

· 临床研究 ·

DOI: 10.11656/j.issn.1673-9043.2014.01.05

痰热清对放射性肺损伤的干预作用 及对 TGF- β 1 影响的临床研究

段昕波¹, 刘伟², 徐鑫¹

(1.河北省人民医院, 石家庄 050000; 2.河北中医学院, 石家庄 050017)

摘要: [目的] 观察痰热清对放射性肺损伤的干预作用及对转化生长因子 β 1 (TGF- β 1) 表达水平的影响。 [方法] 将 70 例放疗肺癌患者按随机数字表法随机分为对照组和治疗组。对照组完成常规放疗; 治疗组于放疗同时应用痰热清注射液 20 mL 加入 5% 葡萄糖注射液 250 mL 中静脉滴注, 每日 1 次, 直至放疗结束。两组放疗治疗前、后测定血浆 TGF- β 1, 比较两组放射性肺损伤发生情况。 [结果] 放疗治疗后两组血浆 TGF- β 1 含量比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组急性放射性肺炎总发生率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且未出现明显药物不良反应。 [结论] 痰热清能抑制放疗治疗后血浆 TGF- β 1 的过度表达, 可有效降低放射性肺损伤的发生率, 值得在肺癌等胸部肿瘤放疗治疗中推广应用。

关键词: 放射性肺损伤; 痰热清; 转化生长因子 β 1

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

文章编号: 1673-9043(2014)01-0013-03

放射性肺损伤又称为放射性肺病, 是指胸部接受放射治疗后, 肺组织受到损伤而引起的非感染性炎症反应, 是胸部肿瘤放射治疗中最常见、最重要的并发症, 直接影响放射治疗计划的评定和患者的生存质量。在放射性肺损伤的发病机制中, 转化生长因子 β 1 (TGF- β 1) 起着关键性作用^[1-3]。因此, 如何抑制 TGF- β 1 的表达成为防治放射性肺损伤研究中的热点之一。本科自 2010 年 8 月—2012 年 3 月, 采用痰热清注射液防治放射性肺损伤取得一定的临床疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 病理学证实的需要进行放射治疗并签订知情同意书的肺癌患者 70 例。按患者入院顺序编号后采用随机数字表法将患者分成痰热清加放射治疗组 (治疗组) 及单纯放疗组 (对照组)。治疗组 35 例, 1 例因肿瘤多发转移终止治疗, 1 例随诊期间因肿瘤进展死亡, 失访 1 例, 其中 32 例完成试验纳入统计; 32 例中, 男 23 例, 女 9 例, 平均年龄为 (60.20 \pm 9.70) 岁。对照组 35 例, 2 例随诊期间因肿瘤进展死亡, 失访 2 例, 其中 31 例完成试验纳入统计; 31 例中, 男 24 例, 女 7 例, 平均年龄为 (62.20 \pm

11.50) 岁。入组患者功能状态评分标准 (KPS 评分) 60 分以上, 不伴严重心、肺疾病。本试验经过本院学术委员会批准。两组患者一般资料无统计学差异 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 研究方法 所有病例均采用 6MV-X 线, 常规分割剂量每次 200 cGy, 每周 5 次, 肺的照射体积均满足 V20 < 30%, 肿瘤累积剂量 60~66 Gy。两组患者放射治疗方案、总剂量及分次剂量比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。对照组完成常规放疗; 治疗组于放疗同时应用痰热清注射液 (上海凯宝药业有限公司, 批准文号: 国药准字 Z20030054), 20 mL 痰热清注射液加入 5% 葡萄糖注射液 250 mL 中静脉滴注, 每日 1 次, 直至放疗结束。两组病例对症治疗、支持治疗条件相同。

2 疗效观察

2.1 评价指标

2.1.1 放射性肺损伤情况评价 急性放射性肺损伤根据北美放射肿瘤协作组 (RTOG) 分级标准^[4]分 0~5 级 (第 5 级为死亡), 临床症状 \geq 2 级者为观察指标。放射性肺损伤的诊断以临床症状和影像学检查为依据, 常见症状: 如咳嗽、活动后胸闷气短, 如伴有感染, 可出现发热; 影像学改变: 在放射野或周围弥散模糊的片状影、不透明的毛玻璃样改变或实

作者简介: 段昕波 (1978-), 男, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事恶性肿瘤放化疗工作。

变者,病变范围沿放射野行走或超出放射野。

2.1.2 血浆 TGF-β1 检测 于放疗开始前及结束时抽取空腹静脉血 3 mL,凝固后立即离心(3 000 r/min, 10 min),用于检测血浆中 TGF-β1 水平。采用酶联免疫吸附法(ELISA 法),应用美国 Adlitteram Diagnostic Laboratories 公司生产的试剂盒进行测定,严格按照试剂盒说明书进行测定,定标结果及质量控制均在要求范围内。

