

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.09.034

晚期结直肠癌患者应用高频热疗辅助 TOMOX 方案治疗前后血清 sICAM-1 及 BAG-1 蛋白水平的变化及临床意义

薛志有, 张 毅, 倪志海[△]

大连大学附属新华医院肛肠科, 辽宁大连 116622

摘 要:目的 探讨晚期结直肠癌患者应用高频热疗辅助 TOMOX 方案治疗前后血清可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)及凋亡调控基因-1(BAG-1)蛋白水平的变化及临床意义。方法 选取 2016 年 5 月至 2017 年 5 月于该院就诊的 85 例晚期结直肠癌患者, 患者入组后均行 TOMOX 方案联合高频热疗, 对比患者治疗前后血清 sICAM-1 及 BAG-1 蛋白水平, 分析治疗前患者血清 sICAM-1 及 BAG-1 蛋白水平与临床病理特征的关系。对患者进行随访, 于治疗后 6 个月统计患者复发、未复发情况, 比较复发、未复发患者血清 sICAM-1 及 BAG-1 蛋白水平。结果 治疗后患者血清 sICAM-1 及 BAG-1 蛋白水平较治疗前明显下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。血清 sICAM-1 及 BAG-1 蛋白水平与结直肠癌患者肿瘤大小、TNM 分期、浸润程度、淋巴结转移等有关($P < 0.05$), 复发患者血清 sICAM-1 及 BAG-1 蛋白水平较未复发患者明显上升, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。患者治疗后中位无进展生存期为 8.3 个月, 中位总生存期为 14.6 个月。结论 高频热疗辅助 TOMOX 方案治疗晚期结直肠癌患者, 可有效降低其血清 sICAM-1 及 BAG-1 蛋白水平, 且血清 sICAM-1 及 BAG-1 蛋白水平对该病的诊断、预后情况预测有一定价值。

关键词: 高频热疗; TOMOX 方案; 可溶性细胞间黏附分子-1; 凋亡调控基因-1 蛋白

中图法分类号: R735.3

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)09-1305-03

对于晚期结直肠癌, 化疗是常用的方案, 但单纯化疗会导致患者免疫系统损伤, 部分患者在化疗过程中易出现耐药性, 导致化疗效果差^[1]。高频热疗是一种通过高频电磁场产生热能作用于病灶组织的治疗方法。肿瘤组织内血管生长异常, 散热能力差, 持续高温会对其产生不可逆的破坏作用, 故高频热疗能起到辅助治疗作用^[2-3]。研究发现, 可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)在肿瘤细胞转移、侵袭过程中起着重要作用, 在结直肠癌患者血清中表达上升, 可能与结直肠癌患者肿瘤转移、发展等过程有关^[4]。凋亡调控基因-1(BAG-1)蛋白是 BAG-1 表达产物, 亦可能与肿瘤发生、发展有一定关联^[5]。本文拟分析晚期结直肠癌患者应用高频热疗辅助 TOMOX 方案治疗前后血清 sICAM-1 及 BAG-1 蛋白水平变化情况, 探讨血清 sICAM-1 及 BAG-1 蛋白水平在结直肠癌患者中的意义, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 5 月至 2017 年 5 月于本院就诊的 85 例晚期结直肠癌患者, 患者入组后均行 TOMOX 方案联合高频热疗, 患者中男 43 例, 女 42 例; 平均年龄(60.53 ± 2.2)岁; 吸烟率为 73.25%, 饮酒率为 75.21%; 均为 TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期患者; 73 例患者出现淋巴结转移, 12 例患者无淋巴结转移。纳入标准: (1)符合美国国家综合癌症网络(NCCN)2017

