

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.04.010

二甲双胍联合吉非替尼治疗非小细胞肺癌临床评价*

陈民彪, 蔡仁中, 黄修明, 陈献珊

(海南省人民医院胸外科, 海南 海口 570311)

摘要:目的 探讨二甲双胍联合吉非替尼治疗非小细胞肺癌的临床疗效。方法 选取医院 2016 年 7 月至 2018 年 7 月收治的非小细胞肺癌患者 154 例, 采用双色球法随机分为对照组和联合组, 各 77 例。两组患者均予吉非替尼片口服, 联合组患者加服盐酸二甲双胍片。两组均治疗 8 周。结果 联合组总有效率为 96.10%, 显著高于对照组的 80.52% ($P < 0.05$); 治疗后, 联合组患者的鳞状细胞癌抗原、细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1、基质金属蛋白酶-9 水平均显著低于对照组, 组织蛋白酶抑制剂-1 水平显著高于对照组 ($P < 0.05$); 联合组与对照组患者随访 1 年内的生存率相当 (89.61% 比 84.42%, $P > 0.05$), 联合组患者的中位生存期显著长于对照组 ($P < 0.05$); 两组患者的腹泻、皮疹、肝功能损害、肾功能损害等不良反应发生率相当 ($P > 0.05$)。结论 二甲双胍联合吉非替尼治疗非小细胞肺癌效果显著, 可明显降低患者血清肿瘤标志物及间质细胞相关蛋白表达水平, 并能提高生存质量。

关键词: 二甲双胍; 吉非替尼; 非小细胞肺癌; 间质细胞相关蛋白; 肿瘤标志物; 预后; 临床疗效

中图分类号: R969.4; R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2021)04-0038-03

Clinical Evaluation of Metformin Combined with Gefitinib in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer

CHEN Minbiao, CAI Renzhong, HUANG Xiuming, CHEN Xianshan

(Department of Thoracic Surgery, Hainan General Hospital, Haikou, Hainan, China 570311)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of metformin combined with gefitinib in the treatment of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Totally 154 patients with NSCLC admitted to our hospital from July 2016 to July 2018 were selected and randomly divided into the control group and the combined group according to the double-color ball method, 77 cases in each group. The patients in the two groups took Gefitinib Tablets orally, on this basis, the patients in the combined group took Metformin Hydrochloride Tablets orally. Both groups were treated for eight weeks. **Results** The total effective rate of the combined group was 96.10%, which was significantly higher than 80.52% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of squamous cell carcinoma antigen (SCCA), human cyto-keratin 19 fragment antigen 21-1 (CYFRA21-1) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in the combined group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), while the level of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) in the combined group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The 1-year survival rate of the combined group was similar to that of the control group (89.61% vs. 84.42%, $P > 0.05$). The median survival time of the combined group was significantly longer than that of the control group ($P < 0.05$). The incidence of diarrhea, rash, liver function damage, renal function damage and other adverse reactions in the two groups was similar ($P > 0.05$). **Conclusion** Metformin combined with gefitinib is effective in the treatment of NSCLC, it can significantly reduce the expression levels of serum tumor markers and interstitial cell-related proteins, and improve the quality of life.

Key words: metformin; gefitinib; non-small cell lung cancer; interstitial cell-related protein; tumor markers; prognosis; clinical efficacy

非小细胞肺癌为常见肺癌类型, 包括鳞癌、腺癌、大细胞癌, 严重者会损害呼吸系统、循环系统, 甚至出现转移等, 危及生命^[1-2]。第 1 代可逆性表皮生长因子受体 (EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂——吉非替尼治疗肺癌疗效确切, 但 20%~30% 的肺癌患者用药后易出现耐药, 影响疗效^[3]。有研究显示, 降糖药二甲双胍有潜在的抑制肿瘤细胞增殖的作用, 且能改善化学治疗药物及小分子靶向抗癌药物的敏感性^[4]。为此, 本研究中探讨了二甲双胍联合吉非替尼治疗非小细胞肺癌的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准: 经组织学或细胞学确诊, 且基因检测 EGFR 阳性; 生命体征稳定, 预计生存期超过 6 个月; 临床资料完整, 能坚持完成本次研究。本研究经医院医学伦理委员会批准, 患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准: 沟通困难 (盲、聋、哑、智力障碍、精神障碍等); 严重的心、肝、肾等疾病; 对本研究拟用药物有严

*基金项目: 海南省卫生计生行业科研项目 [18A200050]。

第一作者: 陈民彪, 男, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向为肺癌、食管癌的治疗, (电子信箱) m13045459448_7@163.com。

表1 两组患者一般资料比较($n=77$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups($n=77$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	肺癌类型[例(%)]			TNM分期[例(%)]		
			腺癌	鳞癌	大细胞癌	Ⅲa期	Ⅲb期	Ⅳ期
对照组	41/36	60.38 ± 7.27	72(93.51)	3(3.90)	2(2.60)	13(16.88)	29(37.66)	35(45.45)
联合组	42/35	60.51 ± 7.33	70(90.91)	4(5.19)	3(3.90)	13(16.88)	28(36.36)	36(46.75)
χ^2/t 值	0.026	0.111		0.371			0.032	
P 值	0.872	0.912		0.831			0.984	

