

血浆中 TNF- α 、IL-6、ACE 水平及 DVH 参数与放射性肺炎发生的相关性分析

卢俊, 邓佳秀, 秦娟, 陈巧玲, 潘荣强

(南充市中心医院/川北医学院第二临床学院肿瘤科, 四川 南充 637000)

摘要:目的 探讨血浆中 TNF- α 、IL-6、ACE 水平及 DVH 参数与放射性肺炎发生的相关性。方法 选取 2016 年 4 月~2017 年 4 月我院收治的 150 例胸部肿瘤患者作为研究对象, 均行调强放射治疗及三维适形放射治疗, 并进行细胞因子检测。比较放疗前后患者 TNF- α 、IL-6 及 ACE 细胞因子水平的变化以及未发生放射性肺炎的患者与发生放射性肺炎患者 DVH 参数(V_{10} 、 V_{20} 、 V_{30} 及 MLD)。结果 放疗中, 血浆中 TNF- α 以及 IL-6 水平高于放疗前[(17.32 \pm 5.64)pg/ml vs (11.97 \pm 4.29)pg/ml, (5.23 \pm 2.67)pg/ml vs (4.98 \pm 1.47)pg/ml], ACE 水平低于放疗前[(20.15 \pm 1.61)pg/ml vs (21.02 \pm 3.41)pg/ml], 差异有统计学意义($P<0.05$)。发生放射性肺炎组 TNF- α 以及 IL-6 水平高于未发生放射性肺炎组[(17.39 \pm 5.74)pg/ml vs (11.81 \pm 4.39)pg/ml, (5.25 \pm 2.77)pg/ml vs (4.86 \pm 1.57)pg/ml], ACE 水平低于未发生放射性肺炎组[(20.17 \pm 1.71)pg/ml vs (21.09 \pm 3.51)pg/ml], 差异有统计学意义($P<0.05$)。发生放射性肺炎组 V_{10} 、 V_{20} 、 V_{30} 及 MLD 高于未发生放射性肺炎组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 放射治疗后, 患者体内炎症反应加强, 患者肺部损伤程度加重, 而发生放射性肺炎患者的 DVH 参数明显增加。

关键词: TNF- α ; IL-6; ACE; DVH 参数; 放射性肺炎

中图分类号: R730.55

文献标识码: A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.10.026

文章编号: 1006-1959(2019)10-0078-04

Correlation between TNF- α , IL-6, ACE Levels and DVH Parameters in Plasma and the Occurrence of Radiation Pneumonitis

LU Jun, DENG Jia-xiu, QIN Juan, CHEN Qiao-ling, PAN Rong-qiang

(Department of Oncology, Nanchong Central Hospital/The Second Clinical College, Chuanbei Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between plasma levels of TNF- α , IL-6, ACE and DVH parameters and radiation pneumonitis. Methods A total of 150 patients with chest tumors admitted to our hospital from April 2016 to April 2017 were enrolled in the study. All patients underwent intensity-modulated radiation therapy and three-dimensional conformal radiotherapy, and cytokine tests were performed. The changes of TNF- α , IL-6 and ACE cytokine levels in patients before and after radiotherapy and the DVH parameters (V_{10} , V_{20} , V_{30} and MLD) of patients with no radiation pneumonitis and those with radiation pneumonitis were compared. Results In radiotherapy, plasma levels of TNF- α and IL-6 were higher than those before radiotherapy [(17.32 \pm 5.64) pg/ml vs (11.97 \pm 4.29) pg/ml, (5.23 \pm 2.67) pg/ml vs (4.98 \pm 1.47) pg/ml], ACE levels were lower than before radiotherapy [(20.15 \pm 1.61) pg/ml vs (21.02 \pm 3.41) pg/ml], the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of TNF- α and IL-6 in the radioactive pneumonia group were higher than those in the non-radioactive pneumonia group [(17.39 \pm 5.74) pg/ml vs (11.81 \pm 4.39) pg/ml, (5.25 \pm 2.77) pg/ml vs (4.86 \pm 1.57) g/ml], the ACE level was lower than that in the non-radioactive pneumonia group [(20.17 \pm 1.71) pg/ml vs (21.09 \pm 3.51) pg/ml], the difference was statistically significant ($P<0.05$). The incidence of V_{10} , V_{20} , V_{30} and MLD in the radioactive pneumonia group was higher than that in the non-radioactive pneumonia group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Conclusion After radiotherapy, the inflammatory response in patients is strengthened, the degree of lung injury is aggravated, and the DVH parameters of patients with radiation pneumonitis are significantly increased.

