

• 论 著 •

## rhES 结合 3D-CRT 治疗对食管癌患者症状改善、血清 sMICA 及组织相关蛋白表达的影响\*

余磊<sup>1</sup>, 杨学为<sup>2</sup>, 苏欣宇<sup>3△</sup>

(1. 泰州市人民医院肿瘤科, 江苏泰州 225300; 2. 泰州市人民医院妇科, 江苏泰州 225300; 3. 淮安市第二人民医院放疗科, 江苏淮安 223002)

**摘要:**目的 将重组人血管内皮抑制素(rhES)联合三维适形放射(3D-CRT)治疗用于食管癌患者,观察其临床疗效,以及对 Stathmin、细胞间质上皮转换因子(c-met)及组织相容性复合体 I 类链相关蛋白 A(sMICA)表达的影响。**方法** 选择 2013 年 7 月至 2014 年 8 月在泰州市人民医院接受治疗的 112 例食管癌患者为研究对象,采用随机数字法分为对照组和研究组,每组 56 例。对照组采用单独 3D-CRT 治疗方案,研究组采用 rhES 联合 3D-CRT 治疗方案。随访 60 个月,比较两组患者的临床疗效、生存质量、生存率、病灶远处转移率和局部复发率、不良反应发生率及血清中 Stathmin、c-met、sMICA、血管内皮细胞生长因子(VEGF)表达。**结果** 治疗后,研究组的病情缓解率(69.64%)高于对照组(50.00%),差异有统计学意义( $\chi^2=4.495, P=0.034$ );研究组的 5 年病灶远处转移率(21.43%)、局部复发率(30.36%)均低于对照组(39.29%、50.00%),差异有统计学意义( $\chi^2=4.223, 4.495, P<0.05$ ),研究组 5 年生存率(55.36%)明显高于对照组(35.71%),差异有统计学意义( $\chi^2=5.467, P=0.019$ )。治疗后,研究组社会功能[(92.52±2.21)分]、躯体功能[(89.24±2.16)分]、角色功能[(94.12±1.67)分]、情绪功能[(93.56±2.21)分]、认知功能[(91.78±2.01)分]等生存质量维度评分均明显高于对照组的社交功能[(86.97±1.45)分]、躯体功能[(85.84±1.12)分]、角色功能[(89.22±2.04)分]、情绪功能[(92.18±1.16)分]、认知功能[(88.87±2.13)分]评分,研究组总体症状评分[(41.11±1.14)分]低于对照组[(48.79±1.06)分],差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后研究组组织中的 Stathmin、c-met、VEGF 表达水平及阳性率明显低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗期间两组患者的不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** rhES 联合 3D-CRT 治疗能有效降低食管癌患者 Stathmin、c-met、sMICA、VEGF 的表达,抑制肿瘤细胞的生长、转移,改善患者的生存质量,且不良反应发生率低,安全性高,有望在临床上推广应用。

**关键词:**重组人血管内皮抑制素; 三维适形放射; 食管癌; Stathmin; 细胞间质上皮转换因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.22.010

中图法分类号:R735.1

文章编号:1673-4130(2020)22-2725-07

文献标识码:A

## Effects of rhES combined with 3D-CRT on symptom improvement, serum sMICA and tissue-related protein expression in patients with esophageal cancer\*

YU Lei<sup>1</sup>, YANG Xuewei<sup>2</sup>, SU Xinyu<sup>3△</sup>

(1. Department of Oncology, Taizhou People's Hospital, Taizhou, Jiangsu 225300, China;

2. Department of Gynecology, Taizhou People's Hospital, Taizhou, Jiangsu 225300, China;

3. Department of Radiotherapy, the Second People's Hospital of Huai'an, Huai'an, Jiangsu 223002, China)

**Abstract: Objective** Recombinant human endothelin (rhES) combined with three-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT) was used in patients with esophageal cancer, and the improvement of patients' symptoms, Stathmin, cellular-mesenchymal epithelial transition factor (c-met) and soluble major histocompatibility complex class I chain-related protein A (sMICA) were observed. **Methods** The study subjects were 112 patients with esophageal cancer who received treatment in Taizhou People's Hospital from July 2013 to August 2014. They were divided into control group and study group by random number table method, 56 cases

\* 基金项目:泰州市人民医院基金项目(ZL201917)。

作者简介:余磊,男,主治医师,主要从事消化系统肿瘤研究。△ 通信作者, E-mail:15261798461@163.com。

本文引用格式:余磊,杨学为,苏欣宇. rhES 结合 3D-CRT 治疗对食管癌患者症状改善、血清 sMICA 及组织相关蛋白表达的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(22): 2725-2731.

