

# 不同手术入路途径对胸中段老年食管癌患者 VEGF-HIF $\alpha$ -PTEN 表达水平及肿瘤转移的影响

侯安兴, 陈 飞, 杨劲松, 周文武, 周 庆, 伍 明

(湖南省人民医院 湖南师范大学附属第一医院心胸外科, 湖南 长沙 410005)

**摘要:** 分析不同手术入路途径对胸中段老年食管癌患者的综合疗效, 将 160 例患者按照不同治疗方法分为左胸路径组 70 例和右胸路径组 90 例。左胸路径组患者行左胸两切口入路手术, 右胸路径组患者行右胸三切口手术入路。结果显示: 与左胸路径组相比, 右胸路径组的手术时间、术中出血量及 VAS 评分明显升高 ( $P < 0.05$ ), 淋巴结清扫率明显升高 ( $P < 0.05$ ), 1 年转移率、3 年转移率明显降低而 1 年生存率和 3 年生存率明显升高 ( $P < 0.05$ ), 而术后引流时间及住院时间无明显差异性; 两组患者治疗后血清中 VEGF、VEGFR、HIF $\alpha$  水平均明显降低而 PTEN 水平明显升高 ( $P < 0.05$ ), 且右胸路径组患者的上述指标变化更显著 ( $P < 0.05$ )。因此, 不同手术入路途径对胸中段老年食管癌患者的临床效果及血清中 VEGF-HIF $\alpha$ -PTEN 表达水平和肿瘤转移有不同影响, 临床上应合理选择。

**关键词:** 手术入路途径; 胸中段; 食管癌; 血管内皮生长因子; 缺氧诱导因子 $\alpha$ ; 肿瘤转移

中图分类号: R735.1

文献标识码: A

## Effects of different surgical approaches on the expression of vascular endothelial growth factor-HIF $\alpha$ -PTEN and metastasis in middle thoracic esophageal cancer in elderly patients

HOU Anxing, CHEN Fei, YANG Jinsong, ZHOU Wenwu, ZHOU Qing, WU Ming

(Department of Cardio-Thoracic Surgery, Hunan Provincial People's Hospital, the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Changsha 410005, Hunan, China)

**Abstract:** To investigate the effects of different surgical approaches on the expression of vascular endothelial. 160 patients were divided into two groups according to the treatment method: left thoracic pathway group ( $n=70$ ) and right thoracic pathway group ( $n=90$ ). The patients in the left thoracic approach group underwent two incisions of left thoracic approach. The patients in the right thoracic pathway group were operated through the right thoracic three-incision approach. The results showed that compared with the left thoracic approach group, the operation time, intraoperative bleeding volume and VAS score of the right thoracic approach group were significantly increased ( $P < 0.05$ ), and the lymph node dissection rate was significantly increased ( $P < 0.05$ ). The 1-year metastasis rate and 3-year metastasis rate decreased significantly, while the 1-year survival rate and 3-year survival rate increased significantly ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in drainage time and hospitalization time ( $P > 0.05$ ). After treatment, the serum levels of vascular endothelial growth factor, vascular endothelial growth factor R and HIF $\alpha$  in both groups were significantly decreased, while PTEN levels were significantly increased ( $P < 0.05$ ). The changes of above indexes were more significant in the right thoracic pathway group ( $P < 0.05$ ). So Different surgical approaches have different effects on the clinical effect of middle thoracic esophageal cancer in elderly patients and the level of serum expression of vascular endothelial growth factor-HIF $\alpha$ -PTEN and the metastasis of esophageal cancer.

**Key words:** surgical approach; middle thoracic segment; esophageal cancer; vascular endothelial growth factor; hypoxia inducible factor alpha; tumor metastasis

