

· 临床研究 ·

## 血栓调节蛋白水平和剂量体积参数与急性放射性肺炎的相关性\*

赵艳海, 张 纯, 邓雪英, 成奇峰, 陈显明, 吴伟艺, 孙彦秋, 黄军荣, 刘惠珠  
(广东省东莞市人民医院放射治疗科 523000)

**摘要:**目的 研究血清血栓调节蛋白(TM)水平和放射剂量体积参数与急性放射性肺炎(ARP)发生的相关性。方法 对 54 例肺癌患者给予常规三维适形放射治疗(3DCRT)和化疗;20 例同步放化疗,34 例序贯化放疗。放疗前和放疗 30 Gy 时用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 TM 水平。依照美国国立肿瘤研究所 CTCAE V3.0 标准进行 ARP 评级,2 级以上定为 ARP。分析 TM 水平和放射剂量体积因素与 ARP 发生率的关系。结果 20 例(37%)发生了 ARP,2 级 12 例,3 级 8 例。ARP 发生率在 MLD(Gy) < 10 与 ≥ 10 组、 $V_5 < 50\%$  与  $\geq 50\%$  组、 $V_{10} < 40\%$  与  $\geq 40\%$  组、 $V_{20} < 25\%$  与  $\geq 25\%$  组、 $V_{30} < 13\%$  与  $\geq 13\%$  组、在照射 30 Gy 后 TM 降低组与增高组分别是 8% vs. 62%、7% vs. 69%、21% vs. 75%、28% vs. 56%、15% vs. 57%、50% vs. 13%, 差异均有统计学意义( $\chi^2 = 16.83, 22.29, 14.05, 3.97, 10.08, 6.46, P < 0.05$ );在 ARP 和无 ARP 组,MLD、 $V_5$ 、 $V_{10}$ 、 $V_{20}$  和  $V_{30}$  大小分别是:(12±2) vs. (9±2)、(58±10) vs. (43±10)、(42±8) vs. (30±8)、(23±3) vs. (19±6)、(15±4) vs. (11±4), 差异均有统计学意义( $t = -4.96, -5.27, -5.70, -3.37, -3.61, P < 0.05$ )。结论 多个剂量体积参数与 ARP 的发生率相关,放疗后血清 TM 水平降低的患者容易发生 ARP。

关键词:肺炎;血栓调节蛋白;放射剂量

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.25.008

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)25-2972-03

## Clinical research on correlation between thrombomodulin level, dose-volume parameters with acute radiation pneumonitis\*

Zhao Yanhai, Zhang Chun, Deng Xueying, Cheng Qifeng, Chen Yuming, Wu Weiyi, Sun Yanqiu, Huang Junrong, Liu Huizhu  
(Department of Radiation Therapy, Dongguan Municipal People's Hospital, Dongguan, Guangdong 523000, China)

**Abstract:** Objective To study the relationship between the level of serum thrombomodulin(TM), radiation dose-volume factors with acute radiation pneumonitis(ARP). Methods 54 patients with lung cancer were given the routine 3-dimensional conformal radiation therapy(3DCRT) and chemotherapy, 20 cases received the concurrent radiochemotherapy and 34 cases were performed the sequential chemotherapy. The serum TM level was measured with enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) before radiotherapy(B-RT) and at 30 Gy(M-RT) in radiotherapy. The ARP grade was evaluated according to the criteria of the Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE v3.0) by the National Cancer Institute(NCI), grade 2 or more was taken as ARP. The relationship between the serum TM level, dose-volume factors with ARP was analyzed. Results 20 cases (37%) had ARP, 12 cases got grade 2 ARP and 8 cases had grade 3. The occurrence rates of ARP in the minimal lethal dose (MLD) Gy < 10 and > 10 groups,  $V_5 < 50\%$  and  $\geq 50\%$  groups,  $V_{10} < 40\%$  and  $\geq 40\%$  groups,  $V_{20} < 25\%$  and  $\geq 25\%$  groups,  $V_{30} < 13\%$  and  $\geq 13\%$  groups, TM decrease group and TM increase group after 30 Gy radiation were 8% vs. 62%, 7% vs. 69%, 21% vs. 75%, 28% vs. 56%, 15% vs. 57% and 50% vs. 13% respectively, the differences had statistical significance ( $\chi^2 = 16.83, 22.29, 14.05, 3.97, 10.08, 6.46, P < 0.05$ ); in the ARP group and non-ARP group, MLD,  $V_5$ ,  $V_{10}$ ,  $V_{20}$  and  $V_{30}$  were (12±2) vs. (9±2), (58±10) vs. (43±10), (42±8) vs. (30±8), (23±3) vs. (19±6), (15±4) vs. (11±4) respectively, the differences had statistical significance ( $t = -4.96, -5.27, -5.70, -3.37, -3.61, P < 0.05$ ). Conclusion Multiple dose-volume parameters are associated with the occurrence rate of ARP. The patients with decreased serum TM level after radiotherapy are liable to develop ARP.

