

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.05.014

八珍汤辅助放化疗治疗中晚期食管癌 45 例临床观察

李小军, 冯春兰, 罗海亮*, 陈东基

(甘肃省武威肿瘤医院, 甘肃省武威市凉州区卫生巷 31 号, 733000)

摘要 目的 观察八珍汤辅助放化疗治疗中晚期食管癌的近期疗效。方法 将 90 例中晚期食管癌患者随机分为治疗组和对照组各 45 例。对照组行精确放疗, 每日 1 次, 每周 5 天; 同时给予紫杉醇化疗 (30 mg/m^2 、第 1 天), 每周重复, 共 6 周。治疗组在放化疗的同时, 加服中药八珍汤口服, 每日 1 剂, 共 6 周。于放疗结束后 4 周观察两组近期疗效, 治疗前后采用 KPS 评分和简体中文版生活质量评估表 (QLQ-C30) 评价生活质量, 检测细胞免疫功能 (包括 CD4^+ 、 CD8^+ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$), 观察毒副反应 (包括放射性食管炎、肝肾功能损害、放射性肺炎及骨髓抑制)。结果 治疗组近期疗效有效率为 82.2%, 对照组为 62.2%, 治疗组近期疗效优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组治疗后 KPS 评分较治疗前升高, 而 QLQ-C30 评分降低, 并且优于对照组治疗后 ($P < 0.05$)。对照组治疗后与治疗前比较, CD4^+ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 水平明显降低, CD8^+ 水平增高 ($P < 0.05$), 而治疗组治疗后 CD4^+ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 、 CD8^+ 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗组放射性食管炎、肝肾功能损害、放射性肺炎及骨髓抑制发生率低于对照组 ($P < 0.05$)。结论 八珍汤辅助放化疗治疗中晚期食管癌能减轻放化疗毒副反应, 增强机体免疫功能, 提高近期疗效和生活质量。

关键词 食管癌; 八珍汤; 放疗; 化疗; 生活质量; 毒副反应; 免疫功能

食管癌是严重危害我国人民健康的恶性肿瘤, 大多数食管癌患者发现时已为中晚期, 失去了手术的机会, 此时放化疗成为其主要的治疗手段, 但是放化疗的治疗相关毒性较重^[1-3], 导致许多患者因治疗的不良反应而影响生活质量、免疫力下降或中断治疗。研究表明, 在肿瘤治疗的同时, 应用中药制剂, 可以提高患者的抗肿瘤能力^[4]。因此, 我们应用八珍汤辅助放化疗治疗中晚期食管癌患者 45 例, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

参照《Perez 和 Brady 放射肿瘤学原理和实践》^[5]中食管癌的诊断标准。食管癌 TNM 分期标准参照《恶性肿瘤 TNM 分期》^[6]。

1.2 纳入标准

符合食管癌诊断标准者; 患者为初治; 病理证实为食管鳞癌; 年龄 ≤ 85 岁; KPS 评分^[7] ≥ 70 分;

病变长度 $\leq 12 \text{ cm}$, TNM 分期为中晚期 ($\text{T}_2\text{N}_1\text{M}_0$ 、 $\text{T}_3\text{N}_1\text{M}_0$ 、 T_4 任何 NM_0 期、任何 T 任何 $\text{NM}_{1a,1b}$ 期、 $\text{II}_b \sim \text{IV}$ 期); 预计生存预期 ≥ 3 个月; X 线片显示无食管瘘及食管穿孔征像, 无活动性食管出血, 血常规白细胞计数 (WBC) $\geq 4.0 \times 10^9/\text{L}$, 血小板计数 (PLT) $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$, 肝、肾功能正常; 无严重内科疾病, 无第二原发恶性肿瘤; 未接受过化疗和胸部放疗; 自愿参加并签署知情同意书。

1.3 排除标准

近 3 个月体重下降 $\leq 10\%$, 妊娠或哺乳期女性; 对紫杉醇过敏者。

1.4 一般资料

选择 2012 年 1 月至 2014 年 12 月在甘肃省武威肿瘤医院就诊的 90 例中晚期食管癌患者, 均为 II_b 、 III 期不能手术者及 IV 期患者, 按随机数字表法分为治疗组与对照组各 45 例。治疗组中男 27 例, 女 18 例; 年龄 41 ~ 84 岁, 平均 (61.2 ± 14.7) 岁; 病程 3 ~ 22 个月, 平均 (10.2 ± 6.4) 个月; 病情分期: II_b 期 7 例, III 期 26 例, IV 期

