

加味四妙勇安汤治疗急性放射性食管炎热毒壅盛证临床研究

曲玉婷¹, 康 宁², 孙 颖², 高 辰², 宋凤丽², 李 全²

(1. 北京中医药大学, 北京 100029; 2. 北京中医药大学第三附属医院肿瘤血液科, 北京 100029)

[摘要]目的 观察加味四妙勇安汤治疗急性放射性食管炎的临床疗效。方法 将57例急性放射性食管炎热毒壅盛证患者随机分为观察组(29例)和对照组(28例),在氯化钠注射液100 mL联合维生素B₁₂ 0.25 mg 每日1次含漱常规治疗的基础上,观察组口服加味四妙勇安汤(配方颗粒),对照组口服康复新液,两组均治疗6周,比较两组患者治疗前后吞咽疼痛视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分、中医症状评分及Karnofsky功能状态(Karnofsky performance status, KPS)评分,并评估临床疗效。结果 治疗后两组患者VAS评分均较治疗前显著降低($P < 0.05$),且观察组降低程度较对照组更为显著($P < 0.05$);对照组KPS评分较治疗前显著降低($P < 0.05$),而观察组KPS评分较治疗前显著升高($P < 0.05$),两组KPS评分差值比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后对照组口干口苦评分较治疗前降低($P < 0.05$),胸骨后灼热疼痛、便秘评分均较治疗前升高($P < 0.05$);观察组口干口苦、胸骨后灼热疼痛、便秘评分均较治疗前降低($P < 0.05$)。两组治疗后口干口苦、胸骨后灼热疼痛、恶心呕吐、便秘评分差值比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组疗效显著优于对照组($P < 0.05$)。结论 加味四妙勇安汤治疗急性放射性食管炎有较好疗效,能显著改善临床症状。

[关键词]急性放射性食管炎;加味四妙勇安汤;康复新液;热毒壅盛证

[中图分类号]R571 **[DOI]**10.3969/j.issn.2095-7246.2022.05.012

急性放射性食管炎是放射治疗开始后的3个月内,随着放射剂量的增加导致食管出现不同程度损伤的非特异性炎症^[1],临床常见于食管癌、肺癌、乳腺癌等颈胸部恶性肿瘤患者。急性放射性食管炎主要表现为放射治疗后出现吞咽噎感及吞咽疼痛,或伴胸骨后灼热疼痛、恶心呕吐等症状,严重者影响进食。西医对本病尚无确切的诊疗规范,临床常选用黏膜保护剂及“三素一麻”(抗生素、激素、维生素B₁₂、麻醉剂)等进行对症治疗,但激素及抗菌药物的长期使用会引起菌群失调、免疫力降低、血糖升高等

诸多不良反应。中医认为急性放射性食管炎属于“噎膈”范畴,基本病机为热毒壅盛,耗气伤津,腐肉生疮。加味四妙勇安汤是笔者治疗急性放射性食管炎的经验方,本研究采用加味四妙勇安汤治疗急性放射性食管炎热毒壅盛证,取得较好疗效,现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

1.1.1 西医诊断标准 参考放射性食管疾病诊断标准^[2]制定:①有明确的颈、胸部放射线接触史;②放射治疗后出现吞咽困难、咽痛、口咽干燥、胸骨后灼热不适、乏力等典型临床表现;③辅助检查:上消化道内镜检查早期可见食管黏膜红斑、充血水肿、溃疡、脱落,随着放射治疗的继续及剂量的增加可见食管壁糜烂,甚至出血。放射治疗过程中,放射线使食管黏膜充血水肿、溃疡坏死、脱落等,导致食管壁

基金项目:国家自然科学基金项目(8197150930)

作者简介:曲玉婷(1995-),女,硕士研究生

通信作者:李全(1966-),男,博士,主任医师,博士生导师, litong_cool@163.com

(1.95%)。 **Conclusion** The clinical TCM syndrome types of ASD are mainly excess syndrome or intermingled deficiency and excess, and liver depression and spleen deficiency, hyperactivity of heart-liver fire, spleen-lung Qi deficiency, and deficiency of both heart and spleen are the four main syndrome types of ASD, while insufficiency of kidney essence and spleen-kidney Yang deficiency are not the dominant syndrome types in children with ASD.

