

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.06.016  
文章编号: 1005-8982 (2019) 06-0069-04

## CO<sub>2</sub> 激光联合等离子射频消融术对早期声门型喉癌 相关细胞因子水平的影响

董玉科, 李玉杰, 黄炜

(郑州大学附属郑州中心医院 耳鼻咽喉头颈外科, 河南 郑州 450007)

**摘要: 目的** 观察二氧化碳 CO<sub>2</sub> 激光联合等离子射频消融术 (PRA) 治疗早期声门型喉癌患者前后血管内皮生长因子 (VEGF)、一氧化氮 NO 及肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 水平变化和疗效。**方法** 选取早期声门型喉癌患者 298 例作为研究对象, 随机分为观察组与对照组, 每组 149 例。对照组患者接受传统喉裂开术; 观察组患者接受 CO<sub>2</sub> 激光联合 PRA。采用酶联免疫吸附法测定血清 VEGF 及 TNF- $\alpha$ , 硝酸还原酶法测定 NO。分别收集两组患者术后恢复情况和 1 年后并发症发生情况。**结果** 两组患者术前 VEGF、NO 及 TNF- $\alpha$  水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 而术后 VEGF、NO 及 TNF- $\alpha$  水平比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。观察组手术时间、住院时间低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 黏膜恢复情况较对照组好; 观察组并发症发生率低于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论** CO<sub>2</sub> 激光联合 PRA 治疗早期声门型喉癌能有效减少手术创伤, 改善患者预后, 降低患者血清 VEGF、NO 及 TNF- $\alpha$  水平。

**关键词:** 声门型喉癌 / 喉肿瘤; 治疗效果; 血管内皮生长因子类; 一氧化氮; 肿瘤坏死因子  $\alpha$

**中图分类号:** R739.65

**文献标识码:** A

## The effects of surgery of CO<sub>2</sub> laser combined with plasma radiofrequency ablation on cytokines levels in patients with early glottic cancer

Yu-ke Dong, Yu-jie Li, Wei Huang

(Department of ENT and HN Surgery, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450007, China)

**Abstract: Objective** To observe the changes of VEGF, NO and TNF- $\alpha$  in patients with early glottic cancer treated by CO<sub>2</sub> laser combined with plasma radiofrequency ablation (PRA) and curative effect. **Methods** A total of 298 patients with early glottic cancer were selected as the subjects, which was divided into observation group (149 cases) and control group (149 cases) randomly. The control group were treated by laryngofissure, while the observation group were treated by CO<sub>2</sub> laser combined with PRA. The serum levels of VEGF and TNF- $\alpha$  were measured by ELISA method, and NO was tested by nitrate reductase assay. The two groups were collected postoperative recovery and complications one year after surgeries. **Results** The difference was not statistically significant in preoperative levels of VEGF, NO and TNF- $\alpha$  between the two groups ( $P > 0.05$ ). The difference was statistically significant in postoperative levels of VEGF, NO and TNF- $\alpha$  between the two groups ( $P < 0.05$ ). The operation time and hospitalization time in observation group were shorter than those in control group ( $P < 0.05$ ), and mucosa recovery in observation group was better than that in control group, and incidence of complication in

observation group (6.04%) were lower than that in control group (16.78%) ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Patients with early glottic cancer treated by CO<sub>2</sub> laser combined with PRA can reduce surgical trauma, improve prognosis and effectively reduce serum levels of VEGF, NO and TNF- $\alpha$ .

**Keywords:** glottic carcinoma/ laryngeal neoplasms; treatment effect; vascular endothelial growth factor; nitric oxide; tumor necrosis factor-alpha

声门型喉癌是喉癌最常见的类型<sup>[1]</sup>。研究表明,目前我国喉癌占头颈部肿瘤的 13% 以上,全身肿瘤的 2% 以上<sup>[2]</sup>。传统喉裂开术影响患者的器官功能及术后生活质量。本研究采用二氧化碳 CO<sub>2</sub> 激光联合等离子射频消融术(plasma radiofrequency ablation, PRA),保留患者喉功能,并选取血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、一氧化氮 NO 及肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ ) 作为检测指标,以期从更多侧面评价疗效并为早期声门型喉癌的治疗提供数据支持。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2014 年 1 月—2018 年 1 月郑州大学附属郑州中心医院耳鼻咽喉头颈外科的早期声门型喉癌患者 298 例作为研究对象,随机分为观察组和对照组,每组 149 例。纳入标准:①首诊确诊病例;②术前行喉部增强 CT 检查和纤维喉镜检查,结果均无淋巴结转移,且甲状软骨未受侵犯;③未行其他抗肿瘤治疗;④对本研究知情,并自愿签署知情同意书。排除标准:①手术耐受性差;②年龄 >80 岁;③严重肝、肾功能障碍;④凝血功能障碍;⑤其他咽喉部病变。本研究通过本院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

