

【文章编号】1006-6233(2019)09-1474-03

放射治疗对肺癌患者 TNF- α 及 INF- γ 的影响

白璐, 刘承一, 张晶晶, 高东奇, 李文鑫, 孙宝信

(承德医学院附属医院肿瘤科, 河北 承德 067000)

【摘要】目的:探讨接受放射治疗的肺癌患者放疗前及不同放射剂量时外周血中 TNF- α 及 INF- γ 的变化。**方法:**对该科收治的 30 例肺癌放疗患者在放射治疗前、放射治疗 2 周、4 周、6 周分别通过 ELISA 检测外周血中 IFN- γ 、TNF- α 的含量。**结果:**IFN- γ 的浓度于放疗 2000cGy、4000cGy、6000cGy 时逐渐升高, $F=961.32, P<0.001$; TNF- α 于放疗 2000cGy、4000cGy、6000cGy 时逐渐下降, F 值为 734.85, P 值 $P<0.001$ 。**结论:**放疗可提高肺癌患者血清中 IFN- γ 的水平, 降低 TNF- α 的水平。

【关键词】 肺癌; 放疗; 肿瘤坏死因子- α ; 干扰素- γ

【文献标识码】 A **【doi】**10.3969/j.issn.1006-6233.2019.09.017

The Effect of radiotherapy on IFN- γ and TNF- α of Lung Cancer Patients

BAI Lu, LIU Chengyi, ZHANG Jingjing, et al

(The Affiliated hospital of Chengde Medical College, Chengde Hebei 067000, China)

【Abstract】 Objective: Discuss the dynamic changes of TNF- α and INF- γ in peripheral blood of patients with lung cancer before and after different dose radiotherapy. **Methods:** To detect the content of IFN- γ , TNF- α in Peripheral blood of 30 lung cancer radiotherapy patients by ELISA before radiotherapy 1 weeks after radiotherapy, 2 weeks, 4 weeks and 6 weeks. **Results:** The concentration of IFN- γ increased gradually at 2000cGy, 4000cGy and 6000cGy by radiotherapy. $F=961.32, P<0.001$. The concentration of TNF- α decreased gradually at 2000cGy, 4000cGy and 6000cGy by radiotherapy. The F values were 734.85, respectively, and P values were $P<0.001$. **Conclusion:** Radiotherapy can enhance the level of IFN- γ with lung cancer patients, and reduce the level of TNF- α .

【Key words】 Lung cancer; Radiotherapy; Tumor necrosis factor- α ; Interferon- γ

肺癌是我国常见的恶性肿瘤,其发病率以及病死率均位居各种恶性肿瘤的首位,且其恶性程度高,进展迅速,大多数患者发现时已属中晚期,目前肺癌的发病机制尚不明确,大量研究证明机体的免疫状态与肺癌的发生发展密切相关,近年研究发现部分细胞因子与抗肿瘤免疫有重要关系,这些细胞因子及受体的失调直接影响肿瘤的发生、发展及预后^[1,2]。那么放射治疗作为肺癌的主要治疗手段是否可影响机体细胞因子的数量,从而调整机体抗肿瘤的免疫状态,该研究入组 30 例肺癌患者,并给予放射治疗,并记录放射治疗前后肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 及干扰素- γ (interferon- γ , INF- γ) 的变化。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选取 2017 年 1 月至 2018 年 6 月期间承德医学院附属医院肿瘤科收治的经组织病理学及影像学检查明确为不可手术切除的非小细胞肺癌患者

30 例。入组标准:①经组织细胞学或组织病理学确诊的非小细胞肺癌患者,年龄低于 70 岁;②放疗总剂量 6000cGy/200cGy/30f,预计生存期大于 3 个月;③均为首次行胸部放疗患者,未行同期化疗及免疫治疗;④卡氏评分大于 70 分;⑤心脏、肝脏、肾脏功能正常;⑥ WBC: $4.0 \times 10^9 \sim 10.0 \times 10^9/L$, PLT: $100 \times 10^9/L \sim 400 \times 10^9/L$, HGB: $90g/L \sim 120g/L$ 。排除标准:①无组织学及病理学证据的患者;②需同步放疗化疗或放疗过程中需采用免疫治疗的患者;③既往有胸部放疗史的患者。