Key words: TNF- α ; IL-6; ACE; DVH parameters; Radiation pneumonitis

放射性肺炎(radiation pneumonitis)是由于恶性肿瘤接受放射治疗后引起的炎症反应,其临床症状表现为呼吸困难、干咳以及发热等^[1]。放射性肺炎的发病时间为放疗后 1~3 个月,此时肺部已经造成损伤,严重影响患者正常的生活和工作^[2]。放射性肺炎的影响因素为射线的能量、种类、肺部受照量的剂量、细胞因子的活性以及患者的性别以及年龄等^[3]。通过检测患者体内的细胞因子水平,了解疾病的发生进展^[4]。本文选取 2016 年 4 月~2017 年 4 月我院收治的 150 例胸部肿瘤患者来探究血浆中 TNF- α 、IL-6、ACE 水平及 DVH 参数与放射性肺炎发生的相关性,现报道如下。

作者简介: 卢俊(1988.6-),男,四川巴中人,硕士,住院医师,主要从事恶性肿瘤的综合治疗

通讯作者: 潘荣强(1968.12-),男,四川南充人,本科,主任医师,教授,科副主任,主要从事恶性肿瘤的放疗、姑息治疗及康复治疗

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 4 月~2017 年 4 月南充市中心医院肿瘤科收治的 150 例胸部肿瘤患者作为研究对象,其中肺癌患者 59 例,胸腺癌患者 41 例,食管癌患者 15 例,胸壁内瘤患者 14 例,纵隔淋巴瘤患者 21 例。按照是否发生放射性肺炎分为发生放射性肺炎组(81 例)和未发生放射性肺炎组(69 例)。发生放射性肺炎组中男 46 例,女 35 例,年龄 28~81 岁,平均年龄(52.82 \pm 7.36)岁;未发生放射性肺炎组中男 39 例,女 30 例,年龄 26~81 岁,平均年龄(52.24 \pm 7.39)岁。两组性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:①经细胞学证实或存在病理组织学的胸部肿瘤;②放射治疗剂量 ≥ 50 Gy;③患者的肝肾以及血象功能正常。排除标准:①ARB、ACEI 过敏、不能承受使

用血管紧张素受体拮抗剂后产生的不良反应(皮疹、咳嗽、妊娠、低血压、高钾血症);②存在心脏器质性病变、贫血以及全身系统性疾病者;③存在胸部放疗的治疗史。本研究经医院伦理委员会审批通过,患者知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者采用调强放射治疗以及分割三维适形治疗。对计划靶区体积、大体肿瘤体积以及临床靶区进行勾画^①。一共 5~7 个野,使用放射野方向观对放射野的形状进行设计,95%等剂量线覆盖计划靶区体积。放射治疗的中位剂量为 60 Gy,总剂量为 50~70 Gy^①。

1.2.2 细胞因子检测 采集清晨空腹血液 2 ml,使用酶联免疫吸附法对患者的血浆中的细胞因子进行检测^②,以 3000 r/min 离心 15 min,取少量上清液放于试管中进行 ELISA 方法检测,并将血清样本置于冰箱 -20℃ 下进行冷冻保存,操作步骤按照说明书进行操作^③。

1.2.3 仪器和试剂 主要仪器: BIOBASE2000 型国产全自动酶免分析仪(山东博科生物有限公司制造,型号: BIOBASE2000),标准偏差 ≤ 1%。主要试剂: ACE、TNF-α 以及 IL-6 ELISA 试剂盒(美国 R&D 公司),产品的规格为 96T 48T。

1.3 观察指标 比较放疗前后患者体内 TNF-α、IL-6 及 ACE 细胞因子水平的变化以及未发生放射性肺炎的患者与发生放射性肺炎患者体内 TNF-α、IL-6

及 ACE 细胞因子水平的变化和 DVH 参数(V₁₀、V₂₀、V₃₀ 及 MLD)。

1.4 统计学方法 数据采用 SPSS18.0 进行分析处理,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,行 *t* 检验;计数资料采用(*n*)表示,行 χ^2 检验。以 *P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 放疗前后患者体内细胞因子水平比较 放疗中,血浆中 TNF-α 以及 IL-6 水平高于放疗前,ACE 水平低于放疗前,差异有统计学意义(*P* < 0.05),见表 1。

