

“愈疡散”对结肠癌化疗致口腔黏膜炎患者免疫功能及炎症细胞因子的影响研究

——附30例临床资料

柳冬兵 刘加新 叶涵婷 李莉 王欣燕

(浙江中医药大学附属湖州中医院, 浙江湖州 313000)

摘要 目的:观察自拟愈疡散对结肠癌化疗致口腔黏膜炎患者免疫功能及炎症细胞因子的影响。方法:60例结肠癌化疗后出现口腔黏膜炎的患者随机分为治疗组和对照组,每组30例。对照组予生理盐水漱口,治疗组在对照组治疗的基础上加用自拟愈疡散涂抹,2组疗程均为2周。观察并比较2组患者口腔黏膜炎愈合时间及治疗前后T淋巴细胞亚群比例和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素2 (IL-2)水平变化情况。结果:治疗组口腔黏膜炎平均愈合时间明显短于对照组 ($P<0.05$)。2组患者治疗后T淋巴细胞亚群CD3+比例、CD4+比例、CD4+/CD8+比值及IL-2水平均较治疗前明显升高 ($P<0.05$),治疗组明显高于对照组 ($P<0.05$);治疗组治疗后T淋巴细胞亚群CD8+比例、TNF- α 水平较治疗前明显降低 ($P<0.05$),且明显低于对照组 ($P<0.05$);对照组治疗后TNF- α 水平较治疗前明显降低 ($P<0.05$)。结论:在生理盐水漱口的基础上加用自拟愈疡散涂抹治疗结肠癌化疗致口腔黏膜炎,可缩短口腔黏膜炎愈合时间,调节机体免疫功能,改善炎症细胞因子水平。

关键词 结肠癌;药物相关性副作用和不良反应;口腔黏膜炎;清热解毒;生肌定痛散;T淋巴细胞亚群;肿瘤坏死因子- α ;白细胞介素-2

中图分类号 R730.6 文献标志码 A 文章编号 1672-397X (2020) 08-0037-03

基金项目 湖州市科技计划项目 (2015GYB30)

结肠癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,发病率近年来保持着上升趋势^[1]。化疗为治疗结肠癌的重要手段,氟尿嘧啶作为肠癌一线化疗药物在临床被广泛使用,但存在一定的毒副作用,口腔黏膜炎是最常见的毒副作用之一,发生率可高达34.1%^[2],严重影响患者的生活质量和化疗依从性。目前针对化疗致口腔黏膜炎尚无有效及规范化的治疗方案。我们在临证中发现,化疗之毒,加之内伏邪毒,耗气伤阴,伏火上扰,气血运行不畅,是引起口腔黏膜炎的主要病因,治疗当以清热解毒、消肿生肌为主。愈疡散由《外科大成》卷一中“生肌定痛散”加减化裁而成。本研究在生理盐水漱口的基础上加用自拟愈疡散涂抹治疗结肠癌化疗致口腔黏膜炎,并与单用生理盐水漱口的对照组进行疗效比较,观察愈疡散对患者口腔黏膜炎愈合时间和免疫功能、炎症细胞因子的影响,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2016年1月至2017年9月在本院确诊为结肠癌并接受以氟尿嘧啶类药物为基础的口服或静脉(或联合静脉)化疗后出现口腔黏膜炎的患者60例,采用随机数字表法分为治疗组和对照

组,每组30例。治疗组男15例,女15例;平均年龄(57.07 ± 6.72)岁;其中口腔黏膜炎分级Ⅰ度5例,Ⅱ度16例,Ⅲ度7例,Ⅳ度2例。对照组男11例,女19例;平均年龄(57.83 ± 7.78)岁;其中口腔黏膜炎分级Ⅰ度6例,Ⅱ度15例,Ⅲ度7例,Ⅳ度2例。2组患者性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义,具有可比性 ($P>0.05$)。本研究经湖州市中医院伦理委员会批准。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 根据《中国结直肠癌诊疗规范(2017年版)》^[3]中“结肠癌”的诊断标准。组织病理学检查结果是诊断结肠癌的金标准。

