

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.12.016

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.12.016>

回生口服液联合一线化疗方案对晚期非小细胞肺癌患者血清 VEGF, IL-6 和 MMP-9 水平的影响

吴明君, 王向东, 陈瑜, 杨林东, 梁玉河

(宝鸡市人民医院胸心外科, 陕西 宝鸡 721000)

[摘要] 目的: 探讨回生口服液联合一线化疗方案对中晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的治疗效果及对患者血清VEGF, IL-6, MMP-9水平的影响。方法: 收集95例2011年5月至2014年6月在我院治疗的中晚期NSCLC患者并回顾其治疗方案, 将入组患者随机分为两组: 观察组与对照组。观察组接受一线化疗方案联合回生口服液, 对照组仅接受一线化疗方案。以21 d为1个周期, 治疗4个周期后, 比较两组的近期疗效、血清VEGF, IL-6, MMP-9水平的变化以及不良反应情况。结果: 观察组总有效率为72.92%, 对照组总有效率为53.19%, 组间临床疗效相比, 差异有统计学意义($P_{\text{VEGF}} < 0.001$, $P_{\text{IL-6}} = 0.022$, $P_{\text{MMP-9}} < 0.001$)。治疗前两组血清VEGF, IL-6, MMP-9水平相近, 差异均无统计学意义($P_{\text{VEGF}} = 0.072$, $P_{\text{IL-6}} = 0.054$, $P_{\text{MMP-9}} = 0.121$); 治疗后两组血清VEGF, IL-6以及MMP-9水平显著降低(观察组: $P_{\text{VEGF}} < 0.001$, $P_{\text{IL-6}} = 0.016$, $P_{\text{MMP-9}} < 0.001$; 对照组: $P_{\text{VEGF}} = 0.003$, $P_{\text{IL-6}} = 0.011$, $P_{\text{MMP-9}} = 0.005$), 且观察组下降水平较对照组更明显($P_{\text{VEGF}} = 0.003$, $P_{\text{IL-6}} = 0.027$, $P_{\text{MMP-9}} = 0.021$)。两组不良反应主要为消化道反应及骨髓抑制, 观察组在白细胞减少的发生率方面明显较对照组低($P = 0.013$)。结论: 回生口服液联合一线化疗方案可有效降低晚期NSCLC患者的血清VEGF, IL-6和MMP-9水平, 临床受益率较高, 且耐受性好, 值得推广。

[关键词] 非小细胞肺癌; 回生口服液; 血管内皮生长因子; 白细胞介素-6; 基质金属蛋白酶-9

Effects of Huisheng oral liquid combined with first-line chemotherapy on serum levels of VEGF, IL-6 and MMP-9 in advanced non-small cell lung cancer patients

WU Mingjun, WANG Xiangdong, CHEN Yu, YANG Lindong, LIANG Yuhe

(Department of Thoracic Oncology, Baoji People's Hospital, Baoji Shaanxi 721000, China)

Abstract **Objective:** To investigate the clinical effect of Huisheng oral liquid combined with first-line chemotherapy on serum levels of VEGF, IL-6 and MMP-9 in advanced non-small cell lung cancer patients. **Methods:** We selected 95 patients with advanced non-small cell lung cancer treated in our hospital from May 2011

收稿日期 (Date of reception): 2017-10-16

通信作者 (Corresponding author): 梁玉河, Email: 397099565@qq.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金青年项目 (81602597). This work was supported by the Youth Project of National Natural Science Foundation, China (81602597).

to June 2014. According to different treatment methods, the patients were divided into two groups: observation group and control group. The observation group received Huisheng oral liquid combined with first-line chemotherapy, the control group just received first-line chemotherapy. After four courses of treatment, the short-term effect and the serum VEGF, IL-6, MMP-9 levels in two groups were compared. **Results:** The total effective rate of observation group was 72.92%, it is 53.19% for control group, there had the significant difference in clinical efficacy between the two groups ($P_{VEGF}<0.001$, $P_{IL-6}=0.022$, $P_{MMP-9}<0.001$). The serum VEGF, IL-6, MMP-9 levels of two groups were similar before treatment, there were no significant differences ($P_{VEGF}=0.072$, $P_{IL-6}=0.054$, $P_{MMP-9}=0.121$). After the treatment, in disease control group, serum levels of VEGF, IL-6, MMP-9 were significantly decreased ($P_{VEGF}<0.001$, $P_{IL-6}=0.016$, $P_{MMP-9}<0.001$); and the observation group were lower than in the control group, the differences were statistically significant ($P_{VEGF}=0.003$, $P_{IL-6}=0.011$, $P_{MMP-9}=0.005$). But in the disease progression group, the serum VEGF, IL-6, MMP-9 levels increased and the difference was statistically significant ($P_{VEGF}=0.003$, $P_{IL-6}=0.027$, $P_{MMP-9}=0.021$). The main side effects of the two groups were digestive tract reaction and bone marrow suppression, and the incidence of WBC decrease in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P=0.013$). **Conclusion:** The combine of Huisheng oral liquid and first-line chemotherapy can monitor the serum levels of VEGF, IL-6 and MMP-9 in advanced non-small cell lung cancer patients. This method can achieve better results.

