

# 喉癌患者手术及化疗前后一氧化氮水平变化及其意义

陈 华(湖南省湘西自治州人民医院/吉首大学第一附属医院 416000)

**【摘要】 目的** 探讨喉癌患者手术及辅助化疗前后血清一氧化氮(NO)水平变化及其临床意义。**方法** 选取行手术治疗并辅助化疗的喉癌患者 96 例,设为喉癌组;选取行声带息肉手术患者 90 例,设为息肉组;选取健康体检者 90 例,设为对照组。喉癌组分别于术前 1 d、术后 1 周(术后、化疗前)、化疗后 1 周抽取肘静脉血,息肉组于术前 1 d、术后 1 周抽取肘静脉血,对照组于体检当日抽取肘静脉血,采用硝酸还原酶法测定各组各时点血清 NO 水平,术后随访喉癌组患者,记录患者存活情况。**结果** 喉癌组、息肉组术前 1 d 血清 NO 水平平均高于对照组( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ );喉癌组术前 1 d、术后 1 周血清 NO 水平平均高于息肉组相应时点( $P < 0.05$ );颈淋巴结转移组术前 1 d、术后 1 周血清 NO 水平平均高于非转移组相应时点水平( $P < 0.05$ );喉癌组、颈淋巴结转移组、非转移组后一时点与前一时点比较,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。术后喉癌组随访 92 例,平均随访(3.0±1.2)年,死亡 9 例,存活 83 例,死亡者术前血清 NO 水平高于存活者水平( $P < 0.05$ )。**结论** 检测喉癌患者血清 NO 水平对评价病变程度、手术及辅助化疗效果以及评估预后均具有一定的临床指导意义。

**【关键词】** 喉癌; 一氧化氮; 一氧化氮合酶; 手术; 辅助化疗

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.20.018 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)20-2677-02

## Variation of serum NO level in patients with laryngeal carcinoma before and after surgery and adjuvant chemotherapy

CHEN Hua (Xiangxi Autonomous Prefecture People's Hospital/the First Affiliated Hospital of Jishou University, Xiangxi, Hu'nan 416000, China)

**【Abstract】 Objective** To explore the variation of serum NO level in patients with laryngeal carcinoma before and after surgery and adjuvant chemotherapy. **Methods** Serum level of NO was detected 1 day before and 1 week after treatment in 96 patients with laryngeal carcinoma (laryngeal carcinoma group), treated with surgery and adjuvant chemotherapy, and in 90 patients with vocal cords polyp (polyp group), treated with vocal cords polyp surgery. Ninety healthy subjects were enrolled as control group. All patients with laryngeal carcinoma were followed up after surgery. **Results** Serum levels of NO, detected 1 day before surgery, in laryngeal carcinoma group and polyps group were higher than control group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). Serum NO levels, detected 1 day before and 1 week after surgery, in laryngeal carcinoma group were higher than polyps group on corresponding time point ( $P < 0.05$ ). Serum NO levels, detected 1 day before and 1 week after surgery, in cervical lymph node metastasis group were higher than non-cervical lymph node metastasis group on corresponding time point ( $P < 0.05$ ). After surgery, serum levels of NO in laryngeal carcinoma group, cervical lymph node metastasis group and non-metastasis group were all decreased ( $P < 0.05$ ). Ninety-two cases in laryngeal carcinoma group were successfully followed up with average of (3.0±1.2) years, including 9 cases died and 83 cases survived, and serum NO levels in died cases were higher than survivors ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Serum NO level could be with clinical significance for the evaluation of disease condition, effectiveness of surgery and adjuvant chemotherapy, and prognosis in patients with laryngeal carcinoma.

**【Key words】** Laryngeal carcinoma; nitric oxide; nitric oxide synthase; surgery; adjuvant chemotherapy

近年来研究表明,一氧化氮(NO)在多种恶性肿瘤患者血清中显著升高,参与机体的抗肿瘤免疫,与肿瘤的发生、发展及预后有一定的作用及影响<sup>[1-2]</sup>。基于此,作者探讨了喉癌患者手术及辅助化疗前后血清 NO 水平的变化及其临床意义,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2000 年 1 月至 2012 年 2 月在本院行手术治疗并辅助化疗的喉癌患者 96 例,设为喉癌组。其中男 86 例,女 10 例;年龄 50~79 岁,平均(59.6±6.8)岁;均为喉鳞癌,原发于喉声门上区 46 例、喉声门区 35 例、喉声门下区 9 例、跨声门 6 例;I 期 13 例、II 期 32 例、III 期 37 例、IV 期 14 例。依据有无颈淋巴结转移,再将喉癌组分为颈淋巴结转移组 41 例和非转移组 55 例。选取同期行声带息肉手术治疗的患者 90 例,设为息肉组。其中男 76 例、女 14 例;年龄 46~78 岁,平均

