

引用本文: 谢自宏, 王鹏. 胸中段食管癌调强放疗计划设计剂量对比研究[J]. 安徽医药, 2022, 26(8): 1593-1597.

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2022.08.025.

◇ 临床医学 ◇



## 胸中段食管癌调强放疗计划设计剂量对比研究

谢自宏<sup>1</sup>, 王鹏<sup>2</sup>

作者单位:<sup>1</sup>皖南医学院第二附属医院放疗科, 安徽 芜湖 241000;

<sup>2</sup>中国科学技术大学附属第一医院西区放射治疗科, 安徽 合肥 230031

通信作者: 王鹏, 男, 副主任医师, 研究方向为恶性肿瘤精确放疗以及放疗化疗并发症处理, Email: wjqwz@126.com

**摘要:** **目的** 探索中段食管癌采取不同入射角度, 不同照射野数对计划靶区和临近相关胸部危及器官剂量分布差异, 探索胸中段食管癌常规调强照射野设计, 试图预测和减少放射性肺炎。**方法** 选择2017年5月至2020年6月皖南医学院第二附属医院由于医学原因不能手术或者拒绝手术治疗的食管癌病人30例, 所有病人都设计3种放疗计划, 包括: 均分5野, 优化5野和均分7野3种调强放射治疗(IMRT)计划。上述放疗计划采用同样的优化参数, 包括同样计划靶区和临近相关胸部危及器官(心脏, 双肺, 脊髓)的剂量约束, 通过剂量体积直方图(DVH)加以对比。**结果** 30例中段食管鳞状细胞癌病人的上述调强放疗计划均能达到所预设的靶区剂量学和临近危及器官的剂量约束, 而且, 与5野调强放疗计划相比, 等分7野调强计划的靶区适形指数和均匀指数均显示出一定的优势, 三者的CI值分别为(0.86±0.05)、(0.82±0.05)和(0.88±0.03)( $P<0.001$ ); HI值分别为(0.109 5±0.04)、(0.100 9±0.04)和(0.923 6±0.02)( $P<0.001$ ); 对于危及器官肺而言, 等分7野的全肺V20值(22.9±4.3)%和(8.1±1.2)%较低, 有降低的趋势; 而优化5野调强计划的全肺V5值(47.1±9.8)%和V10值(34.5±5.1)%要显著低于等分7野调强放疗计划, 分别为(56.1±10.2)%和(40.9±6.2)%( $P<0.05$ ); 优化5野调强计划靶区脊髓最大剂量和心脏V30照射剂量明显高于等分7野调强计划靶区, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 其他组间脊髓最大剂量和心脏V30照射剂量均差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 所有指标均在正常范围内。**结论** 增加照射野数(7野)调强计划可以提高靶区适形度和提高均匀性, 降低V20和V30值的趋势; 而缩小入射野与体中线入射角度(优化5野)可以减小双肺的低剂量照射体积(V5, V10); 而减少照射野与中线角度心脏和脊髓受量稍增加, 均在临床可接受的范围内。

**关键词:** 食管肿瘤; 调强放射治疗(IMRT); 剂量体积直方图(DVH)

### A comparative study of planned doses of intensity-modulated radiotherapy for esophageal cancer in the middle thoracic segment

XIE Zihong<sup>1</sup>, WANG Peng<sup>2</sup>

*Author Affiliations:*<sup>1</sup>Department of Radiotherapy, the Second Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu, Anhui 241000, China; <sup>2</sup>Department of Radiotherapy, the First Affiliated Hospital of USTC West District, Hefei, Anhui 230031, China

