

解毒生肌方防治食管癌放疗所致急性放射性食管炎的临床观察

崔 珍¹ 柳 雯² 周 燕¹ 汪潮歌¹ 刘静景¹ 李多杰¹ 江 浩¹

摘要 目的 观察中药解毒生肌方对食管癌放疗所致急性放射性食管炎的防治效果。**方法** 86 例中晚期食管癌患者按随机数字表法分为治疗组(43 例)和对照组(43 例),两组均采用同步放化疗。治疗组自放疗开始给予中药解毒生肌方(每日 1 剂,共 8 周),对照组给予由地塞米松、利多卡因及庆大霉素配制的混合液口服(每次放疗前、后 30 min 内口服 10 mL,放疗结束后停止服药)。观察两组患者急性放射性食管炎的发生时间及症状持续时间、食管的放射性损伤程度、治疗效果、治疗后卡氏评分(Karnofsky performance scale, KPS)改善率及不良反应发生率。**结果** 与对照组比较,治疗组急性放射性食管炎发生时间延长[(15.46 ± 3.37)天 vs (10.23 ± 2.46)天],症状持续时间缩短[(20.18 ± 4.56)天 vs (26.17 ± 3.26)天],差异均有统计学意义($P < 0.01$);治疗组Ⅱ级以上急性放射性食管炎的发生率低于对照组($Z = 3.34$, $P < 0.01$);治疗组总有效率为 95.35%(41/43),对照组总有效率为 67.44%(29/43),治疗组优于对照组($\chi^2 = 11.06$, $P < 0.01$);治疗组和对照组 KPS 评分改善率分别为 65.12%(28/43)、27.91%(12/43),两组比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 11.97$, $P < 0.01$);治疗组不良反应发生率为 9.30%(4/43)低于对照组的 34.88%(15/43),差异有统计学意义($\chi^2 = 8.17$, $P < 0.01$)。**结论** 中药解毒生肌方对食管癌同步放化疗中出现的重度急性放射性食管炎有较好的防治作用。

关键词 食管肿瘤;急性放射性食管炎;同步放化疗;中医药;预防;解毒生肌方

Curative Effect of Jiedu Shengji Recipe in Preventing and Treating Acute Radiation Esophagitis in Radiotherapy Induced Esophageal Carcinoma Patients CUI Zhen¹, LIU Wen², ZHOU Yan¹, WANG Chao-ge¹, LIU Jing-jing¹, LI Duo-jie¹, 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 observe the curative effect of Jiedu Shengji Recipe (JSR) in preventing and treating acute radiation esophagitis in radiotherapy induced esophageal carcinoma patients. **Methods** Totally 86 mid-late stage esophageal carcinoma patients were assigned to the treatment group and the control group according to random digit table, 43 in each group. All patients received concurrent radiochemotherapy. Patients in the treatment group took JSR from starting the radiotherapy, one dose per day for 8 successive weeks, while those in the control group took mixture of dexamethasone, lidocaine, and gentamicin, 10 mL each time, taken before radiation and within 30 min after radiation, discontinued till the end of radiation. The occurrence time of acute radiation esophagitis and duration of symptoms, esophageal radioactive damage degree, curative effect, improvement rate of Karnofsky performance scale (KPS), and the incidence of adverse reactions were observed in the two groups. **Results** Compared with the control group, the occurrence time of acute radiation esophagitis was prolonged (15.46 ± 3.37 days vs 10.23 ± 2.46 days), and duration of symptoms was shortened (20.18 ± 4.56 days vs 26.17 ± 3.26 days) in the treatment group, with statistical difference ($P < 0.01$). In the treatment group the occurrence rate of mid and high level (degree II to degree IV) acute radiation esophagitis was

基金项目:安徽省“十二五”临床医学重点专科建设基金资助项目(No. 01233);安徽省教育厅科研基金资助项目(No. KJ2015B075by)

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: 0552-3086774, E-mail: jianghao1123@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2016.07.0810

lower than that of the control group ($Z=3.34, P<0.01$). The total effective rate was 95.35% (41/43) in the treatment group and 67.44% (29/43) in the control group, with statistical difference between the two groups ($\chi^2=11.06, P<0.01$). The improvement rate of KPS were higher in the treatment group than in the control group [65.12% (28/43) vs 27.91% (12/43); $\chi^2=11.97, P<0.01$]. The incidence of adverse reactions were lower in the treatment group than in the control group with statistical difference [9.30% (4/43) vs 34.88% (15/43); $\chi^2=8.17, P<0.01$]. Conclusion JSR had better effect for preventing and treating moderate and severe acute radiation esophagitis in concurrent chemoradiotherapy induced esophageal carcinoma patients.

