

脾多肽注射液联合培美曲塞对一线靶向治疗耐药的非小细胞肺癌的疗效及其对血清前梯度蛋白 2、基质金属蛋白酶 - 9 水平的影响

田果平

(泗洪县人民医院肿瘤科, 江苏 宿迁 223900)

[摘要] 目的 探讨脾多肽注射液联合培美曲塞对一线靶向治疗耐药的非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效及其对患者血清前梯度蛋白 2(AGR2)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的影响。方法 入组 2010 年 2 月至 2014 年 5 月在我院接受厄洛替尼或吉非替尼治疗后耐药的 104 例 NSCLC 患者,采用随机数字表法均分为观察组和对照组,每组 52 例。比较 2 组患者的疗效、不良反应、免疫功能指标及血清 AGR2、MMP-9 水平变化。结果 观察组和对照组疾病控制率分别为 82.7%、65.4%、差异有统计学意义($P < 0.05$);但 2 组总有效率分别为 32.7%、26.9%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,观察组 KPS 评分优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,观察组各免疫功能指标均优于对照组,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。治疗后,观察组和对照组血清 AGR2、MMP-9 水平均有明显降低,且观察组明显低于对照组,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。观察组骨髓抑制、肝功能损伤发生率低于对照组,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。结论 脾多肽注射液联合培美曲塞可以提高对一线靶向耐药的 NSCLC 患者的疗效,改善机体的免疫力,且安全性较高。

[关键词] 脾多肽注射液;培美曲塞;非小细胞肺癌;前梯度蛋白 2;基质金属蛋白酶-9

DOI: 10.3969/j.issn.1673-5412.2020.03.006

[中图分类号] R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-5412(2020)03-0293-04

Efficacy of spleen polypeptide injection combined with pemetrexed on patients with non-small cell lung cancer failed to first-line targeted therapy and effect on serum anterior gradient protein 2 and matrix metalloproteinase-9 levels

TIAN Guoping

(Department of Oncology, Sihong People's Hospital, Suqian 223900, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy of spleen polypeptide injection combined with pemetrexed on patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) failed to first-line targeted therapy and its effect on anterior gradient protein 2 (AGR2) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) levels. **Methods** A total of 104 patients with NSCLC treated with erlotinib or gefitinib and drug resistance in our hospital from February 2010 to May 2014 were randomly divided into the observation group ($n = 52$) and the control group ($n = 52$). The efficacy, toxicities, immune function index, serum AGR2 level and serum MMP-9 level were compared. **Results** There was statistically significant difference in the disease control rate (82.7% and 65.4%) between the observation group and the control group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the total effective rate (32.7% and 26.9%) between the observation group and the control group ($P > 0.05$). After the treatment, the KPS score of the observation group was better than that of the control group ($P < 0.05$), the immune function indexes of the observation group were better than those of the control group ($P < 0.05$), the serum AGR2 and MMP-9 levels of the observation group were better than those of the control group ($P < 0.05$). The incidences of bone marrow suppression and liver injury in the observation group was lower than those in the control group, the difference was significant statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion** Splenic peptide injection combined with peme-

作者简介: 田果平(1972-),男,副主任医师,主要从事肿瘤化疗相关工作。E-mail: orange215@sina.com

trexed can improve the treatment efficacy for patients with NSCLC failed to first-line targeted therapy, and can effectively reduce the toxicities.

[Key words] spleen polypeptide injection; pemetrexed; non-small cell lung cancer; anterior gradient protein 2; matrix metalloproteinase-9

