

头颈部肿瘤患者营养指标与放疗 急性毒性反应相关分析



袁平 洪荣涛 郑奎城 洪金省¹ 张纬建¹ 林仲 余燕² 吴小南^{2,3}
福建省疾病预防控制中心,福州 350001

摘要:目的 探讨头颈部肿瘤患者各营养指标与放疗急性毒性不同反应之间的关系。方法 前瞻性调查130名头颈部肿瘤患者在放疗第4周时的营养状况和急性放射毒性反应。采用典型相关分析法分析各营养指标与急性放射毒性不同反应之间的关系。结果 患者营养状况的各项指标(血清前白蛋白、转铁蛋白、淋巴细胞、淋巴细胞百分比)与放疗急性毒性反应的各项指标(口干、咽/咽喉炎、疲劳、放射性皮炎)之间存在负相关关系,第一典型相关系数为0.653,有统计学意义。结论 当血清前白蛋白、转铁蛋白、淋巴细胞、淋巴细胞百分比的检测值偏低时,及时给予营养支持,提高机体免疫力可以减轻口干、咽/咽喉炎等放射性反应发生的程度和数量。

关键词: 营养指标 放疗急性毒性反应 典型相关分析

中图分类号: R459.3 R730.55 R739.91

文献标识码: A

Relationship between acute radiotoxicity and nutritional status of patients with head and neck cancer

YUAN Ping, HONG Rongtao, ZHENG Kuicheng, HONG Jinsheng,
ZHANG Weijian, LIN Zhong, YU Yan, WU Xiaonan
Fujian Center for Disease Control and Prevention, Fuzhou 350001, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between nutritional status and acute radiotoxicity of patients with head and neck cancer. **Methods** Nutritional status and acute radiotoxicities of 130 head and neck cancer patients were prospectively surveyed during the 4th week of radiotherapy. Relationships between nutritional status and acute radiotoxicities were analyzed by canonical correlation. **Results** The first canonical correlation coefficient was 0.653, statistically significant, which showed that some negative relationships were found between nutritional status (such as serum prealbumin, transferrin, lymphocytes, lymphocyte percentage) and acute radiotoxicities (such as dry mouth, throat/sore throat, fatigue, radiation dermatitis) of head and neck cancer patients. **Conclusion** When the detection value of serum prealbumin, transferrin, lymphocytes, lymphocyte percentage was below the normal, the appropriate nutritional support would be given to improve immunity and to relieve the acute radiotoxicities.

Key words: nutritional status, acute radiotoxicity, canonical correlation

由于肿瘤本身及肿瘤放射治疗影响,接受放疗的头颈部肿瘤患者是营养不良发生率最高的群体之一^[1]。患者营养状况与放疗毒性反应关系研究发现,不同的营养状况可引起不同的毒性反应,相同的毒性反应也可由不同的营养状况引

起。患者营养状况与放疗毒性反应关系表现为两组指标的相关性,若仅用 X_i, Y_i 的两两简单相关系数反映,则显得繁琐且抓不住主要矛盾,而且需要进一步证实;本研究采用典型相关分析法把两组指标的每组指标作整体考虑,研究两组指标间的相关性,更加科学地探讨头颈部放疗患者营养状况和放疗毒性反应之间的关系。

基金项目:福建省卫生厅青年科研课题基金资助(No. 2010-I-25)

作者简介:袁平,女,营养学硕士,主管医师,E-mail: yunping1448@sina.com

1 福建医科大学附属第一医院放疗科

2 福建医科大学公共卫生学院

3 通讯作者:吴小南,男,博士生导师,研究方向:营养与疾病

1 研究对象和方法

1.1 研究对象

2008年11月至2009年11月期间在福建医科大学附属第一医院接受放射治疗,经临床、影像学 and 病理学检查确诊的头颈部肿瘤患者,共130例,男90例,占69.2%;女40例,占

30.8%;平均年龄为(51.40 ± 14.30)岁;其中鼻咽癌患者77例,占59.2%;口咽及口腔癌23例,占17.7%;喉癌16例,占12.3%;其他14例,占10.8%。

