

# 早期应用凉血活血中药对大鼠放射性肺损伤中医证候学演变的影响

窦永起\*, 杨明会, 林明雄, 刘毅, 臧倩  
(解放军总医院全军中医研究所, 北京 100853)

**[摘要]** 目的: 评价和验证早期应用凉血活血法对放射性肺损伤的防治效果及其对证候学演变的影响。方法: 将160只雌性Wister大鼠, 随机分为单纯照射组(A)、中药治疗组(B)、中药对照组(C)、空白对照组(D)各40只, A组和B组给予X线照射 $3\text{ Gy} \times 2\text{ 次/周} \times (3\sim 5\text{ 周})$ , C、D组不作X线照射。分别在第3、5、8、12、26周末, 各组随机抽取8只处死。对大鼠活体、肺脏大体和肺组织切片进行动态观察、比较和分析。结果: A组在照射早期, 大鼠表现为“热毒内盛”证, 肺脏大体和镜下呈“热伤血络”证表现; 后期肺脏呈“瘀血阻络”证表现。B组明显轻于A组, 而C组及D组无异常变化。结论: 早期应用凉血活血中药可以减轻放射性肺损伤, 对其证候学演变起到抑制作用; 动物实验可揭示放射性肺损伤的病理特征, 为早期应用凉血活血法防治放射性肺损伤提供理论与实验依据。

**[关键词]** 放射性肺损伤; 证候学; 实验研究

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2009)05-0042-04

## Effects of Pre-treatment of Chinese Medicine with Functions of Cooling and Promoting Blood Circulation on the TCM Syndrome of Rats with Radio-pulmonary Lesion

DOU Yong-qi\*, YANG Ming-hui, LIN Ming-xiong, LIU Yi, ZANG Qian

(Traditional Chinese Medicine Institute of the PLA, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China)

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the effects of pre-treatment of Chinese Medicine with functions of cooling and promoting blood circulation on the pathological changes of rats with radio-pulmonary lesion, and validate its control efficiency on the TCM syndrome. **Methods:** 160 female wistar rats were divided randomly into the model group(A), the Chinese medicine group(B), the Chinese medicine control group(C) and the blank control group(D) with 40 rats in each group. The rats in group A and B received X-ray radiation at  $3\text{ Gy} \times 2/\text{W} \times (3\sim 5\text{ W})$ . 8 rats randomly selected from each group were sacrificed at the end of 3<sup>th</sup>, 5<sup>th</sup>, 8<sup>th</sup>, 12<sup>th</sup>, 26<sup>th</sup> week respectively. The developmental characteristics of TCM were analyzed in radio-pulmonary lesion during exposure by dynamic examination and comparison. **Results:** In group A, in early stage of radiation exposure, signs and symptoms as “dominance of heat in the interior” syndrome were observed and signs as “collaterals damaged by heat” syndrome were observed by microscope; in later stage of radiation exposure, signs and symptoms as “emphraxis of collaterals by blood stasis” syndrome were observed by microscope. All the signs and symptoms in group B showed less serious than group A; and no abnormal changes were observed in group C and D.

**[收稿日期]** 2008-10-06

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(30371826); 军队“十一五”课题基金资助项目(06MA251); 军队医疗成果二等奖获奖项目(证书号: 2008-2-37)。

**[通讯作者]** \* 窦永起, Tel: (010) 66939456; E-mail: douyq7310@yahoo.com.cn

**Conclusion:** Pre-treatment with Chinese medicine of cooling and promoting blood can effectively prevent radio-pulmonary lesion and control the evolution of TCM syndrome. Symptomatology and developmental characteristics of radiation-induced lung injury can be revealed in animal experiments at each levels. The study provides theoretical and experimental basis for pre-treatment with Chinese medicine of cooling and promoting blood to prevent and control radio-pulmonary lesion.

[ **Key words** ] radio-pulmonary lesion; TCM syndrome; experimental study

放射性损伤是胸部恶性肿瘤放射治疗的主要问题<sup>[1-2]</sup>,严重影响患者的生存质量,甚至可导致或加速死亡。目前中、西医均缺乏有效早期防治手段。我们根据中医学理论提出,放射性肺损伤病因是‘热毒侵袭’,病证早期是‘热伤肺络’证,后期是‘瘀阻肺络’证”的观点,并经动物实验从动物活体、肺脏大体和肺组织微观层次得到证实(另文报告)。根据“热者寒之”的治疗原则,早期采用清热凉血与活血化瘀结合的方法应是防治放射性肺损伤的有效手段。由于临床试验影响因素多、观察周期长等原因,我们只做了小样本预防性临床试验<sup>[3]</sup>,本实验研究拟通过动物实验对凉血活血法的防治效果进行评价。

