

[18] 洪慧闻,刘燕玲. 病毒性肝炎[M]. 北京:中国医药科技出版社,2000.

[19] 国家中医药管理局医政司. 全国中医医院急诊科(室)首批必备中成药应用指南[S]. 北京:中国医药出版社,1993.

[20] 陆金花. 中药注射液的过敏反应及预防[J]. 中国医药导报,2010,7(26):65-66.

[21] 路保慧,苏秀茹. 中药注射液致过敏反应概况[J]. 国医论坛,2006,21(4):52-54.

[22] 冯志英,胡容峰,朱金燕. 中药注射剂过敏反应的成因与思考[J]. 世界临床药物,2008,29(5):308-311.

[23] 刘秋莲. 清开灵注射液的不良反应及预防[J]. 内蒙古中医药,2013,3:56-57.

[24] 项海燕. 清开灵注射液的不良反应与临床合理应用探讨[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(15):199-200.

西黄胶囊防治急性放射性口腔黏膜炎的疗效及相关机制

董克臣¹, 夏林¹, 梁毅¹, 靳光华², 朱琳燕^{1*}

(1. 鄂东医疗集团黄石市中心医院头颈食管肿瘤科, 湖北黄石 435200; 2. 黄石市放疗中心, 湖北黄石 435200)

摘要: **目的** 探讨西黄胶囊(人工牛黄、人工麝香、乳香、没药)对急性放射性口腔黏膜炎的防治作用及相关机制。**方法** 将80例接受根治性放疗的鼻咽癌患者随机分为2组,给药组(照射+西黄胶囊)和对照组(单纯照射)。依据急性放射性黏膜损伤分级标准比较2组开始出现黏膜炎的时间和耐受剂量。并用ELISA法检测唾液炎性因子TNF-α和IL-6水平。**结果** 与单纯照射组比较,给药组出现黏膜炎时间明显偏晚,放疗耐受剂量显著偏高($t=2.180$ 、 12.930 , $P<0.05$); $D_T=40$ 、 70 Gy时,给药组Ⅲ、Ⅳ度口腔黏膜炎发生率均低于单纯照射组($Z=3.661$ 、 4.270 , $P<0.01$);放疗前($D_T=0$ Gy),2组炎性因子TNF-α和IL-6质量浓度无差别($t=1.010$ 、 1.469 , $P>0.05$);炎性因子水平随着放疗剂量的增加而升高, $D_T=40$ Gy时达峰值,但给药组TNF-α和IL-6质量浓度均显著低于单纯照射组($t=8.305$ 、 6.069 , $P<0.05$); $D_T=70$ Gy时,炎性因子均降至低于治疗前水平且给药组明显低于单纯照射组($t=3.835$ 、 2.488 , $P<0.05$)。**结论** 西黄胶囊能够延缓并减轻急性放射性口腔黏膜炎,提高放疗耐受剂量,可能与抑制炎性介质TNF-α和IL-6的释放有关。

关键词: 西黄胶囊;放射性口腔黏膜炎;TNF-α;IL-6

中图分类号: R287 文献标志码: A 文章编号: 1001-1528(2017)06-1156-05
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2017.06.009

The protection of Xihuang Capsules against acute radiation-induced oral mucositis and its mechanisms

DONG Ke-chen¹, XIA Lin¹, LIANG Yi¹, JIN Guang-hua², ZHU Lin-yan^{1*}

(1. Department of Oncology of Head and Neck, Huangshi Central Hospital, EDong Healthcare, Huangshi 435200, China; 2. Tumor Radiation Central of Huangshi, Huangshi 435200, China)

ABSTRACT: **AIM** To explore the radioprotective function of Xihuang Capsules (*Bovis Calculus artifactus*, *Moschus*, *Olibanum*, *Myrrha*) in patients with acute radiation-induced oral mucositis and its mechanisms. **METHODS** Eighty patients with nasopharyngeal carcinoma undergone radiotherapy were randomized into two groups: treatment group (radiation plus Xihuang Capsules) and control group (radiation alone). The comparison

