

NSCLC 相关的恶性胸腔积液中 VEGF 表达及 临床意义研究进展

陈 瑶¹, 卢宏达^{*2}

(1.江汉大学 医学院,湖北 武汉 430056; 2.武汉市中心医院 肿瘤科,湖北 武汉 430014)

摘 要: 恶性胸腔积液 (malignant pleural effusion, MPE) 是指由原发胸膜肿瘤或其他部位的肿瘤转移至胸膜引起的胸腔积液,常常表现为进行性呼吸困难、咳嗽、肺不张、胸痛及发热等不适症状。几乎所有的恶性肿瘤均可出现 MPE。在临床上,肺癌所引起 MPE 最为常见,约占 1/3。目前 MPE 治疗方法很多,但往往是低效的,仅仅能缓解相关症状。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是肿瘤血管生成的调节因子,通过刺激血管生成,激活宿主血管内皮细胞参与肿瘤生长的整个过程。目前针对 VEGF 的血管靶向药物如恩度、贝伐珠单抗已开发并应用于多种恶性肿瘤的治疗,越来越多临床数据表明,血管靶向药物对 MPE 的治疗是有效且安全的。就 VEGF 在非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 相关性 MPE 中的表达及诊断、病理机制、临床治疗及预后等方面予以综述。

关键词: 血管内皮生长因子;恶性胸腔积液;非小细胞肺癌;诊断;病因;临床治疗

中图分类号: R734.202

文献标志码: A

文章编号: 1673-0143(2018)01-0087-10

DOI: 10.16389/j.cnki.cn42-1737/n.2018.01.017

Research Progress of Expression and Clinical Significance of VEGF in NSCLC Related Malignant Pleural Effusion

CHEN Yao¹, LU Hongda^{*2}

(1.School of Medicine, Jianghan University, Wuhan 430056, Hubei, China;

2.Oncology Department, The Central Hospital of Wuhan, Wuhan 430014, Hubei, China)

Abstract: Malignant pleural effusion (MPE) refers to the pleural effusion caused by primary tumors or metastases tumor from other parts of the body to the pleura. The common clinical symptoms of MPE include progressive dyspnea, cough, atelectasis, chest pain, and fever. It can occur in almost all types of malignant tumors; however, lung cancer is the most common cause of MPE, accounting for about 1/3 of the clinical cases. Although there are many therapeutic approaches currently available for MPE, they are usually inefficient and many can only alleviate the symptoms of the patients. Vascular endothelial growth factor (VEGF) has now been recognized as one of the most important regulatory factors in tumor angiogenesis, participating in the entire process of tumor growth through its function of stimulating tumor angiogenesis, it can activate host vascular endothelial cells, and promote malignant proliferation. The new drugs targeting VEGF, such as Endostar and Bevacizumab, have been developed and applied for the treatment of a variety of tumors. Data of recent clinical studies demonstrate that the medicines targeting VEGF are effective and safe for the clinical treatment of MPE. Therefore, VEGF-targeting represents a

收稿日期: 2017-09-01

作者简介: 陈 瑶(1990—),女,硕士生,研究方向:肿瘤学。

*通讯作者: 卢宏达(1972—),男,主任医师,博士,研究方向:肿瘤中西医结合及肿瘤分子生物学。E-mail:phlonda@163.com

promising strategy for the diagnosis and treatment of MPE. This review briefly summarized recent progress of VEGF on diagnosis, pathogenesis, clinical treatment and prognosis of MPE in patients with non-small cell lung cancer(NSCLC).

Key Words: vascular endothelial growth factor (VEGF); malignant pleural effusion (MPE); non-small cell lung cancer(NSCLC); diagnosis; pathogeny; clinical treatment

近年来,随着大气污染的加重和吸烟的流行,肺癌发病率和病死率在全球范围内迅速增高。在我国众多恶性肿瘤中,肺癌已经成为名副其实的“癌症第一杀手”。根据国家癌症中心公布的 *Cancer Statistics in China, 2015* 显示,在男性肿瘤中,肺癌发病率约占四分之一,居首位^[1]。其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌最为常见的类型,约占所有肺癌的85%^[1]。恶性胸腔积液(malignant pleural effusion, MPE)是晚期NSCLC患者最常见的合并症之一,常常通过胸水细胞学找到恶性细胞被诊断。MPE的诊断往往提示预后极差,严重影响患者生活质量。已有证据显示,肺癌相关性MPE患者生存期最短,卵巢癌最长,无法找到原发灶的MPE患者生存期介于上述两者之间^[2-3]。目前MPE治疗方法有胸腔穿刺引流、胸腔置管引流、胸腔内灌注化疗等,但治疗效果却不尽如人意。因此对于MPE需要更好的治疗方法。

VEGF是一种内皮细胞生长因子,有6个等型,包括VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E和胎盘生长因子(PGF)^[4]。在1939年,IDE等^[5]提出血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)由肿瘤细胞产生。1971年,FOLKMAN^[6]首先提出肿瘤生长的血管依赖性理论,即肿瘤的发生发展不仅与肿瘤细胞本身高度增殖的恶性潜能有关,更是离不开肿瘤周边血管的支持,同时提出抗肿瘤血管生成可能起到抗肿瘤的作用。1983年,SENGER等^[7]发现血管通透性因子(VPF)证实为血管内皮生长因子。1989年,FERRARA等^[8]成功纯化分离VEGF,并确立它在血管生成中的重要作用。1992年,FERRARA等^[9]又发现了第一个VEGF受体。随着肿瘤血管生成研究的不断深入,VEGF被确认为肿瘤血管生成中最重要的调控因子,也是引起血管通透性改变和内皮细胞迁移的重要因子,参与肿瘤生长和转移的整个过程,主要通过激活宿主血管内皮细胞,从而刺激肿瘤血管生成,为肿瘤恶性增殖提供必需的氧和营养物质并为肿瘤转移提供通路^[10]。VEGF水平也被证实与NSCLC相关性MPE患者的预后相关,是调控NSCLC相关性MPE发生、发展的关键介质^[11-12]。NSCLC细胞能够产生VEGF促进胸腔积液的形成、肿瘤的播撒和血管生长素的产生^[13]。因此,VEGF在NSCLC引起的MPE的诊断、治疗及预后等方面具有重大意义。