* 通讯作者: anglweli@163.com, (0935) 2268339

12 例。对照组中男 30 例,女 15 例;年龄 38 ~ 79 岁,平均 (59.4 ± 15.9) 岁;病程 2 ~ 25 个月,平均 (9.6 ± 7.9) 个月;病情分期:Ⅱ_b 期 8 例,Ⅲ期 24 例,Ⅳ期 13 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组采用放化疗方案。1) 放疗^[8]:采用 6MV-X 线调强适形照射技术 (IMRT),肿瘤靶体积 (GTV-T):影像学 (如食管造影片、CT) 和内镜可见的肿瘤, GTV-N 为 CT 片显示短径 ≥ 1cm 和触诊可确定的转移淋巴结。临床靶体积 (CTV):在 GTV-T 上下外放 3 cm 和侧界 1 cm 的区域, CTV-N 包括淋巴结转移率较高的食管旁、2、4、5、7 区的淋巴引流区,其中胸上段和颈段外加预防锁骨上淋巴结引流区域,胸下段外加预防胃左、贲门周围的淋巴引流区。计划靶体积 (PTV):在 CTV 基础上三维外放 0.5 cm。处方剂量:95% 体积 PGTV-T66Gy/30 次, PGTV-N66Gy/30 次, PCTV-T55Gy/30 次, PCTV-N55Gy/30 次,每日 1 次,每周 5 天,连续放疗。2) 化疗:采用周剂量紫杉醇同步化疗^[9],紫杉醇注射液 (每支 30 mg,海口市制药有限公司,国药准字 H10980170) 30 mg/m²、第 1 天,每周重复,共 6 周。化疗期间予止吐、升白、护胃、保肝及营养支持等常规治疗,不用其他免疫及抗肿瘤治疗。

治疗组在放化疗基础上给予八珍汤,组成:党参 20 g,熟地黄 15 g,白术 10 g,茯苓 10 g,当归 12 g,白芍 15 g,川芎 10 g,甘草 6 g,生姜 3 片,大枣 2 枚。每日 1 剂,水煎 2 次取汁 200 ml,分早晚 2 次服,共 6 周。

2.2 观察指标和方法

2.2.1 生活质量评估 治疗前后参照《肿瘤放射治疗学》^[10]进行 KPS 评分,采用简体中文版生活质量评估表 (QLQ-C30)^[11]对患者生活质量进行评价。KPS 得分越高,健康状况越好。QLQ-C30 得分越高,生活质量越低。

2.2.2 毒副反应评价 治疗前后采用抗癌药物急性与亚急性毒性表现 (包括放射性食管炎、放射性肺炎、骨髓抑制、肝肾功能损害) 和分度标准^[12]分为 0 ~ Ⅳ度 (0 ~ Ⅳ度毒性依次增高)。

2.2.3 细胞免疫功能 包括 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺,治疗前后采用 EPIC-XL 型流式细胞仪 (美

国贝克曼库尔特公司) 进行 T 细胞亚群分型检测。

2.3 近期疗效判定标准

于放疗结束后 4 周根据文献^[9]进行判定,分为完全缓解、部分缓解、无缓解、疾病进展,完全缓解 + 部分缓解为有效。

2.4 统计学方法

应用 SPSS 17.0 统计学软件,组间率的比较采用 χ^2 检验,差异检验用 Logrank 法;计量资料采用 t 检验或秩和检验。

3 结果

3.1 两组患者近期疗效比较

表 1 示,治疗组有效 37 例 (82.2%),对照组有效 28 例 (62.2%),两组疗效比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),治疗组优于对照组。

表 1 两组中晚期食管癌患者近期疗效比较 (例)

组别	例数	完全缓解	部分缓解	无缓解	疾病进展
治疗组	45	10	27	7	1
对照组	45	8	20	15	2

3.2 两组患者治疗前后生活质量比较

表 2 示,两组患者治疗前 KPS、QLQ-C30 评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗组治疗后 KPS 评分较治疗前升高,QLQ-C30 评分降低 ($P < 0.05$);对照组治疗后 KPS 评分与治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),QLQ-C30 评分明显升高 ($P < 0.05$)。治疗后治疗组 KPS 评分高于对照组,而 QLQ-C30 评分低于对照组 ($P < 0.05$)。

表 2 两组中晚期食管癌患者治疗前后 KPS 及 QLQ-C30 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	KPS 评分	QLQ-C30 评分
治疗组	治疗前	45	70 ± 20	74.91 ± 11.83
	治疗后	45	75 ± 25* [△]	68.00 ± 12.25* [△]
对照组	治疗前	45	70 ± 10	70.36 ± 14.18
	治疗后	45	65 ± 15	72.86 ± 18.26*

注:QLQ-C30,简体中文版生活质量评估表;与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

3.3 两组患者治疗前后免疫功能比较

表 3 示,对照组治疗后与治疗前比较,CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平明显降低,CD8⁺水平增高 ($P < 0.05$)。治疗组各项指标治疗前后比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组治疗后比较,对照组 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平明显降低,CD8⁺水平增高 ($P < 0.05$)。