Key words: pneumonitis; thrombomodulin; radiation dose

接受肺部放射治疗的肺癌患者,日后会发生不同程度的肺放射损伤,它实质上是靶细胞受到射线照射后产生的炎性细胞因子和组织细胞相互作用的生物学过程。照射体积、射线剂量、分割剂量等是外在因素,属于放射物理因素。靶细胞和一系列炎性细胞因子相互作用是放射损伤的内在因素,属于放射生物因素。这些因素影响着放射损伤的严重程度。本研究在常规分割 3 维适形放射治疗(3 dimensional conformal radiation therapy, 3DCRT)条件下,探索放射物理因素和微血管内皮细胞损伤后导致的血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)变化与急性放射性肺炎(acute radiation pneumonitis, ARP)的相关性,现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 2007 年 7 月至 2012 年 8 月在本科室进行

3DCRT 的肺癌患者 54 例,其中男 48 例,女 6 例。中位年龄 54 岁(39~80 岁)。其中鳞癌 30 例、腺癌 14 例、不典型类癌 1 例、肉瘤样癌伴腺癌成分 1 例、细支气管肺泡癌 2 例、小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)6 例(均为局限期);48 例非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中,中央型 36 例、周围型 12 例;临床 I 期 2 例、II 期 10 例、III 期 36 例;16 例有肺叶切除手术史。20 例患者同步放化疗,34 例序贯化放疗,化疗多给予 2~4 周期含铂的方案。

## 1.2 方法

1.2.1 放射治疗 采用西门子双排 CT 模拟定位,瓦里安 21EX 直线加速器放射治疗,给予患者 6 MV 射线常规分割 3DCRT,放疗剂量中位值 61 Gy(50~70 Gy);95% 计划靶区(planning target volume, PTV)剂量 52~70 Gy。物理学指标

\* 基金项目:东莞市科技局立项(2010105150013)。作者简介:赵艳海(1975~),主治医师,硕士,主要从事放射损伤方面的研究。

包括平均肺受量(mean lung dose, MLD)和  $V_x$ (指照射总剂量高于  $x$  Gy 的肺体积占全肺总体积的百分数)都来自剂量体积直方图(dose-volume histogram, DVH),  $V_5$  中位数为 48% (25%~75%),  $V_{10}$  为 33% (16%~55%),  $V_{20}$  为 21% (9%~29%),  $V_{30}$  为 13% (4%~22%),  $V_{40}$  为 5% (1%~15%), MLD 为 10 Gy (5~15 Gy)。入院后常规病史采集、体格检查和辅助检查,放疗前及放疗 30 Gy 时,采患者晨起空腹静脉血,离心出血清,用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)测定血清 TM 水平。

**1.2.2 观察指标** 放疗前参照 CTCAE v3.0 标准对患者呼吸道症状进行评级,放疗开始至结束后 3 月内,每周复评。诊断 ARP 时必须排除肺内感染及肺内病变进展,相关症状分级至少较疗前增加 1 级。观察终点为大于或等于 2 级 ARP。评价 TM 水平、 $V_5$ 、 $V_{10}$ 、 $V_{20}$ 、 $V_{30}$ 、 $V_{40}$ 、总剂量、MLD、年龄、吸烟史、血红蛋白含量、胸部手术、同步化疗等指标与 ARP 发生的关系

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS13.00 软件,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,均数比较采用  $t$  检验和方差分析,ARP 发生率的比较采用  $\chi^2$  检验和 Fisher's 精确概率法,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 临床因素与 ARP 发生的关系** 20 例患者(37%)发生了 2 级以上 ARP,其中 8 例 3 级,12 例 2 级。ARP 的发生率,在年龄小于 60 组、吸烟组、同步放化疗组高于年龄 60 岁以上组、无吸烟组和序贯放化疗组。患者放疗前血红蛋白含量高低、性别、有无接受胸部手术与 ARP 的发生率无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。ARP 发生率,在 48 例 NSCLC 和 6 例 SCLC 中分别是 38% (18/48) vs. 33% (2/6) ( $P = 0.842$ );在 42 例中央型肺癌和 12 例周围型肺癌中分别是 33% (12/42) vs. 50% (6/12) ( $P = 0.292$ )。

