

化痰散瘀法对中晚期食管癌放疗增效的研究

Clinical Research on resolving phlegm and dissipating blood stasis therapy in improving the effect of radiotherapy for advanced Esophageal Cancer

马纯政¹ 王 蓉¹ 王怀璋² 黄 莉¹ 刘培民¹

(1.河南省中医院肿瘤科, 河南 郑州, 450002 ;

2.河南省肿瘤医院, 河南 郑州, 450003)

中图分类号 :735.2

文献标识码 :B

文章编号 :CCAC(2013)-08-0004-04

【摘 要】目的：探讨化痰散瘀法提高中晚期食管癌放疗效果的机理。方法：采用多中心对照研究，将 60 例食管癌患者随机分为治疗组和对照组，各 30 例；治疗组采用放疗加中药治疗，对照组单纯放疗，放疗结束后评价疗效。结果：治疗组在降低症状积分、改善患者生活质量、提高瘤体稳定率、保护骨髓等方面都优于对照组。结论：化痰散瘀法能提高接受放疗的中晚期食管癌患者临床缓解率及肿瘤稳定率，改善临床症状和患者生存质量，减轻放疗对骨髓的毒性，可以达到对放疗的增效减毒作用。

【关键词】 食管癌；化痰散瘀法；放疗；增效减毒

【Abstract】 Objective: To investigate the mechanism of resolving phlegm and dissipating blood stasis therapy in improving the effect of radiotherapy for advanced esophageal cancer. Methods: A multicenter and randomized study was performed. The 60 cases of esophageal cancer patients were randomly divided into two groups and administrated with radiotherapy or radiotherapy combined with resolving phlegm and dissipating blood stasis therapy. We evaluated the curative effect after radiotherapy. Results: The treatment of resolving phlegm and dissipating blood stasis therapy combined with radiotherapy could reduce the symptom score, improve the quality of life, elevate the tumor stable rate, and relieve bone marrow suppression controlled with single radiotherapy. Conclusions: The treatment of resolving phlegm and dissipating blood stasis therapy could improve the clinical curative effects and reduce toxicity of radiotherapy, which included elevating the response rate and tumor stable rate, improving the clinical symptoms and quality of life, and reducing the toxicity on bone marrow of radiotherapy in patients with advanced esophageal cancer.

【Key words】 Esophageal cancer; Resolving phlegm and dissipating blood stasis therapy; Radiotherapy; Efficacy enhancing and toxicity reducing.

为了探讨化痰散瘀法提高中晚期食管癌放疗效果的机理,我们对部分中晚期食管癌病人采取中药化痰散瘀方联合放疗这一方案进行临床研究,结果令人满意,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2010年1月~2012年2月河南省中医院肿瘤科和河南省肿瘤医院中西医结合科的中晚期食管癌患者60例。治疗组30例,其中男23例,女7例;年龄42~71岁,平均 57.43 ± 6.22 岁;III期患者15例,IV期患者15例;病理分型鳞癌28例,鳞腺癌1例,腺癌1例;均为初治。对照组30例中,男22例,女8例;年龄44~72岁,平均 58.63 ± 5.88 岁;III期患者17例,IV期患者13例;病理类型鳞癌27例,腺癌1例,腺鳞癌2例;均为初治。两组患者的年龄、性别、分期、病理类型等情况比较无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性。西医诊断标准参照《中国常见恶性肿瘤诊治规范标准》^[1],TNM分期参照2009年第7版AJCC/UICC诊断标准^[2]中医辨证标准:参照《中医病证诊断疗效标准》^[3]及《中医内科学》^[4]等有关内容辨证为痰瘀互结证,主症:吞咽困难或梗塞疼痛;颈部或腋下硬结;舌质青紫或伴瘀斑瘀点。次症:食入易吐,粘痰较多;大便燥结,状如羊矢;肌肤甲错或枯槁;脉细或细涩。同时具备两个主症加一个次症即可诊断。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:已通过影像和/或病理学结果诊断为食管癌,并有区域淋巴结以上转移者(分期为III~IV期^[2]);治疗前至少具有1个可测量病灶;中医辨证属于痰瘀互结型;无放疗病史;预计生存期在3个月以上;受试者体力状况尚好,卡氏积分 ≥ 60 分;血常规,肝、肾功能,心电图等无严重异常,不违反放疗适应症;年龄30~70岁,性别不限;凡符合要求者,应自愿受试,由本人或家属签署知情同意书。排除标准:合并严重食管癌梗阻症状,口服药物难以下咽者;有严重肝、肾、心等主要脏器功能不全者;有精神、心理障碍,不能或不愿配合治疗者;妊娠或哺乳期妇女;对中药、放射线过敏者。

