

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.18.001

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220817.0832.002.html\(2022-08-17\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220817.0832.002.html(2022-08-17))

高胰岛素血症与 EGFR 阳性晚期非小细胞肺癌患者 一线 TKIs 耐药的相关性临床研究*

陈杼君,王康,陈维领,邓才霞,王文伟,唐春兰,宫亮[△]
(陆军军医大学第一附属医院呼吸与危重症医学科,重庆 400038)

[摘要] **目的** 探讨高胰岛素血症与表皮生长因子受体(EGFR)基因突变阳性晚期非小细胞肺癌一线酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)治疗后耐药的相关性,为延缓 EGFR 阳性晚期非小细胞肺癌耐药提供新的思路和治疗策略。**方法** 回顾性收集 2019 年 10 月 1 日至 2022 年 3 月 30 日该院呼吸与危重症医学科住院进行诊治的 37 例 EGFR 阳性晚期非小细胞肺癌患者资料,收集患者 TKIs 治疗前空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素定量(FIQ)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBP)-3 水平,并由公式计算得出胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),分析以上指标与临床参数的相关性。同时,分析 TKIs 治疗前、治疗后达部分缓解(PR)或疾病稳定(SD)及耐药后 FBG、FIQ、IGF-1、IGFBP-3 和 HOMA-IR 变化值。**结果** TKIs 治疗前 FIQ 水平与性别、年龄、基因突变类型、临床分期、颅脑转移情况无相关性。37 例患者经 TKIs 治疗后客观缓解率(ORR)为 59%,疾病控制率(DCR)为 100%。37 例患者随访期内均发生疾病进展(PD),中位无进展生存期(PFS)为 14.08 个月。TKIs 治疗前的 FBG 水平与 TKIs 治疗后达 PR 或 SD 及耐药后比较,差异无统计学意义($P>0.05$);TKIs 治疗后达 PR 或 SD 的 FIQ 和 HOMA-IR 水平与 TKIs 治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$);耐药后的 FIQ 和 HOMA-IR 水平明显高于 TKIs 治疗前及治疗后达 PR 或 SD($P<0.05$)。TKIs 治疗后达 PR 或 SD 的 IGF-1 及 IGFBP-3 水平较 TKIs 治疗前明显降低,而耐药后较 TKIs 治疗后达 PR 或 SD 明显升高($P<0.05$)。单因素 COX 回归分析显示高 FIQ($\geq 32.24 \mu\text{IU/mL}$, $HR=2.528$, $95\%CI:1.251\sim 5.110$)、高 HOMA-IR(≥ 7.70 , $HR=2.241$, $95\%CI:1.134\sim 4.431$)是肺癌患者预后不良的危险因素($P<0.05$)。多因素 COX 回归分析显示高 FIQ($\geq 32.24 \mu\text{IU/mL}$, $HR=2.803$, $95\%CI:1.063\sim 7.393$)是肺癌患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 一线 EGFR-TKIs 治疗晚期非小细胞肺癌,其耐药后的 FIQ 水平明显高于 TKIs 治疗前和治疗后达 PR 或 SD。高胰岛素血症提示患者预后不良。

[关键词] 非小细胞肺癌;表皮生长因子受体;酪氨酸激酶抑制剂;空腹胰岛素定量;相关性

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2022)18-3061-08

Clinical study on the correlation between hyperinsulinemia and first-line TKIs resistance in patients with EGFR-positive advanced non-small cell lung cancer*

CHEN Zhujun, WANG Kang, CHEN Weiling, DENG Caixia, WANG Wenwei,
TANG Chunlan, GONG Liang[△]

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China)

[Abstract] **Objective** To explore the correlation between hyperinsulinemia and drug resistance of epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutation-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) after first-line tyrosine kinase inhibitor (TKIs) therapy, and to provide new ideas and treatment strategies for delaying drug resistance of EGFR-positive advanced NSCLC. **Methods** A total of 37 patients with EGFR-positive advanced NSCLC who were hospitalized in the Department of Respiratory and Critical Care Medicine of this hospital from October 1, 2019 to March 30, 2022 were retrospectively collected. The levels of fasting blood

