

- [8] Esan A, Hess DR, Raouf S, et al. Severe hypoxemic respiratory failure: part 1--ventilatory strategies [J]. Chest, 2010, 137 (5): 1203 - 1216.
- [9] James D, Sangeeta M. Bench-to bedside review: high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome [J]. Critical Care (Online), 2006(6):240.
- [10] 李晓华, 李福祥, 肖贞良. 严重急性呼吸窘迫综合征的治疗策略 [J]. 中国危重病急救医学, 2013, 25(3): 186 - 189.
- [11] 邱海波. ICU 监测与治疗技术 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2009.
- [12] 汪宗昱, 朱曦, 李宏亮, 等. 肺复张对急性呼吸窘迫综合征患者血管外肺水的影响 [J]. 中国危重病急救医学, 2009, 21(10): 604 - 608.
- [13] Ronchi CF, Fioretto JR, Ferreira AL, et al. Biomarkers for oxidative stress in acute lung injury induced in rabbits submitted to different strategies of mechanical ventilation [J]. J Appl Physiol, 2012, 112 (7): 1184 - 1190.
- [14] Yildizdas D, Yapicioglu H, Bayram I, et al. High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome [J]. Indian J Pediatr, 2009, 76(9): 921 - 927.
- [15] 彭珊珊, 涂鑫, 钟良英, 等. 高频振荡通气联合骨髓间充质干细胞移植对急性呼吸窘迫综合征保护作用的实验研究 [J]. 中国急救医学, 2013, 33(11): 1025 - 1028, 1057.
- [16] Chan KP, Stewart TE, Mehta S. High-frequency oscillatory ventilation for adult patients with ARDS [J]. Chest, 2007, 131(6): 1907 - 1916.
- [17] 杜微, 刘大为, 石岩, 等. 高频振荡通气的机制及临床应用 [J]. 中国危重病急救医学, 2010, 22(7): 443 - 446.
- [18] 徐前程, 刘小彬, 陈尚华. 高频振荡通气对成人急性呼吸窘迫综合征患者预后影响的荟萃分析 [J]. 中国急救医学, 2013, 33 (12): 1088 - 1094.

收稿日期: 2016 - 11 - 17 编辑: 王国品

· 临床研究 ·

血管内皮细胞生长因子水平与食管癌放疗后吞咽困难及原位复发的相关性

马震宇, 曹海英, 张建宇, 耿炜

中国人民解放军第八二医院肿瘤中心, 江苏 淮安 223001

摘要: 目的 探讨食管癌患者放射治疗后吞咽困难及原位复发与血管内皮细胞生长因子(VEGF)水平的关系。方法 从 2012 年 3 月至 2014 年 6 月接受放射治疗的食管癌患者中选取 56 例为研究对象, 在放疗后进行 6 ~ 12 个月随访, 以再次出现吞咽困难且复查胃镜和病理复发者 35 例为复发组, 以未复发且未出现吞咽困难者 21 例为未复发组, 对所有患者进行血清 VEGF 检测, 比较两组 VEGF 水平及复发组不同 Stooler 分级患者血清 VEGF 水平, 并比较两组 VEGF2578C/A 基因型 CC + CA 基因型频率及 C 等位基因频率。结果 复发组患者血清 VEGF 水平为 $(248.93 \pm 41.22) \mu\text{g/L}$, 显著高于未复发组 $(179.57 \pm 35.67) \mu\text{g/L}$, $t = 6.4011$, $P = 0.0000$; 复发组中不同 Stooler 分级患者血清 VEGF 水平组间均存在显著差异 ($F = 6.022$, $P = 0.001$); 两组的 VEGF 的 2 个多态位点的基因型频率分布, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 符合 Hardy-Weinberg 平衡。复发组的 VEGF2578C/A 基因型 CC + CA 基因型频率、C 等位基因频率明显高于未复发组, 但差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。结论 食管癌患者放疗后血清 VEGF 水平同原位复发风险及吞咽困难程度呈正相关, 可对放疗效果及预后情况的判断提供参考, 具有较高临床价值。

