

DOI:10. 3971/j. issn. 1000-8578. 2011. 05. 017

康艾注射液辅助化疗对晚期非小细胞肺癌患者血清 VEGF 表达的干预作用

张梅春,赵子文,曾 军,刘朝晖

Intervention Effects of Adjuvant Chemotherapy Combined with Kang'ai Injection on Expression of Serum VEGF in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer

ZHANG Mei-chun, ZHAO Zi-wen, ZENG Jun, LIU Zhao-hui

Department of Respiratory Medicine, The First Municiple People's Hospital of Guangzhou, Guangzhou 510180, China

Abstract: Objective To explore the effects of adjuvant chemotherapy combined with Kang'ai injection on the expression of serum VEGF in patients with advanced non-small cell lung cancer. **Methods** Forty-six patients with advanced non-small cell lung cancer were randomly divided equally into two groups . Patients in experimental group were treated with gemcitabine and cisplatin chemotherapy regimen (GP) combined with Kang'ai injection, while patients in the control were just treated with GP regimen chemotherapy. The expression levels of serum vascular endothelial growth factor(sVEGF) were measured by ELISA before and after the treatment, respectively. **Results** The sVEGF levels of all patients with advanced NSCLC were obviously higher than that of health controls($P<0.05$). And the level of sVEGF in squamous cell cancer group was higher than that in adenocarcinoma, large cell carcinoma or adenosquamous carcinoma group, respectively($P<0.05$), while there was no significant difference between the latter 3 groups($P>0.05$). Compared the well differentiated group, the sVEGF level of moderately and poorly defferentiated group was increased with no significance($P>0.05$). The sVEGF level was obviously decreased in two groups after the treatments($P<0.05$). Furthermore, the sVEGF level was significantly decreased combination therapy group than that in chemotherapy group($P<0.05$). **Conclusion** Kang'ai injection might decrease the expression of serum VEGF in patients with advanced non-small cell lung cancer which suppressed neovascularization. Serum VEGF could be a biomarker for lung cancer diagnosis and therapeutic effect of chemotherapy or biotherapy.

Key words: Lung cancer; Kang'ai injection; Chemotherapy; Vascular endothelial growth factor (VEGF)

摘要:目的 探讨康艾注射液辅助化疗对晚期非小细胞肺癌患者血清 VEGF(sVEGF)表达的干预作用。**方法** 将入组的 46 例晚期非小细胞肺癌患者随机分为实验组(康艾注射液联合化疗组,23 例)和对照组(单纯化疗组 23 例),应用酶联免疫吸附法(ELISA)检测患者治疗前后 sVEGF 表达水平,并加以比较。**结果** 肺癌患者 sVEGF 水平明显高于健康对照者($P<0.05$)。鳞癌组 sVEGF 高于腺癌、大细胞癌和腺鳞癌组($P<0.05$),而腺癌、大细胞癌和腺鳞癌组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。中低分化组 sVEGF 较高分化组有增高但差异无统计学意义($P>0.05$)。和治疗前比较,康艾注射液联合化疗组和单纯化疗组治疗后 sVEGF 水平均明显降低($P<0.05$)。和单纯化疗组比较,康艾注射液联合化疗组治疗后 sVEGF 下降更为显著($P<0.05$)。**结论** 康艾注射液辅助化疗可降低晚期非小细胞肺癌患者血清 VEGF 水平,对抑制肿瘤血管形成有一定的作用。血清 VEGF 有望作为肿瘤标志物用于肺癌患者的诊断和化疗或生物治疗等的疗效评价。

关键词: 肺癌;康艾注射液;化疗;血管内皮生长因子

中图分类号:R734. 2 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2011)05-0545-03

0 引言

收稿日期:2010-05-05;修回日期:2010-08-31
作者单位:510180 广州,广州市第一人民医院呼吸内科
作者简介:张梅春(1973-),男,博士,副主任医师,主要从事肺癌的早期诊断和治疗及肺癌化疗耐药及逆转机制研究

肺癌是当今世界最常见的恶性肿瘤之一,发病率高,预后差。目前,以手术、放化疗及生物靶向治疗为基础的多学科综合治疗仍是其主要治疗模式。近年来研究表明,中药配合放化疗多学科综合治疗

