

# 养阴益肺汤同期辅助胸部放疗 对防治急性放射性肺炎的作用分析

占明<sup>1</sup>, 龚正<sup>1</sup>, 鱼江<sup>2\*</sup>

(1. 宜昌市中心人民医院, 湖北 宜昌 443003; 2. 乐山职业技术学院, 四川 乐山 614000)

**[摘要]** **目的:**观察养阴益肺汤同期辅助用于胸部放疗患者对急性放射性肺炎(RIP)的预防作用及对患者血清白细胞介素-1(IL-1),血清白细胞介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的影响。**方法:**将183例胸部肿瘤放疗患者随机按数字表法分成对照组90例和观察组93例。两组采用放射治疗,对照组同期给予相应的对症支持处理,但不使用中药相关制剂。观察组同期采用养阴益肺汤,1剂/d,内服。连续服用3个月。记录两组放射性肺炎发生率、放射性肺损害程度及发生时间;采用Watters评分法评估治疗前后呼吸困难程度,采用卡氏行为状态评分(KPS)评价治疗前后生活质量;检测治疗前后肺活量(VC),用力肺活量(FVC),第1秒用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)等肺功能指标;检测治疗前后血清IL-1,IL-6,TNF- $\alpha$ 水平。**结果:**对照组RIP发生率为41.11%,高于观察组的19.35%( $P < 0.05$ );对照组发生RIP时间短于观察组( $P < 0.01$ ),发生RIP时放射剂量低于观察组( $P < 0.01$ );治疗后观察组RIP患者放射性肺损害程度和Watters评分均低于对照组( $P < 0.01$ );治疗后观察组VC,FVC和FEV<sub>1</sub>高于对照组( $P < 0.05$ );治疗后观察组KPS评分高于对照组( $P < 0.01$ );治疗后观察组IL-1,IL-6,TNF- $\alpha$ 水平低于对照组( $P < 0.01$ )。**结论:**养阴益肺汤同期辅助放疗治疗胸部肿瘤患者,能减少RIP的发生率,减轻RIP发生的程度,改善患者呼吸困难,稳定患者肺功能,其作用机制可能是通过减轻炎症反应来实现的。

**[关键词]** 放射性肺炎; 养阴益肺汤; 预防

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)12-0186-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015120186

**Effect of Yangyin Yifei Decoction for Assistance of Radiotherapy in Treating Patients with Acute Radiation-induced Pneumonia** ZHAN Ming<sup>1</sup>, GONG Zheng<sup>1</sup>, YU Jiang<sup>2\*</sup> (1. Yichang City's Central Hospital, Yichang 443003, China; 2. Leshan Vocational and Technical College, Leshan 614000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the preventive effect of Yangyin Yifei decoction for assistance of radiotherapy in treating patients with acute radiation-induced pneumonia (RIP), and to investigate its influence on serous interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). **Method:** One hundred and twenty-five patients were randomly divided into the control group (90 cases) and the observation group (93 cases). Patients in both groups received radiosurgery, and patients in the control group received symptomatic therapy without any traditional Chinese medicine treatment. Patients in the observation group received 1 dose Yangyin Yifei decoction. All patients in both two groups received 3 months of treatment. Incidence rate of RIP, injury degree and the occurrence time were recorded. Before and after the treatment, degree of dyspnea was evaluated by Watters method of point rating, and quality of life was evaluated by Karnofsky performance status score (KPS). Vital capacity (VC), forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>) were detected. Levels of IL-1, IL-6 and TNF- $\alpha$  were also detected. **Result:** Incidence rate of RIP in the observation group was 41.11%, which was higher than that of 19.35% in the control group ( $P < 0.05$ ). Duration of RIP in the observation group was shorter than that in the control group ( $P < 0.01$ ). Radiation dose in the observation group was less than that in the control group ( $P < 0.01$ ). After treatment, patients' radioactive injury degree and Watters scores in the observation group were both lower than those in the control group ( $P < 0.01$ ).

