

复方溃疡油对放射性皮肤炎患者血液细胞因子的影响

赵瑞莲¹, 沈红梅^{1*}, 张明², 周映伽¹, 阮艳玲¹

(1. 云南省肿瘤医院 中西医结合肿瘤临床研究中心, 昆明 650118;

2. 云南省肿瘤医院 放射治疗研究中心, 昆明 650118)

[摘要] **目的:**探讨细胞因子与放射性皮炎发生发展及预后的相关性,并以此探讨复方溃疡油防治放射性皮炎的作用机制。**方法:**选择符合入组条件、接受头颈胸部放射治疗的患者80例,随机分为试验组(溃疡油组)和对照组(西医治疗组),观察临床疗效,并通过检测患者外周血中表皮生长因子(EGF),肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素(IL)-6,IL-1,IL-8,IL-10的变化,探寻溃疡油防治放射性皮炎的作用机制。**结果:**复方溃疡油能显著地延缓患者放射性皮炎发生时间,降低患者放射性皮炎级别,加速放射性皮炎的愈合($P < 0.05$)。在30 Gy时,两组EGF水平较放疗前均显著下降($P < 0.01$)。60 Gy时,两组EGF水平均较30 Gy时有所回升,试验组上升水平明显高于对照组($P < 0.01$)。30 Gy时两组的IL-6,TNF- α ,IL-1,IL-8水平均在放疗后显著上升($P < 0.01$),60 Gy时两组的IL-6,TNF- α ,IL-1,IL-8水平有所下降;30 Gy时试验组IL-6,TNF- α ,IL-1,IL-8上升水平明显低于对照组($P < 0.05$),60 Gy时下降水平又高于对照组。30 Gy时两组IL-10均较放疗前明显下降,而60 Gy时IL-10均上升,试验组下降水平明显低于对照组($P < 0.01$),60 Gy时试验组IL-10高于对照组($P < 0.05$)。**结论:**复方溃疡油可能通过早期抑制促炎因子IL-6,TNF- α ,IL-1,IL-8的产生和释放,同时降低抑炎因子IL-10的下降速度,后期促进EGF的产生,从而达到延缓皮炎发生,并提高皮炎痊愈速度的目的。

[关键词] 放射性皮炎; 复方溃疡油; 表皮生长因子; 炎症因子

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)09-0153-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016090153

Effect of Compound Ulcer Oil on Blood Cytokines in Patients with Radiation Dermatitis

ZHAO Rui-lian¹, SHEN Hong-mei^{1*}, ZHANG Ming², ZHOU Ying-jia¹, RUAN Yan-ling¹

(1. Cancer Clinical Research Center of Integrated Traditional and Western Medicine, Tumor Hospital of Yunnan Province, Kunming 650118, China;

2. Department of Radiotherapy, Tumor Hospital of Yunnan Province Tumor Hospital of Yunnan Province, Kunming 650118, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the correlation between cytokines, occurrence, development and prognosis of radioactive dermatitis, and investigate the effect and mechanism of Chinese herbal compound ulcer oil in prevention and treatment of radiation dermatitis. **Method:** The 80 eligible patients who received radiotherapy in head, neck and chest were prospectively enrolled in this study and randomly divided into observation group (ulcer oil group) and control group (western medicine group). Efficacy was observed, then changes in epidermal growth factor (EGF), tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-6, IL-1, IL-8 and IL-10 in peripheral blood of the patients were detected to investigate action mechanism of ulcer oil in prevention and treatment of radiation dermatitis. **Result:** Ulcer oil can significantly delay occurrence of radiation dermatitis, reduce grade of radiation dermatitis, and accelerate healing rate of radiation dermatitis ($P < 0.05$). At 30 Gy, EGF levels were

[收稿日期] 20150823(009)

[基金项目] 云南省卫生计生研究机构项目(2011ws0064);云南省应用基础研究昆医联合专项(2013FB175)

