

自拟中药煎剂灌肠治疗宫颈癌放疗致放射性直肠炎的临床观察^Δ

赖翔宇^{1*}, 兰雪妮², 何密斯³, 贾毅敏^{1#} (1. 重庆大学附属肿瘤医院药学部, 重庆 400030; 2. 重庆大学附属肿瘤医院中医肿瘤治疗中心, 重庆 400030; 3. 重庆大学附属肿瘤医院妇科肿瘤中心, 重庆 400030)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)03-0278-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.03.005

摘要 目的:探讨自拟中药煎剂灌肠治疗宫颈癌放疗致放射性直肠炎的临床疗效。方法:将2017年9月至2020年3月重庆大学附属肿瘤医院收治的120例宫颈癌放疗致放射性直肠炎患者采用随机数字表法分为中药治疗组和对照组,每组60例。中药治疗组患者给予自拟中药煎剂(葛根30 g,黄芩30 g,黄连30 g,白头翁30 g,地榆15 g,槐花15 g,体外培育牛黄300 mg,紫花地丁15 g)保留灌肠,对照组患者给予西药(庆大霉素16万U,地塞米松5 mg,2%利多卡因4 ml,0.9%氯化钠注射液100 ml)混合后保留灌肠。两组患者均以10 d为1个疗程,共治疗2个疗程。观察两组患者治疗前后的症状评分、直肠放射损伤分级、卡氏评分及不良反应发生情况。结果:中药治疗组患者治疗后的症状评分[腹痛/不适评分(0.39±0.19)分,腹泻评分(0.57±0.13)分,大便性状评分(0.47±0.26)分,黏液血便评分(0.89±0.14)分]明显低于对照组[腹痛/不适评分(1.23±0.22)分,腹泻评分(1.03±0.41)分,大便性状评分(1.33±0.18)分,黏液血便评分(2.01±0.31)分],差异均有统计学意义($P<0.05$)。中药治疗组患者治疗后直肠放射损伤分级(0级24例,I级26例,II级10例,III级0例),较对照组(0级12例,I级22例,II级20例,III级6例)明显改善,差异均有统计学意义($P<0.05$)。中药治疗组患者治疗后的卡氏评分为(85.98±7.02)分,明显优于对照组治疗后的(65.01±3.22)分,差异均有统计学意义($P<0.05$)。中药治疗组和对照组患者治疗过程中均未出现不良反应。结论:自拟中药煎剂灌肠治疗宫颈癌放疗致放射性直肠炎的疗效显著。

关键词 宫颈癌;放射性直肠炎;中药灌肠;临床研究

Clinical Observation of Self-Made Traditional Chinese medicine Decoction in the Treatment of Radiation Proctitis Induced by Radiotherapy of Cervical Cancer^Δ

LAI Xiangyu¹, LAN Xuenni², HE Misi³, JIA Yimin¹ (1. Dept. of Pharmacy, Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing 400030, China; 2. Cancer Treatment Center of Traditional Chinese Medicine, Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing 400030, China; 3. Cancer Center of Gynecological, Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing 400030, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the clinical efficacy of self-made traditional Chinese medicine decoction in the treatment of radiation proctitis induced by radiotherapy of cervical cancer. **METHODS:** A total of 120 patients admitted to Chongqing University Cancer Hospital from Sept. 2017 to Mar. 2020 were randomly divided into the traditional Chinese medicine treatment group and the control group, with 60 cases in each group. The traditional Chinese medicine treatment group was given self-made traditional Chinese medicine decoction (pueraria lobata 30 g, scutellaria baicalensis 30 g, coptis chinensis 30 g, pulsatillae radix 30 g, sanguisorbae radix 15 g, flos sophorae 15 g, calculus bovis sativus 300 mg, herba violae 15 g), while the control group received western medicine (160 000 U of gentamicin, 5 mg of dexamethasone, 4 ml of 2% lidocaine, 100 ml of 0.9% sodium chloride injection). Patients in both groups took 10 d as a course of treatment, with a total of 2 courses of treatment. Symptom score, rectal radiation injury grade, Karnofsky score and the incidence of adverse reactions before and after treatment were observed in two groups. **RESULTS:** The symptom scores of the traditional Chinese medicine treatment group [abdominal pain/discomfort: (0.39±0.19) scores; diarrhea: (0.57±0.13) scores; stool characteristics: (0.47±0.26) scores; mucinous bloody stools: (0.89±0.14) scores] were significantly lower than those of the control group [abdominal pain/discomfort: (1.23±0.22) scores; diarrhea: (1.03±0.41) scores; stool characteristics: (1.33±0.18) scores; mucinous bloody stools: (2.01±0.31) scores], the differences were statistically significant ($P<0.05$). Compared with the control group (12 cases of grade 0, 22 cases of grade I, 20 cases of grade II and 6 cases of grade III), rectal radiation injury classification of patients in the traditional Chinese medicine treatment group after treatment (24 cases of