1 VEGF对MPE的诊断价值

MPE诊断的“金标准”是在胸水细胞沉淀物中找到恶性细胞,或在胸膜活检组织中观察到恶性细胞^[3,14]。目前诊断MPE的方法有影像学、胸水细胞学、胸膜活检术、某些肿瘤标志物、分子生物技术等,见表1。但上述方法的敏感性和特异性有限^[3,15-24]。因此,对于MPE仍需一个敏感度高和特异性强的诊断方法。

分子生物学技术补充了细胞学诊断MPE的不足,比如恶性积液VEGF和endostatin mRNA的表达水平显著高于良性,同时VEGF mRNA的敏感性为82.6%,准确性为84.3%。endostatin mRNA则特异性为100%。TTF-1 mRNA在MPE中检出率为73.2%,敏感度为93%,特异度为100%,精确度为96.6%,在良性中则为0^[19-22]。有研究者提出将VEGF作为诊断MPE的指标。2016年FAFLIORA等^[16]对VEGF作为MPE的诊断标记物做了一项Meta分析,表明MPE患者积液和血清中较高水平的VEGF有显著差异性,是鉴别良恶性胸腔积液一个有意义的生物标志物。同时检测VEGFR能够提高诊断灵敏度^[17]。有研究^[18]显示MPE中VEGF和内皮抑素水平升高能提高与结核性胸腔积液相鉴别的灵敏度、特异性和准确性。联合检测癌胚抗原(CEA)和VEGF对NSCLC相关的MPE的诊断有很大的应用价值,但其研究有一定的

局限性,仍需进一步探索^[24]。

表1 MPE的诊断方法
Tab.1 Diagnostic methods for MPE

方 法	关键点	参考文献
细胞计数	淋巴细胞 超过50%的MPE有淋巴细胞为主的积液。淋巴细胞计数>85%可以提示结核性胸膜炎、淋巴瘤、结节病、慢性类风湿性胸膜炎、黄甲综合征,或乳糜胸膜	19,23
	红细胞 严重的血性积液提示MPE,也可能表明是良性的石棉胸膜炎、心脏损伤综合征、创伤和肺梗死	19,23
	嗜酸性粒细胞 12%~24%的嗜酸性粒细胞性积液(大于10%)可能是恶性肿瘤的病因	19,23
化学分析	蛋白质和乳酸脱氢酶 根据光的标准,大多数MPE有分泌物,3%~10%为渗出液,LDH>1 000 IU/L表明脓胸、风湿性胸膜炎、肺吸虫病	19,23
	葡萄糖 15%~20%的MPE患者水平低于60 mg/dL,也被发现类风湿性胸膜炎、复杂性肺炎旁胸腔积液,结核性胸膜炎、狼疮性胸膜炎、或食管破裂。MPE患者较低的血糖水平提示预后差	19,23
	pH 30%的MPE患者<7.30,在低pH值时,患者往往有低的葡萄糖水平	19,23
	淀粉酶 10%的MPE存在高淀粉酶水平(>100 IU/L),与短期生存有关,一般来说,常规淀粉酶测量是不符合成本效益的,除非在测试前强烈怀疑胰腺疾病或破裂食	19,23
肿瘤标记物	CEA 高水平可排除间皮瘤,敏感性为54%,特异性为94%	17,19,24
	CA153、CA199、CYFRA21-1 CA153、CA199、CYFRA21-1有很高的特异性,但诊断MPE不具敏感性	17,19,24
	VEGF 敏感性为75%,特异性为72%	17,19,24
细胞学与活检	细胞学 一个理想的IHC的组合标记物还没有统一意见,免疫组织化学免疫标记物具有可变灵敏性	19
	活检 细胞学是阴性的,MPE还不能被诊断时,这时胸膜活检是必要的,目前影像引导下的活检穿刺提高了诊断率,可以穿刺小于5 mm的胸膜增厚	19
分子生物学	DNA拷贝数和序列 银染核仁组织蛋白质技术(AgNOR)敏感性为95%。细胞遗传学的特异性不足100%,而且耗费时间长,需要专业的细胞培养技术专长。FISH包括染色体核型分析、基因组杂交(CGH)、CGH阵列等	19,22
	TTF-1 TTF-1 mRNA在恶性胸腔积液检出率为73.2%,在良性中为0。在伴恶性胸腔积液的肿瘤中,TTF-1 mRNA敏感度为93%,特异性为100%,精确度为96.6%	21
	VEGF VEGF和endostatin mRNA在恶性积液比良性中显著高些,VEGF mRNA有82.6%的敏感性和84.3%的准确性,endostatin mRNA则有100%的特异性	21
	miRNA 对恶性胸腔积液的诊断价值还没有确定	19

