

tween the levels of serum KL-6, TGF- β 1 and ICAM-1 and the disease severity and prognosis of patients with lung cancer complicated with radiation pneumonitis was analyzed. ROC curve analysis was used to analyze the predictive efficiency of serum KL-6, TGF- β 1 and ICAM-1 levels for the prognosis of patients with lung cancer and radiation pneumonitis. **Results** The levels of serum KL-6, TGF- β 1 and ICAM-1 of patients in the severe group were higher than those in the moderate group and the mild group ($P<0.05$), and the above levels in the moderate group were higher than those in the mild group ($P<0.05$). Serum KL-6, TGF- β 1 and ICAM-1 levels in the pulmonary fibrosis subgroup were higher compared with those in the recovery subgroup ($P<0.05$). Serum levels of KL-6, TGF- β 1 and ICAM-1 were positively correlated with disease severity of lung cancer with radiation pneumonitis ($P<0.05$), and were negatively correlated with the prognosis of the patients ($P<0.05$). The AUCs of serum KL-6, TGF- β 1, ICAM-1 and combined detection were significantly greater than the reference line ($P<0.05$). The cut-off values were 1.80 U/L, 277.24 pg/mL and 779.74 ng/mL respectively. **Conclusions** Serum KL-6, TGF- β 1, and ICAM-1 levels have a certain correlation with the severity and prognosis of patients with lung cancer combined with radiation pneumonitis. The higher the levels of serum KL-6, TGF- β 1 and ICAM-1, the more severe the patient's condition. Clinically, detection of serum KL-6, TGF- β 1 and ICAM-1 can be used for early diagnosis of radiation pneumonitis. They can also provide a favorable reference for its treatment.

【Key words】 Krebs von den Lungen-6; Transforming growth factor- β 1; Intercellular adhesion molecule-1; Lung cancer; Radiation pneumonia; Disease severity; Prognosis

肺癌作为现阶段常见且恶性程度高的肿瘤之一,除早期手术治疗外^[1],多选择放射治疗。在放疗期间,肺组织往往受到一定剂量的照射,放射性肺炎作为常见的严重并发症和剂量限制因素,是导致肺癌放疗中断乃至失败的主要原因^[2]。由于放射性肺炎患者多为干咳、低热及胸闷等症,临床表现不明显,而随着病情的不断加重,逐步发展为胸痛、高热、气促、咳痰等症,临床仍无法准确识别,且放射性肺炎还会使其他疾病的临床症状加重,增加呼吸衰竭、肺动脉高压风险^[3]。因此,早诊断、早治疗对肺癌合并放射性肺炎患者具有重要意义。涎液化糖链抗原(KL-6)是血液中存在的一种肿瘤标志物,主要在肺泡细胞、支气管上皮细胞、支气管腺浆液细胞中有极少量表达^[4]。转化生长因子- β 1(TGF- β 1)则是具有多种细胞学功能的多肽因子,能参与调控多种细胞生长、增殖、分化和凋亡^[5]。而细胞间粘附分子-1(ICAM-1)是一种跨膜糖蛋白,通常表达于内皮细胞和免疫细胞,对白细胞迁移和活化具有关键作用^[6],但目前以上因子与放射性肺炎的相关性还暂未查明。本研究分析血清 KL-6、TGF- β 1、ICAM-1 水平与肺癌合并放射性肺炎患者病情程度及预后的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2020 年 10 月至 2023 年 10 月我院收治的 205 例肺癌合并放射性肺炎患者,纳入标准:肺癌患者;放疗期间发生放射性肺炎^[7];年龄在 18 岁以上;患者临床资料完整,放疗前后均接受血清 KL-6、TGF- β 1、ICAM-1 水平检测。排除标准:合并其他恶性肿瘤患者;肝肾功能异常性疾病者;其他感染性疾病者;死亡患者;合并化疗患者;有放疗治疗史者。其中男 131 例,女 74 例,年龄(50.37 $\pm$ 15.