肺癌,具有较好的增效减毒作用。本研究采用康艾注射液联合 GP 方案化疗治疗 46 例非小细胞肺癌患者,通过检测 NSCLC 患者治疗前后血清中 VEGF 的水平,探讨康艾注射液辅助化疗对晚期非小细胞肺癌血清 VEGF(sVEGF)表达的干预作用。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 一般资料 晚期非小细胞肺癌 46 例,均为 2007 年 1 月—2009 年 12 月在我院呼吸科住院诊治,临床病理资料完整、入组前未经手术、放化疗及其他特殊治疗,既往无肿瘤病史且无化疗禁忌证者。男 27 例,女 19 例,年龄 35~80 岁,平均年龄(68.5±12.3)岁。其中腺癌 20 例,鳞癌 15 例,大细胞癌 6 例,腺鳞癌 5 例,ⅢA 期 6 例,ⅢB 期 15 例,Ⅳ期 25 例。以 46 例健康体检者作为阴性对照。

1.1.2 主要药物与试剂 康艾注射液为长白山制药股份有限公司产品(批号:Z20026868),顺铂为山东齐鲁制药有限公司产品(批号:H37021357),吉西他滨(泽菲)为江苏豪森药业有限公司产品(批号:H20030104)。sVEGF ELISA 检测试剂盒购自深圳晶美生物有限公司。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 入组患者随机分为二组:(1)实验组:康艾注射液联合化疗组,(2)对照组:单纯化疗组,两组化疗方案均采用 GP 方案,即吉西他滨 1250 mg/m²,d1、8,顺铂 80 mg/m²,d1、21 天为一周期,4 周期为 1 疗程。康艾注射液 40 ml+0.9%氯化钠溶液 250ml 静脉滴注,每日一次,连用 14d 为 1 周期,4

周期为 1 疗程。两组入组患者在性别、年龄、病理分类、分化程度及临床分期方面均无统计学差别。

1.2.2 检测方法 所有患者于首次治疗前 1 日,末次治疗后次日空腹抽取静脉血 5 ml,即时分离血清后,于-20℃ 冰箱保存。采用 ELISA 法检测 sVEGF,按试剂盒操作说明书进行。采集同期 46 例健康体检者静脉血标本作为阴性对照。

1.3 统计学方法

所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 记录,组间样本均数比较以 t 检验,多个样本均数的两两比较采用方差分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。数据处理采用 SPSS 11.5 统计软件包进行统计学分析。

2 结果

2.1 不同病理类型及分化程度 sVEGF 表达的比较

晚期非小细胞肺癌患者 sVEGF 的表达水平为(178.84±41.33),明显高于健康对照组的(44.39±17.93)($P<0.05$)。肺鳞癌患者 sVEGF 的表达水平较腺癌、大细胞癌、腺鳞癌明显增高($P<0.05$),而腺癌、大细胞癌及腺鳞癌之间差异无统计学意义($P>0.05$)。和高分化癌患者比较,中低分化癌患者 sVEGF 的表达水平增高但无差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 两组治疗前后 sVEGF 表达的比较

两组治疗后 sVEGF 水平均较治疗前明显下降($P<0.05$),和单纯化疗组比较,治疗后康艾+化疗组 sVEGF 的水平更低,下降的幅度更大($t=3.62$, $P<0.05$),见表 2。

表 1 肺癌不同病理类型和分化程度 sVEGF 表达的比较(n)

Table 1 Comparison of serum VEGF expressions in NSCLC patients with different types of pathology and differentiation grades(n=number)

	Types of Pathology				Differentiation grades		
	ACa (n=20)	SqCa (n=15)	LcCa (n=6)	AC-SqCa (n=5)	Well (n=7)	Moderately (n=12)	Poorly (n=27)
sVEGF	171.38±39.55	192.36±50.57	170.63±27.82	177.92±28.23	162.17±28.68	171.68±38.03	188.93±42.81

Note: ACa,adenocarcinoma, SqCa,squamous carcinoma, LcCa,large cell carcinoma,AC-SqC,adeno-squamous carcinoma.

表 2 两组治疗前后 sVEGF 表达的比较

Table 2 Comparison of serum VEGF expressions in patients with NSCLC before and after treatments with Kang'ai injection

Groups	n	sVEGF		t	P
		Before treatment	After treatment		
Chemotherapy	23	178.59±44.78	143.69±30.53	8.48	0.01
Kang'ai+chemotherapy	23	179.08±38.57	114.56±23.54	12.10	0.01