**Abstract:** **Objective** To explore the difference in dose distribution of mid-thoracic esophageal cancer with different incident angles and different number of irradiation fields to the planned target area and adjacent chest organs at risk, and to explore the design of conventional intensity-modulated irradiation fields for mid-thoracic esophageal cancer and to try to predict and reduce radiation pneumonia. **Methods** Thirty patients with esophageal cancer who could not be operated or refused to be operated due to medical reasons in the Second Affiliated Hospital of Wannan Medical College from May 2017 to June 2020 were selected. Three kinds of radiotherapy plans were designed for all 30 patients, including three kinds of intensity-modulated radiotherapy plans: average 5 fields, optimized 5 fields and average 7 fields. The same optimization parameters were used for the above radiotherapy plans, including dose constraints of the same plan target area and adjacent related chest organs (heart, lungs, spinal cord), and the dose volume histogram (DVH) was used for comparison. **Results** Compared with the 5-field IMRT plan, the 7-field IMRT plan showed advantages in target area conformal index and uniformity index, with CI values of (0.86 ± 0.05), (0.82 ± 0.05) and (0.88 ± 0.03), respectively ( $P<0.001$ ); The hi values were (0.109 5 ± 0.04), (0.100 9 ± 0.04) and (0.923 6 ± 0.02), respectively ( $P<0.001$ ); for the lung, the V20 values of the whole lung divided into seven equal fields were (22.9 ± 4.3)% and (8.1 ± 1.2)%, with a decreasing trend; while the V5 values (47.1 ± 9.8)% and V10 values (34.5 ± 5.1)% of the whole lung optimized by the five field IMRT plan were significantly lower than those of the seven equal field IMRT plan, which were (56.1 ± 10.2)% and (40.9 ± 6.2)% ( $P<0.05$ ); the maximum dose of spinal cord and V30 radiation dose of heart in the optimized 5-field intensity-modulated plan target area were significantly higher than those in the equally divided 7-field intensity-

modulated plan target area, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ); there was no significant difference in the maximum dose of spinal cord and V30 radiation dose of heart between other groups ( $P > 0.05$ ), and all indexes were in the normal range. **Conclusion** Increasing the number of irradiation fields (7 fields) can improve the conformal degree and uniformity of the target area, and reduce the trend of V20 and V30 values; reducing the incidence angle between the incidence field and the midline of the body (optimized 5 fields) can reduce the volume of low-dose irradiation of both lungs (V5, V10); reducing the angle between the incidence field and the midline of the body can slightly increase the dose of the heart and spinal cord, which are within the clinical acceptable range.

**Key words:** Esophageal neoplasms; IMRT; DVH

放射物理技术和理论的发展促进了调强放疗(IMRT)在临床上的应用,在食管癌放疗中的应用愈加成熟,并成为临床治疗中由于医学原因或者拒绝手术食管癌病人的常规局部治疗手段<sup>[1-4]</sup>。食管癌是我国常见病,胸中段多见,邻近双肺,心脏,脊髓,是制定调强放疗计划需要进行剂量约束的考虑因素,尤其是限制放射性肺炎的发生是计划制定的重要考虑因素。关于照射野设计和入射角度,虽然VMAT已经在很多单位得到应用,实际上临床上仍然多采用5野<sup>[1]</sup>或者7野照射。本研究选择30例恶性胸中段食管鳞状细胞癌病人分别设计了等分5野、优化5野与等分7野3种调强放疗计划,希望在于优化计划靶体积剂量分布和改善临近危及器官(双肺,心脏,脊髓)的剂量约束进行比较分析,在确保计划靶体积剂量的同时,确保危及器官的剂量约束,尤其是减少放射性肺炎的发生,旨在为今后胸中段食管鳞状细胞癌的设计放疗计划提供经验模板。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2017年5月至2020年6月皖南医学院第二附属医院由于医学原因不能手术或者拒绝手术治疗的胸中段食管鳞状细胞癌病人30例,其中男性22例,女性8例,年龄范围为51~90岁,年龄74.7岁。胸中段定义按中国食管癌放射治疗指南(2020版)<sup>[2]</sup>:自奇静脉弓下缘至下肺静脉水平,内镜检查自门齿20~<25 cm,肿瘤的部位按原发灶的中点界定。所有病人接受照射前均通过电子纤维胃镜活检获得病理学证据,并完善相关影像学检查(包括食道造影、增强胸部CT、腹部超声等),排除放射治疗禁忌证ECOG 0~1分。病人病变长径均不超过7 cm,长径(4.93±1.66) cm。上述病人均设计了IMRT放疗计划,照射剂量为6 000 cGy。所有病人均在食管癌IMRT放疗(或同步化疗)知情同意书上签字。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

