

基于“引火归元”中医理论观察加减引火汤 治疗头颈部恶性肿瘤放射性口腔黏膜炎 (阴虚毒热型)的临床疗效研究

刘 瑛 肖 敏 田惠中 韩 丹 郑 涛

怀化市第二人民医院 湖南怀化 418000

【摘要】目的：观察“加减引火汤”治疗头颈部肿瘤放射[1]性口腔黏膜炎的疗效及安全性。方法：收集2021年1月至2022年12月我院住院部放射性口腔黏膜炎（阴虚毒热型）患者90例，按随机数字表法随机分为对照组（西医组）、观察1组（中医组）、观察2组（中西医结合组），每组30例。对照组患者予以表皮生长因子外喷口腔黏膜病灶处治疗，观察1组患者予以煎服“加减引火汤”治疗，观察2组患者予以表皮生长因子外喷口腔黏膜病灶处及煎服“加减引火汤”治疗。分别于治疗前及治疗2周后观察各组患者的口腔黏膜损伤分级、疼痛情况、中医证候积分变化、KPS评分、血常规、肝肾功能、白介素-6、T淋巴细胞亚群等指标。结果：治疗后，观察2组的急性放射性口腔黏膜损伤分度、中医证候积分、疼痛NRS评分、血CD4及CD4/CD8比率的下降趋势、血IL-6水平均低于对照组和观察1组，观察2组的KPS评分高于对照组和观察1组，三组患者均未出现不良反应事件。结论：“加减引火汤”对于放射性口腔黏膜炎有效，联合表皮生长因子时疗效优于单用表皮生长因子或单用“加减引火汤”，且安全性良好。

【关键词】加减引火汤；放射性口腔黏膜炎；阴虚毒热型；表皮生长因子；白介素-6；T淋巴细胞亚群

Clinical efficacy study of modified Yinhuo decoction in the treatment of radiation induced oral mucositis (Yin deficiency, toxic heat type)

LIU Ying, XIAO Min, TIAN Hui-zhong, HAN Dan, ZHENG Tao

(Huaihua 2nd People's Hospital, Huaihua, Hunan 418000)

Objective: To observe the efficacy and safety of "Modified YinhuoDecotion" in treating radioactive oral mucositis of head and neck tumors. Method: A total of 90 patients with radioactive oral mucositis (Yin deficiency, toxic heat type) in the inpatient department of our hospital from January 2020 to December 2021 were collected. They were randomly divided into a control group (Western medicine group), an observation group 1 (Traditional Chinese Medicine group), and an observation group 2 (Integrated Chinese and Western Medicine group) using a random number table method, with 30 cases in each group. The control group patients were treated with epidermal growth factor (EGF) spray externally on the oral mucosa lesion, while the observation group 1 patients were treated with "Modified YinhuoDecotion", the observation group 2 patients were treated with epidermal growth factor on the oral mucosa lesion externally and "Modified YinhuoDecotion". To observe the grading of oral mucosal injury, pain NRS scores, changes in traditional Chinese medicine syndrome scores, KPS scores, blood routine, liver and kidney function, interleukin-6, T lymphocyte subsets, and other indicators of each group of patients before and after 2 week of treatment, and results were obtained through statistical analysis. Result: After treatment, the scores of acute radiation oral mucosa injury, TCM syndrome score, pain NRS score, the decreasing trend of blood CD4 and CD4/CD8 ratio, and blood IL-6 level in observation group 2 were all lower than those in control group and observation group 1, while the KPS score in observation group 2 was higher than that in control group and observation group 1, and no adverse events occurred in the three groups. Conclusion: "Modified YinhuoDecotion" is effective in treating radiation induced oral mucosal inflammation. When combined with epidermal growth factor, the therapeutic effect is better than using epidermal growth factor alone or "Modified YinhuoDecotion" alone, and the safety is good.