glucose (FBG), fasting insulin quantification (FIQ), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), and insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP)-3 before TKIs treatment were collected, and insulin resistance index (HOMA-IR) was calculated by the formula, and analyzed the correlation between the above indicators and clinical parameters. At the same time, the changes of FBG, FIQ, IGF-1, IGFBP-3 and HOMA-IR were analyzed before TKIs treatment, reaching partial remission (PR) or stable disease (SD) after TKIs treatment and after TKIs resistance. **Results** There was no correlation between FIQ level and gender, age, type of gene mutation, clinical stage, and craniocerebral metastasis before TKIs treatment. The objective response rate (ORR) of 37 patients after TKIs treatment was 59%, the disease control rate (DCR) was 100%. All the 37 patients developed disease progression (PD) during the follow-up period, and the median progression-free survival (PFS) was 14.08 months. There was no significant difference in the value of FBG before TKIs treatment compared with FBG in PR or SD after TKIs treatment, and after TKIs resistance ($P > 0.05$). There was no significant difference in FIQ and HOMA-IR values of PR or SD after TKIs treatment, compared with those before TKIs treatment ($P > 0.05$). FIQ and HOMA-IR values after TKIs resistance were significantly higher than those of before TKIs treatment and PR or SD after TKIs treatment ($P < 0.05$). Compared with those of before TKIs treatment, IGF-1 and IGFBP-3 values of PR or SD after TKIs treatment were significantly decreased, while those after TKIs resistance were significantly higher than those of PR or SD after TKIs treatment ($P < 0.05$). The results of univariate COX regression analysis showed that high FIQ (≥ 32.24 uIU/mL, $HR = 2.528$, 95%CI: 1.251–5.110, $P = 0.010$) and high HOMA-IR (≥ 7.70 , $HR = 2.241$, 95%CI: 1.134–4.431, $P = 0.020$) were the influencing factors for poor prognosis of lung cancer patients ($P < 0.05$). The results of multivariate COX regression model showed that high FIQ (≥ 32.24 uIU/mL, $HR = 2.803$, 95%CI: 1.063–7.393, $P = 0.037$) was the independent risk factor for poor prognosis of lung cancer patients ($P < 0.05$). **Conclusion** In the treatment of advanced NSCLC with first-line EGFR-TKIs, FIQ level after TKIs resistance is significantly higher than that before TKIs treatment and PR or SD after TKIs treatment. Hyperinsulinemia prompts poor prognosis in patients.

[Key words] non-small cell lung cancer; epidermal growth factor receptor; tyrosine kinase inhibitor; fasting insulin quantification; correlation

肺癌仍然是目前严重危害人类健康的重大疾病, 不论是发病率和病死率均呈明显上升趋势^[1]。在亚洲地区, 51.5%的晚期肺腺癌患者具有驱动基因表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变, 其中女性约61.1%, 男性约44.0%^[2]。靶向药物即酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKIs), 包括吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼、奥西替尼等在驱动基因EGFR阳性的晚期肺腺癌患者一线治疗中显示出卓越疗效, 但耐药后治疗仍面临巨大挑战。目前EGFR-TKIs耐药机制主要为T790M突变, 但也仅占50%左右, 且不同代TKIs的耐药机制并不完全相同, 其他机制还包括抑癌基因缺失和旁路激活^[3-5]。近年来, 国内外有研究表明肺癌患者存在高胰岛素血症, 同时高胰岛素血症相关基因, 如肥胖相关因子(fat mass and obesity, FTO)、胰岛素受体、G蛋白偶联受体激酶-5(G protein-coupled receptor kinase-5, GRK-5)与肺癌发生、复发及转移均有相关性, 胰岛素可通过参与多种分子通路促进肿瘤的发生、发展^[6-7], 目前证实其机制与协同/竞争癌细胞生长和转化关系密切的胰岛素样生长因子(insulin-

like growth factor, IGF)家族有关, 主要包括IGF-1, 其他包括胰岛素水平升高可能刺激胰岛素受体亚型R导致癌症风险增加。此外, 胰岛素还可通过调节多聚唾液酸修饰的神经细胞黏附分子(polysialylated neural cell adhesion molecule, PSA-NCAM)促进肿瘤细胞迁移和分化^[8]。然而, 目前高胰岛素血症与肺癌的EGFR基因突变出现TKIs耐药的关联性在国内外未见报道。因此, 本研究拟探讨高胰岛素血症与EGFR阳性晚期非小细胞肺癌一线TKIs治疗后耐药的相关性, 为延缓晚期EGFR阳性非小细胞肺癌耐药提供新的思路和治疗策略, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集2019年10月1日至2022年3月30日本院呼吸与危重症医学科的37例晚期非小细胞肺癌患者资料。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)病理证实为非小细胞肺癌;(3)III b/IV期非小细胞肺癌;(4)美国东部肿瘤协作组(eastern cooperative oncology group, ECOG)评分 ≤ 2 分;(5)组织或血、胸腔积液检测EGFR 19外显子缺失、21L858R点突变及其他罕

