

“增液解毒汤”防治局部晚期非小细胞肺癌同步放化疗所致急性放射性食管炎 30 例临床研究

杨春生 种道群

(济宁市第一人民医院肿瘤科, 山东济宁 272000)

摘要 目的:探讨增液解毒汤对局部晚期非小细胞肺癌同步放化疗所致急性放射性食管炎的防治效果。方法:将60例确诊为局部晚期非小细胞肺癌并采用同步放化疗的患者随机分为治疗组与对照组,2组照射剂量均为66Gy/33次。治疗组自放疗始口服增液解毒汤剂至放疗6周结束。对照组自放疗起给予利多卡因联合地塞米松联合碳酸氢钠混合溶液口服,自放疗开始至放疗6周结束。观察并比较2组患者治疗前后血清白细胞介素4(IL-4)、 γ 干扰素(IFN- γ)含量以及Th1、Th2细胞分数水平改变情况,并比较2组临床疗效差异。结果:治疗组急性放射性食管炎的发生时间较对照组明显延迟($P<0.01$),持续时间也明显短于对照组($P<0.01$);治疗组患者治疗后IL-4、IFN- γ 含量以及Th1、Th2细胞分数和Th1/Th2均显著低于对照组($P<0.05$);治疗组与对照组相比Ⅱ级以上急性放射性食管炎的发生率明显较低($P<0.01$);治疗组的总有效率为96.7%,明显高于对照组的66.7%($P=0.023$)。结论:增液解毒汤能推迟放射性食管炎的发生时间,降低炎症反应,恢复机体免疫力,减少食管炎的发病率,减轻临床症状,对同步放化疗所致急性放射性食管炎有一定的防治作用。

关键词 放射性食管炎; IL-4; IFN- γ ; Th1; Th2; 增液解毒汤

中图分类号 R734.2 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2019)03-0036-03

肺癌中约80%为非小细胞肺癌,30%~40%患者确诊时为局部晚期,约40%患者确诊时已有远处转移^[1]。目前Ⅲ期非小细胞肺癌的主要治疗模式为同期放化疗,以期取得较好的抑制、杀伤肿瘤的效果^[2]。胸部放疗极易导致放射性食管炎,轻则吞咽不适,伴有胸骨后烧灼感、进食疼痛,情况严重时发生吞咽障碍,导致患者营养不良,也因此限制了肺癌的放疗剂量和依从性^[3-4]。研究显示,有30%的局部晚期非小细胞肺癌采用同步放化疗的患者会出现严重急性放射性食管炎^[5]。目前西医对放射性食管炎主要采用对症治疗,治疗方法包括使用黏膜保护剂及抗生素、麻醉剂、激素等,临床疗效不佳并存在诸多不良反应,且不可作为预防类药物使用而降低该病发生率^[6]。中医学认为放射性食管炎是因放疗造成患者体内热毒过盛伤阴所致,治法上以清热解毒、养阴生津为主。我科专家以清代吴鞠通《温病条辨》中的增液汤为主方化裁而成增液解毒汤,前期临床发现可缓解胸部放疗患者进食疼痛症状。本研究旨在探讨增液解毒汤是否对局部晚期非小细胞肺癌同步放化疗所致急性放射性食管炎具有防治作用,现将结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2014年6月至2015年12月济宁市第一人民医院中医科及肿瘤科收治的局部晚期非小细胞肺癌拟行同步放化疗的患者60例,按照随机数字表法分为治疗组与对照组,每组30例。治疗组男22例,女8例;年龄34~75岁,平均年龄(56.96±11.96)岁;平均ECOG(Eastm Cooperative Oncology Group)评分(1.33±0.71)分。对照组男23例,女7例;年龄37~74岁,平均年龄(58.17±10.03)岁;平均ECOG评分(1.43±0.67)分。2组患者性别、年龄、病情等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准 符合Ⅲ期非小细胞肺癌的诊断标准(依据国际抗癌联盟分期方法)^[7];第1次接受调强放疗,放疗前未接受任何抗肿瘤治疗;ECOG评分0~2分;预计生存期3个月以上;无严重心肺疾病;治疗前肝肾功能、血常规正常;同意参与此次研究并签署知情同意书。

