

• 论 著 •

# EGFR-TKI 联合化疗对晚期非小细胞肺癌患者血清 IGF-1 和 AGR2 水平的影响

岳红红, 赵亮, 姜威<sup>△</sup>  
(中国武警总医院, 北京 100039)

**摘要:**目的 观察表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)联合化疗对非小细胞肺癌(NSCLC)患者化疗前后血清胰岛素样生长因子 1(IGF-1)和前梯度蛋白 2(AGR2)水平变化的影响,探讨 IGF-1 和 AGR2 能否作为评估 NSCLC 化疗疗效及预后的指标。方法 选取 68 例晚期 NSCLC 患者给予 EGFR-TKI 联合化疗为试验组,并以 30 例健康人群为健康对照组,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)分别测定化疗前、化疗 3 周后血清 IGF-1、AGR2 水平。采用 Kaplan-Meier 法分析血清 IGF-1、AGR2 水平变化对预后的影响。结果 (1)EGFR-TKI 联合化疗疾病控制率(DCR)为 52.9%;(2)试验组治疗前血清 IGF-1 水平为(329.35±88.13)μg/L,明显高于健康对照组的(146.36±41.27)μg/L( $P<0.01$ ),试验组治疗前血清 AGR2 水平为(16.72±6.23)ng/mL,高于健康对照组的(4.38±2.17)ng/mL( $P<0.01$ );治疗后血清 IGF-1 为(211.53±52.31)μg/L、AGR2 水平为(9.72±3.56)ng/mL,均比治疗前明显降低(均  $P<0.01$ );NSCLC 患者血清 IGF-1 与 AGR2 水平呈正相关( $r=0.489, P<0.01$ );(3)治疗有效组患者血清 IGF-1 水平为(128.62±48.24)μg/L、AGR2 水平为(7.22±4.27)ng/mL,分别较治疗前 IGF-1 [(334.23±82.11)μg/L]、AGR2 [(18.43±6.17)ng/mL]明显下降(均  $P<0.01$ )。Kaplan-Meier 分析显示,治疗后血清 IGF-1、AGR2 水平的高低对预后有明显影响。结论 IGF-1、AGR2 水平在评估 EGFR-TKI 联合化疗对晚期 NSCLC 的疗效及预后有着潜在的临床价值。

**关键词:**非小细胞肺癌; 胰岛素样生长因子; 前梯度蛋白 2; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.23.014

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)23-3277-03

## Effect of EGFR-TKI combined with chemotherapy on serum IGF-1 and AGR2 levels in patients with advanced non-small cell lung cancer

YUE Honghong, ZHAO Liang, JIANG Wei<sup>△</sup>

(General hospital of Chinese People's Army Police Force, Beijing 100039, China)

**Abstract: Objective** To observe the effect of EGFR-TKI combined with chemotherapy on the changes of serum insulin-like growth factor1(IGF-1)and anterior gradient-2(AGR2)levels in the patients with advanced non-small cell lung cancer(NSCLC), and to investigate whether IGF-1 and AGR2 can serve as a potential indicator of the prognosis and efficacy of chemotherapy in NSCLC.

**Methods** Sixty-eight patients with advanced NSCLC were selected as the experimental group treated by EGFR-TKI combined chemotherapy and 30 healthy people served as the healthy control group. (treatment group). The levels of serum IGF-1 and AGR2 before chemotherapy and at 3 weeks after chemotherapy were detected by ELISA. The influence of serum IGF-1 and AGR2 levels on the prognosis was analyzed by using Kaplan-Meier method. **Results** (1)The disease control rate(DCR)in the EGFR-TKI combined chemotherapy was 52.9%;(2)the level of serum IGF-1 before treatment in the experimental group was(329.35±88.13)μg/L, which was significantly higher than (146.36±41.27)μg/L in the healthy control group( $P<0.01$ ); the level of serum AGR2 in experimental group was(16.72±6.23)ng/mL, which was significantly higher than(4.38±2.17)ng/mL in the healthy control group( $P<0.01$ ); serum levels of IGF-1 and AGR2 after treatment were(211.53±52.31)μg/L and (9.72±3.56)ng/mL respectively, which were significantly lower than those before treatment( $P<0.01$ ); serum IGF-1 and AGR2 in NSCLC patients were positively correlated( $r=0.489, P<0.01$ );(3)serum levels of IGF-1 and AGR2 after chemotherapy were(128.62±48.24)μg/L and (7.22±4.27)ng/mL respectively, which were obviously lower than(334.23±82.11)μg/L and(18.43±6.17)ng/mL before chemotherapy(all  $P<0.01$ ). The Kaplan-Meier analysis revealed that serum IGF-1 and AGR2 levels in advanced NSCLC had an obvious influence on the prognosis. **Conclusion** Serum IGF-1 and AGR2 levels may have a potential clinical value to assess the therapeutic efficacy of EGFR-TKI combined chemotherapy and prognosis in advanced NSCLC.

