

• 论 著 •

血清同型半胱氨酸对培美曲塞治疗晚期肺腺癌疗效的预测作用

胡 冬, 吴 茜[△], 陈 刚, 庄利东, 陈 曦, 朱华强, 张 薇

(四川省绵阳市中心医院检验科 621000)

摘 要:目的 探讨血清 Hcy 水平变化在肺腺癌患者采用培美曲塞化疗疗效预测中的作用。方法 回顾性分析肺腺癌采用培美曲塞化疗患者 57 例, 分别于化疗前和化疗 2 个周期结束后, 清晨空腹抽取静脉血检测 Hcy 水平, 对患者临床特征、化疗前后 Hcy 水平及其变化与临床疗效的关系进行统计学分析。结果 根据治疗过程中的影像学检查结果, 评价治疗疗效为: 完全缓解(CR)0 例、部分缓解(PR)19 例、稳定(SD)22 例、进展(PD)16 例, 客观有效率(ORR)为 33.3%, 疾病控制率(DCR)为 71.9%, 不同临床因素对培美曲塞疗效无显著影响($P>0.05$)。比较 Hcy 水平及 Hcy 水平变化对培美曲塞疗效的影响, 结果显示治疗前血清 Hcy 水平的高低对疗效无明显影响, 治疗后血清 Hcy 水平正常者 DCR 明显高于血清 Hcy 水平异常者, 化疗后 Hcy 水平降低患者 ORR 及 DCR 均明显高于血清 Hcy 水平升高患者($P<0.05$)。结论 肺腺癌患者采用培美曲塞化疗过程中监测血清 Hcy 水平的变化, 有可能用于肺腺癌患者化疗疗效预测。

关键词:肺腺癌; 培美曲塞; 同型半胱氨酸; 疗效

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.14.014

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)14-1936-03

Predictive role of serum Hcy levels in effect of advanced lung adenocarcinoma treated with PEM

HU Dong, WU Qian[△], CHEN Gang, ZHUANG Lidong, CHEN Xi, ZHU Huaqiang, ZHANG Wei

(Department of Clinical Laboratory, Mianyang Municipal Central Hospital, Mianyang, Sichuan 621000, China)

Abstract: Objective To study the role of serum Hcy level change in predicting the effects of pemetrexed (PEM) chemotherapy for treating the patients with advanced lung adenocarcinoma. **Methods** Fifty-seven cases of lung adenocarcinoma treated by the PEM chemotherapy were retrospectively analyzed. The fasting venous blood was collected for detecting serum Hcy level before chemotherapy and at the end of 2-week chemotherapy. The clinical characteristics, Hcy level before and after chemotherapy and the relation between the Hcy level with clinical effect were statistically analyzed. **Results** In the therapeutic effects evaluated by the imaging examination during treatment process, there were no case of complete remission (CR), 19 cases of partial remission (PR), 22 cases of stable diseases (SD) and 16 cases of progressed diseases (PD), the objective response rate (ORR) was 33.3% and disease control rate (DCR) was 71.9%. Different clinical factors had no significant influence on the efficacy of PEM chemotherapy ($P>0.05$). In comparing the influence of Hcy level and Hcy level change on the effect of PEM chemotherapy, the results showed that serum Hcy level before treatment had no obvious influence on curative effect, DCR in the patients with normal serum Hcy level after treatment was significant higher than that with abnormal Hcy level, ORR and DCR in the patients with decreased Hcy level after chemotherapy were significantly higher than those with increased Hcy level ($P<0.05$). **Conclusion** Monitoring the serum Hcy level change during the PEM chemotherapeutic process in the patients with advanced lung adenocarcinoma may be used in the prediction of the chemotherapeutic effect.

