

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

王跃珍 封巍 王准 周霞 郑晓

(浙江省肿瘤医院放疗科, 杭州市半山桥广济路38号, 310022)

[摘要] **目的** 观察养阴生血合剂防治鼻咽癌患者放射性口腔黏膜损伤的临床疗效。**方法** 将60例根治性放疗鼻咽癌患者随机分为治疗组和对照组各30例, 治疗组在放疗前3天开始至放疗结束后1周服用养阴生血合剂, 对照组采用浓替硝唑含漱液常规口腔护理。观察两组患者口腔黏膜损伤出现时间, 分别于治疗前后检测患者体重、血红蛋白及感染情况, 并根据 RTOG 急性放射性口腔黏膜损伤分级标准和数字评估 (NRS) 评价患者口腔黏膜损伤及疼痛等级。**结果** 放疗期间两组患者均出现不同程度的放射性口腔黏膜损伤, 但治疗组出现黏膜损伤时间明显晚于对照组 ($P < 0.05$); 且治疗组口腔黏膜Ⅲ、Ⅳ级损伤例数和中、重度疼痛例数均少于对照组 ($P < 0.05$); 治疗组体重减轻、血红蛋白减少、白色念珠菌感染的发生率亦低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 养阴生血合剂预防用药可推迟放射性口腔黏膜炎的发生、降低其损伤程度并能缓解患者口腔疼痛。

[关键词] 放射性口腔黏膜炎; 鼻咽癌; 中医药防治; 养阴生血合剂

Clinical Observation on Yangyin Shengxue Mixture in Prevention and Treatment of Radiation Injury of Oral Mucosa in Nasopharyngeal Carcinoma Patients: A Report of 30 Cases

WANG Yuezhen, FENG Wei, WANG Zhun, ZHOU Xia, ZHENG Xiao

(Zhejiang Oncology Hospital, Hangzhou 310022)

ABSTRACT **Objective** To observe the preventive and therapeutic effect of Yangyin Shengxue Mixture (Herbal decoction for nourishing yin and blood) on radiation-induced oral mucosal injury. **Methods** Sixty nasopharyngeal carcinoma patients were randomized into two groups: treatment group (30 cases) receiving Yangyin Shengxue Mixture three days before till one week after radiotherapy, and control group (30 patients) using conventional Tinidazole Gargle for prevention of oral-mucositis. Before and after treatment, the body weight, hemoglobin and state of infection of patients were examined. The time of occurrence of symptoms, degree of acute radiation mucositis and degree of pain were observed to evaluate the damage of oral mucosa according to RTOG standard for radiation injury of oral mucosa and Numeric Rating Scales (NRS). **Results** There were different degrees of radiation mucositis in both groups during radiotherapy, but the time of occurrence in the treatment group was significantly later than that of the control group ($P < 0.05$). And the number of cases of III and IV degree of injury of oral mucosa and medium and severe pain in the treatment group were both less than those of the control group. The decrease of body weight and hemoglobin and incidence of candida albicans infection in the treatment group were also less than those of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Yangyin Shengxue Mixture can postpone the development of radiation injury of oral mucosa, decrease the degree of damage, and relieve pain.

Key Words Radiation injury of oral mucosa; Nasopharyngeal carcinoma; Prevention and treatment with TCM; Yangyin Shengxue Mixture (Herbal decoction for nourishing yin and blood)

放射治疗是鼻咽恶性肿瘤的首选治疗方法, 而放射性口腔黏膜损伤是鼻咽恶性肿瘤放、化疗过程中最常见的并发症, 临床多发生于放疗开始后2~3周。放射性口腔黏膜损伤, 临床上尚无特效药, 传统的治疗方法如使用细胞生长因子类、抗生素加激素类、细胞保护剂氨磷汀等疗效尚不理想^[1-3]。肿瘤患者多次放疗后口腔黏膜损伤加重, 自洁作用明显减弱, 加之抗生素加激素反复使用容易合并白色念珠菌感染, 不仅影响患者日常生活质量, 而且增加了患者的医疗负担^[4]。故预防或减轻由放、化疗引起的口腔黏膜损伤一直是临床学者研究的课题, 为探讨和寻求降低急性放射性口腔黏