(56.2±8.5)岁。另于同期在本院选取健康体检者 90 例,设为对照组。其中男 72 例、女 18 例;年龄 45~80 岁,平均(57.5±7.0)岁。本研究经医院伦理委员会审查批准,患者均自愿参加本研究,并签署知情同意书。各组间研究对象的性别构成、年龄分布等比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

**1.2 标本采集** 喉癌组分别于术前 1 d、术后 1 周(术后、化疗前)、化疗后 1 周抽取肘静脉血 2 mL;息肉组于术前 1 d、术后 1 周抽取肘静脉血 2 mL;对照组于体检当日抽取肘静脉血 2 mL;各组均为清晨、空腹状态下抽取静脉血,分离血清,立即送检。

**1.3 NO 测定** 采用硝酸还原酶法测定 NO 水平<sup>[3]</sup>。NO 试剂盒购自南京生物工程研究所,严格按照试剂盒说明进行操作,试剂均在保质期内使用。

1.4 随访 喉癌组患者术后每半年给予电话随访 1 次,记录患者存活情况。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,多个均数之间的比较用方差分析并作  $q$  检验,两个均数之间的比较采用  $t$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清 NO 水平比较 喉癌组、息肉组术前 1 d 血清 NO 水平均高于对照组 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ );喉癌组术前 1 d、术后 1 周血清 NO 水平均高于息肉组相应时点 ( $P < 0.05$ );颈淋巴结转移组术前 1 d、术后 1 周血清 NO 水平均高于非转移组相应时点水平 ( $P < 0.05$ );喉癌各组后一时点与前一时点比较,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 各组研究对象各时点血清 NO 水平比较 ( $\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$ )

组别	n	术前 1 d/体检日	术后 1 周	化疗后 1 周
喉癌组	96	118.5 ± 31.2 <sup>bc</sup>	90.2 ± 22.0 <sup>ce</sup>	72.9 ± 17.8 <sup>e</sup>
颈淋巴结转移组	41	129.5 ± 35.0 <sup>d</sup>	98.8 ± 24.6 <sup>de</sup>	75.2 ± 20.0 <sup>e</sup>
非转移组	55	114.5 ± 27.4	87.7 ± 20.3 <sup>e</sup>	71.0 ± 16.5 <sup>e</sup>
息肉组	90	89.9 ± 21.8 <sup>a</sup>	70.5 ± 16.4	—
对照组	90	65.8 ± 15.5	—	—

注:—表示无数据。与对照组体检日比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.01$ ;与息肉组相应时点比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ;与非转移组相应时点比较,<sup>d</sup> $P < 0.05$ ;与同组前一时点比较,<sup>e</sup> $P < 0.05$ 。

2.2 随访 术后喉癌组患者成功随访 92 例,随访 1~6 年,平均 (3.0 ± 1.2) 年;随访期间,因颈部复发、肝转移、肺转移和其他肿瘤相关原因死亡 9 例,术前血清 NO 水平平均为 (132.6 ± 34.8)  $\mu\text{mol/L}$ ;存活患者 83 例,术前血清 NO 水平平均为 (110.9 ± 25.0)  $\mu\text{mol/L}$ ,两组术前血清 NO 水平比较,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

3 讨 论

NO 在体内以  $\text{NO}_3^-$  和  $\text{NO}_2^-$  的形式存在,血清  $\text{NO}_3^-$  和  $\text{NO}_2^-$  之和可代表体内 NO 水平,因此本研究采用硝酸还原酶法测定血清 NO 水平,即用硝酸还原酶特异地将  $\text{NO}_3^-$  还原  $\text{NO}_2^-$ ,从而表征体内 NO 水平<sup>[3]</sup>。生物化学研究表明,内源性 NO 水平的高低可能与肿瘤的发生、发展、转归具有较为密切的关系。NO 介导的肿瘤细胞生长和转移机制主要在于:(1)直接刺激癌细胞的生长;(2)促进癌细胞转移;(3)促进肿瘤血管生成;(4)促进肿瘤新生血管中微循环的建立;(5)抑制宿主的抗肿瘤反应<sup>[4-6]</sup>。

