

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.01.010

中药水蛭黄芪汤防治局部晚期非小细胞肺癌患者放射性肺炎的临床研究*

倪燕侠¹,包中会^{1△},蒋义¹,姚岚¹,罗燕¹,黄琴¹,李少林²,任洪波¹,黄碧有¹

1. 重庆市巴南区第二人民医院肿瘤科,重庆 400054;2. 重庆医科大学肿瘤学教研室,重庆 400010

摘要:目的 观察中药水蛭黄芪汤防治局部晚期非小细胞肺癌患者放射性肺炎的临床疗效。方法 将 101 例局部晚期非小细胞肺癌患者随机分成试验组(51 例)和对照组(50 例),试验组给予同步放化疗联合水蛭黄芪汤中药治疗,对照组给予单纯同步放化疗。**结果** 试验组放射性肺炎发生率为 15.7%,明显低于对照组的 38.0%($P < 0.05$);两组Ⅱ级及以上放射性肺炎发生率分别为 7.8%和 22.0%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。中药水蛭黄芪汤在使用过程中安全性高,试验组与对照组肝功能、肾功能、心肌酶、凝血功能异常发生率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 中药水蛭黄芪汤用于接受同步放化疗的局部晚期非小细胞肺癌患者,能显著降低放射性肺炎特别是Ⅱ级以上放射性肺炎的发生率。

关键词:水蛭黄芪汤; 非小细胞肺癌; 放射性肺炎

中图法分类号:R734.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)01-0038-03

Clinical study of Leech Astragalus Decoction in prevention and treatment of radiation pneumonia in patients with locally advanced non-small-cell lung carcinoma*

NI Yanxia¹,BAO Zhonghui^{1△},JIANG Yi¹,YAO Lan¹,LUO Yan¹,HUANG Qin¹,LI Shaolin²,REN Hongbo¹,HUANG Biyou¹

1. Department of Oncology, Banan District Second People's Hospital, Chongqing 400054, China; 2 Teaching and Researching Section of Oncology, Chongqing Medical University, 400010, China

Abstract: Objective To observe the clinical effect of the traditional Chinese medicine Leech Astragalus Decoction in the prevention and treatment of radiation pneumonia of the patients with locally advanced non-small cell lung cancer. **Methods** A total of 101 cases of locally advanced non-small cell lung cancer were randomly divided into the experimental group (51 cases) and control group (50 cases). The experimental group received the concurrent chemoradiotherapy plus Leech Astragalus Decoction, while the control group received the simple concurrent chemoradiotherapy. **Results** The occurrence rate of radioactive pneumonia in the experimental group was 15.7%, which was significantly lower than 38.0% in the control group ($P < 0.05$); the occurrence rates of above Ⅱ level of radioactive pneumonia in the two groups were 7.8% and 22.0% respectively, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The traditional Chinese medicine Leech Astragalus Decoction had the high safety in the use process. The occurrence rates of liver function, kidney function, myocardial enzyme and coagulation abnormalities had no statistical differences between the experimental group and control group($P > 0.05$). **Conclusion** The traditional Chinese medicine Leech Astragalus Decoction in the patients with locally advanced non-small cell lung cancer receiving concurrent chemoradiotherapy can significantly reduce the occurrence rate of radiation-induced pneumonia, especially above grade Ⅱ of radiation-induced pneumonia.

Key words: Leech Astragalus Decoction; non-small cell lung cancer; radiation pneumonia

同步放化疗是局部晚期非小细胞肺癌不能手术患者的标准治疗模式。研究显示胸部恶性肿瘤接受放射治疗出现放射性肺炎的发病率为 15.5%~36.0%^[1]。同步放化疗在提高疗效的同时不良反应

也增加,主要是放射性肺炎及骨髓抑制。放射性肺炎如不及时治疗,可发展为肺间质纤维化,严重影响患者的生活质量及生存时间,制约了放射剂量的提高,可导致肿瘤局部控制率的降低甚至是放疗的中断^[2]。

* 基金项目:重庆市巴南区科技计划项目(巴南科委发(2016)26号16、巴南科委发(2017)47号19)。

作者简介:倪燕侠,女,主治医师,主要从事恶性肿瘤中西医结合治疗。△ 通信作者,E-mail:806480103@qq.com。

本文引用格式:倪燕侠,包中会,蒋义,等.中药水蛭黄芪汤防治局部晚期非小细胞肺癌患者放射性肺炎的临床研究[J].检验医学与临床,2021,18(1):38-40.

