· 临床探讨 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.09.042

恩度胸腔灌注治疗肺癌所致恶性胸腔积液的临床疗效及对血清 HIF-1 α 、VEGF 的影响

刘 柳

辽宁省阜新市中心医院血液肿瘤科, 辽宁阜新 123000

摘要:目的 研究恩度胸腔灌注治疗肺癌所致恶性胸腔积液的临床疗效及对患者血清缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)和血管内皮生长因子(VEGF)的影响。方法 纳入2017年9月至2019年9月该院收治的78例肺癌所致的恶性胸腔积液患者作为研究对象。按随机数字表法分为两组,每组39例。其中39例患者单纯采用顺铂胸腔灌注治疗作为对照组,另39例患者采用恩度联合顺铂胸腔灌注治疗作为研究组。观察两组患者治疗效果、生活质量水平,血清HIF-1 α 、VEGF水平以及不良反应发生情况。结果 研究组缓解率为92.31%,明显高于对照组的74.36%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前两组患者日常生活质量(ADL)和生存质量(QOL)评分差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后研究组ADL、QOL评分明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前两组患者HIF-1 α 、VEGF水平对比差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后研究组HIF-1 α 、VEGF水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。研究组不良反应总发生率为46.15%,对照组为35.90%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 恩度联合顺铂胸腔灌注治疗肺癌患者能有效减少恶性胸腔积液,降低HIF-1 α 、VEGF水平,改善患者生活质量,不良反应无明显增加,值得临床应用及推广。

关键词:恩度; 胸腔灌注; 肺癌; 胸腔积液**中图分类号:**R446.1**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2021)09-1328-03

恶性胸腔积液是恶性肿瘤患者晚期最常出现的并发症,严重影响患者呼吸功能、循环功能,降低患者生活质量,危及患者生命安全^[1]。晚期肺癌患者是好发恶性胸腔积液的群体之一,目前临床多采用胸腔内灌注顺铂等化疗药物治疗,能在一定程度上控制恶性胸腔积液,改善患者生活质量^[2]。随着对肿瘤的不断深入研究,研究人员发现恩度能改善恶性肿瘤患者胸腔积液情况。恩度是重组人血管内皮抑素,能作用于血管内皮生长因子(VEGF),从而阻碍诱导受体和下游分子磷酸化,阻止肿瘤血管分泌恶性胸腔积液^[3]。本研究对本院肺癌患者进行恩度联合顺铂胸腔灌注治疗,分析恩度对肺癌患者恶性胸腔积液的影响,为临床治疗恶性肿瘤所致恶性胸腔积液患者提供理论依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年9月至2019年9月本院收治的78例肺癌所致恶性胸腔积液患者作为研究对象,本研究经本院医学伦理委员会批准通过。按随机数字表法分为两组,每组39例。对照组中男21例,女18例;年龄48~76岁,平均(56.8 $\pm$ 4.6)岁;病理类型:腺癌18例,鳞癌15例,小细胞癌6例。研究组中男20例,女19例;年龄46~79岁,平均(57.2 $\pm$ 4.8)岁;病理类型:腺癌19例,鳞癌13例,小细胞癌7

例。两组患者性别、年龄以及病理类型差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

纳入标准:(1)均符合肺癌诊断标准^[4]的患者;(2)卡氏评分(KPS)超过60分,预计生存期超过3个月的患者;(3)自愿进行研究并签字同意的患者。排除标准:(1)肝、肾严重衰竭的患者;(2)对本研究用药过敏者;(3)1个月内接受过胸腔灌注治疗的患者;(4)有精神异常无法配合研究者;(5)同时参与其他研究者。

1.2 方法 两组患者均在B超引导下置入胸腔引流管,48 h内排尽胸腔积液。对照组患者单纯采用顺铂(济南三九益民制药有限责任公司,规格:100毫升/支,批号:国药准字H20050269)胸腔灌注治疗,顺铂灌注50毫克/次,1次/周(每周第1天)^[5]。研究组患者采用恩度(山东先声麦得津生物制药有限公司,规格:15 mg : 3 mL;批号:国药准字S20050088)联合顺铂胸腔灌注治疗,恩度灌注30毫克/次,胸腔灌注2次/周(每周第1天、第5天)^[6],顺铂灌注方法同对照组。灌注结束叮嘱患者30 min内不断变换体位,使灌注药物能均匀地接触整个胸腔,加强治疗效果。两组患者均治疗21 d。

1.3 观察指标 (1)观察两组患者治疗效果、血清缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、血管内皮生长因子(VEGF)

水平以及不良反应情况。根据疗效标准^[7],完全缓解:治疗 4 周后患者无临床症状,积液完全吸收,无胸腔积液生成;部分缓解:治疗 4 周后患者临床症状有所好转,积液量减少一半以上,无须引流胸腔积液;无效:治疗 4 周后患者临床症状无改善,积液量减少不足一半或增加不足四分之一;恶化:积液量增加超过四分之一。缓解率=(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数×100%。(2)采用日常生活质量(ADL)和生存质量(QOL)评分评估患者生活质量,ADL 满分 100 分,QOL 满分 60 分,分值越高,生存质量越好^[8]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 18.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗效果对比 研究组缓解率为 92.31%,明显高于对照组的 74.36%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者治疗效果对比

