

## 虎黄烧伤搽剂防治鼻咽癌患者放射性皮炎的临床观察<sup>△</sup>

杜江蓉<sup>1\*</sup>, 廖玉芳<sup>2</sup>, 李飞<sup>2#</sup> (1. 重庆市黔江中心医院血液肿瘤科, 重庆 409099; 2. 重庆市黔江中心医院药学部, 重庆 409099)

中图分类号 R273; R739.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)17-2141-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.17.17

**摘要** 目的: 观察虎黄烧伤搽剂防治鼻咽癌患者放射性皮炎的效果和安全性。方法: 选择2018年8月—2020年2月我院收治的鼻咽癌患者129例, 按放疗先后顺序编号, 单号患者为观察组(65例)、双号患者为对照组(64例)。两组患者均行常规放疗和皮肤护理; 对照组患者在放疗期间于照射野皮肤均匀涂抹湿润烧伤膏, 观察组患者涂抹虎黄烧伤搽剂; 涂抹范围均需超过照射野外边缘1 cm; 每日涂药3次, 直至第1阶段放疗(共放疗33~38次)结束。观察两组患者的皮损情况, 记录皮损出现时间、皮损痊愈时间和放射性皮炎美国肿瘤放射治疗协作组(RTOG)评分、数字疼痛评分(NRS); 分别于放疗0、15、30次时检测两组患者的血清细胞因子[肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、白细胞介素6(IL-6)、IL-8、IL-10]水平; 记录两组患者治疗过程中不良反应的发生情况。结果: 观察组患者的皮损出现时间显著长于对照组, 皮损痊愈时间显著短于对照组( $P < 0.01$ ); 两组患者放射性皮炎RTOG分级均以1级最多, 未见3、4级, 各分级患者比例比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 对照组和观察组患者最高NRS评分分别为3、2分, 两组0~3分患者比例比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。放疗0次时, 两组患者血清细胞因子水平比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ); 放疗15次时, 两组患者细胞因子水平均较放疗前显著升高, 但观察组显著低于同期对照组( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ); 放疗30次时, 两组患者细胞因子水平均较放疗15次时显著降低, 且观察组显著低于同期对照组( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ), 而对照组TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10水平以及观察组IL-6水平均显著高于同组放疗0次时( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。两组患者治疗过程中均未出现过敏、皮疹、涂抹部位感染等不良反应。结论: 虎黄烧伤搽剂对鼻咽癌患者放射性皮炎具有一定的防治作用, 可延缓皮损发生并缩短皮损痊愈时间, 降低患者疼痛感以及血清细胞因子水平, 且安全性较好。

**关键词** 鼻咽癌; 放射性皮炎; 虎黄烧伤搽剂; 疗效; 安全性

### Clinical Observation of Huhuang Burn Liniment on the Prevention and Treatment of Radiation Dermatitis of Nasopharyngeal Carcinoma Patients

DU Jiangrong<sup>1</sup>, LIAO Yufang<sup>2</sup>, LI Fei<sup>2</sup> (1. Dept. of Hematology, Chongqing Qianjiang Central Hospital, Chongqing 409099, China; 2. Dept. of Pharmacy, Chongqing Qianjiang Central Hospital, Chongqing 409099, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe therapeutic efficacy and safety of Huhuang burn liniment on the prevention and treatment of radiation dermatitis patients with nasopharyngeal carcinoma (NPC). METHODS: Totally 129 NPC patients were collected from our hospital during Aug. 2018-Feb. 2020. They were numbered according to the order of radiotherapy, the ones with odd number were included into observation group (65 cases) and the ones with even number into control group (64 cases). Both groups received routine radiotherapy and skin nursing. Control group were evenly smeared with Shirun shaoshang cream in the radiation field during radiotherapy, and observation group were smeared with Huhuang burn liniment. The smearing area should be 1 cm beyond the edge of radiation field, 3 times a day until the end of stage 1 radiotherapy (33-38 times in total). The skin lesions of the two groups were observed; the appearance time and healing time of skin lesion, RTOG score and NRS score were recorded. The levels of serum cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 and IL-10) were detected in 2 groups at 0, 15th and 30th time of radiotherapy. The occurrence of ADR was recorded in 2 groups during treatment. RESULTS: The appearance time of skin lesion in observation group was significantly longer than control group; the healing time of skin lesion in observation group was significantly shorter than control group ( $P < 0.01$ ). RTOG grading of radiodermatitis in the two groups was mainly grade 1, but no grade 3 or 4 was found. There was no significant difference in the proportion of patients with different RTOG grades ( $P > 0.05$ ). The highest NRS score of control group and observation group were 3 and 2 points respectively, and the proportions of patients with 0-3 points in the two groups were statistically significant ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in serum cytokine levels between 2 groups at 0 time of radiotherapy ( $P > 0.05$ ). The serum cytokine levels of 2 groups were increased significantly at 15th time of radiotherapy, but the observation group was