表 3 两组中晚期食管癌患者治疗前后免疫功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
治疗组	治疗前	45	39.62 ± 5.52	23.58 ± 4.98	1.67 ± 0.20
	治疗后	45	39.53 ± 6.09 [△]	23.61 ± 4.50 [△]	1.75 ± 0.40 [△]
对照组	治疗前	45	40.06 ± 5.95	24.07 ± 5.44	1.52 ± 0.22
	治疗后	45	36.15 ± 5.74 [*]	26.09 ± 6.07 [*]	1.39 ± 0.19 [*]

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

3.4 两组患者毒副反应比较

表 4 示, 治疗组毒副反应发生率低于对照组 ($P < 0.05$)。

表 4 两组中晚期食管癌患者毒副反应发生情况比较 [例 (%)]

组别	分度	放射性食管炎	放射性肺炎	骨髓抑制	肝、肾功能损害
治疗组 (45 例)	0	30(66.7)	35(77.8)	38(84.4)	40(88.9)
	I	9(20.0)	3(6.7)	1(2.2)	4(8.9)
	II	3(6.67)	5(11.1)	5(11.1)	1(2.2)
	III	3(6.67)	2(4.4)	1(2.2)	0
	IV	0	0	0	0
对照组 (45 例)	0	18(40.0)	16(35.6)	19(42.2)	29(64.4)
	I	7(15.6)	8(17.8)	5(11.1)	6(13.3)
	II	10(22.2)	13(28.9)	10(22.2)	5(11.1)
	III	10(22.2)	8(17.8)	11(24.4)	5(11.1)
	IV	0	0	0	0

4 讨论

临床研究结果显示, 顺铂与氟尿嘧啶联合放疗治疗食管癌的 3 年生存率为 16.7% ~ 47.0%, 优于单纯放疗 6.7% ~ 38.0%^[10-11], 奠定了放化疗在我国和欧洲等国家的局部或区域食管癌的非手术治疗标准方案的地位。但放化疗导致的毒副反应一直是制约食管癌疗效及患者生活质量的严重障碍, 放化疗后免疫力低下亦是复发与降低生存率的重要原因。而有研究证实中药增强放疗敏感度, 提高病变局部的完全缓解率, 提高肿瘤患者的免疫力、降低治疗过程中相关毒性, 是降低肿瘤的复发转移延长远期生存期的基础^[12]。八珍汤源自《正体类要》, 为补气方四君子汤和补血方四物汤的合方, 是中医临床“气血双补”的代表方剂。方中党参与熟地黄相配, 益气养血, 补足正气, 共为君药。臣以白术、茯苓健脾渗湿, 助党参益气补脾; 当归、白芍养血和营, 助熟地黄滋养心肝。佐以川芎活血行气, 使熟地黄、当归、白芍补而不滞。炙甘草为使, 益气和中, 调和诸药。用法中加入生姜、大枣为引, 调和脾胃, 以资生化气血, 亦为佐使之

用。诸药合用, 具有补益脾胃、扶助正气、补血、滋阴补肾之效。

我们选用八珍汤辅助放化疗治疗中晚期食管癌患者, 结果表明, 服用八珍汤的放化疗患者近期客观疗效优于单纯放化疗患者。这与陈震宏等^[13]术前同步放化疗联合八珍汤辅助治疗食管癌提高中位生存期, 周勇等^[14]应用八珍汤联合放化疗治疗中晚期宫颈癌可提高近期疗效研究结果相一致。本次研究中我们还发现治疗组患者生活质量状况及细胞免疫功能优于对照组, 并且消化道反应、骨髓抑制、肝肾功能损害、放射性食管炎等放化疗毒副反应也轻于对照组。提示在放化疗过程中, 辅以有效的中药治疗, 将有助于提高肿瘤疗效及治疗后的机体免疫状态, 同时减轻放化疗的毒副反应。总之, 在全身性的抵抗力(正气)不足时应用八珍汤, 能提高机体对肿瘤的抵抗力和自然修复能力, 较好地提高机体免疫力, 激活 CD4、CD8、自然杀伤(NK)细胞的活性, 减轻放化疗的损害症状与对外周血象的影响, 从而提高抗癌疗效。因此, 我们认为八珍汤在中晚期食管癌患者的综合治疗方面有广阔的应用前景, 值得临床推广使用。

