

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.01.024

安罗替尼联合顺铂对非小细胞肺癌患者 NSE、TGF- β 1、MMP-2 的影响康 燕¹,高 景¹,宋蒙蒙²,贾要丽³,王 静^{1 Δ}

(1. 郑州大学第一附属医院呼吸与危重症医学科 450000;2. 郑州大学公共卫生学院 450000;

3. 河南省许昌市中心医院呼吸科 461000)

[摘要] **目的** 探讨非小细胞肺癌患者采用安罗替尼联合顺铂治疗对其神经元特异性烯醇化酶(NSE)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)的影响。**方法** 选择 2018 年 2—12 月在郑州大学第一附属医院就诊的 76 例非小细胞肺癌患者,根据随机数字表法分为对照组和观察组,各 38 例。对照组采用顺铂治疗,观察组采用安罗替尼联合顺铂治疗,对比两组 NSE、TGF- β 1、MMP-2 水平、肿瘤标志物水平、近期疗效及不良反应情况。**结果** 观察组治疗后 TGF- β 1、NSE、MMP-2 水平均较治疗前降低($P < 0.05$);观察组治疗后癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)水平均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组近期治疗总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组与对照组高血压、腹泻、恶心呕吐、红细胞减少、中性粒细胞减少及白细胞减少发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 安罗替尼联合顺铂治疗可有效抑制非小细胞肺癌患者肿瘤细胞增殖,改善患者病情,提高治疗效果。

[关键词] 非小细胞肺癌;安罗替尼;顺铂;肿瘤标志物;基质金属蛋白酶-2**[中图法分类号]** R734.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)01-0105-04Effects of anlotinib combined with cisplatin on NSE, TGF- β 1 and MMP-2 in patients with non-small cell lung cancerKANG Yan¹, Gao Jing¹, SONG Mengmeng², Jia Yaoli³, WANG Jing^{1 Δ}

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China; 2. School of Public Health,

Zhengzhou, Henan 450052, China; 3. Department of Respiratory, Xuchang

Central Hospital, Xuchang, Henan 450052, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effects of anlotinib combined with cisplatin on neuron-specific enolase (NSE), transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) and matrix metalloproteinase-2 (MMP) in patients with non-small cell lung cancer. **Methods** Seventy-six patients with non-small cell lung cancer who were treated in the hospital from February 2018 to December 2018 were enrolled and divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 38 cases in each group. The control group was treated with cisplatin, and the observation group was treated with anlotinib combined with cisplatin. The levels of NSE, TGF- β 1, MMP-2, tumor markers, short-term efficacy and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The levels of TGF- β 1, NSE and MMP-2 in the observation group were shown to be lower after treatment ($P < 0.05$). The levels of carcinoembryonic antigen (CEA) and antigen 125 (CA125) in the observation group were shown to be lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The total effective rate of treatment in the observation group was significantly higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of hypertension, diarrhea, nausea and vomiting, and erythrocytopenia, neutropenia, and leukopenia between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** For patients with non-small cell lung cancer, anlotinib combined with cisplatin can help inhibit the proliferation of tumor cells, and improve their condition and the therapeutic effect.

[Key words] non-small cell lung cancer; anlotinib; cisplatin; tumor marker; matrix metalloproteinase-2

肺癌是一种常见的肺部恶性肿瘤,发现时多处于中晚期,丧失了最佳手术治疗时机^[1]。理论上,放化疗可在一定程度上降低患者死亡风险,但因患者身体机能、免疫力及抵抗力均降低,且常伴其他器质性病变,增加了临床治疗的困难程度^[2]。近年来靶向治疗药物因其高效、不良反应少等优点成为临床研究的热点。安罗替尼是一种新型抗肿瘤药物,是一个多靶点的受体酪氨酸激酶抑制剂,在抑制肿瘤生长及抗肿瘤血管生成中有显著效果^[3-4]。本研究采用安罗替尼治疗非小细胞肺癌患者,取得较佳效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择郑州大学第一附属医院 2018 年 2—12 月收治的 76 例非小细胞肺癌患者,纳入标准:经肺活检及 CT、MRI 等影像学检查确诊为晚期(ⅢB/Ⅳ期)非小细胞肺癌,具有可测量病灶;患者无脑转移且未合并其他器官病变;病变未侵袭胸膜,且无胸腔积液;入组患者为表皮生长因子受体(EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(ALK)基因检测结果为阴性或检测结果阳性且已经接受过相关靶向药物治疗后耐药的患者;所有患者均接受过至少两种系统性化疗方案治疗的三线及以上或无法耐受治疗的患者;预计生存期大于 6 个月;经郑州大学第一附属医院伦理委员会批准,入选者及其家属均已知情并自愿签署知情同意书。排除标准:对化疗药物不耐受;EGFR、ALK 基因突变检测阳性但未使用相关靶向药物治疗的患者;合并其他恶性肿瘤;合并其他心、肝、肾等功能不全者。采用随机数字表法进行分组,每组各 38 例。对照组中男 21 例,女 17 例,平均年龄(57.08±6.21)岁;肿瘤分期:ⅢA 期 11 例,ⅢB 期 12 例,Ⅳ期 15 例;病理类型:鳞癌 15 例,腺癌 23 例。观察组中男 22 例,女 16 例,平均年龄(57.12±6.23)岁;肿瘤分期:ⅢA 期 10 例,ⅢB 期 12 例,Ⅳ期 16 例;病理类型:鳞癌 14 例,腺癌 24 例。两组性别、年龄、肿瘤分期及病理类型比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可对比性。

