

• 临床研究 •

血清铁蛋白与高剂量少分次放疗胰腺癌患者预后的相关性分析*

刘萍萍, 谢宝强, 陈大朝[△]

(中国人民解放军第 175 医院/厦门附属东南医院放疗科, 福建漳州 363000)

摘要:目的 观察血清铁蛋白与高剂量少分次放疗胰腺癌患者预后的相关性。方法 以 2010 年 3 月至 2014 年 8 月该院 56 例胰腺癌患者为研究对象, 从一般临床资料、实验室检查、是否淋巴结转移等划分临床参数, 观察其在生存时间上变化情况。结果 胰腺癌放疗后生存时间以 3~9 个月最常见, 占 60.72%; 胰腺癌放疗后生存时间大于或等于 9 个月影响因素有减黄术、区域淋巴结转移、卡氏评分(KPS 评分)大于 70 分、初诊时体质量下降大于 5 kg、清蛋白小于或等于 30 g/L、铁蛋白大于 400 μ g/L、CA199>200 U/L, 以上临床特征患者与其不同临床特征的患者生存时间大于或等于 9 个月的例数比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 而不同年龄、性别、病理类型的患者生存时间大于或等于 9 个月的例数比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 经 Logistic 回归分析, 胰腺癌放疗后生存时间与区域淋巴结转移、血清铁蛋白、CA199 等因素有关($P=0.017, 0.013, 0.022$)。结论 血清铁蛋白治疗前检测可预测胰腺癌高剂量少分次放疗后生存时间, 是一个预后重要参考指标。

关键词:血清铁蛋白; 胰腺癌; 高剂量; 少分次; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.15.031

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)15-2103-03

胰腺癌在临床上恶化程度高, 发展快, 诊断时多数患者已经处于晚期, 其生存时间一般为 3~9 个月。化疗可延长部分患者生存时间, 但其不良反应严重, 很多有基础病患者耐受性差, 临床疗效不明显, 且严重影响患者生活质量。随着研究进展, 有研究提出高剂量少分次放疗可明显提高肿瘤局部控制率, 缓解患者不适症状, 且不良反应少^[1]。但在生存时间上仍缺乏客观衡量指标。近些年有报道称, 血清铁蛋白广泛存在于细胞、体液内, 主要分布在肝脏、脾脏、骨髓内网状内皮系统, 其参与细胞代谢、增殖和免疫调控。恶性肿瘤患者具有更强的合成铁蛋白能力, 血清铁蛋白可作为胰腺癌患者预后的动态衡量指标^[2]。本研究基于此, 观察血清铁蛋白与胰腺癌高剂量少分次放疗预后的相关性, 为胰腺癌预后提供参考依据, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2010 年 3 月至 2014 年 8 月本院收治的 56 例胰腺癌患者作为研究对象。其中男 30 例, 女 26 例; 年龄 31~69 岁, 平均(51.4 $\pm$ 2.7)岁; 卡氏评分(KPS 评分)60~79 分, 平均(63.7 $\pm$ 2.7)分; 自确诊以来体质量下降 5~14 kg, 平均(8.1 $\pm$ 1.3)kg; 肿瘤部位包括胰头癌 33 例, 体尾癌 23 例; 伴区域淋巴结转移 21 例。均经组织病理学证实为胰腺癌, 且存在腹胀、腹痛、黄疸、消瘦等症状, 糖类抗原(CA)199 明显高于正常值。纳入标准: 患者均符合胰腺癌诊断标准; KPS 评分在 60 分以上; 年龄在 80 岁以下。排除标准: 病情进展迅速, 存在不能控制的肠道梗阻; 既往接受过局部或系统治疗者; 合并其他恶性肿瘤者; 妊娠、哺乳期女性。

