甘草泻心汤加味含服治疗化疗后口腔溃疡 64例临床研究

钱伟华 刘莲芳 潘迎英

(南京中医药大学附属张家港市中医院, 江苏张家港 215600)

摘要 目的:观察甘草泻心汤加味含服治疗化疗后口腔溃疡的临床疗效。方法:选取化疗后口腔溃疡患者 127 例,按数字表法随机分为治疗组(64 例)和对照组(63 例),治疗组采用甘草泻心汤加味含漱、口服,对照组采用生理盐水含漱,疗程均为 7d。观察并比较 2 组患者的临床疗效、溃疡愈合时间及细胞免疫功能。结果:治疗组总有效率 90.6%,明显高于对照组的 73.0%($P<0.05$);治疗组口腔溃疡平均愈合时间明显短于对照组($P<0.05$)。对照组患者化疗后细胞免疫功能较化疗前明显下降($P<0.05$),治疗组患者化疗后细胞免疫功能亦较治疗前有所降低,但差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:甘草泻心汤含服可有效治疗化疗后口腔溃疡,缩短溃疡愈合时间,调节被肿瘤及化疗抑制的机体免疫功能。

关键词 甘草泻心汤 化疗毒副作用 口腔溃疡 细胞免疫

中图分类号 R730.6 文献标志码 A 文章编号 1672-397X(2016)09-0039-03

口腔溃疡是恶性肿瘤患者化疗过程中最常见的并发症之一,化疗后口腔溃疡的发生率在 24.8%~67.0%^[1],对患者的生存质量及进一步的抗肿瘤治疗造成不良的影响。目前国内针对化疗后口腔溃疡尚无规范化的治疗方案,近年来我们使用甘草泻心汤加味含服治疗取得了较为满意的疗效,现将相关临床研究报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 127 例均为 2014 年 1 月至 2015 年 6 月在张家港市中医医院肿瘤内科化疗后出现口腔溃疡的肿瘤患者,按数字表法随机分为 2 组。治疗组 64 例:男 33 例,女 31 例;年龄 28~74 岁,平均年龄 61.3 岁;其中胃癌 21 例(均采用奥沙利铂+卡培他滨或奥沙利铂+替吉奥方案化疗),肠癌 23 例(均采用奥沙利铂+卡培他滨或奥沙利铂+替吉奥方案化疗),乳腺癌 5 例(均采用表阿霉素+环磷酰胺序贯紫杉醇酯质体方案化疗),肺癌 15 例(均采用紫杉醇酯质体+顺铂方案化疗);口腔溃疡分级 I 度 34 例,II 度 18 例,III 度 8 例,IV 度 4 例。对照组 63 例:男 30 例,女 33 例;年龄 30~75 岁,平均年龄 63.2 岁;其中胃癌 20 例,肠癌 24 例,乳腺癌 6 例,肺癌 13 例,采用的化疗方案均与治疗组相同;口腔溃疡分级 I 度 30 例,II 度 24 例,III 度 6 例,IV 度 3 例。2 组患者年龄、性别、疾病、化疗方案、口腔溃疡分级等一般情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 口腔溃疡诊断分级标准参照 WHO 化疗药物毒性反应分度标准 NCI-CTC 3.0 给予评定^[2]。0 度:口腔黏膜正常;I 度:口腔黏膜有红斑,疼痛,不影响进食;II 度:口腔黏膜有一个直径>1.0cm 的溃疡或散在溃疡,疼痛加重,能进半流质饮食;III 度:口腔黏膜有 2 个直径>1.0cm 的溃疡,只能进流质饮食;IV 度:溃疡融合呈大片状,疼痛剧烈,不能进食。

1.3 纳入标准 (1)病理诊断为恶性肿瘤的患者;(2)接受化疗,在化疗结束后 2 周内出现口腔溃疡的患者;(3)能够耐受中药治疗;(4)预计生存期大于 6 个月;(5)KPS 评分大于 80 分,年龄 25~75 岁;(6)无心、肝、肾、血液系统、神经系统等严重疾病,无自身免疫相关性疾病;(7)依从性良好。