膜炎的新思路, 我们观察了放疗前口服养阴生血合剂治疗鼻咽癌患者放射性口腔黏膜损伤的临床疗效, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

急性放射性口腔黏膜损伤诊断标准参照文献^[5]制定。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准: 年龄18~70岁; 经组织学或细胞学确诊为鼻咽癌患者, 但不包括 M1期患者 (鼻咽癌分期据 TNM 分期方案^[5]分为: T: 肿块的大小; N: 区域淋巴结的转移; M: 有无远处转移又分1~4期。); 一般情况良好, 卡氏评分 ≥ 70 分, 自愿接受本治疗方案, 并签署知

情同意书者;首程治疗者,即住院前未经过任何形式放、化疗;放疗前无明显口腔咽喉炎症,有龋齿先修补,有残根者酌情拔除,病愈后再放疗。

排除标准:口服其他类似生血药物者;有明显的心、肺、肝、肾及造血功能损伤者。

脱落标准:因各种原因中途终止放射治疗,放射剂量在 $DT 40Gy$ 以下者;未按本观察方案操作,无法判断疗效或资料不全等影响疗效或安全性评价者;治疗过程中出现药物严重不良反应者(包括过敏)。

1.3 一般资料

病例来源于2007年1月~11月在浙江省肿瘤医院根治性放疗的鼻咽非角化性鳞癌住院患者,共60例,其中男49例,女11例;年龄24~67岁,中位年龄47岁;卡氏评分 ≥ 80 分,全部病例均经病理诊断。按简单随机法分为两组,治疗组30例,男25例,女5例;平均年龄(46.3 ± 11.5)岁;肿瘤Ⅰ期4例,Ⅱ~Ⅲ期26例;治疗前血红蛋白(119 ± 23) g/L;全身化疗25例;照射面积(154.8 ± 8.4) cm^2 ;照射剂量(69.3 ± 3.1) Gy。对照组30例,男24例,女6例;平均年龄(45.3 ± 13.0)岁;肿瘤Ⅰ期6例,Ⅱ~Ⅲ期24例;治疗前血红蛋白(121 ± 22) g/L;全身化疗22例;照射面积(154.7 ± 9.0) cm^2 ;照射剂量(68.7 ± 3.0) Gy。两组性别、年龄、病期等一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

两组均采用放射治疗方法:用直线加速器6MV-X射线照射,头枕加面罩固定体位,设面颈联合野加中下颈锁骨上切线野,常规分割剂量每次1.8~2.0Gy,鼻咽 $DT 60 \sim 70Gy/30 \sim 35f/6 \sim 8W$,颈部及锁骨上剂量 $DT 54 \sim 70Gy/26 \sim 35f/5 \sim 7W$ 。化学治疗方法:采用DF(DDP30~40mgd1-3, 5-FU 0.75gd1-3)方案2~3个疗程。

治疗组患者从接受放疗前3天开始,每次放疗前1h口服养阴生血合剂(北京华神制药有限公司生产,由地黄、黄芪、当归、玄参、麦冬、石斛、川芎组成,国药准字Z19991081,批号:060502)每次50ml,治疗至放疗结束后1周。对照组每日常规口腔护理,用浓替硝唑含漱液(浙江杭康海洋生物药业有限公司生产,国药准字H20010709,批号:060907)漱口,每天含漱6~8次,鼓腮及吸吮动作交替进行,以达到彻底清洁口腔的目的,含漱时间尽可能长,使药物尽量长时间作用于口腔。所有出现Ⅲ、Ⅳ度放射性口腔黏膜炎的患者均采用消炎加激素治疗(临床上多采用低、中档广谱抗生素加地塞米松10~20mg,每日1次静脉滴注,若伴有细菌感染,