in each group. Patients in control group were treated with 3D-CRT alone, while patients in study group were treated with rhES and 3D-CRT. All were followed up for 60 months. The comparison indicators of the two groups were clinical efficacy, quality of life, survival rate, distant metastasis rate and local recurrence rate, incidence of side effects, and expression of Stathmin, c-met, sMICA and vascular endothelial growth factor (VEGF) in serum. **Results** After treatment, the remission rate (69.64%) of study group was significantly higher than that of control group (50.00%,  $\chi^2=4.495, P=0.034$ ). The distant metastasis rate (21.43%) and local recurrence rate (30.36%) of study group were significantly lower than those of control group (39.29%, 50.00%,  $\chi^2=4.223, 4.495, P<0.05$ ). The 5-year survival rate of study group (55.36%) was significantly higher than that of control group (35.71%,  $\chi^2=5.467, P=0.019$ ). The scores of social function ( $92.52\pm 2.21$ ), physical function ( $89.24\pm 2.16$ ), role function ( $94.12\pm 1.67$ ), emotional function ( $93.56\pm 2.21$ ) and cognitive function ( $91.78\pm 2.01$ ) of study group were all higher than social function ( $86.97\pm 1.45$ ), physical function ( $85.84\pm 1.12$ ), role function ( $89.22\pm 2.04$ ), emotional function ( $92.18\pm 1.16$ ) and cognitive function ( $88.87\pm 2.13$ ) in control group ( $P<0.05$ ). The score of overall symptoms in study group ( $41.11\pm 1.14$ ) was lower than that in control group ( $48.79\pm 1.06, P<0.05$ ). The positive rates and levels of Stathmin, c-met, VEGF expression in the tissue of study group after treatment were significantly lower than those in control group ( $P<0.05$ ). There was no difference on the incidence of side reaction between the two groups during treatment ( $P>0.05$ ). **Conclusion** rhES combined with 3D-CRT in the treatment of patients with esophageal cancer could effectively reduce the expression of Stathmin, c-met, sMICA, VEGF in the patients with esophageal cancer, inhibit the growth and metastasis of tumor cells, improve the quality of life of patients, the incidence of side effects is low, and the safety is high, which expects to be popularized and applied in clinic.

**Key words:** recombinant human endothelin; three-dimensional conformal radiation therapy; esophageal cancer; Stathmin; cellular-mesenchymal epithelial transition factor

食管癌是全球十大高发恶性肿瘤之一。我国是食管癌高发地区,因食管癌死亡人数占全球死亡人数的 50% 以上<sup>[1]</sup>。传统的放射治疗受肿瘤周围正常组织的限制,病灶放射剂量不足,局部控制率低,患者的耐受性差,治疗后食管癌患者的近 5 年生存率不足 20%<sup>[2]</sup>。三维适形放射(3D-CRT)利用 CT 数据重建肿瘤结构,对病灶处精准放射,并通过调节不同靶区的放射剂量,减少对周围正常组织的损伤,可有效地控制局部复发率,但对已经发生远处转移的病灶治疗效果不明显。重组人血管内皮抑制素(rhES)是我国自主研发、拥有独立知识产权的抗肿瘤药物,能抑制肿瘤血管内皮细胞的增殖,阻断营养物质的传输,诱导细胞的凋亡,从而抑制肿瘤细胞的生长与迁移。近年来,有研究表明 rhES 联合化疗治疗食管癌效果较好<sup>[3]</sup>。细胞间质上皮转换因子(c-met)作为原癌基因可促进新生血管生成,促进肿瘤生长、迁移、进展,有 Meta 分析表明 c-met 过表达可作为预测食管癌发生的独立危险因素<sup>[4]</sup>。Stathmin 是位于细胞质的微管解聚蛋白,参与微管、纺锤体形成和组装,与细胞分裂增殖、运动功能等密切相关,组织相容性复合体 I 类链相关蛋白 A(sMICA)可与 I 类链相关蛋白 A(MICA)结合从而减弱其抗肿瘤作用,造成肿瘤免疫逃逸,既往研究表明 Stathmin、MICA 水平与食管癌 TNM 分期相关<sup>[5]</sup>。为进一步探究 rhES 联合 3D-CRT 治疗食管癌患者对 Stathmin、c-met、sMICA 表达,以及对患者症状改善、生存曲线的影响,本研究选