**[收稿日期]** 20150105(107)

**[第一作者]** 占明, 硕士, 主治医师, 从事呼吸内科临床工作, Tel: 13997739351, E-mail: doczm@sina.com

**[通讯作者]** \* 鱼江, 副教授, 从事药理学教学与科研工作, Tel: 13628183507, E-mail: 495299669@qq.com

Levels of VC, FVC and FEV<sub>1</sub> were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). KPS score was higher than that in the control group ( $P < 0.01$ ). Levels of IL-1, IL-6 and TNF- $\alpha$  were lower than those in the control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Assistance of Yangyin Yifei decoction could reduce the incidence rate of RIP and the injury degree caused by RIP, ameliorate dyspnea and stabilize patients' lung function, and its mechanism of action may be related to relieving inflammatory response.

[**Key words**] radiation induced pneumonia; Yangyin Yifei decoction; prevention

急性放射性肺炎(RIP)是指肺组织受到一定剂量的电离辐射后,引起肺部不同程度的急性炎性损伤性疾病,一般见于放疗后的第1~3个月,是胸部恶性肿瘤放疗后的常见并发症。RIP的出现严重影响患者的生存质量,制约患者放射治疗的进一步开展,影响放疗完成率,甚至导致呼吸衰竭及死亡<sup>[1]</sup>。对于RIP的治疗,现代医学主要应用糖皮质激素进行持续治疗,合并感染则加用抗生素治疗。糖皮质激素的长期使用,不良反应较大,易致二重感染,菌群失调,免疫抑制等<sup>[2]</sup>。因此预防RIP的发生显得尤为重要,但目前现代医学无有效的预防措施以减少RIP的发生。

中医学认为放疗为热毒之邪,肺为娇脏,不耐寒热,放疗久之,热毒蕴结,易熏灼肺阴,耗损肺气,气阴两伤;津枯血涩,血液黏稠,瘀血内生,阻滞肺络,最终形成气阴两虚,瘀毒阻肺的病机特点<sup>[3]</sup>。近年来中药防治放射性肺炎是热门课题,不同的治法的方药、不同给药途径、中药注射剂等,在预防放射性肺炎的发生,降低发病率、减轻肺损伤的程度,及对已发生的放射性肺炎的治疗起着重要作用<sup>[4]</sup>。养阴益肺方具有养阴、清热、散瘀、益肺之功,是笔者临床用于防治RIP的验方,本研究笔者观察了养阴益肺汤辅助同期胸部放疗对RIP的预防作用。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择湖北省宜昌市中心人民医院2012年6月—2014年8月进行胸部放疗的183例符合研究要求的患者作为研究对象,采用随机按数字表法分为对照组90例和观察组93例,对照组中男性52例,女性38例,年龄为41~69岁,平均(57.8±9.4)岁;其中肺癌38例,食道癌25例,乳腺癌17例,纵隔恶性淋巴瘤10例;照射量50~70 Gy,平均(64.5±4.2) Gy;观察组中男性50例,女性43例,年龄44~70岁,平均(58.2±8.7)岁;其中肺癌35例,食道癌22例,乳腺癌23例,纵隔恶性淋巴瘤13例;照射量50~70 Gy,平均(65.1±4.4) Gy。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

**1.2 诊断标准** 肺癌、食道癌、乳腺癌和纵隔恶性淋巴瘤诊断标准参照《现代肿瘤学》<sup>[5]</sup>,根据临床症状、体征、CT或核磁共振成像(MRI),经过病理检查进行确诊。

**1.3 纳入标准** ①经病理明确诊断,按治疗方案需要进行胸部放疗者;②卡氏行为状态评分(KPS)评分≥50分;③预计生存期≥6个月;④初次放疗,年龄40~70岁;⑤取得患者知情并同意者。

**1.4 排除标准** ①合并严重的心、肝、肾、脑及造血系统疾病者;②晚期病势危重者;③1年之内接受过胸部化疗患者;④重度肺功能下降者;⑤合并精神病患者。

**1.5 治疗方法** 两组患者均采用放射治疗,包括根治性放疗和姑息性放疗。对照组针对放疗给予必要的对症支持处理,但不得给予中药类制剂的治疗。观察组在放疗开始即采用养阴益肺汤内服,药物组成:熟地黄20 g,北沙参20 g,麦冬15 g,石斛10 g,白茅根20 g,赤芍15 g,夏枯草15 g,白花蛇舌草30 g,栀子10 g,生石膏30 g<sup>(先煎)</sup>,西洋参10 g,浙贝母10 g,丹参15 g,黄芪20 g,甘草6 g。每日1剂,常规水煎2次,取药液300 mL,分2次服用,从放疗开始,连续服用3个月。

