短篇论著

文章编号:1000-5404(2013)14-1538-03

# 唯尔本在胸部肿瘤放射治疗中的应用

岳养军[1],李韵笙[2],田种泽[1],魏世华[1],李 莎[1],陈小华[1] (730050 兰州,兰州军区兰州总医院放疗科[1];730046 兰州,兰州市肺科医院内科[2])

[摘要] **目的** 观察唯尔本对胸部肿瘤放射治疗患者免疫功能、放射性肺炎及合并肺部感染等的影响。**方法** 收集2005年1月至2011年6月胸部肿瘤患者共158例,年龄28~80岁,分为放射治疗联合注射唯尔本组(治疗组)和单纯放射治疗组(对照组),治疗组于治疗开始前3 d即给予唯尔本,持续用药至放疗结束。对照组单纯行放射治疗。2组均采用三维适形或调强适形放射治疗,总剂量为40~70 Gy,4~7周完成。**结果** 随访时间6~66个月,中位随访时间46个月。免疫功能检测,治疗组放疗后IgG、IgA、IgM及CD3、CD4、CD4/CD8均较放疗前显著升高($P<0.05$);对照组放疗后IgG、IgA、IgM及CD3、CD4、CD4/CD8均较放疗前显著下降($P<0.01$)。治疗组放射性肺炎发生率为10.13%(8/79),显著低于对照组[27.85%(22/79),$P=0.002$]。2组急性放射性肺炎RTOG分级结果比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。治疗结束后3个月KPS评分,治疗组显著高于对照组($P<0.01$)。继发肺部感染患者治疗组为5例,对照组为9例;CPIS评分治疗组为(2.55±1.51),显著低于对照组[(4.45±2.86),$P<0.05$]。治疗组未发现其他与注射唯尔本相关的毒副反应。**结论** 唯尔本可提高胸部肿瘤患者的免疫功能,降低肺癌放疗患者放射性肺炎的发生率,减轻急性放射性肺损害程度,改善患者生存质量,降低放射性肺炎患者合并感染的危险性。

[关键词] 胸部肿瘤;放射疗法;唯尔本;放射性肺炎;疗效

[中图法分类号] R730.55;R816.4;R979.5 [文献标志码] A

目前,胸部肿瘤患者70%~90%需要接受放射治疗[1],而因此引起的放射性肺损伤因其发生率较高、治疗较难和危害性大而成为临床难题。目前主要采用激素类、抗氧化剂、细胞因子等防护药物来治疗放射性肺炎[2-3],但不良反应较大,不宜作预防性给药或长期使用,且疗效有限。其一旦发生往往不可逆转,且此时患者的体质较差,免疫状态也受到抑制,易再并发肺部感染,因此,预防比治疗更重要。我们采用唯尔本(卡介菌多糖核酸注射液,BCG polysaccharide nucleic acid injection,BCG-PSN)配合放疗治疗胸部肿瘤,以预防放射性肺损伤,取得了一定效果,现报告如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

收集兰州军区兰州总医院和兰州市肺科医院2005年1月至2011年6月接受放射治疗,且经病理证实需进行胸部照射的恶性肿瘤患者(胸腺癌、肺癌、食管癌、纵隔淋巴瘤等)。入组条件:年龄25~80岁;Karnofsky功能状态评分(KPS)≥70;病理证实为恶性肿瘤;辅助检查无明显心、肺、肝、肾功能异常;血液白细胞$>4.0\times10^9$/L,血小板$>100.0\times10^9$/L。排除标准:既往有矽肺、间质性肺炎、慢性支气管炎、肺气肿及心脏病史,脑部、腹部CT和全身骨扫描有转移者和预计生存期<6个月的患者。

[基金项目] 甘肃省自然科学研究基金(1010RJZA053)

[通信作者] 田种泽,E-mail:lanzhyue@sohu.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130325.0917.005.html(2013-03-25)