1.2 研究方法

采用统一设计的调查表,由统一培训的调查人员在统一的时间(放疗前和放疗第4周),对患者的营养状况进行测量和检测,并跟踪放疗急性毒性反应。

1.2.1 营养状况指标身体测量 身体测量指标:身高、体重、上臂围(MAC)、三头肌皮褶厚度(TSF),并计算体质指数(BMI)、上臂肌围(MAMC)。血液指标:血清前白蛋白(PA)、转铁蛋白(TRF)、血红蛋白(HB)、白蛋白(ALB)、总淋巴细胞数(TLC)、红/白细胞计数等。其中血清前白蛋白和转铁蛋白采用德灵BN-II特定蛋白仪的免疫比浊法检测;其余常规检测。

1.2.2 放疗急性毒性反应 疲劳(嗜睡、不适、乏力)、放射性皮炎、厌食、吞咽困难、口腔干燥、口腔炎/咽炎、口/咽粘膜炎症、味觉障碍、恶心呕吐。按美国肿瘤放射治疗协作组织2003年发行的常见治疗不良反应CTC标准3.0版,放疗急性

毒性反应评分共分4级:0:无不良反应,1:不良反应轻微,2:中度不良反应,3:重度不良反应/危及生命、死亡。

1.2.3 统计分析方法 使用EpiData 3.1软件建立数据库,SAS 9.1对头颈部肿瘤患者各营养指标和放射急性毒性反应进行典型相关分析。通过寻找少数几对综合变量(实际观察变量的线性组合),用它们替代原始观察变量,从而将两组变量的关系集中到少数几对综合变量的关系上,通过对这些综合变量之间的相关性分析,回答两组原始变量间的相关性问题^[2]。

2 结果

2.1 研究对象各营养指标反映的健康状况

研究对象在开始放疗后第4周,各项营养指标出现较大幅度的下降。以人群医学参考值范围作比较,采用正态分布法计算研究对象各项营养指标的均值和标准差,计算 t 值。结果显示,研究对象各营养指标与人群正常参考值之间的差异有明显的统计学差异。除皮褶厚度外,其余 t 值均为负值,结合实际表明放疗第4周研究对象各营养指标(不包含皮褶厚度)低于人群正常参考值(见表1)。

表1 研究对象放疗第4周营养状况

Table 1 The nutritional status of study objective in the fourth week of radio therapy

营养指标	人群正常参考值		研究对象 95% 检测值范围 ($\bar{x} \pm s$)	t	$P^{(2)}$
	范围	均值			
皮褶厚度(mm)	7.47~9.13	8.3	12.676 ± 6.69	7.4569	<0.01
上臂围(cm)	24.59~29.61	27.1	25.865 ± 2.92	-4.8216	<0.01
上臂肌围(cm)	22.32~27.28	24.8	21.885 ± 2.397	-13.8638	<0.01
体重(kg) ⁽¹⁾	40.611~70.787	55.699	57.357 ± 9.381	-2.5884	<0.01
体质指数	18.5~23.9	21.2	20.743 ± 3.002	-1.7356	<0.05
淋巴细胞($10^9/L$)	1.0~4.0	2.5	0.716 ± 0.468	-43.4564	<0.01
淋巴细胞百分比(%)	20~52	36	13.331 ± 7.998	-32.3113	<0.01
红细胞($10^{12}/L$)	4.0~5.5	4.75	4.085 ± 0.443	-17.2415	<0.01
血红蛋白(g/L)	120~160	140	125.285 ± 14.348	-11.6956	<0.01
血清前白蛋白(mg/L)	200~400	300	194.028 ± 59.618	-20.2652	<0.01
转铁蛋白(g/L)	2.0~3.6	2.8	1.869 ± 0.367	-28.9193	<0.01