关键词: 食管癌; 血管内皮细胞生长因子; 原位复发; 吞咽困难; 相关性

中图分类号: R 735.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674 - 8182(2017)03 - 0351 - 03

血管内皮生长因子(VEGF)是可促血管淋巴微管形成的蛋白质, 对肿瘤生长具有重要作用。食管癌放疗后, 易出现以吞咽困难为特征的原位复发, 严重影响治疗效果及患者的生存质量^[1]。恶性肿瘤需要

依赖新生血管提供营养, 排除代谢产物, 而 VEGF 具有促血管生成作用, 直接作用于血管生成关键环节。有学者提出, VEGF 水平与食管癌放射治疗后患者出现原位复发、吞咽困难等密切相关^[2]。本研究对 VEGF 水平对食管癌患者放射治疗后原位复发及吞咽困难的关系进行分析。现作如下报道。

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2017.03.019

基金项目: 南京军区医学科技创新重点课题资助 (15ZD011)

1 资料与方法

1.1 一般资料 从我院 2012 年 3 月至 2014 年 6 月接受放射治疗的食管癌患者中选取 56 例为研究对象,均为首程放疗。在放疗后 6~12 个月进行随访,以复查胃镜和病理为标准择出 35 例原位复发且出现吞咽困难者为复发组,男性 21 例,女性 14 例,年龄 39~78(57.6±3.2)岁,TNM 分期:7 例为 I 期,13 例为 II 期,15 例为 III 期。以未复发且未出现吞咽困难者 21 例为未复发组,男性 13 例,女性 8 例,年龄 40~79(58.1±3.4)岁,TNM 分期:4 例为 I 期,7 例为 II 期,10 例为 III 期。两组患者一般资料无显著差异($P > 0.05$),存在可比性。纳入标准:符合食管癌诊断标准并经病理确诊;卡氏功能状态(KPS)评分 ≥ 80 分;首程放疗;排除标准:预计存活时间 < 12 个月;出现远处转移;接受手术治疗。

1.2 VEGF 检测方法 在接受放疗后 12 个月,对两组患者均抽取 5 ml 外周静脉血,以 3 000r/min 速度离心 15 min 后,对血清进行分离。以酶联免疫吸附(ELISA)试验对 VEGF 进行检测,选择美国 Bio-RAD500 型酶标仪,美国 R&D 公司 ELISA 试剂盒,具体操作均严格按照试剂盒说明书进行。用聚合酶链反应-连接酶检测反应(PCR-LDR)检测分析 VEGF2578C/A 基因型及等位基因频率。

1.3 吞咽困难分级 根据 Stooler 标准对复发组患者吞咽困难程度进行分级:I 级,患者可进食软质食物;II 级,患者可进食半流质食物;III 级,患者可进食

流质食物;IV 级,患者进食与进水困难^[3]。

1.4 统计学方法 将数据纳入 SPSS 17.0 软件中分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者放疗后 VEGF 水平对比 复发组患者血清 VEGF 水平为(248.93±41.22) $\mu\text{g/L}$,显著高于未复发组[(179.57±35.67) $\mu\text{g/L}$, $t = 6.4011$, $P = 0.0000$]。

2.2 复发组不同吞咽困难程度患者 VEGF 水平对比 复发组中不同 Stooler 分级患者血清 VEGF 水平组间均存在显著差异($F = 6.022$, $P = 0.001$)。见表 1。

2.3 两组 VEGF2578C/A 基因型及等位基因频率比较 两组的 VEGF 的 2 个多态位点的基因型频率分布,差异无统计学意义($P > 0.05$),符合 Hardy-Weinberg 平衡。复发组的 VEGF2578C/A 基因型 CC+CA 基因型频率略高于未复发组,但差异无统计学意义($P > 0.05$);复发组的 C 等位基因频率略高于未复发组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 复发组不同吞咽困难程度患者 VEGF 水平对比 ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

