

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2024.20.014

“三期三法”防治放射性肺损伤

曹康迪^{1,2}, 王家伟[✉], 侯炜¹

1. 中国中医科学院广安门医院, 北京市西城区北线阁5号, 100053; 2. 北京中医药大学

[摘要] 认为放射性肺损伤受放射线的热毒所引发, 结合患者临床表现以及现代医学放射性肺损伤不同时期的病理特点, 将放射性肺损伤病程分为热毒炽盛期、阴虚热蕴期、瘀血阻滞期三期, 并根据分期提出不同治法。放射性肺损伤初期为热毒炽盛期, 治以清肺解毒, 常用银翘散加减治疗; 中期为阴虚热蕴期, 治以滋阴透热, 常用自拟养阴清肺方治疗; 晚期为瘀血阻滞期, 治以活血化瘀, 常用自拟清肺活血方治疗。

[关键词] 放射性肺损伤; 分期治疗; 清肺解毒; 滋阴透热; 活血化瘀

放射治疗是肿瘤的主要治疗手段之一, 但放射线不仅能够杀灭癌细胞, 还会破坏人体正常的组织细胞。对于肺癌、乳腺癌、食管癌等胸部肿瘤来说, 放射治疗不可避免地会使肺组织受到一定剂量的照射, 从而在放射区域内形成肺损伤^[1]。放射性肺损伤的临床表现包括咳嗽、发热、气短、喘憋、呼吸困难等, 急性期多表现为放射性肺炎, 若迁延不愈, 晚期多表现为肺纤维化。由于目前放射性肺损伤的产生机制尚未明确, 可能涉及细胞、免疫等不同层面^[2], 因此现代医学尚无治疗放射性损伤的特效药物, 临床上主要以糖皮质激素、抗生素、对症治疗等为主要治疗手段, 但效果不甚理想^[3]。

依据放射性肺损伤的临床症状, 可归属到中医“咳嗽”“喘证”“肺痹”“肺痿”等疾病范畴^[4]。在病因方面, 有中医学者认为放射线是“热毒”^[5], 但不同医家对放射性肺损伤的病机认识有差异, 认为其涉及的病理变化包括气虚、阴虚、气滞、热毒、血瘀、痰阻等方面, 与之对应可采用益气、滋阴、理气、清热、透热、活血、化痰等不同治法进行治疗^[6-8]。随着临床与基础研究的不断开展, 中医药防治放射性肺损伤的优势受到研究者关注^[9]。我们总结多年临床实践经验及研究成果, 发现在放射性肺损伤的不同阶段, 核心病机存在差异, 即初期以

热毒为主, 中期以阴虚为主, 晚期以血瘀为主。基于此, 结合患者临床表现以及不同时期放射性肺损伤的病理特点, 将放射性肺损伤分为热毒炽盛期、阴虚热蕴期、瘀血阻滞期三期, 并提出相应治法, 我们将其概括为“三期三法”。

1 热毒炽盛期: 清肺解毒

放射线属热毒^[5], 而肺作为娇脏、清虚之体, 极易受到热毒侵袭而造成损伤。由于肺主气、司呼吸, 主通调水道, 因此热毒入肺, 会煎熬肺阴。但在放疗的初期阶段, 因放射性照射时间较短, 故热毒对肺脏的气阴影响较小, 此时以发热、舌红、苔黄、脉数为主要临床表现, 以外来的热毒为主要病机。有研究^[10]通过动物实验观察放射性肺损伤中医证候学特点及其演变规律, 发现实验大鼠在放射初期就存在鼻周及眼周红赤、有黄色分泌物, 呼吸急促等表现, 解剖发现其肺脏肿胀、表面鲜红, 显微镜下见肺间质充血、出血、水肿明显, 表现为急性放射性肺炎, 与放射治疗初期热毒伤肺的病机相符合。因此对于放射性肺损伤的初期, 即急性放射性肺炎阶段, 我们将其总结为热毒炽盛期。此期由于放射线侵袭时间短, 症状以实证为主, 且患者体质尚可耐受药物攻伐, 故应以清肺解毒为主要治法。一方面可祛其病因, 对因治疗, 正如《温热经纬》所言: “但宜治其所以然, 则源清而流洁”。另一方面可针对病机, 对症治疗, 防止热毒继续破坏肺脏的生理功能, 形成气阴两亏、瘀血阻滞等更为严重的情况, 发挥“治未病”的作用。需要注意的