注:(1)体重无人群正常参考值范围,故采用放疗前研究对象体重的95%的测量值范围做对照;(2)采用单侧检验

2.2 研究对象放疗急性毒性反应

研究对象放疗后第4周急性放射毒性反应发生率比放疗前明显上升。疲劳发生例数放疗前为9.2%,放疗第4周升高到63.8%;放疗前无放射性皮炎反应,但在放疗第4周反应发生率为41.6%;厌食、吞咽困难发生例数由放疗前的6.2%上升到第4周的100%;口干由放疗前的11.9%升至第4周的99.2%;咽/咽喉炎由放疗前的1.5%升至第4周的90.0%;粘膜炎症在放疗第4周发生率为83.1%;咽/咽喉炎由放疗前的1.5%升至第4周的90.0%;恶心呕吐由放疗前的2.3%升至第4周的16.2%;味觉障碍由放疗前的3.8%上升到第4周的59.2%。

2.3 研究对象营养状况与放疗急性毒性反应的简单相关关系

从研究对象营养状况与放疗急性毒性反应之间各变量的两两相关矩阵可以看出,血清前白蛋白与口干、咽/咽喉炎($r = -0.2984, r = -0.2272$)、淋巴细胞和淋巴细胞百分比与咽/咽喉炎($r = -0.3522, r = -0.3451$)、淋巴细胞和淋巴细胞百分比与放射性皮炎($r = -0.1839, r = -0.1892$)、转铁蛋白与疲劳、厌食、吞咽困难($r = -0.3316, r = -0.2028$ 、

$r = -0.2348$)之间的负相关关系有统计学意义($P < 0.05$)。其余上臂围、上臂肌围、体重、红细胞、血红蛋白等与放疗急性毒性反应之间的关系,尚无统计学意义。

2.4 研究对象营养状况与放疗急性毒性反应典型相关系数和特征值

从典型相关分析结果可以看出,研究对象营养状况与放疗急性毒性反应第一典型相关系数为0.653 056,采用似然比法对典型相关系数进行检验,所求的似然比统计量近似服从 F 分布,第一典型相关系数具有统计学意义, $F = 1.75, P < 0.0001$;第二典型相关系数 $F = 1.19, P = 0.14$,与第一典型相关系数特征值累积百分比为70.19%,能解释大部分的原始变量信息(见表2)。

表2 典型相关系数和特征值

Table 2 Typical coefficient of correlation and characteristic value

	典型相关系数	近似标准误	F	P	特征值	百分比	累积百分比
1	0.653	0.050	1.75	<0.0001	0.7436	0.4876	0.4876
2	0.496	0.066	1.19	0.14	0.3269	0.2144	0.7019

2.5 研究对象营养状况与放疗急性毒性反应标准化典型变量

由于各个变量的测量单位不同,对原始变量进行标化,得出第一对典型变量为:

$$V_1 = 0.3224 X_1 - 0.6149 X_2 + 0.7015 X_3 - 0.7461 X_4 - 0.0113 X_5 - 0.0357 X_6 + 0.0883 X_7 + 0.5549 X_8 + 0.2526 X_9$$

$$W_1 = 0.3450 Y_1 - 0.3585 Y_2 + 0.7695 Y_3 - 0.3735 Y_4 - 0.1128 Y_5 - 0.0663 Y_6 + 0.2050 Y_7 + 0.0316 Y_8 - 0.0162 Y_9$$

同理可得出第二对典型变量。

2.6 研究对象营养状况与放疗急性毒性反应原变量与典型变量的相关系数

2.6.1 第一对典型变量与原变量的关系 根据典型结构可得出原变量与典型变量的相关系数。血清前白蛋白与营养指标的第一典型变量(V₁)相关系数为 0.5269;口干、咽/咽喉炎与放疗急性毒性反应第一典型变量(W₁)相关系数为 -0.2635、-0.7320;结合简单相关分析结果,可得出血清前白蛋白与口干、咽/咽喉炎存在负相关,有统计学意义。同理,转铁蛋白通过典型变量与疲劳存在负相关(相关系数为 0.2984 和 -0.5126),有统计学意义;淋巴细胞、淋巴细胞百分比通过典型变量与放射性皮炎、咽/咽喉炎存在负相关(相关系数为 0.6189、0.5079 和 -0.2504、-0.7320)。

