

【临床研究】

(52.4 ± 9.8) 岁;病程 3 个月至 5 a, 平均(26.8 ± 12.3)个月;肿瘤直径 0.9 ~ 7.0 cm, 平均(3.2 ± 1.5)cm;鳞状细胞癌 32 例, 腺癌 29 例, 鳞腺癌 7 例;低分化癌 26 例, 中分化癌 28 例, 高分化癌 14 例;国际抗癌联合会分期: I 期 32 例, II 期 26 例, III 期 10 例。68 例患者按治疗方案不同分为观察组和对照组。观察组 34 例, 男 22 例, 女 12 例;平均年龄(51.6 ± 8.9)岁;平均病程(26.6 ± 11.9)个月;肿瘤直径平均为(3.4 ± 1.7)cm;鳞状细胞癌 17 例, 腺癌 14 例, 鳞腺癌 3 例;低分化癌 14 例, 中分化癌 14 例, 高分化癌 6 例;国际抗癌联合会分期: I 期 15 例, II 期 16 例, III 期 3 例。对照组 34 例, 男 24 例, 女 10 例;平均年龄(53.4 ± 8.9)岁;平均病程(27.0 ± 12.9)个月;肿瘤直径平均为(3.1 ± 1.6)cm;鳞状细胞癌 15 例, 腺癌 15 例, 鳞腺癌 4 例;低分化癌 12 例, 中分化癌 14 例, 高分化癌 8 例;国际抗癌联合会分期: I 期 17 例, II 期 10 例, III 期 7 例。2 组患者性别、年龄、病程、肿瘤直径、分型及分期等方面比较差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 治疗方法 对照组患者仅采用手术治疗, 手术前后均未接受其他放射治疗及化学治疗等辅助治疗。观察组患者在手术治疗基础上联合化学治疗(DP 方案), 于手术后第 3 周开始化学治疗: 多西紫杉醇(江苏奥赛康药业股份有限公司, 国药准字 H20064301)75 mg · m⁻² 静脉滴注, 第 1 天; 顺铂(齐鲁制药有限公司, 国药准字 H37021358)25 mg · m⁻² 静脉滴注, 第 1 天至第 3 天; 4 周 1 个疗程, 连续治疗 4 个疗程。用药前 1 d 开始口服地塞米松(广东三才石岐制药有限公司, 国药准字 H44024276)8 mg · d⁻¹, 连用 3 ~ 5 d, 预防化学治疗过程中变态反应及水肿的发生。

1.3 疗效评价标准 按世界卫生组织规定的实体瘤疗效评价标准^[4]: 完全缓解(complete remission, CR): 肿瘤完全消失并持续超过 4 周; 部分缓解(partial remission, PR): 最大肿瘤直径乘积缩小 ≥ 50% 并持续超过 4 周; 无效(no cure, NC): 最大肿瘤直径乘积缩小 < 50% 或增大并超过 4 周; 进展(progressive disease, PD): 肿瘤体积增大 ≥ 25% 或出现新病灶并持续超过 4 周。总有效率 = (CR + PR)/总例数 × 100%。

1.4 ES 水平检测 所有患者于手术前、手术后 1 d 及化学治疗结束后晨起采集静脉血 3 mL, 室温放置 30 ~ 60 min, 5 000 r · min⁻¹, 离心 10 min; 取上层血

清置于 -20 ℃ 冰箱保存。ES 水平检测采用酶联免疫吸附测定法, 试剂盒购自美国 R&D 公司, 严格按照试剂盒说明书进行。

1.5 不良反应 依据美国国立癌症研究所常见毒性反应标准^[5]对观察组患者不良反应进行评价, 分为 0 ~ IV 度。

1.6 随访 所有患者治疗结束后随访 3 ~ 36 个月。

1.7 统计学处理 应用 SPSS 16.0 软件进行统计分析, 计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两两比较采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者近期疗效比较 观察组 34 例, CR 10 例, PR 16 例, NC 6 例, PD 2 例, 总有效率为 76.47%; 对照组 34 例, CR 4 例, PR 11 例, NC 14 例, PD 5 例, 总有效率为 44.12%; 观察组患者治疗总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义($\chi^2 = 23.19, P<0.05$)。

2.2 2 组患者治疗前后血清 ES 水平比较 结果见表 1。治疗前 2 组患者血清 ES 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后 2 组患者血清 ES 水平均显著高于治疗前, 差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后观察组患者血清 ES 水平显著高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 2 组 NSCLC 患者治疗前后血清 ES 水平比较
Tab. 1 Comparison of serum ES level in patients with NSCLC between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	ES/(μg · L ⁻¹)		<i>t</i>	<i>P</i>
		治疗前	治疗后		
对照组	34	20.02 ± 4.59	26.12 ± 4.67	5.43	<0.05
观察组	34	19.95 ± 4.65	35.46 ± 5.32	12.79	<0.05
<i>t</i>		0.06	7.69		
<i>P</i>		>0.05	<0.05		

2.3 不良反应 观察组患者出现胃肠道反应 19 例, 主要表现为恶心、呕吐, 其中 I 级 12 例, II 级 5 例, III 级 2 例; 骨髓抑制 23 例, 主要表现为白细胞、血红蛋白及血小板出现不同程度下降, 以白细胞下降最为明显; 经对症及支持治疗后好转, 无明显严重不良反应发生。