依药敏选择抗生素,时间看病情缓解程度决定,地塞米松缓慢减量直至痊愈,时间大约2~3周),同时补充必要的营养。

2.2 观察指标及方法

观察两组患者口腔黏膜损伤出现时间;分别于治疗前后检测两组患者体重、血红蛋白及感染情况。

治疗后根据 RTOG 急性放射性口腔黏膜损伤分级标准^[5]评价两组患者口腔黏膜损伤等级,0级:无变化;Ⅰ级:充血/可有轻度疼痛,无需镇痛药;Ⅱ级:片状黏膜炎,或有炎性血清血液分泌物/或有中度疼痛,需镇痛药;Ⅲ级:融合的纤维性黏膜炎/可伴重度疼痛,需麻醉药;Ⅳ级:溃疡,出血,坏死。

治疗后根据数字评估(NRS)^[6]评价两组患者口咽部疼痛等级,0分:无痛;1~3分:轻度疼痛;4~6分:中度疼痛;7~9分:重度疼痛;10分:极度疼痛。

观察患者体重及血红蛋白,以放疗后减轻原体重的5%以上为体重减轻,以放疗后减少血红蛋白15g/L以上为血红蛋白减少(自拟)。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 11.5 统计软件进行分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间黏膜损伤发生时间比较采用方差分析和 t 检验,口腔黏膜损伤发生等级、疼痛评分和临床情况比较采用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 两组患者急性放射性口腔黏膜炎出现时间的比较

两组患者均出现不同程度的急性放射性口腔黏膜损伤,治疗组和对照组黏膜损伤平均出现的时间分别为放疗后第(18.3 ± 5.1)天、第(12.2 ± 4.8)天,治疗组明显晚于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组有1例患者中断治疗4天。

3.2 两组患者临床情况变化的比较

治疗组30例,发生体重减轻者16例(53.33%),血红蛋白减少者9例(30.00%),白色念珠菌感染者5例(16.66%)。对照组30例,发生体重减轻者25例(83.33%),血红蛋白减少者18例(60.00%),白色念珠菌感染者11例(36.66%)。两组体重、血红蛋白减少,白色念珠菌感染情况比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

3.3 两组患者急性放射性口腔黏膜损伤分级比较

表1示,治疗组在放疗结束时出现Ⅲ、Ⅳ级损伤4例,对照组出现Ⅲ、Ⅳ级损伤20例,治疗组明显少于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 两组患者急性放射性口腔黏膜损伤等级比较[例(%)]

组别	例数	I级	II级	III级	IV级
治疗组	30	11(36.67)	13(43.33)	5(16.67)	1(3.33)
对照组	30	2(6.67)	8(26.67)	15(50.00)	5(16.66)

3.4 两组患者口咽部疼痛等级比较

表2示,对照组在放疗结束后出现口咽部中、重度疼痛有24例,治疗组有11例,治疗组明显少于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

表2 两组患者口咽部疼痛等级比较[例(%)]

组别	例数	轻度疼痛	中度疼痛	重度疼痛
治疗组	30	19(63.34)	10(33.33)	1(3.33)
对照组	30	6(20)	18(60)	6(20)

3.5 不良反应比较

两组患者治疗前后肝、肾功能及尿、大便常规结果均未发现异常变化,治疗组有3例出现轻度的恶心或腹泻,因患者可耐受,故未作特殊处理。

4 讨论

放射性口腔黏膜损伤是鼻咽恶性肿瘤放疗中最常见的并发症。其发生机制尚不明确。中医学认为放射线属于“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。以毒瘀胶结、津枯液涸为本,病邪深入脏腑、经络,暗耗阴津,严重影响了气血生化之源,从而使津液、气血运行失调,脾胃不和及肝肾亏虚,导致临床出现气阴两虚证即表现为口干咽燥、舌红少苔、倦怠乏力、食欲不振、便秘等症状,久之则患者机体免疫力下降。近些年来,特异性高的中医药干预放射性损伤已成为医学领域中研究的一大热点^[7-9]。养阴生血合剂具有养阴清热、益气生血之功效,主治肿瘤放疗患者阴虚热盛、津液亏损、气血不足等证候^[10-12]。该组方中地黄能提高机体免疫机能,能使接受放疗患者的血小板伤害明显减轻;玄参、石斛等滋阴清热、泻火解毒,可消除口腔局部的炎症,减轻口腔疼痛;黄芪、当归等益气养血,改善口腔黏膜神经营养状态,促进微循环,减轻局部血管闭塞,从而加速黏膜修复。以上药理作用可能是养阴生血合剂防治放射性口腔黏膜损伤的机制之一。本研究结果表明,治疗组不仅推迟急性放射性口腔黏膜炎的发生时间,降低了Ⅲ、Ⅳ度口腔黏膜炎的发生率($P<0.05$),有效改善患者的口干咽燥、口腔疼痛及食欲不振等临床症状,而且患者的体重及血红蛋白变化较对照组明显轻,白色念珠菌的感染率低,能明显减轻放疗患者的不良反应,从而改善了患者免疫功能。养阴生血合剂防治放射性口腔黏膜损伤疗效明显,蕴含着中医“治未病”的预防思想,临床使用未发