收稿日期: 2016-10-24
基金项目: 湖北省自然科学基金(2013CFC060)
作者简介: 董克臣(1986—),男,硕士,研究方向为肿瘤放疗、化疗和防护。E-mail: dkchappy@sina.com
*通信作者: 朱琳燕(1973—),女,副主任医师,研究方向为肿瘤放射治疗及防护。Tel: (0714) 3062076, E-mail: 1826309995@qq.com

of two groups in the onset and the tolerated dose of mucositis was made according to the acute radiation injury classification standard. The levels of TNF- α and IL-6 in saliva were detected by ELISA. **RESULTS** After the treatment with Xihuang Capsules, the onset of oral mucositis delayed significantly and the tolerated dose elevated markedly comparing with the control group ($t=2.180, 12.930, P<0.05$). The morbidity rate of III – IV-degree of oral mucositis in the treatment group was lower than that of the control group at the dosage of 40 Gy and 70 Gy, respectively ($Z=3.661, 4.270, P<0.01$). Furthermore, there was no difference in the levels of TNF- α and IL-6 in the pre-treatment in the two groups ($t=1.010, 1.469, P>0.05$). With the increase in radiant dose, the levels of TNF- α and IL-6 in the two groups both elevated dramatically, and peaked at the dose of 40 Gy, but both levels in the treatment group were lower than those of the control group ($t=8.305, 6.069, P<0.05$). When $D_T=70$ Gy, the levels of TNF- α and IL-6 were lower than pre-radiation, and the levels of TNF- α and IL-6 in the treatment group were lower than those in the radiation alone group ($t=3.835, 2.488, P<0.05$). **CONCLUSION** Xihuang Capsules can delay and reduce acute radiation-induced oral mucositis and improve radiation tolerated dose, so it may involve the release of TNF- α and IL-6 in saliva.

KEY WORDS: Xihuang Capsules; radiation-induced oral mucositis; TNF- α ; IL-6

由于鼻咽独特的解剖结构及肿瘤的病理类型,目前放疗已成为鼻咽癌首选的主要治疗手段。放射性口腔黏膜炎(radiation-induced oral mucositis, ROM)是鼻咽癌放疗最常见的副反应,发生率几乎100%,严重影响患者的生活质量,甚至迫使放疗中断,延长住院时间^[1-3]。目前主要治疗手段为缓解疼痛及营养支持,但疗效不确切^[4-5]。鉴于祖国医学对急性放射性口腔黏膜炎“热毒炽盛”的独特认识,本研究以清热解毒、消肿止痛药物西黄胶囊(人工牛黄、人工麝香、乳香、没药)治疗急性放射性口腔黏膜炎,并探讨其防护机制,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 ROM诊断标准 根据卫生部发布的国家职业卫生标准中《放射性口腔炎诊断标准》^[6](GBZ162-2004):①放疗的累计剂量 ≥ 20 Gy;②符合口腔黏膜充血、水肿、糜烂、溃疡、坏死等体征;③患者口干、局部疼痛、张口吞咽困难等症状;④排除其他因素(创伤等)。

1.1.2 纳入标准^[7-8] ①经病理学和/或组织细胞学明确诊断为鼻咽癌,但不包括M1期患者(美国联合癌症委员会(AJCC)(2010)第7版的鼻咽癌国际TNM分期标准^[9]);②符合ROM诊断标准;③均为首次进行根治性放疗;④同意西黄胶囊治疗;⑤年龄18~80岁;⑥PS评分 ≤ 2 分;⑦预计生存期 ≥ 6 个月;⑧心肺、肝肾及骨髓造血功能基本正常;⑨受试者同意并签署知情同意书;⑩放疗前无明显口腔咽喉炎症,有龋齿先修补,有残根

