

• 临床 •

早期应用凉血活血法预防放射性肺炎临床观察

窦永起*, 魏正茂, 林明雄, 呼 健

(解放军总医院全军中医研究所, 北京 100853)

[摘要] 目的: 通过观察放疗患者放射性肺炎发生情况、临床症状以及整体状况, 评价早期应用凉血活血中药预防放射性肺炎的效果。方法: 64 例非小细胞肺癌而接受放疗的患者完全随机分为对照组和治疗组各 32 例。治疗组在放疗同时给予凉血活血中药, 对照组则给予一般扶正抗癌中药治疗。结果: 治疗组放射性肺炎发生率为 10%, 对照组为 25%, P 值= 0.003, 差异有极显著意义; 治疗组 Watters 评分、RTOG 分级评分显著低于对照组 ($P < 0.05$); 治疗组 KPS 评分显著高于对照组 ($P \leq 0.001$); 咳嗽、气短、乏力症状治疗组明显轻于对照组 ($P < 0.01$)。结论: 放疗过程中早期应用凉血活血法可以降低放射性肺炎的发生率, 减轻急性放射性肺损害程度, 并可控制患者症状, 改善患者生存质量。

[关键词] 凉血活血法; 放射性肺炎; 中医药疗法; 预防

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2007)10-0064-03

近年来肿瘤放射治疗技术发展迅速, 疗效不断提高, 但放射性肺损伤仍是困扰肺癌放疗的一大难题。放射性肺炎发生率约在 30%~50% 之间^[1,2], 急性放射性肺炎在肺部放射治疗中较常见且危害大, 严重影响患者的生存质量, 甚至直接危及患者生命; 而慢性放射性肺纤维化对单侧肺切除或残余肺功能不足的患者危害性也不可忽视, 且由于难以早期发现、早期诊断和缺乏有效治疗手段, 愈显早期预防至关重要。我们根据中医学理论和现代医学研究的结论, 采用凉活血法防治放射性肺损伤取得较好实验效果, 为进一步评价其预防放射性肺炎的临床价值, 以非小细胞肺癌放疗患者为对象, 对放射性肺炎发生情况、放射性肺损害程度以及患者整体状况进行了观察。

1 资料

1.1 病例选择 所选 64 个病例均来自在本院门诊和病房治疗的患者, 随机分为治疗组和对照组各 32 例, 治疗组有 1 例因发现颅内转移病灶停止肺部照射而剔除, 对照组无剔除病例; 治疗组脱落 2 例(1 例出现严重并发症, 1 例中途退出), 对照组脱落 4

例(1 例因急性左心衰死亡, 3 例失访)。最后纳入统计的病例共 58 例。患者年龄、性别、实际照射剂量、临床分期以及病理分型情况等基线资料, 统计学检验表明两组差异没有显著性意义, 具有可比性, 见表 1。

表 1 两组基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄	照射剂量 (Gy)	临床分期				病理分型		
				I	II	III	IV	鳞癌	腺癌	其他
治疗组	30	65.2 ± 8.4	40~76	2	13	14	1	20	6	4
对照组	28	61.8 ± 13.5	40~76	2	11	13	2	19	5	4

注: 治疗组与对照组比较 $P > 0.05$ 。

1.2 纳入标准 ①临床明确诊断为非小细胞肺癌, 并确定进行放疗的患者; ②身体机能状态评分(KPS) 60 分以上; ③预料生存期 > 6 个月。

2 方法

2.1 治疗方法 放射治疗同时治疗组加用凉血活血方(生地 10 g, 川芎 15 g, 丹皮 15 g, 桃仁 12 g, 连翘 15 g); 对照组则加一般常用扶正抗癌方(党参 15 g, 当归 15 g, 女贞子 15 g, 杏仁 10 g, 炒白术 15 g)。汤剂由解放军总医院中药房提供, 1 剂/d, 连服 8 周。

2.2 放疗计划 放射源为⁶⁰Co 或高能 X 线。对于 T₁₋₃N₀M₀ 病例, 照射临床病灶, 不照射淋巴引流区; 对于 T₁₋₄N₁₋₃M₀ 病例, 照射原发病灶及肺门或纵隔转移淋巴结及肿瘤侵犯的脏器; 剂量达 TD40Gy/20 次/4 周以后, 改为斜野或多野照射。对于局部晚期或

[收稿日期] 2007-03-10

[基金项目] 国家自然科学基金项目及军队“十一五”计划项目 (30371826; 06MA251)

