

# 滋阴活血颗粒联合糖皮质激素、抗生素治疗 放射性肺炎的临床观察

刘立华 陈绍水 宁方玲

**摘要 目的** 观察滋阴活血颗粒联合糖皮质激素、抗生素治疗放射性肺炎患者的临床疗效。**方法** 将放射性肺炎患者 70 例按照随机数字表法分为治疗组和对照组, 每组 35 例。两组均给予激素和抗生素治疗, 治疗组加用滋阴活血颗粒, 每日 1 剂, 连续用药 4 周。观察治疗前后两组患者 Watters 临床-影像-生理 (clinical radiographic physiologic, CRP) 评分、卡氏评分和美国肿瘤放射治疗协作组 (Radiation Therapy Oncology Group, RTOG) 急性放射性损伤分级, 比较两组抗生素及激素应用时间。**结果** 所有患者均完成了观察, 无脱落和死亡病例。治疗前两组 Watters-CRP 评分、卡氏评分及 RTOG 分级比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 与本组治疗前比较, 两组治疗后 RTOG 分级明显改善 ( $P < 0.05$ ); 与对照组比较, 治疗后治疗组 Watters-CRP 评分降低, 卡氏评分升高, 抗生素和激素使用时间减少 ( $P < 0.05$ ), 治疗后 RTOG 分级治疗组虽优于对照组, 但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论** 滋阴活血颗粒联合激素、抗生素治疗放射性肺炎, 在改善 Watters-CRP 评分、缩短抗生素和激素用药时间、提高患者身体机能状态方面, 优于单纯应用激素和抗生素治疗。

**关键词** 滋阴活血颗粒; 放射性肺炎; Watters 临床-影像-生理评分; 卡氏评分; RTOG 分级

Treating Radiation Pneumonitis by Ziyin Huoxue Granule Combined Glucocorticoids and Antibiotics: a Clinical Observation LIU Li-hua, CHEN Shao-shui, and NING Fang-ling *Department of Oncology, Affiliated Hospital of Binzhou Medical College, Shandong (256603)*

**ABSTRACT Objective** To observe the clinical effect of Ziyin Huoxue Granule (ZHG) combined glucocorticoids and antibiotics in treatment of radiation pneumonitis. **Methods** Totally 70 radiation pneumonitis patients were assigned to the treatment group and the control group according to random digit table, 35 in each group. All patients received glucocorticoids and antibiotics. Patients in the treatment group additionally took ZHG, one dose per day for 4 successive weeks. Watters clinical-radiologic-physiologic (CRP) score, Karnofsky Performance Status Scale (KPS), and acute radiation injury classification [set by Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)] were observed in the two groups before and after treatment. The application time for antibiotics and glucocorticoids was compared between the two groups. **Results** All patients completed this trial, and nobody dropped out or died. There was no statistical difference in Watters-CRP scores, KPS, or RTOG between the two groups before treatment ( $P > 0.05$ ). Compared with before treatment in the same group, RTOG classification was obviously improved in the two groups ( $P < 0.05$ ). Compared with the control group, Watters-CRP scores decreased, KPS increased, the application time for antibiotics and glucocorticoids was reduced ( $P < 0.05$ ). The efficacy of RTOG classification was better in the treatment group than in the control group, but with no statistical difference between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** ZHG combined glucocorticoids and antibiotics was superior in treating radiation pneumonitis to using glucocorticoids or antibiotics alone in elevating Watters-CRP scores, shortening the application time for glucocorticoids and antibiotics, and improving patients' physical conditions.

