

清燥救肺汤对胸部肿瘤患者放射治疗3年后肺功能影响临床观察

沈伟生, 夏德洪, 奚蕾, 高春恒, 曹向明, 候昕珩, 邓立春, 顾晓伟, 舒忠琴

东南大学医学院附属江阴医院, 江苏 江阴 214400

[摘要] 目的: 观察胸部肿瘤患者进行放射治疗时加用清燥救肺汤对患者肺功能的保护作用。方法: 将112例胸部肿瘤放射治疗患者随机分为2组各56例, 2组患者均采用方案、总剂量及分次剂量均一致的放射治疗, 治疗组同时加用清燥救肺汤口服, 连续治疗6月; 对照组放疗开始至6月不予相关药物干预。观察2组患者1年内放射性肺损伤的发生情况, 36月期间肺部影像学改变情况、肺弥散功能(DLCO)下降情况及呼吸困难出现的例数和程度。结果: 放射治疗后12月时治疗组和对照组放射性肺损伤发生率分别为26.8%、53.6%, 2组比较, 差异有非常显著性意义($P < 0.01$)。36月时肺部损伤面积(ALI)治疗组为97 cm², 对照组为198 cm², 2组比较, 差异有非常显著性意义($P < 0.01$)。36月时DLCO下降幅度>25%的患者治疗组为19.6%, 对照组为42.9%, 2组比较, 差异有非常显著性意义($P < 0.05$)。36月时发生中重度呼吸困难者治疗组6例, 对照组16例, 2组比较, 差异有非常显著性意义($P < 0.01$)。结论: 清燥救肺汤不仅能降低放射性肺损伤的发生率, 而且对受照患者的肺功能具有显著保护作用。

[关键词] 胸部肿瘤; 放射治疗; 并发症; 放射性肺损伤; 肺功能; 清燥救肺汤

[中图分类号] R73 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2014) 05-0176-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2014.05.068

放射治疗(以下简称放疗)目前仍是治疗胸部肿瘤的有效手段之一, 在肿瘤治疗中发挥着重要作用, 但治疗过程中发生的放射性肺损伤(radiation-induced lung injury, RLI)包括放射性肺炎和放射性肺纤维化, 也是最常见且影响长远的并发症。据统计, 临床放射性肺炎的发生率为1%~34%, 而放射影像学改变的发生率则高达13%~100%^[1]。一些患者虽然肿瘤得以控制, 甚至痊愈, 但由于肺功能受到影响、体力不济, 生活、工作质量降低。笔者以往的临床观察显示, 在放疗的同时加用古方清燥救肺汤进行预防, 可降低放射性肺损伤的发生发展, 有较好的肺功能保护作用^[2]。本研究进行为期3年以上的随访观察, 结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 所涉及的肿瘤诊断主要根据我国卫生部分别颁发的2011版恶性肿瘤诊疗规范^[3-4]及《临床诊疗指南: 肿瘤分册》^[5]要求, 均经手术后送检标

本或内镜、穿刺取活组织送检, 经病理学证实。放射性肺损伤的诊断主要以放疗后影像学检查为依据^[6]: 在放射野或周围弥漫模糊的片状影、不透明的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, 为放射性肺损伤改变。

1.2 排除标准 既往有慢性支气管炎、阻塞性肺气肿等呼吸系统疾患者; 化疗时曾用过有明确肺毒性化疗药物(如吉西他滨、丝裂霉素、异环磷酰胺等)患者; 一般身体状况较差、或病情较重, 预计生存期小于3年者; 放疗期间同时应用化疗药物患者; 既往有吸烟史者。

1.3 一般资料 观察病例均为2008年1月~2012年7月在本院诊治的肿瘤(乳腺癌、肺癌、食管癌、胸腺癌)需要放疗, 预估存活期超过3年的患者, 共112例。按入院开始放疗顺序随机分成2组, 清燥救肺汤防治组(治疗组)56例, 男22例, 女34例; 年龄40~69岁, 平均(52±12.3)岁; 其中乳腺癌22例、

