

· 临床研究 ·

复方清舒油膏防治食管癌患者急性放射性皮肤损伤的疗效观察

吴 华¹, 于大海², 李文婷¹, 鹿 红², 吴勉华^{1*}

¹南京中医药大学针灸推拿学院营养教研室, 江苏 南京 210023; ²南京中医药大学附属医院放疗科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的: 观察并客观评价复方清舒油膏防治食管癌患者急性放射性皮肤损伤的临床疗效。方法: 2017年6月—2019年6月收治的食管癌放疗患者按抽签法随机分为研究组和对照组。研究组于放疗开始前在照射部位皮肤上外涂复方清舒油膏, 每日1次, 直至放疗结束后2周; 对照组放射野内皮肤未做特殊处理。结果: 全组有效病例共98例, 其中研究组51例, 对照组47例。照射40 Gy时两组急性放射性皮肤损伤发生率均为100%, 两组均未出现Ⅲ级皮肤损伤; 照射50 Gy后, 对照组Ⅱ级及以上急性放射性皮肤损伤发生率为44.7%, 研究组为29.4%, 差异无统计学意义($P=0.259$); 照射结束时, 重度(Ⅲ级)急性放射性皮肤损伤研究组和对照组发生率分别为2.0%和19.1%($P=0.005$); 颈部有病变的患者, 由于颈部受到高剂量照射, 其Ⅲ级急性放射性皮肤损伤的发生率明显高于胸中、下段者。两组均未出现与复方清舒油膏相关的不良反应。结论: 复方清舒油膏可显著降低放射性皮肤损伤的严重程度, 同时该药具有较好的安全性。

[关键词] 清舒油膏; 放射性皮肤损伤; 食管癌; 放射治疗

[中图分类号] R146

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2022)04-565-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20220417

放射性皮肤损伤(radiation-induced skin injury, RISI)是恶性肿瘤放射治疗常见的治疗并发症之一^[1-2]。Ⅲ级RISI常需要暂停放疗, 并可能导致疗效下降; Ⅳ级RISI最终会形成瘢痕, 引起皮肤挛缩。少数患者溃疡长期不能愈合, 给患者带来很大的痛苦。因此RISI的防治显得十分重要。虽然临床上多采用激素软膏、射线防护剂和/或三乙醇胺等药物进行干预, 但均难以获得预期效果。现阶段除常规健康教育和护理干预外, 尚无其他可有效防治RISI的方法^[3-5]。

中医理论认为RISI的临床表现类似于火热邪毒烧灼皮肤引起红肿或溃烂等症状和体征, 因此治疗上宜采用清热解毒法和活血化瘀法^[6]。复方清舒油膏是南京中医药大学附属医院放疗科临床常用的治疗RISI的药物, 其由金银花、黄芩、生地榆、生地、赤芍组成, 按照1:1:1:1:1比例制成油膏。具有清热活血、凉血疏风之效。前期临床观察发现其对防治RISI有一定疗效, 且无明显不良反应。为进一步客观评估其作用, 并为提高RISI防治水平提供参考依据, 开展了本次Ⅲ期临床研究。

1 对象和方法

1.1 对象

2017年6月—2019年6月南京中医药大学附属医院放疗科门诊和病房收治的食管鳞癌患者, 经临床及影像学检查诊断为局限期食管癌, 适合行根治性同步放化疗, 且自愿参加实验者纳入本研究。其他纳入标准包括: ①一般情况可, 估计中位生存期>12个月; ②非过敏体质; ③可流质饮食; ④无食管穿孔或活动性出血。排除标准: ①有严重的器官功能障碍, 如严重的心衰、肾衰、呼吸衰竭等; ②对中药金银花、黄芩、生地榆、生地、赤芍过敏的患者; ③有精神类疾病或不能配合者; ④曾经接受过放疗者; ⑤哺乳期或妊娠期妇女; ⑥同时参加其他临床实验者。参与临床实验的患者退出或终止实验的标准: ①严重不良反应或其他原因不能放疗者; ②出现过中药引起的严重不良反应者; ③依从性差, 不能遵从医嘱完成实验者。