1.3 方法

治疗组:在常规放疗基础上,口服化痰散瘀法基本方加味,化痰散瘀法基本方:制半夏9g,桃仁15g,威灵仙30g,制南星9g,黄药子10g,川贝10g,瓜蒌15g,丹参9g,红花15g,茯苓15g,郁金15g,当归15g。随症加减:神疲乏力明显者加黄芪30g、白术12g;梗阻明显加壁虎6g、蜈蚣2条、露蜂房18g;胸痛明

显或痛掣胸背加五灵脂6g;大便不通、面色苍白加首乌20g、生地黄15g、火麻仁10g;若出现阳衰水泛,双下肢水肿者加猪苓30g、附子6g、桂枝10g;恶心、呕吐加姜半夏12g、姜竹茹15~30g。上述处方先加水浸泡1h,每剂药用煎药机煎取约400ml,分两次温服。自放疗第1日起服药,每日1剂,直至放疗结束。

对照组:放疗采取三维适形放疗(3DCRT)和调强放疗(IMRT),2Gy/次,5次/周,总剂量为40~60Gy,一般6周完成。嘱患者仰卧,平静呼吸,双上臂上抓住固定杆,真空体模固定,在体表及体膜上作好标记,带定位装置进行增强薄层CT扫描,扫描范围自下颌骨下缘至肝脏水平,3mm层厚;将信息传入三维适形放疗计划系统,根据影像学信息及肿瘤病理类型依次勾画大体肿瘤体积(GTV)临床靶体积(CTV)和计划靶体积(PTV);同时勾画出邻近的危及器官,包括脊髓、两侧肺脏和心脏。GTV包括扫描所见的原发灶和转移淋巴结。CTV为GTV前后周围外扩0.5cm,上下两端外扩2~3cm,根据病变的部位包入相应的淋巴引流区。PTV为CTV前后周围均匀外扩0.5cm,上下外扩1cm,设5~7个共野面,逆向计划设计,多野光栅动态调强,制定最佳放疗方案,要求95%等剂量线覆盖PTV,PTV内部剂量差异为5%,95%的PTV作为处方剂量,60Gy/30次,5次/周,必须满足脊髓V0剂量 < 45 Gy,全肺V20 $< 27\%$ 、V30 $< 18\%$,心脏平均剂量 < 40 Gy,计划经验证后实施,调强照射。

放疗期间避免使用华蟾素注射液、艾迪注射液等可能干预治疗效果的中成药。

1.4 观察指标

1.4.1 临床症状

症状积分:参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]及《中医内科学》^[4]统计症状积分(主要包括吞咽困难或梗塞疼痛;颈部或腋下硬结;舌质青紫或伴瘀斑瘀点;食入易吐,粘痰较多;大便燥结,状如羊矢;肌肤甲错或枯槁;脉细或细涩)。治疗前后各记录1次。

1.4.2 行为状况积分

用Karnofsky(kps积分)行为状况评分标准^[6]评判。治疗前后各记录1次。

1.4.3 肿块大小

根据实体瘤疗效评价标准(RECIST)^[7]。本研究只观察原发病灶以外的可测量病灶。用常规技术(CT、彩超),单处转移以病灶直径长度(单位:mm)变化作为评价标准;多处转移以病灶个数及病灶直径变化作为评价标准。

1.4.4 治疗前后血常规的变化:主要包括白细胞、血

红蛋白、血小板等的变化以统计治疗的后骨髓抑制情况。

1.5 疗效标准

1.5.1 中医症状疗效标准

参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]中的有关标准进行中医证候疗效评定。显效:治疗后证候积分值比治疗前降低 $\geq 2/3$;有效:治疗后证候积分值比治疗前降低 $\geq 1/3$,但 $< 2/3$;无效:治疗后证候积分值比治疗前降低 $< 1/3$;恶化:治疗后证候积分上升。

1.5.2 体力状况疗效标准

参照相关文献^[6]有关标准,显效:治疗后 kps 积分较治疗前提高 ≥ 20 分;有效:治疗后 kps 积分较治疗前提高 ≥ 10 分但 < 20 分;稳定:治疗后较治疗前提高 < 10 分或无变化;无效:治疗后较治疗前下降。

1.5.3 肿瘤大小的疗效标准

参照相关文献^[7]中的有关标准。完全缓解(CR):肿瘤可见病灶完全消失,持续不少于4周;部分缓解(PR):肿瘤可见病灶治疗后缩小50%以上,持续4周或4周以上,同时无新病灶出现;稳定(SD):肿瘤经治疗后缩小不超过50%或增大不超过25%;进展(PD):一个或多个病灶经治疗后肿块增大超过25%或出现新病灶。瘤体缓解率= $[(CR+PR)/(CR+PR+SD+PD)] \times 100\%$;瘤体稳定率= $[(CR+PR+SD)/(CR+PR+SD+PD)] \times 100\%$ 。

