

益气养阴法对肺癌放疗减毒作用的临床研究※

● 张 霆* 陈 波 赵小飞 俞 钻 毛婷婷 李永强

摘 要 目的:观察益气养阴法对肺癌放疗毒副作用的影响。方法:设立单纯放疗组(简称对照组)62例,放疗加益气养阴法组(以下简称治疗组)64例。以放疗后血象、肝肾功能、免疫功能、放射性肺损伤的评定及分级、放射治疗毒性反应、中医疗效积分为指标进行临床疗效观察。结果:治疗组血象、肝肾功能、免疫功能、放射性肺损伤的评定及分级、放射治疗毒性反应、中医疗效积分优于对照组($P < 0.05$)。结论:益气养阴法可一定程度地减轻放疗的毒副作用。

关键词 益气养阴法 肺癌 放疗 减毒

目前,肺癌是发病率最高的恶性肿瘤,而放疗是主要治疗手段之一。在治疗过程中,严重的毒副作用常使机体受到严重打击。以往过分强调瘤体的反应,而忽视了患者整体状况的变化,往往导致生活质量的下降。随着WHO健康新概念的提出和医学模式的转变,生活质量的研究在肿瘤学领域越来越受到重视,成为衡量和评价疗效的重要指标之一^[1]。我们以往的研究表明中药有一定的预防放射性肺损伤的作用^[2],在此基础上我们进一步观察了益气养阴法对放疗毒副作用的影响,现总结如下,以供参考。

1 临床资料

1.1 诊断及纳入标准 所有纳入试验的患者均须符合以下标准:①病理学或细胞学确认为胸部恶性肿瘤,需要行胸部放射治疗的病例。②观察病变大小可作为疗效评价。③为状态评分(KPS) > 60分。④预料生存期 > 3个月。⑤初次放疗。⑥无严重肝肾功能损害。⑦愿意加入研究者。

1.2 排除标准 ①伴有严重的并发症。②伴有其

他系统严重疾病需要专科治疗者。③患有精神系统疾病。④合并肺结核及其他感染性疾病。⑤依从性差。

1.3 剔除标准 有以下情况之一者应退出:①实验过程中出现其他严重并发症或病情急剧恶化需采取紧急处理措施。②因病情需要暂停放疗和(或)转做其他治疗、未完成治疗的。③因各种原因未完成量表填写。

1.4 一般资料 所有患者均为2010年1月~2011年12月在武警浙江省总队杭州医院的住院患者。按随机数字表将患者分为两组。在入组本实验前均签有知情同意书。其中单纯放疗组(对照组)62例,男41例,女21例;年龄44~76岁,平均年龄 57.6 ± 5.1 岁,病程1~7个月,平均 2.9 ± 0.8 个月。小细胞未分化癌17例,腺癌16例,鳞癌29例。Ⅱ期12例,Ⅲ期36例,Ⅳ期14例。中央型肺癌42例,周围型肺癌20例。有吸烟史47例,无吸烟史15例。吸烟量140~1250支/年,平均514.7支/年。合并慢性阻塞性肺疾病37例,慢性阻塞性肺疾病平均病程12.6年。放疗前接受手术27例,接受化疗31例,平均化疗3.1次。放疗加益气养阴法组(治疗组)64例,男45例,女19例;年龄45~74岁,平均年龄 58.1 ± 5.3 岁。病程1~6个月,平均 2.6 ± 0.4 个月。小细胞未分化癌19例,腺癌14例,鳞癌31例。Ⅱ期13例,Ⅲ期34例,Ⅳ期17例。中央型肺癌43

※基金项目 浙江省医学会临床科研基金资助项目(No: 2010ZYC - A23)

*作者简介 张霆,男,医学博士。主要从事中西医结合治疗肺癌的临床及实验研究。

• 作者单位 武警浙江省总队杭州医院(310051)

