

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.16.014
网络首发 https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200615.1148.006.html(2020-06-15)

血糖控制情况对 NSCLC 患者放射性肺炎发生的影响研究*

肖 韡,洪 梅[△],黄 萍,朱 诺,刘志远,王延虎
(南京医科大学附属脑科医院放疗科,南京 210029)

[摘要] **目的** 探讨伴有糖尿病的非小细胞肺癌(NSCLC)患者血糖控制情况与急性放射性肺炎发生的关系。**方法** 选取 2015 年 1 月至 2019 年 3 月该院放疗科 45 例伴有糖尿病的 NSCLC 患者为研究对象,据放疗前糖化血红蛋白(HbA1c)水平将其分为血糖控制尚可组和血糖控制不良组,对其进行适形调强放疗同步单药化疗增敏,定期随访观察,比较两组血清炎症因子变化和急性放射性肺炎发生情况。**结果** 糖尿病患者同步放疗后放射性肺炎发生率高,血糖控制不良组放疗后放射性肺炎总发生率为 80.0%,其中 2 级放射性肺炎发生率为 30.0%、3 级为 10.0%,血糖控制尚可组发生率分别为 72.0%、24.0%、4.0%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。放疗前两组炎症因子水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);放疗后炎症因子水平较放疗前升高,但血糖控制不良组炎症因子水平较血糖控制尚可组升高更明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 伴有糖尿病的 NSCLC 患者放疗后发生放射性肺炎的风险高,尤其是血糖控制不良者,需要对其做好预防。
[关键词] 癌,非小细胞肺;糖尿病;血红蛋白 A,糖基化;辐射增敏药;放射性肺炎
[中图法分类号] R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)16-2675-04

Study on the effect of blood glucose control on radiation
pneumonitis in NSCLC patients*

XIAO Wei,HONG Mei[△],HUANG Ping,ZHU Nuo,LIU Zhiyuan,WANG Yanhu
(Department of Radiotherapy,Brain Hospital Affiliated to Nanjing
Medical University,Nanjing,Jiangsu 210029,China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between blood glucose control and acute radiation pneumonitis in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with diabetes mellitus. **Methods** Selected 45 patients with NSCLC with diabetes from January 2015 to March 2019 in the radiotherapy department as the research object. According to the level of glycated hemoglobin (HbA1c) before radiotherapy,they were divided into the glycemic control group and the poor glycemic control group. They were treated with conformal intensity-modulated radiotherapy and sensitized by single drug chemotherapy,and regular follow-up observation was performed. Compared the changes of serum inflammatory factors and the occurrence of acute radiation pneumonia in the two groups. **Results** The incidence of radiation pneumonitis was high in the patients with diabetes after concurrent radiotherapy and chemotherapy. The total incidence of radiation pneumonitis after radiotherapy in the poorly glycemic control group was 80.0%,of which grade 2 was 30.0% and grade 3 was 10.0%. The incidence of the glycemic control group was 72.0%,24.0% and 4.0%,respectively,the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in the levels of inflammatory factors between the two groups before radiotherapy ($P>0.05$). The levels of inflammatory factors after radiotherapy were higher than before radiotherapy,while the levels of inflammatory factors in the poorly controlled blood glucose group changed more obvious,the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Patients with diabetes have a high risk of radiation pneumonia after radiotherapy,especially those who has poor blood glucose control,which needs to be prevented.
[Key words] carcinoma,non-small-cell lung;diabetes mellitus;hemoglobin a,glycosylated;radiation-sensitizing agents;radiation pneumonitis

* 基金项目:江苏省南京市医学科技发展项目(YKK18163)。 作者简介:肖韡(1983—),主治医师,硕士,主要从事恶性肿瘤放疗、化疗、靶向治疗、热疗研究。 [△] 通信作者,E-mail:js_hongmei@163.com。

