

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.03.004

❖ 临床研究 ❖

奥希替尼治疗 EGFR 基因突变型 NSCLC 患者对其血管新生及外周血 Hcy 水平的影响

夏莉¹, 姜志霞², 陈茉莉³, 黄祥², 周德伟¹, 胡宗涛²

(中国科学院合肥肿瘤医院, 1. 内科; 2. 肺部肿瘤中心; 3. 肿瘤综合治疗中心, 安徽 合肥 230031)

【摘要】目的: 探讨奥希替尼治疗表皮生长因子受体 (EGFR) 基因突变型非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者对其血管新生及外周血同型半胱氨酸 (Hcy) 水平的影响。**方法:** 选取 104 例 EGFR 基因突变型 NSCLC 患者作为研究对象, 按照不同的治疗方案分为对照组和观察组, 每组各 52 例。对照组进行培美曲塞 + 顺铂化疗; 观察组在对照组基础上予以奥希替尼治疗。比较两组临床疗效、血管新生指标 [血管内皮生长因子 (VEGF)、血管生成素 2 (Ang-2)] 水平、外周血 Hcy 和脑钠肽 (BNP) 水平和心血管相关不良反应发生情况。**结果:** 观察组疾病控制率 (DCR) 高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 VEGF、Ang-2 水平均降低 ($P < 0.05$), 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$); 两组外周血 Hcy、BNP 水平均升高 ($P < 0.05$), 且观察组高于对照组 ($P < 0.05$)。观察组心血管相关不良反应总发生率高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论:** 奥希替尼治疗可以抑制 EGFR 基因突变型 NSCLC 患者血管新生, 提高治疗效果, 但也会引起外周血 Hcy 水平升高, 影响心血管功能。

【关键词】 非小细胞肺癌; 表皮生长因子受体; 奥希替尼; 血管新生; 同型半胱氨酸

【中图分类号】 R734.2 **【文献标志码】** A

Effects of osimertinib on angiogenesis and peripheral blood Hcy levels in patients with EGFR mutant NSCLC

XIA Li¹, LOU Zhi-xia², CHEN Mo-li³, HUANG Xiang², ZHOU De-wei¹, HU Zong-tao²

(1. Department of Internal Medicine; 2. Lung Tumor Center; 3. Tumor Comprehensive Treatment Center, Hefei Cancer Hospital, Chinese Academy of Sciences, Hefei 230031, Anhui, China)

【Abstract】Objective: To explore the effect of osimertinib treatment on angiogenesis and peripheral blood homocysteine (Hcy) levels in patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutant non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** A total of 104 patients with EGFR gene mutant NSCLC were included as study objects, and they were divided into control group and observation group according to different treatment methods, with 52 cases in each group. The control group was treated with pemetrexed + cisplatin chemotherapy, and the observation group was treated with osimertinib on the basis of the control group. The clinical efficacy, angiogenesis indicators [vascular endothelial growth factor (VEGF), angiopoietin-2 (Ang-2)] levels, peripheral blood Hcy and brain natriuretic peptide (BNP) levels, cardiovascular-related adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** The disease control rate (DCR) of the observation group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum VEGF and Ang-2 in the two groups were decreased ($P < 0.05$), and the the observation group were lower than the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of Hcy and BNP in peripheral blood of the two groups increased ($P < 0.05$), and the observation group were higher than the control group ($P < 0.05$). The total incidence of cardiovascular related adverse reactions in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Osimertinib adjuvant therapy can inhibit angiogenesis in patients with EGFR gene mutant NSCLC, improve treatment efficacy, but it can also cause increased Hcy levels in peripheral blood and affect cardiovascular function.

