

·临床研究·

食管癌患者血清TAP预测放射性肺损伤的临床价值及相关性分析

刘学武 刘敏 姜忠于 王立 胡春秀

[摘要] 目的 研究食管癌患者血清肿瘤异常蛋白(TAP)预测放射性肺损伤的临床价值及相关性分析。方法 选择130例食管癌患者为研究对象,统计放射性肺损伤患者数,评定分级,比较有无放射性肺损伤患者的临床资料;在放疗前、中、后检测患者血清TAP水平,分析患者放疗治疗不同时期血清TAP的表达以及不同分级的放射性肺损伤的TAP表达。采用logistic回归进行放射肺损伤多因素分析,ROC曲线评估TAP诊断放射性肺损伤价值,Spearman相关性分析TAP表达与放射性肺损伤。结果 130例食管癌患者有65例出现放射性肺损伤,分别为1级13例、2级26例、3级26例。有放射性肺损伤的患者V10、V20、V30、V40以及全肺平均剂量,血清TAP表达明显高于无放射性肺损伤患者(t 分别=4.31、9.79、29.56、22.43、22.17、4.98, P 均 <0.05);各放疗时间食管癌患者的放射性肺损伤分级越高,血清TAP的表达越高(F 分别=12.22、13.21、7.89、9.34、8.37、9.22, P 均 <0.05);并且随着放疗次数的增加,同级肺损伤患者血清的TAP水平逐渐降低(F 分别=8.42、9.44、10.22、11.32, P 均 <0.05);V30、全肺平均放射剂量及血清TAP是患者发生放射性肺损伤的影响因素(OR 分别=1.79、2.10、1.91, P 均 <0.05);血清TAP表达较其他指标于食管癌患者放射性肺损伤有较好诊断价值(诊断特异度87.66%,灵敏度90.23%);血清TAP的表达与患者放疗后发生放射性肺损伤程度呈正相关($r_s=0.45$, $P<0.05$)。结论 食管癌患者不同放疗时期血清TAP表达对于肺损伤具有较好的临床诊断价值,且血清TAP是放射性肺损伤的影响因素,TAP或可成为临床控制食管癌患者发生放射性肺损伤的靶标因子。

[关键词] 食管癌; 血清肿瘤异常蛋白; 放射性肺损伤; 相关性

Clinical value and correlation analysis of serum TAP in predicting radiation-induced lung injury in patients with esophageal cancer LIU Xuewu, LIU Min, JIANG Zhongyu, et al. Department of Radiotherapy, Zhejiang Quzhou Hospital, Quzhou 324004, China.

[Abstract] **Objective** To explore the clinical value and correlation of serum TAP in predicting radiation-induced lung injury in esophageal cancer patients. **Methods** The 130 cases with esophageal cancer were collected, and the patients with radiation-induced lung injury were counted and graded. And the clinical data between patients with radiation-induced lung injury and patients without radiation-induced lung injury were compared. The levels of serum TAP were measured before, during and after radiotherapy. The expression of serum TAP among different times and different grades of radiation-induced lung injury were compared. Logistic was used to analyze the risk factors of radiation-induced lung injury. ROC curve was used to evaluate the diagnostic value of TAP in radiation-induced lung injury. Spearman correlation analysis was used to analyze the expression of TAP and radiation-induced lung injury. **Results** There were 65 cases of radiation lung injury in 130 patients with esophageal cancer, including 13 cases of grade 1, 26 cases of grade 2 and 26 cases of grade 3. The levels of V10, V20, V30, V40, the average dose, and the expression of serum TAP of whole lung in patients with radiation-induced lung injury were significantly higher than those without radiation-induced lung injury ($t=4.31, 9.79, 29.56, 22.43, 22.17, 4.98, P<0.05$). The higher the grade of radiation-induced lung injury in patients with

esophageal cancer, the higher the expression of serum TAP ($F=12.22, 13.21, 7.89, 9.34, 8.37, 9.22, P<0.05$). With the increase of the times of radiotherapy, the level of serum TAP in patients with same grade lung injury decreased gradually ($F=8.42, 9.44, 10.22,$