基金项目: 国家自然科学基金(82074239); 国家中医药管理局中医药循证能力建设项目(60101); 国家中医药管理局中医药创新团队及人才支持计划(ZYYCXTD-C-202205); 中国中医科学院科技创新工程重大攻关项目(CI2021A01801)

✉ 通讯作者: jiaaweiw91@163.com

是, 此期除清肺解毒外, 还要在其基础上重视保护肺脏的阴津及恢复肺脏的宣降功能, 兼以开郁宣肺、滋阴清热, 这对于热邪致病的治疗具有重要意义。

基于对放射性肺损伤热毒炽盛期的病机及治法认识, 临床上常用银翘散加减治疗。此方充分顺应肺的生理特性, 不仅能清肺, 还能宣肺, 尤适于放射性肺损伤的初期使用。由于肺与大肠相表里, 故组方中亦可适当加入清大肠之品, 如苦地丁、败酱草、白花蛇舌草等。我们在银翘散组方基础上结合该期特点进行加减化裁, 组方核心药物为: 金银花 15 g、连翘 10 g、苦地丁 15 g、败酱草 15 g、鱼腥草 15 g、牛蒡子 15 g。需要注意的是, 清热药皆为寒凉之品, 过用容易损伤脾胃。因此临证时务必结合患者的虚实状态合理用药, 严格控制剂量, 还可加焦三仙、白术、茯苓等健脾和胃之品保护脾胃功能。此外, 为了防止放射性肺损伤的进一步发展, 我们也常在处方中配伍麦冬、生地黄、西洋参等滋阴益气之品, 发挥“既病防变”之功。

2 阴虚热蕴期: 滋阴透热

随着放疗时间的延长及放疗次数的增加, 热毒长期侵袭肺脏, 邪热久留不去, 郁于体内, 长期影响肺脏的功能。一方面热毒煎熬肺阴。《脉因证治》言: “阴虚则生火, 肺金耗败, 而津液、气血皆化为痰矣。”肺阴耗伤后, 一则形成阴虚内热的状态, 二则炼液为痰, 形成病理产物; 同时, 邪热也会干扰气机, 耗伤肺气, 继续加重肺脏的损伤。此阶段临床上表现为咳嗽、口干、咽干、气短、舌红少津等症状, 以阴虚为主, 兼见邪热内蕴。对大鼠放射性肺损伤模型进行观察^[11]发现, 放射性肺损伤模型大鼠在急性炎症后的增生期, 病理显示肺泡间隔增宽, 肺泡间隔及部分肺泡腔内可见纤维素样的渗出物及大量单核巨噬细胞、淋巴细胞等炎性细胞浸润。因此对于放射性肺损伤的中期, 我们将其总结为阴虚热蕴期。《灵枢·终始》云: “阴虚而阳盛, 先补其阴, 后泻其阳而和之”, 对于阴虚热蕴期的放射性肺损伤, 应以滋阴透热为主要治法。由于此期阴虚为主, 因此在治疗上滋阴要放在首位。而相比单纯的滋阴, 滋阴与透热结合可以更快速地提高肺阴的滋养作用并促进肺阴自生, 正如《温病条辨》所言: “阳盛则阴衰, 泻阳则阴得安其位……泻阳之有余, 即所以补阴之不足”。除阴虚热蕴的核心病机外, 此期还可能伴随着痰凝气乱, 因此可在上述基础上兼顾化痰调气, 有利于促进病情的恢复。

治疗方面, 可选用以沙参麦冬汤为代表的养阴润肺类方剂加减, 以起到滋阴作用。临床研究^[12-14]

