

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- α , TGF- β_1 水平的影响

田同德, 杨峰*, 唐静雯, 牛虹, 高启龙, 裴俊文
(郑州大学附属肿瘤医院, 郑州 450000)

[摘要] **目的:**观察清热活血散结复方预防放射性肺炎及肺纤维化的临床疗效和对血清细胞因子白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1) 的影响。**方法:**采用前瞻性随机对照设计, 将符合入选标准的患者随机分为治疗组和对照组, 每组各 62 例。对照组单纯行放疗, 治疗组在进行放疗的同时口服清热活血散结中药。观察放疗前后、治疗后 6 个月两组患者的一般情况、临床症状、胸部 CT、肺损伤 (RTOG 标准), 并采用身体机能状态量表 (karnofsky performance status scale, KPS) 进行评估, 比较放射性肺炎发生率及放疗前后两组患者血清细胞因子 IL-6, TNF- α , TGF- β_1 水平。**结果:**两组均无脱落及剔除病例, 基线资料无明显差异。与对照组比较, 放疗后中药治疗组能够明显提高患者的 KPS 评分, 治疗组肺损伤等级评价的改善情况明显优于对照组 ($P < 0.05$), 治疗组放射性肺炎及肺纤维化发生率低于对照组 (38.71% vs 72.58%, $P < 0.05$); 两组放疗前血清 IL-6, TNF- α , TGF- β_1 水平比较无统计学差异; 放疗结束、放疗后 6 月, 治疗组血清 IL-6, TNF- α , TGF- β_1 水平均明显低于对照组 ($P < 0.01$), 血清 IL-6, TNF- α , TGF- β_1 水平均在放疗结束时达到高峰。**结论:**清热活血散结复方安全有效, 能够降低放射性肺炎及肺纤维化的发生率, 并可减轻患者症状, 改善患者生存质量; 其作用机制可能与降低放射性肺炎及肺纤维化患者的血清 IL-6, TGF- β_1 水平有关。

[关键词] 清热活血散结复方; 放射性肺炎; 肺纤维化; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子- α ; 转化生长因子- β_1
[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903 (2014) 05-0127-04
[doi] 10.11653/syfy2014050127

Effect of Qingre Huoxue Sanjie Chinese Medicine Compound on Serum Cytokines IL-6, TNF- α , TGF- β_1 Level of Radiation Pneumonitis and Pulmonary Fibrosis Patients

TIAN Tong-de, YANG Feng*, TANG Jing-wen, NIU Hong, GAO Qi-long, PEI Jun-wen
(Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe of clinical efficacy of Qingre Huoxue Sanjie Chinese medicine compound against radiation pneumonitis, pulmonary fibrosis and its effect on serum cytokines interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) level. **Method:** Using propective randomized controlled design, patients eligible were randomly divided into a treatment group and a control group, each of 62 cases. The controlled group was only treated with radiotherapy, the treatment group was treated radiotherapy plus oral Chinese medicine. Before and after treatment, the patients's general condition, clinical manifestations, chest CT, lung injury (RTOG criteria) were evaluated as indicators for clinical efficacy observation, and using karnofsky performance status scale (KPS) for performance evaluation, serum cytokines IL-6, TNF- α , TGF- β_1 levels were tested respectively. **Result:** The two groups were no loss and excluding cases, no significant differences in baseline data ($P > 0.05$); after treatment, compared with the control group, the

