

· 临床 ·

血必净注射液预防放射性肺损伤的临床研究

杨成梁, 邱荣良, 叶柯, 刘新菊, 毛荣虎, 葛红*
(河南省肿瘤医院郑州大学附属肿瘤医院放疗科, 郑州 450003)

[摘要] 目的:探讨血必净注射液预防非小细胞肺癌(NSCLC)放疗所致放射性肺损伤的疗效。方法:将本院放疗科收治的经病理检测证实且需进行放疗的 NSCLC 患者 83 例随机分为两组。治疗组 42 例于放疗第 1 天起静滴血必净注射液;对照组 41 例给予单纯放疗。比较两组血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平、凝血功能、KPS 评分以及随访 6 个月期间放射性肺损伤的发生率。结果:两组患者放疗 2 周及放疗结束时 TNF- α 水平显著升高,而治疗组升高幅度显著低于对照组;两组凝血功能均有不同程度的恶化,但治疗组恶化程度显著低于对照组;治疗组放疗 2 周及放疗结束时 KPS 评分较放疗前略有下降,而放疗结束后 6 个月显著升高,且放疗结束时及结束后 6 个月均显著高于对照组;治疗组早期及晚期放射性肺损伤的发生率均显著低于对照组。结论:血必净注射液具有拮抗内毒素、减少炎症因子释放、良性调节抗凝及凝血功能及提高 KPS 评分作用,可有效预防放射性肺损伤,改善患者生活质量。

[关键词] 非小细胞肺癌;放射性肺损伤;放疗;血必净注射液

[中图分类号] R287 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2012)24-0320-04

Clinical Research on Xuebijing Injection in Prevention
of Radiation-induced Lung Injury

YANG Cheng-liang, QIU Rong-liang, YE Ke, LIU Xin-ju, MAO Rong-hu, GE Hong*
(Department of Radiation Oncology, Henan Cancer Hospital, the Affiliated Cancer Hospital
of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the prevention effect of Xuebijing injection on radiation-induced lung injury in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Method:** Eighty three cases of NSCLC patients underwent radiotherapy and confirmed by pathological examinations were randomly divided into two groups. The treatment group ($n=42$) received Xuebijing injection from the first day of radiotherapy, the control group ($n=41$) received radiotherapy alone. The levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), coagulation function, KPS scoring, and incidence of radiation-induced lung injury within 6-month-follow up were observed. **Result:** The levels of TNF- α in the two groups at the second week and the end of radiotherapy increased obviously, while the increasing degree in the treatment group was obviously smaller than that in the control group. The coagulation function in the two groups had different degree of deterioration, while the deterioration degree in the treatment group was smaller than that in the control group. The KPS scoring in the treatment group at the second week and the end of radiotherapy decreased slightly, and obviously increased 6 months after radiotherapy, and was also higher than that in the control group at the end of radiotherapy and 6 months after the end of radiotherapy. The incidences of early and advanced radiation-induced lung injury in the treatment group were obviously lower than that in the control group. **Conclusion:** Xuebijing injection has the effect on anti-endotoxin, reducing inflammation factors releasing, adjusting anticoagulation and coagulation function, and increasing the KPS scoring, so as to effectively prevent

[收稿日期] 20120820(501)

[第一作者] 杨成梁,主治医师,医学硕士,从事肿瘤放疗与治疗研究,Tel:13633827087,E-mail:yangchenliang@hotmail.com

[通讯作者] *葛红,主任医师,从事肿瘤放疗与治疗研究,Tel:0371-5587713,E-mail:gehong666@126.com

radiation-induced lung injury and improve the life quality of the patients.

