

一个重要因素。

参考文献

- [1] 贲志飞,陈韵雯,俞虎,等.超声造影评级联合血同型半胱氨酸对动脉硬化型缺血性脑卒中发生的相关研究[J].中华医学超声杂志(电子版),2016,13(4):266-270.
- [2] 李海华,张丽伟.高同型半胱氨酸血症与缺血性脑卒中相关性的研究进展[J].重庆医学,2012,41(5):500-502.
- [3] Keshteli AH, Baracos VE, Madsen KL. Hyperhomocysteinemia as a potential contributor of colorectal cancer development in inflammatory bowel diseases: A review[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(4):1081-1090.
- [4] Casella G, Bassotti G, Villanacci V, et al. Is hyperhomocysteinemia relevant in patients with celiac disease? [J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(24):2941-2944.
- [5] 任应鹏,张欣,阮荣华,等.缺血性脑卒中患者幽门螺杆菌感染与同型半胱氨酸关系探讨[J].中华医院感染学杂志,2012,22(10):2073-2075.
- [6] 谭新睿,金鑫,姜红,等.2型糖尿病患者血同型半胱氨酸与缺血性脑卒中关系的病例对照研究[J].西安交通大学学报(医学版),2013,34(2):202-204.
- [7] 谭莹,何国厚,王磊,等.缺血性脑卒中患者颈动脉斑块性质与同型半胱氨酸、血脂水平的相关性分析[J].卒中与神经疾病,2013,20(2):99-100.
- [8] 王俊军,俞春娟,丁奇龙,等.血浆同型半胱氨酸及亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与缺血性脑卒中的相关性研究[J].实用临床医药杂志,2013,17(3):25-27.
- [9] 王年臻,余丹.同型半胱氨酸及其代谢酶基因多态性与缺血性脑卒中的相关性研究进展[J].中华临床医师杂志(电子版),2016(1):105-109.
- [10] 王玮瑶,孙文萍,于洪泉,等.缺血性脑卒中患者血清中同型半胱氨酸化蛋白质抗体及危险因素分析[J].中风与神经疾病杂志,2015,32(11):1013-1015.
- [11] 钟莉.血清同型半胱氨酸水平与进展性缺血性脑卒中的相关性分析[J].中国医药指南,2012,10(12):151-152.
- [12] 周荣佼,王金燕,孙健.老年缺血性脑卒中患者颈动脉斑块性质与血脂、细胞纤维结合蛋白和同型半胱氨酸水平的关系[J].郑州大学学报(医学版),2014,49(6):876-878.

(收稿日期:2017-04-03 修回日期:2017-07-23)

• 临床研究 •

HIF-1 α 、VEGF 与晚期非小细胞肺癌化疗疗效及病理参数的相关性分析*

张秀亮¹,李金华²,咸利军³,刘刚⁴

(1. 山东省平邑县人民医院肿瘤科,山东临沂 273300;2. 山东省泗水县人民医院骨科,山东济宁 273200;
3. 山东省平邑县人民医院急诊科,山东临沂 273300;4. 山东省平邑县人民医院肿瘤科,山东临沂 2737300)

摘要:目的 探究缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、血管内皮生长因子(VEGF)与晚期非小细胞肺癌化疗疗效及病理参数的相关性。方法 选取 2015 年 1—12 月收治的晚期非小细胞肺癌患者 110 例,以铂类为基础联合第 3 代化疗药物进行治疗,采用酶联免疫吸附试验检测患者治疗前后血清 HIF-1 α 和 VEGF 水平,分析其与化疗疗效、病理参数的相关性。结果 化疗 2 个疗程后,部分缓解患者(PR)30 例,稳定患者(SD)45 例,进展患者(PD)35 例,总有效率为 27.3%,临床受益率为 68.2%。PR 患者血清 HIF-1 α 、VEGF 水平与治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。SD 与 PD 患者血清 HIF-1 α 水平与治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$);但血清 VEGF 水平明显高于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$)。患者血清 HIF-1 α 、VEGF 水平与性别、年龄、病理类型、临床分期、近期疗效、是否伴转移性胸腔积液均无明显相关性($P>0.05$)。结论 血清 VEGF 可能与晚期非小细胞肺癌化疗疗效有相关性,在晚期非小细胞肺癌化疗疗效评估方面具有临床价值。

