

中药内服和含漱防治放射性口腔黏膜炎

王明贤^{1*}, 秦佰焰²

(1. 乐山职业技术学院, 四川 乐山 614000;
2. 峨眉山市中医院, 四川 乐山 614200)

[摘要] 目的:探讨中药内服和含漱防治放射性口腔黏膜炎(OM)的临床疗效。方法:将 95 例鼻咽癌放疗患者随机分为试验组 47 例和对照组 48 例。试验组在开始接受放疗时即采用中药内服和含漱,对照组采用生理盐水含漱,并在出现Ⅱ级以上 OM 时采取对症治疗。疗程均为从放疗开始至放疗结束后 1 周或黏膜炎缓解至≤1 级。观察Ⅱ,Ⅲ级 OM 出现的时间、累积放射剂量及放疗结束时Ⅲ级以上 OM 的发生率;放疗结束时测定唾液表皮生长因子(EGF)浓度。结果:试验组Ⅱ,Ⅲ级 OM 出现时间均晚于对照组($P<0.01$);试验组放疗结束时Ⅲ级以上 OM 发生率为 31.91%,低于对照组的 70.83% ($P<0.01$);放疗结束时试验组 EGF 为 $(652.5 \pm 120.6) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$,高于对照组的 $(382.5 \pm 51.6) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ ($P<0.01$)。结论:中药内服和含漱能升高患者唾液 EGF 水平,保护口腔黏膜,能有效预防和治疗 OM,有利于放疗顺利进行。

[关键词] 放射性口腔黏膜炎; 中医疗法; 唾液表皮生长因子

[中图分类号] R287 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2012)21-0291-03

Clinical Investigation on Chinese Medicine Therapy
for Prevention and Treatment of Radiation-induced Oral Mucositis

WANG Ming-xian^{1*}, QIN Bo-yan²

(1. Leshan Vocational and Technical College, Leshan 614000, China;
2. Emei Shan Hospital of Chinese Medicine, Leshan 614200, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate clinical efficacy of the Chinese medicine therapy in prevention and treatment of radiation-induced oral mucositis (OM). **Method:** Ninety-five cases of nasopharyngeal carcinoma patients treated with radiotherapy were randomly divided into test group of 47 cases and control group of 48 cases. The test group in the beginning of radiotherapy was treated with Chinese herbs by oral and gargle. The control group was treated with physiological gargle and taken symptomatic treatment when the OM above gradeⅡ. The treatment lasted from beginning of radiotherapy to one week after the end of radiotherapy or mucositis alleviated ≤ grade I. The time of OM in gradeⅢ,Ⅱ, the accumulated dose of radiotherapy and the incidence of OM above gradeⅢ at the end of radiotherapy were observed; The concentration of salivary epidermal growth factor (EGF) at the end of the radiotherapy was determined. **Result:** The appearance time of gradeⅡ andⅢ in the test group was later than that in the control group ($P<0.01$). The incidence rate of the OM above gradeⅢ in the test group was 31.91% at the end of radiotherapy, Lower than that in the control group (70.83%, $P<0.01$); The EGF in the test group was $(652.5 \pm 120.6) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ at the end of radiotherapy, higher than that in the control group $(382.5 \pm 51.6 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}, P<0.01)$. **Conclusion:** The Chinese herbs and (oral and gargle) is worthwhile to be used in clinic, because they can increase the level of salivary EGF, protect oral mucosa, prevent and treat OM effectively, reduce the radiation-induced injury of oral mucosa and conduct the radiotherapy to be carried out smoothly.

[Key words] radiation-induced oral mucositis; Chinese medicine therapy; salivary epidermal growth factor

[收稿日期] 20120801(482)
[通讯作者] *王明贤,本科,副教授,从事生化教学与科研工作,Tel: 13890645426,E-mail: 1347386821@qq.com

口腔黏膜炎(oral mucositis, OM)是头颈部肿瘤放射治疗过程中常见的并发症,90% 接受放疗患者会出现 OM,同步化疗则几乎所有患者都会出现 OM 且变得更严重^[1-2],轻者导致患者口腔及咽喉疼痛、影响患者的正常进食,严重者可诱发系统性感染,甚至影响治疗计划的实施,导致治疗中断。目前尚无有效防治办法,笔者探讨了中药内服及含漱对放射性口腔黏膜炎防治作用,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 95 例鼻咽癌患者均为 2010 年 4 月至 2012 年 3 月峨眉山市中医院收治进行放疗的患者,Ⅰ期 8 例,Ⅱ期 32 例,Ⅲ期 46 例,Ⅳ期 9 例;男 74 例,女 21 例,年龄(44.5 ± 10.62)岁,随机分为试验组 47 例和对照组 48 例。全部病例进行根治性放疗,每周 5 次,每次 2 Gy,鼻咽部照射总量 68 ~ 76 Gy,颈部预防量 50 ~ 60 Gy,治疗量 55 ~ 70 Gy,下颈、锁骨上剂量为 50 ~ 56 Gy。两组在性别、年龄、病理类型、临床分期、照射面积、照射剂量等方面差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准 参照 RTOG 分级标准^[3]。0 级:无变化;Ⅰ级:充血,可有轻度疼痛,无需止痛药;Ⅱ级:片状黏膜炎,或有炎性血清血液分泌物,或有中度疼痛,需止痛药;Ⅲ级:融合的纤维性黏膜炎,可伴中度疼痛,需麻醉药;Ⅳ级:溃疡、出血、坏死。

