

健脾扶正中药联合放疗治疗鼻咽癌 48 例临床研究

刘焕娣 赵 辉 王 彤 刘英华
(衡水市第二人民医院, 河北衡水 053000)

摘 要 目的:观察在接受放疗同时加用健脾扶正中药对鼻咽癌(NPC)临床疗效、免疫功能及基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、表皮细胞生长因子(EGF)、表皮细胞生长因子受体(EGFR)等指标的影响。方法:96例NPC患者按照随机数字表法分为治疗组与对照组,每组48例。2组均接受调强放疗,每周照射5次,按预定照射剂量,共治疗6~8周;治疗组同时给予健脾扶正中药口服,连续服用8周。观察并比较2组患者治疗前后主要中医证候评分,外周血CD3+、CD4+含量和CD4+/CD8+比值,血清MMP-9、EGF、EGFR含量改变情况,比较急性放射反应评分和临床疗效。结果:治疗后2组患者主要中医证候(鼻塞、涕血、鼻咽肿块、头痛眩晕)评分均较治疗前明显降低($P<0.01$),治疗组评分明显低于对照组($P<0.01$)。治疗后治疗组口腔黏膜、耳、唾液腺、咽和食管及喉部放射反应评分均明显低于对照组($P<0.01$)。治疗后2组患者外周血CD3+、CD4+含量和CD4+/CD8+比值均明显低于治疗前($P<0.01$),治疗组上述指标明显高于对照组($P<0.01$)。治疗后2组患者血清MMP-9、EGF、EGFR水平均明显低于治疗前,治疗组上述指标明显低于对照组($P<0.01$)。治疗组近期临床总有效率为91.67%,明显高于对照组的72.92%($P<0.05$)。结论:在放疗同时加用健脾扶正中药有利于保护免疫功能,抑制细胞侵袭因子的表达,改善中医证候,减轻放射损伤,提高临床疗效。

关键词 鼻咽癌;放射疗法;健脾扶正;中药复方;T淋巴细胞亚群;基质金属蛋白酶-9;表皮细胞生长因子;表皮细胞生长因子受体

中图分类号 R739.63 文献标志码 A 文章编号 1672-397X(2020)06-0038-04

基金项目 河北省中医药管理局科研计划项目(2019345)

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是发生于鼻咽部黏膜的恶性肿瘤,也是头颈部发病率较高的恶性肿瘤之一^[1]。本病恶性程度高,多数患者在确诊时已发生局域淋巴结转移或远处转移^[2]。由于鼻咽部特殊的解剖位置,该区域肿瘤的手术治疗难度较大,同时,NPC的主要病理类型为低分化鳞癌,

对放疗敏感性高,因此放射治疗成为NPC首选的治疗方法^[3]。但患者个体敏感性差异较大,且放疗存在着诸如放射性损伤等毒副作用,限制了临床使用。近年来,中医药在减轻恶性肿瘤患者放疗毒副作用、改善生活质量、提高放疗疗效等方面取得了较好的效果^[4]。我们临床发现,在放疗的基础上加用健脾

- [4] 富晓旭,谢春光.薏苡附子败酱散的临床研究进展[J].中国中医基础医学杂志,2016,22(4):579.
- [5] 张英杰,杨雪军,霍正强,等.薏苡附子败酱散的临床应用[J].上海中医药杂志,2015,49(10):22.
- [6] 张新军.高尿酸血症的发病机制与分型诊断[J].中国心血管杂志,2010,15(6):418.
- [7] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[S].南京:南京大学出版社,1994:4,19.
- [8] 王忆勤.中医辨证学[M].北京:中国协和医科大学出版社,2004:48.
- [9] WORLD HEALTH ORGANIZATION.Recommendations on stroke Prevention, diagnosis and therapy[J].Stroke,1989,20(7):1407.
- [10] 周倩,金化男,孙鲁英.中医专家对高尿酸血症的临证经

验分析[J].北京中医药,2016,35(3):238.