[第一作者] 赵瑞莲, 硕士, 住院医师, 从事中医肿瘤临床工作, Tel:0871-68185656, E-mail:zruilian2007@163.com

[通讯作者] * 沈红梅, 硕士, 主任医师, 从事中医肿瘤临床工作, Tel:0871-68185656, E-mail:lilyydfz@126.com

significantly lower than those before radiotherapy in both groups ($P < 0.01$). At 60 Gy, EGF levels of two groups were increased compared with 30 Gy, but the increase degree in observation group was significantly higher than that of control group ($P < 0.01$). At 30 Gy, both groups showed significant increases in IL-6, TNF- α , IL-1 and IL-8 levels of peripheral blood ($P < 0.01$). At 60 Gy, IL-6, TNF- α , IL-1 and IL-8 levels were decreased in both groups. In comparison between two groups, increase degree in IL-6, TNF- α , IL-1 and IL-8 levels in observation group was lower than that of control group at 30 Gy ($P < 0.05$). At 60 Gy, IL-10 levels were increased in both groups, decrease degree in observation group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.01$). At 60 Gy, IL-10 level of the observation group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Compound ulcer oil may delay occurrence of skin inflammation, and increase its recovery speed by inhibiting production and release of IL-6, TNF- α , IL-1 and IL-8, reducing decline speed of IL-10 at early stage, and promoting production of EGF at advanced stage.

[**Key words**] radiation dermatitis; compound ulcer oil, epidermal growth factor, cytokines

放射性皮炎(RD)指各种类型射线,包括射线、粒子、电子、中子和质子引起的皮炎。据统计,肿瘤放疗患者皮肤损伤发生率为 91.4%,因损伤严重,被迫中断治疗的发生率为 58.1%^[1]。虽然皮肤反应存在的时间不长,但会给患者带来瘙痒、疼痛等不适,使放疗的生物效应减低,严重的反应如溃疡、坏死还会影响患者生活质量,增加新的痛苦,进而影响患者生存率和肿瘤控制率。放射性皮肤损伤目前临床上尚无标准的治疗方案,外用药物是当前防治放射性皮炎的首选方法,主要包括三乙醇乳膏(比亚芬)、激素类乳膏、维生素 B₁₂和重组人表皮生长因子等^[2-3]。中药在放射性损伤中的研究是一个不容忽视的热点,国内外均有相关研究报道,例如 Palatty 等^[4]报道使用姜黄提取物治疗放射性损伤取得较好临床疗效,Ulff 等^[5]使用芦荟乳霜与倍他米松乳膏比较防治防治放射性皮炎,姚惠娟等^[6]使用芦荟防治放射性皮炎也取得较好临床疗效。

中医学外治放射性皮炎有独特疗效,复方溃疡油用于治疗慢性皮肤溃疡、湿疹、口腔溃疡等疾病疗效显著^[7-8],用于外治放射性皮肤损伤和溃疡也常见报道^[9],但目前可见文献报道多为疗效观察,其疗效机制尚未得到进一步的研究。云南省肿瘤医院中西医结合科长期使用自拟验方复方溃疡油外治放射性皮肤损伤也取得较好临床疗效,本研究旨在通过观察使用溃疡油患者放射性皮炎的发生时间、分级及痊愈时间,评价溃疡油对放射性皮炎的临床疗效,并检测患者外周血中表皮生长因子(EGF),肿瘤坏死因子(TNF- α),白细胞介素(IL)-6,IL-1,IL-8,IL-10的变化,探讨上述细胞因子与放射性皮炎发生发展及预后的相关性,并以此探讨溃疡油防治放射性皮炎的作用机制。

1 材料与方法

1.1 一般资料 2011 年 11 月—2014 年 11 月在云南省肿瘤医院中西医结合科、放疗科、头颈科、乳腺科、胸外科接受头、颈、胸照射的 80 例患者,其中 47 例患者确诊为鼻咽癌,34 例乳腺癌,2 例颈部原发不明转移癌,3 例头颈部皮肤基底细胞癌。患者按照入组顺序随机分为试验组和对照组,各 40 例。试验组 16 例女性,24 例男性,平均年龄(46.35 ± 13.34)岁,Karnofsky(KPS)评分(82.03 ± 6.30)分。对照组 21 例女性,19 例男性,平均年龄(47.93 ± 13.19)岁,KPS 评分(82.65 ± 5.78)分。两组均完成治疗计划,无脱出病例。两组上述数据均无统计学差异,具有可比性。

1.2 诊断标准 患者疾病临床诊断 TNM 分期参照《AJCC 癌症分期手册》^[10];皮肤损伤分级参照美国放射肿瘤协作组(RTOG)急性放射性损伤分级标准^[11],①0 级,皮肤无变化;②1 级,滤泡样暗色红斑或脱发、干性脱皮、出汗减少;③2 级,触痛性或鲜色红斑,片状湿性脱皮或中度水肿;④3 级,皮肤皱褶以外部位融合地湿性脱皮,凹陷性水肿;⑤4 级,溃疡、出血、坏死。

