

· 临床 ·

## 清燥救肺汤加黄芪对放射性肺损伤干预作用及对 TGF- $\beta_1$ , IL-1 表达的影响

夏德洪\*, 奚蕾, 沈伟生, 周剑波, 舒中琴, 侯昕珩  
(东南大学医学院附属江阴医院, 江苏 江阴 214400)

[摘要] 目的: 观察清燥救肺汤加黄芪对局部中晚期胸部肿瘤放射治疗的肺保护作用及对转化生长因子  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ )、白介素-1 (IL-1) 表达水平的影响。方法: 将局部中晚期胸部肿瘤放射治疗者随机分为治疗组和对照组。治疗组在放射治疗开始起服用清燥救肺汤 200 mL, 黄芪口服液 10 mL, 2 次/d, 连续 6 个月。放射治疗前后测定血浆 TGF- $\beta_1$  和 IL-1, 放射治疗开始 15 d 起观察临床症状、高分辨率 CT 和肺弥散功能。结果: 治疗组放射治疗后血浆 TGF- $\beta_1$  和 IL-1 分别为  $(5.79 \pm 2.52) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  和  $(30.13 \pm 20.21) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ; 对照组分别为  $(11.67 \pm 5.62) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  和  $(65.37 \pm 35.32) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 明显升高 ( $P < 0.001$ )。放射治疗开始后 5 个月和 10 个月治疗组 CO 弥散量下降情况较对照组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗组和对照组急性放射性肺炎和肺纤维化的发生率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论: 清燥救肺汤加黄芪能抑制放射治疗后血浆 TGF- $\beta_1$  和 IL-1 的过度表达, 降低放射治疗后弥散功能的恶化。可以用于放射性肺损伤的保护和预防。

[关键词] 放射治疗; 清燥救肺汤; 黄芪; 肺损伤; 转化生长因子  $\beta_1$ ; 白介素-1

[中图分类号] R 285.6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)06-0240-04

## Investigation of Qinzhao Jiufei Recipe and Astragalus membranaceus on Radioprotection of Lung and Expression of Plasma Transforming Growth Factor Beta-1 and Interleukin-1

XIA De-hong\*, XI Lei, SHEN Wei-sheng, ZHOU Jian-bo, SHU Zhong-qin, HOU Xin-heng  
(Jiangyin Hospital of Medical College, Southeast University, Jiangyin 214400, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Qinzhao Jiufei recipe and *Astragalus membranaceus* on radioprotection of lung and expression of plasma transforming growth factor beta-1 (TGF- $\beta_1$ ) and Interleukin-1 (IL-1) in partial mid and late stage chest tumor patients with lung radiotherapy. **Method:** The partial mid and late stage chest tumor patients were randomized into control group and therapy group, therapy group with Qinzhao Jiufei recipe 200 mL, po, bid and *Astragalus membranaceus* 10 mL, po, bid before radiotherapy and continued for 6 mouths, Plasma TGF- $\beta_1$  and IL-1 were examined before and at the end of radiotherapy, Clinical symptoms, lung function and high-resolution computed tomography of thorax were evaluated at 15 days after radiotherapy. **Result:** Before radiotherapy, plasma TGF- $\beta_1$  for  $(4.49 \pm 2.01) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  in therapy group and  $(4.47 \pm 2.01) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  in control group, at the end of radiotherapy, the level of plasma TGF- $\beta_1$  in control group was much higher than in therapy group [ $(11.67 \pm 5.62) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  vs  $(5.79 \pm 2.52) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,  $P < 0.001$ ], before radiotherapy, plasma IL-1 for  $(24.87 \pm 15.03) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$  in therapy group and  $(25.44 \pm 17.18) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$  in control group, at the end of radiotherapy,

[收稿日期] 20100112(006)

[基金项目] 江苏省中医药局中医药科研项目(HZ07092)

