

· 临床研究 ·

联合检测血清 VEGF、CA125 和 CEA 对 41 例中晚期肺癌患者三维适形放疗疗效评估价值

马 虎, 柏玉举, 李 宁, 杨卫兵, 张廷友

(遵义医学院附属医院胸部肿瘤科, 贵州 563000)

摘要:目的 探讨联合检测中晚期肺癌患者血清血管内皮生长因子(VEGF)、癌抗原 125(CA125)和癌胚抗原(CEA)在三维适形放疗疗效评估中的价值。方法 采用酶联免疫吸附实验(ELISA)和(或)免疫放射分析法(IRMA)测定 41 例中晚期肺癌患者放疗前、后及放疗后 2 个月血清 VEGF、CA125 和 CEA 水平,以 25 例健康者测定值为对照。结果 肺癌组血清 VEGF、CA125 和 CEA 明显高于对照组,肺癌组 VEGF、CA125 和 CEA 在放疗后均低于放疗前($P < 0.05$)。结论 联合检测血清 VEGF、CA125 和 CEA 对中晚期肺癌患者病情变化及估计预后有一定的参考价值,血清中 VEGF、CA125 和 CEA 水平与肺癌病情变化呈负相关。

关键词:肺癌;三维适形放疗;血管内皮生长因子;癌抗原 125;癌胚抗原

中图分类号:R734.1;R730.55

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)04-0430-02

Significance of combined determination of vascular endothelial growth factor, CA125 and carcinoembryonic antigen in peripheral blood of patients with non-small cell lung cancer

MA Hu, BAI Yu-ju, LI Ning, et al.

(Department of Cancer, Affiliated Hospital, Zunyi Medical College, Zunyi 563000, China)

Abstract: Objective To evaluate whether the detection of serum vascular endothelial growth factor (VEGF) combined with cancer antigen 125 (CA125) and carcinoembryonic antigen (CEA) in advanced lung cancer patients treated by 3-dimensional conformal radiation therapy would reflect the prognosis of NSCLC. **Methods** Serum VEGF, CEA and CA125 were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and (or) Immunoradiometric assay (IRMA) in 41 patients with advanced NSCLC treated by 3-dimensional conformal Radiation therapy (3D CRT group) and in 25 healthy controls. The data was analysed by t test. **Results** The concentrations of serum VEGF, CA125 and CEA were significantly higher in the trial group than those in the control group ($P < 0.05$). In the trial group, the concentrations of VEGF, CA125 and CEA at each stage during radiotherapy were significantly lower than those before radiotherapy ($P < 0.05$). The indicatrix' descent was more obvious within two months after radiotherapy. **Conclusion** Combined detection of VEGF, CA125 and CEA is helpful to prognosis evaluation of NSCLC patient treated by 3-dimensional conformal Radiation therapy.

Key words: pulmonary neoplasm; 3-dimensional conformal Radiation therapy; vascular Endothelial Growth Factor; cancer antigen 125; carcinoembryonic antigen

中晚期肺癌患者常常采用三维适形放疗以提高生活质量,延长生存期,减轻症状。监测放疗疗效对评价预后及制定治疗方案至关重要。目前,国内外均采用世界卫生组织(WHO)制定的疗效评价标准,影像学检查为其主要评价手段。近年大量文献报道了肿瘤生物标志物在肿瘤疗效评估方面具有重要的临床意义,即术后或放、化疗后如果肿瘤生物标志物的水平降低,说明治疗有效;而治疗后肿瘤生物标志物再次异常或持续性增高,说明疗效不明显或肿瘤复发^[1]。因此,血清肿瘤生物标志物水平的变化可作为临床决策的依据之一。本院 2007 年 1 月至 2008 年 9 月通过联合检测 41 例中晚期肺癌患者三维适形放疗治疗前后血清血管内皮生长因子(VEGF)、癌抗原 125(CA125)、癌胚抗原(CEA)的变化,探讨其监测三维适形放疗疗效及判断中晚期肺癌患者预后的临床意义,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 (1)肺癌组:选自 2007 年 1 月至 2008 年 9 月经病理确诊并可行 2~4 个周期 TP/GP 化疗的 IIIa 期与 IIIb 期肺癌患者 41 例,其中男 31 例,女 10 例;年龄 35~71 岁,平均 61.7 岁;鳞癌 16 例,腺癌 25 例。(2)对照组:健康者 25 例,其

