

· 中医药 · 中西医结合 ·

# 活血化瘀法对肺癌放疗后肺纤维化的抑制作用

吴琮<sup>1</sup>, 马海洋<sup>2</sup>, 王志武<sup>1</sup>, 刘春秋<sup>1</sup>, 李国欢<sup>1</sup>, 杨俊泉<sup>1</sup>

1. 唐山市人民医院放疗科, 河北 唐山 063000; 2. 唐山市人民医院骨科, 河北 唐山 063000

**摘要:** **目的** 探讨活血化瘀法对肺癌放疗后放射性肺纤维化早期预防作用。**方法** 选择 2013 年 1 月至 2015 年 12 月符合诊断标准的接受放疗的肺癌患者 200 例, 随机分为观察组 100 例和对照组 100 例, 观察组放疗后联合口服活血化瘀中药(血府逐瘀汤)治疗 6 个月, 对照组单纯放疗。治疗后 6 个月, 应用高分辨率 CT 观察放射性肺纤维化的发生情况, 同时观察患者生命质量和血细胞相关指标。**结果** 治疗 6 个月后, 观察组肺纤维化明显低于对照组( $\chi^2 = 29.52, P < 0.01$ )。观察组有 64.0% 的患者病情得到了缓解, 而对照组中有 48.0% 的患者病情得到缓解, 观察组疗效明显优于对照组( $P < 0.05$ )。生活质量评价: 观察组的情绪方面评分明显优于对照组( $t = 4.711, P < 0.01$ ); 在症状方面, 观察组的恶心呕吐、乏力、失眠、呼吸困难、便秘、纳差、腹泻等评分均低于对照组( $P < 0.05, P < 0.01$ ), 观察组的总体生活质量显著高于对照组( $t = 10.79, P < 0.01$ )。观察组白细胞计数, 血红蛋白含量和血小板值明显高于对照组( $P$  均  $< 0.05$ )。**结论** 活血化瘀法对预防肺癌放疗引起的肺纤维化损伤有很好的预防作用, 同时提高患者生命质量, 减轻了放疗不良反应, 有较好的临床疗效。

**关键词:** 活血化瘀法; 血府逐瘀汤; 肺癌; 放疗; 肺纤维化; 生命质量; 疗效; 不良反应。

**中图分类号:** R 818.74 R 256.15 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)09-1261-03

肺癌晚期治疗方式主要为放疗<sup>[1]</sup>, 放疗主要的副反应之一就是肺成纤维细胞增生, 渗出性炎症细胞因子刺激成纤维细胞, 导致大量胶原沉积, 肺泡塌陷及肺纤维化, 多发生于放疗后 6 个月, 发生后很难治愈, 严重影响患者生活质量, 甚至影响生存期<sup>[2]</sup>。目前的治疗手段很难治愈, 因此, 早期预防是重要干预措施。放射性肺纤维化属于中医“肺痿”的范畴, 一方面射线热毒之邪灼伤肺叶, 燔灼津液, 津伤气耗, 内则娇脏失其润养, 咳吐浊唾涎沫, 咽干声嘶; 外则五官九窍失其濡养, 可见口干鼻燥, 口腔黏膜破溃, 两目干涩, 甚至皮毛干枯, 放疗过程中所致热盛或热结耗伤气阴, 最终导致气阴两虚, 气虚无力推动血液运行, 气滞则血瘀, 另一方面射线可直接损伤肺络, 肺络受损, 则气血运行不畅, 气阴两虚又加重肺络的损伤, 最终形成血瘀, 因此活血化瘀是治疗、预防放射性肺纤维化的重要方法<sup>[3]</sup>。本文选择诊断为肺癌接受放疗的患者 200 例, 其中 100 例实施放疗后给予活血化瘀法治疗, 100 例只实施放疗, 探讨活血化瘀法适时应用于放疗后, 对预防及减轻肺纤维化的影响。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2013 年 1 月至 2015 年 12 月间