86)岁;小细胞肺癌 66 例,非小细胞肺癌 139 例;中央型肺癌 152 例,周围型肺癌 53 例。放疗前血清 KL-6 水平(0.41 $\pm$ 0.12)U/L,血清 TGF- β 1 水平(39.51 $\pm$ 10.67)pg/ml、血清 ICAM-1 水平(206.84 $\pm$ 63.59)ng/ml。

1.2 方法 患者确诊为放射性肺炎后,先确定患者病情,结合患者实际情况选择是否停止放射治疗。使用 EDTA 抗凝管采集患者空腹静脉血 5 ml,4℃低温离心 10 min,取上清液,采用酶联免疫吸附测定中的双抗夹心法测定血清 KL-6、TGF- β 1、ICAM-1 水平,操作步骤严格按照说明书进行。同时根据患者病情选择糖皮质激素类药物、抗生素或支气管扩张剂等相应治疗手段,连续治疗至少 1~2 个月后,确定患者预后,观察患者是否恢复或病情无法控制、出现肺部纤维化,同时再次测定患者血清 KL-6、TGF- β 1、ICAM-1 水平。

1.3 观察指标 ①RTOG 急性放射损伤分级标准^[8]:1 级:轻度干咳或劳累时呼吸困难;2 级:持续咳嗽需麻醉性止咳药、稍活动即呼吸困难,但休息时无呼吸困难;3 级:重度咳嗽,对麻醉性止咳药无效,或休息时呼吸困难、出现急性肺炎的临床表现或放射影像学改变,间断吸氧或激素治疗;4 级:严重呼吸困难,需持续吸氧。根据患者病情程度分为重度组(4 级, $n=41$)、中度组(3 级, $n=76$)及轻度组(1、2 级, $n=88$),比较三组血清 KL-6、TGF- β 1、ICAM-1 水平,再结合重度组预后情况将其分为恢复组(炎症恢复患者, $n=15$)和肺纤维化组(病情无法控制、出现肺部纤维化患者, $n=26$)两亚组,比较两亚组血清 KL-6、TGF- β 1、ICAM-1 水平。②分析血清 KL-6、TGF- β 1、ICAM-1 水平与肺癌合并放射性肺炎患者病情程度及预后的相关性。③分析血清 KL-6、TGF- β 1、ICAM-1 水平对肺癌合并放射性肺炎患者预后的预测效能。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件进行统计

学分析。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以均数±标准差表示,两组间比较采用*t*检验,多组间比较采用单因素方差分析;预测效能分析采用 ROC 曲线。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组一般临床资料比较 三组性别、年龄、肺癌类型、部位比较差异无统计学意义($P>0.05$)。重度组照射体积、确诊时放疗剂量、全肺受量均高于中度组、轻度组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 三组一般临床资料比较

项目	重度组(<i>n</i> =41)	中度组(<i>n</i> =76)	轻度组(<i>n</i> =88)	统计量	<i>P</i>
性别[<i>n</i> (%)] 男	28(68.29)	46(60.53)	57(64.77)	$\chi^2=0.747$	0.688
女	13(31.71)	30(39.47)	31(35.23)		
年龄(岁)	51.66±8.43	50.87±9.01	49.33±9.48	$F=1.100$	0.335
肺癌类型[<i>n</i> (%)] 小细胞肺癌	16(39.02)	21(27.63)	29(32.95)	$\chi^2=1.624$	0.443
非小细胞肺癌	25(60.98)	55(72.37)	59(67.05)		
部位[<i>n</i> (%)] 中央型肺癌	32(78.08)	58(76.31)	62(70.45)	$\chi^2=1.138$	0.566
周围型肺癌	9(21.95)	18(23.68)	26(29.54)		
确诊时放疗剂量(Gy)	25.12±7.29	22.43±4.61	19.88±5.03	$F=13.739$	<0.001
照射体积/全肺体积(%)	22.17±3.16	19.62±4.29	17.51±5.66	$F=13.851$	<0.001
确诊时全肺受量(Gy)	33.81±7.69	28.04±6.72	25.58±5.47	$F=22.914$	<0.001

2.2 三组确诊时血清 KL-6、TGF-β1、ICAM-1 水平比较 重度组血清 KL-6、TGF-β1、ICAM-1 水平均高于中度组、轻度组($P<0.05$),中度组血清 KL-6、

TGF-β1、ICAM-1 水平均高于轻度组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 三组血清 KL-6、TGF-β1、ICAM-1 水平比较