**表 1 临床因素与 ARP 发生率的关系**

临床因素	<i>n</i>	ARP [ <i>n</i> (%)]	$\chi^2$	<i>P</i>	
性别	男	48	20(42)	3.90	0.480
	女	6	0(0)		
年龄(岁)	<60	36	18(50)	7.78	0.005
	≥60	18	2(11)		
吸烟	是	42	20(48)	8.91	0.003
	否	12	0(0)		
胸部手术	否	32	14(44)	1.41	0.206
	是	16	4(25)		
血红蛋白	≥12 g/dL	46	16(35)	0.66	0.415
	<12 g/dL	8	4(50)		
同步放化疗	否	34	6(18)	14.80	0.000
	是	20	14(70)		

**2.2 物理学参数与 ARP 发生的关系** 在  $V_5 \geq 50\%$ 、 $V_{20} \geq 25\%$ 、 $V_{30} \geq 13\%$ 、MLD  $\geq 10$  Gy 组 ARP 发生率明显升高。见表 2。ARP 组和未发生 ARP 组之间,  $V_5$ 、 $V_{10}$ 、 $V_{20}$ 、 $V_{30}$ 、MLD 大小差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。  $V_{40}$  和总剂量大小在两组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

**2.3 TM 水平与 ARP 发生的关系** 放疗 30 Gy 时 TM 水平比基础水平降低组, ARP 发生率(50%)明显高与较基础水平增高组(12%)。

**2.4 ARP 级别与剂量体积参数的关系** MLD、 $V_5$ 、 $V_{10}$  在 0~1 与 2 级 ARP 之间和 0~1 与 3 级 ARP 之间差异有统计学意义( $P < 0.05$ );在 2 与 3 级 ARP 之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。  $V_{20}$  在 0~1 与 3 级 ARP 之间差异有统计学意义( $P <$

0.05);在 0~1 与 2 级 ARP 之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ );2 级与 3 级之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。  $V_{30}$  在 0~1 与 3 级 ARP 之间和 2 级与 3 级 ARP 之间差异有统计学意义( $P < 0.05$ );在 0~1 级与 2 级之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 4。

**表 2 物理学参数与 ARP 发生率的关系**

物理学参数	<i>n</i>	ARP [ <i>n</i> (%)]	$\chi^2$	<i>P</i>	
MLD	<10 Gy	25	2(8)	16.83	0.000
	≥10 Gy	29	18(62)		
$V_5$	<50%	28	2(7)	22.29	0.000
	≥50%	26	18(69)		
$V_{10}$	<40%	38	8(21)	14.05	0.000
	≥40%	16	12(75)		
$V_{20}$	<25%	36	10(28)	3.97	0.046
	≥25%	18	10(56)		
$V_{30}$	<13%	26	4(15)	10.08	0.001
	≥13%	28	16(57)		

**表 3 发生 ARP 与未发生 ARP 患者的物理学参数水平**

项目	<i>n</i>	$V_5$	$V_{10}$	$V_{20}$	$V_{30}$	$V_{40}$	MLD	TD
ARP	20	58±10	42±8	23±3	15±4	6.5±3.0	12±2	63±7
NARP	34	43±10	30±8	19±6	11±4	5.0±3.0	9±2	62±5
<i>t</i>		-5.27	-5.70	-3.37	-3.61	-1.66	-4.96	6.84
<i>P</i>		0.000	0.000	0.001	0.001	0.102	0.000	0.500

NARP:非 ARP;TD:总剂量。

**表 4 物理学参数与 ARP 级别的关系**

项目	MLD	$V_5$	$V_{10}$	$V_{20}$	$V_{30}$
$G_{0-1}$	9.0±2.0	43±10	30±8	19±6	11±4
$G_2$	11.8±1.0	58±7	43±7	22±3	14±4
$G_3$	12.3±2	59±13	42±11	25±3	18±3
$P_1$	0.000	0.000	0.000	0.072	0.074
$P_2$	0.000	0.000	0.000	0.005	0.000
$P_3$	0.599	0.815	0.892	0.233	0.017