本研究已通过南京中医药大学附属医院伦理委员会批准(批件号: 2018NL-070-02), 并分别在该院放疗科和中心实验室完成临床病例资料搜集和基础实验研究。

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81774266)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: wmh@njucm.edu.cn

1.2 方法

1.2.1 复方清舒油膏的制作

黄芩、金银花、生地榆、生地、赤芍按1:1:1:1:1重量配比。饮片加水浸泡30 min,加热煎煮2次,第1次加8倍量水,煎煮30 min,滤过,第2次加6倍量水,煎煮20 min,滤过,合并滤液,滤液浓缩至适量(相对密度1.25左右,60℃测)。另取黄凡士林(与浓缩液的质量比为1:1)加热至完全熔化后,适当冷却后至50℃左右,加入上述浓缩液,充分搅拌至冷,分装,即得。

1.2.2 研究分组和治疗方案

用抽签法随机将患者分为研究组和对照组。研究组患者每天使用复方清舒油膏1次。具体方法:用无菌棉签或纱布将油膏均匀涂抹至射野内皮肤上,轻揉使药物完全吸收,勿使药物堆积于皮肤表面,避开放疗前30 min,以免加重皮肤放疗反应。疗程从放疗开始前至放疗结束后2周。对照组照射区皮肤涂抹凡士林以防治皮肤干燥或保持清洁,或不予特殊处理。如果出现Ⅲ度及以上急性RIS1,患者需暂停放疗并给予相应治疗。

放、化疗方案:研究组和对照组食管癌放疗患者均采用直线加速器6-MV X线给予调强放射治疗,每次1.8~2.0 Gy,每天1次,每周5次,总剂量59.4~60.0 Gy/30~33次。并按照美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南同期给予静脉或口服化疗。

1.2.3 主要观察指标

疗效评价:肿瘤放射治疗协作组(Radiation Therapy Oncology Group, RTOG)急性放射损伤分级标准将急性RIS1分为5级:0级-皮肤无变化;Ⅰ级-滤泡样暗红色斑/干性脱皮/出汗减少;Ⅱ级-触痛性或鲜色红斑,片状湿性脱皮/中度水肿;Ⅲ级-皮肤皱折以外部位出现的融合性湿性脱皮,凹陷性水肿;Ⅳ级-溃疡、出血、坏死。根据RTOG标准进行两组患者皮肤损伤的分级并记录出现时间及持续时间。

安全性评估:①注意区别急性RIS1和药物引起的皮肤过敏反应,具体方法:一是根据出现时间,急性RIS1最早发生在放疗2周以后,而药物性皮肤过敏反应发生在药物使用后72 h以内;二是根据皮炎发生部位,RIS1只会出现在照射野以内,而药物性皮肤过敏反应面积较大,出现在整个涂抹区内的皮肤;②放疗期间每周复查血常规、肝肾功能,了解药物有无血液学毒性。

1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件对所有数据进行分析。计量资料均符合正态分布,用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,放疗前后比较采用配对 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

2017年6月—2019年6月,收集符合入组条件、同意参加本次临床研究的食管癌患者100例。用抽签法随机分为两组,51例患者进入研究组并完成治疗;49例患者进入对照组,其中2例患者治疗开始前选择退出,因此对照组有效病例47例。全组中位年龄69.7岁;其中男61例,女37例。两组患者的基本临床特征差异均无统计学意义(表1)。

