

艾迪注射液对肺癌放疗患者细胞因子表达的影响

赵亚娟¹, 李青山^{2*}, 刘兰芳², 吕喜英², 张力², 杜新生²

(1. 承德医学院, 河北承德 067000; 2. 承德医学院附属医院肿瘤放疗科, 河北承德 067000)

[摘要] **目的:**探讨艾迪注射液对肺癌放疗患者血清细胞因子的影响。**方法:**将40例肺癌患者,随机分为治疗组(20例)和对照组(20例),两组均予三维适形放疗(3DCRT),治疗组在此基础上加用艾迪注射液。比较放疗前后两组患者血清中白细胞介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和转化生长因子- β (TGF- β)水平的变化及放射性肺炎(RP)发生率的差异。**结果:**治疗组在放疗结束后细胞因子IL-6, TNF- α 和TGF- β 的水平明显低于对照组,二者比较差异有显著性($P < 0.05$);两组RP的发生率相近。**结论:**艾迪注射液能降低肺癌放疗患者血清细胞因子IL-6, TNF- α 和TGF- β 的水平,延缓放射性肺炎的进展,有效预防放射性肺炎的发生。

[关键词] 艾迪注射液; 肺癌; 放疗; 细胞因子

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)08-0323-03

[doi] 10.11653/syfy2013080323

Effect of Aidi Injection on the Cytokine Expression of Radiotherapy for Lung Cancer

ZHAO Ya-juan¹, LI Qing-shan^{2*}, LIU Lan-fang², LV Xi-ying², ZHANG Li², DU Xin-sheng²

(1. Chengde Medical College, Chengde 067000, China;

2. Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, China)

[Abstract] **Objective:** It is to explore the effect of Aidi Injection on the expression of cytokine in radiotherapy for lung cancer patients. **Method:** Forty cases of lung cancer were randomly divided into treatment group (20 cases) and control group (20 cases). The two groups were given three-dimensional conformal radiation therapy (3D CRT). Meanwhile, the treatment group was added Aidi injection. There were some indices compared before and after radiotherapy including the serum interleukin-6 (IL-6), the tumor necrosis factor- α (TNF- α) and the transforming growth factor- β (TGF- β). And then, the incidence of the radiation pneumonia were also compared between two groups. **Result:** After the end of treatment, the IL-6, the TNF- α and the TGF- β of the treatment group were lower than those of the control group. There was significant difference ($P < 0.05$). Nevertheless there were no significant differences between two groups about incidence of the radiation pneumonitis. **Conclusion:** Aidi injection could relieve the progress of Radiation pneumonitis through decreasing levels of the IL-6, the TNF- α and the TGF- β , thus, prevention of the occurrence of radiation pneumonia.

[Key words] Aidi injection; lung cancer; radiotherapy; cytokine

放射治疗是治疗肺癌的重要手段之一,而放射性肺炎是肺癌放疗中最常见、最棘手的并发症,在临

床上限制了有效的照射剂量来控制肿瘤,一旦发生往往不可逆转,甚至某些情况下是致死的直接原因。目前现代医学对放射性肺炎的治疗措施有限且副作用较大,不宜作为预防给药或长期使用。大量临床研究和动物实验显示中药具有良好的抗辐射作用,能有效预防放射性肺炎的发生^[1]。鉴于中医药对放射性肺炎防治研究的成果,本研究通过观察患者

[收稿日期] 20121106(011)

[基金项目] 河北省中医药管理局科研计划项目(2012136)

[第一作者] 赵亚娟, Tel: 13703140675

[通讯作者] * 李青山, 主任医师, 教授, E-mail: Libing200865@126.com

放疗前后白细胞介素-6 (IL-6), 肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和转化生长因- β (TGF- β) 水平的变化, 进而探讨艾迪注射液对放射性肺炎的防护作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收治 2011 年 11 月 - 2012 年 8 月在承德医学院附属医院放化疗科行三维适形放疗的肺癌患者 40 例, 采用随机分组法, 随机分为放疗组 (单纯放疗) 20 例和治疗组 (放疗同期静脉滴注艾迪注射液) 20 例, 两组间临床资料比较, 差异无统计学意义, 见表 1。

表 1 患者临床资料比较 ($\bar{x} \pm s, n = 20$)

| 组别 | 性别/例 | | 年龄/岁 | 部位 | | 评分/% |
|----|------|---|-------------------|----|----|------------------|
| | 男 | 女 | | 左肺 | 右肺 | |
| 治疗 | 12 | 8 | 58.15 \pm 10.56 | 11 | 9 | 85.00 \pm 6.88 |
| 对照 | 15 | 5 | 56.85 \pm 11.03 | 14 | 6 | 83.00 \pm 6.57 |