组别	<i>n</i>	KL-6(U/L)	TGF-β1(pg/ml)	ICAM-1(ng/ml)
重度组	41	1.84±0.45 ^{ab}	289.16±61.49 ^{ab}	762.55±113.72 ^{ab}
中度组	76	1.31±0.36 ^a	153.65±43.23 ^a	567.53±98.17 ^a
轻度组	88	0.85±0.21 ^b	86.54±27.18 ^b	352.66±54.86 ^b
<i>F</i>		132.555	326.169	339.013
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

a 与轻度组比较, $P<0.05$;b 与中度组比较, $P<0.05$

2.3 两亚组确诊时血清 KL-6、TGF-β1、ICAM-1 水平比较 确诊时,肺纤维化组血清 KL-6、TGF-β1、

ICAM-1 水平均高于恢复组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两亚组血清 KL-6、TGF-β1、ICAM-1 水平比较

组别	<i>n</i>	KL-6(U/L)	TGF-β1(pg/ml)	ICAM-1(ng/ml)
肺纤维化组	26	1.95±0.31	308.52±39.16	794.17±67.51
恢复组	15	1.64±0.27	255.60±33.11	707.74±56.27
<i>t</i>		3.227	4.399	4.184
<i>P</i>		0.002	<0.001	<0.001

2.4 两亚组治疗后血清 KL-6、TGF-β1、ICAM-1 水平比较 治疗后,肺纤维化组血清 KL-6、TGF-β1、

ICAM-1 水平均高于恢复组($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两亚组血清 KL-6、TGF-β1、ICAM-1 水平比较

组别	<i>n</i>	KL-6(U/L)	TGF-β1(pg/ml)	ICAM-1(ng/ml)
肺纤维化组	26	2.08±0.41	322.45±68.79	814.96±215.23
恢复组	15	1.14±0.34	125.88±39.50	435.02±104.78
<i>t</i>		7.504	10.11	6.389
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.5 血清 KL-6、TGF- β 1、ICAM-1 水平与肺癌合并放射性肺炎患者放疗指标、病情程度及预后的相关性分析

表 5 血清 KL-6、TGF- β 1、ICAM-1 水平与肺癌合并放射性肺炎患者放疗指标、病情程度及预后的相关性

项目	KL-6		TGF- β 1		ICAM-1	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
放疗剂量	0.498	<0.001	0.505	<0.001	0.529	<0.001
照射体积	0.411	<0.001	0.408	<0.001	0.403	<0.001
全肺受量	0.513	<0.001	0.526	<0.001	0.518	<0.001
病情程度	0.469	0.011	0.517	<0.001	0.683	<0.001
预后	-0.502	<0.001	-0.596	<0.001	-0.618	<0.001

2.6 血清 KL-6、TGF- β 1、ICAM-1 水平曲线对肺癌合并放射性肺炎的预测效能

表 6 血清 KL-6、TGF- β 1、ICAM-1 水平曲线预测肺癌合并放射性肺炎患者预后的 ROC 曲线参数

指标	AUC	95% CI	敏感度	特异度	cut-off 值
血清 KL-6	0.731	0.570 ~ 0.857	0.500	0.933	1.80 U/L
血清 TGF- β 1	0.928	0.803 ~ 0.985	0.923	0.867	277.24 pg/ml
血清 ICAM-1	0.823	0.672 ~ 0.924	0.577	1.000	779.74 ng/ml
联合检查	0.974	0.869 ~ 0.999	1.000	0.933	-

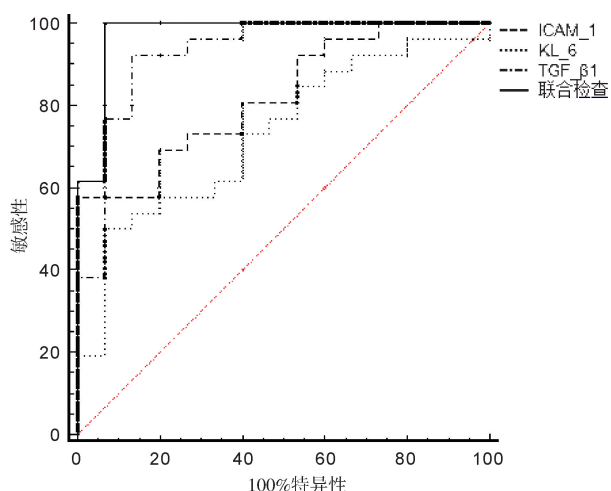


图 1 血清 KL-6、TGF- β 1、ICAM-1 水平曲线预测肺癌合并放射性肺炎患者预后的 ROC 曲线

3 讨论

放射性肺炎是肺癌放疗期间因肿瘤周围正常肺组织受到照射损伤而出现的肺部炎症反应,临床一旦确诊为放射性肺炎,应立即使用药物控制炎症和感染,轻度放射性肺炎可有效治愈,但若症状严重或治疗不佳,易出现肺纤维化,引发呼吸衰竭或心力衰竭而导致死亡^[9]。因此,早期诊断、治疗放射性肺炎对肺癌放疗患者具有重要意义。