1.2 方法

1.2.1 治疗情况:放疗前基本评估:①病灶活体组织学检查病理结果;②血清学检查:包括血常规、血生化检查;③影像学检查:心电图、胸腹部 CT。

1.2.2 放射治疗:所有患者首先进行放疗前模拟定位,患者取仰卧位,头垫 B 枕,双手交叉抱肘置于额前

【基金项目】承德市科技计划支撑项目,项目编号:201701A036

【通讯作者】孙宝信

(左手在上右手在下),采用胸腹平架热塑体膜固定,采用CT模拟定位扫描,层厚0.5cm,扫描范围:下颌至肝下缘,定位CT图像传输至Monaco计划系统,在Monaco计划系统勾画可见肿瘤(GTV)、临床靶区(CTV)及计划靶区(PTV)。同时勾画双肺、心脏、脊髓等危及器官,勾画结束由物理师制定放疗计划。应用医科达直线加速器synergy进行调强放疗(IMRT),周一至周五每日一次进行放疗治疗,每次200cGy,每周放疗剂量1000cGy,放疗2周即放疗2000cGy,放疗4周即放疗4000cGy,放疗6周即放疗6000cGy。放疗总剂量为6000cGy。

1.2.3 收集静脉血及试验方法:所有试验患者分别于放疗前1周、放疗2000cGy、4000cGy、6000cGy空腹留取静脉血5mL,2h内离心,转速3750r/min,离心10min,半径12cm,收集上清液于冷冻管中,保存于-80℃冰箱。主要检测指标:检测干扰素- γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)动态变化。检测方法:ELISA检测IFN- γ 、TNF- α ,检测试剂盒采用北京康泰合元生物技术有限公司。

1.3 统计学方法:使用SPSS19.0统计软件,计量资料采用均数 \pm 标准差表示,放疗不同剂量点所测免疫指标的变化情况采用重复测量设计的方差分析进行统

计, $P \leq 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般信息:本实验入组的30例患者均为不可切除的局部晚期肺癌,其一般情况统计见表1。

表1 30例患者基本情况(n=30)

项目	例数	百分比(%)	
性别	男性	16	53.3
	女性	14	46.7
年龄(岁)	< 60	14	46.7
	≥ 60	16	53.3
病理类型	非小细胞肺癌	13	43.3
	小细胞肺癌	17	56.7

2.2 放疗前后入组患者血清中IFN- γ 、TNF- α 含量的变化:IFN- γ 的含量于放疗2000cGy、4000cGy、6000cGy时逐渐升高, $F=961.32, P<0.001$ (见表1和图1);TNF- α 的含量于放疗2000cGy、4000cGy、6000cGy逐渐下降, F 值分别为734.85, P 值 $P<0.001$ (见表2和图2)。

表2 放疗前与放疗后不同时段IFN- γ 、TNF- α 含量的变化($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

指标	放疗前1周	2000cGy	4000cGy	6000cGy	F	P
IFN- γ	1.30 \pm 0.17 *	3.06 \pm 0.43	4.21 \pm 0.33	5.32 \pm 0.23	961.32	<0.001
TNF- α	9.80 \pm 0.60 *	8.11 \pm 0.39	6.35 \pm 0.42	4.50 \pm 0.38	34.857	<0.001