**1.6 观察指标** ①放射性肺炎发生率、放射性肺损害程度及发生时间 RIP判断标准参照《现代肿瘤学》<sup>[5]</sup>制定。有胸、肺照射治疗史;临床主要症状表现为咳嗽、咯痰、呼吸气促、胸闷或伴低热;听诊肺部放射区域内可闻及干湿啰音或呼吸音粗糙;X射线检查可见放射区肺野出现边界清楚的弥漫性模糊阴影;放射性肺损害程度采用美国肿瘤放射治疗协作组(RTOG)的急性放射性肺损害程度,包括0~4级(分)<sup>[6]</sup>。②呼吸困难程度采用Watters评分法评估<sup>[2]</sup>。③生活质量评分采用卡氏行为状态评分(KPS)。④肺功能记录肺活量(VC),用力肺活量(FVC),第1秒用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)。⑤血清白细胞介素-1(IL-1),血清白细胞介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )采用酶联免疫吸附剂测定,试剂盒由深圳晶美生物科技公司提供,批号20140651。

**1.7 统计学方法** 采用SPSS 17.0统计分析软件,

计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组治疗后放射性肺炎发生情况比较** 在 3 个月的观察期间,对照组 RIP 发生率为 41.11%,高于观察组的 19.35% ( $P < 0.05$ );对照组发生 RIP 时间短于观察组 ( $P < 0.01$ ),发生 RIP 时放射剂量低于对照组 ( $P < 0.01$ ),见表 1。

表 1 两组治疗后放射性肺炎发生情况比较

Table 1 Comparison of RIP happening in two groups

组别	例数	放射性肺炎/例	发生率 /%	发生时间( $\bar{x} \pm s$ ) /周	放射剂量( $\bar{x} \pm s$ ) /Gy
对照	90	37	41.11	4.1 ± 0.75	42.6 ± 4.56
观察	93	18	19.35 <sup>1)</sup>	4.7 ± 0.62 <sup>2)</sup>	49.3 ± 5.91 <sup>2)</sup>

注:与对照组治疗后比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ 。

**2.2 两组治疗后放射性肺炎发生程度比较** 治疗后两组放射性肺炎发生程度经 Ridit 分析,观察组轻于对照组,差异有统计学意义,见表 2。

表 2 两组治疗后放射性肺炎发生程度比较

Table 2 Comparison of RIP degree in two groups

组别	例数	1 级	2 级	3 级	4 级
对照	90/37	10	11	14	2
观察	93/18	8	7	3	0

例 cases

表 4 两组治疗前后肺功能及 KPS 评分情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of lung function and scores of KPS in two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	例数	VC/L	FVC/L	FEV <sub>1</sub> /L	KPS/分
对照	治疗前	90	2.84 ± 0.53	2.36 ± 0.47	1.67 ± 0.41	57.5 ± 8.4
	治疗后		2.56 ± 0.46 <sup>1)</sup>	2.07 ± 0.38 <sup>1)</sup>	1.45 ± 0.33 <sup>1)</sup>	48.3 ± 7.6 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	93	2.76 ± 0.49	2.39 ± 0.42	1.64 ± 0.43	59.1 ± 9.2
	治疗后		2.72 ± 0.47 <sup>2)</sup>	2.33 ± 0.45 <sup>2)</sup>	1.53 ± 0.38 <sup>2)</sup>	62.7 ± 8.7 <sup>3)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>3)</sup>  $P < 0.01$ 。

