

放疗相关性贫血患者血清Hepcidin, EPO表达特征

左二冬, 代卫, 陆晔, 程旭, 潘湘涛(苏州大学附属太仓医院, 江苏太仓 215400)

摘要: 目的 研究放疗相关性贫血患者血清铁调素(Hepcidin, Hep)和促红细胞生成素(EPO)表达特征及其意义。方法 对接受放疗的92例肿瘤患者和20例对照组测定血红蛋白(Hb), 并应用双抗夹心生物素-亲和素-酶联免疫吸附试验方法检测Hep和EPO, 并分析其相关关系和临床意义。结果 ①92例患者在放疗前和放疗后以及20例对照组的Hb水平分别为 127.33 ± 17.12 , 119.41 ± 17.05 和 132.80 ± 11.80 g/L, 差异有统计学意义($F=11.70$, $P<0.01$)。放疗前后实际贫血例数分别为14例和27例($\chi^2=8.68$, $P<0.01$)。②放疗前、放疗后和对照组的Hep分别为 3.38 ± 2.4 , 2.37 ± 1.37 和 3.22 ± 1.10 mg/ml, 差异有统计学意义($F=3.88$, $P<0.05$)。③放疗前、放疗后和对照组EPO分别为 5.05 ± 3.50 , 5.75 ± 1.99 和 3.81 ± 1.15 mg/ml, 差异有统计学意义($F=9.18$, $P<0.01$)。④放疗前Hepcidin与Hb呈负相关关系($r=-0.2938$, $t=2.9089$, $P<0.01$), 而放疗后Hep与Hb无相关性($r=-0.0111$, $P>0.05$)。⑤放疗前和放疗后的EPO与Hep之间均无相关性($r=0.1234$, 0.0355 , 均 $P>0.05$)。结论 放疗可以引起肿瘤患者发生贫血。贫血负反馈抑制Hepcidin的表达, 同时EPO代偿性高表达。Hep与EPO无相关性。

关键词: 放疗; 贫血; 铁调素; 促红细胞生成素; 发病机制; 肿瘤

中图分类号: R556; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414(2020)02-043-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.02.013

Expression Features of Serum Hepcidin and EPO in Tumor Patients with Radiotherapy-Related Anemia

ZUO Er-dong, DAI Wei, LU Ye, CHENG Xu, PAN Xiang-tao

(Taicang Hospital of Suzhou University, Jiangsu Taicang 215400, China)

Abstract: **Objective** To study the expression features of Hepcidin (Hep) and Erythropoietin (EPO) and the pathogenesis of anemia in tumor patients caused by radiotherapy. **Methods** The study included 92 cancer patients who received radiation, their hemoglobin(Hb) concentration was measured, meanwhile, serum Hep and EPO were detected by ELISA method to explore the pathogenesis of anemia caused by radiotherapy. **Results** ① The Hb level before and after radiotherapy in 92 patients and in 20 controls were respectively 127.33 ± 17.12 , 119.41 ± 17.05 and 132.80 ± 11.80 g/L, the difference was statistically significant ($F=11.70$, $P<0.01$). The anemia cases were 14 and 27, respectively, which were also statistically significant($\chi^2=8.68$, $P<0.01$). ② The Hep level before and after radiotherapy in 92 patients and in 20 controls were 3.38 ± 2.48 , 2.37 ± 1.37 and 3.22 ± 1.10 mg/ml respectively, the difference was statistically significant ($F=3.88$, $P<0.05$). ③ EPO level before and after radiotherapy in 92 patients and in 20 controls were 5.05 ± 3.50 , 5.75 ± 1.99 and 3.81 ± 1.15 mg/ml, respectively, the difference was statistically significant ($F=9.18$, $P<0.01$). ④ Hep was negatively correlated with Hb before radiotherapy ($r=-0.2938$, $t=2.9089$, $P<0.01$), but Hep was not correlated with Hb after radiotherapy ($r=-0.0111$, $P>0.05$). ⑤ There were no correlation between EPO and Hep before and after radiotherapy ($r=0.1234$, 0.0355 , all $P>0.05$). **Conclusion** Radiotherapy could cause anemia in cancer patients, and anemic negative feedback inhibited the expression of Hep, while EPO was highly compensatory.