[收稿日期] 20130403 (022)
[基金项目] 河南省基础与前沿项目 (092300410022); 河南省医学科技攻关项目 (102102310320)
[第一作者] 田同德, 博士, 副主任医师, 从事中西医结合肿瘤基础与临床工作, Tel: 0371-65587092, E-mail: tian_tong_de@163.com
[通讯作者] * 杨峰, 硕士, 主任医师, 从事肿瘤临床研究工作, E-mail: yangguangdao2007@126.com

treatment group was able to significantly improve patients karnofsky ratings, RTOG rating evaluation of improvement in the treatment of lung injury is significantly better than the control group ($P < 0.05$), the treatment group of radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis prevalence was lower than controlled group (38.71% vs 72.58%, $P < 0.05$); two groups of serum IL-6, TNF- α , TGF- β_1 level had no significant difference before treatment; at the end of radiotherapy and six months after radiotherapy, the serum IL-6, TNF- α , TGF- β_1 were both significantly lower than before treatment respectively ($P < 0.01$), and the serum IL-6, TNF- α , TGF- β_1 level all reached the peak at the end of radiotherapy. **Conclusion:** Qingre Huoxue Sanje Chinese medicine compound was safe and effective, which can lower prevalence of radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis, and can alleviate the symptoms of patients, improve the quality of life, its mechanism maybe related with reducing serum IL-6, TNF- α , TGF- β_1 levels of radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis patients.

[**Key words**] Qingre Huoxue Sanje Chinese compound; radiation pneumonitis; pulmonary fibrosis; interleukin-6; tumor necrosis factor- α ; transforming growth factor- β_1

放射性肺炎及肺纤维化是恶性胸部肿瘤经局部放射治疗后损伤正常肺组织的一种非特异性炎症反应,严重影响患者生存质量,甚至危及患者生命。目前现代医学多采用大剂量激素治疗,但远期疗效不甚理想及其相关的副作用限制了临床应用。与西医相比,中医药因其疗效确切且副作用少,在放射性肺炎及肺纤维化的防治方面有着独特的优势。放疗导致放射性肺损伤的机制尚未被完全认识,近年来研究表明,以炎症因子【白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)】为主的生物介质对于造成肺损伤的始动和维持发挥着重要的作用,而伴随炎症损伤的修复机制则在肺纤维化的形成过程中发挥着关键的作用。基于这种病理生理机制,结合中医病因病机认识,放射性肺炎及肺纤维化为热毒之邪与瘀血互结,耗伤肺阴,灼伤肺络。本科自拟清热活血散结复方对放射性肺炎及肺纤维化进行了多年临床实践,获得了较好的临床疗效。由于目前针对放射性肺炎及肺纤维化尚无公认有效的防治药物,为进一步验证其预防放射性肺炎及肺纤维化的效果,探索其作用机制和环节,本研究采用前瞻性随机空白对照试验设计,观察治疗前后患者的炎症因子 (IL-6, TNF- α , TGF- β_1) 水平。

1 临床资料

- 1.1 病例来源 所纳入病例为 2009 年 1 月至 2012 年 6 月入住河南省肿瘤医院中西医结合内科确定需要进行放射治疗的胸部中晚期恶性肿瘤患者。
- 1.2 诊断标准 根据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)。
- 1.3 纳入标准 ①临床病理明确诊断为肺癌、食管癌、胸腺瘤,并确定进行胸部放疗的患者;②身体机

能状态量表 (karnofsky performance status scale, KPS) 评分在 60 分以上;③预料生存期 > 6 个月;④同意参加试验并且签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①放疗期间同时应用化疗药物者;②禁食者;③正在服用其他中药制剂或参加其他试验者;④同一部位放射治疗史及放疗禁忌症。

1.5 剔除标准 ①不符合纳入标准而误纳入者;②患者依从性差,自行停药或加药者。

1.6 脱落标准 ①患者在试验中因各种原因不愿意继续参加试验者;②发生严重并发症,不宜继续参加本试验者。

2 方法

2.1 样本含量 根据文献及既往研究结果,治疗组放射性肺炎发生率 $\pi_1 = 26\%$, 对照组放射性肺炎发生率 $\pi_2 = 57\%$, 设第一类错误概率 $\alpha = 0.05$, 第二类错误概率 $\beta = 0.10$, 假设 20% 的脱落病例, 最终总样本量取 124 例, 1:1 的比例分配, 每组各 62 例。

