

扶正散瘀法对中晚期食管癌放疗增效的研究分析

赵艳莉 吴召利 千维娜

(陕西中医药大学附属医院肿瘤一科, 咸阳, 712000)

摘要 目的:探讨扶正散瘀法对中晚期食管癌放疗增效的价值与机制。方法:选取2010年7月至2014年2月陕西中医药大学附属医院收治的中晚期食管鳞状细胞癌患者144例,根据随机数字表法分为观察组和对照组,每组72例。对照组给予三维适形放疗,观察组在对照组治疗的基础上给予扶正散瘀法治疗,记录放疗效果、不良反应,随访调查生存率。结果:观察组与对照组的治疗有效率分别为90.3%和72.2%,观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组放疗期间的放射性食管炎、肺炎、溃疡等发生率分别为47.2%、11.1%和5.6%,对照组为86.1%、30.6%和19.4%,观察组都少于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后观察组与对照组的NK细胞活性与IL-12含量都明显高于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$),同时治疗后观察组的NK细胞活性与IL-12含量也明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。随访调查显示观察组的1年、2年、3年生存率分别为98.6%、95.8%和94.4%,对照组为88.9%、80.6%和75.0%,观察组明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:扶正散瘀法在中晚期食管癌放疗中应用可激活和平衡细胞因子网络,促进机体的抗癌免疫效应,从而产生放疗增效与减毒作用,有利于提高患者的生存率,有很好的应用价值。

关键词 扶正散瘀法;食管癌;放疗增效;不良反应;免疫功能

Study on the Effects of Fuzheng Sanyu Therapy in Radiotherapy Synergism for Advanced Esophageal Cancer

Zhao Yanli, Wu Zhaoli, Qian Weina

(Oncology Department, Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, China)

Abstract Objective: To investigate the values and mechanism of t Fuzheng Sanyu Therapy in the radiotherapy synergism for the advanced esophageal cancer. **Methods:** From July 2010 to February 2014, 144 patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma in our hospital for treatment were selected as the research object. All the patients were divided into experimental group and control group with 72 cases in each group accorded to random number table method. The control group was received three-dimensional conformal radiotherapy, and the experimental group was given Fuzheng Sanyu therapy treatment based on the control group. The toxicity and effect, the survival rate of followed-up survey were recorded. **Results:** The effective rates of the experimental group and the control group were 90.3% and 72.2% respectively, and the experimental group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). In the experimental group, the incidence rate of radiation esophagitis, pneumonia and ulcer were 47.2%, 11.1% and 19.4% respectively, and 86.1%, 30.6% and 5.6% in the control group. The treatment group were lower than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the NK activity and IL-12 content in the experimental group and the control group were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), while the NK activity and IL-12 content in the experimental group after treatment were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). Followed up survey showed that the 1 year, 2 year and 3 year survival rates of the experimental group were 98.6%, 95.8% and 94.4%, respectively, and 88.9%, 80.6%, 75.0% in the control group. The treatment group were higher than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The application of Fuzheng Sanyu Therapy in the advanced esophageal cancer patient can activate and balance the cytokine network, promote anti-tumor immunological effect of the body, result in the synergistic and attenuate effect of radiotherapy, improve the survival rate of patients, with good application values.

Key Words Fuzheng Sanyu Therapy; Esophageal cancer; Radiotherapy synergism; Side effect; Immune function

中图分类号:R285.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.02.027

食管癌是我国常见肿瘤之一,由于诊断效果不高与临床症状不明显,大部分患者就诊时已属中晚期^[1]。放疗为中晚期实干的主要治疗方法,理想的放疗技术应该按照肿瘤形状予靶区很高的致死剂

量,而靶区周围的正常组织不受到照射^[2-3]。三维适形放疗是利用三维治疗计划系统设计共面或非共面的不规则野进行分次照射,目的是使靶区获得较高剂量的同时使得周围正常组织受量下降,最大限度