1.3 排除标准 患者对受试相关药物有过敏反应;放疗期间使用其他药物或措施进行治疗;精神思维混乱,无法正常交流沟通;患者中途退出治疗;一般

资料不完整。

2 治疗方法

2组患者均行同期放化疗,放疗为三维立体调强放疗,肿瘤靶区(grosstumor volume, GTV)为临床可见肿瘤灶、纵隔及淋巴结引流区,计划靶区(planning target volume, PTV)为GTV外1.0~1.5cm。由两名副主任医师或以上职称的医师对靶区审核。常规分割照射(DT 2Gy/次,5次/周),放疗DT 40Gy后,依据情况加量20~30Gy,共6周。同期进行化疗,采用EP方案,顺铂50mg/m²(d1、8、29、36),依托泊苷50mg/m²(d1—5、29—33)。

2.1 治疗组 自放疗起以增液解毒汤治疗,药物组成:生地20g,玄参15g,麦冬20g,丹皮12g,黄芩20g,牛蒡子20g,山豆根10g,金银花30g,连翘15g,石膏30g,鱼骨30g,白及15g,甘草10g。每日1剂,水煎取汁300mL,分早晚2次服用。

2.2 对照组 自放疗起采用消炎脱水合剂治疗,配制方法:5%碳酸氢钠250mL+地塞米松注射液30mg+2%利多卡因注射液10mL,口服,10mL/次,3次/d,可根据患者的具体情况调整剂量。

2组均以连续治疗6周为1个疗程,观察1个疗程。

3 疗效观察

3.1 观察指标 (1)观察2组患者治疗期间放射性食管炎发生时间(从放疗开始到发生吞咽疼痛情况)、持续时间(患者从发生吞咽疼痛情况起直到症状消失或者吞咽不适轻度,对进食无影响的时间)、分级情况及放疗完成率。(2)2组患者分别于治疗前后晨起空腹采血3~5mL,分离血清,采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测白细胞介素4(IL-4)、 γ 干扰素(IFN- γ)水平,操作严格按照说明书标准。(3)运用流式细胞仪检测2组患者治疗前后Th1及Th2细胞分数情况,并计算Th1/Th2细胞百分比。

3.2 急性放射性食管炎分级标准 根据RTOG和EORTC放射毒性标准将急性放射性食管炎分为0~4级^[8]。0级无变化;1级轻度吞咽困难或吞咽疼痛,需用表面麻醉药、非麻醉药镇痛或进半流饮食;2级中度吞咽困难或吞咽疼痛,需麻醉镇痛或进流质饮食;3级重度吞咽困难或吞咽疼痛,伴脱水或体重下降>15%,需鼻胃饲或静脉输液补充营养;4级完全阻塞,溃疡、穿孔或瘘道形成。

3.3 临床疗效评价标准^[9] 吞咽时疼痛感和吞咽困难情况全部消失为显效;吞咽时疼痛感和吞咽困难情况明显减轻为有效;吞咽时疼痛感和吞咽困难情况无任何改善,甚至加重为无效。

3.4 统计学方法 所有数据均采用SPSS 20.0软件进行统计分析。计数资料以%表示,采用 χ^2 检验;计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3.5 治疗结果

3.5.1 2组患者放射性食管炎发生及持续时间比较 见表1。

表1 治疗组与对照组患者放射性食管炎发生及持续时间比较($\bar{x} \pm s$) d

组别	例数	发生时间	持续时间
治疗组	30	15.20 \pm 2.34	20.93 \pm 2.97
对照组	30	10.03 \pm 2.30	26.10 \pm 2.55
t		8.63	7.23
P		0.001	0.001