## 1.2 方法

**1.2.1 体位固定和CT扫描** 病人仰卧于真空垫中,真空垫放置于定位平板上,调整好病人的体位使病人身体充分与真空垫接触,真空泵抽气形成负压使

真空垫半包裹病人身体,病人双臂放置于额头之上,扫描设备为螺旋CT增强无间距扫描,扫描层厚为2.5 mm,扫描范围上界为颅底,下界为第2腰椎下缘以dicom格式将图像传输至Electa xio TPS放射治疗计划系统,放疗设备为Electa公司Electa Precise直线加速器。

**1.2.2 靶区和临近危及器官的勾画** 靶区勾画具体方案如下:靶区包括肿瘤靶体积(GTV)、临床靶体积(CTV)、计划靶体积(PTV),危及器官包括:左右肺(全肺)、脊髓、心脏。GTV勾画方法:GTV包括增厚的食管、纵隔内短径≥10 mm的淋巴结,气管食管沟内直径超过5 mm的淋巴结,并参考病人食道吞钡造影、胃镜、MRI、PET/CT等其他相关已完成检查结果进行勾画;GTV在四周外放8 mm形成CTV,沿病灶及正常食管的长径上下各延长3 cm形成CTV,并根据解剖屏障(动脉,椎体等)进行适当的修正,包绕同时水平的淋巴结区进行预防性放疗。PTV来自日常摆位误差数据测量,外放7~10 mm。双肺(左右肺)在肺窗位上自动勾画,双肺的体积定义即为双肺总体积(包括GTV以外所包括的正常组织)。心脏的勾画:从左心房到心尖的所有层面,脊髓的勾画:CT图像上逐层勾画,要求包绕整个骨性椎管。副主任医师以上资质的医师审核靶区和正常组织的勾画。

**1.2.3 IMRT设计** 放射治疗计划系统为Electa xio TPS放射治疗计划系统工作站,放疗计划限制条件为最小子野面积为4.0 cm<sup>2</sup>,连续子野最小变化面积3.0 cm<sup>2</sup>,最小宽度为0.60 cm,子野最小跳数5 MU。所有的30例病人均设计3套放疗计划,包括:均分5野,优化5野和等分7野3种食管癌根治性调强放射治疗计划。上述调强放疗计划采用同样的优化和剂量约束参数。详细计划如下:均分5野入射角:即设计5个照射野角度分别为0°、72°、144°、216°和288°;不均分5野入射角,及将除正中0°照射野外,其它的4野向中线靠近,5个照射野分别为0°、50°、150°、210°和310°;均分7野采用等分入射角,即0°、51°、102°、153°、204°、255°、306°。计划靶体积的剂量约束:要求处方剂量6 000 cGy包绕95% PTV;危及器官(脊髓,全肺,心脏)的剂量约束:脊髓≤45 Gy;全

肺  $V5 \leq 55\%$ ,  $V20 \leq 25\% \sim 33\%$ ,  $V30 \leq 20\%$ , 全肺平均剂量  $\leq 1500$  cGy; 心脏剂量约束  $V30 \leq 40\%$ ,  $V40 \leq 30\%$ 。

**1.3 3种计划的剂量学参数对比** 应用 Electa xio TPS 放射治疗计划系统自带的积分剂量体积直方图进行计划评估, 评估内容: 计划靶区剂量学指标包括计划靶区剂量(最大剂量和平均剂量), 均匀性指数(homogeneity index, HI)、适形指数(conformity index, CI), 和危及器官(全肺, 心脏, 脊髓)进行相关剂量学参数统计学分析。根据 ICRU 83 号报告, 计划靶区的 HI:  $HI = (D_{2\%} - D_{98\%}) / D_{50\%}$ , HI 值越小靶区的剂量分布均匀性越好。计划靶区 CI 比较:  $CI = V_T 95\% / V_T \times V_T 95\% / V_{95\%}$ ,  $V_T$  为靶区总体积,  $V_T 95\%$  为 95% 处方等剂量线所包绕的计划靶区体积,  $V_{95\%}$  为 95% 的处方剂量线面所包括的总体积, CI 介于 0 ~ 1, CI 值越接近于 1, 表示适形度越好;  $D_{98\%}$  为靶区 PTV 的 98% 体积接受的最低剂量,  $D_{2\%}$  为 2% 体积接受的最大剂量,  $D_{50\%}$  为 50% 体积接受最低剂量。靶区均匀剂量较小表示均匀性更好。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。计数资料以例数进行统计描述, 计量资料以中位数或  $\bar{x} \pm s$  进行统计描述; 计量资料多组间比较采用单因素方差分析, 多组间两两比较采用  $q$  检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 计划靶体积剂量学** 优化 5 野调强计划靶区最大剂量、平均剂量明显高于等分 5 野和等分 7 野调强计划靶区, CI 值明显低于等分 5 野和等分 7 野调强计划靶区, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 而等分 5 野和等分 7 野调强计划靶区最大剂量、平均剂量、CI 值均差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。等分 7 野调强计划靶区 HI 受照射剂量明显高于等分 5 野和优化 5 野调强计划靶区, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 而 5 野和优化 5 野调强计划靶区 HI 受照射剂量差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 危及器官(双肺, 心脏, 脊髓)剂量约束比较