Keywords: radiotherapy; anemia; hepcidin; erythropoietin (EPO); Pathogenesis; Tumor

肿瘤患者在接受手术、放疗或化疗等治疗过程中很容易引起贫血, 加上肿瘤本身的因素也可以引起贫血, 因此贫血的发生率较高^[1]。有研究表明肿瘤患者的炎症反应导致血清铁调素(hepcidin, Hep)的异常高表达是引起肿瘤相关性贫血的主要原因^[2-3]。但目前对于在放疗患者中发生的放疗相关性贫血时的Hep表达方面的研究还不多见, 意

义也不十分清楚, 因此本研究对近期在我院接受放疗的92例肿瘤患者进行前瞻性研究, 应用双抗夹心生物素-亲和素-酶联免疫吸附试验(ABC-ELISA)方法测定放疗前后血清Hep和促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)的水平, 并分析其表达特征以及在放疗相关性贫血发生、发展中的意义。

作者简介: 左二冬(1981-), 男, 硕士, 副主任医师, 主要从事肿瘤放疗的基础与临床研究。

通讯作者: 潘湘涛, E-mail: panxiangtao@csco.ac.cn。

1 材料与方法

1.1 研究对象 2015年1~12月在本院接受放疗,并且资料较为齐全的肿瘤患者92例。其中男性47例,女性45例,年龄23~80岁,平均年龄57.1岁。疾病种类妇科肿瘤15例、肺癌14例、乳腺癌12例、胃癌11例、肠癌10例、鼻咽癌6例、前列腺癌5例、脑肿瘤和食道癌各4例、皮肤癌2例、胆囊癌2例、胰腺癌2例、其他5例(喉癌、腮腺癌、输尿管癌、左前臂黏液细胞瘤和右大腿颗粒细胞瘤各1例)。以同期20例健康体检者作为对照组,男性10例、女性10例,年龄26~46岁,平均年龄36.8岁。以中华医学会血液学分会制定的贫血诊断标准作为本研究的人组标准,即血红蛋白(Hb)值男性<120.0g/L和女性<110.0g/L。对于已经有慢性肝、肾等明显影响铁代谢并发症的患者均去除。

1.2 试剂和仪器 所有检测用的试剂购于上海天驭科技有限公司。血细胞检测应用美国 Beckman-Coulter 血细胞五分类计数检测仪, EPO 和 Hepcidin

检测应用上海精密仪器公司提供的 ELISA 酶标仪。

1.3 研究方法 测定时间为放疗前和放疗结束后(放疗后第30~45天)两次采集血标本,分三管。一管即时进行血细胞检测,另两管在标本采集后,放置于-80℃冰箱保存后集中一起应用 ABC-ELISA 方法检测 Hep 和 EPO。

1.4 统计学分析 应用 SPSS19.0 版软件包进行统计学分析,根据数据资料性质分别采用单因素方差分析 F 检验、各研究样本均数两两比较的 q 检验、卡方检验、 t 检验和 Pearson 相关分析。

2 结果

2.1 放疗前后患者血清 EPO, Hep 和 Hb 水平 见表1,表2。92例患者放疗前和放疗后以及20例对照组 Hb, EPO, Hep 组间比较,差异均有统计学意义($F=11.70, P<0.01; F=9.18, P<0.01, F=3.88, P<0.05$)。92例患者在放疗前和放疗后发生贫血的例数分别为14例和27例,两者比较差异有统计学意义($\chi^2=8.68, P<0.01$)。

表1 放疗前后患者血清 EPO, Hep 和 Hb 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	放疗前 ($n=92$)	放疗后 ($n=78$)	对照组 ($n=20$)	F 值	q 值		
					放疗前/对照组	放疗前/放疗后	放疗后/对照组
Hb (g/L)	127.3 \pm 17.12	119.4 \pm 17.05	132.8 \pm 11.80	11.70**	3.76*	4.40*	6.42**
EPO (mg/ml)	5.05 \pm 3.50	5.75 \pm 1.99	3.81 \pm 1.15	9.18**	3.97*	3.68*	6.03**
Hep (mg/ml)	3.38 \pm 2.48	2.36 \pm 1.37	3.22 \pm 1.10	3.88*	0.47	4.81*	2.43