年颁布的第 5 版结直肠癌的诊断标准^[6]; (2)患者均知情同意, 并签署知情同意书。排除标准: (1)肝肾功能不全患者; (2)血液系统疾病、甲状腺功能疾病、慢性呼吸系统疾病患者; (3)肾上腺皮质疾病患者; (4)不能耐受试验药物者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 患者入组后均行 TOMOX 方案联合高频热疗, 具体方法如下: 静脉滴注雷替曲塞, 3 mg/m², 第 1 天给药, 1 次/3 周, 同时静脉滴注奥沙利铂, 130 mg/m², 第 1 天给药, 1 次/3 周, 连续治疗 6 周。高频热疗系统采用 HG-2000 型体外高频热疗机(珠海市佳和医疗设备公司生产), 采用 1 300~1 400 W 的治疗功率, 13.56 MHz 的治疗频率, 设置温度 42.5 ℃, 将高频热疗系统的电极板置于距离靶病灶 5~7 cm 的皮肤处, 预加热 10 min 后进行 45 min 治疗, 1 次/2 天, 每个化疗周期内共进行 4~6 次高频热疗。

1.2.2 血清 sICAM-1 及 BAG-1 蛋白水平检测 抽取患者静脉血 10 mL, 静置后离心取上清液, 采用美国 Medfenix 公司生产的试剂盒, 使用双抗体夹心法测定血清 sICAM-1 水平, 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清 BAG-1 蛋白水平。检测试剂盒购于美国 R&D 公司, 具体操作按说明书进行。

1.3 观察指标 (1)比较患者治疗前后血清 sICAM-

[△] 通信作者, E-mail: xuezy0506@126.com。

1 及 BAG-1 蛋白水平。(2)比较患者治疗前血清 sI-CAM-1 及 BAG-1 蛋白水平与临床病理特征的关系:根据患者肿瘤大小(本文采用直径进行描述)、TNM 分期、浸润程度、淋巴结转移情况等将患者进行分组,比较各组患者治疗前血清 sICAM-1 及 BAG-1 蛋白水平。(3)记录患者治疗后无进展生存期及总生存期时长;对患者进行为期 3 年的随访,记录患者自化疗开始至疾病进展的无进展生存期,自化疗开始至死亡的总生存期,绘制生存曲线。(4)随访 6 个月后,比较未复发患者(未复发组)与复发患者(复发组)血清 sI-CAM-1 及 BAG-1 蛋白水平。(5)分析影响结直肠癌患者预后的危险因素。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行统计处理及分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 COX 回归分析影响结直肠癌患者预后的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 2 患者治疗前血清 sICAM-1 及 BAG-1 蛋白水平与临床病理特征的关系 ($\bar{x} \pm s$)							
临床特征	<i>n</i>	sICAM-1($\mu\text{g/L}$)			BAG-1(U/mL)		
		水平	<i>F/t</i>	<i>P</i>	水平	<i>F/t</i>	<i>P</i>
TNM 分期							
Ⅲ A~Ⅲ C	56	165.74±4.74	39.228	<0.001	81.64±9.52	16.364	<0.001
Ⅳ A~Ⅳ B	29	215.65±8.47			104.65±5.14		
分化程度							
中/高	48	208.66±7.91	16.750	<0.001	71.65±7.60	39.291	<0.001
低	37	231.15±6.42			124.68±6.81		
肿瘤直径(cm)							
≥5	72	221.48±8.51	15.764	<0.001	141.21±9.52	24.783	<0.001
<5	13	195.25±9.25			105.83±5.41		
淋巴转移							
是	79	245.65±10.15	28.813	<0.001	100.68±8.12	6.693	<0.001
否	6	158.74±6.98			84.21±7.52		
局部浸润情况							
黏膜层	13	164.28±8.15	20.132	<0.001	103.62±6.88	16.741	<0.001
肌层	35	184.62±9.21			116.85±10.54		
浆膜层外	37	240.69±8.08			154.41±4.87		

2.3 长期疗效 患者治疗后中位无进展生存期为 8.3 个月,中位总生存期为 14.6 个月。

2.4 随访期间复发组与未复发组患者血清 sICAM-1 及 BAG-1 蛋白水平比较 随访 6 个月时,85 例患者中共有复发 39 例,其中 10 例死亡,未复发患者 46 例,复发组患者血清 sICAM-1 及 BAG-1 蛋白水平较未复发组患者明显上升,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2 结 果

