

复方六君子汤治疗急性放射性肺损伤的临床研究

刘 鹏 臧建华 唐 明 王立忠 邵 纬 荆凡静
(青岛市海慈医疗集团肿瘤放疗科,青岛,266033)

摘要 目的:观察复方六君子汤治疗急性放射性肺损伤的临床疗效。方法:将 60 例放射治疗后发生急性放射性肺损伤的胸部恶性肿瘤患者随机分为治疗组和对照组,每组 30 例。治疗组给予复方六君子汤和激素口服;对照组仅予以激素口服。分别于治疗前、治疗后 4 周、治疗后 8 周拍摄胸部 X 线片或者胸部 CT。观察各时间点患者身体功能状态评分(卡氏评分)、呼吸困难状况评分(Watters 评分)、中医症状评分和放射肿瘤协作组(RTOG)急性放射损伤分级并评价各时间点胸部 X 线片或胸部 CT,依据临床症状和影像学变化判定疗效。结果:治疗组的卡氏评分、Watters 评分、中医症状评分等较对照组改善明显($P < 0.05$),且治疗组较对照组显示出更好的缓解趋势。结论:复方六君子汤可以有效地治疗急性放射性肺损伤,缓解症状,改善患者生活质量。

关键词 复方六君子汤;急性放射性肺损伤;临床研究

Clinical Research of Compound Liujunzi Decoction in Treatment of Acute Radioactive Lung Injury

Liu Peng, Zang Jianhua, Tang Ming, Wang Lizhong, Shao Wei, Jing Fanjing

(Department of Oncology Radiotherapy, Hiser Medical Group, Qingdao 266033, China)

Abstract Objective: To observe the effects of Compound Liujunzi Decoction treatment of acute radioactive lung injury. **Methods:** The patients ($n = 60$) were randomly divided into treatment group and control group (each $n = 30$). The treatment group was treated with Compound Liujunzi Decoction and orally taken hormone. Patients in the control group were treated with only orally-taking hormone. Chest X-ray films or chest CT were taken before treatment, at 4th week and 8th week after treatment. The Karnofsky scoring, Watters scoring and symptom of traditional Chinese medicine scoring, grading of radiation therapy oncology group (RTOG) standard were observed and evaluated at each point when patients having the chest X-ray or chest CT. According to the clinical symptoms and imaging changes, curative effects were measured. **Results:** Compared with the control group, the karnofsky scoring, watters scoring and symptoms of traditional Chinese medicine scoring improved obviously ($P < 0.05$), and the treatment group show better relieving trend than that of the control group. **Conclusion:** Compound Liujunzi Decoction may effectively control the acute radioactive lung injury, relieve symptoms and improve the quality of life of patients.

Key Words Compound Liujunzi Decoction; Acute radioactive lung injury; Clinical research

中图分类号:R273 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.09.037

放射性肺损伤是胸部恶性肿瘤放射治疗中较常见的并发症。西医对急性放射性肺损伤治疗的主要药物是肾上腺皮质激素^[1-2]。如何有效地治疗急性放射性肺损伤,避免发展为慢性肺间质纤维化是我们临床研究中面临的首要问题。本研究应用复方六君子汤治疗急性放射性肺损伤取得了较好的疗效。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 60 例 2012 年 4 月至 2015 年 4 月在我院行放射治疗后出现急性放射性肺损伤的胸部恶性肿瘤患者,其中肺癌 37 例、食管癌 14 例、乳腺癌 9 例。所有病例均经过组织细胞学或病理学确诊。2 组患者性别、年龄、疾病种类等方面,均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 60 例发生急性放射性肺损伤的胸部恶性肿瘤患者临床资料的比较

项目	治疗组	对照组	χ^2	P
性别(男/女)	30(21/9)	30(20/10)	0.380	0.218
年龄	61.32 ± 7.21	60.55 ± 8.13	0.693	0.571
肺癌	19	18		
食管癌	7	7	0.322	0.836
乳腺癌	4	5		

1.2 诊断标准 放射性肺炎诊断标准根据卫生部发布的国家职业卫生标准“急性放射性肺炎诊断标准”(GBZ110-2002):肺部受照剂量 ≥ 8 Gy;有咳嗽、胸闷、胸痛、呼吸困难和低热等临床症状;体征轻者可无明显异常,重者呼吸音降低,可闻及干、湿性啰音;胸部 X 线片发现受照射肺部出现网状、边缘不整

