

清肺祛瘀汤预防食管癌同步放化疗致放射性肺炎的疗效观察

崔 珍¹ 柳 雯² 殷红梅¹ 李多杰¹ 刘静景¹ 沈学明¹ 彭开桂¹ 江 浩¹

摘要 目的 通过观察清肺祛瘀汤对食管癌同步放化疗患者的影响,评价清肺祛瘀汤预防放射性肺炎的效果。**方法** 将 120 例中晚期食管癌患者随机分为治疗组(60 例)和对照组(60 例),两组均采用同步放化疗,治疗组在对照组基础上加用清肺祛瘀汤(1 剂/日,共服用 8 周)。比较两组放射性肺炎发生率;计算近期临床获益率、卡氏评分(Karnofsky performance scale, KPS)改善有效率及体重改善有效率;比较两组 1、2 年生存率。**结果** 治疗组与对照组放射性肺炎发生率分别为 8.93% (15/56) 和 18.64% (11/59),两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗组和对照组近期临床获益率分别为 92.86% (52/56) 和 69.49% (41/59),两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),且治疗组 KPS 评分及体重改善有效率[89.29% (50/56) 及 83.05% (49/59)]较对照组高[80.36% (45/56) 及 66.10% (39/59)] ($P < 0.05$);两组的 1、2 年生存率分别为 66.07%、35.71% 和 61.02%、30.51%,两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 食管癌同步放化疗中应用清肺祛瘀汤可以降低放射性肺炎的发生率并减轻放射性肺损害的程度,提高临床获益率并可改善患者生活质量。

关键词 食管癌;同步放化疗;放射性肺炎;中医药;清肺祛瘀汤;预防

Effect of Qingfei Quyu Decoction in Prevention of Radiation Pneumonitis Induced by Concurrent Chemoradiotherapy for Esophageal Carcinoma Patients CUI Zhen¹, LIU Wen², YIN Hong-mei¹, LI Duo-jie¹, LIU Jing-jing¹, SHEN Xue-ming¹, PENG Kai-gui¹, and JIANG Hao¹ 1 Department of Tumor Radiotherapy, First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Anhui (233004); 2 Department of Chinese Medicine, First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Anhui (233004)

ABSTRACT Objective To assess the effect of Qingfei Quyu Decoction (QQD) in preventing radiation pneumonitis in esophageal carcinoma patients by concurrent using it with chemoradiotherapy. **Methods** A total of 120 patients with mid-late stage esophageal carcinoma were randomly assigned to the treatment group (60 cases) and the control group (60 cases). All patients received concurrent radiochemotherapy. Patients in the treatment group additionally took QQD, one dose per day for 8 successive weeks. The incidence of radiation pneumonitis was compared between the two groups. The improvement rates of short-term benefit rate, Karnofsky performance scale (KPS), and body weight (BW) improvement rate were calculated between the two groups. The 1-and 2-year overall survival rates were compared between the two groups. **Results** The incidence of radiation pneumonitis was 8.93% (15/56) in the treatment group and 18.64% (11/59) in the control group ($P < 0.05$). The short-term benefit rate was 92.86% (52/56) in the treatment group and 69.49% (41/59) in the control group ($P < 0.05$). Besides, the KPS and BW improvement rate were higher in the treatment group [89.29% (50/56) and 83.05% (49/59)] than in the control group [80.36% (45/56) and 66.10% (39/59)] ($P < 0.05$). The 1-and 2-year overall survival rate were 66.07% and 35.71% in the treatment group, higher than those of the control group (61.02% and 30.51%; $P > 0.05$).

