

结果一致^[12]。说明 TGP 联合 GP 方案治疗 NSCLC 后患者的生活质量优于 GP 方案,晚期 NSCLC 患者容易发生心理问题,主要表现为抑郁、失眠、食欲降低等,并且化疗的胃肠道反应较为明显,严重影响患者的正常生活,而 TGP 具有催眠、镇吐镇静作用,有利于改善患者的生活质量,减少恶心呕吐,增加食欲。

4 参考文献

- 1 叶春晖,孟自力.沙利度胺对晚期 NSCLC 血清 VEGF、bFGF 和 TNF- α 的影响[J].实用临床医药杂志,2014;18(17):44-6,51.
- 2 孟玲楠,石砂珊,林珊等.不同化疗模式治疗中晚期非小细胞肺癌的疗效分析[J].现代生物医学进展,2016;16(29):5658-62.
- 3 刘俊莉,李瑞霞,郭治等.榄香烯联合 NP 方案综合治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J].实用癌症杂志,2015;30(2):201-4.
- 4 彭晔,张旭刚,韩轶超等.沙利度胺联合紫杉醇+顺铂方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J].临床荟萃,2014;29(9):988-91.
- 5 丁婕,戴旭,孟宪运等.实体瘤疗效评价标准的研究进展[J].中国肿瘤临床与康复,2015;22(9):1150-2.
- 6 Li L,Huang XE. Thalidomide combined with chemotherapy in treating patients with advanced lung cancer[J].Asian Pac J Cancer Prev,2016;17

- (5):2583-5.
- 7 侯恩存,陈杰,甘露等.康莱特联合 GP 方案治疗晚期非小细胞肺癌疗效的系统评价[J].现代肿瘤医学,2015;23(7):960-5.
- 8 Liu Y,He S,Ding Y,et al.The efficacy and safety of thalidomide-based therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis[J].Contemp Oncol(Pozn),2014;18(1):39-47.
- 9 刘芳,唐婷玉,杜坚宗等.沙利度胺联合吉非替尼对晚期非小细胞肺癌患者生存质量及生存期的影响[J].中国生化药物杂志,2017;37(1):185-7.
- 10 罗俊兰,徐元英,钟超等.NP 和 GP 方案用于晚期非小细胞肺癌治疗临床对比研究[J].四川医学,2016;37(10):1123-5.
- 11 杭猛,陈暑波,孙清等.GP 方案联合康莱特注射液治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性分析[J].实用癌症杂志,2017;32(2):289-91.
- 12 张艳芳,夏金,杜淑芳等.沙利度胺联合 TP 方案治疗晚期非小细胞肺癌临床疗效观察[J].中国实用医刊,2016;43(11):48-50.

(2017-09-12 修回)

(编辑 袁左鸣/滕欣航)

血清激光拉曼光谱在非小细胞肺癌分期中的作用

王虹,张少鸿¹ (广东药学院附属第一医院呼吸科,广东 广州 510080)

摘要 目的 探讨血清激光拉曼光谱在非小细胞肺癌分期中的作用。方法 收集非小细胞肺癌 I 期患者 23 例,II 期 24 例,III 期 19 例,IV 期 11 例和健康对照组 14 例的静脉血清,每个血清样品测 3 个点,将同一样品的 3 条光谱平均,以此代表该样品的血清拉曼光谱信号,将 5 组拉曼光谱信号数据采用单因素方差分析、主成分分析(PLA)、线性判别分析(LDA)、交叉检验进行统计学处理。结果 平均拉曼光谱谱峰强度由健康对照组、非小细胞肺癌 I 期、II 期、III 期、IV 期逐渐减弱。在 848 cm^{-1} 、999 cm^{-1} 、1 152 cm^{-1} 、1 446 cm^{-1} 及 1 658 cm^{-1} 处以健康对照组峰最强,III 期、IV 期最弱,除 III 期、IV 期两组间无统计学差异外,余各组两两比较均有统计学差异($P < 0.05$)。健康对照组、I 期、II 期和 III、IV 期血清拉曼光谱诊断灵敏度分别为 85.71%、65.21%、75% 和 86.67%,特异性分别为 88.73%、100%、96.27% 和 91.91%,判别总准确性为 92.21%(71/77)。结论 血清拉曼光谱分析可有效区分 I、II 期和 III、IV 期非小细胞肺癌患者。