1.2 治疗方法 所有患者均应用 3DCRT 放疗方法, 采用热塑体膜固定体位, CT 定位, 扫描层厚 5 mm, 计划制作采用医科达 Precise PLAN 三维计划系统。其中大体肿瘤体积 (GTV) 包括原发灶及纵膈内任何一个直径 > 1 cm 的淋巴结, 临床靶体积 (CTV) 在 GTV 的基础上, 向四周扩 0.8 cm, 计划靶体积 (PTV) 在 CTV 的基础上向上下外扩 1.5 ~ 2.5 cm, 向左右外扩 1.0 ~ 1.5 cm。以 PTV 几何中心为射野中心, 采用剂量体积直方图进行优化, 95% 等剂量线全面覆盖 PTV, 重要组织器官如脊髓、食管等受照射剂量均控制在可接受范围内, 采用医科达 Precise 直线加速器照射。每次 2 Gy, 每周 5 次, DT50-66 Gy, 25 ~ 33 次, 35 ~ 45 d 完成。

治疗组在放疗同期静脉滴注艾迪注射液 (贵州益伯制药有限公司, 处方黄芪、刺五加、人参、斑蝥。规格 10 mL \times 5 支/盒, 批号 2020236) 50 ~ 100 mL

加入 0.9% 生理盐水 400 ~ 450 mL 中静脉滴注, 1 次/d, 至放疗结束, 共 35 ~ 45 d。

1.3 观察指标 两组患者均于放疗前后分别抽取清晨空腹外周静脉血 3 ~ 5 mL, 4 $^{\circ}$ C 低温冷藏, 2 h 内常温离心 2 000 r \cdot min⁻¹, 15 min, 上清液超低温冷柜 -80 $^{\circ}$ C 冻存备用。检测细胞因子时室温下融化后 2 h 内测量。采用酶联免疫吸附实验法 (ELISA) 检测血清 IL-6, TNF- α 和 TGF- β 的水平。试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司, 操作步骤严格按照说明书进行。并观察放射性肺炎的发生情况。

1.4 随访及判断标准 放疗开始至结束后 2 个月内按 RTOG 急性放射性损伤分级标准^[2] 评价急性部分缓解 (RP) 的发生情况。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计学软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两样本均数比较采用两样本 *t* 检验, 同组放疗前后均数比较采用配对设计资料 *t* 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。P < 0.05 为具有统计学产电义。

2 结果

2.1 随访结果 随访截止日期为 2012 年 10 月, 最短随访时间为 2 个月, 最长随访时间为 10 个月, 中位随访时间为 6 个月, 无失访病例, 随访期间近期疗效放疗组达全部缓解 (CR) 者 1 例 (5%), PR 者 9 例 (45%), SD 者 8 例 (40%), PD 者 2 例 (10%), 总有效率 (CR + PR) 为 50%。治疗组 CR 者 1 例 (5%), PR 者 9 例 (45%), SD 者 9 例 (45%), PD 者 1 例 (5%), 总有效率 (CR + PR) 为 50%。

2.2 两组血清细胞因子比较 两组患者放疗后血清 IL-6, TNF- α , TGF- β 水平与放疗前比较均显著升高 (P < 0.05), 治疗组升高程度低于对照组, 二者比较差异有显著性 (P < 0.05), 见表 2。

表 2 两组 IL-6, TNF- α , TGF- β 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 20$)

mmol \cdot L⁻¹

| 组别 | 时间 | IL-6 | TNF- α | TGF- β |
|----|-----|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| 对照 | 放疗前 | 26.41 \pm 18.85 | 180.17 \pm 55.90 | 20.67 \pm 6.36 |
| | 放疗后 | 41.42 \pm 19.56 ¹⁾ | 264.28 \pm 53.74 ¹⁾ | 42.23 \pm 5.71 ¹⁾ |
| 治疗 | 放疗前 | 32.65 \pm 23.03 | 172.63 \pm 28.05 | 32.38 \pm 13.12 |
| | 放疗后 | 38.99 \pm 23.39 ^{1,2)} | 225.57 \pm 36.70 ^{1,2)} | 37.04 \pm 11.68 ^{1,2)} |

注: 与本组放疗前比较¹⁾ P < 0.05; 与对照组放疗后比较²⁾ P < 0.05。

2.3 两组 PR 发生率比较 治疗组和对照组放射性肺炎发生率相近。见表 3。

3 讨论

放射性肺炎是放射治疗的主要剂量限制性并发症, 在肺癌患者中发生率高达 13% ~ 37%^[3], 严重

表 3 两组放射性肺炎发生率比较 (n = 20)

| 组别 | 发生/例 | 未发生/例 | 发生率/% |
|----|------|-------|-------|
| 治疗 | 2 | 18 | 10.0 |
| 对照 | 4 | 16 | 20.0 |