1.4 排除标准 化疗前已经存在口腔溃疡的患者;由于其他疾病导致口腔溃疡的患者;伴有其他较严重的系统性疾病,影响疗效判断者;依从性差,不能遵医嘱用药或试验过程中记录不完整,影响疗效判断者;精神疾病患者;自身免疫相关性疾病患者。

2 治疗方法

所有患者均在化疗后口腔出现溃疡 24h 内开始用药,由专人负责。

2.1 治疗组 采用甘草泻心汤加味治疗,药物组成:甘草 30g,黄芩 12g,黄连 6g,黄柏 12g,干姜 15g,太子参 15g,制半夏 15g,连翘 15g,大枣 12 枚,浓煎

基金项目:张家港市中医医院青年自然科学基金科技计划资助(ZZYQ1303)

成汤剂 100mL,每日含漱 4 次,每次含漱 3~5min 后口服,漱口后禁食 30min,连用 7d。

2.2 对照组 采用生理盐水含漱,每日含漱 4 次,每次含漱 3~5min,漱口后禁食 30min,连用 7d。

3 疗效观察

3.1 疗效判定标准 2 组均于治疗 7d 后由对患者分组情况不知情的课题组成员进行疗效评价及结果统计。口腔溃疡疗效评定标准参照《中医病证诊断疗效标准》^[3]制定。痊愈:水肿消失,溃疡愈合,局部无疼痛或不适感;有效:溃疡分级降低,溃疡点数量减少,溃疡面缩小,水肿明显减轻,疼痛和不适感缓解;无效:治疗前后临床症状及溃疡无明显变化。

3.2 观察指标 每日观察口腔溃疡情况,直至所有患者痊愈,统计溃疡愈合时间。免疫功能评估:在口腔溃疡治疗第 1 天及治疗后第 7 天采集静脉血,由南京金域医学检验有限公司采用流式细胞术检测外周血 T 淋巴细胞亚群(CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+)。

3.3 统计学方法 全部数据采用 SPSS 19.0 软件进行分析,同组治疗前后比较采用 *t* 检验,组间比较采用 χ^2 检验,以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2 组患者溃疡愈合时间比较 见表 1。

表 1 治疗组与对照组患者口腔溃疡愈合时间比较 例

组别	例数	<3d	3~5d	5~7d	>7d	平均愈合时间(d)
治疗组	64	29	21	8	6	3.46±0.25*
对照组	63	7	10	10	36	8.34±0.86

注:*与对照组比较, $P<0.05$ 。

3.4.2 2 组患者口腔溃疡疗效比较 见表 2。

表 2 治疗组与对照组患者口腔溃疡疗效比较 例

组别	例数	痊愈	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	64	41	17	6	90.6*
对照组	63	19	27	17	73.0

注:*与对照组比较, $P<0.05$ 。

3.4.3 2 组患者细胞免疫功能比较 见表 3。治疗前后 2 组患者 CD3+、CD4+、CD8+ 百分率, CD4+/CD8+ 比值比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 治疗组治疗后上述指标低于治疗前, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$), 对照组治疗后上述指标明显低于治疗前 ($P<0.05$)。

表 3 治疗组与对照组外周血 T 淋巴细胞亚群水平比较

组别	例数	时间	CD3+(%)	CD4+(%)	CD8+(%)	CD4+/CD8+
治疗组	64	治疗前	63.18±7.88	33.21±7.41	28.97±7.33	1.24±0.82
		治疗后	59.26±8.16	29.25±7.32	25.34±7.21	1.11±0.81
对照组	63	治疗前	63.88±7.28	32.48±7.57	29.43±7.57	1.42±0.93
		治疗后	54.45±8.36#	24.35±7.74#	22.57±7.24#	1.02±0.88#

注:#与本组治疗前比较, $P<0.05$ 。

4 讨论

化疗后口腔溃疡的主要发生机制有:化疗药物抑制黏膜上皮细胞分裂增殖,口腔黏膜再生能力减弱,导致溃疡形成;肿瘤患者免疫功能低下,化疗抑制免疫功能,口腔黏膜干燥,口腔内菌群失调,导致口腔黏膜病变等。口腔溃疡可引起患者口腔内疼痛,影响说话,进食减少,营养状况下降,焦虑,严重者继发感染,导致败血症等。目前本病尚无规范化治疗方案,有报道冰冻生理盐水漱口能够降低化疗后口腔溃疡的发生率并减轻口腔溃疡的严重程度^[4]。

