

鼻咽癌患者放疗前后心率变异性及对胃排空功能影响的研究

蔡联英, 张琴, 杨苏萍, 陈俊

基金项目: 广西自然科学基金资助项目(编号: 桂科回 0731012); 广西卫生厅重点科研课题(编号: 桂卫重 2011117 2010034)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院消化内科

作者简介: 蔡联英(1967-), 女, 大学本科, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 功能性胃肠病及胃肠运动功能。E-mail: clyccc@163.com

[摘要] 目的 探讨鼻咽癌(NPC)患者放疗前后心率变异性(HRV)及对胃排空功能的影响。方法 应用24 h动态心电图及口服钡条对30例NPC患者放疗前、放疗中和放疗后24 h HRV时域指标和频域指标以及5 h胃排空率进行检测分析。结果 (1) NPC患者放疗前、放疗中和放疗后HRV分析比较表明: ①时域指标SDNN、rMSSD和pNN50差异有统计学意义($P < 0.01$); 两两比较后, SDNN放疗后显著低于放疗前和放疗中($P < 0.01$ 或 < 0.05), rMSSD和pNN50放疗后显著低于放疗前($P < 0.01$), 与放疗中比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。②频域指标LF、HF和TP差异有统计学意义($P < 0.05$); 两两比较后, LF放疗后显著低于放疗前和放疗中(P 均 < 0.05), HF和TP放疗后显著低于放疗前($P < 0.05$), 与放疗中比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。(2)胃排空率检测分析表明: 放疗前、放疗中和放疗后5 h胃排空率差异有统计学意义($P < 0.05$); 两两比较后, 胃排空率放疗后显著低于放疗前($P < 0.01$), 与放疗中比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 NPC患者放射治疗随着照射剂量增加HRV降低越显著, 提示鼻咽癌患者放疗后可能通过抑制迷走神经活性, 影响交感-迷走神经平衡, 从而影响自主神经调节, 导致胃排空功能下降。

[关键词] 鼻咽癌; 放疗; 心率变异性; 自主神经; 胃排空

[中图分类号] R 739.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2012)11-0997-04

doi: 10.3969/j.issn.1674-3806.2012.11.01

The study of heart rate variability and gastric emptying before and after radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma patients CAI Lian-ying, ZHANG Qin, YANG Su-ping, et al. Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To explore the clinical significance of detection of heart rate variability(HRV) and gastric emptying in nasopharyngeal carcinoma(NPC) patients after radiotherapy. **Methods** 24-hour holter recordings were detected for analysis of time domain and frequency domain index of HRV and the evaluation of the gastric emptying was performed using barium stick in 30 NPC patients in before-radiotherapy, mid-radiotherapy and after-radiotherapy. **Results** There were all results of HRV in 30 NPC cases after radiotherapy as followed: (1) There was statistical significance in the time domain index(SDNN, rMSSD, pNN50) comparison of three stages radiotherapy($P < 0.01$). Compared with the before-radiotherapy and mid-radiotherapy, SDNN was lower in after-radiotherapy ($P < 0.01$ or $P < 0.05$); rMSSD and pNN50 in after-radiotherapy was lower than in before-radiotherapy ($P < 0.01$); (2) There was statistical significance in the frequency domain index(LF, HF, TP) comparison of three stages radiotherapy($P < 0.05$). Compared with the before-radiotherapy and mid-radiotherapy, LF was lower in after-radiotherapy ($P < 0.05$); HF and TP in after-radiotherapy was lower than in before-radiotherapy ($P < 0.05$). (3) There was statistical significance in 5-hour gastric emptying rate comparison of three stages radiotherapy($P < 0.05$); 5-hour gastric emptying rate in after-radiotherapy was lower than in before-radiotherapy ($P < 0.01$). **Conclusion** HRV of NPC patients has become significantly decreasing with increasing of radiation doses. It indicates that the activity of vagus nerves is inhibited after radiotherapy in NPC patients and has effect on sympathetic-vagal balance and autonomic nerves regulation. This leads to the decreasing of the gastric emptying.

