

膈气散配合同步放化疗治疗中晚期食管癌 58 例

张秋枫¹, 李如辉^{1*}, 江能义²

(1. 浙江中医药大学, 杭州 310053; 2. 浙江省中医院, 杭州 310053)

[摘要] **目的:**探讨膈气散配合同步放化疗对中晚期食管癌患者生活质量和机体免疫的调节作用。**方法:**将 115 例中晚期食管癌同步放化疗患者随机按入院前后顺序分为对照组 57 和观察组 58 例。对照组采用三维适形放疗 + 同步化疗。观察组在对照组治疗的基础上采用膈气散加减治疗。两组疗程均为 12 周。采用 CT 或核磁共振成像(MRI)对可测量病灶进行检测;评价治疗前后主要症状、体征;采用食管癌专用量表(QLQ-OES18)评价治疗前后患者生活质量;检测治疗前后外周血 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺, CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 和自然杀伤细胞(NK)水平;进行安全性监测。**结果:**观察组实体瘤疗效有效率为 70.69%, 对照组为 56.14%, 观察组高于对照组, 但差异无统计学意义;治疗后观察组 QLQ-OES18 量表中吞咽困难、进食困难、进食疼痛、口水、吞咽梗阻、口干、食欲等维度评分低于对照组($P < 0.01$);治疗后对照组 CD3⁺, CD4⁺ 和 NK 细胞水平均比治疗前下降($P < 0.05, P < 0.01$);观察组 CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ 变化无统计学意义, NK 比治疗前升高($P < 0.05$), 治疗后观察组 CD3⁺, CD4⁺ 和 NK 水平高于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组急性放射性肺损伤($P < 0.05$)和恶心呕吐($P < 0.01$)发生程度低于对照组。**结论:**膈气散能改善了中晚期食管癌同步放化疗患者的临床症状、体征,减轻了放化疗的毒副反应,提高了机体的免疫功能和生活质量,近期疗效显著。

[关键词] 食管癌; 膈气散加减; 生活质量; 免疫功能

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)10-0199-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015100199

Effect of Modified Geqi Powder Combined Concurrent Chemoradiotherapy in Treating 58 Patients with Middle and Terminal Esophageal Cancer ZHANG Qiu-feng¹, LI Ru-hui^{1*}, JIANG Neng-yi² (1. Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hnagzhou 310053, China; 2. Zhejiang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hnagzhou 310053, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the effect of modified Geqi powder combined concurrent chemoradiotherapy on quality of life and immunoregulation in treating patients with middle and terminal esophageal cancer. **Method:** One hundred and fifteen patients with middle and terminal esophageal cancer were randomly divided into the control group (57 cases) and the observation group (58 cases) by a random number table. Patients in the control group received three dimensional conformal radiation therapy and synchronous chemotherapy. Based on the treatment of the control group, patients in the observation group added modified Geqi powder. All patients in two groups received 12 weeks of treatment. The detectable lesion was detected by CT or MRI. Before and after treatment, symptoms and signs were recorded. Patients' life of quality was evaluated by esophageal cancer specific scale (QLQ-OES18). Levels of CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ of T cell subpopulations and natural killer cell (NK) were detected. Safety was monitored during the treatment. **Result:** The efficient of solid tumor in the observation group was 70.69%, which was higher than that of 56.14% in the control group, while there was no statistically significant difference between two groups. After treatment, scores of dysphagia, difficulty in feeding, pain, drool, swallowing obstruction, dry mouth and appetite were lower, levels of CD3⁺, CD4⁺ and NK were higher in the observation group than those in the control group ($P < 0.01$). The occurrence degree of acute radiation injury ($P < 0.05$) and nausea and vomit ($P < 0.01$) were lower than those in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Modified Geqi powder could ameliorate clinical symptoms and signs, relieve toxic and

[收稿日期] 20150130(135)

[第一作者] 张秋枫, 硕士, 从事中医藏象学说的研究, Tel:15868484498, E-mail: zhangqiufeng00@163.com

[通讯作者] *李如辉, 教授, 博士, 从事藏象学说的发生学研究, Tel:15868484498, E-mail: flyaway1750@163.com

side effect of radiotherapy and chemotherapy, and improve bodies' immune function and quality of life, and it has an obvious short-term effect.

