

清金化痰汤治疗急性放射性肺炎的疗效 及对炎症因子水平的影响

曾维予, 田雪飞, 邓 哲

(湖南中医药大学临床医学院, 湖南 长沙, 410208)

[摘要] 目的:探讨清金化痰汤治疗急性放射性肺炎的临床疗效及对患者血浆炎症因子、血清降钙素原(PCT)及超敏C-反应蛋白(hs-CRP)的影响。方法:将72例急性放射性肺炎患者随机分为2组,每组各36例。对照组给予泼尼松治疗,治疗组在此基础上给予清金化痰汤治疗。观察2组治疗前后中医症状改善情况并评估临床疗效,检测血浆炎症因子白介素-1 α (IL-1 α)、白介素-6(IL-6)、转化生长因子- β (TGF- β)水平,PCT及hs-CRP的含量。结果:综合疗效总有效率治疗组为88.89%、对照组为77.78%,呼吸困难评分改善率治疗组为63.89%、对照组为16.67%,KPS评分提高率治疗组为44.44%、对照组为27.78%,以上3项组间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与治疗前比较,2组血浆PCT、hs-CRP及炎症因子IL-1 α 、IL-6、TGF- β 水平均降低($P < 0.05$),组间比较,PCT、hs-CRP差异无统计学意义($P > 0.05$),IL-1 α 、IL-6、TGF- β 差异则有统计学意义($P < 0.05$)。结论:清金化痰汤可有效治疗急性放射性肺炎,并改善患者生活质量,提高临床疗效,其机制与促进血浆中炎症因子IL-1 α 、IL-6、TGF- β 水平降低有关。

[关键词] 放射性肺炎;清金化痰汤;炎症因子

[中图分类号] R259.631⁺.9 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2019.07.003

Clinical effect of Qingjin Huayu decoction in treatment of acute radiation pneumonitis and its influence on inflammatory factors

ZENG Weiyu, TIAN Xuefei, DENG Zhe

(Clinical Medical College, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan, China)

[Abstract] Objective: To investigate the clinical effect of Qingjin Huayu decoction in the treatment of acute radiation pneumonitis and its influence on plasma inflammatory factors, serum procalcitonin (PCT), and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP). Methods: A total of 72 patients with acute radiation pneumonitis were randomly divided into treatment group and control group, with 36 patients in each group. The patients in the control group were given prednisone, and those in the treatment group were given Qingjin Huayu decoction in addition to the treatment in the control group. The two groups were observed in terms of the improvement in traditional Chinese medicine (TCM) symptoms and clinical outcome after treatment, and the plasma levels of related inflammatory factors [interleukin-1 α (IL-1 α), interleukin-6 (IL-6), and transforming growth factor- β (TGF- β)], PCT, and hs-CRP were measured. Results: There were significant differences between the treatment group and the control group in overall response rate (88.89% vs 77.78%, $P < 0.05$), improvement rate of dyspnea score (63.89% vs 16.67%, $P < 0.05$), and rate of increase in Karnofsky Performance Scale score (44.44% vs 27.78%, $P < 0.05$). Both groups had significant reductions in PCT, hs-CRP, and the inflammatory factors IL-1 α , IL-6, and TGF- β after treatment; there were no significant differences in PCT and hs-CRP between the two groups ($P > 0.05$), while there were significant differences in IL-1 α , IL-6, and TGF- β between the two groups ($P < 0.05$). Conclusion: Qingjin Huayu decoction has a good clinical effect in the treatment of acute radiation pneumonitis and can improve patients' quality of life and clinical outcome, possibly by reducing the plasma levels of IL-1 α , IL-6, and TGF- β .