2.2 分组方法 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表, 将符合入选标准的病例按就诊顺序编号分配到治疗组 and 对照组。

2.3 治疗方法 全部病例均采用三维适形或调强进行局部放射治疗, 合理制定大体肿瘤靶区 (GTV)、临床靶区 (CTV) 和计划靶区 (PTV), 分别对纵隔淋巴结 (> 1.0 cm) 和原发病灶进行放射治疗, 常规分割, 即分割剂量 2 Gy/f, 每周照射 5 d, 休 2 d, DT 50 ~ 70 Gy/25 ~ 35 次 (主要根据年龄、一般状态、肿瘤类型确定), 重要组织器官如心脏、脊髓均控制在可耐受剂量范围之内。同步化疗均采用紫杉醇联合卡铂的治疗方案 (紫杉醇 50 mg·m⁻²/周, 卡铂 AUC = 2 g·L⁻¹·min⁻¹/周, 共 5 周)。中药复方由

黄芩 12 g,连翘 12 g,丹皮 10 g,赤芍 10 g,山慈菇 15 g,夏枯草 15 g 等中药组成,中药汤剂由本院中药制剂室提供,每剂药水煎成汤剂约 200 mL,分装每袋 100 mL。治疗组为同步放化疗加口服中药,开始至结束每次 100 mL,2 次/d,早晚空腹服用;对照组仅行单纯的同步放化疗治疗方案。药物由专人发放,要求发药同时回收药物的真空包装袋及剩余药品,并询问患者的服药情况,记录不良事件。

2.4 观察及评价 两组患者均门诊及电话随访至放疗结束后 6 个月。分别在治疗前、治疗结束时和治疗结束后第 6 个月时空腹静脉采血 2~3 mL,肝素抗凝,4℃ 200 r·min⁻¹ 离心,10 min 后取血清,采用 ELISA 法测定 IL-6,TNF- α ,TGF- β_1 水平,同时检查血常规、肝肾功能,行胸部 CT 扫描,评价药物疗效及安全性。疗效评价以放射性肺炎发生率为主要指标,采用美国肿瘤放射治疗协作组(RTOG)急性放射性损伤分级标准评价急性放射性肺损害程度;KPS 评分评估生存质量。药物安全性评价以临床实验室检查结果和不良事件报告为基础。临床实验室检查结果包括血常规、肝肾功能,由河南省肿瘤医院检验科和生化科承担。随时记录不良事件的发生情况、处理方法及结果。

2.5 伦理学要求 本试验遵循中国有关临床试验研究的法规。试验方案经河南省肿瘤医院伦理委员会批准后实施,每位受试者入选前均签署知情同意书。获取知情同意书的过程符合药品临床试验管理规范(GCP)的要求。

2.6 统计学方法 利用 SPSS 13.0 软件进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布时采用 *t* 检验,方差不齐时采用校正 *t* 检验,不符合正态分布时采用秩和检验。计数资料采用 χ^2 检验。

表 3 两组放射性肺炎及放射性肺纤维化发生率的比较(*n* = 62)

组别	放射性肺炎			放射性肺纤维化		
	1~2 级/例	3~4 级/例	发生率/%	1~2 级/例	3~4 级/例	发生率/%
中药	12	6	29.03 ¹⁾	5	1	9.68 ¹⁾
对照	15	14	46.77	10	6	25.81

注:与对照组比较¹⁾ *P* < 0.05。

3.4 血清 IL-6,TNF- α ,TGF- β_1 水平 治疗前两组的 IL-6,TNF- α ,TGF- β_1 血清水平差别均无统计学意义(*P* < 0.05)。在放射治疗结束时及放疗后 6 个月,对照组 IL-6,TNF- α ,TGF- β_1 较治疗前均明显升高(*P* < 0.01);放疗结束时 IL-6,TNF- α ,TGF- β_1 血清水平均达到高峰水平;与对照组比较,中药治疗组

