中药防治放射性食管炎22例临床研究

刘　涛[1]　杨宇飞[1]　杨　杰[2]
(1.中国中医科学院西苑医院肿瘤科,北京 100091;
2.新疆维吾尔自治区人民医院放疗科,新疆乌鲁木齐 830001)

摘　要　目的:观察中药预防和治疗放射性食管炎的临床疗效和安全性。方法:将44例接受放射治疗的食管癌患者随机双盲分为2组,自放疗开始治疗组予活血化瘀、养阴清热的免煎颗粒口服,对照组服用安慰剂,直至放疗结束。观察2组患者放射性食管炎发生率、严重程度及治疗效果。结果:治疗组放射性食管炎发生率为86.36%,对照组为90.91%,组间比较无统计学差异(P>0.05)。放射性食管炎的治疗有效率治疗组为73.68%,明显高于对照组的35.00%(P<0.05)。结论:活血化瘀、养阴清热中药组方对放射性食管炎有较好的治疗效果。

关键词　食管癌　放射疗法　放射性食管炎　活血化瘀　养阴清热　中药复方
中图分类号　R735.1　　**文献标识码**　A　　**文章编号**　1672-397X(2015)05-0048-03

在胸部恶性肿瘤的放射治疗中,食管不可避免地要接受一定剂量的照射,当食管受量超过30Gy时放射性食管炎发生率几乎会达到100%[1]。近年来,我们用中药治疗放射性食管炎取得了一定的疗效,现将与安慰剂对照组对比观察的结果报道如下。

1　临床资料

1.1　一般资料　44例患者均为2011年4月至2013年10月期间在中国中医科学院西苑医院及新疆维吾尔自治区人民医院就诊者,均经病理诊断为食管癌,未行手术治疗。放射治疗主要方式为外照射,采用4~6MV的X射线,常规分割,分次剂量为1.8~2.0Gy/f,5d/f,总剂量为50~70Gy。大多数患者采用了三维适形放射治疗(3D-CRT)的技术。采用中心随机法将44例患者随机分为治疗组与对照组,整个研究过程采用双盲原则。治疗组22例:男17例,女5例;平均年龄(65.77±8.77)岁;鳞癌20例,腺癌2例;食管癌部位颈段2例,胸上段7例,胸中段10例,胸下段3例;肿瘤分期Ⅱ期11例,Ⅲ期8例,Ⅳ期3例。对照组22例:男15例,女7例;平均年龄(64.36±9.67)岁;鳞癌20例,腺癌2例;食管癌部位颈段2例,胸上段3例,胸中段12例,胸下段5例;肿瘤分期Ⅱ期10例,Ⅲ期11例,Ⅳ期1例。2组患者性别、年龄、病理类型、肿瘤部位、肿瘤分期等一般情况经统计学分析无显著性差异(P>0.05),具有可比性。

1.2　纳入标准　(1)病理或细胞学诊断为食管癌拟行胸部放射治疗;(2)年龄必须达到18岁或以上,且小于80岁;(3)能够饮水或口服中药冲剂;(4)一般状况评分(KPS)>50分。

1.3　排除标准　(1)食管癌原发病灶已手术切除;(2)已行食管内支架置入成形术;(3)患者入选研究时已完全不能进食,不能吞咽或口服试验药物;(4)妊娠、哺乳期妇女;(5)已知或怀疑对受试药物过敏者。

1.4　脱落病例及其处理　本研究共入组48例患者,其中4例患者在入组1周内即退出临床试验,这4例患者虽入组但缺乏第一次随访的结果,因此未进入全分析集(FAS)。另有2例患者在治疗过程中出组:1例因心功能不全而停止放射治疗,此患者退出研究时放射性食管炎已发生,且治疗时间超过2周,故进入FAS集,此例患者放射性食管炎疗效评价为"有效"(揭盲后显示为"对照组");1例患者在第一次随访后家属放弃治疗,因其已发生放射性食管炎,故进入FAS集,通过数据结转,产生治疗后数据,此例患者放射性食管炎疗效评价为"无效"(揭盲后显示为"治疗组")。另42例患者为符合方案集(PPS)。