[第一作者] \*夏德洪, 从事中西医结合肿瘤, Tel: 13921265010, E-mail: xiadeh@yahoo.com.cn

the level of plasma IL-1 in control group was much higher than in therapy group [  $(65.37 \pm 35.32) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$  vs  $(30.13 \pm 20.21) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,  $P < 0.001$  ]. Five months and ten months after radiotherapy, patients in the therapy group whose CO diffusion capacity of lung (DLCO) declined were less than those in the control group ( $P < 0.05$ ), there was significant difference between the two groups. Occurrence rate of radioactive pneumonia and pulmonary fibrosis was significant difference between the two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Qinzao Jiufei Recipe and *Astragalus membranaceus* can inhibit overexpression of plasma TGF- $\beta_1$  and IL-1 after radiotherapy, and may reduce the severity of dysfunction lung injury. Qinzao Jiufei recipe and *Astragalus membranaceus* can prevent and treat of radioactive lung injuries.

[ **Key words** ] radiotherapy; Qinzao Jiufei recipe; *Astragalus membranaceus*; lung injuries; TGF- $\beta_1$ ; IL-1

放射性肺组织损伤包括放射性肺炎和放射性肺纤维化,是局部中晚期胸部肿瘤患者在放射治疗中最常见且严重的并发症,影响患者的生存质量,严重者常使放射治疗中断。本研究用古方“清燥救肺汤”再加黄芪来治疗患者,并观察其对放射性肺损伤的干预作用及其对 TGF- $\beta_1$ , IL-1 表达水平的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 病例的选择** 2007 年 4 月至 2008 年 7 月病理学证实的局部中晚期胸部肿瘤(乳腺癌、胸腺癌、肺癌、食管癌等)患者,需要进行放射治疗并签订知情同意书愿意合作的,共 82 例。按患者入院顺序随机分成放射治疗加中药(清燥救肺汤加黄芪)干预组(治疗组)44 例,其中有 6 例没有完成试验(因肿瘤进展恶化而死亡患者),失访(完成试验前转院及出院患者)8 例,30 例完成试验纳入统计;30 例中,男 15 例,女 15 例,年龄 40 ~ 71 岁,平均  $(50 \pm 10)$  岁;放射治疗前有化疗史的 13 例。单纯放射治疗组(对照组)38 例,其中有 5 例没有完成试验,失访 3 例,30 例完成试验纳入统计;30 例中,男 12 例,女 18 例,年龄 41 ~ 70 岁,平均  $(50 \pm 10)$  岁;放射治疗前有化疗史的 10 例。放射治疗前的化疗均采用肺毒性较小的方案,两组相同肿瘤患者采用的化疗方案完全相同无差异。两组在患者的性别、年龄、病情等方面差异无统计学意义,具有可比性。试验经过医院伦理学术委员会审查批准。

**1.2 病例的排除** 既往有矽肺、间质性肺炎、慢性支气管炎、肺气肿及心脏病史患者不予入选,脑部、腹部 CT 和全身骨扫描有转移患者和预计生存期 < 6 个月的患者不予入选,另外放射治疗后需要进行化疗的患者也不予入选。

**1.3 放射治疗前患者 CO 弥散量测定** 治疗组为  $97.4\% \pm 20.5\%$ , 对照组为  $98.4\% \pm 20.3\%$ ;测定结

果以实测值占预计值百分比表示。两组比较差异无统计学意义( $t = 0.87, P > 0.05$ )。

**1.4 放射治疗方案** 肺的照射体积均在  $V_{20} < 30\%$  的情况下,肿瘤的总体积不包括在肺的总体积内。36 例肺癌中 13 例常规放射治疗,中位总剂量 6 Gy,平均 30 ~ 75 Gy,15 例先常规放射治疗后适形放射治疗,中位总剂量 74 Gy,平均 65 ~ 75 Gy,8 例全程适形放射治疗,中位总剂量 74 Gy,平均 45 ~ 75 Gy;11 例乳腺癌常规放射治疗,中位总剂量 48 Gy,平均 45 ~ 50 Gy;9 例食管癌常规放射治疗,总剂量 65 Gy;4 例胸腺癌常规放射治疗,总剂量 60 Gy。两组患者放射治疗方案、总剂量及分次剂量均差异无统计学意义。