关键词:非小细胞肺癌; 晚期; 缺氧诱导因子- α ; 血管内皮生长因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.22.042

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)22-3183-03

肺癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一,非小细胞肺癌占肺癌总数的 80% 以上,超过 70% 的非小细胞肺癌患者在确诊时已经处于晚期^[1]。目前大量的循证医学研究表明,化疗虽然能够一定程度上延长患者的生存期,但临床有效率仅在 20%~30%^[2-3]。随着研究的深入,血管内皮生长因子(VEGF)被证实与多种恶性肿瘤的发生发展密切相关^[4],缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)则是肿瘤细胞处于缺氧状态时大量分泌的一种异源二聚转录因子,与 VEGF 一样受到 HIF-1 的调控^[5]。大量研究表明 HIF-1 α 、VEGF 与恶性肿瘤发生、转移、血管形成等有所相关^[6-7],但目前关于 HIF-1 α 、VEGF 与非小细胞肺癌化疗疗效相关性的研究报道较少。本文采用酶联免疫吸附试验对 HIF-1 α 、VEGF 表达与晚期非小细胞肺癌化疗

疗效及病理参数的相关性进行研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1—12 月平邑县人民医院收治的 110 例晚期非小细胞肺癌患者作为研究对象,其中男 78 例,女 32 例,年龄 48~79 岁,平均(68.5±7.4)岁。纳入标准:病理检验确诊为Ⅲ~Ⅳ 期且不能手术;初次确诊并治疗;PS 评分小于 2 分;肝肾功能正常。排除标准:合并低氧性疾病如慢性阻塞性肺疾病、肺心病、哮喘、呼吸衰竭等;合并其他严重并发症;未完成化疗或中途死亡。所有患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

* 基金项目:山东省临沂市 2014 年度科学发展计划卫生专项项目(201413081)。

1.2.1 治疗方法 采用以铂类为基础联合第 3 代化疗药物进行治疗,其中 64 例患者采用吉西他滨(1.0 g/m²,第 1、8 天各 1 次)联合顺铂(25 mg/m²,第 1~3 天,每天 1 次)治疗,46 例患者采用多烯紫杉醇(75 mg/m²,第 1 天 1 次)联合顺铂(25 mg/m²,第 1~3 天,每天 1 次)治疗。21 d 为 1 疗程,均连续治疗 2 个疗程。

1.2.2 检测方法 于化疗开始前和第 2 个化疗周期结束后采集患者空腹静脉血 5 mL,4 ℃ 下 5 000 r/min 离心 10 min,取血清保存于-80 ℃ 待用。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 HIF-1 α 、VEGF 水平,所有检测试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司,试验严格按照说明书进行。

1.3 疗效评价方法 参照实体瘤疗效评价标准(RECIST)^[8]进行评价,疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定或无变化(SD)、进展(PD)。总有效率(RR)=(CR+PR)/(CR+PR+SD+PD)×100%。临床受益率(CBR)=(CR+PR+SD)/(CR+PR+SD+PD)×100%。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 进行统计学处理;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间对比采用 *t* 检验;计数资料以频数或百分率表示,组间对比采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床疗效分析 治疗 2 个疗程后,PR 患者 30 例,SD 患者 45 例,PD 患者 35 例,RR 为 27.3%,CBR 为 68.2%。

