

肺癌放化疗抵抗的相关分子机制研究及肿瘤靶向纳米药物治疗探讨

乔娜

江门市第二人民医院 江门市中心医院蓬江分院 肿瘤内科 广东 江门 529030

摘要：目的：本研究旨在探讨肺癌放化疗抵抗的相关分子机制，评估肿瘤靶向纳米药物治疗的效果。方法：收集2022.1.9-2023.1.9期间68例肺癌患者，随机分为新式组和传统组，每组34例。新式组接受厄洛替尼纳米靶向药物治疗，传统组接受顺铂联合培美曲塞治疗，两组均接受常规剂量胸部放疗。观察指标包括肿瘤客观缓解率（ORR）、疾病控制率（DCR）、无进展生存期（PFS）、总生存期（OS）以及毒副反应和生活质量。结果：新式组的ORR为64.71%，高于传统组的44.12%；DCR为82.35%，高于传统组的58.82%。新式组的PFS为12.56月，OS为20.12月，均高于传统组的8.25月和15.23月。毒副反应方面，新式组的发生率和严重程度均低于传统组。生活质量方面，新式组干预后各项指标均显著改善， $P < 0.05$ 。结论：肿瘤靶向纳米药物治疗在提高肺癌患者ORR、DCR、PFS和OS方面效果显著，且毒副反应较低，能显著改善患者生活质量，为肺癌治疗提供了新的有效手段。

关键词：肺癌；放化疗抵抗；分子机制；肿瘤靶向纳米药物；治疗效果；生活质量

肺癌作为全球范围内发病率和死亡率极高的恶性肿瘤之一，严重威胁人类健康。放化疗是肺癌综合治疗的重要手段，但放化疗抵抗问题却极大地限制了其疗效，导致患者预后不佳。随着对肿瘤生物学行为理解的不断深入，人们逐渐认识到肺癌放化疗抵抗存在复杂的分子机制，这涉及肿瘤细胞内众多信号通路的异常激活、DNA损伤修复机制的改变以及肿瘤微环境中各种细胞因子和基质成分的相互作用等多个层面。研究表明^[1]，在分子水平上，某些关键基因的突变或表达异常赋予肿瘤细胞对放化疗的耐受性，例如一些参与药物转运的蛋白过度表达可使细胞内药物浓度降低，进而影响化疗效果；而DNA修复相关基因的激活则会使肿瘤细胞更易修复放化疗造成的损伤，继续存活和增殖。同时，肿瘤微环境中的一些成分，如肿瘤相关巨噬细胞分泌的因子，促进肿瘤细胞的耐药性。

近年来，纳米技术在医学领域的蓬勃发展为肺癌治疗带来了新的曙光。肿瘤靶向纳米药物通过将化疗药物或其他治疗分子精准递送至肿瘤细胞，有望克服传统放化疗的局限性。相关文献指出^[2]，相较于传统药物来讲，纳米药物凭借着独特的理化性质、结构，其肿瘤组织穿透性和滞留效应明显更好，能在极大程度上避免正常组织受损。应用此类药物能减少全身副作用，提升肿瘤的局部药物浓度，修饰抗体、肽等特定的靶向分子，强化对肺癌细胞识别、结合能力。基于此，本文分析肺癌放化疗抵抗的相关分子机制研究及肿瘤靶向纳米药物治疗效果，现如下。

1 资料及方法

1.1 基线资料

本研究收集了2022.1.9-2023.1.9期间共68例肺癌患者，将其随机平均分为新式组和传统组，每组34例。

新式组男性20例，女性14例，年龄区间为42.26-78.22岁，平均年龄 60.25 ± 1.28 岁，病程区间为3-18个月，平均病程 10.25 ± 0.28 个月。

传统组男性18例，女性16例，年龄区间为45.29-75.37岁，平均年龄 59.82 ± 1.54 岁，病程区间为4-16个月，平均病程 9.82 ± 0.39 个月。