基金项目:青岛市 2012 年度医药科研指导计划(编号:2012-WSZD064)
通信作者:臧建华(1975.06—),男,博士,主治医师,副主任,研究方向:中西医结合肿瘤治疗,E-mail:zjhh2004@sina.com

齐的模糊状阴影,或 CT 检查发现与放射野一致的边缘不整齐的毛玻璃样改变和斑片状高密度影,病变与正常肺组织的解剖结构不符。

1.3 纳入与排除标准 1)纳入标准:已行胸部恶性肿瘤放射治疗;符合急性放射性肺炎诊断标准;身体功能状态评分 > 60 分;预期生存时间 > 6 个月;20 岁 ≤ 年龄 ≤ 70 岁。2)排除标准:有严重心、肺、肝、肾功能损害;同步化疗患者;不能配合服药患者。

1.4 治疗方法 所有胸部恶性肿瘤患者经胸部 X 线片或胸部 CT 检查证实发生急性放射性肺损伤。治疗组予以复方六君子汤煎服,水煎 400 mL,早晚分服,日 1 剂,同时口服甲泼尼龙片(美卓乐,辉瑞公司生

产)0.4 mg/(kg · d),1 次/d,连续服用 4 周,然后 0.2 mg/(kg · d),连续服用 4 周。对照组仅予口服甲泼尼龙片(美卓乐,辉瑞公司生产)0.4 mg/(kg · d),1 次/d,连续服用 4 周,然后 0.2 mg/(kg · d),连续服用 4 周,在治疗过程中给予吸氧、祛痰等对症处理。

1.5 观察和评价指标 分别于治疗前,治疗开始后 4 周、8 周拍摄胸部 X 线片或者胸部 CT。观察患者症状、体征变化,评价身体功能状态评分(卡氏评分)、呼吸困难状况评分(Watters 评分)、中医症状(如咳嗽、气短、乏力)评分^[3]和北美放射肿瘤协作组(RTOG)急性放射损伤分级,并评价各时间点胸部 X 线片或胸部 CT。见表 2。

表 2 中医症状评分

症状	0 分	1 分	2 分	3 分
咳嗽	无	微咳:咳声轻微,2 ~ 3 声即止。	颇剧:咳声较剧,4 ~ 7 声即止。	剧咳:咳声重剧,发即十余声或频繁发作。
气短	无	微短:气息浅而稍短,增快至 2 ~ 5 次/min。语气略短,细察方得。	气短:气息短促,增快至 6 ~ 9 次/min。语音短怯,稍察即得。	短促:气息浅而短促,增快 10 次/min 以上。语音短促,一察可知。
乏力	无	乏力:体力不足,较易疲劳,勉强胜任劳务。	无力:体力明显减退,极易疲劳,不能胜任劳务。	软瘫:四肢萎软,无力活动,甚至状若风瘫,卧床不起。

表 3 60 例急性放射性肺损伤患者治疗前后卡氏评分变化情况的比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗组	对照组	F	P
治疗前	66.52 ± 5.62	65.76 ± 5.48	0.543	0.676
治疗后 4 周	72.00 ± 4.48	67.46 ± 5.40	0.116	0.024 *
治疗后 8 周	76.68 ± 6.25	70.63 ± 6.31	0.927	0.015 *

注: * P < 0.05。

2 结果

2.1 60 例发生急性放射性肺损伤的胸部恶性肿瘤患者治疗前后卡氏评分、Watters 评分和中医症状评分变化情况 见表 3 ~ 表 5。

2.2 60 例急性放射性肺损伤患者治疗后的缓解情况 见表 6。

表 6 急性放射性肺损伤缓解情况的比较[n(%)]

组别	治疗组		对照组	
	治疗后 4 周	治疗后 8 周	治疗后 4 周	治疗后 8 周
治愈	5	7	3	3
好转	21	21	13	17
无变化	4	2	14	10
缓解率	26(86.7)	29(93.3)	16(53.3)	20(66.7)

注:治疗后 4 周,治疗组和对照组患者急性放射性肺损伤缓解率分别为 86.7 % 和 53.3 % (P < 0.05);治疗后 8 周,治疗组和对照组急性放射性肺损伤缓解率分别为 93.3 % 和 66.7 % (P < 0.05)。

