

肿瘤患者放疗前后血浆溶血磷脂酸水平变化的临床意义及相关性研究

于亮 李红 祝胜杰

【摘要】 目的 通过测定不同肿瘤患者放疗前后血浆溶血磷脂酸(LPA)水平的变化,探讨放疗对肿瘤患者血浆 LPA 的影响。方法 将 228 例肿瘤患者分成 3 组,其中,第 1 组为脑转移肿瘤患者,第 2 组为非脑肿瘤患者,第 3 组为原发性脑肿瘤患者(设为对照组),所有患者均给予外照射,并于放疗前、放疗 40 Gy 后、放疗 60 Gy 后分别测定患者血浆 LPA 水平及白细胞和血小板计数,将结果进行统计学处理。结果 脑转移肿瘤组及非脑肿瘤组 LPA 水平随照射剂量的增加而逐渐降低,即放疗 60 Gy 后<放疗 40 Gy 后<放疗前,且两组患者的 LPA 水平在三者间差异有统计学意义 ($F=21.230$ 和 $F=40.884$, P 均 <0.001);原发性脑肿瘤组 LPA 水平随照射剂量的增加亦逐渐降低,但 LPA 水平在三者间差异无统计学意义 ($F=1.980$, $P>0.05$),且瘤体变化不明显。脑转移肿瘤组和原发性脑肿瘤组的白细胞数及血小板数的变化虽也显示出随照射剂量的增加而逐渐减少的趋势,但其变化与 LPA 水平变化无明显相关性;而非脑肿瘤组 LPA 水平的变化与白细胞数和血小板数的变化呈负相关 ($r=-0.285$ 和 $r=-0.237$, P 均 <0.05)。结论 在脑转移肿瘤及体部肿瘤患者中,LPA 水平的变化与放疗剂量呈负相关,LPA 水平可作为肿瘤患者放疗疗效的预测指标。

【关键词】 肿瘤;溶血磷脂酸类;放射疗法

Clinical significance and correlation of the level change of plasma lysophosphatidic acid in patients before and during radiotherapy YU Liang, LI Hong, ZHU Sheng-jie. Department of Medical Oncology, Wendeng Central Hospital, Wendeng 264400, China

Corresponding author: YU Liang, Email: med@mail.sdu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the effects of radiotherapy on the level of lysophosphatidic acid(LPA) in different patients. **Methods** Three groups of patients(metastatic brain tumor group, non-brain tumor group and primary brain tumor group) were given external irradiation (by linear accelerator). LPA level, white blood cell count and platelet count in the blood plasma were evaluated pre-irradiation and after irradiation with 40 Gy and 60 Gy respectively. **Results** The LPA level decreased gradually as irradiation doses increase in metastatic brain tumor group non-brain tumor group(after irradiation with 60 Gy <after irradiation with 40 Gy <pre-irradiation). There was significant statistical difference between them ($F=21.230$, $P<0.001$; $F=40.884$, $P<0.001$). In primary brain tumor group, the level of LPA also decreased gradually, but with no significant statistical difference ($F=1.980$, $P>0.05$), and neoplasm volume changed little. White blood cell count and platelet count gradually decreased with the increasing irradiation doses in metastatic brain tumor group and primary brain tumor group, but there was no significant correlation to LPA level. However, there was a negative correlation to LPA level in non-brain tumor group ($r=-0.285$ and $r=-0.237$, both $P<0.05$). **Conclusions** There is a negative correlation between radiotherapy dose and LPA level in metastatic brain tumor patients and non-brain tumor patients. LPA level could be used as a predictor of the effect of the radiotherapy in tumor treatment.

【Key words】 Neoplasms; Lysopholipids; Radiotherapy

溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LPA)又被称

为多功能的“磷脂信使”,它在多种重大的疾病,尤其在肿瘤的发生和发展中起着重要作用。本研究通过检测不同组别肿瘤患者放疗前后血浆 LPA 水平的变化,揭示放疗对 LPA 的影响,从而进一步

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2011.05.014

作者单位: 264400, 山东省威海市文登中心医院肿瘤科

通信作者: 于亮 (Email: yuliang818@126.com)