$P_1$ : $G_{0-1}$ 与  $G_2$  比较; $P_2$ : $G_{0-1}$ 与  $G_3$  比较; $P_3$ : $G_2$ 与  $G_3$  比较。

**3 讨 论**

胸部疾病进行放射治疗时,一定体积的肺组织接受一定剂量的电离辐射会引起不同程度的放射性肺损伤,包括早期的 ARP 和晚期的放射性肺纤维化(radiation pulmonary fibrosis, RPF)。一般来说 RPF 由 ARP 发展而来,ARP 发生的越早、越重,RPF 发生的相应越早、越重<sup>[1]</sup>。

放射总剂量、分割剂量和照射体积等因素影响着肺损伤的发生,以照射剂量和照射体积最主要<sup>[2]</sup>。研究证实 DVH 参数与肺放射损伤密切相关,包括: $V_{20}$ 、 $V_{30}$ 、MLD、正常组织并发症概率<sup>[3-9]</sup>。Wang 等<sup>[10]</sup>报道  $V_{30} < 22\%$  组和 MLD  $\leq 16$  Gy 组放射性肺炎的发生率是 10%; $V_{30} \geq 22\%$  组和 MLD  $> 16$  Gy 组,肺炎的发生率升至 36%; $V_5 \leq 42\%$  和  $> 42$  Gy 时,放射性肺炎的发生率分别是 3% 和 38%。Kim 等<sup>[11]</sup>认为,MLD、 $V_{20}$  和  $V_{30}$  不超过 16 Gy、25% 和 18% 时,出现 2 级以上 ARP 的概率明显下降。随着研究的扩展,  $V_5$  的重要性逐渐受到重视<sup>[10,12]</sup>。

本次研究显示,ARP 组 MLD、 $V_5$ 、 $V_{10}$ 、 $V_{20}$  和  $V_{30}$  明显高于无 ARP 组,ARP 发生率在 MLD  $< 10$  Gy、 $V_5 < 50\%$ 、 $V_{10} < 40\%$ 、 $V_{30} < 13\%$  时明显减低,这同之前的研究结果相符。将 ARP 分成 0~1 级组、2 级组和 3 级组,3 个级别相互比较剂量体积参数的大小,发现 MLD、 $V_5$ 、 $V_{10}$ 、 $V_{20}$  和  $V_{30}$  在 0~1 级组与 3 级组差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),只有  $V_{30}$  在 2 级与 3

级之间的差异有统计学意义,这可能提示  $V_{30}$  在预测 3 级 ARP 方面更有优势。随着分子生物学研究的深入,目前认为放射性肺损伤是一个由多细胞参与、多种细胞因子调控的生物学过程。肺 II 型细胞和肺毛细血管、微血管的内皮细胞作为最主要的靶细胞,受到射线照射后会释放促炎性细胞因子,多种细胞和细胞因子相互作用,始动和维持了放射性肺损伤。

TM 由巨核细胞和内皮细胞合成,广泛分布于血管内皮细胞表面。TM 是重要的血管内凝血抑制因子,凝血酶与它结合后凝血活性下降,反之,TM 的降低会导致微血管处于高凝状态。邱峻等<sup>[13]</sup>通过检测鼠受照射肺组织中的 TM 变化,推测内皮细胞的放射损伤导致的持续高凝状态,在肺放射损伤中起着基础性作用。Martin 等<sup>[14]</sup>发现,直肠癌放射治疗早期即能明显引起肠道微血管内皮细胞 TM 含量下降并持续到慢性损伤阶段。因为发生放射损伤的机制相似,所以作者推测这种情况存在于其他器官的放射性损伤。Wang 等<sup>[15]</sup>报道放疗后微血管内皮细胞 TM 含量下降。一项包含 17 例肺癌患者的前瞻性研究,测量 3DCRT 前、中、后血清 TM 含量发现,在 ARP 发生患者中,放疗后 1 周 TM 明显下降,作者认为 TM 是一个早期预测 ARP 的指标<sup>[16]</sup>。本研究发现,放射 30 Gy 时 TM 较基础水平降低组,ARP 发生率明显高于放疗后 TM 水平增加组,这与上述研究结果一致。