在不缩小照射野及降低靶区剂量的前提下,寻找有效防治放射性肺炎的方法已成为临床研究的重点。中医认为放射性肺炎属“肺痿”“肺癰”“燥咳”“热喘”范畴,放射线属“热毒”,热为阳邪,最易耗气伤津,灼津炼液成痰,并可灼伤肺络,如此痰阻气道,脉络受损,导致肺部气血瘀滞而加重肺部损伤形成放射性肺炎^[3]。重庆市巴南区第二人民医院肿瘤科于 2017 年开始采用中药水蛭黄芪汤防治局部非小细胞肺癌放射性肺炎取得了较好的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2017 年 7 月至 2019 年 6 月重庆市巴南区第二人民医院肿瘤科收治的局部晚期非小细胞肺癌患者 101 例。纳入标准:全部经病理或细胞学诊断确诊为非小细胞肺癌;Karnofsky 评分 ≥ 70 分;预计生存期大于 6 个月;年龄 31~70 岁;临床分期为 III_a 期、III_b 期(按 UICC 第七版肺癌 TNM 分期标准划分);心电图及肝、肾功能正常;无严重心、肺、肝、肾疾病。排除标准:上皮生长因子受体(EGFR)突变阳性或 ALK/ROS1 融合突变患者;临床分期 T₃₋₄N₁M₀、T₄N₀M₀ 部分能手术患者;有精神疾病不能配合治疗者;依从性差者;有肺部手术史者;有肺部放疗史者。

将 101 例患者随机分为试验组 51 例和对照组 50 例。试验组中男 29 例,女 22 例;中位年龄 59.2 岁,其中 <60 岁 26 例, ≥ 60 岁 25 例;腺癌 30 例,鳞癌 21 例;III_a 期 20 例,III_b 期 31 例。对照组中男 27 例,女 23 例;中位年龄 59.5 岁,其中 <60 岁 24 例, ≥ 60 岁 26 例;腺癌 28 例,鳞癌 22 例;III_a 期 18 例,III_b 期 32 例。两组患者在性别、年龄、病理类型方面差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。全部患者对本研究均知情同意,并签署知情同意书。本研究经过重庆市巴南区第二人民医院伦理委员会审查批准。

1.2 方法

1.2.1 对照组

单纯采用同步放化疗。放疗方案:放射治疗采用体模固定患者,CT 模拟机定位,靶区勾画根据国际辐射单位和计量委员会 50 号及 62 号报告,确定原发肿瘤体积,即原发病灶(GTV)+转移淋巴结。肺内病变在肺窗上勾画,纵隔病变在纵隔窗内勾画。临床靶体积(CTV),即肺部病灶外扩 0.8 cm,包括阳性淋巴结所在淋巴结引流区。计划靶体积(PTV),即 CTV 外放 0.5~1.0 cm(根据病灶部位、摆位误差、移动误差)。脊髓 ≤ 40 Gy,双肺 V20 $\leq 30\%$,V5 $\leq 60\%$,平均肺剂量 ≤ 20 Gy,心脏 V30 $\leq 40\%$ 。均采用调强放射治疗(IMRT),直线加速器 6MV-X 线等中心照射,放疗 25 次后均复查 CT 重新制订放疗计划。放射治疗剂量相同。化疗方案:于放疗第 1 天开始,给予奈达铂 30 mg/m² 静脉滴注,每周 1 次。

1.2.2 试验组

采用同步放化疗和口服水蛭黄芪汤治疗。放化疗方案均同于对照组。水蛭黄芪汤由水蛭、丹参、人参、黄芪、枸杞、补骨脂、生地、桔梗组成,

由重庆市巴南区第二人民医院中药房提供,并由中药房应用北京三延科技有限公司产 BJC 2000/1300 型自动煎药、包装机煎制,真空包装,4℃冰箱储存,储存期不超过 7 d。水蛭黄芪汤服用方法:放疗第 1 天开始口服水蛭黄芪汤,1 剂/日,连续服用 4 周为 1 个疗程,共服用 2 个疗程。两组患者在治疗过程中其他治疗措施相同。