食管癌是世界范围内的常见恶性肿瘤,且随着

人口老龄化的加剧,其发病率有逐年升高的趋势<sup>[1]</sup>。食管癌的发病与多种因素有关,如种族、遗传、饮食、职业和性别、年龄等有关,目前临床上主

要通过手术治疗<sup>[2-3]</sup>。胸中段食管癌是食管癌的常见类型,临床上可采用左胸路径入路治疗和右胸路径入路治疗。但目前对两种入路方式的选择优劣上尚无明确的定论。血管内皮生长因子(VEGF)及其受体参与了细胞的增殖、分化及转移等生理过程<sup>[4]</sup>,缺氧诱导因子 $\alpha$ (HIF $\alpha$ )在快速增殖的肿瘤细胞中表达明显升高<sup>[5]</sup>,PTEN(gene of phosphate and tension homology deleted on chromosome ten,PTEN)蛋白是细胞内常见的促凋亡蛋白<sup>[6]</sup>,三者均与肿瘤细胞的增殖、分化、转移和凋亡等过程相关。本文分析不同手术入路途径对胸中段老年食管癌患者 VEGF-HIF $\alpha$ -PTEN 表达水平及肿瘤转移的影响,为临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

以本院 2012 年 1 月至 2015 年 1 月期间收治的老年胸中段食管癌患者为研究对象。纳入标准:所有患者均经手术病理学检查确诊为食管癌;年龄>60 岁;食管癌均位于胸中段;临床资料完整且同意本研究。排除标准:术前存在明显的心肝肾功能异常患者;并发其他恶性肿瘤患者;神经系统疾病及严重的认知功能障碍患者;代谢系统疾病患者;自身免疫系统疾病患者;临床资料不完整、未完成本研究患者。160 例患者按照不同治疗方法分为两组:左胸路径组 70 例和右胸路径组 90 例。左胸路径组中男 43 例,女 27 例,年龄 62~76 岁,平均(68.8 $\pm$ 7.8)岁,其中鳞癌患者 64 例,腺癌患者 6 例。右胸路径组中男 56 例,女 34 例,年龄 62~77 岁,平均 68.9 $\pm$ 7.3 岁,其中鳞癌患者 80 例,腺癌患者 10 例。两组研究对象在性别比例、平均年龄、肿瘤类型等一般资料方面比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 1.2 方法

左胸路径组患者行左胸两切口入路手术治疗:将患者手术的切口开在左胸后外侧,经患者的第 6 肋间进入胸腔,探查并游离食管,切断研究对象游

离的中段食管,切除周围的肿瘤组织,并将该部位的淋巴结进行清扫,完成后进行弓上胃食管吻合术治疗。右胸路径组患者行右胸三切口手术入路手术治疗:患者麻醉后进行右胸路径手术治疗,在患者的右胸第 5 肋间前外侧开切口,进入胸腔。然后探究患者的病情情况并对全食管游离,将患者的胸膜和肿瘤的周围相关组织切除,对隆突下、食管旁等部位淋巴结清扫。调整患者位置为仰卧位后在上腹正中切口,游离全胃并保留血管,清扫腹部淋巴结,缝合处理残端并扩大食管裂孔。将中段食管切除,并对右侧气管、上纵膈三角旁的淋巴结清扫,引出冠状胃并切除食管癌,行颈部食管吻合术治疗。

### 1.3 观察指标

分析两组患者的手术时间、术中出血量及疼痛视觉模拟量表(VAS,总分 1~10 分,得分越高表示疼痛越重)评分、术后引流时间及住院时间差异性,酶联免疫吸附测定法分析患者治疗前后血清中 VEGF(检测试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司)、VEGFR(检测试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司)、HIF $\alpha$ (检测试剂盒购自 CST 公司)及 PTEN(检测试剂盒购自 R&D 公司)水平变化,分析患者淋巴结清扫情况及患者术后肿瘤的 1 年转移率、3 年转移率和患者 1 年生存率和 3 年生存率。

### 1.4 统计分析

数据统计采用 SPSS19.0 统计软件完成,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本  $t$  检验,治疗前后比较采用配对  $t$  检验,计数资料采用百分比(%)表示,两组间比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者围术期指标比较

与左胸路径组比较,右胸路径组的手术时间、术中出血量及 VAS 评分明显升高( $P<0.05$ );两组术后引流时间及住院时间比较,差异无显著性( $P>0.05$ ,表 1)。