3.5.2 2组患者放射性食管炎分级情况比较 见表2。

表2 治疗组与对照组放射性食管炎分级情况比较 例(%)

组别	例数	0级	I级	II级	III级	IV级
治疗组	30	4(13.3)	17(56.7)	8(26.7)	1(3.3)	0
对照组	30	0	6(20.0)	16(53.3)	8(26.6)	0
χ^2		4.29	8.53	4.44	6.41	
P		0.038	0.003	0.035	0.011	

3.5.3 2组患者临床疗效与放化疗完成率比较 2组患者临床疗效见表3,所有患者均完成放化疗无中途退出者,2组放化疗完成率均为100%。

表3 治疗组与对照组患者放射性食管炎临床疗效比较 例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	30	18(60.0)	11(36.7)	1(3.3)	29(96.7)*
对照组	30	6(20.0)	14(46.7)	10(33.3)	20(66.7)

注:*与对照组比较, $\chi^2=5.19, P=0.023$ 。

3.5.4 2组患者治疗前后IL-4、IFN- γ 含量及Th1、Th2细胞分数比较 见表4。

表4 治疗组与对照组治疗前后IL-4、IFN- γ 含量及Th1、Th2细胞分数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	IL-4(μ g/L)	IFN- γ (μ g/L)	Th1(%)	Th2(%)	Th1/Th2
治疗组	30	治疗前	3.35 \pm 1.12	4.72 \pm 1.56	12.21 \pm 3.12	3.52 \pm 1.36	5.23 \pm 2.16
		治疗后	1.21 \pm 0.36 ^{***}	3.98 \pm 0.3 ^{***}	6.42 \pm 2.03 ^{***}	1.81 \pm 0.57 ^{***}	2.72 \pm 1.09 ^{***}
对照组	30	治疗前	3.37 \pm 1.26	4.76 \pm 1.61	12.25 \pm 3.17	3.56 \pm 1.41	5.27 \pm 2.23
		治疗后	1.93 \pm 0.43 [†]	4.20 \pm 0.33 [†]	8.19 \pm 2.15 [†]	2.23 \pm 0.63 [†]	3.59 \pm 1.16 [†]

注:与本组治疗前比较,[†] $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$ 。

3.6 2组患者不良反应发生情况比较 治疗组发生恶心、呕吐不良反应者11例,占36.7%;对照组发生恶心、呕吐不良反应者20例,占66.7%,2组患者不良

反应发生率比较,差异有统计学意义($\chi^2=4.27, P=0.038$)。

4 讨论

同步放化疗是局部晚期非小细胞肺癌标准治疗方式。由于食管毗邻心脏、脊髓等重要器官,在设计照射野时不能完全避开,化疗在提高患者临床疗效的同时,也增加了正常组织出现并发症的几率,因此急性放射性食管炎成为肺癌同步放化疗中的主要并发症之一^[10]。本病依据中医理论当归属“噎膈”范畴^[11],病因病机为热毒炽盛,耗气伤阴,治法以清热解毒、养阴生津为主。增液解毒汤是在增液汤基础上化裁而来。方中金银花、连翘、石膏、丹皮、黄芩清热解毒,为君药;生地、玄参、麦冬、山豆根养阴生津,为臣药;鱼骨制酸止血敛疮,白及消肿生肌止血,共为佐药;甘草补养心气、调和诸药,为使药。君臣佐使配伍得当,诸药合用,具有清热解毒、消肿生肌止痛、养阴生津的功效,故而使患者疼痛减轻,食欲改善,起到对放射性食管炎防治的效果。

有研究认为急性放射性食管炎的发病原因主要是因患者的血管内皮细胞、黏膜的上皮细胞受到损伤,免疫功能受损及炎性因子表达等。有研究者发现,含有山豆根和白芍等中药成分的复方苦参注射液能够有效降低食管黏膜中炎症物质的表达,恢复食管上皮细胞中的线粒体形态,减少粗面内质网脱颗粒,增加细胞溶酶体的数量,临床可降低疼痛感,加速伤口愈合^[12]。

