

非小细胞肺癌患者放疗前后 血清 TSGF 和 CRP 的变化及其临床意义

薛鸿涛¹, 任敏², 李长彬³ (1. 汉中市中医医院检验科, 陕西汉中 723000;

2. 勉县医院检验科, 陕西汉中 724200; 3. 汉中市妇幼保健所检验科, 陕西汉中 723000)

摘要:目的 观察非小细胞肺癌(NSCLC)放疗前后血清肿瘤特异性生长因子(TSGF)和C反应蛋白(CRP)的变化,探讨血清TSGF和CRP是否可以用于评价放疗疗效。方法 选取124例接受放射治疗的NSCLC病例,分别检测放疗前与放疗后血清TSGF和CRP水平,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。结果 放疗前NSCLC患者血清CRP(8.5 ± 1.1 mg/L)及TSGF(110.5 ± 12.8 U/ml)水平明显高于健康志愿者(分别为 1.7 ± 0.9 mg/L和 54.7 ± 9.4 U/ml)。血清CRP水平在放疗前后差异无统计学意义。放疗后TSGF水平(54.7 ± 9.4 U/ml)明显低于放疗前(110.5 ± 12.8 U/ml),差异具有统计学意义。放疗有效组患者血清TSGF水平(60.7 ± 8.9 U/ml)明显低于无效组(73.5 ± 10.5 U/ml),差异具有统计学意义。结论 血清TSGF和CRP水平可以用于非NSCLC放疗的疗效评价指标。

关键词:非小细胞肺癌;肿瘤特异性生长因子;C反应蛋白;放疗

中图分类号:R734.2;R730.43 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2016)02-136-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2016.02.041

Impact and Clinical Significance of Radiotherapy on Serum TSGF and CRP in Patients with Non Small Cell Lung Cancer

XUE Hong-tao¹, REN Min², LI Chang-bin³ (1. Department of Clinical Laboratory,

Hanzhong Hospital of TCM, Shaanxi Hanzhong 723000, China; 2. Department of Clinical

Laboratory, Mianxian Hospital, Shaanxi Hanzhong 724200, China; 3. Department of Clinical

Laboratory, Hanzhong Maternity and Child Care Hospital, Shaanxi Hanzhong 723000, China)

Abstract: Objective To observe the impact of radiotherapy on serum TSGF and CRP levels in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) and investigate whether serum TSGF and CRP levels can evaluate the effect of radiotherapy. **Methods**

124 cases of NSCLC patients were treated with radiotherapy and tested serum TSGF and CRP levels before and after radiotherapy. $P<0.05$ was considered statistically significant. **Results** Before radiotherapy, serum CRP (8.5 ± 1.1 mg/L) and TSGF levels (110.5 ± 12.8 U/ml) in NSCLC patients were significantly higher than that in healthy volunteers (1.7 ± 0.9 mg/L and 54.7 ± 9.4 U/ml). Serum CRP levels before and after radiotherapy was not statistically significant differences. After radiotherapy, TSGF levels (54.7 ± 9.4 U/ml) were significantly lower than before radiotherapy (110.5 ± 12.8 U/ml). TSGF levels in patients with radiotherapy effective group (60.7 ± 8.9 U/ml) were significantly lower than the ineffective group (73.5 ± 10.5 U/ml), a statistically significant difference. **Conclusion** The levels of serum TSGF and CRP can evaluate the effect of radiotherapy in patients with NSCLC.

