

口炎清颗粒对头颈部恶性肿瘤患者放疗后放射性口腔黏膜炎的防治作用^A

严齐会^{1*}, 林海升^{2#}, 卓文杰², 范优敏¹, 戴杰²(1.台州市立医院口腔科, 浙江台州 318000; 2.台州恩泽医疗中心(集团)浙江省台州医院, 浙江台州 318050)

中图分类号 R781.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)27-3778-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.27.09

摘要 目的: 探讨口炎清颗粒对头颈部恶性肿瘤患者放疗后放射性口腔黏膜炎的防治作用。方法: 122例例行放疗的头颈部恶性肿瘤患者随机分为口炎清组(61例)和氯己定组(61例)。在放疗的基础上, 口炎清组患者于放疗前2~3 d给予口炎清颗粒20 g, 溶于50 mL温开水含服, 每日2次; 氯己定组患者于放疗前2~3 d给予复方氯己定含漱液10~20 mL, 含漱, 每日2次。两组疗程均为7周。观察两组患者口腔黏膜炎反应发生情况, 视觉模拟(VAS)评分及不良反应发生情况。结果: 放疗第3周后口炎清组患者2~3级及放疗第4~7周后2~4级口腔黏膜炎发生率均显著低于氯己定组同期, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。放疗第2~7周后, 口炎清组患者VAS评分均显著低于氯己定组, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 口炎清颗粒可降低头颈部恶性肿瘤患者放疗后放射性口腔黏膜炎的反应严重程度, 减轻患者疼痛, 改善患者生存质量, 且安全性与氯己定相当。

关键词 口炎清颗粒; 头颈部肿瘤; 放疗; 口腔黏膜炎; 疼痛程度; 疼痛评分

Effects of Kouyanqing Granules on Prevention and Treatment of Radiation-induced Oral Mucositis Patients with Head and Neck Cancer after Radiotherapy

YAN Qihui¹, LIN Haisheng², ZHUO Wenjie², FAN Youmin¹, DAI Jie²(1. Dept. of Stomatology, Taizhou Municipal Hospital, Zhejiang Taizhou 318000, China; 2. Taizhou Hospital of Zhejiang Province, Taizhou Enze Medical Center (Group), Zhejiang Taizhou 318050, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effects of Kouyanqing granules on prevention and treatment of radiation-induced oral mucositis patients with head and neck cancer after radiotherapy. METHODS: A total of 122 head and neck cancer patients receiving radiotherapy were randomly divided into kouyanqing group (61 cases) and chlorhexidine group (61 cases). Based on radiotherapy, kouyanqing group was given Kouyanqing granules 20 g dissolved in 50 mL lukewarm boiled water, twice a day, 2-3 d before radiotherapy. Chlorhexidine group was given Compound chlorhexidine gargle 10-20 mL, twice a day, 2-3 d before radiotherapy. Treatment courses of 2 groups lasted for 7 weeks. The occurrence of oral mucositis, VAS scores and ADR were observed in 2 groups. RESULTS: 3rd week radiotherapy later, the incidence of oral mucositis at level 2-3 and 4th-7th week radiotherapy later, the incidence of oral mucositis at level 2-4 in kouyanqing group was significantly lower than chlorhexidine group, with statistical significance ($P < 0.01$). 2nd-7th week radiotherapy later, VAS score of kouyanqing group was significantly lower than that of chlorhexidine group, with statistical significance ($P < 0.01$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: Kouyanqing granules can relieve radiation-induced oral mucositis of head and neck cancer and the degree of pain, and improve the quality of life. Its safety is similar to that of chlorhexidine.

KEYWORDS Kouyanqing granules; Head and neck cancer; Radiotherapy; Oral mucositis; Degree of pain; Pain score

恶性肿瘤是危害人类健康的严重疾病之一, 其中头颈部恶性肿瘤约占10%以上, 在我国属于高发恶性肿瘤病种, 且发病率呈逐年上升趋势, 可高达0.015 2%^[1]。由于头颈部恶性肿瘤部位特殊, 手术易损伤周围重要器官和组织, 且对放疗敏感, 故放疗已成为首选方案之一^[2]; 但放疗在杀伤肿瘤细胞的同时也会对患者的正常

组织造成损伤, 特别是放射区域。头颈部放疗时最常见的毒副反应为放射性口腔黏膜炎, 发生率可高达85%~100%^[3], 主要表现为口腔黏膜充血、红肿、糜烂及溃疡等症状, 疼痛难忍, 进食困难, 严重影响患者的生存质量, 甚至可导致放疗中断。目前, 临床上对于放射性口腔黏膜炎多采用含漱的方法, 但防治效果欠佳。口炎清颗粒由天冬、麦冬、玄参、山银花、甘草等5味中药材组成, 具有滋阴清热、解毒消肿的功效。为此, 在本研究中笔者探讨了口炎清颗粒对防治头颈部恶性肿瘤放疗后放射性口腔黏膜炎患者相关指标的影响, 旨在为临床提供参考。