[**Key words**] non-small cell lung cancer; radiation-induced lung injury; radiotherapy; Xuebijing injection

放疗是非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的主要治疗手段之一,在提高患者治愈率、延长生存期及改善生活质量等方面发挥着重要作用。但是,其引起的放射性肺损伤不但限制着肿瘤放疗剂量的提高,而且严重影响患者的生活质量,甚至危及生命^[1]。放射性肺损伤在临床上主要表现为早期的放射性肺炎以及晚期的放射性肺纤维化,如果不及时诊治可能会导致呼吸循环衰竭,因此,早期预防十分重要。有效预防放射性肺损伤的措施是目前放射肿瘤学研究的热点和难点,普遍认为血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平、凝血功能及卡氏 (Karnofsky, KPS) 评分等因素与放射性肺损伤密切相关^[2-3]。血必净注射液具有活血化瘀、疏通经络、溃散毒邪的功效,对炎症因子及凝血功能等均有显著改善作用^[4]。本研究在 NSCLC 患者放疗期间给予血必净注射液治疗,观察其对放射性肺损伤的预防作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料及纳入标准 选择 2010 年 1 月至 2011 年 1 月本院放疗科收治的经病理检测证实且需进行放疗的 NSCLC 患者 83 例。其中男 54 例,女 29 例,年龄 42 ~ 75 岁,平均 (58.2 $\pm$ 5.9) 岁;KPS 评分均 $\geq$ 70 分;预计生存期 $\geq$ 6 个月;用力肺活量占预计值百分比 (FVC%) 及第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比 (FEV1%) 均 $\geq$ 70%;肺组织受照剂量 20 Gy (V20) 时,肺受照体积均 < 同侧肺体积的 25%,即 V20 $\leq$ 25%,脊髓要求最大剂量点 < 45 Gy;有化疗史患者均为对肺损伤较小的化疗方案,且药物选择相似。按照入院顺序编号,将 83 例患者随机分为治疗组 42 例及对照组 41 例,两组患者一般资料无统计学差异,具有可比性。见表 1。

1.2 排除标准 既往患有矽肺、间质性肺炎、肺气肿以及严重心血管病史,以及全身骨扫描或 CT 显示有其他部位转移的患者。

1.3 治疗方法 两组放疗期间均不使用化疗药物,以 6 MV-X 射线常规分割放疗,分次剂量 1.8 Gy/次 ~ 2.0 Gy/次,5 次/周,总剂量 54 ~ 60 Gy,连续放疗 6 周。治疗组于放疗第 1 天起给予血必净注射液 (天津红日药业股份有限公司) 50 mL 加 0.9% 氯化钠溶液 100 mL 静脉滴注,在 30 ~ 40 min 内滴完,1 次/d,10 d 为 1 个疗程,共 1 个疗程。对照组给予单纯放疗。

表 1 两组患者一般资料比较

项目		治疗 (n = 42)	对照 (n = 41)
性别	男	28	26
	女	14	15
年龄/岁		58.5 $\pm$ 6.2	57.9 $\pm$ 6.8
KPS 评分/分		85.1 $\pm$ 9.1	85.8 $\pm$ 8.9
组织学类型/例	腺癌	26	27
	鳞癌	16	14
化疗史	有	12	14
	无	30	27
TNM 分期/期	Ⅲ A	16	18
	Ⅲ B	19	15
	Ⅳ	7	8
照射野/个		3.5 $\pm$ 0.6	3.6 $\pm$ 0.4
V20/%		23.8 $\pm$ 2.5	24.1 $\pm$ 2.6

1.4 观察指标 分别于放疗前、放疗 2 周、放疗结束时放疗结束后 6 周检测两组患者血清 TNF- α 水平、凝血功能 [包括血小板计数 (PLT)、凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶时间 (TT)、纤维蛋白原 (FIB)];放疗 2 周、放疗结束时以及放疗结束后 6 个月 KPS 评分;放疗期间 (早期) 及随访 6 个月期间 (晚期) 放射性肺损伤的发生率。

1.5 肺损伤判断标准 从放疗开始 2 周起,密切观察两组患者临床症状。根据放射肿瘤治疗协作组 (Radiation Therapy Oncology Group, RTOG) 放射性肺损伤的分级标准分 5 级,即 0 级:无症状;1 级:轻微咳嗽或用力时呼吸困难;2 级:极小用力时咳嗽或需医药治疗;3 级需用氧和/或皮质醇来治疗静止时的症状;4 级需要持续不断的氧或换气装置的支持;5 级与进行性纤维化和/或放射引起的呼吸机能不全有关的死亡。临床症状 $\geq$ 2 级者作为放射性肺损伤的重点观察对象。影像学检查在放射野或周围弥漫模糊的片状影、毛玻璃样改变或实变者,病变范围沿放射野经过或超出放射野者为放射性肺损伤改变。放射性肺损伤表现为早期肺叶内片状密度均匀的模糊阴影,且阴影边缘与照射视野相一致,与正常肺组织有明显的分界。早期肺损伤包括急性放射性肺炎、胸膜反应、渗出性胸膜炎、广泛性肺部炎症;晚期肺损伤后期纤维化表现为在照射区出现不规则索条状阴影及网织状阴影,纵隔结构牵拉移位等,表现为与照射野相一致的肺纤维化。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 16.0 统计学软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检