1.3 观察指标

1.3.1 放射性肺炎观察指标及方法

治疗期间,如患者有发热、咳嗽加重或呼吸困难症状,即行胸部 CT 检查以明确是否合并放射性肺炎。针对无咳嗽加重及呼吸困难症状者,疗程结束后 2 周复查胸部 CT 明确有无合并放射性肺炎,并记录放射性肺炎发生率及分级。放射性肺炎的诊断标准根据原卫生部发布的国家职业卫生标准中的《急性放射性肺炎诊断标准》(GBZ110-2002),放射性肺炎的严重程度依据美国肿瘤放射治疗协作组(RTOG)制定的急性放射性肺损伤的分级标准评定。

1.3.2 不良反应观察指标及方法

治疗期间,每周复查肝功能[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)]、肾功能[尿素氮(UREA)、血肌酐(CREA)]、心肌酶[肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)]、凝血功能[凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)],明确是否发生异常(其中一项发生异常即认为异常)。

1.4 统计学处理

利用 SPSS17.0 统计软件进行分析,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组放射性肺炎发生情况

试验组总放射性肺炎发生率为 15.7%,低于对照组的 38.0%,两组比较差异有统计学意义($\chi^2=6.418, P<0.05$);试验组和对照组 II 级及以上放射性肺炎发生率分别为 7.8%、22.0%,差异有统计学意义($\chi^2=4.001, P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组放射性肺炎发生情况比较

组别	n	0 级	I 级	II 级	III 级	IV 级	I~IV 级	II~IV 级
		(n)	(n)	(n)	(n)	(n)	[n(%)]	[n(%)]
试验组	51	43	4	3	1	0	8(15.7)*	4(7.8)*
对照组	50	31	8	7	3	1	19(38.0)	11(22.0)

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

2.2 两组不良反应发生情况

试验组与对照组肝功能、肾功能、心肌酶、凝血功能异常发生率差异均无统计学意义($P>0.05$),且均为轻度异常。无一例患者因血液学毒性而终止治疗。见表 2。

表 2 两组不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	n	肝功能异常	肾功能异常	心肌酶异常	凝血功能异常
试验组	51	4(7.8)	2(3.9)	5(9.8)	3(5.9)
对照组	50	3(6.0)	3(6.0)	4(8.0)	1(2.0)

3 讨 论

目前认为,放射性肺炎是一个极其复杂的机体反应及应答过程,其发生与肺泡Ⅱ型细胞和血管内皮细胞的损失密切相关,炎性细胞因子、生长因子、血管紧张素转化酶、机体免疫机制等均参与其中^[3]。近年来西医采用抗氧化剂、细胞因子抑制剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(ARB)、基因治疗、干细胞治疗等在放射性肺炎治疗方面取得初步进展^[4]。但因治疗费用昂贵,尚不能普遍应用于临床。

中医作为我国传统医学受到广大患者青睐。中医理论认为放射性肺炎的产生归因于火热之毒灼伤肺阴,加之癌症患者多气虚血瘀,故多以益气养阴、滋阴降火为主要治则,视患者个体病情差异辅以清热解毒、活血化瘀。现代药理研究认为活血化瘀药物具有保护血管内皮细胞、改善血液循环、缓解血管痉挛等作用,并能抑制胶原纤维合成及抗纤维化。有研究认为早期应用活血化瘀中药对急性放射性肺炎有抑制作用,同时也延缓了放射性纤维化的进程,减轻肺纤维化的程度^[5-6]。

重庆市巴南区第二人民医院肿瘤科研制的水蛭黄芪汤(水蛭、丹参、人参、黄芪、枸杞、补骨脂、生地、桔梗)具活血化瘀、抗组织纤维化、补脾益肺之功效。丹参,善活血祛瘀止痛,通行血脉,祛瘀而不伤正,又兼清热凉血;水蛭,善破血通经,逐瘀消癥,破血逐瘀力强;两者共为君药,共奏活血祛瘀消癥之效,切合放射性肺炎“痰瘀气滞、痹阻肺络”之标实。现代药理研究也表明丹参、水蛭均有抗肿瘤、促进组织的修复与再生、抗组织纤维化、抗炎等作用^[7-8],可以减缓放射性肺炎患者肺部炎症反应与肺组织纤维化。放射性肺炎患者为癌细胞与射线等“邪毒”所伤,素体本虚,临床常见气阴两虚证,以肺脏为主,累及脾、肾。脾为后天之本,肺金之母,受纳五谷,吸收水谷精微之气,化身气血以濡养全身。人参大补元气,补脾益肺,兼能生津;黄芪补气健脾,与人参合用,补脾肺,补气生津,培土生金,共为臣药,补其本虚。现代药理研究认为,人参与黄芪均能促进骨髓造血,增强机体免疫力^[9-10],减少患者放疗后因骨髓抑制、机体免疫力下降而引起肺部感染。肾主藏精,为生命活动之根,先天之本。肺病日久及肾,肺肾阴伤,虚火内灼,肺失润养。肾主纳气,气根于肾而归于肺,故有助肺之吸气和肃降。补骨脂,补肾气,纳气平喘,使虚浮之肺气下降于肾,肺气根于肾而不外浮,减缓患者喘症的发生。枸杞,滋补肝肾,益精明目;生地,养阴生津;金水相生,补肾阴以养肺阴;生地兼能清热凉血,可除久病人“营分”而产生的虚热症状,三药合用为佐药。现代药理研究表明补骨脂能促进骨髓造血,增强免疫力,抑制恶性肿瘤细胞增殖^[11];枸杞与生地有抗辐射、改善