3 讨论

放射性肺损伤是胸部恶性肿瘤放射治疗后较常见的并发症。肺急性放射性反应多发生在肺组织受照射 25 ~ 40 GY,21 ~ 28 d 后,出现毛细血管内皮细胞肿胀、肺实质和间质充血、炎性反应细胞浸润、蛋白性物质渗出而呈现出的一种急性渗出性炎性反应改变^[4]。急性放射性肺损伤的诊断主要依据临床症状和体征以及影像学变化。症状和体征与一般肺炎相似,如发热、乏力、咳嗽或伴少量白色黏痰,严重者出现胸痛、呼吸困难以及胸膜摩擦音、听诊湿啰

表 4 60 例急性放射性肺损伤患者治疗前后 Watters 评分变化情况的比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗组	对照组	F	P
治疗前	12.32 ± 2.83	12.28 ± 2.48	0.130	0.432
治疗后 4 周	8.35 ± 2.52	10.05 ± 2.62	0.079	0.035 *
治疗后 8 周	6.20 ± 2.85	8.93 ± 2.22	0.086	0.020 *

注: * P < 0.05。

表 5 60 例急性放射性肺损伤患者治疗前后中医症状评分变化情况的比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗组	对照组	F	P
治疗前	6.85 ± 0.51	6.78 ± 0.47	0.002	0.354
治疗后 4 周	4.37 ± 0.42	6.23 ± 0.54	0.002	0.008 **
治疗后 8 周	2.34 ± 0.63	4.58 ± 0.62	0.000	0.000 **

注:治疗组患者治疗后各时间点评分比较 ** P < 0.01。

1.6 统计学方法 采用 SPASS 15.0 统计软件进行数据处理。计量资料结果用($\bar{x} \pm s$)表示,用 t 检验,计数资料用率表示,用 χ^2 检验。以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

音等。胸部 X 线片或 CT 显示与放射野一致的弥漫性片状密度增高影,这也是急性放射性肺损伤的特征性表现。肺的后期放射性损伤主要为肺间质纤维化,变现为逐渐增多的条索状影,通常发生于照射后 3 个月左右,放射性肺间质纤维化进展比较缓慢,临床症状逐渐加重,导致生活质量下降,甚至生存时间缩短^[5-8]。

放射性肺损伤目前治疗方面有很多难点。西医常用的治疗方法是肾上腺皮质激素和对症治疗,但激素对放射性肺间质纤维化无效^[9]。诸多文献报道显示中医药治疗放射性肺损伤的研究是目前这个领域中的热点之一^[10-17]。中医学认为放射线容易导致热毒内生,损伤肺络,热邪易伤阴,灼津为痰,痰阻气机,血行不畅,滞而成瘀,痰瘀闭阻肺络,肺失宣发肃肃,气逆于上,气血津液失和,故临床表现出咳嗽、乏力、气短和发热等症状。放射线所导致的热毒损伤肺脏络脉,内灼肺津,日久致使肺热叶焦,失于濡润,终至痿废不用,在肺癌形成的漫长过程中原本已经存在气虚、痰瘀互结等病机,在放射线导致的热毒的作用下,痰瘀愈发加重,肺宣肃失司,久病入络,肺叶痿废不用,最后导致肺纤维化的形成。外因是放射线照射,热毒内生,内因是正气不足、痰瘀内阻。标本兼顾,因此,清热解毒、益气活血化痰为治疗方法^[18-20]。

在本次研究中,我们采用清热解毒、益气活血化痰的中药复方汤剂联合激素治疗急性放射性肺损伤。研究其疗效,总结如下:方剂为复方六君子汤,配方为:陈皮 12 g、半夏 15 g、党参 20 g、白术 18 g、茯苓 10 g、甘草 6 g、地龙 15 g、丹参 35 g、蒲公英 35 g、川芎 35 g、枇杷叶 15 g、连翘 30 g,随证加减,水煎 400 mL,分 2 次,200 mL/次,早晚分服,日 1 剂,4 周为 1 个疗程。

复方六君子汤为六君子汤基础之上加用清热解毒、活血化瘀药物而成。方中蒲公英味甘,性寒,可清热解毒,消肿散结;连翘清热解毒,散结消肿,广泛用于各种发热性疾病。蒲公英、连翘 2 药合用,清解放射线导致的热毒,热清则津复。地龙通经活络、活血化痰;丹参活血祛瘀,通经止痛,清热凉血;川芎辛温香燥,走而不守,既能行散气机,又入血分活血;地龙、川芎、丹参 3 药合用,活血化瘀通络,瘀血即去,痰浊得化,津液易复。人参能“治肺虚,能益肺气”,健脾益气以补中土;白术、茯苓补气健脾、燥湿化痰;半夏降逆止呕、燥湿化痰;陈皮理气健脾、燥湿化痰的作用;甘草和胃安中,调和诸药;人参、白术、茯苓、