2.2 治疗前后血清 HIF-1 α 、VEGF 水平比较 患者经治疗后,血清 HIF-1 α 、VEGF 水平均出现不同程度上升。PR 患者血清 HIF-1 α 、VEGF 水平与治疗前比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。SD 与 PD 患者血清 HIF-1 α 水平与治疗前比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);但血清 VEGF 水平明显高于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 治疗前后血清 HIF-1 α 、VEGF 水平比较($\bar{x} \pm s$)

检测指标	疗效	n	治疗前		治疗后	
HIF-1 α (ng/mL)	PR	30	1.3±0.6		1.4±0.4	
	SD+PD	80	1.6±0.7		1.8±6.0	
VEGF(pg/mL)	PR	30	517.6±162.9		574.1±188.4	
	SD+PD	80	563.9±174.1		755.3±233.7*	

注:与治疗前相比,* $P < 0.05$ 。

2.3 血清 HIF-1 α 、VEGF 与病理参数相关性分析 血清 HIF-1 α 、VEGF 水平与性别、年龄、病理类型、临床分期、近期疗效、是否伴转移性胸腔积液均无明显相关($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 血清 HIF-1 α 、VEGF 与病理参数相关性分析

项目	HIF-1 α		VEGF	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
性别	0.137	0.636	0.142	0.325
年龄	0.223	0.137	0.173	0.329
病理类型	0.019	0.062	0.214	0.075
临床分期	0.206	0.144	0.177	0.205
近期疗效	0.237	0.192	0.214	0.094
是否伴转移性胸腔积液	0.221	0.325	0.095	0.077

3 讨 论

HIF-1 α 介导的低氧应激反应增强会使肿瘤血管形成增多,导致肿瘤具有高度的转移性和侵袭性,并对放化疗耐受^[9]。缺氧条件下的肿瘤细胞通过 HIF 通路实现对铂类药物的耐

药,血清 HIF-1 α 的高表达意味着化疗疗效的下降。目前关于晚期非小细胞肺癌患者血清 HIF-1 α 、VEGF 水平与化疗疗效相关性的研究较少,且存在争议。有研究表明,化疗前血清 VEGF 水平能够在一定程度上预测化疗疗效,其水平增高可能与化疗耐药有关^[10];但也有研究表示血清 VEGF 与化疗疗效并无相关性^[11]。本研究结果显示:PR 患者血清 HIF-1 α 、VEGF 水平与治疗前相比无明显差异($P > 0.05$);SD 与 PD 患者血清 HIF-1 α 水平与治疗前相比无明显差异($P > 0.05$),但血清 VEGF 水平与治疗前相比显著增加($P < 0.05$);患者血清 HIF-1 α 、VEGF 水平与性别、年龄、病理类型、临床分期、近期疗效、是否伴转移性胸腔积液均无明显相关($P > 0.05$)。这表明血清 HIF-1 α 水平的改变并不足以体现化疗疗效的预测价值,但血清 VEGF 的表达则能够一定程度上判断晚期非小细胞肺癌患者的化疗疗效。本研究结果与上述研究不一致的原因主要是:(1)尽管大多数研究都是以铂类为基础的化疗方案,但仍存在药理学之间的差异,对血清 VEGF 水平的影响程度存在差异;(2)尽管本研究结果显示不同病理类型患者血清 VEGF 水平对比并无明显差异,但仍可能是导致肿瘤组织耐药的重要原因;(3)研究中对患者病情分组方案不同,其研究结果也会有差异。