Δ 基金项目:重庆市卫计委中医药科技项目(No. ZY201702039)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail:510327039@qq.com

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:肿瘤临床药学。E-mail:564765940@qq.com

grade 0, 26 cases of grade I, 10 cases of grade II, 0 cases of grade III) was significantly improved, and the differences were statistically significant($P<0.05$). Karnofsky score after treatment in the traditional Chinese medicine treatment group was (85.98 ± 7.02) scores, significantly better than (65.01 ± 3.22) scores after treatment in the control group, and the differences were statistically significant($P<0.05$). There were no adverse drug reactions during the treatment in the traditional Chinese medicine treatment group and the control group. CONCLUSIONS: The efficacy of self-made traditional Chinese medicine decoction in the treatment of radiation proctitis induced by radiotherapy of cervical cancer is significant.

KEYWORDS Cervical cancer; Radiation proctitis; Traditional Chinese medicine enema; Clinical research

宫颈癌是妇科较为高发的恶性肿瘤,目前其在全球的发病率和死亡率一直稳居女性恶性肿瘤的第4位^[1]。根据近期中国恶性肿瘤统计报道,我国宫颈癌的年发病例数为9.89万,年死亡例数为3.05万^[2]。宫颈癌严重威胁着妇女的健康和生命安全。根据美国国立综合癌症网络指南,对于肿瘤直径 >4 cm,国际妇产科协会(international federation of gynecology and obstetrics, FIGO)分期I B2、II A2期患者和出现宫旁受累的II B期及以上患者,同步放化疗是首选治疗方法^[3]。由于肠道尤其是直肠毗邻子宫颈、子宫体及阴道,在进行宫颈癌放疗时容易出现放射性直肠炎的并发症,其发生率为6.4%~21.6%。患者常出现腹痛、腹泻等腹部不适,大便黏液状改变,肛门坠胀疼痛,严重者甚至出现肠痿,对患者的抗肿瘤治疗效果及生活质量产生极大的影响。目前,对于宫颈癌放疗所致放射性直肠炎的治疗手段较少,其内科治疗方式以对症治疗为主,如抗炎、止泻、补液以及激素或5-氨基水杨酸类灌肠液灌肠^[4],但疗效一般,且复发率较高。近年来,中药灌肠用于放射性直肠炎的治疗,疗效显著且复发率低,体现出了中医的独特优势。中药方剂灌肠后在直肠处透过肠黏膜直接吸收入血,避免了肝肠循环对药物的消除作用,一方面可快速吸收后起效,另一方面直接作用于病灶,减少了不良反应^[5]。本研究采用自拟中药煎剂灌肠治疗宫颈癌放疗致放射性直肠炎,疗效显著,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2017年9月至2020年3月重庆大学附属肿瘤医院(以下简称“我院”)妇科肿瘤中心收治的宫颈癌放疗致放射性直肠炎患者165例。诊断标准:采用文献研究结果及行业标准对急性放射性直肠炎进行诊断^[6-7], (1)临床症状,包括腹痛不适,大便呈黏液血便、伴有肛门坠痛等。(2)放射性直肠炎病变程度,采用欧洲癌症研究与治疗组织/放射治疗肿瘤组(European organisation for research and treatment of cancer/radiation therapy oncology group, EORTC/RTOG)评分标准^[8]对直肠急慢性放射反应严重程度进行分级评价。①急性放射性直肠炎,0级为无变化;I级,大便习惯改变或次数增多,此情况大多数无须用药,直肠不适且无进行性加重,无需止痛治疗;II级,腹泻,大便伴轻度黏液分泌增多,需用抗副交感神经药处理,直肠或腹部疼痛,需用镇痛药;III级,腹泻,大便伴重度黏液或血性分泌物增多,需肠外营养支持治疗,腹部膨胀(X线检查结果显示肠管扩张);IV级,腹痛,胃肠道出血,急性或亚急性肠梗阻,严重者出现痿或穿孔,需对症处理和外科干预。②慢性放射性直肠炎,0级为无;I级,轻度腹泻或腹痛,

