

痛愈舒颗粒对寒凝血瘀型 EMs 大鼠子宫内膜窗口期胞饮小泡及 LIF 的影响

姜 北 丛慧芳 马遇春 徐乃伟

摘 要 **目的** 观察痛愈舒颗粒对寒凝血瘀型 EMs 大鼠窗口期子宫内膜胞饮小泡与白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)的影响。**方法** 依据实验要求选择健康大鼠,在动情周期制备寒凝血瘀型子宫内膜异位症大鼠模型。随机抽取造模后大鼠 108 只,平均分成 6 组,依次为模型 4 周组、模型 8 周组、给药低剂量组(中低组)、给药中剂量组(中中组)、给药高剂量组(中高组)和给药西药组(西药组)。采用免疫组化和电镜观察痛愈舒颗粒对寒凝血瘀型 EMs 大鼠窗口期子宫内膜胞饮小泡与 LIF 的影响。**结果** EMs 大鼠模型中,模型大鼠窗口期胞饮小泡的表达及 LIF 的表达均明显低于正常大鼠,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗用药后,与模型 8 周组比较,中药组胞饮小泡的成熟例数均增多,中高组表现明显,差异有统计学意义($P < 0.05$),且各中药组成熟胞饮小泡分布所占面积均增多,中高组表现更为密集饱满;与模型组比较,各中药组 LIF 的表达均明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),其中以中药高剂量组疗效最好,差异有统计学意义($P < 0.05$),但西药组在两者表达上升高不明显。**结论** 痛愈舒颗粒治疗性给药可以提高寒凝血瘀型 EMs 模型大鼠窗口期子宫内膜组织中胞饮小泡与 LIF 的表达,提高内异症大鼠内膜容受性,增加模型大鼠受孕率。

关键词 痛愈舒颗粒 子宫内膜异位症 子宫内膜容受性 白血病抑制因子

中图分类号 R3 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.02.027

Effects of the Tongyushu Granule on the Window Pinocytosis and LIF of the Endometrium of Ems Rats. Jiang Bei, Cong Huifang, Ma Yuchun, et al. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Heilongjiang 150040, China

Abstract **Objective** To observe the effect of Tongyushu granule on the EMs and the LIF of the rats with blood stasis due to cold accumulation. **Methods** According to the experimental requirements, the healthy rats were selected to prepare the model of blood stasis due to cold accumulation endometriosis. Randomly selected after modeling, 108 rats were divided into 6 groups, followed by the model 4 weeks group, 8 weeks model group, administration of low dose group, to medium dose group, high dose group of the Chinese medicine and administration of Western medicine group. The effects on the EMs of the endometrium and the LIF in the window period of blood stasis due to cold accumulation were observed by immunohistochemistry and electron microscopy. **Results** The EMs rat model, the expression of LIF in rat model and window period pinocytosis vesicles were significantly lower than those in normal rats ($P < 0.05$), and the difference was statistically significant. After treatment, compared with model group of 8 weeks, the number of mature cases of Chinese medicine group of pinocytotic vesicles were increased, especially in the high dose group ($P < 0.05$), and the difference was statistically significant. Compared with the model group, the expression of the traditional Chinese medicine group LIF increased significantly ($P < 0.05$), and the difference was statistically significant. The high dose of Chinese medicine had the best curative effect ($P < 0.05$), and the difference was obvious, but the western medicine group in the expression rise was not obvious. **Conclusion** The Tongyushu granule can improve the expression of endometrial tissue type of model rats with blood stasis due to cold accumulation EMs window vesicle and LIF, improve the endometrial receptivity of endometriosis in rats, and increase the pregnancy rate in rat model.