- [11] 霍晶晶,王丽,于世家.中药治疗无症状高尿酸血症用药规律探析[J].辽宁中医杂志,2015,42(4):685.
- [12] 路腾飞,高树明,于泽胜,等.中医药治疗高尿酸血症用药规律分析[J].中国中医急症,2016,25(2):268.
- [13] 龙欣.无症状高尿酸血症2045例的临床意义[J].现代医药卫生,2010,26(12):1844.

第一作者:黎雾峰(1985—),男,医学硕士,主治医师,中医内科学专业。

通讯作者:杨雪军,医学博士,研究员,硕士研究生导师。13003226766@163.com

修回日期:2019-11-10

编辑:吴 宁

扶正中药治疗NPC可增强患者免疫功能,减轻放射线损伤,提高放疗效果,现将相关研究结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择本院肿瘤科2017年1月至2019年4月收治的NPC患者96例,按照随机数字表法分为治疗组与对照组,每组48例。治疗组男29例,女19例;年龄36~67岁,平均年龄 (58.9 ± 10.2) 岁;体重56~84 kg,平均体重 (67.7 ± 7.4) kg;卡氏功能状态(KPS)评分62~78分,平均评分 (69.3 ± 5.8) 分;Tumor node metastasis(TNM)分期Ⅱ期16例,Ⅲ期23例,Ⅳa期9例。对照组男26例,女22例;年龄38~69岁,平均年龄 (59.2 ± 10.1) 岁;体重55~85 kg,平均体重 (68.1 ± 7.6) kg;KPS评分62~77分,平均评分 (69.8 ± 5.9) 分;TNM分期Ⅱ期14例,Ⅲ期26例,Ⅳa期8例。2组患者年龄、性别、体重等基线资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本次临床研究符合伦理学要求,并通过医院的伦理审查。

1.2 诊断标准 西医诊断按照《耳鼻咽喉头颈外科学》^[5]中鼻咽癌的诊断标准。中医证型诊断标准参考《中医耳鼻咽喉口腔科学》^[6]中正气亏虚、热毒伤阴型辨证标准。

1.3 纳入标准 符合鼻咽癌西医诊断标准和正气亏虚、热毒伤阴型中医辨证标准;年龄25~70岁;具有可评价的病灶;KPS评分 >60 分,预计生存时间 >3 个月;TNM分期为Ⅱ~Ⅳa期;自愿参加本研究,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 曾接受鼻咽癌的相关治疗;具有放疗禁忌证;合并其他系统或器官的恶性肿瘤;合并心肝肾等严重器质性疾病及血液病、免疫系统疾病、精神类疾病等;妊娠或哺乳期女性;拒绝接受中药治疗。

2 治疗方法

2.1 对照组 接受调强放疗。CT扫描并模拟定位,以确定照射靶区,将扫描数据传送到Oncontron TPS计划治疗系统,在CT图像上勾画出照射范围,根据病灶及淋巴结转移情况调整照射部位。各部位设定的照射剂量如下:原发病灶68~72 Gy;淋巴结转移区为66~70 Gy;原发灶向外延伸10 mm区域为60~64 Gy;鼻咽腔、颅底、翼腭窝海绵窦、咽旁间隙等预防照射引流区均为50~54 Gy。采用分割法照射,每周照射5次,按预定照射剂量,共治疗6~8周。

2.2 治疗组 接受调强放疗,方法同对照组。予口服健脾扶正中药汤剂,药物组成:黄芪、太子参、黄精、白花蛇舌草各30 g,麦冬、山茱萸、生地黄各20 g,白术、山药、牡丹皮、苦参、连翘各15 g,射干、五味子各10 g,甘草6 g。由本院制剂室统一制备口服煎剂,每剂煎2次,共取汁300 mL,混匀后分2袋真空包装,于放疗第1日开始服用,每日1剂,分早晚2次温服,连续服用8周。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 中医证候评分 治疗前后对2组主要中医证候(鼻塞、涕血、鼻咽肿块、头痛眩晕)进行量化评分^[7],按无、轻度、中度、重度,分别计0、2、4、6分。

3.1.2 急性放射反应评分 参照《临床肿瘤内科手册》^[8],治疗后对2组患者口腔黏膜、耳、唾液腺、咽和食管及喉部进行放射反应评分,评分范围0~4分,分数越高表示放射反应越严重。