【Key words】 Non-small cell lung cancer; Epidermal growth factor receptor; Osimertinib; Angiogenesis; Homocysteine

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是危害人类健康的主要恶性肿瘤之一, 约占肺癌的 85%^[1-2]。NSCLC 的治疗方法包括手术、放

射疗法、化学药物治疗, 晚期 NSCLC 患者往往无法满足手术指征, 通常采用以铂类药物为基础的化疗方案来延长生命。但调查^[3]显示, 患者治疗后 5 年

基金项目: 安徽省自然科学基金杰青项目 (2108085J42)

作者简介: 夏莉 (1970 -), 女, 副主任医师。E-mail: 18956056755@163.com

通讯作者: 胡宗涛。E-mail: huzongtao@163.com

生存率未超过 30%。随着驱动基因突变的发现, NSCLC 个性化靶向治疗取得了一定成果。对于表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 基因突变型 NSCLC 患者, EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI) 已成为其重要的治疗方法。奥希替尼是 EGFR-TKIs 类第三代药物, 其可阻断 EGFR 活化突变, 有利于延长患者生命周期^[4]。有资料^[5]显示, 对于可以抗肿瘤血管生成的靶向治疗, 其存在脱靶反应, 能够引起血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 抑制, 继而影响心血管功能。目前已有研究探讨奥希替尼对 EGFR 基因突变型 NSCLC 患者的治疗效果, 但关于其对肿瘤血管新生和患者心功能的影响尚不明确。同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 为心血管疾病高危因素, 是反映心血管功能的重要指标^[6-7]。本研究欲探讨奥希替尼治疗对 EGFR 基因突变型 NSCLC 患者血管新生及外周血 Hcy 水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月至 2023 年 3 月中国科学院合肥肿瘤医院收治的 104 例 EGFR 基因突变型 NSCLC 患者为研究对象。纳入标准: (1) 病理检查诊断为

NSCLC, 二代测序 (next-generation sequencing, NGS) 方法行基因检测证实为 EGFR 基因经典突变如 19 delete 突变或 21 L858R 突变, 并且不合并其他基因突变; (2) TNM 分期为 III b 期 ~ IV 期; (3) 无靶向治疗史; (4) 预计生存周期 > 3 个月。排除标准: (1) 继发性肺癌; (2) 血液循环系统存在功能失调; (3) 严重内科疾病; (4) 在研究开始前 1 个月内接受过放疗或化疗; (5) 对化疗产生不良反应或不能耐受; (6) 合并其他恶性肿瘤; (7) 处于孕期或哺乳期的妇女; (8) 患有影响身体代谢或自身免疫系统的疾病。按照不同的治疗方案将研究对象分为对照组和观察组, 每组各 52 例。对照组中, 男性 29 例, 女性 23 例; 年龄 (61.73 ± 7.41) 岁; 病理类型: 鳞状上皮细胞癌 35 例, 腺癌 12 例, 大细胞癌 3 例, 腺鳞癌 2 例; TNM 分期: III b 期 18 例, IV 期 34 例; KPS 评分 (75.53 ± 4.88) 分; EGFR 基因突变类型: 19 外显子 26 例, 21 外显子 26 例。观察组中, 男性 32 例, 女性 20 例; 年龄 (61.28 ± 7.05) 岁; 病理类型: 鳞状上皮细胞癌 31 例, 腺癌 15 例, 大细胞癌 3 例, 腺鳞癌 3 例; TNM 分期: III b 期 15 例, IV 期 37 例; KPS 评分 (76.12 ± 5.04) 分; EGFR 基因突变类型: 19 外显子 23 例, 21 外显子 29 例。两组患者一般资料比较, 均无统计学差异 ($P > 0.05$)。见表 1。本研究符合赫尔辛基宣言要求。

表 1 两组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	男/女 (例)	年龄 (岁)	病理类型 (鳞状上皮细胞癌/ 腺癌/大细胞癌/腺鳞癌, 例)	TNM 分期 (III b 期/IV 期, 例)	KPS 评分 (分)	EGFR 基因突变类型 (19 外显子/21 外显子, 例)
观察组 (n = 52)	32/20	61.28 ± 7.05	31/15/3/3	15/37	76.12 ± 5.04	23/29
对照组 (n = 52)	29/23	61.73 ± 7.41	35/12/3/2	18/34	75.53 ± 4.88	26/26
χ^2/t 值	0.357	0.317	0.776	0.400	0.606	0.347
P 值	0.550	0.752	0.855	0.527	0.546	0.556