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.012.008

基金课题:衢州市科技项目(2018ASA90261);衢州市科技项目(2018ASA90040)

作者单位:324004 浙江衢州,浙江衢化医院放疗科

11.32, $P < 0.05$), The V30, average radiation dose of whole lung, and serum TAP were the influencing factors of radiation-induced lung injury in patients with radiation-induced lung injury ($OR = 1.79, 2.10, 1.91, P < 0.05$). Compared with other indexes, the expression of serum TAP has better diagnostic value in radiation-induced lung injury in patients with esophageal cancer, its diagnostic specificity was 87.66%, the sensitivity was 90.23%. The expression of serum TAP is positively correlated with the degree of radiation-induced lung injury after radiotherapy ($r_s = 0.45, P < 0.05$). **Conclusion** The expression of TAP in serum at different radiotherapy stages in patients with esophageal cancer has good clinical diagnostic value for lung injury. TAP is an influential factor of radioactive lung injury, which may be a target factor for clinical control of radioactive lung injury in patients with esophageal cancer.

[Key words] esophageal cancer; serum tumor abnormal protein; radiation-induced lung injury; relativity

食管癌是常见的消化道肿瘤,我国每年约15万人死于食管癌,40岁以上年龄高发^[1]。多数患者确诊时已为中晚期,需放射治疗。放射性肺损伤为放疗的副作用,危害患者的生存及预后^[2]。肿瘤异常蛋白(tumor abnormal protein, TAP)为肿瘤细胞代谢产物,与肿瘤疾病的发展密切相关^[3]。有研究表明TAP可明确预测肺癌患者的放射性脏器受损^[4]。本次研究食管癌患者血清TAP预测放射性肺损伤的临床价值及相关性分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2018年1月至2019年12月浙江衢化医院放疗科130例食管癌患者,其中男性81例、女性49例;年龄38~77岁,平均年龄(60.23±12.45)岁。130例患者均行放射治疗,纳入标准为:①病理学确诊食管癌;②临床方案制定适合行放射治疗手段;③对试验知情并签署知情同意书。排除标准:①肿瘤细胞已经向周围内脏器官侵袭转移;②非首次放射治疗;③病历资料缺失;④存在放射治疗禁忌。本次研究由我院伦理委员会核实通过。

1.2 方法

1.2.1 放射治疗 使用热缩网膜成型固定食管癌患者身体,扫描定位计算机断层影像成像,扫描层厚度5 mm。范围从环甲膜到隔顶下以及食管病变部分,钡餐食道显影,食道镜检查结合断层影像成像,在计算机计划系统对食管肿瘤靶区和进行勾画。ELEKTA precise 直线加速器6MV-X线进行放疗,对参试患者统一进行5野共面照射,每次剂量200 cGy,计划靶区95%体积剂量为54.5 Gy/29 f,每日一次,1周5次。

1.2.2 放射性肺损伤分级评定 放射性肺损伤评价按不良反应3.0标准^[5]进行评价:未出现肺部不适及影像学改变判定为0级;呼吸道正常但出现肺部影像学改变判定为1级;患者出现咳嗽、气喘,需服用镇静止咳药物判定为2级;患者咳嗽症状加重,且

药物对于止咳失去效果判定为3级;患者出现呼吸功能阻碍,危及患者生命判定为4级;放射性肺炎致患者死亡判定为5级。

1.3 观察指标 ①分析食管癌放射性肺损伤与无放射性肺损伤患者的性别、年龄、吸烟状况、食管癌病变位置、食管癌病变长度、基础肺部疾病情况、化疗情况以及放射性治疗总剂量的差异。②统计食管癌放射治疗患者V5(双肺放射剂量在5 Gy以上部分占全肺比率)、V10、V20、V30、V40以及全肺平均剂量。③于放疗前、放疗5次、放疗10次、放疗15次、放疗20次后以及放疗结束1个月后检测血清TAP水平变化,并分析不同分级的放射性肺损伤的TAP表达。

