

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2012.05.018

金米益肺汤对非小细胞肺癌患者血清 VEGF 表达的影响

王娟¹, 纪钧¹, 蔡忠仁¹, 陈大可¹, 黎辰², 陈勇¹

Effect of Jinmi Decoction on Concentration of Serum Vascular Endothelial Growth Factor in Non-small Cell Lung Cancer

Wang Juan¹, Ji Jun¹, Cai Zhongren¹, Chen Dake¹, Li Chen², Chen Yong¹

1. Department of Oncology, Tongzhou People's Hospital, Nantong 226300, China; 2. Department of Chinese Medicine, Public Health Bureau of Nantong

Corresponding Author: Ji Jun, E-mail: j9199@263.net

Abstract: Objective To investigate the effects of Jinmi decoction on the serum vascular endothelial growth factor (VEGF) in non-small cell lung cancer and its anti-tumor mechanism. **Methods** Sixty cases of non-small cell lung cancer were randomly divided into combination therapy group (Jinmi decoction + chemotherapy) and chemotherapy group. The serum VEGF concentration was detected by ELISA in the two groups and in 20 normal controls. **Results** The serum VEGF concentration in non-small cell lung cancer was (389.45 ± 80.23) pg/ml, higher than that in normal controls ($P < 0.01$). The concentration of serum VEGF after therapy in combination therapy group was significantly lower than that in chemotherapy group (231.52 ± 83.91) pg/ml vs. (295.17 ± 76.43) pg/ml, ($P < 0.05$). **Conclusion** Jinmi decoction could obviously reduce the concentration of serum VEGF and inhibit tumor angiogenesis in non-small cell lung cancer.

Key words: Jinmi decoction; Non-small cell lung cancer; VEGF

摘要:目的 研究金米益肺汤对非小细胞肺癌患者血清中 VEGF 水平的影响,并探讨其抗肿瘤作用机制。**方法** 将 60 例非小细胞肺癌患者随机分为联合治疗组与化疗组,联合治疗组采用金米益肺汤联合化疗,化疗组采用单纯化疗,应用 ELISA 法测定两组患者治疗前后及 20 例健康体检人员血清中 VEGF 的表达。**结果** 非小细胞肺癌患者血清中 VEGF 表达为 (389.45 ± 80.23) pg/ml,明显高于健康对照组 (97.67 ± 42.63) pg/ml,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗后检测联合治疗组血清 VEGF 表达为 (231.52 ± 83.91) pg/ml,低于单纯化疗组 (295.17 ± 76.43) pg/ml,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 金米益肺汤可显著降低非小细胞肺癌患者血清 VEGF 的表达,提示金米益肺汤具有抗肿瘤血管形成作用。

关键词: 金米益肺汤;非小细胞肺癌;血管内皮生长因子

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-8578(2012)05-0567-03

0 引言

肿瘤血管生成在肿瘤的生长、侵袭、转移过程中起着重要作用,血管内皮生长因子(VEGF)能刺激血管内皮细胞生长和增殖,是多种肿瘤血管生长因子的重要组分。过度的 VEGF 表达使血管生成急剧增加,导致肿瘤扩张,其具有重要的肿瘤生物学意义。

金米益肺汤(Jinmi decoction),主要成分为:鸡内金、苡米、天冬、麦冬、黄芪、白术、茯苓、女贞子、鳖甲、昆布、海藻、款冬花、百合,具有滋肾健脾益肺,解

毒化痰软坚之效,本研究小组既往研究发现,金米益肺汤不仅可以提高非小细胞肺癌化疗患者的生活质量,还可以保护化疗患者的免疫功能,减少 G-CSF 的用量,且无明显不良反应^[1-2]。本研究通过 ELISA 法对 60 例非小细胞肺癌患者治疗前后血清中 VEGF 的表达进行检测,旨在探讨金米益肺汤对 VEGF 表达的影响及其抗肿瘤作用机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2009 年 1 月—2011 年 5 月我院肿瘤科非小细胞肺癌住院患者共 60 例,均经胸部 CT、病理或细胞学诊断证实为非小细胞肺癌。将其随机分为联合治疗组和化疗组,每组各 30 例。联合治疗组 30 例中,男 21 例,女 9 例;年龄 35~68 岁,平均 $(58.62 \pm$