注: * $P<0.05$, ** $P<0.01$, 余为 $P>0.05$ 。

表2 放疗前后贫血与无贫血患者血清 EPO, Hep 和 Hb 实际水平

项目	放疗前		t 值	放疗后		t 值
	贫血 ($n=14$)	无贫血 ($n=78$)		贫血 ($n=27$)	无贫血 ($n=51$)	
Hb (g/L)	98.57 \pm 12.04	132.49 \pm 12.04	9.722 5**	101.56 \pm 1.56	128.86 \pm 10.71	10.419 8**
EPO (mg/ml)	5.00 \pm 1.13	4.40 \pm 2.45	0.896 7	5.90 \pm 2.23	5.66 \pm 1.88	0.504 0
Hep (mg/ml)	4.73 \pm 2.76	3.13 \pm 2.37	2.271 4*	2.37 \pm 1.38	2.38 \pm 1.37	0.030 5

注: * $P<0.05$, ** $P<0.01$, 余为 $P>0.05$ 。

2.2 血清 EPO, Hep 和 Hb 水平之间的相关关系 对放疗前后两次 Hb, EPO 和 Hep 水平进行相关分析,结果①放疗前 Hep 与 Hb 呈负相关关系($r=-0.293 8, t=2.908 9, P<0.01$),而 Hep 与 EPO、EPO 与 Hb 均无相关关系($r=0.123 4$ 和 $-0.011 1$, 均 $P>0.05$);②放疗后的 Hep 与 Hb, Hep 与 EPO 以及 EPO 与 Hb 之间均无相关关系($r=-0.128 9, 0.035 5, 0.054 6$, 均 $P>0.05$)。

3 讨论

肿瘤患者诸如出血、营养不良等自身因素和手术、放化疗等干预治疗措施均可引起贫血,因此贫血的发生率较高,甚至可高达90%^[1,4]。本研究中放疗后的贫血例数明显多于放疗前,同时放疗后的实际 Hb 水平也明显低于放疗前和对照组,这与国内外的文献结果相一致^[5-7],说明放疗确实对造血系

统有抑制或损伤作用。

现有国内外的研究均表明炎症介质因子,特别是 Hep 在肿瘤相关性贫血的发生发展中起了重要的作用^[8]。本研究发现随着贫血的加重(即 Hb 水平的下降),Hep 也逐渐下降,并且放疗后的 Hep 水平明显低于放疗前和对照组;同时放疗前 Hep 与 Hb 水平之间呈负相关关系,而放疗后则 Hep 与 Hb 水平之间无相关关系,提示是由于放疗对骨髓的直接损害和抑制而引起肿瘤患者发生贫血,而并不是因为放疗引起全身的炎症反应导致贫血,这与手术及化疗以及肿瘤本身的因素引起的全身炎症反应导致的 Hep 高表达进而引起贫血的机制完全不同。既往在研究缺铁性贫血时发现 Hep 的表达随着 Hb 水平的下降而下降,是因为贫血可以负反馈抑制 Hep 的表达之故^[10-11]。本

研究说明在放疗相关性贫血与缺铁性贫血患者中Hep的表达特点是相一致的。

EPO是调节红细胞生成的细胞因子。我们发现随着放疗时间的延长,Hb水平不断下降(即贫血的加重),而EPO水平则表现为逐渐上升;并且EPO水平始终高于正常对照组。这一结果与文献^[9]相一致。说明这是贫血发生后机体的代偿反应,其促使机体造血、提升Hb水平,从而纠正或改善贫血。

同时,本研究也发现Hep与EPO水平之间无相关性,这与我们既往的研究结果也是相一致的^[6-8]。这是因为Hep是导致肿瘤或其他慢性炎症性疾病发生贫血的一个重要因素,也就是说Hep是肿瘤相关性贫血的促发机制,而EPO则是患者发生贫血后机体的代偿反应。当然Hep与EPO水平之间的确切关系有待进一步深入、严格的研究。

综上所述,放疗对骨髓造血功能的确有损害作用,可以引起放疗患者发生贫血。随着Hb水平的下降,Hep逐渐降低并与Hb水平失去原有的负相关性。因此充分了解放疗对机体造血系统的损害、Hep与EPO表达的变化特点,对于确保患者顺利完成放疗、提高肿瘤治愈率,以及提高生存质量等方面均有重要的临床意义,值得进一步深入研究。