Keywords non-small cell lung cancer; Huisheng oral liquid; vascular endothelial growth factor; interleukin-6; matrix metalloproteinase-9

肺癌占癌症临床病死率的首位, 其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌的80%以上^[1]。多数患者就诊时病程已进入中晚期, 因病变侵犯范围甚广或身体状况无法耐受等原因无法接受手术治疗。以铂类药物为基础的化疗方案是目前临床上治疗NSCLC的一线用药, 该方案能有效延缓疾病进展, 延长患者生存时间^[2]。但已有研究^[3]发现: 化疗在杀死癌细胞的同时, 也有着较强的不良反应; 同时资料^[4]显示: 大多数患者经2~3个周期化疗后, 治疗效果变得十分有限。而回生口服液作为一种抗肿瘤中成药, 已经广泛应用于临床, 该药对肿瘤细胞具有一定杀伤作用。本研究将采用回生口服液与一线化疗方案联合用药, 检测治疗前后患者VEGF, IL-6和MMP-9的表达, 探讨回生口服液治疗NSCLC可能的作用机制, 并观察其疗效和不良反应。

1 对象与方法

1.1 对象

收集2011年5月至2014年6月在陕西省宝鸡市人民医院住院治疗的95例III~IV期NSCLC患者, 回顾其治疗方案, 将患者分为两组: 观察组(一线化疗方案联合回生口服液)与对照组(仅用一线化疗方案)。观察组年龄36~70(中位54.21)岁; 男30例,

女18例; III期28例, IV期20例; 鳞癌25例, 腺癌23例。对照组年龄42~68(中位52.17)岁; 男27例, 女20例; III期26例, IV期21例; 鳞癌23例, 腺癌24例。两组年龄、性别、TNM分期、病理学分型相比, 差异无统计学意义($P=0.072$)。纳入标准: 1)病理学检验证实为NSCLC; 2)KPS评分 ≥ 60 分; 3)不能或明确拒绝手术及全身化疗; 4)预计生存期 >3 个月; 5)影像学检查肺部存在至少1个明确可测量病灶; 6)患者和家属均签署知情同意书。排除标准: 1)伴有其他严重的疾病或合并症; 2)合并严重心、肝、肾功能不全; 3)患者依从性差不能配合治疗。

1.2 方法

观察组采用一线化疗方案联合回生口服液; 对照组仅用一线化疗方案。两组患者各方面资料均经 χ^2 检验, 差别均无统计学意义($P>0.05$)。

化疗方案根据患者不同病理、KPS及承受能力选择, 化疗方案如下: TP方案(第1天静脉滴注紫杉醇 175 mg/m^2 ; 顺铂 75 mg/m^2 , 静脉滴注, 分3~4 d使用, 21 d为1个周期); GP方案(吉西他滨 1000 mg/m^2 , 静脉滴注, 第1, 8天; 顺铂 75 mg/m^2 , 静脉滴注, 分3~4 d使用, 21 d为1个周期); PC方案(培美曲塞 500 mg/m^2 , 静脉滴注, 第1天; 顺铂 75 mg/m^2 , 静脉滴注, 分3~4 d使用,

21 d为1个周期); NP方案(长春瑞滨25 mg/m², 静脉滴注, 第1天, 顺铂75 mg/m², 静脉滴注, 分3~4 d使用, 21 d为1个周期)。

观察组在单纯化疗的基础上, 从开始化疗当天加服回生口服液10 mL/次, 3次/d, 连续服用4个化疗周期。

1.3 观察指标

1.3.1 近期疗效

按照WHO的标准进行评价: 完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、稳定(stable disease, SD)、病变进展(progress disease, PD)。客观有效率(objective response rate, ORR)=CR+PR, 疾病控制率(disease control rate, DCR)=CR+PR+SD。