中男 13 例,女 12 例。

1.2 治疗方法 治疗用 ELEKTA 直线加速器,CT 扫描采用德国西门子公司 16 层螺旋 CT。患者双手上举抱头平卧于定位床板上,体膜固定,CTsim 激光定位以 5mm 层距 CT 扫描,将图像传输至 TPS 工作站,仔细勾画出肿瘤轮廓即靶区(GTV、CTV、PTV),确定靶中心的空间坐标并明确靶区与周围重要器官的相互关系,共面或非共面设 3~5 个野,将靶区中心剂量归一为 100%,要求 90%剂量线包括整个靶区。将脊髓耐受量控制在 40Gy 以下,心脏剂量在 45Gy 以下。通过剂量-体积直方图(dose-volume histogram, DVH)评估治疗方案。治疗照射剂量为每 6~7 周 60~70Gy,每次 2.0Gy,每日 1 次,每周 5d。治疗过程中加强对症支持、抗感染等处理。

1.3 标本采集 采集患者静脉血 4mL,离心半径 8cm,3 500 r/min 离心 5min,分离出血清,置于 -20℃ 冰箱保存待测。

1.4 测定方法 CEA、CA125 放免盒购自西门子公司(SIEMENS, CA, USA)。VEGF ELISA 试剂盒购自 R&D Systems, Inc, USA。CEA 正常值小于 9.8ng/mL, CA125 正常值小于 16.3u/mL, VEGF 正常值小于 56pg/mL。

1.5 统计学方法 计算各均数、标准差及率,标本均数间比较用 *t* 检验,采用 SPSS12.0 统计软件进行统计学分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 放疗前肺癌组血清 VEGF、CA125 和 CEA 阳性率分别为 43.4%、45.6% 和 53.3%,联合检测其阳性率可达 78%;对照组 VEGF、CA125 和 CEA 含量均在正常范围内(表 1)。

2.2 肺癌组血清 VEGF、CA125 和 CEA 水平均明显高于对照组 ($P < 0.05$),而放疗后各期均明显低于放疗前 ($P < 0.05$),各项指标以放疗后 2 个月下降最明显(表 1)。

表 1 两组血清 VEGF、CA125、CEA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	VEGF (pg/mL)	CA125 (u/mL)	CEA (ng/mL)
肺癌组			
放疗前	512.25±258.25★	92.36±182.49★	126.75±223.52★
放疗后	270.14±132.17★▲	60.14±115.25★▲	72.89±161.23★▲
放疗后 2 个月	80.22±69.64▲	35.23±82.24★▲	36.79±92.72★▲
对照组	22.40±11.80	11.48±3.52	7.28±2.15

与对照组比较,★: $P < 0.05$;与放疗前比较,▲: $P < 0.05$ 。

3 讨 论

肺癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一,近年来其发病率有明显上升趋势^[2]。对于早期肺癌而言,手术治疗是最佳选择,但相当一部分患者临床确诊时已失去最佳手术时机。放疗作为肿瘤综合治疗的一个重要手段,在中晚期肺癌治疗中起重要作用。对不能手术或拒绝手术者放疗是主要的治疗手段之一^[3-4]。