**Key words:** Non-small-cell lung cancer; IGF-1; AGR2; prognosis

表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)越来越普遍应用于非小细胞肺癌(NSCLC)治疗中,相当一部分的临床研究显示,EGFR-TKI 联合化疗有着更好的疗效,不良反应更少<sup>[1]</sup>。其中,EGFR 突变与临床疗效有一定的相关性,但由于 EGFR 突变检测较复杂,在临床上难以开展,因此寻找新的替代标志物来评估或预测 EGFR-TKI 联合化疗的疗效及预后的指标显得尤为重要。血清胰岛素样生长因子 1(IGF-1)是

一种多肽类生长因子,具有刺激细胞增殖、促进细胞生长等作用。IGF-1 通过与其受体结合,促进肿瘤细胞的分化、生长<sup>[2]</sup>。前梯度蛋白 2(AGR2)是从乳腺癌细胞系 MCF7 的 cDNA 文库中筛选出非洲爪蟾 xAG2 的同源基因,与肿瘤的发生、发展及预后密切相关<sup>[3]</sup>。多项研究表明,IGF-1 和 AGR2 可作为不同肿瘤包括肺癌、乳腺癌等的生物标志物。目前,有关 EGFR-TKI 联合化疗对晚期 NSCLC 患者血清 IGF-1、AGR2 水平的

影响及预后相关性的研究少见报道。本研究通过观察 EGFR-TKI 联合化疗在晚期 NSCLC 治疗中的疗效以及治疗前后血清 IGF-1、AGR2 水平变化,进一步探讨 IGF-1、AGR2 水平与疗效、预后的相关性,为临床上判断疗效及预后提供一个可靠的指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 1 月至 2015 年 1 月在本院住院治疗的肺癌患者 68 例,均经病理学确诊为 NSCLC,其中男 48 例、女 20 例;≤60 岁 28 例, >60 岁 40 例;年龄 42~77 岁、平均 53.4 岁;腺癌 44 例,鳞癌 24 例;低分化癌 26 例,中分化癌 22 例,高分化癌 20 例;根据 2009 年肺癌 TNM 分期标准,Ⅲ期 37 例,Ⅳ期 31 例。临床上有可测量的病灶,Karnofsky 评分大于 60 分,预计生存期大于 3 个月,血常规、肝肾功能、心电图正常;治疗前 1 个月内未行其他抗肿瘤治疗。健康对照组为同时期健康体检者 30 例,其中男 20 例、女 10 例,年龄 31~75 岁、平均 52.1 岁。两组性别及年龄比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

1.2 方法与疗效评价 所有患者采用 GP 化疗方案:吉西他滨 1 250 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注,第 1、8 天;顺铂 40 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注,第 1~3 天。21 d 为 1 个周期,至少 2 个周期。患者服用盐酸厄洛替尼 150 毫克/次,1 次/天。按世界卫生组织(WHO)实体瘤客观疗效标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD),以(CR+PR+SD)为疾病控制率(DCR)。总生存期(OS)的定义是指从化疗开始至因任何原因引起死亡的时间。末次随访时间 2015 年 12 月 30 日为随访截止日期。

1.3 血清 IGF-1、AGR2 水平检测 所有患者于化疗前及化疗 2 个疗程结束后,以及健康对照者在清晨空腹采集静脉血 5 mL,1 000 r/min 离心 20 min,分装,置于-80 °C 冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 IGF-1、AGR2, IGF-1 ELISA 及 AGR2 ELISA 试剂盒购自北京易科攀博生物有限公司,严格按检测说明书操作。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件进行统计学分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,计数资料以百分率表示,两组间的比较采用  $t$  检验,相关分析采用 Pearson 法,采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,采用 Log-rank 法统计分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效情况 本组 68 例患者中,CR 0 例,PR 26 例,SD 10 例,PD 32 例,DCR 为 52.9%(36/68)。