2 MPE新的病理机制——VEGF

近年来,STATHOPOULOS等^[25]提出了一个如图1所示的MPE病理机制模型,表明MPE是肿瘤细胞和宿主细胞相互作用的结果。多种效应分子无论从宿主细胞或肿瘤细胞均参与MPE的发病机制。一般可分为两类:一类是免疫调节因子,包括白细胞介素-2(IL-2)、肿瘤坏死因子(TNF)和干扰素(INF);另一类是增加血管通透性的有效调节剂,如血管内皮生长因子、基质金属蛋白酶(MMPs)等。在这些效应调节剂中,VEGF在胸腔积液的积聚中起着核心作用,通过使血管通透性增加和诱导血管生成来促进MPE的发生发展。这些相互作用产生的免疫调节因子和诱导血管通透性的因子在MPE的形成中起了重要的作用。免疫调节因子包括白介素-2、肿瘤坏死因子(TNF)、干扰素(INF)等,诱导血管通透性的因子有VEGF、金属基质蛋白酶(MMPs)等,其中VEGF在胸膜腔液体累积中起了中心作用^[26-28]。而针对

VEGF、金属基质蛋白酶(MMPs)为靶点的治疗(血管靶向治疗)可能成为治疗MPE的有效途径。

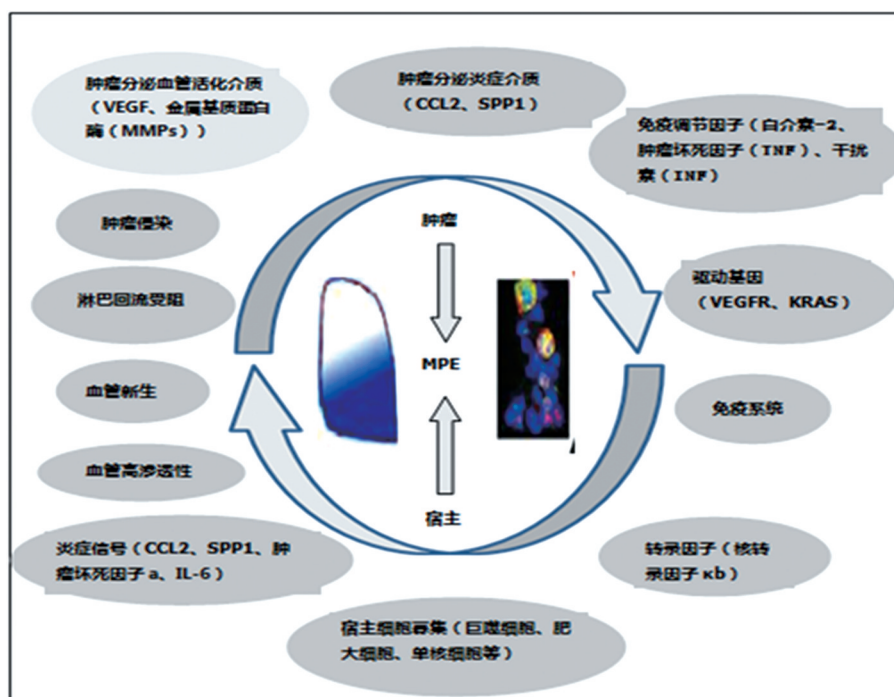


图1 MPE的病理机制

Fig. 1 Pathogenesis of MPE

VEGF是一种高度保守的同源二聚体糖蛋白,分子量从35至44 ku不等,能够促进血管增殖、分化、迁移、存活及芽管形成,引起血管通透性的改变,同时控制血管新生^[8,29-30]。VEGF每个等型可与3个血管内皮生长因子受体(VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3)的特定组合相结合而发挥多种生物学效应^[29,31]。具体来说,受体酪氨酸激酶包括VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3(也分别称为Flt-1、KDR/FLK-1和flt-4)和血管内皮生长因子(VEGF)下游信号转导级联反应的受体介导了VEGF的生物学反应,这些受体和通路在驱动VEGF微阵列中起了中心作用^[31]。VEGFR-2介导了VEGF的大部分血管生成反应,包括通透性增加、迁移、侵袭和血管内皮细胞增殖^[15]。VEGF/VEGFR-2相互作用可激活下游信号通路来调节内皮细胞的增殖,增加血管的通透性,引起局部水肿和炎症反应,从而促进肿瘤血管的渗透和转移^[29,31]。也有很多上游机制引发VEGF在MPE中的表达,如VEGF基因的mRNA的可变剪接至少可产生6个剪接变异体(vegfl21-206),具有不同的生物学效应,从而促进新生血管生成^[32]。

在各种类型的肺癌中,特别是非小细胞肺癌中,VEGF有较高水平的表达^[16-18]。VEGF表达水平受肿瘤局部多种因素的影响,如缺氧、多种生长因子(如表皮生长因子、转化生长因子、胰岛素样生长因子等)、多种激素等^[33-34]。其中,缺氧能使缺氧诱导因子、转录因子等多种因子激活,多方面诱导血管生成^[35]。如VEGF mRNA转录启动后与缺氧诱导结合因子-1/芳基羟核转运蛋白启动子区的复合物结合而使VEGF高表达^[36]。白细胞介素-6(IL-6)可触发VEGF基因转录,而IL-6本身似乎是许多癌细胞中VEGF靶向基因^[37-38],因此,自分泌信号介导的IL-6可进一步促进VEGF在肿瘤中的分泌,尤其是在非小细胞肺癌细胞中^[39]。这也表明许多能诱导IL-6信号转导的刺激最终会触发VEGF水平的升高^[39]。

因此,VEGF主要通过增加血管通透性和促血管生成两个方面来调控MPE的发生与发展,其中血管通透性增加是MPE形成的直接原因,促血管生成是间接原因。

3 VEGF靶向治疗MPE研究进展

MPE有效的治疗仍然是目前临床面临的难题和挑战。何种治疗方式对于何种肿瘤引起恶性胸腔积液最为有效、最合适的给药方法/剂量、给药间隔、疗程、长期效果以及联合给药等均缺乏大样本、随机对照的临床研究。近年来,随着分子靶向药物的研发,特别是抗肿瘤血管生成的靶向药物,如针