对于表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI) 耐药的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者, 以铂类为基础的多药联合化疗是目前指南推荐的首选方法^[1]。但临床研究显示, 长期联合服用铂类药物会增加器官毒性, 因而寻找有效的非铂类抗癌药物的意义重大^[2]。培美曲塞是一种新型的多靶点抗叶酸代谢药, 以往报道中培美曲塞多联合顺铂进行化疗, 虽然增强了临床疗效, 但患者化疗后仍存在不良反应^[2]、免疫功能低下等问题^[3]。近年来, 研究发现一种来自小牛脾脏的提取物脾多肽具有调节免疫力、抑制肿瘤细胞生长等多重作用^[4]。本文拟研究脾多肽注射液联合培美曲塞临床抗肿瘤效果以及该治疗方案对患者血清前梯度蛋白 2(anterior gradient protein 2, AGR2)、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 入组 2010 年 2 月至 2014 年 5 月在我院接受厄洛替尼或吉非替尼治疗后耐药的 104 例 NSCLC 患者, 根据治疗药物差异采用随机数字表法均分为观察组(给予脾多肽注射液 + 培美曲塞) 与对照组(给予培美曲塞), 每组 52 例。观察组: 男 28 例, 女 24 例; 年龄 45 ~ 78(67.4 ± 4.4) 岁; 吸烟 36 例, 不吸烟 16 例; 病理分期: III 期 34 例, IV 期 18 例; 腺癌 47 例, 鳞腺癌 5 例。对照组: 男 30 例, 女 22 例; 年龄 42 ~ 75(67.1 ± 4.9) 岁; 吸烟 39 例, 不吸烟 13 例; 病理分期: III 期 35 例, IV 期 17 例; 腺癌 46 例, 鳞腺癌 6 例。2 组患者性别、年龄、是否吸烟、病理分期、肿瘤类型等基本资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。本研究已经获得医院伦理委员会的审核批准, 且所有入组患者均知情同意并签署知情同意书。纳入标准: 1) 肿瘤组织经病理诊断证实为 III ~ IV 期 NSCLC; 2) EGFR 基因突变, 并经一线靶向药物 EGFR-TKI 治疗出现耐药者; 3) 患者同意进行二线化疗, 并允许随访。排除标准: 1) 病理类型为鳞癌者; 2) 骨髓造血功能异常者; 3) 治疗前肝、肾等重要脏器功能异常者; 4) 临床

资料不全、中途退出、无完整随访记录者。

1.2 治疗方法 2 组患者第 1 天静脉滴注培美曲塞 500 mg/m², 滴注时间 10 min 以上, 1 次/d, 21 d 为 1 周期, 共 4 周期化疗。应用培美曲塞前 1 周肌肉注射 1 000 μg/d 的维生素 B₁₂, 每隔 9 周注射 1 次; 口服叶酸 400 μg/d, 直至化疗结束后 3 周; 应用培美曲塞前 1 天、当天及第 2 天口服地塞米松 4 mg/次, 2 次/d。观察组患者在此基础上, 将脾多肽注射液 10 mL 溶于质量分数 0.85% 氯化钠溶液中, 静脉滴注, 1 次/d, 连续 14 d 为 1 周期, 共 6 周期。2 组患者在化疗时根据出现的不良反应相应给予利尿、止吐等辅助治疗。

1.3 评估标准 KPS 评分: 根据 KPS 功能状态评分标准^[5], 评估患者实施二线化疗前及化疗周期结束当天患者全身状态。近期疗效: 近期疗效评价参照实体瘤疗效评价标准 RECIST 1.1^[6], 分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。以 CR + PR 计算总有效率, 以 CR + PR + SD 计算疾病控制率。免疫功能指标: 分别于治疗前及治疗 12 周后, 采集 2 组患者外周静脉血, 通过流式细胞仪对血液中 CD3⁺ T 淋巴细胞、CD4⁺ T 淋巴细胞、CD8⁺ T 淋巴细胞、CD4⁺/CD8⁺ 及自然杀伤(NK) 细胞的水平进行分析。随访: 104 例患者均采用电话回访或定期复查的方式进行随访。随访时间 6 ~ 24 个月, 无失访病例。不良反应: 依据美国国家癌症研究所制定的不良反应评价标准^[7]评价患者不良反应发生率。血清 AGR2、MMP-9 水平检测: 分别在化疗前 1 周内及化疗 2 周期后采集 2 组患者清晨空腹静肘静脉血, 应用酶联免疫吸附试验进行检测。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 进行数据统计; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较用 t 检验; 计数资料用百分数表示, 比较用 χ^2 检验、Fisher 确切概率法或秩和检验; 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 2 组近期疗效比较 观察组 CR 3 例、PR 14 例、SD 26 例、PD 9 例, 对照组分别为 1 例、13 例、20 例、18 例。观察组和对照组疾病控制率分别为 82.7%、

65.4% , 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.052, P = 0.044$) ; 但 2 组总有效率分别为 32.7%、26.9% , 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.414, P = 0.520$) 。

2.2 2 组 KPS 评分比较 治疗后 , 观察组 KPS 评分优于对照组 , 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) 。见表 1。

2.3 2 组免疫功能指标比较 治疗后 , 观察组各免疫功能指标均优于对照组 , 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05) 。见表 2。