2.1 患者治疗前后血清 sICAM-1 及 BAG-1 蛋白水平比较 治疗后患者血清 sICAM-1 及 BAG-1 蛋白水平较治疗前明显下降,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 患者治疗前后血清 sICAM-1 及 BAG-1 蛋白水平比较($\bar{x} \pm s$)			
时间	<i>n</i>	sICAM-1($\mu\text{g/L}$)	BAG-1(U/mL)
治疗前	85	261.66±7.48	132.15±5.65
治疗后	85	185.77±6.85	53.69±9.45
<i>t</i>		59.678	73.281
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 患者治疗前血清 sICAM-1 及 BAG-1 蛋白水平与临床病理特征的关系 血清 sICAM-1 及 BAG-1 蛋白水平与结直肠癌患者肿瘤大小、TNM 分期、分化程度、浸润程度、淋巴结转移有关($P < 0.05$)。见表 2。

表 3 复发组与未复发组患者血清 sICAM-1 及 BAG-1 蛋白水平比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	sICAM-1($\mu\text{g/L}$)	BAG-1(U/mL)
复发组	29	246.15±9.03	122.64±7.17
未复发组	46	207.21±8.10	83.41±6.23
<i>t</i>		13.42	18.49
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.5 影响结直肠癌患者预后的多因素 COX 回归分

析 肿瘤浸润深度、淋巴结转移程度、血清 sICAM-1 及 BAG-1 蛋白水平是影响结直肠癌患者预后的危险因素。见表 4。

表 4 影响结直肠癌预后的多因素 COX 回归分析

指标	HR	95%CI	P
肿瘤浸润深度	1.801	1.249~2.596	0.008
淋巴结转移	2.134	1.723~2.644	<0.001
sICAM-1	1.932	1.683~2.272	0.024
BAG-1 蛋白	1.611	1.130~2.297	0.009

注:HR 为风险比。

3 讨 论

高频热疗已被应用于各种晚期癌症患者的辅助治疗。本文探讨了高频热疗辅助 TOMOX 方案的治疗效果,研究发现,联合治疗后患者血清 sICAM-1 及 BAG-1 蛋白水平较治疗前明显下降。这证实了高频热疗联合 TOMOX 方案能够增强治疗效果。高频热疗能够针对性地作用于肿瘤组织,使病灶部位温度上升,可直接破坏肿瘤细胞生长相关酶,抑制肿瘤细胞生长,而对人体正常组织的损伤小。另外,局部温度升高具有扩张血管作用,可提高该处药物浓度,同时对缓解癌性疼痛也有一定积极作用。故高频热疗的效果较好。

结直肠癌发生过程中,多种细胞因子被认为与肿瘤细胞增殖、迁移等过程相关,其血清水平或能直接反映疾病进展情况。血清 sICAM-1 广泛存在于多种细胞的细胞表面蛋白上,其在细胞间识别、黏附及相互运动过程中发挥关键作用,在肿瘤细胞中其能促进肿瘤细胞与其他异源细胞间相互黏附,参与肿瘤转移过程^[7-8]。程建平等^[9]研究证实,胃癌患者血清 sICAM-1 水平明显上调,且晚期胃癌患者血清 sICAM-1 水平较早期胃癌患者明显上升,且血清 sICAM-1 水平与患者 Dukes 分级也具有一定相关性,可认为血清 sICAM-1 水平与胃癌进展程度一致。BAG-1 蛋白是由 BAG-1 转录翻译产生的蛋白质,是一种凋亡相关蛋白,可直接作用于胞内细胞器,抑制肿瘤细胞凋亡过程。既往研究证明,BAG-1 蛋白可作为胃癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤的生物标志物,其水平与肿瘤分期及肿瘤细胞活性均有关联^[10]。