[Key words] esophageal cancer; modified Geqi powder; quality of life; immune function

食管癌的发病率和死亡率一直处于高居不下,严重威胁着人类的生活及心理健康。多数食管癌患者因就诊时已处于晚期,已经发生转移,失去了手术治疗的时机。中晚期食管癌患者主要表现为进行性吞咽困难、食物反流、进食疼痛或胸骨后疼痛,放疗和化疗成为目前延长中晚期食管癌患者生存时间,改善患者生存质量的重要手段^[1]。但放、化疗带来的毒副反应放射性食管炎、骨髓抑制又给患者的生活质量带来负性影响。

中医学将食管癌归为噎膈,其病因病机多与情志抑郁日久气滞血瘀,阻于谷道或饮酒过频,喜食辛辣香热之物、燥热伤津、咽管干涩、日久瘀热停滞、瘀毒内结、食管狭窄、气机失畅、胃失和降有关^[2-3],因此医家多从气、痰、瘀、毒进行论治。膈气散出自《太平惠民和剂局方》,能顺气宽中,消痞癖积聚,散惊忧恚气。主五种膈气,三焦痞塞,胸膈满闷,肋肋刺痛等诸证。本研究探讨了膈气散加减配合放化疗对中晚期食管癌患者生活质量和机体免疫的调节作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组共筛选124例患者,除去脱落和失访共完成研究115例,均来源于2013年1月—2014年10月浙江省中医院肿瘤科,采用随机按数字表法分为对照组57例和观察组58例。对照组男37例,女20例;年龄47~72岁,平均(56.7±11.2)岁;卡氏功能状态评分(KPS)(66.3±5.7)分;Ⅲ期26例,Ⅳ期31例;鳞癌54例,腺癌3例。观察组男36例,女22例;年龄49~75岁,平均(55.1±10.9)岁;KPS(65.9±5.5)分;Ⅲ期28例,Ⅳ期30例;鳞癌55例,腺癌3例。两组患者年龄、性别、KPS评分、分期及病理类型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 食管癌的诊断标准参照《中国常见恶性肿瘤诊治规范标准》^[4],分期采用TNM分期(美国癌症联合会AJCC2010年第7版)。所有患者均经病理和影像进行确诊。

1.3 纳入标准 ①均符合上述诊断标准;②已经有区域淋巴结以上转移者(即Ⅲ期和Ⅳ期);③KPS≥60分;④预计生存期≥3个月;⑤至少有一个可测量的病灶;⑥均为初治患者;⑦取得患者知情同意。

1.4 排除标准 ①难以接受全疗程化疗者;②食管癌梗阻严重,难以服药治疗者;③肝、肾功能指标超过正常值2倍者;④合并心脑血管严重疾病者;⑤精神病患者;⑥妊娠或哺乳期妇女。

1.5 治疗方法 对照组采用三维适形放疗+同步化疗。放射总剂量40~72 Gy,每次2.0 Gy,三野照射,5~6次/周。同步化疗:顺铂注射液(江苏豪森药业股份有限公司,国药准字H20040813),20 mg·m⁻²,静脉滴注,1~4 d/周;注射用氟尿嘧啶(海南中化联合制药工业股份有限公司,国药准字H20051627)500 mg·m⁻²,静脉滴注。4周重复1次,至少3个周期。对照组可给予对症支持疗程,但不得使用中药或含中药的保健品。

观察组在对照组治疗的基础上采用膈气散加减治疗,基本药物组成:木香10 g,厚朴15 g,姜半夏15 g,三棱10 g,莪术10 g,陈皮15 g,槟榔10 g,枳壳10 g,半枝莲30 g,蜈蚣6 g,全蝎6 g,制天南星15 g,郁金10 g,山豆根15 g,旋覆花10 g^(布包煎),急性子10 g。随证加减:气虚者加黄芪30~50 g,太子参30 g,党参20 g;血虚者加当归10 g,制何首乌15 g,黄芪30 g,山药20 g,阴虚火旺者加沙参20 g,麦冬15 g,天冬15 g,五味子5 g,黄连6 g;恶心呕吐明显者加赫石30 g,煅牡蛎30 g。1剂/d,常规水煎煮2次,分3~5次服用。两组疗程均为12周。

