

# 鸭胆子油乳预防急性放射性直肠炎的临床研究

★ 王海龙 卢晓红 (浙江省温州市肿瘤医院放射治疗科 温州 325007)

**摘要:**目的:研究Ⅱ、Ⅲ期直肠癌放射治疗合并鸭胆子油乳预防急性放射性直肠炎的疗效。方法:92例Ⅱ、Ⅲ期直肠癌 Dixon 术后放射治疗病人随机数字表法分为放射治疗合并鸭胆子油乳组(合并组)及单纯放疗组,合并组在静脉应用鸭胆子 30mL/日后,25 分钟内放疗。结果:合并组Ⅰ度放射性直肠炎发生率为 5/46,未见Ⅱ、Ⅲ度放射性直肠炎发生,单纯放疗组Ⅰ度和Ⅱ、Ⅲ度放射性直肠炎发生率分别为 25/43 和 15/43,两组比较, $P < 0.01$ ;合并组、标准对照组平均放疗总时间分别为 33.4 天和 37.1 天, $P < 0.01$ 。结论:应用鸭胆子油乳可缩短总放射治疗时间,且可有效预防急性放射性直肠炎的发生。

**关键词:**鸭胆子油乳;直肠癌;放射治疗;急性放射性直肠炎

**中图分类号:**R 735.3<sup>+</sup>7 **文献标识码:**A

Ⅱ、Ⅲ期直肠癌术后放射治疗所致急性放射性直肠炎,标准治疗为一般内科对症治疗,但疗效差,术后放射治疗所致直肠炎的发生率,Guren MG 报道术后放疗 52% 发生腹泻<sup>[1]</sup>,Bosset JF 等报道等在大样本中术前放疗 17.3%,术后放疗 34% 发生Ⅱ度及以上腹泻<sup>[2]</sup>,目前除美国 Walter-Reed 陆军研究所合成的阿米福汀外,尚无有效的泛细胞保护剂,本实验首次将鸭胆子油乳用于急性放射性直肠炎的预防。

## 1 临床资料

89 例来自 1999 年 6 月~2004 年 3 月间,温州市肿瘤医院收治的直肠癌 Dixon 术后患者。随机分为两组,两组基线期资料见表 1。

表 1 两组基线期资料

相关因素	合并组	单纯放疗组	$\chi^2$ 或 $F$ 值	$P$ 值
总例数/例	46	43		
性别/例			1.183	0.277
男	27	30		
女	19	13		
年龄/岁			$F=0.009$	0.926
范围	32~78	29~75		
中位值	56	53		
TNM 分期/例			0.026	0.873
T 分期				
T2	9	9		
T3	37	34		
T4	0	0		
N 分期			0.249	0.883
N0	12	10		
N1	15	13		
N2	19	20		
临床分期/例			0.224	0.636
Ⅱ期	17	18		
Ⅲ期	29	25		
Ⅳ期	0	0		
与肛门口距离/cm			$F=0.082$	0.775
范围	6~10	6~10		
中位距离	7.5	7.0		
病理类型/例			1.652	0.527
腺癌	39	38		
黏液腺癌	7	4		
印戒细胞癌	0	1		
分化程度/例			0.487	0.784
高	8	6		
中	30	31		
低	8	6		
化疗	21	23	0.546	0.640

## 2 方法

2.1 治疗方法 合并组:在静脉应用鸭胆子 30 mL/日后,

25 分钟内采用 VALIAN 医用直线加速器 6 MVX 线照射,照射靶区包括直肠癌瘤床和盆腔淋巴引流区,常规采用一后两侧野三野等中心照射,两侧野加用楔形板,总剂量 50 Gy,对于明确肿瘤残留者给予局部加量照射。同时给予高蛋白和富含维生素和微量元素的饮食,注意水、电解质和酸碱平衡,纠正贫血,手术后 19~87 天接受放射治疗, $\leq 30$  天放射治疗 22 例,31~60 天 23 例,61~87 天 1 例。Ⅲ期直肠癌的辅助化疗<sup>[3]</sup>:亚叶酸钙 200 mg/( $m^2 \cdot d$ ),静滴 2 小时,第 1~5 天;氟脲嘧啶 500 mg/( $m^2 \cdot d$ ),第 1~5 天,每 4 周重复。

单纯放疗组:给予高蛋白和富含维生素和微量元素的饮食,注意水、电解质和酸碱平衡,纠正贫血,手术后 21~87 天接受放射治疗, $\leq 30$  天放射治疗 20 例,31~60 天 22 例,61~87 天 1 例。