参考文献:

- [1] NEMETH E, GANZ T. Anemia of inflammation[J]. Hematology-Oncology Clinics of North America, 2014, 28(4): 671-681, vi.
- [2] SASU B J, LI Hongyan, ROSE M J, et al. Serum hepcidin but not prohepcidin may be an effective marker for anemia of inflammation (AI)[J]. Blood Cells Molecules and Diseases, 2010, 45(3): 238-245.
- [3] GANZ T, OLBINA G, GIRELLI D, et al. Immunoassay for human serum hepcidin[J]. Blood, 2008, 112(10): 4292-4297.
- [4] KWON H Y, KIM B R, KIM Y W. Association of preoperative anemia and perioperative allogenic red blood cell transfusion with oncologic outcomes in patients with nonmetastatic colorectal cancer[J]. Current Oncology, 2019, 26(3): e357-e366.
- [5] 赵灵琴, 张英丽, 方晨燕, 等. 宫颈癌放疗患者贫血及其治疗现状的调查研究[J]. 中国现代医生, 2019, 57(16): 131-135.
ZHAO Lingqin, ZHANG Yingli, FANG Chenyan, et al. Investigation on anemia and its treatment status in patients with cervical cancer undergoing radiotherapy and chemotherapy [J]. Modern Chinese Medicine, 2019, 57(16): 131-135.
- [6] WANG Yong, PROBIN V, ZHOU Daohong. Cancer therapy-induced residual bone marrow injury-mechanisms of induction and implication for therapy[J]. Current Cancer Therapy Reviews, 2006, 2(3): 271-279.
- [7] FUKUDA H, TAKEKUMA M, HIRASHIMA Y. Vitamin B12 deficiency anemia and polyneuropathy due to chronic radiation enteritis[J]. Internal Medicine, 2019, 11(18): 3695-3699.
- [8] 潘湘涛, 陆晔, 程旭, 等. 癌症患者血清Hepcidin及炎症介质细胞因子表达特点及其与贫血的关系[J]. 现代检验医学杂志, 2011, 26(4): 22-24, 27.
PAN Xiangtao, LU Ye, CHENG Xu, et al. Expression characters of serum Hepcidin, inflammatory mediators and cytokines in patients with cancer and the relations between anemia and them [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2011, 26(4): 22-24, 27.
- [9] BHAT K, SANDLER K, DUHACHEK-MUGGY S, et al. Serum erythropoietin levels, breast cancer and breast cancer-initiating cells[J]. Breast Cancer Research, 2019, 21(1): 17.
- [10] 陆晔, 程旭, 王金湖, 等. IDA患者血清铁调素、铁幼素、膜铁转运蛋白和转铁蛋白受体2的表达特点及意义[J]. 现代检验医学杂志, 2013, 28(3): 24-26.
LU Ye, CHENG Xu, WANG Jinhu, et al. Expression feature and significance of Hepcidin, Hemojuvelin, Ferroportin and TFR2 in patients with iron deficiency anemia[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2013, 28(3): 24-26.
- [11] LU Ye, CHENG Xu, LI Rong, et al. The expression and clinical significance of ferroportin and hepcidin in breast cancer patients[J]. The Journal of the Kuwait Medical Association, 2016, 48(4): 323-327.

收稿日期: 2019-11-26

修回日期: 2020-01-02

(上接8页)

- [11] 卢守莲, 黄欢, 王珏, 等. 孕妇外周血游离DNA深度测序在胎儿染色体非整倍体无创检测中的应用研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2014, 34(4): 499-503.
LU Shoulian, HUANG Huan, WANG Jue, et al. Detection of fetal chromosomal aneuploidies by deep sequencing of cell-free DNA in maternal peripheral blood [J]. Journal of Nanjing Medical University

(Natural Science Edition), 2014, 34(4): 499-503.

- [12] ZHANG Hongyun, GAO Ya, JIANG Fuman, et al. Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146 958 pregnancies [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2015, 45(5): 530-538.

收稿日期: 2020-01-02

修回日期: 2020-01-08