### 1.2 临床资料

将符合条件的158例患者按入院顺序随机分为放射治疗联合注射唯尔本组(治疗组)和单纯放射治疗组(对照组)。治疗组:79例,其中男性50例,女性29例,年龄28~80岁,中位年龄58岁,其中食管癌24例,肺癌46例,其他纵隔恶性肿瘤9例,放射治疗前有化疗史的31例,临床分期Ⅰ期11例,Ⅱ期30例,Ⅲ期30例,Ⅳ期8例。对照组:79例,其中男性51例,女性28例,年龄30~79岁,中位年龄57岁,其中食管癌22例,肺癌47例,其他纵隔恶性肿瘤10例,放射治疗前有化疗史的26例,临床分期Ⅰ期12例,Ⅱ期32例,Ⅲ期28例,Ⅳ期7例。2组病例全部经病理和/或细胞学确诊。两组病例在病种分布、性别、年龄、病理、分期、手术与否、放疗前化疗与否、KPS计分等方面无显著性差异($P>0.05$)。

### 1.3 药物治疗方法

治疗组:治疗开始前3 d即给予唯尔本(浙江万马药业,1 mL/支,含卡介菌多糖0.35 mg,核酸不低于30 mg)1 mL,肌肉注射,3次/周,持续用药至放疗结束。对照组:单纯行放射治疗。2组均采用三维适形或调强适形放射治疗,总剂量为40~70 Gy,4~7周完成。

### 1.4 放射治疗

患者取仰卧位,真空垫固定,用Picker 6000 CT机增强扫描,层厚3~5 mm,扫描范围包括中下颈部及全肺。按照ICRU 50、62号报告规定标准定义分别进行肿瘤靶区(GTV)、临床靶区(CTV)和计划靶区(PTV)的勾画。放射源采用Varian-2100C直线加速器8 MV-X线或Varian-21EX直线加速器6 MV-X线。以95%等剂量曲线包括靶体积作为处方剂量。采用常规分割$D_T$ 200 cGy/次,5次/周。全组158例患者中93例肺癌患者总

剂量 $D_T$ 4 000～7 000 cGy,中位总剂量 $D_T$ 6 400 cGy,46 例食管癌常规放射治疗,总剂量 $D_T$ 5 600～6 800 cGy,中位剂量 $D_T$ 6 400 cGy,19 例纵隔恶性肿瘤总剂量 $D_T$ 4 500～7 000 cGy,中位剂量 $D_T$ 6 000 cGy。正常组织剂量限制:肺 V20≤35%,脊髓剂量≤40 Gy,食管剂量≤45 Gy,心脏剂量≤20 Gy。

### 1.5 评价方法

两组分别在治疗前、治疗结束时复查免疫功能,并在治疗结束后第3～6个月时行胸部CT扫描。放射性肺损害采用美国肿瘤放射治疗协作组(therapy oncology GROUP,RTOG)急性放射性损伤分级标准来评价[4]。采用肺部感染评分(CPIS)标准[5-6]评估呼吸困难程度,生存质量采用KPS评分评估。

### 1.6 免疫功能观察

放疗前后检测IgG、IgA、IgM及CD3、CD4、CD8、CD4/CD8等指标,用散射浊光计免疫法测定血清免疫球蛋白水平,应用流式细胞仪操作常规测定及分析T细胞亚群,使用美国BD公司FACS Calibar流式细胞仪。

### 1.7 统计学方法

采用SPSS 15.0统计软件,计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验,计数资料采用 $\chi^2$ 检验和秩和检验。

## 2 结果

### 2.1 随访情况

全组病例从治疗开始之日计算,随诊时间6～66个月,中位随访时间46个月,治疗组失访1例,对照组失访2例,随访率为98.1%。

### 2.2 治疗效果

2.2.1 唯尔本对机体免疫功能的影响 治疗组放疗后IgG、IgA、IgM及CD3、CD4、CD4/CD8均较放疗前显著升高($P<0.05$),CD8较治疗前略减低,差异无统计学意义($P>0.05$);对照组放疗后IgG、IgA、IgM及CD3、CD4、CD4/CD8均较放疗前显著下降($P<0.01$),CD8较治疗前显著增高($P<0.05$)。见表1、2。