重过敏史。

病例选择与分组:选取医院2016年7月至2018年7月收治的非小细胞肺癌患者154例,采用双色球法随机分为对照组和联合组,各77例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

两组患者均予吉非替尼片(齐鲁制药<海南>有限公司,国药准字H20163465,生产批号DC1BB058,规格为每片0.25g)口服,每次1片,每日1次。联合组患者加服盐酸二甲双胍片(湖南湘雅制药有限公司,国药准字H43020884,生产批号1606106,规格为每片0.25g),每次1片,每日3次。两组患者均治疗8周。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:抽取患者治疗前后的空腹静脉血,3000r/min离心5min,取上清液,采用化学发光法检测鳞状细胞癌抗原(SCCA)和细胞角蛋白19片段抗原21-1(CYFRA21-1)水平;采用免疫放射分析法检测基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和组织蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)水平。

疗效判定^[5]:治疗后,病灶消失且未出现新病灶,血清肿瘤标志物水平恢复正常值超过4周,为完全缓解(CR);治疗后,最大病灶直径缩小 $\geq 30\%$,血清肿瘤标志物水平显著好转且持续4周以上,为部分缓解(PR);治疗后,最大病灶直径缩小 $< 30\%$ 或增加 $\leq 20\%$,为疾病稳定(SD);治疗后,最大病灶直径增加 $> 20\%$,为疾病进展(PD)。总有效=CR+PR+SD。

安全性与预后:观察患者治疗过程中皮疹、腹泻、肝肾功能损害等不良反应发生情况,以及治疗后1年内的生存状况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。利用GraphPad Prism软件绘制生存曲线;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。随访1年内,联合组与对照组生存率相当(89.61%比84.42%, $\chi^2=0.919$, $P=0.338$);联合组患者的中位生存期显著长于对照组($P < 0.05$)。

3 讨论

肺癌是死亡率最高的恶性肿瘤,以非小细胞肺癌多见(约占80%)^[6-7]。非小细胞肺癌的癌细胞分裂增殖较慢,扩散转移相对较晚^[8]。目前,临床治疗Ⅲa期、Ⅲb期、

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=77$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%), $n=77$]

组别	CR	PR	SD	PD	总有效
对照组	12(15.58)	28(36.36)	22(28.57)	15(19.48)	62(80.52)
联合组	28(36.36)	32(41.56)	14(18.18)	3(3.90)	74(96.10)
χ^2 值					9.059
P 值					0.003

表3 两组患者血清肿瘤标志物水平比较($\bar{X} \pm s$, $n=77$)

Tab. 3 Comparison of serum tumor markers levels between the two groups($\bar{X} \pm s$, $n=77$)

组别	SCCA(ng/L)		CYFRA21-1(μ g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	5.92 ± 0.60	3.75 ± 0.40*	18.52 ± 1.85	8.15 ± 0.82*
联合组	5.95 ± 0.62	2.81 ± 0.33*	18.61 ± 1.86	5.31 ± 0.57*
t 值	0.305	15.907	0.301	24.955
P 值	0.761	0.000	0.764	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$, as well as Tab. 4.

表4 两组患者间质细胞相关蛋白表达水平比较($\bar{X} \pm s$, pg/mL, $n=77$)

Tab. 4 Comparison of the expression levels of interstitial cell-associated proteins between the two groups($\bar{X} \pm s$, pg/mL, $n=77$)

组别	MMP-9		TIMP-1	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	319.27 ± 31.93	293.52 ± 29.35*	972.35 ± 63.51	1005.36 ± 71.58*
联合组	320.46 ± 31.93	235.18 ± 23.52*	972.15 ± 62.55	1050.55 ± 85.62*
t 值	0.231	13.611	0.020	3.553
P 值	0.817	0.000	0.984	0.001

表 5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n=77]

Tab. 5 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups[case(%), n=77]

组别	腹泻	皮疹	肝功能损害	肾功能损害
对照组	13(16.88)	14(18.18)	9(11.69)	8(10.39)
联合组	12(15.58)	13(20.78)	8(10.39)	9(11.69)
χ^2 值	0.048	0.045	0.065	0.065
P 值	0.827	0.832	0.798	0.798

IV期非小细胞肺癌的方法为化学治疗。吉非替尼可抑制肿瘤细胞的生长、转移和血管生成,并促进肿瘤细胞的凋亡,被广泛应用于局部晚期或转移性非小细胞肺癌的治疗^[9-10]。有研究显示,非小细胞肺癌患者应用吉非替尼治疗易产生耐药性,影响疗效^[11]。而二甲双胍在体外试验中被发现能有效抑制肿瘤细胞的生长和增殖^[12]。

本研究结果显示,联合组的总有效率显著高于对照组。分析原因,二甲双胍能逆转白细胞介素 6 通路的激活,协同增加对吉非替尼有耐药性的肿瘤细胞的杀伤作用,从而提高疗效,且二甲双胍本身对肿瘤细胞有抑制作用,故两药联用疗效较佳。