1.2 方法

对照组采用顺铂(江苏豪森药业集团有限公司,国药准字 H20010743)治疗:第 1、8 天,根据体表面积,静脉滴注顺铂 75 mg/m²,每天 1 次。观察组采用安罗替尼(正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字 H20180004)联合顺铂治疗:顺铂使用方法和剂量与对照组相同,口服安罗替尼胶囊 12 mg,每天 1 次,连续服用 2 周,间隔 1 周。两组均以 21 d 为 1 个疗程,且均于治疗 2 个疗程后评估效果。

1.3 评价指标

1.3.1 转化生长因子- β 1(TGF- β 1)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)水平

采集两组治疗前及治疗 2 个疗程结束时空腹静脉血 2 mL,3 000 r/min 离心 10 min 后取上层血清,TGF- β 1、MMP-2 水平采用酶联免疫吸附法测定,NSE 水平采用电化学发光免疫分析法检测。

1.3.2 肿瘤标志物水平

采集治疗前及治疗 2 个疗程结束时两组空腹静脉血 2 mL,3 000 r/min 离心 10 min,取上层血清,保存在-20 °C 冰箱内,癌胚抗原(carcinoembryonic antigen,CEA)、糖类抗原 125(carbohydrate antigen 125,CA125)水平采用化学微粒子免疫系统进行检测。

1.3.3 近期疗效

根据 RECIST 评价标准 1.1 版制订疗效标准。持续 1 个月以上病灶完全消失,且相关肿瘤标志物恢复正常为完全缓解;相关肿瘤标志物下降,肿瘤最大垂直直径与最大直径的乘积缩小超过 50% 为部分缓解;肿瘤最大垂直直径与最大直径的乘积缩小小于或等于 50%,增大小于或等于 25% 为疾病稳定;有新病灶出现,或病灶肿瘤最大垂直直径和最大直径的乘积增大超过 25% 为疾病进展。总有效率为完全缓解率+部分缓解率+疾病稳定率。

1.3.4 不良反应

统计两组化疗期间高血压、腹泻、恶心呕吐、红细胞减少、中性粒细胞减少及白细胞减少发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS25.0 统计学软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组内用配对样本 t 检验,组间用独立样本 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TGF- β 1、NSE、MMP-2 水平比较

两组治疗前 TGF- β 1、NSE、MMP-2 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);与对照组比较,观察组治疗后 TGF- β 1、NSE、MMP-2 水平均较低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 肿瘤标志物水平比较

两组治疗前 CEA、CA125 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);与对照组比较,观察组治疗后 CEA、CA125 水平均较低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 近期疗效比较

与对照组比较,观察组近期治疗总有效率较高,

差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 1 两组治疗前后 TGF- β 1、NSE、MMP-2 水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组($n=38$)	观察组($n=38$)	t	P
TGF- β 1($\mu\text{g/L}$)				
治疗前	42.18 \pm 6.13	43.02 \pm 6.74	0.568	0.572
治疗后	36.95 \pm 5.79*	31.74 \pm 5.43*	4.046	0.000
NSE(ng/mL)				
治疗前	29.97 \pm 5.73	30.12 \pm 5.89	0.113	0.911
治疗后	25.26 \pm 1.92*	21.63 \pm 1.87*	8.349	0.000
MMP-2($\mu\text{g/L}$)				
治疗前	106.96 \pm 15.57	109.01 \pm 16.73	0.553	0.582
治疗后	85.48 \pm 15.78*	73.74 \pm 13.97*	3.434	0.001