发现, 养阴润肺类方剂在防治放射性肺损伤方面疗效突出。我们在此类方剂的基础上, 结合该期阴虚热蕴的核心病机, 凝练成养阴清肺方, 药物组成: 麦冬 15 g、生地黄 10 g、西洋参 6 g、炒栀子 15 g、连翘 15 g、鱼腥草 25 g、苦参 15 g、川贝粉 (冲服) 5 g。该方除具有滋阴透热之效外, 还兼顾化痰调气之功。临床研究^[15]显示, 该方不仅可以降低放射性肺损伤的分级, 还能缓解患者症状, 提高其生活质量。在临床应用养阴清肺方时还可根据患者情况随症加减。若患者口干、咽干严重, 可加大麦冬、生地黄的剂量, 或配伍天冬、北沙参、百合等药养阴生津; 若患者舌红、苔黄、脉数等热毒之象明显, 可加用金银花、连翘、板蓝根等清热解毒之品; 若患者咳痰较多, 可佐以苦杏仁、紫菀、款冬花、百部、紫苏子等药行气化痰; 若患者乏力明显, 可加黄芪、白术、人参等发挥益气之功。

3 瘀血阻滞期: 活血化瘀

随着放射性肺损伤迁延日久, 病邪进一步深入。一方面热毒持续煎灼肺阴, 致肺津严重受损, 如《读医随笔·卷三》言: “津液为火灼竭, 则血行愈滞”, 即肺津耗竭会使血行瘀滞, 导致瘀血产生; 另一方面, 邪热本身亦会煎熬气血, 使得血液凝滞, 产生瘀血, 正如《重订通俗伤寒论》谓: “邪热炽盛, 郁火熏蒸, 血液胶凝”。瘀血阻肺, 一则会与痰湿相互胶结, 继而影响气血津液的输布, 导致肺失濡养; 二则瘀血日久, 经气火煎熬化为“干血”, 干血形成后痹阻肺络, 旧血不去则新血不生, 肺络失养^[16]。二者夹杂, 加之久病体虚, 气血不足, 最终形成肺痿。可见随着放射性肺损伤的发展, 病情会逐步加重, 病邪会渐渐侵入血分, 生成顽疾。此阶段与前两期明显不同, 在症状上表现为呼吸困难、喘憋气促、舌唇紫暗等; 在病机上以瘀血为主, 兼见正虚。从现代医学角度, 此时已进入放射性肺损伤的晚期, 多表现为放射性肺纤维化。研究^[10]发现, 放射性肺损伤晚期小鼠的肺脏颜色晦暗、存在瘀斑, 显微镜下可见肺内毛细血管瘀滞、闭锁, 陈旧性出血灶, 以及局灶性纤维化团块等, 与中医的瘀血证表现相吻合。因此, 我们将放射性肺损伤的晚期, 即放射性肺纤维化阶段总结为瘀血阻滞期。此期应以活血化瘀为主要治法, 正如《血证论》所言: “瘀血不去, 新血且无生机, 况是干血不去, 则新血断无生机”。此外, 由于瘀血阻滞期患者存在正虚之状, 因此要兼顾固本培元, 这样既能补充体内之虚, 又可促进瘀血的祛除。

治疗上, 选用血府逐瘀汤加减治疗, 以起到活

血化瘀之效。考虑瘀血阻滞期患者兼有正虚, 因此我们在此方基础上配伍益气养阴之药化裁为清肺活血方, 药物组成: 黄芪 30 g、西洋参 10 g、麦冬 15 g、茯苓 15 g、丹参 15 g、当归 20 g、川芎 10 g、三七粉 3 g (冲服)。若瘀血较为严重或瘀血化为干血, 仅以单纯活血化瘀药则难以将其祛除, 需重用行气活血药, 同时加用破血逐瘀药、滋阴养血药, 即《金匱要略心典》所言“润以濡其干, 虫以动其瘀, 通以去其闭”的配伍之法, 如此相互结合则瘀血除、干血尽、新血得以化生。滋阴养血药可加用生地黄、白芍、知母、甘草等; 破血逐瘀药可加用三棱、莪术, 也可应用水蛭、全蝎、土鳖虫等虫类药。

4 结语

本文从放射性肺损伤的发展规律出发, 以核心病机为着手点, 总结出放射性肺损伤不同分期的病机特点以及对应的治法, 为放射性肺损伤的中医治疗提供思路。未来团队将以“三期三法”核心内容为基础, 以临床疗效为导向, 以多学科技术为方法, 通过理论研究、动物实验、临床实践、新药研发等方式, 多层次深入挖掘其科学内涵, 以期为中医防治放射性肺损伤提供参考与依据。

参考文献

- [1] LIEROVA A, JELICOVA M, NEMCOVA M, et al. Cytokines and radiation-induced pulmonary injuries[J]. J Radiat Res, 2018, 59(6): 709-753.
- [2] 吴艳, 秦媛媛, 李晓岚, 等. 中药防治放射性肺损伤机制的研究进展[J]. 江苏中医药, 2022, 54(1): 79-81.
- [3] 李青峰, 李文婷, 李沐涵, 等. 中医药干预放射性肺损伤的机制研究进展[J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(6): 915-920.