肺纤维化、增强免疫力的作用^[12-14]。桔梗,宣肺祛痰,利咽排脓,性散上行,载药上行于肺,为引经药,亦为使药。肺与大肠相表里,桔梗宣开肺气而通二便。现代药理研究表明,桔梗有抗炎、祛痰、镇咳的作用,对急性肺损伤有保护作用^[15],可以减缓放射性肺炎患者肺部炎症。

综上所述,重庆市巴南区第二人民医院肿瘤科研制的中药水蛭黄芪汤,在应用过程中安全性高,能有效降低放射性肺炎发生率,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] WANG D Q, SUN J B, ZHU J Y, et al. Functional dosimetric metrics for predicting radiation-induced lung injury in non-small cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy[J]. *Radiat Oncol*, 2012, 7(1): 69-72.
- [2] 时美伶, 燕晓茹, 徐筱青, 等. 放射性肺炎的中医研究进展[J]. *吉林中医药*, 2018, 38(12): 1476-1479.
- [3] 崔学荣. 放射性肺炎的发病机制及中西医结合治疗进展[J]. *中国处方药*, 2019, 17(9): 19-21.
- [4] 鲍艳红, 黄常新. 放射性肺炎的发病机制及其防治研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(21): 3621-3623.
- [5] 王国朝, 郭文娟, 白丽娜. 非小细胞肺癌同期放化疗配合中药雾化预防急性放射性肺炎研究[J]. *中国药物与临床*, 2017, 17(4): 546-548.
- [6] 李超, 古立丽, 陈桂明, 等. 养阴清热化痰汤联合胸部肿瘤放疗对急性放射性肺炎的临床疗效[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(22): 165-169.
- [7] 潘东风, 蔡晓军, 陈萍, 等. 复方丹参注射液防治放射性肺炎的作用研究[J]. *临床内科杂志*, 2014, 31(4): 262-264.
- [8] 李术钊, 杨宁线, 夏忠玉, 等. 当归补血汤总苷联合水蛭治疗大鼠肺纤维化[J]. *中成药*, 2017, 39(11): 2243-2248.
- [9] 刘粉叶, 沙其朋, 王妮妮. 益气养血法对骨髓抑制小鼠骨髓造血的促增殖作用及机制[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(10): 2328-2331.
- [10] 李倩, 柴艺汇, 高洁, 等. 人参现代药理作用研究进展[J]. *贵阳中医学院学报*, 2019, 41(5): 89-92.
- [11] 张学农, 王燕燕, 吴英华, 等. 中药补骨脂抗肿瘤活性成分及作用机制的研究进展[J]. *巴楚医学*, 2019, 2(1): 102-106.
- [12] 郭敏, 乌兰托雅, 李刚. 枸杞多糖药理作用的研究进展[J]. *华西药学期刊*, 2013, 28(6): 633-635.
- [13] 段雅彬, 姚星辰, 陈湘宏, 等. 黑果枸杞对辐射损伤小鼠造血系统的保护作用[J]. *中药材*, 2015, 38(6): 1242-1246.
- [14] 张兴, 刘鲁炯, 张艺宝, 等. 生地提取物对肺纤维化大鼠肺系数及肺组织 HYP 的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2019, 14(9): 1256-1259.
- [15] 董双勇, 徐远胜, 王弋, 等. 桔梗总皂苷对大鼠急性肺损伤保护作用及机制[J]. *中华急诊医学杂志*, 2017, 26(12): 1413-1417.