

## 中医养阴润肺法改善放射性肺损伤之文献回顾与探讨

赵宝勇

【摘要】 养阴润肺法在治疗放射性肺损伤有很好的疗效,能够增加放疗效果、改善免疫功能、保护造血系统、改善生存质量。但目前研究较乱,研究的系统性较差、机理不明、动物模型不成熟、观察指标少等都限制了该方法的发展。本文从放射性肺损伤与养阴润肺的关系、放射性肺损伤中医目前研究机理、养阴润肺法的实验和临床几个方面展开论述,希望能对养阴润肺法在放射性肺损伤防治的工作有所裨益。

【关键词】 养阴润肺法; 放射性肺损伤; 中医; 综述

【中图分类号】 R256.1 【文献标识码】 A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2013.05.024

**Literature review on the treatment of radioactive lung damnification by the method of moistening the lungs and nourishing Yin** ZHAO Bao-yong. Department of business development, Baoding first hospital of TCM, Baoding 071000, China

Corresponding author: ZHAO Bao-yong, E-mail: 974350721@qq.com

【Abstract】 The method of moistening the lungs and nourishing Yin has a curative effect on the treatment of radioactive lung damnification. It can enhance the radiotherapy effect, improves the immune function, protects the hemopoietic system, and improves the survival quality. But there are many problems on this treatment, such as the poor systematic study, the unclear mechanism, the unsuccessful animal model, the lack of observation index, and so on. These problems restrict the development of this treatment. As a result, we make a literature review to summarize the relationship between the disease and the treatment, the Traditional Chinese Medicine pathology of the disease, the experimental and clinical research of this method. We hope this review can be helpful to the treatment of radioactive lung damnification.

【Key words】 the method of moistening the lungs and nourishing Yin; radioactive lung damnification; Traditional Chinese Medicine; review

放射性肺损伤是胸部肿瘤放射治疗的常见并发症之一,在中医学中属于“咳嗽”、“喘症”、“肺痿”的范畴<sup>[1]</sup>。目前,西医主要采用激素类、抗氧化剂、细胞因子等防护药物来治疗放射性肺炎<sup>[2]</sup>,可改善急性放射性肺炎患者症状,对于晚期的放射性肺纤维化疗效较差,且长期大剂量使用会引发多种并发症。中医在治疗放射性肺损伤中有其独特的优势,且取得了很好的效果,能增加放疗效果、改善免疫功能、保护造血系统、改善生存质量等<sup>[1]</sup>。养

阴润肺法是中医治疗放射性肺损伤的方法之一,但根据中医整体观念、辨证论治的特点和癌症患者病情复杂、个体差异较大等原因,导致临床试验入选标准不易操作、疗效标准主观性大等问题的存在。现代研究养阴润肺法治疗放射性肺损伤系统性差、机理不明、动物模型不成熟、观察指标少等都限制了该方法的发展。更甚者,放射疗法属现代疗法,在中医古籍中没有对养阴润肺法治疗放射性肺损伤的相关记录,现在研究没有统一的体系,多将“养阴”与“润肺”分开说明。本文就近年来养阴润肺法在治疗放射性肺损伤的实验和临床做一综述,希望能对养阴润肺法在放射性肺损伤防治的工作有所裨益。

作者单位:071000 河北省保定市第一中医院事业发展部(赵宝勇)

作者简介:赵宝勇(1963 - ),本科,副主任中医师。研究方向:呼吸、免疫系统疾病。E-mail: 974350721@qq.com

## 1 养阴润肺与放射性肺损伤

养阴润肺,又名滋阴润肺,是中医治疗肺阴虚证的一种治法,适用于干咳、痰血、潮热、盗汗等,常用药物有百合、生地、玄参、贝母、麦冬、沙参等<sup>[3]</sup>。中医学认为放射线为热毒之邪,热能化火,加之癌症病人多正气不足、瘀血内结,故治疗应采用滋阴润肺,酌加减毒、化瘀之法。现代药理研究证明<sup>[4]</sup>,北沙参具有解热、镇痛作用;麦冬、知母、生地、玄参均有抗菌消炎作用;百合、麦冬有抗缺氧作用;丹参有预防放射性肺损伤的作用。与西药合用,能明显缓解症状,改善放疗后肺纤维化的病理改变,加速肺功能的恢复。