1.5.4 骨髓抑制情况的评价

按照世界卫生组织(WHO)抗癌药物急性及亚急性毒性反应分度标准0~4度法^[8]进行评价。

1.6 统计学方法

统计分析软件应用SPSS18.0进行数据统计,不同治疗组的计数资料采用构成比表示,计量资料采用 t $\pm s$ 进行统计描述,采用 χ^2 检验比较组间临床特征,采用配对 t 检验比较组内治疗前后的差异,用秩和检验或 t 检验比较组间疗效的差异, $P < 0.05$ 为差异有显著性, $P < 0.01$ 为差异有高度统计学意义。

2 结果

2.1 中医临床症状方面:结果见表1

表1 两组患者治疗前后症状总积分比较表 ($\bar{X} \pm s$)

组别	n	时间	症状积分
对照组	30	治疗前	15.23 \pm 3.19
		治疗后	12.24 \pm 2.25
治疗组	30	治疗前	16.11 \pm 3.65
		治疗后	9.01 \pm 2.57

治疗前两组症状积分比较, $t = -0.915, P > 0.05$

对照组治疗前后症状积分比较, $t = 3.985, P < 0.01$

治疗组治疗前后症状积分比较, $t = 8.554, P < 0.01$

治疗后组间比较, $t = 2.657, P < 0.01$

2.2 Karnofsky 评分变化比较

依据卡氏评分,经 t 检验,治疗前两组KPS评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗组治疗后KPS评分比治疗前升高,差异有高度统计学意义($P < 0.01$);对照组治疗后KPS评分比治疗前升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后组间比较,治疗组KPS评分高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。提示化痰消瘤方配合放疗能够改善患者生活质量。见表2。

表2 两组治疗前后KPS评分比较表 ($\bar{X} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
对照组	30	69.00 \pm 6.62	72.33 \pm 6.26
治疗组	30	70.67 \pm 6.91	76.00 \pm 5.63

2.3 瘤体变化

经 χ^2 检验,两组比较,缓解率(CR+PR):两组比较差异无统计学意义, ($P > 0.05$);瘤体稳定率(CR+PR+SD):治疗组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。提示治疗组能提高瘤体稳定率,延长患者生命。见表3。

表3 两组治疗前后瘤体变化比较表

组别	例数	CR	PR	SD	PD	缓解率	稳定率
对照组	30	3	11	5	11	46.67%	63.33%
治疗组	30	4	14	8	4	60.00%	86.67%

2.4 骨髓抑制情况

骨髓抑制比较:对照组30例,正常者22例,骨髓抑制I度6例,II度2例,III度、IV度0例;治疗组30例,正常者22例,骨髓抑制I度,1例,II度、III度、IV度0例。经 χ^2 检验,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。提示治疗组对保护骨髓方面优于对照组。见表4。

表4 两组间骨髓抑制分度比较表

组别	n	正常	I~II	III~IV
对照组	30	22	8	0
治疗组	30	29	1	0

$\chi^2 = 4.706; P < 0.05$

3 讨论

食管癌多属中医“噎膈”范畴。自古以来,噎膈多从气、痰、瘀论治,如徐灵胎评《临证指南医案·噎膈》说:“噎膈之证必有瘀血、顽痰、逆气,阻隔胃气”。《中医内科学》教材中亦遵从此观点^[4]。痰气交阻多见于食管癌的早期,而痰瘀互结则多见于中晚期。