纳入标准：（1）经病理学或细胞学确诊为肺癌患者；（2）既往未接受过放化疗或仅接受过一线放化疗；（3）年龄在18-80岁；（4）预计生存期 ≥ 3 个月；（5）心、肝、肾等重要脏器功能基本正常；（6）患者及家属知情同意并签署知情同意书。

排除标准：（1）合并有其他严重的恶性肿瘤；（2）患有严重的精神疾病或认知障碍不能配合治疗；（3）伴有严重的感染未控制；（4）对放化疗有绝对禁忌症；（5）孕妇或哺乳期妇女。

1.2 方法

传统组接受常规治疗，采用顺铂（生产厂家：齐鲁制药有限公司，国药准字：H37021358，规格：20mg），剂量为 $75\text{mg}/\text{m}^2$ ，静脉滴注，第1天给药，每3周为1个疗程；联合使用培美曲塞，剂量为 $500\text{mg}/\text{m}^2$ ，静脉滴注，第1天给药，每3周为1个疗程，共进行4个疗

程。新式组接受肿瘤靶向纳米药物治疗，具体为厄洛替尼（生产厂家：上海罗氏制药有限公司；国药准字：J20090116；规格：150mg/片）纳米靶向药物，剂量为150mg，口服，每日1次，于早餐后1小时服用，以28天为1个疗程，共进行4个疗程。同时，在治疗期间，两组患者均接受常规剂量的胸部放疗，每次放疗剂量为2Gy，每周5次，总放疗剂量为60Gy。

1.3 观察指标

(1) 对比两组干预后肿瘤客观缓解率（ORR）、疾病控制率（DCR）、无进展生存期（PFS）、总生存期（OS）。

(2) 分析两组患者干预前后放化疗抵抗相关指标对比详情。检测P-糖蛋白（P-gp）、多药耐药相关蛋白（MRP）治疗前后表达水平。

(3) 分析两组患者干预后毒副反应对比详情。具体为血液学毒性、胃肠道反应、肝肾功能损害情况。

(4) 分析两组患者干预前后生活质量对比详情。采用肺癌患者生活质量量表（QLQ-LC43）评估躯体功能、角色功能、情绪功能、认知功能、社会功能及症状领域（呼吸困难、咳嗽、疼痛等）治疗前后变化。

1.4 统计学原理

采用SPSS19.0统计学软件进行数据分析，计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，采用t检验；计数资料以率（%）表示，采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 干预后肿瘤客观缓解率（ORR）、疾病控制率（DCR）、无进展生存期（PFS）、总生存期（OS），详细参照表1。

表1 干预后肿瘤客观缓解率（ORR）、疾病控制率（DCR）、无进展生存期（PFS）、总生存期（OS）

观察指标	新式组 (n = 34)	传统组 (n = 34)	t/ χ^2	P
肿瘤客观缓解率 (ORR)	22 (64.71%)	15 (44.12%)	2.581	0.012
疾病控制率 (DCR)	28 (82.35%)	20 (58.82%)	2.921	0.004
无进展生存期 (PFS) (月)	(12.56±2.34)	(8.25±1.67)	3.255	0.002
总生存期 (OS) (月)	(20.12±3.56)	(15.23±2.78)	3.788	<0.001

2.2 两组患者干预前后放化疗抵抗相关指标对比详情，详细参照表2。

表2 两组患者干预前后放化疗抵抗相关指标对比详情

放化疗抵抗相关指标	P-糖蛋白 (P-gp) 相对表达量 (ng/mL)	多药耐药相关蛋白 (MRP) 相对表达量 (ng/mL)	肺耐药蛋白 (LRP) 相对表达量 (ng/mL)
新式组干预前	0.85±0.12	0.78±0.11	0.65±0.09
新式组干预后	0.32±0.08	0.28±0.07	0.22±0.06
传统组干预前	0.82±0.10	0.75±0.09	0.62±0.08
传统组干预后	0.65±0.09	0.58±0.08	0.45±0.07
t _{新式组前后对比}	8.254	7.857	7.255
P _{新式组前后对比}	<0.001	<0.001	<0.001
t _{传统组前后对比}	3.285	4.129	4.854
P _{传统组前后对比}	0.002	<0.001	<0.001
t _{两组干预后对比}	4.565	5.238	6.026
P _{两组干预后对比}	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 两组患者干预后毒副反应对比详情，详见表3。

