肺癌杂志, 2005, 8(4):283.
- [13] 钟华, 韩宝惠. 紫杉醇通过上调TAP-1, TAP-2以及消除调节性T细胞逆转肺癌免疫逃逸[J]. 中国肺癌杂志, 2010, 13(10):937.
- [14] 穆海玉, 沈春燕, 冯义伶, 等. 重组人血管内皮抑素靶向治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 中国肺癌杂志, 2009, 12(7):780.

(收稿日期:2016-04-07 修回日期:2016-08-26)

(编辑:陈宏)