当前我国肺癌的发病率较高,男性为第 1 位,女性为第 2 位,而病死率均为第 1 位^[1]。肺癌可分为小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),其中 NSCLC 占 80% 以上。早期 NSCLC 首选手术治疗,但患者在初次确诊时大多数已经是局部晚期,或者合并其他疾病,不能从手术中获益^[2-3]。同步放化疗是目前不可手术的局部晚期 NSCLC 的标准治疗方式,但同步放化疗增加了放化疗的不良反^[4-5]。放射性肺炎是胸部放疗之后的严重并发症^[6]。发生放射性肺炎和基础肺病、合并糖尿病及是否同步化疗^[7]、肺所受剂量^[8]关系密切。糖尿病近年来发病率逐年上升,我国已近一亿人口患糖尿病^[9]。合并糖尿病的肿瘤患者在临床上很多见,放射性肺炎与血糖控制情况的关系目前研究较少,本研究拟初步探讨二者关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2015 年 1 月至 2019 年 6 月本院放疗科接受初治肺癌放疗的 45 例糖尿病患者。纳入标准:(1)确诊 NSCLC,且未接受过放疗;(2)确诊 2 型糖尿病;(3)知情同意,并签署知情同意书。排除标准:(1)使用激素或免疫抑制者;(2)既往有慢性支气管炎、慢性阻塞性肺疾病等或血红蛋白异常性疾病的患者;(3)肺功能在重度下降以下或肺部感染未治愈者;(4)生活质量卡氏(KPS)评分小于 70 分;(5)存在超过 3 个月与放射相关的感染。根据放疗前糖化血红蛋白(HbA1c)水平将其分为血糖控制尚可组(HbA1c<7%)和血糖控制不良组(HbA1c≥7%)。45 例患者中男 26 例,女 19 例,年龄 44~67 岁,平均(57.6±8.2)岁。右上肺癌 18 例,右中肺癌及右下肺癌各 5 例,左上肺癌 11 例,左下肺癌 6 例。两组性别、年龄、高血压史、吸烟史及放疗剂量等资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

1.2 方法

1.2.1 放疗方式

肺癌病灶为肿瘤靶区(GTV)1,纵隔转移淋巴结为 GTV2。GTV1 根据其位置大约外放 6 mm 左右为肿瘤临床靶区(CTV)1,放疗剂量达 44~48 Gy 时重新定位,根据病灶情况决定是否缩小或改变照射野。CTV2 根据淋巴结区勾画,包括转移淋巴结。病灶放疗 60~64 Gy/30 次,转移淋巴结区 54 Gy 以上,转移淋巴结剂量 60 Gy,所有患者均采用适形调强放疗,均为累及野照射(ENI),同步治疗,每天 1 次,每周 5 d。放疗期间每周以多西他赛 40 mg 静脉滴注同步增敏,5~6 次。

表 1 两组一般资料比较(n)				
项目	血糖控制不良组 (n=20)	血糖控制尚可组 (n=25)	χ^2	P
性别			0.292	0.586
男	12	14		
女	8	11		
年龄			0.236	0.613
<65 岁	16	18		
≥65 岁	4	7		
高血压史			0.245	0.602
有	15	18		
无	5	7		
吸烟史			0.184	0.715
有	10	13		
无	10	12		
放疗剂量			0.218	0.645
60~<63 Gy	11	14		
63~<65 Gy	9	11		

1.2.2 糖尿病放射性肺炎的诊断标准

按照 2014 年版美国糖尿病学会(American Diabetes Association, ADA)的规定,把餐后 2 h 血糖大于或等于 11.1 mmol/L 或随机空腹血糖大于或等于 7.0 mmol/L 作为糖尿病的诊断标准^[10]。按照美国肿瘤放疗协作组美国肿瘤放疗协作组织(Radiation Therapy Oncology Group, RTOG)制订的急性放射性损伤分级标准,把放射性肺炎分 0~4 级:0 级,治疗后同治疗前无改变;1 级,轻度干咳,或劳累之后有呼吸困难;2 级,休息时可无呼吸困难,但劳力活动有呼吸困难,不间断的咳嗽,需要麻醉性镇咳药治疗;3 级,休息时有呼吸困难,重度咳嗽以致镇咳药物难以止咳,需要持续吸氧,并需要糖皮质激素积极治疗并预防感染;4 级,呼吸功能不全,需要辅助通气。

1.2.3 指标与随访

治疗开始前行平扫或增强 CT 检查,测血清白细胞介素(IL)-6、IL-10、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、转化生长因子-β(TGF-β)的基础值。开始治疗前、治疗结束及治疗后 1 个月检测糖化血红蛋白水平。治疗过程中如患者出现咳嗽、胸闷等呼吸功能障碍时,及时行胸部 CT 检查,了解是否发生放射性肺炎。放疗结束后嘱患者如有咳嗽、胸闷等症状及时入院复查,常规 1 个月入院行胸部 CT 检查及检测 IL-6 等炎症因子。发现 2 级以上放射性肺炎及时治疗,如无异常行全身化疗。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 18.0 软件进行数据分析,计量资料以