乳腺癌、肝腺癌、前列腺癌、恶性胶质瘤、黑色素瘤、宫颈癌等恶性肿瘤患者血清中检测出较高水平的 NO,肺癌、卵巢癌患者血清 NO 含量轻度升高,但胃癌、食管癌患者血清 NO 水平明显低于正常水平<sup>[7-9]</sup>。本研究结果显示,喉癌患者术前血清 NO 水平显著高于声带息肉术前和健康人群水平,这可能是癌细胞直接或间接通过多种细胞因子激活巨噬细胞产生 iNOS,进而增加 NO 合成,导致血清 NO 水平升高;颈淋巴结转移组血清 NO 水平高于非转移组,表明合并淋巴结转移者诱导 NO 合成的程度更显著;死亡患者血清 NO 水平高于存活患者,表明血清 NO 水平较高的喉癌患者,其预后可能欠佳。喉癌患者经过手术治疗、化疗,血清 NO 水平逐渐降低,这可能与

手术切除肿瘤、化疗进一步减少了残余肿瘤细胞存量等因素有关,这与文献<sup>[5-6]</sup>是一致的。

尽管目前关于 NO 与肿瘤的关系尚存在一定的争议,但多倾向于 NO 在肿瘤患者体内可能具有双重作用,超过正常范围的低浓度 NO 可促进肿瘤生长,高浓度 NO 参与抗肿瘤免疫、促进肿瘤细胞死亡,但持续超量的 NO 可致基因突变和癌变<sup>[10]</sup>。因此,NO 在肿瘤治疗方面可能发挥一定的作用,开发 NO 供体药物、诱生型一氧化氮合酶特异性抑制剂等,可能为肿瘤治疗带来良好前景。

综上所述,喉癌患者血清 NO 水平较高,其水平高低与淋巴结转移、预后等具有比较密切的关系,而手术及辅助化疗后血清 NO 水平显著降低,检测喉癌患者血清 NO 水平对评价病变程度、手术及辅助化疗效果以及评估预后均具有一定的临床指导意义。

参考文献

- [1] Shigyo H, Nonaka S, Katada A, et al. Inducible nitric oxide synthase expression in various laryngeal lesions in relation to carcinogenesis, angiogenesis, and patients' prognosis[J]. Acta Otolaryngol, 2007, 127(9): 970-979.
- [2] 杜晓东, 栾信庸, 潘新良, 等. 喉癌喉咽癌组织中诱导型一氧化氮合酶的表达及临床意义[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 2003, 17(10): 612-614.
- [3] 龙波, 柴军, 邢准, 等. 肝缺血再灌注致大鼠脑损伤时诱导型一氧化氮合酶表达的变化[J]. 中华麻醉学杂志, 2009, 29(5): 467-469.
- [4] 杜晓东, 游庆军, 舒畅, 等. 喉癌喉咽癌患者血清一氧化氮浓度和组织一氧化氮合酶的表达[J]. 中华实验外科杂志, 2003, 20(10): 954.
- [5] 张兰, 熊晨, 武彦昭, 等. SDF-1/CXCR4 生物轴在喉鳞状细胞癌中的表达和意义[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2012, 26(18): 798-801.
- [6] 李云霞, 远洋, 王雪峰. SOCS1 siRNA 和 IL-12 基因共同修饰树突状细胞体外抗喉癌的免疫反应[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2012, 26(19): 890-892.
- [7] Liu Z, Gao Y, Soong YL, et al. Intraoperative electron beam radiotherapy for primary treatment of stage IIb cervical Cancer: a retrospective study[J]. J Int Med Res, 2012, 40(6): 2346-2354.
- [8] 吴亮亮, 梁寒, 王晓娜, 等. 103 例进展期近端胃癌淋巴结转移的临床特点[J]. 中华胃肠外科杂志, 2010, 13(8): 590-593.
- [9] 张成海, 武爱文, 李子禹, 等. 进展期胃癌脾门区淋巴结转移及其清扫方式[J]. 中华胃肠外科杂志, 2011, 14(8): 589-592.
- [10] Sun MM, Zhang MZ, Chen Y, et al. Effect of PTEN antisense oligonucleotide on oesophageal squamous cell carcinoma cell lines[J]. J Int Med Res, 2012, 40(6): 2098-2108.