表 1 两组患者围术期指标比较分析

组别	<i>n</i>	手术时间(min)	术中出血量(mL)	术后 VAS 评分(分)	术后引流时间(天)	住院时间(天)
左胸路径组	70	225.5 $\pm$ 13.3	178.6 $\pm$ 14.3	2.50 $\pm$ 0.82	5.11 $\pm$ 0.54	13.5 $\pm$ 3.45
右胸路径组	90	258.8 $\pm$ 29.7	217.7 $\pm$ 16.8	3.78 $\pm$ 0.98	5.28 $\pm$ 1.09	13.8 $\pm$ 2.99
<i>t</i>		5.498	2.367	7.556	0.675	0.912
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05

## 2.2 两组患者治疗前后血清中 VEGF-HIF $\alpha$ -PTEN 水平变化

两组患者治疗后血清中 VEGF、VEGFR、HIF $\alpha$

水平均明显降低而 PTEN 水平明显升高 ( $P < 0.05$ ), 且观察组患者的上述指标变化更明显 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后血清中 VEGF-HIF $\alpha$ -PTEN 水平变化

(ng/mL)

组别	n		VEGF	VEGFR	HIF $\alpha$	PTEN
左胸路径组	70	治疗前	34.3 $\pm$ 5.43	14.3 $\pm$ 3.22	47.6 $\pm$ 6.56	1.66 $\pm$ 0.26
		治疗后	25.5 $\pm$ 4.32 <sup>a</sup>	10.1 $\pm$ 1.56 <sup>a</sup>	34.13 $\pm$ 7.34 <sup>a</sup>	4.54 $\pm$ 0.66 <sup>a</sup>
右胸路径组	90	治疗前	36.1 $\pm$ 4.76	14.9 $\pm$ 3.21	48.8 $\pm$ 6.19	1.59 $\pm$ 0.36
		治疗后	19.7 $\pm$ 2.66 <sup>ab</sup>	7.14 $\pm$ 1.55 <sup>ab</sup>	25.4 $\pm$ 3.22 <sup>ab</sup>	6.58 $\pm$ 0.78 <sup>ab</sup>

与本组治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与左胸路径组治疗后比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$

## 2.3 两组患者淋巴结清扫情况

与左胸路径组比较, 右胸路径组患者的淋巴结清扫率明显升高 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 3 两组患者淋巴结清扫情况 (例)

组别	n	腹部	纵膈-上	纵膈-中	纵膈-下	合计 (%)
左胸路径组	70	9	8	16	19	52 (74.3)
右胸路径组	90	22	18	24	20	84 (93.3)
$\chi^2$						7.643
P						<0.05

## 2.4 两组患者肿瘤转移及生存情况

与左胸路径组比较, 右胸路径组患者的 1 年转移率、3 年转移率明显降低而 1 年生存率和 3 年生存率明显升高 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 4 两组患者肿瘤转移及生存情况 (例, %)

组别	n	1 年转移率	3 年转移率	1 年生存率	3 年生存率
左胸路径组	70	20 (28.6)	33 (47.1)	51 (72.9)	43 (61.4)
右胸路径组	90	18 (20.0)	28 (31.1)	80 (88.9)	59 (65.6)
$\chi^2$		4.349	3.998	5.128	4.895
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

## 3 讨 论

胸中段食管癌是临床上最常见的消化系统恶性肿瘤之一, 且容易向腹腔、颈部及纵膈等部位的淋巴结扩散转移, 严重影响患者的生存状态。手术治疗是目前治疗胸中段食管癌的常见手段, 但关于手术术式的选择方面尚无明确的定论。左胸路径入路治疗和右胸路径入路治疗是目前常用的两种

措施。经左胸入路是目前临床上最常采用的手术方式, 仅需要 1~2 个切口即可快速进入胸腔, 且患者在手术过程中无需变化体位, 操作简便。但该手术入路由于受到手术操作空间和胸主动脉弓阻挡等的影响, 在肿瘤游离操作时较为困难。经右胸三切口的手术更符合解剖结构特征的要求, 更符合根治性治疗切除的原则。本文结果显示: 与左胸路径组相比, 右胸路径组的手术时间、术中出血量及 VAS 评分明显升高, 淋巴结清扫率明显升高, 1 年转移率、3 年转移率明显降低而 1 年生存率和 3 年生存率明显升高; 患者治疗后血清中 VEGF、VEGFR、HIF $\alpha$  水平均明显降低而 PTEN 水平明显升高, 提示不同手术入路途径对胸中段老年食管癌患者的临床效果及血清中 VEGF-HIF $\alpha$ -PTEN 表达水平和肿瘤转移有不同影响。