## 2 病因病机

放射性肺损伤的具体发生机制尚不清楚。中医研究认为,放射线属中医的热毒之邪,易灼伤人体津液,损伤人体正气和阴血<sup>[5]</sup>。其病理基础是气阴两伤,热毒炽盛,病理特点是本虚标实,以肺气阴两虚为本,兼有痰、热、瘀为标。正虚则邪盛,阴亏则脉络失濡,而致肺热叶焦,失于清肃,气逆于上。热毒壅滞则气血不畅,热毒伤阴则津亏血滞,气虚则血行不畅,可致血瘀。气阴两虚,瘀毒阻肺,会影响到肺宣发肃降、朝百脉的功能,可导致清气难入、浊气难出,故放射性肺损伤患者可出现呼吸困难、胸闷的症状,严重者可因呼吸衰竭而死亡。总之,热毒为放射性肺损伤的主要病因,气阴两伤和瘀毒互结是该病的主要病机。

西医研究表明,电离辐射所致的肺组织损伤不仅仅是单一靶细胞损伤的结果,而且是一个有多种细胞参与、有多种细胞因子调控的复杂过程。李凤玉等<sup>[6]</sup>从靶细胞学说、细胞因子学说、细胞间黏附分子及细胞外基质、损伤和机体免疫、血管紧张素受体及转化酶 5 个方面系统的综述了放射性肺损伤发生机制的研究现状。从各研究和综述情况看,目前公认的发生机制是“细胞因子级联”学说<sup>[7]</sup>,即电离辐射产生的活性氧 ROS 损伤肺实质细胞,包括 I 型和 II 型肺泡上皮细胞、血管内皮细胞、肺泡巨噬细胞及成纤维细胞等,引发其大量分泌炎性细胞因子、趋化因子及促纤维化因子,导致血液循环中的中性粒细胞、单核巨噬细胞及成纤维细胞前体细胞在受损肺组织中积聚,纤维细胞活化,分泌蛋白增多,细胞外基质生成增多,基质金属蛋白酶活性的异

常,造成细胞外基质代谢紊乱,形成纤维化病灶。

## 3 实验研究

细胞因子与放射性肺纤维化的关系是近年来研究的热点问题,现在较受重视的细胞因子有 TGF- $\beta$ 、IL-6。TGF- $\beta$  是目前公认与放射性肺损伤的发生和发展关系最密切的介导因子,被认为是一种“开关”性分子。TGF- $\beta$  能刺激成纤维细胞基因活化,促进胞外基质合成,抑制基质降解,从而合成大量胶原等。当肺组织发生纤维化时,TGF- $\beta$  及其 mRNA 增加最显著,而促进胶原产生和沉积的细胞因子主要是 TGF- $\beta$ 1,纯化的 TGF- $\beta$ 1 能刺激人胚肺成纤维细胞的积聚和 I 型、III 型胶原蛋白的产生<sup>[8]</sup>。IL-6 是由肺实质内的多种细胞合成及分泌,是一种重要的多功能细胞因子,调节机体的免疫反应和炎症反映,检测血液循环中的 IL-6 可判断肺组织的炎性状态。郑爱青等<sup>[9]</sup>通过实验发现 IL-6 在参与放射性肺损伤的炎症应答细胞因子中与放射性肺炎显著相关,认为炎症性细胞因子基础水平高的患者易致放射性肺损伤。在发展为放射性肺炎的患者中,IL-6 水平较治疗前显著升高。