2.6.2 第二对典型变量与原变量的关系 血清前白蛋白通过典型变量与口干、咽/咽喉炎存在负相关(相关系数为 0.3403 和 -0.2869、-0.2439),有统计学意义;转铁蛋白通过典型变量与疲劳、厌食、吞咽困难存在负相关(相关系数为 -0.675 和 0.5126、0.5515、0.4293),有统计学意义;淋巴细胞、淋巴细胞百分比与咽/咽喉炎存在负相关(相关系数为 0.126、0.220 和 -0.2493),有统计学意义。

综上,各营养指标与放疗急性毒性反应关系用简单相关和典型相关分析的结果基本一致:研究对象营养指标与放疗急性毒性反应存在负相关(见表 3)。

表 3 研究对象营养指标与放射急性毒性反应的相关关系

Table 3 The relationship between the nutritional index of study objective and acute toxicity reaction of radiation

序号	简单相关	第 1 对典型变量	第 2 对典型变量
1	血清前白蛋白和口干、咽/咽喉炎	血清前白蛋白和口干、咽/咽喉炎	血清前白蛋白和口干、咽/咽喉炎
2	转铁蛋白和疲劳、厌食、吞咽困难	转铁蛋白和疲劳	转铁蛋白和疲劳、厌食、吞咽困难
3	淋巴细胞、淋巴细胞百分比和放射性皮炎、咽/咽喉炎	淋巴细胞、淋巴细胞百分比和放射性皮炎、咽/咽喉炎	淋巴细胞、淋巴细胞百分比和咽/咽喉炎

3 讨论

3.1 营养状况

头颈部肿瘤由于头颈部空间狭小,集中了诸多重要器官,控制着诸多重要的生理功能,包括发声、语言、进食、呼吸、视、听、嗅觉等,肿瘤的发生压迫周围组织,易引起吞咽困难、口干、恶心呕吐、食欲下降等,进而影响进食,常导致营养不良,主要表现为进行性消瘦、体重减轻或水肿、低蛋白血症,严重时可导致多种器官功能受损。头颈部肿瘤患者营养不良患病率高达 74.2%^[4]。查文献可得研究对象在放射治疗期间营

养状况逐步恶化^[4],开始放疗后第 4 周营养状况最为严重,故本研究以调查研究对象第 4 周的营养状况指标作为典型代表反映研究对象的营养状况。本研究结果显示,研究对象各营养指标与人群正常参考值有明显的统计学差异。除皮褶厚度外,其余各项指标均低于人群正常参考值。皮褶厚度虽与人群正常参考值的差异有统计学意义,但是可能存在测量误差,皮褶厚度测量值未低于人群正常参考值,故在进行典型相关分析时,未将皮褶厚度列入。

3.2 放疗急性毒性反应

绝大多数头颈部肿瘤以鳞状细胞癌为主,对化疗敏感性较差,目前主要采取放射治疗^[6]。由于放射线对肿瘤细胞和正常组织细胞均有毒性作用,射线在杀伤肿瘤组织的同时,也会对正常组织产生放疗毒性反应如口腔干燥、味觉丧失等。凡快速分裂的组织细胞,如血细胞、毛囊、消化道表面的细胞,均对放射线损害非常敏感。头颈部肿瘤患者放疗后,口腔粘膜、唾液腺等易受损,出现喉呛溃疡、吞咽困难、口干、没有食欲、味觉缺失等症状。放疗反应一般从开始后的第 2~3 周发生,治疗中 2/3 阶段处于反应高峰,并持续到治疗结束后的 2~3 周^[6-7]。本研究主要调查研究对象放疗第 4 周急性毒性反应较为严重的时期,结果显示,研究对象在放疗后第 4 周,放射性皮炎、口干、厌食、咽/咽喉炎、吞咽困难、粘膜炎、疲劳发生率较高。厌食、吞咽困难、口干出现严重不良反应的例数分别占 29.2%、35.4%、31.5%;出现中等程度的疲劳例数占 63.8%,咽/咽喉炎占 59.2%,超过半数。仅 12.3% 的患者有恶心欲吐的症状。