<sup>△</sup> 基金项目: 重庆市卫生计生委中医药科技项目(No.ZY201802012)

\* 主治医师, 硕士。研究方向: 肿瘤放射治疗。E-mail: 359102651

@qq.com

# 通信作者: 副主任药师。研究方向: 临床药学。E-mail: 17563241

@qq.com

significantly lower than control group at the same period ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). At 30th time of radiotherapy, the cytokine levels of 2 groups decreased significantly, compared with 15th time of radiotherapy, the observation group was significantly lower than the control group at the same period ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ); the levels of TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-10 in control group as well as the level of IL-6 in observation group were significantly higher than the same group at 0 time of radiotherapy ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). There was no ADR such as allergy, rash, smear site infection in the two groups during the treatment. CONCLUSIONS: Huhuang burn liniment has a good effect of preventing and treating radiation dermatitis of NPC patients, delays the occurrence of skin lesion, shortens the healing time of skin lesion, relieves pain and reduces the level of serum cytokines with good safety.

**KEYWORDS** Nasopharyngeal carcinoma; Radiation dermatitis; Huhuang burn liniment; Therapeutic efficacy; Safety

鼻咽癌(NPC)是我国常见的恶性肿瘤之一。美国国立综合癌症网络(NCCN)已将放射性治疗(以下简称“放疗”)列入NPC治疗的首选方案<sup>[1]</sup>,而放射性皮炎是该治疗方案最常见的毒副反应,其发生率接近90%,临床表现以皮肤红斑、破损及感染等多见,有近60%的患者因皮损严重而中断放疗<sup>[2]</sup>。有研究指出,放射性皮炎在增加患者痛苦的同时,还降低了放疗的效果,对NPC患者的预后极为不利<sup>[3]</sup>。

放疗所致皮损的发生机制及早期临床表现与烫伤非常相似,主要表现为皮肤组织、器官的屏障保护功能受到损伤,从而造成渗出增加、疼痛感觉明显、感染风险升高<sup>[4]</sup>。中医理论认为,放射性皮炎是由“火热”“邪毒”所致的“疮疡”,根据皮损严重程度可分为红斑、脱皮、溃疡甚至坏死<sup>[5]</sup>。西医理论认为,高强度射线可导致皮肤生发层和皮下血管损伤,而这一过程中出现的血管损伤、血液循环障碍、上皮细胞及纤维细胞增生不良等均可导致放射性皮炎的发生<sup>[6]</sup>,其分子生物学机制包括DNA双螺旋结构改变、凋亡基因过度表达及细胞生长因子分泌异常等,例如肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、表皮生长因子(EGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞介素(IL)等因子的异常表达均可影响患者的皮损愈合进程,与放射性皮炎的发生密切相关<sup>[7]</sup>。