[Key words] Nasopharyngeal Carcinoma; Radiotherapy; Heart rate variability; Autonomic nerves; Gastric emptying

广西是我国鼻咽癌(NPC)的高发地区之一,目前放射治疗仍是NPC主要的治疗手段。在NPC常规放射治疗方案中,放射线在杀伤肿瘤细胞的同时,也不可避免地对正常脑组织结构和功能造成损伤,而引发放射性脑病。另外辐射对自主神经调节功能造成的影响可导致自主神经功能紊乱,发生多种鼻咽癌放疗后并发症。本研究拟通过应用24h动态心电图心率变异性(HRV)的分析及钡条胃排空功能的分析,观察NPC患者放疗前、放疗中、放疗后的HRV及胃排空功能情况,探讨HRV分析在NPC患者放疗后的临床应用价值,报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择2007-01~2010-10我院收治的NPC患者30例,年龄24~61(45.60±11.34)岁。其中男18例,女12例。入选病例标准:病理诊断为鼻咽部低分化鳞癌的初次放射治疗患者。排除病例标准:(1)有遗传病史,如高血压、糖尿病以及急性脑血管病者;有其他脏器严重疾病史者。(2)已经接受过鼻咽癌放化疗者。(3)有头颈部外伤史者。(4)有心律失常者。(5)有其他可影响心脏自主神经系统功能者。(6)有腹部手术史及肿瘤腹腔转移者。

1.2 NPC治疗方法 使用西门子直线加速器6-MVX对NPC进行照射。常规放射治疗剂量为55~65Gy,部位为面颈联合野+耳前野+颈部切线野。

1.3 研究方法

1.3.1 动态心电图检查 对NPC患者于放疗前、放疗中、放疗后及脑部颞叶照射剂量在15~35Gy和45~65Gy范围时,分别进行动态心电图检查。检查设备采用美国世纪3000型24h动态心电图(12导联)记录分析系统(受试者在检查期间正常生活)通过计算机转换分析,以人机对话方式检查24h窦性心律,并进行HRV分析。

1.3.2 标准餐准备 方便面80g,鸡蛋50g,水300ml。进餐要求在15min内完成,进餐过程中分

4~5次吞服(不可嚼碎)20根特制的小钡条。

1.3.3 钡条胃排空测定 检查当日,受试者需空腹8h以上,进标准餐同时服用20粒小钡条。餐毕立即服用20%硫酸钡20ml,在不遮蔽标志物的同时,又显示胃轮廓,进而判断标志物的位置。于餐后5h摄腹部X线片1张。判定胃内小钡条的个数,胃排空结果由实验者和放射科医师共同判断并计算胃排空率。胃排空率(%)=(20-胃内小钡条残留数)/20×100%。

1.3.4 HRV分析指标 参照欧洲心脏病协会、北美起搏电生理学会专家委员会和中华心血管病杂志编委会心率变异性对策专题组先后提出的推荐选用指标^[1,2],选用24h长时程分析指标。(1)时域指标:①SDNN(NN间期标准差,是衡量整体HRV大小的最直观指标);②SDANN(NN间期均值标准差,是反映HRV反应中慢变化成分);③rMSSD(相邻NN间期均值的均方根,是反映HRV反应中快变化成分);④pNN50(NN相邻间期差值超过50ms的心搏数所占百分比)。(2)频域指标:①TP(总功率,反映所有NN间期总的变异);②ULF(超低频功率);③VLF(极低频功率);④LF(低频功率);⑤HF(高频功率);⑥LF/HF(低频功率与高频功率的比值)。

1.4 统计学方法 应用SPSS10.0统计软件进行数据处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多个样本均数比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NPC患者放疗前、放疗中和放疗后24hHRV时域指标比较 三个放疗阶段比较SDNN、rMSSD、pNN50差异有统计学意义($P < 0.01$)。两两比较后,SDNN放疗后显著低于放疗前和放疗中;rMSSD和pNN50放疗后显著低于放疗前,与放疗中比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。SDANN三个放疗阶段比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 NPC患者放疗前、放疗中和放疗后24hHRV时域指标比较($\bar{x} \pm s$)

阶段	例数	SDNN(ms)	SDANN(ms)	rMSSD(ms)	pNN50(%)
放疗前	30	169.10±52.37	134.65±57.67	40.77±20.09	15.25±12.65
放疗中	30	155.24±36.94	124.43±38.52	30.00±12.61	9.54±5.57
放疗后	30	125.77±30.90* [△]	131.22±64.32	24.41±9.88 [#]	7.16±4.41 [#]
F	-	10.506	0.137	6.829	6.215
P	-	0.000	0.873	0.004	0.006

注:与放疗前比较,* $P < 0.01$,[#] $P < 0.05$;与放疗中比较,[△] $P < 0.05$

2.2 NPC 患者放疗前、放疗中和放疗后 24 h HRV 频域指标比较 三个放疗阶段比较 LF、HF 和 TP 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两两比较后,LF 放疗后显著低于放疗前和放疗中 ($P < 0.05$); HF 和 TP

放疗后显著低于放疗前 ($P < 0.05$),与放疗中比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。ULF、VLF 和 LF/HF 三个放疗阶段比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 NPC 患者放疗前、放疗中和放疗后 24 h HRV 频域指标比较($\bar{x} \pm s$)