基金项目:安徽省“十二五”临床医学重点专科建设基金(No. 01Z33);安徽省教育厅科研基金资助项目(No. KJ2015B075by);蚌埠医学院自然科学基金资助项目(No. Byky1342)

作者单位:1.蚌埠医学院第一附属医院肿瘤放疗科(安徽 233004);2.蚌埠医学院第一附属医院中医科(安徽 233004)

通讯作者:江 浩, Tel:0552-3086230, E-mail:jianghao1223@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2016.03.0317

Conclusion Concurrent using QQD with chemoradiotherapy for treating esophageal carcinoma patients could lower the incidence of radiation pneumonitis, attenuate the degree of radiation induced lung injury, improve clinical benefit rate, and elevate their QOL.

KEYWORDS esophageal carcinoma; concurrent chemoradiotherapy; radiation pneumonitis; Chinese medicine and pharmacy; Qingfei Quyu Decoction; prevention

食管癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,同步放化疗是目前中晚期食管癌的标准治疗方案^[1-3]。放疗在有效治疗肿瘤的同时也带来放射性肺炎等并发症,而同步化疗则进一步加重了肺的放射性损伤,严重影响了患者的治疗效果和生活质量^[4,5]。目前临床上尚无公认的中医或西医方案来预防放射性肺炎的发生。清肺祛瘀汤是国家级名老中医尹莲芳教授的经验方,经前期基础研究及临床应用安全可靠^[6]。笔者以中医学理论为指导,采用滋阴清热、化痰祛瘀法,通过应用清肺祛瘀汤对食管癌同步放化疗中可能出现的放射性肺炎进行中药干预并取得了一定效果,现报道如下。

资料和方法

1 诊断标准 急性放射性肺炎的诊断参考卫生部国家职业卫生标准中的《急性放射性肺炎诊断标准》(GBZ110-2002)^[7]。

2 纳入标准 所有病例均由病理确诊,放疗前经食道造影及 CT 检查无穿孔征象,无远处转移,无放化疗禁忌,卡氏评分(Karnofsky performance scale, KPS) >70 分,病变长度 <10 cm,所有病例无手术指征或患者拒绝手术,预计所有患者生存期均 >6 个月。

3 排除标准 已发生食管穿孔或已有远处转移者;放疗期间不愿意同步化疗或不愿意服用中药者;

4 一般资料 120 例均为 2010 年 1 月—2013 年 4 月于蚌埠医学院第一附属医院肿瘤放疗科接受同步放化疗的食管癌患者。其中男性 72 例,女性 48 例,年龄 40~69 岁,中位年龄 61 岁。采用抽签法将入选患者分成治疗组和对照组,两组患者的基线资料具有可比性(表 1)。

5 治疗方法 两组患者均给予同步放化疗治疗。放疗总剂量为 60~64 Gy;分次剂量为 2 Gy/次,5 次/周;总放疗时间为 6~7 周;

5.1 放疗方法 患者于 CT 模拟下定位,后根据 CT 图像对相关靶区进行勾画,勾画内容包括肿瘤靶区(Gross Tumor Volume, GTV),临床靶区(Clinic Target Volume, CTV)及计划靶区(Planning Target Volume, PTV)。CTV 为 GTV 前后左右方向外扩 0.5~0.8 cm,其上下界为 GTV 上下各扩大 2~

3 cm;PTV 为 CTV 周围外扩 0.5 cm、上下外扩 1 cm。靶区由两名副主任或以上职称的医师进行审核。放疗设备为德国西门子公司直线加速器(Artist5863),期间每周行食道造影检查,以了解肿瘤退缩情况及有无穿孔征象。

表 1 两组患者一般资料比较

影响因素	治疗组 (60 例)	对照组 (60 例)	χ^2/t 值	P 值
性别(例)				
男	34	38	0.56	>0.05
女	26	22		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	63 $\pm$ 13	62 $\pm$ 14	0.41	>0.05
病变部位(例)				
颈及胸上段	7	9		
胸中段	35	38	1.18	>0.05
胸下段	18	13		
病变长度(例)				
<6 cm	28	24	0.54	>0.05
$\geq$ 6 cm	32	36		
临床分期(例)				
II b	12	16	1.51	>0.05
III	32	33		
IV a	16	11		