口腔溃疡病属中医学“口疮”“口疔”范畴。中医学理论认为,脾开窍于口,心开窍于舌,肾脉连咽系舌本,两颊与齿龈属胃与大肠,其发病与脏腑功能的紊乱有着密切的关系。《内经》首次记载“口疮”,《素问·气交变大论》中曰:“岁金不及,炎火乃行……民病口疮,甚则心痛”,首次指出火、热是本病发病的基本因素。甘草泻心汤首载于《金匱要略·百合狐惑阴阳毒病脉证治》,具有清心泻火、清热解毒、和中补虚的作用,亦有相关报道表明甘草泻心汤治疗口腔溃疡临床疗效较好^[5-8]。方中甘草为主药,和中补虚;黄芩、黄连、黄柏苦寒,清热解毒;半夏和胃降逆,以安中土;干姜温中散寒,使中气健运,寒热并消;太子参、大枣补中益气。诸药合用,标本兼顾。口腔黏膜损伤后,局部气血受阻,久而化瘀,热瘀胶结,是化疗后口腔溃疡愈合较慢的主要原因,故本研究在甘草泻心汤的基础上加用连翘以凉血活血。本研究采用含漱的方法,使药物长时间直接作用于口腔,起到促进黏膜修复、抗炎、止痛等作用。本研究结果显示,甘草泻心汤含服治疗化疗后口腔溃疡临床总有效率明显高于生理盐水漱口,口腔溃疡愈合时间亦明显缩短。

肿瘤患者普遍存在免疫功能低下, CD3+、CD4+、CD8+ 百分率, CD4+/CD8+ 比值明显降低,同时化疗药物可降低机体的细胞免疫功能活性,在对肿瘤细胞杀伤的同时,对机体细胞免疫的各功能细胞也具有杀伤作用^[9-10]。本研究结果显示治疗期间 2 组患者细胞免疫功能有所下降, 对照组降低明显 ($P<0.05$), 而治疗组治疗后细胞免疫功能较治疗前无统计学差异 ($P>0.05$), 提示甘草泻心汤加味含服在治疗口腔溃疡的同时,可调节被肿瘤及化疗抑制的机体免疫功能,加速 T 淋巴细胞的恢复,减少化疗产生的毒副作用,增强患者对化疗的耐受性,其在细胞免疫功能调节中的作用值得进一步研究。

(下转第 42 页)

神,理怯止惊,石菖蒲、远志、茯神化痰开窍,安神定志,丹参、郁金、合欢皮清心解郁,除烦安神,炒枣仁、夜交藤滋阴益肝,养血安神,浮小麦甘凉入心,与桑叶合用清热平肝,养心安神敛汗。以上诸药相辅相成,寒热虚实同调,共奏和枢机、利肝胆、解郁结、达三焦、畅气机、安心神之功。现代药理学研究表明,柴胡皂苷可改善抑郁大鼠的抑郁表现,可能与调节脑内单胺类神经递质及脑源性神经营养因子含量有关^[8];酸枣仁汤能通过降低海马 TNF- α 、IL-1 β 、c-fos 的表达,调节免疫系统功能和抑制海马神经元细胞凋亡,从而发挥抗抑郁作用^[9];石菖蒲、朱砂、远志、茯神、丹参、合欢皮诸药在小鼠悬尾试验、小鼠强迫游泳试验等经典抑郁动物模型实验中被证实确有抗抑郁作用^[10-12]。

综上所述,调更解郁汤治疗更年期抑郁症疗效显著,尤其在改善抑郁/阻滞、焦虑/躯体化、日夜变化、睡眠障碍及体重等方面明显优于西药黛力新,且安全无毒副作用,值得进一步深入研究。

参考文献

- [1] 沈渔邨.精神病学[M].5版.北京:人民卫生出版社,2009:559.
- [2] 中华医学会精神科分会.中国精神疾病分类与诊断标准[M].3版.济南:山东科技出版社,2001:75.
- [3] 张明园.精神科评定量表手册[M].长沙:湖南科学技术出版社,2003:121.
- [4] 叶惠方.妇女更年期保健70问[M].北京:金盾出版社,1992:64.
- [5] MURRAY C J, LOPEZ A D. Global mortality, disability,

and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study[J]. The Lancet, 1997, 349(9063): 1436.

