

参脉注射液在食管癌放疗增敏中的作用

李东辉, 宁亚莉, 王海鹏, 余敏, 李晶, 姚淑莲

Effects of Shenmai Injection Combined with Radiation on Esophageal Cancer

LI Donghui, NING Yali, WANG Haipeng, YU Min, LI Jing, YAO Shulian

Department of Geriatric Oncology, The People's Hospital of Shanxi Province, Xi'an 710068, China



Abstract: Objective To investigate the effect of Shenmai injection on radiosensitivity in esophageal cancer patients. **Methods** Sixty patients diagnosed as esophageal cancer were randomized into two groups, treatment group with radiotherapy plus Shenmai injection, and control group with radiotherapy only. Two groups were given the same radioactive dosages. Treatment group was treated with radiotherapy and Shenmai injection 60 ml + 5% glucose injection 250 ml, intravenously(iv), quaque die(qd), for 4 weeks. **Results** The effective rate in treatment group was significantly higher than that in control group (96% vs. 73.3%) (60 Gy, $P < 0.05$). The reliability safety, quality of life and tumor inhibitory rates in treatment group were higher than those in control group, without significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** Radiotherapy combined with Shenmai injection for esophageal cancer could improve quality of life, increase radiosensitivity and curative effects.

Key words: Shenmai injection; Esophageal cancer; Radiosensitivity

摘要: 目的 观察参脉注射液在食管癌放疗过程中的增敏作用。**方法** 60例食管癌患者随机分两组单纯放疗组(对照组)、放疗+参脉组(治疗组), 治疗组放疗同时应用参脉注射液60 ml+5%葡萄糖注射液250 ml, 静滴, 每日一次, 连续使用4周。**结果** 在放疗剂量达60 Gy时, 治疗组有效率为96%, 单纯放疗组为73.3%, 两者比较, 差异有统计学意义($P=0.026$); 两组的安全性、肿瘤抑制率及生活质量比较差异均无统计学意义。**结论** 在食管癌放射治疗过程中应用参脉注射液, 可以起到放疗增敏, 提高疗效的作用。

关键词: 参脉注射液; 食管癌; 放疗增敏

中图分类号: R735.1 **文献标识码:** A

0 引言

食管癌是我国常见的恶性肿瘤, 根据世界卫生组织的报告, 全世界约50%的食管癌发生在中国^[1]。目前主要的治疗手段仍是手术、放射治疗和化疗。遗憾的是食管癌在早期常无明显症状, 明确诊断时仅1/4的患者能采取手术治疗, 而多数患者仅能接受放射治疗。几十年的放射治疗历史告诉我们很多因素影响放疗效果, 包括肿瘤低氧状态、肿瘤谷胱甘肽的含量、肿瘤本身的放射敏感度及放射抗拒等, 其中放射抗拒被认为是肿瘤局部复发或放疗失败的重要原因^[2]。因此寻找药物来增加肿瘤的放射敏感度, 逆转放射抗拒, 提高放疗疗效一直是肿瘤放疗研究的热点问题。

参脉注射液源于古方“生脉散”^[3], 由红参、麦冬组成, 该药具有益气固脱、滋阴生津、养心、复脉的功能。现代医学认为该药具有强心升压、扩张冠脉、增加心肌供血、抗心肌缺血、减少心肌耗氧量、去除氧自由基的作用, 近年研究发现其对肿瘤放化疗亦有明显的增效减毒作用^[4]。

本实验应用参脉注射液来研究其对食管癌放疗患者是否具有放疗增敏作用。收集2008年12月—2010年12月在我院治疗的60例食管癌患者采用随机、平行、对照的方法进行放射增敏的临床研究, 现报告如下:

1 资料与方法

1.1 病例资料

入组标准: 本组60例食管癌患者, 男性42例, 女性18例, 年龄54~76岁, 平均65.3岁。均经病理学和(或)组织学检查确诊不能或不适于手术的食管癌患者, KPS评分均为60分以上。既往未