表1 患者基本资料

临床资料	研究组(n=51)	对照组(n=47)	P值
年龄[n(%)]			0.813
≤70岁	24(47.1)	21(44.7)	
>70岁	27(52.9)	26(55.3)	
性别[n(%)]			0.752
男	32(62.7)	28(59.6)	
女	19(37.3)	19(40.4)	
肿瘤部位[n(%)]			0.830
颈段+胸上段	14(27.5)	12(23.5)	
胸中段	22(43.1)	19(40.4)	
胸下段	15(29.4)	16(34.1)	
化疗方案[n(%)]			0.742
含铂双药联合	32(62.7)	31(66.0)	
单药口服	19(37.3)	16(34.0)	
放射剂量(Gy)	60.1 ± 5.7	59.9 ± 5.6	0.824

2.2 不同照射剂量下RIS1的发生率比较

照射30 Gy时,两组均未出现Ⅱ级急性RIS1。由于只有Ⅱ级及以上急性RIS1患者会出现明显皮肤瘙痒和刺痛。因此本文只报道照射剂量≥40 Gy后的急性放射性皮肤损伤(表2)。

照射40 Gy时两组急性RIS1发生率均为100%。但两组均未出现Ⅲ级皮肤损伤,并且Ⅰ、Ⅱ级皮肤损伤两组间差异无统计学意义($P=0.259$);照射50 Gy后,对照组Ⅱ级及以上急性放射性皮肤损伤发生率为44.7%,研究组为29.4%($P=0.623$)。

照射结束时,轻度(Ⅰ+Ⅱ级)急性RIS1研究组和对照组发生率分别为98.0%和80.9%;重度(Ⅲ级)

表2 照射剂量引起的急性RISI分级 [n(%)]

组别	40 Gy			50 Gy			放疗结束时(60±5.5)Gy			
	I级	II级	III级	I级	II级	III级	I级	II级	III级	IV级
研究组	47(92.2)	4(7.8)	0(0)	36(70.6)	15(29.4)	0(0)	21(41.2)	29(56.9)	1(2.0)	0(0)
对照组	42(89.4)	5(10.6)	0(0)	26(55.3)	19(40.4)	2(4.3)	11(23.4)	27(57.4)	9(19.1)	0(0)
P值	0.259			0.623			0.005			

急性RISI研究组和对照组发生率分别为2.0%和19.1%。重度急性RISI对照组明显高于研究组,两组之间差异有统计学意义($P=0.005$)。

皮肤损伤持续时间:对照组中3例因III级皮肤损伤暂停放疗5~8 d,研究组1例III级损伤发生在放疗结束时,未中断放疗。两组均未出现IV级急性RISI。

2.3 急性RISI发生率的影响因素分析

为了解引起RISI的影响因素,我们观察分析了发生III级RISI患者的详细临床特征。结果发现,多数急性RISI发生于颈胸交界处皮肤。进一步分析可以看出这些患者或是食管病变位于颈段和胸上段,或是颈部有淋巴结转移,因此颈部需要给予根治性高剂量照射。差异分析显示除年龄因素外,颈部剂量接受全量放疗是III级急性RISI的重要影响因素(表3)。

2.4 安全性评价

每周复查血液学相关指标,干预2周后两组放疗后的血液学指标[白细胞计数(WBC)、中性粒细

表3 临床特征与III级急性RISI [n(%)]

临床特征	例数	急性RISI发生率	卡方值	P值
年龄			6.42	0.010
≤70岁	45	4(8.9)		
>70岁	53	6(11.3)		
性别			0.36	0.554
男	60	7(11.7)		
女	38	3(7.9)		
肿瘤部位			36.90	<0.001
颈段+胸上段	26	10(38.5)		
胸中、下段	72	0(0)		
化疗方案			0.25	0.624
含铂双药联合	63	8(12.7)		
单药口服	35	2(5.7)		

胞计数(NEUT)、血小板计数(PLT)]均较放疗前降低($P < 0.05$,表4),但无药物相关的骨髓抑制,干预2周后研究组和对照组的血液学指标差异均无统计学意义($P > 0.05$),均说明复方清舒油膏安全性良好。