甘草、半夏、陈皮合为经典方剂六君子汤,有健脾益气、化痰止咳之功效。《黄帝内经》曰:“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精,上归于肺,通调水道,下输膀胱,水精四布,五经并行”。脾失健运,气不化水,则湿聚成痰,上贮于肺,乙未年太阴湿土司天,金运不足,六君子汤补气而生金,化湿祛痰,固本培元。枇杷叶味苦,性寒;归肺、心、胃经,可清肺祛痰止咳,和胃降逆,止咳,对肺热痰嗽有良好疗效。六君子汤和枇杷叶等药物合用,益气化痰,痰浊得化,水道通调,则津液运行恢复正常,得以重新正常分布,恢复津液的濡润作用,使得日渐焦枯的肺叶恢复正常的宣发肃降,气血津液归于平和。以上诸药合用,共同达到清热解毒、益气活血化痰之效,能够减轻放射线所导致热毒的损伤,有效地治疗急性放射性肺损伤,避免发展为慢性肺间质纤维化。

综上所述,本研究结果显示服用复方六君子汤联合激素治疗急性放射性肺损伤效果优于单用激素组。在缓解急性放射性肺损伤的临床症状,提高患者生活质量,避免发展为慢性放射性肺损伤方面有较好的疗效。因此,复方六君子汤可以作为治疗急性放射性肺损伤的有效方法。如何进行有针对性的预防和治疗,更好地发挥中医药的独特优势将是今后研究的重点。

参考文献

- [1]郑红,金治宁.放射性肺损伤的研究进展[J].第二军医大学学报,2002,23(11):1264-1266.
- [2]殷蔚伯.肿瘤放射治疗学[M].北京:中国协和医科大学出版社,2008:1349-1352.
- [3]徐迪华.中医量化诊断[M].南京:江苏科学技术出版社,1997:6.
- [4]冯勤付.放射与化疗结合治疗胸部肿瘤的肺组织损伤[J].中华放射肿瘤学杂志,2003,12(4):242-245.
- [5]李绍东,徐凯,程广军,等.放射性肺损伤的 CT 诊断[J].徐州医学院学报,2003,23(3):235-237.
- [6]郭本成.肺癌患者急性放射性肺损伤发生的相关因素分析[J].中国医药指南,2013,11(26):33-34.
- [7]许晓峰,李硕,熊伟坚,等.高分辨率 CT 在乳腺癌放疗后放射性肺炎早期诊断中的应用[J].影像诊断与介入放射学,2013,22(4):255-257.
- [8]张好,赵晨星,周文彪,等.胸中段食管癌三维适形放射治疗致急性放射性肺炎相关因素分析[J].中华临床医师杂志:电子版,2013,7(14):6706-6707.
- [9]Delanian S, Lefaix JL. Current management for late normal tissue injury: radiation-induced fibrosis and necrosis[J]. Semin Radiat Oncol, 2007,17(2):99-107.
- [10]徐巍.肺癌放射性肺损伤中医治疗体会[J].中华中医药杂志.2014,29(4):1140-1142.

太过攻伐,因为小儿脏腑娇嫩,皮肤薄弱,形体相对柔弱,对外力的耐受性差。小儿推拿的操作常以推法、揉法次数为多。我们在推拿中特别强调揉腹,在揉腹中,强调“轻快柔和、平稳着实”,医者用力轻巧,在患儿腹部进行轻柔同时又着实的操作,使患儿舒适地得到治疗。捏脊是儿科常用的推拿手法,两手沿着背部脊柱的两旁即足太阳膀胱位置,用捏法把皮捏起来,边提捏,边向前推进,由尾骶部捏到枕项部。因背部正中为督脉,督脉总管人体一身之阳气,称为阳脉之海,捏脊通过刺激督脉有调节阳经气血的作用;督脉的两侧为足太阳膀胱经循行的部位,五脏六腑在膀胱经上皆有其对应穴位,相应俞穴是五脏六腑和体表之间的通道,刺激背部俞穴,可影响内脏,继而调节相应脏腑的功能。通过捏脊起到调整阴阳,通理经络,促进气血运行,改善脏腑功能等作用。穴位贴敷选取神阙、脾俞穴,因神阙穴为任脉上的重要穴位,与五脏六腑有密切关联;脾俞穴为脾之背俞穴,为脾脏之气输注于背部的俞穴,可治疗与脾脏相关联的疾病。在穴位敷贴中选择用黄酒进行调和中药,一是使药物固定成药饼,二则可以溶解中药,既可以有一定的穿透性,有引药归经,通经活络之功效^[10],同时相对白酒来说黄酒性温和,又避免了对皮肤的刺激,是较为理想的药引子。

