

内皮抑素联合甘露聚糖肽胸腔灌注 对非小细胞肺癌伴恶性胸水患者血清及胸水MMP-9、VEGF的影响

张洋¹, 李小军²陕西省核工业二一五医院药学部¹、胸外科², 陕西 咸阳 712000

【摘要】 目的 探讨内皮抑素联合甘露聚糖肽胸腔灌注治疗非小细胞肺癌伴恶性胸水对患者血清及胸水基质金属蛋白酶(MMMP-9)、血管内皮生长因子(VEGF)的影响,为临床诊疗提供依据。方法 选取2016年1月至2018年12月在陕西省核工业二一五医院就诊的非小细胞肺癌伴恶性胸水患者98例,采用随机数表法分为观察组和对照组,每组各49例。对照组给予顺铂胸腔灌注治疗,观察组给予内皮抑素+甘露聚糖肽胸腔灌注治疗,均治疗4周。比较两组患者的治疗后临床治疗效果以及治疗前、治疗后的VEGF、MMP-9、免疫球蛋白G(IgG)、免疫球蛋白M(IgM)、免疫球蛋白A(IgA)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、 γ -干扰素(IFN- γ)、白细胞介素-18(IL-18)水平,并统计治疗期间不良反应发生情况。结果 观察组患者的治疗总有效率为91.84%,明显高于对照组的73.47%,差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,两组患者的VEGF、MMP-9表达水平均降低,观察组分别为(99.23 \pm 10.12) pg/mL、(125.23 \pm 10.45) ng/mL,明显低于对照组的(112.48 \pm 9.95) pg/mL、(136.28 \pm 11.89) ng/mL,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,两组患者的免疫球蛋白IgG、IgM、IgA均降低,观察组分别为(2.04 \pm 0.56) g/L、(1.88 \pm 0.41) g/L、(12.45 \pm 2.89) g/L,仍明显高于对照组的(1.78 \pm 0.46) g/L、(1.65 \pm 0.35) g/L、(10.25 \pm 2.54) g/L,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);。治疗后,两组患者TNF- α 、IFN- γ 、IL-18均降低,观察组分别为(35.23 \pm 5.12) pg/mL、(25.12 \pm 4.78) pg/mL、(38.23 \pm 4.58) ng/L,明显低于对照组的(45.28 \pm 6.02) pg/mL、(29.12 \pm 5.02) pg/mL、(46.28 \pm 5.02) ng/L,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);。观察组患者的不良反应总发生率为8.16%,明显低于对照组的22.45%,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论 内皮抑素联合甘露聚糖肽治疗非小细胞肺癌伴恶性胸水效果明显,其能抑制VEGF、MMP-9表达,有助于缓解患者炎症状态,减轻免疫功能损害,减少不良反应,值得临床推广使用。

【关键词】 非小细胞肺癌;恶性胸水;内皮抑素;甘露聚糖肽;基质金属蛋白酶;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】** 1003-6350(2020)03-0302-04

Effect of intrapleural infusion of endostatin combined with mannan peptide on MMP-9 and vascular endothelial growth factor in serum and pleural effusion of patients with non-small cell lung cancer and malignant pleural effusion. ZHANG Yang¹, LI Xiao-jun². Faculty of Pharmaceutical Sciences¹, Department of Thoracic Surgery², the Nuclear Industry 215 Hospital of Shaanxi Province, Xi'an Yang 712000, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the effect of intrapleural infusion of endostatin combined with mannan peptide on matrix metalloproteinase-9 (MMMP-9) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in the serum and pleural effusion of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) complicated with malignant hydrothorax, and to provide evidence for clinical diagnosis and treatment. **Methods** Ninety-eight patients with NSCLC complicating malignant pleural effusion from January 2016 to December 2018 were randomly divided into observation group and control group, with 49 patients in each group. The control group was treated with intrapleural infusion of cisplatin, and the observation group was treated with intrapleural infusion of endostatin+mannan peptide. Both were treated for 4 weeks. The clinical treatment effect and VEGF, MMP-9, immunoglobulin G (IgG), immunoglobulin M (IgM), immunoglobulin A (IgA), tumor necrosis factor- α (TNF- α) γ -interferon (IFN- γ), interleukin-18 (IL-18) levels before and after treatment were compared between the two groups. The occurrence of adverse reactions during treatment was recorded. **Results** The total effective rate of treatment in the observation group was 91.84%, which was significantly higher than 73.47% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the expression levels of VEGF and MMP-9 in the two groups decreased; the levels in the observation group were (99.23 \pm 10.12) pg/mL, (125.23 \pm 10.45) ng/mL, which were significantly lower than (112.48 \pm 9.95) pg/mL, (136.28 \pm 11.89) ng/mL in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the immunoglobulin IgG, IgM, and IgA of the two groups were reduced; the levels in the observation group were (2.04 \pm 0.56) g/L, (1.88 \pm 0.41) g/L, and (12.45 \pm 2.89) g/L, which were significantly higher than (1.78 \pm 0.46) g/L, (1.65 \pm 0.35) g/L, and (10.25 \pm 2.54) g/L in the control group ($P < 0.05$). After treatment, TNF- α , IFN- γ , and IL-18 were reduced in the two groups; the levels in the observation group were (35.23 \pm 5.12) pg/mL, (25.12 \pm 4.78) pg/mL, and (38.23 \pm 4.58) ng/L, significantly lower than (45.28 \pm 6.02) pg/mL, (29.12 \pm 5.02) pg/mL, (46.28 \pm 5.02) ng/L in the control group ($P < 0.05$). The total incidence of adverse