1.2.2 中医辨证标准 “热毒内盛、伏火上扰”辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[4]及《中医临床诊疗术语证候部分》中“口唇”条目的“毒火”证的辨证标准^[5],并结合临床经验,以口腔局部症状及舌脉情况制定:口腔黏膜出现红斑或溃疡,溃疡大小不等,可融合成片,周围红肿高起,口腔黏膜灼热疼痛,口干口渴喜冷饮,舌质红苔黄或黄腻,脉弦洪或弦数。

1.2.3 口腔黏膜炎诊断分级标准 参照WHO化疗药物毒性反应分度标准NCI-CTC 3.0拟定^[6]。0度:口

腔黏膜正常;Ⅰ度:口腔黏膜有红斑,疼痛,但进食无碍;Ⅱ度:口腔黏膜有一个直径大于1.0 cm的溃疡或散在溃疡,疼痛加重,进食固体食物受限,但能进食半流质;Ⅲ度:口腔黏膜有2个直径大于1.0 cm的溃疡,进食明显受限,只能进食流质;Ⅳ度:溃疡大片状融合,疼痛剧烈,不能进食。

1.3 纳入标准 符合结肠恶性肿瘤西医诊断,并接受氟尿嘧啶类药物为基础的口服或静脉(或联合静脉)化疗;中医辨证属“热毒内盛、伏火上扰”证;化疗前均无口腔疾病,在化疗结束后2周内出现Ⅰ度及以上口腔溃疡;年龄18~80岁;患者自愿参加本研究,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 对受试药物或其中任一成分过敏者;预计生存期小于6个月者;血液系统疾病、自身免疫系统疾病患者或肝肾功能不全、神经或精神系统异常者;私自应用其他药物或疗法治疗口腔溃疡患者;依从性差者。

2 治疗方法

2.1 对照组 予生理盐水漱口。每日早、中、晚餐前30 min及餐后30 min予生理盐水(山东齐鲁药业有限公司,500 mL/瓶)20 mL漱口,每次含漱5 min,6次/d。

2.2 治疗组 在对照组治疗基础上加用自拟愈疡散涂抹。药物组成:煅石膏、硼砂、乳香、没药、三七、白及、黄芪、黄连、雄黄各5 g,珍珠2 g,冰片、五味子各3 g。上述药物打成细粉,早、中、晚餐后30 min于生理盐水漱口后涂满患处。药物由我院中药房提供。

2组疗程均为2周。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 口腔黏膜炎愈合时间 每日晨起早餐前仔细查看患者口腔黏膜情况,直至口腔黏膜完全正常,统计痊愈所需时间。

3.1.2 T淋巴细胞亚群比例 治疗前后清晨空腹采集2组患者静脉血,离心后使用流式细胞仪检测外周血T淋巴细胞亚群CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺的比例,计算CD4⁺/CD8⁺比值。

3.1.3 炎症细胞因子 采用酶联免疫吸附法(ELISA法)检测2组患者治疗前后血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素2(IL-2)水平。

3.2 统计学方法 采用SPSS 23.0统计软件对数据进行统计学分析。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立或配对样本 t 检验,若不符合 t 检验条件,则采用Wilcoxon秩和检验;计数资料以百分数表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3.3 治疗结果

3.3.1 2组患者口腔黏膜炎愈合时间比较 见表1。

表1 治疗组与对照组口腔黏膜炎愈合时间比较 单位:例

组别	例数	<5 d	5~7 d	7~14 d	>14 d	平均愈合时间($\bar{x} \pm s$)/d
治疗组	30	10	12	7	1	6.23 $\pm$ 2.65*
对照组	30	4	8	13	5	9.23 $\pm$ 3.97

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

3.3.2 2组患者治疗前后T淋巴细胞亚群比例比较 见表2。

表2 治疗组与对照组治疗前后T淋巴细胞亚群比例比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
治疗组	30	治疗前	63.19 $\pm$ 3.56	32.92 $\pm$ 3.05	29.80 $\pm$ 4.49	1.12 $\pm$ 0.15
		治疗后	69.83 $\pm$ 2.58**	38.62 $\pm$ 2.80**	26.75 $\pm$ 3.51**	1.46 $\pm$ 0.16**
对照组	30	治疗前	62.46 $\pm$ 4.94	33.41 $\pm$ 3.33	29.94 $\pm$ 5.04	1.13 $\pm$ 0.14
		治疗后	63.27 $\pm$ 4.86 [△]	34.88 $\pm$ 3.26 [△]	29.14 $\pm$ 3.64	1.21 $\pm$ 0.13 [△]