[Key words] Autism spectrum disorder; Syndrome study; Factor analysis; Cluster analysis

黏膜薄弱,内镜检查易导致食管炎穿孔,在放射治疗阶段应避免内镜检查,因此本临床研究以①②项作为西医诊断依据。

1.1.2 热毒壅盛证辨证标准 参考《中医临床诊疗术语国家标准(证候部分)》^[3]及《中医诊断学》^[4]制定。主症:①口咽干燥或口干口苦;②胸骨后烧灼不适;③小便黄,便秘;④舌红,苔薄黄或黄,脉数。次症:①发热;②恶心呕吐;③烦躁不安。出现吞咽困难或吞咽疼痛,加上3项及以上主要症状,伴或不伴次要症状,即可辨证。

1.2 纳入标准 ①经组织病理学证实为恶性肿瘤者,放射治疗前影像学证实肿瘤未侵犯或压迫食管;②无放射治疗禁忌证者,拟行颈胸部放射治疗且为首次接受放射治疗者,单次照射剂量为1~2 Gy/d,总照射量30~60 Gy;③出现1级或1级以上的急性放射性食管炎者;④中医辨证为热毒壅盛者;⑤可进食普通饮食或半流质饮食;⑥无严重心、肝、肾等重要脏器损伤者;⑦预计生存期>6个月;⑧卡氏功能状态(Karnofsky performance status, KPS)评分≥60分;⑨年龄为18~80岁;⑩自愿参加并签署知情同意书。

1.3 排除标准 ①有反流性食管炎、慢性咽炎病史,吞咽困难等症状与放射治疗无关者;②无法口服或吞咽试验药物者;③有严重基础疾病者;④药物过敏者;⑤有精神障碍性疾病或不能配合者;⑥儿童、妊娠或哺乳期妇女;⑦正在参与其他临床试验者。

1.4 剔除标准 ①未按照本试验规定用药者;②进入本试验后未实时记录随访数据或病历资料不完整者。

1.5 脱落标准 ①中途退出、失访或死亡的患者;②违反研究方案,影响判断临床疗效者;③病情突然恶化或机体状况不允许继续接受放射治疗的患者;④吞咽困难、疼痛程度加重至无法服药者。

1.6 一般资料 选取2021年6月至2021年12月北京中医药大学第三附属医院肿瘤血液科门诊及住院收治的急性放射性食管炎热毒壅盛证者62例,按随机数字表法分为观察组和对照组,研究期间剔除及脱落共5例,最终对照组28例,观察组29例。对照组男15例,女13例;年龄20~85岁,平均年龄(60.21±12.60)岁;癌症类型:肺癌12例,乳腺癌11例,胸腺瘤5例;肿瘤分期:I期1例,II期10例,III期8例,IV期9例;放射治疗总剂量为30~60 Gy,平均剂量(50.89±9.03)Gy;同步放射治疗、化学治疗6例,未同步放射治疗、化学治疗22例。观

察组男15例,女14例;年龄32~75岁,平均年龄(62.07±9.78)岁;癌症类型:肺癌14例,乳腺癌10例,胸腺瘤4例,颈胸椎继发癌1例;肿瘤分期:I期1例,II期12例,III期9例,IV期7例;放射治疗总剂量为40~60 Gy,平均剂量(51.32±7.389)Gy;同步放射治疗、化学治疗7例,未同步放射治疗、化学治疗22例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义(性别: $\chi^2=0.19, P=0.889$;年龄: $t=-0.622, P=0.536$;癌症类型: $\chi^2=0.184, P=0.912$;肿瘤分期: $Z=-0.574, P=0.566$;放射线照射总剂量: $t=-0.198, P=0.844$;同步放射治疗、化学治疗: $\chi^2=0.059, P=0.807$),具有可比性。本研究已通过北京中医药大学第三附属医院科研伦理委员会审核批准(批文编号: BZYSY-2021YJSKTPJ-05)。

2 方法

2.1 治疗方法 两组患者均予常规氯化钠注射液100 mL联合维生素B₁₂ 0.25 mg含漱,每日1次。对照组在常规治疗基础上加用康复新液(国药准字:Z43020995,每瓶100 mL),每次含服10 mL,每日3次,6周为1个疗程。观察组在常规治疗基础上加用加味四妙勇安汤配方颗粒(北京康仁堂药业有限公司,每袋204 g,由生黄芪、当归、金银花、玄参、炙甘草、白芍、蒲公英、升麻、姜半夏、代赭石、川牛膝、紫草组成),每次1袋,每日2次。6周为1个疗程。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 急性放射损伤放射治疗肿瘤学组(Radiation Therapy Oncology Group, RTOG)分级 参照《中国食管癌放射治疗指南(2019年版)》中的RTOG分级标准,将急性放射性食管炎分为0~4级。0级:无症状;1级:轻度吞咽困难或吞咽疼痛,需用表面麻醉药,非麻醉药镇痛或进半流饮食;2级:中度吞咽困难或吞咽疼痛,需麻醉药镇痛或进流质饮食;3级:重度吞咽困难或吞咽疼痛,伴脱水或体质量下降率>15%,需鼻胃饲或静脉输液补充营养;4级:完全阻塞,溃疡、穿孔或瘘道形成。