reactions in the observation group was 8.16%, which was significantly lower than 22.45% in the control group ($P < 0.05$).

Conclusion Endostatin combined with mannan peptide is effective in the treatment of non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion. Inhibiting the expression of vascular endothelial growth factor and MMP-9 is helpful to alleviate inflammation, alleviate immune function damage, and reduce adverse reactions. It is worthy of clinical application.

【Key words】 Non-small cell lung cancer; Malignant pleural effusion; Endostatin; Mannan peptide; Matrix metalloproteinase; Vascular endothelial growth factor

肺癌属临床常见恶性肿瘤,发病率逐年升高且趋于年轻化,其中以非小细胞肺癌为主,占比 80.00%^[1]。恶性胸水主要由恶性肿瘤疾病所引起,患者在短期内出现呼吸困难、血液循环障碍等,不利于患者正常生活,且患者一旦出现恶性胸水则丧失手术治疗机会,需要实施化疗方案^[2]。胸水引流联合胸腔内化疗药物灌注是该病的常用方法,虽可缓解患者的病情,但患者易产生耐药性,导致总体治疗效果不理想^[3]。近年来,临床常用的 VEGF 靶向药物为内皮抑素,对肺癌发生及发展过程的 VEGF 发挥抑制作用,而甘露聚糖肽具有免疫调节作用,可增强机体免疫应答,治疗非小细胞肺癌伴恶性胸水效果明显^[4]。为此,笔者开展了内皮抑素+甘露聚糖肽胸腔灌注治疗非小细胞肺癌伴有恶性胸水的研究,观察其对血清及 MMP-9、VEGF 的影响。现将结果报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2018 年 12 月在陕西省核工业二一五医院就诊的非小细胞肺癌伴恶性胸水患者 98 例。纳入标准:①所有患者均符合《外科学》(第 8 版)非小细胞肺癌临床诊断标准^[5];②心电图显示未见异常;③经胸部 CT 检查确诊为恶性胸腔积液;④无化疗禁忌证;⑤预估患者生存期 > 3 个月。排除标准:①严重感染、肝、肾功能不全患者;②严重精神障碍,无法语言交流;③为过敏体质或对本研究药物过敏者;④严重呼吸功能不全者。将患者采用简单随机数表法分为观察组和对照组,每组 49 例。观察组中男性 26 例,女性 23 例;年龄 35~70 岁,平均(52.89±5.86)岁;TNM 分期:Ⅲb 期 23 例,Ⅳ期 26 例。对照组中男性 27 例,女性 22 例;年龄 36~70 岁,平均(52.86±5.82)岁;TNM 分期:Ⅲb 期 25 例,Ⅵ期 24 例。两组患者的临床资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经我院医学伦理委员会批准,患者知情并签署知晓同意书。

1.2 治疗方法 所有患者均接受胸腔灌注化疗,在 B 超定位下行胸腔穿刺术,留置中心静脉导管引导胸水,当胸水引流量小于 150 mL/24 h 时给予患者胸腔药物灌注治疗。

1.2.1 对照组 该组患者接受顺铂治疗。选取 560 mg/m² 顺铂(生产厂家:齐鲁制药海南有限公司;规格:20 mg/支,批号:AA2A7021A)溶解于氯化钠注射

