

· 论 著 ·

中晚期非小细胞肺癌化疗前后二乙酰精胺的变化

贺旭东¹, 刘 峰², 宫晓丽², 周占文^{3△}

(1. 辽宁中医药大学附属医院临床检验中心, 沈阳 100032; 2. 辽宁迈迪生物科技有限公司技术部, 辽宁本溪 117004; 3. 辽宁中医药大学附属医院医学影像中心, 沈阳 100032)

摘 要:目的 探讨尿液二乙酰精胺(DAS)水平评价非小细胞肺癌(NSCLC)化疗疗效指标的可行性。方法 选取首次接受治疗的中、晚期 NSCLC 患者 78 例, 采用含铂两药联合化疗 2 个疗程。每疗程结束后 3 周评价疗效并检测 DAS 水平、尿肌酐校正(Ucr)。结果 78 例患者全部完成实验, 第 1 疗程疾病控制率(DCR)为 75.64%, 第 2 疗程 DCR 为 87.18%。第 1 疗程后 DAS 水平与化疗前比较显著下降 $[(1.83 \pm 0.30) \text{ mmol/mL/g Ucr vs. } (2.17 \pm 0.36) \text{ mmol/mL/g Ucr}, P < 0.01]$; 第 2 疗程 DAS 较第 1 疗程继续显著下降 $[(1.35 \pm 0.19) \text{ mmol/mL/g Ucr vs. } (1.83 \pm 0.30) \text{ mmol/mL/g Ucr}, P < 0.01]$ 。第 1 疗程化疗有效患者 DAS 与无效患者比较显著下降 $[(1.62 \pm 0.37) \text{ mmol/mL/g Ucr vs. } (2.25 \pm 0.35) \text{ mmol/mL/g Ucr}, P < 0.01]$; 第 2 疗程化疗有效患者 DAS 较无效患者也显著下降 $[(1.21 \pm 0.21) \text{ mmol/mL/g Ucr vs. } (1.62 \pm 0.37) \text{ mmol/mL/g Ucr}, P < 0.01]$ 。2 个疗程化疗无效患者 DAS 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 中、晚期 NSCLC 患者化疗效果与尿液 DAS 水平具有良好的相关性, DAS 可作为评价 NSCLC 化疗疗效的良好指标。

关键词:二乙酰精胺; 非小细胞肺癌; 化疗疗效

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.14.015 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)14-2045-03

Changes of diacetylspermidine before and after chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer

HE Xudong¹, LIU Feng², GONG Xiaoli², ZHOU Zhanwen^{3△}

(1. Clinical Laboratory Center, Affiliated hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning 110032, China; 2. Technological Department of Liaoning MEDI Biotechnology Company, Benxi, Liaoning 117004, China; 3. Clinical Image Center, Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning 110032, China)

Abstract: Objective This study was designed to research the reliability to use urine diacetylspermine(DAS) in the assessment of chemotherapy effect for non-small cell lung cancer(NSCLC) patients. Methods Seventy eight advanced NSCLC patients who received initial treatment were selected in this study. Platinum-based doublet chemotherapy was applied for two cycles therapy, with a week for each cycle. Three weeks after each therapy cycle, therapy effects were assessed and urine DAS content(modified with urine creatinine, Ucr) was determined. Results All of the 78 patients finished the study. The disease control rate(DCR) in first cycle therapy was 75.64%, and 87.18% in second cycle therapy. Urine DAS in first-chemotherapy patients was significantly decreased than in pre-chemotherapy $[(1.83 \pm 0.30) \text{ mmol/mL/g Ucr vs. } (2.17 \pm 0.36) \text{ mmol/mL/g Ucr}, P < 0.01]$. Urine DAS content in second cycle chemotherapy patients continued to decrease notably compared with that in first cycle therapy $[(1.35 \pm 0.19) \text{ mmol/mL/g Ucr vs. } (1.83 \pm 0.30) \text{ mmol/mL/g Ucr}, P < 0.01]$. Urine DAS was markedly decreased in curative patients in first cycle therapy than in patients without curative effects $[(1.21 \pm 0.21) \text{ mmol/mL/g Ucr vs. } (1.62 \pm 0.37) \text{ mmol/mL/g Ucr}, P < 0.01]$. In second cycle therapy, urine DAS content in curative patients was also decreased notably compared with that in patients without curative effects $[(1.62 \pm 0.37) \text{ mmol/mL/g Ucr vs. } (2.25 \pm 0.35) \text{ mmol/mL/g Ucr}, P < 0.01]$. No significant difference was found between no-curative patients in two cycle chemotherapy($P > 0.05$). Conclusion Chemotherapy effect correlates well with urine DAS content in advanced NSCLC patients. Urine DAS content can be used as a biomarker to monitor curative effect of chemotherapy for advanced NSCLC patients.