1.6 观察指标 观察近期疗效,包括①瘤体大小,治疗前后采用CT或核磁共振成像(MRI)对可测量病灶进行检测。②主要症状、体征,包括吞咽困难、梗塞疼痛、颈部或腋下硬结、反酸烧心、恶心呕吐、黏痰、气短乏力、胃脘胀闷、舌质青紫等症状评分,分级评分标准,参照《中药新药临床研究指导原则》。③生活质量,采用欧洲癌症研究与治疗组织(EORTC)的食管癌专用量表(QLQ-OES18)^[5],包括吞咽困难、进食困难、反流、进食疼痛等4个条目及口水、吞咽梗阻、口干、食欲、咳嗽和语言等6个症状。评分越高相应的症状越严重。④免疫功能检测,包括外周血T淋巴细胞亚群CD3⁺,CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺和自然杀伤细胞(NK)水平。⑤安全性评价,包括急性放射性肺损伤、血红蛋白、白细胞、中性粒细胞、血小板、恶心呕吐等,分级标准采用世界卫生组织(WHO)抗癌药物急性及亚急性毒性反应分度标

准^[4]。①,②,③和④治疗前后各评价1次。

1.7 疗效标准^[5] 采用WHO实体瘤的疗效评价标准^[4],CR(完全缓解):全部病灶消失,无新病灶出现,维持4周以上;PR(部分缓解):肿瘤最长径之和缩小 $\geq 30\%$ 以上,并至少维持4周;SD(稳定):肿瘤最长径之和缩小未达PR,或增大未达PD;PD(进展):最大长径增大 $\geq 20\%$,或出现新病灶。其中CR+PR为有效。

1.8 统计学处理 采用SPSS 17.0 统计分析软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后及组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组实体瘤疗效比较 观察组实体瘤疗效有效率为70.69%,对照为56.14%,观察组高于对照组,但差异无统计学意义,见表1。

2.2 两组治疗前后QLQ-OES18生活质量评分比较

表1 两组实体瘤疗效比较

Table 1 Comparison of effect of solid tumor in two groups

组别	例数	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	有效率/%
对照	57	0	32	18	7	56.14
观察	58	0	41	13	4	70.69

治疗后两组QLQ-OES18量表各维度评分均比治疗前明显下降($P < 0.01$),治疗后观察组吞咽困难、进食困难、进食疼痛、口水、吞咽梗阻、口干、食欲评分低于对照组($P < 0.01$),见表2。

2.3 两组治疗前后T淋巴细胞亚群和NK细胞水平比较 治疗后对照组 $CD3^+$, $CD4^+$ 和NK细胞水平平均比治疗前下降($P < 0.05$, $P < 0.01$);观察组 $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ 变化无统计学意义,NK比治疗前升高($P < 0.05$),治疗后观察组 $CD3^+$, $CD4^+$ 和NK水平高于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$),见表3。

表2 两组治疗前后QLQ-OES18生活质量评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of scores of quality of live(QLQ-OES18) in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	吞咽困难	进食困难	反流	进食疼痛	口水
对照	57	治疗前	62.5 ± 10.8	59.7 ± 9.8	10.9 ± 5.5	36.7 ± 7.9	41.7 ± 8.2
		治疗后	30.6 ± 7.3 ¹⁾	27.8 ± 6.9 ¹⁾	4.2 ± 4.1 ¹⁾	15.2 ± 3.8 ¹⁾	20.5 ± 6.3 ¹⁾
观察	58	治疗前	61.4 ± 9.6	60.2 ± 9.5	12.1 ± 6.4	37.5 ± 6.8	40.6 ± 7.7
		治疗后	22.4 ± 6.3 ^{1,2)}	20.5 ± 6.4 ^{1,2)}	3.7 ± 2.9 ¹⁾	10.6 ± 4.4 ^{1,2)}	14.9 ± 5.6 ^{1,2)}