血清 VEGF 表达水平的变化是肿瘤防治的研究重点。有研究显示非小细胞肺癌患者治疗前与治疗后血清 VEGF 水平均未出现明显变化^[12];也有研究显示化疗后非小细胞肺癌进展患者血清 VEGF 下降水平明显低于非进展患者^[13];还有研究显示晚期非小细胞肺癌患者在介入治疗或化疗后血清 HIF-1 α 、VEGF 水平均明显上升^[14]。本研究结果显示,无论化疗疗效如何,患者血清 HIF-1 α 、VEGF 水平均有上升趋势,但 PR 患者表现并不明显,而 SD 与 PD 患者血清 VEGF 水平上升明显。出现这种现象的主要原因是:(1)化疗导致肿瘤细胞发生不同程度的凋亡、坏死,肿瘤细胞中大量的 HIF-1 α 、VEGF 进入血液,导致血清 HIF-1 α 、VEGF 水平升高;(2)化疗抑制了 HIF-1 α 的表达和 VEGF 的转录激活,化疗有效患者血清 HIF-1 α 、VEGF 表达受到抑制,因此出现与化疗无效患者的差异性;(3)除缺氧因素诱导外,其他因素如病毒感染、抑癌基因丧失等也可能影响 HIF-1 α 的稳定性^[15]。

综上所述,血清 VEGF 可能与晚期非小细胞肺癌化疗疗效相关,在晚期非小细胞肺癌化疗疗效评估中具有一定的临床价值。

参 考 文 献

- [1] Ruiz-Caja KA, Chirino YI. Current FDA-approved treatments for non-small cell lung cancer and potential biomarkers for its detection[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 90(6):24-37.
- [2] Su Q, Sun YP, Liu YH, et al. Prognostic factors in older patients with advanced non-small cell lung cancer in China [J]. Tumori, 2014, 100(1):69-74.
- [3] Remon J, Besse B, Soria JC. Successes and failures: what did we learn from recent first-line treatment immunotherapy trials in non-small cell lung cancer? [J]. BMC Med, 2017, 15(1):55.
- [4] Adams JM, Difazio LT, Rolandelli RH, et al. HIF-1: a key mediator in hypoxia[J]. Acta Physiol Hung, 2009, 96(1):19-28.
- [5] 赵航, 刘东屏. HIF-1 α 与实体性肿瘤发生及临床关系的

- 研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(9): 2134-2137.
- [6] Shingyoji M, Ando S, Nishimura H, et al. VEGF in patients with non-small cell lung cancer during combination chemotherapy of carboplatin and paclitaxel[J]. Anticancer Res, 2009, 29(7): 2635-2639.
- [7] Liu K, Min XL, Peng J, et al. The changes of HIF-1 α and VEGF expression after TACE in patients with hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Med Res, 2016, 8(4): 297-302.
- [8] Mihaylova Zh, Ludovini V, Gregorg V, et al. Serum level changes of matrix metalloproteinases 2 and 9, vascular endothelial growth factor and epidermal growth factor receptor during platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer patients[J]. J BUON, 2007, 12(1): 105-111.
- [9] Song XR, Liu XX, Chi WL, et al. Hypoxia-induced resistance to cisplatin and doxorubicin in non-small cell lung cancer is inhibited by silencing of HIF-1 alpha gene[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2006, 58(6): 776-784.
- [10] Roskoski RJ. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor inhibitors in the treatment of renal cell carcinomas[J]. Pharmacol Res, 2017, 120(3): 116-132.
- [11] 邓华君, 袁雅冬. 以 HIF-1 α 为靶点的抗肿瘤药物研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2013, 33(14): 1104-1109.
- [12] Skouras VS, Maragkos C, Grapsa D, et al. Targeting neovasculature with multitargeted antiangiogenesis tyrosine kinase Inhibitors in non-small cell lung cancer[J]. Bio-Drugs, 2016, 30(5): 421-439.
- [13] Laack E, Scheffler A, Burkholder I, et al. Pretreatment vascular endothelial growth factor (VEGF) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) serum levels in patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. Lung Cancer, 2005, 50(1): 51-58.
- [14] 周蕾, 沈伟生, 曹向明. 非小细胞肺癌患者化疗前后血清肿瘤标志 HIF-1 α , VEGF 的变化及相关性研究[J]. 成都医学院学报, 2014, 9(2): 139-142.
- [15] An SJ, Huang YS, Chen ZH, et al. Posttreatment plasma VEGF levels May be associated with the overall survival of patients with advanced non-small cell lung cancer treated with bevacizumab plus chemotherapy[J]. Medical Oncology, 2012, 29(2): 627-632.