探讨血浆 LPA 水平与肿瘤放疗的预后及转归的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2005 年 5 月至 2010 年 12 月由我院收治的肿瘤患者 228 例, 将其分成 3 组: 第 1 组为脑转移肿瘤患者, 共 68 例, 男性 48 例、女性 20 例, 中位年龄 60 岁, 其中肺癌脑转移 42 例、乳腺癌脑转移 15 例、卵巢癌脑转移 6 例、胃癌脑转移 5 例; 第 2 组为非脑肿瘤患者, 共 115 例, 男性 62 例、女性 53 例, 中位年龄 62 岁, 其中肺癌及术后复发 62 例、鼻咽癌 18 例、前列腺癌 12 例、宫颈癌 12 例、食管癌 11 例; 第 3 组为原发性脑肿瘤患者(设为对照组), 共 45 例, 男性 21 例、女性 24 例, 中位年龄 60 岁, 其中包括术后及术后复发的胶质瘤 32 例、脑膜瘤 10 例、垂体瘤 3 例。所有患者均由病理组织学或细胞学及影像学方法确诊。

患者入选条件: ①卡氏评分 ≥ 70 分; ②预计生存期不少于 6 个月; ③无血液方面的基础疾病; ④不同意手术、单纯放疗而未同时合并化疗的患者; ⑤总放疗剂量 ≥ 60 Gy。

1.2 方法

所有患者均接受瑞典医科达公司 precise 直线加速器外照射放疗, 采用三维适形放疗, 常规分割, 5 次/周, 200 cGy/次。

在放疗前、放疗 40 Gy 后、放疗 60 Gy 后分别用北京九强生物技术有限公司生产的试剂盒用液相色谱法测定患者血浆 LPA 水平, 并用山东泰诺科贸有限公司生产的 HF-3800 血常规分析仪测定患者白细胞和血小板计数。放疗结束后 1 个月内复查

颅脑 CT 和(或)MRI, 计算肿瘤控制率。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析, 对数据采用描述性统计分析, 数据以均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 对各指标进行单因素方差分析; 两因素间相关性分析采用 Pearson 法。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

脑转移肿瘤组及非脑肿瘤组的血浆 LPA 水平随放疗剂量的增加而逐渐降低, 即放疗 60 Gy 后 $<$ 放疗 40 Gy 后 $<$ 放疗前, 两组患者的 LPA 水平在三者间差异有统计学意义 ($F=21.230$ 和 $F=40.884$, P 均 < 0.001)。原发性脑肿瘤组 LPA 水平随放疗剂量的增加亦逐渐降低, 即放疗 60 Gy 后 $<$ 放疗 40 Gy 后 $<$ 放疗前, 但 LPA 水平在三者间差异无统计学意义 ($F=1.980$, $P > 0.05$) (表 1)。相关性分析显示: 脑转移肿瘤组及非脑肿瘤组 LPA 水平的变化与放疗剂量呈负相关 ($r=-0.410$ 和 $r=-0.439$, P 均 < 0.05), 而原发性脑肿瘤组 LPA 水平的变化与放疗剂量无明显的相关性 ($r=-0.166$, $P > 0.05$)。

3 组患者白细胞数及血小板数也随放疗剂量的增加而逐渐减少(表 2, 表 3)。但相关性分析显示: 非脑肿瘤组 LPA 水平的变化与白细胞及血小板数量的变化呈负相关 ($r=-0.285$ 和 $r=-0.237$, P 均 < 0.05); 而脑转移肿瘤组及原发性脑肿瘤组 LPA 水平的变化与白细胞数 ($r=0.111$ 和 $r=0.052$, P 均 > 0.05) 及血小板数 ($r=0.022$ 和 $r=0.018$, P 均 > 0.05) 的变化无明显相关性。

放疗结束后 1 个月内复查颅脑 CT 和(或)MRI,

表 1 肿瘤患者放疗前后溶血磷脂酸水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)

	例数	放疗前	放疗 40 Gy 后	放疗 60 Gy 后
脑转移肿瘤组	68	2.65 \pm 0.46	2.49 \pm 0.45	2.16 \pm 0.44
非脑肿瘤组	115	2.96 \pm 0.73	2.57 \pm 0.69	2.18 \pm 0.52
原发性脑肿瘤组	45	2.69 \pm 0.48	2.54 \pm 0.51	2.48 \pm 0.50

表 2 肿瘤患者放疗前后白细胞数比较 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)

	例数	放疗前	放疗 40 Gy 后	放疗 60 Gy 后
脑转移肿瘤组	68	6.78 \pm 2.00	5.05 \pm 2.23	4.95 \pm 2.04
非脑肿瘤组	115	6.48 \pm 1.97	5.18 \pm 1.72	4.43 \pm 2.00
原发性脑肿瘤组	45	6.56 \pm 1.86	5.43 \pm 1.87	4.87 \pm 2.30

表3 肿瘤患者放疗前后血小板数比较 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)

