

扶正清鼻方辅助放疗治疗鼻咽癌 40 例

朱颖*, 殷东风

(辽宁中医药大学附属医院, 沈阳 110032)

[摘要] **目的:**探讨扶正清鼻方辅助放疗治疗鼻咽癌(NPC)放射性口腔黏膜损伤及对血浆脱氧核糖核酸(EBV-DNA),血清EB病毒衣壳抗原抗体(VCA-IgA)和早期抗原抗体(EA-IgA)的影响。**方法:**将80例NPC患者随机按入诊前后顺序分为对照组和观察组各40例。对照组进行放疗+对症支持治疗。观察组在对照组治疗的基础上加服扶正清鼻方,1剂/d。两组疗程均为12周。观察放射性口腔黏膜损伤出现时间及程度,于第3,7周进行生活质量评分;采用聚合酶链式反应法(PCR)检测血浆EBV-DNA水平;采用酶联免疫吸附剂测定(ELISA)检测血清VCA-IgA和EA-IgA水平。**结果:**治疗后第3周,观察组放射性口腔黏膜损伤Ⅲ级反应发生率为40%,对照组为57.5%,差异无统计学意义;观察组Ⅳ级反应发生率为2.5%,对照组为17.5%,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后第7周,观察组Ⅲ级反应发生率为55%,对照组为70%;治疗组Ⅳ级反应发生率为7.5%,对照组为25%,差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组出现放射性口腔黏膜反应时间为(18.5 ± 2.8)d,观察组为(15.5 ± 2.7)d,观察组晚于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组血浆EBV-DNA水平低于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组血清VCA-IgA和EA-IgA水平低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**扶正清鼻方能减轻鼻咽癌放射性口腔黏膜损伤,并能抑制咽癌血清EB病毒,降低血清病毒抗体水平,这可能对NPC复发或转移抑制作用。

[关键词] 鼻咽癌;扶正清鼻方;放射性口腔黏膜损伤;EB病毒-DNA;血清EB病毒衣壳抗原抗体;早期抗原抗体

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)13-0197-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014130197

Adjuvant Radiotherapy Treatment of Fuzheng Qingbi Decoction on Nasal Pharyngeal Cancer with 40 Cases

ZHU Ying*, YIN Dong-feng

(Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China)

[Abstract] **Objective:** Discuss adjuvant radiotherapy treatment of Fuzheng Qingbi decoction in treating oral mucosa injury of nasal pharyngeal cancer (NPC) and influence to epstein-barr virus-deoxyribonucleic acid (EBV-DNA) in plasma, serous EB virus capsid antigen (VCA-IgA) and early antigen antibody (EA-IgA). **Method:** Eighty patients with NPC were randomly divided into control group (40 cases) and observation group (40 cases) according to the order of admission. Patients in the control group received radiotherapy and symptomatic and supportive treatment. Based on the control group, patients in the observation group added Fuzheng Qingbi decoction, and Fuzheng Qingbi decoction, 1 dose/day, Course of treatment in two groups were 12 weeks. The time and degree of oral mucosa injury were observed, quality of life was graded at the third and seventh week after treatment. The level of EBV-DNA in plasma was detected by polymerase chain reaction (PCR). And the level of serous VCA-IgA and EA-IgA were detected by enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA). **Result:** At the third week after treatment, incidence rate of Ⅲ level oral mucosa injury in observation group was 40% which was 57.5% in control group, statistical significance from the differences between two groups. Incidence rate of Ⅳ level in observation group was 2.5% which was 17.5% in control group, which

[收稿日期] 20140306(126)

[基金项目] 辽宁省中医药管理局重大疾病防治面上项目(20131042B)