刘建军等<sup>[10-11]</sup>探讨了麦门冬汤对放射性肺损伤大鼠肺组织 TGF- $\beta$  表达的影响,结果发现 TGF- $\beta$  蛋白表达,照射加中药组大鼠 TGF- $\beta$  表达低于单纯照射组大鼠 ( $P < 0.01$ ),说明中药麦门冬汤具有较好的预防放射性肺损伤的功效,其作用机制与阻抑肺组织 TGF- $\beta$  表达有关;通过对麦门冬汤对放射性肺损伤的预防作用,发现用麦门冬汤可显著预防和改善大鼠的一般临床症状,减轻肺水肿程度,抑制或延缓肺组织出现炎症、纤维化,促进肺组织恢复,具有较好的预防和治疗放射性肺损伤的作用。夏德洪等<sup>[12-13]</sup>观察清燥救肺汤加黄芪和清燥救肺煎剂对局部中晚期胸部肿瘤放射治疗的肺保护作用及对 TGF- $\beta$ 1、IL-1 表达水平的影响,发现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 ( $P < 0.05$ ),提示治疗组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。刘轩等<sup>[14]</sup>研究了平肺口服液(中日友好医院制剂,以养阴清肺,解毒散结为法,用治晚期肺癌)是否能防治大鼠急性放射性肺损伤,结果大剂量平肺组 ( $20 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 大鼠体质量在照射 4 周后增长明显高于模型组 ( $P < 0.05$ ),肺指数

明显降低( $P < 0.05$ ),病理学表现第 4 周和第 8 周炎症反应分别较模型组明显减轻,说明平肺口服液  $20\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$  灌服可明显减轻大鼠急性放射性肺损伤炎症反应。李增智等<sup>[15]</sup>研究了中药润肺汤对肺部肿瘤放疗时放射性肺炎及放射性肺纤维化发生率及其程度的影响,发现对照组放射性肺炎( $\geq 2$  级)发生率 36%,观察组为 17.5% ( $P < 0.05$ )。放疗结束后 6 个月放射性肺纤维化对照组发生率 41.6%,观察组 15%,说明中药润肺汤可以减少放射性肺炎及肺纤维化的发生率,对放射性肺损伤具有一定的预防和治疗作用。

#### 4 临床研究

放射性肺损伤临床可以表现为干咳、胸闷、胸痛、低热,严重者可出现呼吸困难、紫绀甚至呼吸衰竭而死亡。肺部听诊可闻及干湿性罗音和呼吸音减低,白细胞可中度升高、血沉快和肺功能减退<sup>[16]</sup>。其病理改变随着照射后时间延长逐渐加重,肺泡是主要受损部位,基本病变是肺充血、水肿、肺间质增厚纤维化<sup>[17]</sup>。CT、X 线是临床对其最常用的检查方法,表现主要包括毛玻璃改变、斑片影及纤维索条影,与正常组织分界清前期基本病变为肺充血、水肿、肺间质增厚,后期以肺泡间隔的进行性纤维化为特征,逐渐出现肺泡萎缩并由结缔组织填充<sup>[18]</sup>。

尹蔚萍等<sup>[19]</sup>观察了养阴润肺法联合红霉素治疗小儿肺炎支原体感染后咳嗽的疗效,结果治疗组与对照组总有效率分别为 95.35% 和 94.44%,2 组疗效相当;治疗组退热、咳嗽消失时间均短于对照组,疗效优于对照组( $P < 0.05$ ),说明养阴润肺法联合红霉素治疗小儿肺炎支原体感染后咳嗽疗效满意,使用安全。甄洪亮等<sup>[20]</sup>观察了养阴润肺解毒方联合激素、抗生素治疗急性期放射性肺炎的临床疗效,结果治疗后治疗组近期症状疗效、主要症状起效时间、肺炎评级改善程度、生活质量评分均优于对照组( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ );两组 X 线胸片疗效比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但治疗组中完全缓解例数多于对照组;两组血清 IL-6 均较治疗前下降( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),治疗组下降水平较对照组更显著( $P < 0.01$ )。提示养阴润肺解毒方联合激素、抗生素治疗急性期放射性肺炎疗效确切,并能有效降低患者血清 IL-6 水平。章利清等<sup>[21]</sup>研究了养阴清肺汤对非小细胞肺癌放射性肺炎的防治效果,结果治疗组治疗率和照射野内肺纤维化面积