关键词 激光拉曼光谱;非小细胞肺癌

(中图分类号) R734.2 (文献标识码) A (文章编号) 1005-9202(2017)22-5626-03; doi: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.22.064

非小细胞肺癌的分期影响其后续治疗方案。激光拉曼光谱技术是一种分子振动光谱技术,具有分子水平的肿瘤检测和诊断能力。已有研究认为应用激光拉曼光谱可鉴别肺癌及健康人^[1]。本文应用激光拉曼光谱检测非小细胞肺癌患者血清,观察其在肺癌分期的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 10 月至 2014 年 12 月在广东药学院附属第一医院呼吸科、肿瘤科及胸外科住院经病理明确诊断的非小细胞肺癌患者 77 例,按国际肺癌研究学会公布的肺癌分期系统进行分期^[2],I 期 23 例,平均年龄(65.00 \pm 10.92)

岁,男 15 例,女 8 例,鳞癌 12 例,腺癌 10 例,黏液表皮癌 1 例;II 期 24 例,平均年龄(64.71 \pm 8.61)岁,男 13 例,女 11 例,腺癌 13 例,鳞癌 9 例,腺鳞癌 1 例,黏液表皮癌 1 例;III 期 19 例,平均年龄(62.63 \pm 11.88)岁,男 14 例,女 5 例,腺癌 11 例,鳞癌 7 例,腺鳞癌 1 例;IV 期 11 例,平均年龄(70.45 \pm 12.86)岁,男 6 例,女 5 例,腺癌 8 例,鳞癌 3 例。选择同期健康体检者 14 例作为健康对照组,平均年龄(64.07 \pm 11.41)岁,男 10 例,女 7 例。5 组年龄及性别构成比无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 指标检测 受试者抽取清晨空腹静脉血 2 ml,分离血清冻存待测。取血清 5 点至玻片上,略干。使用激光共聚焦拉曼光谱仪(Labram HR 800,法国 Horiba Jobin Yvon),波长 532 nm,50 倍物镜,曝光 60 s,取谱区间为 500~1 800 cm^{-1} ,每样测 3 个点,3 条光谱平均代表该样品的血清拉曼光谱信号。

1.3 统计学方法 采用 SPSS17.0 软件进行单因素方差分析及 LSD 检验。

¹ 中国科学院广州能源研究所 中国科学院广州生命科学大型仪器区域中心

通讯作者:张少鸿(1965-),男,高级工程师,主要从事仪器分析研究。
第一作者:王虹(1968-),女,副主任医师,主要从事呼吸疾病研究。

2 结果

2.1 血清平均拉曼光谱图形比较 对比经过平滑和归一化的健康对照组、非小细胞肺癌 I 期、II 期、III 期、IV 期组的平均拉曼光谱,拉曼谱峰强度逐渐减弱,见图 1。在 848 cm⁻¹、999 cm⁻¹、1 152 cm⁻¹、1 446 cm⁻¹及 1 658 cm⁻¹处比较 5 组峰强,以健康对照组峰强最强,III 期、IV 期组最弱,除 III 期、IV 期两组无统计学差异外,余各组两两比较均有统计学差异 (P<0.05),见表 1。

2.2 血清拉曼光谱主成分分析结果 将众多血清拉曼光谱进行主成分分析,共得出特征值大于 1 的 6 个主成分,累计贡献率为 81.06%。第 1、2、3 和 5 主成分得分 5 组比较有差异,见表 2。取第 1、2 和 3 主成分得分制作散点图,结果提示 5 组第 1、2 和 3 主成分有较好的聚类作用,见图 2、图 3。

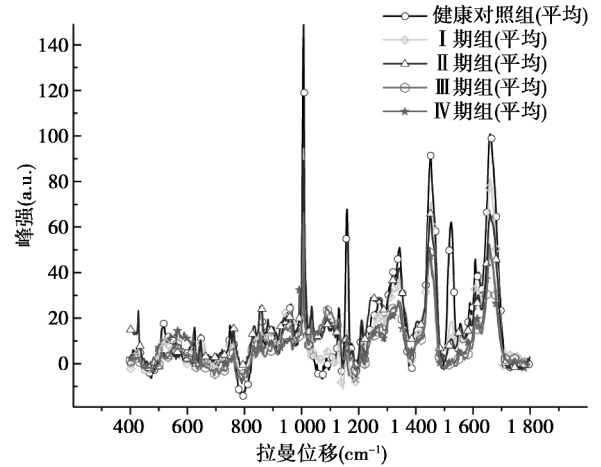


图 1 血清平均拉曼光谱图

表 1 部分血清拉曼光谱强度比较(̄x±s)