**2.2.1 全肺剂量学参数** 结果显示, 优化 5 野调强

表 1 3 种照射野调强计划靶体积剂量学比较  $\bar{x} \pm s$

计划靶区参数	最大剂量/ cGy	平均剂量/ cGy	CI	HI
等分 5F_IMRT	6301.7±56.8	6211.4±53.8	0.86±0.05	0.1095±0.04
优化 5F_IMRT	6389.5±51.8	6296.7±49.8	0.82±0.05	0.1009±0.04
等分 7F_IMRT	6289.9±52.3	6201.3±49.3	0.88±0.03	0.9236±0.02
F 值	30.83	31.67	14.24	5581.95
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: HI 为均匀性指数, CI 为适形指数。

计划靶区全肺  $V5$ 、 $V10$  受照射剂量明显低于等分 5 野和等分 7 野调强计划靶区,  $V30$  受照射剂量明显高于等分 5 野和等分 7 野调强计划靶区, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 而等分 5 野和等分 7 野调强计划靶区全肺  $V5$ 、 $V10$ 、 $V30$  受照射剂量均差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。等分 5 野, 优化 5 野和等分 7 野调强计划靶区的全肺平均剂量和  $V20$  受照射剂量相比, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 但是表 2 中可见全肺  $V20(\%)$  值为 0.064 接近 0.05, 而  $V30(\%)$  则小于 0.01。见表 2。

表 2 3 种照射野调强计划全肺受照射剂量学比较  $\bar{x} \pm s$

计划靶区参数	全肺平均剂量/ cGy	全肺 $V5\%$	全肺 $V10\%$	全肺 $V20\%$	全肺 $V30\%$
等分 5F_IMRT	1435.9±276.8	54.1±10.5	38.8±5.3	24.2±4.5	8.3±1.6
优化 5F_IMRT	1394.9±178.8	47.1±9.8	34.5±5.1	25.8±5.3	9.4±1.4
等分 7F_IMRT	1498.9±198.8	56.1±10.2	40.9±6.2	22.9±4.3	8.1±1.2
F 值	1.67	6.48	10.35	2.84	7.40
P 值	0.195	0.002	<0.001	0.064	0.001

**2.2.2 脊髓、心脏受照射剂量学参数比较** 结果显示, 优化 5 野调强计划靶区脊髓最大剂量和心脏  $V30$  照射剂量明显高于等分 7 野调强计划靶区, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 其他组间脊髓最大剂量和心脏  $V30$  照射剂量均差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 所有指标均在正常范围内。等分 5 野, 优化 5 野和等分 7 野调强计划靶区的心脏  $V40$  照射剂量相比, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 3 3 种照射野调强计划脊髓、心脏受照射剂量学比较  $\bar{x} \pm s$

计划靶区参数	脊髓最大剂量/cGy	心脏 $V30\%$	心脏 $V40\%$
等分 5F_IMRT	4183.3±214.6	33.5±3.1	23.7±5.1
优化 5F_IMRT	4299.8±207.9	35.6±4.2	25.1±6.2
等分 7F_IMRT	4099.5±207.9	31.8±2.9	22.1±5.5
F 值	6.87	9.15	2.15
P 值	0.002	<0.001	0.123

