

· 临床论著 ·

加减黄芪防己汤在喉癌术后放疗引起的迟发性淋巴水肿中的应用

陈莉莉¹ 秦照军¹ 李 苏² 刘济生¹

摘要 目的 探讨加减黄芪防己汤在喉癌术后局部放疗引起的迟发性淋巴水肿治疗中的效果。**方法** 将 60 例喉癌手术后放疗患者分为中药治疗组和对照组, 每组 30 例, 每组包括 20 例部分喉切除及 10 例全喉切除病例, 对照组中有 13 例行颈淋巴结清扫, 术后仅予常规调强放疗。中药治疗组有 16 例行颈淋巴结清扫, 术后行调强放疗同时给予黄芪防己汤加减, 每日 1 剂, 分 2 次口服, 中药疗程为 10 周。放疗结束 1 个月后, 利用改良 Miller 和 LENT-SOMA 评分系统分别对各组放疗引起的喉及颈部的迟发性淋巴水肿进行评估, 采用视觉量表 (VAS) 对患者的生活质量进行评估。**结果** 与对照组比较, 中药治疗组喉及颈部迟发性淋巴水肿的反应分级明显降低 ($P < 0.01$, $P < 0.05$), VAS 分值亦降低 ($P < 0.01$)。**结论** 加减黄芪防己汤能有效地预防和减轻放疗引起迟发性淋巴水肿反应。

关键词 喉癌; 黄芪防己汤; 放疗; 水肿

Application of Modified Huangqi Fangji Decoction in Radiotherapy Induced Delayed Lymphedema after Laryngocarcinoma Surgery CHEN Li-li¹, QIN Zhao-jun¹, LI Su², and LIU Ji-sheng¹ 1 Department of Otorhinolaryngology, First Affiliated Hospital, Soochow University, Jiangsu (215006); 2 Department of Chinese Medicine, First Affiliated Hospital, Soochow University, Jiangsu (215006)

ABSTRACT Objective To study the effect of modified Huangqi Fangji Decoction (HQFJD) in the treatment of radiotherapy induced delayed lymphedema after laryngocarcinoma surgery. **Methods** Totally 60 patients with laryngeal squamous cell carcinoma were assigned to the Chinese medicine (CM) treatment group and the control group, 30 in each group (consisting of 20 partial laryngectomy and 10 total laryngectomy). Thirteen patients in the control group received neck dissection. They received routine intensity-modulated radiation therapy. Sixteen patients in the CM treatment group received neck dissection. They received routine intensity modulated radiation therapy while taking modified HQFJD (one dose per day, taken in two times). The therapeutic course for HQFJD was 10 weeks. The effects of HQFJD on late lymphedema of larynx and neck induced by radiotherapy were assessed by Modified Miller and LENT-SOMA score system at 1 month after radiotherapy. Patient's quality of life (QOL) was assessed by visual analogue scale (VAS). **Results** Compared with the control group, the response grading of late lymphedema of larynx and neck was obviously lower ($P < 0.01$, $P < 0.05$), and VAS score also decreased in the CM treatment group ($P < 0.01$). **Conclusion** Modified HQFJD could effectively prevent and attenuate radiotherapy induced delayed lymphedema.

KEYWORDS laryngocarcinoma; Huangqi Fangji Decoction; radiotherapy; edema

对于喉癌术后放疗, 喉及颈部淋巴水肿是最常见

的急性或迟发放疗反应。临床医生常用肾上腺皮质激素、利尿剂、 β -七叶皂苷钠等处理水肿, 这些药物都只能起短暂的作用, 对于缓解由于组织纤维化导致的水肿疗效欠佳^[1]。很多学者针对减少放疗的毒副作用做了大量的研究, 包括采用各种放疗的策略及放疗过程中保护药物的干预, 取得了很好的疗效^[2-7]。但目前国内放疗保护药物的应用不多, 有学者将中药用

作者单位: 1. 江苏省苏州市苏州大学附属第一医院耳鼻咽喉科 (江苏 215006); 2. 江苏省苏州市苏州大学附属第一医院中医科 (江苏 215006)