1.3 治疗方法 试验组:内服方(组成:水牛角 30 g,生地黄、金银花、丹参各 20 g,连翘、苦参、玉竹各 15 g,知母、射干各 12 g,生甘草 6 g),用法:常规水煎服,1 剂/d,分 2 次服用。含漱方(组成:金银花、黄芩各 30 g,生甘草、薄荷叶各 15 g,田七、五味子各 10 g),用法:水煎至 1 000 mL,适量含漱 1 ~ 2 min 更换 1 次药液,10 ~ 15 min/次,3 ~ 6 次/d。

对照组开始只用生理盐水含漱,出现Ⅱ级以上口腔黏膜炎时生理盐水 500 mL + 庆大霉素 5 万 U + 2% 利多卡因 10 mL + 地塞米松 5 mg 含漱,用法同试验组。两组疗程均为从放疗开始至放疗结束后 1 周或黏膜炎缓解至 ≤ 1 级。

1.4 观察指标 ①放疗开始后检查口腔,1 次/d,观察黏膜损伤程度记录Ⅱ、Ⅲ级口腔黏膜炎出现的时间和累积放射剂量;②疗程结束时Ⅲ级以上口腔黏膜炎发生率;③放疗结束时每组各检测 20 例患者唾液表皮生长因子(EGF)浓度,采用酶联免疫吸附技术,试剂由上海索莱宝生物科技有限公司提供。标本采集时间为放疗结束后当日下午 15:00,患者漱口后,棉条置于口腔中 10 min。按说明书操作。

1.5 统计学处理 数据分析采用 SPSS 16.0 软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组出现Ⅱ级口腔黏膜的时间与放射剂量比较 试验组出现Ⅱ级口腔黏膜反应时间要晚于对照组,差异显著($P < 0.01$);试验组放射剂量到(25.2 ± 4.25)时出现Ⅱ级口腔黏膜反应,对照组为(16.6 ± 3.23)次时出现,差异显著($P < 0.01$),见表 1。

表 1 两组出现Ⅱ级口腔黏膜的时间与放射剂量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	出现时间/d	放射剂量/Gy
试验	47	14.5 ± 3.2 ¹⁾	25.2 ± 4.25 ¹⁾
对照	48	9.4 ± 1.8	16.6 ± 3.23

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.01$ (表 2 同)。

2.2 两组出现Ⅲ级口腔黏膜的时间与放射剂量比较 试验组出现Ⅲ级口腔黏膜反应时间要晚于对照组,差异显著($P < 0.01$);试验组放射剂量到(55.7 ± 5.45)Gy 时出现Ⅱ级口腔黏膜反应,对照组为(36.1 ± 4.72)Gy 时出现,差异显著($P < 0.01$),见表 2。

表 2 两组出现Ⅲ级口腔黏膜的时间与放射剂量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	出现时间/d	放射剂量/Gy
试验	47	32.5 ± 4.5 ¹⁾	55.7 ± 5.45 ¹⁾
对照	48	25.6 ± 3.7	36.1 ± 4.72

2.3 两组出现Ⅲ级以上口腔黏膜反应发生率比较 试验组口腔黏膜Ⅲ级反应发生率为 25.5%,对照组为 47.9%,差异显著($P < 0.05$);试验组口腔黏膜Ⅳ级反应发生率为 6.4%,对照组为 22.9%,差异显著($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组出现Ⅲ级以上口腔黏膜反应情况比较($\bar{x} \pm s$)

例(%)

组别	例数	Ⅲ级反应	Ⅳ级反应	Ⅲ级 + Ⅳ级
试验	47	12(25.5) ¹⁾	3(6.4) ¹⁾	15(31.9) ²⁾
对照	48	23(47.9)	11(22.9)	34(70.8)

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ 。

2.4 两组唾液表皮生长因子(EGF)浓度比较 治疗后试验组为(652.5 ± 120.6)ng · L⁻¹,对照组为(382.5 ± 51.6)ng · L⁻¹,差异显著($P < 0.01$)。

3 讨论

导致 OM 的主要原因是射线所引起的直接黏膜损伤,常规放疗时剂量达 16 ~ 22 Gy 就可以观察到黏膜上皮层萎缩和变薄^[4],当剂量达 30 ~ 40 Gy 时,口腔炎症累及全部口腔黏膜^[5],放疗剂量达 50