液(生产厂家:安徽双鹤药业;规格:100 mL/瓶,批号:1709301N) 40 mL,分别注入胸腔,药物灌注后 2 h 内叮嘱患者每间隔 20 min 变化体位,1 周治疗 1 次,连续治疗 4 周。

1.2.2 观察组 该组患者采用内皮抑素联合甘露聚糖肽治疗。具体方法:给予患者内皮抑素(生产厂家:上海科顺生物科技有限公司;批号:H20140212) 45 mg、甘露聚糖肽(生产厂家:四川好医生药业集团有限公司;规格:10 mg/支,批号:1809041) 50 ng 溶解于氯化钠注射液 20 mL,分别注入胸腔,药物灌注后 2 h 内叮嘱患者每间隔 20 min 变化体位,1 周 1 次,连续治疗 4 周。

1.3 观察指标 (1)患者治疗后的临床效果。(2)记录治疗前、治疗 4 周后患者的血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、免疫球蛋白 G(IgG)、免疫球蛋白 M(IgM)、免疫球蛋白 A(IgA)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、 γ -干扰素(IFN- γ)、白细胞介素-18(IL-18)变化。(3)统计不良反应发生情况(恶心呕吐、发热、胸痛、骨髓抑制)。

1.4 检测方法 抽取患者治疗前、治疗 4 周后晨起空腹静脉血 4 mL,离心处理后分离血清,放置于-45℃冰箱中待检。采用酶联免疫吸附法(生产厂家:上海晶抗生化科技公司)检测 TNF- α 、IL-18、IFN- γ 、IgG、IgM、IgA 含量。采用双抗体夹心(生产厂家:北京博尔迈生化科技公司)方法测定胸水中 MMP-9 含量,采用双抗体免疫吸附法(生产厂家:北京博尔迈生化科技公司)测定 VEGF 含量,检测步骤按照说明书进行。

1.5 疗效评定标准^[6] 安全缓解:治疗 4 周,患胸腔内积液全部消失;部分缓解:治疗 4 周,症状改善明显,胸腔检查积液消失 > 50.00%。稳定:胸腔积液减少不足 50.00%,但胸水未增加;进展:胸腔积液未减少且增加,4 周内需要再次排液。

1.6 统计学方法 应用 SPSS18.0 软件进行数据统计学分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床效果比较 观察组患者的治疗总有效率为 91.84%,明显高于对照组的 73.47%,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.764, P = 0.016 < 0.05$),见表 1。

表1 两组患者的临床效果比较(例)

组别	例数	完全缓解	部分缓解	病情稳定	疾病进展	疾病控制率(%)
观察组	49	29	10	6	4	91.84
对照组	49	20	10	6	13	73.47

2.2 两组患者治疗前后的VEGF、MMP-9水平比较 治疗前,患者VEGF、MMP-9表达水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者VEGF、MMP-9表达水平均降低,且观察组明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组患者治疗前后的VEGF、MMP-9水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	VEGF (pg/mL)		MMP-9 (ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	49	156.23±12.14	99.23±10.12 ^a	178.23±14.12	125.23±10.45 ^a
对照组	49	155.48±13.25	112.48±9.95 ^a	176.95±15.25	136.28±11.89 ^a
<i>t</i> 值		0.323	6.535	0.431	4.886
<i>P</i> 值		0.747	<0.05	0.667	<0.05

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表3 两组患者治疗前后的血清免疫球蛋白含量比较($\bar{x}\pm s$,g/L)

组别	例数	IgG		IgM		IgA	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	49	3.56±0.78	2.04±0.56 ^a	2.98±0.65	1.88±0.41 ^a	15.26±3.45	12.45±2.89 ^a
对照组	49	3.52±0.69	1.78±0.46 ^a	2.89±0.55	1.65±0.35 ^a	15.78±3.44	10.25±2.54 ^a
<i>t</i> 值		0.268	2.511	0.739	2.986	0.747	4.002
<i>P</i> 值		0.788	<0.05	0.461	<0.05	0.456	<0.05

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表4 两组患者治疗前后的血清炎症因子表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	TNF- α (pg/mL)		IFN- γ (pg/mL)		IL-18 (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	49	72.23±8.23	35.23±5.12 ^a	42.12±7.12	25.12±4.78 ^a	86.23±7.12	38.23±4.58 ^a
对照组	49	71.98±7.99	45.28±6.02 ^a	41.98±6.55	29.12±5.02 ^a	86.52±6.58	46.28±5.02 ^a
<i>t</i> 值		0.152	8.901	0.101	4.039	0.209	8.292
<i>P</i> 值		0.879	<0.05	0.919	<0.05	0.834	<0.05