取 112 例患者进行前瞻性研究,旨在为临床诊断治疗食管癌和开发新药提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2013 年 7 月至 2014 年 8 月泰州市人民医院收治的食管癌患者 112 例为研究对象,纳入标准:(1)综合食管影像、临床症状及病理学检查确诊为食管癌患者;(2)未发生远处转移者;(3)卡氏功能状态评分标准(KPS)评分不低于 60 分者;(4)预计生存时间不低于 6 个月者;(5)所有患者均知晓本研究涉及治疗可能存在的风险,并签署知情同意书。排除标准:(1)合并其他肿瘤者;(2)有放疗禁忌证者;(3)中途退出研究的患者,随访过程中失访者。采用随机数字表法将所有研究对象分为对照组和研究组,每组 56 例。对照组中男 29 例,女 27 例;年龄 30~74 岁,平均( $44.31\pm 2.67$ )岁;体质量指数(BMI)为( $21.21\pm 2.81$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ ;鳞癌 46 例,腺癌 10 例;Ⅱ期 8 例,Ⅲ期 34 例,Ⅳ期 14 例。研究组中男 27 例,女 29 例;年龄 30~72 岁,平均( $43.54\pm 5.12$ )岁;BMI 为( $21.65\pm 2.41$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ ;鳞癌 48 例,腺癌 8 例;Ⅱ期 9 例,Ⅲ期 32 例,Ⅳ期 15 例。两组患者的年龄、性别比例、BMI、病理类型、临床分期等临床资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究取得泰州市人民医院医学伦理委员会的批准后进行。

**1.2 方法** 对照组采取单独 3D-CRT 治疗方案。操作步骤:(1)CT 扫描,采用螺旋 CT(厂家为荷兰 Philips 公司,型号为 Brilliance 64 排 128 层螺旋 CT)对病

变部位进行扫描,控制每层扫描厚度约 5 mm,将扫描数据传输至治疗计划系统;(2)勾画靶区,由至少 2 名临床经验丰富的医生综合 CT 扫描数据、食管镜像资料勾画肿瘤靶区(GTV)、临床靶区(CTV)及计划靶区(PTV)。其中,GTV 为肿瘤的原发病灶与转移病灶的总和,GTV 上下外扩 0~2.0 cm,前后左右外扩 0~0.5 cm 得到 CTV,CTV 再向四周扩大 0~0.5 cm 即为 PTV;(3)放射治疗,依照 PTV 计算放射剂量,控制放射剂量为每次 2.0 Gy,1 d 1 次,每周 5 次,照射周期为 6 周。周边器官剂量控制为双肺 V20≤30%,脊髓剂量最高 45 Gy,心脏 V40≤40%。

研究组采取 rhES 联合 3D-CRT 治疗方案。在 3D-CRT 治疗开始当天静脉滴注 rhES(规格:15 mg×3 mL,国药准字 S20050088,山东先声麦得津生物制药有限公司),具体步骤:将 15 mg rhES 加入 500 mL 生理盐水中,调节静脉滴注速度,控制每次滴注时间约为 4 h,1 d 1 次,连续给药 2 周,停药 1 周,之后再继续重复给药,3 周/疗程,治疗 2 个疗程。

### 1.3 观察指标

**1.3.1 临床疗效** 病灶消失,且病灶维持 4 周不复发,定义为完全缓解(CR);病灶缩小≥50%,且病灶维持 4 周不变大,定义为部分缓解(PR);病灶缩小<50%,病灶增大>5%,维持 4 周,定义为稳定(SD);病灶增大<25%或有新病灶出现,定义为进展(PD)。病情缓解率=(CR 例数+PR 例数)/总病例数×100%。

**1.3.2 生存质量** 治疗前后利用 KPS 评分标准从角色、躯体、情绪、社会、认知功能及总体症状 6 个方面评估患者的生存质量。评分采用百分制,0 分代表死亡,100 分代表正常,分值越高,生存质量越高。

**1.3.3 Stathmin、c-met、sMICA、血管内皮生长因子(VEGF)表达** 收集两组患者治疗前后癌组织标本,放置于 4%的多聚甲醛溶液中,包埋于石蜡,采用免疫组织化学法分别检测组织中的 Stathmin、c-met、VEGF 表达。同时,检测健康人群正常组织中 Stathmin、c-met、VEGF 蛋白表达水平,分别以健康人群平均水平为临界值,判断两组患者组织中 Stathmin、c-met、VEGF 蛋白表达阳性率,即检测水平大于临界值即为阳性。治疗前后,抽取患者空腹状态下的外周静脉血 5 mL,2 500 r/min 离心 10~15 min,取上清液,以酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清中 sMICA 水平。

**1.3.4 随访** 采用电话、网络、门诊复诊等方式对所有患者每月进行随访,共随访 60 个月。用 CT 扫描病变部位及其周围相邻器官,观察病灶的转移和复发情况,计算治疗后 1、3、5 年病灶转移率和局部复发率,记录每月死亡患者数,计算 1、3、5 年总体生存率,绘制生存曲线。

**1.3.5 不良反应发生率** 观察治疗期间患者恶心呕吐、放射性食管炎、白细胞下降、骨髓抑制等不良反应

的发生情况,计算两组不良反应发生率。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据处理及统计分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;呈正态分布、方差齐性的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用独立样本  $t$  检验,组内比较采用配对样本  $t$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者临床疗效比较** 经过治疗,研究组的病情缓解率高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	缓解
对照组	56	8(14.29)	20(35.71)	10(17.86)	18(32.14)	28(50.00)
研究组	56	13(23.21)	26(46.43)	6(10.71)	11(19.64)	39(69.64)
$\chi^2$		1.470	1.328	3.106	2.280	4.495
P		0.226	0.249	0.078	0.131	0.034