[通讯作者] *朱颖,博士,主治医师,从事肿瘤内科临床工作,Tel:13555770312,E-mail:zhuying_0312@126.com

means a statistical significance from the differences between two groups ($P < 0.05$). At the seventh week after treatment, incidence rate of III level oral mucosa injury in observation group was 55% which was 70% in control group. And incidence rate of IV level in observation group was 7.5% which was 25% in control group, statistical significance from the differences between two groups ($P < 0.05$). The time of oral mucosa injury in control group were (18.5 ± 2.8) d which were (15.5 ± 2.7) d observation group later than the control group, incidence time observation group was later than in control group ($P < 0.01$). After treatment, level of EBV-DNA in plasma in observation group was lower than in control group ($P < 0.01$). And the level of serous VCA-IgA and EA-IgA in observation group were lower than those in control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Fuzheng Qingbi decoction can relieve oral mucosa injury of nasal pharyngeal cancer, restrain EB virus in plasma of pharyngeal cancer and reduce level of serous virus antibody, it may have the inhibiting effect to relapse or transfer of NCP.

[**Key words**] nasal pharyngeal cancer; Fuzheng Qingbi decoction; oral mucosa injury; epstein-barr virus-deoxyribonucleic acid; serous EB virus capsid antigen; early antigen antibody

鼻咽癌(NPC)是我国常见的恶性肿瘤之一,据WTO调查估计,全球80%鼻咽癌患者及90%新发病例均发生在我国。由于鼻咽癌好发部位隐蔽,难于早期发现,一经确诊多为中、晚期。鼻咽癌解剖位置比较特殊,开展手术较为困难,因鼻咽癌性质多为低分化鳞癌,对放疗敏感度高,故放射治疗是鼻咽癌的首选治疗手段,手术、化疗作为辅助手段。但目前仍存在许多问题,如放疗的敏感性、放疗后的副作用、复发转移等^[1]。

目前认为鼻咽癌主要与遗传因素、EB病毒感染、生活环境等因素有关。研究表明鼻咽癌发生、发展与血清EB病毒的感染密切相关。鼻咽癌患者血浆中EBV-DNA含量变化与鼻咽癌病情、疗效、复发、转移相关^[2]。血清EB病毒感染后的相关抗体滴度与鼻咽癌的发生、发展有很高的相关性。扶正清鼻方是笔者临床治疗鼻咽癌的经验方,本研究笔者观察了该方对鼻咽癌的减毒作用,及对鼻咽癌患者血浆EBV-DNA、及血清EB病毒衣壳抗原抗体(VCA-IgA)和早期抗原抗体(EA-IgA)的影响,旨在探讨其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择辽宁中医药大学附属医院2010年6月-2012年6月鼻咽癌患者80例,随机按入诊前后顺序分为观察组和对照组各40例。对照组男性27例,女性13例;年龄34~66岁,平均 (49.6 ± 7.1) 岁;鼻咽癌病理分期:II期13例,III期18例,IVa期9例。观察组男性31例,女性9例;年龄37~68岁,平均 (50.2 ± 7.7) 岁;病理分期:II期13例,III期18例,IVa期9例。两组在性别、年龄及病理分期等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准^[3] ①临床症状有回吸涕带血、耳聋、耳鸣、头痛、面麻及复视;②体查可发现鼻咽部肿物、可伴有颈部肿块和/或脑神经麻痹;③鼻咽脱落细胞学检查或鼻咽部活检阳性;④鼻咽镜检查、X射线检查、CT检查可以了解肿瘤的位置、大小等情况;⑤血清EB病毒血清学检测可作为一种辅助诊断方法。分期参照中华医学会放射肿瘤学分会鼻咽癌2008分期^[4]。

1.2.2 中医诊断标准(正虚邪实证) 参照《现代中医肿瘤学》^[5]主证:鼻塞,涕血,鼻咽肿块。次证:头痛眩晕,形体消瘦,神疲乏力,少气懒言,颧红或午后潮热、五心烦热、盗汗;舌质红干或淡,少苔或无苔或薄苔,脉细或细数。