参考文献

- [1] HERSKOVIC A, MARTZ K, AL-SARRAF M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus [J]. N Engl J Med, 1992, 326(24): 1593-1598.
- [2] COOPER JS, GUO MD, HERSKOVIC A, et al. Chemo-radiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow up of a prospective randomized trial (RTOG 85201). Radiation Therapy Oncology Group [J]. JAMA, 1999, 281(17): 1623-1627.
- [3] 梁欣娜, 张兴染, 滕红丽. 中药及其有效成分抗肿瘤作用研究 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(1): 119-122.
- [4] 爱德华·海普林, 卡洛斯·佩雷兹, 路德·布莱迪. Perez 和 Brady 放射肿瘤学原理和实践 [M]. 5 版. 朱广迎, 李晔雄, 夏廷毅, 等, 主译. 天津: 天津科学翻译出版公司, 2012: 1251-1253.
- [5] 莱斯利·索宾, 玛丽·高斯伯德·维兹, 克里斯坦·维特金德. 恶性肿瘤 TNM 分期 [M]. 7 版. 周清华, 孙燕, 主译. 天津: 天津科学翻译出版公司, 2012: 66-69.
- [6] 殷蔚伯, 余子豪, 徐国镇, 等. 肿瘤放射治疗学 [M]. 4 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008: 558-560, 1349-1360.
- [7] 石远凯, 孙燕. 临床肿瘤内科手册 [M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 471-472.
- [8] 孟琼. 癌症患者生命质量测定量表 EORTC QLQ-C30 的

- 应用 [1]. 中国行为医学科学, 2005, 14(3): 273-274.
- [2] 万钧, 肖爱芹, 高淑珍, 等. 食管癌放疗后近期疗效评价标准 [J]. 中国放射肿瘤学杂志, 1989, 3(4): 205-207.
- [3] 刘俊, 吕长兴, 王家明. 同步放化疗治疗不能手术的食管癌的临床结果 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2006, 15(3): 185-187.
- [4] 王新强, 程秀祯, 王世伟, 等. 放疗联合 PF 方案同步治疗中晚期食管癌 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2005, 14(3): 185-187.

- [5] 陈治水, 邓伟哲, 李春雷. 中医中药在消化道恶性肿瘤中的应用与研究进展 [J]. 北京中医药, 2009, 28(6): 475-478.
- [6] 陈震宏, 许盈, 舒敬德, 等. 术前同步放疗、化疗联合八珍汤辅助治疗食管癌疗效分析 [J]. 中医学报, 2013, 28(9): 1269-1270.
- [7] 周勇, 徐梅, 韩继忠, 等. 中晚期宫颈癌放化疗中应用八珍汤联合治疗疗效分析 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(12): 1447-1448.

Clinical Observation on 45 Cases with Esophageal Cancer in the Middle and Advanced Stage Treated with Bazhen Tang (八珍汤) Combined with Chemoradiotherapy

LI Xiaojun, FENG Chunlan, LUO Hailiang, CHEN Dongji

(Tumor Hospital of Wuwei, Gansu, 733000)

ABSTRACT Objective To observe the short-term effects of *Bazhen Tang* combined with chemoradiotherapy in the treatment of esophageal cancer on the middle and advanced stage. **Methods** Ninety patients with esophageal cancer in the middle and advanced stage were randomly divided into the treatment group and the control group, 45 cases in each group. Both groups were treated with precise radiotherapy, once a day, five days a week; at the same time, they were all given paclitaxel as chemotherapy, 30 mg/m², the first day, and it was repeated every week for six cycles in all. Meanwhile in addition, the treatment group was given *Bazhen Tang*, one dose daily for six weeks. In the fourth week after completing radiotherapy, the short-term effects in the two groups were observed. Before and after treatment, KPS score and simplified Chinese version quality of life assessment form (QLQ-C30) were used to evaluate quality of life, cellular immune function (including CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺) was detected, and toxic and side effects (including radioactive esophagitis, hepatorenal functional lesion, radioactive pneumonia and myelosuppression) were Observed. **Results** The effective rate about the short-term effects was 82.2% in the treatment group and 62.2% in the control group. The short-term effect in the treatment group was better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment in the treatment group, KPS score was higher than that before treatment, but QLQ-C30 score reduced and was better than that in the control group after treatment ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in the control group were much lower, but level of CD8⁺ increased than those before treatment ($P < 0.05$). While in the treatment group there were no statistical differences in, levels of CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ and CD8⁺ between before and after treatment ($P > 0.05$). In the treatment group, the incidence rates of radioactive esophagitis, hepatorenal functional lesion, radioactive pneumonia and myelosuppression were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** In the treatment of esophageal cancer on the middle and advanced stage, *Bazhen Tang* combined with chemoradiotherapy may relieve toxic and side effects of chemoradiotherapy, enhance body's immune function and improve short-term effects and quality of life.

Keywords esophageal cancer; *Bazhen Tang* (八珍汤); chemoradiotherapy; quality of life; toxic and side effects; immune function

(收稿日期: 2015-06-10; 修回日期: 2015-07-27)

编辑: 叶晨