

## 放射性食管炎中医研究进展

柏茂树, 黄杰\*, 沈红梅, 周映伽, 朱德志, 王轶珊

(昆明医学院第三附属医院中西医结合科 云南省肿瘤医院中西医结合肿瘤临床研究中心, 昆明 650118)

**[摘要]** **目的:**通过文献复习总结放射性食管炎中医病因病机、治疗及实验研究的新进展,探讨目前放射性食管炎中医研究中的问题及未来发展趋势。**方法:**应用中国知识资源总库 CNKI 系列数据库和万方数据库等检索系统,检索出 2006 年以后相关文献,对其符合分析的共 16 篇文献进行汇总、分析、综述。**结果:**在临床实践中,采用辩证论治、专病专方、中药注射液、中西医结合、穴位贴敷等治法,能提高放疗完成率,改善临床症状,提高病人生活质量等;实验研究中发现中药能抑制其 COX-2、MMPs 等 mRNA 和 IL-8、TGF- $\beta_1$  等蛋白的表达,从而减轻辐射所引起的食管损伤的病理改变。**结论:**中医药防治本病,可使其症状减轻甚至消失,从而使患者得以完成放疗疗程,具有良好的应用前景。但是,目前治疗方法和疗效标准不统一,尚需建立统一疗效标准,做进一步研究。

**[关键词]** 放射性食管炎;病因病机;中医药;研究进展

**[中图分类号]** R2876 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)20-0293-04

**[DOI]** CNKI:11-3495/R.20110823.1117.006 **[网络出版时间]** 2011-08-23 11:17

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20110823.1117.006.html>

### Advances in Traditional Chinese Medicine for Radiation Esophagitis

BAI Mao-shu, HUANG Jie\*, SHEN Hong-mei, ZHOU Yin-jia, ZHU De-zhi, WANG Yi-shan

(Department of Integrated Traditional and Western Medicine, Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University & Cancer Hospital and Institute of Yunnan Province, Kunming 650118, China)

**[Abstract]** **Objective:** To summarize the advances on etiology, pathogenesis, treatment and experimental study applying traditional Chinese medicine on radiation esophagitis. And to explore the current problems and future trends about traditional Chinese medicine on radiation esophagitis study. **Method:** A computer-based online search of CNKI and Wanfang databases was undertaken for the relevant literature published after 01-2006. The literature of core journals with Chinese languages was choosed as its main references. A total of 16 literatures were selected. **Result:** In clinical practice, the use of dialectical theory of governance, specific prescription for certain illness,

**[收稿日期]** 20110421(006)

**[基金项目]** 云南省教育厅科学研究基金项目(2010Y186);云南省自然科学基金面上项目(2009CD182)

**[第一作者]** 柏茂树, 硕士, 医师, 研究方向: 抗肿瘤药物, E-mail: bmaoshu@yahoo.com.cn

**[通讯作者]** \* 黄杰, 学士, 副主任医师, 研究方向: 恶性肿瘤的中西医结合治疗, Tel: 13888087361, E-mail: huangjie@csc.org.cn

[51] 褚克丹, 李煌, 郑健, 等. 中药醒鼻温敏凝胶的制备及其体外释放度研究[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(21): 2822.

[52] 李峥, 张学梅, 阎玉彦, 等. 复方鱼腥草鼻腔冲洗液治疗 187 例慢性鼻炎临床观察[J]. 2008, 16(2): 125.

[53] 刘伟, 吴关明. 我国药包材的现状与监管对策[J]. 医

药导报, 2007, 26(5): 571.

[54] 庄志铨, 周从鹰. 复方薄荷脑滴鼻液对不同药包材的选择[J]. 今日药学, 2008, 18(6): 63.