**1.2.1 对照组** 患者接受传统喉裂开术,取仰卧位,常规术区消毒,铺无菌手术巾。全身麻醉后行气管切开及喉裂开喉部分切除术,于颈部前方的正中线做一纵行切口,长约 2.5 cm。依次切开皮肤及皮下组织,分离颈前方带状肌肉,充分显露甲状软骨,剥离甲状软骨外膜,垂直切开甲状软骨板。随后通过前联合上喉室水平进入喉腔。密切观察肿瘤位置及浸润情况,切除病灶,范围扩大至距肿瘤边缘 5 mm,注意保护声韧带。止血并冲洗术腔,修补喉腔并依次缝合颈前肌肉群、皮下组织和皮肤,行加压包扎。术后持续应用 5 d 抗生素,并雾化治疗 2 次/d。

**1.2.2 观察组** 患者接受 CO<sub>2</sub> 激光联合 PRA,取仰卧

位,常规术区消毒,铺无菌手术巾。用支撑喉镜充分暴露声门,架设显微镜并连接 CO<sub>2</sub> 激光机。明确肿瘤位置及浸润情况,设置 CO<sub>2</sub> 激光模式为连续、脉冲,功率为 5 ~ 20 W 切除声带肿瘤。连接低温等离子手术系统鼻内镜及其显像系统,切除可能残留在声带下方、外侧及前联合部位的肿瘤。根据病变部位采用 EIC7070-01 刀头弯曲前端,充分切除病变。若出血较多可用吸引电凝辅助止血。术后持续应用 5 d 抗生素,并雾化治疗 2 次/d。

### 1.3 标本采集

所有患者于术前 1 d 和术后 14 d 清晨空腹取外周静脉血 3 ml,离心后取上清液,置于 -80℃ 超低温冰箱保存,待所有标本采集完毕一同进行相关指标的测定。

### 1.4 观察指标

**1.4.1 一般资料** 分别收集两组患者年龄、性别、病程及肿瘤分期等相关资料进行统计学分析,临床资料搜集由郑州大学附属郑州中心医院耳鼻喉科医师完成。TNM 分期参照国际抗癌联盟的评定标准<sup>[3]</sup>。

**1.4.2 VEGF、NO 及 TNF- $\alpha$  水平测定** 采用酶联免疫吸附法测定血清 VEGF 及 TNF- $\alpha$ , 硝酸还原酶法测定 NO,试剂盒均购自南京生物工程研究所,所有操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

**1.4.3 术后恢复情况** 收集两组患者手术时间和住院时间,并于术后 30 d 门诊随访时行电子喉镜检查。评价黏膜恢复情况,若黏膜出现增生肉芽、伪膜及瘢痕视为不光滑;反之为光滑。

**1.4.4 1 年后并发症发生情况** 收集两组患者 1 年后自觉咽部疼痛、自觉强烈疼痛、局部轻度黏连、炎性肉芽组织增生及呼吸困难等并发症的发生情况,资料搜集由郑州大学附属郑州中心医院耳鼻喉科医师完成。

### 1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件。计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,比较用  $t$  检验;计数资料以率 (%) 表示,比较用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般状况比较

两组患者年龄、性别、病程及肿瘤分期比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。见表1。

### 2.2 两组患者手术前后 VEGF、NO 及 TNF- $\alpha$ 水平比较

两组患者术前 VEGF、NO 及 TNF- $\alpha$  水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组患者术后 VEGF、NO 及 TNF- $\alpha$  水平比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表1 两组患者一般资料比较 ( $n=149$ )

组别	年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$ )	男/女/例	病程/(年, $\bar{x}\pm s$ )	TNM 分期/例			
				T <sub>is</sub>	T <sub>1a</sub>	T <sub>1b</sub>	T <sub>2</sub>
观察组	55.38 $\pm$ 9.56	119/30	2.89 $\pm$ 1.23	14	70	59	6
对照组	56.27 $\pm$ 10.12	121/28	2.94 $\pm$ 1.19	12	69	60	8
$t/\chi^2$ 值	1.180	108.370	1.282	115.451			
$P$ 值	0.180	0.270	0.210	0.140			

表2 两组患者术前、术后 VEGF、NO 及 TNF- $\alpha$  水平比较 ( $n=149, \bar{x}\pm s$ )