[Key words] radiation pneumonitis; Qingjin Huayu decoction; inflammatory factor

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81473617)

第一作者:曾维予,男,2016级硕士研究生,研究方向:肿瘤的防治

通讯作者:田雪飞,男,教授,博士研究生导师,研究方向:中西医结合防治肿瘤, E-mail: 003640@hnucm.edu.cn

放射性肺炎是胸部恶性肿瘤经一定剂量的电离辐射治疗后,放射区域内的正常肺组织遭到损伤,进而引起的肺部炎症反应。临床上轻症表现为干咳、气急、心悸、胸痛,重症可导致呼吸困难、呼吸衰竭甚至死亡,腹部CT通常表现为广泛的肺组织纤维化。据报道,胸部恶性肿瘤经放射治疗后,约15.5%~36%的患者出现了放射性肺炎的临床表现,完善胸部CT显示约80%的患者发生肺部纤维化病变^[1]。肿瘤患者一旦并放射射性肺炎,不仅对恶性肿瘤的治疗产生不良效果,而且严重降低了患者的生活质量,缩短了其生存时间。中医理论研究认为放射性治疗是一种火热毒邪,火毒伤津耗气,加之患者本身具有恶性肿瘤的病理基础,两者夹杂在一起,形成痰瘀热毒之邪痹阻心胸,因而形成放射性肺炎,此病机类似《伤寒杂病论》中的“结胸证”。既往有研究显示千金苇茎汤对放射性肺炎具有较好的疗效^[2-4],但其只考虑到了放射性肺炎导致的痰热壅肺,并未解其“结胸”之症。结胸指有形之邪阻隔在胸膈脘腹,所结之邪并不只有痰热之邪,气滞、痰结、血瘀、火毒皆可蕴结成结胸证,这正与放射性肺炎的病机类似。我们采用以小陷胸汤合千金苇茎汤加减而成的清金化痰汤,临床运用治疗恶性肿瘤患者经放疗后所并发的放射性肺炎具有较好疗效,并结合炎症因子的含量水平进行了研究分析及讨论,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取从2017年2月至2018年8月间就诊于湖南中医药大学附属人民医院(湖南省脑科医院)的已经确诊为恶性肿瘤放射性肺炎的患者进行回顾性分析。共72例患者,随机分为治疗组和对照组,每组各36例。治疗组中,男13例,女23例;年龄35~76岁,平均 (58.8 ± 1.5) 岁;其中肺癌17例,乳腺癌16例,食管癌3例。对照组中,男20例,女16例;年龄34~79岁,平均 (59.2 ± 1.2) 岁;其中肺癌19例,乳腺癌10例,食管癌7例。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可对比性。72例患者均按既定方案顺利配合如期完成治疗。

1.2 纳入标准 1)符合放射性肺炎的诊断标准^[5];2)年龄21~75岁;3)KPS评分 > 60 分,预估生存时间 > 6 个月;4)自愿接受本次药物研究治疗,能自主签署知情同意书。

1.3 排除标准 1)非放射性肺炎,包括其他类型肺炎以及某些抗癌药物所导致的药物性间质性肺炎等;2)存在肺结核;3)病情危重并处于进展期;4)住院期间存在严重肺部感染。

2 治疗方法

2组患者既往均接受过放射性治疗并在治疗后出现了放射性肺炎的临床症状。

2.1 对照组 给予口服泼尼松治疗。泼尼松(北京顺鑫祥云药业有限公司,批准文号:国药准字H11021121,规格:5mg/片)8片/d,晨起顿服。

2.2 治疗组 在对照组的基础上服用清金化痰汤治疗。方药:瓜蒌皮30g,黄连3g,法半夏12g,苇茎30g,薏苡仁60g,桃仁10g,冬瓜子30g,鱼腥草15g,仙鹤草30g。水煎,1剂/d,分2次服用。

2组均以7d为1个疗程,连续观察3个疗程后进行复查,统一评价疗效。

3 疗效观察

3.1 观察指标 1)咳嗽、咳痰、咯血、胸闷、气促、胸痛、舌脉象等症状及肺部干、湿性啰音等体征改善情况。2)呼吸困难评分情况。3)体力状况评估情况。4)炎症因子水平。患者入院、住院过程中及出院前抽血查生化炎症指标,包括IL-1 α 、IL-6、TGF- β (采用酶联免疫吸附法)、PCT(采用电化学发光法)及hs-CRP(采用免疫比浊法)。5)肺部影像学:X线片及CT提示片状阴影或毛玻璃影的吸收、好转、恶化^[6]。