3 讨论

肺癌是目前世界上最为常见的恶性肿瘤之一, 其中 NSCLC 约占原发性支气管肺癌的 80%^[5], 多

以手术治疗为主,但 NSCLC 患者确诊时已多为晚期,预后较差,严重威胁患者的健康和生命^[6-7]。因此,寻找更为可靠有效的治疗手段成为广大医师的研究重点。有研究报道,肿瘤的形成和发展可分为 2 个阶段,即肿瘤细胞的克隆性增殖阶段及继之而来的血管形成促进肿瘤持续性生长阶段^[2]。实体瘤的形成、发展和转移必须依赖于血管生成,因此,抑制其血管生成是控制其生长和转移的有效手段^[8]。NSCLC 的生长和转移离不开新生血管生成。有研究表明,血管内皮生长因子是作用最强的血管生成调控因子之一^[9],而 1997 年首次发现的 endostatin 被认为是迄今为止最有效的内源性血管生长抑制剂之一。

由于肺癌是易复发和转移的恶性肿瘤,目前治疗多以综合治疗为主,常用的治疗方法包括放射治疗、化学治疗、手术、中药治疗及免疫治疗等,其中手术切除肿瘤是最直接有效的治疗方法,但行手术切除的患者术后多会很快出现癌细胞转移或复发^[10],主要原因是该种类型肿瘤多为全身性疾病的局部表现,只进行单个器官的治疗不能彻底清除其体内的肿瘤细胞^[11]。因此,具有针对肿瘤细胞特异性杀伤靶向作用的化学治疗药物,成为肺癌手术治疗后辅助治疗的有效手段。本研究结果显示,观察组患者治疗总有效率显著高于对照组,且观察组患者未出现严重不良反应,仅部分患者出现恶心、呕吐等胃肠道反应及白细胞、血小板下降等骨髓抑制现象,经对症及支持治疗后均好转。因此,对于 NSCLC 的治疗可积极采取手术与化学治疗相结合的综合疗法。近年来,随着分子生物学的发展,ES 成为广谱肿瘤标志物的研究热点之一。有研究表明,肺癌患者血清中 ES 水平明显升高,并与肿瘤的侵袭性及预后相关^[12]。另有动物实验证实,ES 能明显阻止 NSCLC 的生长^[13-14],主要由于其能特异性地抑制肿瘤血管内皮细胞增殖和新血管的生成,使肿瘤细胞失去营养供应进入休眠状态,因而通过检测 ES 在肿瘤患者血清中的水平可反映肿瘤的生长状态^[15]。本研究结果显示,治疗后 2 组患者血清 ES 水平均显著高于治疗前,治疗后观察组患者血清 ES 水平显著高于对照组。表明 NSCLC 患者术后化学治疗可更加有效地促进血清 ES 水平的增加,从而抑制肿瘤周

围血管的生成,有效阻断肿瘤的增长及转移途径,改善患者预后。

参考文献:

[1] 杨异,赵天成,高宗礼,等. 非小细胞肺癌患者血清血管内皮生长因子受体 2 和内皮抑素与临床特征的相关性研究[J]. 中国医药导报,2011,8(33):24-26.

[2] 徐爱晖,尹岩伟,陈飞虎. 肺癌患者血清内皮抑素水平对肺癌早期诊断价值的研究[J]. 中华医学杂志,2006,86(27):1916-1918.

[3] 施怡,李勇,陈石伟,等. 近十年上海地区晚期肺癌治疗方法临床评价[J]. 中国医院药学杂志,2009,29(3):214-216.

[4] 邱宇安,陈火国,靳文剑,等. 培美曲塞二线治疗老年晚期非小细胞肺癌的疗效分析[J]. 实用癌症杂志,2011,26(1):66-68.

[5] 李太东,倪武,林育超. GP 方案化疗加手术治疗 I 期非小细胞肺癌疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复,2008,15(6):512-514.

[6] 杨继学,孙有树,杨廷桐. miRNA 与肺癌研究新进展[J]. 新乡医学院学报,2014,31(2):146-149.

[7] 张小龙. 电视胸腔镜肺段切除术治疗早期非小细胞肺癌的研究进展[J]. 中国胸心血管外科临床杂志,2012,19(3):177-180.

[8] 朱小生,马倩,操乐杰,等. 肺癌患者血管内皮生长因子和内皮抑素水平变化及意义[J]. 实用临床医药杂志,2008,12(6):1-4.

[9] 江丰收,孙玉蓓,王刚,等. 重组人血管内皮抑素联合 DP 方案治疗晚期非小细胞肺癌 67 例[J]. 肿瘤研究与临床,2011,23(4):264-266.

[10] 杨富涛. 电视胸腔镜肺叶切除术和传统开胸肺叶切除术治疗 I-II 期非小细胞肺癌的疗效[J]. 中国临床药理学杂志,2013,29(5):328-330.

[11] 马望,樊青霞,王留兴,等. 非小细胞肺癌患者化疗前后血清 IGF-1 和 IGFBP-3 水平的变化[J]. 郑州大学学报:医学版,2010,45(4):663-664.

[12] 周珉,徐铁峥,邱燕军. 新辅助化疗和手术治疗 III 期非小细胞肺癌 78 例分析[J]. 中国肿瘤,2008,17(7):625-626.

[13] 李真斌,齐协飞,饶纬华,等. SA 脂质体介导血管抑素和/或内皮抑素基因治疗 Lewis 肺癌小鼠的实验研究[J]. 肿瘤研究与临床,2006,18(2):364-366.

[14] 刘颖,周清华,陆艳蓉,等. 非小细胞肺癌患者血清中内皮抑素、VEGF 水平及其与临床病理生理特征的关系[J]. 中国癌症杂志,2004,7(1):50-53.

[15] 杜雷亚,贾钰铭,孙广运. 血管内皮素生长因子及内皮抑素的表达水平与肺肿瘤分期、转移和治疗的关系[J]. 重庆医学,2013,42(9):1063-1065.

(本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超)