表 5 两组治疗前后 IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  水平( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Comparison of levels of IL-1, IL-6 and TNF- $\alpha$  in two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	IL-1 / $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	TNF- $\alpha$ / $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	IL-6 /ng $\cdot \text{L}^{-1}$
对照	90	治疗前	0.32 ± 0.11	1.26 ± 0.24	68.3 ± 10.2
		治疗后	0.75 ± 0.23 <sup>1)</sup>	1.85 ± 0.31 <sup>1)</sup>	106.5 ± 14.8 <sup>1)</sup>
观察	93	治疗前	0.30 ± 0.10	1.31 ± 0.27	70.4 ± 11.3
		治疗后	0.57 ± 0.19 <sup>1,2)</sup>	1.58 ± 0.30 <sup>1,2)</sup>	87.2 ± 13.6 <sup>1,2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较

<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ 。

**2.3 两组治疗后发生放射性肺炎患者 RTOG, Watters 评分比较** 治疗后观察组 RIP 患者 RTOG 和 Watters 评分均低于对照组 ( $P < 0.01$ ),见表 3。

表 3 两组治疗后发生放射性肺炎患者 RTOG, Watters 评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of scores of patients' RTOG and Watters in two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	RTOG	Watters
对照	90/37	2.27 ± 0.57	3.91 ± 0.84
观察	93/18	1.84 ± 0.46 <sup>1)</sup>	3.15 ± 0.76 <sup>1)</sup>

注:与对照组治疗后比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ 。

**2.4 两组治疗前后肺功能情况比较** 治疗后对照组肺活量(VC),用力肺活量(FVC),第 1 秒用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)呈下降趋势 ( $P < 0.05$ ),观察组 VC, FVC 和 FEV<sub>1</sub> 与治疗前比较,差异无统计学意义,治疗后观察组 VC, FVC 和 FEV<sub>1</sub> 高于对照组 ( $P < 0.05$ ),见表 4。

**2.5 两组治疗前后 KPS 评分比较** 治疗后对照组 KPS 评分较治疗前下降 ( $P < 0.05$ ),观察组较治疗前升高,但差异无统计学意义;治疗后观察组 KPS 评分高于对照组 ( $P < 0.01$ ),见表 4。

**2.6 两组治疗前后 IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  水平比较** 治疗后两组 IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  水平均较治疗前显著升高,治疗后观察组 IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  水平低于对照组 ( $P < 0.01$ ),见表 5。

## 3 讨论

放射治疗是现代治疗肿瘤的常用手段之一,肺癌、乳腺癌、食管癌等需要接受胸部放射治,肺是辐射中度敏感器官,肺组织受到(10 ~ 30) Gy 照射后,就可以引起 II 型上皮细胞的脱落和坏死,接着可引起氧化应激和自由基产生,触发炎症反应。照射野体积越大,也会增加 RIP 的发生率<sup>[2,7]</sup>。放射性肺炎发生率约在 30% ~ 50%,是放疗后最常见且危害较大的并发症,采取有效方法减少放射性肺损伤的发生是肿瘤放疗中亟待解决的问题<sup>[8]</sup>。

放射性肺炎对中医来说是新的病种。放射线具有高能、快速、穿透力强、热源性等特点,照射人体后,机体表现出一系列热象的证候,以发热为主症,具有热象偏重,易化燥伤阴耗气之特点<sup>[9]</sup>。有学者对 61 篇文献共 2 256 例放射性肺炎进行分析显示热(火)毒犯肺、气阴(津)两亏、痰瘀互结为放射性肺炎的常见中医证型,其公认的病机为热毒(火)、肺燥、阴虚、气虚、津亏、血瘀、痰阻<sup>[10]</sup>,因此临床主要采用清热解毒、益气养阴、活血类药物治。实验研究显示中药防治放射性肺炎主要有抗氧化与清除自由基,减少细胞因子的表达,从而减轻放射性肺损伤。临床研究也显示中药复方、中药注射剂等在预防和治疗 RIP 方面发挥着重要的作用<sup>[11]</sup>。

本组养阴益肺汤中以熟地黄滋阴填精,北沙参、麦冬养阴生津、润肺清心,石斛益胃生津、滋阴清热,白茅根、夏枯草清热解毒、凉血止血,生石膏清热泻火,白花蛇舌草、栀子清热解毒,浙贝母清热化痰,西洋参益气生津,黄芪、甘草补益肺气,丹参配赤芍清热凉血、散瘀。全方共奏滋阴清热,泻火解毒,益气护肺之功。未病先防,治未病是中医的特色和优势。因此笔者主张放疗同期即采用养阴益肺汤以辅助预防急性放射性肺炎,放疗结束后再进行一段时间的维持以巩固其疗效。