**KEYWORDS** Ziyin Huoxue Granule; radiation pneumonitis; Watters clinical-radiologic-physiologic score; Karnofsky Performance Status Scale; Radiation Therapy Oncology Group classification

作者单位: 山东滨州医学院附属医院肿瘤科 (山东 256603)

通讯作者: 刘立华, Tel: 13854308868, E-mail: byfyllh@126.com

DOI: 10.7661/CJIM.2015.10.1192

放射性肺炎是胸部肿瘤放射治疗的常见并发症,发生率大约为 30% ~ 50%<sup>[1]</sup>。放射性肺炎不仅可导致肿瘤局部控制率降低、放射治疗不能按治疗方案实施,也可严重影响患者生活质量,甚至可致死亡<sup>[2]</sup>。现代医学主要采用激素、抗生素对症治疗,尚无其他理想的治疗方法<sup>[3]</sup>。有研究表明,养阴清肺中药有一定的抗辐射作用,治疗放射性肺炎有一定疗效<sup>[4]</sup>。滋阴活血颗粒是本科长期治疗放射性肺炎的经验方药,由益气养阴和活血化瘀药组成,前期初步临床观察治疗放射性肺炎有一定疗效。为证实本方治疗放射性肺炎的作用,本研究采用随机对照方法从 Watters 临床 - 影像 - 生理 (clinical radiographic physiologic, CRP) 评分<sup>[5]</sup>、卡氏评分 (Karnofsky Performance Status Scale, KPS, 身体机能状态评分)<sup>[6]</sup> 和美国肿瘤放射治疗协作组 (Radiation Therapy Oncology Group, RTOG) 急性放射性损伤分级标准<sup>[7]</sup> 等方面进行临床观察。

### 资料与方法

**1 诊断标准** 放射性肺炎的诊断标准参考中华人民共和国国家职业卫生标准中的急性放射性肺炎诊断标准 (GBZ110 - 2002)<sup>[7]</sup>, 具备以下 3 条可以诊断: (1) 肺部受照剂量为 60Gy 以上 (含 60Gy); (2) 有发热、咳嗽、胸闷、胸痛、呼吸困难等临床症状; (3) X 线检查发现受照射肺部出现网状、边缘不整齐的模糊状阴影, 或 CT 扫描出现毛玻璃样改变和斑片状高密度影。

**2 纳入标准** (1) 经组织病理学检查确诊为肺癌、食管癌、乳腺癌的胸部肿瘤, 符合放射性肺炎诊断的患者; (2) 按照 RTOG 分级标准<sup>[7]</sup>, 分级 1 ~ 4 级 (RTOG 分级标准见表 1); (3) 放射治疗开始后 1 ~ 3 个月内发病, 病程 < 1 个月; (4) 卡氏评分<sup>[6]</sup> > 60 分 (评分标准见表 2), 预计生存期 > 6 个月; (5) 年龄 31 ~ 75 岁; (6) 同意参加试验, 并签署知情同意书。

**3 排除标准** (1) 有结核病史; (2) 合并高血压病、糖尿病、真菌感染; (3) 孕妇及哺乳期女性; (4) 抗生素过敏; (5) 放射性肺炎已发生明显肺纤维化改变; (6) 并发严重的肺部感染; (7) 有明显心肺、肝肾功能损害; (8) 同时应用化疗药物。

表 2 卡氏评分 (百分法) 标准

分值	评分标准
100	身体正常, 无任何不适
90	能进行正常活动, 有轻微不适
80	勉强可进行正常活动, 有一些不适
70	生活可自理, 但不能维持正常生活或工作
60	有时需人扶助, 但大多数时间可自理
50	常需人照料
40	生活不能自理, 需特别照顾
30	生活严重不能自理
20	病重, 需住院积极支持治疗
10	病危, 临近死亡
0	死亡

**4 一般资料** 自 2010 年 6 月—2014 年 6 月在山东滨州医学院附属医院肿瘤科入选 70 例放射性肺炎患者, 采用完全随机分组设计的方法, 用 SAS 6. 12 Proc PLAN 程序生成随机分配数字分为治疗组和对照组, 各 35 例。患者放疗应用 6MV-X 线照射, 总剂量 60 ~ 66Gy / 6 ~ 6. 5 周。两组患者在年龄、性别、肿瘤类别、疾病轻重、放射治疗后发病时间、临床用药等基线资料方面比较 (表 3), 差异无统计学意义 ( $P > 0. 05$ )。本研究经山东滨州医学院附属医院伦理委员会批准。