*: $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

表 2 两组治疗前后肿瘤标志物水平对比($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组($n=38$)	观察组($n=38$)	t	P
CEA(ng/mL)				
治疗前	124.78 \pm 9.89	125.02 \pm 10.97	0.100	0.921
治疗后	43.89 \pm 3.87*	30.01 \pm 3.24*	16.952	0.000
CA125(U/mL)				
治疗前	271.98 \pm 9.89	273.02 \pm 9.79	0.461	0.646
治疗后	78.29 \pm 5.28*	49.87 \pm 3.12*	28.566	0.001

*: $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

表 3 两组近期疗效比较[$n(\%)$]

组别	n	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	总有效
对照组	38	1(2.63)	10(26.32)	16(42.11)	11(28.95)	27(71.05)
观察组	38	9(23.68)	11(28.95)	14(36.84)	4(10.53)	34(89.47)

2.4 不良反应比较

化疗期间,两组高血压、腹泻、恶心呕吐、红细胞减少、中性粒细胞减少及白细胞减少发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

表 4 两组不良反应发生情况比较[$n(\%)$]

项目	对照组($n=38$)	观察组($n=38$)	χ^2	P
高血压	0(0)	2(5.26)	0.514	0.152
腹泻	2(5.26)	1(2.63)	0.000	0.556
恶心呕吐	11(28.95)	9(23.68)	0.271	0.602
红细胞减少	17(44.74)	19(50.00)	0.211	0.646
中性粒细胞减少	18(47.37)	20(52.63)	0.211	0.646
白细胞减少	22(57.89)	24(63.16)	0.220	0.639

3 讨论

肺癌是我国常见的呼吸系统恶性肿瘤,晚期非小细胞肺癌的患者平均在诊断后 1 年半内死亡,转移性

传播占死亡病例的 70% 以上^[5]。非小细胞肺癌肿瘤细胞的增殖和转移是患者高病死率的最主要原因,因此如何有效地抑制非小细胞肺癌肿瘤细胞增殖、转移是非小细胞肺癌治疗的重点^[6]。

MMP-2 属于基质金属蛋白酶,研究^[7]发现,当机体细胞出现恶性病变时,MMP-2 会通过降解机体细胞外基质中的胶原蛋白来促进肿瘤细胞的转移和浸润,在非小细胞肺癌患者肿瘤血管生成和生长方面 MMP-2 有着重要作用,且表达于浸润肿瘤细胞中。TGF- β 1 属于免疫细胞产生的多肽,可对非小细胞肺癌肿瘤细胞上皮间质转化产生调节作用,促进肿瘤浸润和转移。NSE 属于烯醇化酶的同工酶,主要在神经元和神经内分泌细胞中广泛存在,同时肿瘤组织中有大量肿瘤标志物产生,且在病变组织、血液与其他液体中广泛存在,故检测血清肿瘤标志物可迅速判定患者病情及疗效^[8-9]。本研究结果显示,观察组治疗后 TGF- β 1、NSE、MMP-2 水平均低于对照组,且 CEA、CA125 水平亦较低,表明安罗替尼联合顺铂治疗可有效抑制肿瘤细胞浸润,改善患者病情。顺铂是非小细胞肺癌患者治疗的一线化疗方案,属于细胞周期非特异性抗癌药物,可造成肿瘤细胞 DNA 内两点或两链的交叉连接,可对 DNA 的复制和转录产生抑制作用,造成 DNA 断裂,还可对细胞的有丝分裂产生抑制作用,且其抗癌活性较高^[10]。但由于癌细胞逐渐增强对铂类药物的解毒作用及修复 DNA 和抑制细胞凋亡能力增强,可造成肿瘤患者产生一定程度的耐药性,逐渐降低癌细胞对药物敏感性,影响临床治疗效果。而因顺铂可产生与其他药物不同的毒副作用,可与其他抗癌药物配伍,发挥对联合化疗毒副作用的逆转作用,且可对这些药物产生协同作用,未引起交叉耐药情况,故可联合其他药物进行治疗^[11-12]。安罗替尼是适用于软组织肉瘤、胃癌及非小细胞肺癌等的新型抗癌药物,属于新型小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂,可较好地抑制血管内皮细胞因子受体、成纤维细胞生长因子受体、血小板衍生生长因子受体等激酶,有效抑制肿瘤生长,发挥抗肿瘤血管生成的作用。同时安罗替尼具有特定的靶点,具有良好的化学性质和亲和力,临床治疗不易产生耐药性,且口服方便,故临床治疗具有良好的依从性^[13-14]。因此,顺铂联合安罗替尼治疗可有效降低 TGF- β 1、NSE、MMP-2 水平,改善患者病情。