收稿日期:2011-08-08;修回日期:2011-10-20

作者单位:1. 226300 江苏南通,南通市通州区人民医院肿瘤科;2. 南通市卫生局中医处

通信作者:纪钧, E-mail: j9199@263.net

作者简介:王娟(1984-),女,硕士,住院医师,主要从事肿瘤基础与临床研究

12.57)岁;Ⅰ期 2 例,Ⅱ期 6 例,Ⅲ期 12 例,Ⅳ期 10 例;病理类型:鳞状细胞癌 18 例,腺癌 11 例,大细胞未分化癌 1 例;Karnofsky 评分 60~90 分,平均(74.58 ± 8.13)分。对照组 30 例中,男 20 例,女 10 例;年龄 33~70 岁,平均(59.66 ± 10.26)岁;Ⅰ期 3 例,Ⅱ期 6 例,Ⅲ期 9 例,Ⅳ期 12 例;病理类型:鳞状细胞癌 22 例,腺癌 8 例;Karnofsky 评分 60~90 分,平均(73.50 ± 7.92)分。两组性别、年龄、病理诊断及分期等资料均经统计学处理,具有可比性($P>0.05$)。采集两组患者治疗前、治疗后(联合或单纯治疗 2 月)及 20 例健康体检人员血清标本,3 000 r/min 离心 15 min, -80℃冻存备用。

1.2 治疗方法

化疗组:采用 GP、TP、DP 和 NP 化疗方案:GP 方案吉西他滨+顺铂:吉西他滨 1 000 mg/m²,静脉滴注(30 min),第 1、8 天;顺铂 75 mg/m²,静脉滴注,第 1 天(水化,利尿)每 3 周重复 1 次。TP 方案紫杉醇+顺铂:紫杉醇 135 mg/m² 静脉滴注(3 h)第 1 天;顺铂 75 mg/m²,静脉滴注,第 1 天(水化,利尿)每 3 周重复 1 次。DP 方案多西紫杉醇+顺铂:多西紫杉醇 75 mg/m² 静脉滴注(1h)第 1 天;顺铂 75 mg/m²,静脉滴注,第 1 天(水化,利尿)。每 3 周重复 1 次。NP 方案长春瑞滨+顺铂:长春瑞滨 25 mg/m²,静脉滴注,第 1、8 天;顺铂 75 mg/m²,静脉滴注,第 1 天(水化,利尿)。每 3 周重复 1 次。

联合治疗组:除上述化疗外,同时给予金米益肺汤治疗。处方:苡米 40 g,鸡内金、女贞子、天冬、麦冬、黄芪、白术各 30 g,款冬花、百合、茯苓、鳖甲各 20 g,昆布、海藻各 10 g。每天 1 剂,每剂早晚 2 次煎服,连服 2 月为 1 疗程^[2]。

1.3 实验试剂与实验方法

VEGF ELISA 试剂盒为深圳晶美生物公司产品。ELISA 检测采用 550 型酶标仪。将样本作 1:100 稀释,每孔 100 μl 加入酶标板,同时加入标准品。每孔再加入 50 μl 酶标记物,充分混匀,室温(18~25)℃孵育 3 h,洗板 4 次,每次拍干。再加 100 μl 显色剂,室温显色 15 min,加 100 μl 终止液,混匀,在酶标仪 450 nm 处测定吸光值,绘制标准曲线,并计算各样本 VEGF 表达(正常参考值:0~200 pg/ml)。

1.4 统计学方法

采用 SPSS13.0 统计分析软件,所有数据以平均值 ± 标准差表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 非小细胞肺癌患者与健康对照组血清中 VEGF 的表达

60 例非小细胞肺癌患者治疗前血清中 VEGF

表达为(389.45 ± 80.23)pg/ml,明显高于 20 例健康对照组(97.67 ± 42.63)pg/ml,差异有统计学意义($P<0.01$)。提示 VEGF 过度表达对于非小细胞肺癌的形成、浸润与转移具有重要生物学意义。

2.2 非小细胞肺癌患者血清 VEGF 表达与临床病理参数的关系

对 60 例非小细胞肺癌患者治疗前血清 VEGF 表达进行分析,结果提示:血清 VEGF 表达与患者性别、年龄、组织学类型之间无明显相关性,差异均无统计学意义($P>0.05$),但与临床分期、分化程度、淋巴结转移密切相关,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 VEGF 血清表达与非小细胞肺癌临床病理参数之间关系
Table 1 The relationship between serum VEGF concentration and histological parameters of non-small cell lung cancer