对血管生长因子的贝伐珠单抗、针对血管内皮细胞的重组人血管内皮抑素,为 MPE 的治疗提供了新的方向^[40]。

3.1 针对血管内皮细胞的重组人血管内皮抑素

3.1.1 研发背景 1997年, O'REILLY等^[41-42]从小鼠内皮瘤中分离到血管内皮抑素,含有184个氨基酸,分子量为20 ku,对诱导小鼠肿瘤血管生成几乎具有完全抑制作用,显示较强的抗血管活性,且毒副作用轻。国内 XU等^[43]在 Endostatin 的基础上加了9个氨基酸,使其药用性能和疗效得到显著提高,成为国家 I 类新药,从而研究开发了抗肿瘤分子靶向药物重组人血管内皮抑素注射液(Endostar 商品名:恩度)。于2005年9月被 SFDA 批准上市,2006年被《NCCN 非小细胞肺癌临床实践指南(中国版)》收录,与化疗联合用于复发和转移 NSCLC 的治疗^[44],并在临床上得到广泛应用。

3.1.2 恩度的抗血管生成机制 血管内皮抑素可通过多种机制发挥抗肿瘤新生作用:① 特异性地作用于新生血管的内皮细胞并抑制内皮细胞迁移,同时诱导其凋亡而发挥抗血管生成作用,间接导致肿瘤休眠或退缩^[45];② 神经纤毛蛋白-1(Neuropilin-1, NRP-1)与 VEGF 均可促进肿瘤微血管生成,且两者的表达呈正相关;SHICHIRI等^[46]报道血管内皮抑素可下调 VEGF-A、Neuropilin-1 等细胞因子,而这些细胞因子与胃癌的发生发展密切相关。阻碍内皮细胞增生与机制蛋白的相互作用,诱导内皮细胞凋亡,同时还可以减少 Bcl-2、Bcl-x1 抗凋亡蛋白,引起内皮细胞 G1 停滞,抑制内皮细胞增殖;③ 可以与 VEGF、bFGF 等血管生成刺激因子竞争性结合生长因子信号转导系统中的硫酸肝素蛋白聚糖受体,从而抑制血管生成^[47];④ 可特异性识别并结合内皮细胞表面整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 、 $\alpha V \beta 3$ 等,阻止内皮细胞结合细胞外基质发生黏附移行,抑制肿瘤侵袭转移;诱导黏着斑激酶及桩蛋白的酪氨酸磷酸化作用,并且促进黏着斑和肌动蛋白弹性纤维的形成,从而干扰细胞-细胞间黏附,抑制肿瘤细胞的黏附侵袭^[48];⑤ 下调基质金属蛋白 MMP2/9 的表达^[49]。有小鼠模型研究表明,内皮抑素过度表达可下调 VEGF-C 基因,抑制淋巴管生成和肿瘤转移至邻近淋巴结^[50]。因此人重组血管内皮抑素是一个多靶点抗血管生成的药物,具有潜在研究前景。

3.1.3 临床研究进展 自2006年恩度上市以来,国内已有多位学者将恩度应用于腔内注射治疗恶性浆膜腔积液,近年来的临床应用认为,恩度单用或联合化疗药治疗恶性浆膜腔积液是安全有效的^[51-65]。2011-2013年 QIN等^[51]开展的腔内应用恩度和或顺铂治疗恶性胸腹腔积液的多中心、随机对照临床研究初步结论显示:恩度单药治疗恶性胸膜腔积液,安全有效;初治患者恩度组和恩度联合顺铂组的疗效优于顺铂单药组。2015年 HU等^[52]开展了一项重组人血管内皮抑素(恩度)联合顺铂和顺铂单药腔内化疗治疗恶性胸腔积液的临床研究,该研究进一步说明胸腔内注射恩度联合顺铂治疗恶性胸腔积液疗效较好、耐受性佳,能明显改善患者的生活质量。临床上由 NSCLC 引起 MPE 最为常见,有许多学者开始探索恩度对 NSCLC 引起的 MPE 治疗有效率,并有大量临床数据显示,恩度有效改善了 NSCLC 相关性 MPE 患者的生活质量,疗效肯定,不良反应轻微,详见表 2^[56-63]。

尽管恩度对包括 NSCLC 相关性 MPE 在内的肿瘤进展有明显抑制作用,但目前其优化剂量及治疗持续时间颇具争议。在目前临床研究中,恩度均采用 7.5 mg/m^2 ,滴注 $3 \sim 4 \text{ h}$, $1 \sim 14 \text{ d}$ 。试验研究显示:恩度的抗肿瘤作用具有时间依赖性和浓度依赖性,随着用药时间的延长和血药浓度的逐渐提高,抗肿瘤效果也逐渐提高^[64]。KISKER等^[55]的研究发现,给小鼠单侧腹腔注射恩度,2 h 内恩度很快被清除。而通过微型渗透泵持续给药能使血药浓度长时间保持稳定,而且以单次注射剂量的 $1/8$ 就可以获得同样的效果,表明恩度持续给药产生的疗效好于相同剂量的短程静脉给药。因此,持续泵入给药方式为进一步提高恩度的抗肿瘤效果和效价比提供了新的思路。

3.2 针对血管生长因子的贝伐珠单抗

3.2.1 研发背景 2004年贝伐珠单抗(Bevacizumab)在国外获得非小细胞肺癌适应症而上市。2015年 ZHOU等^[65]开展的 BEYOND 研究结果显示了贝伐珠单抗在中国晚期或复发的非鳞癌 NSCLC 患者一线治疗中的地位,且在具有 VEGFR 突变的人群也具有较大的优势。于2015年7月1日贝伐珠单抗被中国 CFDA 批准用于非小细胞肺癌,也成为了世界上最畅销的抗肿瘤药物之一。

