

· 临床报道 ·

芍根方与西药对肺癌食管癌患者急性放射性食管炎的疗效比较

张 洁 张 莉

放射治疗是肿瘤局部治疗的有效方法,其治愈率约占肿瘤治愈率的 40%^[1]。在颈、胸部恶性肿瘤接受放疗的患者中,约 60% 会发生放射性食管炎^[2]。在对纵隔进行放疗中,食管炎的发病率为轻度 22.5% ~ 64.2%,中度 2.9% ~ 20.0%,重度约 4.1%,严重的晚期放射性食管炎很少出现^[3]。即使仅照射肿瘤区,食管炎的发病率仍有 22.5%^[4]。在对胸部恶性肿瘤患者进行放射治疗,当照射 1 ~ 2 周剂量达 10 ~ 20 Gy 时,照射野内的正常食管黏膜可发生充血、水肿,出现吞咽困难;当照射剂量达 30 ~ 40 Gy 后,食管黏膜充血进一步加重,表现为局部疼痛或胸骨后烧灼感,重者难以忍受,尤以进食时为著,临床称之为放射性食管炎^[5]。国内食管癌、肺癌等放疗的处方剂量多在 60 ~ 70 Gy,在这个剂量范围内绝大多数患者出现不同程度的放射性食管炎,限制了放射剂量的提高,而剂量与肿瘤的局部控制在一定范围内呈正相关^[6]。在颈、胸部放疗中,约 60% 的患者会发生放射性食管炎,因而放射性食管炎是放疗的主要并发症之一。近年来,随着非常规分割放疗、同步放化疗的应用,放射性食管炎发病率和严重程度有所增加,严重影响患者的生活质量。本研究以中药芍根方预防及治疗急性放射性食管炎并与西药治疗进行疗效比较,观察其临床应用的可行性,现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 急性放射性食管炎诊断根据肿瘤放射治疗协作组 (RTOG)、食管急性放射反应分级标准改良 NCI-CTC 分级标准^[7]、WHO 毒性标准^[8]、内窥

镜评分标准^[9]及临床实际情况规定患者需同时具备下述条件 2 条以上作为诊断标准:因颈、胸部疾病进行放疗,食管的放射性损伤发生在 90 天内;具有与原发疾病无直接关系的不同程度吞咽疼痛和(或)吞咽困难。

2 纳入及排除标准 纳入标准:经病理确诊的肺癌、食管癌患者;年龄 ≤ 80 岁;既往 1 年内无放疗病史;既往无食管、胃、肠等消化系统病史;无放化疗禁忌症;KPS 评分^[1] ≥ 70 分;放疗总剂量 ≥ 58 Gy,常规分割照射,1.8 ~ 2.0 Gy/次,5 次/周;行三维适形放疗或调强放疗,照射野内食管长度 ≥ 5 cm;签署知情同意书。排除标准:对中药过敏;消化道反应明显;同时应用其他药物防治急性放射性食管炎。

3 一般资料 122 例均为河北医科大学第四医院放疗科接受胸部放射治疗的肺癌或食管癌患者。其中食管癌 77 例,肺癌 45 例,采用标准疗法对照法将患者分为治疗组与对照组。两组一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。

4 治疗方法 两组均采用放疗和化疗。放疗技术:采用体模固定技术,CT 模拟定位,根据影像学及镜检结果确定肺及食管病变部位,结合淋巴结转移情况设野。予三维适形放疗或调强放疗,常规分割照射,1.8 ~ 2.0 Gy/次,1 次/天,5 天/周,总剂量 58 ~ 66 Gy。化疗方案:食管癌患者均采用“LFP 方案”[顺铂 (20 mg,齐鲁制药有限公司,批号:WA2A1201005) 40 mg d1 - 3;替加氟 (0.2 g,山东鲁抗辰欣药业有限公司,批号:20111205) 0.6 ~ 1.0 g, d1 - 5;亚叶酸钙 (0.1 g,江苏恒瑞药业股份有限公司,批号:02111102) 0.2 g, d1 - 5] 化疗。肺癌患者采用“NP 方案”[顺铂