1.2 方法 所有患者均在放疗前 1 周空腹 12 h 后抽取静脉血 4 mL 于抗凝管中, 离心半径为 12.5 cm, 转速为 4 000 r/min, 离心 5 min 后分离血清。采用日立 7200 全自动生化分析仪检测血清铁蛋白、CA199 水平, 铁蛋白采用乳胶比浊法进行检测, CA199 采用化学发光法进行检测, 操作步骤均严格按照试剂盒说明书进行。血清铁蛋白上限为 400 μ g/L, CA199 上限为 37 U/L, 超过上限值则为阳性。所有患者采用高剂量少

分次放疗。空腹状态下口服 3% 碘帕醇(上海博莱科信谊药业有限公司, 国药准字 H20073014, 生产批号 20150507, 规格 250 mL)250 mL, 约 15 min 后行 CT 定位扫描, 患者取仰卧位, 双手上举, 胸腹部固定, 快速肘前静脉注射 3% 碘帕醇 100 mL, 行层厚为 4 mm 增强扫描, 扫描范围为肝顶部至肋骨上缘, 将定位像上传至靶区勾画系统, 勾画靶区后进行定义肿瘤靶区、临床靶区、计划靶区设置, 放疗剂量分别为 50、60、65~70 Gy, 分 15~20 次, 每周 5 次。临床靶区为定义肿瘤靶区各方向向外扩 5 mm, 计划靶区为定义肿瘤靶区头脚方向向外扩 10 mm, 左右则为 5 mm。对所有治疗患者生存时间进行统计, 观察其从放疗开始至死亡或最后随访时间, 取中位生存时间。然后对所有患者从年龄、性别、KPS 评分、初诊时体质量下降、原发部位、淋巴结转移、血清铁蛋白、CA199、减黄术、清蛋白等方面设置不同临床参数, 观察其中位生存时间变化情况。

1.3 统计学处理 应用 SPSS15.0 统计软件对数据进行统计学处理, 组间比较采用 χ^2 检验, 或采用 Fisher 精确概率计算法, 变量间相关性采用 Spearman 相关分析进行分析, 影响因素采用 Logistic 回归分析, 检验水准为 $\alpha=0.05$, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胰腺癌放疗后生存时间比较 胰腺癌放疗后生存时间小于 3 个月 10 例(17.86%), 3~6 个月 22 例(39.29%), 6~9 个月 12 例(21.43%), 9~12 个月 7 例(12.50%), 大于 12 个月 5 例(8.92%)。生存时间以 3~9 个月最常见, 占 60.72%。

2.2 胰腺癌放疗后生存时间的影响因素比较 以生存时间 9 个月为准, 胰腺癌放疗后生存时间大于或等于 9 个月影响因素有减黄术、区域淋巴结转移、KPS 评分大于 70 分、初诊时体质量下降大于 5 kg、清蛋白小于或等于 30 g/L、铁蛋白大于 400 μ g/L、CA199>200 U/L, 以上临床特征患者与其不同临床特征的患者生存时间大于或等于 9 个月的例数比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 而不同年龄、性别、病理类型的患者生存时间大于或等于 9 个月的例数比较, 差异无统计学意义($P>$

* 基金项目: 南京军区医药卫生科研基金项目(12MA069)。

[△] 通信作者, E-mail: liupingping363@163.com。

0.05),见表 1。

2.3 胰腺癌放疗后生存时间的多影响因素分析 经 Logistic 回归分析,胰腺癌放疗后生存时间的影响因素有区域淋巴结转移、血清铁蛋白、CA199($P=0.017,0.013,0.022$),见表 2。

表 1 胰腺癌放疗后生存时间影响因素比较				
项目	<i>n</i>	生存时间(≥9 个月) [<i>n</i> (%)]	χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)				
≤60	41	9(21.95)	1.054	0.058
>60	15	3(20.00)		
性别				
男	30	7(23.33)	0.931	0.081
女	26	5(19.23)		
病理类型				
胰头癌	33	6(18.18)	0.895	0.072
体尾癌	23	6(26.08)		
减黄术				
是	12	8(66.67)	8.467	0.021
否	44	4(9.09)		
区域淋巴结转移				
是	21	2(9.52)	8.112	0.032
否	35	10(28.57)		
KPS 评分(分)				
≤70	32	3(9.38)	8.056	0.016
>70	24	9(37.50)		
初诊时体质量下降(kg)				
≤5	26	9(34.62)	10.236	0.027
>5	30	3(10.00)		
清蛋白(g/L)				
≤30	26	4(14.38)	12.465	0.012
>30	30	8(26.67)		
血清铁蛋白(μg/L)				
≤400	33	10(30.30)	11.572	0.023
>400	23	2(8.70)		
CA199(U/L)				
≤200	27	3(11.11)	14.311	0.029
>200	29	9(31.03)		

