

# 竹叶石膏汤防治气阴两虚型中晚期食管癌同步放化疗所致急性放射性食管炎 30 例临床研究

任连杰 余志怡 黎萍 马贤庆 金津津

(浙江大学医学院附属金华医院, 浙江金华 321000)

**摘要** 目的:观察竹叶石膏汤对气阴两虚型中晚期食管癌同步放化疗所致急性放射性食管炎的防治作用。方法:将60例确诊为中晚期食管癌拟进行同步放化疗的患者随机分为治疗组与对照组,每组30例。2组患者入组后行同步放化疗,疗程为5周,治疗期间若发生食管炎则予以止痛、抗炎等对症处理。在此基础上,治疗组患者于放疗前1周内开始予中药汤剂竹叶石膏汤口服,每日1剂,连续服用直至症状缓解。比较2组患者急性放射性食管炎发生率、发生时间、持续时间;比较2组患者治疗前后Karnofsky功能状态(KPS)评分、食管扩张直径、免疫指标(CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T淋巴细胞亚群比例及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值)以及炎症指标[血小板与淋巴细胞比值(PLR)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)]变化情况。结果:治疗组放射性食管炎发生率为73.33%,明显低于对照组的93.33% ( $P < 0.05$ ),且治疗组2级食管炎发生例数明显少于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗组患者食管炎发生时间明显晚于对照组 ( $P < 0.05$ ),持续时间明显短于对照组 ( $P < 0.05$ )。2组患者治疗前后食管扩张直径组内、组间比较,差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后治疗组患者KPS评分较本组治疗前明显升高 ( $P < 0.05$ ),对照组KPS评分较本组治疗前明显降低 ( $P < 0.05$ ),治疗组明显高于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后治疗组患者血清CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> T淋巴细胞亚群比例明显高于本组治疗前及同期对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后治疗组患者外周血PLR、NLR水平明显低于本组治疗前及同期对照组 ( $P < 0.05$ )。结论:预防性使用竹叶石膏汤能明显降低气阴两虚型中晚期食管癌患者同步放化疗所致急性放射性食管炎发生率,推迟食管炎发生时间,在常规西药止痛、抗炎基础上加用竹叶石膏汤能缩短食管炎病程,显著提高患者生存质量,其机制可能与改善患者免疫功能、降低炎症反应有关。

**关键词** 食管癌;同步放化疗;放射性食管炎;竹叶石膏汤;免疫指标

**基金项目** 2021年度金华市中医药科研基金项目(2021JZK03)

流行病学调查显示,2018年全世界将近有57.2万食管癌新发病例和50.9万死亡病例,居全球癌症死因第7位,居我国癌症死因第4位,我国食管癌死亡病例约占全球的50%<sup>[1]</sup>。食管癌发病隐匿,早期无症状,大多数患者就诊时已处于中晚期<sup>[2]</sup>。对于不可手术的食管癌,同步放化疗是唯一的根治方法,也是中晚期食管癌的标准治疗方案<sup>[3]</sup>。在食管癌放射治疗中或治疗后,患者常出现急性放射性食管炎,如治疗不及时,可能遗留食管狭窄和食管溃疡等并发症,严重影响患者的生活质量和生存率<sup>[4]</sup>。放疗同时进行化疗能够有效缩短食管癌患者肿瘤体积、提高生存时间,但化疗影响机体免疫功能、损伤消化系统,可能提高放射性食管炎的发生率和严重程度,影响患者的生活质量和同步放化疗的顺利进行。竹叶石膏汤源自仲景《伤寒论》第397条“伤寒解后,虚羸少气,气逆欲吐,竹叶石膏汤主之”,具有清热生津、益气和胃的功效,用于治疗大病瘥后中气不足且余邪未尽之候。近年来笔者临床发现,联合竹叶石膏

汤的治疗方案在降低气阴两虚型中晚期食管癌同步放化疗引起的急性放射性食管炎发生率、严重程度、持续时间等方面具有显著的优势,现将相关研究结果报道如下。

## 1 临床资料

**1.1 一般资料** 选取2021年1月至2023年3月于浙江大学医学院附属金华医院拟行放化疗的气阴两虚型中晚期食管癌患者60例,按随机数字表法随机分为治疗组与对照组,每组30例。2组患者性别、年龄、病程等一般资料比较,差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),具有可比性,见表1。本研究经浙江大学医学院附属金华医院医学伦理委员会批准(2020-伦理审查-324)。