收稿日期: 2013-05-13; 修回日期: 2013-10-16

作者单位: 710068 西安, 陕西省人民医院老年肿瘤科

作者简介: 李东辉(1969-), 女, 硕士, 副主任医师, 主要从事老年肿瘤内科治疗

行其他治疗, 估计生存期 > 6月。

排除标准: 合并严重的心肺疾病、食道出血、感染、穿孔及完全梗阻、孕妇、发热、血细胞值未达放疗标准, 同时应用其他局部治疗及免疫治疗。

分组方法: 随机分组为单纯放疗组(对照组)、放疗+参脉治疗组。两组病例数各30例, 同时, 两组资料在年龄、性别、肿瘤分期、体表面积、病变部位及长度等方面具有可比性。

1.2 治疗方法

两组患者放疗均采用6 MV X线常规3野或4野照射, 射野长度为病灶上下端各延长3~4 cm, 宽一般为6 cm。照射量40 Gy时摄片和校正射野位置, 两组患者照射量均为50~70 Gy, 照射5~7周, 常规分割, 单次量为1.8~2.0 Gy。伴有锁骨上淋巴结转移患者患侧照射60~70 Gy, 照射6~7周。

治疗组同时给予参脉注射液60 ml+5%葡萄糖注射液250 ml, 静滴, 每日一次, 连续使用4周。

两组患者在放疗期间的对症处理方法相同。

1.3 评价指标

疗效评价指标, 按照RECIST标准观察评价, 分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和疾病进展(PD), 以CR+PR率为客观有效率(RR)。

肿瘤抑制率(%)=(治疗前肿瘤面积-治疗后肿瘤面积)/治疗前肿瘤面积×100%

生活质量(QOL)评价指标, 参考KPS体力状况评分变化, 以KPS增加≥10分为QOL改善, < 10分为QOL稳定, KPS减少≥10分为QOL降低。

药物毒性评价, 按照国际通用的NCI (CTC的3.0版)的分级标准评价, 分为0~IV度。

1.4 统计学方法

应用SPSS10.0统计软件, 采用 χ^2 检验及Wilcoxon秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 安全性分析

不论从血细胞、肝肾功等客观检查指标、还是症状改善等主观指标, 联合治疗组均优于单纯放疗组。其中, 单纯放疗组中白细胞0~I度不良反应病例占30%, 而联合治疗组占66.7%, II~IV度不良反应分别为70%和33.3%, 经 χ^2 检验, $P=0.004$, 在血红蛋白及血小板组中, 虽然治疗组有改善趋势, 但差异无统计学意义。同样, 在其他各观察指标上, 也有类似的现象, 见表1。

2.2 有效性分析

2.2.1 两组疗效比较

在放疗剂量达40 Gy时, 联合治疗组(CR+PR为46.7%)的疗效较单纯放疗组(CR+PR为36.7%)有一定程度的增加, 但经 χ^2 检验, $P=0.5$ 。在放疗剂量达60 Gy时, 联合治疗组(CR+PR为96%)的疗效较单纯放疗组(CR+PR为73.3%)明显提高, 经 χ^2 检验, $P=0.026$, 差异有统计学意义, 见表2。

2.2.2 两组肿瘤抑制率变化

进一步分析可以得出, 单纯放疗组的肿瘤抑制率为90.5%, 联合治疗的肿瘤抑制率为96.2%, 经Wilcoxon秩和检验, $P=0.863$ 。虽然统计学分析

表1 联合治疗组和单纯放疗组患者不良反应结果

Table1 Adverse reactions of combined treatment group and radiotherapy group

Adverse reactions	Radiotherapy					Radiotherapy+Shenmai				
	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV
Blood routine examination										
Leucocyte	2	7	15	5	1	4	16	9	1	0
Platelet	5	18	5	2	0	8	19	2	1	0
Hemoglobin	4	10	13	3	0	6	13	10	1	0
Albuminuria	27	3	0	0	0	29	1	0	0	0
Hematuria	28	2	0	0	0	29	1	0	0	0
Liver function	30	0	0	0	0	30	0	0	0	0
Renal function	30	0	0	0	0	30	0	0	0	0
Electrocardiogram	26	4	0	0	0	28	2	0	0	0
Temperature	30	0	0	0	0	30	0	0	0	0
Cutaneous reaction	3	25	2	0	0	6	24	0	0	0
Diarrhoea	24	6	0	0	0	26	4	0	0	0
Astriaction	28	2	0	0	0	27	3	0	0	0
Symptom improved										
Dysphagia			Average	15 d				Average	13 d	
Chest pain and backache			Average	9 d				Average	8 d	
Vomiting mucus			Average	5 d				Average	3 d	