通讯作者: 刘济生, Tel: 0512 - 67780376, E-mail: ljswwq@sina.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20170315.036

于放疗,取得了良好的治疗效果^[8,9],本研究在放疗的过程中联合应用黄芪防己汤加减治疗,明显降低喉及颈部放疗的淋巴水肿发生率及水肿分级。

资料与方法

1 诊断标准 喉咽鳞状细胞癌诊断标准参照《耳鼻咽喉头颈外科学》^[10]诊断标准,手术方式参照《临床技术操作规范-耳鼻咽喉头颈外科分册》^[11]。

2 纳入标准 临床诊断明确并仅接受过初次开放式手术,手术范围仅涉及喉部,病理类型为鳞癌,术后进行调强放疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)的喉癌患者;年龄 40~80 岁;患者签署知情同意书。

3 排除标准 (1)经激光手术后放疗者;(2)未经手术,直接行放疗者;(3)二次手术后放疗者;(4)术中利用胸大肌等复杂皮瓣修复喉咽手术病例。

4 一般资料 60 例均为 2009 年 1 月—2014 年 12 月在苏州大学附属第一医院住院手术的喉部鳞癌符合纳入标准的患者,均为男性,年龄 45~83 岁,平均 61.5 岁。喉部手术依据手术方式分全喉切除及部分喉切除,行部分喉切除的病例多数为声门型喉癌,发生颈部淋巴结转移率低,需行颈淋巴清扫的患者相应少,但术后放疗引起的残喉水肿是主要问题;行全喉切除的患者常行颈淋巴结清扫,但是无残喉水肿的问题。将患者先分成部分喉切除组和全喉切除组,每组再分为两组,分别纳入用中药治疗组和对照组,每组 30 例,包括部分喉 20 例,全喉 10 例,中药治疗组中行颈淋巴清扫 16 例,未行颈淋巴清扫 14 例,对照组行颈淋巴清扫 13 例,未行颈淋巴清扫 17 例。

5 治疗方法 两组患者均行调强放疗 IMRT,总剂量 60 Gy,放疗次数 30~35 次,一般 6~7 周完成放疗。放疗前气管套管更换为塑料套管,套管在放疗结束水肿消退后酌情拔除。中药治疗组行 IMRT 的基础上给予黄芪防己汤加减:茯苓皮 15 g 生黄芪 15 g 生白术 15 g 汉防己 10 g 生薏苡仁 30 g 猪苓

3 g 生姜皮 10 g 大枣 7 枚 白茅根 30 g 生川芎 10 g 鸡血藤 30 g 栝蒌皮 10 g 莪术 10 g 丹参 10 g 制厚朴 10 g 炙甘草 9 g 桂枝 10 g。阴虚明显者,去桂枝加枸杞子 15 g,内热盛者,去桂枝加牡丹皮 12 g、栀子 9 g,若气虚甚者加大黄芪用量为 30 g。煎服法:每日 1 剂,分 2 次口服,服药疗程为开始放疗至放疗结束后 4 周,一般为 10 周。对照组仅予调强放疗。

6 评估方法 放疗对颈部的影响主要表现为喉部水肿和颈部软组织的水肿,对于喉肿瘤放疗后引起的喉及颈部的水肿反应,目前尚未有统一的分级评估系统,对于喉部手术后放疗引起的迟发反应,保留喉体的部分喉切除患者用 LENT-SOMA 评分系统^[12],评估喉部水肿情况,改良 Miller 评分系统^[13]用来评估所有患者的颈部水肿情况,见表 1。由于淋巴管道的阻断对于水肿反应有重要影响,所以手术时是否进行了淋巴结清扫分组评估。另外结合视觉量表(visual analogue scale, VAS)评估患者生活质量。VAS:0 表示无不适;10 表示引起极度不适。放疗结束 1 个月后进行评估。