	例数	放疗前	放疗 40 Gy 后	放疗 60 Gy 后
脑转移肿瘤组	68	218.71 \pm 71.02	186.35 \pm 66.32	169.10 \pm 69.27
非脑肿瘤组	115	232.90 \pm 66.58	176.17 \pm 70.33	156.41 \pm 56.84
原发性脑肿瘤组	45	237.02 \pm 69.07	186.49 \pm 76.42	162.04 \pm 61.52

结果发现:脑转移肿瘤组中肿瘤完全消失者7例、肿瘤体积缩小 $\geq 50\%$ 者56例、肿瘤变化不明显者5例;非脑肿瘤组中肿瘤完全消失者32例、肿瘤体积缩小 $\geq 50\%$ 者68例、肿瘤变化不明显者15例;原发性脑肿瘤组中肿瘤体积缩小 $\geq 50\%$ 者2例、肿瘤缩小不明显($\leq 25\%$)者43例。

3 讨论

LPA 是类生长因子的脂类信号分子,通过细胞表面的 G 蛋白耦联受体产生多种生物学效应。目前的研究发现, LPA 的作用途径至少包括 G 蛋白介导的多条信号通路^[1]。LPA 也可通过非蛋白介导的信号转导过程而发挥作用,在各种信号转导途径的基础上, LPA 起着调控细胞各项生理和病理活动的作用。研究显示, LPA 在乳腺、肝、肾和胰腺转移性肿瘤中过表达,从而导致肿瘤的浸润及转移^[2,3]。LPA 还能促进卵巢癌细胞的黏附、转移和浸润^[4]。亦有人发现, LPA 受体在卵巢癌、结肠癌、胃癌等肿瘤组织中均有异常表达,并且 LPA 与不同的受体结合后所发生的反应虽有不同,但都能刺激癌细胞的迁移、分裂、增殖、粘连和分泌血管生成因子^[5]。

血浆中 LPA 及其受体的检测在许多肿瘤的诊断和判断预后上具有一定的临床意义。徐文生等^[6]研究发现, LPA 作为诊断妇科恶性肿瘤的生物学指征,特别是在卵巢癌的早期诊断中,比糖链抗原 CA125 更灵敏,有望成为一种新的检测卵巢恶性上皮性肿瘤标志物及术后监测指标。Sutphen 等^[7]对上皮性卵巢癌患者及健康对照组血浆中 LPA 水平进行测定,结果显示上皮性卵巢癌患者术前血浆中总 LPA 水平显著高于健康对照组,其诊断上皮性卵巢癌的灵敏度为 91.1%,特异度为 92.6%。肖焕擎等^[8]在检测胃恶性上皮性肿瘤患者的 LPA 水平时得出结论,胃恶性上皮性肿瘤患者血浆 LPA 水平明显升高, LPA 诊断胃恶性上皮性肿瘤的特异度和灵敏度均高于癌胚抗原, LPA 有望成为胃恶性上皮性肿瘤诊断的特异性指标。

本研究结果显示, LPA 水平与肿瘤患者的放

疗效果有关,即当放疗有效时,随着放疗剂量的增加,肿瘤细胞凋亡增多、瘤体缩小,其 LPA 水平降低, LPA 水平与放疗剂量呈负相关;而当放疗效果不明显时,尽管放疗剂量增加,但瘤体缩小不明显,其 LPA 水平变化亦不明显,此时 LPA 水平与放疗剂量无明显相关性。因此,我们认为 LPA 水平可以作为肿瘤患者放疗疗效及预后的监测指标。另外, LPA 水平的升高与肿瘤的生长及进展有一定的相关性。

脑转移肿瘤组及原发性脑肿瘤组白细胞及血小板数也随放疗剂量的增加而逐渐减少,但相关性分析显示:这类患者 LPA 水平的变化与白细胞及血小板数的变化无明显相关性,说明放疗对脑转移肿瘤及原发性脑肿瘤患者血液系统的影响较小。非脑肿瘤组白细胞与血小板数也随放疗剂量的增加而逐渐减少,且其 LPA 水平的变化与白细胞及血小板数的变化呈负相关,说明放疗对非脑肿瘤患者血液系统的影响较大,但是否影响到血中 LPA 的变化尚需进一步验证。

总之, LPA 可作为一种肿瘤标志物,具有诊断及预测肿瘤预后的生物学效应,其生物学作用具有高度特异性,并以受体依赖方式发挥作用。LPA 因在肿瘤生长中具有多重功能,使得以 LPA 及其受体为靶点的肿瘤治疗成为研究的热点。通过阻断 LPA 的合成和代谢途径,调节 LPA 受体的活性及其信号转导而达到治疗肿瘤的目的已愈发变为可能,但在临床应用上还面临着许多问题。无论如何,目前对 LPA 的研究为其在肿瘤治疗中的临床应用提供了一个新方向。

参 考 文 献

- [1] Niesporek S, Denkert C, Weichert W, et al. Expression of lysophosphatidic acid acyltransferase beta (LPAAT-beta) in ovarian carcinoma: correlation with tumour grading and prognosis. *Br J Cancer*, 2005, 92(9): 1729-1736.
- [2] Jonkers J, Moolenaar WH. Mammary tumorigenesis through LPA receptor signaling. *Cancer Cell*, 2009, 15(6): 457-459.
- [3] Yu S, Murph MM, Lu Y, et al. Lysophosphatidic acid receptors

determine tumorigenicity and aggressiveness of ovarian cancer cells. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100(22): 1630-1642.