收治入院的肺癌患者 200 例纳入本研究, 采用随机数字法分为观察组和对照组。观察组实施放疗后进行活血化瘀治疗, 对照组只实施放疗。观察组 100 例, 男 45 例, 女 55 例, 年龄 42 ~ 65 ( $52.5 \pm 5.6$ ) 岁。对照组 100 例, 男女各 50 例; 年龄 45 ~ 63 ( $53.1 \pm 4.9$ ) 岁。两组患者 TNM 分期均为 III a 期 20 例, III b 期 30 例, IV 期 50 例, 两组临床资料差异无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ ), 具有可比性。本次研究经我院医学伦理委员会批准进行。

1.2 纳入标准 病例纳入标准: 临床组织病理学或细胞学诊断的不可手术或拒绝手术, 接受胸部放射治疗的肺癌患者, 预期生存期  $> 8$  个月, Karnofsky 行为状态评分(KPS 评分)  $> 60$  分。

1.3 排除标准 既往有胸部放射治疗史; 既往和近期行胸部手术者; KPS 评分  $< 60$  分; 或有其他严重疾病, 如 6 个月内发生过心肌梗塞、脑血管意外者; 依从性差, 不能配合治疗者; 严重的肝肾损害, 影响药物代谢者。

1.4 诊断标准 中医诊断参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[4]</sup>; 西医诊断参照《中国长江恶性肿瘤诊治规范》<sup>[5]</sup>; 肺纤维化诊断标准采用 2011 年 3 月美国胸科协会/欧洲呼吸协会提出的特发性肺纤维化(IPF) 诊断标准<sup>[6]</sup>

1.5 治疗方法 对照组行单独放疗。放疗方法: 患者平卧, 双手抱头, 热缩体膜固定, 做体表定位标记点。西门子螺旋 CT 下平静呼吸后平扫加增强, 扫描

层厚 5 mm,传输至医科达 TPS 工作站。一般设 1~2 个肿瘤靶区(GTV),GTV 为 CT 确定的原发病灶和淋巴结。临床靶区(CTV)为 GTV 外放 5~10 mm 和受累淋巴引流区,计划靶区(PTV)为 CTV 外放 5 mm,采用 3~6 个共面固定野。经剂量体积直方图(DVH)评价,95% 以上的等剂量线包绕靶区,V20 < 30%。放疗剂量至 50 Gy 后再行定位,重新确定和勾划靶区,制订治疗计划,缩野照射完成治疗至 60 Gy 左右。观察组放疗计划及方法同对照组,并在放疗结束后应用活血化瘀汤药至 6 个月左右,方药采用血府逐瘀汤,具体组方如下:红花 9 g、桃仁 10 g、当归 9 g、川芎 5 g、牛膝 9 g、赤芍 6 g、枳壳 6 g、桔梗 5 g、柴胡 3 g、甘草 6 g,冷水浸泡草药 30 分后,水煎 2 次,共取汁 300 ml,分早晚 2 次温服,1 剂/d,放疗结束后服用。观察时间为放疗后 6 个月,进行肺部 CT 检测随访一次。

**1.6 观察指标** 经 CT 检查筛查肺纤维化,同时观察患者生命质量和不同治疗方案对血细胞相关指标(白细胞数目、血红蛋白量、血小板数目等)的影响。患者生命质量的评价依据癌症患者生命质量测定核心量表(EORTC QLQ C30),得分高表示功能或健康水平好。肺部高分辨率 CT 检查肺纤维化分为 4 级:(1)无纤维化 0 分。(2)轻度纤维化 1 分,病变范围 < 20%,累及胸膜及胸膜下肺实质,肺泡结构发生紊乱。(3)中度纤维化为 2 分,病变范围占全肺 20%~50%,肺纤维化从胸膜开始延伸,但仍属局部。(4)重度纤维化为 3 分,病变范围 > 50%,弥散性肺纤维化,融合损伤并伴有广泛肺实质结构紊乱。