1.2 方法

对照组: 予以培美曲塞和顺铂治疗, 两种药物的使用剂量分别为 500、75 mg/m², 执行方式为从第 1 天开始以静脉滴注形式进行, 每 21 d 为 1 个治疗周期, 并确保疗程总计不超过 6 个周期。观察组: 在对照组化疗基础上辅以奥希替尼治疗, 80 mg, 口服, 1 次/d, 治疗 21 d。

1.3 观察指标

分别于治疗前及治疗后抽取患者清晨空腹静脉血 5 mL, 制备血清样本待测。(1) 血管新生指标: 采用酶联免疫吸附法, 检测血清 VEGF、血管生成素 2 (angiopoietin-2, Ang-2) 水平。(2) 外周血 Hcy 和脑钠肽 (brain-natriuretic peptide, BNP): 采用酶循环法

检测外周血 Hcy 水平, 酶联免疫法检测 BNP 水平。(3) 心血管相关不良反应: 记录两组治疗过程中发生的心血管相关不良反应, 包括心律失常、房颤、心力衰竭、高血压等。

1.4 临床疗效评估

两组患者均在治疗结束后 1 个月进行临床疗效评估。完全缓解 (CR): 肿瘤病灶完全消失, 维持时间超过 1 个月; 部分缓解 (PR): 肿瘤病灶较治疗前缩小 > 30%, 维持时间超过 1 个月; 疾病稳定 (SD): 肿瘤病灶较治疗前缩小 < 30% 或增大 < 20%, 维持时间超过 1 个月; 疾病进展 (PD): 肿瘤病灶增大 > 20% 或有新病灶^[8]。客观有效率 (ORR) = (CR + PR) / 总例数 × 100%, 疾病控制率 (DCR) = (CR +

PR + SD) / 总例数 × 100%。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析。计数资料用 $[n(\%)]$ 表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较行独立样本 t 值检验,组内比较行配对样本 t 检验,不符合正态分布则采用非参数检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组 ORR 与对照组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),DCR 高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较 $[n(\%)]$

组别	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
观察组 ($n=52$)	0(0.00)	17(32.69)	24(46.15)	11(21.15)	17(32.69)	41(78.85)
对照组 ($n=52$)	0(0.00)	12(23.08)	19(36.54)	21(40.38)	12(23.08)	31(59.62)
χ^2 值					1.195	4.514
P 值					0.274	0.034

2.2 两组患者血管新生指标比较

治疗后,两组血清 VEGF、Ang-2 水平均降低 ($P < 0.05$),且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者血管新生指标比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	VEGF (pg/mL)		Ang-2 (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=52$)	3 221.84 ± 450.61	978.43 ± 171.22 *	96.09 ± 14.23	40.52 ± 5.88 *
对照组 ($n=52$)	3 135.92 ± 419.30	1 462.70 ± 200.84 *	99.18 ± 16.07	58.73 ± 7.12 *
t 值	1.007	13.232	1.038	14.221
P 值	0.317	<0.001	0.302	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.3 两组患者血清 Hcy、BNP 水平比较

治疗后,两组患者血清 Hcy、BNP 水平均升高 ($P < 0.05$),且观察组高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者外周血 Hcy、BNP 水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)		BNP (pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=52$)	15.39 ± 2.90	26.14 ± 4.16 *	133.75 ± 18.92	182.51 ± 23.48 *
对照组 ($n=52$)	14.78 ± 2.75	19.86 ± 3.84 *	129.34 ± 16.50	159.62 ± 19.33 *
t 值	1.101	7.999	1.267	5.427
P 值	0.274	<0.001	0.208	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.4 两组患者心血管相关不良反应比较

观察组患者心血管相关不良反应总发生率高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组心血管相关不良反应比较 $[n(\%)]$

组别	心律失常	房颤	心力衰竭	高血压	出血	合计
观察组 ($n=52$)	5(9.62)	2(3.85)	2(3.85)	3(5.77)	1(1.92)	13(15.38)
对照组 ($n=52$)	2(3.85)	1(1.92)	1(1.92)	1(1.92)	0(0.00)	5(9.62)
χ^2 值						4.300
P 值						0.038