## 1 材料与方

**1.1 动物与分组** 健康成年清洁级雌性 Wister 大鼠 160 只,体重 180~200g,由中国人民解放军总医院医学实验动物中心提供。常规饲养 3d,观察无异常者入组实验。用随机数字法将大鼠随机分为单纯照射组(A组)、中药治疗组(B组)、单纯中药对照组(C组)、空白对照组(D组)各 40 只。

**1.2 药物和试剂** 凉血活血中药处方由水牛角 10g、生地 10g、丹皮 15g、桃仁 15g、川芎 15g 组成。均购自中国人民解放军总后卫生部药材供应站。每剂 250g 加水 500mL 按传统煎药法文火煎煮 30min 取药液,以恒温水浴锅浓缩成含生药 1.0g·mL<sup>-1</sup>汤剂,真空包装,4℃冰箱保存。

**1.3 处理措施** A组和B组于照射前使用速眠新注射液 0.05mL im 麻醉后俯卧位定位,取右肺照射野 2cm×3cm,铅块遮挡周围,用 6MV-X 线照射,3Gy×2次/周(3~5周),最多照射 30Gy/5周。C组及D组大鼠同时进行麻醉,不进行照射。B组和C组大鼠按成人剂量的 10 倍即 18g·kg<sup>-1</sup>给药,于照射前 1 周开始至处死前每日上午 ig 给药 1 次;A组和D组大鼠同期每日给予等量生理盐水 ig。每周称量体重调整给药量。分别在第 3、5、8、12、26 周末,从各组随机抽取 8 只处死,对大鼠肺脏大体标本和肺

组织切片进行观察和比较。

**1.4 观察指标** ①大鼠一般情况:每日观察包括进食量、活动量、毛发、眼鼻、大便等;②双肺大体形态、色泽、质地及切面出血与渗出情况;③肺组织切片 HE 染色,光镜下肺泡形态结构、肺泡内渗出物、间质厚度、纤维渗出、毛细血管情况等。

## 2 结果

**2.1 大鼠活体观察** 观察期间,各组动物均无死亡。A组照射后活动量减小,进食、进水减少;自第 2 周开始,出现鼻周及眼周红赤,并有黄色分泌物,大便干;第 3 周开始,部分大鼠出现呼吸急促,持续至第 8 周(照射结束后 3 周)时逐渐缓解;第 26 周(照射结束后 21 周),毛色晦暗,部分大鼠照射区域脱毛。B组大鼠精神状态、饮食、排便、活动均好于 A 组,鼻周及眼周红赤发生率低、出现较晚、持续时间较短,至第 6 周(照射结束后 1 周)症状即消失,且无呼吸急促现象。C、D 组大鼠食欲好,毛发有光泽,体重增加,无上述异常表现。

**2.2 肺脏标本大体观察** 见图 1。第 3 周(累计 18Gy),A、B 两组大鼠右肺表面略肿胀、色鲜红,部分大鼠肺表面及切面出现散在点状或斑点状出血。第 5 周(累计 30Gy),A 组右肺肿胀充血,色深红,可见大片状瘀斑;B 组右肺略增大,表面轻微肿胀,可见散在点状瘀血。第 8 周(照射结束 3 周),A 组大鼠右肺肿胀、质地变韧,色深红,表面散在黯紫色瘀点及瘀斑,切面仍有少量暗红色血性渗出;B 组瘀点瘀斑较少,切面无渗出。第 12 周(照射结束 7 周),两组右肺肿胀明显减退,A 组肺脏质地偏硬,表面凹凸不平,肺叶呈灰白色,明显可见紫黑色瘀斑;B 组表面光滑,未见明显凹陷,瘀点明显少于 A 组。第 26 周(照射结束 21 周),A、B 两组右肺体积均缩小,B 组较轻,A 组右肺质硬,表面黯红、局部凹陷,呈苍白实变灶,切面质地不均匀;B 组质地较软有弹性,未见瘀斑、凹陷及实变灶。C 组及 D 组大鼠右肺表面光滑、质软、呈粉红色,无瘀点瘀斑。