7 统计学方法 应用 SPSS 20.0 软件进行,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用 Mann-Whitney 秩和检验及 Wilcoxon 秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组患者放疗导致的水肿分级比较(表 2) 喉淋巴水肿 LENT-SOMA 评分:中药治疗组分级多为 0~2 级,对照组多为 3~4 级,两组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$);颈部淋巴水肿改良 Miller 评分:非淋巴清扫中药治疗组分级多为 0~2 级,对照组多为 1~3 级,淋巴清扫中药治疗组分级多为 1~2 级,对照组多为 2~3 级,中药治疗组的淋巴水肿反应分级明显低于对照组($P < 0.01$, $P < 0.05$)。中药治疗组 VAS 评分亦低于对照组($P < 0.01$)。

表 1 评分系统

| 喉淋巴水肿 LENT-SOMA 评分 | 颈部淋巴水肿改良 Miller 评分 |
|---|--|
| 主观:0 正常呼吸;1 偶尔困难;2 间歇性困难;3 呼吸吃力;4 气喘 客观:0 无水肿;1 环状软骨水肿;2 附加杓会厌皱襞水肿;3 广泛的声门上水肿,但气道足够宽;4 广泛的水肿,气道小于正常的一半 处置:0 无;1 无;2 湿化及激素;3 暂时性气管切开;4 长期的气管切开 | 视诊:0 正常;1 黄变色;2 苔藓样硬化斑出现、小囊泡、早期角化病损、小角化丘疹;3 黄色变、色素沉着增多、加深的小囊泡、大小不一的角化丘疹、苔藓样硬化斑 触诊:0 按压出现水肿凹陷;1 早期的皮肤增厚,按压出现水肿凹陷;2 皮肤增厚,按压出现轻微凹陷;3 皮肤增厚明显,按压无凹陷 功能:0 功能正常活动;1 一定程度活动减弱;2 活动功能下降关节柔韧性下降;3 明显活动受限运动功能损害明显 |

表 2 两组患者水淋巴肿分级比较

| 组别 | 例数 | 喉淋巴水肿 LENT - SOMA 评分(例) | | 颈部淋巴水肿改良 Miller 评分(例) | | | VAS(分, $\bar{x} \pm s$) | |
|------|----|-------------------------|----------|-----------------------|---------|-------|--------------------------|-------------|
| | | 分级 | 部分喉(20例) | 分级 | 全部(30例) | 非淋巴清扫 | 淋巴清扫 | 全部 |
| 对照 | 30 | 0级 | 0 | 0级 | 0 | 0 | 0 | 5.83 ± 3.87 |
| | | 1级 | 0 | 1级 | 7 | 5 | 2 | |
| | | 2级 | 0 | 2级 | 11 | 6 | 5 | |
| | | 3级 | 13 | 3级 | 12 | 6 | 6 | |
| | | 4级 | 7 | | | | | |
| 中药治疗 | 30 | 0级 | 6 | 0级 | 6 | 4 | 2 | 3.50 ± 1.46 |
| | | 1级 | 6 | 1级 | 14 | 7 | 7 | |
| | | 2级 | 4 | 2级 | 8 | 3 | 5 | |
| | | 3级 | 3 | 3级 | 2 | 0 | 2 | |
| | | 4级 | 1 | | | | | |
| P 值 | | 0.000 | | 0.000 | 0.001 | 0.012 | 0.000 | |

讨 论

放疗引起喉与颈部淋巴水肿相关因素有:肿瘤的部位、颈淋巴结清扫特别是右侧淋巴结清扫、放疗的策略、放疗剂量、是否同步化疗、感染、线结反应等。调强放疗后副反应较少^[3],但仍不可避免迟发性放射性淋巴水肿的发生。

放疗引起的颈部的损伤包括急性损伤和迟发型损伤,不同于静脉水肿。静脉水肿增强毛细血管压能间接刺激淋巴液的生成,颈部放疗引起的迟发型淋巴水肿的诱因是由于手术切除了淋巴引流管道或是放疗导致淋巴管的闭塞^[14]。减少静脉压并不能减轻水肿,特别是声门下。放疗引起的迟发性慢性淋巴水肿组织的病理过程是:组织间隙蛋白过量和细胞坏死碎片诱发淋巴液潴留,组织机械性压缩,引起慢性炎症性过程;放疗增强各种退化进程,进而组织纤维化淋巴瘀滞和组织炎症加重。主要表现为咽喉及颈部的水肿,影响伤口的愈合及功能障碍。