## 3 讨论

放射治疗仍然是食管癌多学科综合治疗重要的组成部分, 调强放疗被认为能够确保靶区足够的剂量和正常组织(双肺, 心脏, 脊髓)的剂量约束尤为重要, 尤其是肺组织受量提高可能会诱发放射性肺炎, 影响肺功能和生活质量, 临床工作中要在抗肿瘤疗效和不良反应间取得平衡, 需要对照射野进行优化设计。关于照射野的设计有诸多研究<sup>[3-5]</sup>, 研

究内容集中于靶区剂量学和正常组织的剂量约束方面,主要目的是试图提高照射野对靶区均匀性的改变,以及对正常组织的剂量影响程度,提高靶区剂量和均匀性往往会增加靶区周围正常组织受到低剂量照射。笔者通过改变照射野数和照射角度的改变对于靶区和正常组织剂量学改变。

具体包括靶区剂量学,以及靶区的CI和HI是提高局部控制率,确保临床疗效的基本条件,但是减少胸部照射时的正常组织,即双肺,心脏,脊髓的受量,可以减轻放射性损伤。本组数据试图通过设计不同照射野设计探讨改变入射角度和改变照射野数对于靶区和临近危及器官剂量参数改变趋势,探索其规律,为临床治疗提供依据。这些参数包括对计划靶区剂量学剂量分布的变化规律,包括计划靶区的最大剂量,平均剂量,CI和HI值;以及食管临近危及器官的剂量的变化规律,包括:全肺平均剂量,以及全肺V5, V10, V20, V30,以及脊髓最大剂量以及心脏受量。

临床实践中,部分食管癌病人伴随有肺部疾病,射线照射可能会进一步损害其肺功能,肺组织低剂量区(V5, V10)和中剂量区(V20, V30<sup>[6-7]</sup>)都有重要的放射性肺炎的预测能力,都是临床实践需要考虑的重要因素<sup>[2-3]</sup>,笔者试图通过改变入射角度和入射野数探索靶区和正常组织的剂量分布。理论上讲,增加调强照射的野数可以更好地对靶区剂量进行优化,得到更优化的计划靶体积剂量分布,比如执行VMAT有更多的优势,但是目前认为5~7个调强照射野可以满足实际的靶区和危及器官的剂量约束。因而,本研究采用5野和7野入射角度,设计了3种调强放疗计划,均分5野,优化5野和等分7野3种食管癌根治性调强放射治疗计划。对相关剂量学统计学结果的分析表明:增加照射野到7野后计划靶体积的最大剂量和平均剂量和等分5野差异无统计学意义,而优化5野的最大剂量和平均剂量略提高,但是绝对值增加很低,对计划靶体积的CI和HI比较发现,7野显著优于5野(包括等分5野和优化5野)。同样,我们对食管临近危及器官剂量进行了比较,我们认为3种放疗计划的剂量约束均能达到临床要求。对全肺的剂量学而言,对于降低低剂量区参数,如全肺V5和V10这两个指标,优化5野较均分7野调强计划显示出一定的优势;但我们的数据表明等分7野调强放射治疗计划可见降低中剂量区参数,如:全肺V<sub>20</sub>(接近显著性意义)和V<sub>30</sub>(显著性意义)方面有着更多的优势。在对另外2个危及器官(脊髓和心脏)的剂量学比较发现:增加调强照射野数量数目后,脊髓剂量有下降的趋势;而对

于5野照射来而言,缩小两前野与两后野与中线的夹角后,脊髓的最高剂量有所增加,但是仍在剂量约束范围内,差异无统计学意义。同样对于心脏而言,结果表明优化5野调强计划在降低双肺低剂量区(V<sub>5</sub>)的同时,食管邻近危及器官心脏的照射剂量V30有所增加,但是V40变化不明显,这和文献报道的基本一致<sup>[8-15]</sup>。

综上所述,通过对上述3种调强放疗计划计划靶区剂量学和危及器官的剂量分布的剂量比较剂量学分析,我们发现:(1)三种设野调强放疗计划均符合所设计的剂量约束,其中计划靶体积的最大剂量和平均剂量差异3种计划差异无统计学意义;(2)而对计划靶体积而言,增加照射野(7野)后CI和HI有所改善;(3)对于临近危及器官而言,优化5野调强放疗计划在降低双肺V5和V10有一定的优势,表明其双肺低剂量区体积有一定的优势;(4)而等分7野能够降低V20值,V30降低程度也接近统计学意义。在临床实践中,优化5野和等分7野调强放疗计划均能达到临床要求,临床可以根据病人实际调强计划的V5或V20值,病人经济境况,治疗时间等因素做出选择。