分级	例数	VEGF 水平
I 级	4	178.69±34.21
II 级	13	201.02±39.86
III 级	15	281.34±40.35
IV 级	3	301.01±42.57

表 2 两组 VEGF2578C/A 基因型及等位基因频率比较 例(%)

组别	VEGF2578C/A 基因型			VEGF2578C/A 等位基因		Hardy-Weinberg	
	CC	CA	AA	C	A	χ^2 值	P 值
复发组	22(62.85)	8(22.86)	5(14.29)	30(85.71)	5(14.29)	2.245	> 0.05
未复发组	12(57.14)	3(14.29)	6(28.57)	15(71.43)	6(28.57)	1.187	> 0.05
χ^2 值		1.925			0.913		
P 值		0.382			0.339		

3 讨论

食管癌患者首发明显症状为吞咽困难,为食管梗阻所致,已经有学者研究证实,吞咽困难及返流等症状与早期肿瘤相关,而吞咽困难最为明显^[4-5]。吞咽困难使患者无法正常进食,影响营养供应,影响患者生存质量。VEGF 为促血管生成物质,已经证实,VEGF 水平与恶性肿瘤形成呈密切相关性^[6-7]。VEGF 是目前所知活性及特异性最强的血管生成因子,其有近 190 个单核苷酸多态性位点,最早由 Ferrara 等在 1989 年提出,其是从牛脑垂体星状胶质细胞体外培养液中分离并提纯的一种糖蛋白,其分解的

单体无活性,难以去除 N2 糖基,对生物效应的影响轻微,但能够对细胞分泌产生作用^[8-9]。

人类 VEGF 主要由 7 个内含子、8 个外显子交替组成基因长度为 14kn,定位于染色体 6p21.3,由外显子剪切成为不同亚型,其形式包含有 VEGF121、VEGF165、VEGF145、VEGF206、VEGF189 五种形式,其中 VEGF121、VEGF165、VEGF145 属于分泌型可溶性蛋白^[10-11]。VEGF 可调节血管发展,经与淋巴管和受体数量的血管生成,受体 VEGFR-1 主要是为巨噬细胞迁移和造血干细胞招募提供条件的,而受体 VEGFR-2 主要是调节血管内皮功能,受体 VEGFR-3 对淋巴管内皮细胞功能有调节作用^[12-13]。提高血管

通透性有显著效果,且均可在实验中得以检测。有研究指出,VEGF 作为一种多肽生长因子,与肝素分子极为敏感,结合活性较强,能够极大地促进血管生成和血管内皮细胞的分裂^[14-15]。本组研究对 VEGF 水平与食管癌患者放射治疗后原位复发及吞咽困难的关系进行分析,并分析了两组 VEGF2578C/A 基因型及等位基因频率,探讨食管癌患者放射治疗后吞咽困难及原位复发同 VEGF 水平的关系。

本组研究显示,食管癌放射治疗后出现原位复发患者的 VEGF 水平明显高于未复发组患者,与其他文献报道结果相似^[3,16]。VEGF 水平上升,可促进肿瘤形成新生血管,同时也能利于淋巴系统形成;而丰富的淋巴系统及微血管系统,会提高肿瘤的增殖能力、侵袭能力,从而增加食管癌原位复发几率^[17-18]。为了解血清 VEGF 水平与吞咽困难的相关性,本研究对不同吞咽困难程度的患者作 VEGF 水平检测,结果显示,吞咽困难程度越高,其 VEGF 水平越高,VEGF 水平与吞咽困难程度呈正相关性。有学者发现,食管癌患者出现吞咽困难与原位复发相关,因肿瘤再次复发而形成管腔堵塞^[19];放疗后因食管黏膜损伤,出现瘢痕增生与纤维化,致使管腔狭窄或失去弹性。