化痰散瘀法基本方中半夏能燥湿化痰、散结消肿、降逆止呕，针对噎膈的总病机“胃失和降、气血痰食瘀结”，可谓“药证相符”；桃仁破血行滞而润燥，两者化痰散结、活血祛瘀，共为君药。威灵仙消痰逐饮、通络止痛，胆南星除痰下气、攻坚积、消痈肿、利胸膈，黄药子化痰散结消癭并清热解毒，川贝母开郁、下气、化痰，瓜蒌清肺化痰、利气宽胸、散结滑肠，红花活血祛瘀而止痛，丹参活血化瘀。以上共为臣药。茯苓渗湿健脾以阻生痰之源；当归补血活血止痛，活血而无耗血之虑；郁金活血止痛，行气解郁。三味共为佐使药。诸药相伍，共奏涤痰降逆、宽胸散结、活血消瘀之功，这正契合中晚期食管癌的病机，药证相符，这正是该方产生疗效的基础。实验证明，半夏、天南星提取物对癌细胞有较强的抑制力^[9]，桃仁中的桃仁总蛋白可纠正 CD4+/CD8+ 细胞比值失衡，恢复机体正常免疫状态以及诱导肿瘤细胞凋亡而发挥抗肿瘤作用^[10]；黄药子体外基础研究表明该药明显抑制肿瘤生长，还具有抗病毒及抗菌作用^[11]；当归不但可以提高肿瘤患者机体免疫功能，当归多糖与细胞毒类化疗药物合用可以增强其对肿瘤的抑制作用，减少化疗药物的用量，并降低其毒性^[10]。大量的临床实践表明，活血化瘀与化痰散结药物配合应用治疗肿瘤的作用及临床意义在于：增强消肿散结作用，可以使癌瘤缩小或消失；瘀去有利于痰消，痰消有利于瘀去，二者相辅相成；现代研究显示，二者均有不同程度的抗癌效应，但作用环节不同，配伍药效互补，发挥协同作用。针对化痰散瘀法治疗食管癌的研究并不多见，如贾漪涛等用益气化痰行瘀饮配合重组人血管内皮抑素注射液治疗晚期食管癌，明显提高了临床获益率（65%V15%）和生活质量（100%V61.7%）^[12]。郑玉玲教授应用具有解毒散结、化痰祛瘀之功的豆根管食通口服液，与替加氟化疗对比治疗中晚期食管癌，结果在临床缓解率和生活质量提高上中药组均优于替加氟组^[13]。通过实验研究，郑玉玲、马纯政等还揭示了豆根管食通口服液（包含化痰散瘀法）治疗食管癌的部分机理，如诱导食管癌细胞凋亡、逆转多药耐药（MDR）等^{[14][15]}。均证明化痰散瘀法临床疗效的可靠性，因此，痰瘀同治是一种治疗中晚期食管癌相对有效的途径，值得我们进一步探索^[16]。但是，以化痰散瘀法为主对食管癌放疗进行增效研究鲜有报道。

本研究结果显示，化痰散瘀方配合放疗，可以明显改善患者症状、提高生活质量、提高肿瘤缓解率和稳定率、保护骨髓，充分表明了此方法配合化疗时的增效减毒作用，即增加放疗的效果，减轻化疗放疗的毒性，这是中医药在治疗中晚期食管癌的独特优势，

为进一步开展中医药治疗中晚期食管癌的研究提供了有益的参考。

参考文献：

- [1]张天泽,徐光炜主编.中国常见恶性肿瘤诊治规范标准[M].北京:人民卫生出版社,1996:2725
- [2]Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A III. AJCC cancer staging manual[M]. New York, 2009:103 - 115.
- [3]国家中医药管理局.中医症状诊断疗效标准[S].南京:南京大学出版社 1994:10-11.
- [4]张伯臾.中医内科学[M],上海:上海科学技术出版社,1985:139~141.
- [5]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,2002:383-384、221~222
- [6]周际昌,谢惠民.新编抗肿瘤药物临床治疗手册[M].北京:中国协和医科大学出版社,2004:387.
- [7]Duffaud F, Therasse P. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors[J]. Bull Cancer, 2000, 87(12):881-886.
- [8]National Institutes of Health National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0[M]. Published, 2009:3
- [9]白桦,李忠.食管癌的中西医结合诊治[J].中国临床医生,2007,35(4):14.
- [10]李惠东,葛昕,邓勤,等.桃红四物汤联合MVP方案化疗治疗瘀血内结型食管癌[J].医学综述,2010,16(16):2532.
- [11]张海谋,袁金玉.黄药子的药理和毒理研究进展[J].医药导报,2009,(4):491.
- [12]贾漪涛,赵晓晖,王志敏等.益气化痰行瘀饮配合重组人血管内皮抑素注射液治疗晚期食管癌60例疗效观察[J].河北中医,2010,11(32):1672-1673
- [13]郑玉玲,姬卫国.豆根管食通口服液治疗痰瘀互结型食管癌的临床观察[J].河南中医,2005,3(3):35-37
- [14]马纯政,郑玉玲.豆根管食通口服液对人食管癌细胞多药耐药基因糖蛋白P-170表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(6):237-239
- [15]周丽.中药配合放疗治疗食管癌38例临床观察[J].江苏中医药,2009,41(10):49-50
- [16]高继良,沈壮虹.涤痰化瘀法治疗中晚期食道癌30例[J].浙江中医药大学学报,2007,31(2):176.

基金项目：

河南省教育厅自然科学研究计划项目（2009A360011）