Key words Tongyushu granule; Endometriosis; Endometrial receptivity; LIF

子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)是指子宫

内膜组织出现在子宫体以外的部位时,简称内异症,其主要临床表现为渐进性的痛经、月经异常、不孕等^[1]。子宫内膜异位症合并不孕是现在妇科领域面临的一项难题,其发生率近年来逐渐上升,据统计 30%~50% EMs 合并不孕^[2,3]。内异症合并不孕已严重影响女性的生活质量,目前对内异症及其导致不孕的病因和发病机制都不甚明确,多数研究者认为子

基金项目:黑龙江省自然科学基金资助项目面上项目(H2015025)

作者单位:150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学(姜北);150040

哈尔滨,黑龙江中医药大学附属第二医院妇科一病房(丛慧芳);150040 哈尔滨市第一医院产二科(马遇春);300070 天津医科大学附属总医院(徐乃伟)

通讯作者:丛慧芳,博士生导师,电子信箱:276604728@qq.com

宫内膜异位症引起的盆腔粘连、卵巢功能损害、内环境改变等是导致不孕的重要因素^[4]。子宫内膜容受性,是子宫内膜对胚胎的一种接受能力,是子宫内膜处于一种允许囊胚黏附植入并使内膜发生改变从而导致胚胎着床的状态。人和啮齿动物只有在特定时期内,子宫内膜才允许胚胎着床,这一特定时期即“窗口期”。近年来对内异症并不孕患者行 IVF-ET 研究发现时发现,EMs 患者存在胚胎着床障碍,因此如何提高内异症合并不孕患者子宫内膜的容受性,改善患者的着床率,为治疗内异症导致不孕提供了一个重要思路。既往课题组对痛愈舒颗粒治疗内异症的研究已积累了一定基础,本研究着重从痛愈舒颗粒对内异症模型大鼠内膜容受性影响的角度,探索痛愈舒颗粒对内异症合并不孕大鼠子宫内膜容受性的影响及作用机制,以期为临床研究和应用提供参考依据。

材料与方法

1. 材料:(1)实验动物:选择鼠龄 8~10 周(性成熟),体重 200 ± 10 g 的健康雌性 SD 大鼠 150 只,雌鼠未交配过,鼠龄 8~10 周(性成熟),体重 200 ± 10 g 健康雄性 SD 大鼠 75 只,将选取的 SD 大鼠雌、雄分笼饲养于实验所,实验大鼠由黑龙江中医药大学实验动物中心提供,动物生产许可证号:SCXK(黑)2013-004,使用许可证号:SYXK(黑)2013-012。(2)药物的配制:①中药治疗组药物的配制:痛愈舒方药组成及成人用量:山茱萸 15g,白芍 12g,五灵脂 12g,当归 15g,延胡索 20g,山药 20g,小茴香 10g,官桂 10g 等,根据《实验动物学》中大鼠用药剂量换算公式算出本实验的等效剂量公式为:(成人剂量/60)×大鼠体重×6.3,该剂量为中药治疗组中中组的给药量,低剂量组给药量为其 1/2,高剂量组给药量为其 2 倍。中药灌胃时须将上述相应剂量的中药颗粒制剂溶解于 2ml 蒸馏水中;②西药治疗组药物的配制:达那唑用量按 0.072mg/g 比例换算,将计算好的达那唑药沫溶解于 2ml 的蒸馏水中。(3)试剂、设备:试剂:载玻片、盖玻片、石蜡、中性树脂、冻存管、兔抗多克隆抗体、PV6001 抗兔、DAB 显色试剂盒。仪器:石蜡切片机、石蜡烤片机、脱水机、电热恒温水浴箱、微波炉、显微照像系统 3000、电子天平、低温冰箱、电镜 S-3400N、BI-3 离子镀膜仪。

2. 模型的建立:(1)实验分组:按数字表法随机选取雌性 SD 大鼠 18 只作为空白对照组,其余雌性 SD 大鼠 132 只作为模型组。术前 24h 给予模型组皮