## 1.2 诊断标准

**1.2.1 西医诊断标准** 中晚期食管癌西医诊断标准参照《食管癌诊疗指南(2022年版)》<sup>[5]</sup>中的相关标准:(1)进行性吞咽困难,进食后出现哽噎感、异物感、烧灼感、停滞感或饱胀感等典型临床表现;(2)CT、MRI、食管镜等辅助检查证实食管占位;(3)组

织病理学活检明确诊断,临床分期为Ⅲ期或ⅣA期。

表1 治疗组与对照组患者一般资料比较

一般资料	治疗组(n=30)	对照组(n=30)	$t/\chi^2$	P
性别(男/女)/例	28/2	27/3	0.21	0.64
平均年龄( $\bar{x}\pm s$ )/岁	61.2±10.8	62.3±6.8	0.48	0.62
平均病程( $\bar{x}\pm s$ )/年	3.0±1.7	3.2±1.9	0.24	0.81
TNM分期/例				
Ⅲ期	15	16	0.07	0.80
ⅣA期	15	14		
肿瘤位置/例				
胸中、下段	26	27	0.16	0.69
颈、胸上段	4	3		
病理类型/例				
鳞癌	28	28	1.33	0.51
腺癌	1	2		
腺鳞癌	1	0		

1.2.2 中医辨证标准 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[6]</sup>中化疗减毒和/或增效作用的中医证候诊断标准,并结合《方剂学》<sup>[7]</sup>中竹叶石膏汤主治证候拟定气阴两虚证辨证标准。主症:气短神疲,身热多汗,气逆欲呕,口干少饮。次症:心胸烦闷,盗汗。舌脉:舌红、苔少,脉虚数。具备主症2项、次症1项,结合舌脉即可辨为气阴两虚证。

1.3 纳入标准 符合中晚期食管癌西医诊断标准及气阴两虚证中医辨证标准;年龄50~70周岁;体力状态评分(PS)0~1分;预计生存期大于12周;无手术适应证或患者拒绝手术;肺功能第1秒用力呼气容积 $\geq 1200$  mL,不伴有支气管扩张;白细胞计数 $\geq 4 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞计数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ,血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ ,血红蛋白 $\geq 100$  g/L,血胆红素 $\leq 1.5$  ULN(ULN为正常值上限),谷丙转氨酶、谷草转氨酶 $\leq 1.5$  ULN,血清肌酐 $\leq 1.5$  ULN;愿意接受本研究的治疗方法,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 对竹叶石膏汤中任意成分过敏者;有中枢神经系统肿瘤转移或疾病,或合并其他活动性的系统疾病者;治疗前4周内参与过其他药物试验,或进行过抗肿瘤治疗者;目前或计划参加其他临床研究试验者。

1.5 剔除标准 因发生重度食管炎或出现其他严重不良反应等不能按时完成放化疗者。

## 2 治疗方法

2组患者均行同步放化疗,疗程5周。放疗:采用三维立体调强放疗,肿瘤靶体积(gross target volume, GTV)包括原发肿瘤及转移淋巴结,计划靶体积(planning target volume, PTV)为GTV前后左右外

10~11 mm,上下可至35~38 mm。胸中段及胸下段常规分割照射剂量为50 Gy,2 Gy/次,5次/周;颈段及胸上段常规分割照射剂量为60 Gy,2 Gy/次,6次/周。化疗:5-氟尿嘧啶(西南药业股份有限公司生产,批号H230101,规格10 mL:0.25 g)2250~2500 mg/m<sup>2</sup>(持续静脉输注120 h),顺铂(江苏恒瑞医药股份有限公司生产,批号H20040813,规格6 mL:30 mg)25~30 mg/m<sup>2</sup>(d1至d3),于放疗第1周及第5周进行。

2.1 对照组 若发生食管炎,予止痛、抗炎等对症治疗。将2 mL地塞米松磷酸钠注射液(湖北天药药业股份有限公司生产,批号H42020019,规格1 mL:5 mg)、5 mL盐酸利多卡因注射液(湖南科伦药业有限公司生产,批号H20057816,规格5 mL:0.1 g)、1 mL维生素B12注射液(天津药业集团新郑股份有限公司生产,批号H41021261,规格1 mL:0.5 mg)加入100 mL 0.9%氯化钠注射液(湖南科伦制药有限公司生产,批号H43020456,规格100 mL:0.9 g)中制成混悬液口服,每次50 mL,每日2次,连续服用至症状缓解。

