

课题研究 · 论著

加味三黄汤冷冻液预防鼻咽癌颈部放射性皮肤损伤的疗效观察

张 政, 翁敬锦, 杨嘉珍, 陈甲信, 王勇利, 覃扬达, 孙金杰, 覃 颖, 李 冰, 司勇锋

基金项目: 广西卫生厅重点科研课题(编号:桂卫重 200956)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院耳鼻咽喉头颈肿瘤科(张 政, 翁敬锦, 王勇利, 覃扬达, 孙金杰, 覃 颖, 李 冰, 司勇锋), 中医科(杨嘉珍), 放疗科(陈甲信)

作者简介: 张 政(1965-), 男, 大学本科, 医学学士, 副主任医师, 研究方向: 鼻咽癌防治研究。E-mail: zhangzheng86499@yahoo. cn

通讯作者: 司勇锋(1957-), 男, 大学本科, 医学学士, 主任医师, 研究方向: 耳鼻咽喉头颈肿瘤。E-mail: SYfkLxf@126. com

[摘要] 目的 观察加味三黄汤冷冻液预防鼻咽癌颈部急性放射性皮肤损伤的临床疗效。方法 31 例接受放射治疗的首诊鼻咽癌患者入组研究, 颈部右侧涂抹加味三黄汤冷冻液为用药组, 颈部左侧为空白对照组。结果 颈部右侧皮肤出现损伤的时间为 (15.26 ± 6.15) d, 颈部左侧皮肤出现损伤时间为 (11.14 ± 5.28) d, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。用药组和对照组的皮肤反应发生率分别为 74.19% (23/31) 和 87.10% (27/31), 差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组皮肤损伤程度差异有统计学意义($P < 0.05$)。用药组和对照组重度疼痛发生率分别为 35.48% 和 70.97%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。皮肤反应用药组为 13.04% (3/23) 出现于照射 20 Gy 以前, 对照组为 59.26% (16/27), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 加味三黄汤冷冻液可预防鼻咽癌颈部放射性皮炎的发生, 具有降低皮损程度的作用, 值得进一步研究。

[关键词] 辐射损伤; 皮肤损伤; 辐射防护剂**[中图分类号]** R 739.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2013)12-1151-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2013.12.07

Clinical effect of frozen jiawei sanhuangtang in the prevention of radiation-induced neck skin damage in patients with nasopharyngeal carcinoma ZHANG Zheng, WENG Jing-jin, YANG Jia-zhen, et al. Department of Otolaryngology Head and Neck Oncology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To observe the clinical effect of frozen jiawei sanhuangtang in the prevention of acute radiation-induced neck skin damage in patients with nasopharyngeal carcinoma. **Methods** Thirty-one patients with nasopharyngeal carcinoma undergoing radiotherapy were enrolled in the study, frozen jiawei sanhuangtang were applied to right-neck as treatment group, and left-neck were as a blank control group. **Results** The time of occurrence of skin injury at right-neck was (15.26 ± 6.15) days, and the time at left-neck was (11.14 ± 5.28) days, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of skin damage in treatment group and control group were 74.19% (23/31) and 87.10% (27/31) respectively, the difference was not statistically significant ($P > 0.05$); thus difference of degree of skin damage between two groups was statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of moderate to severe pain in treatment group and control group were 35.48% and 70.97% respectively, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Thirteen point zero four percent of patients in treatment group showed skin damage before total 20 Gy of irradiation, and 59.26% (16/27) of patients showed in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The frozen jiawei sanhuangtang can effectively prevent the occurrence of acute radiation-induced neck skin damage, especially reduce the degree of skin damage, and it is worth further study.

[Key words] Radiation injuries; Skin damage; Radiation protection agents

放射治疗仍是目前治疗鼻咽癌的主要治疗手段。在临床放射治疗过程中,放疗在杀灭癌细胞的同时,也使人体正常组织细胞受到不同程度的损伤。放射性皮肤损伤是常见的放射损伤之一,其发生率达90%^[1]。放射性皮炎表现为照射野出现瘙痒、红斑、色素沉着、干性脱皮、水泡、糜烂,继之湿性皮炎等,严重的可继发溃疡和坏死^[2]。放射性皮肤损伤严重影响患者的生活质量,部分患者需要停止放射治疗,一定程度上影响患者的疗效。目前对预防放射性皮肤损伤的研究报道较多,但缺乏较为有效和明确的手段,因此放射性皮肤损伤的预防仍为临床研究的难点。研究证实,三黄汤对渗出性皮肤病有治疗作用^[3]。为探讨加味三黄汤对放射性皮炎是否有预防作用,笔者观察了31例使用加味三黄汤冷冻液的鼻咽癌患者,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例分组及分布 选2011-03~2012-03在广西壮族自治区人民医院耳鼻咽喉头颈肿瘤科初治接受放射治疗的鼻咽未分化非角化性癌患者31例,充分知情同意并签订知情同意书,颈部右侧在第1次放射治疗后给予加味三黄汤冷冻液涂抹为治疗组,颈部左侧为空白对照组。采用国际抗癌联盟(UICC)2010分期标准,治疗组N₀ 12例,N₁ 10例,N₂ 8例,N₃ 1例;对照组N₀ 11例,N₁ 9例,N₂ 9例,N₃ 2例。两组的N分期差异无统计学意义($Z = -0.49$, $P = 0.62$)。