表 3 两组患者一般资料比较

项目	治疗组 (35 例)	对照组 (35 例)	P 值
性别 (例, 男/女)	19/16	20/15	0. 56
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	55. 16 $\pm$ 11. 78	54. 97 $\pm$ 12. 05	0. 41
肺癌 (例)	25	24	0. 48
乳腺癌 (例)	5	5	0. 35
食管癌 (例)	5	6	0. 42
病程 (月, $\bar{x} \pm s$ )	23. 62 $\pm$ 5. 34	25. 05 $\pm$ 4. 93	0. 31
卡氏评分 (分, $\bar{x} \pm s$ )	75. 21 $\pm$ 8. 53	74. 46 $\pm$ 9. 17	0. 39
放疗后发病时间 (周, $\bar{x} \pm s$ )	7. 52 $\pm$ 2. 46	7. 39 $\pm$ 2. 73	0. 47

**5 治疗方法** 两组均常规采用抗生素治疗及糖皮质激素治疗。抗生素常规用头孢哌酮舒巴坦钠粉针剂 (1 g/支, 辉瑞制药有限公司) 3 g 加生理盐水 250 mL 静脉滴注, 每日 2 次, 7 日为 1 个疗程; 激素治疗选用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 (40 mg/支, 天津药业焦作有限公司) 40 ~ 80 mg 加生理盐水 100 mL 静脉滴注, 每日 1 次, 7 日为 1 个疗程。每个疗程后均进行胸部 X 线或 CT 检查, 病变吸收 50% 以上停用抗生素,

表 1 RTOG 分级标准

器官组织	0	1 级	2 级	3 级	4 级
肺	无变化	轻度干咳或劳累时呼吸困难	持续咳嗽需麻醉性止咳药/稍活动即呼吸困难, 但休息时无呼吸困难	重度咳嗽, 对麻醉性止咳药无效, 或休息时呼吸困难, 临床或影像有急性放射性肺炎的证据, 间断吸氧或有可能需要类固醇治疗	严重呼吸功能不全/持续吸氧或辅助通气治疗

仅用激素;胸部 X 线或 CT 病变吸收 75% 以上,逐渐撤激素。激素按缓、快、缓方式撤药(即先撤 1/3 量,2 日后再撤掉剩余量的 1/2,3~5 日后撤掉所有激素)。必要时给予支气管扩张剂、吸氧等对症治疗。治疗组在对照组治疗基础上加用滋阴活血颗粒(组成:地黄 20 g 麦冬 10 g 玄参 20 g 浙贝母 20 g 白芍 10 g 牡丹皮 10 g 甘草 9 g),由广东一方制药有限公司制作成单味中药颗粒,每日 1 剂,7 日为 1 个疗程,连用 4 个疗程。

6 观察指标及评价方法 两组患者每周进行 X 线或 CT 检查。治疗前后对患者进行 Watters-CRP 评分、RTOG 分级(表 1)以及卡氏评分(表 2)。Watters-CRP 评分的界定是根据患者以下 7 个方面评定 CRP 总分<sup>[5]</sup>: Watters-CRP 评分根据本课题的实际情况作以修改,将病情定量化,总分为 100 分。其中临床评分(C):症状及体征记分,如呼吸困难程度、咳嗽、咳痰、胸痛、呼吸频率,应仔细询问致使患者气短、胸闷的运动类型及运动量。临床总评分最高分 50 分。影像评分(R):给患者 CT 检查,观察肺实质浸润范围和程度、蜂窝肺表现及有无肺动脉高压的影像学表现,最高分 20 分。分 5 级。生理评分(P):用肺功能仪测定肺总量、弥散量等指标。在患者平静、未吸氧状态下从桡动脉采取动脉血,用血气分析仪测得动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>)。最高分 30 分。同时记录两组患者抗生素与激素应用时间,进行比较。