组别	VEGF/(pg/ml)		NO/( $\mu$ mol/L)		TNF- $\alpha$ /(ng/L)	
	术前	术后	术前	术后	术前	术后
观察组	455.27 $\pm$ 35.16	207.45 $\pm$ 21.54	88.45 $\pm$ 16.54	49.65 $\pm$ 12.36	189.37 $\pm$ 21.64	79.45 $\pm$ 16.45
对照组	453.46 $\pm$ 36.43	313.47 $\pm$ 26.47	89.63 $\pm$ 15.98	58.45 $\pm$ 14.26	188.54 $\pm$ 20.46	101.24 $\pm$ 17.34
$t$ 值	0.863	2.936	0.782	2.893	0.733	2.979
$P$ 值	0.280	0.000	0.360	0.000	0.390	0.000

表3 两组患者术后恢复情况比较 ( $n=149$ )

组别	手术时间/ (min, $\bar{x}\pm s$ )	住院时间/ (d, $\bar{x}\pm s$ )	黏膜恢复情况例(%)	
			光滑	不光滑
观察组	11.74 $\pm$ 0.52	8.15 $\pm$ 0.57	141(94.63)	8(5.37)
对照组	98.36 $\pm$ 4.51	13.45 $\pm$ 2.64	109(73.15)	40(26.85)
$t/\chi^2$ 值	2.877	2.956	147.252	
$P$ 值	0.000	0.000	0.000	

表4 两组患者1年后并发症发生情况比较

[ $n=149$ , 例(%)]

组别	自觉咽 部疼痛	自觉强 烈疼痛	局部轻 度黏连	炎性肉 芽组织	呼吸 困难	并发症
观察组	4(2.68)	1(0.67)	2(1.34)	2(1.34)	0(0.00)	9(6.04)
对照组	10(6.71)	4(2.68)	4(2.68)	4(2.68)	3(2.01)	25(16.78)
$\chi^2$ 值	144.832	140.434	135.467	135.469	141.354	139.641
$P$ 值	0.000	0.000	0.010	0.010	0.000	0.000

### 2.3 两组患者术后恢复情况比较

两组患者手术时间、住院时间及黏膜恢复情况比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组手术时间、住院时间低于对照组,黏膜恢复情况较对照组好。见表3。

### 2.4 两组患者1年后并发症发生情况比较

两组患者1年后自觉咽部疼痛、自觉强烈疼痛、局部轻度黏连、局部轻度黏连、炎性肉芽组织增生及呼吸困难等并发症发生情况比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组并发症发生率低于对照组。见表4。

## 3 讨论

早期声门型喉癌患者越早治疗效果越好,越能保留患者的器官功能,使患者得到更好的生活质量<sup>[4]</sup>。郑州大学附属郑州中心医院针对CO<sub>2</sub>激光联合PRA治疗早期声门型喉癌的价值展开研究,并选取相关生物指标作为参考,以期从更多侧面评价疗效并为早期声门型喉癌的治疗提供数据支持。

NO是一种机体抗肿瘤的效应分子,早在1995年有研究人员提出,NO在低浓度时可促进肿瘤生长,高浓度时则可促进肿瘤细胞死亡<sup>[5]</sup>。后续亦有诸多研究表明其血清水平与肿瘤的发生发展以及预后有密切的联系<sup>[6]</sup>。VEGF是一种重要的血管生成因子,在早期声门型喉癌的研究领域,与诱导肿瘤的血管生成<sup>[7-8]</sup>、淋巴管生成以及肿瘤淋巴结转移也有密切的关系<sup>[9]</sup>。肿瘤患者VEGF分泌来源主要是肿瘤细胞,其高水平表

达可见于肿瘤组织也可见于血清中,两者呈正相关<sup>[10]</sup>。有研究指出,血清 VEGF 水平可作为判断喉部疾病恶性及预后的 1 个辅助参考指标<sup>[11]</sup>。TNF- $\alpha$  是一种由激活的巨噬细胞所分泌具有免疫应答、抗感染及促进细胞生长分化等多种生物学效应的细胞因子<sup>[12]</sup>。大量研究表明,在肿瘤相关研究领域,TNF- $\alpha$  还具有抑制肿瘤生长等多种机制的抗肿瘤效应<sup>[13]</sup>。本研究结果说明,经过治疗后两组患者 VEGF、NO 及 TNF- $\alpha$  水平均较治疗前下降,其指标可作为判断疗效的参考标准。而 CO<sub>2</sub> 激光联合 PRA 相较于传统术式相关指标下降更为明显,可得出 CO<sub>2</sub> 激光联合 PRA 治疗早期声门型喉癌更能有效降低患者血清 VEGF、NO 及 TNF- $\alpha$  水平的结论。这可能是由于 CO<sub>2</sub> 激光联合 PRA 尽量保留患者喉功能,从而使 VEGF、NO 及 TNF- $\alpha$  与预后相关的物质血清水平较传统手术组降低,但具体的作用机制仍需进一步探索,本课题组将在后续研究中继续这一工作。