**2.2 治疗后两组患者生存率比较** 治疗后,研究组 1、3 年生存率(89.29%、75.00%)与对照组(80.36%、58.93%)比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 3.269$ 、 $1.734$ , $P > 0.05$ ),研究组 5 年生存率(55.36%)明显高于对照组(35.71%),差异有统计学意义( $\chi^2 = 5.467$ , $P = 0.019$ )。见图 1。

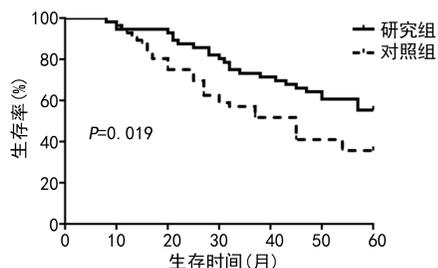


图 1 两组患者生存率比较

**2.3 治疗前后生存质量评分比较** 治疗前,两组五大功能评分及总体症状评分比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组五大功能评分均明显升高,总体症状评分均明显降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且研究组五大功能评分均明显高于对照组,总体症状评分明显低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2~4。

**2.4 治疗前后两组 Stathmin、c-met、sMICA、VEGF 表达情况比较** 治疗前,研究组和对照组患者组织中 Stathmin、c-met、VEGF 蛋白及血清中 sMICA 表达水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。检测健康人正常组织中 Stathmin、c-met、VEGF 蛋白表达平均水平分别为 2.40、3.55、1.20  $\mu\text{g/L}$ ,分别以此为临界值,判断两组患者 Stathmin、c-met、VEGF 蛋白表达阳性率,即检测水平大于临界值即为阳性。治疗后研究组中的 Stathmin、c-met、VEGF 表达水平及阳性率明显低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治

疗后研究组血清 sMICA 明显低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 5、6。

表 2 两组治疗前后社会功能、躯体功能比较( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	n	社会功能		t	P	躯体功能		t	P
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	56	85.11±2.13	86.97±1.45	5.402	<0.001	84.77±1.01	85.84±1.12	5.309	<0.001
研究组	56	84.96±3.17	92.52±2.21	14.640	<0.001	85.12±1.78	89.24±2.16	11.015	<0.001
t		0.294	15.713			1.280	10.457		
P		0.769	<0.001			0.204	<0.001		

表 3 两组治疗前后角色功能、情绪功能比较( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	n	角色功能		t	P	情绪功能		t	P
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	56	87.62±3.12	89.22±2.04	3.212	0.002	90.45±2.56	92.18±1.16	4.606	<0.001
研究组	56	86.96±3.45	94.12±1.67	13.979	<0.001	90.68±3.10	93.56±2.21	5.661	<0.001
t		1.062	13.909			0.428	4.138		
P		0.291	<0.001			0.669	<0.001		

表 4 两组治疗前后认知功能、总体症状比较( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	n	认知功能		t	P	总体症状		t	P
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	56	87.02±2.01	88.87±2.13	4.727	<0.001	52.16±2.41	48.79±1.06	9.579	<0.001
研究组	56	87.22±1.78	91.78±2.01	12.710	<0.001	52.01±1.34	41.11±1.14	46.363	<0.001
t		0.557	7.436			0.407	36.920		
P		0.578	<0.001			0.685	<0.001		

表 5 两组患者治疗前后 Stathmin、c-met、sMICA、VEGF 表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ ,  $\mu\text{g/L}$ )

组别	n	组织中 Stathmin 蛋白		组织中 c-met 蛋白		组织中 VEGF 蛋白		血清 sMICA	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	56	7.91±1.05	3.15±0.96*	7.58±1.01	4.75±1.16*	6.77±0.90	2.09±0.86*	4.31±0.40	2.89±0.16*
研究组	56	7.89±1.03	2.11±0.91* <sup>△</sup>	7.60±0.99	3.12±1.21* <sup>△</sup>	6.81±0.93	1.17±0.91* <sup>△</sup>	4.40±0.33	1.04±0.21* <sup>△</sup>

注:与同组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ 。

表 6 两组治疗后组织中相关蛋白表达阳性情况比较[n(%)]

组别	n	Stathmin	c-met	VEGF
研究组	56	25(44.64)	23(41.07)	24(42.86)
对照组	56	36(64.29)	34(60.71)	33(58.93)
$\chi^2$		3.215	4.624	6.327
P		0.017	0.008	<0.001

2.5 两组病灶远处转移及局部复发情况比较 治疗后,研究组和对照组的 1、3 年的病灶远处转移率、局部复发率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );研究组的 5 年病灶远处转移率、局部复发率均低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 7。