3 讨论

靶向药物在临床的推广应用使得 NSCLC 治疗模式逐渐转向以基因为导向的个性化靶向治疗,EGFR 基因突变型 NSCLC 在亚裔人群中相对常见,采用 EGFR-TKIs 类药物在治疗在很大程度上可以使此类患者获得更好的生存期^[9]。奥希替尼属于 EGFR-TKIs 类第三代药物,已被用于多种恶性肿瘤的临床治疗^[10]。本研究主要探讨奥希替尼治疗 EGFR 基因突变型 NSCLC 患者对其血管新生及外周血 Hcy 水平的影响。

血管新生是多数恶性肿瘤发展的重要过程,对癌细胞转移具有促进作用^[11]。VEGF 是血管生成重要因子,能够刺激细胞增殖和血管分化。研究^[12]显示,VEGF 表达水平与 NSCLC 预后存在密切关系,VEGF 高表达的 NSCLC 患者预后相对较差。Ang-2 为促血管生成因子,在促进血管生成的同时还可以抑制抗肿瘤免疫反应^[13]。资料^[14]指出,Ang-2 在 NSCLC 中可能作为致癌基因发挥重要作用。本研究显示,两组患者治疗后血清 VEGF、Ang-2 水平均降低 ($P < 0.05$),且观察组低于对照组 ($P < 0.05$),观察组 DCR 高于对照组 ($P < 0.05$),提示奥希替尼治疗可以更好地抑制 EGFR 基因突变型 NSCLC 患者血管新生,改善 EGFR 基因突变型 NSCLC 患者近期临床疗效。这可能是奥希替尼能够作用于 EGFR 信号通路,抑制 EGFR 自身磷酸化过程,继而干扰肿瘤血管生成信号相关通路,抑制血管新生,从而改善临床效果。

尽管奥希替尼具有抗肿瘤血管新生作用,但其也可能造成 VEGF 轴抑制,介导内皮损伤和血管收缩及重塑等,增加心脏和血管不良反应发生风险。目前虽然关于奥希替尼在心血管系统方面的研究报道较少,但奥希替尼也存在一定心脏毒性,其对患者心血管系统的影响也需引起重视。Hcy 是一种含巯基氨基酸,其在自身氧化过程中能够产生一系列氧

自由基,促使脂质过氧化而引起细胞内钙离子超载,同时还会诱导白介素 6(interleukin-6, IL-6)等炎症因子表达,激发炎症反应^[15]。研究^[16]表明,高水平 Hcy 可造成心肌细胞损伤和促使心肌细胞凋亡,对心血管疾病发生具有重要影响。BNP 为临床常用心功能指标,其水平变化可反映患者心功能受损情况^[17]。本研究显示,两组治疗后外周血 Hcy、BNP 水平均升高($P < 0.05$),且观察组外周血 Hcy、BNP 水平高于对照组($P < 0.05$)。提示奥希替尼治疗会影响 EGFR 基因突变型 NSCLC 患者心血管功能。此外,观察组心血管相关不良反应总发生率高于对照组($P < 0.05$),表明在化疗基础上辅以奥希替尼治疗会增加心血管相关不良反应发生风险。分析其原因可能是,具有抗肿瘤血管生成的 TKIs 类药物参与了 Notch 途径,能够限制血管生成和细胞自我更新,继而诱导心肌细胞凋亡及心脏纤维化;并且其抑制血小板衍生生长因子及其受体能够诱使间皮细胞损伤,从而使血管通透性增强,影响冠状微血管功能^[18]。另一方面,TKIs 类药物可作用于 AMP 活化蛋白激酶,促使能量代谢减弱及线粒体功能损伤,而造成心肌受损^[19]。

综上,在化疗基础上予以奥希替尼治疗,可以更好地抑制 EGFR 基因突变型 NSCLC 患者血管新生,提高临床疗效,但也会引起外周血 Hcy 水平升高,影响心血管功能,因此在治疗时,需密切关注患者心血管系统情况,对于存在心血管系统异常的患者,警惕使用奥希替尼。