目前,用于放射性皮炎的治疗药物包括植物提取物、植物油类、重组人表皮生长因子、中药提取物(茶多酚、黄芩苷及相关水剂、膏剂、粉剂等)等,但相关临床研究不多、证据有限,且部分治疗药物存在价格高、采购困难或供应有限等不足<sup>[8-9]</sup>。湿润烧伤膏是防治放射性皮炎的常用药物,效果明显<sup>[10]</sup>。但该药为软膏剂,使用舒适感差,且存在易污染衣物、不易清洗和使用不便等缺点;此外,湿润烧伤膏还存在“价格倒挂”的现象,导致临床用药困难。虎黄烧伤搽剂由虎杖、黄连、黄柏、水牛角、红花、白芷、千里光、冰片等8味中药组成,具有泻火解毒、凉血活血、消肿止痛、燥湿敛疮等功效<sup>[11]</sup>。该药为液体制剂,使用方便且易清洁,不易引起患者用药不适。近年来,虎黄烧伤搽剂在临床上被广泛用于烧伤患者的治疗,能快速促进其烧伤创面的愈合<sup>[12-13]</sup>,效果显著。基于此,本研究以湿润烧伤膏为对照,以皮损出现时间、痊愈时间、皮炎分级以及血清细胞因子水平等为

指标,对比虎黄烧伤搽剂对NPC患者放射性皮炎的防治效果和安全性,旨在为临床用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 (1)参照《头颈部肿瘤病理学和遗传学》中的诊断标准<sup>[14]</sup>并经鼻咽组织病理学检查确诊为NPC;(2)基本情况良好,预计生存期不低于6个月、功能状态(KPS)评分不低于60分;(3)同意接受放射治疗;(4)年龄 $<75$ 岁;(5)局部无感染;(6)外周血红蛋白 $\geq 100$  g/L,白细胞计数 $\geq 3.5 \times 10^9$  L<sup>-1</sup>,血小板计数 $\geq 1.0 \times 10^{11}$  L<sup>-1</sup>;(7)主动配合治疗并可准确描述和评价自身状况和疼痛感觉。

1.1.2 排除标准 (1)妊娠期和哺乳期妇女;(2)对受试药物过敏者;(3)放疗后肿瘤复发者;(4)重要脏器有严重功能障碍者;(5)放疗剂量范围内皮肤出现溃疡、出血、严重皮疹或明显手术瘢痕等以及其他免疫障碍者;(6)不能接受同步放化疗者。

### 1.2 研究对象

选取2018年8月—2020年2月我院收治的NPC患者129例,按照放疗先后顺序依次编号,单号患者为观察组、双号患者为对照组。其中,观察组患者65例,男性47例、女性18例,年龄32~74岁、平均(54.51 $\pm$ 10.44)岁,NPC分期II期33例、III期21例、IV期11例,平均KPS评分为(80.12 $\pm$ 9.37)分;对照组患者64例,男性46例、女性18例,年龄32~74岁、平均(54.68 $\pm$ 10.33)岁,NPC分期II期32例、III期20例、IV期12例,平均KPS评分(79.43 $\pm$ 9.24)分。两组患者上述一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究方案经我院医学伦理委员会及学术委员会审核批准,所有患者或其家属均知情同意并签署了知情同意书。

### 1.3 诊断标准

依据《美国癌症联合会(AJCC)癌症分期手册(第8版)》<sup>[15]</sup>对所有NPC患者进行TNM分期。采用美国肿瘤放射治疗协作组(RTOG)评分标准对照野皮肤进行皮炎分级,评分标准<sup>[16]</sup>——0级:基本无变化;1级:水疱,淡红斑,毛发脱落,干性脱皮,伴出汗减少;2级:触痛,明显红斑,片状湿性脱皮,中度水肿;3级:除皮肤皱褶处之外的融合性湿性脱皮,重度水肿;4级:溃疡,出血,坏死。

皮损治愈标准<sup>[7]</sup>——新皮肤长成,痂皮脱落或大部分脱落,再无渗出、无出血。皮损痊愈时间为从皮损出现至皮损完全恢复所需的时间。

## 1.4 治疗方法

1.4.1 放疗方案 两组患者均采用XHA600D型直线加速器(山东新华医疗器械股份有限公司)进行根治性调强放疗,靶区范围依据电子计算机断层扫描/磁共振成像(CT/MRI)检查结果及患者体征作具体调整,放疗靶区包括整个鼻咽、咽后淋巴结区域、斜坡、颅底、咽旁间隙、翼腭窝、部分蝶窦、鼻腔、上颌窦后1/3、颈部淋巴结引流区。采用6MV-X射线,第1阶段放射剂量为56~60 Gy,缩野加量至鼻咽肿瘤病灶处66~76 Gy,中位剂量70 Gy,共放疗33~38次。