**表1 两组放疗前后T细胞亚群活性比较** ($n=79, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | CD3(%) | CD4(%) | CD8(%) | CD4/CD8 |
|---|---|---|---|---|
| 治疗组 | | | | |
| 放疗前 | 51.32±8.38 | 36.85±7.82 | 28.42±6.40 | 1.43±0.41 |
| 放疗后 | 61.28±10.11[b] | 42.43±8.56[b] | 26.97±6.99 | 1.67±0.40[b] |
| 对照组 | | | | |
| 放疗前 | 52.58±6.18 | 37.54±3.52 | 28.34±4.84 | 1.45±0.36 |
| 放疗后 | 50.22±4.00[b] | 33.10±5.67[b] | 30.34±6.93[a] | 1.07±0.39[b] |

a: $P<0.05$, b: $P<0.01$, 与放疗前比较

**表2 两组放疗前后IgG、IgA、IgM比较** ($n=79$, g/L, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | IgG | IgA | IgM |
|---|---|---|---|
| 治疗组 | | | |
| 放疗前 | 11.11±4.50 | 1.93±0.76 | 1.45±0.87 |
| 放疗后 | 14.54±4.46[b] | 2.40±0.89[b] | 1.74±0.81[a] |
| 对照组 | | | |
| 放疗前 | 11.64±3.32 | 1.98±0.47 | 1.47±0.48 |
| 放疗后 | 10.23±3.11[b] | 1.43±0.43[b] | 1.02±0.33[b] |

a: $P<0.05$, b: $P<0.01$, 与放疗前比较

2.2.2 放射性肺炎发生率 治疗组放射性肺炎发生率为10.13%(8/79),显著高于对照组[27.85%(22/79),$\chi^2=10.032$, $P<0.01$]。

2.2.3 放射性肺损害RTOG分级 治疗组发生放射性肺炎的8例:1级损伤4例,2级损伤3例,3级损伤1例;对照组发生放射性肺炎的22例:1级损伤5例,2级损伤7例,3级损伤6例,4级损伤4例。2组RTOG分级结果比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.2.4 生存质量KPS评分 治疗组治疗前、治疗后及治疗后3个月KPS评分分别为(78.26±5.89)、(75.89±8.32)、(78.46±7.56),对应对照组为(79.34±9.12)、(71.28±9.78)、(73.48±10.36)。2组治疗前KPS评分差异无统计学意义($t=1.334$, $P>0.05$);而在治疗后3个月,治疗组KPS评分高于对照组($t=5.557$, $P<0.01$)。

2.2.5 CPIS评分 治疗组5例和对照组9例放射性肺炎患者合并细菌或真菌感染,两组放射性肺炎继发感染发生率比较,差异有统计学意义($\chi^2=10.032$, $P<0.01$)。在发生放射性肺炎并合并继发感染的患者中,治疗组CPIS评分为(2.55±1.51),对照组CPIS评分为(4.45±2.86),2组比较差异有统计学意义($t=2.512$, $P<0.05$)。

2.2.6 安全性评价 治疗组5例患者分别于开始注射第1周出现轻度发热,经口服吲哚美辛控释片治疗后症状消失。通过血常规和肝、肾功能等检测,未发现其他与使用唯尔本治疗相关的毒副反应。

## 3 讨论

胸部放疗是食管癌、肺癌、乳腺癌、纵隔肿瘤等恶性肿瘤的主要治疗措施[7-8],而放射性肺损伤是胸部肿瘤放射治疗后最常见且危害较大的并发症,目前尚无有效的防治方法。因此,胸部肿瘤患者如何预防放射性肺炎显得尤为重要。本研究采用唯尔本预防放射性肺损伤,取得了明显的效果,治疗组总的放射性肺炎发生率为10.13%(8/79),显著低于对照组[27.85%(22/79), $P<0.01$],显示了其在预防放射性肺炎中的优越性。

唯尔本作为新型卡介苗制剂,主要作用为增强非特异性免疫系统(non-specific immune system,NSIS)功能和调节特异性免疫系统(specific immune system,SIS)功能。表现在:①细胞免疫功能明显增强,提高免疫调节指数;②使异常的体液免疫恢复到正常范围,如调整免疫球蛋白及升高补体 $C_3$ 的水平;③增强单核-巨噬细胞功能,并使之合成IL-2和干扰素的能力增强,增加了T淋巴细胞和自然杀伤细胞(NK)的强力激活剂,从而增强机体的抗感染和抗肿瘤细胞生长的能力;④有明显增强NK细胞活力作用;⑤促进T淋巴细胞功能,增强T淋巴细胞产生IL-2和干扰素的能力;⑥通过稳定肥大细胞膜,抑制肥大细胞脱颗粒释放的活性物质,并通过血液IgG抗体竞争性抑制结合于