1.4 统计学方法 采用SPSS 18.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。计量资料比较采用单因素方差分析和 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。采用logistic回归进行放射性肺损伤多因素分析;ROC曲线分析血清TAP对于放射性肺损伤的诊断价值,相关性采用Spearman相关性分析。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 食管癌患者放射治疗后,有65例出现放射性肺损伤,分别为1级13例、2级26例、3级26例、4级0例、5级0例;剩余65例未出现放射性肺损伤。不同放射性肺损伤患者的临床特征、全肺体积剂量参数、TAP表达比较见表1。

由表1可见,食管癌放射性肺损伤患者的性别、年龄、吸烟状况、食管癌病变位置、食管癌病变长度、基础肺部疾病情况、化疗情况以及放射性治疗总剂量与无放射性肺损伤食管癌患者比较,差异均无统计学意义(χ^2 分别=0.05、0.13、1.44、4.21、0.88、0.37、0.92、1.89, P 均 > 0.05)。有放射性肺损伤的患者V10、V20、V30、V40、全肺平均剂量和血清TAP水平明显高于无放射性肺损伤患者,V5明显低于无放射性肺损伤患者,差异均有统计学意义

(t 分别=4.31、9.79、29.56、22.43、22.17、4.98、-2.26, P 均 <0.05)。

表1 不同放射性肺损伤患者的特征资料、
全肺体积剂量参数、TAP水平比较

临床资料		有放射性 肺损伤	无放射性 肺损伤
性别/例(%)	男	40(49.38)	41(50.62)
	女	25(51.02)	24(48.98)
年龄/例(%)	<50 岁	17(47.22)	19(52.78)
	≥ 50 岁	48(51.06)	46(48.94)
吸烟情况/例(%)	有	38(48.72)	40(51.28)
	无	27(51.92)	25(48.08)
病变位置/例(%)	下或上	44(48.89)	46(51.11)
	中	21(52.50)	19(47.50)
病变长度/例(%)	≤ 5 cm	15(42.86)	20(57.14)
	> 5 cm	50(52.63)	45(47.37)
基础肺疾病/例(%)	有	38(49.35)	39(50.65)
	无	27(50.94)	26(49.06)
化疗/例(%)	有	41(48.80)	43(51.19)
	无	24(52.17)	22(47.83)
放疗总剂量/例(%)	<60 Gy	35(47.95)	38(52.05)
	≥ 60 Gy	30(52.63)	27(47.37)
全肺体积剂量参数	V5/%	49.36 $\pm$ 5.43*	54.23 $\pm$ 4.11
	V10/%	53.42 $\pm$ 2.98*	46.88 $\pm$ 3.75
	V20/%	37.54 $\pm$ 3.67*	20.36 $\pm$ 4.16
	V30/%	21.55 $\pm$ 1.01*	10.22 $\pm$ 0.67
	V40/%	12.07 $\pm$ 0.33*	5.34 $\pm$ 0.89
全肺平均剂量/Gy		17.47 $\pm$ 0.87*	9.86 $\pm$ 0.65
血清TAP		107.33 $\pm$ 7.28*	100.59 $\pm$ 6.17