3.2 疗效标准

3.2.1 综合疗效标准(自拟) 显效:咳、痰、喘、咯血、呼吸困难等症状完全消失,影像学改变:片状阴影或毛玻璃影基本消失,稳定4周及以上;有效:症状未明显缓解,影像较前大部分消失,稳定4周及以上;无效:症状无明显缓解,影像较前无明显变化或加重。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

3.2.2 呼吸困难疗效标准 呼吸困难情况采用Watters评分表^[7],依据呼吸困难的程度划分为11个等级,分别为0、2、4、6、8、10、12、14、16、18、20分。改善:评分降低4分及以上;恶化:提高4分及以上;稳定:介于改善与恶化之间。

3.2.3 体力状态评估标准 采用KPS评分标准^[8],依据评分变化,分为提高、稳定、无效3级。提高:治疗后提高10分及以上;稳定:评分无变化;无效:治疗后减少10分及以上。

3.3 安全性评价 对患者进行一般体格检查及心电图、血常规、小便常规、大便常规、肝功能、肾功能、电解质等检查,并如实记录相关不良事件。

3.4 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件对所有数据进行分析,计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,进行 t 检验;计数资料采用率(%)表示,进行 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3.5 治疗结果

3.5.1 2 组综合疗效比较 总有效率治疗组为 88.89%,对照组为 77.78%,2 组比较,差异有统计学意义。(见表 1)

表 1 2 组综合疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	36	26(72.22)	6(16.67)	4(11.11)	32(88.89) ^a
对照组	36	17(47.22)	11(30.56)	8(8.33)	28(77.78)

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

3.5.2 2 组呼吸困难评分情况比较 2 组呼吸困难评分改善率治疗组为 63.89%,对照组为 16.67%,2 组比较,差异有统计学意义。(见表 2)

表 2 2 组呼吸困难评分情况比较[例(%)]

组别	例数	改善	稳定	恶化
治疗组	36	23(63.89) ^a	12(33.33)	1(2.78)
对照组	36	6(16.67)	28(77.78)	2(5.56)

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

3.5.3 2 组 KPS 评分疗效比较 2 组患者的 KPS 评分提高率治疗组为 44.44%,对照组为 27.78%,2 组比较,差异有统计学意义。(见表 3)

表 3 2 组 KPS 评分疗效比较[例(%)]

组别	例数	提高	稳定	降低
治疗组	36	16(44.44) ^a	17(47.22)	3(8.33)
对照组	36	10(27.78)	21(58.33)	5(13.89)

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

3.5.4 2 组炎症因子水平比较 2 组各项炎症因子水平治疗前后组内比较,差异均有统计学意义;治疗后组间比较,血清 IL-6、TGF- β 及 PCT 差异亦有统计学意义。(见表 4)

表 4 2 组治疗前后炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间节点	IL-1 α (ng/L)	IL-6 (ng/L)	TGF- β (ng/L)	PCT (ng/ml)	hs-CRP (g/L)
治疗组	36	治疗前	155.9 ± 23.3	168.9 ± 32.1	135.5 ± 10.4	2.29 ± 1.84	10.27 ± 2.07
		治疗后	79.6 ± 13.5 ^a	86.5 ± 17.2 ^{ac}	60.6 ± 7.8 ^{ac}	0.82 ± 0.17 ^{ac}	5.74 ± 1.39 ^a
对照组	36	治疗前	157.2 ± 21.7	169.7 ± 31.5	134.6 ± 11.8	2.37 ± 1.79	10.87 ± 1.53
		治疗后	101.5 ± 14.1 ^b	121.3 ± 17.6 ^b	96.3 ± 9.6 ^b	1.47 ± 0.21 ^b	6.68 ± 1.73 ^a

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.01$,^b $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^c $P < 0.05$ 。

3.6 安全性评价 观察研究期间清金化痰汤的不良反应,2 组患者的三大常规及相关生化检查等安全性检查指标,经检验差异均无统计学意义($P > 0.05$),无明显安全风险。