[责任编辑 邹晓翠]

injection of traditional Chinese medicine, integrated traditional Chinese and western medicine, acupoint application and other therapies, can improve radiotherapy completion rates, clinical symptoms, patients' quality of life and so on. Experimental study found that Chinese herbs can inhibit the expression of mRNA such as COX-2, MMPs and IL-8, TGF- $\beta_1$  and other proteins, then reduce radiation-induced pathological changes of esophageal injury. **Conclusion:** Chinese medicine prevention of the disease. Its symptoms can be reduced or even disappeared, allowing patients to complete radiation treatment, with a good prospect. However, the efficacy of current treatment methods and standards are not unified, so it still need to establish uniform treatment standards. It should be explored about radiation esophagitis on traditional Chinese medicine.

[ **Key words** ] radiation esophagitis; etiology and pathogenesis; traditional Chinese medicine; advancement

放射性食管炎 (radiation esophagitis, RE) 是胸部及头颈部恶性肿瘤患者接受放射治疗时出现的剂量限制性反应, 是以照射野内正常食管黏膜发生充血、水肿、糜烂或炎性渗出性改变甚至溃疡, 在其基础上可合并感染为特征的一种疾病。临床上常常表现为吞咽困难伴疼痛、胸骨后异物感、烧灼感且进食后加重<sup>[1]</sup>, 属于祖国医学“噎膈”、“反胃”范畴。西医防治放射性食管炎主要以止痛解痉、抗菌消炎、保护消化道黏膜等对症处理为主<sup>[2]</sup>, 尽管可以有效缓解部分症状, 但其副作用也很明显。目前, 中医开展 RE 的治疗工作已有多年, 众多的临床报道及基础研究证实, 中药可使部分 RE 症状减轻甚至消失, 从而使患者得以完成放疗疗程。

## 1 中医病名

在中医古代文献中, 没有与放射性食管炎完全相对应的病名。由于其主要临床表现为吞咽食物哽咽不顺、饮食难下、胸膈疼痛或纳而复出等, 现一般将其归入“噎膈”、“反胃”等范畴。“噎膈”作为病名最早见于《内经》。古代文献中, 对噎和膈分别作了解释。《增韵》云“噎, 食窒气不通”。汉·刘熙《释名·释形体》云“隔, 塞也。隔塞上下, 使气与谷不相乱也。”金代张子和认为噎膈是指进食梗噎、饮食难下的病证。元·朱丹溪认为“…其稿在上, 近咽之下, 水饮可行, 食物难入, 间或可入亦不多, 名之曰噎。其稿在下, 与胃为近, 食虽可进, 难尽入胃, 良久复出, 名之曰反胃。”丹溪还认为“翻胃即膈噎, 膈噎乃翻胃之渐。丹溪首次将膈、噎、翻胃视为一体论述。《金匱要略》云, 发汗令阳微, 膈气虚, 脉乃数, 数为客热, 不能消谷, 胃中虚冷, 其气无余, 朝食暮吐, 变为胃反。元·危亦林述五噎病症有: 饮食不下, 脚背痛, 呕哆不彻, 攻刺疼痛, 五隔症有脚隔痞闷, 饮食不下, 痰逆恶心等, 噎与膈症状相同。针对放射治疗所致的吞咽疼痛和阻隔不通等症状, 中医理论认为其具有“火热邪毒”的致病特点, 与古病“噎膈”的气结、火郁、痰凝、血瘀、津枯之病机相符, 故放射性食管炎多归属中医“噎膈”范畴。

## 2 病因病机

中医认为, 放射线属火毒之邪, 最易伤津耗气。结合放疗后所致放射性食管炎的吞咽疼痛等症状, 符合“火热邪毒”的特点。因此, 一般认为其发病机制为放射线产生之火热毒邪, 损伤人体, 侵犯脏腑, 致毒热炽盛, 胃失和降, 津伤血燥,

以致食管干涩, 食物难入。同时因暴受外邪, 痰湿内阻, 水谷不化, 脾胃运化功能失调, 以致痰饮上逆。热毒郁久, 又可出现瘀血症。其既有邪实的一面, 即气结、痰凝、血瘀, 又有本虚的一面, 即津枯血燥, 病理性质为本虚标实<sup>[3]</sup>。疾病初起时为实证, 病至中期, 热毒炽盛, 阴津亏损; 待病情日久, 虚证表现则逐渐明显, 表现为气阴两虚、兼有热毒, 热毒郁久, 又可出现瘀血症。