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	男/女	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	放疗总剂量 (Gy, $\bar{x} \pm s$)	照射野内食管 长度 (cm, $\bar{x} \pm s$)	病变部位		单纯放疗/同期 放化疗 (例)
						食管癌 (例)	肺癌 (例)	
治疗	62	40/20	63.2 ± 9.8	62.4 ± 2.6	8.5 ± 2.8	41	21	33/29
对照	60	42/20	63.0 ± 7.6	61.1 ± 1.8	8.4 ± 2.3	36	24	33/27

基金项目: 河北省教育厅高校强势特色学科资助项目 (No. 200552); 河北省科技厅支撑计划 (No. 09276101D - 3)

作者单位: 河北医科大学第四医院中医科 (石家庄 050011)

通讯作者: 张 莉, Tel: 13483166538, E-mail: zjjz2009@163.com

40 mg,d1-3;注射用长春瑞滨(15 mg,吉林省一心制药有限公司,批号:1112101)45 mg,d1-8]或“EP 方案”[顺铂 40 mg,d1-3;依托泊苷(0.1 g,四川升和制药有限公司,批号:1090032EV)0.1 g,d1-5]化疗。放疗期间同步 1~2 周期化疗。患者放疗结束后继续化疗 2~4 个周期。

治疗组患者自放疗首日起口服芍根方(组成:山豆根 10 g 白芍 30 g 蒲公英 30 g 石膏 15 g 鱼腥草 15 g 甘草 10 g 络石藤 15 g 玄参 15 g 白芨 15 g 三七粉 3 g 珍珠 0.3 g 冰片 0.1 g,河北乐仁堂药业提供草药,河北医科大学第四医院中药制剂室煎制,每剂药水煎至 100 mL),10 mL/次,3 次/天,发生 2 级及以上放射性食管炎后,改为 10 mL/次,1 次/2 h,含服徐咽,用药后 5 min 内禁食水,连续治疗 7 天;无效时采用静脉滴注 0.9%氯化钠注射液 250 mL+头孢呋辛钠(1.5 g,深圳致君制药有限公司,批号:051111103)4.5 g+地塞米松(5 mg,南京金陵制药厂,批号:11120612)5 mg 治疗,连续治疗 7 天;对照组无预防性用药,在发生 2 级及以上食管炎后静脉滴注 0.9%氯化钠注射液 250 mL+头孢呋辛钠 4.5 g+地塞米松 5 mg 治疗,连续治疗 7 天。

5 观察指标及方法

5.1 放射性食管炎分级 动态观察两组放射性食管炎分级。急性放射性食管炎分级参考改良 NCI-CTC 分级标准^[7]。放射性吞咽困难:0 级无症状;1 级为轻度吞咽困难,能进普通饮食;2 级为吞咽困难,以进软食或液体食物为主;3 级为吞咽困难,需鼻饲管,静脉滴注水合物或高营养物;4 级为完全梗阻(不能吞咽唾液)。放射性咽喉疼痛:0 级无症状;1 级为轻度咽喉疼痛,服用抗酸药物可以缓解;2 级为中度咽喉疼痛,需服用非类固醇类药物或局麻;3 级为重度咽喉疼痛,需用麻醉药;4 级为无功能。共分 4 级,吞咽困难、咽喉疼痛相结合评价。

5.2 放射性食管炎发病时间及持续时间 自放疗首日起观察并记录出现各级放射性食管炎发病时间(放疗首日起首次出现临床症状的时间)及持续时间(出现 1 级急性放射性食管炎至临床症状完全消失的时间)。

5.3 疗效判定 比较两组 2 级及以上放射性食管炎疗效,参照文献[10]拟定。显效:吞咽疼痛和吞咽困难基本消失;有效:吞咽疼痛和(或)吞咽困难明

显减轻;无效:吞咽疼痛和吞咽困难略有减轻或无改善。总有效率(%)=显效率+有效率。

5.4 KPS 评分及体重变化 放疗前后评价 KPS 评分,测量体重,比较两组患者 KPS 评分不变或增加 ≥ 10 及体重下降 ≤ 3 kg 的变化情况。

6 统计学方法 采用 SPSS 11.5 统计软件,放射性食管炎发病时间及临床症状持续时间的比较采用 t 检验,组间率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组治疗前后各级放射性食管炎分级比较(表 2) 治疗组 ≥ 2 级放射性食管炎比例明显低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.571, P = 0.018$)。