Histological parameter	<i>n</i>	Serum VEGF concentration(pg/ml)	<i>P</i>
Age(years)			
≥60	21	409.71 ± 101.13	
<60	39	373.02 ± 87.91	>0.05
Gender			
Male	41	397.69 ± 65.26	
Famale	19	368.03 ± 85.73	>0.05
TNM stage			
I + II	17	304.45 ± 62.55	
III + IV	43	462.77 ± 91.08*	<0.05
Histological type			
Adenocarcinoma	19	357.15 ± 84.90	
Squamous cell carcinoma	40	404.65 ± 93.04	>0.05
Others	1	381.35 ± 0.00	
Histological differentiation			
Well differentiated	11	278.05 ± 76.23	
Moderately differentiated	18	352.47 ± 85.60	<0.05
Poorly differentiated	31	478.78 ± 89.73	
Lymph node metastasis			
Positive	46	428.66 ± 102.95	
Negative	14	295.29 ± 88.91	<0.05

2.3 金米益肺汤对非小细胞肺癌患者血清中 VEGF 表达的影响

30 例联合治疗组治疗后血清 VEGF 表达为(231.52 ± 83.91)pg/ml,低于治疗前(377.22 ± 92.18)pg/ml,差异有统计学意义($P<0.05$)。单纯化疗组治疗后血清中 VEGF 表达亦明显低于治疗前(295.17 ± 76.43 pg/ml vs. 401.54 ± 89.63),差异具有统计学意义($P<0.05$)。与单纯化疗组相比,联合治疗组治疗后一周血清 VEGF 的表达明显低于单纯化疗组,差异有统计学意义($P<0.05$),提示金米益肺汤能显著抑制 VEGF 的表达。

3 讨论

血管生成是决定肿瘤大小、局部和远处转移的关键因素^[3-4]。VEGF 是目前发现肿瘤诱导产生血管网的最重要的细胞因子。它通过增加内皮细胞有丝分裂及迁移,重塑细胞外基质及增加血管通透性,从而调节病理性血管生成^[5]。

目前大量临床研究表明 VEGF 在肺癌血管生长中起到重要作用。Mcdonnell 等^[6]研究发现,肺癌患者的血清 VEGF 表达明显高于健康人,其肺癌组织中的 VEGF 表达亦显著高于良性及正常组织。姜昕等^[7]对 VEGF 在非小细胞肺癌中的表达进行研究,结果显示淋巴结转移组中,VEGF 的阳性表达强度明显高于无淋巴结转移组,晚期肺癌中 VEGF 表达强于早、中期肺癌,提示 VEGF 高表达与肺癌发生发展有关,可作为判断非小细胞肺癌患者转移风险的重要指标之一。Seto 等^[8]研究显示,VEGF 表达与肺癌患者预后、淋巴结转移及血管密度之间有显著相关性。在 I B~II A 期肺癌患者中,血清 VEGF 可作为根治性手术治疗后总生存期的预测指标^[9]。Shimanuki 等^[10]报道肺癌患者术前血清中 VEGF 的浓度是肿瘤内血管生成及预后的最有意义的预测标志物。

中医药对肺癌在减轻患者临床症状,提高生活质量,延长生存期方面有着良好作用^[11]。金米益肺汤以茯苓、苡米、黄芪健脾,益肺气;天冬、麦冬滋养肺肾之阴,兼以退热;鳖甲、昆布、海藻滋阴软坚,清痰热,解癌毒,配以百合、款冬花更增润肺化痰之力;女贞子滋养肾阴,肾阴足则更增滋养肺阴之功;鸡内金、白术消食醒脾,健运后天之本,由此上则益其肺,下则滋其肾。诸药相合,共奏滋肾健脾益肺,解毒化痰软坚之效,且无明显不良反应。