本研究结果显示,观察组近期临床总有效率明显高于对照组,而两组高血压、腹泻、恶心呕吐、红细胞减少、中性粒细胞减少及白细胞减少发生率比较未见明显差异,提示安罗替尼联合顺铂治疗可有效改善患

者病情,具有较好的安全性。分析其原因为安罗替尼与顺铂协同和叠加作用,可有效增强机体免疫功能,且可增强对肿瘤细胞增殖的抑制作用,有效杀灭肿瘤细胞,促进细胞凋亡,控制病情发展,延长生存时间^[15-16]。而安罗替尼治疗以乏力、高血压等为主要不良反应,但程度均较轻,安全性良好,故未明显增加不良反应,安全性较好。

综上所述,非小细胞肺癌患者采用安罗替尼联合顺铂治疗效果显著,可有效抑制肿瘤细胞浸润、增殖,改善患者病情,提高临床治疗效果。

参考文献

- [1] 江一铃,洪静芳,余永美. 农村晚期肺癌化疗患者心理困扰与应对方式的调查研究[J]. 重庆医学, 2019,48(3):451-455.
- [2] 王鹏善,孙运祥,刘玲. 阿帕替尼治疗晚期非小细胞肺癌的近期疗效及不良反应[J]. 现代肿瘤医学, 2018,26(9):1365-1367.
- [3] WANG L, HE Z, YANG S, et al. The impact of previous therapy strategy on the efficiency of anlotinib hydrochloride as a third-line treatment on patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a subgroup analysis of ALTER0303 trial[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2019,8(5):575-583.
- [4] 中国医师协会肿瘤医师分会,中国临床肿瘤学会血管靶向治疗专家委员会,中国抗癌协会肿瘤靶向治疗专业委员会. 盐酸安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌专家共识[J]. 中华医学杂志, 2018,98(44):3561-3567.
- [5] 李静文,周严,曹淑慧,等. 纳武单抗对晚期非小细胞肺癌的疗效和安全性的单中心分析[J]. 中国癌症杂志, 2019,29(10):803-808.
- [6] WOOD S L, PERNEMALM M, CROSBIE P A, et al. The role of the tumor-microenvironment in lung cancer-metastasis and its relationship to potential therapeutic targets[J]. *Cancer Treat Rev*, 2014,40(4):558-566.
- [7] HUANG H, DU T, XU G, et al. Matrine sup-presses invasion of castration-resistant prostate cancer cells by downregulating MMP-2/9 via NF- κ B signaling pathway [J]. *Intern J Oncol*, 2017,50(2):640-648.
- [8] 徐安平. 非小细胞肺癌晚期靶向药物治疗中血清肿瘤标志物预测疗效的临床意义[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2018,15(3):129-132.
- [9] 汪忠森,宿濛. 重组人血管内皮抑素联合化疗治疗老年晚期非小细胞癌的近期疗效及对肿瘤标志物的影响[J]. 中国医药导刊, 2017,19(3):287-288,290.
- [10] 巫志华. 非小细胞癌术后辅助顺铂和紫杉醇治疗的临床效果及对患者免疫功能和预后的影响[J]. 实用癌症杂志, 2018,33(1):72-74.
- [11] MA G, CHENG W, MA M. Effect of docetaxel combined with cisplatin preoperative neoadjuvant chemotherapy for stage III NSCLC[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2019,29(12):1230-1231.
- [12] ZHANG R, TAO F, RUAN S, et al. The TGF β 1-FOXM1-HMGA1-TGF β 1 positive feedback loop increases the cisplatin resistance of non-small cell lung cancer by inducing G6PD expression[J]. *Am J Transl Res*, 2019,11(11):6860-6876.
- [13] 斯晓燕,王汉萍,张晓彤,等. 安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌 16 例临床分析[J]. 中华内科杂志, 2018,57(11):830-834.
- [14] 苏雨栋,孟昭婷,徐晓燕,等. 安罗替尼治疗 KRAS 突变型晚期肺腺癌 1 例[J]. 中国肺癌杂志, 2018,21(5):428-430.
- [15] SHAW A T, ENGELMAN J A. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2014,370(26):2537-2539.
- [16] 刘佳勇,樊征夫,李舒,等. 盐酸安罗替尼胶囊治疗晚期软组织肉瘤 II b 期多中心临床试验的单中心数据分析[J]. 中国肿瘤临床, 2018,45(20):1066-1070.

(收稿日期:2020-05-18 修回日期:2020-09-12)