Key words: diacetylspermine; non-small cell lung cancer; chemotherapy effect

肺癌是起源于支气管黏膜或腺体的恶性肿瘤, 严重危害人类健康。依据组织学分类, 肺癌可分为非小细胞肺癌(NSCLC)和小细胞肺癌(SCLC), 85%的肺癌属于 NSCLC。NSCLC 患者 5 年生存率约为 18%, 而 SCLC 患者 5 年生存率仅为 6%^[1]。由于该病发病隐袭, 多数肺癌患者就诊时已处于中、晚期, 丧失手术时机。目前化疗仍是中、晚期肺癌治疗的主要手段^[2]。近年来二乙酰精胺(DAS)受到临床关注。大量研究证明, 多胺类代谢障碍在肿瘤起源、生长和转移中都有重要

作用^[3]。DAS 属于多胺类分子, 在多种肿瘤(如肝癌、结直肠癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌)中均有改变, 其在尿液中的水平变化可作为早期肿瘤标志物^[4]。但目前尚不清楚 DAS 在肺癌患者化疗中的变化情况, 以及这种变化是否能作为反映化疗效果的评价指标。现通过检测尿液 DAS 水平在化疗前后的变化, 评价晚期肺癌患者化疗疗效的可行性, 为临床提供实验依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 6 月至 2016 年 6 月该院收治的

78 例晚期 NSCLC 患者。男 48 例,女 30 例。年龄 37~76 岁,中位年龄 56 岁。组织学或细胞学检查进行确诊。入选患者主要脏器(如肝、肾、心等功能)可耐受化疗,生存预期大于 3 个月。

1.2 化疗方案与疗效评估 采用一线化疗推荐治疗方案,即含铂两药联合化疗。铂类抗癌药物包括顺铂(75 mg/m²,第 1、2 天)、卡铂(300 mg/m²,第 1 天)和奈达铂(75 mg/m²,第 1 天)。联合药物为:紫杉醇脂质体或培美曲塞(500 mg/m²,第 1 天)用于治疗腺癌;紫杉醇脂质体(150~175 mg/m²,第 1 天)用于治疗鳞癌和大细胞癌。每间隔 3 周重复 1 次。疗效评价:根据世界卫生组织(WHO)实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病情稳定(SD)、疾病进展(PD)。疾病控制率(DCR)为(CR+PR+SD)/全部病例数×100%。总缓解率(ORR)或有效率为(CR+PR)/全部病例数×100%。影像学检查:瘤体大小使用 CT 扫描确定,检查时间点为治疗前、第 1 疗程后 3 周、第 2 疗程后 3 周,共 3 个时间点。

1.3 样本采集及 DAS 检测 尿样采集在治疗前、第 1 疗程结束后 3 周、第 2 疗程结束后 3 周。尿液 DAS 水平采用胶体金免疫比浊法(试剂盒由辽宁迈迪生物科技有限公司惠赠),使用尿肌酐校正(Ucr)。严格按试剂盒说明书进行。全自动生化分析仪购自美国 Beckman 公司。每个标本重复检测 2 次,其均值作为最终结果。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较使用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般临床资料 均为首次接受治疗的中、晚期 NSCLC 患者。肿瘤转移部位:对侧肺转移 2 例,胸腔积液 1 例,骨转移 2 例,远处淋巴结转移 5 例。见表 1。