下注射苯甲酸雌二醇 0.1ml/kg,使模型组的 132 只大鼠处于同一动情周期,造模方法采用既往实验组的自体子宫移植法结合冰水浸泡法进行寒凝血瘀型 EMS 大鼠造模^[5]。(2)大鼠自体子宫移植法:首先 10% 的水合氯醛(0.3ml/100g)后,固定腹部剪毛置于手术台,碘伏消毒腹部皮肤后,于下腹正中、尿道口上 1cm 纵行切开 2~3cm,找到子宫后,空白对照组用生理盐水冲洗腹壁后缝合,模型组将子宫挑出,剥离子宫与近端 1cm 处和远端距离卵巢 1cm 处结扎,切取一段子宫并分离内膜与肌层(两者难分离的仅去除浆膜层),分离后修建内膜为 $0.5\text{cm} \times 0.5\text{cm}$,贴于腹壁用 5-0 号肠线四角缝合于双侧腹壁,缝合时挑选腹壁血管丰富处,但缝合注意避开较大血管,然后腹腔滴注硫酸庆大霉素,待检查无误后用 0-4 号线逐层缝合腹壁,苦味酸涂抹切口,置于观察箱,清醒后放回饲养笼。术后连续 3 天腹腔注射硫酸庆大霉素(0.1ml/只),清洁饲养。(3)冰水浸泡:造模 1 周以后,用医用防水胶布贴于伤口部位,放置大鼠于冰水中 20min 左右,每天 1 次,连续 2 周(排除术后伤口愈合不佳者)。(4)成模标准:移植组织与种植部位互相融合,随着时间延长有相应的生长现象,呈现出圆形或椭圆形囊泡,内有囊液;镜下病灶组织表现为类似正常子宫内膜的结构^[6];中医病证成模标准:表现出寒邪致病的临床症状;舌下脉络、耳廓脉络有瘀血表现^[7]。

3. 给药方法:采用数字表法随机抽取造模后大鼠 108 只,平均分成 6 组,每组 18 只,依次为模型 4 周组、模型 8 周组、中低组、中中组、中高组和西药组。各给药组于每天上午 9 时分别给予药物灌胃,注意选取与之相对应的种类及浓度的药物,每只 2ml,每天 1 次,连续灌胃 4 周。空白对照组和模型 8 周组于每日上午 9 时给予生理盐水灌胃,每只 2ml,每天 1 次,连续灌胃 4 周。

4. 合笼观察与处死:模型 4 周组于造模 4 周后,按雌性大鼠与雄性大鼠 2:1 合笼,次日清晨检查有无阴栓,有阴栓者为受孕第 1 天,挑出并记录,至第 4 天处死;如未见阴栓者,取阴道分泌物进行涂片,见到精子者亦为受孕第 1 天,挑出记日至第 4 天处死;阴道涂片未见到精子者,放回笼中,隔日按同样方式进行观察记日并处死。其余组别(除西药组外)于灌胃 4 周后,同样按雌性大鼠与雄性大鼠 2:1 合笼,检查阴栓及阴道涂片记日至第 4 天处死,方式同上。西药组灌胃 4 周后,停药 1 周,然后再按雌性大鼠与雄性大

鼠合笼 2:1 合笼,检查阴栓及阴道涂片记日至第 4 天处死,方式同上。清洁饲养,期间如有死亡,用剩余的成膜大鼠补替。

5. 取材与保存:每组随机抽取 6 只,取在位子宫内膜行免疫组化检测,异位内膜组织内膜行病理检测,其余 12 只,取在位内膜样本留作电镜观察。行免疫组化与病理学观察组别的组织,用生理盐水冲洗后分别置入 10% 的甲醛溶液中封闭保存;其余电镜观察组别的内膜样本用眼科剪纵向剖开,内膜面向上固定于 2.5% 戊二醛溶液盒中。