- [4] 李重, 雷章, 卢宏达, 等. 肺痹、肺痿与放射性肺损伤相关性分析[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(1): 103-105.
- [5] 由凤鸣, 郑川, 祝捷, 等. 从“火郁发之”论治放射性肺损伤[J]. 中医杂志, 2015, 56(21): 1819-1821.
- [6] 马心怡, 曹璐畅, 朱潇雨, 等. 基于五观辨治体系从瘀毒论治放射性肺损伤[J]. 中医杂志, 2023, 64(14): 1431-1435.
- [7] 张兰鑫, 胡帅航, 王家伟, 等. 祛瘀生新法防治放射性肺纤维化[J]. 中医杂志, 2024, 65(10): 1077-1081.
- [8] 张霆. 从毒瘀论治放射性肺炎[J]. 中医杂志, 2006, 47(5): 384-385.
- [9] 冉朝阳, 李贵新. 中医药防治放射性肺损伤研究进展[J]. 光明中医, 2024, 39(9): 1893-1897.
- [10] 窦永起, 杨明会, 林明雄, 等. 放射性肺损伤中医证候学特点及其演变规律的研究[J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(6): 706-708.
- [11] 曹小飞, 陈龙华, 刘国龙. 大鼠放射性肺损伤模型的动态病理学观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2010, 17(11): 818-822.
- [12] 马琚, 于大海, 黄维, 等. 沙参麦冬汤防治放射性肺炎疗效观察[J]. 南京中医药大学学报, 2017, 33(1): 30-32.
- [13] 朱林, 孙元鹏, 杨军, 等. 清肺解毒汤联合百合固金汤防治肺癌患者放射性肺损伤[J]. 吉林中医药, 2022, 42(7): 788-791.
- [14] 王静, 孙旭, 易宣洪, 等. 清燥救肺汤联合痰热清注射液防治放射性肺损伤的临床疗效及对免疫指标、IL-2 和 TNF- α 表达的影响[J]. 中医肿瘤学杂志, 2024, 6(1): 43-48.
- [15] 王苏, 侯炜, 赵彪, 等. 养阴清肺方治疗放射性肺炎的临床观察[J]. 北京中医药大学学报(中医临床版), 2013, 20(4): 18-20.
- [16] 马秀梅, 胡帅航, 王丹丹, 等. 基于《金匱要略》“干血”治则分期论治放射性肺损伤[J]. 长春中医药大学学报, 2023, 39(9): 945-949.

Prevention and Treatment of Radiation-induced Lung Injury Based on the Theory of "Three Phases and Three Methods"

CAO Kangdi^{1,2}, WANG Jiawei¹, HOU Wei¹

1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100053; 2. Beijing University of Chinese Medicine

ABSTRACT Radiation-induced lung injury (RILI) is caused by the "heat toxin" of radiation. Based on the clinical manifestation and the pathological characteristics of RILI in different phases in modern medicine, RILI is divided into three phases, that is intense heat toxin phase, *yin* deficiency and heat accumulation phase, and static blood obstruction phase, for which "three phases and three methods" has been proposed to prevent and treat RILI. For the early stage of RILI, that is intense heat toxin phase, it is recommended to use the method of clearing the lung and resolving toxins, usually with *Yin Qiao Powder* (银翘散) in modifications. Regarding the middle stage which is *yin* deficiency and heat accumulation phase, the method of enriching *yin* and venting heat is recommended, often using self-made *Yangyin Qingfei Formula* (养阴清肺方). In terms of the late stage, that is the static blood obstruction phase, It is recommended to invigorate blood and dissolve stasis, usually with self-made *Qingfei Huoxue Formula* (清肺活血方).

Keywords radiation-induced lung injury; staged treatment; clearing the lung and resolving toxins; enriching *yin* and venting heat; invigorating blood and dissolving stasis

(收稿日期: 2024-05-13; 修回日期: 2024-06-23)

[编辑: 果 彤, 焦 爽]