3.3 营养状况和放疗急性毒性反应的简单相关分析

患者的营养健康状况与放疗急性毒性反应密切相关,营养不良加重患者的不良反应,延误治疗;同时放疗引起的不良反应如口腔粘膜炎、口腔干燥、疲乏无力等也加重了营养不良。本次简单相关分析结果:血清前白蛋白与口干、咽/咽喉炎($r = -0.2984, r = -0.2272$)、淋巴细胞和淋巴细胞百分比与咽/咽喉炎($r = -0.3522, r = -0.3451$)、淋巴细胞和淋巴细胞百分比与放射性皮炎($r = -0.1839, r = -0.1892$)、转铁蛋白与疲劳($r = -0.3316$)、转铁蛋白与厌食(-0.2028)、转铁蛋白与吞咽困难($r = -0.2348$)之间的负相关关系有统计学意义,表明研究对象的部分营养指标与放疗急性毒性反应存在负相关关系,意味着营养不良程度越重,症状反应越重。与高凤莉等^[4]报告头颈部肿瘤患者在接受放疗期间,营养不良程度越重,症状反应越重一致。与 FRIEDLANDER 等^[5]报道的营养不良是引起头颈部肿瘤患者不良反应的高危险因素一致。

3.4 营养状况和放疗急性毒性反应的典型相关分析

由于头颈部肿瘤患者的营养状况和放疗急性毒性反应是多种因素共同作用的结果,各因素之间存在相互影响和作用,通过典型相关的多因素研究方法可以更综合地反映多因素集团之间的相互关系^[3]。本研究通过典型相关分析试图寻找两者之间的关系,结果显示:研究对象营养状况的各项指标与放疗急性毒性反应的各项指标之间存在相关关系,第一典型相关系数为 0.653,有统计学意义;第二典型相关系数为 0.496,两者可解释变量信息的 70.19%。一组原始指标变量(血清前白蛋白、转铁蛋白、淋巴细胞和淋巴细胞百分比)通

(下转第 740 页)

表3 各水样对蚕豆根尖细胞微核率的影响⁽¹⁾
Table 3 Effect of water samples on the micronucleus
frequency of vicia faba root tip cells

水样	统计 细胞数	微核 细胞数	微核细胞率 (%)	污染 指数	污染 程度
进水	3000	11/15/12	12.67 ± 2.08 ⁽²⁾	3.8	重度污染
二级出水	3000	8/6/5	6.33 ± 1.53 ⁽³⁾	1.9	轻度污染
三级出水	3000	3/2/3	2.67 ± 0.58 ⁽³⁾	0.8	基本无污染
阴性对照	3000	3/4/3	3.33 ± 0.58	—	—
阳性对照	3000	25/19/21	21.67 ± 3.06 ⁽²⁾	—	—

注: (1) $F = 56.850, P < 0.001$; (2) 与阴性对照组比较, $P < 0.001$; (3) 与进水比较, $P < 0.05$

表2可见,经各水样染毒处理后,蚕豆根尖形态出现了不同程度的损伤,表现为根尖长度明显变短,根尖颜色发黄、变黑等。根据1986年颁布的《环境监测技术规范》规定,污染指数PI在0~1.5区间为基本无污染,1.5~2.0区间为轻度污染,2.0~3.5区间为中度污染,3.5以上为重度污染。二级出水、三级出水诱发的蚕豆根尖微核率与进水相比,具有显著差异,说明总进水经处理后毒性显著下降,但仍具有一定的遗传毒性。

综上所述,发光细菌法相对可靠,可以用来评价城市污水的综合毒性,蚕豆根尖细胞微核技术因易操作、费用低等优点,也可作为进行致突变性生物试验的首选方法。进水经处理后毒性显著下降,但对环境仍具有一定的生态风险性。因

(上接第737页)

过典型变量与另一组原始指标变量(口干、咽/咽喉炎、疲劳、厌食、吞咽困难)存在负相关关系。研究对象营养状况与放射急性毒性反应相互影响,当血清前白蛋白、转铁蛋白检测值降低时,表明体内蛋白储存下降,营养状况差;再加上淋巴细胞和淋巴细胞百分比检测值低,表明体内免疫功能降低。这时,放射急性毒性反应发生率较高;反之,放射急性毒性反应发生也导致营养物质的摄取,影响营养状况。