肥大细胞膜上的IgE与抗体结合,以阻断过敏反应,减少放射性肺损伤的发生。

本研究结果显示,唯尔本对机体免疫功能的影响,治疗组放疗后IgG、IgA、IgM及CD3、CD4、CD4/CD8均较放疗前显著升高($P<0.05$)。而对照组放疗后IgG、IgA、IgM及CD3、CD4、CD4/CD8均较放疗前显著下降($P<0.01$),显示出唯尔本对提高细胞免疫功能、体液免疫功能的良好优越性。注射唯尔本后胸部肿瘤放疗患者$CD4^+$T细胞显著增加($P<0.01$),通过$CD4^+$T细胞作用于正常肺组织内效应细胞,减轻放射线对正常肺组织的损伤,减少放射性肺炎发生率。

胸部肿瘤放射治疗诱发放射性肺炎的患者由于免疫功能下降,极易合并继发细菌、真菌感染,而患者发生放射性肺炎伴肺部感染不仅对患者的健康状态及生存质量等都造成极大的不利影响,而且严重影响放射性肺炎患者的预后。唯尔本由于提高了放射治疗患者的免疫功能,减少了放射性肺炎患者合并微生物感染机会。本研究结果显示,治疗组5例放射性肺炎患者合并细菌或真菌感染,显著低于对照组($P<0.01$)。在2组发生放射性肺炎并合并继发感染的患者中,治疗组的CPIS评分显著低于对照组($P<0.05$),表明发生放射性肺炎的患者中肺部感染治疗组明显较对照组轻。

综上所述,唯尔本可提高胸部肿瘤患者的免疫功能,降低肺癌放疗患者的放射性肺炎发生率,减轻急性放射性肺损害程度,改善患者生存质量,降低放射性肺炎患者合并感染的危险性,同时患者放疗期间的骨髓抑制、肝功能受损害等反应并未增加。本方法经济、有效,值得临床推广。

**参考文献:**


[1] 侯如蓉, 郦守国, 林志安, 等. 放射性肺损伤的研究进展[J]. 实用癌症杂志, 2011, 26(5): 531-532.

[2] Borst G R, Ishikawa M, Nijkamp J, *et al*. Radiation pneumonitis after hypofractionated radiotherapy: evaluation of the LQ(L) model and different dose parameters[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 77(5): 1596-1603.

[3] Asakura H, Hashimoto T, Zenda S, *et al*. Analysis of dose-volume histogram parameters for radiation pneumonitis after definitive concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer[J]. Radiother Oncol, 2010, 95(2): 240-244.

[4] 殷蔚伯, 余子豪, 徐国镇, 等. 附录Ⅲ: RTOG急性放射损伤分级标准[M]//殷蔚伯, 余子豪, 徐国镇, 等. 肿瘤放射治疗学. 4版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008: 1349-1352.

[5] 李永华, 历为良, 杨玉波. 临床肺部感染评分干预对老年重症肺炎患者的疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2009, 14(3): 305-306.

[6] 周康仕. APACHEⅡ与CPIS评分系统对呼吸机相关肺炎患者预后评估价值的比较[J]. 重庆医科大学学报, 2010, 35(5): 762-764.

[7] 杜纪昌, 武霞, 汪延明. SPECT心肌灌注显像评价胸部肿瘤放射治疗对心脏功能的影响[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2012, 6(14): 4134-4136.

[8] 佐志刚, 潘东风, 蔡晓军, 等. 替吉奥化疗联合三维适形放射治疗56中晚期食管癌[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(22): 2446-2447.


(**收稿**:2012-12-25;**修回**:2013-03-15)

(编辑 汪勤俭)

## 上传稿件中图的注意事项

为方便排版处理和达到印刷质量,本刊要求作者在提供修改稿终稿的同时提供EXECL格式的统计图和照片图原图。请作者在上传时注意:

**1.统计图**

需要作者提供带数据的EXECL原始图,是指生成EXECL图的数据,而不是所有的原始数据;而且要求用提供的数据生成图,而不是复制的图,即可以激活修改的图。

**2.照片图**

如果一个图由多幅图组成,不要组合在一起,最好也不要裁剪,请作者提供单张JPG或TIFF图片格式原始图片,要求像素在300万以上。

所有图按要求提供后以在稿件中的图序、图题命名,一起压缩后以稿件附件形式上传,并请作者确认是否上传成功。如有问题,请及时与编辑部联系。

本刊编辑部