KEYWORDS esophageal cancer; acute radiation esophagitis; concurrent chemoradiotherapy; Chinese medicine and pharmacy; prevention; Jiedu Shengji Recipe

急性放射性食管炎是食管癌等胸部肿瘤放疗最常见的并发症之一。急性放射性食管炎不仅限制了食管癌的放疗剂量,而且严重影响患者的治疗效果和生活质量。目前临床上通常使用地塞米松、利多卡因及庆大霉素等西药进行对症处理,但疗效不理想,且会因为激素等药物的使用带来一定不良反应。本研究以中医学理论为指导,采用解毒祛瘀、养阴生肌法,通过应用解毒生肌方对食管癌同步放化疗中出现的放射性食管炎进行中药干预,在临床上取得一定疗效,现总结报道如下。

资料与方法

- 1 诊断标准** 根据美国放射治疗肿瘤协作组 (radiotherapy oncology group, RTOG) 的分级标准^[1]: 0 级为无症状; I 级为轻度吞咽困难或吞咽疼痛,需用浅表麻醉药、非麻醉性镇痛药或进半流质饮食; II 级为中度吞咽困难或吞咽疼痛,需麻醉性镇痛药或仅进流质饮食; III 级为出现重度吞咽困难或吞咽疼痛,伴脱水或体重下降 > 15%,需要鼻胃饲或静脉输液补充营养; IV 级为完全梗阻、溃疡、穿孔或形成瘘道。
- 2 纳入标准** 经病理证实全部为食管鳞癌; 年龄: 40 ~ 69 岁; 患者放疗前的食道造影及 CT 检查显示无穿孔前征象; 无放化疗禁忌; 卡氏评分 (Karnofsky performance scale, KPS) > 70 分; 病变长度 < 10 cm; 患者无手术指证或拒绝手术, 无放化疗禁忌证; 预计所有患者生存期均 > 6 个月; 患者均签署知情同意书。
- 3 排除标准** 放疗期间发生食管穿孔或出现远处转移者; 放疗期间不合同步化疗或拒绝服用中

药者。

4 一般资料 86 例均来自 2014 年 1—12 月蚌埠医学院第一附属医院肿瘤放疗中心接受同步放化疗的中晚期食管癌患者,按照随机数字表法分成治疗组和对照组,每组 43 例,两组患者性别构成、年龄、病程、病变长度、KPS 评分比较 (表 1), 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究经本医院伦理委员会批准。

5 治疗方法

5.1 放疗方法 患者先于 CT 下模拟下定位, 后根据 CT 图像对相关靶区进行勾画。肿瘤靶区 (gross tumor volume, GTV) 为临床可见肿瘤灶及转移淋巴结; 临床靶区 (clinic target volume, 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; 计划靶区 (planning target volume, 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 Artist, 放疗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。

5.2 化疗方法 方案采用 5 - 氟尿嘧啶注射液 (10 mL: 0.25 mg, 天津金耀氨基酸有限公司, 批号: H12020959) 加顺铂注射液 (6 mL: 30 mg, 江苏豪森制药公司, 批号: H20040813) 的联合方案。自放疗第 1 日起给予顺铂 30 mg/m² 静脉滴注, 共 4 日; 5 - 氟尿嘧啶 500 mg/m² 静脉滴注, 共 5 日。每 4 周为 1 个化疗周期。化疗期间按化疗药物使用说明给予水化, 止吐等处理。同时每周复查血常规, 每 2 周复查肝肾功能。放疗期间同步化疗 2 个周期。

5.3 治疗方案 治疗组自放疗开始给予中药解毒生肌方口服, 该方为本院国家级名老中医尹莲芳教

表 1 两组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	病程 (周)	病变长度 (cm)	KPS 评分 (分)
治疗	43	28/15	61.08 ± 14.30	7.13 ± 1.64	6.80 ± 2.54	73.26 ± 11.01
对照	43	21/22	63.24 ± 13.80	6.94 ± 1.89	6.23 ± 2.27	74.41 ± 10.09

授经验方,经前期临床应用安全可靠。中药由本院中药房提供并煎制,真空包装,4℃储藏加热后服用,配方为:黄芪 20 g 枳壳 10 g 生地 12 g 赤芍 12 g 白芍 12 g 浙贝母 20 g 元参 15 g 牡蛎 30 g 砂仁 6 g 木香 10 g 丹参 20 g 牡丹皮 15 g 半枝莲 20 g 白花蛇舌草 30 g 威灵仙 30 g 青果 10 g 玉竹 10 g 白及 10 g 石膏 15 g 甘草 8 g, 1 剂/日,共服用 8 周;对照组给予地塞米松注射液 10 mg + 利多卡因注射液 40 mL + 庆大霉素注射液 16 万 U 混注于 500 mL 生理盐水中,患者于每次放疗前及放疗后 30 min 内口服 10 mL,放疗结束即停止。药物由专人发放管理,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 观察指标及方法