1.2 放射治疗情况 放射采用6~15 mV X线和(或)12~18 MeV电子线,2.0 Gy/d,5次/周。颈部淋巴结阴性,颈部放疗量为50~62 Gy,若颈部淋巴结阳性,颈部放疗量为66~72 Gy。治疗组(右侧)颈部放疗量为(64.06 ± 4.55) Gy,对照组(左侧)颈部放疗量为(63.94 ± 5.20) Gy,两组差异无统计学意义($t = 0.10$, $P = 0.92$)。

1.3 日常护理 放射治疗过程中对两组患者均进行相同的宣教,指导患者放射野皮肤尽量暴露避免摩擦。

1.4 用药方法 治疗组在放疗开始的第1天即给予用加味三黄汤冷冻液50 ml(黄柏、黄连、黄芩、虎杖、紫草、薄荷、冰片等),将药品均匀涂抹在照射野皮肤,2次/d,每次涂抹3~5 min,放射治疗结束时停药。对两组患者每周进行评估,观察记录皮肤反应发生的时间、程度、疼痛情况。

1.5 皮肤反应观察指标 皮肤损伤程度按UICC急性放射皮肤反应评分标准执行。0度:无变化;I

度:滤泡,轻度红斑,干性脱皮,出汗减少;II度:明显红斑,斑状湿性皮炎,中度水肿;III度:融合性湿性皮炎,凹陷性水肿;IV度:坏死、溃疡、出血。疼痛采用国际通用主诉疼痛分级标准(VRS)。0级:无疼痛;I级:疼痛可忍受,能正常生活,睡眠不受干扰;II级:不可忍受的疼痛,需服用镇痛药物,睡眠受到干扰;III级:疼痛剧烈,不能忍受,睡眠受到严重干扰,需要镇痛药物。

1.6 统计学方法 应用SPSS13.0统计软件进行数据处理,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,正态分布资料比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,等级资料比较采用Mann-Whitney秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组皮肤放射损伤的发生率比较 治疗组有23例(74.19%)患者皮肤出现放射损伤,对照组有27例(87.10%)患者皮肤出现放射损伤,两组差异无统计学意义($\chi^2 = 1.65$, $P = 0.19$)。

2.2 两组皮肤放射损伤的程度比较 按照UICC标准,发生0、I、II、III、IV度急性放射皮肤反应,治疗组依次是8、9、8、5、1例,对照组依次是4、5、4、14、4例,两组皮肤放射损伤差异有统计学意义($Z = -2.74$, $P < 0.05$)。

2.3 两组皮肤疼痛程度比较 按照VRS标准,治疗组发生0、I、II、III度疼痛分别是12、8、6、5例,对照组为4、5、12、10例,两组差异有统计学意义($Z = -2.69$, $P < 0.05$)。

2.4 两组皮肤出现放射损伤的时间比较 治疗组为(15.26 ± 6.15) d,对照组为(11.14 ± 5.28) d,两组差异有统计学意义($t = 2.54$, $P < 0.05$)。

2.5 两组皮肤发生反应的放疗剂量比较 治疗组<20 Gy 3例,20~40 Gy 18例,≥40 Gy 2例;对照组依次为16、10、1例,两组差异有统计学意义($\chi^2 = 11.27$, $P < 0.05$)。

3 讨论

3.1 目前认为,鼻咽未分化非角化性癌对放射治疗敏感,放射治疗是主要治疗手段。大多数鼻咽癌患者其颈部需要照射50 Gy以上,因此颈部放射性皮炎是鼻咽癌颈部放射治疗中常见的放射损伤之一。发病原理是放射线破坏皮肤细胞核的DNA双链,使皮肤细胞失去繁殖能力。皮炎发生的程度与放射线的性质和照射野的面积、放疗剂量及患者的个体差异有关。文献报道放射性皮炎发生率为90%^[1],我们的资料显示空白对照组皮肤损伤发生率为87.10%。

目前对轻中度的治疗放射性皮肤损伤,多采用药物治疗,但疗效不一^[4~6];对重度的皮炎,多采用停止放射治疗、休息及抗炎治疗等对症处理。至于预防,文献报道较少。

3.2 现代中医学家认为烧伤为放射性皮炎病理基础,具体机理为热火之盛,火毒灼伤皮肤,津血外渗,蕴毒肉腐^[7]。放射性皮炎治疗应清除肝胆湿热、疏达肝胆经气为主,辅以活血行气止痛。加味三黄汤方中黄柏、黄连、黄芩均能清热燥湿,泻火解毒;黄连尤善疗疔毒;黄芩兼可凉血止血;虎杖可散瘀定痛;紫草能凉血,活血;薄荷擅疏散风热,冰片消肿止痛。全方共奏清热泻火、凉血行气止痛之功效。药理学研究表明,黄芩、黄连及黄柏均有抗炎作用,其中黄芩、黄连有抑制炎症介质产生、释放作用^[8,9],黄柏有抗溃疡作用^[10]。紫草对金黄色葡萄球菌有明显抑制作用^[11];薄荷对感觉神经末梢又有抑制和麻痹的作用^[12];冰片对液体的渗出和组织水肿等炎症过程有抑制作用^[13]。