### 参考文献

- [1] 杨含,钟明松,吴府容,等.胸中段食管癌共面不等分5野及铅门跟随调强放疗计划的剂量学研究[J].中国医学物理学杂志,2020,37(7):810-815.
- [2] MODESTO A, DALMASSO C, LUSQUE B A, et al. Tolerance and efficacy of dose escalation using IMRT combined with chemotherapy for unresectable esophageal carcinoma: long-term results of 51 patients[J]. Cancer Radiothérapie, 2020, 24: 88-92.
- [3] WANG C, LU M, ZHOU TT, et al. Intensity-modulated radiotherapy does not decrease the risk of malnutrition in esophageal cancer patients during radiotherapy compared to three-dimensional conformal radiation therapy[J]. J Thorac Dis, 2019, 11(9): 3721-3731.
- [4] 路娜,王鑫,李晨,等. T1-T2N0M0期食管癌根治性放疗的预后分析: 泛京津冀食管肿瘤多中心协作组多中心回顾性研究(3JECROGR-01H)[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(2): 139-144.
- [5] 徐裕金,朱卫国, Liao Zhongxing, 等. 同步放化疗60 Gy对比50 Gy剂量治疗不可手术食管鳞状细胞癌的多中心随机对照研究[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(23): 1783-1788.
- [6] 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会, 中华医学会放射肿瘤治疗学分会, 中国抗癌协会肿瘤放射治疗专业委员会. 中国食管癌放射治疗指南(2020年版)[J]. 国际肿瘤学杂志, 2020, 47(11): 641-655.
- [7] 吕明月,李萍,陈韦翔,等. 不同射野入射角度对食管癌放射治疗剂量学的影响[J]. 中国医学物理学杂志, 2019, 36(8): 908-913.
- [8] 袁美芳,赵彪,杨毅,等. 食管癌旋转容积调强与螺旋断层调强的靶区和危及器官的剂量学研究[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(5): 971-975.

- [9] 熊绮丽,徐刚,石勇,等.食管癌放射治疗计划的剂量学比较[J].辐射研究与辐射工艺学报,2016,34(5):50111-50117.
- [10] 潘闻燕,孔伟,王艳阳,等.联合应用NLR、V20和Dmena预测肺癌放射性肺炎发生——一项外部验证研究[J].中华放射肿瘤学杂志,2019,28(6):417-420.
- [11] 张静,谢晓慧.胸部放疗致放射性肺炎的相关因素分析[J].肿瘤预防与治疗,2020,33(1):81-86.
- [12] 宋永浩,夏炎春,周诚忠,等.调强适形放疗致老年食管癌放射性肺损伤的相关因素分析[J].现代肿瘤医学,2017,25(2):224-226.
- [13] GIULIANI ME, LINDSAY PE, KWAN JY, et al. Correlation of dosimetric and clinical factors with the development of esophagitis and radiation pneumonitis in patients with limited-stage small-cell lung carcinoma[J]. Clin Lung Cancer, 2015, 16(3): 216-220.
- [14] 陈丽,谭飞,武文娟,等.胸中段食管癌调强放疗照射野设计探讨与分析[J].现代肿瘤医学,2017,25(6):942-944.
- [15] 杨含,钟明松,吴府容,等.胸中段食管癌共面不等分5野及铅门跟随调强放疗计划的剂量学研究[J].中国医学物理学杂志,2020,37(7):810-815.

(收稿日期:2021-01-03,修回日期:2021-02-27)

引用本文:王万虹,史波,张荣林,等.信号传导与转录激活子4信号通路在脂肪酶/Toll样受体4调控M1/M2型巨噬细胞分化的作用及机制[J].安徽医药,2022,26(8):1597-1601.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.08.026.