3.2.2 贝伐珠单抗的抗血管生成机制 VEGFA 在内皮细胞上的结合位点为 VEGFR1 和 VEGFR2,是两

种受体酪氨酸激酶RTK。其中,VEGFR2在VEGFA介导内皮细胞增殖、血管新生和血管通透性过程中起主要作用。VEGFA与VEGFR2结合能够引起受体二聚化和自磷酸化,激活下游多种信号级联通路^[66]。贝伐珠单抗是一种人源化的抗VEGFA单克隆抗体,通过阻断VEGFA与其受体结合,抑制其信号通路,从而控制胸腔积液的形成^[67-68]。

表2 恩度治疗NSCLC相关性MPE患者的临床疗效
Tab.2 Clinical efficacy of Endostar in treatment of MPE in NSCLC patients

研究者	方法	n	疗效	症状改善	参考文献
秦美林 2016	I组:单用顺铂; II组:顺铂+恩度	42	I组:有效率47.62%; II组:有效率76.19%	生活质量改善I组为47.62%,II组42.86%	56
徐杰,等 2014	I组:恩度+奈达铂; II组:奈达铂	70	I组:有效率74.28%; II组:有效率48.57%	生活质量改善明显,不良反应无明显差异	57
黄莉 2014	I组:顺铂50 mg/m ² ; II组:顺铂50 mg/m ² +恩度	50	I组:有效率48%; II组:有效率78%	生活质量改善明显,不良反应无明显差异	58
杨勇,等 2013	I组:顺铂40 mg/m ² ; II组:顺铂40 mg/m ² +恩度 30 mg	42	I组:有效率42.86%; II组:有效率80.95%	生活质量改善明显,未见明显毒副反应	59
刘维,等 2010	I组:顺铂40 mg/m ² ; II组:恩度60 mg; III组:顺铂40 mg/m ² +恩度 60 mg	96	I组:有效率43.75%; II组:有效率40.63%; III组:有效率78.13%	生活质量改善 I组为40.63%, II组为36.38%; III组为56.25%	60
黄东,2010	I组:顺铂60 mg/m ² ; II组:顺铂60 mg/m ² +恩度 45 mg	36	I组:有效率43.75%; II组:有效率77.8%	生活质量改善明显,未见明显毒副反应	61
涂建仁,等 2014	I组:顺铂40 mg/m ² ; II组:顺铂40 mg/m ² +恩度	90	I组:有效率51.11%; II组:有效率82.22%	生活质量改善明显,未见明显毒副反应	63
李文燕,2011	I组:顺铂60 mg/m ² ; II组:顺铂60 mg/m ² +恩度 45 mg	42	I组:有效率42.86%; II组:有效率为80.95%	生活质量改善I组为52.38%;II组为76.19%	62

3.2.3 临床研究进展 日本一项多中心、单臂、开放性II期前瞻性临床研究探讨了贝伐珠单抗联合紫杉醇/卡铂静脉注射治疗未经化疗的伴有恶性胸腔积液的晚期非鳞NSCLC的疗效^[69],结果显示:伴有恶性胸腔积液的晚期非鳞NSCLC患者接受贝伐珠单抗联合紫杉醇/卡铂治疗2~6个周期后,ORR为60.9%,DCR为87.0%,恶性胸腔积液控制率显著高于单纯化疗组(91.3%和78.3%, $P=0.08$)^[69]。国内LI等^[70]探索了局部使用贝伐珠单抗联合铂类治疗恶性胸腔积液的疗效。研究结果显示:在全身紫杉醇化疗的基础上采用贝伐珠单抗联合顺铂胸腔灌注治疗恶性胸腔积液,有效减少了胸腔积液量,明显减少胸腔灌注次数,提高了患者的生活质量,安全性和耐受性良好。同时国内还有许多研究也证实贝伐珠单抗对治疗NSCLC相关MPE的安全有效性(见表3)^[71-77]。因此,对于恶性胸腔积液的晚期NSCLC,采用贝伐珠单抗联合含铂双药化疗静脉注射,在治疗原发肿瘤的同时,又能有效地控制恶性胸腔积液,值得临床尝试和进一步探索。

表3 贝伐珠单抗治疗 NSCLC 相关性 MPE 患者的临床疗效
Tab.3 Clinical efficacy of Bevacizumab in treatment of MPE in NSCLC patients

研究者	方法	n	疗效	症状改善	参考文献
林风华,等 2016	I组:贝伐单抗+顺铂;II组:单用顺铂	94	I组:70.2%; II组:44.7%	毒副反应轻微,生活质量改善明显	71
迟晶 2016	I组:培美曲塞+卡铂;II组:培美曲塞+卡铂+贝伐单抗	46	I组:65.21%; II组:86.96%	毒副反应轻微,生活质量改善明显	72
陈雷,等	I组:贝伐单抗+顺铂;II组:单用顺铂	54	I组:85.7%; II组:69.2%	毒副反应轻微,生活质量改善明显	73
曲博 2015	I组:贝伐单抗+顺铂;II组:单用顺铂	63	I组:84.3%; II组:61.3%	毒副反应轻微,生活质量改善明显	74
黄彬 2016	I组:贝伐单抗+顺铂;II组:单用顺铂	73	I组:81.08%; II组:58.33%	毒副反应轻微,生活质量改善明显	75
韩娜 2013	I组:贝伐单抗+顺铂/培美曲塞;II组:顺铂/培美曲塞	42	I组:85.0%; II组:68.2%	毒副反应轻微,生活质量改善明显	76
刘华平 2016	I组:贝伐单抗(d1腔内灌注)+顺铂(d1,d3)/培美曲塞(d1);II组:顺铂(d1,d3)/培美曲塞(d1)	84	I组:83.3%; II组:64.29%	生活质量改善明显,未见明显毒副反应。	77