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表5 两组患者的不良反应比较(例)

组别	例数	恶心呕吐	发热	胸痛	骨髓抑制	总不良反应发生率(%)
观察组	49	1	0	1	2	8.16
对照组	49	3	2	3	4	22.45

3 讨论

非小细胞肺癌受环境、生活方式、遗传等因素影响发病率逐年呈增高趋势,是临床治疗中常见恶性肿瘤疾病,严重威胁国民身心健康^[7]。恶性胸水是非小细胞肺癌最常见并发症之一,当患者出现恶性胸水,则提示肿瘤已处于晚期,若不及时治疗或治疗不当,易导致患者死亡^[8]。近年来,随着其发病率逐年攀升,恶性胸水的发生率也随之升高,获得社会的广泛关注。资料表明,有效治疗恶性胸水可较好控制疾病肿瘤进展,因此如何有效提高治疗非小细胞肺癌伴恶性胸水临床效果成为临床研究的热点^[9]。

2.3 两组患者治疗前后的血清免疫球蛋白含量比较 治疗前,两组患者的免疫球蛋白IgG、IgM、IgA比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的免疫球蛋白IgG、IgM、IgA均降低,但观察组较对照组降低明显少,差异均具有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.4 两组患者治疗前后的血清炎症因子表达水平比较 治疗前,两组患者的TNF- α 、IFN- γ 、IL-18表达水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的TNF- α 、IFN- γ 、IL-18均降低,且观察组降低较对照组更明显,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表4。

2.5 两组患者的不良反应比较 观察组患者的总不良反应发生率为8.16%,明显低于对照组的22.45%,差异有统计学意义($\chi^2=4.780$, $P=0.028<0.05$),见表5。

内皮抑素、甘露聚糖肽是临床治疗非小细胞肺癌伴恶性胸水的常用药物。内皮抑素可靶向VEGF,对新生血管的生成发挥抑制作用,而甘露聚糖肽能够杀死肿瘤细胞,对肿瘤免疫应答发挥调节作用,同时也可发挥抑制DNA聚合酶 α 的活性,从而使癌细胞凋亡^[10]。研究显示,将上述两种药物联合胸腔灌注治疗非小细胞肺癌伴恶性胸水效果明显,且副作用小^[11]。本研究显示,联合治疗总有效率(91.84%)高于单一顺铂治疗总有效率(73.47%),提示两种药物联合治疗可发挥协同增效的作用。研究显示,新生血管可以为肿瘤细胞的转移提供通道,与肿瘤细胞生长、繁殖、转移均密切相关。VEGF可促进血管内皮细胞生长,诱导其生成新生血管,具有趋化性。MMP-9是MMPs家族中的成员,是肿瘤细胞生存过程中的主要调控因子,可抑制巨噬细胞分泌形成促炎蛋白酶。研究显示,

MMMP-9 在肿瘤患者中呈高表达水平,与患者病情呈正相关,同时与癌细胞侵袭、转移密切相关^[12-13]。本结果显示,联合治疗后患者 VEGF、MMP-9 表达水平均低于单一顺铂治疗患者,提示两种药物联合治疗可抑制 VEGF、MMP-9 表达。

TNF- α 可激发局部免疫细胞因子产生趋因子,加速肿瘤细胞退化;IFN- γ 为免疫调节因子,可增强 Th1 细胞免疫应答,而 Th1 细胞与 Th2 细胞分化的重要因子为 IL-18^[14]。研究表明,TNF- α 、IL-18、IFN- γ 在恶性肿瘤患者中均呈现出高表达水平,可直接反应患者病情严重程度^[15]。当内皮抑素与血管内皮生长抑制受体结合时能够阻断血管内皮生长因子受体,促进内皮细胞死亡,降低血管通透性,发挥抑制肿瘤增殖的效果。本组结果显示,治疗后患者 TNF- α 、IL-8 以及 IFN- γ 均降低,但联合治疗患者低于单一顺铂治疗患者。