三维适形放疗是目前最先进的放疗技术之一,通过共面或非共面多野或多弧照射,使放射高剂量分布区在三维方向上与肿瘤靶区高度一致,从而使肿瘤靶区在受到照射的同时,周围正常组织得到保护,其越来越多地被应用于晚期无法进行手术治疗的肿瘤患者,尤其是肺癌患者的治疗。但评价其治疗肺癌的疗效除了看局部肿瘤缩小外,是否还有其他生化指标的变化? 肿瘤生物标志物是从临床应用角度,在组织、血浆或其他体液中能够测到的有关生化物质,其在肿瘤患者体内异常升高,大量文献报道了肿瘤生物标志物如甲胎蛋白(AFP)、CEA、EB 病毒壳抗原(VCA)等在肿瘤疗效评估方面具有重要的临床意义,即术后或放化疗后,如果肿瘤生物标志物水平降低,说明治疗有效;反之说明疗效不明显或肿瘤复发。CEA 为结构复杂的酸性可溶性糖蛋白,是癌组织和胎儿细胞共有抗原,存在于胚胎性肿瘤组织及成人结肠、胃、肺、乳腺等腺癌组织中,为最早证实用于肺癌诊断的肿瘤生物标志物^[5]。CEA 水平增高,提示患者预后较差^[6]。CA125 是上皮性卵巢癌和子宫内膜癌的标志物。但有学者发现在非小细胞肺癌(NSCLC)患者中升高,尤其见于晚期患者,作为独立的预后指标,不受肿瘤大小、分期、组织类型及年龄等影响^[7]。CA125 水平升高的晚期 NSCLC 患者的生存期缩短,预后差,可以将血清 CA125 水平作为判断晚期 NSCLC 患者预后的独立指标^[8]。VEGF 作为一个重要的血管生成调节因子,它同时具有很强的促血管内皮细胞分裂增殖和增加血管通透性作用,在肺癌生长和转移过程中起着极为重要的作用^[9-13]。有研究发现 VEGF 的表达与肺癌复发和转移呈正相关,随着 VEGF 阳性表达程度的增强,肺

癌发生转移的概率增加,说明 VEGF 可作为评估肺癌生物学行为和预测肺癌患者预后的一项指标。Laack 等^[14] 研究发现血清 VEGF 含量可作为评估非小细胞肺癌预后危险性及其治疗效果的预测指标。

尽管 CEA、CA125、VEGF 是肺癌密切相关的肿瘤生物标志物,但由于其各自的阳性表达率和特异性不是很高,单测其中某一指标对临床指导有限。由于癌细胞的代谢与其发展规律,在不同阶段将产生不同的代谢产物,本研究通过联合检测 41 例中晚期肺癌患者三维适形放疗治疗前后血清 VEGF、CA125、CEA 的变化,并与健康者比较,结果显示肺癌患者放疗前血清 VEGF、CA125、CEA 等各项指标均明显高于健康者 ($P < 0.05$),放疗前肺癌组血清 VEGF、CA125 和 CEA 阳性率分别为 43.4%、45.6% 和 53.3%,联合检测其阳性率可达 78%,因此对肺癌患者联合检测较单项检测更具价值;放疗后各期 VEGF、CA125、CEA 均明显低于放疗前,尤其以放疗后 2 个月下降明显,而与本组临床疗效观察相一致,说明此 3 项指标联合检测对肺癌患者三维适形放疗后病情变化的判断有一定的指导意义。

综上所述,作者认为对晚期肺癌患者三维适形放疗过程中血清 VEGF、CA125、CEA 的联合测定较单项检测更具价值,且检测方便;对评估放疗疗效、观察患者病情动态变化、估计预后有一定的参考价值。

参考文献:

- [1] 李志阳. 血清肿瘤标志物联合检测在肺癌中的应用价值[J]. 广东医学,2008,29(12):2041.
- [2] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,1999:3.
- [3] 赵炳芬. 同步三维适形放疗联合化疗治疗 NSCLC46 例疗效观察[J]. 山东医药,2009,49(27):19.
- [4] 刘秀英,郑永明,张英兰,等. 肺癌诊断中 CYFRA21-1、CA-50、CEA 联检的临床意义[J]. 山西中医学院学报,2001,2(2):28.
- [5] Buccheri G, Torchio P, Ferrigno D. Clinical equivalence of two cytokeratin markers in non-small cell lung cancer. A study of tissue polypeptide and cytokeratin 19 fragments[J]. Chest,2003,124(2):622.
- [6] 高健青,李龙,孙桂云,等. CA-199、CA125 及 CA-153 联合检测对肺癌的诊断价值[J]. 陕西医学杂志,2004,33(4):360.
- [7] 胡艳萍,钟爱军,杨小玲,等. 晚期非小细胞肺癌患者血清 CA125 水平的预后价值[J]. 中华肿瘤杂志,2002,7(2):41.
- [8] 周静,陈绪元,陈晓品. 非小细胞肺癌肿瘤标记物的临床价值研究[J]. 重庆医学,2006,35(15):1416.
- [9] 陈公琰,洪璇. 血管内皮生长因子与肺癌的关系[J]. 中华肿瘤杂志,2005,27(8):449.
- [10] Moldovan NI. Angiogenesis, l'enfant terrible of vascular biology is coming of age[J]. J Cell Mol Med,2005,9(4):775.
- [11] 杨英,李少林,凌扬,等. VEGF 促进肺癌细胞侵袭性的自分泌机制初探[J]. 实用肿瘤学杂志,(下转第 433 页)