伴少量直肠黏液或血性分泌物;II级,中重度腹泻和肠绞痛,大便次数 >5 次/d,伴较多量直肠分泌物或间断出血;III级,肠梗阻或肠出血,需手术处理;IV级,肠坏死或肠穿孔。纳入标准:(1)符合急性或慢性放射性直肠炎西医诊断标准;(2)年龄18~80岁,预计生存期 >3 个月,卡氏评分(karnofsky performance status, KPS) >60 分;(3)所有纳入患者均为经规范化放射性治疗的宫颈癌患者;(4)自愿参加本研究,依从性好,并签署知情同意书。排除标准:(1)各种因素包括感染性或原发肿瘤复发未控等引起的直肠炎者;(2)合并溃疡性结肠炎、肠出血、肠结核或完全性肠梗阻者;(3)合并多脏器(如心血管、肝、肾、造血及内分泌系统等)的严重疾病及精神疾病患者;(4)不能按规定服用药物、疗效无法判定或资料不全影响药物作用评价者。

根据纳入、排除标准,共纳入符合本研究的患者120例。采用随机数字表中产生的随机序列,将患者分为中药治疗组和对照组,每组60例。中药治疗组患者年龄33~64岁,平均(48.6 ± 7.3)岁;病理学分型:腺癌8例,鳞癌52例;FIGO分期:I B2期6例,II A期8例,II B期20例,III A期12例,III B期14例。对照组患者年龄31~65岁,平均(50.3 ± 8.6)岁;病理学分型:腺癌12例,鳞癌48例;FIGO分期:I B2期8例,II A期6例,II B期16例,III A期16例,III B期14例。中药治疗组和对照组患者年龄、病理分型和宫颈癌分期等一般资料相似,具有可比性。

1.2 方法

(1)基础治疗方法:两组患者均给予对症支持等常规治疗。(2)中药治疗组:采用自拟中药煎剂,方药组成为葛根30 g,黄芩30 g,黄连30 g,白头翁30 g,地榆15 g,槐花15 g,体外牛黄300 mg,紫花地丁15 g。1日1剂,由我院中药房代煎2次,过滤后加热浓缩制成约100 ml的水煎剂2袋,每日早晚加热至36~40℃,取左侧卧位,臀部抬高约10 cm,用液状石蜡油润滑灌肠管前端,排空大小便后由16号导尿管插入肛门约15~20 cm,用50 ml注射器将灌肠液缓慢注入,以患者下腹温暖、舒适、无便意为宜。嘱患者卧床休息,嘱适当变换体位,增加药液与肠黏膜接触面积,并尽量保留1 h以上。1日灌肠2次,10 d为1个疗程,2个疗程后评价药物疗效。(3)对照组:将庆大霉素注射液16万U、地塞米松注射液5 mg、2%利多卡因注射液4 ml及0.9%氯化钠注射液100 ml混合,每日早晚2次加热至36~40℃灌肠治疗,具体操作步骤与中药治疗组相同,10 d为1个疗程,用药2个疗程后评价疗效。

1.3 观察指标

(1)症状评分:观察两组患者治疗前、治疗2个疗程后的

腹痛不适程度、腹泻次数、黏液血便以及大便性状等 4 种临床症状^[9,10],按照无、轻、中及重程度分别记为 0、1、2 及 3 分。(2)放射性肠炎分级:根据 RTOG 对慢性放射性肠炎的分级标准^[8],观察并记录两组患者治疗前及治疗 2 个疗程后的放射性肠炎损伤变化情况。(3)体力状况评分:采用 KPS 评分,评价两组患者治疗前及治疗 2 个疗程后的体力状况,分值 1~100 分,分数越高表示体力状况越佳^[11]。(4)不良反应:观察并记录两组患者治疗前及治疗 2 个疗程后的各项实验室检查指标(包括血常规、肝功能、肾功能及凝血功能)的变化情况,以评价治疗方案的不良反应^[10]。

表 1 两组患者治疗前后症状评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	腹痛/不适评分		腹泻评分		大便性状评分		黏液血便评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
中药治疗组($n=60$)	2.89±0.21	0.39±0.19 [#]	3.45±0.27	0.57±0.13 [#]	1.89±0.24	0.47±0.26 [#]	3.45±0.33	0.89±0.14 [#]
对照组($n=60$)	2.36±0.32	1.23±0.22 [*]	3.14±0.32	1.03±0.41 [*]	2.78±0.45	1.33±0.18 [*]	3.01±0.16	2.01±0.31 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$
Note: vs. the same group before treatment, ^{*} $P<0.05$;vs. the control group after treatment, [#] $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后直肠放射损伤分级比较