^A 基金项目: 浙江省中医药科技计划项目(No.2013ZA131)

* 主治医师。研究方向: 口腔颌面外科。电话: 0576-88858235。

E-mail: yqh_tzslly@163.com

通信作者: 主任医师, 硕士。研究方向: 口腔医学。电话: 0576-85199572。E-mail: linhs@enzemed.com

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2015年1月—2016年6月台州市立医院和台州恩泽医疗中心(集团)浙江省台州医院收治的122例头颈部恶性肿瘤且首次接受放疗的患者,按随机数字表法将所有患者分为口炎清组(61例)和氯己定组(61例)。两组患者性别、年龄、肿瘤类别、临床分期等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均签署了知情同意书。

表1 两组患者基本资料比较

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups

| 项目 | 口炎清组(n=61) | 氯己定组(n=61) |
|------------------------|-------------|------------|
| 男性/女性,例 | 32/29 | 41/20 |
| 年龄($\bar{x}\pm s$),岁 | 46.11±10.86 | 46.16±9.96 |
| 肿瘤类别 | | |
| 鼻腔或鼻窦恶性肿瘤 | 46 | 42 |
| 喉癌 | 2 | 5 |
| 扁桃体癌 | 1 | 1 |
| 其他 | 12 | 13 |
| 临床分期 | | |
| I | 9 | 9 |
| II | 23 | 27 |
| III | 22 | 20 |
| IV | 7 | 5 |

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)均符合《头颈部恶性肿瘤诊断治疗指南》^[4]或《头颈部肿瘤综合治疗专家共识》^[5]中的相关诊断标准;(2)放疗前无口腔黏膜损伤;(3)接受放疗且为初次接受放疗;(4)无其他严重的系统性疾病。排除标准:(1)合并其他严重的系统性疾病;(2)放疗期间病情变化,放弃放疗而仅采用支持治疗;(3)依从性差无法配合治疗。

1.3 治疗方法

两组患者在接受放疗前均进行口腔卫生宣教、口腔护理、保持口腔清洁等常规治疗。在此基础上,口炎清

组患者于放疗前2~3 d给予口炎清颗粒(广州白云山和记黄埔中药有限公司,规格:10 μg/袋,批准文号:国药准字Z44021730)20 g,溶于50 mL温开水含服,每日2次^[6];氯己定组患者于放疗前2~3 d给予复方氯己定含漱液(江苏圣宝罗药业有限公司,规格:150 mL/瓶,批准文号:国药准字H32026694)10~20 mL,含漱,每日2次。两组疗程均为7周。每周观察患者口腔黏膜情况(包括口腔黏膜颜色、性状、吞咽及疼痛情况)并进行疼痛评分。

1.4 观察指标

1.4.1 口腔黏膜炎反应发生程度 按世界卫生组织(WHO)推荐的分级标准分为0~4级^[7]。0级:无异常;1级:口腔黏膜充血有红色斑点,伴轻度疼痛,无需止痛药物;2级:口腔黏膜呈斑点状,有炎性分泌物渗出及少量溃疡形成,中度疼痛,尚可进食,无需止痛药物;3级:口腔黏膜呈斑片状,溃疡形成明显,中重度疼痛,只能进食流质,需止痛药物;4级:口腔黏膜有溃疡、出血、坏死,疼痛明显且无法耐受,不能进食。

1.4.2 疼痛评分 采用视觉模拟(VAS)评分分为0~10分^[8]。0分:无疼痛;1~3分:轻度疼痛,能忍受;4~6分:中度疼痛,影响睡眠,尚能忍受;7~10分为重度疼痛,疼痛剧烈,难以忍受。

1.4.3 不良反应 观察两组患者用药期间的不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 21.0统计软件和GraphPad Prism 6.0软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验或方差分析;计数资料以率表示,采用Mann-Whitney U 秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者口腔黏膜炎反应发生程度比较