注: *: 与无放射性肺损伤患者比较, $P < 0.05$ 。

2.2 放疗不同时期及不同分级放射性肺损伤的血清TAP表达见表2

由表2可见,放疗后(放疗10次、15次、20次,及放疗后1个月)血清TAP的相对表达量均低于放疗前,差异均有统计学意义(t 分别=4.32、9.17、18.07、19.32, P 均 <0.05)。放射性肺损伤1级、2级和3级患者在放疗前、放疗5次、10次、15次、20次以及放疗后1个月患者血清的TAP水平均明显高于放射性肺损伤0级患者,差异均有统计学意义(t 分别=0.90、1.03、1.30、2.30、1.41、1.42; 1.99、3.17、3.73、3.08、1.99、3.51; 4.50、6.28、4.90、5.34、6.22、4.01, P 均 <0.05);放射性肺损伤2级、3级患者在放疗前、放疗5次、10次、15次、20次以及放疗后1个月患者血清的TAP水平均明显高于放射性肺损伤1级患者,差异均有统计学意义(t 分别=3.44、2.32、3.12、3.02、4.11、4.36、5.03、4.02、6.21、5.44、4.22、3.10, P 均 <0.05);放射性肺损伤3级患者在放疗前、放疗5次、10次、15次、20次以及放疗后1个月患者血清的TAP水平均明显高于放射性肺损伤2级患者,差异均有统计学意义(t 分别=5.22、4.23、4.28、4.37、2.47、2.49, P 均 <0.05)。

各放疗时间食管癌患者的放射性肺损伤分级越高,血清TAP的表达越高(F 分别=12.22、13.21、7.89、9.34、8.37、9.22, P 均 <0.05);并且随着放疗次数的增加,同级肺损伤患者血清的TAP水平逐渐降低(F 分别=8.42、9.44、10.22、11.32, P 均 <0.05)。

以放射性肺损伤的分级指示肺损伤程度,将食管癌患者进行放射性治疗前血清TAP的表达与患者放疗后发生放射性肺损伤的分级行Spearman相关性分析。结果显示,血清TAP的表达与患者放疗后发生放射性肺损伤分级呈正相关($r_s=0.45$, $P < 0.05$)。

表2 患者放疗不同时期及不同分级放射性肺损伤的血清TAP表达

时间	TAP的相对表达	放射性肺损伤分级			
		0级	1级	2级	3级
放疗前	109.35 $\pm$ 11.23	101.23 $\pm$ 5.66	105.32 $\pm$ 4.17*	107.66 $\pm$ 6.84*#	110.22 $\pm$ 10.41*# Δ
放疗5次	100.02 $\pm$ 9.78	90.12 $\pm$ 1.34	93.45 $\pm$ 3.78*	96.54 $\pm$ 5.11*#	101.45 $\pm$ 7.87*# Δ
放疗10次	81.65 $\pm$ 8.52	71.32 $\pm$ 1.36	74.88 $\pm$ 3.25*	80.01 $\pm$ 5.02*#	83.66 $\pm$ 6.13*# Δ
放疗15次	63.55 $\pm$ 6.33	58.22 $\pm$ 1.78	60.54 $\pm$ 2.03*	63.14 $\pm$ 3.16*#	65.81 $\pm$ 4.12*# Δ
放疗20次	30.03 $\pm$ 5.27	25.34 $\pm$ 1.76	28.97 $\pm$ 2.67*	31.22 $\pm$ 3.59*#	35.26 $\pm$ 1.33*# Δ
放疗后1个月	24.66 $\pm$ 5.45	19.34 $\pm$ 2.07	21.64 $\pm$ 2.03*	24.38 $\pm$ 2.94*#	27.35 $\pm$ 3.11*# Δ

注: *: 与同时期0级患者比较, $P < 0.05$; #: 与同时期1级患者比较, $P < 0.05$; Δ : 与同时期2级患者比较, $P < 0.05$ 。

2.3 食管癌患者放射性肺损伤 logistic 多因素回归分析见表3

表3 食管癌患者放射性肺损伤 logistic 多因素回归分析

因素	B	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
V20	0.79	0.63	0.83	>0.05	1.67	0.92 ~ 2.24
V30	0.89	0.51	5.46	<0.05	1.79	1.66 ~ 1.79
全肺平均剂量	0.03	0.02	4.56	<0.05	2.10	1.98 ~ 2.11
血清TAP	0.70	0.58	3.71	<0.05	1.91	1.88 ~ 2.02

由表3可见,V30、全肺平均剂量以及血清TAP表达为食管癌患者发生放射性肺损伤的影响因素(P 均<0.05)。

2.4 血清TAP对于放射性肺损伤的诊断价值分析 血清TAP表达诊断食管癌患者放射性肺损伤的截断值为63.42,曲线下面积是0.62,95%CI为0.60~0.80, P <0.05,特异度87.66%,灵敏度为90.23%。