Keywords: non-small cell lung cancer; TSGF; CRP; radiotherapy

在世界范围内,肺癌都是具有高发病率和高死亡率的一种恶性肿瘤,占肿瘤相关死亡原因的第一位^[1]。根据其病理和组织学特征,肺癌通常分为非小细胞肺癌(NSCLC)和小细胞肺癌(SCLC)^[2]。NSCLC约占肺癌病例总数的85%,其5年存活率低于15%^[3]。放射治疗是NSCLC的主要治疗手段之一,寻找准确有效的观察指标,对于评估患者对放疗的反应,调整治疗方案,减少放疗副作用,都具有重要意义。研究发现,NSCLC患者血清中肿瘤特异性生长因子(tumor specific growth factor, TSGF)和C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平明显高于健康志愿者^[4]。但是, TSGF 和 CRP

与放疗疗效的关系尚少见于国内外报道。本研究对本院放射治疗的124例NSCLC患者及135例健康志愿者进行血清TSGF和CRP检测,对其在放疗前后的变化及临床意义进行初步评价。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2011年1月~2012年12月于汉中市中医医院进行放射治疗的124例局部晚期非小细胞肺癌患者为研究对象。既往有胸部放疗史者,肿瘤转移患者及恶性胸腔积液患者排除在本研究外。患者中男性84例,女性40例,年龄27~69岁,平均年龄 55.8 ± 67 岁,其中鳞癌82例,腺癌42例;左肺68例,右肺56例;TNM分期

Ⅲa期72例,Ⅲb期52例。同期在本院体检中心检查的135例健康志愿者作为对照组,其中男性90例,女性45例,年龄25~70岁,平均年龄54.9±7.1岁。两组年龄和性别差异均无统计学意义,具有可比性。每位研究参与者签署知情同意书,本研究经本院伦理委员会审查批准。

1.2 试剂和仪器 CRP检测试剂及校准品均购自北京科美东雅公司,TSGF检测试剂盒购自湖南新大陆生物技术有限公司。测定仪器采用Roche Modular P全自动生化分析仪。

1.3 实验方法

1.3.1 治疗方法:每位NSCLC患者行胸部CT扫描,CT图像资料导入topslan治疗计划系统(TPS),放射治疗采用医用直线加速器。临床靶体积(CTV)为肿瘤体积(GTV)向外延伸0.3~0.7 cm的范围,计划靶体积(PTV)为瘤体随呼吸运动而改变的范围。放射治疗:选用6 mv X射线照射,每天一次(2~3 Gy/次),每周5天,共4周。

1.3.2 疗效评估:随访所有患者至放疗结束后3月,复查胸部CT扫描,观察实体肿瘤体积变化情况,疗效评估根据RECIST标准,分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progression disease, PD),其中有效包括CR+PR,无效包括SD+PD。

1.3.3 血清CRP及TSGF检测:所有受试者清晨空腹抽取肘静脉血5 ml,1 000 r/min离心5 min,分离血清,采用免疫比浊法检测血清CRP水平,CRP>2.1 mg/L为阳性。TSGF检测具体操作依据试剂盒说明书进行。TSGF检测结果的判断标准为:TSGF<64 U/ml为阴性,>64 U/ml为阳性。

1.4 统计学分析 计量数据均采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)形式表示,观察组和对照组CRP及TSGF水平比较采用成组 t 检验;放疗前后CRP及TSGF水平比较采用配对 t 检验;计量资料采用卡方检验。所有统计学分析采用SPSS12.0统计软件。

2 结果

2.1 NSCLC患者与健康志愿者血清CRP及TSGF水平比较 见表1。放疗前NSCLC患者血清CRP及TSGF水平明显高于健康志愿者,差异有统计学意义($P<0.005$)。

2.2 NSCLC患者放疗前后血清CRP及TSGF水平的变化 见表2。血清CRP水平在放疗前后差异无统计学意义($P>0.05$)。但是,放疗后TSGF水平明显低于放疗前,差异具有统计学意义($P<0.05$)。类似的,放疗前后CRP阳性率差异不具有统计学意义($P>0.05$),但是TSGF阳性率放疗后

明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表1 NSCLC患者与健康志愿者血清CRP及TSGF水平比较

项 目	NSCLC组 ($n=124$)	对照组 ($n=135$)	t	P
CRP(mg/L)	8.5±1.1	1.7±0.9	54.629	0.000
TSGF(U/mL)	110.5±12.8	54.7±9.4	39.697	0.000