总之, 多数学者均认为本病的病位在食管, 与胃、肝、脾关系密切。“火”贯穿放射性食管炎始终, 无论是实火 (火毒或湿热) 还是虚火 (阴虚火旺), 在每一个患者身上都或多或少存在。并且火与虚、瘀三者互为因果, 常常同时存在, 形成恶性循环且贯穿始终, 构成了放射性食管炎病因病机的显著特点。初期实多虚少, 实证为主, 后期以虚、瘀为主; 虚实夹杂, 为本病的病机关键。

## 3 临床研究

目前, 中医治疗放射性食管炎的法则多采用清热解毒、养阴生津、清热祛湿、活血化痰等方法<sup>[3]</sup>, 其手段不仅有内服, 还有穴位贴敷, 均取得了较好疗效。

**3.1 辨证论治** 王晓贞<sup>[4]</sup> 将本病辨证分为火热伤阴型、痰热型、气虚痰湿型 3 型。火热伤阴型采用清热解毒, 滋阴降火法, 其方药为生地黄、麦冬各 15 g, 玄参、延胡索、白头翁、野菊花、白芍、牡丹皮各 10 g, 制甘草 6 g。痰热型采用清热化痰法, 其方药为瓜蒌 15 g, 黄连、苦参、清半夏、薏苡仁、茯苓、延胡索、川楝子各 10 g, 制甘草 6 g。气虚痰湿型采用益气化痰祛湿法, 其方药为西洋参、白术、茯苓、陈皮、木香、砂仁、白扁豆各 10 g, 制甘草 6 g。以上方药均采用水煎服, 每天 1 剂, 2 周为 1 疗程。发现治疗组在进食烧灼感、进食疼痛症状的消失率显著高于对照组 ( $P < 0.05$ )。

**3.2 专病专方** 黄智芬等<sup>[5]</sup> 采用血府逐瘀汤 (柴胡、红花、川芎、甘草各 6 g, 枳壳、赤芍、生地黄各 12 g, 桃仁、桔梗、牛膝各 10 g, 当归 9 g) 随证加减治疗放射性食管炎, 并采用西沙必利片与庆大霉素加地塞米松作为治疗对照组。发现治疗组与对照组总有效率分别为 81.2%, 60.0%; 治愈时间平均分别为 15, 32 d ( $P < 0.05$ ); 食量增加, 分别为 78.0%, 50.0%; 睡眠改善, 分别为 84.4%, 60.0%; 治疗组治疗后体重、卡氏评分均比治疗前增加 ( $P < 0.05$ ), 而对照组治疗前

后无变化。路军章等<sup>[6]</sup>将确诊为肺癌、食管癌及纵隔肿瘤并采用放疗的患者随机分为治疗组与对照组。治疗组自放疗开始口服加味竹叶石膏汤煎剂(竹叶 10 g,生石膏 30 g,人参 6 g,麦冬 30 g,清半夏 15 g,北豆根、紫草、白及各 10 g,藤梨根 15 g,制甘草 6 g,珍珠粉 3 g 冲服),直至放疗结束。对照组自放疗始口服思密达 3 g,2 次/日,早晚服用,直至放疗结束。两组均采用相同外照射,照射野包括食管在内,放疗总剂量 >40 Gy,食管照射长度 >10 cm。发现治疗组 1,2,3 级急性放射性食管炎的发生率分别为 38.8%,15%,0%;与对照组的 75.0%,52.5%,7.5% 比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );并且治疗组急性放射性食管炎的发生时间为放疗后( $19.86 \pm 0.34$ ) d,较对照组( $16.73 \pm 0.28$ ) d 延迟( $P < 0.001$ )。加味竹叶石膏汤能减少急性放射性食管炎的发病率,推迟发病时间。许利纯等<sup>[7]</sup>将放射性食管炎患者随机分为两组,治疗组自放疗开始口服中药汤剂启膈散(郁金、川贝母、荷叶、浮小麦各 10 g,北沙参 20 g,丹参、茯苓各 15 g,砂仁 6 g,生甘草 5 g)加减 4~7 周;对照组放疗时无预防性给药,对发生放射性食管炎的病例采用普鲁卡因、地塞米松、加庆大霉素口服 4~7 周,至症状消失。其研究表明,治疗组能降低放射性食管炎的严重程度,推迟发生时间,减少症状持续时间,保证治疗持续进行,且治疗组较对照组有更多患者顺利完成放疗。