[通讯作者] * 窦永起, Tel: (010) 66939456; E-mail: dyqi7310@sina.com

已出现远地转移灶、预期生存期(6~12)月的病例,仅照射产生症状的病灶,TD30Gy/10次/2周,或TD45Gy/15次/3周。

2.3 观察指标 分别在治疗前和治疗开始后第1、2、3、6个月时进行观察,对患者放射性肺炎发生率,采用卫生部《急性放射性肺炎诊断标准》、呼吸困难情况^[3]、急性放射性肺损害情况^[4]、患者身体机能状态以及患者主要症状参考徐迪华《中医量化诊断》^[5]进行评估。

2.4 统计方法 用SPSS10.0软件,采用t检验及 χ^2 检验。

3 结果

3.1 放射性肺炎发生率比较 治疗组共30例,发生放射性肺炎3例,发生率为10%;对照组共28例,发生放射性肺炎7例,发生率为25%。应用双向无序卡方检验, P 值=0.003($\chi^2=8.6721$);假设脱落病例均为阳性结果,对两组发病率进行最差情况演

示分析(worst-case scenario)显示治疗组发病率更低于对照组, P 值=0.001($\chi^2=10.8208$),差异有极显著意义。

3.2 呼吸困难 Watters 评分、RTOG 分级评分、身体机能状态 KPS 评分比较: 两组患者 Watters 评分、RTOG 分级评分、KPS 评分在治疗前没有显著性差异($P>0.05$),具有可比性;在治疗后2个月到6个月随访时,治疗组明显优于对照组($P<0.05$)。见表2。

3.3 患者主要症状量化评分比较 咳嗽、气短、乏力3个症状的评分,两组在治疗前差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性;对照组在放疗开始后1到2个月时出现高峰,观察期末甚至高于治疗前,而治疗组在整个观察期内总体呈逐渐下降趋势,随访期末均低于治疗前,两组差异非常显著($P<0.01$),说明治疗组患者的主要症状较轻,见表3。

表2 两组 Watters、RTOG、KPS 评分中位数及四分位数比较

组别	治疗前			治疗1月			治疗2月			随访第3月			随访第6月		
	Watters	RTOG	KPS	Watters	RTOG	KPS	Watters	RTOG	KPS	Watters	RTOG	KPS	Watters	RTOG	KPS
治疗组															
M	6	1	85	6	1	80	5	1	90	4	1	90	4	0.5	90
P ₂₅	3.5	1	80	3.5	1	80	3.5	1	80	2	0	80	2	0	80
P ₇₅	15	2	90	10	1.3	90	6	1	90	6	1	90	6	1	90
对照组															
M	4	1	90	8	2	80	8	1	80	6	1	80	8	1	80
P ₂₅	2	1	80	6	1	70	6	1	70	5	1	75	6	1	70
P ₇₅	6	1	90	11	2.5	80	12	2	80	10	1	80	10	1.5	80

注:治疗后2个月到6个月,两组比较差异显著($P<0.05$)

表3 两组咳嗽、气短、乏力3个症状评分中位数及四分位数比较

组别	治疗前			治疗1月			治疗2月			治疗3月			治疗6月		
	咳嗽	气短	乏力	咳嗽	气短	乏力	咳嗽	气短	乏力	咳嗽	气短	乏力	咳嗽	气短	乏力
治疗组															
M	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0.5	0	0	0	0	0
P ₂₅	1	0	0	1	1	0	0.75	0	0	0	0	0	0	0	0
P ₇₅	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.25	0.25	1	0	1
对照组															
M	1	0	0	2	2	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1
P ₂₅	0.5	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.5
P ₇₅	1	1	1	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1.5	1	1

注:两组咳嗽、气短、乏力症状评分在治疗前均无显著差异, $P<0.05$,治疗1月后差异显著, $P<0.01$ 。

4 讨论

放射性肺炎是在放射线作用下由多种细胞因子介导的以急性渗出性病理改变为特征的综合反应,最终常导致放射肺纤维化^[6]。关于放射性肺炎的防治报道很多,主要有激素类、抗氧化剂、细胞因子等^[7,8],但是大多毒副作用大,难以预防放射性肺炎、肺纤维化的发生,也不能明显改善放疗患者生存质量,或者处于研究阶段,离临床应用尚远。在传统医药方面,以清热解毒、益气养阴和活血化瘀法应用较多,其中对活血化瘀法有较高的评价。如尹氏^[9]等临床观察发现,生脉注射液能明显降低放射性肺炎发生率;权氏^[10]等报告,用丹参制剂配合放疗 40 例与单纯放疗对照,放射性肺损伤发生率治疗组为 22.1%,对照组为 41.5% ($P < 0.001$)。但在中医药防治放射性肺损伤方面仍然存在一些问题:如忽视了早期预防;又如受传统四诊的局限,不能早期发现放疗过程中肺脏内在的病理反应和病理改变,因而难以制定早期干预策略,或主观性和盲目性较大。