VEGF 及其受体是参与了细胞的增殖、分化和转移等过程, 且在多种消化系统恶性肿瘤中均表现为明显的异常<sup>[7-8]</sup>。食管癌患者的血清 VEGF 水平均较高, 且 VEGF 的表达可能与分化程度、TNM 分期、淋巴结转移情况有关, 食管癌患者的血清 VEGF、Bcl-2 水平与淋巴结转移情况均呈正相关<sup>[9]</sup>, 化疗联合加味良附丸对于晚期胃癌具有一定的治疗效果, 可降低血清 VEGF 水平, 提高患者的生活质量<sup>[10]</sup>。同时, 大蒜素下调 VEGF/Wnt/ $\beta$ -catenin 通路的表达来有效抑制食管癌, 且放疗联合恩度治疗能有效降低中晚期食管癌患者血清 VEGF 水平, 提高 2 年内患者生存率<sup>[11-12]</sup>。本文结果提示右胸路径组患者的效果优于左胸路径组可能与其抑制 VEGF 及其受体有关。快速增殖的细胞中通常会会出现微环境缺氧状态, 尤其是在快速增殖的肿瘤细胞中尤为明显, 而 HIF $\alpha$  蛋白表达的升高是该过程的分子表现<sup>[13-14]</sup>。参麦注射液能增强奥沙利铂抗结肠恶性肿瘤的作用, 其机制可能与抑制 HIF-1 $\alpha$  介导

的血管生成信号通路相关<sup>[15]</sup>,抑制 HIF-1 $\alpha$  基因表达可降低血管瘤内皮细胞增殖及诱导细胞凋亡,其机制与下调 PI3K/AKT 信号通路有关<sup>[16]</sup>。本文结果可能与其抑制 HIF-1 $\alpha$  有关。PTEN 是细胞内发挥抑制细胞增殖作用的蛋白,且 PTEN 可能参与舌癌发生与发展过程<sup>[17]</sup>,PTEN-Long 可抑制人脑胶质瘤 U251 细胞裸鼠异体移植瘤的生长,机制可能与下调 PI3K-AKT-NF- $\kappa$ B 信号通路有关<sup>[18]</sup>。已有的研究也发现食管纵隔单门入路在出血量、肿瘤适形性、手术时间等方面与胸腔镜下多口手术和开放入路相当<sup>[19]</sup>,而上纵隔的解剖情况是食管切除术中确定最佳手术入路的关键因素<sup>[20]</sup>。虽然食道手术的右胸入路很少使用,但通过在患者右胸切开食道,食道裂孔分离胃,患者术后 1 年生存率为 66.7%;合适的手术切口对手术的成功非常重要,老年肺功能不全患者可选择性右胸入路<sup>[21-22]</sup>。本文证实右胸路径组患者经治疗后血清中 PTEN 水平均明显升高,提示右胸路径组患者的效果优于左胸路径组可能与其促进 PTEN 表达有关。

因此,本文分析两种手术入路途径对患者的临床指标的影响,同时分析了相关因子水平的变化情况。VEGF、VEGFR、HIF $\alpha$  及 PTEN 等均是与肿瘤增殖等相关的生物大分子,从侧面反映手术治疗的临床效果。