两组病人发生急性放射性直肠炎后,如合并感染给予抗感染治疗,使用有效抗生素,根据病情需要,使用高压氧治疗,各种蛋白水解酶抑制剂,增加机体免疫功能药物,必要时可使用活血化痰,改善微循环结合辨证方法的中医中药治疗;局部治疗,药物保留灌肠,早晚各 1 次。灌肠液:(1)氢氧化铝乳剂 40~50 mL;(2)复方普鲁卡因灌肠液:0.25% 普鲁卡因 200 毫升加庆大霉素 8 万 U、强地松 10 mg 加肾上腺素 1~2 mg;(3)维生素 B<sub>12</sub> 1 mg 加庆大霉素 8 万 U 加冰块少许;短链脂肪酸;(4)3% 磺胺胍混悬液;(5)复方云南白药等。便血不止时,可用 5%~10% 福尔马林溶液保留灌肠或在直肠镜观察下,出血点明显,用 10% 福尔马林溶液低浓度腔内局部敷贴治疗直肠溃疡,如出血严重,必要时行手术治疗。

2.2 观察指标 粘膜炎参照美国放射治疗学组(radiation therapy oncology group, RTOG)制定的标准进行分级:0 级(无反应),I 级(充血红肿),II 级(局限性粘膜炎),III 级(广泛性粘膜炎),IV 级(溃疡或出血)<sup>[4]</sup>。放射性直肠炎诊断及临床分度标准:度:腹痛、肛门刺痛、稀便、偶尔便血;粘膜充血、出血点、粘膜浅表糜烂;II 度:里急后重、便急、排便频繁、稀便、大便时坠痛、经常有便血;粘膜糜烂脱屑、溃疡形成;III 度:里急后重、便秘、稀便交替、大便时肛门刺痛、全血便;肠壁深度溃疡坏死。

毒性分级评定按 WHO 抗癌药急性和非急性反应评定标准进行评估,在每次给药后观察骨髓抑制、恶心呕吐、脱

发、静脉炎和过敏反应,停药后不良反应的消除情况。

治疗后随访,第 1 年每 2 个月 1 次,第 2 年每 6 个月 1 次,治疗后根据病情需要重复 CT 和或 MRI 检查,评价局部控制情况。局部区域控制是主要的抗肿瘤疗效观察点,局部区域失败包括局部复发区域淋巴结转移,局部复发之前的远处转移或死亡仍就统计在局部区域已经控制部分,因为这个竞争危险问题,无瘤生存和总生存作为第二结束观察点应用。放射治疗计划的制定、实施、验证、剂量测量、临床急性放射性口腔黏膜炎的诊断、内科处置及随访资料,由两名有经验的研究人员依照研究标准统一指导。随访率 100%。

2.3 统计分析 计数资料用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率检验,等级资料用 Ridit 分析检验,计量资料采用  $t$  检验。

### 3 结果

3.1 两组急性放射性直肠炎程度比较 见表 2。

表 2 两组急性放射性直肠炎程度比较

	0 度	I 度	II、III 度
合并组	41	5	0
单纯放疗组	3	25	15

注:经 Ridit 分析检验,合并组急性放射性直肠炎较单纯放疗组轻, $P < 0.01$ 。

3.2 放疗总时间比较 在放射治疗过程中,合并组急性放射性直肠炎发生率低,其中 2 例 I 度急性放射性直肠炎患者,因腹泻频繁,放疗分别暂停 5 天和 8 天,其余患者顺利完成治疗计划;对照组 18 例因急性放射性直肠炎给予对症治疗,合并感染给予抗感染治疗,暂停放疗 5~10 天后恢复放疗。合并组、对照组平均放疗总时戒分别为 33.4 天和 37.1 天,两样本均数比较, $P < 0.05$ 。

3.3 复发和转移情况比较 见表 3。

表 3 两组复发和转移情况比较

	$n$	局部复发	远处转移
合并组	46	3	12
单纯放疗组	43	5	13

注:两组局部复发率和远处转移率经 Fisher 确切概率检验, $P$  均  $> 0.05$ ,差别无显著性意义。

3.4 2 年总生存率和无瘤生存率比较 见表 4。

表 4 两组 2 年总生存率和无瘤生存率比较

	$n$	存活	无瘤存活
合并组	46	39	31
单纯放疗组	43	34	25

注:两组局部复发率和远处转移率经 Fisher 确切概率检验, $P$  均  $> 0.05$ ,差别无显著性意义。

3.5 毒性反应 鸦胆子油乳组未见静脉炎、明显肝肾功能损害及皮疹、红癍、支气管痉挛等药物过敏等现象。

### 4 讨论

鸦胆子是苦木科植物,味苦,有毒。古代我国民间广泛地用于治疗阿米巴痢疾,1972 年用于治疗宫颈癌获得成功。鸦胆子油乳是鸦胆子经乳化制成,亚油酸被认为是抗肿瘤的活性成份,抗癌谱广,在治疗中发现对非肿瘤性疾病如慢性胃炎、溃疡性结肠炎有良好的治疗作用。张澍田等研究认为,鸦乳增加动物和人胃粘膜内源性 PGE2( $P < 0.01$ ),降低胃粘膜 SOD 活性( $P < 0.01$ ),减低动物胃粘膜 MDA 和氧自