[收稿日期] 2103-12-19

[基金项目] 江苏省中医药管理局中医药科研基金资助项目(编号: HZ07092)

[作者简介] 沈伟生(1956-), 男, 主任医师, 教授, 研究方向: 中西医结合肿瘤内科临床。

肺癌 18 例、食管癌 13 例、胸腺癌 3 例；放疗前有化疗史者 12 例；肺弥散功能(DLCO)均值为 $(83.01 \pm 2.87)\%$ 。随访观察组(对照组)56 例，男 23 例，女 33 例；年龄 41~70 岁，平均 (50 ± 10) 岁；其中乳腺癌 21 例、肺癌 19 例、食管癌 13 例、胸腺癌 3 例；放疗前有化疗史者 10 例；DLCO 均值为 $(82.95 \pm 3.17)\%$ 。2 组患者性别、年龄、病情及放疗前患者 DLCO 经统计学处理，差异均无显著性意义($P > 0.05$)，具有可比性。

2 治疗方法

2.1 放射治疗 2 组患者均采用放疗，治疗方案、总剂量及分次剂量均一致，经统计学处理，差异均无显著性意义($P > 0.05$)。

所用设备为飞利浦 Brilliance iCT(256 层)、或 GE 公司 64 排 CT、及医科达 Elekta Synergy[®] 直线加速器。放疗方案：肺的照射体积均在 $V_{20} < 30\%$ 的情况下，肿瘤的体积不包括在肺的总体积内。37 例肺癌中 13 例常规放疗，中位总剂量 60 Gy，平均 30~75 Gy；15 例先常规放疗后适形放疗，中位总剂量 74 Gy，平均 65~75 Gy；9 例全程适形放疗，中位总剂量 74 Gy，平均 45~75 Gy；43 例乳腺癌常规放疗，中位总剂量 48 Gy，平均 45~50 Gy；26 例食管癌常规放疗，总剂量 65 Gy；9 例胸腺癌常规放疗，总剂量 60 Gy。

放疗期间，若食管癌患者于放疗第 10~15 天左右，受照部位发生水肿，患者出现胸骨后灼痛，进食不畅时，可加用激素类药物 3~5 天，除此不使用其他治疗，2 组处理方法相同。

2.2 中药治疗 治疗组患者同时加用清燥救肺汤治疗。处方：桑叶 9 g，石膏 8 g，胡麻仁、阿胶、炙枇杷叶、甘草各 3 g，人参、苦杏仁各 2 g，麦冬 4 g。每天 1 剂，由江阴市天江制药厂统一制备成每剂 2 袋，每袋 200 mL，每次服 1 袋，每天 2 次。从放疗第 1 天开始给药，连续治疗 6 月。对照组放疗开始至 6 月不予相关中药干预。

3 观察指标与统计学方法

3.1 放射性肺损伤的观察 放射性肺损伤临床症状 ≥ 2 级者为观察指标。从放疗开始第 15 天起，记录 3 月内发生的放射性肺损伤病例，6、12 月时肺纤维化的发生情况。密切观察临床症状，如咳嗽、活动后胸闷气短，若伴有感染，可出现发热。

3.2 放疗后患者肺部影像学改变记录 于第 12、24、36 月对出现肺损伤的患者分别进行 CT 检查，应用放疗 TPS 计划系统进行肺部图像三维重建，肺窗下勾画肺损伤区域，计算放射性损伤的肺组织的面积，统计对比 2 组患者的影像学改变的例数(Case number)及累计肺损伤面积(Area of lung injury, ALI)。

3.3 DLCO 检测 对 2 组患者在放疗前和放疗开始后 6、24、36 月时各检查 1 次。测定仪器为美国 BD 公司的肺功能检测仪(sM6200)，测定 DLCO，结果以实测值占预计值百分比表示。分为下降幅度 $< 10\%$ 、下降幅度 $10\% \sim 25\%$ 、下降幅度 $> 25\%$ (为明显下降)3 种情况。