放疗第3周后口炎清组患者2~3级及放疗第4~7周后2~4级口腔黏膜炎发生率均显著低于氯己定组同期,差异均有统计学意义($P<0.01$),详见表2。

表2 两组患者口腔黏膜炎反应发生程度比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of the degree of oral mucositis between 2 groups [case(%)]

| 时段 | 口炎清组(n=61) | | | | | 氯己定组(n=61) | | | | |
|--------|------------|-----------|------------|-----------|----------|------------|-----------|-----------|-----------|---------|
| | 0级 | 1级 | 2级 | 3级 | 4级 | 0级 | 1级 | 2级 | 3级 | 4级 |
| 放疗前 | 61(100) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 61(100) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) |
| 放疗第1周后 | 57(93.44) | 4(6.56) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 56(91.80) | 5(8.19) | 0(0) | 0(0) | 0(0) |
| 放疗第2周后 | 54(88.52) | 7(11.48) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 47(77.05) | 14(22.95) | 0(0) | 0(0) | 0(0) |
| 放疗第3周后 | 10(16.39) | 39(63.93) | 12(19.67)* | 0(0)* | 0(0) | 5(8.19) | 23(37.70) | 29(47.54) | 4(6.56) | 0(0) |
| 放疗第4周后 | 0(0) | 33(54.10) | 21(34.43)* | 7(11.48)* | 0(0)* | 0(0) | 12(19.67) | 36(59.02) | 11(18.03) | 2(3.28) |
| 放疗第5周后 | 0(0) | 31(50.82) | 22(36.06)* | 6(9.84)* | 2(3.28)* | 0(0) | 10(16.39) | 27(44.26) | 20(32.77) | 4(6.56) |
| 放疗第6周后 | 0(0) | 28(45.92) | 27(44.26)* | 5(8.19)* | 1(1.64)* | 0(0) | 8(13.11) | 24(39.34) | 24(39.34) | 5(8.19) |
| 放疗第7周后 | 0(0) | 33(54.10) | 23(37.70)* | 4(6.56)* | 1(1.64)* | 0(0) | 9(14.75) | 21(34.43) | 27(44.26) | 4(6.56) |

注:与氯己定组比较,* $P<0.01$

Note: vs. chlorhexidine group,* $P<0.01$

2.2 两组患者VAS评分比较

放疗第2~7周后,口炎清组患者VAS评分均显著

低于氯己定组同期,差异均有统计学意义($P<0.01$),详见表3、图1。

表3 两组患者VAS评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Tab 3 Comparison of VAS scores between 2 groups ($\bar{x} \pm s$, score)

| 时段 | 口炎清组(n=61) | 氯己定组(n=61) |
|--------|------------|------------|
| 放疗第1周后 | 0.20±0.75 | 0.08±0.33 |
| 放疗第2周后 | 0.51±1.45* | 0.85±1.64 |
| 放疗第3周后 | 2.95±2.22* | 4.74±2.29 |
| 放疗第4周后 | 3.62±2.30* | 5.38±2.33 |
| 放疗第5周后 | 4.20±2.60* | 5.80±2.24 |
| 放疗第6周后 | 4.18±2.21* | 5.89±2.27 |
| 放疗第7周后 | 4.15±2.19* | 6.10±2.31 |

注:与氯己定组比较,*P<0.01

Note:vs. chlorhexidine group,*P<0.01

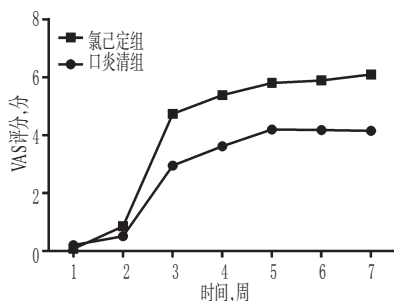


图1 两组患者VAS评分曲线图

Fig 1 VAS score curves of 2 groups

2.3 不良反应

口炎清组有1例患者出现轻微恶心呕吐,不良反应发生率为1.64%;氯己定组有3例患者出现恶心呕吐,不良反应发生率为4.92%;两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

头颈部放疗会对人体组织造成直接与间接的损伤^[9],可抑制放射区域的涎腺功能及口腔黏膜上皮细胞复制和增生,而出现放射性口腔黏膜炎。有研究表明,无论采取何种放疗方式,患者均会出现不同程度的放射性口腔黏膜炎,且发生率极高^[3,10]。当靶区照射剂量达到10~20 Gy时^[6],口腔黏膜炎反应轻度患者的口腔黏膜会出现充血性水肿,重度患者会出现黏膜充血溃烂、疼痛难忍、进食困难等,从而导致疗程延长及肿瘤局部控制率下降。