恶性肿瘤细胞能加速细胞角蛋白 19 降解,升高肿瘤标志物 CYFRA21-1 水平,反映机体上皮细胞的分化程度^[13]。SCCA 为糖蛋白,与恶性肿瘤的发展及分化密切相关^[14]。治疗后,两组患者的 SCCA 和 CYFRA21-1 水平均显著下降,且联合组降幅明显大于对照组,充分说明二甲双胍联合吉非替尼能进一步降低非小细胞癌患者的血清肿瘤标志物水平。

另外,MMP-9 为人体内降解细胞外基质的主要酶,能促进肿瘤细胞新生血管的生成^[15]。TIMP-1 能特异性抑制 MMP-9 的表达^[16]。两组患者治疗后,MMP-9 水平显著下降,TIMP-1 水平显著上升,且联合组变化幅度明显大于对照组,表明二甲双胍联合吉非替尼能进一步改善非小细胞癌患者的间质细胞相关蛋白表达水平。

两组患者随访 1 年内的生存率相当,但联合组患者的中位生存期显著长于对照组。这是由于联合治疗可显著提高疗效,明显降低血清肿瘤标志物水平及间质细胞相关蛋白表达水平,从而延长了患者的中位生存期。两组患者的不良反应发生率相当,说明联合治疗不会明显增加不良反应。

综上所述,二甲双胍联合吉非替尼治疗非小细胞肺癌疗效显著,可明显降低患者的血清肿瘤标志物水平及

间质细胞相关蛋白表达水平,并提高生存质量。

参考文献

- [1] 何 兰,黄燕琪,马泽兰,等. CT 影像组学在非小细胞肺癌临床分期中的价值[J]. 中华放射学杂志,2017,51(12):906-911.
- [2] 凌止鸿,李月明,陈 晶,等. 非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体突变对靶向治疗的疗效影响及生存分析[J]. 实用癌症杂志,2017,32(2):207-209.
- [3] 罗家友,张丽娟,李晓勇,等. 吉非替尼获得性耐药非小细胞肺癌肝细胞生长因子与血管内皮生长因子 C 的表达及意义[J]. 中国慢性病预防与控制,2018,26(6):447-450.
- [4] 胡 晨,李 力,卢从华,等. 二甲双胍对生物电场下肺癌 H1975 细胞增殖和定向迁移的影响[J]. 第三军医大学学报,2019,41(6):521-528.
- [5] 白日兰,崔久宽. 实体肿瘤免疫相关疗效评价标准的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2018,25(7):663-668.
- [6] 蔡 萍,姜亚莉,顾平荣,等. 恩度治疗非小细胞肺癌 30 例临床疗效及安全性观察[J]. 中国药业,2015,24(8):64-66.
- [7] 王大权,毕 楠,王绿化. 局部晚期非小细胞肺癌放疗剂量提升研究进展[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2019,28(10):788-791.
- [8] 何艳玲,涂红缨. miRNA 与非小细胞肺癌诊治相关性的研究进展[J]. 山东医药,2017,57(4):110-112.
- [9] 牟鸿浩,青 云,费 琪,等. 吉非替尼进展后再治疗在 EGFR 罕见突变非小细胞肺癌中的临床研究[J]. 重庆医学,2017,46(15):2072-2074.
- [10] 罗家友,张丽娟,李晓勇,等. 吉非替尼获得性耐药非小细胞肺癌肝细胞生长因子与血管内皮生长因子 C 的表达及意义[J]. 中国慢性病预防与控制,2018,26(6):447-450.
- [11] 高园园,康小红,王 颖,等. 微 RNA-221 诱导 PC-9 肺癌细胞对吉非替尼的耐药机制[J]. 中华医学杂志,2018,98(42):3447-3452.
- [12] 彭 佳,袁 媛,潘跃银,等. Osimertinib 联合二甲双胍对非小细胞肺癌 PC9/GR 细胞的协同效应[J]. 安徽医科大学学报,2017,52(7):957-962.
- [13] 谢占强,程可洛,余丽双,等. 吉非替尼靶向治疗非小细胞肺癌前后血清肿瘤标志物的改变及临床意义[J]. 中国医师杂志,2018,20(6):889-892.
- [14] 汤山松. 血清 CYFRA21-1 和 CEA 联合检测诊断非小细胞肺癌的临床研究[J]. 热带医学杂志,2017,17(12):1626-1628.
- [15] 于永涛,佟 倜. 克唑替尼对晚期非小细胞肺癌患者外周血清基质金属蛋白酶 9 的影响[J]. 中国药业,2018,27(6):75-77.
- [16] 王国华,刘凤玲,张振山,等. 参一胶囊联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察与血清 MMP-9 及 TIMP-1 变化[J]. 现代肿瘤医学,2017,25(6):896-901.

(收稿日期:2019-12-30;修回日期:2020-07-22)

稿件查询专线 (023)86592565 外联发行 (023)86592257(传真)