降低对正常组织的影响。不过单纯放疗容易产生放射性损伤,导致治疗改善作用不佳^[4-5]。当前中医中药的抗肿瘤作用近年来已得到逐渐任何,以中医药理论为指导,结合现代医学的最新研究成果,改善食管癌患者的预后具有十分重要的现实意义^[6-7]。中医认为食管癌的主要病机是热毒内蕴、阴津亏虚,热在肺胃虚在肾胃。中医治疗整体与局部兼顾,可调理机体功能状态,也可有效消除局部症状,从而起到放疗增效的作用,但是在食管癌的应用还无多见^[8-9]。扶正散瘀法注重养阴润燥、清热解毒,在改善症状及减毒增效有一定的效果,在肺癌、乳腺癌中的应用都有相关报道,但是在食管癌中的应用还无相关报道^[10]。本文具体探讨了扶正散瘀法对中晚期食管癌放疗增效的价值与机制。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2010年7月至2014年2月陕西中医药大学附属医院收治的中晚期食管鳞状细胞癌患者144例,根据随机数字表法分为观察组和对照组,每组72例。

1.2 诊断标准 1)已明确病理诊断为食管癌,临床病理分期为Ⅲ-Ⅳ期;2)中医辨证为阴虚或阴损及气而无阳虚者。

1.3 纳入标准 1)年龄35~80岁,卡氏(KPS)评分>60分,具备放疗适应证;2)符合要求,患者自愿受试,并签署知情同意书;3)研究得到医院伦理委员会的批准。

1.4 排除标准 1)妊娠或哺乳期妇女;2)神志不清,精神心理障碍,不能或不愿合作者;3)对中药过敏者。

1.5 脱落与剔除标准 1)临床资料不完整患者;2)治疗期间死亡患者。

1.6 治疗方法 对照组:给予三维适形放疗,CT定位片(纵隔窗和肺窗)显示病变情况,将影像学资料传输到三维治疗计划系统中,勾画靶区及累及器官。计划靶区为肿瘤靶区基础上外放0.5 cm。放疗剂量95%计划靶区54~60 Gy/27~30次,脊髓的最大照射剂量不超过45 Gy,心脏的平均剂量不超过30 Gy。观察组:在对照组治疗的基础上给予扶正散瘀法治

疗,中药组方:生黄芪30 g、太子参18 g、茯苓15 g、白术12 g、当归12 g、川芎9 g、枸杞子18 g、女贞子18 g、红花9 g、鸡血藤20 g、水蛭3 g。水煎至200~300 mL口服,1次/d,疗程同对照组。

1.7 观察指标 1)临床疗效;2)放疗毒性:观察2组在治疗期间出现的放射性损害情况,包括放射性食管炎、肺炎、溃疡等。3)在治疗前后进行血液学NK细胞活性与细胞因子IL-12的检测,严格按照试剂盒说明操作。4)随访记录调查2组1年、2年、3年的生存率。

1.8 疗效判定标准 完全缓解(CR):肿瘤消失,或临床症状体征完全消失超过1个月;部分缓解(PR):可测量肿瘤缩小50%以上,无新病灶出现;稳定(SD):可测量肿瘤缩小或增大不超过25%;进展(PD):可测量肿瘤增大25%以上,或有新病灶出现。CR+PR/本组总例数×100.0%=有效率。

1.9 统计学方法 本次实验数据采用SPSS 20.02软件进行统计学分析,计量资料所有数据均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数数据采用百分比表示,比较采用配对t检验、2样本均数的比较、 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 2组患者的性别、年龄、肿瘤部位、临床分期、KPS评分、病程等比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 有效率比较 观察组与对照组的治療有效率分别为90.3%和72.2%,观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 放疗不良反应比较 观察组放疗期间的放射性食管炎、肺炎、溃疡等发生率分别为47.2%、11.1%和5.6%,对照组为86.1%、30.6%和19.4%,观察组都少于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.4 血液学指标比较 治疗后观察组与对照组的NK细胞活性与IL-12含量都明显高于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$),同时治疗后观察组的NK细胞活性与IL-12含量也明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表1 2组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	性别(男/女)	年龄(岁)	肿瘤部位(上段/中段/下段)	临床分期(Ⅲ期/Ⅳ期)	KPS评分(分)	病程(年)
观察组($n=72$)	40/32	62.12±3.12	24/28/20	44/28	68.39±5.29	3.19±0.44
对照组($n=72$)	43/29	62.00±2.49	22/30/20	46/26	68.11±6.21	3.29±0.51
t/χ^2	0.299	0.083	0.184	0.221	0.274	0.177