表 2 胰腺癌放疗后生存时间的多因素分析					
指标	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
减黄术	1.342	0.935	0.061	1.144	0.781~1.678
淋巴结转移	6.713	6.234	0.017	4.671	1.467~12.567
KPS 评分	2.136	0.247	0.061	0.992	0.672~1.357
初诊时体质量下降	1.911	0.614	0.072	1.014	0.883~1.368
清蛋白	0.935	0.334	0.456	1.022	0.935~1.256
铁蛋白	7.243	4.524	0.013	5.121	1.561~19.356
CA199	6.897	5.138	0.022	4.681	1.577~21.345

3 讨 论

血清铁蛋白主要存在于人体肝、脾、骨髓等网状内皮系统中。在结构上,血清铁蛋白由外壳和内核组成,可分成 H 型和 L 型,研究证实,H 亚单位在细胞因子受体介导细胞转导和转移上有重要作用,其直接影响铁蛋白免疫调节^[3]。一般情况下,血清铁蛋白由骨髓合成血红蛋白供铁,且按机体需要向血清中释放,而人体出现某一疾病时,血清铁蛋白就会出现异常^[4]。有报道称,血清铁蛋白在携氧、DNA 合成早期、能量传递等生理过程中扮演重要角色^[5]。

本研究结果显示,在采用同一方案治疗后,血清铁蛋白水平正常的胰腺癌患者在生存时间上明显高于血清铁蛋白水平异常者,这说明血清铁蛋白水平能预测患者生存期,这和文献[6-8]结论是一致的。这可能是由于铁离子在体内聚集造成活性氧产生,进而促进氧自由基产生并活化多种酶,造成核酸、蛋白质病变,从而引起肿瘤基因和 DNA 修复基因变,即恶性肿瘤患者体内铁离子明显增多,促使其损伤细胞^[9]。

本研究结果显示,当肿瘤出现区域转移时,血清铁蛋白水平明显增高,在生存时间上则明显下降,这说明血清铁蛋白在胰腺癌患者中特异性较好,灵敏度高,结合文献[10-11]研究结论,通过在电镜下观察发现,乳腺癌良性患者上皮表达少,而癌细胞上表达明显增多,这可能与聚集血清铁蛋白基质反应促使肿瘤合成有关。另有报道称,血清铁蛋白增高率在肝癌患者中最高,当肿瘤转移时则更高^[12]。文献[13]研究显示,肿瘤标志物联合血清铁蛋白检测更能提高肿瘤疾病检出率,但对病理分化接近正常或分化程度极低者,癌胚抗原大多为阴性,而血清铁蛋白在早期就能检测出阳性,这说明血清铁蛋白在诊断恶性肿瘤上灵敏度高。而胰腺癌和肝癌均为预后差的恶性实体性肿瘤,在转移方式上有相似处。本研究结果显示,CA199>200 U/L 时其生存时间明显下降,这提示在临床上可根据血清铁蛋白联合 CA199 进行胰腺癌预后判断。但是血清铁蛋白升高也见于感染、代谢性疾病、缺铁性贫血等疾病,故在应用于肿瘤筛查和预后判断中,要结合肿瘤标志物进行诊断^[14-15]。

综上所述,胰腺癌患者的血清铁蛋白水平较高,区域淋巴结转移患者增加更明显,对胰腺癌患者进行高剂量少分次放疗后,若放疗前检测血清铁蛋白水平增高,说明预后差,若为正常,说明病情相对稳定,预后相对较好。

参考文献

[1] 任刚,邸玉鹏,常冬姝,等.血清清蛋白检测对胰腺癌高剂量少分次放疗的预后评估[J].现代肿瘤医学,2016,24(8):1243-1245.