影响肿瘤转移、复发的重要因素为细胞免疫功能抑制,随着疾病进展,患者免疫功能出现下降,加之化疗药物在杀死肿瘤细胞的同时会损伤机体正常组织,导致免疫功受到抑制,进一步降低。刘玲等^[16]研究表明,内皮抑素与甘露聚糖肽联合有助于保护患者免疫功能。本结果显示,治疗后,患者的免疫功能虽有下降,但联合治疗患者免疫功能指标 IgG、IgM、IgA 高于单一顺铂治疗患者,与上述相关报道相符,表明联合治疗可减少化疗药物对机体免疫功能损害。此外,本研究显示,联合治疗患者不良反应发生率(8.16%)低于单一顺铂治疗者(22.45%),提示联合治疗可减少不良反应发生率,安全性较高,对治疗非小细胞肺癌伴恶性胸水具有指导意义。

综上所述,内皮抑素联合甘露聚糖肽治疗非小细胞肺癌伴恶性胸水效果明显,其能抑制 VEGF、MMP-9 表达,有助于缓解患者炎症状态,减轻免疫功能损害,减少不良反应,值得临床推广使用。

参考文献

- [1] 康娟. 恶性胸腔积液接受内皮抑素联合甘露聚糖肽胸腔灌注治疗对胸水中恶性分子表达的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 52(2): 1201-1024.
- [2] 李政, 王巍, 李康. 葶苈甘遂逐水饮联合胸腔内灌注化疗治疗晚期非小细胞肺癌伴恶性胸水临床疗效分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 10(1): 198-200.
- [3] 周家峰, 杜友谊. 重组人血管内皮抑制素联合顺铂胸腔灌注治疗对老年恶性胸腔积液患者炎症因子及免疫功能的影响[J]. 中国医刊, 2016, 51(4): 95-97.
- [4] 孙志佳, 杜楠, 祁楠, 等. 胸腔灌注吉西他滨联合贝伐珠单抗治疗恶性胸腔积液的疗效分析[J]. 解放军医学院学报, 2018, 39(4): 11-14.
- [5] 陈孝平, 汪建平. 内科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 282-287.
- [6] 王质刚. 血液净化学[M]. 北京: 科学技术出版社, 1990: 68-72.
- [7] 陈大朝, 纪荣佳, 管凯, 等. 顺铂联合恩度胸腔灌注治疗肺癌恶性胸腔积液的临床疗效及其对 VEGF 的影响[J]. 检验医学与临床, 2017, 25(20): 3044-3045.
- [8] XIA H, LI Y, LV X. MicroRNA-107 inhibits tumor growth and metastasis by targeting the BDNF-mediated PI3K/AKT pathway in human non-small lung cancer [J]. Int J Oncol, 2016, 49(4): 1325-1333.
- [9] 文雪梅. 洛铂联合恩度胸腔灌注治疗非小细胞肺癌合并恶性胸腔积液的临床研究[J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(22): 1694-1697.
- [10] 李秋华, 刘兆磊, 潘淑云, 等. 中医疗贯注法配合胸腔内化疗治疗晚期非小细胞肺癌合并恶性胸腔积液的临床疗效[J]. 实用药物与临床, 2016, 45(12): 702-705.
- [11] KIM DH, SOHN JH, PARK HJ, et al. CpG Oligodeoxynucleotide Inhibits Cockroach-Induced Asthma via Induction of IFN- γ + Th1 Cells or Foxp3+ Regulatory T Cells in the Lung [J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2016, 8(3): 264-275.
- [12] 张振安, 安静, 张风林, 等. 复方苦参腔内灌注治疗对恶性胸腔积液患者胸水中 VEGF、MMP 含量的影响[J]. 海南医学, 2015, 26(2): 166-168.
- [13] 邱俊, 曾福仁, 全宏梅, 等. 培美曲塞胸腔灌注化疗对恶性胸腔积液患者免疫功能及生活质量和生存时间的影响[J]. 中国综合临床, 2017, 33(4): 357-360.
- [14] KIM SJ, AHN S, LEE YJ, et al. Factors associated with preserved pulmonary function in non-small-cell lung cancer patients after video-assisted thoracic surgery [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2016, 49(4): 1084-1090.
- [15] ZHOU Y, GAO S, HUANG Y, et al. A Pilot Study of ¹⁸F-alfatide PET/CT imaging for detecting lymph node metastases in patients with non-small cell lung cancer [J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 2877.
- [16] 刘玲, 钟世寿, 李国苗. 复方苦参注射液联合顺铂治疗恶性胸腔积液疗效及不良反应观察[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 23(2): 72-75.

(收稿日期: 2019-08-29)