5.2 化疗方法 采用 5-氟尿嘧啶(天津金耀氨基酸有限公司,规格:10 mL:0.25 mg,批号:H12020959)加顺铂(江苏豪森制药公司,规格:6 mL:30 mg,批号:H20040813)或奈达铂(江苏奥赛康药业,规格:10 mg,批号:H20064294)的联合方案。放疗第 1 日起给予 5-氟尿嘧啶 500 mg/m² 静脉滴注,共 5 日;同时于放疗第 1 天起给予顺铂 30 mg/m² 静脉滴注,共 4 日或奈达铂 75 mg/m²,共 1 日,每 4 周为 1 个化疗疗程。放疗期间同步化疗 2 个疗程。同时每周复查血常规,每 2 周复查肝肾功能。必要时给予激素、升白细胞药及止吐药物等对症支持治疗。

5.3 中药干预 治疗组加用中药清肺祛瘀汤,其所需中药由我院中药房提供并煎制,真空包装,4℃ 冰箱储藏加热后服用,配方为:黄芪 20 g 知母 12 g 沙参 15 g 麦冬 15 g 葶苈子 10 g 大枣 3 枚 杏仁 10 g 川贝母 12 g 桃仁 10 g 丹皮 10 g 丹参 15 g 甘草 6 g,1 剂/日,共服用 8 周。药物由指定人员发放管理,要求发药同时回收药物的真空包装袋,

询问并记录患者的服药情况及不良事件。

6 检测指标及方法 包括放射性肺炎发生率、近期疗效、生活质量的改善、远期疗效及生存率。

6.1 放射性肺炎评价标准 根据急性放射性肺炎的 RTOG 分级标准^[8]结合患者放疗结束时及放疗结束后第 1、3、6 个月的胸片或胸部 CT 作出分级评价,肺炎症状有进一步进展者取症状最重时的分级为最终分级,并比较两组放射性肺炎的发生情况。

6.2 近期疗效评价标准 放疗结束后 4~6 周对近期疗效进行评价。参照万钧等^[9]食管癌放疗后近期疗效评价标准分为:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(NC)、部分进展(PD),近期临床获益率(%)=(CR 患者例数+PR 患者例数)/患者总例数×100%。

6.3 生活质量改善情况 治疗结束后所有患者进行 KPS 评分,并记录体重变化。KPS 评分增加>10 分为升高,减少>10 分为下降,KPS 评分增加或减少<10 分为稳定;治疗后体重增加>1 kg 为增加,减少>1 kg 为下降,增加或减少<1 kg 为稳定^[10]。比较两组 KPS 评分及体重改善有效率。有效率(%)=(升高患者例数+稳定患者例数)/患者总例数×100%。

6.4 远期疗效及生存率 患者在放化疗结束后半年内每个月随访 1 次,0.5 年至 1 年内每 3 个月随访 1 次,1 年以上每 6 个月随访 1 次,随访内容包括食管造影、胸片、胸部 CT、腹部 B 超等检查。

7 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件,生存率用 Kaplan-Meier 法,其显著性检验用 log-rank 检验,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 或 Z 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 脱落情况 试验结束进行统计时,治疗组脱落 4 例,其中 2 例因不能耐受同步化疗而要求退出试验,1 例因放疗期间出现远处转移而改为单纯放疗,另 1 例因拒绝继续服用中药而脱落;对照组 1 例患者因放疗期间出现食管穿孔而退出试验;最后纳入统计数为 115 例,其中治疗组 56 例,对照组 59 例。

2 两组放射性肺炎发生率及 RTOG 分级结果比较(表 2) 观察至放疗后 6 个月,治疗组放射性肺炎发生 5 例,发生率为 8.93%;对照组为 11 例,发生率为 18.64%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。发生放射性肺炎的患者中,治疗组多为轻度放射性肺炎(1、2 级);而对照组多为中重度放射性肺炎(3、4 级),差异有统计学意义($Z=-2.054, P=0.040$)。