这一现象并未得到应有的重视。Tweed 和 Dakin 报道 1 例 7 岁男童拟在全麻下行齿科手术, 静脉注射芬太尼 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后发生剧烈呛咳, 结果导致结膜和眼眶周围出现淤血斑; Bohrer 等^[2]通过中心静脉给予 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 芬太尼后, 46% 患者发生呛咳反应; 张瑞冬等^[3]研究发现在 2s 内经外周静脉注射芬太尼 2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 其呛咳反应发生率为 65%; 朱昭琼等^[4]研究发现 10~15s 内经外周静脉注射芬太尼 4~5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 呛咳反应发生率为 60%; 3 岁以上儿童呛咳反应发生率可高达 75%^[5]。本研究结果显示 I 组在 2s 内静注芬太尼 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后 1min 内呛咳反应发生率为 80%, 与前述报道基本相似。

关于芬太尼诱导呛咳反应的机制目前还不甚明了, 主要有以下几种学说: (1) 与特异性感受器有关。咳嗽相关感受器有 3 种, 即 RARs〔又称刺激性感受器 (irritant receptor)〕、肺迷走 C 纤维感受器和支气管迷走 C 纤维感受器。RARs 位于喉部和隆突等对咳嗽敏感部位, 机械性和化学性刺激经迷走神经传入脑干, 又经迷走神经内运动纤维传出而形成咳嗽反射。目前尚不能肯定支气管迷走 C 纤维感受器是否与引发呛咳反应有关。在猫的动物实验中发现, 喉部或支气管的机械性刺激, 激活 C 纤维感受器后抑制了其诱发的咳嗽反射。5-羟色胺 (5-HT) 在动物实验中可兴奋肺迷走 C 纤维感受器, 在人体试验中吸入枸橼酸时, 5-HT 也可兴奋肺迷走 C 纤维感受器而抑制咳嗽。事实上, 机械性和化学性刺激一般同时激活上述 3 种感受器。喉部和气管支气管树中的 RARs 是咳嗽反射的初级感觉通路。支气管迷走 C 纤维感受器可以引发神经源性炎症反应, 并通过中枢门控机制抑制咳嗽反射, 此外还可以释放速激肽激活 RARs, 诱发呛咳反应。两者相互作用机制十分复杂, 其结果主要取决于刺激激活 C 纤维感受器和 RARs 的程度, 以及 C 纤维感受器和 RARs 激活、中枢门控机制的咳嗽抑制三者之间的平衡。(2) 与迷走神经兴奋有关。芬太尼可以抑制交感中枢传出冲动, 使迷走神经活性处于相对优势, 可能引起支气管反射性收缩和诱发呛咳。但目前尚无实验证实芬太尼通过兴奋迷走神经引起呛咳反应, 阿托品、抗毒蕈碱药物并不能减少芬太尼诱发的呛咳反应发生率。因此静注芬太尼时, 迷走神经相对兴奋引起咳嗽的理论尚不确定。(3) 与组胺等神经肽释放有关。阿片类药物释放组胺引起支气管收缩、支气管血管通透性增加、黏液分泌增多可导致呛咳。但芬太尼的组胺释放作用并不明显, 所以是否与组胺等神经肽释放有关还有待研究。芬太尼激活联合前 μ 受体, 随后激活突触前 C 感觉纤维释放神经肽, 导致支气管收缩而诱发呛咳; 此外芬太尼也可能引起肌肉僵直导致声带突然内收引起呛咳。枸橼酸芬太尼中枸橼酸可能触发初级神经元末梢释放速激肽, 引起神经源性炎症反应, 造成支气管收缩而引发呛咳反应。(4) 与脑内和脊髓内存在阿片受体有关。脑内不同部位阿片受体可能与麻醉性镇痛药强度和不良反应的差异有关。1990 年 Karlsson 等^[6]发