**3.3 中药注射液** 蔡平等<sup>[8]</sup>研究初次放疗的食管癌患者,一组行单纯超分割放疗(单放组),另一组在超分割放疗的同时加用复方苦参注射液(综合组)。发现综合组在放疗结束时吞咽痛、胸骨后痛、烧灼感、口吐黏液、干咳等不良反应发生率均低于单放组( $P < 0.05$ , $P < 0.01$ ),表明复方苦参注射液具有降低放射性食管炎发生的作用。何丽佳等<sup>[9]</sup>将中晚食管癌患者随机分为放疗组和鸦胆子组(放疗同时给予鸦胆子油乳注射液),观察发现两组中放射性食管炎发生率分别为 51.4%,40.0% ( $P < 0.05$ ),表明鸦胆子油乳注射液联合放疗能明显减轻患者的放疗副反应。另有研究<sup>[10]</sup>表明加用痰热清注射液的实验组治疗急性放射性食管炎疗效确切,在改善临床症状,提高生活质量方面明显优于对照组( $P < 0.05$ )。

**3.4 中西医结合** 龚昌奇<sup>[11]</sup>用中西医结合的方法治疗放射性食管炎,对照组予口服思密达,治疗组在对照组基础上加用清热解毒、益气生津、消肿生肌中药(白花蛇舌草 20 g,山豆根、紫草、蒲公英、白及各 15 g,沙参 10 g,麦冬 10 g)。发现治疗组总有效率为 97.1%,对照组总有效率为 62.3%,两组比较有显著性差异( $P < 0.01$ )。张桂香等<sup>[12]</sup>观察口服思密达、庆大霉素联合清热解毒、益气生津、消肿生肌中草药(半枝莲、板蓝根、紫草、蒲公英、白及各 15 g,西洋参 1 g,白芍 10 g)的治疗组 50 例。对照组仅给予口服思密达、庆大霉素。两组均连续治疗 14 d 后进行评价,发现治疗组与对照组总有效率分别为 98.0%,68.0% ( $P < 0.05$ )。王彦等<sup>[13]</sup>将确诊的恶性肿瘤随机分为治疗组和对照组,治疗组用中药(黄

芪、金银花、白花蛇舌草各 30 g,生地黄、麦冬、炒白术、玄参各 20 g,山豆根、太子参各 15 g,甘草 10 g。水煎服,每日 1 剂)加激素合剂治疗,对照组单用激素合剂。激素合剂:利多卡因 10 mL、地塞米松 10 mg、庆大霉素 16 万 U 加入 10% 的葡萄糖注射液 250 mL 中,混匀后慢慢含服,每日 5 次,每次 10 mL。2 组患者均于放射剂量达 20 Gy 时开始服药,至放疗完成时停止。结果表明治疗组 75% 患者维持在 0,1 级反应,25% 患者维持在 2,3 级反应;对照组 57% 患者维持在 0,1 级反应,43% 患者维持在 2,3 级反应。2 组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**3.5 穴位贴敷** 刘谨忠<sup>[14]</sup>将放射性食管炎患者随机分为对照组(予以思密达合剂)和试验组(对照组基础上予以穴位外敷消炎止痛膏加冰片),将贴膏敷于足三里、天突和檀中等穴位,发现穴位外敷消炎止痛膏加冰片粉对于食管放射性反应,78.05% 维持在 0,1 级反应;放疗完成率、临床症状改善总有效率和生活质量改善情况的稳定提高率为 95.12%。