总之,本研究证实 MLD、 $V_5$ 、 $V_{10}$ 、 $V_{20}$  和  $V_{30}$  与 ARP 之间有相关性,放疗后血清 TM 水平的下降会加重放射性肺损伤。在放疗期间检测血清 TM 水平,对及时调整放疗计划有重要的临床意义。不同剂量体积参数的阈值、其他反映内皮细胞等靶细胞损伤的指标需要进一步研究。

#### 参考文献:

- [1] Chen YY, Williams J. Radiation pneumonitis and early circulatory cytokine markers[J]. *Seminars in Radiation Oncology*, 2002, 12(Suppl 1):26-33.
- [2] 王明臣,刘洪明,刘杰,等.放射性肺炎影响因素的多元回归分析[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2003, 12(增刊):49-51.
- [3] Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 45(2):323-329.
- [4] Claude L, Perol D, Ginestet C, et al. A prospective study on radiation pneumonitis following conformal radiation therapy in non-small-cell lung cancer: clinical and dosimetric factors analysis [J]. *Radiother Oncol*, 2004, 71(2):175-181.
- [5] Hernando ML, Marks LB, Benel GC, et al. Radiation-induced toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol*

*Phys*, 2001, 47(3):650-659.

- [6] Michael F, Alex T, Richard F, et al. Dose-volume histogram analysis as predictor of radiation pneumonitis in primary lung cancer patients treated with radiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 51(5):1355-1363.
- [7] Kim TH, Ho KH, Pyo HR, et al. Dose-volumetric parameters for predicting severe radiation pneumonitis after three-dimensional conformal radiation therapy for lung cancer [J]. *Radiation Oncology*, 2005, 235(1):208-215.
- [8] 王澜,吕冬婕,韩春,等.胸部肿瘤同期放化疗患者肺功能及剂量学参数对急性放射性肺炎的预测价值[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2011, 20(1):40-43.
- [9] Ramella S, Trodella L, Mineo TC, et al. Adding ipsilateral V20 and V30 to conventional dosimetric constraints predicts radiation pneumonitis in stage IIIA-B NSCLC treated with combined-modality therapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 56(1):110-115.
- [10] Wang S, Liao Z, Wei X, et al. Analysis of clinical and dosimetric factors associated with treatment-related pneumonitis (TRP) in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 52(5):1399-1407.
- [11] Kim MY, Lee J, Ha B, et al. Factors predicting radiation pneumonitis in locally advanced non-small cell lung cancer [J]. *Radiat Oncol J*, 2011, 29(3):181-190.
- [12] Miles EF, Larrier NA, Kelsey CR, et al. Intensity-Modulated radiotherapy for resected mesothelioma: the Duke experience [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 54(4):1143-1150.
- [13] 邱俊,李坚何,天楚,等. TM、PAI-1 在放射性肺损伤中的表达及意义 [J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(6):973-975.
- [14] Martin C, Hauer J, Louis M, et al. Radiation injury and the protein C pathway [J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(5):325-330.
- [15] Wang J, Zheng H, Ou X, et al. Deficiency of microvascular thrombomodulin and upregulation of protease-activated receptor 1 in irradiated rat intestine: Possible link between endothelial dysfunction and chronic radiation fibrosis [J]. *Am J Pathol*, 2002, 160(6):2063-2072.
- [16] Hauer-Jensen M, Kong FM, Fink LM, et al. Circulating thrombomodulin during radiation therapy of lung cancer [J]. *Radiat Oncol Investig*, 1999, 7(4):238-242.

(收稿日期:2013-02-08 修回日期:2013-04-17)

(上接第 2971 页)

- apoptosis in a cell line-specific manner [J]. *J Cell Biol*, 1998, 141(10):1407-1414.
- [12] Sung YK, Hwang SY, Park MK, et al. Glypican-3 is overexpressed in human hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Sci*, 2003, 94(3):259-262.
- [13] Capurro M, Wanless IR, Sherman M, et al. Glypican-3: A novel serum and histochemical marker for hepatocellular carcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2003, 125(1):89-97.

- [14] 丁光辉,王红阳,陈汉,等. GPC-3 mRNA 在甲胎蛋白阴性肝癌中的表达及其意义 [J]. *中华实验外科杂志*, 2001, 18(2):112-113.
- [15] 蔡荣耀,黄志勇,梁宾勇,等.原发性肝细胞癌根治术后肿瘤复发的影响因素及预后 [J]. *中华消化外科杂志*, 2011, 10(4):263-265.

(收稿日期:2013-01-08 修回日期:2013-04-18)