4 讨 论

晚期恶性肿瘤的治疗主要依赖于放射治疗、化学药物治疗、免疫治疗等,而恶性肿瘤在经放射治疗尤其是调强放疗及适行放疗后,放射性肺炎的发生率非常高。尽管近年来放疗设备已得到改进,治疗技术亦不断进步,但放射性肺炎的发生率仍高达 30%^[9]。其主要临床表现为肺水肿、肺间质性病变、肺纤维化等,严重者伴有明显的咳嗽、感染、呼吸困难、咯血等。目前对于本病的产生机制尚不明确,氧自由基学说、炎症细胞因子学说、靶细胞受损学说是目前较为认可的几种。其中炎症细胞因子学说认为细胞在受到放射性刺激后,产生大量炎症媒介,介导多细胞间的作用,在放射性肺炎的产生及维持过程中持续产生效应,如 TNF- α 、IL-6、IL-1 等,生长因子如 TGF- β_1 、PDGF(血小板源性生长因子)、PCT 及 hs-CRP 都与放射性肺炎密切相关。同时在恶性肿瘤的发生、转移中,肿瘤细胞也会产生大量的炎症因子,从而进一步加速放射性肺炎的发展进程。IL-6 作为一种多效能细胞因子,可以作为放射性肺炎的独立预测因子,因其具有多种生物学相关活性,在放射性肺炎、感染等炎症性疾病中,IL-6 具有诱导肺内成纤维细胞的募集、分化、增生等作用,从而调节炎症反应及免疫反应。PCT、hs-CRP 是放射性肺炎早期诊断与疗效评估的重要指标,PCT 是人体感染的特异性指标,在放射性肺炎合并感染中,体内的巨噬细胞、淋巴细胞在趋化、募集作用下,分泌大量的 PCT;在引起组织急性损伤后,急性时相的反应蛋白 CRP 含量也会明显上升,而 hs-CRP 是一种非常灵敏的检测 CRP 含量的技术,目前已有实验证明,PCT 联合 hs-CRP、炎症因子对放射性肺炎合并感染诊断的灵敏度高达 96.36%。

在国内目前临床一线对放射性肺炎的治疗,主要分为两个部分:西医主要采用糖皮质激素、抗生素、维生素等相关治疗,配合氧疗、化痰、平喘等对症支持治疗。但应用激素取得疗效的同时也会带来一些不良反应,如诱发二重感染、免疫抑制、消化

道出血、撤药综合征等,远期效果并不佳^[10]。而中医中药对放射性肺炎的治疗不仅没有副作用,而且临床疗效肯定^[11]。对比2组患者治疗前后炎症因子的水平变化,我们发现,在放射性肺炎产生早期,2组患者均处于较高水平,经过对应治疗后,采用清金化痰汤组患者炎症因子水平下降更为明显,尤其以IL-6、TGF- β 、PCT等的改善程度要更优于对照组。

根据中医症状及体征,放射性肺炎属于中医学“肺痹”的范畴^[12]。患者本身存在胸部恶性肿瘤,此为痰瘀饮邪所聚集而成的有形之邪毒,加之放射治疗后,对肺部产生一种外源性火毒之邪的损伤,影响了肺的宣发肃降及通调水道功能。火毒之邪耗气伤津,炼津成痰,与患者本身的痰瘀饮邪夹杂在一起,形成痰热瘀邪,痹阻心胸,进一步加重了有形之邪毒的壅阻。在《伤寒论》六经辨证中,此当属于“结胸证”范畴,乃痰热瘀毒痹阻于心胸所致,故治疗重在宽胸散结,清热化痰,逐瘀排脓,益气养阴。清金化痰汤由小陷胸汤合千金苇茎汤加减而成,方中以黄连苦泻胸中之热,半夏辛散胸中之结,瓜蒌苦润涤胸中之痰。千金苇茎汤为治肺痹之主方,其效重在清肺化痰,逐瘀排脓。方中苇茎甘寒而轻浮,解上焦气分之阳热,且可润肺生津;桃仁活血化痰,结热在血分以此泻之;薏苡仁除肺中湿痹;冬瓜子化痰浊散痈结;鱼腥草清热解毒,相当于西医的抗感染作用,仙鹤草止血散疮毒,针对性修复放疗对血络的损伤。全方配伍针对邪毒阻隔上焦而成之结胸证,可散胸膈壅滞,祛痰热瘀毒之邪。根据临床观察提示,运用中西医结合治疗放射性肺炎较单纯采用西医方法治疗放射性肺炎有明显的