6. 统计学方法:应用 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行统计分析处理,所有数值均用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 χ^2 检验、方差分析进行统计学分析。数据符合正态分布者采用单因素方差分析,其中方差齐者,采用 LSD 法两两比较,方差不齐者,采用 Dunnett' T3 分析;数据不符合正态分布者,采用 Kruskal Wallis 秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 造模情况:实验中选取 132 只大鼠进行造模,因术后伤口愈合不佳,无法冰水浸泡淘汰 5 只,浸泡过程中状态不佳淘汰 6 只(怀疑冰水浸泡受寒导致),术后 4 周剖腹探查,异位病灶均吸收淘汰 5 只,成功 116 只,成功率 87.88%。

2. 治疗性用药后各组大鼠外观及异位病灶形态的变化:中药组大鼠用药 1 周后,精神状态改善,活动量增多,饮食水较前增加,用药 2 周后,改善明显,活泼好动,反应灵敏,饮食水明显增加,大便成形,肢端瘀血改善,其中以中高组表现最为明显。西药组几乎无上述改变。治疗组异位病灶外观与模型 4 周组、模型 8 周组相比均有明显变化,病灶体积缩小,内部囊液减少颜色暗淡,异形血管减少或消失,个别病灶仅见结缔组织样凸起。

3. 治疗性用药后各组大鼠异位内膜组织的病理变化:治疗组病理结果与模型 4 周组、模型 8 周组比较显示明显改变,间质层变薄,内膜上皮细胞排列不连贯,腺体数目减少,腺上皮变薄,呈扁平或矮立方状,部分腺体形态改变,间质细胞变小变少,其中中高组和西药组病理改变最为明显,腺体萎缩呈裂隙状,间质层纤维化明显,血管数目明显减少。

4. 治疗性用药后各组大鼠子宫内膜组织电镜的变化:电镜下可见空白组孕 4 天的子宫内膜大多数为分布着丰富的蘑菇状凸起,均匀一致,形态饱满,表面

光滑,界限明显,且成熟组的胞饮小泡分布所占面积最多,其中 11 例均表现为成熟期的胞饮小泡。与空白组比较,模型组与各治疗组中胞饮小泡分布均明显减少,大小不一,部分饱满,部分可见塌陷,参差不齐,发育不同步,模型 4 周组孕 4 天与模型 8 周组孕 4 天的子宫内膜胞饮小泡表达最少,电镜下仅见稀疏分布的蘑菇状凸起,仅 2 例成熟期的胞饮小泡。模型 8 周组中仅 1 例表现发育成熟的胞饮小泡;各中药治疗组的胞饮小泡成熟例数明显增多,且成熟胞饮小泡分布对比模型组,均呈增多增大趋势,分布密集,蘑菇状外观趋向饱满,其中以中高组表现最为突出;西药组仅见 3 例成熟期胞饮小泡。

7 组独立样本列联表 χ^2 检验,集体比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 28.05, P < 0.05$),各组间成熟胞饮小泡表达情况不全相同。分割比较,将检验水准修正为 $\alpha' = 0.008$,各治疗组与空白组比较,模型 4 周组与空白对照组比较,差异有统计学意义($P = 0.000$),模型 8 周组与空白对照组比较,差异有统计学意义($P = 0.000$),西药组与空白对照组比较,差异有统计学意义($P = 0.001$)。各组与模型 4 周组比较,中药高剂量组与模型 4 周组,差异有统计学意义($P = 0.004$)。各组与模型 8 周组比较,中药高剂量组与模型 8 周组比较,差异有统计学意义($P = 0.001$,表 1)。

表 1 各组成熟例数情况(n)

组别	n	不成熟例数	成熟例数	成熟百分率(%)
空白对照组	12	1	11	91.67
模型 4 周组	12	10	2	16.67
模型 8 周组	12	11	1	8.33
痛愈舒低剂量组	12	6	6	50.00
痛愈舒中剂量组	12	5	7	58.33
痛愈舒高剂量组	12	3	9	75.00
西药组	12	9	3	25.00

