

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.33.016

文章编号: 1005-8982 (2018) 33-0088-05

核糖核酸降低食管癌患者放疗期间 呕吐等不良反应的疗效观察

丁乃昕, 孙秀锦, 黄蕾, 张楠, 陈震章, 宋雪, 吴俚容, 周益琴
(江苏省肿瘤医院 放疗科, 江苏 南京 210009)

摘要: 目的 观察注射用核糖核酸Ⅱ对食管癌患者放射治疗(放疗)期间呕吐等不良反应的临床效果和安全性。**方法** 选取2014年5月—2017年1月江苏省肿瘤医院放疗科收治的食管癌患者76例,随机分为对照组与观察组。对照组只接受放疗;观察组在接受放疗的同时应用注射用核糖核酸Ⅱ辅助治疗。比较两组治疗前后呕吐等不良反应、药物不良反应发生情况及免疫力。**结果** 与对照组比较,观察组呕吐和放射性食管炎发生率降低($P < 0.05$);观察组放疗总有效率(81.6%)较对照组(55.3%)提高($P < 0.05$),红细胞、白细胞及血小板数量升高($P < 0.05$);血清中 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 水平和 $CD4^+/CD8^+$ 升高($P < 0.05$),而头晕发生率降低($P < 0.05$)。**结论** 注射用核糖核酸Ⅱ具有降低食管癌放疗患者呕吐等副反应、保护血细胞及提高免疫力的作用,还能增强放疗效果。

关键词: 食管癌; 呕吐; 核糖核酸; 放射治疗

中图分类号: R735.1

文献标识码: A

Clinical application of ribonucleic acid in esophageal cancer patients receiving radiotherapy

Nai-xin Ding, Xiu-jin Sun, Lei Huang, Nan Zhang, Zhen-zhang Chen,
Xue Song, Li-rong Wu, Yi-qin Zhou
(Department of Radiotherapy, Jiangsu Cancer Hospital, Nanjing, Jiangsu 210009, China)

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy and safety of ribonucleic acid II in esophageal cancer patients receiving radiotherapy. **Methods** Totally 76 cases of esophageal cancer admitted into our hospital from May 2014 to January 2017 were involved and randomly divided into control group and observation group. All patients received standard radiation therapy. Patients in observation group received additional ribonucleic acid II at the same time. Radiotherapy induced vomiting, drug related adverse reactions and immune index were recorded. **Results** Incidence of vomiting, dizziness, and radiation esophagitis decreased significantly in observation group compared with control group ($P < 0.05$). The total effective rate of radiotherapy was elevated in observation group when compared with control group (81.6% vs 55.3%, $P < 0.05$). The number of red blood cells, white blood cells and platelets, the level of $CD3^+$, $CD4^+$, and $CD4^+/CD8^+$ in peripheral blood was upregulated significantly in observation group compared with those in control group ($P < 0.01$). **Conclusions** Ribonucleic acid II reduces radiotherapy induced vomit, maintains immunity and enhances efficacy of radiotherapy.

Keywords: esophageal cancer; ribonucleic acid; vomit; radiotherapy

食管癌是常见的消化道恶性肿瘤^[1]。放射治疗(放疗)是中晚期食管癌的主要治疗方式,但预后较差,

收稿日期: 2017-07-24

患者 5 年生存率仅为 20%^[2]。呕吐和放射性食管炎是放疗的主要副作用, 严重影响患者进食和营养摄取, 对于本来免疫力低下的中晚期食管癌患者而言, 无疑是雪上加霜^[3]。核糖核酸 II 是从牛的胰腺中提取的小分子物质, 具有提高机体免疫力和抑制肿瘤生长的作用, 临床广泛应用于癌症的辅助治疗, 但作为食管癌放疗的辅助治疗鲜有报道^[4]。本科室采用注射用核糖核酸 II 作为放疗的辅助用药治疗中晚期食管癌, 取得较好的临床疗效。本研究从放疗效果、副反应发生、血细胞保护及药物不良反应发生等方面评价核糖核酸 II 辅助治疗中晚期食管癌的效果, 以期寻找在不降低放疗效果的基础上有效缓解呕吐等副作用的药物。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2014 年 5 月—2017 年 1 月江苏省肿瘤医院放疗科收治的经临床病理确诊的中晚期食管癌患者 76 例。其中, 男性 46 例, 女性 30 例; 年龄 45 ~ 70 岁, 平均 (56.97 ± 9.70) 岁。采用随机双盲法将病例分为对照组和观察组, 每组 38 例。两组年龄、性别、病理类型及肿瘤分期等一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法