见突变；(6)一线单药 EGFR-TKIs(吉非替尼、厄罗替尼、埃克替尼、达可替尼、阿法替尼、阿美替尼、奥西替尼)治疗；(7)基线具有至少 1 个可测量病灶；(8)所有患者均在 TKIs 治疗前、治疗后达部分缓解(partial response, PR)或疾病稳定(stable disease, SD)、耐药后检测空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、空腹胰岛素定量(fasting insulin quantification, FIQ)、IGF-1、胰岛素样生长因子结合蛋白(insulin-like growth factor binding protein, IGFBP)-3 和胰岛素抵抗指数(insulin resistance index, HOMA-IR)。排除标准：(1)肥胖(BMI 为 18.5~24.0 kg/m²)、糖尿病、高血压及其他肿瘤；(2)患者临床资料不完整；(3)治疗期间联合化疗、放疗或免疫治疗；(4)无完整影像学资料；(5)有症状的脑转移。37 例患者中男 18 例，女 19 例，年龄 42~78 岁，中位年龄 64 岁；病理类型：腺癌 36 例，鳞癌 1 例；基线时脑转移 11 例，无脑转移 26 例；基因突变类型：EGFR 19del 突变有 17 例，EGFR 21L858R 突变 18 例，EGFR 18G719X 突变 2 例；靶向治疗药物：吉非替尼 9 例，厄罗替尼 7 例，埃克替尼 1 例，阿法替尼 5 例，达可替尼 10 例，阿美替尼 5 例。本研究通过医院伦理委员会审批(KY2022137)。

1.2 方法

1.2.1 收集资料

根据纳入标准收集患者以下病例资料：性别、年龄、吸烟史、病理类型(腺癌、鳞癌)、临床分期(Ⅲb、Ⅳa/b 期)、基因突变类型、ECOG 评分、颅脑转移情况及 TKIs 治疗前、TKIs 开始治疗后的影像学资料[胸部和全腹部 CT、骨扫描、头颅增强磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、腹部超声、正电子发射型计算机断层显像(positron emission computed tomography, PET)-CT]、FBG、FIQ、IGF-1、IGFBP-3，根据公式计算出 HOMA-IR, HOMA-IR=FIQ(mU/L)×FBG(mmol/L)/22.5。

1.2.2 研究方式

(1)分析 TKIs 治疗前 FBG、FIQ、IGF-1、IGFBP-

3、HOMA-IR 与性别、年龄、基因突变类型、临床分期、颅脑转移情况的相关性。(2)疗效评估。客观缓解率(objective response rate, ORR)定义为首次接受 EGFR-TKIs 治疗之日至疾病完全缓解(complete response, CR)或 PR 的患者百分比。疾病控制率(disease control rate, DCR)定义为 SD、CR 与 PR 病例的总和占病例总数的百分比。无进展生存期(progression-of response, PFS)定义为从首次接受 EGFR-TKIs 治疗之日至首次观察到 PD 及任何原因所致的死亡。疗效评估按照实体肿瘤 RECIST1.1 标准进行。肺部可测量病灶的测量工作由两名合格的影像科医师独立完成。若两者相差<0.5 cm,则取两者的平均值,如果二者相差≥0.5 cm,则由 1 名副高级及以上职称的影像科医生进行判断。(3)分析 TKIs 治疗前、治疗后达 PR 或 SD 及耐药后 FBG、FIQ、IGF-1、IGFBP-3、HOMA-IR 变化值。

1.3 统计学处理

采用 SPSS23.0 软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以 *M*(*Q*₁, *Q*₃)表示,比较采用 Mann-Whitney 检验或 Wilcoxon 检验;计数资料以频数或百分率表示;生存分析采用 Cox 风险回归模型, Kaplan-Meier 曲线分析生存率,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TKIs 治疗前 FBG、FIQ、IGF-1、IGFBP-3、HOMA-IR 与临床各参数的相关性

TKIs 治疗前 FBG、FIQ、IGF-1、IGFBP-3、HOMA-IR 水平与年龄、性别、基因突变类型、临床分期、颅脑转移情况无相关性(*P*>0.05),见表 1。

2.2 疗效评价

随访至 2022 年 3 月 30 日,37 例患者经 TKIs 治疗后靶病灶都有一定程度的缩小,ORR 为 59%,DCR 为 100%。中位随访时间为 18.1 个月,37 例患者均发生 PD,中位 PFS 为 14.08 个月,见图 1、2。

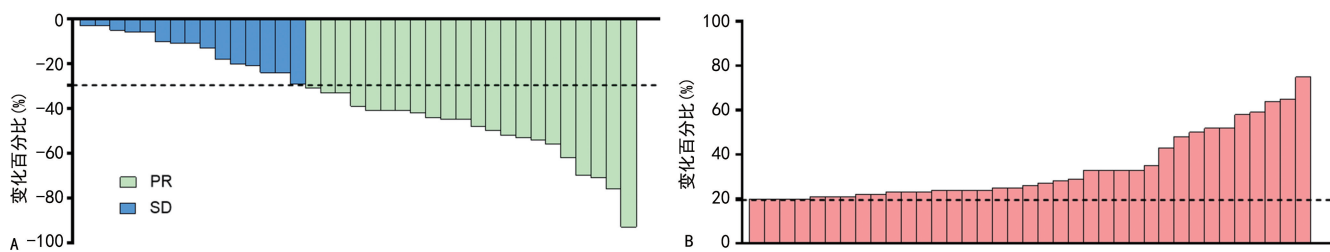
表 1 TKIs 治疗前 FBG、FIQ、IGF-1、IGFBP-3、HOMA-IR 与临床各参数的相关性(*n*=37, $\bar{x} \pm s$)