2.2 治疗组 在对照组治疗的基础上加用中药汤剂竹叶石膏汤口服,基本方:竹叶6 g,生石膏30 g,制半夏8 g,麦冬20 g,人参5 g,炙甘草6 g。随症加减:痰中带血或食管黏膜出血者,加三七5 g、白及15 g;吞咽疼痛明显者,加延胡索15 g;恶心呕吐明显者,加砂仁5 g、紫苏叶10 g。中药汤剂均由浙江大学医学院附属金华医院中药房提供。每日1剂,取汁400 mL,分早晚温服,起始服药时间为放疗前1周内,连续服用至症状缓解。

## 3 疗效观察

所有患者均完成同步放化疗,并完成相关指标检测。

### 3.1 观察指标

3.1.1 食管炎发生情况 记录2组患者治疗期间放射性食管炎发生情况、发生等级(症状最严重时的等级),统计出现放射性食管炎的患者放射性食管炎发生时间(放疗开始至出现吞咽困难、疼痛等临床症状时的时长)、持续时间(出现食管炎临床症状至临床症状缓解的时长)。急性放射性食管炎西医诊断标准根据参考文献<sup>[4]</sup>制定:(1)开始放疗后90 d内发生的食管炎性反应;(2)典型临床表现为吞咽异物感、出现进食或吞咽唾液时疼痛,逐渐演变为与吞咽无关的持续性胸骨后疼痛;(3)血常规检查提示白细胞计数正常或降低。急性放射性食管炎分级标准依据放射治疗肿瘤学组(Radiation Therapy Oncology Group, RTOG)的毒性标准分0~4级<sup>[4]</sup>:0级,无症状;1级,轻度吞咽困难或吞咽疼痛,需麻醉性止痛药或需进

流食；2级，持续的声嘶但能发声或牵涉性耳痛、咽喉痛、片状纤维性渗出或轻度喉水肿，无需麻醉剂，或咳嗽，需镇咳药；3级，讲话声音低微，牵涉性耳痛、咽喉痛，需麻醉剂，或融合的纤维性渗出，明显的喉水肿；4级，明显的呼吸困难、喘鸣、咯血，需行气管切开或需要插管。

3.1.2 食管扩张直径 运用CT（通用电气医疗系统有限公司，型号Revolution Apex）于治疗前后检测2组患者食管扩张直径。

3.1.3 Karnofsky功能状态（KPS）评分 于治疗前后对2组患者进行KPS评分<sup>[5]</sup>。

3.1.4 T淋巴细胞亚群 治疗前后抽取2组患者空腹静脉血，分离血清，运用流式细胞分析仪（Becton, Dickinson and Company, 型号FACSCanto）检测血清CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T淋巴细胞亚群比例及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值。

3.1.5 血小板与淋巴细胞比值（platelet to lymphocyte ratio, PLR）、中性粒细胞与淋巴细胞比值（neutrophil to lymphocyte ratio, NLR）运用全自动血细胞分析仪（深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司，型号BC-7500[N]-CRP）于治疗前后检测2组患者外周血血小板计数、淋巴细胞计数、中性粒细胞计数，并计算PLR、NLR。

3.1.6 不良反应发生情况 治疗期间定期检测2组患者肝肾功能等指标，记录肝肾毒性、神经毒性等不良反应发生情况。

3.2 统计学方法 采用SPSS 22.0软件对数据进行统计分析。本研究所有计量资料均符合正态分布，采用均值±标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，组内比较采用配对样本t检验，组间比较采用独立样本t检验；计数资料以例（%）表示，采用 $\chi^2$ 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 3.3 治疗结果

3.3.1 2组患者放射性食管炎发生情况比较 治疗组与对照组患者放射性食管炎发生率分别为73.33%、93.33%，组间比较差异有统计学意义（ $P=0.038$ ），其中2级食管炎发生比例治疗组明显低于对照组（ $P < 0.05$ ）。见表2。

3.3.2 2组患者放射性食管炎发生时间及持续时间比较 治疗组患者放射性食管炎发生时间明显晚于对照组（ $P < 0.05$ ），持续时间明显短于对照组（ $P < 0.05$ ）。见表3。

3.3.3 2组患者治疗前后食管扩张直径及KPS评分比较 2组患者治疗前后食管扩张直径组内及组间比

较，差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。2组患者治疗前KPS评分比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；治疗后治疗组KPS评分较本组治疗前明显升高（ $P < 0.05$ ），对照组KPS评分较本组治疗前明显降低（ $P < 0.05$ ），治疗组明显高于对照组（ $P < 0.05$ ）。见表4。