对照组只接受放疗, 观察组在接受放疗的同时应用注射用核糖核酸 II (吉林敖东药业集团延吉股份有限公司, 冻干粉针剂, 50 mg/瓶) 进行辅助治疗。放疗: 根据层厚 0.5 cm 的 CT 确定临床治疗靶区 (肿瘤密集区外放 1 ~ 3 cm), 对计划靶区食管癌患者 CT 检查确定的肿瘤部位采用 6 MV X 射线进行照射, 放射剂量为 2 Gy/次, 5 次/周, 共 6 周, 总剂量为 54 ~ 60 Gy/27 ~ 30 次。核糖核酸 II 治疗: 以 5% 葡萄糖 / 0.9% 氯化钠注射液溶解后静脉注射, 200 mg/次, 1 次/d。治疗前指接受放疗之前; 治疗后指接受完 6 周放疗之后。

1.3 观察指标

①放疗毒副反应临床指标: 呕吐、疼痛、放射性食管炎、放射性肺炎、头晕及乏力; ②血液检测指标: 红细胞、白细胞及血小板数目; ③放疗效果观察指标: 完全缓解、部分缓解、病变稳定、病变进展及总有效率; ④免疫功能指标: 血液 CD3⁺ 与 CD4⁺ 阳性细胞百分比和 CD4⁺ 与 CD8⁺ 的比值; ⑤药物不良反应指标: 皮疹、头晕、恶心, 心悸及发热。

1.4 放疗效果评价

所有患者在治疗后进行螺旋 CT 或 MRI 复查, 近期疗效参考实体瘤的疗效评价标准 (RECIST 1.0) 进行评价, 分为: ①完全缓解: 所有靶病灶消失并维持 ≥ 4 周; ②部分缓解: 靶病灶最长径之和至少减少 30% 并维持 ≥ 4 周; ③病变进展: 靶病灶最长径之和增加 > 20% 或出现 1 个或多个新病灶; ④病变稳定: 介于部分缓解与病变进展间。有效率 = (完全缓解 + 部分缓解) / 总病例数。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较用 t 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组放疗副反应发生率比较

两组放疗副反应发生率比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组呕吐、放射性食管炎发生率低于对照组。见表 1。

2.2 两组血细胞数目比较

两组治疗前血细胞数目比较, 采用 t 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组治疗后血细胞数目比较, 采用 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组治疗后红细胞、白细胞及血小板数目高于治疗前 ($P < 0.05$); 观察组治疗后红细胞、白细胞及血小板数

表 1 两组放疗副反应发生率比较 [n = 38, 例 (%)]

组别	头晕	乏力	呕吐	放射性食管炎	放射性肺炎	疼痛
对照组	13 (34.2)	11 (28.9)	21 (55.3)	17 (44.7)	3 (7.9)	9 (23.7)
观察组	12 (31.6)	10 (26.3)	12 (31.6)	8 (21.1)	2 (5.3)	8 (21.1)
χ^2 值	0.060	0.066	4.338	4.828	0.214	0.076
P 值	0.807	0.798	0.037	0.028	0.644	0.783

目高于治疗前 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组放疗效果比较

两组放疗总有效率比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组放疗总有效率高于对照组。见表 3。

2.4 两组免疫功能指标比较

两组治疗前免疫功能指标比较, 采用 t 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 两组治疗后免疫功能指

标比较, 采用 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组治疗后血液中 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 水平及 $CD4^+/CD8^+$ 比值低于治疗前 ($P < 0.05$); 观察组治疗后血液中 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 水平及 $CD4^+/CD8^+$ 比值低于治疗前 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 观察组药物不良反应发生率比较

观察组用药 1 h 与用药 12 h 头晕发生率比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 用药 12 h 后

表 2 两组血细胞数目比较 [$n=38$, ($\times 10^9$ 个/L), $\bar{x} \pm s$]

组别	红细胞		白细胞		血小板	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	3.9 ± 0.3	3.1 ± 0.2	4.7 ± 0.4	2.9 ± 0.1	190.5 ± 12.1	144.9 ± 11.2
观察组	3.8 ± 0.4	3.4 ± 0.3	4.8 ± 0.3	3.9 ± 0.2	191.4 ± 19.6	162.8 ± 15.7
t 值	1.898	3.938	0.953	6.219	0.714	21.070
P 值	0.071	0.001	0.351	0.000	0.483	0.000

表 3 两组放疗效果比较 [$n=38$, 例 (%)]