7 统计学方法 采用 SPSS 15.0 软件进行统计分析,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 *t* 检验;计数资料采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1 脱落情况 两组患者治疗观察 4 周,所有患者均完成了试验,无脱落病例,无死亡病例。

2 两组治疗前后 Watters-CRP 评分及卡氏评分比较(表 4) 治疗前两组 Watters-CRP 评分及卡氏评分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后与

表 4 治疗前后 Watters-CRP 评分及卡氏评分比较 (分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	Watters-CRP 评分	卡氏评分
对照	35	治疗前	13.55 ± 2.11	68.10 ± 10.24
		治疗后	12.24 ± 2.20	68.46 ± 10.33
治疗	35	治疗前	13.68 ± 2.03	67.88 ± 10.23
		治疗后	10.16 ± 1.98*	71.31 ± 10.21*

注:与对照组比较, \* $P < 0.05$

对照组比较,治疗组 Watters-CRP 评分明显降低,卡氏评分明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

3 两组治疗前后 RTOG 分级比较(表 5) 治疗前两组急性放射性肺损伤 RTOG 分级比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组 RTOG 分级均较治疗前有改善( $P < 0.05$ ),治疗组虽优于对照组,但组间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 5 两组治疗前后 RTOG 分级比较 (例)

组别	例数	时间	RTOG 分级				
			0 级	1 级	2 级	3 级	4 级
治疗	35	治疗前	0	3	15	17	0
		治疗后	6	9	18	2	0
对照	35	治疗前	0	3	14	18	0
		治疗后	5	8	18	4	0

4 两组抗生素与激素应用时间比较(表 6) 与对照组比较,治疗组抗生素和激素使用的时间均明显降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 6 两组抗生素与激素应用时间比较 (天,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	抗生素应用时间	激素应用时间
治疗	35	14.38 ± 4.03*	11.38 ± 3.25*
对照	35	17.42 ± 5.61	14.63 ± 4.57

注:与对照组比较, \* $P < 0.05$

## 讨 论

肺是放射治疗中的敏感器官,放射剂量越高,肿瘤的局部控制率越高,但放射性肺炎的发生率也越高,成为胸部肿瘤放射治疗的主要限制性因素。目前放射性肺炎的发病机制尚未十分明确,有研究认为放射性肺损伤涉及多种病理环节,如致炎因子白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ )、 $\gamma$ -干扰素(interferon  $\gamma$ , IFN $\gamma$ )、促纤维细胞增殖分化的转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、血小板源生长因子(Platelet-derived growth factor, PDGF)和细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)等的调控等<sup>[8,9]</sup>。林星石等<sup>[10]</sup>用大鼠进行实验发现,大鼠放射性肺炎的病理特征表现为肺间质不同程度的毛细血管、淋巴管通透性增加,血栓形成,炎症细胞浸润,II型上皮细胞增生,透明膜形成,成纤维细胞增生,胶原增生甚至纤维化形成。如此复杂的病理改变和发生机制,可能是现代西医采用抗生素、激素对症治疗难以获得理想效果的原因所在。

中药治疗放射性肺炎,以往多采用养阴清肺中药,药用麦冬、沙参等为主。笔者长期临床观察的基础上,认为热毒伤阴、血脉瘀滞是其主要病机,应采用滋阴活血法组成滋阴活血颗粒进行治疗。方中地黄、玄参、麦冬滋阴养肺,对抗放射线火热毒邪<sup>[11,12]</sup>的伤阴之弊;地黄、牡丹皮凉血活血,改善放疗所致的血脉瘀滞;白芍酸寒敛阴,兼可活血,既可助地黄、玄参、麦冬滋阴清热,又可助地黄、牡丹皮凉血活血化瘀。有研究发现,白芍总苷可促进特异性和非特异性 T 调节细胞的诱导,具有免疫调节作用,且降低自由基产生,从而减轻放射线对肺血管的损伤<sup>[13]</sup>;浙贝母清化痰热散结、止咳;甘草调和药性,现代研究发现其有激素样作用<sup>[14]</sup>。诸药相合,共奏滋阴养肺、凉血活血之效。全方配伍,既符合中医辨证用药,又有现代药理研究依据,较单纯养阴清肺更切合放射性肺炎的病机和微观病理改变。