表 2 两组急性放射性肺炎发生率[n(%)]

组别	n	1 级	2 级	3 级	4 级	总发生率
血糖控制不良组	20	8(40.0)	6(30.0)	2(10.0)	0	16(80.0)
血糖控制尚可组	25	11(44.0)	6(24.0)	1(4.0)	0	18(72.0)
χ^2		—	6.952	16.326	—	7.278
P		—	0.035	0.009	—	0.033

—:未比较。

表 3 两组全肺组织剂量学比较($\bar{x}\pm s$,%)

组别	n	Dm(Gy)	V5	V10	V20	V30
血糖控制不良组	20	11.5±2.3	50.3±8.5	35.1±5.2	26.6±3.2	12.8±2.1
血糖控制尚可组	25	12.4±2.5	52.1±8.8	36.2±4.8	27.8±4.5	13.5±2.5
t		0.882	1.297	1.590	1.934	2.456
P		0.457	0.151	0.108	0.055	0.038

表 4 放疗前后两组炎性因子变化情况($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	n	时间	IL-6	IL-10	TNF- α	TGF- β
血糖控制不良组	20	放疗前	7.25±2.20	3.83±1.20	1.87±0.50	16.28±2.20
		放疗后 1 个月	22.23±4.50	19.65±2.80	16.43±1.60	47.83±7.30
血糖控制尚可组	25	放疗前	7.24±2.50	3.75±1.50	1.38±2.10	17.52±2.30
		放疗后 1 个月	17.55±5.20 ^a	16.73±4.90 ^a	12.35±2.30 ^a	35.45±8.40 ^a

^a:P<0.05,与血糖控制尚可组比较。

$\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以频数或百分率表示,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 两组放射性肺炎发生情况

同步单药增敏放疗后,两组放射性肺炎发生率均超过 70%。血糖控制不良组患者放射性肺炎的发生率明显比血糖控制尚可组患者高,差异有统计学意义(*P*<0.05)。特别是需要积极治疗的 2 级以上的放射性肺炎,血糖控制不良组发生率更高,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

2.2 两组发生放射性肺炎时间比较

血糖控制尚可组有 10 例发生在放疗结束后 1 个月内,其余均在放疗后 1 个月或后续治疗中。血糖控制不良组 5 例发生在治疗后,其中 3 例因放射性肺炎停止最后 1 次多西他塞治疗,6 例发生在放疗后 1 个月内,只有剩下 2 例在后续化疗中间出现。血糖控制不良的患者相比血糖控制尚可者,放疗后发生放射性肺炎的时间明显提前,且影响治疗。

2.3 两组全肺组织放射损伤的可比性分析

两组在保证全肺 V20 不超过 28% 的情况下,治疗剂量在 60~64 Gy。血糖控制不良组平均治疗剂量为(60.8±2.1)Gy,血糖控制尚可组平均治疗剂量为

(61.5±2.4)Gy,差异无统计学意义(*P*>0.05)。两组 V5、V10、V20 及肺平均剂量(Dm)比较,血糖控制不良组较低,差异无统计学意义(*P*>0.05)。血糖控制不良组 V30 明显小于血糖控制尚可组,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 3。

2.4 放疗前后两组炎性因子比较

放疗前两组 IL-6、IL-10 等症介质水平在基本相同,差异无统计学意义(*P*>0.05)。放疗后两组炎性因子水平均较放疗前升高,但血糖控制不良组升高更明显,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 4。

3 讨 论

放疗是胸部肿瘤最主要的治疗手段之一,放射性肺炎制约了放射剂量的提高。放射性肺炎发生后治疗困难,提前预防更重要。糖尿病作为成年人常见的慢性病,近年来发病率持续升高^[11]。临床实践中发现,很多伴有糖尿病的肿瘤患者,在胸部放疗后,发生放射性肺炎的情况较多。因此,把患有糖尿病的肿瘤患者作为研究对象,分析其在肺癌放疗之后发生放射性肺炎的情况,以期指导该类患者的早期防治。

肺是对射线最敏感的器官之一,放射性肺炎一般表现为干咳、活动后气促等,如合并感染可能出现发热,众多研究表明其主要与是否合并化疗及化疗方案有关^[12]。放射性肺炎的发生和体积效应关系密切,有