表 1 78 例患者一般临床资料[n(%)]

临床资料	类别	构成比
性别	男性	48(61.54)
	女性	30(38.46)
年龄(岁)	≥60	56(71.79)
	<60	22(28.20)
肿瘤组织学类型	鳞癌	46(58.97)
	腺癌	15(19.23)
	大细胞癌	17(21.79)
临床分期	Ⅲa 期	51(65.38)
	Ⅲb 期	17(21.79)
	Ⅳ期	10(12.82)

2.2 化疗疗效 78 例患者均完成实验。第 1 轮化疗 ORR 为 10.26%,DCR 为 75.64%。第 2 轮化疗 ORR 为 35.90%,DCR 为 87.18%。2 次化疗后均未发现完全缓解病例。第 2 疗程的治疗有效率显著高于第 1 疗程($P < 0.01$)。见表 2。

2.3 化疗前后尿液 DAS 水平变化 第 1 疗程尿液 DAS 水平与化疗前比较,显著下降[(1.83±0.30) mmol/mL/g Ucr vs. (2.17±0.36) mmol/mL/g Ucr, $P < 0.01$]。第 2 疗程后尿液 DAS 水平较第 1 疗程继续显著下降[(1.35±0.19) mmol/mL/g

g Ucr vs. (1.83±0.30) mmol/mL/g Ucr, $P < 0.01$]。见图 1。

表 2 78 例患者化疗疗效[n(%)]

第 1 疗程	例数	第 2 疗程	例数
CR	0(0.00)	CR	0(0.00)
PR	8(10.26)	PR	28(35.90)
SD	51(65.38)	SD	40(51.28)
PD	19(24.36)	PD	10(12.82)

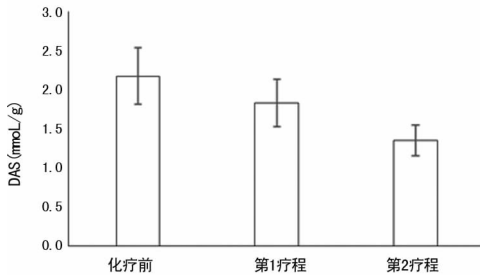


图 1 化疗前后患者尿液 DAS 水平变化

2.4 DAS 水平与化疗效果的相关性 第 1 疗程结束后,化疗有效患者(CR+PR+SD)尿液 DAS 水平与无效患者(PD) 比较显著下降[(1.62±0.37) mmol/mL/g Ucr vs. (2.25±0.35) mmol/mL/g Ucr, $P < 0.01$]。第 2 疗程结束后,化疗有效患者 DAS 水平较化疗无效患者也显著下降[(1.21±0.21) mmol/mL/g Ucr vs. (1.62±0.37) mmol/mL/g Ucr, $P < 0.01$]。2 个疗程之间比较,第 2 疗程化疗有效患者 DAS 水平较第 1 疗程患者显著降低($P < 0.01$)。第 2 疗程和第 1 疗程化疗无效患者之间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见图 2。