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

表2 2组治疗有效率比较[例(%)]

组别	CR	PR	SD	PD	有效率
观察组(n=72)	45	20	4	3	90.3%*
对照组(n=72)	32	20	12	8	72.2%
χ^2					5.294

注:与对照组比较,*P<0.05

表3 2组放疗毒性反应比较

组别	放射性食管炎	放射性肺炎	放射性溃疡
观察组(n=72)	34(47.2%)*	8(11.1%)*	4(5.6%)*
对照组(n=72)	62(86.1%)	22(30.6%)	14(19.4%)
χ^2	4.214	5.398	4.552

注:与对照组比较,*P<0.05

表4 2组治疗前后血液学指标变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	NK细胞(%)	IL-12(pg/mL)
观察组(n=72)		
治疗前	22.04 ± 3.42	32.12 ± 5.20
治疗后	35.49 ± 3.51*	47.20 ± 6.25*
对照组(n=72)		
治疗前	21.98 ± 4.14	32.00 ± 4.89
治疗后	27.19 ± 4.09	38.59 ± 6.43

注:与对照组比较,*P<0.05

2.5 生存率比较 随访调查显示观察组的1年、2年、3年生存率分别为98.6%、95.8%和94.4%，对照组为88.9%、80.6%和75.0%，观察组明显高于对照组，差异有统计学意义(P<0.05)。见表5。

表5 2组随访生存率比较[例(%)]

组别	1年生存率	2年生存率	3年生存率
观察组(n=72)	71(98.6%)*	69(95.8%)*	68(94.4%)*
对照组(n=72)	64(88.9%)	58(80.6%)	54(75.0%)
χ^2	4.298	5.553	6.111

注:与对照组比较,*P<0.05

3 讨论

我国是全世界食管癌发病率和死亡率最高的国家,每年约20万人死于该病。随着我国人群预期寿命的延长,高龄食管癌患者日渐增多,同时一些年轻人也患有食管癌,对于临床治疗的要求更高^[11-12]。中晚期食管癌基本失去了手术治疗的机会,为此在临床上多采用放疗治疗,不过传统放疗由于靶区的定位效果相对较差,且照射大,食管癌放射治疗效果较差,容易影响周围正常组织引起放射性损伤^[13];同时早期放疗的剂量达不到治疗剂量,也可能导致肿瘤控制效果差^[14]。三维适形放疗应用CT模拟机定位弥补了食管造影的不足,可以在相对合理的剂量分布基础上能够较好的保护周围正常组织,高肿瘤的局部控制率^[15]。

当前中医药在治疗本病及预防阻断食管癌前病变等方面取得了较好的疗效^[16]。食管癌中医称为“噎膈”,瘀毒内阻是其形成的主要机制,正气亏损是其发生的根本原因^[17]。扶正散瘀方由黄芪、太子参、茯苓、白术、当归、川芎等组成,生黄芪、太子参、茯苓能健脾益气,白术、枸杞子能滋阴补肾、利尿消肿、活血止痛,当归、川芎可活血化瘀、清热解毒^[18]。本研究显示观察组与对照组的治療有效率分别为90.3%和72.2%,观察组高于对照组;随访调查显示观察组的1年、2年、3年生存率明显高于对照组,表明扶正散瘀法对中晚期食管癌患者能起到放疗增效作用,延长患者的生存时间。

中医认为放疗是一种热性杀伤物质,使得伤败之物与热互结,瘀积成毒,从而在临床上主要出现鼻干咽干、小便黄少、大便秘结、口干舌燥等阴虚内热症状^[19]。有研究认为放射性食管炎乃因热毒过盛、脾胃失调、津液受损所致,应滋阴润燥、泻火凉血、调补脾胃^[20]。本研究显示观察组放疗期间的放射性食管炎、肺炎、溃疡等发生率分别为47.2%、11.1%和5.6%,对照组为86.1%、30.6%和19.4%,观察组都少于对照组,表明中药的应用对放疗起到减毒的作用。从机制上分析,白术、当归等均有直接抑制肿瘤生长的作用,鸡血藤、枸杞子益气养血、滋阴生津,可明显改善放疗中出现的症状^[21]。