表 1 放疗前后患者体内细胞因子水平的比较 (n=150, $\bar{x} \pm s$, pg/ml)

时间	TNF-α	IL-6	ACE
放疗前	11.97±4.29	4.98±1.47	21.02±3.41
放疗后	17.32±5.64	5.23±2.67	20.15±1.61
<i>t</i>	14.548	15.932	11.724
<i>P</i>	0.055	0.012	0.023

2.2 发生反射性肺炎组与未发生反射性肺炎组细胞因子水平比较 发生放射性肺炎组 TNF-α 以及 IL-6 水平高于未发生放射性肺炎组,ACE 水平低于未发生放射性肺炎组,差异有统计学意义(*P* < 0.05),见表 2。

2.3 发生反射性肺炎组与未发生反射性肺炎组 DVH 参数比较 发生放射性肺炎组 V₁₀、V₂₀、V₃₀ 及 MLD 高于未发生放射性肺炎组,差异有统计学意义(*P* < 0.05),见表 3。

表 2 发生反射性肺炎与未发生反射性肺炎患者体内细胞因子水平的比较($\bar{x} \pm s$, pg/ml)

组别	<i>n</i>	TNF-α	IL-6	ACE
未发生放射性肺炎组	69	11.81±4.39	4.86±1.57	21.09±3.51
发生放射性肺炎组	81	17.39±5.74	5.25±2.77	20.17±1.71
<i>t</i>		14.177	15.282	11.932
<i>P</i>		0.025	0.036	0.019

表 3 发生反射性肺炎组与未发生反射性肺炎组 DVH 参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	V ₁₀	V ₂₀	V ₃₀	MLD
未发生放射性肺炎组	69	40.52±14.72	20.79±8.51	8.95±4.52	11.12±3.61
发生放射性肺炎组	81	49.96±12.59	25.45±6.79	11.95±3.84	13.68±3.65
<i>t</i>		11.254	16.482	13.512	12.245
<i>P</i>		0.028	0.018	0.038	0.014

3 讨论

目前,放疗是临床上治疗恶性肿瘤的主要方法,是恶性肿瘤治疗过程中不可缺少的一部分。放射性肺炎是放射性治疗后患者常见的并发症,虽然大部分患者的病症较轻,可以控制,但是病情严重的情况下则会危害患者身体健康。有研究显示,放射性肺炎的发病率是不能逆转的,因此减少其并发症对于预防放射性肺炎十分重要^④。

放射性肺炎的炎症是组织损伤而引起的炎症反

应,主要是由局部损伤细胞或者组织产生细胞因子介质^⑤。相关研究表明,放射性肺炎与 TNF-α、IL-6、ACE 细胞因子有着密切联系,细胞因子在炎症反应中作用主要为调节细胞外基质的代谢以及促进成纤维细胞的增殖^⑥。IL-6 细胞因子又称为干扰素-β₂ 或者 B 细胞分化因子,其释放部位为成纤维细胞、T 淋巴细胞及单核细胞。IL-6 能够诱导成纤维细胞或者肝细胞释放血清淀粉样蛋白-A 或者 C-反应蛋白等,通过检测 IL-6 细胞因子水平了解肺组织的炎性

情况。IL-6 是一个复合功能的细胞因子,既有致炎作用又有抑制炎症反应的作用^[12]。TNF- α 细胞因子对肿瘤细胞具有一定的抑制杀伤作用,并对血管内皮细胞通透性具有一定的改变作用,可促进中性粒细胞的趋化反应。ACE 细胞因子的作用主要是将水解血管紧张素 I 转化为水解血管紧张素 II (Ang II)。ACE 主要来源于肺内皮细胞,是并发症损伤的主要靶细胞之一,ACE 水平能够反映肺部损伤程度。