表2 联合治疗组和单纯放疗组患者疗效比较

Table 2 Curative effects of combined treatment group and radiotherapy group

Groups	40 Gy			60 Gy		
	CR	PR	NC	CR	PR	NC
Radiotherapy	0	11	19	15	7	8
Radiotherapy + Shenmai	1	13	16	18	11	1

差异无统计学意义，但是联合治疗组的肿瘤抑制率有增加的趋势。

2.3 生活质量评价

在生活质量改善方面，我们用KPS评分进行评估，分为三组：KPS评分增加 ≥ 10 分、增加 < 10 分、减少 ≥ 10 分，单纯放疗组分别为11例、16例、3例，联合治疗组分别为17例、12例、1例，可以看到联合治疗组KPS评分较单纯放疗组的有明显增加趋势，但是，在进一步的统计学分析中，两组之间比较，差异无统计学意义。

3 讨论

众所周知，肿瘤放射治疗是利用放射线如放射性同位素产生的 α 、 β 、 γ 射线和各类X线治疗机或加速器产生的X线、电子线、中子束、质子束及其他粒子束等治疗恶性肿瘤的一种方法。在这几十年的放射治疗的研究历史中，我们发现影响放疗效果的因素很多，包括肿瘤低氧状态、肿瘤谷胱甘肽的含量、肿瘤本身的放射敏感度及放射抗拒等，其中放射抗拒被认为是肿瘤局部复发或放疗失败的重要原因^[2]。因此寻找药物来增加肿瘤的放射敏感度、逆转放射抗拒、提高放疗疗效一直是肿瘤放疗研究的热点问题。

放射增敏是指利用物理手段或化学物质使肿瘤细胞的放射敏感度增加，易被射线杀死却不使正常组织产生增敏以增大治疗比^[5]。放射增敏的措施有^[5]：(1)物理性增敏，如热疗。(2)光动力学疗法，在放疗后24小时给予，协同作用最强。(3)放射增敏剂，可分为6大类^[6]：DNA前体类似物、DNA修复抑制剂、含碘化合物、巯基结合剂、DNA结合剂、乏氧细胞增敏剂。我国医药研究人员从中草药马蔺子中提取的一种含醌类化合物马蔺子甲素(Iq-7611)，实验证明有放射增敏作用及增强免疫功能和保护造血作用，对乏氧细胞有明显的放射增敏作用^[7]，其他的如毛冬青、鸦胆子乳剂、921(蚯蚓提取物)、榄香烯、放疗增敏散、中药增敏散、中药散结方也有不同程度的放射增敏作用，大部分已应用于临床，取得了比单

独放疗好的效果。中药类增敏剂最大的优点就是不良反应小。(4)其他，氧疗及化疗药物的应用对肿瘤放疗也起一定的增敏作用。

食管癌系恶性肿瘤且在我国为高发瘤种之一，其死亡率占我国恶性肿瘤的第四位。传统观点认为手术治疗是食管癌的标准治疗手段，但是，放射治疗损伤小，受食道周围器官和组织的限制比手术少，适应范围比手术广，80%左右的食管癌主要依靠放疗和放疗与其他学科的综合治疗^[8]。因此，提高放疗的疗效对治疗食管癌显得尤为重要。