本研究结果显示非小细胞肺癌患者血清中 VEGF 表达明显高于健康人 ($P < 0.01$);表明 VEGF 过度表达参与了非小细胞肺癌的形成、浸润与转移。本研究结果还显示,VEGF 的表达与淋巴结转移、分化程度、临床分期密切相关,与年龄、性别、组织学类型无明显相关性,与相关文献^[12]报道一致,提示在非小细胞肺癌中 VEGF 高表达者转移率高、分化程度差,有着较差的病理生物学行为,有助于判断患者预后。化疗联合金米益肺汤治疗后,血清 VEGF 表达明显低于单纯化疗组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),说明金米益肺汤能够显著抑制 VEGF 的表达,提示金米益肺汤具有潜在抗肿瘤血管形成作用,对非小细胞肺癌具有一定的临床治疗价值,值得进一步研究。

参考文献:

- [1] Chen J, Ji J, Chen DK, et al. Clinical therapeutic strategies of tumor[M]. Nanjing: Nanjing University Press, 2010; 79. [陈建, 纪钧, 陈大可, 等. 肿瘤临床应对策略[M]. 南京: 南京大学出版社, 2010; 79.]
- [2] Ji J, Cai ZR, Chen DK, et al. Jinmi Yifei decoction plus chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer and their influence on quality of life[J]. Shanxi Zhong Yi, 2010, 31(4): 387-8. [纪钧, 蔡忠仁, 陈大可, 等. 金米益肺汤配合化疗治疗非小细胞肺癌及对生活质量的影响[J]. 陕西中医, 2010, 31(4): 387-8.]
- [3] Yilmaz A, Emam D, Unsal E, et al. Vascular endothelial growth factor immunostaining correlates with postoperative relapse and survival in non-small cell lung cancer[J]. Arch Med Res, 2007, 38(7): 764-8.
- [4] Yoo J, Jung JH, Lee MA, et al. Immunohistochemical analysis of non-small cell lung cancer; correlation with clinical parameters and prognosis[J]. J Korean Med Sci, 2007, 22(2): 318-25.
- [5] Ho QT, Kuo CJ. Vascular endothelial growth factor; Biology and therapeutic applications[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2007, 39(7-8): 1349-57.
- [6] Mcdonnell CO, Hill AD, Mcnamara DA, et al. Tumor micrometastases; the influence of angiogenesis[J]. Eur J Surg Oncol, 2000, 26(2): 105-15.
- [7] Jiang X, Zhou JH, Deng ZH, et al. Expression of Notch1, HIF-1, VEGF and Notch1 mRNA in human non-small cell lung cancer and their significance[J]. Lin Chuang Yu Shi Yan Bing Li Xue Za Zhi, 2008, 24(3): 276-9. [姜昕, 周建华, 邓征浩, 等. 非小细胞肺癌中 Notch1、HIF-1、VEGF 蛋白及 Notch1 mRNA 的表达及意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2008, 24(3): 276-9.]
- [8] Seto T, Higashiyama M, Funai H, et al. Prognostic value of expression of vascular endothelial growth factor and its flt-1 and KDR receptors in stage I non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2006, 53(1): 91-6.
- [9] Mineo TC, Ambrogio V, Baldi A, et al. Prognostic impact VEGF, CD31, CD34, and CD105 expression and tumor vessel invasion after radical surgery for IB-IIA non-small cell lung cancer[J]. J Clin Pathol, 2004, 57(6): 591-7.
- [10] Shimanuki Y, Takahashi K, Cui R, et al. Role of serum vascular endothelial growth factor in the prediction of angiogenesis and prognosis for non-small cell lung cancer[J]. Lung, 2005, 183(1): 29-42.
- [11] Dong HB, Zhou YQ. Clinical study of nourishing yin oral liquid to improve the quality of life of advanced NSCLC[J]. Zhong Yi Yao Guan Li Za Zhi, 2007, 15(5): 365-6. [董红兵, 周宜强. 养阴生津口服液改善中晚期非小细胞肺癌患者生活质量的临床研究[J]. 中医药管理杂志, 2007, 15(5): 365-6.]
- [12] Wang XL, Chen JH, Gong XM. Expression and significance of Eph A2 and VEGF in non-small cell Lung Cancer[J]. Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu, 2007, 34(5): 334-6. [王小莉, 陈金华, 龚兴牡. EphA2、VEGF 在非小细胞肺癌中的表达及意义[J]. 肿瘤防治研究, 2007, 34(5): 334-6.]

[编辑校对: 周永红]