◇临床医学◇

## 信号传导与转录激活子4信号通路在脂肪酶/Toll样受体4调控M1/M2型巨噬细胞分化的作用及机制

王万虹<sup>1</sup>,史波<sup>2</sup>,张荣林<sup>1</sup>,丁浩<sup>1</sup>,李锦爽<sup>1</sup>,李志龙<sup>1</sup>,叶力硕<sup>3</sup>

作者单位:<sup>1</sup>南京鼓楼医院集团宿迁医院、徐州医科大学附属宿迁医院,江苏 宿迁 223800;

<sup>2</sup>宿迁市中医院,江苏 宿迁 223800;

<sup>3</sup>江西财经大学统计学院,江西 南昌 333000

通信作者:张荣林,男,主任医师,硕士生导师,研究方向为冠心病,Email:zhangronglin2004@hotmail.com

基金项目:宿迁市科技计划项目(S201716)

**摘要:** 目的 探讨信号传导与转录激活子4(STAT4)信号通路在脂肪酶(LPS)/Toll样受体4(TLR4)调控M1/M2型巨噬细胞分化的作用及机制。方法 用野生型和STAT4-KO小鼠建立动脉内膜拉伤-增生模型,在术后1、3、7和14 d用流式细胞术分析免疫细胞M1/M2型巨噬细胞在外周血内的百分比变化。用免疫荧光双染检测M1、M2型巨噬细胞的表达。用实时荧光定量PCR(q-RT-PCR)检测血管组织中STAT4和TLR4表达;酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血管生长因子VEGF、PDGF-BB变化。从STAT4KO和蛋白质印迹法小鼠骨髓分离CD11b+细胞,用集落刺激因子GM-CSF和LPS处理,细胞实验分为WT con组、WT+LPS刺激组、STAT4KO con组、STAT4KO+LPS刺激组。观察巨噬细胞的分化情况。结果 与野生组相比,STAT4-KO组在术后1、3、7和14天时M1型巨噬细胞F4/80<sup>+</sup>iNOS<sup>+</sup>、F4/80<sup>+</sup>IL-12的细胞百分比降低( $P<0.05$ ),而M2型巨噬细胞F4/80<sup>+</sup>Arg-1<sup>+</sup>和F4/80<sup>+</sup>CD206<sup>+</sup>的细胞百分比明显升高( $P<0.05$ )。STAT4-KO组的M1、M2型巨噬细胞阳性表达率(9.42±0.41)%、(89.48±10.43)%与野生组(11.14±1.49)%、(48.73±5.89)%比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。STAT4和TLR4在STAT4-KO组[(0.23±0.04)、(0.47±0.06)]中的表达量明显较野生组[(1.31±0.07)、(0.89±0.08)]低( $P<0.05$ )。VEGF、PDGF-BB在STAT4-KO组[(9.28±1.02)、(10.56±1.62)]中的表达量明显较野生组[(3.14±0.91)、(4.23±0.84)]高( $P<0.05$ )。M2型巨噬细胞的诱导因子(IL-4)及分泌因子(IL-10)在STAT4KO+LPS刺激组、WT+LPS刺激组、STAT4KO con组中的表达量明显较WT con组高( $F=13.412$ ,  $F=15.012$ ,  $P<0.05$ ),其中STAT4KO+LPS刺激组表达量最为显著。结论 STAT4信号通路可以促进抑制M1型巨噬细胞和增强M2型巨噬细胞分化。其作用机制可能是通过LPS/TLR4的结合。

**关键词:** 动脉硬化; 颈动脉; 信号传导与转录激活子4信号通路; M1/M2巨噬细胞; 机制

### Role and mechanism of STAT4 signaling pathway in LPS / TLR4 regulating M1 / M2 macrophage differentiation

WANG Wanhong<sup>1</sup>, SHI Bo<sup>2</sup>, ZHANG Ronglin<sup>1</sup>, DING Hao<sup>1</sup>, LI Jinshuang<sup>1</sup>, LI Zhilong<sup>1</sup>, YE Lishuo<sup>3</sup>

Author Affiliations:<sup>1</sup>Suqian Hospital of Nanjing Drum Tower Hospital Group, Suqian Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Suqian, Jiangsu 223800, China;<sup>2</sup>Suqian Traditional Chinese Medicine Hospital, Suqian, Jiangsu 223800, China;<sup>3</sup>School of Statistics, Jiangxi University of Finance and Economics, Nanchang, Jiangxi 333000, China