Key words: Modified YinhuoDecotion; Radiation oral mucositis; Yin deficiency, toxic heat type; Epidermal growth factor; Interleukin-6; T lymphocyte subsets

放射性口腔黏膜炎 (Radiotherapy-Induced Oral Mucositis, RIOM) 是头颈部恶性肿瘤放疗最常见的并发症之一，几乎发生于所有鼻咽、口腔、口咽癌及近 2/3 下咽癌或喉癌患者^[1]，有研究发现鼻咽癌放疗患者全组的 RIOM 发生率可高达 100%^[2]。RIOM 的症状包括：口腔黏膜出血、糜烂、溃疡、咽痛、吞咽困难、进食困难，导致患者营养状态变差，对治疗的耐受性及依从性降低，严重影响患者生活质量。美国食品药品监督管理局 (FDA) 尚未批准任何药物用于治疗 RIOM^[3]，全世界尚未建立针对 RIOM 的

规范治疗模式和程序，目前西医疗法 RIOM 主要是预防及对症支持治疗，临床治疗手段包括口腔护理、营养支持、疼痛治疗、口腔冷冻疗法、抗炎、补充维生素、口腔黏膜保护剂等，临床疗效欠佳^[4]。加减引火汤”系我科临床治疗阴虚毒热型放射性口腔黏膜炎的特色验方，本方以元代许国祯《御药院方》中封髓丹、清代医家郑钦安《医理真传》中潜阳丹及明末医家傅山引火汤为基础，结合临床实际精选 7 味中药组成“加减引火汤”，本试验通过观察“加减引火汤”治疗 RIOM 患者后的口腔黏膜损

伤分级、中医证候变化、疼痛 NRS 评分、舌脉象变化、KPS 评分、血常规、肝肾功能、白介素-6、T 淋巴细胞亚群等指标的变化,探讨“加减引火汤”治疗 RIOM 的疗效及安全性。现将试验方法与结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取怀化市第二人民医院放疗科 2021 年 1 月至 2022 年 12 月放射性口腔黏膜炎(阴虚毒热型)患者 90 例。纳入标准: a. 病例均为行鼻咽部或包含口咽部区域放疗后引起的放射性口腔黏膜炎患者; b. 符合中医病证诊断标准; c. 依从性好,能采集相关统计数据; d. 治疗前及治疗中未接受其他药品及相关治疗手段的患者; e. 自愿配合参加实验,并签署知情同意书者。排除标准: a. 其他原因或治疗引起的口腔黏膜炎; b. 有心脏病、高血压、糖尿病、胃病等严重基础疾病; c. 有严重肝肾功能损害; d. 合并感染者; e. 过敏体质,特别是对中药反应严重。患者按照入组时间及随机数字表法随机分为对照组、观察 1 组、观察 2 组,每组患者各 30 例。对照组中男 22 例、女 8 例,平均年龄 50.61 ± 10.73 岁;观察 1 组中男 23 例、女 7 例,平均年龄 51.27 ± 10.90 岁;观察 2 组中男 22 例、女 8 例,平均年龄 52.78 ± 10.62 岁。对照组扁桃体癌 1 例,舌癌 1 例,颊癌 1 例,腮腺癌 1 例,牙龈癌 1 例,鼻咽癌 25 例;观察 1 组腮腺癌 1 例,鼻咽癌 29 例;观察 2 组腮腺癌 2 例,舌癌 1 例,扁桃体癌 1 例,牙龈癌 1 例,下咽癌 1 例,鼻咽癌 24 例。3 组患者一般资料比较无统计学意义 ($P > 0.05$)。肿瘤分期情况,对照组 I 期 3 例、II 期 5 例、III 期 12 例、IV 期 10 例;观察 1 组 I 期 4 例、II 期 4 例、III 期 12 例、IV 期 10 例;观察 2 组 I 期 4 例、II 期 3 例、III 期 13 例、IV 期 10 例,各组肿瘤分期情况比较无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究获得怀化市第二人民医院伦理委员会批准。