莫威等^[13]研究表明,ACE 水平越低,患者肺部损伤的程度越严重。郭雷鸣等^[14]研究结果显示,不管在放疗前还是放疗中,发生放射性肺炎患者的 ACE 水平明显低于未发生放射性肺炎患者。王玉娟等^[15]研究表明,TNF- α 水平就越高,患者肺部损伤的程度越严重。王成立等^[16]研究结果显示,未发生放射性肺炎患者体内的 IL-6 水平要低于发生放射性肺炎的患者,且不管在放疗前还是放疗中,发生放射性肺炎患者的 ACE 水平低于未发生放射性肺炎患者。本研究结果表明,放疗中,血浆中 TNF- α 以及 IL-6 水平高于放疗前 [(17.32 \pm 5.64)pg/ml vs (11.97 \pm 4.29)pg/ml, (5.23 \pm 2.67)pg/ml vs (4.98 \pm 1.47)pg/ml], ACE 水平低于放疗前 [(20.15 \pm 1.61)pg/ml vs (21.02 \pm 3.41)pg/ml], 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。发生放射性肺炎组 TNF- α 以及 IL-6 水平高于未发生放射性肺炎组 [(17.39 \pm 5.74)pg/ml vs (11.81 \pm 4.39)pg/ml, (5.25 \pm 2.77)pg/ml vs (4.86 \pm 1.57)pg/ml], ACE 水平低于未发生放射性肺炎组 [(20.17 \pm 1.71)pg/ml vs (21.09 \pm 3.51)pg/ml], 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。这说明了患者体内的 ACE 水平具有对肺纤维化以及放射性肺损伤疾病病情程度的提示作用,且患者体内 ACE 水平的降低与放射性肺损伤的发生密切相关。

从物理因素来看,放射性肺损伤的发生与照射剂量以及受照射的肺的体积有关^[15-17]。肺部是一个“并行组织”,其功能是由许多个功能单位组织而成,呈网状结构,如肺部网状结构的一小部分受到破坏,其他功能单位的功能则不会受到损害^[18,19]。沙莎^[20]等研究表明, V_5 、 V_{10} 、 V_{13} 参数与放射性肺损伤密切相关, V_{10} 与 V_{13} 参数是预测放射性肺损伤的最佳因子。李成强^[21]等研究表明,MDL 参数则是在对非小细胞肺癌患者进行放疗后,预测放射性肺炎并发症最有意义的参数。剂量体积直方图可判断经某一治疗计划产生并发症的概率。相关研究表明^[22-24],与放射性肺炎并发症相关的参数主要有正常组织并发症的发生概率、MLD、 V_5 、 V_{10} 、 V_{13} 、 V_{20} 及 V_{30} 等^[25]。本研究结果显示,发生放射性肺炎患者的 V_{10} 、 V_{20} 、 V_{30} 及 MLD 的 DVH 参数高于未发生放射性肺炎患者。这说明肺体积的大小与放射性肺损伤的发生密切相关,与张永梅等研究结果一致^[26]。

综上所述,放射治疗后,患者体内炎症反应加强,患者肺部损伤程度加重,而发生放射性肺炎患者的 DVH 参数明显增加。本研究选取的例数较少,患者体内的细胞因子容易受到各种因素的干扰,并且波动范围较大,对放射性肺炎预测的影响较大。故此,针对血浆中 TNF- α 、IL-6、ACE 水平及 DVH 参数与放射性肺炎发生的相关性分析有待进一步研究。

参考文献:

- [1]胡彦辉,于卫江,耿良.痰热清注射液治疗放射性肺炎患者对体内细胞及肺纤维化的影响研究[J].中华中医药学刊,2018,11(1):61-63.
- [2]王昊,陈华,顾恒乐,等.周围型肺癌并纵隔淋巴结转移放疗中分野锁定准直器调强计划对肺组织保护的研究[J].中华放射肿瘤学杂志,2017,26(3):320.
- [3]Zhang Y,Song L,Pan R,et al.Hydroxysafflor Yellow A Alleviates Lipopolysaccharide -Induced Acute Respiratory Distress Syndrome in Mice [J].Biological&Pharmaceutical Bulletin, 2017,40(2):135-144.
- [4]林红梅,北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所放射治疗科恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室.大体肿瘤靶体积/肺体积预测 III 期非小细胞肺癌根治性放疗后放射性肺炎的发生风险[J].中华放射医学与防护杂志,2016,15(14):17-19.
- [5]赵荆,赵雪琪,王建华,等.非小细胞肺癌患者血清淀粉酶 A 浓度与放射治疗生存时间及放射性肺炎相关性研究[J].中华肿瘤防治杂志,2016,22(24):36-41.
- [6]马珺,于大海,黄维,等.沙参麦冬汤防治放射性肺炎疗效观察[J].南京中医药大学学报,2017,25(1):17-26.
- [7]李超,陈桂明,彭冰,等.还原型谷胱甘肽对肺癌放疗患者急性放射性肺炎及相关细胞因子水平的影响 [J]. 广东医学, 2016,37(17):19-21.
- [8]王军,赵群,黄欣,等.Siewert II、III 型食管胃结合部腺癌术前受累野照射同期化疗可行性分析 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2017,26(11):1269.
- [9]刘惠兰,汪建林,戴圣斌,等.合并糖尿病或高血压的食管癌患者发生放射性食管炎和肺炎的危险因素分析[J].中华放射医学与防护杂志,2018,38(8):584.
- [10]张鹏,王永才,张喜报,等.血清降钙素原、炎症细胞因子及超敏 C-反应蛋白联合检测放射性肺炎合并肺部感染的诊断价值[J].中华医院感染学杂志,2017,27(23):5322-5324.
- [11]董广通,张知云,祁鑫,等.养阴清肺方调控放射性肺炎大鼠外周血 T 细胞 Notch1,Jagged1 信号通路[J].中国实验方剂学杂志,2017,22(24):121-127.
- [12]付志雪,杨旭,王文卿,等.IMRT 联合易瑞沙对不能手术不能同步放疗局部晚期 NSCLC II 期临床研究初步结果[J].中华放射肿瘤学杂志,2018,27(6):559.
- [13]莫威,何芬,易炜,等.全肺及患侧肺正常肺组织高、低剂量区肺体积预测急性放射性肺炎的价值 [J]. 实用医学杂志, 2017,33(8):22-23.