项目	FBG(mmol/L)	FIQ(μIU/mL)	IGF-1(ng/mL)	IGFBP-3(ng/mL)	HOMA-IR
性别					
男	5.56±0.42	17.64±4.67	208.55±78.86	3 323.12±846.55	4.32±1.01
女	5.59±0.51	18.73±5.23	222.59±71.68	3 841.28±968.49	4.69±1.44
<i>P</i>	0.776	0.667	0.574	0.093	0.379
年龄					
<60 岁	5.56±0.46	18.56±5.54	215.57±93.65	3 704.77±1 069.24	4.55±1.30
≥60 岁	5.60±0.48	17.96±4.56	215.89±60.64	3 510.40±850.92	4.39±1.09
<i>P</i>	0.855	0.719	0.990	0.543	0.701

续表 1 TKIs 治疗前 FBG、FIQ、IGF-1、IGFBP-3、HOMA-IR 与临床各参数的相关性 ($n=37, \bar{x} \pm s$)

项目	FBG(mmol/L)	FIQ(μ IU/mL)	IGF-1(ng/mL)	IGFBP-3(ng/mL)	HOMA-IR
基因突变类型 ^a					
EGFR 19del	5.56 \pm 0.52	16.63 \pm 3.23	208.37 \pm 69.74	3 538.81 \pm 1 018.97	4.08 \pm 0.73
EGFR 21L858R	5.63 \pm 0.37	19.23 \pm 5.80	226.82 \pm 81.93	3 650.70 \pm 841.61	4.83 \pm 1.55
<i>P</i>	0.627	0.115	0.479	0.725	0.080
临床分期					
III b/c 期	5.43 \pm 0.57	17.35 \pm 4.83	202.35 \pm 44.55	3 413.49 \pm 996.89	4.19 \pm 1.30
IV a/b 期	5.62 \pm 0.44	18.40 \pm 4.99	218.89 \pm 80.20	3 630.20 \pm 934.38	4.58 \pm 1.24
<i>P</i>	0.330	0.617	0.604	0.588	0.458
颅脑转移情况					
有	5.59 \pm 4.47	16.93 \pm 3.58	211.83 \pm 103.83	3 327.31 \pm 1 049.75	4.16 \pm 0.89
无	5.54 \pm 0.47	18.50 \pm 5.18	216.68 \pm 68.28	3 650.31 \pm 916.23	4.59 \pm 1.31
<i>P</i>	0.799	0.456	0.880	0.419	0.421

^a: 罕见突变只有 2 例, 故省略。



A: TKIs 治疗后靶病灶大小较基线缩小的百分比; B: 靶病灶大小较 PR 或 SD 最小值增大的百分比; 横坐标为 37 例患者。

图 1 肺癌患者 TKIs 治疗后靶病灶变化的瀑布图

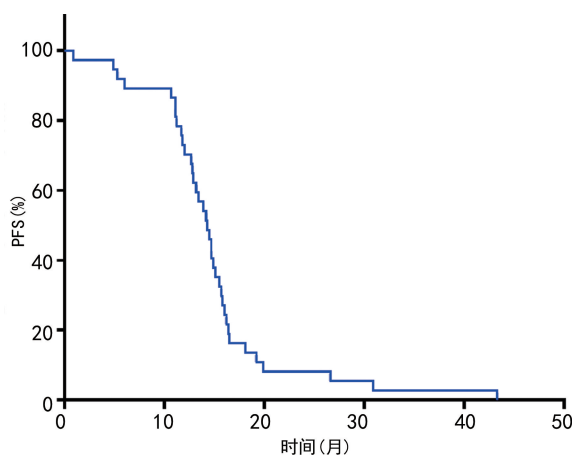


图 2 37 例患者 PFS 曲线

2.3 TKIs 治疗前、治疗后达 PR 或 SD 及耐药后 FBG、FIQ、IGF-1、IGFBP-3、HOMA-IR 变化值

TKIs 治疗前 FBG 与 TKIs 治疗后达 PR 或 SD 及耐药后比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。TKIs 治疗后达 PR 或 SD 的 FIQ、HOMA-IR 与 TKIs 治疗前比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。耐药后 FIQ 和 HOMA-IR 明显高于 TKIs 治疗前及 TKIs 治疗后达 PR 或 SD ($P < 0.05$)。TKIs 治疗后达 PR 或 SD 的 IGF-1 及 IGFBP-3 较 TKIs 治疗前明显降低, 而耐药后明显升高 ($P < 0.05$), 见图 3。

