

# 地塞米松对非小细胞肺癌化疗患者 HIF-1 $\alpha$ 和 VEGF 表达的影响及临床意义

江秀娟,牛继国,呼永华  
(甘肃省肿瘤医院,甘肃 兰州 730050)

**摘要:** [目的] 探讨地塞米松对非小细胞肺癌化疗患者低氧诱导因子-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) 和血管内皮生长因子 (VEGF) 表达的影响。 [方法] 97 例非小细胞肺癌患者随机分为单纯化疗组和地塞米松辅助化疗组,采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 分别测定两组患者治疗前及治疗后的血清 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 水平。 [结果] 治疗前两组患者 HIF-1 $\alpha$  及 VEGF 水平均未见统计学差异 ( $P>0.05$ ); 治疗后地塞米松辅助化疗组 HIF-1 $\alpha$  及 VEGF 水平明显低于单纯化疗组 ( $P<0.05$ )。地塞米松辅助化疗组有效率 (44.00%) 明显高于单纯化疗组 (27.79%) ( $\chi^2=6.304, P<0.05$ )。 [结论] 地塞米松使非小细胞肺癌患者 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 水平下降,提高了化疗近期效果。

**关键词:** 非小细胞肺癌;地塞米松;低氧诱导因子-1 $\alpha$ ;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:** 1004-0242(2015)01-0073-03

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2015.01.A016

## Effect of Dexamethasone on Level of Hypoxia Inducible Factor-1 $\alpha$ and Vascular Endothelial Growth Factor in Patients with Non-small Cell Lung Cancer

JIANG Xiu-juan, NIU Ji-guo, HU Yong-hua  
(Gansu Provincial Cancer Hospital, Lanzhou 730050, China)

**Abstract:** [Purpose] To investigate the effect of dexamethasone on level of hypoxia inducible factors-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in chemotherapy of non-small-cell lung cancer (NSCLC). [Methods] A total of 97 cases with NSCLC were divided into chemotherapy group and combined chemotherapy with dexamethasone. HIF-1 $\alpha$  and VEGF level in two groups were detected by enzyme-linked immune sorbent assay in pre- and post-treatment. [Results] The HIF-1 $\alpha$  and VEGF level were not significant difference in two groups before treatment ( $P>0.05$ ). After treatment, the HIF-1 $\alpha$  and VEGF level in combined chemotherapy with dexamethasone was lower than that in alone chemotherapy group with significant difference ( $P<0.05$ ). The effective rate in combined chemotherapy with dexamethasone was 44.00%, which was higher than that in 27.79% in chemotherapy group ( $\chi^2=6.304, P<0.05$ ). [Conclusion] Dexamethasone can decrease the HIF-1 $\alpha$  and VEGF level in patients with NSCLC, improved chemotherapy efficacy.

**Key words:** NSCLC; dexamethasone; HIF-1 $\alpha$ ; VEGF

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 占肺癌的 80%~85%, 40% NSCLC 发现时即为晚期<sup>[1]</sup>。目前, 化疗仍然是 NSCLC 主要的治疗手段, 由于对治疗的抗性, 单纯化疗效果并不理想。本研究通过测定单纯化疗、地塞米松辅助化疗患者血清中的低氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia inducible factors-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )

和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的水平, 分析地塞米松对化疗的辅助作用, 探讨地塞米松在化疗中的临床意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

2010 年 10 月至 2013 年 9 月甘肃省肿瘤医院

收稿日期: 2014-09-04

基金项目: 甘肃省科技厅技术与开发专项计划项目 (1105TCY019)

通讯作者: 牛继国, E-mail: 903985349@qq.com

呼吸科收住的经病理组织学确诊的非小细胞肺癌患者 97 例,随机将研究对象分为单纯化疗组( $n=47$  例)和地塞米松辅助化疗组( $n=50$  例),男性 57 例,女性 40 例。年龄 49~63 岁,平均年龄  $58.2\pm3.3$  岁,均为Ⅳ期 NSCLC 患者,PS 评分 0~2 分、血象、肝肾功能正常。患者年龄、性别分布经统计学比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 1.2 方 法

①两组患者化疗均给予 GP 或 NP 方案化疗:NVB  $25\text{mg}/\text{m}^2$   $\text{d}_{1,8}$ ;DDP  $75\text{mg}/\text{m}^2$  分 3~4d,Gem  $1000\text{mg}/\text{m}^2$   $\text{d}_{1,8}$ ;DDP  $75\text{mg}/\text{m}^2$  分 3~4d,静脉滴注;同时给予水化、利尿止吐等处理,21d 为 1 个周期,腺癌患者给予 NP 方案化疗,鳞癌患者给予 GP 方案化疗,每组患者均完成 3 个周期以上的化疗。②地塞米松辅助化疗组给予地塞米松  $5\text{mg}$ 、 $\text{d}_{1-8}$ ,应用化疗药物前 30min,地塞米松  $5\text{mg}$  加入 0.9%生理盐水 100ml 静脉加管,每日 1 次。治疗前及第 3 个周期化疗前抽取清晨空腹静脉血 3~5ml,立即离心分离血清,转速 3000r/min,离心 10min。将血清分装置于  $-75^\circ\text{C}$  保存备用。人乏氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )和血管内皮生长因子(VEGF)酶联免疫法检测试剂盒购自上海抚生生物有限公司,严格按试剂盒说明书进行操作,北京普朗新技术有限公司(PERLONG)生产的 DNM-9602 酶标仪进行测定。