3.4 呼吸困难分级观察 放疗后的 6、24、36 月时按 MRC 分级法对有 1 级(中度)以上呼吸困难的患者进行统计。1 级：除剧烈运动外，一般不感到呼吸困难；2 级：平地急行时气短或上坡时气短；3 级：因气短平地行走时慢于同龄人，或以自己的步速平地行走时必须停下来喘气；4 级：平地行走 100 m 或数分钟即有气短；5 级：因气短而不能离开房间。其中 MRC 1 级为轻度；MRC 2 级为中度；MRC 3~5 级为重度。

3.5 统计学方法 应用 SPSS13.0 统计软件进行统计学处理，计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，组间比较采用 t 检验，计数资料采用 χ^2 检验，等级资料采用 Ridit 分析。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 急性放射性肺损伤根据 RTOG 标准^[9]，分 0~5 级。0 级：无变化；1 级：轻度干咳或劳累时呼吸困难；2 级：持续咳嗽需麻醉性止咳药或稍活动即呼吸困难，但休息时无呼吸困难；3 级：重度咳嗽，对麻醉性止咳药无效，或休息时呼吸困难或临床或影像有急性放射性肺炎的证据或间断吸氧或可能需类固醇治疗；4 级：严重呼吸功能不全或持续吸氧或辅助通气治疗；5 级：致命性。

4.2 2 组放疗后肺损伤发病情况比较 见表 1。治疗组放射性肺炎和放射性肺纤维化的发生率均低于对照组，放疗 12 月时，2 组放射性肺纤维化发生率比较，差异有非常显著性意义($P < 0.01$)。

4.3 2 组放疗后肺部影像学改变情况比较 见表 2。放疗结束后 12、24、36 月复查 CT，发生肺部影像

学改变的患者例数和肺损伤面积治疗组均少于对照组,2组比较,差异有显著性或非常显著性意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

表1 2组放疗后肺损伤发病情况比较 例(%)

组别	n	放射性肺炎			放射性纤维化
		3月时	6月时	12月时	
治疗组	56	6(10.7)	14(25.0)	15(26.8)	
对照组	56	12(21.4)	22(39.3)	30(53.6)	

与对照组比较,① $P < 0.01$

表2 2组放疗后肺部影像学改变情况比较 例/ALI(cm^2)

组别	n	12月	24月	36月
治疗组	56	15/118	16/124	12/97
对照组	56	30/240	26/237	25/198

与对照组比较,① $P < 0.01$,② $P < 0.05$

4.4 2组放疗前后 DLCO检测情况比较 见表3。2组患者分别于放疗前检测 DLCO值,治疗组为(83.01 ± 2.87)%,对照组(82.95 ± 3.17)%,2组比较,差异无显著性意义($P > 0.05$);放疗后2组不同时段与放疗前比较均有不同程度的下降,差异均有非常显著性意义($P < 0.01$);但2组间放疗后同时段比较,对照组下降幅度较大,2组比较,差异有显著性或非常显著性意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

表3 2组放疗前后 DLCO检测情况比较 例(%)

组别	下降幅度	放疗前	放疗6月时	放疗24月时	放疗36月时
		例(%)	例(%)	例(%)	例(%)
治疗组 (n=56)	< 10%	0	32(56.4)	18(32.6)	17(30.9)
	10%~25%	0	14(25.5)	23(41.0)	17(29.8)
	> 25%	0	10(18.1)	15(15.4)	11(12.8)
对照组 (n=56)	< 10%	0	28(50.3)	10(18.3)	11(19.5)
	10%~25%	0	8(14.5)	16(28.9)	21(37.2)
	> 25%	0	20(35.2)	30(52.6)	24(38.5)

与放疗前比较,① $P < 0.01$;与对照组同期比较,② $P < 0.05$

4.5 2组发生Ⅱ级以上(中、重度)呼吸困难情况比较 见表4。治疗组先后有6例患者出现中度呼吸困难,而对照组则多达12例,且随着时间的推移,36月时,对照组出现重度呼吸困难者逐渐增多到4例,2组比较,差异有非常显著性意义($P < 0.01$)。