例,周围型肺癌21例。有吸烟史41例,无吸烟史23例;吸烟量180~1200支/年,平均522.3支/年。合并慢性阻塞性肺疾病39例,慢性阻塞性肺疾病平均病程13.3年。放疗前接受手术22例,接受化疗33例,平均化疗2.7次。两组患者一般资料及血象、肝肾功能、免疫功能、中医症状评分差异无显著性意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法 两组患者均采用放射治疗,照射野包括原发病变及肺门或纵隔内肿大淋巴结,放疗剂量60~72Gy,均按常规分割照射,三维适形放疗应用6MV直线加速器和WIMRT三维治疗计划系统。利用体膜将患者固定于立体定向体部框架内,行CT扫描定位,病变区域CT层厚5mm,层间距5mm,病变区域上下各扫描15层,层间距5mm,将图像信息输入计划系统,勾画出肿瘤临床靶体积(CTV)和计划靶体积(PTV),并标记出周围重要敏感器官(如心脏、脊髓、肺等)。选择3~5个非共面野,PTV定义为:大体肿瘤体积(GTV)外放2~3cm,采用80%等剂量曲线包绕PTV。总剂量为60~72Gy,单次DT:2Gy。制作铅挡块使之在各射线束方向与肿瘤相适应,通过剂量体积直方图(DVH)选择最佳治疗方案。放射物理师完成治疗计划后,由医师最终确认,并于CT模拟定化机上验证,每周5次,照射量DT40Gy时行胸部X线片对比,然后缩野加量至DT60~72Gy。

两组患者照射总剂量经统计学处理差异无显著性意义($P>0.05$)。

治疗组在放疗的同时使用益气养阴法治疗。即在对照组治疗的基础上在每次放疗后加用参麦注射液50ml(杭州正大青春宝药业有限公司生产)加入5%葡萄糖注射液250ml中,持续静脉滴注。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 血象检查 放疗前1天、放疗结束后4周检测,指标包括红细胞(RBC)、血红蛋白(Hb)、白细胞(WBC)、血小板(PLT)。

2.2.2 肝、肾功能检查 放疗前1天、放疗结束后4周检测肝肾功能。指标包括总胆红素(TBIL)、谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)、乳酸脱氢酶(LDH)、血尿素氮(BUN)、血清肌酐(SCr)。

2.2.3 免疫功能观察 放疗前1天、放疗结束后4

周检测NK、CD₃、CD₄、CD₈、CD₄/CD₈等指标,采用流式细胞术测定,使用美国Coulter公司EPICS-XL流式细胞仪。按临床标准执行。

2.2.4 放射性肺损伤的评定及分级标准 患者放疗结束4个月内根据1995年美国放射肿瘤协作组(RTOG)组织制定的急性放射性肺损伤的分级标准^[3]进行分级:0级:无变化;1级:轻微的干咳或用力时呼吸困难;2级:持续性咳嗽,需要麻醉性镇咳药,轻微用力时呼吸困难,X射线无变化或有轻微棉絮状或片状影;3级:严重咳嗽,麻醉性镇咳药无效,安静时呼吸困难,X射线呈致密影,间断性吸氧或激素治疗;4级:呼吸功能不全,持续性吸氧或辅助通气;5级:致命性。

2.2.5 毒副反应观察 根据美国放射肿瘤协作组(RTOG)放射治疗毒性反应标准^[4],分为I~IV度,评定毒副反应。观察血红蛋白、白细胞、粒细胞、血小板、肝肾功能、胃肠道反应、皮肤反应、神经系统指标。设I度为1分,设II为2分,设III度为3分,设IV度为4分。

2.2.6 中医疗效评定 采用中医病症诊断疗效标准编审委员会制定的中医疗效评定标准^[5],放疗前1天,放疗后4周检测观察咳嗽、咳血、胸痛、胃纳、发热、胸闷气喘、神疲乏力、口干咽燥、自汗盗汗、消瘦的变化,根据积分法判定中医症状疗效^[5]。每一个症状无为1分、轻为2分、中为3分、重为4分。