传统治疗早期声门型喉癌的方法多采用喉裂开术,仅强调外科性根治为主。但在手术过程中步骤较为繁复,影响患者的器官功能,且患者痛苦重,颈部留有瘢痕,术后生活质量也受到影响<sup>[14]</sup>。而本研究采用 CO<sub>2</sub> 激光联合 PRA 是本院的特色项目,这种治疗方法兼有射频消融手术和 CO<sub>2</sub> 激光手术的优点,两种方法联合使用。射频消融弥补 CO<sub>2</sub> 激光直线性无法拐弯的局限性手术效果更好,尽量保留了患者的喉功能,可有效减轻患者心理负担并提高其术后生存质量<sup>[15-16]</sup>。

综上所述,采用 CO<sub>2</sub> 激光联合 PRA 对早期声门型喉癌进行治疗,能有效减少手术的创伤性。其改善患者预后,促进康复,提高患者生活质量与生存质量,在临床中值得推广应用。

#### 参 考 文 献:

- [1] 黄冠江,罗梦思,张靖萱,等. T1a 声门型喉癌经激光手术和放射治疗的 Meta 分析 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 32(7): 534-540.
- [2] 屈凤勤. 微创手术治疗早期声门型喉癌及癌前病变的近期疗效观察 [J]. 中国实用医刊, 2014, 41(23): 76-77.
- [3] 黄岸坤,黄少波,廖艳萍. 喉部分切除术治疗喉癌的疗效及影响因素分析 [J]. 海南医学, 2016, 27(12): 1965-1967.
- [4] 张海生,魏巍,周尚清,等. 微创手术治疗声门型早期喉癌及癌前病变 50 例临床分析 [J]. 世界临床医学, 2015, 9(12): 25.
- [5] ANTONIO B, GIUSEPPE P, ALESSANDRA R, et al. Role of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) in chronic stress-promoted tumor growth[J]. Toxicology Industrial Health, 2013, 29(8): 761-770.
- [6] 陈华. 喉癌患者手术及化疗前后一氧化氮水平变化及其意义 [J]. 检验医学与临床, 2013, 65(20): 2677-2678.
- [7] 罗锋,王力. 抗肿瘤血管生成,肿瘤免疫治疗与肿瘤微环境的研究进展 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2016, 29(6): 297-302.
- [8] MANISCALCO W M, WATKINS R H, ROPER J M, et al. Hyperoxic ventilated premature baboons have increased p53, oxidant DNA damage and decreased VEGF expression[J]. Pediatric Research, 2005, 58(3): 549-556.
- [9] 李小波,曹正勇. 支撑喉镜下 CO<sub>2</sub> 激光治疗早期声门型喉癌对患者血清 VEGF 和  $\beta$ 2-MG 的影响 [J]. 海南医学, 2014, 25(5): 697-699.
- [10] TLEMSANI C, MIR O, PSIMARAS D, et al. Acute neurovascular events in cancer patients receiving anti-vascular endothelial growth factor agents: clinical experience in Paris university hospitals[J]. European Journal of Cancer, 2016, 7(66): 75-82.
- [11] 高浩然,佟德惠,黄泽清,等. RECK、MMP-14 及 VEGF 在喉癌中的表达及临床意义 [J]. 中国医药导报, 2016, 13(2): 85-88.
- [12] LEE S W, MARKHAM P F, MARKHAM J F, et al. First complete genome sequence of infectious laryngotracheitis virus[J]. BMC Genomics, 2011, 12(1): 197.
- [13] BALKWILL F. Tumour necrosis factor and cancer[J]. Progress in Growth Factor Research, 2009, 9(5): 361-371.
- [14] 赵守然. 喉裂开声带切除术对喉癌患者的呼吸功能和吞咽功能的影响 [J]. 中国医药导刊, 2017, 19(1): 3-4.
- [15] 林海容,龚正鹏. 早期声门型喉癌微创治疗的研究进展 [J]. 医学综述, 2016, 22(13): 2551-2554.
- [16] 吴桂卿,黄丽英. 早期声门型喉癌运用微创手术治疗的效果研究 [J]. 基层医学论坛, 2016, 20(25): 3496-3497.

(唐勇 编辑)