明显优于对照组,且均有统计学差异,提示养阴清肺汤可预防肺癌放疗中的放射性肺损伤。陈微等<sup>[22]</sup>在放疗的同时服中药清燥救肺汤,疗程 1 个月,放疗结束 4 个月内对放射性肺损伤进行评定和分级。结果对照组、治疗组轻度放射性肺炎发生率分别为 23% (10/43)、18% (8/45), $\chi^2 = 21.47$ , $P < 0.05$ ,重度放射性肺炎发生率分别为 7% (3/43)、2% (1/45), $\chi^2 = 24.86$ , $P < 0.01$ ,提示清燥救肺汤具有预防放射性肺损伤的作用。王红阳等<sup>[23]</sup>观察了清金补肺汤防治急性放射性肺损伤临床疗效,结果中药组、激素组、单放组急性放射性肺损伤发生率分别为 8.33%、18.18%、33.33%,组间比较有统计学差异( $P < 0.05$ );中药组 T 细胞亚群、K1X3 评分优于其他两组,未出现药物不良反应,提示清金补肺汤能有效防治急性放射性肺损伤的发生,无激素不良反应,可提高患者生活质量。房丽等<sup>[24]</sup>观察了百合固金汤(养阴润肺的代表方剂)防治放射性肺损伤临床疗效,结果治疗组预防 RP 作用优于对照组,百合固金汤在放疗不同时期对患者细胞因子 TGF- $\beta 1$  显示了一定程度的抑制作用,治疗组患者 KPS 评分显著高于对照组( $P < 0.05$ ),说明百合固金汤在改善患者生存质量方面有积极作用。

#### 5 小结

综上所述,养阴润肺法治疗放射性肺损伤是近几年实验和临床研究的重点,它能增加放疗效果、改善免疫功能、保护造血系统、改善生存质量,且无毒副反应,可作为临床预防和治疗放射性肺损伤的有效方法。但养阴润肺法治疗放射性肺损伤只是初步的实验和临床观察,缺少对中医药作用机理及深入的系列研究。因此,在临床观察的基础上结合对中医药作用机理的探讨并进行系列研究是今后的方向。

#### 参 考 文 献

- [1] 樊金灼,杨明会. 中医药防治放射性肺损伤研究进展[J]. 中国中医药信息杂志,2011,18(11):108-109.
- [2] Asakura H, Hashimoto T, Zenda S, et al. Analysis of dose-volume histogram parameters for radiation pneumonitis after definitive concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer[J]. Radiother Oncol,2010,95(2):240.
- [3] 李振吉. 中医药常用名词术语词典[M]. 北京:中国中医药出版社,2005:289.
- [4] 陆茵,张大方. 中药药理学[M]. 北京:人民卫生出版社,2012.