1.3.2 实验室检查

治疗前和治疗3个月后, 分别抽取两组患者清晨空腹外周血4~6 mL, 立即采用3 000 r/min离心10 min, 取上层血清, 置于-20 ℃低温冷冻备检, 采用ELISA检测血清VEGF, IL-6, MMP-9水平。酶联免疫试剂盒购自美国Roche公司, 操作严格按试剂盒说明书执行。

1.4 统计学处理

采用SPSS 18.0统计学软件进行分析, 计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 计数资料以率表示。采用 χ^2 检验和 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

治疗3个月后, 观察组总有效率为72.92%, 对

照组总有效率为53.19%。两组间临床疗效相比, 差异有统计学意义($\chi^2=4.331$, $P=0.017$; 表1)。

2.2 血清 VEGF, IL-6, MMP-9 水平与疗效的关系

全部CR+PR, SD, PD患者治疗前血清VEGF, IL-6, MMP-9水平比较, 差异均无统计学意义($P_{\text{VEGF}}=0.061$, $P_{\text{IL-6}}=0.132$, $P_{\text{MMP-9}}=0.098$)。治疗后疾病控制组(OR+SD)患者血清VEGF, IL-6, MMP-9水平显著降低($P_{\text{VEGF}} < 0.001$, $P_{\text{IL-6}}=0.022$, $P_{\text{MMP-9}} < 0.001$); 而疾病进展组血清VEGF, IL-6, MMP-9水平升高, 组内差异有统计学意义($P_{\text{VEGF}}=0.038$, $P_{\text{IL-6}}=0.041$, $P_{\text{MMP-9}}=0.033$; 表2)。

2.3 两组血清 VEGF, IL-6, MMP-9 水平比较

两组患者治疗前血清VEGF, IL-6, MMP-9水平差异均无统计学意义($P_{\text{VEGF}}=0.072$, $P_{\text{IL-6}}=0.054$, $P_{\text{MMP-9}}=0.121$), 治疗3个月后, 同组内治疗前后相比, 两组患者血清VEGF, IL-6, MMP-9水平均显著降低(观察组: $P_{\text{VEGF}} < 0.001$, $P_{\text{IL-6}}=0.016$, $P_{\text{MMP-9}} < 0.001$; 对照组: $P_{\text{VEGF}}=0.003$, $P_{\text{IL-6}}=0.011$, $P_{\text{MMP-9}}=0.005$); 两组之间相比, 观察组血清VEGF, IL-6, MMP-9水平显著低于对照组($P_{\text{VEGF}}=0.003$, $P_{\text{IL-6}}=0.027$, $P_{\text{MMP-9}}=0.021$; 表3)。

2.4 两组不良反应情况比较

两组不良反应主要表现在消化道反应和骨髓抑制。对两组不同治疗方式的不良反应进行对比后发现, 观察组白细胞减少的发生率要低于对照组($P=0.013$), 其余不良反应差异无统计学意义($P > 0.05$, 表4)。

表1 两组近期疗效比较

Table1 Comparison of clinical effect between the two groups

组别	<i>n</i>	CR	PR	SD	PD	OR/%
观察组	48	5	30	10	3	72.92*
对照组	47	4	21	13	9	53.19

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

Compared with the control group, * $P < 0.05$.

表2 不同疗效患者治疗前后血清VEGF, IL-6, MMP-9水平的变化

Table 2 Changes of serum VEGF, IL-6, MMP-9 level in patients with different clinical effect of NSCLC before and after therapy

疗效	<i>n</i>	VEGF/(pg·mL ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	MMP-9/(ng·mL ⁻¹)
治疗前				
OR	60	532.21 ± 88.34	219.56 ± 44.29	447.88 ± 72.10
SD	23	506.77 ± 79.13	225.73 ± 49.15	458.36 ± 66.15
PD	12	532.56 ± 83.17	223.27 ± 52.07	460.17 ± 55.26
治疗后				
OR	60	91.34 ± 21.73*	85.63 ± 26.08*	92.52 ± 28.18*
SD	23	198.04 ± 29.17*	111.15 ± 39.12*	124.78 ± 31.21*
PD	12	607.77 ± 87.58*	292.17 ± 51.22*	556.29 ± 27.13*

与治疗前比较, **P*<0.05。

Compared with before treatment within the same group, **P*<0.05.