者酌情拔除,病愈后再放疗。

1.1.3 排除标准^[8] ①没有明确病理学或组织细胞学诊断;②不符合ROM诊断标准;③同时接受化疗或靶向治疗等治疗者;④不能坚持服用西黄胶囊,存在吞咽困难者;⑤孕妇及儿童;⑥PS评分 >2 分;⑦预计生存期 <6 个月;⑧血象不合格者(血红蛋白 ≤ 80 g/L,白细胞 $\leq 3 \times 10^9$ /L,血小板 $\leq 80 \times 10^9$ /L);⑨不愿意参加研究者。

1.1.4 剔除标准 ①不符合纳入标准纳入的患者;②未按实验要求规范进行治疗者。

1.1.5 脱落标准 ①患者在实验过程中依从性差,不愿配合继续服用西黄胶囊或因症状加重而改变治疗方案;②出现严重的不良反应或并发症,不宜继续进行临床研究者;③患者自行退出;④疗程未顺利进行结束,如失访或患者死亡等。

1.1.6 一般资料 经本院伦理委员会批准,选择2014年7月至2016年4月在本院住院治疗的鼻咽癌患者87例,按随机数表法分为给药组和单纯照射组,其中给药组44例,单纯照射组43例,最终统计治疗组剔除4例,单纯照射组剔除3例,最终有效病例80例,其中给药组40例,单纯照射组40例,剔除病例比例8.05%。给药组男女患者各24、16例,单纯照射组各23、17例;给药组年龄 ≥ 55 岁17例, <55 岁23例,单纯照射组各20例;给药组角化性鳞状细胞癌、分化型非角化性癌和非分化型非角化性癌分别为20、16、4例,单纯照射组分别为18、16、6例;给药组I、II、III、IV期患者分别为16、14、7、3例,单纯照射组分别为18、15、5、2例。2组患者性别、年龄、病

理类型、临床分期等项目分别经 χ^2 检验比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。由上可知患者在 2 组间的分布情况基本一致, 具有均衡性和可比性。

1.2 治疗方法 全部患者的放射治疗均予 Trilogy 直线加速器采用 6MV-X 线常规分割照射, 即每周照射 5 次, 每次靶区吸收剂量为 2 Gy, 照射范围依据临床体征和影像学检查结果而定, 包括原发病灶和区域淋巴结, 以面颈联合野为主, 鼻咽部 $D_T=6\,800\sim7\,000\text{ Gy}/30\sim33\text{ f}$, 颈部及锁骨上 $D_T=5\,600\sim6\,080\text{ Gy}/32\text{ f}$ 。给药组采用调强放疗联合西黄胶囊治疗, 西黄胶囊从放疗第 1 天开始服用至放疗结束, 2 次/日, 6 粒/次 (规格: 0.25 g/粒, 河北万邦复临药业有限公司, 国药准字 Z20153041), 单纯照射组单独行调强放疗。放疗剂量 $D_T=20\text{ Gy}$ 后 2 组患者均采用生理盐水 250 mL、2% 盐酸利多卡因注射液 2 mL、地塞米松磷酸钠注射液 5 mg 和硫酸庆大霉素注射液 8 万 U (除生理盐水为四川科伦药业股份有限公司产品, 其余各药均为西南药业股份有限公司产品) 含漱, 每天 6 次。所有患者在接受放射治疗前, 均进行口腔卫生宣教、牙周洁治与菌斑控制、拔除影响放射治疗及无保留价值的患牙等基础治疗。

1.3 唾液收集及炎性因子检测 在放疗前、放疗至 40、70 Gy 时, 将 10~30 min 内流出并积于口腔前庭的非刺激性混合唾液收集到带有刻度的带塞试管。取唾液 2 mL, 充分振荡混匀, 置于离心机以 300 g 离心 10 min, 取上清液置 -20℃ 冰箱中冻存备用。用酶联免疫吸附实验 (ELISA) 检测唾液炎性因子 TNF- α 和 IL-6 水平, 严格按 ELISA 试剂盒说明书操作步骤执行。TNF- α 和 IL-6 ELISA 检测试剂盒购自美国 PeproTech 公司。