6.1 急性放射性食管炎的发生时间及症状持续时间 同步放化疗期间注意观察并记录患者急性放射性食管炎的发生时间及症状持续时间,同时记录食管炎的级别及伴发不良反应情况。

6.2 食管的放射性损伤程度及Ⅱ级以上急性食管炎的发生率 Ⅰ级放射性食管炎症状轻,无需特殊处理,比较Ⅰ级急性放射性食管炎的发生率无意义,故仅对Ⅱ级及以上急性放射性食管炎的发生率作比较。

6.3 疗效评价标准 参照参考文献[2]。显效:连续治疗 10 天在观察期内吞咽困难和吞咽疼痛消失或显著缓解;有效:连续治疗 10 天在观察期内吞咽困难和吞咽疼痛明显减轻;无效:连续治疗 10 天在观察期内吞咽困难和吞咽疼痛略有减轻或不变,疼痛无缓解。总有效率(%) = (显效患者例数 + 有效患者例数)/总患者例数 × 100%。

6.4 治疗后 KPS 评分改善率 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 分内视为稳定^[3]。改善率(%) = 评分提高患者例数/总患者例数 × 100%。

6.5 不良反应 观察两组患者在服用中药过程中出现的药物常见不良反应如恶心、纳差等症状的发生率。

7 统计学方法 应用 SPSS 17.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两样本 t 检验;计数资料的比较用 χ^2 检验,等级资料比较用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组患者急性放射性食管炎发生及症状持续时间比较(表 2) 与对照组比较,治疗组放射性食管

炎发生时间延长,持续时间缩短,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

表 2 两组患者放射性食管炎发生及症状持续时间比较 (天, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	发生时间	持续时间
治疗	43	15.46 ± 3.37 *	20.18 ± 4.56 *
对照	43	10.23 ± 2.46	26.17 ± 3.26

注:与对照组比较, * $P < 0.01$

2 两组急性放射性食管炎分级比较(表 3) 将患者食管炎症状最严重时的分级定为最终分级。治疗组Ⅱ级及以上放射性食管炎发生率明显低于对照组,差异有统计学意义($Z = 3.34, P < 0.01$)。

表 3 两组患者放射性食管炎分级比较 (例)

组别	例数	放射性食管炎				
		0 级	I 级	II 级	III 级	IV 级
治疗	43	4	24	13	2	0
对照	43	0	8	23	10	2

3 两组总有效率比较(表 4) 治疗组总有效率优于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 11.06, P < 0.01$)。

表 4 两组患者急性放射性食管炎的临床疗效比较 [例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗	43	25(58.14)	16(37.21)	2(4.65)	41(95.35) *
对照	43	9(20.93)	20(46.51)	14(32.56)	29(67.44)

注:与对照组比较, * $P < 0.01$

4 两组治疗后 KPS 评分水平比较(表 5) 治疗组 KPS 评分的改善率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 11.97, P < 0.01$)。

表 5 两组治疗后 KPS 评分水平比较 [例(%)]

组别	例数	提高	稳定	下降	改善
治疗	43	28(65.12)	11(25.58)	4(9.30)	28(65.12) *
对照	43	12(27.91)	25(58.14)	6(13.95)	12(27.91)

注:与对照组比较, * $P < 0.01$

5 两组药物不良反应比较 治疗组在服用中药过程中有 9.30%(4/43)患者出现恶心、纳差的不良反应;对照组有 34.88%(15/43)患者出现恶心、口苦、纳差等不良反应,两组患者不良反应发生率比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 8.17, P < 0.01$)。

讨 论

急性放射性食管炎是食管癌等胸部肿瘤放疗最常见的并发症之一,通常发生在食管受到放射线照射

2~3 周后,临床表现主要为进食疼痛,胸骨后烧灼感,进食梗阻或食管穿孔等^[4]。同步放化疗是目前中晚期食管癌的标准治疗方案。化疗在治疗肿瘤的同时却进一步加重了食管的放射性损伤^[5]。这也是当今在普遍应用三维适形及调强等精确放疗的情况下放射性食管炎发生率依然高居不下的重要原因之一。