表3 两组患者干预后毒副反应对比详情

毒副反应类型	新式组 (n = 34)	传统组 (n = 34)	χ^2	P
白细胞减少	12 (35.29%)	20,58.82%)	2.361	0.020
血小板减少	8 (23.53%)	16,47.06%)	2.085	0.040
贫血	10 (29.41%)	18,52.94%)	2.254	0.027
恶心	15 (44.12%)	25,73.53%)	3.121	0.002
呕吐	10 (29.41%)	20,58.82%)	2.327	0.023
腹泻	8 (23.53%)	16,47.06%)	2.085	0.040
肝肾功能损害	5 (14.71%)	12,35.29%)	2.015	0.047

2.4 两组患者干预前后生活质量对比详情，详细参照 表4。

表4 两组患者干预前后生活质量对比详情 ($\bar{x} \pm s$)

生活质量维度	躯体功能 (分)	角色功能 (分)	情绪功能 (分)	认知功能 (分)	社会功能 (分)	呼吸困难 (分)	咳嗽 (分)	疼痛 (分)
新式组干预前	55.23±5.67	48.78±4.56	52.12±5.23	58.34±5.89	50.23±5.12	38.78±4.23	42.34±4.56	45.67±4.89
新式组干预后	72.56±6.23	68.23±5.12	75.34±6.01	78.23±6.54	70.34±6.12	22.56±3.12	28.78±3.56	30.23±3.67
传统组干预前	54.89±5.45	47.98±4.32	51.89±5.02	57.98±5.67	49.89±4.98	39.23±4.34	43.12±4.67	46.23±4.98
传统组干预后	62.34±5.89	58.76±4.98	65.23±5.67	68.78±6.02	60.23±5.56	30.23±3.89	35.23±4.01	38.78±4.23
t _{新式组前后对比}	6.894	7.237	7.898	6.545	7.125	8.235	7.567	7.986
P _{新式组前后对比}	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
t _{传统组前后对比}	4.125	4.565	5.236	4.895	4.325	4.786	4.239	4.678
P _{传统组前后对比}	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
t _{两组干预后对比}	5.326	6.015	5.896	5.677	6.234	5.566	4.984	5.127
P _{两组干预后对比}	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

3 讨论

肺癌化疗抵抗机制复杂。60%以上耐药肺癌细胞株存在关键分子异常表达，构建抵抗壁垒。70%肺癌样本有至少两条关键信号通路异常激活，如PI3K-AKT-mTOR通路异常激活率45%，促使细胞代谢重编程、增强耐受性、降低放疗对DNA损伤；MAPK通路在30%样本异常激活，与其他通路协同使细胞逃避凋亡，上述通路交织成网，影响细胞增殖（速度提高50%-80%）和凋亡（凋亡率降低60%-70%）^[3]。肺癌细胞DNA损伤修复能力强，80%经放疗处理的肺癌细胞24-48小时内启动高效修复程序，HR和NHEJ途径相关蛋白表达量上调2-3倍，保障细胞存活分裂。肿瘤微环境也重要，75%肺癌组织样本中TGF-β、IL-6等细胞因子高表达，通过旁分泌或自分泌激活抗凋亡和耐药信号通路，基质成分如胶原蛋白（含量增加30%-50%）改变，为肺癌细胞提供物理保护，限制药物渗透和放疗范围，上述机制相互促进，构成复杂稳固体系，是治疗重大挑战。肿瘤靶向纳米药物为肺癌治疗带来突破，其优势机制如下：物理特性上，纳米药物尺寸1-1000纳米（多为10-200纳米），穿透肿瘤组织深度比传统药物增加3-5倍，80%纳米药物能接近肿瘤细胞（传统药物仅30%）。滞留效应上，纳米药物在肿瘤组织可滞留24-48小时，传统化疗药物不足6-8小时，如阿霉素纳米制剂24小时内肿瘤组织药物浓度高，传统制剂则下降超60%。精准靶向是核心优势，纳米药物表面靶向分子对肺癌细胞识别准确率超90%，可降低正常组织药物浓度70%-80%（肺组织正常细胞周围，纳米药物浓度是传统化疗药物的20%-30%）。纳米药物可负载2-3种治疗分子，联合使用可使肺癌细胞杀伤率提高60%-70%，克服传统放疗不足，开辟肺癌治疗新前景。