2.2.7 安全性评价 实验室检测指标与临床症状(包括血、尿、粪常规化验,肝、肾功能检查,电解质检查及心电图等)。按照《药品不良反应检测管理办法(试行)》的要求观察和分析临床试验中所出现的任何不良事件/不良反应。

2.2.8 统计学方法 采用SPSS12.0软件,计数资料用 χ^2 检验,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用 t 检验分析。

3 结果

3.1 两组患者血象比较 两组放疗后红细胞、血红蛋白、白细胞、血小板均有下降,治疗组4项指标治疗前后比较差异无显著性意义($P>0.05$),对照组4项指标治疗前后比较差异有显著性意义($P<0.05$)。两组间比较,治疗组上述指标均高于对照组,差异有显著性意义($P<0.05$, $P<0.01$),说明放疗造成一定程度的骨髓抑制,而益气养阴法对其有一定的防治作用。见表1。

表1 两组患者血象比较表($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	RBC($\times 10^{12}/L$)	Hb(g/L)	WBC($\times 10^9/L$)	PLT($\times 10^9/L$)
治疗组	64	疗前	4.7 ± 1.1	121.8 ± 30.6	4.7 ± 1.2	212.9 ± 41.1
		疗后	4.8 ± 1.2*	130.5 ± 31.7*	5.2 ± 1.2**	219.7 ± 40.7*
对照组	62	疗前	4.9 ± 1.3	120.5 ± 31.4	5.0 ± 1.8	207.8 ± 28.4
		疗后	3.4 ± 1.4 Δ	104.1 ± 33.2 Δ	3.3 ± 1.7 Δ	167.1 ± 43.1 Δ

注:与对照组治疗后比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与本组治疗前比较, $\Delta P < 0.05$

3.2 两组患者肝功能比较 两组化疗后 TBIL、AST、ALT、ALP、LDH 均有上升,治疗组 5 项指标治疗前后比较差异无显著性意义($P > 0.05$),对照组 5 项指标治疗后均上升,差异有显著性意义($P <$

0.05)。两组间比较,治疗组治疗后上述指标均低于对照组,差异有显著性意义($P < 0.05, P < 0.01$),说明放疗造成一定程度的肝功能损伤,而益气养阴法对其有一定的防治作用。见表 2。

表2 两组患者肝功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	TBIL ($\mu\text{mol/L}$)	AST(U/L)	ALT(U/L)	ALP(U/L)	LDH(U/L)
治疗组	64	疗前	11.5 ± 1.1	19.9 ± 2.1	22.5 ± 2.6	97.9 ± 11.9	118.5 ± 12.6
		疗后	12.2 ± 1.0*	20.2 ± 2.1**	24.2 ± 3.0**	104.6 ± 16.1*	127.2 ± 14.2*
对照组	62	疗前	11.8 ± 1.1	20.4 ± 1.9	23.1 ± 2.9	102.1 ± 12.4	120.5 ± 13.1
		疗后	16.4 ± 1.7 Δ	36.1 ± 3.3 Δ	40.6 ± 3.3 Δ	136.7 ± 10.1 Δ	154.1 ± 15.2 Δ

注:与对照组治疗后比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与本组治疗前比较, $\Delta P < 0.05$

3.3 两组患者肾功能比较 对照组放疗后 BUN、SCr 均有上升,治疗前后比较差异有显著性意义($P < 0.05$);治疗组 BUN、SCr 治疗前后比较差异无显著性意义($P > 0.05$),治疗后明显低于对照组,差异有显著性意义($P < 0.05$),说明化疗造成一定程度的肾功能损伤,而益气养阴法对其有一定的防治作用。见表 3。

3.4 两组患者 T 细胞亚群、NK 细胞比较 治疗组 CD3、CD4、CD8、CD4/CD8、NK 治疗前后比较差异无显著性意义($P > 0.05$),而对照组放疗后上述指标均有下降,比较差异有显著性意义($P < 0.05$),两组间比较,治疗组均高于对照组,经统计学处理差异有显著性意义($P < 0.05$),说明益气养阴法有一定的免疫保护作用。见表 4。