验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 TNF- α 水平比较 两组放疗 2 周、放疗结束时 TNF- α 水平均较放疗前显著升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),放疗结束后 6 周均显著下降,但仍高于放疗前 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);治疗组放疗 2 周、放疗结束时、放疗结束后 6 周 TNF- α 水平均显著低于对照组 ($P < 0.01$)。见表 2。

2.2 两组凝血功能比较 治疗组放疗 2 周、放疗结束时 PLT 水平均较治疗前显著下降 ($P < 0.01$),放疗结束后 6 周虽有上升,但仍显著低于放疗前 ($P < 0.01$);治疗组 PT,APTT,TT 水平放疗 2 周时较治疗前略有延长,而放疗结束时均较治疗前显著延长 ($P < 0.01$),放疗结束后 6 周均有所下降,但与放疗前无显著差异;治疗组 FIB 水平在放疗结束时显著低于对照组 ($P < 0.05$),其余时间点均无显著差异;对照组各凝血指标均较治疗前显著恶化 ($P < 0.01$);治疗组各凝血指标水平恶化程度均显著低于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 3。

2.3 两组 KPS 评分比较 治疗组放疗 2 周及放疗结束时 KPS 评分与放疗前比无明显变化,放疗结束后 6 个月 KPS 评分显著升高,与放疗前差异显著 ($P < 0.01$);对照组放疗结束时及放疗结束后 6 个

月 KPS 评分均较放疗前显著下降 ($P < 0.05$, $P < 0.01$);治疗组放疗结束时及放疗结束后 6 个月 KPS 评分均显著高于对照组 ($P < 0.01$)。见表 4。

2.4 两组放射性肺损伤发生率比较 治疗组早期及晚期放射性肺损伤的发生率分别为 7.14% (3/42),26.19% (11/42),对照组分别为 26.83% (11/41),56.10% (23/41),治疗组早期、晚期放射性肺损伤发生率均明显低于对照组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

3 讨论

一般认为,当肺组织受到一定剂量的 X 射线照射后,可即刻发生靶细胞损伤,并引起一系列细胞因子的释放与细胞间信息传递,从而导致相应的肺损伤改变^[5]。这种改变历经 3 个时期,即渗出期(早期)、中间期(中期)及纤维化期(晚期)。放射性肺损伤临床表现为发热、咳嗽、咳痰、胸闷、胸痛,严重者可出现呼吸困难等症状,在放疗开始后 4 周内即可出现。早期的放射性肺炎大多发生于放疗结束后 2~4 周,而晚期的放射性肺纤维化多发生于放疗结束后 6 个月~1 年。在早期向晚期发展期间,抗生素、激素、抗凝血等治疗虽然可在一定程度上控制疾病进展速度,但由于放射性肺损伤的不可逆恶化性,临床上无法获得满意疗效,且这些药物引发的二重感染、高血压、骨质疏松等不良反应给患者的生活质量带来不利影响,因此, 相对于放射性肺损伤的治

表 2 两组放疗前后 TNF- α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	例数	放疗前	放疗 2 周	放疗结束时	放疗结束后 6 周
治疗	42	1.91 $\pm$ 0.49	2.15 $\pm$ 0.52 ^{1,3)}	2.51 $\pm$ 0.85 ^{2,3)}	2.21 $\pm$ 0.59 ^{1,3)}
对照	41	1.90 $\pm$ 0.52	2.95 $\pm$ 0.63 ²⁾	5.23 $\pm$ 1.02 ²⁾	4.81 $\pm$ 0.79 ²⁾

注:与本组放疗前比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;与对照组比较³⁾ $P < 0.01$ (表 4 同)。