表 7 两组远处病灶转移及局部复发情况比较[n(%)]

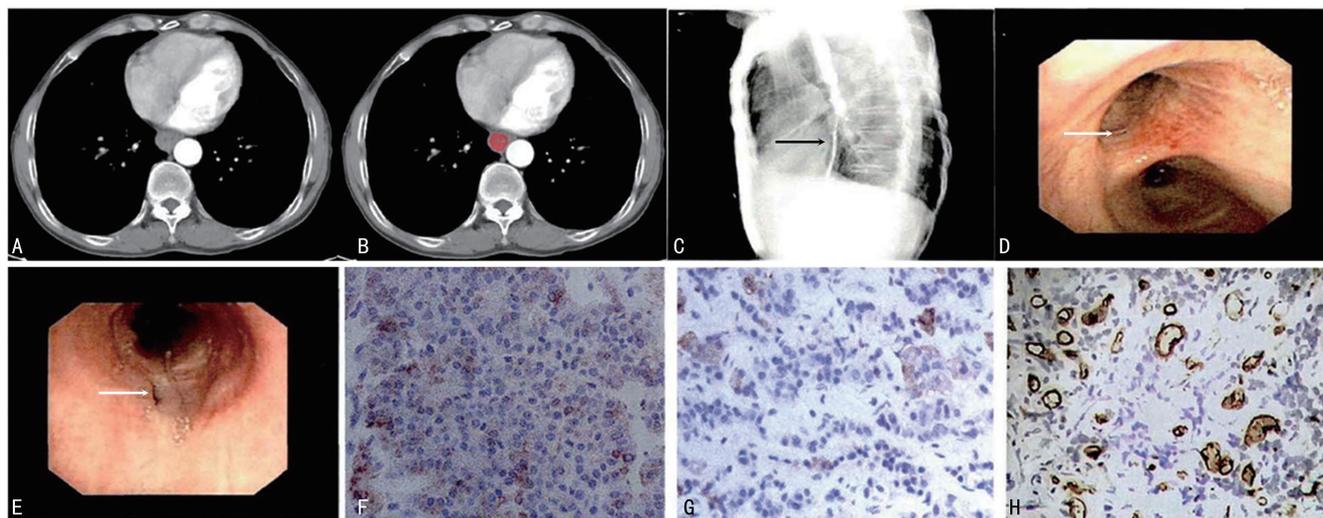
组别	n	1 年		3 年		5 年	
		转移	复发	转移	复发	转移	复发
对照组	56	7(12.50)	18(32.14)	12(21.43)	24(42.86)	22(39.29)	28(50.00)
研究组	56	2(3.57)	12(21.43)	6(10.71)	15(26.79)	12(21.43)	17(30.36)
$\chi^2$		3.020	1.639	2.383	3.187	4.223	4.495
P		0.082	0.200	0.123	0.074	0.040	0.034

**2.6 两组不良反应发生率比较** 治疗期间,两组患者的不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 8。

表 8 两组治疗期间不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	n	恶心呕吐	放射性食管炎	骨髓抑制	白细胞下降	不良反应发生
对照组	56	19(33.93)	10(17.86)	5(8.93)	4(7.14)	38(67.86)
研究组	56	21(37.50)	9(16.07)	2(3.57)	2(3.57)	34(60.71)
$\chi^2$		0.160	0.060	1.370	0.700	0.620
P		0.693	0.801	0.242	0.401	0.430

**2.7 两组中典型食管癌患者检查结果图片** 采用食管影像、临床症状及病理学检查等手段对食管癌患者最终进行确诊,确诊的典型病例图片见图 1。



注:A为食管癌患者下段CT增强图像;B为食管癌患者病灶分割;C为消化道造影;D为胃镜检查结果;E为气管镜检查结果(→所指为瘘口);F为Stathmin在组织中的表达( $\times 200$ );G为c-met在组织中的表达( $\times 200$ );H为VEGF在组织中的表达( $\times 200$ )。

图 1 典型食管癌患者检查图片结果

### 3 讨论

食管癌是一种全球高发的恶性肿瘤。近年来,食管癌的发病率及病死率呈逐年递增的趋势。手术及放疗等传统的食管癌治疗方法因局部控制率差、肿瘤易复发、患者痛苦等缺陷,限制了其临床广泛应用。3D-CRT通过三维模拟肿瘤结构,加大靶区的放射剂量,减少周围正常组织的放射剂量,提高肿瘤的局部控制率,减轻周围器官的损伤。但受影像技术、照射区域及患者耐受性等因素的影响,3D-CRT对远处转移的病灶治疗效果不佳。1971年,FOLKMAN首次提出肿瘤的增殖、转移与新生血管的形成存在密切的联系,由此,开启了全球对抗新生血管形成药物治疗肿瘤的研究。目前,全球已开发出数百种抗血管生成药物,例如,贝伐珠单抗、雷莫芦单抗、尼达尼布等。rhES是我国自主研发的一种光谱抗血管形成药物,对多种肿瘤均有疗效。rhES能抑制血管内皮细胞的增殖,阻隔内皮细胞内信号传输,切断肿瘤细胞营养物质供给,下调促新生血管生成因子基因,改变肿瘤内微环境,诱导肿瘤细胞凋亡,最终抑制肿瘤细胞的生长、转移与增殖。