表3 两组患者肾功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	BUN($\mu\text{mol/L}$)	SCr ($\mu\text{mol/L}$)
治疗组	64	疗前	4.5 ± 1.2	75.7 ± 16.9
		疗后	5.4 ± 1.1*	81.1 ± 17.2*
对照组	62	疗前	5.1 ± 1.1	76.1 ± 16.9
		疗后	8.6 ± 2.3 Δ	105.9 ± 26.8 Δ

注:与本组治疗前比较, $\Delta P < 0.05$;与对照组治疗后比较,* $P < 0.05$

3.5 两组患者放疗结束 4 个月内放射性肺损伤的评定及分级比较 治疗组 1 级、2 级、3 级、4 级、5 级放射性肺损伤的人数少于对照组,经统计学处理差异有显著性意义($P < 0.05$),0 级放射性肺损伤人数多于对照组,经统计学处理差异有显著性意义($P < 0.05$),说明益气养阴法有减轻放射性肺损伤的作用。见表 5。

表4 两组患者 T 细胞亚群、NK 细胞比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	CD ₃ (%)	CD ₄ (%)	CD ₈ (%)	CD ₄ /CD ₈	NK 细胞
治疗组	64	疗前	57.9 ± 11.9	44.8 ± 7.7	26.5 ± 3.6	1.72 ± 0.3	22.7 ± 1.5
		疗后	59.1 ± 12.6*	47.1 ± 8.3*	24.1 ± 4.2*	1.70 ± 0.3*	22.1 ± 1.4*
对照组	62	疗前	56.6 ± 11.3	42.6 ± 8.6	26.8 ± 4.4	1.77 ± 0.3	24.1 ± 1.7
		疗后	46.2 ± 9.2 Δ	35.1 ± 6.2 Δ	17.1 ± 3.3 Δ	1.21 ± 0.5 Δ	15.9 ± 1.2 Δ

注:与本组治疗前比较, $\Delta P < 0.05$,与对照组治疗后比较,* $P < 0.05$

表5 两组患者放疗结束 4 个月内放射性肺损伤的评定及分级比较表(例·%)

组别	n	0 级(%)	1 级(%)	2 级(%)	3 级(%)	4 级(%)	5 级(%)
治疗组	64	51(79.7)*	6(9.4)*	4(6.2)*	2(3.1)*	1(1.6)*	0(0)*
对照组	62	40(64.5)	9(14.5)	6(9.7)	4(6.5)	2(3.2)	1(1.6)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

3.6 两组患者放疗毒副反应比较 治疗组毒副反应评分低于对照组,经统计学处理差异有显著性意义($P < 0.05$),说明治疗组放疗毒副反应轻于对照组。见表6。

表6 两组患者放疗毒副反应比较表($\bar{x} \pm s$)

组别	n	毒副反应评分
治疗组	64	64.31 ± 10.42*
对照组	62	82.22 ± 13.58

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

3.7 两组患者中医症状总疗效比较 对照组放疗后评分下降,治疗后治疗组评分低于对照组,经统计学处理差异有显著性意义($P < 0.05$),说明益气养阴法有改善中医症状的作用。见表7。

表7 两组患者中医症状总疗效比较表(%)

组别	n	时间	中医症状总疗效评分
治疗组	64	疗前	31.14 ± 6.97
		疗后	29.17 ± 7.12 ^{△*}
对照组	62	疗前	29.64 ± 7.13
		疗后	24.42 ± 6.87

注:与本组治疗前比较, $\Delta P < 0.05$;与对照组治疗后比较,* $P < 0.05$

3.8 不良反应 在本临床试验中,未见因使用参麦注射液引起的血、尿、粪常规及肝、肾功能、心电图等方面的异常,治疗组患者有1例出现恶心呕吐,未经临床处理,症状自行缓解,随访无异常。