Key words: lung adenocarcinoma; pemetrexed; homocysteine; efficacy

培美曲塞是抗叶酸代谢类抗肿瘤药物^[1], 2014 版非小细胞肺癌美国国家综合癌症网络(NCCN)临床实践指南中指出, 对于非鳞状细胞癌, 培美曲塞联合顺铂显示出更好的疗效且毒性更低。同时培美曲塞在其他常见肿瘤(如乳腺癌、结直肠癌等)中也观察到一定的疗效, 其在肿瘤患者中的应用越来越广泛, 因此, 科学、快速评价培美曲塞化疗效果及监测其毒性反应是其临床广泛应用的重要保障。同型半胱氨酸(Hcy)与叶酸水平密切相关^[2], Hcy 升高是肿瘤发生的一个危险因素, 其与肿瘤的关系逐渐成为研究的一个热点^[3-4], 本研究旨在观察肺腺癌患者使用培美曲塞化疗过程中血清 Hcy 水平的变化, 分析 Hcy 与培美曲塞化疗疗效之间的关系, 探索血清 Hcy 水平变化在肺腺癌患者采用培美曲塞化疗疗效预测中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象为本院 2014 年 6 月至 2015 年 12 月呼吸科、肿瘤科收治的 57 例ⅢB 期或Ⅳ期初治肺腺癌患者,

年龄 41~73 岁, 中位年龄 58 岁。病例纳入标准: (1) 病例资料记录完整, 病例均由病理学或细胞学证实为肺腺癌, 且均存在影像学资料以提供可测病灶; (2) 患者均为首次化疗, 不具有手术、放疗、分子靶向治疗指征或拒绝手术、放疗、分子靶向治疗; (3) 所有入组病例均为接受培美曲塞治疗的患者, 体能状况评分为 0~2 分, 适合并能够耐受化疗, 经评估在本院治疗的依从性良好; (4) 化疗前血常规、肝肾功能、心电图均正常。

1.2 化疗方案 所有药物均根据体表面积计算给药, 按培美曲塞说明研究对象全部给予补充叶酸和维生素 B12。单药化疗组给予培美曲塞 500 mg/m² dL, 每 3 周给药 1 次; 联合化疗组给予培美曲塞 500 mg/m² dL 联合顺铂 75 mg/m², 分 3~5 d 输注, 每 3 周给药 1 次, 输注前后给予水化, 或联合卡铂, 控制药时曲线下面积(AUC)为 5 dL, 静脉输注, 每 3 周给药 1 次, 或联合奈达铂 80~100 mg/m² dL 静脉输注, 用药结束后给予 1 000 mL 液体水化, 每 3 周给药 1 次。

1.3 检测方法 研究对象分别于化疗前和每个周期结束后,清晨空腹抽取静脉血,采用惰性分离胶促凝管采集 3 mL,30 min 内分离血清进行 Hcy 检测。Hcy 测定试剂盒由四川迈克提供,检测仪器为日立全自动生化分析仪,具体操作参照试剂说明书进行。

1.4 化疗效果评价标准 依据 CT、MRI 等影像学检查结果,于治疗前和每治疗 2~3 个周期对可测量病灶进行评价疗效,疗效评价标准均按照欧美国家肿瘤研究所实体瘤的疗效评价标准(NCI-RECIST)1.0 版进行:完全缓解(CR),可见肿瘤完全消失;部分缓解(PR),可测量病灶缩小超过 30%;稳定(SD),PR 与 PD 之间;进展(PD),可测量病灶增大超过 20%或出现新病灶。客观有效率(ORR)=(CR+PR)/总治疗例数×100%;疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)/总治疗例数×100%。

1.5 统计学处理 所有实验数据均使用 SPSS19.0 软件包进行分析,对于不同亚组间疗效比较应用 χ^2 检验,相关性检验采用 Pearson 相关分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究对象临床特征对培美曲塞疗效的影响 所有研究对象均完成 2 个周期以上培美曲塞方案化疗,无一例因出现严重毒副反应而调整化疗用药、更换化疗方案或推迟化疗用药时间。根据治疗过程中的影像学检查结果,评价治疗疗效:CR 0 例、PR 19 例(33.3%)、SD 22 例(38.6%)、PD 16 例(28.1%),ORR 为 33.3%,DCR 为 71.9%,比较研究对象临床特征与培美曲塞疗效 ORR、DCR 的相关性,结果显示差异无统计学意义($P>0.05$),比较研究对象临床用药情况与疗效 ORR、DCR 的相关性,结果显示培美曲塞单独使用与联合使用差异无统计学意义($P>0.05$),结果见表 1。