表3 两组治疗前后血清VEGF, IL-6, MMP-9水平变化

Table 3 Changes of serum VEGF, IL-6, MMP-9 level before and after therapy between the two groups

组别	<i>n</i>	VEGF/(pg·mL ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	MMP-9/(ng·mL ⁻¹)
治疗前				
观察组	48	508.34 ± 92.15	228.45 ± 45.90	438.01 ± 67.12
对照组	47	511.25 ± 82.19	222.13 ± 50.02	459.22 ± 56.30
治疗后				
观察组	48	122.42 ± 21.29* [#]	103.24 ± 34.28* [#]	99.32 ± 31.28* [#]
对照组	47	203.04 ± 32.19 [#]	131.56 ± 45.19 [#]	136.2 ± 24.19 [#]

与对照组治疗后比较, **P*<0.05; 与治疗前比较, [#]*P*<0.05。

Compared with after treatment of the control group, **P*<0.05; compared with before treatment within the same group, [#]*P*<0.05.

表4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison of side effects between the two groups

组别	<i>n</i>	恶心、呕吐/[例(%)]	白细胞减少/[例(%)]	血小板减少/[例(%)]
观察组	48	5 (10.4)	8 (16.7)	11 (22.9)
对照组	47	6 (12.8)	17 (36.2)	16 (33.3)
<i>P</i>		0.078	0.013	0.062

3 讨论

本研究通过测量和比较组内治疗前后和两组之间患者血清VEGF, IL-6和MMP-9的水平, 发现治疗3个月后, 除了少数疾病进展的患者之外, 两组血清VEGF, IL-6和MMP-9的水平均显著降低;

且与对照组相比, 观察组降低的幅度更大, 进一步证明回生口服液联合一线化疗方案的临床疗效优于单用一线化疗方案。

根据Hanahan^[5]的“血管形成开关平衡假说”理论, 血管是在血管形成抑制因子和血管形成促进因子的共同作用和调控下形成的。而肿瘤的生

长、浸润和转移均依赖于新生血管的生成, 很多不同种类的肿瘤组织中VEGF呈现高表达, 并且与新生血管数量相关^[6-7], 因此VEGF作为促进新血管生成的主要细胞因子, 在肿瘤的发生发展过程中起着重要的作用^[8-9]。

MMP-9属于MMPs家族中与肿瘤发生、生长、迁移密切相关的成员之一, 是近年来肿瘤研究中的热点问题。该家族是一类可对细胞外基质和血管基底膜进行降解的金属蛋白酶, 通过激活形成胶原蛋白酶降解结构符合物参与呼吸道重建, 从而降解肺部肿瘤表面的细胞外基质与基底膜, 促进肿瘤的侵袭和转移。而分解肿瘤细胞表面的这些成分是肿瘤侵袭转移的必要条件^[10]。因此, MMP-9的表达在肿瘤侵袭转移的过程中起关键作用。此外, 与VEGF相似, MMP-9还是肿瘤新生血管重要的调节因子^[11]。有研究^[12-13]证实: MMP-9与肿瘤淋巴结或远处转移有关, 并对肿瘤预后产生重要影响。

本研究对血清VEGF和MMP-9水平与治疗方式的关系进行初步探讨, 结果显示: 不同治疗方式患者治疗后血清VEGF和MMP-9水平存在显著差异, 观察组在治疗后相比对照组VEGF和MMP-9水平降低更为显著, 说明回生口服液可能增强了对患者体内VEGF和MMP-9表达的抑制作用, 通过抑制VEGF和MMP-9表达起到辅助抗肿瘤的作用, 具体机制仍需进一步研究证明。

IL-6是一种多功能的细胞因子, 它主要来源于单核-巨噬细胞, 当肿瘤细胞引起强烈的免疫反应时, IL-6可以通过旁分泌的作用由单核-巨噬细胞产生对肿瘤细胞的生长进行调控; 同时很多肿瘤细胞自身也可以产生IL-6, 通过自分泌的作用直接作用于自身^[14-15]。研究^[16]表明: 在很多癌症患者中, IL-6常为高表达; 并且血清IL-6的水平可在一定程度上反映NSCLC的进展程度。

在本研究中, 单纯化疗和回生口服液配合化疗均可使肺癌化疗患者血清中 IL-6水平较化疗前降低。对于单纯化疗而言, 由于肿瘤细胞可以在化疗后被杀死, 因此肺癌细胞分泌的IL-6也同时减少。而对于观察组而言, IL-6水平降低幅度更大, 这主要得益于回生口服液的扶正补虚作用, 从而在一定程度上增强了患者的免疫力, 改善NSCLC患者的机体内环境, 增加患者治疗顺应性及耐受性等, 从而对肿瘤细胞造成更大伤害, 使得IL-6水平降低幅度更大。

综上所述, 应用回生口服液联合一线化疗方案治疗中晚期NSCLC疗效显著, 将会成为未来中

晚期NSCLC患者较有前景的治疗方法之一。但由于本研究的时间限制和样本量相对不足, 暂时无法提供长期疗效和大样本研究的数据, 需要在后期进一步扩大样本量, 延长观察时间, 以期获得更加准确的数据和结论。