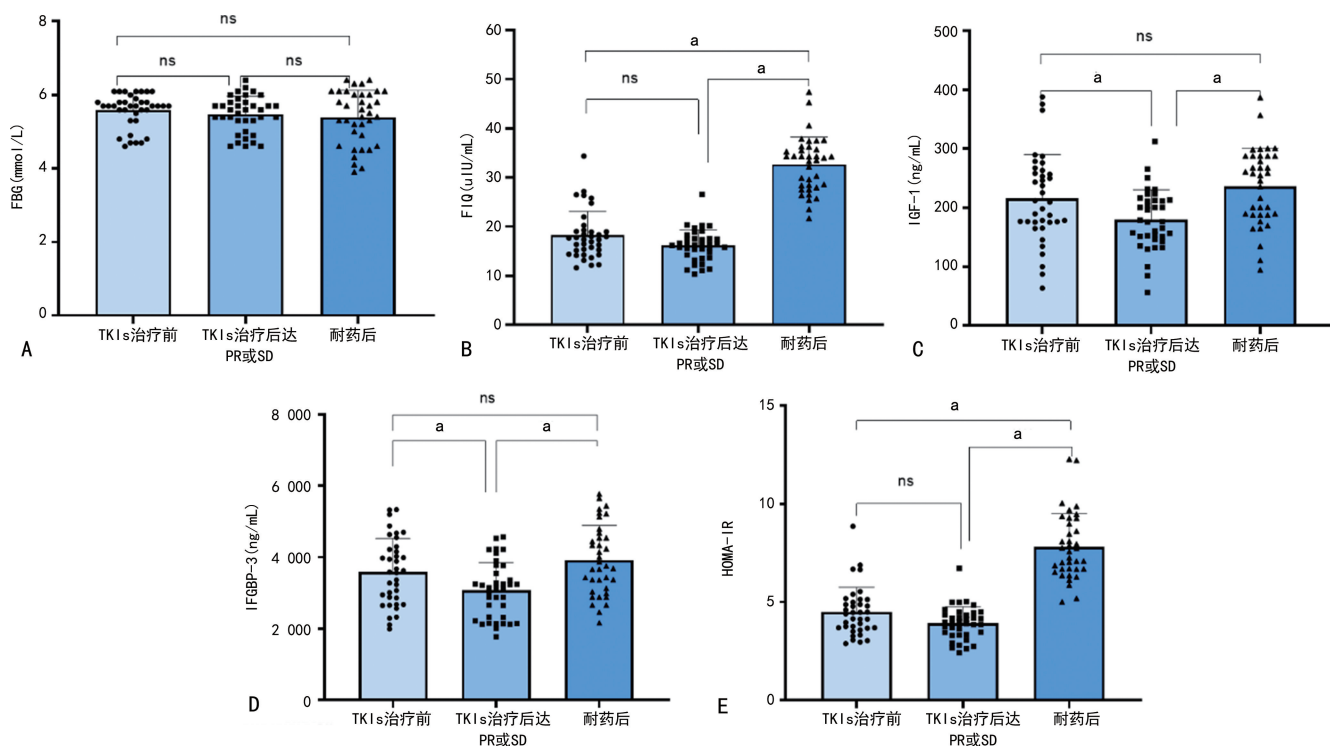
2.4 预后的单因素和多因素 COX 回归分析

分类变量按排序进行分组, 见表 2。单因素 COX 回归分析结果显示, 高 FIQ ($\geq 32.24 \mu\text{IU/mL}$)、高 HOMA-IR (≥ 7.70) 是肺癌患者预后不良的影响因素 ($P < 0.05$)。多因素 COX 回归分析结果显示, 高 FIQ ($\geq 32.24 \mu\text{IU/mL}$) 是肺癌患者预后不良的独立危险因素 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 2 变量赋值表

变量	赋值
性别	男性=0, 女性=1
年龄	<60 岁=0, ≥ 60 岁=1
ECOG 评分	0 分=0, 1 分=1, 2 分=2
吸烟史	不吸烟=0, 吸烟=1
临床分期	III b/c 期=0, IV a/b 期=1
基因突变类型 ^a	EGFR 19del=0, EGFR 21L858R=1
颅脑转移情况	无=0, 有=1
FBG	<5.5 mmol/L=0, ≥ 5.5 mmol/L=1
FIQ	<32.24 $\mu\text{IU/mL}$ =0, $\geq 32.24 \mu\text{IU/mL}$ =1
IGF-1	<237.42 ng/mL=0, ≥ 237.42 ng/mL=1
IGFBP-3	<3 936.87 ng/mL=0, $\geq 3 936.87$ ng/mL=1
HOMA-IR	<7.70=0, ≥ 7.70 =1