1.3 纳入标准 有明确的病理学诊断依据,准备接受放射治疗的恶性肿瘤患者;均采用 6 MV X 线和(或)6 ~ 9 MeV 电子线照射,放射剂量 ≥ 60 Gy,2 Gy/次,5 次/周,照射部位以头、颈、胸为主;KPS 评分 ≥ 60 分;年龄 18 ~ 75 岁;预计生存时间 ≥ 6 个月;无严重局部感染;外周血象白细胞(WBC) ≥ 3.5 × 10⁹ 个/L,血红蛋白(Hb) ≥ 10 g · L⁻¹,血小板(PLT) ≥ 100 × 10⁹ 个/L;无智力及精神障碍,语言表达能力正常,对自身的一般状况有判断能力,且能合作评价生活质量内容;所有患者均了解并同意该项治疗,患

者或法定代理人签署知情同意书。

1.4 排除标准 皮肤对中药过敏者; 先前曾接受过放射治疗者; 有严重的心、肺、肝、肾功能障碍者; 有皮疹、皮肤溃疡、皮肤出血或放疗区域内在放疗前存在未治愈的外科瘢痕者; 放疗期间同时行化学治疗者; 有结缔组织病史者; 孕妇或哺乳期妇女。

1.5 剔除、终止标准 研究中患者不能配合继续本项治疗者; 患者病情突然发生变化, 影响和干扰本项研究者; 观察过程中患者出现皮肤严重过敏, 必须停止使用该药物者; 撤回知情同意书者; 失访者; 怀孕者。

1.6 研究和治疗方法 ①全部患者的放射治疗均予云南省肿瘤医院放疗科 Clinac iX 型医用直线加速器治疗, 采用 6 MV X 射线常规分割照射, 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。②试验组使用复方溃疡油外涂, 复方溃疡油由当归、生大黄、红花、紫草、生黄芪 5 味中药组成。上药各等份以 1:1 药量, 每 250 g 用市售 5.5 L 橄榄油慢火煎熬过滤而成 5 L 暗红色油状液体, 分装至 60 mL 聚酯塑料(PET) 瓶中。于首次放射治疗当天开始在照射皮肤局部用无菌棉签涂搽溃疡油, 放疗前或放疗后均匀涂抹于接受照射部位及超出放射野范围 1 cm 处, 每天 2 次, 早晚各 1 次, 每次涂抹 2 遍。③对照组使用 1% 外用氢化可的松乳膏(海南制药厂有限公司制药一厂, 国药准字 H20046205), 用法同试验组。

1.7 观察指标 分别在放疗前(0 Gy), 放疗中(28~30 Gy), 放疗后(60 Gy)时抽取患者外周血 2 mL, 采用酶联免疫(ELISA)法检测外周血 EGF 蛋白水平(ELISA 试剂盒为美国 R&D 生物科技有限公司提供), 炎症因子 TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 和 IL-10 的蛋白水平(ELISA 试剂盒为武汉华美生物科技有限公司提供)。依照试剂盒说明书操作。

皮肤损伤出现时间收集: 研究人员每天在患者接受放射治疗前都要仔细观察照射野皮肤, 及时记录将出现皮肤损伤的时间, 皮肤损伤出现时间系从放射治疗开始一直到出现皮肤损伤的时间为止。**皮肤损伤痊愈时间收集:** 由患者、家属及研究人员共同完成, 患者及家属在患者接受放射治疗后每天都要仔细观察照射野皮肤, 记录皮肤损伤痊愈的时间点, 研究者在放疗结束后 4 周内对患者进行访视, 记录患者皮肤损伤的痊愈时间点, 如未痊愈应记录当时皮肤损伤的分级, 记录相关数据。患者皮肤出现湿性脱皮、溃疡等创面后, 以无渗出、无出血, 新皮肤长