表2 治疗组与对照组患者放射性食管炎发生情况比较

组别	例数	0级/例(%)	1级/例(%)	2级/例(%)	3级/例(%)	4级/例(%)	发生率/%
治疗组	30	8 (26.67)	13 (43.33)	6 (20.00)	3 (10.00)	0 (0)	73.33
对照组	30	2 (6.67)	6 (20.00)	16 (53.33)	6 (20.00)	0 (0)	93.33
$\chi^2$		4.320	3.774	7.177	1.176	-	4.320
P		0.038	0.052	0.007	0.278	-	0.038

表3 治疗组与对照组患者放射性食管炎发生及持续时间比较（ $\bar{x} \pm s$ ）单位：d

组别	例数	发生时间	持续时间
治疗组	22	19.45 ± 5.13 <sup>#</sup>	17.32 ± 3.34 <sup>#</sup>
对照组	28	15.21 ± 4.46	20.21 ± 4.53

注：与对照组比较，<sup>#</sup> $P < 0.05$ 。

表4 治疗组与对照组患者治疗前后食管扩张直径及KPS评分比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	例数	时间	食管扩张直径/cm	KPS评分/分
治疗组	30	治疗前	2.75 ± 0.80	71.0 ± 9.5
		治疗后	2.47 ± 0.91	73.3 ± 11.5 <sup>#</sup>
对照组	30	治疗前	2.87 ± 0.76	73.3 ± 8.8
		治疗后	2.69 ± 1.02	67.3 ± 7.3 <sup>*</sup>

注：与本组治疗前比较，<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，<sup>#</sup> $P < 0.05$ 。

3.3.4 2组患者治疗前后血清T淋巴细胞亚群比例及外周血PLR、NLR水平比较 治疗前2组患者血清CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T淋巴细胞亚群比例及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值，外周血PLR、NLR水平比较，差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；治疗后治疗组CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> T淋巴细胞亚群比例明显高于本组治疗前和同期对照组（ $P < 0.05$ ），PLR、NLR水平明显低于本组治疗前和同期对照组（ $P < 0.05$ ）。见表5。

表5 治疗组与对照组患者治疗前后血清T淋巴细胞亚群比例及外周血PLR、NLR水平比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	例数	时间	CD3 <sup>+</sup> /%	CD4 <sup>+</sup> /%	CD8 <sup>+</sup> /%	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	PLR	NLR
治疗组	30	治疗前	67.4 ± 6.2	36.1 ± 5.3	24.5 ± 7.0	1.7 ± 0.6	153.5 ± 68.2	3.5 ± 1.8
		治疗后	72.7 ± 6.0 <sup>#</sup>	37.7 ± 5.6 <sup>#</sup>	24.7 ± 5.9	1.7 ± 0.5	124.5 ± 37.9 <sup>#</sup>	2.3 ± 1.0 <sup>#</sup>
对照组	30	治疗前	69.5 ± 7.6	36.5 ± 7.5	23.0 ± 5.7	1.7 ± 0.7	156.8 ± 55.5	3.4 ± 1.7
		治疗后	68.5 ± 6.9	37.0 ± 8.4	22.9 ± 5.7	1.7 ± 0.6	148.8 ± 48.2	3.0 ± 1.5

注：与本组治疗前比较，<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，<sup>#</sup> $P < 0.05$ 。

3.4 不良反应发生情况 治疗期间对照组转氨酶轻度升高2例、肌酐升高1例，治疗组转氨酶轻度升高1例、肌酐升高1例；对照组出现神经毒性反应3例，治疗组出现神经毒性反应2例。上述患者在对症处理后均好转，在评价对后续治疗和临床研究不造成影响后，继续完成本研究。

## 4 讨论

研究表明,同步放化疗患者急性放射性食管炎发生率较序贯放化疗增加了约5倍,且同步放化疗中约有21%患者因重度放射性食管炎而终止治疗,甚至部分患者形成食管瘘引发重症感染和呼吸衰竭<sup>[8-9]</sup>。现代医学常使用止痛、抗炎等对症处理措施,但效果一般且缺少预防其发生的保护措施。