2.2 两组血清 IGF-1、AGR2 水平 试验组治疗前血清 IGF-1 水平为  $(329.35 \pm 88.13) \mu\text{g/L}$ ,明显高于健康对照组的  $(146.36 \pm 41.27) \mu\text{g/L}$  ( $P < 0.01$ ),试验组治疗前血清 AGR2 水平为  $(16.72 \pm 6.23) \text{ng/mL}$ ,高于健康对照组的  $(4.38 \pm 2.17) \text{ng/mL}$  ( $P < 0.01$ );治疗后血清 IGF-1 为  $(211.53 \pm 52.31) \mu\text{g/L}$ 、AGR2 水平为  $(9.72 \pm 3.56) \text{ng/mL}$ ,均比治疗前明显降低(均  $P < 0.01$ )。

2.3 治疗有效及无效组患者化疗前后 IGF-1、AGR2 水平 治疗有效组患者血清 IGF-1 水平为  $(128.62 \pm 48.24) \mu\text{g/L}$  较治疗前为  $(334.23 \pm 82.11) \mu\text{g/L}$  明显下降( $P < 0.01$ )。而治疗无效组患者血清 IGF-1 水平为  $(304.46 \pm 78.52) \mu\text{g/L}$ ,较治疗前的  $(323.13 \pm 73.56) \mu\text{g/L}$  略有下降,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗有效组患者血清 AGR2 水平为  $(7.22 \pm 4.27) \text{ng/mL}$ ,较治疗前的  $(18.43 \pm 6.17) \text{ng/mL}$  明显下降,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。而治疗无效组患者血清 AGR2 水平为  $(12.69 \pm 3.56) \text{ng/mL}$ ,低于治疗前的  $(15.36 \pm 2.78) \text{ng/mL}$ ,

但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2.4 血清 IGF-1、AGR2 水平对生存时间的影响 根据治疗前后血清 IGF-1、AGR2 检测结果,计算出血清 IGF-1、AGR2 水平中位值(IGF-1 = 113.74  $\mu\text{g/L}$ 、AGR2 = 6.28  $\text{ng/mL}$ ),以中位值为界,划分为高值和低值,经 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,发现,血清 IGF-1、AGR2 水平高于中位值,其生存率较低,表明治疗后血清 IGF-1、AGR2 水平的高低对预后有明显影响( $P < 0.01$ )。见图 1、2。

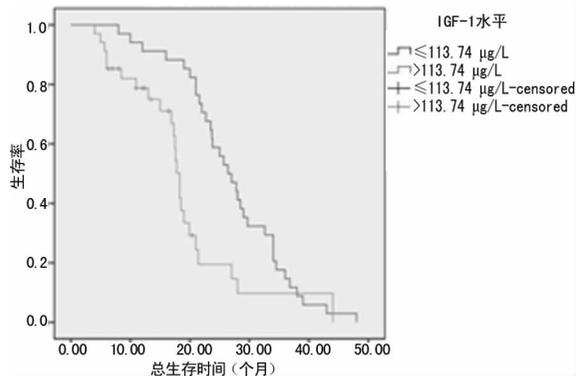


图 1 血清 IGF-1 水平对生存时间的影响

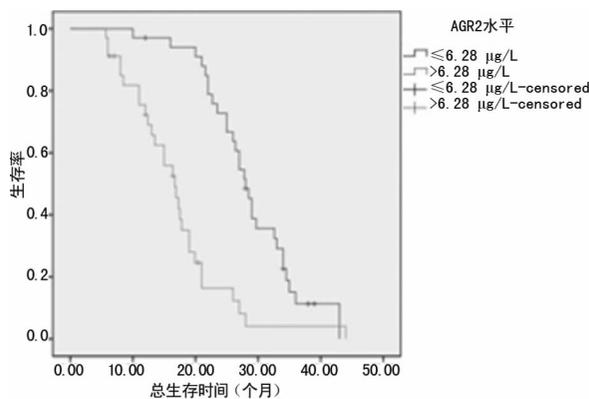


图 2 血清 AGR2 水平对生存时间的影响

2.5 血清 IGF-1 与 AGR2 水平的相关分析 晚期 NSCLC 患者血清 IGF-1 与 AGR2 水平呈正相关( $r = 0.489, P < 0.01$ )。见图 3。