表 1 2 组 KPS 评分比较

组别	n	化疗前	化疗结束时	t	P
观察组	52	77.4 ± 12.3	91.3 ± 7.3	6.679	0.000
对照组	52	77.5 ± 12.6	82.4 ± 16.2	1.722	0.088
t		0.041	3.499		
P		0.967	0.001		

表 2 2 组免疫功能指标比较

免疫功能指标	观察组 (n = 52)		对照组 (n = 52)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CD3 ⁺ / %	54.43 ± 4.34	63.23 ± 4.25 ¹⁾²⁾	53.79 ± 4.62	48.14 ± 4.22
CD4 ⁺ / %	30.18 ± 3.44	37.36 ± 4.32 ¹⁾²⁾	30.31 ± 3.62	24.39 ± 4.51
CD8 ⁺ / %	32.83 ± 5.21	26.47 ± 4.25 ¹⁾²⁾	33.12 ± 3.43	37.26 ± 2.45
CD4 ⁺ / CD8 ⁺	0.92 ± 0.15	1.41 ± 0.23 ¹⁾²⁾	0.92 ± 0.18	0.65 ± 0.13
NK / %	7.77 ± 4.13	12.49 ± 5.78 ¹⁾²⁾	7.63 ± 4.39	7.52 ± 5.21

注: 与治疗前比较 ,1) $P < 0.05$; 与对照组比较 2) $P < 0.05$

2.4 2 组血清 AGR2、MMP-9 水平比较 治疗后 , 观察组和对照组血清 AGR2 及 MMP-9 水平均较治疗前

明显降低 , 且观察组明显低于对照组 (P 均 < 0.05) 。见表 3。

表 3 2 组血清 AGR2、MMP-9 水平比较

免疫功能指标	观察组 (n = 52)		对照组 (n = 52)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
AGR2 / ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	15.61 ± 5.39	8.60 ± 2.46 ¹⁾²⁾	15.72 ± 5.16	12.91 ± 3.75 ¹⁾
MMP-9 / ($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	319.05 ± 36.73	227.80 ± 34.09 ¹⁾²⁾	311.46 ± 25.82	298.53 ± 32.12 ¹⁾

注: 与治疗前比较 ,1) $P < 0.05$; 与对照组比较 2) $P < 0.05$

2.5 2 组不良反应比较 观察组骨髓抑制、肝功能损伤发生率低于对照组 , 差异均有统计学意义 (P 均 $<$

0.05) 。见表 4。

表 4 2 组不良反应比较

组别	n	胃肠道异常	骨髓抑制	肝功能损伤	神经毒性	皮下及皮下组织异常
观察组	52	23 (44.2)	12 (23.0)	9 (17.3)	4 (7.7)	13 (25.0)
对照组	52	26 (50.0)	22 (42.3)	20 (38.5)	8 (15.4)	16 (30.8)
χ^2		0.347	4.370	5.786	1.507	0.430
P		0.556	0.037	0.016	0.219	0.512

3 讨论

目前 , 肺癌是我国发病率较高的恶性肿瘤之一 , 且其中 80% 是 NSCLC。培美曲塞是一种新型多靶点抗

叶酸化疗药物 , 其可对叶酸依赖性代谢途径产生干扰作用 , 抑制嘧啶和嘌呤核苷酸的合成 , 最终抑制肿瘤细胞的分裂和增殖。但是 , 目前 NSCLC 常用的化疗药物 , 包括培美曲塞在内 , 除了对肿瘤细胞具有杀伤作用

外,还会引起患者的免疫功能损伤,进而影响患者预后^[8]。因此,如何降低化疗药物的免疫相关不良反应一直是选择化疗方案的重要参考因素之一。脾多肽是一种提取自健康小牛脾脏中的无菌水溶液,研究^[9-10]证实,脾多肽可对机体免疫反应产生调节作用,使机体免疫功能得到有效提升。此外,脾多肽还可对肿瘤细胞的糖酵解过程产生抑制作用,进而导致肿瘤细胞发生代谢障碍。