3 讨论

食管癌在近几年的发病人数呈上升趋势^[6]。食管癌患者生存率低,肿瘤细胞远处转移是主要死亡因素^[7]。当患者病情达中晚期,癌细胞扩散,需进行放射治疗^[8]。食管癌患者放疗往往会导致肺部纤维化病变,导致患者胸闷气短甚至呼吸功能衰竭而致死亡^[9]。放射性肺损伤的发生过程复杂,TAP的表达受抑癌基因控制,其在肿瘤细胞的表达量达到一定程度时,会在血液中大量扩散、广泛分布^[10]。多种研究证实,血清TAP的表达与癌细胞种类相关,不同癌细胞TAP表达差异明显^[11]。潘秀花等^[12]发现,TAP表达水平与食管癌放射治疗疗效以及预后有一定的相关性,并提出将TAP作为指示预后的特异指标。

本次研究以我院需行放射治疗的食管癌患者为研究对象,检测放疗前、放疗期间以及放疗后患者血清TAP的表达水平,并比较血清TAP在患者放疗不同时期表达以及不同分级放射性肺损伤患者中的表达,分析发生放射肺损伤的影响因素。研究结果表明,食管癌放射性肺损伤与未发生肺损伤的患者在性别、年龄、吸烟状况、食管癌病变位置、食管癌病变长度、基础肺部疾病情况、化疗情况以及放射性治疗总剂量等参数均无相关(P 均>0.05),本次研究结果与吴万艳^[13]的研究结果相似。卢科宇^[14]研究发现有放射性肺损伤的患者V20、V30以及全肺平均剂量明显高于无放射性肺损伤患者。本次

研究显示,与放疗前比较,放疗15次、20次及放疗后1个月患者血清TAP的相对表达明显下降(P <0.05),食管癌患者进行放射治疗能够有效降低患者血清TAP的相对表达。放射性肺损伤1级、2级、3级患者在放疗前、放疗5次、10次、20次及放疗1个月患者血清TAP水平较放射性肺损伤0级患者明显升高(P 均<0.05),食管癌患者不同放疗时期血清TAP的表达越高,发生放射性肺损伤的级数越高,提示患者血清TAP的高表达对于患者放疗出现放射性肺损伤有一定的预测价值。TAP表达与患者放疗后肺损伤分级呈正相关(P <0.05),其表达量的高低能够预测放射性肺损伤的程度。然而由于放射性肺损伤发生机制复杂,混杂因素较多,仅TAP一种指标作为指示预测放射性肺损伤的标准存在一定的风险。因此后续研究还需对其他指标进行探究,进一步扩大样本容量,更系统的联合探究预测因素。

综上所述,食管癌患者不同放疗时期血清TAP表达越高,肺损伤分级越高,且血清TAP是放射性肺损伤的影响因素,TAP或可成为临床控制食管癌患者发生放射性肺损伤的靶标因子。

参考文献

- 张英杰,李建彬,田世禹,等.肺癌放疗所致放射性肺损伤的相关因素分析[J].中华肿瘤防治杂志,2017,15(16):1264-1267.
- 鲁之中,李军民,胡云芝,等.食管癌患者miR-182表达水平及其对预后的影响[J].中国现代医学杂志,2017,27(24):39-43.
- 周凯,王伟,相加庆.新辅助化疗联合手术治疗局部晚期食管癌30例[J].中国临床研究,2018,31(10):85-88.
- 郑苗丽,冯勤付.放射性肺损伤的研究进展[J].中华放射肿瘤学杂志,2018,27(7):692-695.
- 白露,于洪,周宝森,等.IL基因单核苷酸多态性与放射性肺损伤的关系研究[J].解剖学研究,2017,39(6):461-464.
- Kimura T, Togami T, Takashima H, et al. Radiation pneumonitis in patients with lung and mediastinal tumours: A retrospective study of risk factors focused on pulmonary emphysema[J]. Br J Radiol, 2016, 56(85):135-141.
- Takeda A, Kunieda E, Ohashi T, et al. Severe COPD is correlated with mild radiation pneumonitis following stereotactic body radiotherapy[J]. Chest, 2017, 141(4):858-866.