注: * 与放疗2000cGy、4000cGy、6000cGy对比, $P<0.05$

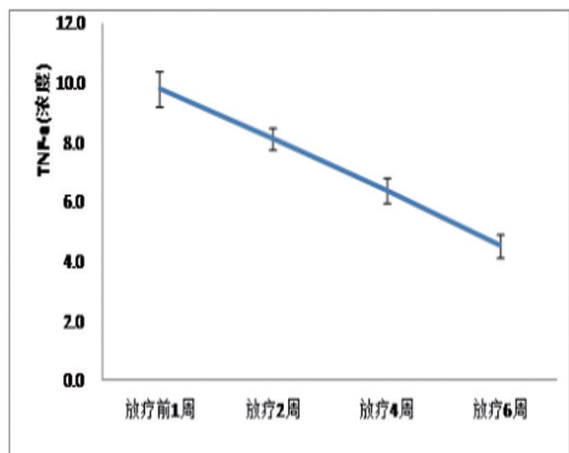


图1 TNF- α 浓度的变化

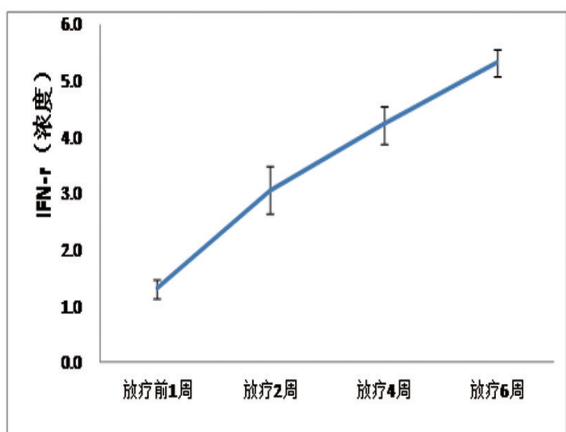


图2 IFN- γ 浓度的变化

3 讨论

肿瘤的发生要经过机体复杂的免疫反应过程,与机体的免疫状态关系密切,肿瘤的发生及发展过程需多种细胞因子参与,这些细胞因子可调节机体的免疫反应,甚至有些细胞因子直接影响着肿瘤的生长及侵袭^[1-3]。TNF- α 和INF- γ 就是其中的免疫因子。

TNF- α 是由多种细胞产生的一种具有多种效应的细胞因子,主要由单核-巨噬细胞分泌,可引起肿瘤细胞坏死并参与肿瘤细胞的凋亡,且与癌细胞的浸润和转移相关^[4-7]。INF- γ 主要由Th1细胞分泌,参与细胞的免疫反应^[8]。INF- γ 与TNF- α 均具有细胞毒作用,两者具有协同作用,增强肿瘤细胞凋亡。

既往研究所示低剂量放射治疗照射大鼠肝细胞癌模型后,结果显示肝癌细胞转移率下降,研究分析进一步显示,肿瘤浸润淋巴细胞数增高是随着脾脏CD8+T细胞比例的增加而增加的,且伴有早期速发型细胞因子INF- γ 和TNF- α 表达水平的增加,但抑制因子TGF- β 的表达水平是随之下落的。部分研究发现大分割治疗后机体免疫因子在放疗后可产生远隔效应^[8,9]。而该研究主要通过常规分割剂量,结果提示放疗剂量增加的同时,非小细胞肺癌患者静脉血中INF-r表达水平会随之持续升高,而TNF- α 表达水平会随之持续降低,而既往Lugade等^[11]研究结论提示放疗会促进TNF- α 的表达,与本结果相矛盾,探究原因可能为Lugade等的研究是以荷瘤小鼠为研究对象,而该研究的对象为人群,更为直接的检测了肿瘤患者血液中的细胞因子水平变化趋势,因此本次实验结果与既往研究结果不同。另一个原因可能为以往大量研究为大分割体外照射,照射的分次剂量为600cGy、800cGy或1000cGy,给与上述方案放疗后得出静脉血中TNF- α 表达水平和INF- γ 表达水平升高,且呈剂量依赖性关系。而该本研究入组患者为非小细胞肺癌患者,且给予常规剂量放疗,分次剂量均为200cGy,总的放疗剂量均为6000cGy,与以往放疗方案不同,因此研究结果会与既往研究结果不同。但也有部分学者认为免疫功能在放射治疗的同时是被抑制的,Flick、Perez和Huang等研究表明放疗使TNF- α 和INF- γ 表达水平增高,TNF-a表达水平增高会促进调节性T细胞活化,而抑制NK细胞的活化,进而促进肿瘤细胞生长;而INF-r表达水平的增高可以激活免疫系统,促进肿瘤细胞的凋亡。该研究结果表明在线性图中,TNF- α 的表达水平随着放射治疗剂量增加而持续下降,经方差分析($P < 0.05$)有统计学意义,从而证明常规分割方式放疗可抑制肺癌患者外周血中细胞因子TNF- α 的表达,进而抑制肿瘤细胞生长。另一方面随着放射治疗剂量的增加INF- γ 的表达水平持续升高,从而说明常