5. 治疗性用药后各组大鼠在位内膜组织中 LIF 的变化:免疫组化结果显示,空白对照组子宫内膜 LIF 蛋白呈阳性表达,细胞核和细胞质中均可见棕黄色,但以细胞核为主,腺体及间质均有 LIF 蛋白阳性表达,腺体染色大于间质;各模型组与正常组比较,模型 4 周组、模型 8 周组腺上皮及间质细胞中 LIF 蛋白表达均明显降低;与模型组比较,各治疗组腺上皮与间质细胞中 LIF 蛋白表达均升高(表 2)。

表 2 治疗性用药后各组大鼠 LIF 的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LIF
空白对照组	6	15921.99 ± 420.81
模型 4 周组	6	12339.81 ± 439.42 *
模型 8 周组	6	12334.49 ± 434.81 *
痛愈舒低剂量组	6	13566.87 ± 370.56 * [△]
痛愈舒中剂量组	6	14043.50 ± 313.25 * ^{△▲}
痛愈舒高剂量组	6	14497.91 ± 349.74 * ^{△▲}
西药组	6	13224.01 ± 363.38 *

与空白组比较, * $P < 0.05$; 与模型 4 周组比较, * $P < 0.05$; 与模型 8 周组比较, [△] $P < 0.05$; 与西药组比较, [▲] $P < 0.05$

讨 论

1. 痛愈舒颗粒组方思路与功效:笔者根据多年临床观察总结内异症中医的病因病机为“伏寒伤肾,致瘀损络”,该病机既是导致内异症种种不适的根源,也很好的诠释了内异症导致不孕的机制。伏寒是导致内异症的始发因素,先后天之寒积累潜藏导致内异症的发生,而伏寒本身导致的胞宫虚冷,损伤肾阳,凝滞胞脉,又不利于受孕。肾虚既是邪气能够潜藏的原因,也是邪气潜藏导致的损伤,邪气潜藏日久伤肾,导致肾气、肾阴、肾阳、肾精逐渐都受到损伤,进而天癸、月事、冲任血海出现异常,既为内异症的发病之本,又影响着受孕。伏寒、肾虚均可致瘀,瘀血作为病理产物既是内异症疼痛等表现的源头,又是难以成孕的原因。故创制了以温经散寒、祛瘀止痛为主要功效的痛愈舒颗粒,该方剂对寒凝血瘀型内异症有很好的疗效,同时对该症型的内异症合并不孕亦有很好的疗效。痛愈舒颗粒方药组成为山茱萸 15g、延胡索 20g、五灵脂 12g、山药 10g、当归 15g、白芍 12g、官桂 10g、小茴香 10g。方中山茱萸填补精髓,山药补脾养胃,补肾涩精,两者合用脾肾双补;当归补血活血,调经止痛,白芍补血养血、柔肝止痛,以上四药合用扶正祛邪。小茴香温补胞宫,与肉桂等药合用,温补下焦,可除寒湿之邪。延胡索能行血中气滞,气中血滞,使瘀祛气顺;以五灵脂合补养肝血之当归、白芍等药,有补有泻,调理冲任气血,利于肝经新血生成和胞宫瘀血祛除。

本方是由仲景《伤寒论》中的当归四逆汤及王清任《医林改错》的少腹逐瘀汤加减化裁而成,当归四逆汤温阳与散寒同施,养血与通脉共用,温而不燥,补而不滞,少腹逐瘀汤散寒与理气相伍,活血与养血并行,既解气分瘀结,又解血分瘀滞,全方共奏温经散寒、化瘀止痛之功。现代药理研究山茱萸能抑制血小板聚集,抗血栓形成,降低肉芽组织的增生;小茴香可

以提高血清溶血素形成,从而起到抗炎、抑制疼痛的作用;白芍中的白芍总苷具有止痛、抗炎的作用;当归、五灵脂、肉桂也可以抑制血小板的聚集,对抗血液凝固,且当归多糖可以增加造血干细胞增殖分化、改善造血微环境,五灵脂可以改善微循环,增强机体免疫,肉桂中的肉桂酸钠具有镇痛作用。