1.4 观察指标 比较 2 组出现急性放射性口腔黏膜炎时间及耐受剂量; 依据美国国立癌症研究所 CTC 2.0 版急性放射性黏膜损伤分级标准: 0, 无变化; 1, 黏膜红斑; 2, 片状假膜反应 (一般片状直径 $\leq 1.5\text{ cm}$ 且非连续性); 3, 成片的假膜反应 (连续片

状, 一般直径 $>1.5\text{ cm}$); 4, 坏死或深溃疡可引起非微创或擦伤性出血, 比较 $D_T=40、70\text{ Gy}$ 时 2 组口腔黏膜损伤程度。分别检测 $D_T=0、40、70\text{ Gy}$ 时, 2 组唾液 IL-6 和 TNF- α 的质量浓度水平。

1.5 统计学方法 结果采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析, 计量资料结果以均值 \pm 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验, 计数资料采用例表示, 组间比较采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组出现急性口腔黏膜炎时间及耐受剂量评定 给药组出现急性口腔黏膜炎时间明显晚于单纯照射组, 2 组比较差异具有统计学意义 ($t=2.180, P<0.05$); 给药组放疗耐受剂量明显高于单纯照射组, 2 组比较差异具有统计学意义 ($t=12.930, P<0.05$) (表 1)。

表 1 2 组开始放疗至出现急性黏膜炎时间及耐受剂量比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab. 1 Comparison of the time onset of acute ROM and the tolerance dosage in two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数/例	出现急性黏膜炎	耐受剂量/Gy
		时间/d	
给药组	40	20.16 \pm 3.21 *	30.26 \pm 3.18 *
单纯照射组	40	13.89 \pm 2.04	20.20 \pm 3.76

注: 与单纯照射组比较, * $P<0.05$

2.2 组口腔黏膜损伤程度比较 所有患者均顺利完成放射治疗, 治疗过程中未出现与西黄胶囊及含漱药物相关的不良反应。在治疗过程中, 随着放疗剂量的累积加, 2 组Ⅲ、Ⅳ度口腔黏膜炎发生率增加, 口腔黏膜炎程度加重 ($Z=2.624、3.572, P<0.01$)。在同一照射剂量下, 给药组Ⅲ、Ⅳ度口腔黏膜反应的发生率始终低于单纯照射组 ($Z=3.661、4.270, P<0.01$)。至剂量达 70 Gy 时, 给药组绝大多数的口腔黏膜炎局限在Ⅱ、Ⅲ度范围内, 仅有 2 例发生Ⅳ度黏膜反应, 而单纯照射组除有 12 例黏膜反应属于Ⅱ度外, 其余均出现在Ⅲ、Ⅳ度范围内 (表 2)。

表 2 2 组放射性口腔黏膜炎分级比较 (例)

Tab. 2 Comparison of oral mucositis classification in two groups (case)

照射剂量/Gy	给药组 ($n=40$)				单纯照射组 ($n=40$)				Z	P
	I 度	II 度	III 度	IV 度	I 度	II 度	III 度	IV 度		
40	19	15	6	0	3	24	11	2	3.661	0.000
70	7	23	8	2	0	12	20	8	4.270	0.000
Z		2.624				3.572				
P		0.008				0.000				

2.3 2 组不同放疗剂量唾液炎性因子水平比较
放疗前 ($D_T=0$ Gy), 2 组唾液中炎性因子 TNF- α 和 IL-6 质量浓度无差别 ($t=1.010$ 、 1.469 , $P>0.05$)。随着放疗剂量的提高, 2 组唾液中炎性因子 TNF- α 和 IL-6 质量浓度均显著升高, 至 $D_T=40$ Gy 时炎性因子质量浓度达到峰值, 但给药组显著低于单纯照射组 ($t=8.305$ 、 6.069 , $P<0.05$)。随后开始下降, 至 $D_T=70$ Gy 时, 2 组炎性因子 TNF- α 和 IL-6 质量浓度均降至低于治疗前水平,