成、痂皮脱落或大部分脱落即为痊愈。皮肤损伤痊愈时间系从出现皮肤损伤的时间起至皮肤损伤完全恢复的时间为止。

皮肤损伤的分级: 放疗开始直至结束后, 由研究人员观察并记录患者出现皮肤损伤的最高级别。分级标准, 0 级: 皮肤无变化; 1 级: 滤泡样暗色红斑或脱发、干性脱皮、出汗减少; 2 级: 触痛性或鲜色红斑, 片状湿性脱皮或中度水肿; 3 级: 皮肤皱褶以外部位融合地湿性脱皮, 凹陷性水肿; 4 级: 溃疡、出血、坏死。以皮肤损伤最严重级别为有效数据。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件分析, 计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组独立样本资料采用 *t* 检验, 两组等级资料采用 Kruskal-Wallis 秩和检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者皮肤损伤出现时间和痊愈时间比较 接受复方溃疡油治疗的患者皮肤炎发生的时间较对照组有明显延缓($P < 0.05$)。试验组的痊愈时间短于对照组($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 两组患者皮肤损伤时间和痊愈时间比较 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 1 Comparison of average time of RD emergence and healing ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	皮损出现时间	皮损痊愈时间
试验	20.075 \pm 6.338 ¹⁾	24.700 \pm 2.64 ¹⁾
对照	17.225 \pm 6.158	26.50 \pm 2.64

注: 与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表 2 同)。

2.2 两组患者皮肤损伤的分级比较 试验组的患者放射性皮肤炎级别总体低于对照组($P < 0.01$), 复方溃疡油可以较明显地降低放射性皮肤炎发生的严重程度。见表 2。

表 2 两组患者放射性皮炎分级人数 ($n = 40$)

Table 2 Comparison of Grade of RD ($n = 40$)

组别	1 级	2 级	3 级	4 级
试验	12	24 ¹⁾	3 ¹⁾	1
对照	6	11	20	3

2.3 两组患者不同放疗剂量 EGF 水平比较 与本组治疗前比较, 两组患者的在剂量为 30 Gy 时外周血 EGF 水平显著下降($P < 0.01$)。60 Gy 时, 两组 EGF 水平均较 30 Gy 时有所回升, 试验组上升水平明显高于对照组($P < 0.01$)。见表 3。

2.4 两组患者不同放疗剂量的细胞因子水平比较 与本组治疗前比较, 30 Gy 时两组 TNF- α ,

表 3 两组患者不同放疗剂量 EGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 3 Comparison of EGF levels between two groups with different radiation doses ($\bar{x} \pm s, n = 40$) ng·L⁻¹

组别	0 Gy	30 Gy	60 Gy
试验	133.04 ± 21.51	115.86 ± 29.67 ²⁾	126.14 ± 20.15 ^{1,4)}
对照	136.34 ± 24.04	107.59 ± 13.57 ²⁾	107.86 ± 22.27 ⁴⁾

注:与本组未照射时比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;与对照组同照射剂量比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ (表 4 同)。

表 4 两组不同放疗剂量时细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 4 Comparison of cytokines between two groups with different radiation doses ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	剂量/Gy	INF- α /ng·L ⁻¹	IL-1/ μ g·L ⁻¹	IL-6/ng·L ⁻¹	IL-8/ng·L ⁻¹	IL-10/ng·L ⁻¹
试验	0	16.53 ± 12.36	0.29 ± 0.12	29.30 ± 8.60	0.35 ± 1.23	10.27 ± 6.65
	30	25.31 ± 12.36 ^{1,3)}	1.13 ± 1.13 ^{2,3)}	35.17 ± 8.68 ^{1,3)}	1.24 ± 1.35 ^{1,3)}	8.49 ± 1.78 ³⁾
	60	23.23 ± 13.66 ¹⁾	0.65 ± 0.57 ^{1,4)}	32.99 ± 6.64 ^{2,3)}	0.64 ± 1.02 ^{1,3)}	9.72 ± 3.54 ³⁾
对照	0	15.98 ± 10.11	0.21 ± 0.84	30.05 ± 7.80	0.26 ± 2.01	11.32 ± 5.69
	30	26.12 ± 14.13 ^{1,3)}	1.97 ± 0.56 ^{1,3)}	41.49 ± 7.07 ^{1,3)}	2.01 ± 1.36 ^{1,3)}	7.4 ± 2.31 ^{1,3)}
	60	25.91 ± 10.31	1.62 ± 0.75 ⁴⁾	40.67 ± 8.54 ³⁾	1.78 ± 0.96 ³⁾	8.12 ± 3.65 ³⁾