3.1.3 T淋巴细胞亚群及基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、表皮细胞生长因子(EGF)、表皮细胞生长因子受体(EGFR)水平 治疗前后采集2组患者空腹静脉血8 mL,分装于2个无菌试管内。1个试管应用流式细胞仪检测CD3+、CD4+、CD8+含量,并计算CD4+/CD8+比值;另1个试管离心分离血清,应用酶联免疫吸附法测定血清MMP-9、EGF、EGFR水平。试剂盒均购自深圳晶美生物制品公司,操作过程均严格按照试剂盒说明书进行。

3.2 疗效评价 参照《实体瘤疗效评价标准RECIST(1.1版)》^[9],所有靶病灶完全消失为完全缓解(complete response, CR);靶病灶体积较前减少 $\geq 50\%$ 为部分缓解(partial response, PR);靶病灶体积较前增大 $\geq 25\%$ 或出现新病灶为进展(progressive disease, PD);病灶变化情况介于PR和PD之间为稳定(stable disease, SD)。总有效率(%) $=[(CR+PR)/总例数] \times 100\%$ 。

3.3 统计学方法 应用SPSS 20.0软件分析统计数据。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,符合正态分布的组间、组内比较采用 t 检验;组间总有效率的比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组患者治疗前后中医证候评分比较 治疗前2组患者主要中医证候(鼻塞、涕血、鼻咽肿块、头痛眩晕)评分比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后2组患者中医证候评分均较治疗前明显降低($P<0.01$),治疗组明显低于对照组($P<0.01$)。见表1。

3.4.2 2组患者治疗后放射反应评分比较 治疗后治疗组口腔黏膜、耳、唾液腺、咽和食管及喉部放射反应评分均明显低于对照组 ($P<0.01$), 见表2。

3.4.3 2组患者外周血T淋巴细胞亚群比较 治疗前2组患者外周血CD3+、CD4+含量及CD4+/CD8+比值差异无统计学意义; 治疗后2组患者上述指标均较治疗前明显下降 ($P<0.01$), 但治疗组明显高于对照组 ($P<0.01$)。见表3。

3.4.4 2组患者治疗前后血清MMP-9、EGF、EGFR水平比较 治疗前2组患者血清MMP-9、EGF、EGFR水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后2组患者上述指标均较治疗前明显下降 ($P<0.01$), 且治疗组明显低于对照组 ($P<0.01$)。见表4。

4 讨论

NPC对放射线具有较高的敏感性, 多数患者经过系统的放射治疗均可取得满意的疗效。调强放疗可精确定位肿瘤靶区和周围组织, 提高了靶区的照射剂量, 降低周围正常组织的照射剂量, 使肿瘤的局部控制率得到明显提高, 并有效减轻周围正常组织的放射损害^[10]。但NPC分化程度低, 容易向周围组织、器官浸润, 并发生淋巴结转移, 远处转移仍然是NPC患者治疗失败的重要原因^[11]。同时, 放疗过程也存在电离破坏, 口腔黏膜、耳、唾液腺、咽和食管等区域也存在着不同程度放射性损伤。

近年来的研究发现, 中医药在NPC的治疗中彰显了明显的优势, 放疗联合中医辨证论治、整体调

节可提高NPC的治疗效果, 并可减轻放疗发生的不良反应。NPC可归属于中医学“鼻渊”“鼻疽”“失荣”等范畴, 主要病机为热毒入侵, 化火灼津, 正气受损。放射线亦为热毒之邪, 放射治疗会加重热毒凝结, 进一步灼伤津液, 损伤正气。故中医治疗应益气扶正、清热解毒。本研究所用处方是本院肿瘤科在鼻咽癌的长期临床治疗中总结的经验方。方中黄芪、白术、山药健脾益气, 以大补元气; 黄精、太子参健脾养阴, 益气生津; 麦冬滋阴生津; 五味子滋阴润燥; 山茱萸、生地黄滋补肾阴; 白花蛇舌草、苦参、连翘、射干清热解毒散结; 牡丹皮活血化瘀, 泻火散结; 甘草调和诸药。现代药理学研究表明黄芪的有效成分黄芪多糖可诱导人NPC细胞株CNE-2细胞发生自噬, 其机制可能与上调beclin1蛋白表达有关^[12]; 生地黄的多糖类有效成分可刺激骨髓