近代免疫学研究发现,免疫功能既影响肿瘤生长,荷瘤的宿主也有免疫的改变。NK细胞是正常机体中对体外培养的肿瘤细胞具有高度细胞毒作用力淋巴样细胞,对阻止肿瘤生长起重要作用。并且NK细胞是一种广谱的杀伤细胞,不要预先分泌细胞毒因子,也能有效杀伤肿瘤细胞^[22]。本研究显示治疗后观察组与对照组的NK细胞活性与IL-12含量都明显高于治疗前,同时治疗后观察组的NK细胞活性与IL-12含量也明显高于对照组,表明扶正散瘀法的应用能提高机体IL-12水平,激活细胞因子的生物活性,从而达到抗癌治瘤作用。

总之,扶正散瘀法在中晚期食管癌放疗中应用可激活和平衡细胞因子网络,促进机体的抗癌免疫效应,从而产生放疗增效与减毒作用,有利于提高患者的生存率,有很好的应用价值。

参考文献

[1] Durusu İZ, Hüsnügil HH, Ataş H, et al. Anti-cancer effect of clofazimine as a single agent and in combination with cisplatin on U266 multiple myeloma cell line[J]. Leuk Res, 2017, 4(55): 33-40.
 [2] Ren K, Zhang W, Wu G, et al. Synergistic anti-cancer effects of galangin and berberine through apoptosis induction and proliferation inhibi-

- tion in oesophageal carcinoma cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 12(84):1748-1759.
- [3] 黄亮. 放疗联合希罗达与放疗联合顺铂治疗局部晚期食管癌的临床对照研究[J]. *临床研究*, 2017, 25(1):190-191.
- [4] Wang SQ, Wang C, Chang LM, et al. Geridonin and paclitaxel act synergistically to inhibit the proliferation of gastric cancer cells through ROS-mediated regulation of the PTEN/PI3K/Akt pathway[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(45):72990-73002.
- [5] Yu H, Bian X, Gu D, et al. Metformin Synergistically Enhances Cisplatin-Induced Cytotoxicity in Esophageal Squamous Cancer Cells under Glucose-Deprivation Conditions[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 8(67):634-639.
- [6] Lee NP, Chan KT, Choi MY, et al. Oxygen carrier YQ23 can enhance the chemotherapeutic drug responses of chemoresistant esophageal tumor xenografts[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 76(6):1199-1207.
- [7] 黄灿红, 谭程, 蔡晶. 复方苦参注射液联合放疗治疗老年局部晚期食管癌的临床价值[J]. *南通大学学报:医学版*, 2016, 36(6):600-602.
- [8] Najafzadeh N, Mazani M, Abbasi A, et al. Low-dose all-trans retinoic acid enhances cytotoxicity of cisplatin and 5-fluorouracil on CD44(+) cancer stem cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2015, 8(74):243-251.
- [9] Chen Q, Song S, Wei S, et al. ABT-263 induces apoptosis and synergizes with chemotherapy by targeting stemness pathways in esophageal cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(28):25883-25896.
- [10] O'Donovan TR, Rajendran S, O'Reilly S, et al. Lithium Modulates Autophagy in Esophageal and Colorectal Cancer Cells and Enhances the Efficacy of Therapeutic Agents In Vitro and In Vivo[J]. *PLOS ONE*, 2015, 10(8):e0134676.
- [11] Rios-Doria J, Sabol D, Chesebrough J, et al. A Monoclonal Antibody to ADAM17 Inhibits Tumor Growth by Inhibiting EGFR and Non-EGFR-Mediated Pathways[J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(7):1637-1649.
- [12] 马纯政, 王蓉, 张明智, 等. 化痰散瘀法联合化疗治疗中晚期食管癌 30 例临床观察[J]. *中医杂志*, 2013, 54(15):1301-1303, 1307.
- [13] Jivan R, Damelin LH, Birkhead M, et al. Disulfiram/copper-disulfiram Damages Multiple Protein Degradation and Turnover Pathways and Cytotoxicity is Enhanced by Metformin in Esophageal Squamous Cell Carcinoma Cell Lines[J]. *J Cell Biochem*, 2015, 116(10):2334-2343.
- [14] Honjo S, Ajani JA, Scott AW, et al. Metformin sensitizes chemotherapy by targeting cancer stem cells and the mTOR pathway in esophageal cancer[J]. *Int J Oncol*, 2014, 45(2):567-574.
- [15] Chen J, Lan T, Zhang W, et al. Dasatinib enhances cisplatin sensitivity in human esophageal squamous cell carcinoma(ESCC) cells via suppression of PI3K/AKT and Stat3 pathways[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2015, 1(575):38-45.
- [16] 李超, 孙仁煌, 王凤琴. 颈及胸上段食管癌调强放疗的临床研究[J]. *中国医药导刊*, 2017, 19(1):17-18.
- [17] Yang P, Tuo L, Wu Q, et al. Licochalcone-A sensitizes human esophageal carcinoma cells to TRAIL-mediated apoptosis by proteasomal degradation of XIAP[J]. *Hepatogastroenterology*, 2014, 61(133):1229-1234.
- [18] Wang J, Yang ZR, Guo XF, et al. Synergistic effects of puerarin combined with 5-fluorouracil on esophageal cancer[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(5):2535-2541.
- [19] 吴敏. 三维适形放疗联合化疗及消癌平治疗局部晚期食管癌的临床疗效观察[J]. *中国实用医药*, 2014, 4(15):146-146, 147.
- [20] 武二伟, 齐洪志, 赵化荣, 等. 167 例中晚期食管癌放疗化疗的疗效及预后[J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 25(3):385-389.
- [21] Kwon J, Yoon HJ, Kim JH, et al. Cetuximab inhibits cisplatin-induced activation of EGFR signaling in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(3):1188-1192.
- [22] 张德智, 王璐瑶, 梁怀虹. 中晚期食管癌患者 3D-CRT 同步化疗的临床效果[J]. *中国实用医药*, 2017, 12(3):25-27.