由基相对含量( $P < 0.01$ )<sup>[5]</sup>,保护粘膜的机制与阿米福汀相同。薛淑英等研究认为,鸦胆子油乳颗粒有显著抗胃溃疡和慢性胃炎作用<sup>[6]</sup>。王芳发现鸦胆子油乳 1:20 和 1:40 组有明显的诱导 HL-60 细胞凋亡的作用<sup>[7]</sup>,张月宁等研究显示鸦胆子油乳对癌细胞 BGC-823 有显著的抑制增殖作用,上调 P53 的表达从而诱导凋亡、阻滞细胞于 G0/G1 期是重要机制<sup>[8]</sup>。

Kouvaris J 等报道合用阿米福汀没有发生 II 度及以上腹泻, I 度腹泻发生率为 11.11%<sup>[9]</sup>,本实验合并鸦胆子油乳 I 度腹泻发生率为 10.87%,与阿米福汀相似。两组年局部控制率对比、远处转移率对、2 年总生存率和无瘤生存率对比无统计学差异,鸦胆子油乳不会降低肿瘤细胞的对放化疗的敏感性。

疗程时间对治疗疗效的影响已有广泛的报道<sup>[10,11]</sup>。在总放疗剂量不变的情况下,合并用鸦胆子油乳预后好于单纯放疗组。

综上所述应用鸦胆子油乳可缩短总放射治疗时间,不会增加肿瘤细胞的对放化疗的抵抗力,有望成为既作为抗癌药,同时又保护正常直肠粘膜细胞免受放射治疗急性损伤的具有双向调节的理想放化疗辅助用药,但是其中机理还有待深入研究。

### 参考文献

- [1]Guren MG, Dueland S, Skovlund E, et al. Quality of life during radiotherapy for rectal cancer[J]. Eur J Cancer, 2003, 39(5): 587-94
- [2]Bosset JF, Calais G, Daban A, Berger C, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus preoperative radiotherapy in rectal cancer patients: assessment of acute toxicity and treatment compliance. Report of the 22921 randomised trial conducted by the EORTC Radiotherapy Group[J]. Eur J Cancer, 2004, 40(2): 219-24
- [3]O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer[J]. J Clin Oncol, 1997, 15(1): 246-50
- [4]Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) J. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995, 31(5): 1341-1346
- [5]张澍田,于中麟,王宝恩,等. 植物油乳治疗胃溃疡的实验与临床研究[J]. 中华消化杂志, 1997, 17: 23
- [6]薛淑英,陈思维,吴静生,等. 鸦胆子油乳颗粒剂抗胃溃疡及抗慢性胃炎的作用[J]. 沈阳药科大学学报, 1996, 13: 13
- [7]王芳,曹玉,刘红颜,等. 鸦胆子油乳诱导 HL-60 细胞凋亡的研究[J]. 中国中药杂志, 2003, 28: 759
- [8]张月宁,马力,王录洁,等. 鸦胆子油乳抑制胃癌细胞增殖及其机制的研究[J]. Chinese Journal of Practical Chinese with Modern Medicine, 2003, 3: 282
- [9]Kouvaris J, Kouloulis V, Malas E, et al. Amifostin as radioprotective agent for the rectal mucosa during irradiation of pelvic tumors. A phase randomized study using various toxicity scales and rectosigmoidoscopy[J]. Strahlenther Onkol, 2003, 179(3): 167-74
- [10]Cox JD, Pajak TF, Marcial VA, et al. Interruptions adversely affect local control and survival with hyperfractionated radiation therapy of carcinomas of the upper respiratory and digestive tracts. New evidence for accelerated proliferation from Radiation Therapy Oncology Group Protocol 8313[J]. Cancer, 1992, 69(11): 2744-2748
- [11]Hendry JH, Bentzen SM, Dale RG, et al. A modeled comparison of the effects of using different ways to compensate for missed treatment days in radiotherapy[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 1996, 8(5): 297-307

(收稿日期:2006-04-03)