**1.5 处方与服药方法** 治疗组给予清燥救肺汤加黄芪,清燥救肺汤组成及用量:桑叶 9 g、石膏(煨)8 g、甘草、胡麻仁、阿胶、炙枇杷叶各 3 g,人参、杏仁各 2 g,麦冬 4 g;每日 1 剂,由本院中药房煎药室统一制备每袋 200 mL,1 袋,2 次/d。黄芪(黄芪精口服液,扬子江药业集团生产。)10 mL,口服,2 次/d。放射治疗第 1 d 开始给药,连续 6 个月。对照组单纯放射治疗不给药进行空白对照。

**1.6 放射性肺损伤的评价** 放射性肺损伤的诊断以临床症状和影像学检查为依据。从放射治疗开始第 15 d 起,密切观察临床症状。根据放射性肺损伤 RTOG 标准分 0 ~ 5 级(第 5 级为死亡),临床症状  $\geq 2$  级者视为阳性指标,影像学检查在放射野或周围弥漫模糊的片状影、毛玻璃样改变或实变者,病变范围沿放射野行走或超出放射野者为放射性肺损伤改变。

**1.7 肺弥散功能检测** 放射治疗前和放射治疗开始后 5 和 10 个月各检查 1 次。测定仪器为美国 BD 公司的肺功能检测仪(SM62000)。测定 CO 弥散量

(DLCO),测定结果以实测值占预计值百分比表示。

**1.8 血浆 TGF-β<sub>1</sub>、IL-1 检测** 放射治疗前和放射治疗结束时分别测定血浆 TGF-β<sub>1</sub>、IL-1 含量,TGF-β<sub>1</sub> 采用美国 Adlitteram Diagnostic Laboratories 公司生产的试剂盒进行测定,IL-1 采用由法国 Diaclone 公司生产的试剂盒进行测定,均采用 ELISA 法,严格按照试剂盒说明书进行,质量控制和定标结果均在要求范围内。

**1.9 统计学处理** 采用 SPSS 12.0 软件处理。均数间比较用配对 *t* 检验,组间百分率的比较采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

**2.1 放射治疗前、后血浆 TGF-β<sub>1</sub> 含量变化** 放射治疗后对照组血浆 TGF-β<sub>1</sub> 明显升高,见表 1。

表 1 两组放射治疗前、后血浆 TGF-β<sub>1</sub> 含量变化比较 ng · mL<sup>-1</sup>

组别	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
治疗	4.49 ± 2.01	5.79 ± 2.52 <sup>1)</sup>	2.65	>0.05
对照	4.47 ± 2.01	11.67 ± 5.62	6.50	<0.05

注:与对照组比较  $\chi^2 = 7.31$ ,<sup>1)</sup>*P* < 0.001。

**2.2 放射治疗前、后血浆 IL-1 含量变化** 放射治疗后对照组血浆 IL-1 明显升高,见表 2。

表 2 两组放射治疗前、后血浆 IL-1 含量变化 pg · mL<sup>-1</sup>

组别	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
治疗	24.87 ± 15.03	30.13 ± 20.21 <sup>1)</sup>	2.69	>0.05
对照	25.44 ± 17.182	65.37 ± 35.32	6.47	<0.05

注:与对照组比较  $\chi^2 = 7.51$ ,<sup>1)</sup>*P* < 0.001。

**2.3 放射治疗前、后肺弥散功能变化** 以放射治疗开始后 5 和 10 个月肺弥散功能测定值与放射治疗前肺弥散功能测定值比较,分为下降 < 10%、下降 10% ~ 25%、下降 > 25% 3 种情况,结果见表 3。

表 3 两组放射治疗前、后肺功能(DLCO)结果比较 %

组别	下降幅度	5 个月后	10 个月后
治疗	< 10	53.3	40.0
	10 ~ 25	33.3	43.3
	> 25	13.3 <sup>1)</sup>	16.7 <sup>1)</sup>
对照	< 10	53.3	16.7
	10 ~ 25	16.7	26.7
	> 25	30.0	5.637
$\chi^2$		3.91	3.82
<i>P</i>		<0.05	<0.05