目前,放射性口腔黏膜炎的常用药物为复方氯己定含漱液,该药虽然可用于口腔黏膜溃疡等的辅助治疗,预防继发感染和缓解疼痛,但并无促进黏膜修复的作用^[6],且长期使用可引起口腔黏膜着色、味觉改变等不良反应发生。近年来,中医药防治放射性口腔黏膜炎越来越受到关注^[6,8]。中医学认为,放射性口腔黏膜炎是虚、火和瘀三者相互作用的结果,热毒之邪,即放射线长时间不断侵袭人体,极易消耗元气,伤阴津;照射的口腔部位津液不足,易出现口干舌燥、口腔溃烂、咽喉灼痛等症状^[8]。因此,治疗应以清热解毒、养阴益气为主,活血化瘀,改善微循环,以减轻患者放射性口腔黏膜炎反应程度。

口炎清颗粒常用于阴虚火旺引发的各种口腔疾病的治疗。方中天冬性味甘、苦寒,滋阴降火、清热化痰;麦冬性味甘、微苦寒,养阴清热,清心润肺、养胃生津、化痰止咳;玄参性味甘苦咸、微寒,清热邪而滋阴液、泻火解毒、清热止咳、解毒利咽;山银花性寒、味苦,清热解毒、通络利湿;甘草味甘、性微温,补脾益肾、清热解毒、调和诸药^[11]。现代药理学研究表明,天冬中含有的天冬素、黏液质、谷甾醇等成分具有抗菌作用;麦冬对葡萄球菌、伤寒杆菌等有较强的抑菌作用;玄参除能抑制绿脓杆菌外,还能扩张血管,促进局部血液循环,从而起到消炎的作用;山银花含有的绿原酸、异绿原酸等不仅有抑菌作用,还可抑制多种病毒^[12]。口炎清颗粒具有类似于皮质激素样的免疫抑制^[13]、抗菌消炎^[14]、抗病毒、解热镇痛的作用,能有效改善微循环,促进机体修复^[11,15],可在不同程度上抑制口腔黏膜炎的进展,提高疗效。

本研究结果显示,放疗第3周后口炎清组患者2~3级及放疗第4~7周后2~4级口腔黏膜炎发生率均显著低于氯己定组同期,差异均有统计学意义。放疗第2~7周后,口炎清组患者VAS评分均显著低于氯己定组同期,差异均有统计学意义。这提示,口炎清颗粒能降低放射性口腔黏膜炎反应的严重程度和口腔黏膜疼痛程度,促进康复,提高患者生存质量。随着放疗疗程的延长,放射剂量的累积,可导致患者口腔黏膜的损伤情况加重^[6],而口炎清组患者的VAS评分在放疗第5周后呈现缓慢下降趋势,这表明口炎清颗粒可促进口腔黏膜修复,减轻患者疼痛。安全性方面,两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义。这提示,口炎清颗粒与氯己定安全性相当。

综上所述,口炎清颗粒可降低头颈部恶性肿瘤患者放疗后放射性口腔黏膜炎的严重程度,减轻患者疼痛,改善患者生存质量,且安全性与氯己定相当。由于本研究纳入的样本量较小,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] Silander E, Nyman J, Bove M, *et al.* Impact of prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy on malnutrition and quality of life in patients with head and neck cancer[J]. *Head Neck*, 2012, 34(1): 1-9.
- [2] 王平. 放疗应为头颈部恶性肿瘤治疗首选[J]. *中国肿瘤临床*, 2015, 42(13): 657-657.
- [3] Stokman MA, Spijkervet FK, Boezen HM, *et al.* Preventive intervention possibilities in radiotherapy- and chemotherapy-induced oral mucositis: results of meta-analysis [J]. *J Dent Res*, 2006, 85(8): 690-700.
- [4] 美国国立癌症综合信息网头颈部肿瘤专家组. 头颈部恶性肿瘤诊断治疗指南[J]. *中华口腔医学杂志*, 2006, 41(8): 453-455.
- [5] 中国抗癌协会放疗肿瘤专业委员会, 中国抗癌协会头颈部肿瘤专业委员会. 头颈部肿瘤综合治疗专家共识[J]. *中华*

硝苯地平与阿替洛尔治疗风湿性心脏病中度二尖瓣狭窄呈窦性心律的疗效与安全性比较

蔡 濛*, 张 萍#(北京积水潭医院干部保健科, 北京 100035)

中图分类号 R541 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)27-3781-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.27.10