- [5] 高蕾,毛战斌.放射性肺损伤发病机理及中医药防治放射性肺损伤的研究进展[J].现代医院,2010,10(11):12-14.
- [6] 李凤玉,刘秀芳,张建宇.放射性肺损伤发生机制的研究进展[J].现代肿瘤医学,2009,17(3):576-578.
- [7] Trott K R, Herrmann T, Kasper M. Target cells in radiation pneumopathy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2004,58(2):463-469.
- [8] 胡晓,陈明. TGF- $\beta$  在放射性肺损伤中的作用及临床应用价值[J].中国肿瘤,2008,17(10):856-860.
- [9] 郑爱青,韩晨光,朱新英,等. IL-1 $\alpha$  和 IL-6 在放射性肺损伤发病中的作用[J].武警医学院学报,2009,18(3):194-196.
- [10] 刘建军,康国强,白秀丽,等.麦门冬汤对放射性肺损伤大鼠肺组织 TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$  表达的影响[J].光明中医,2012,27(4):677-680.
- [11] 刘建军,康国强,白秀丽,等.麦门冬汤对大鼠放射性肺损伤的预防作用研究[J].河北中医,2012,34(4):595-597.
- [12] 夏德洪,系蕾,沈伟生,等.清燥救肺汤加黄芪对放射性肺损伤干预作用及对 TGF- $\beta$ , IL-1 表达的影响[J].河北中医,2012,34(4):595-597.
- [13] 夏德洪,系蕾,沈伟生,等.清燥救肺煎剂对放射性肺损伤干预作用及对 TGF- $\beta$ , IL-1 表达的影响[J].中国药房,2010,21(15):1421-1423.
- [14] 刘轩,程志强,李佩文,等.平肺口服液防治大鼠急性放射性肺损伤的研究[J].中华中医药杂志,2008,23(10):913-915.
- [15] 李增智,李宁,史福敏,等.中药润肺汤在肺部肿瘤放疗中的应用研究[J].泰山医学院学报,2011,32(10):741-743.
- [16] 马力文,贾廷珍.放射性肺损伤[J].中华放射医学与防护杂志,2004,24(6):503-505.
- [17] 曹小飞,陈龙华,刘国龙.大鼠放射性肺损伤模型的动态病理学观察[J].中华肿瘤防治杂志,2010,17(11):818-822.
- [18] 李林涛,索文华.放射性肺损伤的影像学分析[J].包头医学院学报,2008,24(5):510-511.
- [19] 尹蔚萍,夏杰.养阴润肺法联合红霉素治疗小儿肺炎支原体感染后咳嗽 43 例临床观察[J].云南中医中药杂志,2010,31(11):20-21.
- [20] 甄洪亮,尹强,杨首香,等.养阴润肺解毒方联合激素、抗生素治疗急性期放射性肺炎 56 例临床观察[J].中医杂志,2009,50(12):1090-1092.
- [21] 章利清,李尚文,赵瑞琴,等.养阴清肺汤加减防治放射性肺损伤疗效观察[J].肿瘤研究与临床,2005,17(S1):38-39.
- [22] 陈微,刘文强,宋光辉.清燥救肺汤预防放射性肺损伤 45 例[J].中外医疗,2008,27(11):49.
- [23] 王红阳,房丽,王慧,等.清金补肺汤防治急性放射性肺损伤临床观察[J].山东医药,2010,50(4):57-59.
- [24] 房丽,白素芬,丁俊兰.百合固金汤预防急性放射性肺损伤 20 例临床观察[J].江苏中医药,2009,41(6):34-35.

(收稿日期:2013-04-06)

(本文编辑:黄凡)

## · 信息之窗 ·

### 《中国当代医药》杂志征订征稿启事

《中国当代医药》杂志是国家卫生和计划生育委员会主管,中国保健协会、当代创新(北京)医药科学研究院主办的医药卫生专业期刊,本刊已被万方数据数字化期刊群、中国核心期刊(遴选)数据库、中国知网、中国学术期刊网络出版总库、中文科技期刊数据库全文收录,系中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊。现为旬刊,国内统一刊号 CN11-5786/R,国际标准刊号 ISSN 1674-4721,邮发代号 2-515,每期 20 元,通过本刊发行部订阅全年 36 期杂志优惠价为 540 元。

主要栏目:研究进展、论著、短篇论著、临床研究、药理与毒理、药品鉴定、药物与临床、麻醉与镇痛、医学检验、影像与介入、中医中药、护理研究、工作探讨、医护论坛等 50 多个栏目。根据全国继续医学教育委员会的《继续医学教育学分授予与管理办法》学分授予标准,在本刊发表的论文可获得国家级继续教育学分。

本刊出版周期短,来稿无论录用与否均在短期内告知作者。对省、部级以上部门立项的科研论文以及本刊订户的论文予以优先刊登。本刊订户凭订阅单复印件投稿,同等条件优先录用。欢迎各医药单位、院校、厂家刊登广告。

社址:北京市朝阳区惠惠家园惠润园(壹线国际)5-3-602 邮编:100025

投稿热线:010-59679076 59679077 发行热线:010-59679533 传真:010-59679056

投稿信箱:ddy@vip.163.com 网址:www.dangdaiyiyao.com(网站改版中)