表 2 两组放射性肺炎 RTOG 分级比较 (例)

组别	例数	RTOG 分级				
		0 级	1 级	2 级	3 级	4 级
治疗	56	51	2	2	1	0
对照	59	48	1	2	5	3

3 两组近期临床获益率比较(表 3) 放疗结束后 3 个月评价近期疗效,治疗组和对照组的肿瘤近期临床获益率分别为 92.86%、64.49%,两组比较,差异有统计学意义($Z=-1.99, P=0.046$)。

表 3 两组近期临床获益率比较 (例)

组别	例数	CR	PR	NC	PD	有效率(%)
治疗	56	25	27	3	1	92.86*
对照	59	22	19	11	7	69.49

注:与对照组比较,* $P<0.05$

4 两组生活质量比较(表 4、5) 治疗组 KPS 评分有效率为 89.29%(50/56),对照组为 83.05%(49/59),两组比较差异有统计学意义($Z=-2.378, P=0.017$)。治疗组体重变化有效率为 80.36%(45/56),对照组有效率为 66.10%(39/59),两组比较差异有统计学意义($Z=-2.137, P=0.033$)。

表 4 两组患者 KPS 评分变化比较 (例)

组别	例数	升高	稳定	下降	有效率(%)
治疗	56	29	21	6	89.29*
对照	59	17	32	10	83.05

注:与对照组比较,* $P<0.05$

表 5 两组患者体重变化比较 (例)

组别	例数	升高	稳定	下降	有效率(%)
治疗	56	20	25	11	80.36*
对照	59	12	27	20	66.10

注:与对照组比较,* $P<0.05$

5 两组远期生存率比较(表 6) 纳入统计的患者为 115 例,随访时间大于 2 年,截止日期为 2015 年 4 月。治疗组和对照组分别失访 1 例和 2 例(随访率为 97.39%,失访者按死亡计),治疗组 1、2 年生存率分别为 66.07%、35.71%;对照组为 61.02%、30.51%。治疗组的生存率虽高于对照组,但差异无统计学意义($\chi^2=0.317、0.574, P=0.352、0.553$)。

表 6 两组患者 1、2 年生存率比较

组别	例数	生存率[例(%)]	
		1 年	2 年
治疗	56	37(66.07)	20(35.71)
对照	59	36(61.02)	18(30.51)

讨 论

同步放化疗是目前中晚期食管癌治疗的主要手段,欧美及日本等国家已经把同步放化疗作为不能手术食管癌的标准治疗方案^[11,12]。放射性肺炎是指在食管癌等胸部肿瘤的放射治疗中,肺组织受到一定剂量照射,使正常肺组织受到损伤,肺损伤达到一定程度即可出现临床上的放射性肺炎。目前认为放射性肺炎发生的机制主要与肺泡Ⅱ型细胞的损伤及血管内皮细胞的损伤有关^[13,14]。而同步化疗,则进一步加重了肺泡Ⅱ型细胞及血管内皮细胞的损伤,增加了放射性肺炎的发生^[15,16]。糖皮质激素是目前临床上治疗放射性肺炎最常用的药物之一,但因不良反应大,且对已发生纤维化的肺损伤无治疗作用,故不适宜长期用药亦不适宜预防用药^[17]。