影响病人的生活质量和预后。目前放射性肺炎的发

病机制尚不清楚,但比较流行和普遍的说法是多种炎症性细胞因子介导的炎症反应向纤维化转化的一个病理过程^[4]。IL-6, TNF- α 和 TGF- β 等,是参与放射性肺炎因子中普遍受关注的细胞因子,它们能将生物效应扩大,并参与放射性肺损伤的发生和发展^[5]。Anscher M S 等^[6]测定了肺癌病人在放疗前、中、后随访期的血浆 TGF- β 含量的变化,发现在发生放射性肺炎的病人中血浆 TGF- β 含量在放疗结束时持续升高,提出 TGF- β 可作为放射性肺炎的危险预测因子。Barthelemy Brichant 等^[7]观察 11 例肺癌患者,照射前、中、后及后 1,3,6 个月收集双侧肺泡灌洗液并测定 IL-6 浓度,发现接受照射的一侧肺 IL-6 浓度明显升高。Rubin 等^[8]研究发现肺接受照射后 TNF- α 的水平升高。

艾迪注射液是根据中医学扶正祛邪原理,经现代制药技术提取而成的一种新型多靶点抗肿瘤药,主要有效成分为由黄芪、人参、刺五加、斑蝥,全方具有扶正祛邪、清热解毒之功效,既有增强免疫,又有协调抗肿瘤作用^[9]。本研究显示,治疗组在应用艾迪注射液后血清细胞因子 IL-6, TNF- α , TGF- β 的水平较对照组明显降低,证实了艾迪注射液能通过抑制细胞因子的表达,进而阻止放射性肺炎的发展。文欣轩等^[12]在研究放疗联合艾迪注射液治疗高龄非小细胞肺癌临床观察中,治疗组和对照组放射性肺炎发生率分别为 15.63%, 39.28%, 对照组放射性肺炎发生率显著高于治疗组。本研究结果发现治疗组放射性肺炎的发生率与对照组相近,我们认为可能与所研究的样本量小有关。

目前国内尚未见到艾迪注射液联合放疗对其血清细胞因子影响的报道,而本研究发现与放射性肺炎密切相关的细胞因子在放射后早期就已经有较高水平的表达,而加用艾迪注射液组却升高不明显,说明它能够下调细胞因子的水平,抑制细胞因子的表达,有效防治放射性肺炎的发生。在目前对放射性肺炎尚无确切治疗方法的同时,选择艾迪注射液对其进行防治,不失为一种值得考虑的途径,值得临床

推广,但艾迪注射液抑制细胞因子表达的机制尚不清楚,需要进一步研究证实。

[参考文献]

- [1] 宋媛媛,郭明. 中药治疗放射性肺炎的研究进展[J]. 陕西中医学院学报,2008,31(6):84.
- [2] 殷蔚伯,余子豪,徐国镇,等. 肿瘤放射治疗学[M]. 4版. 北京:中国协和医科大学出版社,2008:1350.
- [3] DAS S K, ZHOU S, ZHANG J, et al. Predicting lung radiotherapy-induced pneumonitis using a model combining parametric lyman probit with nonparametric decision trees [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007, 68(4):1212.
- [4] Ghafoori P, Marks L B, Vujaskovic Z, et al. Radiation induced, lung injury. Assessment, management, and prevention [J]. Oncology (Williston Park), 2008, 22(1):37.
- [5] Franko A J, Sharplin J, Chahary A, et al. Immunohistochemical localization of transforming growth factor beta and tumor necrosis factor alpha in the lungs of fibrosis-prone and 'non-fibrosing' mice during the latent period and early phase after irradiation [J], Radiat Res, 1997,147(2):245.
- [6] Anscher M S, Kong F M, Jirtle R L, et al. The relevance of transforming growth factor beta in pulmonary injury after radiation therapy [J]. Lung Cancer, 1998, 19(2):109.
- [7] Barthelemy Brichant N, Bosquee L, Cataldo D, et al. Increased IL-6 and TGF- β_1 concentrations in bronchoalveolar lavage fluid associated with thoracic radiotherapy [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004,58:758.
- [8] Rubin P, Finkelstein J, Shapiro D, et al. Molecular biology mechanisms in the radiation induction of pulmonary injury syndromes interrelationship between the alveolar macrophage and the septal fibroblast [J]. Int J Radiat Biol Phys, 1992,24(1):93.
- [9] 孙澄清,朱梁军. 艾迪注射液治疗消化道恶性肿瘤的临床经验[J]. 临床肿瘤学杂志,2004,9(1):75.

[责任编辑 邹晓翠]