4 VEGF对晚期 NSCLC 恶性胸腔积液预后的影响

NSCLC 导致 MPE 形成的主要病理因素是胸膜肿瘤的侵袭^[16-19]。VEGF 是参与肿瘤侵袭和肿瘤生长全过程的关键因子^[10-13]。研究表明,VEGF 的表达水平也被证实与 NSCLC 相关性 MPE 患者预后相关,VEGF 和内皮抑素在胸腔积液中的水平连同血清中的内皮抑素水平,是晚期 NSCLC 相关性恶性胸腔积液患者潜在的预后参数。重要的是,在一项多元回归分析中显示,胸水中 VEGF 和内皮抑素水平及血清中的内皮抑素水平被认为是 NSCLC 相关性 MPE 患者独立的预后指标^[78],而且 MPE 中较高水平的 VEGF 提示有较高的远处转移风险^[70]。也有研究认为 VEGF 表达与 NSCLC 相关性 MPE 患者的年龄、肿瘤大小、残余瘤多少以及化疗方式无密切关系,与胸水、胸膜及其他部位转移之间有无关系尚无一致观点^[45]。单一的 VEGF 不足以预测 NSCLC 相关性 MPE 患者的预后。这也说明,抗 VEGF 治疗对 NSCLC 相关性 MPE 具有重要的治疗价值,VEGF 水平是晚期 NSCLC 相关性 MPE 患者的预后指标之一^[45]。

5 结语

综上所述,VEGF 在 NSCLC 相关性 MPE 中的表达研究,无论在诊断和临床治疗上都具有重要的意义。随着分子生物学技术的发展,MPE 的诊断在胸腔积液生化分析、细胞病理学和影像检查等的基础上取得了长足的进步,分子生物学技术补充了细胞病理学的不足,提供了更多敏感性高和特异性强的指标。MPE 的发病机制复杂,VEGF 在一定程度上揭示了 MPE 的形成机制,同时为 MPE 的治疗提供了新的靶点。恩度和贝伐珠单抗在中国上市以来,大量研究证实,恩度和贝伐珠单抗等抗血管靶向治疗药物对 NSCLC 伴 MPE 的晚期肿瘤患者,不仅改善了患者的生活质量,而且在一定程度上延长了患者生存期,然而准确判断胸水治疗疗效的标准仍然是面临的重要问题,需要更多的大样本研究来进一步证实。目前,越来越多靶向药物的问世,为晚期肿瘤患者改善生活质量及延长生存期带来新希望。

参考文献(References)

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] PENZ E, WATT K N, HERGOTT C A, et al. Management of malignant pleural effusion: challenges and solutions[J]. *Cancer Manag Res*, 2007, 9: 229-241.
- [3] 施焕中. 规范恶性胸腔积液的诊断与治疗[J]. *中华内科杂志*, 2014, 53(3): 166-167.
- [4] ZACHARY I. Signaling mechanisms mediating vascular protective actions of vascular endothelial growth factor[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2001, 280(6): C1375-1386.
- [5] IDE A G, BAKER N H, WARREN S L. Vascularization of the brown pearce rabbit epithelioma transplant as seen in the transparent ear chamber[J]. *Am J Roentgenol*, 1939, 42: 891-899.
- [6] FOLKMAN J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications[J]. *N Engl J Med*, 1971, 285(21): 1182-1186.
- [7] SENGER D R, GALLI S J, DVORAK A M, et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid[J]. *Science*, 1983, 219: 983-985.
- [8] FERRARA N, HENZEL W J. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular myocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1989, 161: 851-858.
- [9] DE VRIES C, ESCOBEDO J A, UENO H, et al. The fms-like tyrosine kinase, a receptor for vascular endothelial growth factor[J]. *Science*, 1992, 255: 989-991.
- [10] HARMEY J H, BOUCHIER-HAYES D. Vascular endothelial growth factor (VEGF), a survival factor for tumor cells: implications for anti-angiogenic therapy[J]. *Bioessays*, 2002, 24: 280-283.
- [11] BRADSHAW M, MANSFIELD A, PEIKERT T. The role of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis, diagnosis and treatment of malignant pleural effusion[J]. *Curr Oncol Rep*, 2013, 15: 207-216.
- [12] ZANG J, HU Y, XU X, et al. Elevated serum levels of vascular endothelial growth factor predict a poor prognosis of platinum-based chemotherapy in non-small cell lung cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 409-415.
- [13] POPPER H H. Progression and metastasis of lung cancer[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2016, 35: 75-91.
- [14] HU C P. Interpretation of expert consensus 2014 on diagnosis and treatment of malignant pleural effusion[J]. *Chinese Journal of Practical Internal Medicine*, 2015, 3(1): 1-2.
- [15] DVORAK H F. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20: 4368-4380.
- [16] FAFLIORA E, HATZOGLOU C, GOURGOULIANIS K I, et al. Systematic review and meta-analysis of vascular endothelial growth factor as a biomarker for malignant pleural effusions[J]. *Physiol Rep*, 2016, 4: e12978.
- [17] SRIRAM K B, RELAN V, CLARKE B E, et al. Diagnostic molecular biomarkers for malignant pleural effusions[J]. *Future Oncol*, 2011, 7: 737-752.
- [18] GU Y, ZHANG M, LI G H, et al. Diagnostic values of vascular endothelial growth factor and epidermal growth factor receptor for benign and malignant hydrothorax[J]. *Chin Med J*, 2015, 128: 305-309.
- [19] NAM H S. Malignant pleural effusion: medical approaches for diagnosis and management[J]. *Tuberc Respir Dis*, 2014, 76: 211-217.
- [20] CHEN Y, LIANG B, ZHAO Y J, et al. Transcription expression and clinical significance of vascular endothelial growth factor mRNA and endostatin mRNA in pleural effusions of patients with lung cancer[J]. *Diagn Cytopathol*, 2012, 40: 287-291.
- [21] JIANG B, WU G P, ZHAO Y J, et al. Transcription expression and clinical significance of TTF-1 mRNA in pleural effusion of patients with lung cancer[J]. *Diagn Cytopathol*, 2008, 36: 849-854.
- [22] PALAORO L A, BLANCO A M, GAMBONI M, et al. Usefulness of ploidy, agnor and immunocytochemistry for differentiating benign and malignant cells in serous effusions[J]. *Cytopathology*, 2007, 18: 33-39.
- [23] LIGHT R W. Pleural effusions[J]. *Med Clin North Am*, 2011, 95(6): 1055-1070.
- [24] 刘秋芳. VEGF联合CEA应用晚期NSCLC恶性胸腔积液临床价值探讨[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2013, 27(2): 156-159.
- [25] STATHOPOULOS G T, KALOMENIDIS I. Malignant pleural effusion: tumor-host interactions unleashed[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186: 487-492.
- [26] HAMED E A, EL-NOWEIH A M, MOHAMED A Z, et al. Mahmoud A. Vasoactive mediators (VEGF and TNFalpha) in patients with malignant and tuberculous pleural effusions[J]. *Respirology*, 2010, 9(1): 81-86.
- [27] GERBER H P, FERRARA N. Pharmacology and pharmacodynamics of bevacizumab as monotherapy or in combination with cy-