中药治疗组和对照组患者治疗后的直肠放射损伤分级均

1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件包分别对计量资料和计数资料进行统计分析;其中,计量资料的表示方法为均数±标准差($\bar{x}\pm s$),并采用配对 t 检验或秩和检验;而计数资料采用 χ^2 检验;检验水准均为 0.05,当 $P<0.05$ 时,认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后症状评分比较

中药治疗组和对照组患者治疗后的症状评分均较治疗前明显降低,且中药治疗组患者治疗后症状评分明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

较治疗前明显改善,且中药治疗组患者的改善情况明显优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后直肠放射损伤分级比较(例)

组别	治疗前				治疗后			
	0 级	I 级	II 级	III 级	0 级	I 级	II 级	III 级
中药治疗组($n=60$)	0	16	30	14	24 [#]	26	10 [#]	0 [#]
对照组($n=60$)	0	14	34	12	12 [*]	22	20 [*]	6 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$
Note: vs. the same group before treatment, ^{*} $P<0.05$;vs. the control group after treatment, [#] $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后 KPS 评分比较

治疗前,中药治疗组、对照组患者的 KPS 评分分别为(41.33±2.66)、(45.22±6.32)分;治疗后,中药治疗组和对照组患者的 KPS 评分分别为(85.98±7.02)、(65.01±3.22)分,与治疗前比较均明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);且中药治疗组患者治疗后的 KPS 评分明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 两组患者不良反应发生情况比较

在医护人员的密切观察下,中药治疗组和对照组患者治疗过程中均未出现不良反应。

3 讨论

宫颈癌患者放疗后常见并发症之一是放射性直肠炎。该病主要的发病机制为射线引起肠道的屏障功能受损,包括肠道内的机械屏障、化学屏障、生物屏障及免疫屏障损伤,其损伤的严重程度与放射剂量、范围及持续时间均有关^[12]。放射性直肠炎的病变按照射线引起直肠损伤的时间长短分为急性期和慢性期,从放疗开始到结束后 3 个月以内出现的直肠损伤为急性放射性直肠炎,病理表现为肠道广泛的黏膜炎症病变,黏膜下可见嗜酸性粒细胞浸润以及隐窝脓肿和萎缩^[13];在放疗结束 3 个月以后出现的直肠损伤为慢性放射性直肠炎,病理表现为肠黏膜慢性缺血和黏膜下层纤维化,溃疡形成所致的血管闭塞性肠炎,内镜下可见明显的红斑形成,毛细血管增生且质脆,触之易出血^[14]。由于放疗所致放射性直肠炎已严重影响到宫颈癌患者的治疗依从性,因此,如何预防和治疗放射性直肠炎

非常迫切。西医对慢性放射性直肠炎的对症处理方式虽然在短期能控制部分症状,但控制率较低,长期极易复发,难以满足临床治疗的需求。

放射性直肠炎属于中医学“肠癖”“泄泻”“脏毒”和“湿热痢”等范畴。现代多数中医学者认为放射性直肠炎是“火热毒邪”侵犯肠道,气机不畅,不通则痛,邪气困于脾土,脾胃运化失常,故腹痛泄泻;湿毒灼伤脉络,肠道气机逆乱,升降失常,故里急后重伴脓血便^[15]。因此,该病的治疗原则当以清热解毒除湿为主,以凉血止血止痢为辅。攻癌肠清方系我院在葛根芩连汤、白头翁汤等古方的基础上研制而成的治疗放射性直肠炎卓有成效的经验方,主要由葛根、黄芩、黄连、白头翁、地榆、槐花、体外牛黄及紫花地丁组成。药方中,葛根解表退热、升阳止泻;黄芩、黄连清热燥湿、泻火解毒;白头翁清热解毒、凉血止痢;地榆、槐花凉血止血、解毒敛疮,清肝泻火;体外牛黄味苦、性凉,有清热解毒的功效;紫花地丁清热解毒、凉血消肿、清热利湿。诸药配伍,相辅相成,相得益彰,共奏清热解毒、化湿升清、凉血止血之功效。研究表明,上述清热解毒燥湿药(葛根、黄芩、黄连及白头翁)具有广谱抗菌、抑制炎症反应及镇痛解痉等作用^[16];地榆能缩短出血时间,有收敛止泻、镇吐作用;槐花能缩短出血时间,可降低毛细血管壁通透性,炒炭后作用更显著;体外牛黄具有解热镇痛、抗炎、解痉、增强免疫系统功能及抗肿瘤的药理作用^[17]。

中药保留灌肠,一方面,药物直接作用于肠道炎症部位黏