2 两组放射性食管炎发病时间及持续时间比较 治疗组放射性食管炎发病时间[放疗后(23.8 $\pm$ 9.4)天]晚于对照组[放疗后(19.5 $\pm$ 9.2)天],差异有统计学意义($t = 2.081, P = 0.041$);治疗组放射性食管炎持续时间[(35.5 $\pm$ 22.6)天]短于对照组[(45.4 $\pm$ 19.7)天],差异有统计学意义($t = 2.116, P = 0.037$)。

3 两组疗效比较 治疗组共治疗 2 级及以上放射性食管炎 19 例,其中显效 5 例(26.3%),有效 8 例(42.1%),无效 6 例(31.6%),总有效率为 68.4%;对照组共治疗 2 级及以上放射性食管炎 31 例,其中显效 10 例(32.3%),有效 12 例(38.7%),无效 9 例(29.0%),总有效率为 71.0%。两组总有效率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.036, P = 0.849$)。

4 两组体重及 KPS 评分变化比较 治疗组放疗后体重下降 ≤ 3 kg 52 例(83.9%),对照组 35 例(58.3%),差异有统计学意义($\chi^2 = 9.720, P = 0.002$)。治疗组放疗后 KPS 评分不变或增加 ≥ 10 分 47 例(75.8%),对照组 39 例(65.0%),差异无统计学意义($\chi^2 = 1.712, P = 0.191$)。

讨 论

近年来国内外学者对急性放射性食管炎防治进行了积极的尝试,但目前尚无统一的防治措施。在现有文献报道中,西药以止痛解痉、消炎抗菌、保护黏膜为主,多采用抗生素+激素+表面麻醉剂、消化道黏膜保

表 2 两组治疗前后各级放射性食管炎分级比较 [例(%)]

组别	例数	0 级	1 级	2 级	3 级	4 级	≥ 2 级
治疗	62	22(35.5)	21(33.9)	16(25.8)	3(4.8)	0(0)	19(30.6)
对照	60	19(31.7)	10(16.7)	23(38.3)	8(13.3)	0(0)	31(51.6%)*

注:与治疗组比较,* $P < 0.05$

护剂等防治,虽然在某种程度上能减轻患者的痛苦,但不能降低该病发病率,且存在药物不良反应^[11]。近年来,随着国家对抗生素使用的严格限制,除放、化疗白细胞低于 $1.0 \times 10^9/L$ 和放射性溃疡外,预防性使用抗生素被认为不合理的应用^[12]。中药则主要采用自拟方防治。强调整体观念,注重辨证施治。依据疾病的不同时期,患者的不同证候,遵循规律,灵活用药,标本兼顾,从而改善临床症状,提高患者生活质量,延长患者生存期,符合目前肿瘤综合治疗的总体目标。本研究则体现了中药防治放射性食管炎的优越性。

中医学认为放射性食管炎的咽喉哽噎、饮食格拒之症类似于“噎膈”之病^[13]。芍根方由张莉教授的临床经验方衍化而来,以山豆根解毒利咽,石膏清热泻火、除烦止渴,白芍、甘草组成芍甘汤配合络石藤,缓急止痛效果更好,玄参、白芍养阴生津,三七活血化瘀,白及收敛生肌。诸药合用,具有清热解毒、养阴活血、消肿生肌止痛的功效。全方以清热泻火,解毒消肿,活血止痛治其标急,养阴收敛生肌治其本虚,以治标为主,兼顾其本,体现了“急则治其标”的治疗原则。现代药理研究表明,本方单味药具有保护黏膜、抗溃疡、抗辐射、抗炎、镇痛、解除平滑肌痉挛等作用,并能降低毛细血管通透性、稳定肥大细胞膜、减少炎症渗出量和炎性细胞浸润,对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、痢疾杆菌等多种病原微生物有抑制作用^[14]。前期动物实验表明,芍根方具有修复食管黏膜辐射损伤,改善食管黏膜超微结构的作用,具有临床应用价值^[15]。