食管癌可归属于中医学“噎膈”范畴,噎膈最早出现于《素问·至真要大论》“饮食不下,鬲咽不通,食则呕”,进食梗阻、食入即吐的描述与食管癌的临床表现相吻合。我们发现,中晚期食管癌同步放化疗所致急性放射性食管炎患者的乏力、饮食梗阻、食入即吐等临床表现符合竹叶石膏汤“虚羸少气,气逆欲吐”的方证。竹叶石膏汤方中竹叶、石膏清透气分余热,除烦止渴,为君药;人参配麦冬补气养阴生津,为臣药;制半夏降逆和胃以止呕逆,为佐药;炙甘草补脾益气、调和诸药,为使药。粳米为药食同源之品,具有和中养胃之功,嘱患者于服药期间自备调服。诸药合用,清补兼施,具有清热益气养阴之效,能有效改善乏力、呕吐等症,达到防治放射性食管炎的目的。本研究结果亦证实,预防性使用竹叶石膏汤可降低急性放射性食管炎发生率、推迟发生时间,在常规干预措施基础上加用竹叶石膏汤能缩短急性放射性食管炎的持续时间。

肿瘤的发生发展预后与机体免疫功能及炎症反应关系密切,放化疗可导致肿瘤患者免疫功能紊乱,影响机体炎症反应。NLR、PLR是近年来被广泛用于肿瘤研究的新型标志物,能够反映机体免疫炎症情况,监测肿瘤微环境与免疫系统的平衡状态,并能预测食管癌放化疗疗效<sup>[10]</sup>。本研究结果显示,治疗组治疗后CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> T淋巴细胞比例均较本组治疗前明显上升( $P < 0.05$ ),NLR、PLR则明显下降( $P < 0.05$ ),而对照组上述指标治疗前后未出现显著性变化,表明竹叶石膏汤能够有效改善患者免疫功能,减轻炎症反应。食管炎严重程度与食管扩张程度成正相关,通过CT检查测量食管扩张程度可以客观性量化放射性食管炎程度<sup>[11]</sup>,而通过正电子发射计算机断层显像(PET-CT)检测放疗中的食管直径可以定量预测放射性食管炎最终损伤程度<sup>[12]</sup>。本研究结果显示,2组患者治疗前后食管扩张直径均无明显变化,可能的原因与收集的样本量较少及CT检查的时间跨度较长有关,未来可通过增加样本量及选择其他无创检测方式缩短检查时间和增加检查频率以验证联合竹叶石膏汤后对食管扩张度的影响。

综上所述,自放疗前开始使用竹叶石膏汤能明显降低气阴两虚型中晚期食管癌患者同步放化疗所

致急性放射性食管炎发生率和严重程度,缩短食管炎病程,显著提高生存质量,其机制与改善免疫功能、降低炎症反应有关。但本研究样本量较小,机体免疫炎症反应、食管扩张度与急性放射性食管炎的发生及严重程度的关联性未得到证实,未来可设计多中心、大样本的临床研究加以验证,为中药的进一步推广应用提供科学依据。

## 参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68 (6): 394.
- [2] 杨雄涛,王鑫.食管癌综合治疗新进展[J].中国肿瘤临床, 2023, 50 (2): 98.
- [3] 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会,中华医学会放射肿瘤治疗学分会,中国抗癌协会肿瘤放射治疗专业委员会.中国食管癌放射治疗指南(2022年版)[J].国际肿瘤学杂志, 2022, 49 (11): 641.
- [4] 杨从容,王军,袁双虎.放射性食管炎的预防与治疗临床实践指南[J].中华肿瘤防治杂志, 2023, 30 (6): 324.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局.食管癌诊疗指南(2022年版)[J].中华消化外科杂志, 2022, 21 (10): 1247.
- [6] 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: 221.
- [7] 邓中甲.方剂学[M].北京:中国中医药出版社, 2017: 92.
- [8] O' ROURKE N, ROQUÉ I, FIGULS M, FARRÉ BERNADÓ N, et al. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010: CD002140. doi: 10.1002/14651858.CD002140.pub2.
- [9] 陈虹,刘佳,邓中华,等.局部晚期胸段食管鳞癌同步加量调强放疗联合化疗的疗效及不良反应分析[J].实用肿瘤杂志, 2023, 38 (1): 46.
- [10] 林光一,梁伟成,唐汉,等.免疫炎症指标对食管鳞癌新辅助放疗疗效的预测价值[J].中华消化外科杂志, 2023, 22 (3): 363.
- [11] NIEDZIELSKI J S, YANG J Z, STINGO F, et al. Objectively quantifying radiation esophagitis with novel computed tomography-based metrics[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016, 94 (2): 385.
- [12] NIEDZIELSKI J S, YANG J Z, LIAO Z X, et al. (18) F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography can quantify and predict esophageal injury during radiation therapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016, 96 (3): 670.

第一作者:任连杰(1989—),男,医学硕士,主治医师,主要从事中医内科学肿瘤方向的研究。  
974494971@qq.com

收稿日期:2023-07-05

编辑:蔡强