## 1.3 临床疗效评估

2 个周期化疗结束后 4 周,按 WHO 标准对化疗疗效评估的比较,按照治疗效果分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病灶稳定(SD)和疾病进展(PD),CR+PR 为有效<sup>[2]</sup>。

## 1.4 统计学处理

采用 SPSS18 统计软件分析,计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ ),使用  $t$  检验处理;计数资料采用  $\chi^2$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

# 2 结 果

## 2.1 治疗前后 HIF-1 $\alpha$ 及 VEGF 水平比较

治疗前两组患者 HIF-1 $\alpha$  及 VEGF 水平无统计学差异( $t$  值分别为 0.64,0.86, $P$  均 $>0.05$ );治疗后地塞

米松辅助化疗组 HIF-1 $\alpha$  及 VEGF 水平明显低于单纯化疗组,两组差异有统计学意义( $P<0.05$ )(Table 1)。

**Table 1 Comparison of HIF-1 $\alpha$  and VEGF level between pre- and post-treatment( $\bar{x}\pm s$ )**

| Group            | N  | HIF-1 $\alpha$ (ng/L) |                  | VEGF (pg/ml)       |                    |
|------------------|----|-----------------------|------------------|--------------------|--------------------|
|                  |    | Pre-treatment         | Post-treatment   | Pre-treatment      | Post-treatment     |
| Dex+chemotherapy | 50 | 40.43 $\pm$ 9.14      | 18.98 $\pm$ 4.57 | 418.7 $\pm$ 76.13  | 245.34 $\pm$ 51.58 |
| Chemotherapy     | 40 | 41.71 $\pm$ 9.74      | 28.09 $\pm$ 5.76 | 419.99 $\pm$ 62.56 | 269.88 $\pm$ 56.45 |
| $t$              |    | 0.64                  | 8.38             | 0.86               | 2.15               |
| $P$              |    | 0.522                 | 0.00             | 0.93               | 0.03               |

## 2.2 两组近期疗效比较

两组 2 个周期化疗结束后 4 周评估疗效,地塞米松辅助化疗组有效率(44.00%)明显高于单纯化疗组(27.79%)( $\chi^2=6.304$ , $P=0.043$ )(Table 2)。

**Table 2 Comparison of efficacy in two groups**

| Group            | N  | CR | PR | SD | PD |
|------------------|----|----|----|----|----|
| Dex+chemotherapy | 50 | 0  | 22 | 22 | 6  |
| Chemotherapy     | 47 | 0  | 13 | 19 | 15 |

# 3 结 论

肿瘤发生过程中在无新生肿瘤血管形成的微小实体瘤阶段,肿瘤快速生长导致了微环境的缺氧,当肿瘤增大到一定程度时,必须有新生毛细血管形成,供给肿瘤细胞氧气和营养物质等,这样就导致了与血管形成、肿瘤转移等相关的基因表达增加,其中低氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )和血管内皮生长因子(VEGF)起了重要作用。低氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )由 Semenza 等<sup>[3]</sup>1992 年对缺氧处理 HepG2 和 Hep3B 细胞株的核提取物进行分析时发现的一种蛋白。该蛋白是由  $\alpha$ 、 $\beta$  亚基组成的异二聚体,其活性主要由  $\alpha$  亚基决定,HIF-1 $\alpha$  是 HIF-1 的功能性亚基,仅在缺氧细胞中存在,是惟一的氧调节亚单位,并决定 HIF-1 的活性,低氧对 HIF-1 活性的调节主要通过该亚基;HIF-1 $\alpha$  是缺氧肿瘤组织一系列基因改变的关键调控因子。HIF-1 $\alpha$  下游基因有 40 多种,涉及肿瘤细胞能量代谢、血管生成、肿瘤转移等,其中 VEGF、肿瘤生长因子  $\beta$  等绝大多数基因对肿瘤的生长起促进作用<sup>[3]</sup>。血管内皮生长因子(VEGF)是一种能促进血管内皮细胞有丝分裂的细胞因子,它是刺激恶性肿瘤血管形成的重要生长因子。VEGF 基因表达受多种细胞因子、癌基因、抑癌基因