**1.7 疗效评定** 肺癌疗效评价标准:治疗后 6 个月评价疗效。分完全缓解(CR);部分缓解(PR);稳定(SD);进展(PD)。CR 加 PR 为有效<sup>[7]</sup>。

**1.8 统计学分析** 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析,计数资料以例(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$  检验,等级资料的比较采用秩和检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$  表示,组间均数间的两两比较用方差分析,同组治疗前后配对资料用  $t$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 肺纤维化比较** CT 结果如表 1 所示,观察组肺纤维化明显低于对照组( $Z = 4.211, P < 0.01$ )。提示活血化瘀法有效改善了放疗导致的放射性肺损伤及纤维化。

**2.2 疗效比较** 经血府逐瘀汤治疗 6 个月后,观察组有 64.0% 的患者病情得到了缓解,而对照组中有

48.0% 的患者病情得到缓解。观察组疗效明显优于对照组( $P < 0.05$ )。具体结果如表 2 所示。

**2.3 生活质量比较** 观察组的情绪方面评分明显优于对照组( $t = 4.711, P < 0.01$ );在症状方面,观察组的恶心呕吐、乏力、失眠、呼吸困难、便秘、纳差、腹泻等评分均低于对照组( $P < 0.05, P < 0.01$ )。观察组的总体生活质量显著高于对照组( $t = 10.79, P < 0.01$ )。

**2.4 两组血液常规指标比较** 观察组白细胞计数,血红蛋白含量和血小板值明显高于对照组( $P$  均 < 0.05)。见表 4。

表 1 两组肺纤维化程度比较 ( $n = 100$ , 例)

| 组别  | 无纤维化 | 轻度纤维化 | 重度纤维化 | 弥散性纤维化 | Z 值   | P 值    |
|-----|------|-------|-------|--------|-------|--------|
| 对照组 | 8    | 15    | 45    | 32     | 4.211 | 0.0000 |
| 观察组 | 15   | 45    | 20    | 20     |       |        |

表 2 两组疗效比较 ( $n = 100$ , 例)

| 组别         | CR | PR | SD | PD | 有效率(%) |
|------------|----|----|----|----|--------|
| 对照组        | 8  | 40 | 25 | 27 | 48.0   |
| 观察组        | 18 | 46 | 20 | 16 | 64.0   |
| $\chi^2$ 值 |    |    |    |    | 5.195  |
| P 值        |    |    |    |    | 0.0227 |

表 3 两组生命质量量表 ( $n = 100, \bar{x} \pm s$ )

| 量表     | 观察组                      | 对照组         | t 值   | P 值    |
|--------|--------------------------|-------------|-------|--------|
| 功能量表   |                          |             |       |        |
| 角色功能   | 56.7 ± 9.5               | 58.7 ± 11.5 | 1.34  | 0.1815 |
| 情绪功能   | 76.7 ± 15.5 <sup>Δ</sup> | 66.7 ± 14.5 | 4.71  | 0.0000 |
| 认知功能   | 88.7 ± 13.5              | 86.7 ± 14.5 | 1.01  | 0.3140 |
| 躯体功能   | 68.7 ± 9.8               | 69.7 ± 10.2 | 0.70  | 0.4804 |
| 社会功能   | 60.7 ± 12.3              | 59.7 ± 11.5 | 0.59  | 0.5533 |
| 症状量表   |                          |             |       |        |
| 恶心呕吐   | 26.8 ± 7.5 <sup>Δ</sup>  | 36.9 ± 11.5 | 23.96 | 0.0000 |
| 乏力     | 36.7 ± 15.5 <sup>Δ</sup> | 59.7 ± 13.5 | 11.19 | 0.0000 |
| 疼痛     | 28.7 ± 11.4              | 29.8 ± 9.5  | 0.74  | 0.4594 |
| 单项测试   |                          |             |       |        |
| 失眠     | 32.7 ± 12.1 <sup>Δ</sup> | 36.7 ± 13.8 | 0.22  | 0.0309 |
| 呼吸困难   | 27.7 ± 13.5 <sup>Δ</sup> | 33.7 ± 14.2 | 3.06  | 0.0025 |
| 便秘     | 26.7 ± 12.5 <sup>Δ</sup> | 36.7 ± 10.5 | 5.51  | 0.0000 |
| 纳差     | 24.7 ± 10.6 <sup>Δ</sup> | 33.7 ± 13.5 | 6.99  | 0.0000 |
| 腹泻     | 32.7 ± 9.5 <sup>Δ</sup>  | 36.9 ± 7.5  | 3.47  | 0.0006 |
| 经济困难   | 66.7 ± 12.1              | 67.8 ± 10.5 | 0.69  | 0.4931 |
| 整体生命质量 | 66.9 ± 10.5 <sup>Δ</sup> | 51.7 ± 9.4  | 10.79 | 0.0000 |