参麦注射液方中以红参为主大补元气，以收敛欲耗之气；麦门冬为辅清热养阴生津；两药合用具有益气敛汗，养阴生津之功。有研究认为，与放疗同时应用，不仅纠正了气阴两虚的症状，保护了骨髓的造血功能，减少了血白细胞下降，同时增加了放疗的疗效，保证了放疗计划的按时完成，可以认为参麦注射液是肿瘤综合治疗的良好辅助制剂。经实验研究结果显示，参麦总皂甙是参麦抗肿瘤作用的主要有效部位。进一步研究显示人参皂甙-Rg3和-Rh2可能是白参蒸制成红参的过程中生成的次生皂甙。实验发现单纯照射后及照射中给予不同浓度的Rg3(2.5~10.0 g/ml)均可导致小鼠B16细胞凋亡的数目增加，细胞周期中G₂/M期的细胞数在给药及照射后也明显增多，与对照组比较差异有统计学意义^[9]。这可能是由于照射引起细胞发生G₂/M期阻滞，从而促进细胞凋亡，而Rg3的加入使得这种效应更加显著。由此，可以推断Rg3在其中起到了辐射增敏的作用。而人参皂苷-Rh2具有调节肿瘤细胞蛋白激酶C(PKC)和胰岛素样生长因子(IGF-s)、胰岛素样生长因子I受体(IGF-IR)信号通路系统以及Caspase和Bcl-2的信号通路，抑制肿瘤细胞增殖及分化，促进肿瘤细胞的凋亡；G-Rh2抑制端粒酶活性，使肿瘤细胞的端粒长度不能维持而进入衰老并最终死亡；阻断肿瘤细胞重要成分的合成与代谢；逆转肿瘤细胞的异常分化及耐药性^[10]。

本研究是在食管癌患者放疗期间，应用参脉注射液静脉点滴，来观察参麦注射液是否具有放疗增敏作用。从安全性方面各项指标可以看到，不论从血细胞、肝肾功等客观检查指标、还是症状改善等主观指标，放疗联合参脉注射液的治疗组均优于单纯放疗组。其中，单纯放疗组中白细胞0~I度不良反应病例占30%，而联合治疗组占66.7%，II~IV度不良反应分别为70%和33.3%，经统计学分析，两组间差异显著，说明参麦注射液

在血细胞的保护方面有优势,这一结果与张松等^[11]的研究结果一致。而血红蛋白及血小板等观察指标,治疗组较对照组有改善趋势,未看到统计学差异。同样,在其他各观察指标上,也有类似的现象。

在生活质量改善方面,治疗组较单纯放疗组的KPS评分有明显增加趋势,尽管两组之间比较,差异无统计学意义。而在治疗效果上,无论在放疗剂量达40 Gy还是60 Gy时,治疗组的疗效均较单纯放疗组明显为优,经统计学分析也是有显著性差异。回顾文献资料,在文彩虹等^[12]应用同步放化疗治疗中晚期宫颈癌的研究中,治疗组加用参麦注射液后,患者的机体免疫力提高、生存质量改善、骨髓功能有了一定的保护,在近期疗效观察中,治疗组的1年生存率为66.7%,明显高于对照组的37.5% ($P < 0.05$)。结合本研究结果,可以思考这样的问题,是否参麦注射液在宫颈癌放疗过程中,也起到了一定的增敏作用,值得进一步研究。

毫无疑问,在恶性肿瘤的放射治疗过程中,提高放射技术是其根本因素,但是近年来研究的放射增敏剂对提高放疗的疗效也起到了积极的作用,而且在放射治疗过程中处于不容忽视的地位。从本研究可以得出,在食管癌放射治疗过程中应用参麦注射液,可以对患者的骨髓起到保护作用,改善生活质量,减轻放疗不良反应,同时还可以起到放疗增敏,提高疗效的作用。在将来的临床工作中,可以继续增大样本量,同时可以进行一些细胞凋亡指标及增敏指标的检测,为我们的研究结果提供充足的理论依据及临床证据。

参考文献:

- [1] Wang LH. Radiotherapy of esophageal carcinoma[C]//The whole nation proseminar of esophageal carcinoma complex treatment in 2009. Tianjin:Chinese Anti-cancer Association,2009.[王绿化.食管癌的放射治疗[C]//2009年全国食道癌综合治疗研讨会论文集.天津:中国抗癌协会,2009.]
- [2] Sun GG, Hu WN, Wang YD, *et al.* Relationship between characteristics of MnSOD expression and radiosensitivity in esophageal cancer cells[J]. Ai Bian·Ji Bian·Tu Bian,2012,24(2):100-7.[孙国贵,胡万宁,王雅棣,等. MnSOD表达特性与食管癌细胞放射敏感性的关系[J]. 癌变·畸变·突变,2012,24(2):100-7.]
- [3] Chen YF. Clinical observation of 60 cases of Shenmai injection in treatment of acute congestive left heart failure[J]. Zhongguo Shi