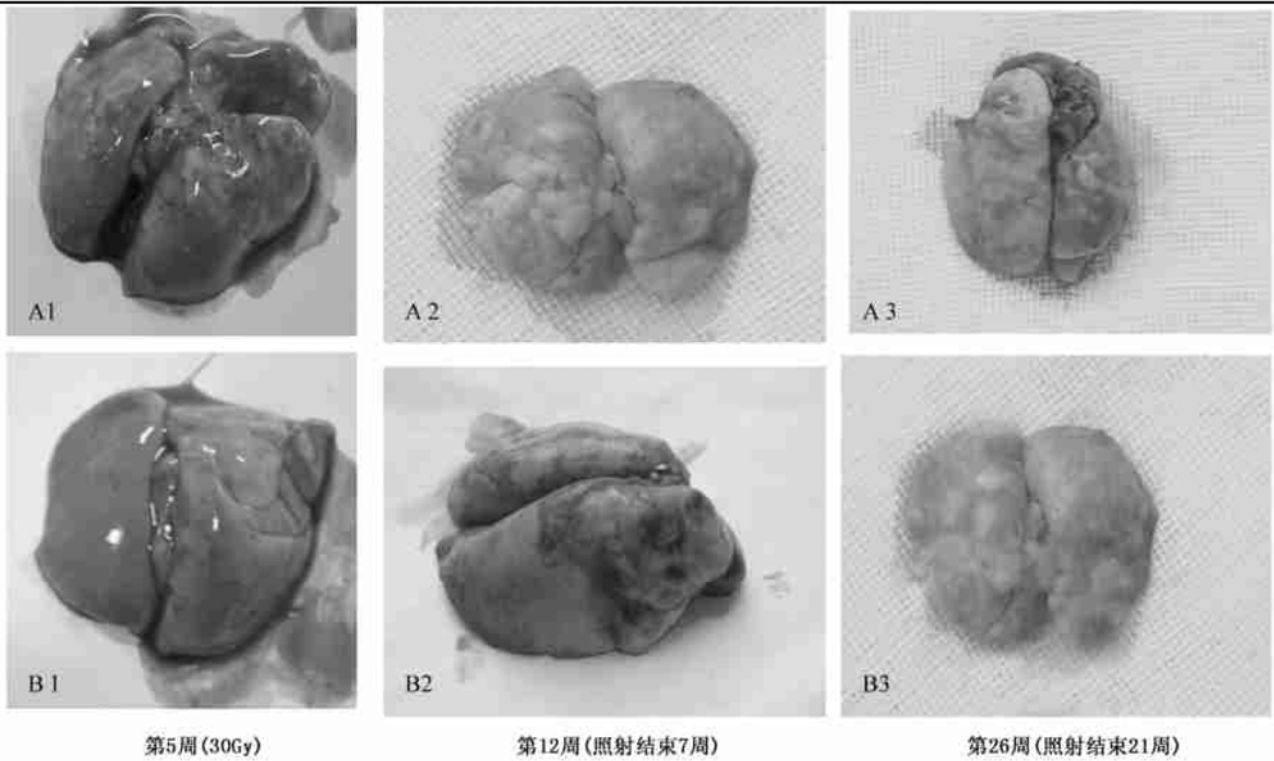


图 1 两组肺大体标本(A:单纯照射,B:照射+ 中药)

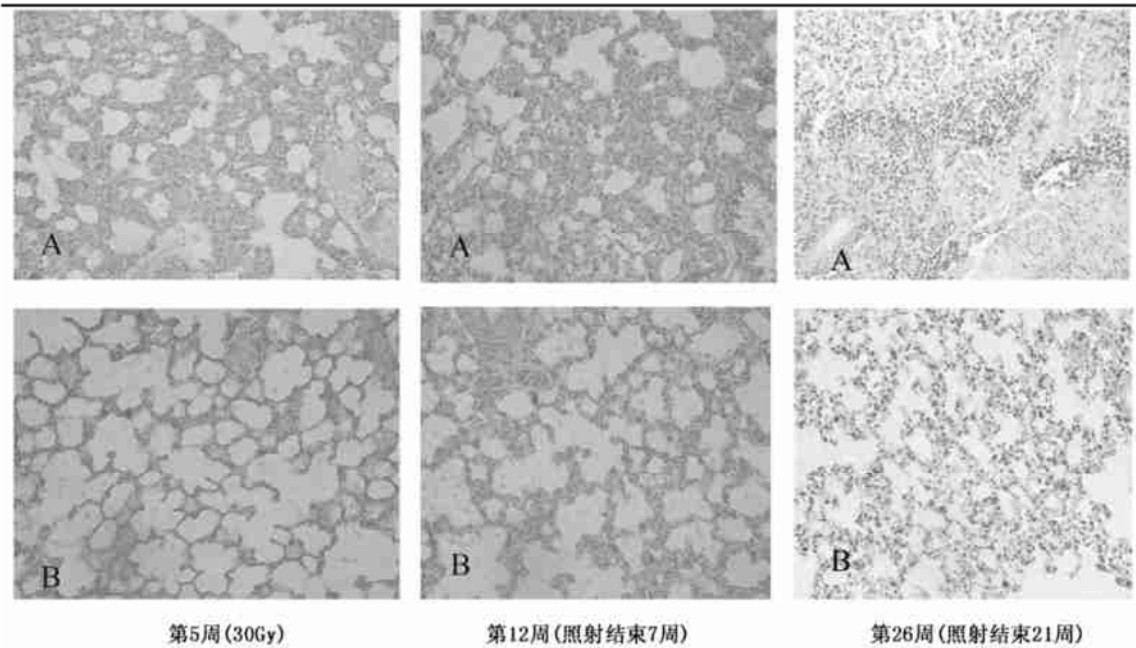


图 2 两组肺组织切片(HE×40)(A:单纯照射,B:照射+ 中药)