表2 NSCLC患者放疗前后血清CRP及TSGF水平的变化($\bar{x} \pm s$)

项 目	放疗前	放疗后4周	t/χ^2	P
CRP(mg/L)	8.5±1.1	8.3±0.9	1.567	0.118
TSGF(U/mL)	110.5±12.8	68.9±9.3	29.278	0.000
CRP阳性率[%(n)]	75.0(93/124)	72.6(90/124)	0.188	0.665
TSGF阳性率[%(n)]	86.3(107/124)	30.6(38/124)	79.058	0.000

2.3 血清CRP及TSGF水平与放疗疗效的关系

见表3。根据RECIST标准,放疗结束4周后评估124例NSCLC患者放疗效果。有效组患者血清TSGF水平明显低于无效组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。但是,血清CRP水平在放疗有效组和无效组差异无统计学意义($P>0.05$)。

表3 有效组和无效组NSCLC患者血清CRP及TSGF水平比较($\bar{x} \pm s$)

项 目	有效组	无效组	t	P
CRP(mg/L)	8.1±1.3	8.5±1.5	1.551	0.123
TSGF(U/ml)	60.7±8.9	73.5±10.5	7.183	0.000

3 讨论 肿瘤标志物是一系列由组织细胞合成的蛋白质,能够分泌并释放到特定的体液或血液中。肿瘤标志物可以在一定程度上反映肿瘤细胞的增殖程度,在肿瘤辅助诊断和预后判断中常采用肿瘤标志物检测^[5]。研究表明,放化疗治疗后,如果肿瘤标志物水平下降,患者预后往往较好;相反若其仍处于高水平,则表明肿瘤处于增生活跃期或肿瘤复发,常常提示不良预后^[6,7]。多项研究发现,CA125,CA153,CEA,NSE,SCC以及CYFRA21-1等血清蛋白检测在肺癌诊断中具有重要作用,这些肿瘤标志物在治疗前后的变化同临床疗效之间密切相关^[8]。

CRP是在肝细胞中合成的一种敏感的急性期反应蛋白,往往在机体发生各种急慢性炎症或受到损伤后产生。CRP的分泌受致炎细胞因子、白细胞介素-1、白细胞介素-6及肿瘤坏死因子的调节。Shimada等^[9]的研究发现,初治食管鳞癌患者中,23%的患者CRP>10 mg/L。他们还发现血清CPR水平与肿瘤深度、TNM UICC分期明显相关,多元回归分析提示高CPR水平与不良预后相

关。本研究发现, NSCLC 患者血清 CPR 水平明显高于健康对照组, 提示其可作为 NSCLC 诊断的血清标志物。但是, 本研究没有观察到 CPR 水平在放疗前后的变化, 可能是由于放疗引起肺组织炎症, 掩盖了肿瘤增殖下降导致的 CRP 降低。CRP 可能不是一种理想的 NSCLC 放疗预后判断指标。

恶性肿瘤相关因子(TSGF)是一类分子量较小的可溶性多肽, 与多种恶性肿瘤的生长相关。近年来, 学者们对 TSGF 在肿瘤发生和发展中的作用进行了大量研究。报道表明, 在肺癌、乳腺癌、大肠癌及卵巢癌等恶性肿瘤中, 血清 TSGF 水平明显高于健康志愿者和良性肿瘤患者, 治疗后恶性肿瘤患者血清 TSGF 含量较治疗前多数明显降低^[10]。本研究发现, NSCLC 患者血清 TSGF 水平明显高于健康对照组。放疗后, NSCLC 患者血清 TSGF 水平明显下降, 并且与放疗效果相关, 提示 TSGF 可以作为 NSCLC 诊断和预后判断的血清标志物。