产物及缺氧等因素的调控<sup>[4]</sup>。有研究发现,VEGF 是 HIF-1 的一个主要靶基因,HIF-1 是 VEGF 的转录活化因子<sup>[5]</sup>。HIF-1 可调节并提高肿瘤细胞对缺氧的耐受性,刺激 VEGF 生成,增加肿瘤自身的血液供应而满足肿瘤快速生长的需要。左顺庆等<sup>[6]</sup>研究发现非小细胞肺癌 HIF-1 $\alpha$  与 VEGF 表达呈正相关。本研究采用酶联免疫法检测非小细胞肺癌患者地塞米松辅助化疗组和单纯化疗组治疗前后及两组的血清 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 水平,结果表明两组患者治疗前 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 水平无统计学差异;治疗后地塞米松辅助化疗组 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 水平均明显低于单纯化疗组 ( $P<0.05$ )。

肿瘤在缺氧微环境下通过 HIF-1 提高对低氧的耐受,刺激 VEGF 生成。血管新生是导致肿瘤发生、恶性转化甚至转移的重要因素。近年来,抑制血管新生从而干扰肿瘤生长、浸润、转移达到治疗肿瘤目的研究引起了大家的重视。有文献报道糖皮质激素地塞米松具有抑制血管生成的作用,可以抑制由肿瘤细胞诱导的血管生成作用。地塞米松可抑制低氧小鼠 VEGF、HIF-1 的表达,具有抗血管生成的作用<sup>[7]</sup>。有学者利用糖皮质激素受体 (GR) 和 GR 缺陷的人肝癌细胞培养作为模型系统研究糖皮质激素是否能够调节 HIF-1 功能,结果发现糖皮质激素对于 HIF-1 依赖基因表达的抑制作用。Fischer 等也报道糖皮质激素能够阻滞低氧状态下 VEGF 的表达<sup>[8,9]</sup>。

地塞米松是具有抗炎、抑制免疫等诸多药理作用,广泛应用于各类疾病的治疗,以往在抗肿瘤化疗中加用小剂量地塞米松可有效减轻化疗的毒副作用,且安全,价廉、使用方便得以在临床使用。本研究中,非小细胞肺癌患者地塞米松辅助化疗组治疗后 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 表达明显低于单纯化疗组 ( $P<0.05$ )。同时,地塞米松辅助化疗组有效率明显优于单纯化疗组,表明糖皮质激素辅助抗肿瘤治疗抑制了低氧诱导因子-1 的功能,从而减少了调控编码 VEGF 的基因,使 VEGF 表达减少,这也可能是其抑制血管生成进一步抑制肿瘤发生、发展、转移的重要因素。

## 参考文献:

- [1] Liu Y, Wu R. Development in chemotherapy and molecular targeted drugs of NSCLS [J]. Practical Pharmacy and Clinical Remedies, 2009, 12(4): 272-274. [刘洋, 吴荣. 非小细胞肺癌化疗及分子靶向治疗药物的研究进展[J]. 实用药物与临床, 2009, 12(4): 272-274.]
- [2] Lv LL, Zhang HD, Liu LL. Expressions of VEGF and its receptor in small cell lung cancer tissues and their significance[J]. Journal of Oncology, 2014, 20(7): 601-602. [吕立丽, 张会丹, 刘丽丽. VEGF 及其受体在小细胞肺癌患者组织中的表达及意义[J]. 肿瘤学杂志, 2014, 20(7): 601-602.]
- [3] Semenza GL. Involvement of hypoxia-inducible factor 1 in human cancer[J]. Int Med, 2002, 41 (2): 79-83.
- [4] Wagner AE, Huck G, Stiehl DP, et al. Dexamethasone impairs hypoxia-inducible factor-1 function[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 372(2): 336-340.
- [5] Yu P, Kodadek T. Dynamics of the hypoxia-inducible factor-1-vascular endothelial growth factor promoter complex [J]. J Biol Chem, 2007, 282(48): 35035-35045.
- [6] Zuo SQ, Wang JJ, Guo JL, et al. Expressions and correlation of HIF-1 $\alpha$  and VEGF-C in non-small cell lung cancer [J]. The Journal of Practical Medicine, 2009, 25(1): 59-61. [左顺庆, 王建军, 郭家龙, 等. 缺氧诱导因子-1 $\alpha$  与血管内皮生长因子-C 在非小细胞肺癌中的表达及相关性[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(1): 59-61.]
- [7] Bao YX, Lv FZ, Ma YJ, et al. Effect of dexamethasone on expression of hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  and vascular endothelial growth factor in hypoxic mice [J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2006, 9 (2): 143-146. [鲍永霞, 吕福祯, 马迎军, 等. 地塞米松对低氧小鼠缺氧诱导因子-1 $\alpha$  及血管内皮生长因子表达的影响[J]. 中国肺癌杂志, 2006, 9(2): 143-146.]
- [8] Fischer S, Renz D, Schaper W, et al. In vitro effects of dexamethasone on hypoxia-induced hyperpermeability and expression of vascular endothelial growth factor [J]. Eur J Pharmacol, 2001, 411(3): 231-243.
- [9] Arjamaa O, Nikinmaa M. Oxygen-dependent diseases in the retina: role of hypoxia-inducible factors [J]. Exp Eye Res, 2006, 83(3): 473-483.