2. 痛愈舒颗粒有助于窗口期子宫内膜中胞饮小泡的表达:胞饮小泡是围着床期子宫内膜上皮细胞表面形成的特异性膜状突起,由于它与胞吞胞饮作用有关,因此名为胞饮小泡。胞饮小泡作为子宫内膜容受性的形态学标志已被广泛认同,其出现的时间及多少影响着子宫内膜容受性^[8]。人和动物试验模型中均指出其数量与着床呈正相关,正常生育期女性子宫内膜胞饮小泡的密度大于 50%,其密度越低,越不利于着床,且体外研究显示囊胚的黏附与植入均出现在泡饮小泡所在区域。目前认为胞饮小泡与定位、黏附、着床紧密相关,胞饮小泡有利于胞宫内液体的吸收,使胞宫内空间减少,囊胚更易接近内膜,且胞饮小泡的形成使子宫内膜上皮细胞松动,故利于囊胚的黏附与植入。本实验中胞饮小泡在模型大鼠窗口期子宫内膜中的表达明显低于正常大鼠,完全成熟的胞饮小泡例数少,成熟的胞饮小泡分布稀疏,发育不同步,形态欠饱满,这提示了内异症窗口期子宫内膜胞饮小泡的表达低,不利于胚胎的种植;与模型组比较发现,各治疗组大鼠窗口期子宫内膜胞饮小泡的表达呈上升趋势,其中中药高剂量组成熟胞饮小泡例数差异有统计学意义,说明药物能有效提升窗口期子宫内膜中胞饮小泡的表达,起到提升内异症受孕的目的。

3. 痛愈舒颗粒有助于改善子宫内膜中 LIF 的表达:LIF 是一种具有广泛生物学多功能的分泌型糖蛋白,目前被认为是反映子宫内膜容受性的标志性细胞因子。人子宫内膜研究表明,不明原因不孕女性的子宫内膜 LIF 分泌明显少于正常女性。王琳等^[9]研究发现内异症并不孕的患者月经周期的第 19~24 日子宫内膜 LIF 基因的表达显著低于有生育女性,表明内异症患者黄体中期子宫内膜 LIF 表达下降可能是其不孕的重要原因。在分泌中晚期 LIF 在内膜大量表达与伴随的胚泡受体的表达,内膜上的 LIF 与胚囊表面的 LIF 受体结合使胚胎更易与子宫内膜结合,进而引发子宫内膜间质细胞的蜕膜反应,激活水解酶,使内膜疏松,胚囊易于植入。LIF 通过活化 STAT3 和 ERK1/2 级联信号通路刺激滋养细胞的增殖,活化 STAT1 和 STAT3 增加滋养细胞的侵袭,同时通过一

系列纤连蛋白的年付增强绒毛外滋养细胞的侵袭力。且 LIF 可以导致癌胚纤维结合素的增加,HCG 的减少,抑制合体细胞滋养层的分化,调节胚泡与子宫内膜同步分化,启动着床。

本实验中 LIF 在模型大鼠窗口期子宫内膜中的表达同正常对照组比较,染色面积小,积分光密度值较低,差异有统计学意义,提示了内异症大鼠窗口期子宫内膜中 LIF 的表达低于正常大鼠,子宫内膜容受性低,对胚胎的接受能力差,从而促使内异症并发不孕。在与模型组比较使发现,各治疗组窗口期子宫内膜免疫组化染色明显加深,染色面积增大,积分高密度值明显升高,差异有统计学意义,虽未恢复至正常水平,但明显低于模型组,其中中高组升高最为显著,说明药物可有效改善子宫内膜中 LIF 的表达,从而提高子宫内膜容受性,提高受孕率。