优势。清金化痰汤虽药味精简,但甚是契合放射性肺炎的病机,经研究表明疗效确切,具有临床推广价值。

参考文献

- [1] Monson JM, Stark P, Reilly JJ, et al. Clinical radiation pneumonitis and radiographic changes after thoracic radiation therapy for lung carcinoma [J]. Cancer, 1998, 82(5): 842.
- [2] 李柳宁, 刘伟胜. 千金苇茎汤加味在肺癌围放疗期的临床应用[J]. 辽宁中医杂志, 2006, 33(12): 1599.
- [3] 孙宏新, 苗灵娟. 千金苇茎汤加味治疗恶性肿瘤放射性肺炎36例[J]. 河南中医学院学报, 2009, 24(2): 49-50.
- [4] 丁雪委, 史华, 程斌. 千金苇茎汤内服治疗放射性肺炎临床疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(6): 1307-1309.
- [5] 何丹, 吴玉. 放射性肺炎的诊断与治疗[J]. 吉林医学, 2013, 34(11): 2129-2130.
- [6] 王媛媛. 芪参益肺汤防治肺癌放疗所致放射性肺炎的临床疗效[J]. 深圳中西医结合杂志, 2018, 28(3): 53-54.
- [7] 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): 97-100.
- [8] 郭玉娇, 袁红宇. 康艾注射液联合化疗对非小细胞肺癌疗效的Meta分析[J]. 中国药房, 2012, 23(35): 3350-3353.
- [9] Plama DA, Senan S, Tsujino K, et al. Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: An International Individual Patient Data Meta-analysis[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 87(4): 690-696.
- [10] 宋长明, 李文凤. 中医中药干预急性放射性肺炎临床研究[J]. 中国社区医师: 医学专业, 2011, 30(1): 181.
- [11] 陈立伟, 贾英杰. 中医药防治放射性肺炎进展[J]. 中医学报, 2015, 30(4): 472-474.
- [12] 陈媛, 刘向华. 自拟润肺化痰汤治疗放射性肺炎的临床疗效观察[J]. 中国社区医师, 2018, 34(10): 109-110.

(收稿日期: 2019-02-19)

(上接第4页)

- [15] 杨丽, 沈洋. 通心络胶囊对高血压合并颈动脉粥样硬化患者炎症因子及颈动脉粥样硬化斑块的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(3): 81-83.
- [16] 段洪梅, 张梅. 脑梗死患者颈动脉内膜-中层厚度及颈动脉内皮功能的探讨[J]. 中国误诊学杂志, 2008, 8(31): 7600-7602.
- [17] Schieffer B, Selle T, Hilfiker A, et al. Impact of interleukin-6 on plaque development and morphology in experimental atherosclerosis[J]. Circulation, 2004, 110(11): 3495-3500.
- [18] 刘红军, 王丽华, 魏文红. 血脂康对不稳定型心绞痛患者炎症因子、内皮功能及颈动脉粥样斑块的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(16): 322-327.
- [19] 陈章强, 洪浪, 王洪, 等. 通心络胶囊对原发性高血压伴糖尿

病患者血小板活化因子和炎症因子及内皮功能的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(4): 376-379.

- [20] Nie Q, Fan JL, Haraoka S, et al. Inhibition of mononuclear cell recruitment in aortic intima by treatment with anti-ICAM-1 and anti-LFA-1 monoclonal antibodies in hypercholesterolemic rats: implications of the ICAM-1 and LFA-1 pathway in atherogenesis[J]. Lab Invest, 1997(77): 469-482.
- [21] Okada M, Matsuto T, Miida T, et al. Difference in the effects of cytokines on the expression of adhesion molecules in endothelial cells[J]. Ann Med Interne Paris, 1997(148): 125-129.
- [22] 冯宗忱. 动脉粥样硬化——血管壁的慢性炎症[J]. 中华心血管病杂志, 2005, 33(5): 393-394.

(收稿日期: 2018-10-12)