2.2 统计学方法 数据采用 SPSS 18.0 统计软件处理。计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较用两独立样本 *t* 检验,计数资料用率描述,组间率的比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 急性放射性肺炎情况评价 见表 1。对照组急性放射性肺炎总发生率高于治疗组,与治疗组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 急性放射性肺炎发生情况 例(%)

组别	例数	1~2 级	3~4 级	总发生率(%)
对照组	31	9(29.03)	4(12.90)	41.93*
治疗组	32	4(12.50)	1(3.13)	15.63

注:与治疗组比较,* $P<0.05$ 。

3.2 血浆 TGF-β1 检测 放射治疗后对照组血浆 TGF-β1 明显升高,与治疗组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 放射治疗前后血浆 TGF-β1 含量变化比较 ng/L

组别	例数	放射治疗前	放射治疗后
对照组	31	4.45±2.01	11.60±5.61*
治疗组	32	4.48±1.98	5.65±2.35

注:与治疗组比较,* $P<0.05$ 。

3.3 药物不良反应监测 治疗组无 1 例出现皮疹、过敏、静脉炎等不良反应。

4 讨论

恶性肿瘤放射治疗,是一种放射线作用于肿瘤细胞核内染色体 DNA,直接、间接杀伤或诱发细胞凋亡导致细胞死亡的方法。放疗过程中,由于不同肿瘤组织放射敏感性的差异,正常组织也会受到不同程度的损伤,甚至危及患者生命^[5]。放射性肺损伤是临床上胸部肿瘤放疗后的一种常见并发症,一般表现为早期的急性放射性肺炎,通常发生在照射后 1~3 个月;后期可表现为肺组织纤维化,多发生在照射后 6 个月,是胸部肿瘤放疗剂量的主要限制因素之一^[6]。其发展具有不可逆转性,所以预防更重于治疗。目前在治疗上,以糖皮质激素及非类固醇类抗

炎药为主,但不良反应大,难以耐受,尚无其他有效措施阻断纤维化的发生、发展,如何解决这一难题成为学术界研究的热点之一^[7]。中医药治疗放射性肺损伤具有带瘤生存、毒副作用小、作用稳定,疗效确切的优点,在延长生存、改善生活质量方面有很大优势^[8]。

痰热清注射液由熊胆粉、山羊角、金银花、黄芩、连翘等组成。方中黄芩具有对肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 诱导的血管内皮损伤的保护作用^[9],黄芩清热燥湿、泻火解毒,对恶性肿瘤细胞有抑制作用,并对苯并芘、黄曲霉素诱发的细胞突变有显著抑制作用。熊胆清热解暑、祛风止痉、清肝利胆。山羊角有解热、镇痛、止痉、化痰、免疫调节等功能。金银花、连翘清热解毒,疏风散热,对癌细胞有抑制作用,还有增强吞噬细胞的吞噬能力。金银花有较广的抗炎、抗病原微生物、解热及免疫调节等作用,及显著的抗病毒作用。连翘具有清除自由基作用^[10]。以上 5 味中药相辅相成,全方具备了养阴清肺、活血化瘀、清热解毒、消肿散结、化痰、止咳、平喘、抑菌消炎、免疫调节、降压、抗惊厥和镇静、镇痛之功效。同时中药还可以提高机体的免疫力,促进机体物质代谢,增强机体抗病能力,可使疗效增加且病程明显缩短^[11]。

多项研究证明,痰热清能够通过抑制放射性肺损伤过程中的多种因子达到抗炎和抗纤维化作用,从而最终抑制其发生和发展。可以保护胸部放疗患者的正常组织,提高胸部放射剂量,从而提高了肿瘤的局部控制率,有益于患者放疗后肺功能的保护及损伤后的恢复。研究发现应用痰热清注射液能降低放射治疗中患者 TGF-β1 水平,从而抑制炎症和肺纤维化发生。此外,多项研究表明,痰热清还具有预防化学性静脉炎、治疗肿瘤热^[12-14]、恶性肿瘤合并肺感染^[15-16]、恶性肿瘤合并真菌感染^[17]、恶性肿瘤伴胸腔积液、头颈部放疗口腔黏膜反应、化疗辅助等多方面作用。

本研究结果表明,放射治疗后两组血浆 TGF-β1 含量比较差异有统计学意义;两组急性放射性肺损伤总发生率比较差异有统计学意义,且未出现明显药物不良反应。上述结果说明痰热清能抑制放射治疗后血浆 TGF-β1 的过度表达,可有效降低放射性肺损伤的发生率。