3 讨论

VEGF 是目前活性最强的促血管生长因子,在肿瘤血管生成中处于核心地位。研究表明,循环中 VEGF 浓度与手术切除的肺癌标本中的微血管密度(microvessel density,MVD)密切相关,而且患者的总生存期与血清 VEGF 水平呈正相关;术前血清 VEGF 浓度对预测 NSCLC 患者的预后及肿瘤血管生成有重要意义^[1-2]。此外,肺癌患者血清 VEGF 表达明显增高,而且其 sVEGF 表达水平与性别、年龄无关,sVEGF 有望作为血清肿瘤标志物用于肺癌的诊断和预后判断^[3],但 sVEGF 与肺癌病理分类、肿瘤分化程度及临床分期的关系各家研究报道尚有分歧^[4-5]。本研究结果显示,肺癌组 sVEGF 明显高于健康对照组($P<0.05$),且与性别、年龄无关($P>0.05$),与文献报道相符^[3]。但本研究中,肺鳞癌患者 sVEGF 表达水平明显高于腺癌、大细胞癌及腺鳞癌等病理类型($P<0.05$),而且肿瘤分化程度越低,sVEGF 的表达水平越高($P<0.05$),与国内外文献报道一致^[6-7],但尚需增加病例数进一步观察研究。王小侠等报道^[8],经铂类联合诺维本、健择或泰素方案化疗后,肺癌患者 sVEGF 表达明显下降,因此,动态检测 sVEGF 化疗前后表达量的变化,可作为肺癌化疗近期疗效判断和复发转移的重要指标,为临床个体化治疗及预后判断提供帮助。本研究结果显示,单纯 GP 方案化疗组和康艾联合 GP 方案化疗组经治疗后,其 sVEGF 表达水平分别由化疗前的(178.59 ± 44.78)和(179.08 ± 38.57),显著降至(143.69 ± 30.53)和(114.56 ± 23.54)($P<0.05$),与该文献报道一致。

康艾注射液是由人参、黄芪、苦参经现代科学工艺提取精制而成的新型中药复方抗癌制剂,具扶正固本、补中益气的功效。其主要有效成分包括人参皂苷、黄芪皂苷及氧化苦参碱。本研究将康艾注射液联合 GP 化疗综合治疗晚期 NSCLC,观察康艾对 sVEGF 的影响,结果表明,和单纯 GP 化疗组比较,康艾联合 GP 化疗组患者 sVEGF 表达水平下降更为显著($P<0.05$),表明康艾可降低晚期 NSCLC 患者 sVEGF,抑制血管新生,抑制肿瘤细胞侵袭转移,

改善预后。Ham YM 等报道^[9],康艾中的主要主成分人参含人参皂苷,可诱导肿瘤细胞凋亡,增强 T、B 淋巴细胞功能,增强 LAK 及 NK 细胞的活性,因此具有明显的抑制肿瘤细胞增殖作用,本研究表明,康艾还可通过降低 sVEGF 表达,抑制血管新生和淋巴管生成,抑制肿瘤侵袭转移,这可能是其新的主要抗肿瘤作用机制之一。

综上,康艾注射液辅助化疗治疗晚期 NSCLC,可降低 sVEGF,抑制血管新生而抑制肿瘤恶性生物学特性,改善预后。血清 VEGF 有望作为肿瘤标志物用于肺癌患者的诊断和化疗或生物治疗等的疗效评价。

参考文献:

[1] 胡瑛,李宝兰,宋长兴.非小细胞肺癌患者术后血清 VEGF、MMP-9 动态变化的研究[J].中国肺癌杂志,2008,11(5):734-738.

[2] 王小莉,陈金华,龚兴牡.EphA2、VEGF 在非小细胞肺癌中的表达及意义[J].肿瘤防治研究,2007,34(5):334-336.

[3] 王水利,王茁,罗小峰,等.非小细胞肺癌患者血清血管内皮生长因子的含量及其临床意义[J].中国医师杂志,2006,8(5):691-692.

[4] 江丰收,王刚,孙玉蓓,等.非小细胞肺癌患者血清 VEGF 表达水平及其临床意义[J].临床肿瘤学杂志,2008,13(4):325-328.

[5] 顾爱琴,韩宝惠,张雪艳,等.非小细胞肺癌患者血清 VEGF 和 bEGF 检测的临床意义[J].上海交通大学学报(医学版):2008,28(9):1087-1090.

[6] 张斌杰,张永奎,乐涵波,等.非小细胞肺癌患者血清中 VEGF 动态变化规律的临床意义[J].临床肺科杂志,2008,13(10):1274-1275.

[7] Shimanuki Y,Takahashi K,Cui R,et al. Role of setum vascular endothelial growth factor in the prediction of angiogenesis and prognosis for non-small cell lung cancer[J]. Lung,2005,183(1):29-42.

[8] 王小侠,石怡珍,周剑影.恶性肿瘤患者血清 VEGF、IL-8 水平与化疗疗效关系的研究[J].标记免疫分析与临床,2007,14(3):131-134.

[9] Ham YM,Chun KH,Choi TS,et al. SEK1-dependent JNK1 activation prolongs cell survival during G-Rh2-induced apoptosis [J]. Biochem Biophys Res Commun,2003,304(2):358-364.

[编辑:黄国玲;校对:刘红武]