表 3 2 组不同放疗剂量唾液中炎性因子 TNF- α 和 IL-6 质量浓度比较 ($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

Tab. 3 Comparison of TNF- α and IL-6 levels in two groups at different dose ($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

组别	TNF- α			IL-6		
	0 Gy	40 Gy	70 Gy	0 Gy	40 Gy	70 Gy
给药组 ($n=40$)	39.28 \pm 5.32	42.06 \pm 4.68 *	18.67 \pm 3.86 *	22.20 \pm 3.84	25.76 \pm 5.64 *	15.48 \pm 2.12 *
单纯照射组 ($n=40$)	40.54 \pm 5.83	53.87 \pm 7.68	22.49 \pm 4.98	23.58 \pm 4.53	33.26 \pm 5.41	17.01 \pm 3.26

注: 与单纯照射组比较, * $P<0.05$

目前关于放射性口腔黏膜炎的发病机制尚无定论, 多数学者认为是炎性因子、氧化自由基及致病微生物三者相互作用的结果。Sonis 等^[12]将放射性口腔黏膜炎的发生过程完善为 5 个阶段: 起始阶段、损伤反应阶段、信号放大阶段、溃疡阶段、愈合阶段。炎性因子 TNF- α 和 IL-6 在放射性口腔黏膜炎的发病过程中起关键作用, 炎性因子质量浓度随着放疗剂量的累积而升高。Ong 等^[13]研究表明, 血浆 TNF- α 和 IL-6 等炎性因子水平与口腔黏膜损伤程度具有明确相关性, 通过抑制这些炎性因子的释放能减轻黏膜反应。沈红梅等^[14]研究提示急性放射性口腔黏膜炎患者唾液与外周血 TNF- α 和 IL-6 变化规律具有相似性, 均可用于急性放射性口腔黏膜炎的诊断与病情的监测。本研究发现, 随着放疗剂量的增加, 2 组唾液中炎性因子 TNF- α 和 IL-6 均升高, 至 $D_T=40$ Gy 时达高峰, 患者均发生了口腔黏膜炎, 但给药组炎性因子水平及Ⅲ、Ⅳ度口腔黏膜炎的发生率均明显低于单纯照射组。至 $D_T=70$ Gy 时, 2 组口腔黏膜反应较前加重, 但炎性因子并未随放疗剂量的增加而继续升高, 反而降至低于治疗前水平, 给药组明显低于单纯照射组, 推测促炎因子 TNF- α 和 IL-6 先于口腔黏膜的修复发生了变化。本研究表明炎性因子 TNF- α 和 IL-6 参与了急性放射性口腔黏膜炎的发生、发展过程, 炎性因子水平与放疗累积剂量具有一定相关性, 西黄胶囊可能通过抑制炎性因子的释放而减轻黏膜反应程度。

急性放射性口腔黏膜炎属于中医“喉痹”范

给药组低于单纯照射组 ($t=3.835$ 、 2.488 , $P<0.05$)。

3 讨论

鼻咽癌对放射线高度敏感, 其局部控制与病变组织累积剂量呈正相关, 而急性放射性口腔黏膜炎为鼻咽癌放疗的剂量限制性因素^[10-11]。因此, 防治急性放射性口腔黏膜炎, 确保放疗计划的顺利完成, 对提高鼻咽癌的局部控制有着至关重要的临床意义。