1.3 自拟纳入标准 ①符合NPC诊断标准,且均经病理学诊断为鳞状细胞癌;②2008年国内分期为II-IVa期;③符合中医正虚邪实证的患者;④卡劳夫斯基(KPS)行为状况评分在60分以上,预计能存活3个月以上者;⑤年龄<70岁,男女不限;⑥取得患者知情同意。

1.4 排除标准 ①合并严重心、肝、肾功能不全者;②妊娠及哺乳期妇女;③有放疗禁忌症者;④过敏体质或对多种药物过敏者;④近6个月急性心肌梗死者或合并严重心律失常者或心功能III级以上者;⑤过敏体质或对多种药物过敏者。

1.5 治疗方法 对照组采用放疗+对症支持治疗。观察组在对照组治疗的基础上服用扶正清鼻方。药物组成:太子参30g,黄芪20g,沙参15g,女贞子20g,夏枯草15g,猫爪草20g,玄参15g,麦冬15g,石斛10g,郁金15g,牛蒡子15g,三七10g^(冲服),辛夷15g,三棱10g,莪术10g,甘草6g。

1剂/d,常规水煎2次服用。两组疗程均为12周。其中放疗于外院进行,调强放疗方式,鼻咽原发灶、颈部淋巴结、淋巴引流区剂量(CTV1,CTV2)分别为68~74 Gy,66~68 Gy,60~62 Gy,50~54 Gy/30~32次/6~7周。

1.6 观察指标

1.6.1 放射性口腔黏膜损伤分级程度^[6]及出现时间 放射性口咽黏膜反应分度:0为无反应;1为黏膜充血;2为片状黏膜炎或有炎性分泌物,中等度疼痛,需止痛药;3为有白膜伴明显疼痛,需用麻醉药;4为溃疡、出血、坏死。出现放射性口咽反应时间以开始出现1度放射性口咽反应的时间为准。分别于第3,7周各进行一次评价。

1.6.2 生活质量评分 于治疗前及治疗后7周进行KPS评分。

1.6.3 EB病毒-DNA的检测 采用聚合酶链式反应法(PCR)分别于治疗前后进行检测。

1.6.4 血清EB病毒血清学指标(VCA-IgA,EA-IgA) 采用酶联免疫吸附剂测定(ELISA)定量检测(德国IBL公司试剂盒,批号RE6214,RE5683),按说明书操作。治疗前后各检测1次。

1.7 统计学处理 采用SPSS 17.0统计分析软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验,计数比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗后第3,7周口腔黏膜反应严重程度比较 治疗后第3周,观察组出现口咽损伤均以1,2度为主,Ⅲ级反应发生率为40%,对照组为57.5%,观察组低于对照组,但差异无统计学意义;治疗组Ⅳ级反应发生率为2.5%,对照组为17.5%,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后第7周,观察组Ⅲ级反应发生率55%,对照组为70%,观察组低于对照组,但差异无统计学意义;观察组Ⅳ级反应发生率为7.5%,对照组为25%,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1~2。

表1 两组治疗后第3周口腔黏膜反应严重程度比较($n = 40$)

组别	Ⅲ级反应/例(%)		Ⅳ级反应/例(%)	
	+	-	+	-
对照	23(57.5)	17	7(17.5)	33
观察	16(40.0)	24	1(2.5) ¹⁾	39

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表2同)。

2.2 两组放疗后出现放射性口腔黏膜损伤的初发时间比较 对照组出现放射性口腔黏膜反应时间为(18.5 ± 2.8)d,观察组为(15.5 ± 2.7)d,两组比较

表2 两组治疗后第7周口腔黏膜反应严重程度比较($n = 40$)

组别	Ⅲ级反应/例(%)		Ⅳ级反应/例(%)	
	+	-	+	-
对照	28(70.0)	12	10(25.0)	30
观察	22(55.0)	18	3(7.5) ¹⁾	37