1.4.2 皮肤护理 医护人员于整个放疗过程中密切观察患者的病情,并向其反复强调基本的皮肤护理措施:(1)穿宽松纯棉衣物,尽量暴露照射野皮肤,避免摩擦,头颈部不配戴任何饰品;(2)若非医护人员许可,禁止在照射野皮肤使用任何本研究以外的药物,避免冷热敷及其他高温或低温刺激,禁止贴胶布,禁止注射用药;(3)保持照射野皮肤清洁,禁止搔抓局部皮肤及撕扯脱皮。

1.4.3 用药方法 对照组和观察组患者的涂抹范围均需超过照射野外边缘1 cm,且用量均需完全覆盖涂抹区域:(1)自放疗当日起,观察组患者在照射野皮肤均匀涂抹虎黄烧伤搽剂(重庆喜旋生物科技有限公司,批准文号:国药准字Z20010151,规格:50 mL/瓶),每日3次,直至第1阶段放疗结束;(2)对照组患者在照射野皮肤均匀涂抹湿润烧伤膏(汕头市美宝制药有限公司,批准文号:国药准字Z20000004,规格:每1 g相当于饮片0.21 g),每日3次,涂抹厚度约1 mm(放疗前应将涂抹区域擦拭干净),直至第1阶段放疗结束。

## 1.5 观察指标

1.5.1 皮损观察 于每日接受放疗前,仔细观察并记录患者照射野皮肤的变化情况,记录皮损出现时间(即为放疗开始至初次出现皮损的时间)、RTOG分级(以第1阶段放疗过程中的最高分级作为最终结果)及皮损痊愈时间(即为皮损出现到痊愈的时间)。

1.5.2 疼痛评分 放疗期间,由研究人员询问并记录患者对放疗部位皮损处烧灼样疼痛(区别于晚期NPC病灶对周围神经压迫、侵犯等导致的疼痛)的耐受情况,并参照数字疼痛评分法(NRS)<sup>[10]</sup>由患者每日进行自评,并以最高评分作为最终结果。NRS标准<sup>[10]</sup>——0分:无疼痛;1~3分:轻度疼痛;4~6分:中度疼痛;7~10分:重度疼痛。

1.5.3 细胞因子水平 分别于放疗0次(放疗前1天)、15次(放疗中期)、30次(放疗后期)时抽取患者肘静脉血2 mL,采用化学发光法以Hyperion MR III型酶标仪(美国Dy nex公司)检测其血清炎症因子(TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8、

IL-10)水平。试剂盒由德国Siemens公司提供,严格按照试剂盒说明书操作。

1.5.4 安全性评价 密切观察患者药物性过敏、皮疹及涂抹部位感染等不良反应<sup>[8]</sup>的发生情况。

## 1.6 统计学方法

采用SPSS 22.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用Levene法进行方差齐性检验,组间比较采用Tukey检验(方差齐)或Dunnett's  $t$ 检验(方差不齐);等级资料和计数资料均以例数或率表示,前者组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验,后者组间比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者皮损出现时间和愈合时间比较

与对照组比较,观察组患者皮损出现时间显著延长,皮损痊愈时间显著缩短( $P < 0.01$ ),详见表1。

表1 两组患者皮损出现时间和愈合时间比较( $\bar{x} \pm s, d$ )  
Tab 1 Comparison of appearance time and healing time of skin lesions between 2 groups( $\bar{x} \pm s, d$ )

组别	$n$	皮损出现时间	皮损痊愈时间
对照组	64	8.23 $\pm$ 2.10	27.31 $\pm$ 2.43
观察组	65	10.31 $\pm$ 2.01**	24.81 $\pm$ 2.59**

注:与对照组比较,\*\* $P < 0.01$

Note: vs. control group, \*\* $P < 0.01$

### 2.2 两组患者RTOG分级比较

两组患者放射性皮炎RTOG分级均以1级最多,其次为2级,未见3、4级;各分级患者比例比较,差异均无统计学意义( $U = 0.371, P > 0.05$ ),详见表2。