表4 2组发生Ⅱ级以上(中、重度)呼吸困难情况比较 例

组别	6月时		24月时		36月时	
	中度	重度	中度	重度	中度	重度
治疗组	3	0	6	0	6	0
对照组	6	1	10	2	12	4

5 讨论

恶性肿瘤作为慢性疾病,随着早期发现率的提高及治疗设备、方法的不断改进,患者的治愈率不断提高,生存期也随之延长,但胸部肿瘤患者经放疗后出现的放射性肺损伤也越来越凸显该治疗方法对病情有效控制、甚至痊愈患者的生活质量的影响。2012年美国临床肿瘤学会(ASCO)年会的主题为“Collaborating to Conquer Cancer(合作战胜癌症)”,意味着针对恶性肿瘤应适时选择放疗、化疗、分子靶向、生物治疗等综合的方法使患者得到最大收益。而放射性肺损伤是胸部肿瘤放疗中的常见并发症,发病率为16.7%~50.3%^[7],临床表现为刺激性咳嗽、不同程度的呼吸困难,至今尚无有效的预防措施。本观察结果显示,对照组放疗后12月内有放射性纤维化表现的患者达53.6%,与既往报道相似^[8];但加用清燥救肺汤防治的治疗组仅为26.8%,受益明显。以往的研究表明,胸部放射可使肺泡型细胞减少,表面活性物质也减少,对肺泡的保护作用减弱,肺受照射部位发生急性渗出,炎症细胞浸润,小动脉壁不同程度地透明纤维样增厚,肺泡间隔水肿,肺泡崩溃,其内充满渗出液,胶原纤维增生形成肺损害^[9]。当前普遍认为,一些细胞因子如转化生长因子- β (TGF- β)、结缔组织生长因子(CTGF)、血小板源性生长因子(PDGF)等参与了促进了放射性肺损伤这一过程的发生^[10]。CTGF和PDGF都能促进细胞有丝分裂,且PDGF可抑制胶原降解,CTGF可促进胶原合成,两者相互作用,促进胶原增加和纤维化进展^[11]。

中医学认为,放射线是“火热毒邪”,放疗过程中正常肺组织出现的病理过程是处在“热盛阴伤”、“肺热叶焦”状态。清·喻昌针对当时“秋伤于燥”,“逆秋气则太阴不收,肺气焦满”的病态,为了“沃焦救焚”,遏制上述病机,创制了清燥救肺汤。方中甘草、人参培土生金复津液;阿胶、麦冬、胡麻仁甘寒濡养肺燥。现代中药药理研究提示,人参、麦冬能降低放射性肺损伤的发生率,其作用机理为通过增加肺组织的放射耐受性,同时抑制因照射产生的过多自由基,减轻肺泡型细胞损伤,使其释放的TGF- β 等细胞因子水平降低,因而能降低放射性肺炎与纤维化的发生^[12-13]。石膏、桑叶宣肺清热,祛邪外散;苦杏仁、枇杷叶苦而润降宣气郁^[14]。全方宣、清、润、降的组合,起到维护肺脏宣发肃降生理功能的作用。