| 组别 | n | 848 cm ⁻¹ | 999 cm ⁻¹ | 1 152 cm ⁻¹ | 1 446 cm ⁻¹ | 1 658 cm ⁻¹ |
|-----------|----|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 健康对照组 | 14 | 1 521.87±231.29 | 7 622.99±1 394.90 | 4 911.49±2 272.07 | 4 572.21±1 253.99 | 4 617.46±910.73 |
| 肺癌 I 期组 | 23 | 1 174.80±178.25 ¹⁾ | 5 832.27±804.96 ¹⁾ | 2 141.93±713.83 ¹⁾ | 3 842.62±824.20 ¹⁾ | 3 901.66±536.12 ¹⁾ |
| 肺癌 II 期组 | 24 | 835.05±239.45 ^{1) 2)} | 4 439.07±623.64 ^{1) 2)} | 955.07±869.08 ^{1) 2)} | 3 242.77±434.46 ^{1) 2)} | 3 389.31±435.84 ^{1) 2)} |
| 肺癌 III 期组 | 19 | 659.56±159.86 ^{1) 2) 3)} | 3 602.65±599.66 ^{1) 2) 3)} | 487.67±323.44 ^{1) 2) 3)} | 2 539.01±733.04 ^{1) 2) 3)} | 2 580.97±700.57 ^{1) 2) 3)} |
| 肺癌 IV 期组 | 11 | 608.91±330.40 ^{1) 2) 3)} | 3 297.83±788.19 ^{1) 2) 3)} | 531.32±511.66 ^{1) 2) 3)} | 2 668.49±363.48 ^{1) 2) 3)} | 2 534.32±412.75 ^{1) 2) 3)} |
| F/P 值 | | 37.884/0.000 | 66.307/0.000 | 20.097/0.000 | 13.925/0.000 | 35.189/0.000 |

与健康对照组比较: 1) P<0.05; 与 I 期组比较: 2) P<0.05; 与 II 期组比较: 3) P<0.05, 下表同

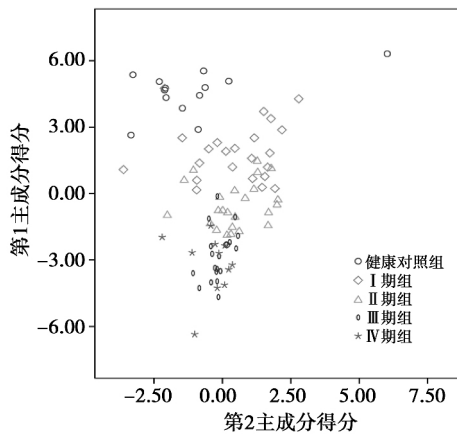


图 2 5 组血清拉曼光谱主成分得分二维散点图

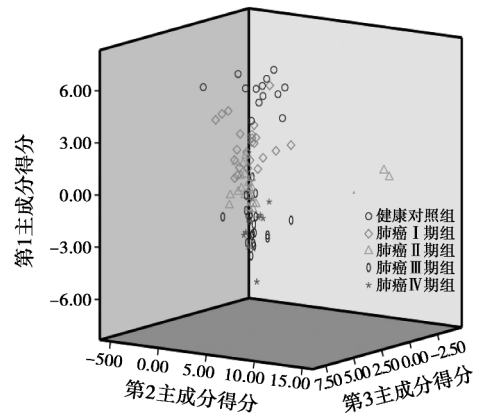


图 3 5 组血清拉曼光谱主成分得分三维散点图

表 2 血清拉曼光谱主成分得分比较(̄x±s, 分)