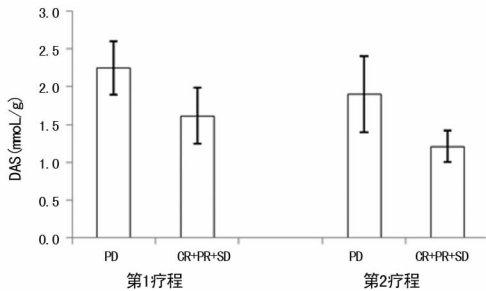


图 2 化疗有效患者和无效患者尿液 DAS 的比较

3 讨 论

本研究结果显示,化疗后患者尿液 DAS 水平下降,治疗有效者 DAS 水平低于治疗无效者,提示尿液 DAS 水平变化与化疗效果密切相关。

DAS 是体内多胺代谢的终产物,随尿排出。多胺类物质携带正电荷,在细胞内与带负电荷的生物大分子(如核酸、蛋白质、磷酸酯类)物质相互作用,广泛参与调节细胞代谢、基因转录、翻译、翻译后蛋白质修饰^[5]。多胺的合成与代谢在细胞内受到严密的调控,一旦现代谢障碍则会引起细胞恶性转化或凋亡。近年来,多胺类物质在肿瘤的作用受到重视,已有相应的药物用于临床实验^[6]。有研究报道,成神经管细胞瘤的 Hedgehog 信号通路异常活化,通过诱导鸟氨酸脱羧酶过度表达,致使细胞内多胺生物合成增加。使用基因控制或化学药物阻断 Hedgehog-多胺途径,体外和体内实验都可有效地抑制肿瘤生长^[7]。作为生物标志物可用于诊断和预后等方面的研究,

DAS 尤为受到研究者高度重视。当细胞内的多胺积聚过多,一些多胺出现乙酰化,然后分泌至细胞外并随尿液排出^[8]。导致肿瘤 DAS 水平升高的分子基础目前还不十分清楚,可能与下列 4 个因素有关:细胞内多胺产生过多;乙酰基转移酶活性增强;多胺氧化分解下降;细胞大量凋亡。

循证医学研究表明,DAS 检测对处于黏膜层阶段的结肠癌诊断敏感性高达 60%,癌胚抗原在此阶段的检出率仅为 10%^[4]。肺癌患者尿液 DAS 水平也显著升高,晚期 NSCLC 患者 DAS 水平显著高于早期患者,可能是晚期肺癌肿瘤体积大,处于增殖期的细胞数量多。瘤体大于 30 mm 时,DAS 水平与瘤体大小呈正相关。鳞癌患者尿液 DAS 水平比腺癌患者高,可能为鳞癌含有更多的肿瘤细胞^[9]。临床病理标本研究证实,DAS 来源于肿瘤组织,结肠癌组织 DAS 水平高于癌旁组织,肝转移灶内 DAS 水平也高于癌旁组织。组织 DAS 自出现癌前病变开始即升高,随肿瘤进展,也随之升高^[10]。晚期 NSCLC 患者,尿液 DAS 水平与肿瘤侵袭性密切相关,包括淋巴路弥散、血管侵袭、淋巴结转移等,侵袭性越强,水平越高^[11]。

已有许多关于 DAS 水平在各类肿瘤中变化的报道,但目前较少有将 DAS 检测用于评价化疗效果的报道。本研究结果显示,患者尿液 DAS 水平随 2 个化疗周期治疗而减少,且化疗效果良好的患者 DAS 下降显著,疗效差的患者 DAS 水平未见降低。化疗导致 DAS 下降的原因目前尚不清楚,可能是化疗杀灭大量肿瘤细胞,有效降低肿瘤负荷,于是肿瘤所生成的 DAS 下降。本研究选择每一轮化疗后的 3 周进行 DAS 检测,可以排除化疗所造成的瘤细胞裂解对 DAS 的影响。

综上所述,本研究探讨 NSCLC 患者化疗效果与尿液 DAS 变化的关系,发现尿液 DAS 水平与疗效具有良好的相关性。疗效好的患者,DAS 水平下降;疗效差的患者,DAS 无显著变化。本研究结果提示,DAS 有可能作为 NSCLC 化疗疗效判断的标志物。

参考文献

[1] Schwartz AG,Cote ML. Epidemiology of lung cancer[J]. Adv Exp Med Biol,2016,893(1):21-41.

[2] Massarelli E,Papadimitrakopoulou V. Ceritinib for the

(上接第 2044 页)

 瘤囊高位结扎术与传统疝囊高位结扎术的临床研究[J]. 中华全科医学,2015,13(5):719-722.