#### 4 实验研究

近年来,一般认为放射性食管炎的机制涉及血管内皮细胞以及黏膜上皮细胞损伤、炎性因子的表达,许多中医药学者结合现代分子生物学和现代药理学等理论,对放射性食管炎形成过程中中药对于靶细胞及相关细胞因子的影响进行了实验研究。

郭景华等<sup>[15]</sup>将雄性家兔随机分为正常对照(C)组、单纯照射(R)组、蛋珍油给药(D)组和思密达给药(S)组,用直线加速器对 R 组、D 组和 S 组家兔行胸部照射,造成家兔放射性食管损伤的模型,C 组未行照射。每天分 3 次经口腔缓慢给药(蛋珍油,7 mL/次,思密达,3g/次),连续给药 5 天后统一处死家兔。检测发现 R 组中 COX-2 和 MMP-2mRNA 含量( $3.794 \pm 0.083$ , $2.714 \pm 0.500$ )明显高于 C 组( $2.935 \pm 0.81$ , $1.913 \pm 0.194$ ) ( $P < 0.05$ );而 D 组 COX-2 和 MMP-2mRNA 含量( $3.094 \pm 0.079$ , $2.017 \pm 0.065$ )与 C 组差异无统计学意义。以上表明蛋珍油可以有效抑制了放射性食管损伤中 COX-2 和 MMP-2 mRNA 表达,对家兔急性放射性食管炎具有一定防治作用。进一步研究发现蛋珍油能抑制放射性食管损伤中 IL-8 和 TGF- $\beta_1$  蛋白及 mRNA 表达,减轻辐射所引起食管损伤的病理改变,对家兔急性放射性食管炎具有一定防治作用<sup>[16]</sup>。研究发现急性放射性食管炎大鼠经复方芍根口服液治疗后,与单纯放射二组相比大鼠食管组织内 P 物质表达明显下降( $P < 0.01$ );复方芍根口服液正常剂量治疗组和大剂量治疗组食管组织中 P 物质的表达明显低于单纯放射二组( $P < 0.01$ );表明复方芍根口服液可通过缩短 P 物质由高峰至恢复正常的时间和抑制过量 P 物质的表达来减轻放射性食管炎疼痛症状和促进伤口快速愈合<sup>[17]</sup>。周霞等<sup>[18]</sup>将 100 只雄性 SD 大鼠随机分组,用 6MV-X 射线对大鼠上段食管单次照射 43 Gy,第 7,14 天各组随机抽取 10 只大鼠取材,发现第 7,14 天大鼠食管上皮细胞中凋亡明显增加,与造模组相比,中药上消合剂组食管上皮细胞凋亡明显

减少 ( $P < 0.01$ ), Bcl-2 的表达、Bcl-2/Bax 显著增高 ( $P < 0.05$ ); 外周血 TNF- $\alpha$  的水平明显下降 ( $P < 0.05$ )。表明中药上消合剂可减急性放射性食管损伤中食管上皮细胞的凋亡, 其机制可能与抑制 TNF- $\alpha$  的表达上调 Bcl-2 的表达有关。放射性食管炎动物模型的建立, 为中医药治疗学的研究奠定了基础。进一步可通过尝试建立病证结合的动物模型的实验研究, 来促进中医发病机理、中药筛选及中药调控机制的探讨。