表2 两组患者放射性皮炎RTOG分级和NRS评分比较[例(%)]  
Tab 2 Comparison of radiation dermatitis RTOG grading and NRS scoring between 2 groups [case (%)]

组别	$n$	RTOG分级				NRS评分*			
		1级	2级	3级	4级	0分	1分	2分	3分
对照组	64	37(57.8)	27(42.2)	0(0)	0(0)	9(14.1)	24(37.5)	23(35.9)	8(12.5)
观察组	65	41(63.1)	24(36.9)	0(0)	0(0)	14(21.5)	39(60.0)	12(18.5)	0(0)

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$

Note: vs. control group, \* $P < 0.05$

### 2.3 两组患者放射性皮炎NRS评分比较

根据患者主诉,其放射性皮炎所致疼痛主要表现为创面处刺痒、皮肤紧绷、刺痛等不适。治疗期间,两组患者均未出现不能耐受的皮肤烧灼样疼痛,部分患者出现一过性局部刺痒和轻微疼痛感。其中,对照组有8例患者最高NRS评分为3分,23例最高NRS评分为2分,24例最高NRS评分为1分,9例最高NRS评分为0分;观察组有12例患者NRS最高评分为2分,39例最高NRS评分为1分,14例最高NRS评分为0分。两组0~3分患者比例比较,差异有统计学意义( $U = 11.406, P < 0.05$ ),详见表2。

## 2.4 两组患者不同放疗阶段细胞因子水平比较

放疗0次时,两组患者血清TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8、IL-10水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。放疗15次时,两组患者上述细胞因子水平均显著升高,但观察组显著低于同期对照组( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。放疗30次时,两组患者上述细胞因子水平均较放疗15次时显著降低,且观察组显著低于同期对照组( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );而对照组TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10水平以及观察组IL-6水平均显著高于同组放疗0次时( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),详见表3。

表3 两组患者不同放疗阶段细胞因子水平比较( $\bar{x}\pm s$ , ng/L)

Tab 3 Comparison of cytokine levels between 2 groups at different radiation stages ( $\bar{x}\pm s$ , ng/L)

组别	n	放疗阶段	TNF- $\alpha$	IL-6	IL-8	IL-10
对照组	64	放疗0次	7.64 $\pm$ 3.05	5.69 $\pm$ 1.73	10.50 $\pm$ 3.54	18.77 $\pm$ 4.41
		放疗15次	12.80 $\pm$ 3.57 <sup>##</sup>	12.31 $\pm$ 1.75 <sup>##</sup>	17.88 $\pm$ 4.73 <sup>##</sup>	30.06 $\pm$ 5.22 <sup>##</sup>
		放疗30次	9.71 $\pm$ 2.58 <sup>##<math>\Delta</math><math>\Delta</math></sup>	9.46 $\pm$ 2.05 <sup>##<math>\Delta</math><math>\Delta</math></sup>	12.90 $\pm$ 3.76 <sup><math>\Delta</math><math>\Delta</math></sup>	22.24 $\pm$ 3.84 <sup><math>\Delta</math><math>\Delta</math></sup>
观察组	65	放疗0次	7.76 $\pm$ 2.92	5.60 $\pm$ 1.68	10.41 $\pm$ 3.48	18.62 $\pm$ 4.52
		放疗15次	10.05 $\pm$ 3.47 <sup>###</sup>	9.55 $\pm$ 2.03 <sup>###</sup>	14.40 $\pm$ 4.46 <sup>###</sup>	26.06 $\pm$ 4.35 <sup>###</sup>
		放疗30次	8.12 $\pm$ 2.81 <sup><math>\Delta</math></sup>	7.27 $\pm$ 2.13 <sup>###<math>\Delta</math></sup>	10.78 $\pm$ 3.34 <sup><math>\Delta</math><math>\Delta</math></sup>	19.41 $\pm$ 3.83 <sup><math>\Delta</math><math>\Delta</math></sup>

注:与同期对照组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与同组放疗0次时比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ ,<sup>##</sup> $P<0.01$ ;与同组放疗15次时比较, <sup>$\Delta$</sup>  $P<0.05$ , <sup>$\Delta\Delta$</sup>  $P<0.01$