^a: 罕见突变只有 2 例, 故省略。



A: FBG; B: FIQ; C: IGF-1; D: IGFBP-3; E: HOMA-IR; ^a: $P < 0.05$; ns: $P > 0.05$ 。

图 3 TKIs 治疗前、治疗后达 PR 或 SD 及耐药后 FBG、FIQ、IGF-1、IGFBP-3、HOMA-IR 变化值

表 3 37 例患者预后因素的单因素和多因素 COX 分析

项目	单因素 COX 分析		多因素 COX 分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
性别				
男	1(参考)			
女	1.877(0.947,3.758)	0.071		
年龄				
<60 岁	1(参考)			
≥60 岁	1.061(0.537,2.097)	0.865		
ECOG 评分				
0 分	1(参考)			
1 分	0.962(0.420,2.205)	0.927		
2 分	1.876(0.669,5.260)	0.232		
吸烟史				
否	1(参考)			
是	0.516(0.249,1.068)	0.075	0.593(0.221,1.590)	0.299
临床分期				
Ⅲ b 期	1(参考)			
Ⅳ a/b 期	1.276(0.554,2.940)	0.567	1.134(0.366,3.513)	0.827
基因突变类型				
EGFR 19del	1(参考)			
EGFR 21L858R	1.884(0.897,3.959)	0.095		
颅脑转移情况				
无	1(参考)			
有	1.097(0.535,2.252)	0.800	1.335(0.458,3.890)	0.597

续表 3 37 例患者预后因素的单因素和多因素 COX 分析

项目	单因素 COX 分析		多因 COX 分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
FBG				
<5.5 mmol/L	1(参考)			
≥5.5 mmol/L	1.075(0.551,2.099)	0.831		
FIQ				
<32.24 μIU/mL	1(参考)			
≥32.24 μIU/mL	2.528(1.251,5.110)	0.010	2.803(1.063,7.393)	0.037
IGF-1				
<237.42 ng/mL	1(参考)			
≥237.42 ng/mL	0.813(0.417,1.586)	0.544	0.373(0.104,1.342)	0.131
IGFBP-3				
<3 936.87 ng/mL	1(参考)			
≥3 936.87 ng/mL	0.580(0.294,1.144)	0.116	1.017(0.357,2.899)	0.975
HOMA-IR				
<7.70	1(参考)			
≥7.70	2.241(1.134,4.431)	0.020	1.598(0.693,3.687)	0.271

3 讨 论

根据美国癌症协会发布的 2022 年癌症统计,肺癌依旧是发病率第二、全球病死率第一的恶性肿瘤^[9]。非小细胞肺癌占有所有肺癌的 85%~90%^[10],包括腺癌、鳞癌、腺鳞癌、大细胞癌、类癌及其他^[11]。除了传统的手术、放化疗,非小细胞肺癌的靶向治疗已经成为肺癌治疗中的重要疗法,不仅明显提高了肺癌患者的生存期,不良反应还小。EGFR 基因突变是非小细胞肺癌中最常见的基因突变,在亚裔和我国人群的发生率较高,占非小细胞肺癌的 30%~35%,其他还包括 ALK、ROS1、BRAF、MET、RET、ERBB2、NTRK、KRAS 等基因突变。EGFR 在正常细胞和肿瘤细胞中均有表达,在细胞的生长分化中起重要作用,非小细胞肺癌的癌细胞中 EGFR 基因突变可促进肿瘤细胞生长,抑制细胞凋亡,增加血管生成因子的产生,以及促进肿瘤转移^[12]。EGFR-TKIs 可抑制酪氨酸的自体磷酸化,进而抑制下游信号通路传导,包括 PI3K/AKT/mTOR 和 RAS/RAF/MEK/ERK 等信号通路,从而阻止 EGFR 依赖的细胞增殖,抑制肿瘤增殖。尽管 EGFR 基因突变型非小细胞肺癌研究取得了重大进展,但仍存在一些挑战,其中一个不可避免的问题是耐药性的出现。因此,对 EGFR-TKIs 的耐药机制研究仍是目前的热点。

EGFR-TKIs 耐药包括原发性耐药和继发性耐药,EGFR T790M 突变是非小细胞肺癌应用 EGFR-TKIs 药物继发性耐药最常见的原因,其他包括旁路激活,如 MET、HER、HER3 的激活,下游通路的激