研究发现,肺的放射性损伤与 V5、V10、V20 及 V30 呈线性关系^[13]。本研究两组 V5、V10、V20 基本相同,血糖控制不良组患者甚至还要低些,排除体积效应的影响。肺组织受照射后,肺泡内巨噬细胞即分泌大量炎性因子,释放入血,包括 IL-6、IL-10、TNF- α 、TGF- β 等,尤其是 TGF- β 与放射性肺炎及后期的放射性纤维化关系密切,0.5 Gy 的放射剂量即可促使巨噬细胞释放 TGF- β ,随单位体积肺放射剂量的增加,血中 IL-6、IL-10、TNF- α 、TGF- β 等炎性因子水平升高^[14-16]。

本研究表明,排除了化疗方案、放疗剂量及一般体力状况等干扰因素的情况下,血糖控制不良患者在胸部放疗后更容易发生放射性肺炎,且放疗后炎性因子水平更高。血糖控制不良患者低于血糖控制尚可患者在 V5、V10、V20 及 V30 的情况下,需要治疗的 2 级以上放射性肺炎的发生率仍高于血糖控制尚可患者。糖尿病患者血管壁内血栓,管腔狭窄,局部血液供应障碍,受损组织的修复能力差,放疗后,出现放射性肺炎的部位炎性渗出明显加重,导致炎症的消散吸收困难,炎症迁延不易愈合。恶性肿瘤患者的免疫力下降,糖尿病患者的免疫功能亦低下,肿瘤合并糖尿病患者机体免疫功能明显下降,淋巴细胞亚群比例失调,更容易发生各种机会性感染,故可能更容易发生放射性肺炎。刘惠兰等^[17]通过多因素分析认为:糖尿病是急性放射性肺炎的独立发病因素,糖尿病患者在胸部肿瘤放疗后易出现放射性肺炎,这和笔者既往临床结果一致。后期糖尿病患者的治疗中,笔者通过降低放疗总剂量,严格限制肺剂量,从而降低了放射性肺炎的发生率。

糖尿病可增加肺癌放疗后放射性肺炎的发生,若血糖控制不良则风险更大。鉴于现在肺癌等恶性肿瘤伴有糖尿病患者较多,对于这类患者,制订综合治疗及放疗计划的时候,需要注意选择对肺损伤小的化疗方案,严格限制肺 V5、V20 等,更需要强化血糖的控制,提早防止放射性肺炎的发生。

参考文献

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] 王境生, 于旭耀, 李丰彤, 等. 早期非小细胞肺癌射波刀放疗中肺部组织的剂量学分析 [J]. 中华放射医学与防治杂志, 2018, 38(12): 933-937.
- [3] 肖韡, 洪梅. 汉防己甲素对晚期非小细胞肺癌的放疗增敏作用 [J]. 重庆医学, 2015, 44(24): 3362-3364.
- [4] 王大权, 毕楠, 王绿化. 局部晚期非小细胞肺癌放疗剂量提升研究进展 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2019, 28(10): 788-791.
- [5] GOLDSTRAW P, CHANSKY K, CROWLEY J, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (enighth) edition of the TNM classification for lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(4): 39-51.
- [6] SHARMA A, DUIJM M, OOMEN-DE HOOP E, et al. Factors affecting local control of pulmonary oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy [J]. Acta Oncol, 2018, 57(8): 1031-1037.
- [7] 葛劲松, 刘健, 王小虎, 等. 加速超分割联合化疗治疗局限期小细胞肺癌 Meta 分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(24): 1737-1742.
- [8] 张涛, 周宗玫, 肖泽芬, 等. 局部晚期非小细胞肺癌 VMAT 初步疗效和不良反应分析 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2018, 27(8): 729-733.
- [9] HU C, JIA W. Diabetes in China: epidemiology and genetic risk factors and their clinical utility in personalized medication [J]. Diabetes, 2018, 67(1): 3-11.
- [10] DALL T M, NARAYAN K M, GILLESPIE K B, et al. Detecting type 2 diabetes and prediabetes among asymptomatic adults in the United States: modeling American Diabetes Association versus US Preventive Services Task Force diabetes screening guidelines [J]. Popul Health Metr, 2014, 12: 12.
- [11] ZIMMET P, ALBERTI K G, MAGLIANO D J, et al. Diabetes mellitus statistics on prevalence and mortality: facts and fallacies [J]. Nat Rev Endocrinol, 2016, 12(10): 616-622.
- [12] URBANIC J J, WANG X, BOGART J A, et al. Phase 1 study of accelerated hypofractionated radiation therapy with concurrent chemotherapy for Stage III non-small cell lung cancer: CALGB 3102 (Alliance) [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2018, 101(1): 177-185.
- [13] 亓润智, 刘剑刚, 吴显文, 等. 多种放射性肺损伤动物模型的建立和效应评价研究 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2019, 26(6): 472-475. (下转第 2682 页)