#### 参考文献:

- [1] 王彦,王彦文,郑智尧,等. 治疗前系统免疫炎症指数与食管癌患者预后关系的 meta 分析[J]. 华西医学,2019,3(1):1-7.
- [2] 刘庆文,武强,唐桂旺,等. 纵隔镜在食管癌根治术中的研究进展[J]. 中国胸心血管外科临床杂志,2019,4(1):1-6.
- [3] 徐震壮,吴小波,纪勇,等. VATS 食管癌切除胸部淋巴结清扫术的效果及对术后生存质量的影响[J]. 中华普外科手术学杂志(电子版),2019,13(1):33-6.
- [4] 林元,苏红娥,符春丽,等. 血清 SCC-Ag、CYFRA21-1 及 VEGF 水平与宫颈癌临床病理特征及预后的关系[J]. 现代肿瘤医学,2019,1(8):1395-9.
- [5] 项鹏程,孙鹏程,刘玉伟,等. 低氧诱导因子在肾透明细胞癌中作用的研究进展[J]. 现代生物医学进展,2017,17(10):1975-80.
- [6] 傅玉峰,张玉领,陈培. PTEN 对耐顺铂的食管癌细胞的增殖及 P-糖蛋白表达的影响[J]. 现代预防医学,2017,44(22):4210-3.
- [7] LI J, QI Z, HU YP, et al. Possible biomarkers for predicting lymph node metastasis of esophageal squamous cell carcinoma: a review[J]. J Int Med Res, 2019,47(2):544-56.
- [8] 潘妍,施育鹏. 阿帕替尼联合化疗对于晚期胃癌患者生存周期及血清 sIL-2R、VEGF 水平的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志,2019,27(2):111-5.
- [9] 尹博,王兵,牛磊,等. VEGF 和 Bcl-2 在食管癌患者血清中的表达水平及其临床意义[J]. 癌症进展,2019,17(2):154-7.
- [10] 赵航,戴玮. 化疗联合加味良附丸治疗晚期胃癌的临床疗效及对血清学指标和生活质量的影响[J]. 癌症进展,2019,17(2):194-7.
- [11] 陈宇,袁丽. 大蒜素抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路对晚期食管癌中 VEGF 的调控作用[J]. 解剖学研究,2018,40(6):485-8.
- [12] 乔滨,张卫国,雷彩鹏. 放化疗联合恩度治疗对中晚期食管癌患者血清 VEGF 水平及生存状态的影响[J]. 中国疗养医学,2018,27(10):1075-6.
- [13] 龚龙,易春华,周明,等. HMGB1 和 HIF1 $\alpha$  在乳头状甲状腺癌中的表达及意义[J]. 中国现代医学杂志,2019(4):28-32.
- [14] MA L, YAO N, CHEN P, et al. Trim27 promotes the development of esophagus cancer via regulating pten/akt signaling pathway[J]. Cancer Cell Int, 2019,19(2):283-8.
- [15] 顾莅冰,陈正鑫,蒋译砚,等. 参麦注射液联合奥沙利铂对结肠癌 LoVo 细胞裸鼠移植瘤 HIF-1 $\alpha$ 、CD31 表达的影响[J]. 云南中医学院学报,2018(3):17-22.
- [16] 陈德才,王雅,马从乾,等. 抑制缺氧诱导因子 1 $\alpha$  表达对原发性血管瘤内皮细胞增殖、凋亡的影响及其机制探讨[J]. 现代肿瘤医学,2019,27(3):372-6.
- [17] 王利伟,初桂伟,杜灵霞,等. MMP-9、ERK 与 PTEN 在舌癌组织中的表达及临床意义[J]. 解放军医药杂志,2019,31(2):34-6.
- [18] 耿连婷,李春晖,单小松,等. 慢病毒介导 PTEN-Long 过表达抑制人脑胶质瘤 U251 细胞裸鼠移植瘤的生长[J]. 中国组织工程研究,2019,23(11):1743-8.
- [19] BATRIRELI HF. Techniques of uniportal video-assisted thoracic surgery-esophageal and mediastinal indications [J]. J Thorac Dis, 2019,11(Suppl 16):S2108-14. doi:10.21037/jtd.2019.09.55.
- [20] ZHENG Y, ZHAO XW, ZHANG HL, et al. An acquired transposition of the aortic arch secondary to large esophageal cancer misdiagnosed as a right-side aortic arch[J]. J Thorac Dis, 2018,10(2):E113-5. doi:10.21037/jtd.2017.12.105.
- [21] LI C, GE N, SHEN Y, et al. Exclusive right thoracic approach for esophagus surgery[J]. Thorac Cancer, 2017,8(5):543-5. doi:10.1111/1759-7714.12459.
- [22] SONG X, SHEN H, LI J, et al. Minimally invasive resection of synchronous triple primary tumors of the esophagus, lung, and thymus: a case report[J]. Int J Surg Case Rep, 2016,29(4):59-62. doi:10.1016/j.ijscr.2016.10.048.

(本文编辑:蒋湘莲)