放疗淋巴水肿常用的治疗措施包括皮肤护理、抗感染、肾上腺皮质激素、利尿剂、 β -七叶皂苷钠、高压氧、理疗等,但疗效欠佳^[4,15]。激素和利尿剂可以早期权宜性处置,但是对顽固性的迟发淋巴水肿效果不佳。激素类产生快速、短暂的消肿,但是增加了感染的风险。利尿剂快速脱水导致水肿组织处蛋白浓缩,加速纤维化。阿米福汀(Amifostine)^[6]可减少头颈肿瘤放疗造成的急性和迟发放疗损伤,还可减少放疗所致的基因突变。国外有利用香豆素(Coumarin)、蛋白水解酶(Benzopyrones)^[6]及硒制剂者^[7],取得了较好疗效。蛋白水解酶是一种自由基清除剂,被发现有良好的抗水肿的效果,机制尚不完全清楚,但6%发生肝毒性,所以不推荐长期使用。国内有以中医药作为肿瘤综合治疗的方法之一,在喉咽癌的治疗中,清瘤

亮喉方取得了很好的效果^[16]。中药具有多种有效成分,中药在肿瘤治疗中的多靶点、多环节、多部位反应。

黄芪防己汤用来治疗如特发性水肿、妊娠水肿、肾性水肿、心源性水肿、肝硬化腹水、骨关节疾病等方面均取得很好的疗效^[17-19]。治疗水肿的机制可能与黄芪富含硒有关,每克黄芪含硒 10 mg。Bruns F 等^[7]利用硒制剂(50 $\mu\text{g}/\text{d}$)治疗头颈部放疗引起的淋巴水肿取得了很好疗效。应用硒可以增强内皮细胞抗氧化酶系统的活性,减少自由基,可以保持细胞膜的完整性。Horvarthova M 等^[20]描述脐静脉内皮细胞表达糖蛋白黏附分子,例如血小板选择蛋白(P-selectin)被硒抑制,且显现剂量依赖,基于此,Kasseroller RG 等^[21]提出淋巴水肿患者,补充硒类能抑制黏附分子的表达,这样防止淋巴细胞阻塞微细淋巴管。另外硒的刺激可以增强免疫系统的活性,提高 T 细胞的细胞毒性效率,刺激巨噬细胞吞噬过量的组织蛋白。防己黄芪汤由防己、黄芪、白术、甘草组成,加入生姜和大枣。防己利水消肿,使水湿下行;黄芪补气升阳,固表止汗,利水消肿;白术补脾燥湿,培土制水,助防己利水以消肿;炙甘草益气健脾,调和药性;大枣补脾和胃;生姜发散风寒,助防己祛风,又能宣散水气,更增防己、黄芪利水之功。此外,茯苓皮、猪苓利水渗湿,生薏苡仁利湿补肺,制厚朴燥湿除满、降逆平喘,生川穹、鸡血藤活血行气、祛风止痛,白茅根、丹参凉血消痛,莪术、栝蒌皮行气止痛、破血消积,桂枝温补卫阳,温阳利水。本方益气固表与祛风行水并行,扶正祛邪,标本兼顾。为了监测药物引起的肝、肾损伤,一般 2~3 周进行生化检查,患者均未见明显肝、肾功能异常。

喉及颈部淋巴水肿是放疗后的并发症。应用加减黄芪防己汤可以明显减轻头颈部因放疗引起的淋巴水肿,多数患者在放疗结束后的淋巴水肿的分级低,迟发性淋巴水肿病程明显缩短,利于患者的康复。