阶段	例数	ULF(mV)	VLF(mV)	LF(mV)	HF(mV)	LF/HF(mV)	TP(mV)
放疗前	30	726.50 ± 404.94	1367.86 ± 692.57	976.36 ± 563.61	1031.04 ± 679.26	1.30 ± 1.05	4101.75 ± 1880.19
放疗中	30	742.36 ± 352.27	1231.71 ± 489.83	914.79 ± 545.40	658.47 ± 466.69	1.66 ± 0.72	3547.33 ± 1203.21
放疗后	30	675.64 ± 410.57	1027.36 ± 563.97	587.17 ± 359.03* [△]	397.71 ± 264.95*	1.88 ± 1.22	2687.88 ± 1367.44*
F	-	0.158	1.558	3.998	7.266	1.153	6.105
P	-	0.855	0.230	0.031	0.003	0.331	0.007

注:与放疗前比较,* $P < 0.05$;与放疗中比较,[△] $P < 0.05$

2.3 NPC 患者放疗前、放疗中和放疗后 5 h 胃排空率比较 放疗前 5 h 钡条排空率为 (86.17 ± 15.78)%,放疗中 5 h 钡条排空率为 (80.81 ± 16.22)%,放疗后 5 h 钡条排空率为 (73.67 ± 18.81)%, ($F = 4.223, P = 0.018$)。三个放疗阶段 5 h 胃排空率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两两比较后,胃排空率放疗后显著低于放疗前 ($P < 0.05$),与放疗中比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

心脏的调节能力下降时,心肌细胞电位不稳定性增强,室颤阈降低,易发生猝死^[6]。

3 讨论

3.3 NPC 患者放疗会发生皮肤黏膜损伤、口腔炎、食欲下降、恶心、呕吐、腹痛、腹泻或便秘等诸多毒副反应^[7]。目前虽然核素显像方法可以准确反映胃内食物容量的变化,能真实反映胃的正常或异常运动功能,方法合乎生理,已被国际公认为测定胃运动功能的金标准,但是由于对设备要求高,且费用昂贵,需时较长,尚不能普遍应用于临床^[8]。胃对不透 X 线标志物的排空检测方法比较经济,易被接受,与放射性核素法具有较好的相关性^[9]。本研究通过对 NPC 患者放疗前、放疗中和放疗后 5 h 钡条胃排空率的比较,发现放疗后胃排空率较放疗前明显下降 ($P < 0.01$)。随着照射剂量逐渐增加至 45 ~ 65 Gy 后,胃排空率下降明显。研究表明,放疗可影响胃运动功能,造成胃排空减慢。其发生原因可能为:(1)胃的运动方式(包括容受性舒张和蠕动,迷走神经张力低下)可导致近端胃容受性舒张障碍和胃窦收缩减弱而引起胃排空障碍。现已公认 HRV 主要受控制心脏节律的交感神经和副交感神经的影响,因此把 HRV 也看成是了解人体植物神经系统功能状态的一种方便窗口^[10]。本研究通过对 NPC 患者放疗前、放疗中和放疗后 24 h HRV 时域、频域指标分析比较,显示 NPC 患者化疗后,HRV 的多项观察指标降低,提示出现迷走神经张力降低,而迷走神经张力降低,可导致胃排空减慢。(2)放射线在杀伤肿瘤细胞的同时,不可避免地对正常脑组织结构和功能造成损伤^[5]。形态学已证实,海马、杏仁核及下丘脑间有双向性神经通路,对胃肠道运动、分泌机制和摄食行为以及相关的情绪、心理变化等都有着重要的影响^[11]。

3.1 目前认为 HRV 分析作为评价心脏自主神经活性、均衡性及其相关病理状态的无创检测方法,其应用价值已在自主神经活动与多种心血管疾病和非心血管疾病之间的关系评价中得到肯定^[2]。HRV 分析的大小能反映自主神经系统活动的状态,当其受损时,HRV 降低,提示迷走神经张力降低或交感神经张力增高^[3]。

3.2 本研究通过对 NPC 患者放疗前、放疗中和放疗后 24 h HRV 时域和频域指标分析比较,结果显示放疗后与放疗前或放疗中 HRV 时域指标 SDNN、rMSSD 和 pNN50 均明显下降 ($P < 0.01$);频域指标 LF、HF 和 TP 在放疗后均明显下降 ($P < 0.05$),提示迷走神经张力降低,进而对心脏的抑制作用减弱,导致交感神经占优势。本研究还发现随着照射剂量逐渐增加至 45 ~ 65 Gy 后,HRV 降低越显著,提示心脏自主神经活性改变与放疗照射剂量有关。其可能的原因是: NPC 患者在放射治疗期间,放射线在杀伤肿瘤细胞的同时,不可避免地对正常脑组织结构和功能造成损伤^[4],因此有可能直接累及丘脑及丘脑下部或间接刺激下丘脑和脑干以下植物神经中枢,导致垂体、肾上腺机能亢进及儿茶酚胺分泌增加,而使心脏自主神经功能紊乱^[5]。当自主神经对