表 3 两组放疗前后凝血功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	PLT/ $\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$	PT/s	APTT/s	TT/s	FIB/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
治疗	42	放疗前	270.41 $\pm$ 45.12	14.12 $\pm$ 4.56	30.56 $\pm$ 4.56	11.23 $\pm$ 2.12	3.01 $\pm$ 0.58
		放疗 2 周	231.46 $\pm$ 46.22 ^{2,3)}	14.98 $\pm$ 4.12 ³⁾	32.45 $\pm$ 6.12 ⁴⁾	11.86 $\pm$ 2.23 ³⁾	2.86 $\pm$ 0.51
		放疗结束时	201.12 $\pm$ 49.15 ^{2,4)}	17.12 $\pm$ 5.10 ^{2,3)}	34.12 $\pm$ 5.16 ^{2,4)}	12.33 $\pm$ 2.51 ^{1,4)}	2.71 $\pm$ 0.61 ^{1,4)}
		放疗结束后 6 周	235.15 $\pm$ 51.13 ^{2,4)}	15.65 $\pm$ 5.23 ³⁾	32.13 $\pm$ 6.11 ⁴⁾	11.87 $\pm$ 3.01 ⁴⁾	2.87 $\pm$ 0.59 ³⁾
对照	41	放疗前	268.42 $\pm$ 46.21	14.25 $\pm$ 3.01	30.61 $\pm$ 4.63	11.34 $\pm$ 2.21	2.97 $\pm$ 0.61
		放疗 2 周	210.45 $\pm$ 45.56 ²⁾	17.12 $\pm$ 5.32 ²⁾	36.12 $\pm$ 6.32 ²⁾	12.85 $\pm$ 2.25 ²⁾	2.65 $\pm$ 0.63 ¹⁾
		放疗结束时	125.43 $\pm$ 43.15 ²⁾	20.11 $\pm$ 5.56 ²⁾	38.41 $\pm$ 5.36 ²⁾	14.12 $\pm$ 2.65 ²⁾	2.32 $\pm$ 0.72 ²⁾
		放疗结束后 6 周	131.25 $\pm$ 56.12 ²⁾	18.23 $\pm$ 4.65 ²⁾	38.12 $\pm$ 6.13 ²⁾	13.87 $\pm$ 2.56 ²⁾	2.49 $\pm$ 0.75 ²⁾

注:与本组放疗前比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;与对照组比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ 。

表 4 放疗前后两组 KPS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	放疗前	放疗 2 周	放疗结束时	放疗结束后 6 个月
治疗	42	77.25 $\pm$ 6.62	76.12 $\pm$ 6.52	76.41 $\pm$ 7.15 ³⁾	82.12 $\pm$ 6.73 ^{2,3)}
对照	41	77.31 $\pm$ 6.71	75.16 $\pm$ 6.29	72.11 $\pm$ 5.26 ²⁾	74.16 $\pm$ 5.39 ¹⁾

疗,其预防更为重要^[6]。临床上在放疗期间应避免使用增加肺损伤的化疗药物,制定合理而系统的放疗方案,并注意预防感染,另外,对于放射性损伤的防护必不可少。目前临床上使用的阿米福汀等辐射防护剂可最大限度地保护正常组织,但是其具有较大的毒副作用,临床应用受到限制^[7]。

中医药在该病的治疗上有其独到之处^[8-9]。放射性肺损伤患者的基本病机为热毒伤阴、血瘀阻络,治疗应以活血化瘀、舒经通络、解毒散邪为大法。血必净注射液的主要组成药物为红花、赤芍、川芎、丹参、当归等,诸药相合,活血通经、散瘀止痛的效果大大增强;其中当归既能活血,亦能补血,统称“和血”,使气血各有所归。血必净的有效成分包括红花黄色素 A、川芎嗪、丹参素、阿魏酸、芍药苷、原儿茶醛等,现代研究表明^[10-12],该药可拮抗内毒素,抑制大鼠内毒素性休克的趋势,降低死亡率;可降低器官损伤大鼠血清谷丙转氨酶、肌酸激酶、乳酸脱氢酶以及丙二醛等水平,并提高肝脏超氧化物歧化酶的活性;可改善弥散性血管内凝血大鼠凝血机制的异常,提高 PLT、FIB 含量,缩短 TT、APTT 及 PT;还可降低受内毒素攻击小鼠的血清 TNF- α 水平,具有显著的拮抗 TNF- α 作用。