表 1 患者临床因素对培美曲塞疗效的影响							
临床因素	<i>n</i>	CR(<i>n</i>)	PR(<i>n</i>)	SD(<i>n</i>)	PD(<i>n</i>)	ORR(%)	DCR(%)
性别							
男	40	0	13	15	12	31.7	70.0
女	17	0	6	7	4	35.3	76.5
年龄(岁)							
≤65	43	0	15	17	11	34.9	71.1
>65	14	0	4	5	5	28.6	64.3
吸烟史							
有	31	0	11	10	10	35.5	67.7
无	26	0	8	12	6	30.8	76.9
临床分期							
ⅢB	24	0	8	9	7	33.3	70.8
Ⅳ	33	0	11	13	9	33.3	72.7
用药方案							
单药	16	0	5	8	3	31.3	81.3
联合	41	0	14	14	13	34.1	68.3

2.2 不同 Hcy 水平对培美曲塞疗效的影响 Hcy 正常参考范围为<15 μmol/L,根据该标准将 Hcy 分为正常水平、异常水平;比较不同 Hcy 水平与培美曲塞治疗疗效 ORR、DCR,结果显示化疗前血清 Hcy 水平正常者 12 例,异常者 45 例,其 ORR、DCR 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示化疗前血清 Hcy 水平的高低对培美曲塞疗效无明显影响。化疗后血清 Hcy 水平正常者 21 例,异常者 36 例,其 ORR 及 DCR 差异有统计学意义($P<0.05$),治疗后血清 Hcy 水平正常者 DCR 明显高于血清 Hcy 水平异常者,见表 2。

表 2 不同 Hcy 水平对培美曲塞疗效的影响						
Hcy 水平	<i>n</i>	PR(<i>n</i>)	SD(<i>n</i>)	PD(<i>n</i>)	ORR(%)	DCR(%)
化疗前						
正常	12	6	5	1	50.0	91.7
异常	45	13	17	15	28.9	66.7
化疗后						
正常	21	10	9	2	47.6	90.5
异常	36	9	13	14	25.0	61.1

2.3 化疗后 Hcy 水平变化与培美曲塞疗效的相关性 研究对象以化疗前 Hcy 水平为基数,化疗后 Hcy 变化情况作为分组依据,稳定是指化疗后 Hcy 与化疗前比较变化幅度不足 20%,变化超过 20%为升高或降低;分别比较 Hcy 水平变化情况与培美曲塞治疗 ORR、DCR,结果显示化疗后 Hcy 水平较治疗前 Hcy 水平升高、降低或稳定的患者,其 ORR 不同,差异有统计学意义($P_{\text{ORR}}=0.044$, $P_{\text{DCR}}=0.037$),进一步进行两两比较,ORR 升高组与稳定组比较、升高组与降低组比较,以及稳定组和降低组比较, P 值分别为 0.639、0.045 和 0.179;DCR 升高组与稳定组比较、升高组与降低组比较,以及稳定组和降低组比较, P 值分别为 0.137、0.019 和 0.686,说明治疗前后血清 Hcy 水平下降患者 ORR 及 DCR 均明显高于血清 Hcy 水平升高患者,结果见表 3。

表 3 化疗后 Hcy 水平变化与培美曲塞疗效的相关性				
分组	疗效	<i>n</i>	ORR(%)	DCR(%)
升高(<i>n</i> =15)	PR	2	13.3	46.7
	SD	5		
	PD	8		
稳定(<i>n</i> =13)	PR	3	23.1	76.9
	SD	7		
	PD	3		
降低(<i>n</i> =29)	PR	14	48.3	82.8
	SD	10		
	PD	5		