组别	完全缓解	部分缓解	病变稳定	病变进展	总有效率
对照组	7 (18.4)	14 (36.8)	9 (23.7)	8 (21.1)	21 (55.3)
观察组	8 (21.1)	23 (60.5)	3 (7.9)	4 (10.5)	31 (81.6)
χ^2 值					6.090
P 值					0.014

表 4 两组免疫功能比较 ($n=38$, %, $\bar{x} \pm s$)

组别	$CD3^+$		$CD4^+$		$CD4^+/CD8^+$	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	49.7 ± 6.5	28.1 ± 2.4	27.6 ± 5.2	16.3 ± 3.4	1.2 ± 0.3	1.5 ± 0.2
观察组	48.9 ± 9.2	42.3 ± 7.8	28.1 ± 6.3	23.6 ± 3.3	1.2 ± 0.5	1.9 ± 0.3
t 值	1.116	19.546	0.475	8.902	0.430	4.501
P 值	0.276	0.000	0.640	0.000	0.671	0.000

表 5 观察组用药 1 与 12 h 药物不良反应发生率比较 例 (%)

时间	头晕	恶心	心悸	皮疹	发热
用药后 1 h	13 (34.2)	2 (5.3)	1 (2.6)	2 (5.3)	2 (5.3)
用药后 12 h	3 (7.9)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)
χ^2 值	7.917	0.347	0.000	0.347	0.347
P 值	0.005	0.556	1.000	0.556	0.556

头晕发生率低于用药 1 h 后。见表 5。

3 讨论

食管癌的发病率和死亡率在我国一直居高不下, 尤其是在中老年人群, 而且早期食管癌症状不明显, 一旦被发现有半数已经到中晚期, 手术与化疗效果均不如放疗明显^[5]。放疗是局部抑制肿瘤部位细胞生长的有效方法, 但放射也容易引起肿瘤周围组织正常细胞

的损伤,特别是骨髓内造血干细胞受到抑制,白细胞降低使患者免疫力下降,进而产生头晕、乏力、恶心、呕吐、食欲差及疼痛等症状,重则出现放射性食管炎和肺炎,其中呕吐和放射性食管炎严重影响患者的营养摄取,并加重身体能量消耗,形成恶性循环^[6-7]。本研究结果显示,头晕、乏力、呕吐、疼痛、放射性食管炎和放射性肺炎在对照组和观察组患者中均有发生,其中两组呕吐和放射性食管炎的发生率均高于其他副反应;治疗后两组血液中红细胞、白细胞及血小板数量均降低。以上结果提示呕吐、放射性食管炎及骨髓造血抑制可能是放疗最常见的副反应,红细胞数目减少可能是血液中血红蛋白含量减少的主要原因。

注射用核糖核酸类药物是从动物肝脏、胰腺或脾脏中提取的小分子蛋白,主要功能是提高机体免疫力,其用于肝炎、肝硬化、癌症及免疫力低下相关疾病的辅助治疗^[8-9]。其促进免疫功能恢复主要表现在非特异性促进 T 淋巴细胞的成熟与分化^[9]。本科室应用核糖核酸 II 辅助治疗中晚期食管癌,患者的免疫力提高的同时呕吐和食管炎的发生率降低。因此本研究从放疗疗效与副反应和造血干细胞保护、免疫力与药物不良反应这些方面对病例资料进行回顾统计。放疗疗效的研究结果显示,观察组部分缓解病例数较对照组增加,两组完全缓解、病变稳定及病变进展病例数无差异,表明核糖核酸 II 的治疗不会影响放疗效果,可能通过抑制肿瘤细胞生长提高放疗的总有效率;但不能提高完全缓解、病变稳定和病变进展的发生率,可能跟核糖核酸 II 的用药时间和剂量有关。

有研究发现,核糖核酸 II 在与化疗药物联合应用治疗癌症时也有较多的不良反应,其中皮肤表现为荨麻疹、瘙痒及皮疹;过敏反应表现为寒战、气喘、气短、发热、恶心、呕吐及心悸甚至休克;呼吸系统表现为呼吸困难;循环系统表现为头晕、头痛及高血压^[10]。该不良反应一般出现在药物注射 ≤ 1 h,随后逐渐减弱^[10]。本研究根据护理记录结果回顾用药前、用药后 1 和 12 h 患者头晕、恶心、心悸、皮疹及发热的发生情况,结果显示头晕、恶心、心悸、皮疹及发热在用药后均有发生,其中头晕和皮疹的发生率较高,用药后 12 h 头晕、恶心、心悸、皮疹及发热的发生率较用药后 1 h 降低,说明核糖核酸 II 在 200 mg/d 的剂量范围内头晕是主要不良反应,而且持续时间随着药物代谢而缩短,