3 讨论

中医理论认为放射线其性属热,易损伤人体,放射性皮炎为热毒过盛、瘀积、邪犯腠理,从而产生脱屑、热痒、灼痛、溃疡等症状,类属于中医的疮疡范畴。“热邪易致疮疡”是病因,“阴虚为本,燥热为标”为病机,治疗上应以清热解毒、养阴益气、活血化瘀为原则。本研究用复方溃疡油由当归、生大黄、红花、紫草、生黄芪 5 味药组成。方中紫草侧重于凉血活血、解毒透疹,生大黄则清热凉血,逐瘀通经,红花可活血通经、散瘀止痛,当归可补血和血,养阴润燥止痛,生黄芪则起到补气固表,托毒排脓,敛疮生肌的作用。本研究结果揭示中药复方溃疡油制剂相对于氢化可的松乳膏,不仅能显著地延缓患者放射性皮炎发生的时间,还可降低患者放射性皮炎严重程度,加速放射性皮炎愈合的速度。

表皮生长因子是一种多功能的生长因子,在体内外都对多种组织细胞具有诱导细胞生长、迁移,促使分化基因表达的作用,从而发挥维持上皮细胞正常新陈代谢的作用^[12]。临床上应用 EGF 能加速创伤和烧伤的愈合^[13]。TNF- α , IL-6, IL-1, IL-8 均是促进炎症发生的一类细胞因子, TNF- α 通过促进多种炎症介质如 IL-1, IL-6 和 IL-8 等释放从而参与和调控炎症反应^[14-15]。IL-6 可通过体液和细胞免疫功能影响炎症、宿主防御和组织损伤^[16]。IL-1 是重要的炎症介质之一,也是一种热原质成分,具有致热和介导炎症的作用^[17]。IL-8 是炎症性疾病的重要介

质,并在抗感染、免疫反应调节以及抗肿瘤方面有重要作用, IL-8 水平在感染及某些自身免疫性疾病的情况下,在炎症局部、血清和体液中均有显著增加^[18]。而 IL-10 则是一种多功能的抗炎细胞因子,发挥下调炎症反应,拮抗炎性介质的作用,具有抗炎和抑制机体免疫力的作用, IL-10 能抑制激活的单核细胞/巨噬细胞产生其他的细胞因子,如 TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 等^[19-20]。

本研究显示当放疗剂量达到 30 Gy 时,两组患者外周血的促炎因子(TNF- α , IL-6, IL-1, IL-8)均比放疗前要升高,而抑炎因子 IL-10 和 EGF 水平均有不同程度的降低,说明放疗早期,放射性皮炎的主要病理过程为炎症主导的皮肤反应。而在复方溃疡油作用下,试验组的促炎因子产生和释放速度均要慢于对照组,且试验组抑炎因子 IL-10 水平下降的速度显著低于对照组,正说明了复方溃疡油可能通过对促炎因子和抑炎因子的双向调控,使得接受复方溃疡油治疗的患者更能耐受射线对局部皮肤炎症的激发作用,从而使其放射性皮炎出现的时间延迟,对大剂量分割放疗的耐受性更好。当放疗剂量达到 60 Gy 时,两组患者外周血的促炎因子均有不同程度的下降,促炎因子较对照组下降程度更快。两组的抑炎因子 IL-10 及 EGF 因子水平均较 30 Gy 时都有显著上升,试验组 IL-10 水平高于对照组,尤其试验组 EGF 水平上升的速度明显较对照组高。说明在放疗后期,机体急性炎症反应过后的病理过程主

要为组织的损伤修复和免疫功能抑制。本研究使用的复方溃疡油外用对放射性皮炎局部炎症的调控作用更明显,但无法同时整体调控机体免疫功能。因该方中缺乏滋阴作用较强的药物,放疗患者后期热毒阴伤,仅方中黄芪、当归可能无法达到滋阴疗效,如需进一步改进,应考虑加强复方溃疡油制剂中滋阴药物的局部应用,或者应当合理给予放疗后期患者增强免疫或者益气养阴扶正的中药汤剂治疗,以促进肿瘤患者机体免疫功能的恢复。EGF 的上升则说明放射性皮炎患者局部组织损伤修复开始,试验结果表明复方溃疡油较氢化可的松乳膏,更能促进 EGF 的释放,参与放疗后期机体修复过程,从而加速患者放射性皮炎的愈合速度。

综上,放射性皮炎的发生发展与患者血液促炎因子、抑炎因子及修复因子表达水平密切相关,而复方溃疡油通过早期抑制促炎因子 IL-6, TNF- α , IL-1, IL-8 的产生和释放,同时降低抑炎因子 IL-10 的下降速度,后期促进 EGF 的产生,双向调控机体促炎—抑炎系统以及修复因子生成的过程,从而达到延缓皮肤炎发生,并提高皮肤炎痊愈速度的目的。

[参考文献]

[1] Fisher J, Scott C, Stevens R, et al. Randomised phase III study comparing best supportive care to biafine as a prophylactic agent for radiation induced skin toxicity for women undergoing breast irradiation: radiation therapy oncology group[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 48(5):1307-1310.