本研究发现,血清 sICAM-1 及 BAG-1 蛋白水平与患者肿瘤大小、TNM 分期、浸润程度、淋巴结转移等有关,随访结果也显示,血清 sICAM-1 及 BAG-1 蛋白水平与复发存在关联。sICAM-1 作为分泌性细胞表面蛋白,其介导正常细胞的黏附功能,在恶性肿瘤中 sICAM-1 高表达或能够激活肿瘤细胞转移的相关病理进程,使肿瘤细胞脱离原发肿瘤组织,进入血液循环或淋巴循环,导致远处转移发生,故其与肿瘤分期、浸润程度、淋巴结转移相关。而 BAG-1 蛋白作为凋亡基因 BAG-1 转录的蛋白产物,在多种肿瘤细胞内均呈强阳性表达,可认为该蛋白能够抑制肿瘤细胞

凋亡,促进肿瘤细胞无限制生长,故其水平与肿瘤分期等相关因素存在密切联系。另外,值得注意的是,不同分化程度肿瘤中这两种细胞因子水平存在差异,这是因为不同分化程度的肿瘤生长速度、转移能力亦有差别,高、中分化肿瘤细胞通常表现为生长速度慢,远处转移能力低,而低分化肿瘤细胞代谢活跃,易远处转移或深层浸润,故其血清 sICAM-1 及 BAG-1 蛋白水平较高。

综上所述,高频热疗辅助 TOMOX 方案治疗结直肠癌患者,可有效降低其血清 sICAM-1 及 BAG-1 蛋白水平,且血清 sICAM-1 及 BAG-1 蛋白水平对该病的诊断、预后情况预测有一定价值。需要注意的是,本研究为单中心研究,研究病例数有限,故血清 sICAM-1 及 BAG-1 蛋白水平与结直肠癌的相关性可能存在一定偏倚,需大样本多中心数据进一步分析,方能得到确切结论。

参考文献

[1] 刘文清. 胞苷脱氨酶基因遗传变异对结直肠癌患者术后辅助卡培他滨为基础化疗方案疗效的影响[J]. 中国肿瘤,2018,27(12):962-967.

[2] 周翡,张海燕,王静珏,等. 伊立替康化疗方案联合高频热疗治疗晚期结直肠癌的临床研究[J]. 安徽医药,2018,22(3):470-473.

[3] 姬忠贺,于洋,刘刚,等. 肿瘤细胞减灭术加腹腔热灌注化疗治疗胃癌腹膜转移的预后列线图构建与验证[J]. 中华普通外科杂志,2019,34(10):833-836.

[4] LUCA C, VALENTINA P, ANTONIO V, et al. Circulating intercellular adhesion molecule 1(sICAM-1) in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) [J]. Clin Exp Rheumatol,2017,104(2):13-14.

[5] 陈小波,郑定容. BAG-1 蛋白、CA242 与 CEA 联合检测对结直肠癌的诊断价值[J]. 中国热带医学,2016,16(3):281-284.

[6] QIU H, ZHOU Z. Updates and interpretation on NCCN clinical practice guidelines for gastric cancer 2017 version 5[J]. Chin J Gastroin Surg,2018,21(2):160-164.

[7] NOMURA S, ISOBE T. Design Study on high-frequency magnets for magnetic hyperthermia applications[J]. IEEE Trans Supercon,2018,28(3):1-7.

[8] 朱艳华,曾凡业,张洪亮,等. 益气健脾汤联合腹腔热灌注化疗用于结直肠癌术后的临床疗效及对患者血清 TK1、COX-2、sICAM-1 水平的影响[J]. 现代生物医学进展,2019,33(10):1907-1911.

[9] 程建平,赵晓琳,黄坤,等. 直肠癌患者血浆纤维蛋白原、D-二聚体及血清可溶性细胞间黏附分子-1 的表达水平及临床意义[J]. 癌症进展,2019,17(15):1800-1802.

[10] WILLI S, TIM H. Comment on 'BAG-1 as a biomarker in early breast cancer prognosis: a systematic review with meta-analyses' [J]. Br J Cancer,2018,118(8):1152-1153.