**2.3 肺组织 HE 染色** 见图 2。A 组在照射 3 周时即出现肺水肿,肺泡间隔增厚,血管和间质充血伴轻度出血,肺泡腔内巨噬细胞、中性粒细胞渗出;第 5 周时急性炎症反应尤重,肺间质水肿明显,部分肺泡壁断裂,肺泡结构破坏;第 8 周(照射结束 3 周)时肺组织水肿有减轻,肺泡腔内可见巨噬细胞、淋巴细胞、中性粒细胞浸润;第 12 周(照射结束 7 周后)急性炎症消退,肺泡间质增厚,肺泡腔变小,大量淋巴细胞浸润。第 26 周(照射结束 21 周后)时肺泡间质

重度增厚,肺组织正常结构破坏,肺泡腔明显萎陷乃至消失,部分肺泡腔代偿扩大,形成气肿征,肺泡间隔增厚,可见纤维细胞明显增多,部分区域实变固缩。B 组照射 3 周时开始出现肺脏急性渗出性炎症反应,并于第 5 周达高峰,但主要表现为肺泡间质轻度水肿及少量炎细胞浸润,肺泡腔内罕见积液;第 12 周之后炎症消退,淋巴细胞增多,肺泡间质轻微增厚,肺组织结构基本正常;第 26 周时偶可见局灶性纤维增生、肺泡间隔增厚等,但肺组织结构正常,肺

泡单位清晰。C 组及 D 组大鼠各时点观察肺脏结构均正常, 肺泡间隔无增宽, 肺泡腔内无渗出及积液。

### 3 讨论

本实验模拟临床放射治疗的过程, 采用剂量分隔、重复照射的造模方法, 不仅成功地复制了放射性肺炎和放射性肺纤维化的动物模型, 而且通过对动物活体、肺脏大体标本和肺组织微观的动态观察, 有效地揭示放射性肺损伤内在的中医证候学特征及其演变过程, 从而为深刻阐明放射性肺损伤的病因病机、提出早期应用凉血活血中药的防治方法提供了实验依据, 同时也为评价这一方法的疗效和通过观察证候学特征的演变提供了良好平台。

本实验中我们观察到, 大鼠在照射初期即出现鼻周及眼周红赤、有黄色分泌物, 呼吸急促、大便干硬, 以及精神萎靡、反应迟钝、饮食、活动减少等症状, 符合热邪内盛、耗伤元气的理论, 证明其病因属热毒; 放射期间解剖观察到大鼠肺脏肿胀、表面鲜红, 并有斑片状出血, 急性期镜下肺组织也显示血管和间质充血和出血, 肺间质充血、出血、水肿明显等, 当属热伤血络、血溢脉外证。至后期肺脏外观颜色晦暗、有明显紫黑色瘀斑、质硬而弹性差, 镜下可见陈旧性出血灶、肺内毛细血管瘀滞、闭锁, 局灶性纤维化团块等, 与瘀血阻络证的表现相吻合。这一研

究结果有效地揭示了肺部放疗患者反复感受“热毒侵袭”, 造成“早期热伤肺络、后期瘀阻肺络”这一放射性肺损伤证候演变过程。

利用凉血活血中药早期预防的治疗组大鼠, 其热毒内盛、热伤肺络的出血表现及程度均比单纯照射组减轻且持续时间缩短, 后期肺络瘀阻纤维化表现也明显较轻, 表明早期应用凉血活血中药确有防治放射性肺损伤的作用, 并抑制放射性肺损伤的证候演变, 减轻了“热伤肺络证”, 在一定程度上减轻了“瘀阻肺络证”的程度, 本试验不仅表明早期应用凉血活血中药可以有效减轻放射性肺损伤, 而且对放射性肺损伤的证候学演变具有抑制作用, 证实了凉血活血法的防治效果。

### [参考文献]

- [1] 邓 涂, 周云峰. 肺癌放射治疗致放射性肺炎的临床分析[J]. 中国肿瘤临床, 2002, 29(12): 866.
- [2] Muller G, Kirieuta IC, Stieess J, *et al.* Radiation Pneumonitis and Pulmonary Fibrosis after the CT-Planned radiotherapy of bronchial carcinoma[J]. *Strahlenther Oncol*, 1994, 170(7): 400.
- [3] 窦永起, 杨明会, 魏正茂, 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.