综上所述,鼻咽癌患者在放射治疗中随着照射剂量的增加,HRV及胃排空率均明显下降,提示一方面鼻咽癌患者放疗后,可能主要通过抑制迷走神经张力,使自主神经对心脏的调节能力下降,影响交感-迷走神经平衡,从而使交感神经占优势,增加了发生恶性心律失常的风险;另一方面,通过抑制迷走神经张力,引起胃排空功能障碍。因此,通过HRV分析能了解放射所致的心脏自主神经调节功能改变,间接地评价放射性自主神经功能,为临床治疗提供了重要依据。

参考文献

1 中华心血管病杂志编委会心率变异性对策专题组. 心率变异性检测临床应用的建议[J]. 中华心血管病杂志, 1998, 26(4): 252 - 255.
 2 陈洪波, 刘仁光. 心率变异性分析临床应用研究近况[J]. 新医学, 2010, 41(6): 407 - 410.
 3 熊萍, 连捷. 恶性肿瘤患者的心率变异性临床初探[J]. 实用

医技杂志, 2006, 13(1): 17 - 18.
 4 刘家斌, 李广生. 放射性脑损伤机制及放射保护研究进展[J]. 赣南医学院学报, 2010, 30(1): 161 - 162.
 5 王艺明, 刘兴德, 董为伟, 等. 脑源性心脏自主神经功能紊乱的干预研究[J]. 临床内科杂志, 2004, 21(4): 267 - 269.
 6 陈晨, 刘海媛. 不同分期恶性肿瘤患者的心率变异性分析[J]. 复旦大学学报(医学版), 2009, 36(4): 413 - 416.
 7 王志红, 周兰妹. 危重症护理学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2007: 289 - 290.
 8 Urbain JL, Charkes ND. Recent advances in gastric emptying scintigraphy[J]. Semin Nucl Med, 1995, 25(4): 318 - 325.
 9 Goggin JM, Hoskinson JJ, Kirk CA, et al. Comparison of gastric emptying times in healthy cats simultaneously evaluated with radiopaque markers and nuclear scintigraphy[J]. Vet Radiol Ultrasound, 1999, 40(1): 89 - 95.
 10 杨雪琴, 李炜, 李铀, 等. 心率变异性作为植物神经功能检查方法的探讨[J]. 北京生物医学工程, 1996, 15(2): 65 - 70.
 11 周吕, 柯美云, 主编. 神经胃肠病学与运力基础及临床[M]. 北京: 科学技术出版社, 2005: 73 - 75.
 [收稿日期 2012-04-19] [本文编辑 黄晓红 韦颖]

课题研究 · 论著

抗体基因芯片应用于检测鼻咽癌组织切片蛋白质表达谱的研究

朱有凯, 司勇锋, 肖瑞平, 周向阳, 张政, 韦海明, 黄波, 兰桂萍

基金项目: 广西自然科学基金资助项目(编号: 0728087)

作者单位: 530021 南宁 广西壮族自治区人民医院病理科

作者简介: 朱有凯(1966 -), 男, 医学博士, 副主任医师, 研究方向: 肿瘤病理。E-mail: yk_zhu@163.com

[摘要] 目的 研究应用抗体基因芯片检测鼻咽癌组织特异性蛋白质表达谱的新技术方案。方法 利用噬菌体抗体库筛选出抗鼻咽癌的特异性抗体库,以扩增抗体基因 V-D-J 片段作为标识分子用于制备抗体基因芯片;通过特异性抗体库与鼻咽癌肿瘤组织结合后,使标记引物扩增的 V-D-J 序列与抗体基因芯片进行杂交后显示癌组织的蛋白质表达谱,从而选择性通过免疫组织化学显示其中关键性蛋白质原位表达状况。结果 肿瘤组织结合的抗体滴度可达到 $10^6 \sim 10^8$ 数量级,标记的 DNA 分子效价约为 $10^{-6} \sim 10^{-8}$,以该文一次检测 20 个抗体为例,基因芯片检出有 10 ~ 14 个阳性蛋白质表达谱;免疫组织化学可显示阳性抗体在细胞中的结合部位。结论 以抗体基因芯片为核心的技术方案,能在组织切片上同时检测含多个蛋白质表达谱,可以广泛应用于基础研究和临床诊疗过程。

[关键词] 抗体基因芯片; 蛋白质表达谱; 噬菌体抗体库

[中图分类号] R 73 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674 - 3806(2012) 11 - 1000 - 04

doi: 10.3969/j.issn.1674 - 3806.2012.11.02