李晓宁<sup>[6]</sup>的研究发现,3D-CRT联合化疗治疗食管癌的有效率高于单用3D-CRT治疗。表明单用放疗可能不能完全杀死肿瘤细胞,放疗结束后肿瘤细胞重新修复增殖,为进一步提高放疗的效果,本研究通过联合rhES与3D-CRT治疗食管癌,结果显示研究组的病情缓解率明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组患者的KPS五大功能评分均升高,总体症状评分均降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且研究组五大功能评分高于对照组、总体症状评分低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。研究组5年生存率明显高于对照组,5年病灶远处转移率和局部复发率低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。可见,rhES联合3D-CRT能有效抑制肿瘤细胞的生长、转移,改善患者的生存质量。郝延璋等<sup>[7]</sup>用rhES联合新辅助放疗和手术治疗局部晚期直肠癌患者,2年局部复发率为7.5%,明显低于未用新辅助放疗和手术治疗的对照组(25.0%),且亚组分析结果表明联合治疗在VEGF高表达的患者中疗效更明显。有Meta分析发现,rhES联合化疗治疗晚期胃癌比单用化疗效果好<sup>[8]</sup>,在另一项Meta分析中

发现,在中晚期原发性肝癌治疗中,rhES 联合 TACE 治疗的近期疗效优于单用 TACE<sup>[9]</sup>。一项用 Walker-256 癌性腹水注射法建立荷瘤 Wistar 大鼠模型的动物实验发现,联用 32P 胶体与 rhES 治疗比单用 32P 胶体或 rhES 抑制肿瘤生长效果更好<sup>[10]</sup>。以上研究中,rhES 与其他疗法联合治疗各种类型肿瘤均可取得较好疗效,产生该现象的原因可能在于,一方面,rhES 能抑制新血管的形成,调控内皮细胞蛋白的表达,抑制肿瘤细胞扩散;另一方面,rhES 能重塑肿瘤微环境,诱导肿瘤细胞正常化,缓解肿瘤细胞缺氧状况,提高肿瘤细胞的放射敏感性,可与 3D-CRT 协同作用于病灶。

VEGF 能促进血管内皮细胞的增殖,增加血管的通透性,加快肿瘤细胞的营养供给,加速肿瘤细胞的生长、增殖与转移,高水平的血管生成与食管癌预后不良和高侵袭性表型有关,可能与趋化因子受体 7 通过激活 NF- $\kappa$ B 信号通路上调 VEGF-A、VEGF-C 等表达有关。另有一项动物实验用 Stattic 联合放疗治疗食管癌 ECA109 细胞建立的裸鼠移植瘤模型,Western blot 结果显示,其 VEGF 蛋白水平比单用放疗治疗明显降低,提示 Stattic 作用机制可能与抑制 VEGF 蛋白表达有关<sup>[11]</sup>。sMICA 是一种癌细胞凋亡过程中细胞表面 MICA 脱落形成的蛋白质分子,与肿瘤细胞的进展、恶化紧密关联。sMICA 能降低 NKG2D 的表达,抑制机体免疫细胞 NK 细胞及 T 细胞对肿瘤细胞的杀伤作用,促使肿瘤免疫逃逸<sup>[12]</sup>。一项 Meta 分析发现,MICA/B 的表达与消化系统肿瘤生存率显著相关,但与呼吸系统和女性生殖系统恶性肿瘤的相关性不明确,MICA/B 和 sMICA/B 可作为评估癌症患者治疗效果的指标<sup>[13]</sup>。微管属于细胞骨架的重要组成部分,参与细胞内信号传递、细胞分裂、细胞运动、物质运输等,微管处于动态变化状态以维持细胞正常功能活动,Stathmin 作为一种微管解聚蛋白,能作用于细胞的有丝分裂过程,改变细胞周期,调控微管系统的动态平衡,促进癌细胞的发展、侵袭及转移。有研究表明,Stathmin 高表达是食管鳞状细胞癌患者生存率低的独立危险因素,并与采用多西紫杉醇进行新辅助化疗的不良反应有一定相关性,其表达下调可增强食管鳞状细胞癌对紫杉醇和放射治疗的敏感性,可能与 Stathmin 抑制多西紫杉醇稳定微丝微管的作用有关<sup>[14-16]</sup>。c-met 是一种酪氨酸激酶受体,其表达水平受原癌基因 c-met 的调控。c-met 主要作用于上皮细胞,c-met 信号通路能诱导细胞扩散,促进血管生成,加速细胞的侵袭及转移,与多种恶性肿瘤的生长、转移及耐药性有关<sup>[17]</sup>。有研究表明,干扰素刺激基因 15 (ISG15) 在食管鳞状细胞癌中表达水平上调,并发现 ISG15 可影响 c-met 基因的表达,