| 组别 | n | 第 1 主成分 | 第 2 主成分 | 第 3 主成分 | 第 4 主成分 | 第 5 主成分 | 第 6 主成分 |
|--------|----|--------------------------------|-------------|------------|-------------|-------------------------|---------------|
| 健康对照组 | 14 | 3.96±2.25 | -0.70±1.18 | -0.78±2.39 | -0.24±2.61 | 0.58±1.97 | 0.13±2.04 |
| I 期组 | 23 | 1.97±1.27 ¹⁾ | -0.28±1.03 | 0.34±1.57 | 0.03±1.05 | -0.27±1.32 | -0.16±1.15 |
| II 期组 | 24 | -0.51±1.01 ^{1) 2)} | 1.20±3.82 | 0.45±1.06 | 0.24±1.14 | -0.46±0.56 | -0.02±1.15 |
| III 期组 | 19 | -2.81±1.19 ^{1) 2) 3)} | -0.34±1.15 | -0.16±0.43 | -0.03±1.11 | 0.38±0.46 ³⁾ | 0.12±0.73 |
| IV 期组 | 11 | -3.17±1.37 ^{1) 2) 3)} | -0.56±0.61 | -0.42±0.75 | -0.23±0.66 | 0.18±0.50 ³⁾ | 0.00±1.10 |
| F/P 值 | | 78.304/0.000 | 2.709/0.035 | 3.35/0.013 | 0.362/0.835 | 3.540/0.010 | 0.217 0/0.028 |

2.3 血清拉曼光谱的判别分析结果 利用主成分分析 (PCA) 结果进行判别分析,并作交叉检验,结果显示健康对照组、I 期、II 期血清拉曼光谱诊断灵敏度分别为 85.71%、65.21%、75% 特异性分别为 88.73%、100%、96.27%,见表 3。而肺癌

III、IV 期未能区分开,故将 2 期合为 1 期,诊断肺癌 III~IV 期判别灵敏度为 86.67% (26/30),特异性为 91.91% (43/47),血清拉曼光谱诊断健康对照组、I 期、II 期和 III~IV 期总体准确性为 92.21% (71/77)。

表 3 交叉检验判别分析结果(n)

| 组别 | n | 交叉判别结果 | | | | | 敏感性(%) | 特异性(%) | 准确性(%) |
|--------|----|--------|-----|------|-------|------|--------|--------|--------|
| | | 健康对照组 | I 期 | II 期 | III 期 | IV 期 | | | |
| 健康对照组 | 14 | 12 | 1 | 0 | 1 | 0 | 85.71 | 88.73 | 94.81 |
| I 期组 | 23 | 4 | 15 | 4 | 0 | 0 | 65.21 | 100.00 | 94.81 |
| II 期组 | 24 | 0 | 3 | 18 | 3 | 0 | 75.00 | 96.27 | 89.61 |
| III 期组 | 19 | 0 | 0 | 3 | 16 | 0 | 84.21 | 81.03 | 81.82 |
| IV 期组 | 11 | 0 | 0 | 1 | 10 | 0 | 90.91 | 71.21 | 76.82 |

3 讨论

肺癌是全球癌症相关死亡的首位原因,而非小细胞癌占有肺癌病例的 85%⁽²⁾。目前对非小细胞肺癌患者往往需行众多辅助检查才能做出临床分期。激光拉曼光谱可以分辨生化分子的组成和空间结构,对生物材料具有优良的分子水平指纹图谱式的分辨技术⁽³⁾。其以非侵入性方法、对所检测标本无破坏性,能减少有创检查带给患者的痛苦,并可以提供一种快速筛选的检测方法,故临床应用前景广阔⁽⁴⁾。已有研究应用拉曼技术通过辨识组织的脂质、核酸和蛋白质结构和组成的特征变化,鉴别诊断正常组织、不典型增生(癌前病变)组织和癌症组织,包括皮肤癌⁽⁵⁾、肺癌⁽⁶⁾、口腔癌⁽⁷⁾、胃肿瘤⁽⁸⁾、食管癌⁽⁹⁾、肝癌⁽¹⁰⁾、结肠癌⁽¹¹⁾、前列腺癌⁽¹²⁾、肾癌⁽¹³⁾、宫颈癌⁽¹⁴⁾和乳腺癌⁽¹⁵⁾等。有研究应用唾液拉曼光谱鉴别肺癌患者和正常人⁽¹⁶⁾。也有研究结果表明利用拉曼光谱可有效对支气管哮喘⁽¹⁷⁾等慢性炎症性疾病进行临床分期。但上述多数研究均采用表面增强拉曼技术⁽¹⁸⁾,需对所测标本进行表面增强处理,增加了检测的技术过程。本研究只需检测少许血清标本,标本易获得,不增加患者痛苦,且未经表面增强处理。