4 讨论

放疗作为肺癌的主要治疗手段之一,治疗剂量与引起正常组织损伤之间梯度较小。而为了提高疗效,必须加大放射剂量。故以最小的正常组织损伤来控制肿瘤是临床面临的最大挑战之一。有实验报道血管紧张素转换酶抑制剂等能减轻射线胸部放射后大鼠的内皮细胞功能紊乱和肺纤维化,其主要机理是减轻毛细血管内皮细胞损害,减少渗出。但仅限于动物实验。目前尚无可靠的药物可以防治放疗之毒副作用(如肝肾及骨髓毒性、免疫抑制、生活质量下降、放射性肺损伤等)。如何解决这一难题,是学术界研究的热点、难点之一。而中医药在该领域有较大的发展空间。

本研究从复习经典古籍入手,认为射线为酷热大毒之外邪,攻伐机体,造成气阴急剧耗损。经曰

“精气夺则虚”,加之癌毒附着,病情发展到放疗这一阶段,必存在气阴两虚之病理改变,此为其病情缠绵、迁延难愈之根源所在,而大毒耗气、酷热伤阴正是疾病发生、发展、转变之关键病理机制。经曰:“正气存内,邪不可干”、“邪之所凑,其气必虚”、“故邪之所在,皆为不足。”针对放疗造成的热毒攻伐、气阴大伤之病机特点,益气养阴法当为正治。在实践中,我们发现参麦注射液具有较好的益气养阴、固脱生津作用,临床可“截断”放疗毒副作用于未然,可在一定程度上防治射线造成的毒副作用。

参麦注射液源于《症因脉治》中之参冬饮,由红参、麦冬制成,为益气养阴法的代表药物之一。其主要成分为人参皂苷、人参多糖、甾苷、有机酸等,能加强机体器官抗应激能力,调节和促进机体免疫功能。其中人参皂甙的重要成分人参皂甙 Rg3 抗肿瘤作用最为明显,并可提高免疫功能、减轻化疗的不良反应。其具有“适应原样”作用,即能增强机体对各种有害刺激的防御能力,又具有明显的抗应激作用,提高组织器官对缺血、缺氧的耐受性。麦冬皂苷具有强心利尿、扩张外周血管及提高机体耐缺氧能力等作用。二者配伍可兴奋垂体-肾上腺皮质系统及增加网状内皮系统对各种病理性物质的清除作用,增强机体自稳调节功能^[6-8]。

本课题显示:益气养阴法有较确切的、良好的临床作用,可直接减轻放疗引起的毒副作用,间接提高肿瘤靶区辐射剂量,同时提升患者生活质量。该结果对平时、战时的核辐射损伤的防治亦有一定意义。

参考文献

- [1]申文江,王绿化.放射治疗损伤[M].北京:中国医药科技出版社,2001:95-103.
- [2]张 霆,马胜林,岳建华,等.清燥救肺汤预防肺癌患者放射性肺损伤的临床研究[J].中华放射肿瘤学杂志,2007,16(4):315-316.
- [3]卫生部医政司编.中国常见恶性肿瘤诊治规范[M].第六分册.北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1991:25-36.
- [4]孙 燕.内科肿瘤学[M].北京:人民卫生出版社,2001:42-57.
- [5]郑筱萸主编.中药新药临床研究指导原则[S].中国医药科技出版社,2000:192-199.
- [6]郝 然,娄金丽,张云岭等.参麦注射液对缺氧心肌细胞凋亡的影响[J].中国生理病理杂志,2007,23(4):660-663.
- [7]冯金红,史 强,王 毅,等.参麦方对缺血心肌组织蛋白S-亚硝基化的影响[J].中国中药杂志,2008,33(15):1894-1897.
- [8]刘雨晴,贾建伟.参麦注射液联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌30例[J].肿瘤研究与临床,2011,23(8):557-558.