- [6] LLANEZA P, GARCIA-PORTILLA M P, LLANEZA-SUAREZ D, et al. Depressive disorders and the menopause transition[J]. Maturitas, 2012, 71(2): 120.
- [7] SCHMIDT P J, HAQ N, RUBINOW D R. A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women[J]. Am J Psychiatry, 2004, 161(12): 2238.
- [8] 戈宏炎, 陈博, 许丹, 等. 柴胡皂苷 A 对抑郁模型大鼠脑中单胺类神经递质及其代谢产物含量的影响[J]. 高等学校化学学报, 2008, 29(8): 1535.
- [9] 田旭升, 胡妮娜, 宋琳, 等. 酸枣仁汤对抑郁模型大鼠海马 TNF- α 、IL-1 β 及 c-fos 表达的影响实验研究[J]. 中医药学报, 2013, 41(2): 44.
- [10] 廖颖, 王琼, 黎霞, 等. 合欢皮抗抑郁作用研究[J]. 安徽农业科学, 2014, 42(1): 57.
- [11] 戴建国, 王中立, 陈琳, 等. 6 类宁神类药物抗抑郁作用动物实验研究[J]. 南京中医药大学学报, 2014, 30(2): 192.
- [12] 石翠格, 李慧, 王丽丽, 等. 丹参素钠的抗抑郁作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(7): 170.

第一作者: 唐贺利(1989—), 女, 硕士研究生, 中医内科学专业。

通讯作者: 闫昕, 医学博士, 讲师。tsyanxin2198@163.com。

收稿日期: 2016-04-01

编辑: 傅如海 岐 轩

(上接第 39 页)

参考文献

- [1] SADLER G R, STOUTD A, FULLERTON J T, et al. Managing the oral sequelae of cancer therapy [J]. Medsurg Nurs, 2003, 12(1): 28.
- [2] TROTTI A, COLEVAS A D, SETSER A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment [J]. Semin Radiat Oncol, 2003, 13(3): 176.
- [3] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 90.
- [4] 周敏. 冰冻生理盐水漱口预防化疗引起的口腔溃疡的临床研究[J]. 中国继续医学教育, 2015, 7(20): 230.
- [5] 崔松涛, 王克穷. 王克穷用甘草泻心汤治疗化疗口腔溃疡经验[J]. 实用中医药杂志, 2013, 29(10): 854.
- [6] 苏芳, 周志虹, 冉冉, 等. 加味甘草泻心汤含漱治疗化疗后

口腔溃疡 42 例观察[J]. 浙江中医杂志, 2014, 49(11): 799.

- [7] 李新安, 孙宏新. 加味甘草泻心汤治疗化疗所致口腔溃疡 20 例[J]. 中医临床研究, 2011, 3(2): 26.
- [8] 王金秀. 甘草泻心汤加味配合西药治疗复发性口腔溃疡疗效观察[J]. 湖北中医药大学学报, 2014, 16(5): 85.
- [9] 张珏, 谭雨龙, 杨菲, 等. 肿瘤环境影响抗感染 CD8+T 细胞应答启动的初步研究[J]. 免疫学杂志, 2013, 29(3): 229.
- [10] 金璐, 郭涛. T 细胞免疫球蛋白粘蛋白家族 Tim-3 分子与肿瘤免疫[J]. 国际免疫学杂志, 2013, 36(1): 28.

第一作者: 钱伟华(1985—), 男, 医学硕士, 主治医师, 从事恶性肿瘤的中西医结合诊疗工作。weihua2440@126.com

收稿日期: 2016-05-11

编辑: 吴 宁