现阿片类药物作用于豚鼠气管与支气管树中 μ 受体和 κ 受体产生镇咳和抑制支气管反射性收缩的作用, 因此不排除在人类气道中也存在介导镇咳的阿片受体; 另外还有咳嗽感受器受刺激学说及枸橼酸刺激学说等。

与芬太尼诱发呛咳的相关因素还有很多, 如芬太尼诱发肺柱状上皮细胞释放组胺^[7]; 芬太尼激活联合前 μ 受体继而激活突触前 C 感觉纤维释放神经肽^[8], 组胺和神经肽都能使支气管收缩、支气管血管通透增加、分泌黏液而导致呛咳; 而作为一种新型的阿片类受体激动拮抗药的布托啡诺可能预先拮抗芬太尼对 μ 、 κ 受体的激动作用, 从而抑制芬太尼引起的呛咳等不良反应。

总之, 预先静脉注射布托啡诺既可使患者在麻醉前适当镇静, 减少紧张和焦虑情绪, 又可用于术中、术后产生一定的镇痛和镇静作用, 是一种效果较好的静脉镇痛药物。通过本研究作者还发现, 其具有有效抑制芬太尼所诱发的呛咳反应的作用, 拓展了其在临床的应用范围, 也为进一步的临床应用提供了理论基础。

参考文献:

- [1] 夏容学, 葛衡江. 麻黄碱对芬太尼诱发呛咳反应的影响[J]. 重庆医学, 2005, 34(10): 1671.
- [2] Bohrer H, Flerscher F, Werning P. Tussive effect of a fentanyl bolus administered through a central venous catheter[J]. Anesthesia, 1990, 45(1): 18.
- [3] 张瑞冬, 陈锡明, 陈煜. 芬太尼诱发呛咳的机制、影响因素和预防[J]. 国际麻醉复苏杂志, 2006, 27(6): 369.
- [4] 朱昭琼, 李明霞, 邓硕曾, 等. 雷米芬太尼在麻醉诱导中的应用[J]. 临床麻醉学杂志, 2005, 21(7): 488.
- [5] 刘金柱, 潘四新, 马维, 等. 小儿芬太尼麻醉诱导对呛咳反应的观察[J]. 临床麻醉学杂志, 2006, 22(5): 379.
- [6] Karlsson JA, Lanner AS, Persson CG. Airway opioid receptors mediate inhibition of cough and reflex bronchoconstriction in guinea pigs[J]. J Pharmacol Exp Ther, 1990, 252(2): 863.
- [7] Stellato C, Cirillo R, Paulis A, et al. Human basophil/mast cell release ability Heterogeneity of the effect of opioids on mediator release[J]. Anesthesiology, 1992, 77(5): 932.
- [8] Lou YP. Regulation of neuropeptide release from pulmonary capsaicin-sensitive afferents in relation to bronchoconstriction[J]. Acta Physiol Scand Suppl, 1993, 612: 1.

(收稿日期: 2009-07-16 修回日期: 2009-08-15)

(上接第 431 页)

2008, 22(1): 29.

- [12] 车国卫, 周清华, 刘伦旭, 等. 血管内皮生长因子在肺癌组织中的表达及其临床意义研究[J]. 肿瘤防治杂志, 2004, 11(1): 7.
- [13] 陈敬, 陈正堂, 邹岚, 等. 非小细胞肺癌患者外周血 VEGF、CK19mRNA、CEA 和 TSGF 联合检测的意义[J]. 重庆医学, 2004, 33(7): 977.

- [14] Laack E, Scheffler A, Burkholder I, et al. Pretreatment vascular endothelial growth factor (VEGF) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) serum levels in patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. Lung Cancer, 2005, 50(1): 51.

(收稿日期: 2009-10-23 修回日期: 2009-11-23)