TNF- α 是炎症早期最主要的前炎症因子,同其他炎症相关细胞因子共同参与炎症反应的发生与发展。本研究结果显示,两组患者放疗 2 周及放疗结束时 TNF- α 水平显著升高,而治疗组升高幅度显著低于对照组,说明血必净注射液可显著拮抗 TNF- α 。放射性肺损伤时,患者血液中促凝因子显著增加,外源性凝血途径被激活,形成大量凝血酶及纤维蛋白凝块,同时内源性抗凝因子显著减少,造成促凝、抗凝及纤溶系统失衡,导致微血栓形成。本研究中两组凝血功能均有不同程度恶化,但治疗组恶化程度显著低于对照组,说明血必净对放射性肺损伤患者凝血系统有良性调节作用。治疗组放疗 2 周及放疗结束时 KPS 评分较放疗前略有下降,而放疗结束后 6 个月显著升高,并高于放疗前,且各时间段均显著高于对照组,说明血必净在稳定和提高患者生活质量方面作用显著。治疗组早期及晚期放射性肺损伤的发生率均显著低于对照组,这一结果验证了以上指标的检测结果,提示血必净注射液可以有效预防 NSCLC 放疗所致放射性肺损伤的发生。

综上所述,血必净注射液具有拮抗内毒素、减少炎症因子释放、良性调节抗凝及凝血功能,以及稳定

和提高 KPS 评分的作用,可有效预防放射性肺损伤,改善患者的生活质量。我们期待多中心、大样本、长周期的临床及实验研究来进一步验证该治疗方法的应用价值及作用机制。

[参考文献]

- [1] Amini A, Yang J, Williamson R, et al. Dose constraints to prevent radiation-induced brachial plexopathy in patients treated for lung cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 82(3): e391.
- [2] 奚蕾,夏德洪,沈伟生,等. 黄芪对放射性肺损伤干预作用及对肿瘤坏死因子- α 和内皮素表达影响的研究[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2010, 30(3): 327.
- [3] Rabbani Z N, Mi J, Zhang Y, et al. Hypoxia inducible factor 1 α signaling in fractionated radiation-induced lung injury: role of oxidative stress and tissue hypoxia[J]. Radiat Res, 2010, 173(2): 165.
- [4] 吴海荣,关云艳. 血必净注射液的临床应用进展[J]. 中国中医急症, 2010, 19(4): 653.
- [5] Liu Z, Su J, Shen W, et al. SU-E-T-251: Analysis of irradiated induced lung injury in non-small cell lung cancer (NSCLC) treated by three-dimensional conformal radiotherapy (3DCRT) [J]. Med Phys, 2012, 39(6): 3761.
- [6] Cappuccini F, Eldh T, Bruder D, et al. New insights into the molecular pathology of radiation-induced pneumopathy [J]. Radiother Oncol, 2011, 101(1): 86.
- [7] Williams J P, Jackson I L, Shah J R, et al. Animal models and medical countermeasures development for radiation-induced lung damage: report from an NIAID workshop[J]. Radiat Res, 2012, 177(5): e0025.
- [8] 夏德洪,奚蕾,沈伟生,等. 清燥救肺汤加黄芪对放射性肺损伤干预作用及对 TGF- β_1 、IL-1 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(6): 240.
- [9] 张瑞娟,王晓红,杨俊泉,等. 痰热清注射液预防放射性肺损伤的疗效观察[J]. 河北中医, 2008, 30(8): 866.
- [10] 金宝灿. 中西药结合治疗多脏器功能障碍综合征 40 例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(23): 237.
- [11] 黄伟,杜梁枫,潘兆麟,等. 血必净注射液对重症颅脑外伤患者凝血功能的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2009, 13(13): 64.
- [12] 潘娅静,徐敏. 血必净注射液对脓毒症患者的脏器保护作用[J]. 浙江中医杂志, 2010, 45(4): 306.

[责任编辑 何伟]