(下转第1094页)

- 外周炎症的变化[J]. 第三军医大学学报, 2017, 39(4): 311-316.
- 4 Leon LR, Helwig BG. Heat stroke role of the systemic inflammatory response[J]. J Appl Physiol, 2010, 109(6): 1980-1988.
 - 5 宋青. 热射病规范化诊断与治疗专家共识(草案)[J]. 解放军医学杂志, 2015, 40(1): 1-7.
 - 6 茹文莉. 安宫牛黄丸临床应用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 10(3): 252-254.
 - 7 项琳. 安宫牛黄丸对急性脑梗死伴意识障碍患者的促醒作用[J]. 新中医, 2015, 47(6): 19-21.
 - 8 刘效筠, 汪安. 安宫牛黄丸对急性重症颅脑外伤患者格拉斯哥评分的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(22): 82-84.
 - 9 付杰. 安宫牛黄丸对重型脑损伤患者降温止抽和促醒作用的临床观察[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(3): 162-164.
 - 10 雷利锋, 帅家忠. 安宫牛黄丸治疗重症脑出血疗效观察[J]. 中医中药, 2007, 45(20): 84-85.
 - 11 成晓燕, 张轶, 卢洪梅. 清热解毒中药黄芩诱导小鼠肝癌 H22 细胞 HSP70 免疫原性的实验研究[J]. 广东医科大学学报, 2018, 36(6): 629-631.
 - 12 刘斌焰, 邢雁霞, 赵一锦, 等. 紫草素对大鼠重症急性胰腺炎 ZO-1 与 HSP70 的影响[J]. 现代预防医学, 2018, 45(14): 2615-2618.
 - 13 欧春元, 李艳美. 大剂量参附注射液对重症急性胰腺炎合并脓毒症休克患者 HSP70 及 IL-10 表达的影响[J]. 右江民族医学院学报, 2018, 40(1): 48-51.
 - 14 何森, 计高荣, 熊旭东, 等. 炎调方对巨噬细胞中 HSP70 表达及其效应的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2017, 31(6): 76-79.
 - 15 任潇潇, 沈晓红, 汪海慧. 炎调方对巨噬细胞中 HSP70 表达及其效应的影响[J]. 药物评估研究, 2018, 41(6): 1014-1020.

(收稿日期 2020-07-30)

(本文编辑 蔡华波)

(上接第 1087 页)

- 8 Takeda A, Ohashi T, Kunieda E, et al. Early graphical appearance of radiation pneumonitis correlates with the severity of radiation pneumonitis after stereotactic body radiotherapy (SBRT) in patients with lung tumors[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016, 77(3): 685-690.
- 9 Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- 10 王志勇. 三维适形放疗并发放射性肺炎的 CT 影像特点[J]. 中国医药指南, 2017, 15(19): 159-160.
- 11 秦福双. MRI 对食管癌 T 分期诊断及手术切除中的评估价值分析[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2018, 16(1): 94-97.
- 12 潘秀花, 江晓聪, 蓝玉宏. 肿瘤异常蛋白在食管癌放射治疗疗效评价中的价值[J]. 深圳中西医结合杂志, 2019, 29(21): 3-5.
- 13 吴万艳. 调强放疗模式下食管癌患者急性放射性肺损伤的影响因素分析[D]. 新疆: 新疆医科大学, 2019.
- 14 卢科宇. 胸部肿瘤调强放疗后放射性肺纤维化 CT 图像参数分级的剂量学危险因素研究[D]. 广西: 广西医科大学, 2019.

(收稿日期 2020-01-13)

(本文编辑 蔡华波)