本研究显示,滋阴活血颗粒结合抗生素与激素治疗放射性肺炎,在改善 watters-CRP 评分,提高患者身体机能状态,优于单纯应用激素和抗生素治疗,且缩短了根据 X 线或 CT 显示肺部损伤指导的抗生素和激素的应用时间。说明本方联合西医常规治疗放射性肺炎有一定的优势。

在治疗前后 RTOG 分级方面,治疗组虽较对照组有改善 RTOG 分级的趋势,但无统计学差异。其原因可能有两个方面:(1)样本量较小;(2)根据 X 线或 CT 检查显示的肺部损伤情况调整抗生素和激素的应用,治疗组的抗生素和激素应用时间少于对照组,影响了治疗后 RTOG 分级评价结果。

本研究样本数量小,且为单中心随机对照研究,滋阴活血颗粒联合抗生素、激素治疗放射性肺炎的有效性以及与其他中医治疗方药相比的优势等方面仍需大样本的多中心、随机双盲对照研究进行科学评价,以为临床转化应用提供更为可靠的证据。

#### 参 考 文 献

[1] 姬广辉,钱彦方,张晨阳. 放射性肺炎临床防治进展[J]. 中医临床研究, 2014, 6(12): 5-8.

[2] Jenkins P, Watts J. An improved model for predicting radiation pneumonitis incorporating clinical and dosimetric variables[J]. *Int J Radiat Oncol Biol*

*Phys*, 2011, 80(4): 1023-1029.

- [3] 芦柏震,毛伟敏,王春雷,等. 放射性肺炎的中医药防治研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2013, 31(3): 533-535.
- [4] 徐娅. 养阴清肺祛瘀法联合激素、抗生素治疗放射性肺炎 28 例[J]. *中国中西医结合杂志*, 2010, 30(4): 442-443.
- [5] Watters LC, King TE, Schwarz MI, et al. A clinical, radiographic and physiologic scoring system for the longitudinal assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1986, 133(1): 97-103.
- [6] Friendlander AH, Ettinger RL. Karnofsky performance status scale[J]. *Spec Care Dentist*, 2009, 29(4): 147-148.
- [7] 中华人民共和国卫生部. 急性放射性肺炎诊断标准[M]. 北京: 中国标准出版社, 2002: 2-3.
- [8] Zhang XJ, Sun JG, Sun J, et al. Prediction of radiation pneumonitis in lung cancer patients: a systematic review[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012, 138(12): 2103-2116.
- [9] Mahmood J, Jelveh S, Calveley V. Mitigation of lung injury after accidental exposure to radiation[J]. *Radiat Res*, 2011, 17(6): 770-780.
- [10] 林星石,刘亚莉,张笑明,等. 复方樟柳碱治疗大鼠急性放射性间质性肺炎的病理形态学研究[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 1997, 14(2): 7-9, 76.
- [11] Dou YQ, Yang MH, Wei ZM, et al. The study of early application with Dixiong Decoction for non-small cell lung cancer to decrease the incidence and severity of radiation pneumonitis: a prospective, randomized clinical trial[J]. *Chin J Integr Med*, 2010, 16(5): 411-416.
- [12] 田同德,杨峰,唐静雯,等. 清热活血散结复方对放射性肺炎及肺纤维化血清细胞因子 IL-6, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta_1$  水平的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(5): 127-130.
- [13] 张利. 白芍的药理作用及现代研究进展[J]. *中医临床研究*, 2014, 6(29): 25-26.
- [14] 张利. 甘草的药理作用及现代研究进展[J]. *中医临床研究*, 2014, 6(10): 147-148.

(收稿:2015-03-27 修回:2015-07-28)