规分割方式放疗可促进INF- γ 的表达,进而抑制肿瘤细胞的增值。因TNF- α 为早期速发型炎症因子,因此在肿瘤形成初期即被消耗而发挥其抗肿瘤作用,而放疗可影响机体的免疫调节功能,可加速TNF- α 的抗肿瘤消耗,因此该研究结果最终得出TNF- α 在放疗过程中持续下降。综上所述,放疗在杀死肿瘤细胞的过程中,可激活机体的细胞免疫功能,机体的免疫调节机制被启动,从而使多种细胞因子共同参与抗肿瘤的过程,但这个过程还十分复杂,还需我们以后更深入研究机体的免疫状态,寻找抗肿瘤治疗的最佳时机及方式。

【参考文献】

- [1] Jain A, Zhang Q, Toh HC. Awakening immunity against cancer: A 2017 primer for clinicians [J]. Clin Cancer, 2017, 36(1): 67.
- [2] Jiang W, Chan CK, Weissman IL, et al. Immune priming of the tumor microenvironment by radiation [J]. Trends Cancer, 2016, 2(11): 638~645.
- [3] 张本炎,金晓龙.白细胞介素在胃癌发生和发展中的作用[J].上海交通大学学报(医学版),2009,29(11):1387~1388.
- [4] Hua YN, Xue J, Sun F, et al. Aspirin inhibits MMP-2 and MMP-9 expressions and activities through upregulation of PPAR alpha/gamma and TIMP gene expressions in ox-LDL-stimulated macrophages derived from human monocytes [J]. Pharmacology, 2009, 83(1): 18~25.
- [5] 刘彩云,史建红,周金飒,等.肿瘤坏死因子 α 调节乳腺癌SK-BR-3细胞中KLF4表达及其机制研究[J].肿瘤防治研究,2015,42(2):117~120.
- [6] 夏金晶,李晓敏,殷咏梅.TNF- α 调控乳腺癌细胞中CD44的表达及其机制的探讨[J].临床肿瘤学杂志,2009,14(7):593~597.
- [7] 向春艳,何小燕,李逐波,等.TNF- α 在癌症中的作用研究进展[J].生命科学,2012,24(3):250~254.
- [8] Wu TN, Lin KH, Chang YJ, et al. Avidity of CD1d-ligand-receptor ternary complex contributes to T-helper 1 (Th1). Polarization and anticancer efficacy [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(42): 17275~17280.
- [9] Herrera FG, Bourhis J, Coukos G. Radiotherapy combination opportunities leveraging immunity for the next oncology practice [J]. CA Cancer Clin, 2017, 67(1): 65~85.
- [10] Muroyama Y, Nirschl TR, Kochel CM, et al. Stereotactic radiotherapy increase functionally suppressive regulatory T cells in the tumor microenvironment [J]. Cancer Immunol Res, 2017, 5(11): 992~1004.
- [11] Lugade A, Sorensen E. W, Gerber S. A, et al. Radiation-induced INF- γ production within tumor microenvironment influences antitumor immunity [J]. Immunol, 2008, 180(5): 3132~3139.