活,BRAF 基因突变或 PI3K 信号通路激活,组织学类型的转变,向小细胞肺癌转化或发生上皮间质转化^[13-15]。胰岛素受体的经典信号通路为其与胰岛素的结合,在非依赖 EGFR 通路的旁路激活的胰岛素样生长因子-1 受体(insulin-like growth factor-1 receptor, IGF-1R)通路,通过下游 PI3K/AKT 信号通路参与调节细胞生长、分化、凋亡、转化和其他重要的生理过程^[16]。相关研究显示,IGF-1R 导致 EGFR-TKIs 继发耐药也主要是通过 PI3K/AKT 信号通路实现的,可通过应用 IGF-1R 抑制剂联合 EGFR-TKIs 治疗来克服耐药^[17-18]。胰岛素具有促进有丝分裂和细胞增殖作用,胰岛素的生物学效应取决于 IGF-1 家族的细胞表面受体的相互作用,以高胰岛素血症为特征的代谢性疾病(肥胖和 2 型糖尿病)与癌症风险增加和癌症相关死亡率增加有关,因此,胰岛素过量被认为是患者的促癌因子^[19]。胰岛素水平的升高也可以通过减少肝脏 IGFBP 的产生间接促进细胞生长,从而增加生物活性游离 IGF-1,这是一种有效的促有丝分裂和抗凋亡因子,已知导致癌症生长,同时高胰岛素血症也可通过增加透明质酸合成促进癌症的扩散,最终导致癌症的发生。IGFBP-3 是 IGFBP 家族 6 种结合蛋白中血清水平最高的一种,作为一种多功能蛋白,IGFBP-3 可以抑制细胞生长并诱导凋亡。IGFBP-3 是 IGF-1 的转运蛋白,IGFBP-3 可以通过延长 IGF-1 的半衰期、限制其与 IGF-1R 的结合来调控 IGF-1 的生物活性,从而抑制细胞增殖。此外,IGFBP-3 还可以在 IGF-1 非依赖的情况下参与多条细胞信号通

路(如 Smad/TGF- β 信号通路)调控肿瘤的发生、发展、转移及复发^[20]。因此,胰岛素与癌症的关系已成为一个临床相关问题。据笔者所知,目前国内外研究尚未明确高胰岛素血症对癌症发生、抗肿瘤治疗后疾病发展及预后的关系,笔者也提出高胰岛素血症与 EGFR 阳性晚期非小细胞肺癌患者一线 TKIs 耐药相关。

TAS 等^[21]的一项临床研究纳入 80 例肺癌患者和 30 例健康人,发现二者之间的基线血清胰岛素、IGF-1 水平无差异(胰岛素中位数分别为 19.25、16.46 μ IU/mL, $P = 0.532$; IGF-1 中位数分别为 145.5、160.5 ng/mL, $P = 0.403$),但与健康人比较,肺癌患者的基线血清 IGFBP-3 水平明显降低(中位数分别为 3.175、4.235 μ g/mL, $P < 0.001$)。本研究对收集的 37 例患者的临床基本资料进行分析,发现没有高胰岛素血症的危险因素如肥胖、糖尿病、代谢综合征的患者初次诊断为非小细胞肺癌时,其 FBG、FIQ、IGFBP-3、HOMA-IR 与性别、年龄、基因突变类型、临床分期、颅脑转移情况均无相关性($P > 0.05$),与上述研究结果一致。XUE 等^[22]研究发现,IGFBP-3 在胃癌组织中的表达水平明显低于癌旁组织,而高表达往往对应着更长的生存期,这可能与 IGFBP-3 还可以在 IGF-1 非依赖的情况下参与多条细胞信号通路调控肿瘤的发生、发展有关。目前国内外大规模的、以人群为基础的研究均聚焦于糖尿病患者 FBG、FIQ、HOMA-IR 与肺癌发生和预后存在明显关联^[23-24],未提出在抗肿瘤治疗过程中上述指标变化趋势。而本研究提示在 TKIs 治疗非小细胞肺癌的过程中,动态观察胰岛素水平可预警 TKIs 是否出现耐药。在不同肺癌类型中,腺癌组织中胰岛素水平远高于鳞癌和小细胞肺癌,且与年龄、性别、分化程度无明显相关性,但值得注意的是,在 TNM 分期(III+IV)和伴有淋巴结转移的患者肺组织中,胰岛素及胰岛素受体的表达水平更高。KIM 等^[25]通过对 459 例接受根治性肺癌切除术的患者进行平均 4 年的随访,证实胰岛素受体水平与非小细胞肺癌的术后复发直接相关,与胰岛素受体表达水平低的患者相比,胰岛素受体表达水平高的患者无复发,但生存期更短。多变量分析显示胰岛素受体是非小细胞肺癌患者总生存期较短的独立预测标志物,尤其是肺鳞癌患者。近年来,腺癌已经超越鳞癌成为最常见的肺癌。本研究通过对 37 例患者进行随访,发现其中 36 例肺腺癌患者耐药后 FIQ、HOMA-IR 较 TKIs 治疗前及治疗后达 PR 或 SD 时明显升高,进一步按照预后因素进行单因素和多因素 COX 回归分析,结果显示高 FIQ 是肺癌患者预后不良的独立危险因素,提示高胰岛素血症与 EGFR 阳性晚期非小细胞肺癌患者生存期可能存在负