2　治疗方法

2.1　治疗组　采用活血化瘀、养阴清热法,剂型为免煎颗粒,用法为1袋/次,冲服,2次/d。自放疗开始日起直至放疗结束共口服5~7周,并确保当放射性

食管炎发生后服药时间不少于2周。药物组成:桃仁10g,红花10g,当归10g,赤芍10g,川芎15g,丹参30g,熟地10g,重楼15g,铁皮石斛12g。

2.2 对照组 给予安慰剂,服用方法同治疗组。安慰剂主要成分为淀粉、塑形剂、色素、苦味素等。免煎颗粒与安慰剂标签一致,包装一致,色泽、味道相似。

免煎颗粒及安慰剂均由北京康仁堂药业有限公司制作。治疗组及对照组皆有可能接受必要的营养支持及止痛药物等对症治疗。

3 疗效观察

3.1 观察指标 临床主要的观察指标为放射性食管炎的临床分级,采用美国RTOG急性放射食管损伤分级标准。0级为无变化;Ⅰ级为轻度吞咽困难或吞咽疼痛,须用表面麻醉剂或非麻醉性止痛药,可能须进软食;Ⅱ级为中度吞咽困难或吞咽疼痛,可能须用麻醉性止痛药,可能需进流食;Ⅲ级为重度吞咽困难或吞咽疼痛伴脱水,或体重比治疗前下降15%,须行鼻饲管或静脉滴注液体或高营养物质;Ⅳ级为完全梗阻,溃疡,穿孔,瘘管形成。自放疗开始起,每周对上述观察指标做一次记录,判断有无放射性食管炎发生,直至放疗结束。如放疗期间发生放射性食管炎,则每周记录放射性食管炎RTOG分级等情况,直至放疗结束后2周,并据此评价放射性食管炎治疗疗效。

3.2 疗效判定标准 放疗期间发生放射性食管炎患者根据RTOG急性放射损伤分级标准,在2周内放射性食管炎症状RTOG分级降低1级的为有效,分级升高或不变的为无效。

3.3 统计学方法 所有数据采用SPSS19.0软件进行统计学处理。所有的统计检验均采用双侧检验,$P<0.05$将被认为所检验的数据差别有统计学意义。不同组各次就诊的计量资料将采用($\bar{x}\pm s$)进行统计描述。与入选时基线值进行比较,采用配对t检验比较组内治疗前后差异。2组治疗前后的差值比较采用卡方检验。

3.4 治疗结果

3.4.1 放射性食管炎发生率比较 治疗组22例患者19例发生了放射性食管炎,发生率86.36%;对照组22例患者20例发生了放射性食管炎,发生率为90.91%。经Fisher精确概率法检验,$P=1.000$($P>0.05$),说明2组患者放射性食管炎发生率比较无统计学差异。

3.4.2 放射性食管炎临床疗效比较 治疗组发生放射性食管炎的19例患者治疗后,有效14例,无效5例,有效率73.68%;对照组发生放射性食管炎的20例患者2周后统计,有效7例,无效13例,有效率35.00%。经Fisher精确概率法检验$P=0.025$($P<0.05$),治疗组有效率明显高于对照组。

3.4.3 RTOG最高分级比较 见表1。

表1 治疗组与对照组发生放射性食管炎患者RTOG最高分级比较 例

组别	例数	RTOG分级	
		Ⅰ、Ⅱ级	Ⅲ、Ⅳ级
治疗组	19	11	8
对照组	20	8	12

注:经Fisher精确概率法检验$P=0.342$($P>0.05$),2组RTOG最高分级的差异没有统计学意义。

3.5 不良反应 治疗组患者用药期间均未出现与治疗药物有关的过敏反应,治疗前后肝肾功能检查结果表明患者治疗期间未发生肝肾功能损伤,提示中药防治放射性食管炎无明显毒副作用,安全可靠。

4 讨论

放射性食管炎临床以吞咽困难、胸骨后烧灼感、局部疼痛且进食后加重等一系列症状为主要表现。急性放射性食管炎的临床症状严重时使部分肿瘤患者拒绝继续治疗,从而影响肿瘤的局部控制及患者的长期生存。西医防治放射性食管炎的主要措施为减少食管放射剂量,使用激素、抗生素类药物,疼痛明显时给予药物止痛,进食困难时予静脉营养支持治疗。此类治疗疗效一般,激素及抗生素副作用亦较为明显,如免疫抑制、加重和诱发感染、菌群失调、消化道出血、血糖异常等[2]。近年来,中医药治疗已经成为防治包括放射性食管炎在内的放射性损伤的新选择。

本研究发现治疗组对放射性食管炎的有效率明显高于对照组($P<0.05$),提示本研究所采用的活血化瘀、养阴清热中药对急性放射性食管炎有一定的治疗作用。对于放射性食管炎的预防作用,本研究未显示出阳性结论,其可能的原因为:本研究入组病例均为食管癌患者,食管为放射治疗靶区,食管所接受的放射治疗剂量与体积明显大于其他接受放射治疗的胸部肿瘤患者,从而加大了中医预防放射性食管炎的难度,导致本研究未出现阳性结论;另一方面可能与样本量小有关,亦有待更大样本量的临床观察。本研究放射性食管炎患者的最高RTOG分级在治疗组与对照组间没有发现有统计学意义的差异,没有表现出中药治疗组发生较严重的

放射性食管炎(Ⅲ、Ⅳ级)的患者所占的比例明显低于安慰剂对照组的情况。这可能是因放射性食管炎的 RTOG 分级除与治疗因素有关外,还与治疗前食管肿瘤情况相关,即放射治疗前肿瘤局部症状越明显,放疗后可能出现的放射性食管炎分级就越高,而 2 组肿瘤患者治疗前肿瘤分期等食管肿瘤情况并无明显差异。