本研究结果表明推拿敷贴治疗小儿脾失健运型厌食,操作简便,疗效确切,并且治疗时间相对较短,显著地改善了患儿的食欲,增加了食量,治疗过程患儿无痛苦,安全无不良事件发生,家长接受度高,增加患儿临床治疗的依从性,减轻了家属由于长期治疗带来的经济压力,具有长远的卫生经济和社会效

益。我们整个疗程为2周,与文献^[11-12]比较疗程明显缩短,考虑与我们每次治疗时间较长,治疗时注重特定穴位,穴位刺激有效,疗效突出,故显著缩短治疗周期。研究中患儿微量元素治疗前后无明显变化,初步分析应与治疗周期相对较短,两周时间虽然患儿食欲、食量均有所改善,但对微量元素的影响还尚未完全体现出来。

参考文献

- [1] 汪受传, 虞坚尔. 中医儿科学[M]. 3版. 北京: 中国中医药出版社, 2015: 134-136.
- [2] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 1275.
- [3] 中华中医药学会. 中医儿科常见病诊疗指南[S]. 北京: 中国中医药出版社, 2012.
- [4] 马融, 胡思源, 王俊宏, 等. 小儿厌食中药新药临床试验设计与评价技术指南[J]. 药物评价研究, 2015, 38(3): 244-250.
- [5] 郑筱蓓. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 151-155.
- [6] 肖达民, 孙升云. 专科专病名医临证经验丛书[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 383-384.
- [7] 李小嘉. 试论王静安内外合法法在儿科临床的应用[J]. 中国中西医结合儿科学, 2009, 1(2): 148.
- [8] 程爵棠, 程功文. 穴位贴敷治百病[M]. 北京: 人民军医出版社, 2009: 1-5.
- [9] 董德蓉. 小儿推拿的特点[J]. 成都中医药学报, 1987, 10(3): 59.
- [10] 毛娜, 郭凯, 陈艳霞, 等. 加味葛根芩连汤贴敷治疗小儿湿热泻的疗效观察[J]. 中国中西医结合儿科学, 2015, 7(4): 376-377.
- [11] 王元元, 刘晓鹰. “扶中”推拿法治疗小儿厌食临床观察[J]. 中国针灸, 2014, 34(1): 67-70.
- [12] 李晓霞, 尚清. 中医小儿推拿法治疗小儿厌食症的临床研究[J]. 中医临床研究, 2014, 23(6): 20-21.

(2016-06-08 收稿 责任编辑: 王明)

(上接第1788页)

- [11] 李霞, 王公道, 王慧. 益气活血中药治疗放射性肺损伤的疗效分析[J]. 中医临床研究, 2016, 8(3): 96-97.
- [12] 陈波, 杨晓洪, 刘涛, 等. 近十年中医药防治放射性肺损伤的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(12): 3022-3024.
- [13] 段昕波, 刘伟. 痰热清对急性放射性肺炎的干预作用及对 IL-1 影响的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(3): 245-247.
- [14] 宋爱英, 曹明, 王丽芹, 等. 养阴滋肺汤联合激素治疗放射性肺纤维化 31 例观察[J]. 实用中医药杂志, 2011, 27(6): 382-383.
- [15] 张巧丽, 吴桐, 黄金昶. 中医辨证论治放射性肺炎 26 例[J]. 中医药导报, 2013, 19(2): 118-119.
- [16] 王海涛, 郭长升, 唐家宏, 等. 中药复方对放射性肺损伤小鼠的辐射防护作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20(7): 750-

753.

- [17] 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): 2065-2068.
- [18] 张霆. 从毒瘀论治放射性肺炎[J]. 中医杂志, 2006, 47(5): 384-385.
- [19] 刘斌, 王炳胜, 刘秀芳, 等. 益气活血方对大鼠放射性肺损伤组织 MMP-2/TIMP-2 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(23): 185-189.
- [20] 罗向晖, 戴云, 豆亚伟, 等. 复方苦参注射液对放疗肺损伤的临床疗效及安全性观察[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(16): 3096-3099.

(2015-06-27 收稿 责任编辑: 王明)