## 5 问题与展望

放射治疗是当前恶性肿瘤治疗的一种主要方法。然而, 放疗所引起的放射损伤, 在一定程度上影响了其疗效。西医防治放射性损伤的方法, 虽可以有效缓解一定症状, 但其副作用较大, 远期疗效也不令人满意。近年来, 中医药防治放射性损伤成为研究热点。但是, 仍存在许多问题: ①辨证分型标准尚不统一, 疗效标准亦不统一; ②临床研究阳性药物对照标准不统一, 甚至没有阳性对照; ③临床研究样本量偏小, 大多停留在临床观察阶段; ④临床药理药效学研究不深入, 其治疗缺乏可靠的理论依据。因此, 有必要建立统一的疗效标准, 进行多中心、双盲、大样本的临床研究, 加强临床药理药效学研究, 探求有效方剂的药理机制, 从有效方剂中筛选出有效的治疗药物。

综上所述, 中医研究的工作已取得很大成绩, 较以前水平有突破性进展, 但仍需各位同道继续努力。今后, 应在中医理论指导下, 与现代医学的先进方法、技术结合, 分析本病发生发展的客观物质基础和作用规律, 从而发挥中医对于本病治疗的优势。

## [参考文献]

[1] 陈振东, 孙燕, 王肇炎, 等. 实用肿瘤并发症诊断治疗学[M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1997: 268.

[2] 殷蔚伯, 余子豪, 徐国镇, 等. 肿瘤放射治疗学[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008: 572.

[3] 姜苗, 董青. 中医药防治放射性食管炎研究进展[J]. 南京中医药大学学报, 2008, 24(4): 286.

[4] 王晓贞. 中医辨证治疗放射性食管炎的临床疗效观察[J]. 北京中医药大学学报: 中医临床版, 2007, 14(1): 16.

[5] 黄智芬, 刘俊波, 黎汉忠, 等. 血府逐瘀汤治疗放射性食管炎 32 例[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2006, 14

(3): 200.

[6] 路军章, 赵红, 刘毅, 等. 加味竹叶石膏汤防治急性放射性食管炎的临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(1): 59.

[7] 许利纯, 邹彩亮. 启膈散加减防治放射性食管炎临床观察[J]. 中国中医急症, 2010, 19(6): 929.

[8] 蔡平, 刘庆深, 陈画华, 等. 放疗联合复方苦参注射液治疗食管癌临床分析[J]. 肿瘤研究与临床, 2006, 18(6): 395.

[9] 何丽佳, 罗惠群, 向莉. 鸦胆子油乳注射液联合放疗治疗中晚期食管癌[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(7): 212.

[10] 袁春意, 曾柏荣. 痰热清注射剂治疗急性放射性食管炎 30 例临床观察[J]. 中国社区医师: 医学专业, 2011, 13(7): 120.

[11] 龚昌奇. 中西医结合治疗急性放射性食管炎疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2007, 23(5): 308.

[12] 张桂香, 肖立国, 贾梅, 等. 中西医结合治疗放射性食管炎疗效观察[J]. 中国误诊学杂志, 2009, 9(15): 3569.

[13] 王彦, 孙立靖, 杨潇然, 等. 中西医结合防治放射性食管炎疗效观察[J]. 浙江中医杂志, 2008, 43(4): 232.

[14] 刘谨忠. 穴位外敷消炎止痛膏加冰片在防治放射性食管炎中的作用[J]. 实用预防医学, 2009, 16(4): 1199.

[15] 郭景华, 史恒军, 梁军, 等. 蛋珍油对家兔急性放射性食管损伤中 COX-2 和 MMP-2 mRNA 表达的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2008, 16(12): 2071.

[16] 郭景华, 朱云, 史恒军, 等. 蛋珍油对家兔放射性食管损伤防治作用的实验研究[J]. 现代肿瘤医学, 2008, 16(7): 1094.

[17] 沈莉, 单保恩, 张莉, 等. 复方芍根口服液对放射性食管炎大鼠食管组织中 P 物质的影响[J]. 中国疼痛医学杂志, 2009, 15(1): 18.

[18] 周霞, 张谷, 赖宵晶, 等. 中药上消合剂对大鼠急性放射性食管损伤上皮细胞凋亡影响的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(1): 196.

[责任编辑 邹晓翠]