- [4] Ren J, Xiao YJ, Singh LS, et al. Lysophosphatidic acid is constitutively produced by human peritoneal mesothelial cells and enhances adhesion, migration, and invasion of ovarian cancer cells. *Cancer Res*, 2006, 66(6): 3006-3014.
- [5] Shida D, Kitayama J, Yamaguchi H, et al. Lysophosphatidic acid transactivates both c-Met and epidermal growth factor receptor, and induces cyclooxygenase-2 expression in human colon cancer LoVo cells. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(36): 5638-5643.
- [6] 徐文生, 黄艳丽, 蒙玉刚, 等. 卵巢恶性上皮性肿瘤血浆溶血磷脂酸与 CA125 诊断价值的对比观察. *中华肿瘤防治杂志*, 2008, 15(11): 840-842.
- [7] Sutphen R, Xu Y, Wilbanks GD, et al. Lysophospholipids are potential biomarkers of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004, 13(7): 1185-1191.
- [8] 肖焕擎, 杨洁, 孙政, 等. 溶血磷脂酸在胃恶性肿瘤患者中表达及意义. *临床和实验医学杂志*, 2008, 7(1): 75-76.

(收稿日期: 2011-07-24)

呼吸门控放疗非小细胞肺癌

吴红宇 贺晓东 刘宇 盛兆璞

【摘要】目的 观察非小细胞肺癌呼吸门控放疗的近期疗效以及急性放射性肺炎发生率。**方法** 16例病理明确的非小细胞肺癌患者采用呼吸门控放射治疗, 总剂量 60 Gy, 分 30 次照射, 观察放疗后肿瘤退缩情况及放射性肺损伤。**结果** 近期总有效率为 68.75%, 5 例患者发生 II 级放射性肺炎, 其他患者均为 0~1 级放射性肺炎。**结论** 呼吸门控放疗有较好的近期疗效, 放射性肺炎的不良反应轻。

【关键词】 癌, 非小细胞肺; 放射疗法; 放射性肺炎; 呼吸门控技术

Respiratory gated radiotherapy for non-small cell lung cancer WU Hong-yu, HE Xiao-dong, LIU Yu, SHENG Zhao-ying. *Department of Radiation Oncology, Shanghai Pulmonary Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200433, China*

Corresponding author: WU Hong-yu, Email: hongyuwu2002@yahoo.com.cn

【Abstract】Objective To observe the effect and acute radiation pneumonitis of respiratory gated radiotherapy for non-small cell lung cancer patients. **Methods** Sixteen non-small cell lung cancer patients received 3D conformal respiratory gating radiotherapy. The total dose is 60 Gy (2Gy/fraction). **Results** The recent total effective rate was 68.75%, 5 cases have II degree acute radiation pneumonitis, the other cases have no obvious acute radiation pneumonitis. **Conclusion** Respiratory gated radiotherapy is safe and proper for non-small cell lung cancer patients.

【Key words】 Carcinoma, non-small-cell lung; Radiotherapy; Radiation pneumonitis; Respiratory gating technology

放射治疗是肺癌局部治疗的重要方法之一, 近年来放射治疗技术有了很大的进步和提高, 照射技术已经从传统的二维常规放射治疗发展到了今天的精确放射治疗。精确放疗的实施主要表现在精确定

位、精确计划、精确治疗三个方面的精度控制, 可以在不增加正常组织损伤的前提下增加肿瘤的照射剂量, 从而提高局部控制率和(或)提高患者的生活质量, 这要求除了减少系统误差, 还要求减少各阶段的随机误差^[1]。在肺癌的放射治疗中, 呼吸运动的影响最大, 放疗时要考虑到整个呼吸周期中肺癌的位置变化。为解决呼吸补偿的问题, 我院于 2010 年 1 月~2010 年 12 月采用呼吸门控技术放射

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2011.05.015

作者单位: 200433 上海, 同济大学附属上海肺科医院放射治疗科

通信作者: 吴红宇 (Email: hongyuwu2002@yahoo.com.cn)