参考文献

[1] 秦琼,任尧尧,钟殿胜. CDK4/6 抑制剂在非小细胞肺癌治疗中的研究进展[J]. 中国肺癌杂志,2020,23(3):176-181.
[2] 张君智,蔡晓平. EGFR 突变晚期非小细胞肺癌患者预后分析及风险预测模型构建[J]. 现代实用医学,2023,35(6):789-791.
[3] 张洁,张年宝,雷芳芳. 奥希替尼联合化疗治疗晚期 NSCLC 患者 EGFR 基因突变型的近远期疗效[J]. 川北医学院学报,2023,38(4):551-554.
[4] Remon J, Steuer CE, Ramalingam SS, et al. Osimertinib and other third-generation EGFR TKI in EGFR-mutant NSCLC patients[J]. Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology,2018,29(suppl_1):120-127.
[5] Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-oncology: an update on cardio-

toxicity of cancer-related treatment [J]. Circulation Research, 2016,118(6):1008-1020.
[6] 李艳,于永丽,董子豪,等. 同型半胱氨酸调控 miRNA 在心血管疾病中的作用研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志,2023,31(8):725-730.
[7] 张振帅,周欣,鲁海琴. 武威市 50 岁及以下缺血性卒中患者危险因素分析[J]. 中国公共卫生管理,2022,38(4):552-554.
[8] 张碧营,何泽来,吴双,等. 甲磺酸奥希替尼治疗 EGFR 基因突变型非小细胞肺癌脑转移的疗效评价[J]. 肿瘤,2021,41(2):110-120.
[9] Sun D, Zhu Y, Zhu J, et al. Primary resistance to first-generation EGFR-TKIs induced by MDM2 amplification in NSCLC[J]. Molecular Medicine (Cambridge, Mass),2020,26(1):66.
[10] Voulgari P, Alivertis D, Skobridis K. Improvements in the synthesis of the third-generation EGFR inhibitor osimertinib[J]. Helvetica Chimica Acta,2021,104(11):1-10.
[11] Mabeta P, Steenkamp V. The VEGF/VEGFR axis revisited: implications for cancer therapy[J]. International Journal of Molecular Sciences,2022,23(24):15585.
[12] Mao Z, Xu B, He L, et al. PVT1 promotes angiogenesis by regulating miR-29c/vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling pathway in non-small-cell lung cancer (NSCLC)[J]. Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research,2019,25:5418-5425.
[13] 徐惠亮,金永锋,王华,等. 多西他赛序贯方案化疗在可手术乳腺癌中的应用效果及对促血管生成素-2 和血管内皮生长因子水平的影响[J]. 中国妇幼保健,2022,37(10):1800-1803.
[14] 华欣,朱晓莉. 非小细胞肺癌中 Ang-2 相关研究进展[J]. 中国肺癌杂志,2018,21(11):868-874.
[15] 林育辉,戴文军,何晓青. 慢性心力衰竭合并心房颤动患者心型脂肪酸结合蛋白、超敏 C 反应蛋白及同型半胱氨酸水平的变化[J]. 实用医学杂志,2018,34(8):1327-1329,1334.
[16] 陈东,严激,陈康玉,等. 高同型半胱氨酸与急性心肌梗死及短期心脏血管不良事件发生的相关性[J]. 安徽医药,2021,25(4):760-763.
[17] 李婷婷,吕留强,赵立. 老年慢性心力衰竭患者 BNP、Hcy、血脂水平变化与心功能及预后的关系[J]. 中国循证心血管医学杂志,2021,13(9):1050-1053.
[18] Yeram N, Dalvi S, Mankeshwar R, et al. Relationship between cortisol, Interleukin-6 and homocysteine in Alzheimer's disease[J]. Qatar Medical Journal,2021,2021(33):1-10.
[19] Pannella M, Caliceti C, Fortini F, et al. Serum from advanced heart failure patients promotes angiogenic sprouting and affects the Notch pathway in human endothelial cells[J]. Journal of Cellular Physiology,2016,231(12):2700-2710.

(收稿日期:2023-10-11

修回日期:2023-12-09)