- tototoxic therapy in preclinical studies[J]. *Cancer Res*, 2005, 65: 671-680.
- [28] NUMNUM T M, ROCCONI R P, WHITWORTH J, et al. The use of bevacizumab to palliate symptomatic ascites in patients with refractory ovarian carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 102: 425-428.
- [29] FERRARA N, GERBER H P, LECOUTER J. The biology of VEGF and its receptors[J]. *Nat Med*, 2003, 9: 669-676.
- [30] HICKLIN D J, ELLIS L M. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 1011-1027.
- [31] ZACHARY I. Signaling mechanisms mediating vascular protective actions of vascular endothelial growth factor[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2001, 280: C1375-1386.
- [32] PRITCHARD-JONES R O, DUNN D B, QIU Y, et al. Expression of VEGF (xxx) b, the inhibitory isoforms of VEGF, in malignant melanoma[J]. *Br J Cancer*, 2007, 97: 223-230.
- [33] FERRARA N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress[J]. *Endocr Rev*, 2004, 25: 581-611.
- [34] VOELKEL N F, VANDIVIER R W, TUDER R M. Vascular endothelial growth factor in the lung[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2006, 290(2): L209-221.
- [35] SEMENZA G L. Targeting HIF-1 for cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3: 721-732.
- [36] MAYERHOFER M, VALENT P, SPERR W R, et al. BCR/ABL induces expression of vascular endothelial growth factor and its transcriptional activator, hypoxia inducible factor-1 α , through a pathway involving phosphoinositide 3-kinase and the mammalian target of rapamycin[J]. *Blood*, 2002, 100: 3767-3775.
- [37] LOEFFLER S, FAYARD B, WEIS J, et al. Interleukin-6 induces transcriptional activation of vascular endothelial growth factor (VEGF) in astrocytes in vivo and regulates VEGF promoter activity in glioblastoma cells via direct interaction between STAT3 and Sp1[J]. *Int J Cancer*, 2005, 115: 202-213.
- [38] COHEN T, NAHARI D, CEREM L W, et al. Interleukin 6 induces the expression of vascular endothelial growth factor[J]. *J Biol Chem*, 1996, 271: 736-741.
- [39] WÓJCIK E, JAKUBOWICZ J, SKOTNICKI P, et al. IL-6 and VEGF in small cell lung cancer patients[J]. *Anticancer Res*, 2010, 30: 1773-1778.
- [40] 严俊, 江莺, 许惠利. 恩度治疗恶性胸腔积液的研究进展[J]. *实用癌症杂志*, 2012(5): 538-539.
- [41] O'REILLY M S, BOEHM T, SHING Y, et al. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth[J]. *Cell*, 1997, 88: 277-285.
- [42] HAYES A J, LI L Y, LIPPMAN M E. Antivascular therapy: a new approach to cancer treatment[J]. *BMJ*, 1999, 318: 853-856.
- [43] XU X, MAO W, CHEN Q, et al. Endostar, a modified recombinant human endostatin, suppresses angiogenesis through inhibition of Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *PLoS One*, 2014, 9: e107463.
- [44] RONG B, YANG S, LI W, et al. Systematic review and meta-analysis of Endostar (rh-endostatin) combined with chemotherapy versus chemotherapy alone for treating advanced non-small cell lung cancer[J]. *World J Surg Oncol*, 2012, 10: 170.
- [45] MOHAJERI A, SANAEI S, KIAFAR F, et al. The challenges of recombinant endostatin in clinical application: focus on the different expression systems and molecular bioengineering[J]. *Adv Pharm Bull*, 2017, 7: 21-34.
- [46] SHICHIRI M, HIRATA Y. Antiangiogenesis signals by endostatin[J]. *FASEB J*, 2001, 15: 1044-1053.
- [47] HAJITOU A, GRIGNET C, DEVY L, et al. Antitumoral effect of endostatin and angiostatin is associated with a down-regulation of vascular endothelial growth factor expression in tumor cells[J]. *FASEB J*, 2002, 16: 1802-1804.
- [48] LI D H, LIU Q G, WANG H P, et al. Study on recombinant human endostatin in the treatment of malignant pleural effusion in the elderly[J]. *Shaanxi Med J (China)*, 2015, 44: 1138-1139.
- [49] MURAKAMI A, TABATA C, TABATA R, et al. Clinical role of pleural effusion MMP-3 levels in malignant pleural mesothelioma[J]. *Oncol Lett*, 2012, 3: 581-585.
- [50] MA X, YAO Y, YUAN D, et al. Endostar suppresses angiogenesis and lymphangiogenesis of malignant pleural effusion in mice[J]. *PLoS One*, 2012, 7: e53449.
- [51] QIN S, YANG L, LIANG J, et al. Prospective, randomized, multicenter clinical study of endometrial and cisplatin in the treatment of malignant pleural effusion[J]. *Chin J Clin Oncol*, 2017, 22: 193-202.
- [52] HU X, SHI Y, WANG H, et al. A clinical study on intra-thoracic chemotherapy of recombinant human endostatin combined with cisplatin for malignant pleural effusion[J]. *Clin Med J*, 2015, 3: 23-27.
- [53] WEI H, QIN S, YIN X, et al. Endostar inhibits ascites formation and prolonged survival in mouse models of malignant ascites[J]. *Oncol Lett*, 2015, 9: 2694-2700.