本研究尝试应用了典型相关分析法对头颈部肿瘤患者的各项营养指标与放疗急性毒性反应的相关性进行评价,未见类似研究的文献报道。结果显示:血清前白蛋白与口干、咽/咽喉炎呈负相关;转铁蛋白与疲劳、厌食、吞咽困难呈负相关;淋巴细胞、淋巴细胞百分比与咽/咽喉炎呈负相关。虽然以上结果有效性和准确性尚需扩大样本量进一步验证,但仍一定程度上提示通过监测患者营养指标,可以预测放射急性毒性反应发生的频率;及时给予营养支持,提高机体免疫力,是可以减轻口干、咽/咽喉炎、疲劳、厌食、吞咽困难等放射性反应发生的程度和数量。

(致谢:本文承蒙福建省疾病预防控制中心周天枢主任医师的悉心指导,特此表示感谢!)

此,对尾水进行毒性评价至关重要,对研究解决污水处理问题,保护环境及人民健康具有深远意义。

参考文献

- KATSOYIANNIS A, SAMARA C. Ecotoxicological evaluation of the wastewater treatment process of the sewage treatment plant of Thessaloniki, Greece [J]. *J Hazardous Materials* 2007, 141(3): 614-621.
- GIROTTI S, FERRI E N, FUMO M G, et al. Monitoring of environmental pollutants by bioluminescent bacteria [J]. *Anal Chim Acta* 2008, 608(1): 2-29.
- 李雪梅,柯真山,杜青,等. 采用淡水发光菌评估污水处理厂进出水毒性的研究[J]. *中国给水排水* 2010, 36(1): 131-134.
- 施晓东,施令飞,刘洪英,等. 蚕豆根尖细胞微核对金属冶炼厂排污水的监测[J]. *环境科学与技术* 2009, 32(11): 137-139.
- 刘树深,刘芳,刘海玲. 20种水溶性有机溶剂对发光菌的毒性效应[J]. *中国环境科学* 2007, 27(3): 371-376.
- 刘保奇,葛会林,刘树深. 测定环境污染物对青海弧菌发光强度抑制的微板发光法研究[J]. *生态毒理学报* 2006, 1(2): 186-191.
- 郑立新,邹志飞,吴赤蓬. 3种食品有害添加剂对蚕豆根尖微核发生的影响[J]. *卫生研究* 2009, 38(3): 373-377.
- 环境保护总局编. *水和废水监测分析方法* [M]. 第4版. 北京: 中国环境科学出版社, 2002: 769-772.

收稿日期: 2011-03-15

参考文献

- COLOMBO P, MANGANO M, BIACHIP, et al. Effect of calories and fat on postprandial gastro-oesophageal reflux [J]. *Scandinavian J Gastroenterology* 2002, 37(1): 3.
- 薛富波,张文彤,田晓燕. SAS8.2统计应用教程[M]. 西安: 兵器工业出版社, 1999: 358-360.
- YOSHIKAWA H, TASAKA K. Suppression of mast cell activation by glucocorticoid [J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2000, 48: 487-495.
- 高凤莉,张福泉,鲁重美,等. 头颈部肿瘤病人放疗期间营养状态变化及放疗毒副反应的研究[J]. *临床消化病杂志* 2008, 20(4): 214-216, 219.
- FRIEDLANDER A H, TAJIMA T, KAWAKAMI K T, et al. The relationship between measures of nutritional status and masticatory function in untreated patients with head and neck cancer [J]. *J Oral Maxillofac Surg* 2008, 66(1): 85-92.
- NG K, LEUNG S F, JOHNSON P J, et al. Nutritional consequences of radiotherapy in nasopharynx cancer patients [J]. *Nutr Cancer* 2004, 49(2): 156.
- POLISENA C G. Clinical guide to oncology nutrition [M] // MCCALLUM P D, POLISENA C G editor. USA: The American Dietetic Association, 2000: 71.

收稿日期: 2010-12-18