P < 0.05 为具有统计学意义。

3 结果

3.1 基线资料 本试验共纳入患者 124 例,全部病例治疗采用同步放化疗方案,均按计划完成治疗,无严重毒副作用发生。两组均无脱落及剔除病例。其中男性 69 例,女性 55 例,平均年龄(56.39 ± 10.54)岁。两组患者性别、年龄、肿瘤类型及分期等基线资料比较,差异无统计学意义,见表 1。

表 1 两组基线资料

组别	例数 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$,岁)	肺癌 /例	食管癌 /例	胸腺瘤 /例
治疗	33/29	59.06 ± 11.13	26	27	9
对照	36/26	59.71 ± 11.32	28	24	10

3.2 患者生活质量情况 KPS 评分是评价患者生存质量的常用指标。结果显示,治疗结束时,两组 karnofsky 评分的上升率分别为 38.71%,22.58%,治疗组的一般状态评分(karnofsky 评分)明显高于对照组(*P* < 0.05),见表 2。

表 2 两组生活质量的比较 分

组别	例数	上升/例	稳定/例	下降/例	上升率/%
中药	62	24	26	12	38.71
对照	62	14	24	24	22.58

3.3 患者射性肺炎及肺纤维化情况 与对照组相比,中药组能够明显降低放射性肺炎、肺纤维化的发生率(*P* < 0.05);分别为 29.03%,9.68%(表 3);3~4 级放射性肺炎及放射性肺纤维化的发生率明显低于对照组(*P* < 0.05)。治疗组放射性肺炎及肺纤维化发生率为 38.71%(24/62),对照组放射性肺炎及肺纤维化发生率为 72.58%(45/62),两组比较,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。

能够明显降低放疗结束时及放疗后 6 个月的患者血清 IL-6,TNF- α ,TGF- β_1 水平(*P* < 0.01)(表 4,5)。

4 讨论

放射性肺炎的病理改变是一个动态发展过程,包括早期急性放射性肺炎和后期放射性肺纤维化,炎性细胞的浸润和炎性因子的释放构成其重要的病

表 4 两组在不同时间血清中 IL-6 和 TNF-α 水平 ($\bar{x} \pm s, n = 62$)							ng·L ⁻¹
组别	放疗开始		放疗结束		放疗后 6 月		
	IL-6	TNF-α	IL-6	TNF-α	IL-6	TNF-α	
中药	5. 19 ± 0. 99	13. 47 ± 12. 59	14. 64 ± 1. 70 ¹⁾	28. 48 ± 4. 78 ²⁾	8. 06 ± 1. 22 ¹⁾	10. 62 ± 1. 53 ²⁾	
对照	4. 72 ± 1. 12	13. 68 ± 2. 67	22. 07 ± 2. 26	41. 49 ± 4. 66	13. 75 ± 1. 67	18. 55 ± 2. 35	

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0. 01$, ²⁾ $P < 0. 01$ 。

表 5 两组在不同时间血清中 TGF-β ₁ 水平 ($\bar{x} \pm s, n = 62$)				μg·L ⁻¹
组别	放疗开始	放疗结束	放疗后 6 月	
中药	2. 31 ± 0. 56	21. 19 ± 2. 18 ¹⁾	8. 06 ± 1. 22 ¹⁾	
对照	2. 19 ± 0. 51	30. 06 ± 2. 26	13. 75 ± 1. 67	