3 讨 论

肺癌是目前全球发病率、病死率最高的恶性肿瘤之一^[5],肺腺癌约占肺癌的 40%,大多数的肺腺癌在确诊时已属进展期,失去手术及多学科综合治疗的机会。化疗是目前治疗进展期肺腺癌的主要方法之一,2014 版非小细胞肺癌 NCCN 临床实践指南指出,对于非鳞状细胞癌,培美曲塞联合顺铂显示出更好的疗效且毒性更低。如何简单、科学地监测肿瘤化疗效果及肿瘤活动状态一直是肿瘤临床研究的重要内容,目前对于实体肿瘤疗效评价仍然是以影像学为基础的评价,但是对于中央型肺癌所致的肺不张、空洞性病变、淋巴管浸润及肺部弥漫性微小转移等情况,以影像学为基础的评价手段则受到了挑战。本研究的目的是探索血清生化指标在肺腺癌化疗疗效预测中的作用,首先根据性别、年龄、吸烟史、临床分期(ⅢB、Ⅳ期)及用药方案(单药、联合)等方面对研究对象进行分层分析,比较各临床因素是否影响培美曲塞疗效(ORR、DCR),结果显示差异无统计学意义($P>0.05$),明确了这些因素对培美曲塞治疗

疗效 ORR 和 DCR 不具有显著影响。

培美曲塞是抗叶酸代谢类抗肿瘤药物,通过抑制叶酸代谢过程中所需的 3 个关键酶[胸苷酸合成酶(TS)、二氢叶酸还原酶(DHFR)、甘氨酸酰胺核糖核糖酸甲酰基转移酶(GARFT)],多条途径抑制 DNA 和 RNA 的合成,从而抑制细胞增殖来抑制肿瘤生长^[6-7];Hcy 是与半胱氨酸(Cys)同系的含硫氨基酸,在体内经甲硫氨酸合酶催化成甲硫氨酸(Met),该反应需要维生素 B12 和甲酰基四氢叶酸的参与,现有研究已证实 Hcy 升高是肿瘤发生的一个危险因素,它和叶酸缺乏、氧化应激、DNA 甲基化异常等多种因素有关^[8-9]。本研究发现肺腺癌患者化疗前血清 Hcy 水平存在普遍异常(异常率 78.9%,45/57),那么 Hcy 水平是否影响培美曲塞疗效?本研究分别分析了化疗前、化疗 2 个周期后不同 Hcy 水平与培美曲塞疗效的关系,结果发现治疗前 Hcy 水平对化疗疗效的影响并不显著,但是化疗后血清 Hcy 水平正常的患者 DCR 高于化疗后血清 Hcy 水平异常的患者($P<0.05$),提示化疗后 Hcy 水平的变化可以用来预测培美曲塞对肺腺癌化疗的疗效。化疗后血清 Hcy 水平正常的患者 ORR 也高于化疗后血清 Hcy 水平异常的患者,但差异无统计学意义($P>0.05$),本组拟扩大样本量再次验证。

进一步对化疗后 Hcy 水平变化对培美曲塞疗效的影响进行分析,以化疗前自身 Hcy 水平为基数,化疗后上下变化幅度为依据分组,以变化 20%作为临界点基于以下 2 个目的:(1)最大化排除仪器检测误差;(2)最大化排除 Hcy 水平自身正常波动。结果显示化疗后 Hcy 水平降低患者 ORR 及 DCR 均明显高于血清 Hcy 水平升高患者,Hcy 在体内是必需氨基酸蛋氨酸的正常中间代谢产物,其代谢受亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)、甲硫氨酸合酶(MTR)、甲硫氨酸合酶还原酶(MTRR)、叶酸、维生素 B12 等的催化和调节,叶酸及相关维生素缺乏及 Hcy 代谢途径酶的抑制均可能导致患者体内 Hcy 水平升高,故 Hcy 水平与叶酸、维生素 B12 等之间存在一定的负性关联^[10-12]。叶酸是人体必需的一种水溶性 B 族维生素,它参与人体嘌呤和胸腺嘧啶的合成,是人体代谢必需的原料,培美曲塞的作用机制就是抑制叶酸代谢过程中所需的关键酶,从而抑制 DNA 和 RNA 的合成,抑制细胞增殖来抑制肿瘤生长^[13-14]。理论上分析培美曲塞疗效与 Hcy 水平应该是负性关联,实验结果验证了此推论,培美曲塞在化疗过程中抑制叶酸代谢的同时,体外给予了叶酸及维生素 B12 补充以减少药物毒性,这是否对 Hcy 水平产生影响?二者之间有怎样一个动态平衡?这其中确切的关联途径非常复杂,有待于进一步开展相关的基础实验研究予以分析。