本课题前期研究也显示,清燥救肺汤能抑制放疗后血浆 cTGF 和 PDGF 的过度释放,降低放疗后肺弥散功能的恶化程度^[15]。

人体器官通常有较大的储备功能,在静息状态下,潜在储备能力的降低不易表现出来,而仅在功能明显降低时才会出现临床症状,肺功能也是如此。如 DLCO 与最大摄氧量($VO_2\max$),最大二氧化碳排出量($VCO_2\max$),及最大运动负荷($W\max$)呈高度正相关^[16]。因此,在治疗后的近期放射性肺损伤往往容易被患者甚至医者所忽视,即便是肺纤维化已经形成,也有很多患者除了影像学改变外没有任何症状表现。然而随着存活期的延长,肺功能下降的结果必定影响患者的工作、学习及生活质量。实验研究表明,清燥救肺汤能提高超氧化物歧化酶(SOD)活性,降低髓过氧化物酶(MPO),有较好的抗过氧化损伤作用,有可能发挥长期控制炎症和肺组织保护的作用^[17]。本研究对接受胸部放疗并给予清燥救肺汤干预后的患者进行了为期长达 36 月的对照观察,结果治疗组在 36 月时肺部损伤面积 97 m^2 ,明显少于对照组的 198 m^2 ,2 组比较,差异有非常显著性意义($P < 0.01$)。而没有接受清燥救肺汤干预的患者在 36 月时肺弥散功能大幅度下降,出现重度呼吸困难的患者随着时间的推移也逐渐增多。进一步从临床上验证了清燥救肺汤的放射性保护作用不仅仅在于使患者放射性肺炎发生率降低的近期疗效,更在于对患者肺功能保护的长期效果。本研究的病例数尚少,期待有更多大样本的研究予以验证。

[参考文献]

- [1] 杜维健,宋喜军.放射性肺炎的 CT 影像学评价[J].中外健康文摘,2012,9(5):164-165.
- [2] 沈伟生,杨宏志,李永伟,等.清燥救肺汤加减治疗放射性肺损害 32 例[J].中国实验方剂学杂志,2001,25(4):49.
- [3] 张保宁.卫生部医政司《乳腺癌诊疗规范(2011 年版)》简要说明[J].中国微创外科杂志,2012,12(12):1057-

1058.

- [4] 支修益,吴一龙,马胜林,等.原发性肺癌诊疗规范(2011 年版)[J].中国肺癌杂志,2012,15(12):678-681.
- [5] 中华医学会.临床诊疗指南:肿瘤分册[M].北京:人民卫生出版社,2009:183-191.
- [6] 殷蔚伯,谷铎之.肿瘤放射治疗学[M].北京:中国协和医科大学出版社,2002:667-682.
- [7] 王炳胜,张秀丽,彭东长,等.益气活血养阴方对急性放射性肺损伤防治作用的临床观察[J].中华放射医学与防护杂志,2006,26(6):599-601.
- [8] 王炳胜,张秀丽,张海.益气活血养阴方对放射性肺损伤的影像疗效观察[J].中国肺癌杂志,2007,10(3):240.
- [9] 汪玉冠,宋康.肺纤维化中医药研究进展[J].中国中医药信息杂志,2007,14(11):98.
- [10] 蒋恒,杨伟志.细胞因子与放射性肺损伤[J].中华放射肿瘤学杂志,2006,15(6):512.
- [11] Chang S, Lamm SH. Human health effects of sodium azide exposure: a literature review and analysis[J]. Int J Toxicol, 2003, 22(3): 175-186.
- [12] 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,2000,4(8):278.
- [13] 崔晓利,刘海玲,董秀玥.转化生长因子 $\beta 1$ 表达在小鼠放射性肺纤维化形成过程中的作用[J].中华放射肿瘤学杂志,1999,1(8):47-48.
- [14] 徐传富.浅谈清燥救肺汤组方特点[J].陕西中医,1994,15(11):523.
- [15] 沈伟生,夏德洪,奚蕾,等.清燥救肺汤对放射性肺损伤干预作用及对细胞生长因子 -CTGF、PDGF 影响的研究[J].中国实验方剂学杂志,2009,15(11):95-98.
- [16] 丁海菊,王浩彦,徐秋芬,等.慢性阻塞性肺疾病肺弥散功能与运动能力的相关性分析[J].心肺血管病杂志,2008,27(5):309-310.
- [17] 赵岩松,杨进,龚婕宁.麻杏石甘汤、清燥救肺汤对小鼠病毒性肺炎作用机理的研究[J].江苏中医药,2007,39(11):83.

(责任编辑:黎国昌)