参考文献

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62(1): 10-29.
2. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2002, 346(2): 92-98.
3. 郝利国, 申宝忠, 李任飞, 等. 中晚期非小细胞肺癌联合治疗进展[J]. 中国全科医学, 2012, 15(33): 3812-3815.
HAO Ligu, SHEN Baozhong, LI Renfei, et al. Progress in combined treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. Chinese General Practice, 2012, 15(33): 3812-3815.
4. 俞远东, 张璐, 雷金华, 等. 回生口服液用于晚期非小细胞肺癌患者效果观察[J]. 山东医药, 2011, 51(51): 101-102.
YU Yuandong, ZHANG Lu, LEI Jinhua, et al. The effect of Huisheng oral liquid on patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Shandong Medical Journal, 2011, 51(51): 101-102.
5. Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angio-genic switch during tumorigenesis[J]. Cell, 1996, 86(3): 353-364.
6. Andersen S, Donnem T, Al-Shibli K, et al. Prognostic impacts of angiopoietins in NSCLC tumor cells and stroma: VEGF-A impact is strongly associated with Ang-2[J]. PLoS One, 2011, 6(5): e19773.
7. Eilertsen M, Pettersen I, Andersen S, et al. In NSCLC, VEGF-A response to hypoxia may differ between squamous cell and adenocarcinoma histology[J]. Anticancer Res, 2012, 32(11): 4729-4736.
8. Yang X, Zhang Y, Hosaka K, et al. VEGF-B promotes cancer metastasis through a VEGF-A-independent mechanism and serves as a marker of poor prognosis for cancer patients[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112(22): E2900-2909.
9. Abdel-Rahman O. Targeting vascular endothelial growth factor (VEGF) pathway in gastric cancer: preclinical and clinical aspects[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2015, 93: 18-27.
10. Roomi MW, Monterrey JC, Kalinovsky T, et al. Patterns of MMP-2 and MMP-9 expression in human cancer cell lines[J]. Oncol Rep, 2009, 21(5): 1323-1333.
11. Wu ZS, Wu Q, Yang JH, et al. Prognostic significance of MMP-9 and TIMP-1 serum and tissue expression in breast cancer[J]. Int J Cancer, 2008, 122(9): 2050-2056.
12. 梁彬, 郭政东, 李云慧. 血清和尿液中MMP-9水平的检测在卵巢

- 癌诊断中的意义[J]. 中国肿瘤临床, 2013, 40(5): 287-289.
- LIANG Bin, GUO Zhengdong, LI Yunhui. Clinical significance of serum and urine MMP-9 in patients with ovarian cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2013, 40(5): 287-289.
13. Hawinkels LJ, Zuidwijk K, Verspaget HW, et al. VEGF release by MMP-9 mediated heparan sulphate cleavage induces colorectal cancer angiogenesis[J]. Eur J Cancer, 2008, 44(13): 1904-1913.
14. 刘明, 谢勉, 陈如冲. 肿瘤相关成纤维细胞通过分泌IL-6促进非小细胞肺癌的生长[J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(17): 1788-1791.
- LIU Ming, XIE Mian, CHEN Ruchong. Cancer-associated fibroblasts promote the growth of non-small cell lung cancer by secreting interleukin-6[J]. Acta Academiae Medicinae Militaris Tertiae, 2013, 35(17): 1788-1791.
15. Costa C, Capitan AG, Mayo C, et al. Expression of MET, IGF-1R, IL-6/gp130, and AXL in erlotinib-treated non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with EGFR mutations[J]. Asco Meeting Abstracts, 2010, 28(Suppl 15): 7555.
16. Shintani Y, Fujiwara A, Kimura T, et al. IL-6 secreted from cancer-associated fibroblasts mediates chemoresistance in NSCLC by increasing epithelial-mesenchymal transition signaling[J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(9): 1482-1492.

本文引用: 吴明君, 王向东, 陈瑜, 杨林东, 梁玉河. 回生口服液联合一线化疗方案对晚期非小细胞肺癌患者血清VEGF, IL-6, MMP-9水平的影响[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(12): 2605-2610. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.12.016

Cite this article as: WU Mingjun, WANG Xiangdong, CHEN Yu, YANG Lindong, LIANG Yuhe. Effects of Huisheng oral liquid combined with first-line chemotherapy on serum levels of VEGF, IL-6 and MMP-9 in advanced non-small cell lung cancer patients[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2017, 37(12): 2605-2610. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.12.016