综上所述, 本研究发现 NSCLC 患者血清 CRP 及 TSGF 水平明显高于健康人群, 可以辅助 NSCLC 的诊断。而且, 血清 TSGF 水平在放疗后明显下降, 并且与放疗效果密切相关, 提示其可作为放疗预后判断的指标。

参考文献:

- [1] Chen Y, Peng W, Lu Y, et al. MiR-200a enhances the migrations of A549 and SK-MES-1 cells by regulating the expression of TSPAN1 [J]. *Journal of Biosciences*, 2013, 38(3): 523-532.
- [2] Liu GL, Liu X, Lu XB, et al. miR-148b functions as a tumor suppressor in non-small cell lung cancer by targeting carcinoembryonic antigen (CEA) [J]. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2014, 7(8): 1990-1999.
- [3] Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO-CARE-4 data [J]. *Lancet Oncology*, 2007, 8(9): 784-796.
- [4] Lu X, Yang X, Zhang Z, et al. Meta-analysis of serum tumor markers in lung cancer [J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2010, 13(12): 1136-1140.
- [5] 袁云. 吉非替尼在晚期非小细胞肺癌靶向治疗中的疗效观察 [J]. *实用癌症杂志*, 2012, 27(2): 190-192.
Yuan Y. Gefitinib in the treatment of patients with advanced Non-small cell lung cancer [J]. *The Practical Journal of Cancer*, 2012, 27(2): 190-192.
- [6] Bunn PA. Worldwide overview of the current status of lung cancer diagnosis and treatment [J]. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 2012, 136(12): 1478-1481.
- [7] 高少勇, 林其昌, 陈公平, 等. 联合检测肿瘤指标在非小细胞肺癌临床诊断中的应用 [J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(23): 3927-3929.
- [8] 束家和, 周荣耀, 吴丽英, 等. 养正消积胶囊联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌 35 例临床观察 [J]. *世界中医药*, 2013, 8(4): 465-468.
Shu JH, Zhou RY, Wu LY, et al. Clinical observation on Yangzheng xiaoji Gapsule combined with chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer 35 cases [J]. *World Chinese Medicine*, 2013, 8(4): 465-468.
- [9] Shimada H, Nabeya Y, Okazumi S, et al. Elevation of preoperative serum C-reactive protein level is related to poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *J Surg Oncol*, 2003, 83(4): 248-252.
- [10] 柳仲秋, 范志刚, 贺启华, 等. 食管癌患者放疗前后血清 TSGF 检测的临床价值 [J]. *航空航天医学杂志*, 2011, 22(5): 537-538, 541.
Liu ZQ, Fan ZG, He QH, et al. Clinical value of the serum levels of TSGF in patients with esophageal carcinoma around radiotherapy [J]. *Aerospace Medicine*, 2011, 22(5): 537-538, 541.

收稿日期: 2015-07-06

修回日期: 2016-01-26

(上接 135 页)

- Wang X, Zhang HY, Wu J, et al. Relationship among serum 25 hydroxyvitamin D, parathyroid hormone and bone markers [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2015, 30(5): 36-39.
- [5] Ren C, Qiu MZ, Wang DS, et al. Prognostic effects of 25-hydroxyvitamin D levels in gastric cancer [J]. *J Transl Med*, 2012(10): 16.
- [6] Rahman N. Realizing the promise of cancer predisposition genes [J]. *Nature*, 2014, 505(7483): 302-308.
- [7] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer sta-

tistics [J]. *CA-A Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69-90.

- [8] Bao A, Li Y, Tong Y, et al. Tumor-suppressive effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 in gastric cancer cells [J]. *Hepato-gastroenterology*, 2013, 60 (124): 943-948.
- [9] Jacobs ET, Thomson CA, Flatt SW, et al. Correlates of 25-hydroxyvitamin D and breast cancer stage in the Women's Healthy Eating and Living Study [J]. *Nutr Cancer*, 2013, 65(2): 188-194.

收稿日期: 2015-10-16

修回日期: 2015-12-29