KL-6 能促进成纤维细胞增殖和迁移,影响纤维化的形成与发展,最终导致肺间质病变。若肺部基

合并放射性肺炎患者放疗剂量、照射体积、全肺受量、病情程度呈正相关($P<0.05$),与患者预后呈负相关($P<0.05$)。见表 5。

线($P<0.05$),其截断值分别为 1.80 U/L、277.24 pg/ml、779.74 ng/ml。见表 6、图 1。

底膜有损害,可导致血管的通透性增加,使 KL-6 入血,可反映肺泡损伤、II 型肺泡细胞再生以及多种间质性肺疾病的活动度^[10]。而 TGF- β 1 是肺间质纤维的关键因子,在早期炎症反应中,可促进成纤维细胞趋化、促进胶原基因启动,导致肺纤维化形成^[11]。ICAM-1 则是调节细胞间、细胞与基质间相互连接和黏附作用的膜表面糖蛋白,能在上皮细胞、内皮细胞、成纤维细胞以及白细胞等多种细胞表面表达,参与多种炎症反应和免疫过程^[12]。本研究结果显示,重度组患者血清 KL-6、TGF- β 1、ICAM-1 水平均高于中度组、轻度组,且血清 KL-6、TGF- β 1、ICAM-1 水平与肺癌合并放射性肺炎患者放疗剂量、照射体积、全肺受量、病情程度呈正相关。分析其原因,肺癌患者放疗期间,电离辐射剂量越大,肿瘤周围正常肺组织受损越严重,越易引发放射性肺损伤,且损伤后产生炎症介质介导急性免疫反应。其中血清 KL-6 水平随病情升高,符合陈津等^[13]研究结论,患者若出现 KL-6 升高情况,通常与急性肺损伤、放射性肺炎或肺部肿瘤等疾病有关。同时也有研究表明,肺癌患者血清 TGF- β 1 较正常人明显升高,放射治疗前血清 TGF- β 1 含量与肺癌 TNM 分期有关,且血清 TGF- β 1 水平随病情进展而逐渐升高^[14]。而 ICAM-1 在放射性肺炎炎症反应中,介导白细胞跨血管内皮迁出并与气道上皮细胞和支气管内皮细胞黏附,诱发中性粒细胞和嗜酸性

粒细胞自循环血液中游出并在炎症区域募集,随着炎症的发生和发展其血清水平呈逐渐升高趋势^[15]。

而对于放射性肺炎患者,若病情较轻,正规治疗后多数患者可恢复,但若病情较重,炎症无法得到有效控制,就会发展成肺部纤维化,造成不良预后。本次研究中,肺纤维化组患者血清 KL-6、TGF- β 1、ICAM-1 水平均高于恢复组,说明血清 KL-6、TGF- β 1、ICAM-1 水平越高,肺癌合并放射性肺炎患者预后情况越差。然而有研究发现,放射性肺炎的预后主要受肺照射体积及剂量的影响,血清 KL-6、TGF- β 1、ICAM-1 水平虽与放射性肺炎患者预后有一定相关性,但仅能作为其病情反应指标^[16]。本研究通过 ROC 曲线分析肺癌合并放射性肺炎患者预后,结果发现血清 KL-6、TGF- β 1、ICAM-1 以及联合检查曲线 AUC 明显大于参考线,其截断值分别为 1.80 U/L、277.24 pg/ml、779.74 ng/ml,提示检测血清 KL-6、TGF- β 1、ICAM-1 水平可预测肺癌合并放射性肺炎患者预后,当其血清 KL-6>1.80U/L、TGF- β 1>277.24 pg/ml、ICAM-1>779.74 ng/ml 时,患者预后出现肺纤维化风险较高,临床需早期采取有效治疗手段,避免肺纤维化的发生。