大限度改善钙磷代谢水平。此外,通过分析两组并发症与死亡率,还发现两种方式并无差异,这可能与观察时间较短有关,未来需延长观察时间对此予以探讨。

综上所述,与单纯 HFHD 相比,采用 HFHD 联合 HDF 序贯治疗能进一步改善维持性血液透析患者的营养状态,促使钙磷代谢紊乱纠正,未增加并发症发生风险。然而,本研究纳入样本量少,观察时间短,日后需扩大样本量,延长观察时间,分析该方案的远期疗效。

参考文献

[1] RIVARA M B,ADAMS S V,KUTTYKRISHNAN S A,et al. Extended-hours hemodialysis is associated with lower mortality risk in patients with end-stage renal disease[J]. *Kidney Int*,2016,90(6):1312-1320.

[2] 杨艳燕,陶涛,辛宏云,等. 高通量透析对维持性血液透析患者肾性贫血影响[J]. *临床军医杂志*,2018,46(1):71-72.

[3] 马徐颖,蒲超,许志忠,等. 血液透析滤过治疗伴有高磷血症的维持性血液透析患者疗效观察[J]. *实用医院临床杂志*,2019,16(2):110-112.

[4] 施素华,陈燕波. 血液透析滤过清除女性 DKD 尿毒症患者小中分子毒素的效果[J]. *中国妇幼保健*,2018,33(7):1506-1508.

[5] PEYSTER E,CHEN J,FELDMAN H I,et al. Inflammation and arterial stiffness in chronic

kidney disease; findings from the CRIC study [J]. *Am J Hypertens*,2017,30(4):400-408.

[6] 宋琼,吴蓉,李建华. 维持性血液透析患者再入院临床风险因素的分析[J]. *河北医科大学学报*,2018,38(2):137-141.

[7] 宋亦琪. 维持性血液透析患者营养评估及相关进展[J]. *中国血液净化*,2018,17(1):51-53.

[8] 莫喜萍,蓝婉婕,韦丽群,等. 维持性血液透析患者营养状况对并发症及生活质量的影响[J]. *贵州医药*,2018,42(6):757-758.

[9] 瞿国美,杨晶. 老年血液透析患者营养状态的评价分析[J]. *中国临床医生杂志*,2018,46(1):41-44.

[10] 王培永. 维持性血液透析病人高通量透析频率的选择及炎性细胞因子、钙磷代谢指标检测比较[J]. *蚌埠医学院学报*,2019,44(5):648-651.

[11] 曾庆亚,佟颜杉,牟洪兵,等. 维持性血液透析患者血清 klotho 蛋白水平与营养状况的关系[J]. *国际泌尿系统杂志*,2019,39(3):519-522.

[12] 甘良英. 高通量透析的研究进展[J]. *临床内科杂志*,2018,35(2):84-86.

[13] 唐玲,邓晓风,代青,等. 高通量血液透析对尿毒症患者心肌损伤标志物和心功能指标的影响[J]. *中华危重病急救医学*,2017,29(6):547-550.

[14] 魏先森,陆海涛,李婧,等. 联机血液透析滤过对维持性血液透析患者心率变异性的影响[J]. *中日友好医院学报*,2018,32(6):334-336.

(收稿日期:2020-01-06 修回日期:2020-04-24)

(上接第 2678 页)

[14] 王小博,鞠永健,吴迪军,等. 食管鳞癌患者放疗前后外周血炎症指标水平变化及其临床意义[J]. *山东医药*,2019,59(19):63-66.

[15] WANG S,CAMPBELL J,STENMARK M H,et al. Plasma levels of IL-8 and TGF- β 1 predict radiation induced lung toxicity in non small cell lung cancer;a validation study[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2017,98(3):615-621.

[16] TOKAT A O,AKBULUT A,BILIUR D,et al.

Montelukast attenuates radioactive I131 induced pulmonary damage on rats[J]. *Int J Radiat Biol*,2018,94(6):542-550.

[17] 刘惠兰,汪建林,戴圣斌,等. 合并糖尿病或高血压的食管癌患者发生放射性食管炎和肺炎的危险因素分析 [J]. *中华放射医学与防护杂志*,2018,38(8):584-589.

(收稿日期:2020-01-11 修回日期:2020-05-09)