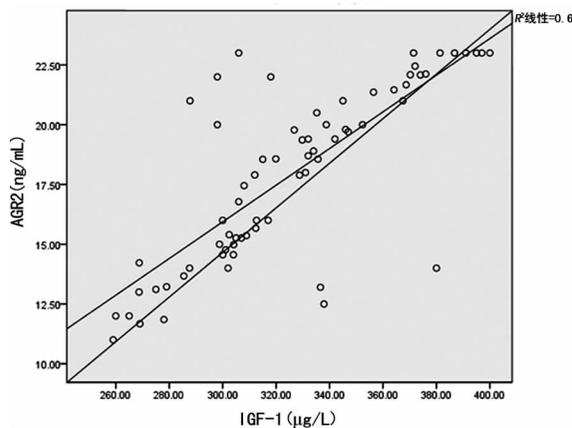


图 3 IGF-1 与 AGR2 相关的关系

3 讨论

有研究报道,EGFR-TKI 联合化疗能有效提高 NSCLC 患者的临床获益率,延长无进展生存时间<sup>[4]</sup>。本研究中,晚期 NSCLC 患者予以 EGFR-TKI 联合化疗,其 DCR 为 52.9%,表

明采用 EGFR-TKI 联合化疗有效提高了患者的疗效,却并不能使晚期 NSCLC 患者完全缓解,只能部分有效缓解疾病的发展。这其中大部分患者并未从中受益。有研究表明,采用 EGFR-TKI 治疗,EGFR 突变阳性患者临床疗效好于 EGFR 突变阴性患者<sup>[5]</sup>。但是,EGFR 突变检测受到很多因素的制约,如实验室技术、价格等,在临床实践中无法广泛地开展。因此,需要一个新的替代指标来预测或评估 EGFR-TKI 治疗或化疗的疗效以及预后。

IGF-1 是主要由肝脏分泌的一种生长因子及促有丝分裂原。在多种肿瘤中呈高表达,与肿瘤病情进展、化疗药物的抵抗以及不良预后相关<sup>[6]</sup>。张曦等<sup>[7]</sup>利用 RNA 干扰(RNAi)介导胰岛素样生长因子 1 受体(IGF-1R)基因沉默,可逆转 NSCLC 细胞 PC-9/ZD 发生上皮-间质转化。汤敏等<sup>[8]</sup>研究发现,NSCLC 患者血清 IGF-1 水平明显高于健康人,NSCLC 危险程度随着 IGF-1 水平升高而增加,对于 NSCLC 的辅助诊断和生物学行为预测重要的价值。马望等<sup>[9]</sup>研究报道,在 NSCLC 患者中,化疗有效组血清 IGF-1 明显下降,表明 IGF-1 与 NSCLC 疾病进展密切相关,有可能成为预测化疗疗效的指标。本研究结果显示,NSCLC 患者 IGF-1 水平明显高于健康对照组,予以联合化疗后,IGF-1 水平明显下降,而化疗无效组无明显下降,与前述报道结果一致。进一步对 NSCLC 患者生存时间曲线分析发现,予以 EGFR-TKI 联合化疗后,血清 IGF-1 水平越高,总生存时间越短,其原因可能与血清 IGF-1 高表达与肿瘤的侵袭、远处转移等恶性生物学行为有关。

AGR2 与肿瘤的发生、发展密切相关。采用 RNAi 技术特异性地剔除 AGR2 基因可明显减少肺癌细胞的转移<sup>[10]</sup>。Chung 等<sup>[11]</sup>研究发现,在 I 期肺癌患者中,血清 AGR2 水平高于平均值。Alavi 等<sup>[12]</sup>研究发现,几乎所有的 NSCLC 患者均有 AGR2 表达,并且 AGR2 水平与年轻患者总生存期有关。本研究结果显示,NSCLC 患者治疗前 AGR2 水平明显高于健康对照组,这与上述的研究结果相一致,其原因可能是由于肿瘤细胞过度分泌 AGR2 释放入血所致。Narumi 等<sup>[13]</sup>研究发现,AGR2 可作为反映肺腺癌患者 EGFR 基因突变的辅助标志物,也是肺腺癌细胞 EGFR-TKI 治疗敏感性潜在的标志物。在肺癌细胞系 NCI-H460 中,AGR2 水平降低破坏了 EGFR 介导的信号转导途径<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,予以 EGFR-TKI 联合化疗后,血清 AGR2 水平明显降低。此外,治疗有效组血清 AGR2 水平明显下降,而无效组则下降不明显,表明血清 AGR2 水平可能与体内肿瘤负荷有关,可作为判断疗效的参考指标。通过生存时间曲线分析发现,予以 EGFR-TKI 联合化疗后,血清 AGR2 水平越高,生存时间越短。推测,AGR2 水平越高,恶性程度越高,更快地出现肿瘤转移,从而导致患者更差的预后,生存期缩短。剔除 AGR2 基因,可减少 IGF-1 诱导的乳腺癌细胞增殖、转移和细胞周期进程<sup>[15]</sup>。AGR2 是 IGF-1 参与肿瘤进展的关键调控者。本研究中通过相关分析发现,NSCLC 患者血清 IGF-1 与 AGR2 水平呈正相关,表明 IGF-1 与 AGR2 共同参与了肺癌的进展。