[2] 曾子君, 林映如. 比亚芬预防乳腺癌改良根治术后胸壁放射性皮肤损伤的效果[J]. *现代肿瘤医学*, 2007, 15(6):789-790.

[3] 吴列, 朱远. 三乙醇胺治疗乳腺癌改良术后胸壁放射性皮肤损伤的临床观察[J]. *肿瘤防治杂志*, 2004, 11(10):1083-1084.

[4] Palatty P L, Azmidah A, Rao S, et al. Topical application of a sandal wood oil and turmeric based cream prevents radiodermatitis in head and neck cancer patients undergoing external beam radiotherapy: a pilot study [J]. *Br J Radiol*, 2014, 87(1038):20130490.

[5] Ulf E, Maroti M, Serup J, et al. A potent steroid cream is superior to emollients in reducing acute radiation dermatitis in breast cancer patients treated with adjuvant radiotherapy. A randomised study of betamethasone versus two moisturizing creams [J]. *Radiother Oncol*, 2013, 108(2):287-292.

[6] 姚惠娟, 邹丽芳, 王明珠. 芦荟预防恶性肿瘤患者皮肤放射性损伤的效果观察[J]. *中华护理杂志*, 2006, 41(4):364-365.

[7] 贾慧, 杨博华. 溃疡油治疗糖尿病足溃疡临床疗效观察[J]. *北京中医药大学学报*, 2012, 19(3):22-24.

[8] 梁向红. 杨爱红溃疡油治疗压迫性溃疡的临床观察[J]. *中国医药指南*, 2011, 9(23):139-140.

[9] 于振洋, 李文, 宫地康加. 中药溃疡油防治头颈部肿瘤放疗所致皮肤损害的临床研究[J]. *广州中医药大学学报*, 2010, 27(5):474-477.

[10] Stephen B, April G, David R, et al. *Cancer staging manual. 2010 american joint committee on cancer (AJCC) [S].* New York: Springer Publishing Company, 2009:112-236.

[11] Pires A M, Segreto R A, Segreto H R. RTOG criteria to evaluate acute skin reaction and its risk factors in patients with breast cancer submitted to radiotherapy [J]. *Rev Lat Am Enfermagem*, 2008, 7(16):844-849.

[12] Carpenter G, Cohen S. Epidermal growth factor [J]. *J Biol Chem*, 1979, 48(14):11-17.

[13] Smith K A, Lachman L B, Oppenheim J J, et al. The functional relationship of the interleukins [J]. *J Exp Med*, 1980, 151(6):1551-1556.

[14] Min J K, Kim Y M, Kim S W, et al. TNF-related activation-induced cytokine enhances leukocyte adhesiveness: induction of ICAM-1 and VCAM-1 via TNF receptor-associated factor and protein kinase C-dependent NF-kappaB activation in endothelial cells [J]. *J Immunol*, 2005, 175(1):531-540.

[15] Millera A M, McPhadenc A R, Prestona A, et al. TNF- α increases the inflammatory response to vascular balloon injury without accelerating neointimal formation [J]. *Atherosclerosis*, 2005, 179(1):51-59.

[16] Kaplanski G, Marin V, Montero-Julian F, et al. IL-6: a regulator of the transition from neutrophil to monocyte recruitment during inflammation [J]. *Trends Immunol*, 2003, 24(1):25-29.

[17] Hassan G S, Merhi Y, Mourad W M. CD154 and its receptors in inflammatory vascular pathologies [J]. *Trends Immunol*, 2009, 30(4):165-172.

[18] Suzuki O, Goto T, Yoshino T, et al. The role of phosphodiesterase 4B in IL-8/LTB4-induced human neutrophil chemotaxis evaluated with a phosphodiesterase 4B inhibitor [J]. *Acta Pharm*, 2015, 65(2):191-197.

[19] Henke P K, DeBrunye L A, Strieter R M, et al. Viral IL-10 gene transfer decreases inflammation and cell adhesion molecule expression in a rat model of venous thrombosis [J]. *J Immunol*, 2000, 164(4):2131-2141.

[20] 夏春芳, 霍勇, 吴娜琼, 等. 大鼠主动脉球囊损伤后白细胞介素 10 的表达 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2001, 9(4):217-219.

[责任编辑 张丰丰]