注:与对照组比较  $\chi^2 = 3.91, 3.82$ ;<sup>1)</sup>*P* < 0.05。

**2.4 放射治疗后放射性肺损伤发病情况** 从放射治疗第 15 d 开始进行对比研究,3 个月后的放射性肺炎,5 和 10 个月的肺纤维化情况于治疗组均有明

显改善。治疗 3 个月后,放射性肺炎的发生治疗组比较对照组差异有统计学意义。治疗 5 和 10 个月后,放射性肺纤维化的发生治疗组比较对照组差异有统计学意义,见表 4,5。

表 4 放射性肺炎的发病情况 %

组别	第 1 个月	第 2 个月	第 3 个月
治疗	3.33	3.33	6.67
对照	6.67	10.0	20.00
$\chi^2$	3.821	5.205	5.083
<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05

表 5 肺纤维化的发病情况 %

组别	第 5 个月	第 10 个月
治疗	23.3	26.7
对照	46.7	56.7
$\chi^2$	4.231	4.583
<i>P</i>	<0.05	<0.05

**2.5 不良反应** 治疗过程中患者未发现明显心、肝、肾损害等不良反应。未完成试验和失访的患者在试验过程中未发现明显心、肝、肾损害等不良反应。

## 3 讨论

放射性肺损伤是胸部肿瘤在放射治疗中最常见且严重的并发症,影响患者的生存质量。目前普遍认为,细胞因子参与了放射性肺损伤的发生和发展。肺照射后数小时就有多种细胞因子表达,细胞因子促进炎症细胞的入侵、聚集和活性,导致急性放射性肺炎的发生<sup>[1-2]</sup>。

与放射性肺损伤的发生发展关系密切的细胞因子主要包括介导炎症反应为主的肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ),IL-1 及单核细胞趋化肽(MCP)和促进成纤维细胞增殖分化、调节细胞外基质代谢的 TGF-β<sub>1</sub>、成纤维细胞生长因子(FGF<sub>s</sub>)等。其中 TGF-β<sub>1</sub> 是公认为与放射性肺纤维化发生关系最为密切的细胞因子,放射治疗期间 TGF-β<sub>1</sub> 含量的变化可用于预测放射性肺损伤<sup>[3]</sup>。IL-1 是纤维化的重要因子,在肺纤维化形成过程中,它既可介导肺泡炎症期的损伤,又可促进间质损伤,修复乃至过度修复引起间质纤维化<sup>[4]</sup>。

现代中医认为射线为“火热毒邪”,易损伤气阴,正虚邪入,热邪袭肺,灼津成痰,导致肺气内壅,久病成瘀,肺络瘀阻而肺气不足,此为放射性肺损伤的中医病因病机<sup>[5]</sup>。表现为干咳痰少,咽干口燥,潮

热盗汗,舌红苔少,脉细数等肺阴虚的证候;壮火食气,且癌症病人本已气血亏虚,可表现为乏力,短气,咳嗽无力等肺气虚的证候;正虚邪入,又可出现发热,咳黄痰,口干欲饮,舌红苔黄腻,脉滑数等痰热阻肺的症状;病久成瘀,加之以上因素的影响,又可形成血瘀的证候。上述即是放射性肺炎的中医病机病理,其中气阴两虚是其基本的病机,正气亏虚是该病久治难愈的原因,故不能见咳止咳,治当“虚者补之”,而以益气养阴为其基本法则。

清燥救肺汤既具有扶正的作用,又具有祛邪的作用,是标本兼治的良方。其中甘草、人参培土生金复津液,遥承《黄帝内经》“损其肺者益其气”的治疗方法,阿胶、麦冬、麻仁甘寒濡养疗肺燥,石膏、桑叶宣肺清热解外邪,杏仁、杷叶苦而清肃润降<sup>[6-7]</sup>,其配伍顺应了肺的生理特点,集宣、清、润、降之功效而奏效。有研究认为,养阴清热类中药内服,一是通过正常组织放射受损阈来降低组织受损程度<sup>[8]</sup>,另外可提高氧化氢酶水平,对消除氧自由基、减少细胞损伤有一定作用<sup>[9]</sup>。