[2] 刘纤,任刚,李莉琴,等.胰腺癌螺旋断层调强放疗高剂量少分次模式的胃肠毒副反应相关因素分析[J].实用肿瘤学杂志,2015,7(6):481-486.

[3] 任刚,王颖杰,邸玉鹏,等.老年Ⅳ期胰腺癌高剂量少分次放疗的效果观察[J].临床肝胆病杂志,2016,32(5):873-875.

[4] Matsumoto K, Yamamoto W, Ogusa E, et al. Impact of pretransplant serum ferritin on outcome in adult patients receiving cord blood transplant for acute leukemia[J]. Leuk Lymphoma, 2014, 55(2):460-461.

[5] Alkhateeb AA, Han B, Connor JR. Ferritin stimulates breast cancer cells through an iron-independent mecha-

- nism and is localized within tumor-associated macrophages[J]. Breast Cancer Res Treat, 2013, 137(3): 733-744.
- [6] 王娜, 毕国荣, 刘然, 等. 血清铁蛋白水平对急性缺血性脑卒中患者出血转化的预测价值[J]. 临床神经病学杂志, 2015, 3(2): 107-109.
- [7] 蔡玲君, 任宏轩, 何一平, 等. 血清铁蛋白水平与肿瘤输血后转移关系分析[J]. 昆明医学院学报, 2010, 31(6): 150-151.
- [8] 袁星星, 姜菲菲, 贾泳梅, 等. 血清铁蛋白和甲胎蛋白及甲胎蛋白异质体-L3 单项与联合检测对原发性肝癌辅助诊断的临床应用价值[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(8): 604-608.
- [9] 王立斌, 肖东伟. 30 例血清铁蛋白增高的临床分析[J]. 中国农村卫生, 2015, 7(16): 17.
- [10] 杨洋. 血清铁蛋白和癌胚抗原在肺癌化疗前后的变化及其相关性研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2013, 21(11): 59-60.
- [11] 刘冰, 韩雪. 血清铁蛋白、叶酸、维生素 B12 水平测定在恶性肿瘤诊断中的价值[J]. 养生保健指南, 2016, 1(25): 93-93.
- [12] Serdarevic N, Mehanovic S. The possible role of tumor antigen CA 15-3, CEA and ferritin in malignant and benign disease[J]. J Health Sciences, 2013, 2(2): 33-35.
- [13] Ashourpour M, Djalali M, Djazayeri AA, et al. Relationship between serum ferritin and inflammatory biomarkers with insulin resistance in a Persian population with type 2 diabetes and healthy people[J]. Int J Food Sci Nutr, 2010, 61(3): 316-323.
- [14] Lobo JC, Farage NE, Abdalla DS, et al. Association between circulating electronegative low-density lipoproteins and serum ferritin in hemodialysis patients: a pilot study[J]. J Renal Nutrition, 2012, 22(3): 350-356.
- [15] Naz N, Moriconi F, Ahmad S, et al. Ferritin is the sole serum ferritin constituent and a positive hepatic acute-phase protein[J]. Shock, 2013, 39(6): 520-526.
- (收稿日期: 2017-03-24 修回日期: 2017-05-24)
- 临床研究 •

前列地尔对慢性心力衰竭大鼠的血流动力学及心肌胶原纤维的影响研究

曹新营, 王志军, 杨文琦, 刁增利, 刘 宁, 邢彩娟
(华北理工大学附属医院心血管内科, 河北唐山 063000)