中医学认为放射性肺炎的病机为热毒之邪侵袭肺络,导致肺络受灼,阴津亏损,而肿瘤患者属正虚邪盛之体质,且病程日久,久病必瘀,热灼与痰瘀相搏结,壅滞气血,肺络受阻,出现发热及咳痰等症状,属于中医学“咳嗽”、“肺萎”、“喘证”等范畴。该病多属本虚标实,虚实夹杂之症,肺阴亏虚乃其发病之本,痰瘀互结为其发病之标。治宜补虚泻实,在滋阴清热的基础上,化痰祛瘀。临床及实验研究显示一些具有清热解毒、活血化痰功效的中药具有不同程度防治放射性肺炎的效果^[18,19]。笔者以中医学理论为指导,针对病因辨证施治,采用中药滋阴清热、化痰祛瘀法,通过应用清肺祛瘀汤对食管癌同步放化疗中可能出现的放射性肺炎进行中药干预,方药中知母、川贝母、杏仁、葶苈子清肺热泄虚火;丹参、丹皮、桃仁活血祛瘀、清热凉血;沙参、麦冬养阴生津,润燥止咳;黄芪大补脾肺之气,大枣补气和缓急,在众祛邪药之中兼以顾护正气之功;甘草解毒祛痰止咳,兼以调和诸药。全方共奏清热泻火解毒、滋阴凉血祛瘀之功,从而减轻放疗对患者机体的损伤,以期改善临床症状,提高患者生存质量。

本试验结果显示,治疗组与对照组放射性肺炎发生率分别为 8.93% 和 18.64%,差异有统计学意义,证明清肺祛瘀汤可以预防食管癌同步放化疗中放射性肺炎的发生。同时治疗组的肺损伤多控制在症状较轻的 1~2 级,而对照组不仅放射性肺炎的发生率较高,且发生 3~4 级中重度放射性肺炎的比例也较高。此结果与肖春等^[17]研究结果相一致,说明清肺祛瘀汤是通过降低肺的放射性损伤程度减少放射性肺炎的发生,从而起到预防作用。本研究显示治疗组临床获益率高于对照组且治疗组患者的生活质量(包括 KPS

评分及体重变化)较对照组明显改善。

综上,清肺祛瘀汤能有效降低放射性肺炎的发生并减轻肺损伤的程度,提高临床获益率及患者生活质量,且无明显毒副反应,有一定的临床应用价值,值得进一步完善试验方案,并扩大样本量,进行更严谨的临床随机对照试验。

参 考 文 献

- [1] Shen ZT, Wu XH, Li B, et al. Nedaplatin concurrent with three-dimensional conformal radiotherapy for treatment of locally advanced esophageal carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(48): 9447-9452.
- [2] 李多杰, 李红伟, 段诗苗, 等. 放疗联合顺铂、氟尿嘧啶方案同步治疗局部晚期食管癌的效果观察[J]. 蚌埠医学院学报, 2012, 37(2): 153-156.
- [3] Kato K, Muro K, Minashi K, et al. Phase II study of chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin for stage II - III esophageal squamous cell carcinoma: JCOG trial (JCOG 9906)[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 81(3): 684-690.
- [4] Suh YG, Lee IJ, Koom WS, et al. High-dose versus standard-dose radiotherapy with concurrent chemotherapy in stages II - III esophageal cancer[J]. Jpn J Clin Oncol, 2014, 44(6): 534-540.
- [5] Ohguri T, Yahara K, Moon SD, et al. Postoperative radiotherapy for incompletely resected non-small cell lung cancer: clinical outcomes and prognostic value of the histological subtype[J]. J Radiat Res, 2012, 53(2): 319-325.
- [6] 刘瑜, 张蕊, 庞宏涛, 等. 清肺祛瘀汤治疗急性放射性肺损伤临床观察及对免疫调节网相关细胞因子的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(4): 404-405.
- [7] 彭瑞云, 毛秉智, 王德文, 等. 中华人民共和国卫生部. 急性放射性肺炎诊断标准[S]. 北京: 中国标准出版社, 2002.
- [8] Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995, 31(5): 1341-1346.
- [9] 万钧, 肖爱幼, 高淑珍, 等. 食管癌放疗后近期疗效评价标准—附 1000 例分析[J]. 中国放射肿瘤学, 1989, 3(1): 205-207.
- [10] 罗健, 孙燕. 癌症患者的生活质量研究[J]. 中国疼痛医学杂志, 1996, 2(1): 44-48.
- [11] Suzuki G, Ogo E, Yoshida K, et al. Multimodal ap-