放射性食管炎属中医学“噎膈”、“反胃”等范畴,为“本虚标实”之证^[6]。放射线属于火热邪毒,食管受到一定剂量的放射性照射后会损伤机体津液,耗气伤阴,造成阴津亏损,食管干涩,食物难入,胸骨后隐痛、烧灼感等症状,久则气机瘀滞,痰湿内生,而痰瘀互结于食道,可造成食道溃疡或梗阻。

放射性食管炎的防治在临床处理上比较棘手。目前临床上通常使用地塞米松、庆大霉素及利多卡因或康复新液等西药进行对症处理,但疗效不理想且会因为激素等药物的使用带来一定的不良反应^[7]。近年来,中医学在不断探索放射性损伤的防治研究并取得一定的进展,Lu JZ 等^[8]通过建立放射性食管炎大鼠模型的动物实验发现中药竹叶石膏汤可以起到预防放射性食管炎的作用,其机制可能与竹叶石膏汤抑制 TNF- α 、IL-1 及 IL-8 等炎性细胞的生成及释放有关。相关文献报道一些具有清热解毒、养阴生津的中药具有防治急性放射性食管炎的作用^[9-11]。本研究以中医学理论为指导,针对急性放射性食管炎的机理及肿瘤本身特征进行辨证施治,以解毒祛瘀,养阴生肌为治疗大法,制成解毒生肌方。方中半枝莲、白花蛇舌草、浙贝母、青果、石膏、甘草清热解毒;赤芍、丹参、牡丹皮活血化瘀;砂仁、木香、牡蛎、威灵仙理气软坚散结;生地、元参、青果、玉竹养阴生津;石膏、白芍、白及消肿生肌;黄芪益气固表,脱毒生肌;枳壳破气消积,祛痰除痞;诸药合用,共奏清热解毒、理气化瘀散结、生肌消肿之效,使得热毒得清、气机得畅、瘀结得化,阴虚得补。现代药理研究表明,牡丹皮、赤芍、生地、甘草具有类皮质激素作用,可抗炎、解痉、修复溃疡等;半枝莲、白花蛇舌草具有抗肿瘤、提高机体免疫力功能;石膏、白芍、白及生肌敛疮,可保护及修复食管黏膜^[12-14]。在抗炎、抗肿瘤的同时,保护及修复损伤黏膜、提高机体的免疫能力。本研究中观察到早期应用解毒生肌方对于防治放射性食管炎疗效确切,体现了中医学“未病先防”和“治未病”的思想,也充分体现了中医治疗的整体观念。

综上所述,食管癌同步放化疗同时应用解毒生肌方防治急性放射性食管炎较单纯西药有着更好的效果,Ⅱ级以上放射性食管炎的发生率明显降低,推迟了

急性放射性食管炎的发生时间且缩短了食管炎症状持续时间,提高了临床获益率,改善了患者的生活质量,同时也降低了患者同步放化疗的不良反应发生率,使患者能更好的完成放射治疗。该方剂无明显不良反应,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] 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 Radial Oncol Biol Phys*, 2001, 51(11): 291-295.
- [2] 孙燕,周际昌主编. 临床肿瘤内科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2003:159-160.
- [3] 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.
- [4] 朱丽娟,叶云婕,黄敏清,等. 口服康复新在治疗放射性食管炎中的作用[J]. *广东医学*, 2011, 32(24): 3265-3266.
- [5] Gerbr 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): 235-341.
- [6] 柏茂树,黄杰,沈红梅,等. 放射性食管炎中医研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 24(4): 286-289.
- [7] 战淑珺,曲向东,张侠,等. 复方苦参注射液防治急性放射性食管炎随机对照研究[J]. *中国中医药信息杂志*, 2014, 21(10): 18-21.
- [8] Lu JZ, Zhang L, Cao XT, et al. Meta-analysis of Chinese medicines for prevention and treatment of radiation esophagitis[J]. *J Tradit Chin Med*, 2012, 32(2): 137-142.
- [9] 郭广英,李珠明,姜瑞勤,等. 养阴清热糊剂治疗放射性食管炎[J]. *内蒙古医学杂志*, 2013, 45(8): 1437-1439.
- [10] 张洁,张莉. 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[J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 23(2): 276-278.
- [11] 岳玉仁,喻怀斌,梁惠,等. 清膈养阴汤防治放射性食管炎的疗效观察[J]. *中医药临床杂志*, 2014, 26(7): 694-696.
- [12] 谢子任. 甘草药理活性的研究[J]. *中国实用医药*, 2009, 4(7): 232.
- [13] 董永彩,商亚珍. 半枝莲的药理学研究进展[J]. *承德医学院学报*, 2009, 26(1): 98-100.
- [14] 沈映君主编. 中药药理学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2000:616.

(收稿:2015-10-24 修回:2016-03-03)