3.3 本研究发现加味三黄汤组其皮肤损伤发生率低于空白对照组,但差异无统计学意义。进一步研究发现,使用加味三黄汤的患者其重度皮肤损伤发生率明显低于对照组,考虑加味三黄汤能减少重度放射性皮炎的发生,这与丁繁等^[14]使用金黄散防治放射性皮肤损伤结果一致。本研究还发现使用加味三黄汤的患者其严重疼痛发生率较对照组低,推断三黄汤可能是通过抗炎、促进炎症消退从而减轻疼痛的发生。

3.4 目前研究趋势由过去单纯治疗转变为预防和治理并重的局面。近年来对放射损伤的治疗预防成为研究的热点,调强放疗预防口干症是其中的一个典范。在本研究中,我们还分别统计了治疗组和对照组皮肤出现放射损伤的时间,结果显示加味三黄汤还能延迟皮肤放射损伤的发生,照射 20 Gy 之前治疗组仅有 3 例患者出现放射性皮炎。目前认为,器官和组织受照剂量是放射损伤的独立危险因素^[15]。我们研究结果也支持上述观点,未作药物预防的鼻咽癌中有 87.10% 患者出现颈部放射性皮肤损伤。

3.5 本研究表明,加味三黄汤冷冻液一定程度上可

预防放射野皮肤损伤的发生和发展,可减轻患者放射野皮肤疼痛的程度,有利于患者顺利完成放射治疗。加味三黄汤冷冻液尚未能控制皮肤损伤的发生率,若将药液浓缩,给药途径改为外敷等,是否可取得更好的疗效,有待进一步研究证实。

参考文献

- 1 Harper JL, Franklin LE, Jenrette JM, et al. Skin toxicity during breast irradiation: pathophysiology and management[J]. *South Med J*, 2004, 97(10): 989-993.
- 2 李燕平, 杨丽萍, 李 平. 加味三黄汤湿敷治疗护理渗出性皮肤病的临床观察[J]. *西南国防医药*, 2002, 12(4): 346-347.
- 3 Ristić B. Radiation recall dermatitis[J]. *Int J Dermatol*, 2004, 43(9): 627-631.
- 4 兰海梅, 赖梅生, 种树彬. 荆芥连翘汤预防性湿敷对大鼠放射性皮炎的影响[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2010, 24(7): 605-608.
- 5 刘 倩. 解毒增液汤联合 rh-EGF 凝胶治疗鼻咽癌放疗中放射性皮炎的临床观察[D]. 湖北中医药大学, 2012.
- 6 Niazi TM, Vuong T, Azoulay L, et al. Silver clear nylon dressing is effective in preventing radiation-induced dermatitis in patients with lower gastrointestinal cancer: results from a Phase III study[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 84(3): e305-e310.
- 7 孙耀华, 田 钰. 青黛石膏散外治烧、烫伤 10 例[J]. *中医外治杂志*, 2005, 14(2): 51.
- 8 朱 伟, 孙红光, 朱 迅. 黄芩苷元对炎症反应的影响[J]. *中国药理学通报*, 2009, 25(2): 194-197.
- 9 蒋激扬, 耿东升, 吐尔逊江·托卡依, 等. 黄连素的抗炎作用及其机制[J]. *中国药理学通报*, 1998, 14(5): 434-437.
- 10 张志军. 黄柏提取物的抗溃疡效果[J]. *国外医学·中医中药分册*, 1994, 16(1): 29.
- 11 宓 伟, 王志强, 邱世翠, 等. 紫草体外抑菌作用研究[J]. *时珍国医国药*, 2007, 18(9): 2217.
- 12 王宗锐, 吴宋夏, 冯仕芬, 等. 薄荷醇在正常人皮肤增加曲安缩松的透皮生物利用度[J]. *湛江医学院学报*, 1993, (21): 158.
- 13 何晓静, 吕庆杰, 刘玉兰. 冰片注射液对缺血再灌注大鼠脑内炎症反应的影响[J]. *华西药学杂志*, 2006, 21(6): 523-526.
- 14 丁 繁, 王小虎, 单晓梅. 金黄散对肿瘤患者放射性皮肤损伤的疗效观察[J]. *甘肃中医学院学报*, 2013, 30(1): 22-24.
- 15 Michalski JM, Gay H, Jackson A, et al. Radiation dose-volume effects in radiation-induced rectal injury[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(3 Suppl): S123-S129.

[收稿日期 2013-08-13][本文编辑 刘京虹 吕文娟]