2.2.2 吞咽疼痛视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分 采用VAS评分法,对两组患者治疗前后吞咽疼痛情况进行评分。0分:无痛;1~3分:有轻微疼痛,能忍受;4~6分:患者疼痛并影响睡眠,尚能忍受;7~10分:患者有强烈的疼痛,疼痛难忍,影响食欲和睡眠。

2.2.3 中医症状评分 参照中医症状量化分级标准^[5],按症状轻、中、重度分别计1、2、3分。见表1。

表1 中医症状量化评分表

症状	轻度(1分)	中度(2分)	重度(3分)
口干口苦	偶觉口、咽干, 轻微口苦	口干口苦需频繁饮水滋润	大量饮水后仍不能缓解
胸骨后灼热疼痛	休息后可缓解, 不影响日常活动	休息后无缓解, 需服药物, 缓解后可活动	发作频繁, 影响日常生活
恶心呕吐	轻微, 不影响进食	影响进食	严重影响进食
便秘	大便略干	大便干燥难解, 1~2 d 1次	大便呈球状, 难解, 3~4 d 1次

2.2.4 KPS评分 KPS评分根据患者症状、体征及生活自理能力来划分,每10分为一等级:满分为100分,表明患者功能状态良好,无症状及体征;60分表明患者日常生活基本需他人协助;0分为死亡。评分越高,表明健康状况越好;评分越低,表明健康状况越差。

2.3 疗效判定标准

2.3.1 基于RTOG分级变化的临床疗效判定 参照《中药新药临床研究指导原则》^[5],根据两组患者RTOG分级变化进行疗效评定。①显效:治疗后急性放射性食管炎RTOG分级降低2级及以上;②有效:治疗后急性放射性食管炎RTOG分级降低1级;③无效:治疗后急性放射性食管炎RTOG分级

无下降或进一步加重。

2.3.2 基于KPS评分变化的临床疗效判定 参照《中药新药临床研究指导原则》^[5],根据两组患者KPS评分变化进行疗效评定。①提高:治疗后较治疗前评分升高>10分;②稳定:治疗前后评分变化绝对值不超过10分;③降低:治疗后较治疗前评分降低>10分。

2.4 统计学方法 采用SPSS 20.0统计学软件进行数据分析,连续型变量采用“均数±标准差($\bar{x} \pm s$)”表示。等级资料采用秩和检验,计量资料采用 t 检验,若方差不齐则采用 t' 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后吞咽疼痛VAS评分、KPS评分比较 治疗前两组患者VAS评分、KPS评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗6周后,两组患者VAS评分均较治疗前显著降低($P < 0.05$),且观察组降低程度较对照组更为显著($P < 0.05$);对照组KPS评分较治疗前显著降低($P < 0.05$),而观察组KPS评分较治疗前显著升高($P < 0.05$),两组KPS评分差值比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组患者治疗前后吞咽疼痛VAS评分、KPS评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	VAS评分			KPS评分		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照	28	3.32±1.49	2.07±1.76*	1.25±1.88	76.07±6.14	73.18±9.85*	2.89±7.59
观察	29	3.45±1.35	1.00±1.23*	2.45±1.43 [#]	77.76±8.08	79.24±9.62*	-1.48±8.42 [#]

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,[#] $P < 0.05$

3.2 两组患者治疗前后中医症状评分比较 治疗前两组患者各项中医症状评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后对照组口干口苦评分较治疗前降低($P < 0.05$),胸骨后灼热疼痛、便秘评分均较治疗前升高($P < 0.05$);观察组口干口苦、胸骨

后灼热疼痛、便秘评分均较治疗前降低($P < 0.05$)。两组治疗后口干口苦、胸骨后灼热疼痛、恶心呕吐、便秘评分差值比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组患者治疗前后中医症状评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	口干口苦评分			胸骨后灼热疼痛评分		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照	28	2.07±0.81	1.71±0.85*	0.36±0.91	1.00±0.67	1.29±0.94*	-0.29±0.66
观察	29	2.17±0.71	1.10±0.94*	1.07±0.96 [#]	1.28±0.88	0.59±0.68*	0.69±0.89 [#]