目前对肺损伤提供保护的药物不多,痰热清注射液是一种高效、低毒、安全的抗菌消炎类中药注

射液,其应用为放射性肺损伤的防治提供了新的思路及前景,随着研究的不断深入,痰热清将会发挥中成药物的优势,进一步扩展其在临床上的应用。

参考文献:

[1] Madani I, De Ruyck K, Goeminne H, et al. Predicting risk of radiation-induced lung injury[J]. J Thorac Oncol, 2007, 9(2): 864-874.
[2] Gazdhar A, Fachinger P, van-Leer C, et al. Genetransfer of hepatocyte growth factor by electroporation reduces bleomycin-induced lung fibrosis [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2007, 292(2):529-536.
[3] 郑爱青, 韩晨光, 朱新英, 等. IL-1 α 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.
[4] 殷蔚伯, 谷铎之. 肿瘤放射治疗学[M]. 第3版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2002: 1108.
[5] 郑文科, 商洪才. 中医药在防治肿瘤中的特色和优势[J]. 天津中医药大学学报, 2010, 29(3): 166-168.
[6] 王珏, 李永强, 张卫平, 等. 加味麻杏石甘汤防治放射性肺损伤的临床研究[J]. 天津中医药, 2011, 28(5): 377-378.
[7] 张霆, 李彦, 贾英杰, 等. 解毒疏络法预防放射性肺损伤的实验研究[J]. 天津中医药大学学报, 2006, 25(4): 219-221.
[8] 麦时任, 阮佩英, 刘毅波, 等. 中医药治疗肿瘤概述及体

会[J]. 天津中医药, 2006, 23(3): 252-254.
[9] 黄玲, 朱锦锦, 邝枣园, 等. 黄芩苷对 TNF- α 诱导血管内皮细胞的损伤影响[J]. 中药药理与临床, 2008, 24(2): 13-16.
[10] 曲欢欢, 李白雪, 燕菲, 等. 用清除自由基 DPPH 法评价连翘不同部位抗氧化作用[J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(1): 78-80.
[11] 李忠英, 刘凤麒. 痰热清与抗生素联用治疗肺炎 35 例疗效观察[J]. 天津中医药大学学报, 2007, 26(1): 16.
[12] 赵美琴. 痰热清注射液治疗癌性发热 60 例[J]. 河南中医, 2009, 29(3): 304.
[13] 王志刚, 王洋, 黄虎, 等. 痰热清注射液联合化疗治疗难治性肿瘤热疗效观察[J]. 中国中医急症, 2010, 19(2): 208-209.
[14] 李鹰飞. 痰热清注射液治疗晚期肺癌癌性发热临床观察[J]. 医学信息, 2011, 24(3): 1096.
[15] 李瑜英. 痰热清注射液治疗恶性肿瘤合并肺部感染疗效观察[J]. 医学信息, 2011, 24(8): 4008-4009.
[16] 李继红. 痰热清联合抗生素治疗肿瘤患者肺部感染的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2011, 29(9): 144-145.
[17] 王建中, 张和峰, 吴春迎, 等. 痰热清注射液佐治晚期肺癌合并肺白色念珠菌感染临床观察[J]. 中国中医急症, 2011, 20(11): 1846-1847.

(收稿日期: 2013-10-20)

Effect of Tanreqing on radiation-induced lung injury and expression of TGF- β 1

DUAN Xin-bo¹, LIU Wei², XU Xin¹

(1. Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang 050000, China; 2. Hebei College of TCM, Shijiazhuang 050017, China)

Abstract: [Objective] To observe the effect of intervention with Tanreqing on radiation-induced lung injury and the level of expression of the TGF- β 1. [Methods] Seventy cases of radiotherapy in patients with lung cancer were randomly divided into the control group and the treatment group. Routine conventional radiotherapy was given in the control group, while in the treatment group except for radiotherapy the patients were also treated with Tanreqing injection, 20 mL adding into 250 mL of the intravenous infusion of 5% glucose injection, once a day with 15~30 d as a course. We compared the incidence of radiation-induced lung injury between two groups by determination of plasma TGF- β 1 before and after treatment. [Results] Difference of plasma TGF- β 1 content between two groups after treatment was statistically significant ($P < 0.001$); Difference of total incidence of acute radiation pneumonitis and severity of radiation pneumonitis between two groups were also statistically significant ($P < 0.05$) without significant adverse drug reactions. [Conclusion] Tanreqing can inhibit plasma TGF- β 1 over-expression after radiation therapy and can effectively reduce the incidence of radiation-induced lung injury. It is worthy of popularization and application in the treatment of lung cancer and other chest radiation oncology.

Key words: radiation-induced lung injury; Tanreqing; TGF- β 1