可能是通过 c-met/Fyn/ $\beta$ -catenin 基因途径促进肿瘤生长<sup>[18]</sup>。

绝大多数肿瘤患者 VEGF、sMICA、Stathmin、c-met 均呈现异常高表达水平,这些因子均可能成为恶性肿瘤细胞治疗中的关键靶点。本研究发现,治疗前,研究组和对照组的 Stathmin、c-met、VEGF 表达水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后研究组组织中的 Stathmin、c-met、VEGF 表达水平及阳性率明显低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。可见,rhES 联合 3D-CRT 能有效降低食管癌患者 VEGF、sMICA、Stathmin、c-met 的表达,抑制肿瘤细胞的发展。此外,治疗期间两组患者的不良反应发生率差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),安全性好。梁晶等<sup>[19]</sup>的研究表明,肺癌患者的 sMICA 和 VEGF、基质金属蛋白酶-7mRNA (MMP-7mRNA) 共同参与构成肺癌病灶转移微环境,经手术或化疗治疗后患者血清 MMP-7mRNA、sMICA 和 VEGF 水平均有所降低,与本研究结果一致,可能因为 VEGF、sMICA 合成增多可供肿瘤生长所需的新生血管和深部所需营养物质,并影响 MMPs 水平加快内皮迁移和基底膜溶解,本研究中 VEGF、sMICA 水平降低可能提示食管癌细胞迁移能力和生长速度得到有效控制。LI 等<sup>[20]</sup>研究中通过构建 Cox 比例风险模型发现,生长因子颗粒素蛋白前体(PGRN)水平高的食管癌患者 5 年病死率是低水平 PGRN 患者的 2 倍,可能通过激活 VEGF-C 并在淋巴管生成中发挥一定作用,高水平的 PGRN 与淋巴结转移、淋巴微血管密度增高、淋巴管间隙侵犯有关,PGRN 诱导血管、淋巴管生成,上调 VEGF 水平,促进食管癌的发生、发展。rhES 作为抗血管内皮因子与放疗联合,可能通过降低 PGRN 和 VEGF 水平,减少肿瘤组织血管和淋巴管的生成,进而抑制肿瘤生长。Stathmin 可能参与 stat 介导的中心体聚集,在乳腺癌相关的研究中表明,Stathmin 敲除后可抑制上皮细胞增殖,导致上皮细胞有丝分裂时纺锤体定向紊乱,阻止子细胞正确定向、极性丧失和增殖失控,导致正常乳腺结构严重紊乱和肿瘤发生过程延迟,可作为药物治疗的靶点<sup>[21]</sup>,met 基因扩增或 c-met 高表达与放疗后总体生存率、CR 率较低,局部控制率较差,无病生存期短相关<sup>[22]</sup>,本研究中 rhES 和 3D-CRT 治疗后血清 c-met 和 Stathmin 水平的降低提示在联合治疗的作用下紊乱的肿瘤区域微环境恢复正常或趋于正常。

#### 4 结 论

rhES 联合 3D-CRT 治疗食管癌患者能有效地降低食管癌患者血清中 VEGF、sMICA、Stathmin、c-met 的表达,抑制肿瘤细胞的生长、转移,改善患者的生存质量,且并发症少,安全性高,有望在临床上推广。