现明显的毒副作用。中药作用机制是多层次、多靶点的,其具体机理仍有待进一步研究。

参考文献

- [1]李素艳,高黎,殷蔚伯,等.金因肽对急性放射性黏膜炎及皮炎的作用[J].中华放射肿瘤学杂志,2002,11(1):30-32.
- [2]冯崇锦,郭俊兵,陈勇.rhEGF防治急性放射性口腔炎的临床疗效观察[J].中华放射医学与防护杂志,2006,26(1):48-49.
- [3]Sasse AD, Clark LG, Sasse EC, et al. Amifostine reduces side effects and improves complete response rate during radiotherapy: results of a meta-analysis[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 64(3):784-791.
- [4]Elting LS, Cooksley C, Chambers M, et al. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis[J]. Cancer, 2003, 98(7):1531-1539.
- [5]谷铎之主编.肿瘤放射治疗学[M].4版.北京:中国协和医科大学出版社,2008;1350,455-456.
- [6]周际昌主编.实用肿瘤内科学[M].北京:人民卫生出版社,2000;177.
- [7]王豪,钟燕青,沈志忠,等.中药治疗鼻咽癌急性放射性口咽炎的疗效观察[J].中国中西医结合耳鼻喉科杂志,2005,13(3):149-151.
- [8]周同冲,林晓丹,宋先璐,等.石上柏联合放射治疗晚期鼻咽癌的临床观察[J].中华肿瘤防治杂志,2006,13(10):772-773.
- [9]徐伯平,胡丕丽,陈勇,等.养阴清热方防治急性放射性毒副反应[J].中华放射医学与防护杂志,2000,10(5):242-243.
- [10]董丽华,吴镇凤,刘锋,等.养阴生血合剂与放疗合并应用治疗恶性肿瘤的临床观察[J].白求恩医科大学学报,1998,24(2):183-184.
- [11]吴振宇,张杰,王正森,等.养阴生血饮防治辐射损伤的实验研究[J].中国实验方剂学杂志,1998,4(4):22-25.
- [12]崔慧娟,张代钊,李佩文,等.养阴生血合剂防治放疗副反应的临床观察[J].中国现代临床医学,2003,2(10):18-21.

(收稿日期:2009-07-30;修回日期:2009-08-24)

[编辑:崔京艳]

2010中澳中医药学术研讨会的通知

为弘扬中医学,与澳洲中医界学者、专家交流探索中、西医诊疗的发展道路,为中澳中医界搭建一个高效的交流平台,世界针灸学会联合会与澳洲中医药学会于2010年9月10日至9月18日在悉尼举办“中澳中医药学术研讨会”,欢迎广大学者、专家踊跃报名,前往交流。1.活动内容:交流使用传统医药疗法和非药物疗法的特色与优势,与当地中医药专家会面并研讨有关中医药科研和商业合作项目,访问悉尼科技大学和西悉尼大学的中医学院等活动。2.主要征文范围:中医药临床研究成果和经验;非药物疗法临床经验;中医药在国际市场的管理和运作。3.论文要求:论文字数2000~5000字,同时撰写150~200字左右的中、英文两种文字论文摘要;论文及摘要请用Word格式电子版发送至:info@exchange.wfas.org.cn;入选论文将颁发论文证书;截稿日期:2009年7月10日。世界针灸学会联合会世界针灸交流中心,北京前门内大街东大街南口,邮编:100061;联系人:张跃琴,电话:(010)87190518传真:(010)87190320