差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.3 两组治疗前后KPS评分比较 两组治疗后KPS评分均比治疗前有所上升,观察组高于对照组($P < 0.01$),见表3。

表3 两组治疗前后KPS评分及血浆EBV-DNA水平比较($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	时间	KPS/分	EBV-DNA/ $\times 10^4/U \cdot mL^{-1}$
对照	治疗前	67.5 ± 6.7	90.6 ± 6.15
	治疗后	74.8 ± 6.9 ¹⁾	61.2 ± 5.24 ¹⁾
观察	治疗前	68.2 ± 7.1	92.3 ± 6.23
	治疗后	79.5 ± 6.5 ^{1,2)}	52.7 ± 6.52 ^{1,2)}

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表4同)。

2.4 两组治疗前后血浆EBV-DNA水平比较 治疗后两组血浆EBV-DNA水平均较治疗前下降($P < 0.01$)观察组下降更为显著($P < 0.01$),见表3。

2.5 两组治疗前后血清VCA-IgA和EA-IgA水平比较 治疗后两组血清VCA-IgA和EA-IgA水平均较治疗前显著下降($P < 0.01$),治疗后观察组血清VCA-IgA和EA-IgA水平低于对照组($P < 0.01$),见表4。

表4 两组治疗前后血清VCA-IgA和EA-IgA水平比较($\bar{x} \pm s, n = 40$) U · mL⁻¹

组别	时间	VCA-IgA	EA-IgA
对照	治疗前	63.5 ± 7.13	43.6 ± 3.87
	治疗后	47.8 ± 6.63 ¹⁾	36.9 ± 3.16 ¹⁾
观察	治疗前	65.1 ± 7.85	44.5 ± 4.18 ^{1,2)}
	治疗后	42.5 ± 5.27 ^{1,2)}	30.3 ± 3.52

3 讨论

放射治疗时鼻咽周围各正常器官和组织不可避免暴露于照射野当中,引起相应的急性放射损伤及毒副作用。放射性口腔黏膜损伤是鼻咽癌放疗治疗患者最常见、最严重不良反应,给患者增加了痛苦,影响患者的生活质量和也影响着患者放疗完成情况,从而影响临床疗效^[7]。有研究显示当累积剂量达30 Gy时急性口腔炎发生率为70%;达40 Gy时其的发生率为82.5%;若同步化疗几乎所有患者都会出现。部分严重患者甚至唾液腺分泌功能受损无

法恢复。临床表现为口干、咽喉干燥疼痛、吞咽困难,严重者形成溃疡、出血,患者难以耐受,需暂停放疗^[8]。研究显示头颈部肿瘤疗程如果延长 14 d,其局部控制率下降 13%~24%。因此,预防或减轻口腔黏膜的放射性损伤,确保放疗计划的顺利完成,避免疗程延长,对提高头颈部肿瘤的局部控制率有着至关重要的临床意义^[9]。本组资料显示,在第 3 周放疗结束时,因未采取积极有效的预防措施,对照组Ⅲ级和Ⅳ级放射性口腔黏膜炎的发生率达 75% (30/40),观察组为 42.5% (17/40);在放疗结束时对照组Ⅲ级和Ⅳ级放射性口腔黏膜炎的发生率达 95% (38/40),观察组为 62.5% (25/40),差异均有统计学意义,说明了扶正清鼻方减轻了放射性口腔黏膜炎。