中医认为,放射线属火毒之邪[3],有消灼阴液之特性,热毒蕴结于食管,致使气血运行不畅,故急性放射性食管炎表现为咽下困难、疼痛,热盛伤阴故常见口干、大便秘结等症。本病起病初多实证,后期易转为虚证,多数为虚实夹杂证[4]。火毒之邪灼伤食管,血瘀肉腐、阴液亏虚是急性放射性食管炎发生的病机,因此我们采用活血化瘀、清热养阴的中药治疗放射性食管炎。该组方的主要组成来源于中国中医科学院西苑医院自制成药"清血颗粒"。组方重用丹参为君药,性苦微寒,活血化瘀、凉血安神,重用为君突显本方活血化瘀之功效;赤芍、当归、川芎三药相配,共为臣药,与君药丹参合用,则活血化瘀、养血行气之功益彰;熟地滋阴养血,和血敛阴,桃仁、红花活血化瘀,三药共为佐药,配合君臣,加强化瘀之力外,兼顾养血滋阴;重楼苦凉,清热解毒、凉血柔肝,加强活血凉血之力,亦不使全方过温;加用铁皮石斛,味甘性微寒,滋阴清热、益胃生津,加强了原方养阴清热的功效。

现代药理研究表明,活血化瘀药具有扩张血管,改善循环,促进炎症吸收等作用[5]。铁皮石斛等多数养阴类中药具有免疫调节作用,铁皮石斛中石斛多糖体外抗氧化性能研究表明,其对羟自由基有清除作用,具有较好的抗氧化活性,并因此存在一定的放射防护作用;此外,铁皮石斛还含有鼓槌菲和毛兰素两种抗癌物质,从而具有一定抑制肿瘤的作用[6]。重楼的药理研究亦表明其具有抗菌消炎、镇痛抗癌等多种作用[7]。另有研究表明,重楼煎剂对金黄色葡萄球菌、溶血性链球菌等有不同程度的抑制作用,从而产生抗炎效果[8]。

放射性食管炎是胸部肿瘤放射治疗过程中常见的并发症,我们采用的活血化瘀、养阴清热中药组方对放射性食管炎有较好的治疗效果,且用药安全,为中医辨证治疗急性放射性食管炎提供依据。因时间及经费限制,本研究仅对急性放射损伤即放射性食管炎进行了疗效观察,对急性放射性食管炎的治疗是否能减少食管狭窄等晚期损伤的发生尚存疑问,此外,中药对放射性食管炎的治疗是否会对肿瘤放疗疗效产生影响也需要进一步的观察研究。

参考文献

[1] 郭秀娟,沈莉,宫彦军.放射性食管炎及其治疗.临床荟萃,2007,22(18):1358

[2] 姚卫华.沙参麦门冬汤加味防治放射性食管炎疗效观察.中华放射医学与防护杂志,2004,24(4),376

[3] 姜苗,董青.中医药防治放射性食管炎研究进展.南京中医药大学学报,2008,24(4):286

[4] 张霆,李彦.放射性食管炎辨治心得.江西中医药,2005,36(7):50

[5] 张小玲,吴文清.活血逐瘀方治疗输卵管阻塞性不孕症45例.中国中西医结合杂志,2001,20(1):66

[6] 查学强,王军辉,潘利华,等.石斛多糖体外抗氧化活性的研究.食品科学,2007,28(10):901

[7] 赵保胜,朱寅荻,马勇,等.中药重楼研究进展.中国实验方剂学杂志,2011,17(11):267

[8] 李艳红,刘娟,杨丽川,等.滇重楼对口腔病原菌生长影响的体外实验研究.昆明医学院学报,2009,9(11):15

第一作者:刘涛(1976—),男,医学硕士,副主任医师,主要从事中药防治放射性食管炎、放射性肺炎、放射性肠炎的科研工作。tao0716@aliyun.com

收稿日期:2014-10-24

编辑:吴　宁

『博士论坛』专栏稿约

本刊《博士论坛》栏目开辟已有 15 年了,一直得到读者、作者的厚爱,现面向全国广大博士(在读及已毕业者)诚约稿件。

1. 选题范围

(1)21 世纪中医药发展趋势探讨;(2)中医药现代化的内涵与目标研究;(3)临证思路与方法探讨;(4)新疾病谱诊治规律探讨;(5)中医药疑点、难点、热点问题探讨;(6)中西医结合理论与实践研究;(7)国内外中医药研究动态与进展;(8)其他。

2. 对于所赐稿件,将及时提交专家审定。凡符合要求者将及时编辑处理,公开发表。

3. 来稿请附作者简介(姓名、性别、出生年月、职称、学术成就)以及详细通讯地址、电子邮箱、联系电话等,并在信封注明"博士论坛"字样。

4. 欢迎广大博士登录江苏中医药编辑部远程稿件处理系统(www.jstcm.cn)进行在线投稿。栏目联系人:**傅如海**,电话:025-86617285。