根据 RTOG 分极标准,食管受照射后 90 天内发生的反应称之为急性放射性食管炎,其主要临床表现为吞咽困难和咽喉疼痛^[1],因此观察该项指标具有重要意义。此外,食管炎的严重程度、持续时间与放疗能否顺利进行密切相关。放疗过程中患者常出现体重及 KPS 评分的变化,该指标从侧面反映了副作用,因此也将其做为观察指标。本研究通过观察各项指标的变化情况,评价芍根方在防治急性放射性食管炎中的作用。试验研究表明芍根方可有效降低 ≥ 2 级急性放射性食管炎的发病率;延迟急性放射性食管炎的发病时间,缩短临床症状持续时间;在治疗 ≥ 2 级急性放射性食管炎时,具有与西药同等的疗效;同时可减轻放疗对患者体重的影响,对 KPS 评分无明显改善。

由于现代科技手段的运用,放射线可直接作用于病变局部,有效消除肿瘤,控制病情。在常规分割照射的患者中,通常在放疗的第 2、3 周,即剂量达 20~30 Gy 后开始出现急性放射性食管炎,严重者可能中断或终止

放疗,故如何降低放射性食管炎发病率,提高治疗增益比,是临床放疗工作的主要课题之一。本研究因时间有限,样本量相对较小,此外未涉及放疗后随访观察患者的化疗情况,略有不足。但是本研究经试验表明,芍根方能有效预防及治疗急性放射性食管炎,安全可靠,具有广阔的发展前景,值得临床进一步推广运用。

参 考 文 献

- [1] 殷蔚伯,于子豪,徐国镇,等主编.肿瘤放射治疗学[M].第4版.北京:中国协和医科大学出版社,2008.
- [2] 韩冰,刘丽波,陈大伟.放射性食管炎的研究概况[J].国外医学放射医学核医学分册,2003,27(4):181-182.
- [3] Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al. Hyperfractionated radiotherapy alone for clinical stage non-small-cell lung cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997, 38(3): 521-525.
- [4] Cheung PC, Mackillop WJ, Dixon P, et al. Involved-field radiotherapy alone for early stage non-small-cell lung cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 48(3): 703-710.
- [5] 郭秀娟,沈莉,宫彦军.放射性食管炎及其治疗[J].临床荟萃,2007,22(18):1358-1360.
- [6] 周霞,王淮,封威,等.自拟中药上消合剂防治急性放射性食管炎的疗效观察[J].中医药学报,2008,36(5):49-52.
- [7] Hirota S, Tsujino K, Endo M, et al. Dosimetric predictors of radiation esophagitis in patients treated for non-small-cell lung cancer with carboplatin/paclitaxel/radiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 51(2): 291-295.
- [8] Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment[J]. Cancer, 1981, 47(1): 207-214.
- [9] Kuwahata N. The clinical investigation of radiation esophagitis [J]. Kag-Oshima Daigaku Igaku Zasshi, 1980,32: 281-307.
- [10] 孙燕,周际昌主编.临床肿瘤内科手册[M].北京:人民卫生出版社,2003:159-160.
- [11] 姚卫华.沙参麦冬汤加味防治放射性食管炎疗效观察[J].中华放射医学与防护杂志,2004,24(4):376.
- [12] 杨海华,王建华,丁维军.2级急性放射性食管炎治疗中抗生素的作用分析[J].浙江临床医学,2006,8(2):205.
- [13] 张莉,单保恩,沈莉,等.中药治疗放射性食管炎之现状[J].上海中医药杂志,2007,41(5):37-39.
- [14] 国家中医药管理局《中华本草》编委会.中华本草[M].第2版.上海:上海科学技术出版社,1998:7-926.
- [15] 沈莉,单保恩,张莉,等.复方芍根口服液修复放射性食管炎免疫功能损伤的实验研究[J].中国辐射卫生杂志,2007,16(2):137-139.

(收稿:2011-10-14 修回:2012-05-25)