本研究结果显示:化疗后对照组的 CD3⁺ T 淋巴细胞、CD4⁺ T 淋巴细胞、NK 细胞百分率及 CD4⁺/CD8⁺ 比值出现下调现象,CD8⁺ T 淋巴细胞百分率有所上升;而观察组 CD3⁺ T 淋巴细胞、CD4⁺ T 淋巴细胞、NK 细胞百分率及 CD4⁺/CD8⁺ 比值显著上升,而 CD8⁺ T 淋巴细胞百分率明显下降。本研究疗效和不良反应分析结果显示:2 组有效率相近,但疾病控制率观察组显著高于对照组。对比 2 组不良反应发生情况发现,2 组患者在胃肠道异常、神经毒性及皮下组织异常发生率方面相近,但骨髓抑制以及肝功能损伤发生率观察组均少于对照组。这提示脾多肽联合培美曲塞的治疗方案可协同增强抗肿瘤效果,改善患者的免疫功能和全身状况。此外,脾多肽还可缓解化疗药物对肝脏的毒性及骨髓造血功能的损害,从而提高患者的生活质量。

秦芳等^[11]指出,NSCLC 患者化疗前的血清 AGR2 水平与肿瘤大小、临床分期和预后密切相关,可作为肺癌患者预后评估的指标应用于临床。MMP-9 是 MMP 家族中相对分子质量最大的酶,异常表达的 MMP-9 可降解破坏细胞外基质中的胶原和明胶,从而在肿瘤细胞的侵袭和远处转移中发挥作用。本研究结果显示:治疗后 2 组患者的血清 AGR2 和 MMP-9 水平均有明显降低,且观察组均明显低于对照组。这提示化疗后 NSCLC 患者血清 AGR2 和 MMP-9 水平显著降低,且降低幅度与化疗效果和患者预后有关。

综上所述,脾多肽注射液联合培美曲塞可以提高对一线靶向治疗耐药的非小细胞肺癌患者的治疗效果,提高机体的免疫力,同时还能有效减轻骨髓抑制等

不良反应,从而改善患者预后,提高其化疗期间生活质量及延长其生存时间。

参考文献:

- [1] 张洁霞,蔡迪,李时悦,等. Ap 与 Tp 方案在 EGFR-TKI 耐药的
非小细胞肺癌患者中的疗效比较 [J]. 广州医科大学学报,
2015,(1):4-8.
- [2] 袁琳,赵明. 培美曲塞联合顺铂治疗肺腺癌的疗效和毒副作用
研究 [J]. 现代医学,2017,45(6):819-821.
- [3] 沈月,夏建洪,王珂,等. 培美曲塞 + 顺铂方案同步放疗治疗局
部晚期非鳞非小细胞肺癌的临床观察 [J]. 东南大学学报(医
学版),2017,36(6):912-915.
- [4] 武春涛,刘亮,徐永峰,等. 脾多肽对胰腺癌根治术后化疗患者
细胞免疫功能的影响 [J]. 中国癌症杂志,2014,24(12):906
-913.
- [5] CROOKS V, WALLER S, SMITH T, et al. The use of the Karnof-
sky Performance Scale in determining outcomes and risk in geriatric
outpatients [J]. J Gerontol, 1991,46(4):M139-M144.
- [6] 王正,王娟,郭春惠,等. 应用 RECIST1.1 评价标准评估晚期非
小细胞肺癌化疗疗效 [J]. 影像研究与医学应用,2017,1(7):
54-55.
- [7] HUYNH-LE MP, ZHANG Z, TRAN PT, et al. Low interrater reli-
ability in grading of rectal bleeding using National Cancer Institute
Common Toxicity Criteria and Radiation Therapy Oncology Group
Toxicity scales: a survey of radiation oncologists [J]. Int J Radiat
Oncol Biol Phys, 2014,90(5):1076-1082.
- [8] 刘雷,丁琛琛,胡胜,等. 非小细胞肺癌免疫功能与 TKI 治疗疗
效的关系 [J]. 中国肿瘤,2016,25(10):811-815.
- [9] 王丹丹,陈伟贤,夏文晋,等. 脾多肽联合化疗治疗乳腺癌的临
床疗效观察 [J]. 中国现代医学杂志,2017,27(3):93-96.
- [10] 宋伟安,查鹏,李学昌,等. 脾多肽注射液在非小细胞肺癌术后
辅助化疗中的临床应用观察 [J]. 北京医学,2015,(2):188
-190.
- [11] 秦芳,王洪武,周云芝,等. 晚期非小细胞肺癌化疗前后的血清
AGR2 水平变化及临床意义 [J]. 临床肿瘤学杂志,2016,21
(11):1015-1018.

(收稿日期:2019-01-25)