- proach for cervical esophageal carcinoma: role of neoadjuvant chemotherapy [J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(4): 1989–1992.
- [12] Asakura H, Hashimoto T, Zenda S, et al. Analysis of dose-volume histogram parameters for radiation pneumonitis after definitive concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2010, 95(2): 240–244.
- [13] Tsoutsou PG, Koukourakis MI. Radiation pneumonitis and fibrosis: mechanisms underlying its pathogenesis and implications for future research [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66(5): 1281–1293.
- [14] Jackson IL, Rubin P, Hadley C, et al. Molecular mechanisms of radiation induced injury [M]. Springer: Berlin Heidelberg, 2014: 41–51.
- [15] 杨阳, 闫婧, 刘娟, 等. 胸部放疗放射性肺炎病因学相关因素分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2012, 19(6): 446–449.
- [16] Gerber N, Ilson DH, Wu AJ, et al. Outcomes of induction chemotherapy followed by chemoradiation using intensity-modulated radiation therapy for esophageal adenocarcinoma [J]. *Dis Esophagus*, 2014, 27(3): 235–241.
- [17] 肖春, 丁慧娟, 冯林春, 等. 凉血活血汤预防放射性肺炎的随机对照实验 [J]. *中西医结合学报*, 2010, 8(7): 624–627.
- [18] 崔慧娟. 张代钊教授中药治疗放射性肺炎 1 例[J]. *中日友好医院学报*, 2010, 24(3): 187–190.
- [19] 杨龙峰, 叶永青, 张飞捷. 血必净注射液治疗肺癌患者早期放射性肺炎的效果[J]. *广东医学*, 2013, 34(22): 3497–3499.

(收稿:2015-05-12 修回:2015-12-26)

· 征订启事 ·

欢迎订阅 2016 年《中国中西医结合杂志》

《中国中西医结合杂志》是由中国科学技术协会主管、中国中西医结合学会和中国中医科学院主办的中西医结合综合性学术期刊。1981 年创刊,由中国科学院院士陈可冀担任总编辑。设有述评、专家论坛、专题笔谈、临床论著、基础研究、临床报道、综述、学术探讨、思路与方法学、临床试验方法学、病例报告、中医英译、会议纪要等栏目。本刊多次获国家科委、中宣部、新闻出版署及国家中医药管理局颁发的全国优秀期刊奖;2001 年被新闻出版署评为“双效期刊”,列入中国期刊方阵;2003—2014 年连续 12 年被评为“百种中国杰出学术期刊”;3 次获中国科协择优支持基础性和高科技学术期刊专项资助;4 次获“国家自然科学基金重点学术期刊专项基金”资助;4 次获“中国科协精品科技期刊工程项目期刊”;2015 年 5 月荣获中国科协精品科技期刊 TOP 50 项目。并被多种国内外知名检索系统收录,如:中国科学引文数据库、中国生物医学文献数据库、美国医学索引(Medline)、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、日本《科学技术文献速报》(JST)、美国《乌利希期刊指南》(Ulrich's PD)、波兰《哥白尼索引》(IC)、英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)、WHO 西太平洋地区医学索引(WPRIM)等;为中国科技论文统计源期刊、中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊,被编入《中文核心期刊要目总览》,每年影响因子及总被引频次在中医药类期刊中均名列前茅。

《中国中西医结合杂志》为大 16 开本,月刊,128 页;铜版纸印刷,彩色插图。国内定价:25.00 元/期。全年定价:300.00 元。国际标准刊号:ISSN 1003-5370,国内统一刊号:CN 11-2787/R,国内邮发代号:2-52,国外代号:M640。国内外公开发售,在各地邮局均可订阅,也可直接汇款至本社邮购。

地址:北京市海淀区西苑操场 1 号,中国中西医结合杂志社,邮政编码:100091;电话:010-62886827,62876547,62876548;传真:010-62874291;E-mail: cjim@cjim.cn;网址: <http://www.cjim.cn>