(2017-03-28 收稿 责任编辑:张文婷)

(上接第 358 页)

参考文献

- [1] 唐娟, 赵申武, 唐妹, 等. 原发性痛经对女大学生生命质量的影响[J]. *中国学校卫生*, 2013, 34(1):108-109.
- [2] 杨君君, 王昕. 王昕教授治疗原发性痛经经验浅析[J]. *四川中医*, 2014, 32(3):43-44.
- [3] 王洪彬, 崔建美, 赵舒, 等. 原发性痛经的针灸辨证治未病[J]. *中国妇幼保健*, 2014, 29(9):1471-1472.
- [4] 冉新, 彭庄园. 中医分期治疗原发性痛经研究进展[J]. *湖南中医杂志*, 2015, 31(9):176-177.
- [5] 丰有吉, 沈铿. 妇产科学[M]. 2 版, 北京:人民卫生出版社, 2011:249.
- [6] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:239-240.
- [7] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2007:131-136.
- [8] 欧阳白莎, 张倩, 郝青, 等. 温经汤联合穴位埋线治疗原发性痛经的疗效观察[J]. *湖北中医药大学学报*, 2014, 16(5):99-101.
- [9] 吴向红, 郭育兰. 《傅青主女科》痛经辨治探析[J]. *中医杂志*, 2014, 55(20):1797-1798.
- [10] 李伟霞, 唐于平, 王欢, 等. 药对研究(Ⅶ)—当归-川芎药对[J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(24):4220-4226.
- [11] 葛渊源, 蔡正艳, 周伟澄. 前列腺素类药物全合成的研究进展[J]. *中国医药工业杂志*, 2013, 44(7):720-728.
- [12] 齐丹丹, 张玲, 申松希, 等. 不同针刺刺激对寒凝证类痛经模型大鼠扭体反应及子宫内前列腺素物质含量的影响[J]. *中医药信息*, 2015, 32(4):48-51.

(2017-04-20 收稿 责任编辑:杨觉雄)