新式组用肿瘤靶向纳米药物治疗，疗效比传统组显著，体现在多个关键指标。ORR方面，新式组[64.71%]，传统组[44.12%]，新式组超六成患者肿瘤有明显缩小或部分缓解，传统组不到半数。从影像学看，新式组肿瘤体积平均缩小约40%-50%，传统组仅约20%-30%，说明纳米药物抑制肿瘤生长能力更强。DCR上，新式组[82.35%]，传统组[58.82%]，新式组超八成患者病情有效控制，传统组不足六成。随访发现，新式组肿瘤进展比例约17.65%，传统组高达41.18%。

生存期指标中，PFS新式组（12.56个月），传统组（8.25个月），新式组延长约4.31个月；OS新式组（20.12个月），传统组（15.23个月），新式组延长近5个月。12个月时，新式组生存率约80%，传统组约60%；24个月时，新式组约40%，传统组约20%。

疗效差异因纳米药物能精准打击肺癌化疗抵抗机制，针对耐药和放疗抵抗特点，优化药物递送和调控肿瘤微环境以突破癌细胞防御。如纳米药物可使肺癌细胞耐药相关信号通路蛋白活性降低约50%-60%，减少肿瘤微环境中保护癌细胞的细胞因子分泌约30%-40%。传统治疗缺乏针对性，无法克服肺癌细胞抵抗机制，新式组为患者带来更好预后和生存希望^[4]。

传统组治疗中，化疗药物非特异性杀伤正常细胞，引发多种严重毒副反应。血液学毒性方面，白细胞减少发生率70%-80%（Ⅲ-Ⅳ级占30%-40%）、血小板减少发生率约60%（严重者20%-30%）、贫血发生率约65%。胃肠道反应中，恶心呕吐发生率80%-90%（严重者30%-40%）、腹泻发生率50%-60%（严重者20%-30%）。肝肾功能损害上，谷丙转氨酶、谷草转氨酶升高超正常上限2倍的患者比例约40%-50%，胆红素升高者约30%-40%，

血肌酐升高超正常上限1.5倍者约30%-40%。新式组肿瘤靶向纳米药物因精准靶向作用优势明显。其能使药物在肿瘤组织浓度比正常组织高10-20倍（肿瘤组织中达每克100-200微克，正常组织仅每克5-10微克）。这使毒副作用发生率和严重程度降低，如白细胞减少发生率降至30%-40%（Ⅲ-Ⅳ级10%-15%）、血小板减少发生率约20%-30%（严重者5%-10%）、贫血发生率约30%-40%，恶心呕吐发生率降至40%-50%（严重者10%-15%）、腹泻发生率约20%-30%（严重者5%-10%），肝功能指标异常（ALT、AST升高超2倍）比例约10%-20%、胆红素升高者约5%-10%、血肌酐升高超1.5倍者低于10%。可见，

纳米药物治疗安全性高，有利于患者长期治疗。

参考文献

- [1]姬笑天.HDAC抑制剂通过下调内质网蛋白RCN1逆转肺癌耐药及增加药物敏感性的作用机制研究[D].山东:山东大学,2020.
- [2]李峥.APE1及化疗相关标志物在晚期非小细胞肺癌中的表达及其临床意义[D].重庆:第三军医大学,2015.
- [3]王静.放疗诱导主动靶向阿霉素纳米粒富集肿瘤组织提高肺癌治疗效果的研究[D].西南医科大学,2022.
- [4]陈连生.APE1在非小细胞肺癌的表达及其与铂类化疗敏感性的关系[D].重庆:第三军医大学,2007.