[10] 王晓英. 七氟醚、丙泊酚联合骶管麻醉用于小儿疝气手术中的临床观察[J]. 中国现代药物应用,2015,9(7):121-122.

[11] 杨广生. 七氟醚与丙泊酚在小儿疝气手术中应用效果比较[J]. 临床合理用药杂志,2016,9(25):90-91.

[12] 翟春丽. 丙泊酚输注麻醉与七氟醚吸入麻醉用于腹腔镜手术的比较[J]. 中国实用医药,2016,11(13):177-178.

[13] 杨增峰. 丙泊酚靶控输注麻醉与七氟醚吸入麻醉用于腹腔镜手术的比较[J]. 中国伤残医学,2015,23(15):59-60.

[14] 赵迎春,闫承文,李旺,等. 七氟醚和丙泊酚不同麻醉方案用于腹腔镜手术的临床研究和经济效益学比较[J]. 现代药物与临床,2014,29(10):1112-1116.

 treatment of late-stage (metastatic) non-small cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res,2015,21(4):670-674.

[3] Cervelli M,Pietropaoli S,Signore F,et al. Polyamines metabolism and breast cancer: state of the art and perspectives[J]. Breast Cancer Res Treat,2014,148(2):233-248.

[4] Kawakita M,Hiramatsu K,Yanagiya M,et al. Determination of diacetylspermine in urine: a novel tumor marker [J]. Methods Mol Biol,2011,720(4):367-378.

[5] Pegg AE,Casero RA. Current status of the polyamine research field[J]. Methods Mol Biol,2011,720(1):3-35.

[6] Meyskens FL,Simoneau AR,Gerner EW. Chemoprevention of prostate cancer with the polyamine synthesis inhibitor difluoromethylornithine[J]. Recent Results Cancer Res,2014,202(2):115-120.

[7] Amico D,Antonucci L,Magno L,et al. Non-canonical hedgehog/AMPK-mediated control of polyamine metabolism supports neuronal and medulloblastoma cell growth [J]. Dev Cell,2015,35(1):21-35.

[8] Park MH,Igarashi K. Polyamines and their metabolites as diagnostic markers of human diseases [J]. Biomol Ther (Seoul),2013,21(1):1-9.

[9] Takahashi Y,Sakaguchi K,Horio HA,et al. Urinary N-1, N-12-diacetylspermine is a non-invasive marker for the diagnosis and prognosis of non-small-cell lung cancer[J]. Br J Cancer,2015,113(10):1493-1501.

[10] Kuwata G,Hiramatsu K,Samejima K,et al. Increase of N1,N12-diacetylspermine in tissues from colorectal cancer and its liver metastasis[J]. J Cancer Res Clin Oncol,2013,139(6):925-932.

[11] Takahashi Y,Horio H3,Sakaguchi K,et al. Significant correlation between urinary N(1),N(12)-diacetylspermine and tumor invasiveness in patients with clinical stage IA non-small cell lung cancer[J]. BMC Cancer,2015,15(7):65-67.

(收稿日期:2017-01-11 修回日期:2017-03-19)

[15] 邓彩英,覃兆军,陈小波,等. 丙泊酚联合依托咪酯对全麻诱导气管插管期间血流动力学的影响[J]. 广东医学,2012,33(3):401-403.

[16] 王森,闫诺,杨程,等. 麻醉趋势指数预测全麻苏醒期患者意识水平的有效性[J]. 海南医学院学报,2012,18(1):113-115.

[17] 刘青云,张冯江,孙凯,等. 脑电双频指数监测对腹腔镜手术患者术后恢复的影响[J]. 国际麻醉学与复苏杂志,2015,36(5):394-397.

[18] 白晓玲. 丙泊酚靶控输注麻醉与七氟醚吸入麻醉用于腹腔镜手术的比较[J]. 黑龙江医药,2015,28(5):1086-1088.

(收稿日期:2017-03-03 修回日期:2017-05-09)