组别	n	恶心呕吐评分			便秘评分		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照	28	0	1.21±0.92	1.21±0.92	0.96±1.04	1.64±0.99*	-0.68±1.06
观察	29	0	0.72±0.70	0.72±0.70 [#]	1.03±1.02	0.59±0.78*	0.45±0.87 [#]

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,[#] $P < 0.05$

3.3 两组患者临床疗效比较 两组患者基于 RTOG 分级的临床疗效以及基于 KPS 评分的临床疗效比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),观察组疗效显著优于对照组。见表 4、表 5。

表 4 基于 RTOG 分级的临床疗效比较

组别	<i>n</i>	显效/例	有效/例	无效/例	平均秩次	Z 值	P 值
对照	28	9	9	10	33.30	-2.063	0.039
观察	29	16	9	4	24.84		

表 5 基于 KPS 评分的临床疗效比较

组别	<i>n</i>	提高/例	稳定/例	降低/例	平均秩次	Z 值	P 值
对照	28	3	16	9	34.27	-2.681	0.007
观察	29	9	18	2	23.91		

4 讨论

随着放射治疗技术的进步,放射治疗在“物理精准”上取得长足进步^[6],但其毒性及不良反应不可小觑。急性放射性食管炎是颈胸部恶性肿瘤放射治疗后常见的毒性反应之一,其主要发病机制是放射线灼伤食管黏膜,造成黏膜充血水肿、溃疡糜烂,或一过性狭窄。多数急性放射性食管炎患者在放射治疗第 2~3 周,常规分割剂量达 18~21 Gy 时出现吞咽困难^[7],严重者可能出现脱水、营养不良、电解质紊乱,从而限制了放射治疗的剂量、疗效和依从性^[8]。目前临床多应用抗生素、激素、维生素 B₁₂、麻醉剂、黏膜保护剂等对症治疗,但易产生免疫抑制、血糖升高等不良反应。

中医药的应用在治疗急性放射性食管炎中具有较大优势,已成为临床治疗的一种新选择。

中医认为急性放射性食管炎属于“噎膈”范畴,基本病机为热毒壅盛,耗气伤津,腐肉生疮。放射线之热毒灼伤阴液,耗伤津液,津不上呈,口腔、食管失于濡润而干涩,症见口咽干燥、口干口苦;不荣则痛,故出现吞咽疼痛、吞咽困难;热毒损伤日久,使受损范围增大,患者会出现胸骨后灼热疼痛;患者经放射治疗后出现吞咽困难、咽痛等症状,使食欲降低,摄入减少,脾胃气虚,胃失和降,继而常出现恶心、呕吐等不适。加味四妙勇安汤是北京中医药大学第三附属医院肿瘤血液科李全教授的经验方,具有清热解毒、益气生津的功效,主要组成为金银花、当归、玄参、炙甘草、生黄芪、白芍、蒲公英、姜半夏、升麻、川牛膝、紫草、代赭石。现代药理研究^[9-15]发现,金银花中的绿原酸能抑制肿瘤坏死因子等炎症递质;玄参中的苯丙素

普具有抗炎抗菌、止痛作用;黄芪甲苷能改善细胞炎症微环境从而抑制炎症因子的释放;芍药中所含的黄酮类、三萜皂苷类等物质能解痉、止痛、抗炎,有效抑制由炎症引起的疼痛;紫草中紫草素能抑制肿瘤细胞增殖、转移,与抗肿瘤药物联用能协同增敏,防止产生耐药性;川牛膝能增强抗氧化酶的活性,清除氧自由基,其中多糖和甾酮成分还能增强免疫功能;半夏生物碱等成分具有抗炎、镇静、止呕、抗肿瘤的作用。

本研究结果显示,加味四妙勇安汤能改善急性放射性食管炎热毒壅盛证患者临床症状,降低 RTOG 分级,减轻吞咽疼痛,缓解口干口苦、恶心呕吐、胸骨后灼热不适、便秘等症状,提高患者生活质量,临床疗效优于康复新液。

参考文献:

- [1] 张春伟,金世柱,李全晓,等.放射性食管炎的临床研究现状[J].现代生物医学进展,2017,17(33):6589-6592.
- [2] 中华人民共和国卫生部.放射性食管疾病诊断标准:GBZ 190-2007[S].北京:人民卫生出版社,2007:1-2.
- [3] 国家技术监督局.中医临床诊疗术语国家标准(证候部分):GB/T 16751.1-1997[S].北京:中国标准出版社,1997:105-123.
- [4] 李灿东.中医诊断学[M].北京:中国中医药出版社,2016:236-253.
- [5] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则:试行[M].北京:中国医药科技出版社,2002:208-221.
- [6] 夏霖,张梅.放射性诱导肠损伤发病机制及中医病因病机探讨[J].安徽中医药大学学报,2020,39(4):93-96.
- [7] BAKER S, FAIRCHILD A. Radiation-induced esophagitis in lung cancer[J]. Lung Cancer, 2016, 13(7): 119-127.
- [8] 杨春生,种道群.“增液解毒汤”防治局部晚期非小细胞肺癌同步放化疗所致急性放射性食管炎 30 例临床研究[J].江苏中医药,2019,51(3):36-38.
- [9] 揭珊珊,刘建鑫,于峥,等.四妙勇安汤抗炎机制的研究进展[J/OL].中国中医基础医学杂志,2021:1-8[2022-06-12]. <https://doi.org/10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.20211109.001>.
- [10] 张召强,李明.玄参的化学成分及药理作用的研究进展[J].中国医药指南,2013,11(26):49-51.
- [11] 张瑞华,张静文,刘玲,等.黄芪及其有效组分药理作用与临床应用现状[J].陕西中医,2021,42(8):1138-1146.
- [12] 吴玲芳,李雨桐,唐迎紫,等.芍药甘草汤化学成分及药理作用研究进展[J].药物评价研究,2021,44(6):1354-1360.
- [13] 林思,秦慧真,邓玲玉,等.紫草素抗肿瘤作用研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(9):275-282.

- [14] 刘小妹,程中琴,施崇精,等.川牛膝多糖的研究概况[J].亚太传统医药,2017,13(24):61-63.
- [15] 左军,牟景光,胡晓阳,等.半夏化学成分及现代药理作用研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2019,21(9):26-29.
- (收稿日期:2022-06-13)

Clinical Effect of Jiawei Simiao Yongan Decoction in Treatment of Acute Radiation Esophagitis with Heat-Toxin Congestion and Excessiveness

QU Yu-ting¹, KANG Ning², SUN Ying², GAO Chen², SONG Feng-li², LI Tong²

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Department of Hematology and Oncology, The Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical effect of Jiawei Simiao Yongan Decoction in the treatment of acute radiation esophagitis. **Methods** A total of 57 patients with acute radiation esophagitis with heat-toxin congestion and excessiveness were randomly divided into observation group with 29 patients and control group with 28 patients. In addition to the conventional treatment of gargle with sodium chloride injection 100 mL + vitamin B₁₂ 0.25 mg once a day, the patients in the observation group were given oral administration of Jiawei Simiao Yongan Decoction (formulated granules), and those in the control group were given oral administration of Kangfuxin Liquid; the course of treatment was 6 weeks for both groups. The two groups were compared in terms of Visual Analogue Scale (VAS) score, traditional Chinese medicine (TCM) symptom score, and Karnofsky Performance Scale (KPS) score of swallowing pain, and clinical outcome was evaluated for both groups. **Results** After treatment, both groups had a significant reduction in VAS score ($P < 0.05$), and the observation group had a significantly greater reduction than the control group ($P < 0.05$); the control group had a significant reduction in KPS score after treatment ($P < 0.05$), while the observation group had a significant increase in KPS score after treatment ($P < 0.05$), and there was a significant difference in the change in KPS score between the two groups ($P < 0.05$). After treatment, the control group had significant reductions in the score of dry mouth/bitter taste ($P < 0.05$) and significant increases in the scores of substernal burning pain and constipation ($P < 0.05$), while the observation group had significant reductions in the scores of dry mouth/bitter taste, substernal burning pain, and constipation ($P < 0.05$), and there were significant differences between the two groups in the changes in the scores of dry mouth/bitter taste, substernal burning pain, and constipation after treatment ($P < 0.05$). The observation group had a significantly better treatment outcome than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Jiawei Simiao Yongan Decoction has a good clinical effect in the treatment of acute radiation esophagitis and can significantly improve clinical symptoms.

[Key words] Acute radiation esophagitis; Jiawei Simiao Yongan Decoction; Kangfuxin Liquid; Heat-toxin congestion and excessiveness