目前对于晚期肿瘤患者的治疗主要是以延长患者的生存期和提高患者的生活质量为目的,肿瘤和患者机体之间的平衡是追求的目标,化疗过程中及时评价疗效的价值在于医务工作者可以及时区分化疗不敏感的患者,及时调整化疗方案,以期延长生存期,肺腺癌患者采用培美曲塞化疗过程中监测血清 Hcy 水平的变化,可以预测疗效、观察患者病情动态变化,有助于判断预后及指导临床治疗。

参考文献

[1] Park S, Park TS, Choi CM, et al. Survival benefit of pemetrexed in lung adenocarcinoma patients with anaplastic lymphoma kinase gene rearrangements [J]. Clin Lung

Cancer, 2015, 16(5):83-89.

- [2] 李军, 杨梅, 黄锦蓉. 血清 HCY, CYFRA21-1 和 CEA 在晚期 NSCLC 患者化疗疗效评估中的临床应用[J]. 现代检验医学杂志, 2014, 29(1):147-149.
- [3] 高海翟. 血清叶酸、维生素 B12 及同型半胱氨酸水平与乳腺癌的相关性研究[D]. 长春: 吉林大学, 2015.
- [4] 高翠红, 赵玉萍. Hcy、FA、VitB12 及 CA15-3 联合检测在乳腺癌患者中的应用价值[J]. 中国免疫学杂志, 2014(10):1408-1409.
- [5] Siegel R, Ward E, Brawley O, et al. Cancer statistics, 2011 [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(4):212-236.
- [6] Zhou CZ, Qin YY, Xie ZH, et al. Efficacy of third-line pemetrexed monotherapy versus pemetrexed combination with bevacizumab in patients with advanced EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma[J]. Chin J Cancer Res, 2014, 26(6):705-710.
- [7] Woo HI, Kim JA, Jung HA, et al. Correlation of genetic polymorphisms with clinical outcomes in pemetrexed-treated advanced lung adenocarcinoma patients[J]. Pharmacogenomics, 2015, 16(4):383-391.
- [8] Ozkan Y, Yardim-Akaydin S, Firat HA, et al. Usefulness of homocysteine as a cancer marker: Total thiol compounds and folate levels in untreated lung cancer patients [J]. Anticancer Res, 2007, 27(2):1185-1189.
- [9] Cui LH, Yu Z, Zhang TT, et al. Influence of polymorphisms in MTHFR 677 C→T, TYMS 3R→2R and MTR 2756 A→G on NSCLC risk and response to platinum-based chemotherapy in advanced NSCLC[J]. Pharmacogenomics, 2011, 12(6):797-808.
- [10] Singh N, Maturu VN, Behera D. Total plasma homocysteine level assessment and timing of folate/B12 supplementation prior to initiation of pemetrexed-based chemotherapy for nonsquamous Non-small cell lung cancer patients: an irrelevant investigation, an unnecessary delay, or both? [J]. Oncologist, 2015, 20(7):e21.
- [11] Kohaar I, Kumar J, Thakur N, et al. Homocysteine levels are associated with cervical cancer independent of methylene tetrahydrofolate reductase gene (MTHFR) polymorphisms in Indian population. [J]. Biomarkers, 2010, 15(1):61-8.
- [12] 魏凯, 黄毅超. 血浆同型半胱氨酸、叶酸和维生素 B12 水平与非小细胞肺癌的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(6):699.
- [13] 张茹霞, 蔡东焱, 洪婷婷, 等. 小分子酪氨酸激酶抑制剂和培美曲塞二钠互为二三线治疗晚期肺腺癌的临床研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2012, 34(2):147-151.
- [14] Stoffregen CC, Odin EA, Carlsson GU, et al. Reduced folate and serum vitamin metabolites in patients with rectal carcinoma: an open-label feasibility study of pemetrexed with folic acid and vitamin B12 supplementation[J]. Anticancer Drugs, 2016, 27(5):439-446.