Note: vs. control group at corresponding period, \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ ; vs. 0 time of radiotherapy in the same group, <sup>#</sup> $P<0.05$ , <sup>##</sup> $P<0.01$ ; vs. 15th time of radiotherapy in the same group,  <sup>$\Delta$</sup>  $P<0.05$ ,  <sup>$\Delta\Delta$</sup>  $P<0.01$

## 2.5 不良反应

两组患者在治疗期间均未出现过敏、皮疹及涂抹部位感染等不良反应。

## 3 讨论

当肿瘤患者在接受20~30 Gy射线照射时,多数患者会出现不同程度的皮肤损伤,早期临床表现与烫伤高度相似,均为皮肤保护功能受损、液体渗出增加及疼痛等<sup>[10]</sup>。传统中医对放射性皮炎的治疗常采用局部外敷的方式,多以清热解毒、活血祛瘀、燥湿、凉血、生肌等为主要治疗原则<sup>[6]</sup>。本研究分别将湿润烧伤膏和虎黄烧伤擦剂应用于接受相同放疗方案的NPC患者,比较两药防治放射性皮炎的效果和安全性。

湿润烧伤膏含有黄芩、黄柏、黄连等药材,具有清热解毒、止痛生肌、活血化瘀、改善局部微循环及抗菌等功效<sup>[19]</sup>,临床多将其用于防治放射性皮炎,效果明显<sup>[10]</sup>,故本研究选用湿润烧伤膏作为对照组患者的治疗药物。虎黄烧伤擦剂由虎杖、黄连、黄柏、水牛角、红花、白芷、千里光、冰片等8味中药组成<sup>[11]</sup>,该药单用或联用口服抗菌药物均表现出较好的抗菌消炎、收敛生肌、促进创面愈合的作用,可有效防止破损皮肤的感染<sup>[20]</sup>。有研究指出,包括虎黄烧伤擦剂在内的虎杖制剂在治疗患者小面

积烧伤方面具有较好的效果<sup>[20]</sup>。药效物质基础研究发现,虎杖中的大黄素、虎杖苷和黄柏中所含的小檗碱均具有抑菌作用<sup>[21]</sup>,可能是该药的活性成分。张士洋等<sup>[22]</sup>利用Wistar大鼠复制Ⅲ度烫伤模型,并使用不同剂量的复方虎黄擦剂进行干预,结果发现该药可通过升高烫伤组织中羟脯氨酸的水平而促进大鼠伤口的愈合。目前,虎黄烧伤擦剂主要用于烧烫伤患者的临床治疗,具有较好的抗菌消炎、收敛生肌、促进创面愈合的功效<sup>[23]</sup>;也有文献指出,该药可用于治疗Ⅱ、Ⅲ度放射性皮炎,且效果较好<sup>[13,24]</sup>。

本研究中,对照组患者在放疗过程中规律使用湿润烧伤膏,观察组患者规律使用虎黄烧伤擦剂。结果显示,观察组患者皮损出现时间较对照组显著延长,而皮损痊愈时间较对照组显著缩短。两组患者放射性皮炎RTOG分级均以1级为主,其次为2级,未见3、4级,其分级患者比例无显著差异;对照组患者最高NRS评分为3分,观察组最高NRS评分为2分,两组0~3分患者比例差异显著,且观察组轻度疼痛患者比例更高。这提示与湿润烧伤膏相比,虎黄烧伤擦剂能延缓NPC患者放疗过程中放射性皮炎的发生;同时,对于已发生放射性皮炎的患者,虎黄烧伤擦剂可有助于其皮损处的快速恢复,并具有更好的疼痛缓解效果。通过分析虎黄烧伤擦剂的组方药材及其成分,笔者认为,皮损痊愈时间的缩短可能与方中红花、白芷、千里光、冰片等药材的活血化瘀活性有关;此外,虎杖中的大黄素、虎杖苷以及黄连、黄柏中的小檗碱均具有一定的抑菌活性,可抑制皮损处的继发感染,也可能是皮损痊愈时间缩短的原因之一<sup>[11]</sup>。笔者还认为,患者疼痛的缓解可能与该药所含细辛(细辛中的甲基丁香酚、黄樟醚、细辛醚等成分均具有良好的止痛效果)有关<sup>[19]</sup>。

TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8是一类促进炎症发生的细胞因子。其中,TNF- $\alpha$ 由Th1细胞分泌,对促进上皮细胞凋亡的作用明显,且高表达的TNF- $\alpha$ 具有细胞毒作用,在各类皮炎发生过程中发挥着促进炎症反应、提高血管通透性、增加渗出等作用<sup>[25-26]</sup>。IL-6属于早期炎症因子,在正常人血浆中的含量很低,而当炎症反应、感染及肿瘤发生时,其含量常会明显升高<sup>[27]</sup>。IL-8主要由单核-巨噬细胞产生,对中性粒细胞、T细胞和嗜碱性粒细胞均具有趋化作用,参与炎症反应的生理及病理过程<sup>[28]</sup>。IL-10是由Th2细胞分泌的多功能抗炎细胞因子<sup>[29]</sup>,在严重感染性疾病、自身免疫性疾病、移植免疫、肿瘤等多种疾病的发生发展中具有重要作用,可抑制TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8等促炎因子的释放,通过拮抗炎症介质等途径来发挥抗炎作用<sup>[30-31]</sup>。本研究结果显示,在放疗15次时,两组患者促炎因子和抗炎因子水平均较放疗0次时显著升高,提示在放疗早期,患者由于受到射线辐射,其炎症因子水平均显著上升,促炎因子和抗炎因子的表达同时被启动;

同时,观察组上述指标水平均显著低于同期对照组,提示预防性应用虎黄烧伤搽剂/湿润烧伤膏可能具有促进细胞因子分泌的作用。放疗30次时,两组患者上述细胞因子水平均较放疗15次时显著降低,且观察组显著低于同期对照组;而对照组TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10水平以及观察组IL-6水平均高于同组放疗0次时。笔者认为,这可能与机体度过急性炎症期后,病理生理过程表现以自我修复为主,因此上述促炎/抑炎因子水平均有不同程度的回调。

综上所述,虎黄烧伤搽剂对NPC患者放射性皮炎具有一定的防治作用,可延缓皮损发生并缩短皮损痊愈时间,降低患者疼痛感以及血清炎症因子水平,且安全性较好。本课题组将在进一步收集病例资料的同时,从本品所含主要化学成分方面入手,深入探索其防治放射性皮炎的具体作用机制。

### 参考文献

[1] COLEVAS AD, YOM SS, PFISTER DG, et al. NCCN guidelines insights: head and neck cancers, version 1, 2018 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(5):479-490.

[2] SPAŁEK M. Chronic radiation-induced dermatitis: challenges and solutions[J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2016. DOI: 10.2147/CCID.S94320.

[3] 刘小平,刘锐,苏进,等.三乙醇胺乳膏防治急性放射性皮炎的疗效观察[J].*现代肿瘤医学*, 2014, 22(6):1441-1442.

[4] 范成龙,宋洪涛.放射性皮炎的发生机制与相关防治药物[J].*解放军药科学学报*, 2012, 28(6):554-557.

[5] 胡花婷,何侃成,李东芳.放射性皮炎中西医防治研究现状[J].*中医肿瘤学杂志*, 2019, 1(3):79-84.

[6] 柳华锋,于然,陈辰,等.中医药治疗放射性皮炎的研究进展[J].*中华中医药杂志*, 2018, 33(10):4568-4570.

[7] WILSON CR, DAVIDSON SE, MARGISON GP, et al. Expression of Ku70 correlates with survival in carcinoma of the cervix[J]. *Br J Cancer*, 2000, 83(12):1702-1706.

[8] 戴晓波.重组牛碱性成纤维细胞生长因子治疗Ⅱ度急性放射性皮炎[J].*重庆医科大学学报*, 2001, 26(3):337-339.

[9] 祖国红,李福生.放射性皮炎的研究进展[J].*中国辐射卫生*, 2012, 21(3):380-384.