参 考 文 献

- [1] Nguyen TD, Panis X, Froissart D, et al. Analysis of late complications after rapid hyperfractionated radiotherapy in advanced head and neck cancers[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998, 14(1): 23-25.
- [2] Jin M, Zhao K, Huang Q, et al. Structural features and biological activities of the polysaccharides from *Astragalus membranaceus* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2014, 64(3): 257-266.
- [3] Lohia S, Rajapurkar M, Nguyen SA, et al. A comparison of outcomes using intensity-modulated radiation therapy and 3-dimensional conformal radiation therapy in treatment of oropharyngeal cancer[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 140(4): 331-337.
- [4] 李志琳, 贺成莲, 陈小玲, 等. β -七叶皂苷钠在鼻咽癌放疗患者中的应用[J]. *肿瘤防治杂志*, 2002, 9(6): 629-630.
- [5] Büntzel J, Glatzel M, Mücke R, et al. Influence of amifostine on late radiation-toxicity in head and neck cancer: a follow-up study [J]. *Anticancer Res*, 2007, 27(4A): 1953-1956.
- [6] Casley-Smith JR. Benzo-pyrones in the treatment of lymphoedema[J]. *Int Angiol*, 1999, 18(1): 31-41.
- [7] Bruns F, Büntzel J, Mücke R, et al. Selenium in the treatment of head and neck lymphedema[J]. *Med Princ Pract*, 2004, 13(4): 185-190.
- [8] 冉晨曦, 李颖, 何人可, 等. 中药在肿瘤放射治疗及辐射防护中的研究进展[J]. *西北民族大学学报(自然科学版)*, 2015, 36(3): 47-50.
- [9] 杨和强, 何跃, 郭晓静, 等. 中西医结合治疗头颈部肿瘤 82 例患者临床疗效和不良反应探究[J]. *中医学报*, 2014, 42(4): 150-152.
- [10] 孔维佳主编. 耳鼻咽喉头颈外科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 390-391.
- [11] 杨伟炎主编. 临床技术操作规范耳鼻咽喉-头颈外科分册[M]. 北京: 人民军医出版社, 2009: 128-132.
- [12] Rubin P, Constine LS, Fajardo LF, et al. Overview: Late effects of normal tissues (LENT) scoring system [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31(5): 1041-1042.
- [13] Miller AJ, Bruna J, Beninson J. A universally applicable clinical classification of lymphedema[J]. *Angiology*, 1999, 50(3): 189-192.
- [14] Petrek JA, Pressman PI, Smith RA. Lymphedema: Current issues in research and management[J]. *CA Cancer J Clin*, 2000, 50(5): 292-307.
- [15] Filntis GA, Moon RE, Kraft KL, et al. Laryngeal radionecrosis and hyperbaric oxygen therapy: report of 18 cases and review of the literature[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2000, 109(6): 554-562.
- [16] 陈万军, 汪冰, 韩秀丽. 中药清瘤亮喉方辅助治疗喉咽癌的临床观察[J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32(7): 892-895.
- [17] 许建平, 陈素霞, 吴荔芬. 防己黄芪汤合五苓散治疗特发性水肿 58 例[J]. *实用中医内科杂志*, 2008, 22(10): 25-26.
- [18] 张晶蓉, 武重阳. 防己的临床药效及应用[J]. *吉林医药学院学报*, 2006, 27(4): 235-237, 248.
- [19] 段凤丽, 钱旭武, 孔菲. 黄芪治疗水肿的应用[J]. *中医药信息*, 2011, 28(3): 51-52.
- [20] Horváthová M, Jahnová E, Gazdík F. Effect of selenium supplementation in asthmatic subjects on the expression of endothelial cell adhesion molecules in culture [J]. *Biol Trace Element Res*, 1999, 69(1): 15-26.
- [21] Kasseroller RG, Schrauzer GN. Treatment of secondary lymphedema of the arm with physical decongestive therapy and sodium selenite: a review [J]. *Am J Ther*, 2000, 7(4): 273-279.

(收稿:2016-01-25 修回:2017-01-19)

责任编辑:白霞

英文责编:张晶晶