综上所述,血清 KL-6、TGF- β 1、ICAM-1 水平与肺癌合并放射性肺炎患者病情程度呈正相关,与预后呈负相关,患者血清 KL-6、TGF- β 1、ICAM-1 水平越高,其病情越严重,预后情况越差,临床可通过检测血清 KL-6、TGF- β 1、ICAM-1 水平,早期诊断放射性肺炎。但本研究还存在一定不足之处,因研究仅关注重度组患者预后,样本量相对较少,所得结论和参数结果相对片面,仍需扩大样本量深入探讨。

【参考文献】

- [1] 黄圣凯,李琼,黄莺,等.三维可视化辅助单孔胸腔镜肺癌根治术治疗效果的临床研究[J].感染、炎症、修复,2022,23(2):99-101.
- [2] 马靖茗,王雪桃,肖江洪."任务"式教学在肿瘤放疗剂量测量实践教学中的应用[J].中华医学教育探索杂志,2020,19(3):300-303.
- [3] 丁国伟,姜明哲,李国忠,等.肺癌调强放疗患者放射性肺炎合并肺部感染影响因素及血清 Th1/Th2 细胞水平[J].中华医院感染学杂志,2022,32(21):3234-3238.
- [4] 沈嘉渝,张尔永,胡佳.KL-6 与体外循环中行持续低潮气量通气的成年瓣膜患者围术期肺氧合功能改变的相关性研究[J].四川大学学报(医学版),2019,50(3):350-356.
- [5] 王郑莲,徐秋林,邓茂林,等.蛋白酶活化受体 1 在热打击人脐静脉内皮细胞炎症激活中作用的研究[J].感染、炎症、修复,2023,24(3):173-179,封2,封3.
- [6] 林美艺,杨春姝,杨婷婷.血清可溶性细胞间黏附分子-1 在皮肤炎合并间质性肺病患者中的意义研究[J].中国实用内科杂志,2021,41(3):229-233.
- [7] 冯勤付,郑苗丽,曾强.放射性肺炎的诊断和治疗[J].中华放射肿瘤学杂志,2021,30(1):7-10.
- [8] 田辉,许霞,韩利会,等.肺癌放射性肺炎严重程度的影响因素分析[J].临床肺科杂志,2022,27(8):1158-1162.
- [9] 刘庆玲,王小盼,李媛媛.影响老年肺癌患者化疗并发症发生的多元 Logistic 回归分析[J].保健医学研究与实践,2023,20(1):74-76.
- [10] 徐健,李先莉,杨丽华,等.血清涎液化糖链抗原-6 对机械通气输血患者发生急性肺损伤的预测价值[J].山东医药,2021,61(22):6-9.
- [11] 傅小燕,何萌,王亚丽,等.血清 TGF- β 、IL-6 联合正常肺组织并发病变率对肺癌放疗继发放射性肺炎的早期预测价值[J].中华医院感染学杂志,2023,33(6):837-841.
- [12] 邱小玲,白晓芬,李冬梅.胰高血糖素样肽-1 受体激动剂减轻高糖诱导的巨噬细胞炎症性反应的机制[J].医学分子生物学杂志,2022,19(2):157-162.
- [13] 陈津,彭伟,崔兆磊,等.食管癌放疗患者血清涎液化糖链抗原水平检测在预测放射性肺炎的风险评估[J].现代检验医学杂志,2020,35(3):126-128,156.
- [14] 刘维鹏,朱青山,冯连杰,等.中性粒细胞与淋巴细胞比值、白细胞介素-17A 及转化生长因子- β 对局部晚期非小细胞肺癌患者发生放射性肺炎的诊断价值[J].癌症进展,2022,20(3):282-285.
- [15] 杨晓兰,孙莉,胡永波,等.特发性肺纤维化患者支气管肺泡灌洗液及血清可溶性细胞粘附分子-1、基质金属蛋白酶-2 表达水平及临床意义[J].实用医院临床杂志,2022,19(5):178-181.
- [16] 李锐彪,任成波,王聪,等.不同肺容积方法定义的剂量学参数预测放疗后非小细胞肺癌患者放射性肺炎的效能比较[J].实用临床医药杂志,2022,26(19):5-8,13.

(收稿日期:2024-03-08;修回日期:2024-06-15)

(本文编辑:林 赟)