畴, 放射线为“火热毒邪”, 灼伤人体表现为以咽喉部疼痛、口干、进食和吞咽困难、舌红少津、脉数为特征的热毒炽盛证, 治疗多采用清热解毒的治则^[8,15]。西黄胶囊处方源于清·王洪绪《外科证治全生集》西黄丸, 方中牛黄解毒清心, 麝香散瘀消肿、开窍醒神, 乳香、没药破瘀通络, 散结消肿止痛, 全方具有清热解毒、消肿止痛等功效, 贴合急性放射性口腔黏膜炎的病理生理过程。本研究发现, 给药组发生急性口腔黏膜炎时间明显晚于单纯照射组, 耐受剂量显著高于单纯照射组。随着放疗剂量增加, 2 组Ⅲ、Ⅳ度口腔黏膜炎的例数增多, 黏膜炎程度加重, 但给药组Ⅲ、Ⅳ度口腔黏膜炎发生率始终低于单纯照射组。提示西黄胶囊可提高鼻咽癌放疗耐受剂量, 延缓和减轻急性口腔黏膜反应, 有利于放疗计划的顺利实施。

综上, 西黄胶囊可提高鼻咽癌放疗耐受剂量, 能够延缓和减轻急性放射性口腔黏膜炎, 可能通过抑制在急性放射性口腔黏膜炎发病机制中起关键作用的炎性因子 TNF- α 和 IL-6 的释放, 从而抑制炎症级联放大效应的激活。临床疗效及相关数据的合理性有待扩大样本的深入研究。

参考文献:

[1] Li C J, Wang S Z, Wang S Y, *et al.* Assessment of the effect of local application of amifostine on acute radiation-induced oral mucositis in guinea pigs[J]. *J Radiat Res*, 2014, 55(5): 847-854.

[2] Nakajima N, Watanabe S, Kiyoi T, *et al.* Evaluation of edaravone against radiation-induced oral mucositis in mice[J]. *J*

Pharmacol Sci, 2015, 127(3): 339-343.

[3] Sonis S T. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis[J]. *Oral Oncol*, 2009, 45(12): 1015-1020.

[4] Chen P, Mancini M, Sonis S T, *et al.* A novel peptide for simultaneously enhanced treatment of head and neck cancer and mitigation of oral mucositis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0152995.

[5] I T, Sumita Y, Minamizato T, *et al.* Bone marrow-derived cell therapy for oral mucosal repair after irradiation[J]. *J Dent Res*, 2014, 93(8): 813-820.

[6] 邢志伟, 姜恩海, 江 波, 等. GBZ162《放射性口腔炎诊断标准》的编制说明[J]. 中国辐射卫生, 2007, 16(3): 280-281.

[7] 陈俏妍, 夏纪严, 韩 凌, 等. 滋阴清热法防治阴虚内热证急性放射性口腔炎临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(7): 694-698.

[8] 谭 鑫. 清热养阴解毒方防治放射性咽喉炎的临床观察 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.

[9] 陈 艳. 鼻咽癌 2008 分期与 92 分期、UICC/AJCC 分期的对比研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2011.

[10] Chen W, Hu G H. Biomarkers for enhancing the radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Biol Med*, 2015, 12(1): 23-32.

[11] Jensen S B, Peterson D E. Oral mucosal injury caused by cancer therapies: current management and new frontiers in research[J]. *J Oral Pathol Med*, 2014, 43(2): 81-90.

[12] Sonis S T. The pathobiology of mucositis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(4): 277-284.

[13] Ong Z Y, Gibson R J, Bowen J M, *et al.* Pro-inflammatory cytokines play a key role in the development of radiotherapy-induced gastrointestinal mucositis [J]. *Radiat Oncol*, 2010, 5: 22.

[14] 沈红梅, 黄 杰, 金从国, 等. 急性放疗致口腔炎患者唾液和外周血炎症细胞因子的变化及意义[J]. 天津医药, 2012, 40(11): 1103-1106.

[15] 孔嘉欣, 苏旭春, 闫冰川, 等. 普济消毒饮防治鼻咽癌放射性口腔粘膜反应[J]. 现代医院, 2012, 12(6): 44-45.