本研究提示血清激光拉曼未能有效区别 III 期和 IV 期非小细胞肺癌患者,考虑原因,本文样本量小,可能未能反映全貌;另外,随肺癌进展,晚期患者血液与肺癌早期不同,其生物分子构成已相似,达“天花板效应”,故 III 期和 IV 期肺癌患者血清拉曼光谱难以区别;再者,本文 III 期、IV 期非小细胞肺癌患者构成均以腺癌居多,导致结果相似。然而,本文结果表明血清激光拉曼已能有效区分正常人、I、II 期和晚期非小细胞肺癌,对早期识别肺癌和选择合理的治疗方案具有重要意义。

4 参考文献

- 1 王虹,张少鸿.应用血清激光拉曼光谱鉴别肺癌患者、慢性阻塞性肺病患者及健康人(J).广东医学 2015;36(6):884-7.
- 2 Sica GL, Gal AA. Lung cancer staging: pathology issues (J).Semin Diagn Pathol 2012;29(3):116-26.
- 3 Kong K, Kendall C, Stone N, et al. Raman spectroscopy for medical diagnostics—from in-vitro biofluid assays to in-vivo cancer detection (J).Adv Drug Deliv Rev 2015;89:121-34.
- 4 Wang W, Zhao J, Short M, et al. Real-time in vivo cancer diagnosis using raman spectroscopy (J).J Biophotonics 2015;8(7):527-45.
- 5 Fox SA, Shanblatt AA, Beckman H, et al. Raman spectroscopy differentiates squamous cell carcinoma (SCC) from normal skin following treatment with a high-powered CO2 laser (J).Lasers Surg Med,2014;46(10):757-72.
- 6 Xu X, Cheng J, Thrall MJ, et al. Multimodal non-linear optical imaging for

- label-free differentiation of lung cancerous lesions from normal and desmoplastic tissues (J).Biomed Opt Express 2013;4(12):2855-68.
- 7 Sahu A, Nandakumar N, Sawant S, et al. Recurrence prediction in oral cancers: a serum Raman spectroscopy study (J).Analyst 2015;140(7):2294-301.
- 8 Chen Y, Dai J, Zhou X, et al. Raman spectroscopy analysis of the biochemical characteristics of molecules associated with the malignant transformation of gastric mucosa (J).PLoS One 2014;9(4):e93906.
- 9 Almond LM, Hutchings J, Lloyd G, et al. Endoscopic Raman spectroscopy enables objective diagnosis of dysplasia in Barrett’s esophagus (J).Gastrointest Endosc 2014;79(1):37-45.
- 10 Taleb I, Thiéfin G, Gobinet C, et al. Diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a proof-of-concept study using serum micro-Raman spectroscopy (J).Analyst 2013;138(14):4006-14.
- 11 Tatarковиč M, Miškovičová M, Štovičková L, et al. The potential of chiroptical and vibrational spectroscopy of blood plasma for the discrimination between colon cancer patients and the control group (J).Analyst 2015;140(7):2287-93.
- 12 Del Mistro G, Cervo S, Mansutti E, et al. Surface-enhanced Raman spectroscopy of urine for prostate cancer detection: a preliminary study (J).Anan Bioanal Chem 2015;407(12):3271-5.
- 13 Zhuang Z, Li N, Guo Z, et al. Study of molecule variations in renal tumor based on confocal micro-Raman spectroscopy (J).J Biomed Opt 2013;18(3):31103.
- 14 Rashid N, Nawaz H, Poon KW, et al. Raman microspectroscopy for the early detection of pre-malignant changes in cervical tissue (J).Exp Mol Pathol 2014;97(3):554-64.
- 15 Surmacki J, Brozek-Pluska B, Kordek R, et al. The lipid-reactive oxygen species phenotype of breast cancer. Raman spectroscopy and mapping, PCA and PLS-DA for invasive ductal carcinoma and invasive lobular carcinoma. Molecular tumorigenic mechanisms beyond warburg effect (J).Analyst 2015;140(7):2121-33.
- 16 Li X, Yang T, Lin J. Spectral analysis of human saliva for detection of lung cancer using surface-enhanced Raman spectroscopy (J).J Biomed Opt 2012;17(3):037003.
- 17 Sahu A, Dalal K, Naglot S, et al. Serum based diagnosis of asthma using Raman spectroscopy: an early phase pilot study (J).PLoS One 2013;8(11):e78921.
- 18 Butler HJ, Fogarty SW, Kerns JG, et al. Gold nanoparticles as a substrate in bio-analytical near-infrared surface-enhanced Raman spectroscopy (J).Analyst 2015;140(9):3090-7.

(2016-04-29 修回)

(编辑 苑云杰/曹梦园)