注:与本组治疗前比较,[△] $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,* $P < 0.05$ 。

3.3.3 2组患者治疗前后炎症细胞因子水平比较 见表3。

表3 治疗组与对照组治疗前后炎症细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s$) 单位:ng/L

组别	例数	时间	TNF- α	IL-2
治疗组	30	治疗前	15.82 $\pm$ 1.26	31.61 $\pm$ 2.94
		治疗后	10.38 $\pm$ 1.33**	36.37 $\pm$ 2.66**
对照组	30	治疗前	15.95 $\pm$ 1.52	31.27 $\pm$ 2.67
		治疗后	13.03 $\pm$ 1.17 [△]	33.64 $\pm$ 2.40 [△]

注:与本组治疗前比较,[△] $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,* $P < 0.05$ 。

4 讨论

化疗是目前最有效且应用最广的肿瘤治疗方法之一,化疗药在针对肿瘤细胞的同时,对口腔黏膜亦有损伤,口腔黏膜炎是氟尿嘧啶最常见的不良反应之一^[7]。目前认为化疗致口腔黏膜炎的主要发生机制与化疗药物抑制口腔黏膜上皮细胞的分裂增殖、炎症因子激活、免疫功能失调、口腔内菌群失调等有关^[8-9]。现阶段针对化疗致口腔黏膜炎主要的防治措施有冷冻疗法、激光疗法、细胞保护剂及细胞因子等,但疗效差异较大,尚无统一的治疗方案^[10]。

口腔黏膜炎可归属于中医学“口疮”“口疳”等范畴,《诸病源候论·口舌疮候》中论述口疮的病机为“脏腑热盛,热乘心脾,气上冲于口与舌,故令口舌生疮”。对于化疗致口腔黏膜炎的病因病机,中医认为主要有三,一则化疗损伤脾胃,脾胃虚弱,气血生化乏源,口舌失荣;二则心脾肾阴液亏虚,虚火上炎,口舌受灼;三则在外邪的作用下,湿热蕴结口腔,导致气血运行不畅^[11-12]。我们在临床研究发现,结肠癌患者接受化疗后,化疗之毒,加之内伏邪毒,热毒内盛,伏火上扰,损伤机体脏腑,耗气伤阴,血行不畅,血败肉腐,而致

口腔黏膜炎,故治当清热解毒、消肿生肌、散瘀止痛。

“生肌定痛散”出自《外科大成》卷一,由生石膏、硼砂、冰片、辰砂组成,功善化腐生肌止痛,受此启发,我们在临证中将生肌定痛散化裁而成愈疡散治疗化疗致口腔黏膜炎。方中煅石膏生肌敛疮,乳香行气活血、消肿止痛,没药散瘀消肿止痛,三七止血消肿生肌,合白及增强消肿生肌之功,珍珠清热解毒生肌,硼砂清热解毒防腐,雄黄燥湿祛腐,黄连清热祛火,冰片清热消肿止痛,辅以黄芪益气托毒排脓,五味子益气生津。诸药合用共奏清热解毒、消肿生肌、散瘀止痛之功。中药研末外涂患处,直达病所,药物浓度更高,更利于药中有效成分的充分发挥,减轻口腔黏膜的炎症反应,缓解疼痛,促进黏膜溃疡愈合。

T淋巴细胞亚群主管细胞免疫,其功能主要取决于CD3+及其亚群CD4+、CD8+的相对比例构成,CD3+代表成熟T淋巴细胞,表示人体细胞免疫功能状态,CD4+为诱导性/辅助性T细胞,CD8+为抑制性/细胞毒性T细胞,两者在正常情况下处于平衡状态,其比值可用于判断人体免疫功能是否紊乱。放化疗能使肿瘤患者机体免疫力下降,影响T淋巴细胞功能,促使口腔黏膜炎的发生^[13-14]。炎症细胞因子(如TNF- α)被激活并释放进入间质,导致口腔黏膜出现水肿,是口腔黏膜炎形成的重要环节^[15]。IL-2受体缺乏等因素亦是影响溃疡愈合,造成反复不愈的重要原因,在复发性口腔溃疡和一些肿瘤免疫治疗中,补充外源性IL-2能够调整机体免疫状况,促进溃疡面的修复^[16-17]。