综上所述,晚期 NSCLC 患者给予 EGFR-TKI 联合化疗后,血清 IGF-1 与 AGR2 水平与临床疗效及预后有着密切的关系,在评估 EGFR-TKI 联合化疗对晚期 NSCLC 的疗效及预后有着潜在的临床价值。本研究不足之处在于单中心、样本量偏少,还需要多中心、大样本量的研究来证实两者在 NSCLC 的疗效及预后判断方面的价值。此外,如何有效降低肺癌血清中 IGF-1、AGR2 水平,以及如何阻断两者之间的协同作用通路,有可能成为提高肺癌疗效的重要途径之一。

## 参考文献

- [1] 寻琛,王琳,边劲. EGFR-TKI 与化疗药物在晚期非小细胞肺癌中最佳联合方式的探讨[J]. 临床肿瘤学杂志, 2012,17(12):1141-1146.
- [2] 杜立平. 非小细胞肺癌患者检测血清 CA21-1、IGF-1 表达对术后疗效的评估[J]. 临床肺科杂志, 2015, 20(10): 1784-1786.
- [3] 魏龙刚,邓鸣涛,赵一楠,等. AGR2:一个新的癌症诊断标记[J]. 中国细胞生物学学报, 2013,35(12):1-9.
- [4] 李佳旻,洪群英,张新,等. 化疗序贯 EGFR-TKI 治疗晚期非小细胞肺癌 EGFR-TKI 获得性耐药患者的效果及安全性[J]. 中华医学杂志, 2014,94(30):2342-2345.
- [5] 王芬,王洁,白桦,等. 晚期非小细胞肺癌 EGFR 蛋白磷酸化、基因突变与 EGFR-TKI 疗效相关性的研究[J]. 中国癌症杂志, 2014,24(9):657-668.
- [6] Wei YH, Tang HX, Liao YD, et al. Effects of insulin-like growth factor 1 receptor and its inhibitor AG1024 on the progress of lung cancer[J]. J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci, 2015,35(6):834-841.
- [7] 张曦,张为民,陈蓓. RNAi 介导 IGF-1R 基因沉默对非小细胞肺癌 PC-9/ZD 细胞株 EMT 的影响[J]. 山东医药, 2014,54(23):1-5.
- [8] 汤敏,潘泓,黄耀元,等. IGF-1、IGFBP-4 和 PAPP-A 在非小细胞肺癌患者血清的浓度及其临床意义[J]. 中国癌症杂志, 2015,25(6):439-445.
- [9] 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):663-665.
- [10] Hu R, Huffman KE, Chu M, et al. Quantitative Secretomic Analysis Identifies Extracellular Protein Factors That Modulate the Metastatic Phenotype of Non-Small Cell Lung Cancer[J]. J Proteome Res, 2016,15(2):477-486.
- [11] Chung K, Nishiyama N, Yamano S, et al. Serum AGR2 as an early diagnostic and postoperative prognostic biomarker of human lung adenocarcinoma[J]. Cancer Biomark, 2011,10(2):101-107.
- [12] Alavi M, Mah V, Maresh EL, et al. High expression of AGR2 in lung cancer is predictive of poor survival[J]. BMC Cancer, 2015,6(15):655.
- [13] Narumi S, Miki Y, Hata S, et al. Anterior gradient 2 is correlated with EGFR mutation in lung adenocarcinoma tissues[J]. Int J Biol Markers, 2015,30(2):234-242.
- [14] Dong A, Wodziak D, Lowe AW. Epidermal growth factor receptor(EGFR) signaling requires a specific endoplasmic reticulum thioredoxin for the post-translational control of receptor presentation to the cell surface[J]. J Biol Chem, 2015,290(13):8016-8027.
- [15] Li Z, Wu Z, Chen H, et al. Induction of anterior gradient 2 (AGR2) plays a key role in insulin-like growth factor-1 (IGF-1)-induced breast cancer cell proliferation and migration[J]. Med Oncol, 2015,32(6):577.