摘要:目的 分析前列地尔对慢性心力衰竭大鼠的血流动力学及心肌胶原纤维的影响研究。方法 选取清洁级的雄性健康大鼠 40 只, 体质量为 (210.1 ± 7.8) g, 按随机数表法随机分为假手术组、模型未治疗组、前列地尔组, 每组 12 只。通过腹主动脉缩窄法复制大鼠心脉压力负荷超载的模型, 前列地尔组腹腔注射 $2.50 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 前列地尔注射液, 模型未治疗组与假手术组给予腹腔注射生理盐水 $0.5 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 每天定时给药 1 次, 总共治疗 2 周。比较各组大鼠的血流动力学、心肌羟脯氨酸(HYP)、心肌组织胶原容积分数(CVF)及胶原总含量、心肌基质金属蛋白酶(MMP)-9、MMP-2 mRNA 的表达及活性等指标。结果 模型未治疗组大鼠的左室的内压上升、下降最大速率 $(\pm \text{dP}/\text{dmax})$ 明显低于假手术组大鼠, 模型未治疗组大鼠的左室舒张末压(LV-EDP)明显高于假手术组大鼠, 模型未治疗组大鼠的 $\pm \text{dP}/\text{dmax}$ 明显低于前列地尔组大鼠, 模型未治疗组大鼠的 LVEDP 明显高于前列地尔组大鼠, 差异有统计学意义 $(P < 0.05)$ 。与假手术组相比, 模型未治疗组和前列地尔组大鼠的心肌 HYP 和胶原总含量明显升高, 与模型未治疗组相比, 前列地尔组大鼠的心肌 HYP 和胶原总含量明显降低, 差异有统计学意义 $(P < 0.05)$, 模型未治疗组大鼠心肌 MMP-9、MMP-2 mRNA 的表达均明显高于假手术组, 差异有统计学意义 $(P < 0.05)$ 。前列地尔组大鼠心肌 MMP-9、MMP-2 mRNA 的表达均明显低于模型未治疗组, 差异有统计学意义 $(P < 0.05)$ 。结论 前列地尔能明显改善心力衰竭大鼠的血流动力学, 降低大鼠肌 MMP-9、MMP-2 mRNA 的表达, 进而阻止心肌的纤维化。

关键词: 前列地尔; 慢性心力衰竭; 血流动力学; 心肌胶原纤维

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.15.032 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-4130(2017)15-2105-04

慢性心力衰竭发生的机制是左心室心肌重塑, 是严重威胁人类健康的疾病之一^[1-4]。前列地尔具有保护血管、扩张血管, 使肺纤维化得到改善的多样生物学作用^[4-6]。近年来, 有研究报道, 前列地尔能保护大鼠的心肌免受损伤, 但其机制不明确, 故本研究通过对大鼠进行心力衰竭造模, 分析前列地尔对慢性心力衰竭大鼠的血流动力学及心肌胶原纤维的影响。

1 材料与方 法

1.1 动物模型的建立 选取清洁级的雄性健康 SD 大鼠 40 只, 体质量为 (210.1 ± 7.8) g, 购自广东省医学动物实验中心。所有大鼠均进行正常喂养 1 周, 按随机数表法, 随机分为 2 组, 假手术组 12 只大鼠, 模型组 28 只。参考文献[7]中慢性心力衰竭大鼠造模方法, 通过腹主动脉缩窄法复制大鼠心脉压力负

荷超载的模型。假手术组将大鼠开腹后, 用手术线穿过腹主动脉, 但不缩窄大鼠的主动脉, 其他的手术操作均相同。4 周后, 假手术组大鼠均存活, 模型组大鼠死亡 4 只, 其病死率为 14.28%。将模型组又分为 2 组, 模型未治疗组 12 只和前列地尔组 12 只, 给药剂量按大鼠与人的体表面积折算等效比值换算, 前列地尔组腹腔注射 $2.50 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 前列地尔注射液(国药准字 H10980024, 北京泰德制药股份有限公司), 模型组与假手术组给予腹腔注射生理盐水 $0.5 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 每天定时给药 1 次, 总共治疗 2 周。

1.2 方 法

1.2.1 血流动力学的参数测定 对大鼠的右颈总动脉行逆行插管至其左心室, 另外一端接压力换能器多媒体生物信号记录