参考文献

- 1 乐杰. 妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2012:325
- 2 郭昕,陈廷玉,卢北燕. 子宫内膜异位症不孕患者血清中 IL-17、IL-6 及 TNF- α 检测的意义[J]. 中国医药指南,2011,16:73 -

74

- 3 Selcuk I,Bozdog G. Recurrence of endometriosis; risk factors, mechanisms and biomarkers;review of the literature[J]. J Turk Ger Gynecol Assoc,2013,14(2):98 - 103
- 4 陈爱兰,白洁,陈晶晶. 子宫内膜异位症相关不孕症患者子宫内膜容受性及中药治疗的疗效评价[J]. 中国中医药信息杂志,2014,6:11 - 13
- 5 孙博,马遇春,张天婵,等. 病证结合制备寒凝血瘀型子宫内膜异位症大鼠模型[J]. 中医药导报,2016,22(18):17 - 22
- 6 张薇,邹移海. 大鼠深部浸润型 EMs 模型的建立和比较[J]. 热带医学杂志,2010,10(9):1043
- 7 杨佳敏,沈小雨,张玲,等. 寒凝血瘀证动物模型制备方法的评价与选择[J]. 中医学报,2014,29(1):53 - 54
- 8 Cortinez A,De Carvalho I,Vantman D,*et al.* Hormonal profile and endometrial morphology in letrozole - controlled - ovarian hyperstimulation in ovulatory infertile patients[J]. Fertil Steril, 2005, 83: 110 - 115
- 9 王琳,史常旭,常青,梁志清. 白血病抑制因子在子宫内膜异位症并发不孕患者黄体中期子宫内膜中的表达[J]. 生殖与避孕,2002,6:355 - 357

(收稿日期:2017-04-24)

(修回日期:2017-05-10)

立体定向放疗治疗非小细胞肺癌的免疫与肿瘤标志物变化及近期疗效影响因素

王海霞 单国用 刘兴安 侯继院 龚 哲

摘 要 **目的** 探讨立体定向放疗治疗非小细胞肺癌的免疫与肿瘤标志物变化及近期疗效影响因素。**方法** 回顾性分析 130 例非小细胞肺癌患者的临床资料,根据患者治疗方案分为 IMRT 组(采取逆向调强放疗, $n=70$)与 3D-CRT 组(采取三维适形放疗, $n=60$)。比较两组总有效率与治疗前后的血清 CA125、CA153、CA199、CEA 水平、T 细胞亚群,采用多因素 Logistic 回归分析立体定向放疗治疗非小细胞肺癌的近期疗效影响因素。**结果** IMRT 组总有效率为 72.86%,高于 3D-CRT 组 55.00% ($P<0.05$)。两组治疗后的血清 CA125、CA153、CA199、CEA 水平较治疗前均降低 ($P<0.05$),同时 IMRT 组治疗后的血清 CA125、CA153、CA199、CEA 水平低于 3D-CRT 组 ($P<0.05$)。两组治疗后的 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均较治疗前下降、CD8⁺ 较治疗前升高 (P 均 <0.05),IMRT 组治疗后的 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 高于 3D-CRT 组、CD8⁺ 低于 3D-CRT 组 (P 均 <0.05)。多因素 Logistic 回归分析结果显示年龄 >65 岁、CA125 阳性、CA153 阳性、CA199 阳性、CEA 阳性等为近期疗效不佳的独立危险因素 ($P<0.05$)。**结论** 立体定向放疗治疗非小细胞肺癌可取得良好效果,其中年龄 >65 岁、CA125、CA153、CA199、CEA 阳性为近期疗效的不利影响。

关键词 立体定向放疗 非小细胞肺癌 近期疗效 肿瘤标志物

中图分类号 R730.55

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.02.028

Changes of Immune and Tumor Markers in Patients with Non-small Cell Lung Cancer by Stereotactic Radiotherapy and Its Recent Influ-

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(201602078)

作者单位:450003 郑州人民医院放疗科

通讯作者:王海霞,电子信箱:wanghaixia19821@163.com