组别	例数	时间	吞咽梗阻	口干	食欲	咳嗽	语言
对照	57	治疗前	59.6 ± 9.1	44.9 ± 7.4	36.7 ± 6.9	40.4 ± 8.1	16.2 ± 5.1
		治疗后	25.1 ± 5.8 ¹⁾	29.5 ± 6.2 ¹⁾	18.2 ± 4.4 ¹⁾	15.7 ± 5.8 ¹⁾	10.1 ± 2.9 ¹⁾
观察	58	治疗前	58.2 ± 8.5	45.6 ± 7.8	38.2 ± 7.9	39.6 ± 7.5	17.6 ± 6.9
		治疗后	18.4 ± 6.1 ^{1,2)}	15.7 ± 5.5 ^{1,2)}	14.1 ± 3.7 ^{1,2)}	13.6 ± 5.4 ¹⁾	11.4 ± 3.5 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ 。

表3 两组治疗前后T淋巴细胞亚群,NK细胞水平和主要症状、体征评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of levels of T cell subpopulations and NK cell and scores of main symptoms and signs in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	$CD3^+ / \%$	$CD4^+ / \%$	$CD4^+ / CD8^+$	NK/%	主要症状、体征/分
对照	57	治疗前	44.5 ± 7.3	33.7 ± 5.8	1.25 ± 0.53	18.2 ± 3.6	25.7 ± 5.5
		治疗后	40.2 ± 6.7 ¹⁾	29.8 ± 5.1 ¹⁾	1.17 ± 0.42	16.7 ± 2.8 ²⁾	15.5 ± 4.8 ²⁾
观察	58	治疗前	43.7 ± 7.1	33.2 ± 5.5	1.22 ± 0.50	18.9 ± 3.1	26.1 ± 6.0
		治疗后	46.2 ± 7.6 ³⁾	34.1 ± 6.2 ³⁾	1.44 ± 0.46 ³⁾	20.1 ± 3.9 ^{2,4)}	11.4 ± 3.9 ^{2,4)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ 。

2.4 两组治疗前后主要症状、体征评分比较 治疗后两组主要症状、体征评分均比治疗前下降($P < 0.01$),治疗后观察组主要症状、体征评分下降更为明显($P < 0.01$),见表3。

2.5 两组化疗毒副作用比较 治疗后观察组急性放射性肺损伤($P < 0.05$)和恶心呕吐($P < 0.01$)发生程度低于对照组;血红蛋白、白细胞、中性粒细胞、血小板反应程度两组比较差异无统计学意义,见表4。

表4 两组放疗化疗毒副反应比较

例

Table 4 Comparison of toxic and side effect of radiotherapy and chemotherapy in two groups cases

cases

组别	例数	急性放射性肺损伤		血红蛋白		白细胞		中性粒细胞		血小板		恶心呕吐	
		0~II	III~IV	0~II	III~IV	0~II	III~IV	0~II	III~IV	0~II	III~IV	0~II	III~IV
对照	57	28	29	36	21	34	23	40	17	39	18	30	27
观察	58	41	17	42	13	46	12	48	10	47	11	46	12

3 讨论

中医学对食管癌的认识颇为久远。如《素问》载有“饮食不下，膈咽不通，食则吐”。《临证指南医案》云：“食入腔痛格拒。必吐清涎。然后再纳。视色苍。眼筋红黄。昔肥今瘦……气滞痰聚日拥。腕管窄隘，不能食物，噎膈渐至矣。”详细记录食管癌进行性发展的过。中医学者多认为噎膈的病因主要是气滞、痰阻、血瘀3种邪气阻滞食道，并与情志密切相关^[6]。随着病情进展至中晚期，气滞血瘀痰凝经久不化，耗伤阴液，转化为气血两伤，本虚标实，虚实夹杂之症^[7]。故临床多治以涤痰化瘀、行气解毒、益气生血之法。