造血干细胞增殖, 升高外周血白细胞含量, 增强对辐射的抵抗作用^[13]; 白花蛇舌草的多糖类成分可上调Bax、caspase-3蛋白表达, 下调Bcl-2蛋白表达, 抑制NPC患者CNE2细胞的增殖^[14]。本研究结果表明治疗组中医证候评分和口腔黏膜、耳、唾液腺、咽和食管及喉部放射反应评分均明显低于对照组, 近

表1 治疗组与对照组治疗前后主要中医证候评分比较($\bar{x}\pm s$) 单位: 分

组别	例数	鼻室		涕血		鼻咽肿块		头痛眩晕	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	48	4.5±1.1	1.1±0.4 ^{***}	4.4±1.2	1.2±0.4 ^{***}	4.7±1.1	0.9±0.3 ^{***}	3.9±1.0	1.3±0.4 ^{***}
对照组	48	4.4±1.1	2.1±0.6 ^{**}	4.2±1.0	2.3±0.8 ^{**}	4.6±1.3	1.9±0.6 ^{**}	3.7±0.9	2.4±0.7 ^{**}

注: 与本组治疗前比较, ** $P<0.01$; 与对照组治疗后比较, ## $P<0.01$ 。

表2 治疗组与对照组治疗后口腔黏膜、耳、唾液腺、咽和食管及喉部放射反应评分比较($\bar{x}\pm s$) 单位: 分

组别	例数	口腔黏膜	耳	唾液腺	咽和食管	喉部
治疗组	48	1.4±0.4 ^{##}	1.5±0.4 ^{##}	1.2±0.3 ^{##}	1.5±0.4 ^{##}	1.4±0.5 ^{##}
对照组	48	3.1±0.7	2.6±0.5	2.9±0.6	2.8±0.7	3.0±0.8

注: 与对照组比较, ## $P<0.01$ 。

表3 治疗组与对照组治疗前后外周血CD3+、CD4+、CD4+/CD8+比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CD3+/%		CD4+/%		CD4+/CD8+	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	48	67.7±7.2	60.8±7.0 ^{***}	43.6±4.9	35.6±4.7 ^{***}	1.4±0.5	1.1±0.3 ^{***}
对照组	48	68.5±7.8	53.9±6.8 ^{##}	44.1±5.2	29.3±4.4 ^{##}	1.5±0.4	0.8±0.3 ^{##}

注: 与本组治疗前比较, ** $P<0.01$; 与对照组治疗后比较, ## $P<0.01$ 。

表4 治疗组与对照组治疗前后血清MMP-9、EGF、EGFR水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	MMP-9/(ng/mL)		EGF/(μg/L)		EGFR/(nmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	48	457.1±42.2	210.3±34.8 ^{***}	4.4±1.0	2.1±0.5 ^{***}	2.2±0.7	0.6±0.2 ^{***}
对照组	48	454.6±39.8	279.6±35.5 ^{##}	4.3±1.1	3.2±0.7 ^{##}	2.1±0.6	1.1±0.3 ^{##}