组别	n	完全缓解 部分缓解 无效 恶化				缓解率 [n(%)]
		(n)	(n)	(n)	(n)	
对照组	39	13	16	8	2	29(74.36)
研究组	39	19	17	3	0	36(92.31)
χ^2						4.523
<i>P</i>						<0.05

2.2 两组患者生活质量水平对比 治疗前两组患者 ADL、QOL 评分差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后研究组 ADL、QOL 评分高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者生活质量水平对比($\bar{x} \pm s$,分)

组别	n	ADL 评分		QOL 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	39	62.84±10.43	74.33±10.28	33.28±5.97	40.36±5.79
研究组	39	62.79±10.36	83.16±10.35	33.14±5.74	46.28±5.83
<i>t</i>		0.021	3.780	0.106	4.499
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

2.3 两组患者血清 HIF-1 α 、VEGF 水平对比 治疗前两组患者 HIF-1 α 、VEGF 水平对比差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后研究组 HIF-1 α 、VEGF 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组患者不良反应对比 两组患者发生的不良反应包括胃肠道反应、肝功能损伤、白细胞减少、发热

以及乏力。研究组不良反应总发生率为 46.15%,对照组为 35.90%,两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 3 两组患者血清 HIF-1 α 、VEGF 水平对比($\bar{x} \pm s$,ng/L)

组别	n	HIF-1 α		VEGF	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	39	63.16±6.25	50.48±5.34	602.87±26.73	443.61±19.84
研究组	39	63.23±6.26	42.97±4.62	602.95±26.82	368.12±14.27
<i>t</i>		0.049	6.642	0.013	19.290
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

表 4 两组患者不良反应对比

组别	n	胃肠道反应 肝功能损伤 白细胞减少 发热 乏力					总发生率 [n(%)]
		(n)	(n)	(n)	(n)	(n)	
对照组	39	2	1	1	6	4	14(35.90)
研究组	39	3	2	1	7	5	18(46.15)
χ^2							0.848
<i>P</i>							>0.05

3 讨论

恶性胸腔积液是恶性肿瘤晚期患者最常见的并发症之一,严重影响患者生活质量和生命安全。恶性胸腔积液的发生与微血管通透性增加及新生血管形成有密切关系。胸腔灌注可直接作用于胸膜,顺应胸膜的血液流动作用于肿瘤组织,药物代谢动力学较好,能明显缓解患者症状,从而达到减少胸腔积液的效果。

顺铂是化疗治疗恶性肿瘤的常用药物,主要是通过抑制肿瘤细胞 DNA 和 RNA 合成的抑制来达到杀灭肿瘤细胞的效果。同时顺铂还能刺激胸膜增殖和纤维化,控制胸腔积液量。但单纯采用顺铂进行胸腔灌注治疗难以达到最佳效果。恩度是近年来研究的一种新型重组血管内皮抑素,主要作用于新生血管的内皮细胞,抑制内皮细胞生长,诱导内皮细胞死亡,从而起到抑制新生血管生长的作用。目前研究显示,恩度在联合其他化疗药物时具有协同作用^[9]。PRADO-GARCIA 等^[10]的研究显示,恩度能防止淋巴管生成,阻挡肿瘤细胞的转移。因此本研究对本院收治的肺癌所致恶性胸腔积液患者采用恩度联合顺铂进行胸腔灌注治疗,结果显示,研究组患者治疗缓解率(92.31%)明显高于对照组(74.36%),提示恩度联合顺铂进行胸腔灌注治疗效果明显优于单纯顺铂胸腔灌注治疗,恩度联合顺铂治疗具有协同作用,提高了治疗效果。

既往研究发现,VEGF、HIF-1 α 在肿瘤新生血管的形成中起到了重要作用^[11]。VEGF 可诱导新生血

管的生成,多在内皮细胞和肿瘤细胞上表达,其表达水平与肺癌的转移、预后有密切关系。HIF-1 α 是肿瘤细胞中的 DNA 结合蛋白,可介导细胞适应缺氧环境,具有调节转录水平的功能,直接参与了缺氧组织周围血管的生成^[12]。有学者指出,HIF-1 α 水平与肝癌的侵袭性有密切关系^[13]。HIF-1 α 在肿瘤的发生、发展中起到重要作用,可调节血管内皮细胞因子的基因表达,促进肿瘤新生血管的生成。还有研究发现,在缺氧环境下,HIF-1 α 和 VEGF 启动子结合可诱导新生血管形成,HIF-1 α 上调 VEGF 受体转录水平,还能使 VEGF mRNA 稳定性增加^[14]。因此 HIF-1 α 和 VEGF 水平是反映肿瘤患者预后的重要指标。本文对两组患者 HIF-1 α 和 VEGF 水平进行对比,结果显示,治疗后研究组 HIF-1 α 和 VEGF 水平明显低于对照组,提示恩度联合顺铂胸腔灌注治疗能有效抑制 HIF-1 α 和 VEGF 的表达,阻断肿瘤细胞新生血管的生成途径,从而达到提升治疗效果的目的。