EB 病毒属 DNA 病毒,能引起人类的传染性单核细胞增多症,还与 T 淋巴细胞瘤、鼻咽癌、类风湿性关节炎等疾病相关,在几乎所有的鼻咽癌细胞中发现 EB 病毒,在鼻咽癌细胞 DNA 中可以找到被整合的 EBV 特异性基因片段,说明 EB 病毒感染和鼻咽癌有密切关系^[10]。采用 PCR 检测 NPC 患者血浆中 EBV-DNA,检出率达 96%,监测 EBV-DNA 对 NPC 残留病灶判断和预后评估、复发、转移方面具有重要意义^[11]。ELISA 法定量检测血清 VCA-IgA 和 EA-IgA 克服了免疫荧光方法和免疫酶法存在试剂批次间差异大、操作繁琐、结果判断易受主观因素干扰,难以实现自动化检测的缺点,且特殊性和敏感性均较好^[2]。本组资料显示,在治疗后两组患者血浆 EBV-DNA 显著下降,血清 VCA-IgA 和 EA-IgA 水平也明显下降,观察组均低于对照组,提示了扶正清鼻方具有一定的抑制 EB 病毒作用,能降低血清病毒抗体水平,这可能对 NPC 复发或转移有抑制作用。

NPC 属中医“鼻疽”、“鼻衄”、“鼻痔”等范畴,多因为正气不足,感受邪毒,肺火熏蒸,热毒痰瘀凝聚而成。放射线属于“火热”外邪之毒,热毒攻伐人体可导致火热极盛,气阴耗损,甚至气血瘀阻。因此益气养阴、解毒化痰是治疗本病的基本方法^[12]。扶正清鼻方中太子参、黄芪益肺脾补气,沙参、女贞子、玄参、麦冬、石斛养阴生津,夏枯草、猫爪草、牛蒡子解毒散结,郁金、三七、三棱、莪术活

血化痰散结,辛夷宣通鼻窍。全方正投 NPC 放疗患者病机。

本研究结果显示扶正清鼻方辅助放疗治疗 NPC 能减轻放疗所致的放射性口腔黏膜炎,有利于患者放疗的开展;扶正清鼻方还能抑制 EBV-DNA 复制,降低血清 VCA-IgA 和 EA-IgA 水平,可能对 NPC 预后改善作用。

[参考文献]

- [1] 王兵,侯炜. 中医辨治鼻咽癌的几点认识[J]. 世界中西医结合杂志,2013,8(1):89.
- [2] 罗耀凌,欧国萍,池沛冬,等. 联合检测 EB 病毒相关抗体和抗原对诊断鼻咽癌的价值[J]. 癌症,2009,28(1):96.
- [3] 中国抗癌协会. 新编常见恶性肿瘤诊治规范. 鼻咽癌分册[M]. 北京:北京医科大学协和医科大学联合出版社,1999:18.
- [4] 孙颖,马骏. 对鼻咽癌 2008 分期的评价与建议[J]. 癌症,2009,28(10):1016.
- [5] 陈锐深. 现代中医肿瘤学[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:318.
- [6] 殷蔚伯,谷铣之. 肿瘤放射治疗学[M]. 4 版. 北京:中国协和医科大学出版社,2008:443.
- [7] 马姗姗,王仁生,韦波,等. 肿节风防治鼻咽癌诱导化疗毒副反应[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(16):185.
- [8] 罗惠群,熊军,何丽佳,等. 甘冰漱口液防治放射性口腔炎的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(4):178.
- [9] 沈红梅,黄杰,贾立群,等. 加味养阴清肺汤防治急性放射性口腔炎的疗效及对细胞因子的影响[J]. 重庆医学,2012,41(24):2469.
- [10] 孙剑光,郑爱平. 鼻咽癌患者血浆 EBVDNA 水平和 VCA-IgA 检测的临床意义[J]. 现代肿瘤医学,2009,16(12):2086.
- [11] 孙文洁,金冶宁. 鼻咽癌患者血浆 EBV-DNA,血清 CYFRA21-1,TSGF 的检测及临床应用[J]. 现代肿瘤医学,2008,16(4):537.
- [12] 王跃珍,封巍,王准,等. 养阴生血合剂防治鼻咽癌患者放射性口腔黏膜损伤 30 例临床观察[J]. 中医杂志,2010,51(1):44.

[责任编辑 李玉洁]