摘要 目的:比较硝苯地平与阿替洛尔治疗风湿性心脏病中度二尖瓣狭窄呈窦性心律的疗效和安全性。方法:回顾性分析108例风湿性心脏病中度二尖瓣狭窄呈窦性心律患者资料,按用药方案的不同分为硝苯地平组(54例)和阿替洛尔组(54例)。在常规治疗的基础上,硝苯地平组患者给予硝苯地平缓释片(I)20 mg,口服,每日1次;阿替洛尔组患者给予阿替洛尔片50 mg,口服,每日1次。两组疗程均为8周。观察两组患者的临床疗效,治疗前后静息心率、心功能指标[左室收缩末期容积(LVESV)、左室舒张末期容积(LVEDV)、左室射血时间(LVET)、左室射血分数(LVEF)、左室质量指数(LVMI)、二尖瓣流速(E/A)]、B型脑钠肽(BNP)水平、超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平、6 min步行距离及不良反应发生情况。结果:两组患者总有效率、不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗前,两组患者静息心率、心功能指标、BNP、hs-CRP水平、6 min步行距离比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者静息心率、LVMI、BNP、hs-CRP水平均显著低于同组治疗前,且硝苯地平组LVMI、BNP、hs-CRP水平均显著低于阿替洛尔组;两组患者LVESV、LVEDV、LVET、LVEF、E/A、6 min步行距离均显著高于或长于同组治疗前,且硝苯地平组LVESV、LVET、LVEF、E/A、6 min步行距离均显著高于阿替洛尔组;差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$);但两组间静息心率、LVEDV比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:在常规治疗的基础上,硝苯地平与阿替洛尔治疗风湿性心脏病中度二尖瓣狭窄呈窦性心律的疗效和安全性均相当,但硝苯地平在改善患者心功能、神经内分泌因子水平和患者运动能力方面均优于阿替洛尔。

关键词 硝苯地平;阿替洛尔;中度二尖瓣狭窄;窦性心律;风湿性心脏病;疗效;安全性

Comparison of Therapeutic Efficacy and Safety of Nifedipine and Atenolol in the Treatment of Moderate Mitral Stenosis in Sinus Rhythm Rheumatic Heart Disease

CAI Meng, ZHANG Ping (Dept. of Cadre Health Care, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To compare therapeutic efficacy and safety of nifedipine and atenolol in the treatment of moderate mitral stenosis in sinus rhythm rheumatic heart disease. **METHODS:** In retrospective analysis, a total of 108 patients with moderate mitral stenosis in sinus rhythm rheumatic heart disease were divided into nifedipine group (54 cases) and atenolol group (54 cases) according to therapeutic regimen. Based on routine treatment, nifedipine group was given Nifedipine sustained-release tablet (I)

- 耳鼻咽喉头颈外科杂志,2010,45(7):535-541.
- [6] 龚芸,张丽,冯泽会,等.口炎清颗粒防治鼻咽癌患者放射性口腔炎的疗效观察[J].华西口腔医学杂志,2016,34(1):37-40.
- [7] 陈彤,石彦杰,丁宁.复方苦参注射液治疗鼻咽癌放射性口腔黏膜损伤[J].中国药学报,2015,43(3):114-116.
- [8] 邓飞,李拥军,蔡正斌,等.滋阴清热法治疗鼻咽癌放射性口腔炎疗效观察[J].四川中医,2015,33(2):148-151.
- [9] De Sanctis V, Bossi P, Sanguineti G, et al. Mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: literature review and consensus statements[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*,2016,doi:10.1016/j.critrevonc.
- [10] 龚倩,谌赟,符一岚,等.重组人表皮生长因子联合氨磷汀治疗鼻咽癌患者放射性口腔黏膜炎的临床观察[J].中国药房,2015,26(14):1971-1973.
- [11] 睦颖.口炎清颗粒为主治疗小儿疱疹性口腔炎50例疗效观察[J].浙江中医杂志,2014,49(9):669-670.
- [12] 张慧晔,魏孝义,黄琳.口炎清中酚酸类成分研究[J].中国现代中药,2012,14(3):20-21.
- [13] 徐娅,杨常清.口疳清热汤治疗急性放射性口腔炎疗效观察[J].中国中医急症,2015,24(12):2188-2189.
- [14] 熊娟娟,钱亚昇.阿昔洛韦注射液雾化吸入联合口炎清颗粒治疗慢性咽炎疗效观察[J].新中医,2014,46(11):164-165.
- [15] 蒋立新,王玉冲,曹庆松,等.口炎清颗粒治疗慢性咽炎90例疗效观察[J].新中医,2014,46(7):129-130.
- [16] 公冶金燕,王小妹.头颈部肿瘤患者放疗期间联合使用西妥昔单抗后口咽部细菌感染风险回归模型探讨及护理[J].中国现代应用药学,2016,33(2):219-223.

(收稿日期:2016-12-15 修回日期:2017-07-14)

(编辑:陈宏)

* 住院医师,硕士。研究方向:心血管。电话:010-58516688

通信作者:主任医师,硕士。研究方向:心血管。电话:010-58516467