本组膈气散方中，以木香、厚朴、槟榔、枳壳、陈皮化食消积，气行散结，宽胸止痛。姜半夏、制天南星燥湿化痰，蜈蚣、全蝎为虫类药物，能化顽痰，止痛，散结消癖。三棱、莪术破血消癥，郁金行气活血，半枝莲、山豆根、急性子解毒消肿散结，旋覆花降气止呕。全方以本实为主，共奏行气消滞，化痰散瘀消癥，解毒消肿之功。由于放疗的导致机体气血两伤，因此在治疗过程应注重扶正祛邪，注重益气、生血、滋阴等药物的使用，以提高临床疗效。

本组资料显示治疗后观察组主要症状、体征评分均低于对照组，治疗后观察组 CD3⁺，CD4⁺，CD4⁺/CD8⁺变化无统计学意义，其中 CD3⁺，CD4⁺和 NK 水平高于对照组，提示了膈气散能减轻食管癌患者症状，能稳定放疗化疗食管癌的免疫功能，这有助于提高患者接受放疗化疗的依从性，发挥机体的抗肿瘤效应。治疗后观察组急性放射性肺损伤和恶心呕吐发生程度低于对照组，提示了膈气散加减方能减轻放疗化疗所致不良反应。

同步化疗有利于食管癌患者生存期的延长，但其并发症较为多见，尤其白细胞降低，血小板减少，肝功能异常，心脏毒性发生率明显升高^[8]。随着医学模式，肿瘤患者的生活质量越来越受到关注。改善临床症状和提高生活质量是目前中晚期食管癌治疗效果的重要评价指标^[9]。EORTC 制定的食管癌专用量表 (QLQ-OES18) 是针对食管癌常见症状制

定的特异性评分量，以对患者生活质量进行监测与评估，具有较好的效度^[5]。本研究显示治疗后观察组吞咽困难、进食困难、进食疼痛、口水、吞咽梗阻、口干、食欲评分低于对照组，提示了膈气散能显著的改善中晚期食管癌同步放疗化疗患者的生活质量。

综上，虽然膈气散对中晚期食管癌患者实体瘤在效率提高不明显，但膈气散的使用改善了同步放疗化疗患者的临床症状、体征，减轻了放疗化疗的毒副反应，提高了机体的免疫功能和生活质量，近期疗效显著。

[参考文献]

[1] 吕行, 宁鹏, 赵强, 等. 康艾注射液联合化疗方案治疗对中晚期食管癌免疫功能的影响[J]. 中医药导报, 2014, 20(14): 36-38.

[2] 陈莎莎, 张爱琴, 吴涛, 等. 中医药治疗食管癌的临床治疗进展[J]. 中国肿瘤, 2013, 22(11): 909-913.

[3] 陶丽华, 王晨瑶. 王绪鳌治疗食管癌的经验[J]. 浙江中医杂志, 2012, 47(4): 236-237.

[4] 张天泽, 徐光炜. 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: 2725-2726.

[5] Chie W C, Tsai C J, Chiang C, et al. Quality of life of patients with oesophageal cancer in Taiwan: validation and application of the Taiwan Chinese (Mandarin) version of the EORTC QLQ-OES18: a brief communication[J]. Qual Life Rese, 2010, 19(8): 1127-1131.

[6] 郑凯, 邓甜甜, 刘志成, 等. 针药并用配合放疗治疗中晚期食管癌临床观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(10): 9-11.

[7] 陈莎莎, 吴涛, 张爱琴. 张爱琴教授运用中医药治疗食管癌临床经验[J]. 陕西中医学院学报, 2014, 37(2): 19-20.

[8] 熊伟民, 李明峰, 席素娟, 等. 三维适形放疗同步化疗对中晚期食管癌患者生存质量影响的临床研究[J]. 实用癌症杂志, 2014, 29(12): 1553-1555.

[9] 夏铀铀, 王磊, 宋大安, 等. 雷替曲塞和奥沙利铂同步放疗治疗对中晚期食管癌患者生活质量的影响[J]. 重庆医学, 2014, 43(34): 4594-4596.

[责任编辑 何希荣]