T细胞中CD4亚群产生的细胞因子分为Th1及Th2两大类。有研究发现Th1与Th2失衡与放射性食管炎的发生发展存在一定关系,Th1与Th2失衡可引发机体炎症反应,使得免疫功能受损,加速黏膜上皮细胞及血管内皮细胞的受损,促使放射性食管炎的发展。其中,Th1可产生INF- γ 因子,其与IL-4呈拮抗作用,可抑制IL-4诱导B细胞增殖和IgE的分泌,从而可缓解患者炎症反应。Th2细胞对产生IL-4起促进作用,抑制INF- γ 的产生。临床上常用IL-4与INF- γ 拮抗作用来反映Th1与Th2之间的平衡关系^[13]。而本研究结果表明,增液解毒方可有效调节IL-4与INF- γ 水平、Th1细胞分数、Th2细胞分数及Th1/Th2值,降低炎症反应,促进免疫功能恢复,同时能够显著降低2级以上急性放射性食管炎的发病率,延缓急性放射性食管炎的发生时间,减少临床症状的持续时间,还可减轻化疗带来的胃肠道反应。

综上,本研究表明,增液解毒方是一种安全有效

的预防及治疗放射性食管炎的中药方剂,值得临床推广应用。下一步拟对患者的预后进行随访观察,并探索本方可能的作用机制。

参考文献

- [1] 刘华,戴伟杰,徐丽娟,等.同步放化疗治疗Ⅲ期非小细胞肺癌的效果[J].实用癌症杂志,2015,30(12):1843.
- [2] 蒋亚齐,张西志,武文娟,等.IMRT联合替吉奥和奈达铂治疗局部晚期食管癌的初步研究[J].实用肿瘤杂志,2015,30(5):447.
- [3] 张蕾,路军章.放射性食管炎中医防治研究进展[J].中国中医药信息杂志,2012,19(11):110.
- [4] 王彦,李志强,钟毓,等.螺旋断层放疗模式下非小细胞肺癌急性重度放射性食管炎的相关因素[J].实用医学杂志,2017,33(18):3035.
- [5] 张宁,王剑锋,程光惠,等.西黄胶囊辅助放化疗治疗中晚期食管癌患者的疗效评价[J].吉林大学学报(医学版),2017,43(4):812.
- [6] 杨志勇,李书芹,杜雪菲,等.复方白及粉治疗急性放射性食管炎的疗效分析[J].辽宁中医杂志,2016,43(9):1915.
- [7] 叶波,杨龙海,刘向阳.最新国际肺癌TNM分期标准(第7版)修订稿解读[J].中国医刊,2008,43(1):21.
- [8] COX J D, STETZ J, PAJAK T F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC) [J]. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 1995, 31(5):1341.
- [9] 陈明,蒋国梁,朱国培.急性放射反应评分标准[M].上海:科学技术出版社,2003:712.
- [10] 贾宗英,王鹏飞,万海涛,等.复方苦参注射液配合同期放化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌64例[J].辽宁中医杂志,2015,42(9):1688.
- [11] 汪丛丛,刘洪星,庄静,等.中医药联合同步放化疗治疗晚期非小细胞肺癌疗效及安全性的Meta分析[J].中国全科医学,2015,18(12):1406.
- [12] 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.
- [13] 高莹,陈河润,朱向高,等.口服爱维治治疗急性放射性食管炎的病理研究[J].重庆医学,2014,43(21):2759.

第一作者:杨春生(1985—),男,医学硕士,主治医师,从事胸腹部恶性肿瘤综合治疗研究。

通讯作者:种道群,本科学历,副主任医师。
Zhaniu2011@126.com

修回日期:2018-10-30

编辑:吴宁