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0. 01$ 。

理特征,细胞因子作为分子水平的生物效应调节因子,在放射性肺损伤的发病及病理过程中的作用已引起广泛的重视^[2-3]。IL-6, TNF-α, TGF-β₁ 等细胞因子目前被认为是介导放射性肺炎和肺纤维化的重要介质^[4-6]。放射线对于正常肺组织的损伤激活以免疫组化检测核因子-κB (NF-κB) 为主的炎症信号通路,促进由巨噬细胞、淋巴细胞等炎症免疫细胞分泌的 IL-6, TNF-α 的大量释放,造成炎症级联反应的扩大,而 TGF-β₁ 作为体内重要的炎症损伤修复因子,不仅反映了放射性肺损伤发生风险的高低,还是促使放射性炎症向肺纤维化转化的重要因素^[7-8]。本研究发现 IL-6, TNF-α, TGF-β₁ 血清水平在放疗结束时及放疗 6 月较治疗前均有明显升高,且在放疗结束时达到高峰,反映了炎症因子及炎症修复因子的动态变化。炎症与修复是机体相伴的两个动态病理过程,如何调节二者之间的平衡,达到机体的正常稳态应是治疗放射性肺炎及肺纤维化的重要方向。中医学认为,放射性肺炎的病机多与热毒血瘀有关。清热解毒为主的抗炎治疗,能够负向调控炎症 NF-κB 通路的转录,下调多种炎症因子的表达,而活血化瘀不仅能促进血液循环,有利于局部炎症的消除,在组织损伤的修复过程中发挥着重要的作用^[9-10]。组织的损伤修复则是以局部炎症反应为起始阶段的伴有成纤维细胞及细胞外基质增生为主的病理生理过程,参与肺纤维化的形成,机体过度修复在中医上多属于痰瘀互结,以活血软坚散结为主的中医治疗对于乳腺增生、肝纤维化等常见增生性疾病具有较好的临床疗效^[11]。

本研究自拟中药组方中黄芩、连翘清热解毒,丹皮、赤芍活血,山慈菇及夏枯草化痰散结,不仅具有较强的清热抗炎作用,而且还具有较好的化痰散结的功效。结果表明该组方不仅可提高患者的一般状

态,改善患者的生活质量,对放射性肺炎及肺纤维化具有较好的预防和治疗作用,可下调血清炎症因子 IL-6, TNF-α 和炎症修复因子 TGF-β₁ 的表达,突出了中医治疗的特点和优势,其作用机制可能与阻断放射性炎症损伤与修复的机制有关,仍有待进一步深入研究。

[参考文献]

[1] 殷蔚伯,谷铎之. 肿瘤放射治疗学[M]. 3 版. 北京:中国协和医科大学联合出版社,2002.

[2] Trott K R, Herrmann T, Kasper M. Target cells in radiation pneumopathy [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2004,53 (2) :463.

[3] Rube C E, Rodemann H P, Rube C. The relevance of cytokines in the radiation-induced lung reaction. Experimental basis and clinical significanc [J]. Strahlenther Onkol,2004,180 (9) :541.

[4] Chen Y, Rubin P, Williams J, et al. Circulating IL-6 as a predictor of radiation pneumonitis[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2001,49 (3) :641.

[5] Hill R P, 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.

[6] Kim J Y, Kim Y S, Kim Y K, et al. The TGF-beta1 dynamics during radiation therapy and its correlation to symptomatic radiation pneumonitis in lung cancer patients[J]. Radiat Oncol,2009,10 (11) :54.

[7] Rube C E, Uthe D, Schmid K W, et al. Dose-dependent induction of transforming growth factor beta (TGF-beta) in the lung tissue of fibrosis-prone mice after thoracic irradiation[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2000,47 (4) :1033.

[8] Tatler A L, Jenkins G. TGF-β activation and lung fibrosis[J]. Proc Am Thorac Soc,2012, 9 (3) :130.

[9] 何建卓,张敏州,王磊. 清热解毒法防治多器官功能障碍综合征炎症反应的研究进展[J]. 中国中西医结合杂志,2010,30 (8) :797.

[10] 夏德洪,奚蕾,沈伟生,等. 黄芩对放射性肺损伤干预组及对 TGF-β₁, IL-1 表达影响的研究[J]. 中国中药杂志,2010,35 (8) :1079.

[11] 梁振钰,陈桂敏. 中医软坚散结法为主抗大鼠肝纤维化的实验研究[J]. 临床和实验医学杂志,2009,8 (11) :125.

[责任编辑 邹晓翠]