表4 两组放疗期间外周血细胞计数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	WBC($\times 10^9$ 个/L)			NEUT($\times 10^9$ 个/L)			PLT($\times 10^9$ 个/L)		
	放疗前	放疗后2周	P值	放疗前	放疗后2周	P值	放疗前	放疗后2周	P值
研究组(n=51)	7.98 ± 0.52	5.54 ± 0.64	0.032	4.45 ± 1.08	3.05 ± 1.02	0.045	256.72 ± 28.75	225.08 ± 45.02	0.031
对照组(n=47)	7.23 ± 0.43	5.53 ± 0.52	0.038	4.68 ± 1.13	3.12 ± 0.95	0.042	254.67 ± 27.12	227.19 ± 42.25	0.030
t值	1.638	0.782		0.786	0.418		0.680	0.603	
P值	0.108	0.545		0.653	0.702		0.572	0.598	

3 讨论

传统中医理论中并无RISI病名,但其临床表现主要为灼热、疼痛和津伤等症状体征,因此可归于外感六淫中的“火热邪毒”,故此可将RISI定义为“烧伤”“疮疡”或“丹”等范畴。恶性肿瘤患者多伴正气不足,接受放疗时对火热邪毒抵抗力较差,导致热毒壅盛并损耗气阴,血热互结,瘀阻经络,引起灼热、疼痛或皮肤红斑等表现。中医治疗RISI以清热解毒药物为主。临床上有外治法和内治法两种,

其中外治法药物作用于肌肤腠理,不仅可直接对局部病灶发挥作用,还可经毛孔吸收并向全身输布,从而获得良好的治疗效果^[7]。在周仲瑛教授“瘀热”理论的指导下,吴勉华教授以清热解暑、活血祛瘀为治则,自拟中药复方清舒油膏治疗急性RISI,在临床上取得一定的疗效。

该方由金银花、黄芩、生地榆、生地黄、赤芍组成,其中金银花甘寒入心、肺经,可清热、解毒、通络^[8],对深部脓肿和一切内外痈疮的治疗效果显著。有研究运用金银花配紫草制成复方紫草油,治

疗³²P胶体注射海绵状血管瘤后RISI,有显著疗效^[9]。黄芩同样具有清热解毒、凉血止血的功效^[10]。现代药理学研究表明,黄芩中提取的甙类有效成分黄芩甙能够抗氧化、清除自由基,从而起到预防放射损伤的作用^[11]。也有研究进一步发现黄芩甙及其铜、锌配合物对超氧自由基的清除呈量效关系^[12]。冯惠霞等^[13]发现黄芩提取物黄芩酚性甙类可有效防治⁶⁰Co治疗的急性RISI。地榆性微寒,有清热解毒、凉血止血、解毒止痛的功效,是烧伤外敷治疗常用的单方药物^[14]。地榆主要活性成份鞣酸是一种多元酚类化合物,有明显的抗渗出、收敛、抑菌作用,可促进创口的微血管收缩,收敛创面^[15]。生地黄性味甘、寒,入心、肝、肾经,具有清热生津,滋阴养血之功^[16]。生地中的糖类、苷类、多种氨基酸,具有抗辐射作用^[17]。赤芍味苦、微寒,归肝经,功效清热凉血,散瘀止痛^[18]。复方清舒油膏方中金银花清热解毒、抗炎,黄芩清热燥湿、凉血解毒,二者共为君药;生地榆凉血止血,清热解毒,消肿敛疮,助金银花、黄芩清热凉血之效,为臣;生地黄清热凉血、养阴生津,防金银花、黄芩苦寒伤阴,为佐;赤芍清热凉血、活血散瘀,为使。诸药合用,清热解毒,凉血活血,并行不悖,配伍合理。

本研究以食管癌放疗患者为观察对象,通过临床研究对复方清舒油膏防治急性RISI的功效进行临证校验。虽然研究组和对照组患者在放射治疗过程中都不可避免地出现了急性RISI,但结果显示复方清舒油膏可显著降低急性放射性皮肤损伤的分级,减少Ⅲ级急性RISI的发生率,对急性RISI具有一定防治作用。