本研究结果显示养阴益肺汤能降低 RIP 的发生率,提高患者对放射剂量的耐受,推迟 RIP 的发生时间,并且减轻 RIP 发生的程度,这对于确保放疗的完成有重要意义,也可提高放疗患者的生活质量。

治疗后观察组 Watters 评分和 VC, FVC, FEV<sub>1</sub> 高于对照组提示了养阴益肺汤减轻了呼吸困难,稳定了患者的肺功能。

越来越多的研究认为放射性肺炎的发生并非完全是电离辐射所导致的直接损伤,而是与损伤后产生的炎症介质所介导的急性免疫反应密切相关<sup>[2]</sup>。研究显示 IL-1 和 IL-6 与放射性肺炎的发生显著相关,在发展成 RIP 的患者中 IL-1 和 IL-6 水平明显升高<sup>[12]</sup>,而 TNF- $\alpha$  因子具有强烈的局部促炎性反应作用,可改变血管内皮细胞的通透性,增加血管渗出,刺激淋巴细胞、中性粒细胞等炎性细胞的渗出。TNF- $\alpha$  也可诱发 IL-1 和 IL-6 的释放,产生细胞因子的“瀑布效应”,加重炎性反应<sup>[13]</sup>。本研究显示养

阴益肺汤能降低患者血清 IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  水平,减轻了炎症反应,从而有利于减少 RIP 的发生或肺损害的发生程度。

综上,养阴益肺汤同期辅助放疗治疗胸部肿瘤患者,能减少 RIP 的发生率,减轻 RIP 发生的程度,改善患者呼吸困难,稳定患者肺功能,其作用机制可能是通过减轻炎症反应来实现的。

#### [参考文献]

- [1] 李金伟,王蓉,肖海,等. 盐酸川芎嗪预防放射性肺损伤的临床研究[J]. 现代预防医学, 2014, 41(18): 3439-3442.
- [2] 侯炜,刘杰,石闻光,等. 复方苦参注射液防治原发性肺癌放射性肺炎的多中心、随机对照临床研究[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(17): 2065-2068.
- [3] 季昆明,黄美琴,麻志恒. 养阴清热化痰汤联合西医常规疗法治疗急性放射性肺炎的临床观察[J]. 上海中医药杂志, 2014, 48(10): 36-37.
- [4] 燕忠生,孙凯强. 中医药防治放射性肺炎研究述评[J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(6): 106-108.
- [5] 汤钊猷. 现代肿瘤学[M]. 上海:复旦大学出版社, 2011:100-115.
- [6] 殷蔚伯,谷铁之. 肿瘤放射治疗学[M]. 3 版. 北京:中国协和医科大学出版社, 2002:1185-1187.
- [7] 徐扬,刘建新,吴雪梅,等. 复方苦参注射液联合痰热清防治急性放射性肺炎临床研究[J]. 中医学报, 2013, 28(9): 1273-1275.
- [8] 窦永起,魏正茂,林明雄,等. 早期应用凉血活血法预防放射性肺炎临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(10): 64-66.
- [9] 郑洪亮,徐艳玲. 浅谈放射性肺炎的辨治体会[J]. 辽宁中医药大学学报, 2009, 11(6): 62-63.
- [10] 燕忠生,张慧渊,徐进,等. 放射性肺炎辨证分型临床报道分析[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(9): 2005-2006.
- [11] 王苏,侯炜,杜欣颖,等. 放射性肺损伤的中西医研究进展[J]. 北京中医药, 2012, 31(1): 76-80.
- [12] 郑爱青,韩晨光,朱新英,等. IL-1 $\alpha$  和 IL-6 在放射性肺损伤发病中的作用[J]. 武警医学院学报, 2009, 18(3): 194-196.
- [13] Hill R P, Zaidi A, Mahmood J, et al. Investigations into the role of inflammation in normal tissue response to irradiation[J]. Radiother Oncol, 2011, 101(1): 73-79.

[责任编辑 何希荣]