## 参考文献

- [1] 刘检,邓海峰,徐斌,等. 趋化因子受体 6 在食管癌组织的表达及对食管癌细胞上皮-间充质转化的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2018, 35(1): 141-144.
- [2] 王澜,梁健,韩春,等. 同期整合加量调强放疗与常规分割放射治疗食管鳞癌的生存获益分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2018, 27(11): 965-970.
- [3] 许潇月,沈波,冯继锋. 重组人血管内皮抑制素的作用机制及其在肿瘤治疗中的研究进展[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2018, 38(8): 156-163.
- [4] RE J L, WU H F, WANG W J, et al. C-met as a potential novel prognostic marker in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of esophagus: evidence from a Meta-analysis[J]. *Panminerva Med*, 2017, 59(1): 97-106.
- [5] 柳硕岩,周智锋,郝庆丰,等. 食管癌中 MICA 的表达及其意义[J]. 中国肿瘤临床, 2013, 40(3): 32-36.
- [6] 李晓宁. 三维适形放疗和放疗联合化疗对中晚期食管癌患者预后影响的比较[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(3): 111-115.
- [7] 郝延璋,刘长民,纪洪,等. 局部晚期直肠癌重组人血管内皮抑制素联合新辅助放疗临床观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2017, 24(19): 1383-1386.
- [8] 苏杭,胡冰,季楚舒,等. 重组人血管内皮抑制素联合化疗治疗晚期胃癌近期疗效的 Meta 分析[J]. 肿瘤, 2015, 35(3): 322-332.
- [9] 赖军明,胡爽,林红,等. 重组人血管内皮抑制素联合 TACE 治疗中晚期原发性肝癌近期疗效的荟萃分析[J]. 中华肝胆外科杂志, 2019, 25(5): 358-362.
- [10] GAO H, ZHU J, LI Y, et al. Inhibitory effect of endostatin gene therapy combined with phosphorus-32 colloid on tumour growth in Wistar rats[J]. *Biosci Rep*, 2016, 36(3): 353-359.
- [11] 张曲,徐姣珍,张弛,等. Stattic 抑制 STAT3 和 HIF-1 $\alpha$  途径对食管癌裸鼠移植瘤放射敏感性的影响[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2018, 38(11): 815-818.
- [12] LIU Y, GUO X, XING M, et al. Prognostic value of serum levels of soluble MICA (sMICA) in patients with prostate cancer[J]. *Br J Biomed Sci*, 2018, 75(2): 98-100.
- [14] ZHAO Y, CHEN N, YU Y, et al. Prognostic value of MICA/B in cancers: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2015, 8(56): 96384-96395.
- [15] SUZUKI S, YOKOBORI T, ALTAN B, et al. High stathmin1 expression is associated with poor prognosis and chemoradiation resistance in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(4): 1184-1190.
- [16] 韩改净,颜露,牛芳斐,等. Stathmin 表达与食管鳞癌细胞对紫杉醇敏感性的机制研究[J]. 医学研究生学报, 2016, 29(7): 677-682.
- [21] SEILER M, YOSHIMI A, DARMAN R, et al. H3B-8800, an orally available small-molecule splicing modulator, induces lethality in spliceosome-mutant cancers[J]. *Nat Med*, 2018, 24(4): 497-504.
- [18] YUAN H, ZHOU W, YANG Y, et al. ISG15 promotes esophageal squamous cell carcinoma tumorigenesis via c-MET/Fyn/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 367(1): 47-55.
- [19] 梁晶,贾新风,韩福才. 肺癌患者外周血中 MMP-7 mRNA、sMICA、VEGF 的表达及其与侵袭转移的关系[J]. 肿瘤防治研究, 2016, 43(6): 508-512.
- [20] LI G, DONG T, YANG D, et al. Progranulin promotes lymphangiogenesis through VEGF-C and is an independent risk factor in human esophageal cancers[J]. *Hum Pathol*, 2018, 75(18): 116-124.
- [21] SEGATTO I, ZOMPIT M, VINCIGUERRA G, et al. Stathmin regulates mammary gland morphogenesis and tumorigenesis[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(13 Suppl): 1460-1467.
- [22] 蒋晨雪,顾飞英,许亚萍,等. c-Met 与食管癌放疗敏感性的相关性研究进展[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2017, 37(12): 962-964.

(收稿日期:2020-03-10 修回日期:2020-06-25)

(上接第 2724 页)

- Tim3/galectin-9 alleviates the inflammation of Tao patients via suppressing Akt/NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 491(4): 966-972.
- [16] 刘亚男,余追,姚兰,等. Galectin-9/Tim-3 信号通路在 HBV 感染中对机体固有免疫及适应性免疫调控的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(10): 1590-1595.
- [17] LAJKO A, MEGGYES M, POLGAR B, et al. The immunological effect of Galectin-9/TIM-3 pathway after low dose Mifepristone treatment in mice at 14.5 day of pregnancy[J]. *PLoS One*, 2018, 13(3): e0194870.
- [18] 吴培,刘军,张放. Tim-3 对人 Jurkat T 细胞 NFAT 信号通路的调控[J]. 免疫学杂志, 2019, 35(1): 83-89.
- [19] 赵鑫,唐亚萍,陈琳琳,等. Galectin-9 调控 SHH 信号通路影响结直肠癌 HT29 细胞凋亡[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(3): 459-465.
- [20] 孙亚丽,王瑞,邓丽,等. 2 型糖尿病合并脑梗死患者血清半乳糖凝集素-3 水平变化及其意义[J]. 中国临床研究, 2019, 32(3): 335-339.
- [21] 刘洋,王新有,王秀娟,等. ITP 患者血清中可溶性 Tim3/Galectin9 水平及其临床意义[J]. 免疫学杂志, 2019, 35(9): 799-804.

(收稿日期:2020-01-05 修回日期:2020-06-16)