注: 与本组治疗前比较, ** $P<0.01$; 与对照组治疗后比较, ## $P<0.01$ 。

3.4.5 2组患者近期疗效比较 见表5。

表5 治疗组与对照组患者近期疗效比较 单位: 例

组别	例数	CR	PR	SD	PD	总有效率/%
治疗组	48	18	26	4	0	91.67 [#]
对照组	48	12	23	11	2	72.92

注: 与对照组比较, # $P<0.05$ 。

期疗效明显优于对照组,提示应用健脾扶正中药可改善接受NPC放疗患者的中医证候,减轻周围组织和器官的放射反应,提高疗效。

NPC发病机制复杂,目前的研究认为病变的发生和进展与遗传、病毒感染、环境等多种因素有关。NPC患者多数免疫功能低下,表现为T淋巴细胞亚群含量减少、CD4+/CD8+比值降低,而放射治疗更加重了患者的免疫功能低下状态^[15]。MMP-9是降解和重塑细胞外基质动态平衡的细胞因子,可降解恶性肿瘤的基底膜和包绕肿瘤的基质,促进恶性肿瘤突破基质屏障向周围器官和组织侵袭^[16]。EGF是人体内促进细胞增殖、分化的一种活性蛋白,EGFR是EGF细胞增殖和信号传达的受体,EGF、EGFR在NPC患者中呈高表达,可促进癌细胞的增殖、转移和新生血管的形成,与鼻咽癌的分期、转移存在密切关系^[17]。本研究发现治疗后治疗组外周血CD3+、CD4+含量及CD4+/CD8+比值均高于对照组,血清MMP-9、EGF、EGFR水平均低于对照组,提示加用健脾扶正中药有利于增强鼻咽癌患者免疫功能,抑制细胞侵袭因子的表达,从而减轻患者放疗期间的不良反应,提高疗效。下一步拟就本方对NPC患者增效减毒的具体机制进行探讨。

参考文献

- [1] 张杰铭,卢敏贞.循环中microRNA用于诊断鼻咽癌的Meta分析[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2019,33(6):517.
- [2] 胡梅,周芳亮,宋岚,等.益气解毒颗粒协同顺铂对鼻咽癌移植瘤干预及调节Foxp3/ROR- γ t平衡的作用[J].中草药,2019,50(9):2121.
- [3] 陈瑞仲,高文蓝,梁伟,等.调强放疗模式下诱导化疗联合同期放化疗对鼻咽癌患者的临床疗效分析[J].实用癌症杂志,2019,34(3):453.
- [4] 谭明,向东华.中医解毒散结扶正法与调强放疗相结合治疗鼻咽癌的临床疗效研究[J].成都中医药大学学报,2017,40(1):48.
- [5] 田勇泉.耳鼻咽喉头颈外科学[M].北京:人民卫生出版社,2013:74.
- [6] 王永钦.中医耳鼻咽喉口腔科学[M].北京:人民卫生出版社,2011:519.
- [7] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:134.
- [8] 孙燕,周际昌.临床肿瘤内科手册[M].4版.北京:人民卫生出版社,2003:102.
- [9] EISENHAEUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2):228.
- [10] 吴鹏,赵玉梅,陈冬梅,等.奈达铂与顺铂联合同期调强放疗治疗局部晚期鼻咽癌随机对照试验的Meta分析[J].肿瘤学杂志,2019,25(2):107.
- [11] ABDULKARIM B, SABRI S, DEUTSCH E, et al. Radiation-induced expression of functional Fas ligand in EBV-positive human nasopharyngeal carcinoma cells[J]. Int J Cancer, 2000, 86(2):229.
- [12] 石丰裕,郑青平,罗展雄,等.注射用黄芪多糖体外诱导人鼻咽癌CNE-2细胞自噬及其机制[J].实用医学杂志,2017,33(8):1199.
- [13] 魏桂芳,刘雪萍,何希瑞.地黄药理与临床应用[J].陕西中医,2013,34(8):1073.
- [14] 景艳,康敏,刘津,等.白花蛇舌草多糖诱导鼻咽癌细胞凋亡及其机制研究[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2015,29(7):641.
- [15] 谭明,廖天志,向东华.调强适形放疗对鼻咽癌患者治疗效果及免疫功能的影响[J].癌症进展,2019,17(3):308.
- [16] 赵建夫,陈文慧,赵凤芝,等.bFGF和MMP9在鼻咽癌组织中的表达及其临床意义[J].中国病理生理杂志,2017,33(6):1006.
- [17] 贾代杰.表皮生长因子受体和血管内皮细胞生长因子在鼻咽癌中的表达及其临床意义[J].中国临床医生杂志,2017,45(5):66.

第一作者:刘焕娣(1973—),女,本科学历,副主任医师,从事耳鼻喉科疾病的临床诊疗研究。
cunlilaideren@yeah.net

修回日期:2019-11-19

编辑:吴宁

传承精华

守正创新