相关。

综上所述,高胰岛素血症与 EGFR 阳性晚期非小细胞肺癌患者一线 TKIs 耐药及预后不良相关,特别是肺腺癌患者,这为延缓晚期 EGFR 阳性耐药提供了新的思路和治疗策略。但不足之处在于,本研究为回顾性研究,样本量较少,可能使统计结果产生偏倚,与目前国内外研究存在小部分差异。后期将继续搜集病例,进行前瞻性研究,优化研究条件,综合临床、病理数据全面分析,对所有 PD 患者肺部病灶进行二次活检,通过组织检测 FIQ、IGF-1、胰岛素受体的表达水平,从机制延伸至临床,使所得结果对临床产生更加深远的决策意义。

参考文献

- [1] WU L, KE L, ZHANG Z, et al. Development of EGFR TKIs and options to manage resistance of third-generation EGFR TKI osimertinib: conventional ways and immune checkpoint inhibitors[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:602762.
- [2] SHI Y, AU J S, THONGPRASERT S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER)[J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(2):154-162.
- [3] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 134(7):783-791.
- [4] REITA D, PABST L, PENCREACH E, et al. Molecular mechanism of EGFR-TKI resistance in EGFR-mutated non-small cell lung cancer: application to biological diagnostic and monitoring[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(19):4926.
- [5] HE J, HUANG Z, HAN L, et al. Mechanisms and management of 3rd generation EGFR TKI resistance in advanced non small cell lung cancer (Review)[J]. *Int J Oncol*, 2021, 59(5):90.
- [6] ARGIRION I, WEINSTEIN S J, MÄNNISTÖ S, et al. Serum insulin, glucose, indices of insulin resistance, and risk of lung cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2017, 26(10):1519-1524.
- [7] KHATEEB J, FUCHS E, KHAMAISI M, et al. Diabetes and lung disease: a neglected relation-

- ship[J]. *Rev Diabet Stud*, 2019, 15: 1-15.
- [8] MONZO H J, COPPIETERS N, PARK T I H, et al. Insulin promotes cell migration by regulating PSA-NCAM[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 355(1): 26-39.
- [9] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 7-33.
- [10] TRAVIS W D, BRAMBILLA E, NICHOLSON A G, et al. The 2015 world health organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(9): 1243-1260.
- [11] ZHENG M. Classification and pathology of lung cancer[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2016, 25(3): 447-468.
- [12] DA CUNHA SANTOS G, SHEPHERD F A, TSAO M S. EGFR mutations and lung cancer [J]. *Annu Rev Pathol*, 2011, 6: 49-69.
- [13] DONG R F, ZHU M L, LIU M M, et al. EGFR mutation mediates resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in NSCLC: from molecular mechanisms to clinical research[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 167: 105583.
- [14] WANG Q, YANG S, WANG K, et al. MET inhibitors for targeted therapy of EGFR TKI-resistant lung cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 63.
- [15] RAOOF S, MULFORD I J, FRISCO-CABANOS H, et al. Targeting FGFR overcomes EMT-mediated resistance in EGFR mutant non-small cell lung cancer [J]. *Oncogene*, 2019, 38(37): 6399-6413.
- [16] HAEUSLER R A, MCGRAW T E, ACCILI D. Biochemical and cellular properties of insulin receptor signalling[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(1): 31-44.
- [17] HAYAKAWA D, TAKAHASHI F, MITSUISHI Y, et al. Activation of insulin-like growth factor-1 receptor confers acquired resistance to osimertinib in non-small cell lung cancer with EGFR T790M mutation [J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(1): 140-149.
- [18] ZHENG X, LU G, YAO Y, et al. An autocrine IL-6/IGF-1R loop mediates EMT and promotes tumor growth in non-small cell lung cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(9): 1882-1891.
- [19] VIGNERI R, GOLDFINE I D, FRITTITTA L. Insulin, insulin receptors, and cancer [J]. *J Endocrinol Invest*, 2016, 39(12): 1365-1376.
- [20] LIU H, GU H, KUTBI E H, et al. Association of IGF-1 and IGFBP-3 levels with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Clin Pract*, 2021, 75(11): e14764.
- [21] TAS F, BILGIN E, TASTEKIN D, et al. Serum IGF-1 and IGFBP-3 levels as clinical markers for patients with lung cancer [J]. *Biomed Rep*, 2016, 4(5): 609-614.
- [22] XUE M, FANG Y, SUN G, et al. IGF1BP3, a transcriptional target of homeobox D10, is correlated with the prognosis of gastric cancer [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e81423.
- [23] KIRA S, ITO C, FUJIKAWA R, et al. Increased cancer mortality among Japanese individuals with hyperinsulinemia [J]. *Metabol Open*, 2020, 7: 100048.
- [24] 吴彩霞, 朱锦红. 糖尿病对肺癌的影响、作用机制及糖代谢调节治疗 [J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(7): 1221-1224.
- [25] KIM J S, KIM E S, LIU D, et al. Prognostic impact of insulin receptor expression on survival of patients with nonsmall cell lung cancer [J]. *Cancer*, 2012, 118(9): 2454-2465.