在两组患者生活质量方面,研究组 ADL、QOL 评分均高于对照组,结果也进一步显示了恩度联合顺铂胸腔灌注治疗效果更佳,明显改善患者临床症状,生活质量有明显提高。不良反应一直是化疗的重点观察指标,患者化疗的效果也与不良反应息息相关^[15]。由于化疗药物不良反应较大,临床上多数恶性肿瘤患者化疗停药与不良反应有关,因此恩度的使用是否会加重患者的不良反应也是临床关注的重点内容。本文对两组患者不良反应发生情况进行统计分析,结果发现,研究组不良反应总发生率为 46.15%,略高于对照组的 35.90%,但差异无统计学意义($P>0.05$),表明恩度联合顺铂胸腔灌注治疗并不会明显增加患者的不良反应,患者耐受性高,安全性较好。

综上所述,恩度联合顺铂胸腔灌注治疗肺癌患者能有效减少恶性胸腔积液,降低 HIF-1 α 、VEGF 水平,改善患者生活质量,不良反应无明显增加,值得临床应用及推广。

参考文献

- [1] 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,2015,12(20):3044-3045.
- [2] XIE S L, YANG M H, CHEN K, et al. Efficacy of arsenic trioxide in the treatment of malignant pleural effusion caused by pleural metastasis of lung cancer[J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 71(3):1325-1333.
- [3] 徐继平,周蕾,杨卫兵. 恩度联合顺铂胸腔内灌注治疗非

小细胞肺癌恶性胸腔积液研究进展[J]. 大连医科大学学报,2015,37(1):89-92.

- [4] 黄毅超,刘云军,高颜凤,等. 恩度胸腔灌注联合顺铂化疗治疗肺癌所致的恶性胸腹水患者血清因子含量及临床疗效分析[J]. 中南医学科学杂志,2018,46(2):180-182.
- [5] 王聪,朱玲,万云焱,等. 重组人血管内皮抑制素不同给药途径联合顺铂对小鼠 Lewis 肺癌的疗效[J]. 山东大学学报(医学版),2019,57(5):93-98.
- [6] 周宇,彭大为,何立香. 恩度联合奈达铂腔内注射治疗肺癌恶性胸腔积液疗效观察[J]. 海南医学,2016,27(21):3550-3551.
- [7] LI X, GU G, SOLIMAN F, et al. The evaluation of durative transfusion of endostar combined with chemotherapy in patients with advanced Non-Small cell lung cancer[J]. Chemotherapy, 2018, 63(4):214-219.
- [8] 石树远,关志宇,孙大强. 重组人血管内皮抑素增强 EGFR-TKIs 对肺癌的抗瘤作用[J]. 山东大学学报(医学版),2018,56(9):6-10.
- [9] 马红莲,惠周光,赵路军,等. 不可切除 III 期 NSCLC 持续静脉泵注恩度联合同期放疗前瞻性多中心 II 期临床试验初步结果[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2016,25(2):114-119.
- [10] PRADO-GARCIA H, ROMERO-GARCIA S, RUMBO-NAVA U, et al. Predominance of Th17 over regulatory T-cells in pleural effusions of patients with lung cancer implicates a proinflammatory profile[J]. Anticancer Res, 2015, 35(3):1529-1535.
- [11] 褚代芳,宗华,郑瑾,等. 苦参注射液与恩度联合顺铂对肺癌恶性胸腔积液患者血清炎症因子水平的影响[J]. 现代生物医学进展,2016,16(8):1479-1482.
- [12] 苏莹,柳江,陈茹. 重组人血管内皮抑制素注射液抑制非小细胞肺癌细胞 A549 增殖及诱导凋亡研究[J]. 新疆医科大学学报,2017,40(8):1065-1068.
- [13] JIN Y, WEI L X, JIANG Q Y, et al. Comparison of efficacy and toxicity of bevacizumab, endostar and apatinib in transgenic and human lung cancer xenograftzebrafish model[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):15837-15842.
- [14] 赵娜. 罗孟亚男. 恩度联合紫杉醇对 C57BL/6 肺癌小鼠肿瘤生长及 CAIX, HIF-1 α 表达的影响[J]. 实用药物与临床,2018,21(6):606-610.
- [15] AN J, LV W L. Endostar (rh-endostatin) versus placebo in combination with vinorelbine plus cisplatin chemotherapy regimen in treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis[J]. Thorac Cancer, 2018, 9(5):606-612.