- Yong Yi Yao,2013,8(3):182.[陈元粉.参麦注射液治疗急性充血性左心衰竭60例疗效观察[J].中国实用医药,2013,8(3):182.]
- [4] Wang X, Wang YY, Yang GQ, *et al.* General situation of domestic researches of Chinese herbal medicine for tumor radiotherapy and chemotherapy sensitization[J]. Shi Yong Yi Yao Za Zhi,2012,29(3):269-71.[王鑫,王园园,杨桂青,等.肿瘤放疗与化疗增敏中草药的国内研究概况[J].实用医药杂志,2012,29(3):269-71.]
- [5] Zhu HB, Cheng SL. A clinical observation of Shenmai injection combined with EP regimen on advanced limited stage small cell lung cancer[J]. Lin Chuang Fei Ke Za Zhi,2012,17(12):2255-6,2274.[朱洪斌,程赛利.参麦注射液联合EP方案治疗局限期小细胞肺癌的疗效观察[J].临床肺科杂志,2012,17(12):2255-6,2274.]
- [6] Yu JM, Xing LG. New development of radiation oncology[J]. Guo Wai Yi Xue Zhong Liu Xue Fen Ce,2002,29(5):326-30.[于金明,邢力刚.放射肿瘤学研究新进展[J].国外医学肿瘤学分册,2002,29(5):326-30.]
- [7] Lu HP, Nong YG. Clinical research progress in antitumor radiosensitizer[J]. Zhongguo Yao Ye,2012,21(3):87-8.[陆海鹏,农英高.抗肿瘤放射增敏剂的临床研究进展[J].中国药业,2012,21(3):87-8.]
- [8] Huang SW, Huang GY, Deng GQ. Effect of the three dimensional conformal radiation therapy concurrently with chemotherapy for moderate or advanced esophageal carcinoma[J]. Guangxi Yi Xue,2011,33(2):197-9.[黄升武,黄广优,邓柑雀.三维适形放疗同步化疗治疗中晚期食管癌的疗效观察[J].广西医学,2011,33(2):197-9.]
- [9] Zhu G, Li Z. Effects of ginsenosides on murine tumors local irradiated by single high dose of high energy electrons[J]. Zhong Yi Lin Chuang Yan Jiu,2012,4(15):1-3.[朱桂,李忠.人参皂甙对高能电子线单次大剂量局部照射荷瘤小鼠的影响[J].中医临床研究,2012,4(15):1-3.]
- [10] Cheng RB, Ge YQ, Huang Z, *et al.* Progress in the study of ginsenoside Rh2 on tumor metastasis[J]. Zhongnan Yao Xue,2013,11(3):211-3.[程汝滨,葛宇清,黄真,等.人参皂甙-Rh2抗肿瘤转移的功能研究进展[J].中南药学,2013,11(3):211-3.]
- [11] Zhang S, Bai H, Hou JY, *et al.* Clinical observation of Shenmai injection combined with radiotherapy for pancreatic cancer[J]. Zhongguo Min Zu Min Jian Yi Yao, 2010,19(8):136.[张松,白桦,侯继尧,等.参麦注射液联合放疗治疗胰腺癌临床观察[J].中国民族民间医药,2010,19(8):136.]
- [12] Wen CH, Feng XQ, Luo RC, *et al.* Clinical observation of Shenmai injection combined with TP regimen concurrent radiotherapy in the treatment of moderate and advanced cervical cancer[J]. Zhongguo Yao Fang,2012,23(8):702-4.[文彩虹,冯晓庆,罗荣城,等.参麦注射液联合TP方案同步放疗治疗中晚期宫颈癌的临床观察[J].中国药房,2012,23(8):702-4.]

[编辑:刘红武;校对:尤婷婷]