(下转第 90 页)

(上接第 80 页)

[14]郭雷鸣,丁高峰,徐文才,等.局部晚期非小细胞肺癌患者血清中 Ape1/Ref-1、ICAM-1 及 IL-17A 水平与放射性肺炎发生的相关性研究[J].中国肺癌杂志,2018,21(5):38-43.

[15]王玉娟,王莉,康睿,等.还原型谷胱甘肽应用于局部晚期肺癌放疗中对放射性肺损伤及炎症介质的影响[J].检验医学与临床,2018,14(15):22-26.

[16]王成立,高路,王学莉,等.纳洛酮联合依达拉奉治疗重症脑梗死的临床疗效及对血浆 TNF- α 及 IL-6 水平的影响[J].现代生物医学进展,2017,17(14):21-26.

[17]Khan Z,Cao DY,Giani JF,et al.Overexpression of the C-domain of angiotensin-converting enzyme reduces melanoma growth by stimulating M1 macrophage polarization[J].Journal of Biological Chemistry,2019,22(15):17-26.

[18]高玉华,杨育梁,唐楠,等.深部热疗对放射性肺炎预防作用的临床研究[J].现代肿瘤医学,2018,24(1):27-29.

[19]Feng Q,Hui J,Tang N,et al.Unexpected role of the human cytomegalovirus contribute to essential hypertension in the Kazakh Chinese population of Xinjiang [J].Bioscience Reports,2018,22(15):BSR20171522.

[20]沙莎,王茂玉,高志位,等.细胞因子联合 DVH 参数及临床特征预测非小细胞肺癌放射性肺损伤的临床研究[J].癌症进

展,2018,27(7):15-22.

[21]李成强,卢洁,陶城,等.基于四分位距值的调强放疗计划剂量体积直方图分析[J].中华放射医学与防护杂志,2017,37(10):742.

[22]程刚,蒋祥德,张华鹏,等.卡培他滨节拍化疗联合同期加量调强放疗治疗未手术食管癌 54 例临床观察 [J]. 山东医药,2017,22(25):93-95.

[23]Hwan YK,Eun YH,Soo BE,et al.Genetic Contributions to Childhood Obesity:Association of Candidate Gene Polymorphisms and Overweight/Obesity in Korean Preschool Children [J].Journal of Korean Medical Science,2017,32(12):1997.

[24]戴芳芳,崔勇,李冠龙,等.放射性肺炎的发病机制及中西医结合治疗进展[J].现代中西医结合杂志,2018,24(15):12-26.

[25]赵聪,刘兰平,汤良,等.双肺电子密度值和放化疗模式与 NSCLC 放射性肺炎发生相关性 [J]. 中华肿瘤防治杂志,2017,24(18):14-16.

[26]张永梅,肖成志,黄芪三参饮加味联合盐酸氨溴索注射液治疗放射性肺炎疗效及对炎症因子的影响[J].现代中西医结合杂志,2018,20(18):2007-2010.

收稿日期:2019-2-13;修回日期:2019-2-23

编辑/杜帆