注:与对照组相比,<sup>Δ</sup> $P < 0.05$ 。

表 4 两组血液常规指标比较 ( $n = 100, \bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 白细胞( $\times 10^9/L$ )   | 血红蛋白(g/L)                 | 血小板( $\times 10^9/L$ )    |
|-----|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 对照组 |                          |                           |                           |
| 治疗前 | 5.35 ± 0.39              | 125.7 ± 19.8              | 183.7 ± 20.8              |
| 治疗后 | 3.06 ± 0.35              | 103.7 ± 17.8              | 109.5 ± 18.8              |
| 观察组 |                          |                           |                           |
| 治疗前 | 5.36 ± 0.37              | 126.1 ± 19.2              | 185.7 ± 18.9              |
| 治疗后 | 3.56 ± 0.57 <sup>Δ</sup> | 113.9 ± 16.9 <sup>Δ</sup> | 129.5 ± 20.8 <sup>Δ</sup> |

注:与对照组治疗后比较,<sup>Δ</sup> $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

肺对放疗射线敏感性较高,耐受性差。同时肺损伤也和所接受的照射剂量和照射面积有关,40 Gy 照射超过 120 cm<sup>2</sup>以及 30 Gy 照射 210 cm<sup>2</sup> 时即可引起永久性肺损伤<sup>[8]</sup>,并且多发生于放疗后 4 个月内,本研究观察治疗结束后 6 个月的情况,足以涵盖肺损伤所发生的时间。同时放疗剂量为 50 ~ 60 Gy,在对照组大概有 92% 的患者有不同程度的肺纤维化发生,观察组有 85% 的患者有不同程度的肺纤维化。在使用血府逐瘀汤法治疗后,其中轻度纤维化的比例上升,重度纤维化的比例下降。由此可见,利用中药血府逐瘀汤对肺纤维化起了明显的缓解。在疗效比较上,观察组疗效有效率为 64.0%;对照组患者有效率为 48.0%。两组疗效比较有统计学差异,结果表明活血化瘀法配合化疗与单纯化疗相比,可以显著提高临床疗效;在生活质量评定方面,患者的情绪、恶性呕吐、失眠、便秘、纳差等均得到了改善,患者的整体生命质量观察组明显高于对照组。