[10] 黄辉,蒋宏玲.湿润烧伤膏在放射治疗中的应用[J].*华夏医学*, 2015, 28(1):170-173.

[11] 常瑞,曾宪策,潘屹.虎黄烧伤搽剂湿润疗法治疗Ⅱ度烧伤临床观察[J].*实用中医药杂志*, 2020, 36(2):254-256.

[12] 金梅,张成志.虎黄烧伤搽剂治疗烧伤患者的临床观察[J].*中国药房*, 2016, 27(32):4539-4541.

[13] 王春光,施隆琴.虎黄烧伤搽剂治疗鼻咽癌Ⅲ度放射性皮肤损伤的临床研究[J].*现代药物与临床*, 2019, 34(9):2794-2798.

[14] BARNES L, EVESON JW, REICHART P, et al. 头颈部肿瘤病理学和遗传学[M].刘红刚,高岩,译.北京:人民卫生

出版社,2006:4.

[15] AMIN MB, EDGE S, GREENE F, et al. *AJCC cancer staging manual*[M]. 8th edition. New York: Springer, 2017:103-111.

[16] PIRES AMT, SEGRETO RA, SEGRETO HRC. 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, 16(7):844-849.

[17] 唐蔚.外用重组人表皮生长因子衍生物治疗急性放射性皮炎[J].*临床误诊误治*, 2006, 19(8):97.

[18] 张飞,郝生东,王仁远.湿润烧伤膏的不良反应[J].*医药导报*, 1998, 17(5):341.

[19] 吕伟华,徐秀梅.湿润烧伤膏治疗放射性皮炎的临床观察[J].*中国医药导刊*, 2016, 18(8):822-823.

[20] 李凤华,梅国强,赵超莉.虎黄烧伤搽剂对大鼠深Ⅱ°烫伤创面愈合影响的实验研究[J].*湖北中医杂志*, 2007, 29(7):3-4.

[21] 肖学忱.烧伤用虎杖制剂[J].*药学通报*, 1980, 15(4):16-17.

[22] 张士洋,张士勇,程军.复方虎黄搽剂促进烫伤愈合作用研究[J].*医药导报*, 2012, 31(5):596-598.

[23] 刘守义,李洪晶,南永哲,等.中药烧伤膏对实验性烫伤的治疗作用[J].*四川生理科学杂志*, 1999, 21(2):29-31.

[24] 杨香然,陈秋立,庞志诚,等.虎柏液治疗Ⅱ°急性放射性皮炎[J].*河北中医*, 1997, 19(6):34.

[25] 张新,吕晓丹,漆明,等. Egr-1与TNF- $\alpha$ 在口腔扁平苔藓病损中表达的研究[J].*重庆医科大学学报*, 2012, 37(1):63-66.

[26] XI L, WANG C, CHEN P, et al. Expressions of IL-6, TNF- $\alpha$  and NF- $\kappa$ B in the skin of Chinese brown frog (*Rana dybowskii*) [J]. *Eur J Histochem*, 2017. DOI: 10.4081/ejh.2017.2834.

[27] LEE J, KORNFELD H. Interferon- $\gamma$  regulates the death of M. tuberculosis-infected macrophages[J]. *J Cell Death*, 2010. DOI: 10.4137/jcd.s2822.

[28] TALBOTT H, DELANEY A, ZHANG P, et al. Effects of IL-8 and immune cells on the regulation of luteal progesterone secretion[J]. *Reproduction*, 2014, 148(1):21-31.

[29] IYER SS, CHENG G. Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease [J]. *Crit Rev Immunol*, 2012, 32(1):23-63.

[30] LI X, FAN X, ZHANG K, et al. Influence of psoriatic peripheral blood CD4<sup>+</sup>T and CD8<sup>+</sup>T lymphocytes on C-myc, Bcl-xL and Ki67 gene expression in keratinocytes[J]. *Eur J Dermatol*, 2007, 17(5):392-396.

[31] HENKE PK, DE BRUNYE LA, STRIETER RM, 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.

(收稿日期:2020-02-21 修回日期:2020-06-24)

(编辑:张元媛)