- [54] 秦叔逵,刘秀峰,王琳,等. 重组人血管内皮抑素与化疗联合治疗肺外晚期恶性肿瘤的临床研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2012, 34(5): 426-428.
- [55] KISKER O, BECKER C M, PROX D, et al. Continuous administration of endostatin by intraperitoneally implanted osmotic pump improves the efficacy and potency of therapy in a mouse xenograft tumor model[J]. *Cancer Res*, 2011, 61: 7669-7674.
- [56] 秦美林. 顺铂联合恩度胸腔灌注治疗晚期非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床观察[J]. 中国实用医药, 2016, 11(26): 228-229.
- [57] 徐杰,徐大亮,李绪斌,等. 重组人血管内皮抑素联合化疗治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的疗效观察[J]. 中国临床肿瘤学, 2014, 41(24): 1573-1576.
- [58] 黄莉. 恩度联合顺铂治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床观察[J]. 吉林医学, 2014, 35(19): 4308-4309.
- [59] 杨勇,林润英,曹官铭. 恩度联合顺铂治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液近远期疗效[J]. 中国药业, 2013, 22(19): 21-22.
- [60] 刘维,哈敏文,殷南昌,等. 恩度联合顺铂胸腔内注射治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液临床研究[J]. 山东医药, 2010, 50(8): 79-80.
- [61] 黄东. 恩度联合顺铂胸腔内灌注治疗恶性胸腔积液疗效观察[J]. 实用临床医药杂志, 2010, 14(13): 63-64.
- [62] 李文燕. 恩度胸腔内灌注治疗恶性胸腔积液疗效观察[J]. 医药论坛杂志, 2011, 32(7): 170-171.
- [63] 涂建仁,黄淑娟,王美镗. 重组人血管内皮抑素联合顺铂胸腔内注射治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液临床研究[J]. 实用癌症杂志, 2014, 29(12): 1592-1594.
- [64] YAN J, JIANG Y, XU H. Endu treatment of malignant pleural effusion[J]. *Practical J Cancer*, 2012, 27: 538-539.
- [65] ZHOU C, WU Y L, CHEN G, et al. BEYOND: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase III study of first-line carboplatin/paclitaxel plus Bevacizumab or placebo in Chinese patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33: 2197-2204.
- [66] SHIBUYA M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor (VEGFR) signaling in angiogenesis: a crucial target for anti- and pro-angiogenic therapies[J]. *Genes Cancer*, 2011, 2(12): 1097-1105.
- [67] WU Z, WU Q, SUN D, et al. Progress in response prediction for bevacizumab in anti-tumor therapy[J]. *Prog Modern Biomed*, 2014, 14: 4570-4573.
- [68] GUAN F, LI Z, YUAN S, et al. Current status and clinical application of bevacizumab[J]. *Chinese Scientists*, 2016, 12: 30.
- [69] TAMIYA M, TAMIYA A, YAMADORI T, et al. Phase 2 study of bevacizumab with carboplatin-paclitaxel for non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion[J]. *Med Oncol*, 2013, 30(3): 1-6.
- [70] LI H T, PEI C H, LIAO T L, et al. Pleural fluid osteopontin, vascular endothelial growth factor, and urokinase-type plasminogen activator levels as predictors of pleurodesis outcome and prognosticators in patients with malignant pleural effusion: a prospective cohort study[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1): 1-8.
- [71] 林凤华,苏伟平,金润女. 贝伐单抗联合顺铂治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液临床研究[J]. 临床军医杂志, 2016, 44(7): 698-700.
- [72] 迟晶,白阳,陈虹. 贝伐单抗联合卡铂治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 22(13): 813-816.
- [73] 陈雷,夏书月. 贝伐单抗联合顺铂治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的效果和安全性[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2015, 35(8): 1194-1198.
- [74] 曲博,姜威,周志明. 贝伐单抗联合顺铂治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液临床研究[J]. 中国医科大学学报, 2015, 44(7): 648-652.
- [75] 黄彬. 贝伐单抗和顺铂联合治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的疗效评价[J]. 国际呼吸杂志, 2016, 36(11): 814-817.
- [76] 韩娜,张孟贤,于世英,等. 贝伐单抗联合培美曲塞/顺铂治疗非鳞癌性非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床研究[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2013, 42(5): 588-591.
- [77] 刘华平,龚传平,屈磊,等. 贝伐单抗联合顺铂/培美曲塞治疗 NSCLC 恶性胸腔积液的疗效[J]. 西南国防医药, 2016, 26(12): 1148-1150.
- [78] ZHANG Y, YU L K, LU G J, et al. Prognostic values of VEGF and endostatin with malignant pleural effusions in patients with lung cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15: 8435-8440.

(责任编辑:范建凤)