本研究结果表明,与生理盐水治疗相比,加用自拟愈疡散涂抹治疗结肠癌化疗致口腔黏膜炎患者平均愈合时间明显缩短($P<0.05$),T淋巴细胞亚群CD3+比例、CD4+比例、CD8+比例、CD4+/CD8+比值及TNF- α 、IL-2水平改善均优于对照组($P<0.05$),提示加用自拟愈疡散涂抹治疗能有效调节被肿瘤及化疗所抑制的机体免疫功能,控制炎症因子,促进溃疡愈合。有关自拟愈疡散治疗化疗致口腔黏膜炎的确切作用机制仍有待于进一步研究。

参考文献

- [1] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA: A Cancer J Clin, 2016, 66 (2): 115.
- [2] 郭彦伟, 常云丽. 5-氟尿嘧啶持续滴注致口腔溃疡的临床观察[J]. 肿瘤基础与临床, 2011, 24 (1): 63.
- [3] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2017年版)[J]. 中华外科杂志, 2018, 56 (4): 241.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 334.
- [5] 国家技术监督局. 中医临床诊疗术语证候部分[S]. 北京: 中国标准出版社, 1997: 96.
- [6] 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.
- [7] CHANSKY K, BENEDETTI J, MACDONALD J S. Differences in toxicity between men and women treated with 5-fluorouracil therapy for colorectal carcinoma[J]. Cancer, 2005, 103 (6): 1165.
- [8] NAIDU M U R, RAMANA G V, RANI P U, et al. Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis-complicating the treatment of cancer[J]. Neoplasia, 2004, 6 (5): 423.
- [9] HOSSEINJANI H, HADJIBABAIE M, GHOLAMI K, et al. The efficacy of erythropoietin mouthwash in prevention of oral mucositis in patients undergoing autologous hematopoietic SCT: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. Hematol Oncol, 2017, 35 (1): 106.
- [10] 吕丹妮, 李容林, 杨光伟, 等. 放射治疗和化学治疗诱发性口腔溃疡的防治[J]. 国际口腔医学杂志, 2015, 42 (2): 177.
- [11] 唐伟兰, 金碧琳, 周梅, 等. 分型辨治化疗后口腔溃疡40例临床观察[J]. 浙江中医杂志, 2009, 44 (2): 124.
- [12] 崔仁明. 中西医结合治疗放化疗性口腔溃疡41例[J]. 四川中医, 2005, 23 (5): 83.
- [13] 戴夕超, 刘丽琴, 汪步海, 等. 放化疗对鼻咽癌患者外周血髓源性抑制细胞和调节性T细胞的影响[J]. 中华肿瘤杂志, 2017, 39 (8): 579.
- [14] 龚时夏. 中药微调三号方加细辛治疗化疗性口腔溃疡疗效观察[J]. 云南中医中药杂志, 2015, 36 (6): 32.
- [15] SONIS S T. Mucositis: the impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis[J]. Oral Oncol, 2009, 45 (12): 1015.
- [16] 李晋青. 外周血调节性T细胞、IL-2与复发性口腔溃疡的相关性研究[J]. 中国医药指南, 2012, 10 (33): 153.
- [17] SUN A, CHU C T, LIU B Y, et al. Expression of interleukin-2 receptor by activated peripheral blood lymphocytes upregulated by the plasma level of interleukin-2 in patients with recurrent aphthous ulcers[J]. Proc Natl Sci Coun Repub China Part B Life Sci, 2000, 24 (3): 116.

第一作者: 柳冬兵(1987—), 男, 硕士研究生, 主治医师, 从事消化内科疾病及消化道肿瘤的研究。2722618369@qq.com

收稿日期: 2020-03-17

编辑: 蔡强