放射性后肺纤维化及肺炎是恶性肺癌患者经局部放射治疗后损伤正常肺组织的一种非特异性炎性反应。中医认为病因为热毒之邪与瘀血凝结,灼伤肺络和耗伤肺阴<sup>[9]</sup>。认为清热解毒及活血化瘀为主的治疗主要是抗炎治疗,而有研究提示炎症确实在放射性肺损伤及纤维化中起重要的作用,比如细胞因子 IL-6, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  等,作为分子水平的生物效应调节因子,在介导放射性肺炎和肺纤维化方面起了重要的作用<sup>[8-9]</sup>。而活血化瘀法可以解热毒血瘀,负向调控炎症有关的 NF- $\kappa$ B 通路,下调多种炎性因子表达,不仅可以促进血液循环,有助于炎症的清除,在组织损伤的修复方面也有重要功能<sup>[10-11]</sup>。另外活血化瘀法对肿瘤也有抑制作用,中医认为气血失调和气滞血瘀可发展为癥瘕积聚,形成肿瘤,也有研究显示化瘀丸可以抑制肺癌小鼠肿瘤的生长<sup>[12-13]</sup>。并能减轻肿瘤化疗药物环磷酰胺对小鼠产生的副作用,另外血府逐瘀汤也能减轻患者恶心呕吐、腹泻、骨髓抑制等副作用<sup>[14-16]</sup>。提示活血化瘀治疗不仅抑制肿瘤还对肿瘤起到了辅助治疗并减轻毒副作用的效果。而我们所用的活血化瘀药治疗是否抑制常见的细胞因子的产生及抑制肿瘤细胞生长,未在本文中研究,结合前人的研究我们推测活血化瘀治疗可能会降低细胞因子的表达水平,改善局部的炎症反应,改善恶性肿瘤的高凝状态,抑制肿瘤复发<sup>[17-18]</sup>。其具体的生物

学机制可能与阻断炎性因子的表达,通过调节放射性炎性损伤和修复抑制肺纤维化,改善放疗对机体的免疫抑制等方面有关,这一推测还有待今后进一步深入研究。

### 参考文献

- [1] 李康,李秋华. 中药联合化疗改善晚期非小细胞肺癌患者生活质量临床观察[J]. 辽宁中医杂志,2016,43(3):523-526.
- [2] 高建,刘干,李俊. 肺成纤维细胞在肺纤维化进程中的作用[J]. 中国药理学通报,2010,26(9):1125-1128.
- [3] 刘燕玲,李志更,郭朋. 以活血化瘀法为核心治疗肝纤维化的思路[J]. 中医杂志,2009,50(1):76-78,81.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002.
- [5] 中国抗癌协会. 新编常见恶性肿瘤诊治规范[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,1999.
- [6] 美国胸科学会,欧洲呼吸学会,日本呼吸学会,等. 特发性肺纤维化诊治循证指南(摘译本)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2011,34(7):486-494.
- [7] 周洁. 固本益肺汤联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌 43 例[J]. 中医杂志,2011,52(17):1508-1509.
- [8] Hill RP, Zaidi A, Mahmood J, et al. Investigations into the role of inflammation in normal tissue response to irradiation[J]. Radiother Oncol,2011,101(1):73-79.
- [9] 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.
- [10] 傅睿. 活血化瘀中药的药理作用研究进展[J]. 医药前沿,2016,6(7):319.
- [11] 庞立健,吕晓东,刘创,等. 基于络病理论中医药防治肺纤维化证治研究[J]. 中华中医药杂志,2016,31(10):4135-4137.
- [12] 于明薇,杨国旺,王笑民. 化瘀丸对小鼠 Lewis 肺癌生长及血栓形成相关因子的干预作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(17):163-166.
- [13] 周燕萍,杨航,关江峰,等. 清热解毒类与活血化瘀类中药对肺癌 A549 细胞增殖抑制的机制研究[J]. 光明中医,2013,28(10):2033-2036.
- [14] 刘春秋,李国欢,王志武,等. 血府逐瘀汤加减预防放射性肺纤维化的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志,2016,25(21):2349-2350,2351.
- [15] 沈迪,李崇慧. 活血化瘀法在肺癌放疗毒副反应中的应用[J]. 中医临床杂志,2014,26(3):309-311.
- [16] 周春友. 活血化瘀法结合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌的临床疗效分析[J]. 中国农村卫生,2015(10):16.
- [17] 李麒,陈泽涛. 活血化瘀法改善原发性支气管肺癌高凝状态临床观察[J]. 辽宁中医药大学学报,2013,15(8):182-185.
- [18] 田菲,张军平,刑秀玲,等. 活血化瘀法对肺癌合并肺感染患者免疫功能的影响[J]. 中国中医药科技,2011,28(1):8-9.

收稿日期:2017-02-17 编辑:王国品