我们根据中医学理论,并对照现代病理学的发现,认为放射线当属“热毒之邪”,因其具有穿透性,不遵循“卫气营血”传变规律,而是直达肺脏。放疗患者长期反复多次接受射线照射,“热毒之邪”反复侵袭,肺络损伤反复发生,日久则成热毒壅滞,肺络瘀阻,病变将日益加重,最终肺萎叶焦,失其呼吸、宣肃之职。这一认识得到了动物实验的证实并取得了防治动物放射性肺损伤有效的证据。本试验中我们采用凉血活血法,以生地、川芎为君药,生地甘寒质润,滋阴凉血;川芎辛温,为“血中之气药”,行气、活血、祛瘀。以丹皮、桃仁为臣药,丹皮味苦辛,性寒,有清热凉血、活血化瘀等功效;桃仁苦甘、平,功善活血消瘀,又能去血中之热。连翘轻清上浮,亦能解毒散结,尤可引药达上焦,为佐使药之用。诸药协同,共达清热解毒、凉血活血化瘀的功效,可以有效抵抗放射线热毒之邪的侵袭,保护肺脏。

本次临床试验显示,治疗组与对照组放射性肺炎发生率分别为 10% 和 25%,治疗组显著低于对照组,证明早期应用凉血活血中药可预防放射性肺炎的发生。另一方面,Watters 评分及 RTOG 分级评分及主要症状评分的比较表明,早期应用凉血活血法能减轻放射性肺损害程度,使放疗患者呼吸困难状

况及咳嗽、气短、乏力等症状都得到控制。KPS 评分比较也说明凉血活血方较一般扶正抗癌中药更能改善放疗患者身体机能,提高生活质量。

对两组发生放射性肺炎患者激素用药随访显示,治疗组明显比对照组用量小、时间短,也表明早期应用凉血活血中药有预防和控制放射性肺炎发生的作用。

本临床试验结果表明,早期应用凉血活血中药可以降低非小细胞肺癌放疗患者放射性肺炎的发生率,减轻其程度,改善其症状,提高其生活质量,具有很好的临床应用价值。

[参考文献]

- [1] 汤钊猷. 现代肿瘤学[M]. 上海: 上海医科大学出版社, 2000. 887.
- [2] Muller G., Kiricuta IC, Stuess J., et al. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis after the CT-planned radiotherapy of bronchial carcinoma[J]. *Strahlenther Oncol*, 1994, 170(7): 400.
- [3] Watters LC, King TE, Schwarz MI, et al. A clinical, radiographic and physiologic scoring system for the longitudinal assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Am Rev Respir Dis*. 1986 Jan, 133(1): 97-103.
- [4] 唐起信. 临床放射生物学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002. 98.
- [5] 徐迪华. 中医量化诊断[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 1997. 6.
- [6] Rubin P., Finkelstein J., Shapiro D., Molecular biology mechanisms in the radiation induction of pulmonary injury syndromes: interrelationship between the alveolar macrophage and the septal fibroblast[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 1992. 24(1): 93.
- [7] Weiss JF, Landauer MR. Protection against ionizing radiation by antioxidant nutrients and phytochemicals[J]. *Toxicology*, 2003, 189: 1.
- [8] Herodin F., Bourin P., Mayol JF. Short-term injection of anti-apoptotic cytokine combinations soon after lethal gamma irradiation promotes survival[J]. *Blood*, 2003, 101(7): 2609.
- [9] 尹强, 黄英昌, 陈玉, 等. 生脉注射液减轻放射性肺损伤的临床观察[J]. *肿瘤防治杂志*, 2002, 9(5): 506-507.
- [10] 权循凤, 张帆, 孔令玲. 丹参防治放射性肺损伤的临床观察[J]. *安徽医科大学学报*, 2002, 37(6): 456-458.