不会严重影响患者的生活质量。

血液中主要的有形成分是红细胞、白细胞和血小板,红细胞内充满血红蛋白,放疗引起的骨髓抑制主要表现在血细胞数量的减少^[11]。红细胞数量的减少同时引起血红蛋白含量降低,进而引起贫血和血氧含量降低^[12]。白细胞中的淋巴细胞不仅能通过免疫反应抗肿瘤还能直接杀伤肿瘤细胞,放疗引起的白细胞降低不仅降低患者机体免疫力,促进肿瘤生长,还能直接抑制肿瘤杀伤细胞引起肿瘤进展^[13]。本研究结果显示,放疗后对照组患者血液中红细胞、白细胞和血小板数量均降低,观察组血细胞数量较对照组升高,说明核糖核酸 II 可减弱放疗的骨髓抑制作用,提高血细胞含量,直接和间接提高机体免疫力。本研究结果还显示,体现机体免疫功能的 CD3⁺、CD4⁺ 水平及 CD4⁺/CD8⁺ 比值在治疗后观察组患者血液中均升高,提示核糖核酸 II 能有效提高机体免疫力。

综上所述,核糖核酸能有效改善食管癌患者放疗的副作用,尤其是缓解呕吐反应、保护血细胞及提高患者免疫力,同时提高放疗效果。

参 考 文 献:

- [1] JAIN S, DHINGRA S. Pathology of esophageal cancer and Barrett's esophagus[J]. *Annals of Cardiothoracic Surgery*, 2017, 6(2): 99-109.
- [2] NG J, LEE P. The role of radiotherapy in localized esophageal and gastric cancer[J]. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 2017, 31(3): 453-468.
- [3] CHEN G Z, ZHU H C, DAI W S, et al. The mechanisms of radioresistance in esophageal squamous cell carcinoma and current strategies in radiosensitivity[J]. *Journal of Thoracic Disease*, 2017, 9(3): 849-859.
- [4] 马文杰, 张仲柏, 高堃, 等. 核糖核酸 II 用于阿那曲唑治疗乳腺癌所致骨关节症状的临床观察[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2017, 22(1): 26-30.
- [5] GARG P K, SHARMA J, JAKHETIYA A, et al. Preoperative therapy in locally advanced esophageal cancer[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2016, 22(39): 8750-8759.
- [6] GAO P, TSAI C, YANG Y, et al. Intraoperative radiotherapy in gastric and esophageal cancer: meta-analysis of long-term outcomes and complications[J]. *Minerva Medica*, 2017, 108(1): 74-83.
- [7] BURMEISTER B H. Role of radiotherapy in the pre-operative management of carcinoma of the esophagus[J]. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 2015, 15, 7(1): 1-5.

- [8] 徐明明, 郑璐侠, 邵泓, 等. 二维液相色谱法检测注射用核糖核酸 I / II / III 中苯酚残留量 [J]. 药物分析杂志, 2017, 37(3): 502-507.
- [9] 霍小位, 王灿红, 马晓玲, 等. 注射用免疫核糖核酸 II 的免疫调节及对顺铂的增效减毒作用 [J]. 中国医药生物技术, 2016, 11(1): 32-37.
- [10] 马文杰, 张仲柏, 高堃, 等. 核糖核酸 II 用于阿那曲唑治疗乳腺癌所致骨关节症状的临床观察 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2017, 22(1): 26-30.
- [11] MANSOURI-TEHRANI H A, RABBANI-KHORASGANI M, HOSSEINI S M, et al. Effect of supplements: probiotics and probiotic plus honey on blood cell counts and serum IgA in patients receiving pelvic radiotherapy[J]. Journal of Research in Medical Sciences, 2015, (7): 679-683.
- [12] KHOSHBIN A R, MOHAMADABADI F, VAFAEIAN F, et al. The effect of radiotherapy and chemotherapy on osmotic fragility of red blood cells and plasma levels of malondialdehyde in patients with breast cancer[J]. Reports of Practical Oncology and Radiotherapy: Journal of Greatpoland Cancer Center in Poznan and Polish Society of Radiation Oncology, 2015, 20(4): 305-308.
- [13] LACOMBE J, BROOKS C, HU C, et al. Analysis of saliva gene expression during head and neck cancer radiotherapy: a pilot study[J]. Radiation Research, 2017, 188(1): 75-81.

(唐勇 编辑)