Gy 时出现唾液分泌明显减少,伴有吞咽和进食困难^[6]。严重的黏膜反应会迫使放疗中断,致疗程延长,使肿瘤组织再增殖,继而降低肿瘤的局部控制率^[7]。迄今仍缺乏十分有效的防治手段,因此如何预防或减轻由放、化疗引起的 OM 是急需解决的重大课题^[9],近年来寻找中医药疗法预防和治疗本病成为新的研究热点^[10-11]。

中医学认为放射线属于“火热”外邪之毒,其主要病因病机为放疗热毒伤阴、灼伤津液、阴津内耗致口腔黏膜不能濡润滋养。病中为中焦热毒炽盛,热盛伤阴,阴血虚损,治法多以养阴生肌、凉血化瘀为主,辅以清热解毒^[8-9]。本组内服方中以水牛角、生地黄清营凉血解火毒,知母、玉竹配生地黄养阴生津又解火热,苦参、金银花、连翘助水牛角清热解毒,丹参活血凉血,射干清热解毒、利咽喉,甘草调和诸药。全方共奏凉血养阴、清热解毒之功。含漱方以金银花、黄芩清热解毒,薄荷叶清凉透热,五味子收敛生津,田七止血定痛,生甘草解毒、和诸药。本组资料显示,在放疗开始即采用中药内服和含漱能推迟Ⅱ级、Ⅲ级口腔黏膜反应出现的时间,增强了患者对放疗的耐受量,从而对放疗所致的 OM 有一定的预防作用;放疗结束时试验组Ⅲ级以上 OM 的发生率明显低于对照组,提示中药内服和含漱能抑制炎症反应,减轻放射性口腔黏膜损伤,减轻患者的痛苦,从而利于提高患者的对放疗的依从性。

EGF 在保持黏膜上皮屏障的完整性及促进黏膜损伤的愈合中起非常重要的作用,Joel 的研究发现 EGF 在放疗第 1 周开始显著下降,在放疗过程持续下降^[12],国内的研究也证实 EGF 水平与口腔黏膜损伤成负相关^[10,13]。本组资料显示试验组在放疗结束时唾液 EGF 水平明显高于对照组,提示可能中药防治对口腔唾液腺有一定的保护作用,这可能是其作用机制之一。

综上,采用中药内服和含漱能升高患者唾液 EGF 水平,保护口腔黏膜,从而预防放疗患者 OM 的发生,并减少Ⅲ级以上 OM 的发生率,减轻了患者的痛苦,有利放疗顺利进行。

[参考文献]

[1] Trotti A, Bellm L A, Epstein J B, et al. Mucositis

incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radio-therapy with or without chemotherapy: a systematic literature review [J]. *Radiother Oncol*,2003,66(3):253.

[2] 胡巧英,刘鹏,王磊,等.ⅢⅣa 期鼻咽癌患者放疗同期化疗加辅助化疗的疗效[J]. *癌症*,2007,26(4):394.

[3] 申文江,王绿化.放射治疗损伤[M].北京:中国医药科技出版社,2001:257.

[4] Shih A, Miaskowski C, Dodd M J, et al. Mechanisms for radiation-induced oral mucositis and the consequences[J]. *Cancer Nurs*,2003,26(3):222.

[5] 汤钊猷,现代肿瘤学[M].上海:上海医科大学出版社,1993:450.

[6] 谭榜宪,张有望,胡起苏,等.NPC 常规分割放疗中的时间剂量效应关系[J]. *中华放射肿瘤学杂志*,1998,7(1):4.

[7] Withers H R. Treatment-induced accelerated human tumor growth[J]. *Seminars in Radiat Oncol*,1993,2(3):135.

[8] 陈锐深.现代中医肿瘤学[M].北京:人民卫生出版社,2003:98.

[9] 王跃珍,封巍,王准,等.养阴生血合剂防治鼻咽癌患者放射性口腔黏膜损伤 30 例临床观察[J]. *中医杂志*,2010,51(1):44.

[10] 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.

[11] 汪跃平,李春阳,杨光伟,等.仙方活命饮加减方与西帕依固龈液治疗放射性口腔黏膜炎临床疗效比较分析[J]. *中华中医药杂志*,2011,26(8):740.

[12] Epstein J B, Gorsky M, Guglietta A, et al. The correlation between epidermal growth factor levels in saliva and the severity of oral mucositis during oropharyngeal radiation therapy [J]. *Cancer*,2000,89(11):2258.

[13] 罗东华,洪明晃,肖锡宾.鼻咽癌放疗中唾液表皮生长因子浓度与口腔黏膜炎的相关性分析[J]. *中华放射肿瘤学杂志*,2008,17(6):478.

[责任编辑 何伟]