综上所述,复方清舒油膏可以缓解放射导致的皮肤损伤,且安全性良好。但是本研究仍存在一定的局限,其一是采用涂抹方式给药,费时且不方便,特别是发生Ⅲ级皮肤损伤时,涂抹可能会加重损伤,下一步将剂型改进为喷剂,不仅使用便捷,且药物分布更均匀;此外,本研究样本量较小,计划在改良剂型后继续开展多中心、大样本的随机对照研究,以期为复方清舒油膏的临床应用和推广进一步提供循证医学证据。

[参考文献]

[1] SINGH M, ALAVI A, WONG R, et al. Radiodermatitis: a review of our current understanding[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2016, 17(3): 277-292

- [2] JASCHKE W, SCHMUTH M, TRIANNI A, et al. Radiation-induced skin injuries to patients: what the interventional radiologist needs to know[J]. *Cardiovasc Interv Radiol*, 2017, 40(8): 1131-1140
- [3] MATSUURA Y, NODA K, SUZUKI S, et al. Glucocorticoids suppress fibroblast apoptosis in an in vitro thermal injury model[J]. *Burns*, 2019, 45(1): 173-179
- [4] 蓝晓雯, 林 潇, 何海艳, 等. 医用射线防护剂对比三乙醇胺乳膏防治乳腺癌改良根治术后放疗皮肤损伤临床观察[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2018, 27(9): 818-821
- [5] 夏 璐, 李国苗, 李志琳, 等. 三乙醇胺治疗乳腺癌术后放射性皮炎[J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(9): 1594-1597
- [6] 宋凤丽, 康 宁, 柯应水, 等. 放射性皮肤损伤从“肺热络瘀”论治[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(2): 511-513
- [7] 齐潇丽, 白彦萍, 吴尚先. 吴尚先中医外治法学术思想探析[J]. *北京中医药*, 2017, 36(1): 69-70, 73
- [8] 夏 纯, 戴 明, 游冬阁, 等. 复方紫草油临床应用探讨[J]. *世界中医药*, 2016, 11(9): 1895-1896, 1900
- [9] 魏东波, 张雪华, 赫现玲. 复方紫草油治疗³²P胶体注射海绵状血管瘤后放射性皮损的临床疗效[J]. *求医问药(下半月)*, 2013, 11(11): 148-149
- [10] 王 敏, 孙增先. 黄芩的研究概况[J]. *淮海医药*, 2007, 25(5): 484-486
- [11] 张 曦, 李 宏, 侯茂君, 等. 黄芩及其有效成分的药理学研究进展[J]. *天津药学*, 2000, 12(4): 8-11
- [12] 房 喻, 胡道道, 李晓军, 等. 黄芩甙及其铜(Ⅱ)、锌(Ⅱ)配合物对超氧自由基的清除作用[J]. *生物化学杂志*, 1991, 7(6): 753-756
- [13] 冯惠霞, 洗超贵, 殷剑明, 等. 黄芩酚性甙预防放射性皮肤损伤的临床观察[J]. *南方护理学报*, 1999, 6(3): 23-24
- [14] 黎俊民. 地榆临证应用分析[J]. *时珍国医国药*, 2007, 18(11): 2842
- [15] 易慧兰, 周本宏, 涂 杰, 等. 地榆鞣质提取物对TGF-β₁诱导人肾小管上皮细胞增殖的影响[J]. *中国药师*, 2015, 18(10): 1668-1670, 1673
- [16] 韩清泉. 不同炮制方法对中药地黄化学成份的影响与分析[J]. *中医临床研究*, 2013, 5(9): 33-34
- [17] 吕兰薰. 中药药理与临床新用[M]. 西安: 陕西人民出版社, 2001: 56
- [18] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(三部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 105-158

[收稿日期] 2021-08-09

(本文编辑: 蒋 莉)