中药黄芪具有补气固表,利尿,托毒排脓,生肌敛疮的功效,是一种含有多糖、甙、黄酮和微量元素等多种成分的物质,具有多重药理作用。现代研究黄芪能在急性肺损伤(ALI)时通过促进肝细胞生长因子(HGF)来促进ALI的修复<sup>[10]</sup>。黄芪能减轻肺组织损伤而保护肺泡上皮细胞的超微结构,能有效调节细胞免疫功能,促进氧自由基排出,抗脂质氧化,从而起到抗肺纤维化作用<sup>[11-12]</sup>。

本研究结果表明,在放射治疗期间给予清燥救肺汤加黄芪治疗的患者,放射治疗结束时血浆TGF- $\beta_1$ 、IL-1的含量无明显升高,而对照组则明显升高。DLCO是放射治疗后肺功能改变最为突出的参数,可作为放射性肺损伤的预后指标。研究结果显示,DLCO明显下降者(下降>25%)治疗组明显低于对照组,说明清燥救肺汤加黄芪能降低放射治疗后弥散功能的恶化程度。而对治疗组和对照组放射性肺炎和肺纤维化发生率的统计表明,清燥救肺汤加黄芪能明显降低放射性肺炎和肺纤维化的发生。

综上所述,清燥救肺汤加黄芪不仅对早期放射性肺炎而且对晚期肺纤维化均有保护作用,而且长

期应用对心、肝、肾功能没有损害,在临床上用于预防和保护放射性肺损伤有较好前景。

### [参考文献]

- [1] Brass D M, Hoyle G W, Poovey H G, *et al.* Reduced tumor necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta 1 expression in the lungs of inbred mice that fail to develop fibroproliferative lesions consequent to asbestos exposure[J]. *Am J Pathol*, 1999, 154(3):853.
- [2] Rube C E, Uthe D, Wilfert F, *et al.* The bronchiolar epithelium as a prominent source of pro-inflammatory cytokines after lung irradiation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 61(5):1482.
- [3] Rube C E, Uthe D, Schmid K W, *et al.* Dose dependent induction of transforming growth factor beta (TGF-beta) in the lung tissue of fibrosisprone mice after thoracic irradiation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 47(4):1033.
- [4] 李京红,宋明臣,何冰. 肺间质纤维化治疗的研究进展[J]. *国外医学·呼吸系统分册*, 1998, 18:18.
- [5] 蔡红兵,罗荣成. 放射性肺损伤的中医防治方法探讨[J]. *第一军医大学学报*, 2003, 23(9):958.
- [6] 徐传富. 浅谈清燥救肺汤组方特点[J]. *陕西中医*, 1994, 15(11):523.
- [7] 徐伯平,胡丕丽,陈勇,等. 养阴清热方防治急性放射性毒副反应[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2000, 10(3):242.
- [8] 张志远,喻昌. 秋燥实践论言[J]. *江苏中医杂志*, 1987, 10(4):332.
- [9] 侯军峰,张盈华,史恒军. 养阴抗毒散对X射线照射小鼠抗氧化能力的影响[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2000, 8(3):278.
- [10] 余维巍,刘晓晴. 黄芪在急性肺损伤(ALI)时通过促进肝细胞生长因子(HGF)来促进ALI的修复[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2005, 12(5):309.
- [11] 余维巍,刘晓晴. 黄芪对内毒素性急性肺损伤大鼠肝细胞生长因子表达的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2005, 12(5):309.
- [12] 解珂,陶富盛,房晓云,等. 黄芪对急性肺损伤鼠中性粒细胞粘附功能的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2006, 22(5):375.

[责任编辑 邹晓翠]