由此可见,血清 VEGF 水平与食管癌放射治疗后原位复发及吞咽困难具有一定相关性,食管癌放射性治疗后注意监测血清 VEGF 水平,对评估预后具有重要作用。

参考文献

- [1] 刘兵团,钟进锋,刘鹏飞,等. 血管内皮生长因子 C 通过调控神经系统黏附分子-1 促进食管癌发展的研究[J]. 中华消化内镜杂志,2012,29(9):513-517.
- [2] 陆文斌,于静萍,倪新初,等. 食管癌患者放化疗中病理反应与血清 VEGF 变化的关系及其对疗效和预后的影响[J]. 中华放射医学与防护杂志,2013,33(3):299-302.
- [3] 张泽高,阿依古丽·依布拉音,杨杰. 食管癌放疗后患者血清 VEGF 检测预测复发价值分析[J]. 中华肿瘤防治杂志,2013,20(23):1838-1840.
- [4] 何炳虹,陈光辉,潘引鹏,等. 食管癌患者手术治疗前后血清 Hey、CA72-4 和 VEGF 检测的临床意义[J]. 放射免疫学杂志,2012,25(5):500-502.
- [5] 王伟,刘建波,李会荣,等. 食管癌患者放疗前后血清 VEGF 水平

变化及临床意义[J]. 中国老年学杂志,2015,35(16):4574-4576.

- [6] 张聪,薛国亮,汪延明. 恩度静滴联合放疗对食管癌患者血清 VEGF 水平的影响[J]. 山东医药,2012,52(47):57-59.
- [7] 邓家营,赵快乐. 食管癌放射敏感相关基因的研究进展[J]. 肿瘤,2014,34(1):97-100.
- [8] Wormald PJ. The agger nasi cell: the key to understanding the anatomy of the frontal recess[J]. Otolaryngol Head Neck Surg,2003,129(5):497-507.
- [9] 刘华,钱立庭. COX-2 和 VEGF 在食管癌组织中的表达及其与同步放化疗疗效的关系[J]. 江苏医药,2014,40(17):2022-2025.
- [10] Choi BI, Lee HJ, Han JK, et al. Detection of hypervascular nodular hepatocellular carcinomas: value of triphasic helical CT compared with iodized-oil CT[J]. AJR Am J Roentgenol,1997,168(1):219-224.
- [11] Khan MA, Combs CS, Brunt EM, et al. Positron emission tomography scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol,2000,32(5):792-797.
- [12] Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, et al. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications[J]. Rev Endocr Metab Disord,2010,11(1):61-74.
- [13] 李幼梅,祝淑钗,沈文斌,等. 食管癌组织 VEGF-C SDF-1/CXCR4 的表达及其与淋巴结转移关系的研究[J]. 中国肿瘤临床,2013,40(11):643-647.
- [14] Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction[J]. J Am Soc Nephrol,2004,15(8):1983-1992.
- [15] Izzard AS, Rizzoni D, Agabiti-Rosei E, et al. Small artery structure and hypertension: adaptive changes and target organ damage[J]. J Hypertens,2005,23(2):247-250.
- [16] Zhang Y, Li W, Yan T, et al. Early detection of lesions of dorsal artery of foot in patients with type 2 diabetes mellitus by high-frequency ultrasonography[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2009,29(3):387-390
- [17] Nicolls MR, Haskins K, Flores SC. Oxidant stress, immune dysregulation, and vascular function in type I diabetes[J]. Antioxid Redox Signal,2007,9(7):879-889.
- [18] Gokce N, Vita JA, McDonnell M, et al. Effect of medical and surgical weight loss on endothelial vasomotor function in obese patients[J]. Am J Cardiol,2005,95(2):266-268.
- [19] Lteif AA, Han K, Mather KJ. Obesity, insulin resistance, and the metabolic syndrome: determinants of endothelial dysfunction in whites and blacks[J]. Circulation,2005,112(1):32-38.

收稿日期:2016-11-26 修回日期:2017-01-20 编辑:王国品