(收稿日期: 2017-04-19 修回日期: 2017-07-21)

• 临床研究 •

554 例抗磷脂抗体阳性病例的临床分析

王斌, 黄劲, 唐宁[△], 张碧玉, 李琴

(华中科技大学同济医学院附属同济医院检验科, 湖北武汉 430030)

摘要:目的 探讨抗磷脂抗体(APA)阳性患者的临床与实验室特征。方法 选取 2015 年 7 月至 2016 年 9 月该院就诊并进行 APA 检测的 2 382 例患者作为研究对象, 其中 APA 阴性患者 1 828 例(APA 阴性组), 至少 1 项 APA 阳性(ACA 为中高滴度阳性)患者 554 例(APA 阳性组)。APA 阳性组中最终仅 42 例被确诊为抗磷脂综合征患者(APS 患者)。采用稀释蛇毒时间(DRVVT)法和硅土凝固时间(SCT)法进行检测狼疮抗凝物(LAC), 同时采用酶联免疫吸附试验检测抗 β 2 糖蛋白 I 抗体($\alpha\beta$ 2GPI)和抗心磷脂抗体(ACA)。结果 APA 阳性组 LAC、 $\alpha\beta$ 2GPI、ACA 阳性率分别为 52.3%、58.3%、17.0%; APA 阳性组性别比及血栓形成和病态妊娠发生率明显高于 APA 阴性组, 差异有统计学意义($P < 0.01$); APS 患者中血栓形成和病态妊娠的发生率分别为 73.8%、26.2%, LAC、 $\alpha\beta$ 2GPI、ACA 阳性率分别为 95.2%、76.2%、42.9%, DRVVT 法、SCT 法及两者联合检测 LAC 的阳性率分别为 4.8%、11.9% 和 78.6%。结论 抗磷脂抗体阳性是血栓形成和病态妊娠发生的危险因素, APS 血栓事件以动脉血栓为主, LAC 检测对 APS 的诊断灵敏度高。

关键词:抗磷脂抗体; 抗磷脂综合征; 血栓形成

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.22.043

文献标识码:A

文章编号: 1673-4130(2017)22-3185-03

抗磷脂抗体(APA)是一组自身免疫性抗体, 具有识别并与磷脂或磷脂结合蛋白(如血小板和内皮细胞膜上磷脂结合蛋白)相结合的能力, 主要由狼疮抗凝物(LAC)、抗 β 2 糖蛋白 I 抗体($\alpha\beta$ 2GPI)和抗心磷脂抗体(ACA)组成^[1-2]。抗磷脂综合征(APS)是一种非炎症性自身免疫性疾病, 临幊上主要表现为反复发生动静脉血栓和病态妊娠, 其患者血液中持续存在 APA^[3]。目前国内越来越多的医学实验室开展了 APA 相关检测, 但在有关 APS 的临幊报告中, 对 APS 的实验室诊断方法和标准没有完全符合 2006 年国际血栓与止血协会发布的 APS 指南 Sydney 修正标准^[4]。这既可能导致误诊, 也限制了对中国人群 APS 相关临幊特征的分析。本实验室近年来建立

了完善的、符合指南要求的 APA 检测方法, 现对收集到的 APA 阳性病例进行总结分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 7 月至 2016 年 9 月本院就诊并进行 APA 检测的 2 382 例患者作为研究对象, 其中 APA 阴性患者 1 828 例(APA 阴性组), 至少 1 项 APA 阳性(ACA 为中高滴度阳性)患者 554 例(APA 阳性组)。APA 阳性组中仅 151 例在 12 周后进行了复查, 依据标准^[4], 42 例确诊为 APS 患者。

1.2 仪器与试剂 采用美国 Instrumentation Laboratory 公司的 ACL TOP700 全自动血凝仪和配套试剂检测 LAC, 采用德