1.2 干预方法 对照组患者单用西药表皮生长因子外喷口腔黏膜红肿、溃疡处,每次 2 喷,每天三次。观察组 1 患者单用中药“加减引火汤”: 黄柏 20g、熟地 10g、砂仁 10g、肉桂 3g、龟板 15g、川牛膝 15g、甘草 6g。观察组 2 患者使用西药表皮生长因子联合中药“加减引火汤”治疗,用法用量同对照组及观察 1 组。治疗 14 日后观察三组患者的治疗

效果。

1.3 评价指标 在进行放射性口腔黏膜炎治疗前及治疗 1 周后观察各组患者的口腔黏膜损伤分级、中医证候积分变化、根据疼痛数字评分标准(NRS)分值、舌脉象变化、卡氏评分(KPS)、血常规、肝肾功能、白介素-6、T 淋巴细胞亚群等指标。

1.3.1 放射性口腔黏膜炎的口腔黏膜损伤分级 使用美国放射肿瘤治疗协作组(RTOG)的分级标准: 黏膜无变化为 0 级; 黏膜充血或有轻度疼痛,无需止痛药为 1 级; 片状黏膜炎或有炎性血清血液分泌物或有中度疼痛,需止痛药为 2 级; 融合性纤维性黏膜炎或伴重度疼痛,需麻醉药为 3 级; 黏膜出现溃疡出血或坏死为 4 级。

1.3.2 中医证候积分 根据《中药新药临床研究指导研究》评估患者治疗前后急性放射性口腔黏膜炎中医症状及体征,包括口腔溃疡、疼痛、口干、口渴、口腔充血水肿及灼烧感,使用 1~3 分表示症状由轻到重,0 分表示患者无症状,将各项评分相加,总分越低提示患者临床症状越轻。

1.3.3 疼痛 NRS 评分标准 根据 NRS 标准评估两组患者治疗前后疼痛程度,0 分表示无疼痛; 1~3 分表示轻微疼痛且能忍受; 4~6 分表示疼痛并且对患者的睡眠产生影响,患者虽能忍受,但需根据患者情况给予相应的干预; 7~10 分表示疼痛剧烈无法忍受。疼痛明显缓解为显效; 疼痛有所减轻为有效。疼痛缓解不明显为无效。

1.3.4 KPS 评分 采用 KPS 标准评价两组患者治疗前后生存质量,分值 0~100 分,分值越高说明生活质量越好。

1.4 统计学方法 数据均采用 SPSS 22.0 软件处理,计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用方差分析,计数资料用率 (%) 表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者口腔黏膜损伤分级比较 三组患者治疗前口腔黏膜损伤分级对比无差异性 P 值均 > 0.05 ,治疗后观察组 2 优于观察组 1 ($P < 0.05$) 及对照组 ($P < 0.05$),观察组 1 和对照组对比无差异 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 三组患者治疗前后口腔黏膜损伤分级比较

	组别 (平均值 \pm 标准差)			F	p
	观察 1 组 (n=30)	观察 2 组 (n=30)	对照组 (n=30)		
治疗前口腔黏膜分级	2.17 \pm 0.95	2.00 \pm 0.83	2.13 \pm 1.04	0.261	0.771
治疗后口腔黏膜分级	1.70 \pm 0.84	1.23 \pm 0.63	1.97 \pm 0.89	6.582	0.002**

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

表 2 口腔黏膜不同治疗方式线性回归分析结果

	回归系数	标准误	T 统计量	P 值	置信区间下限	置信区间上限
	Coefficient	Std. err.	t	P>t	[95% conf.	interval]
对照组						
观察 2 组	-0.96667	0.222261	-4.35	0	-1.40843	-0.5249
观察 1 组	-0.5	0.222261	-2.25	0.027	-0.94177	-0.05823
_cons	2.2	0.157162	14	0	1.887624	2.512376

表 3 三组患者中医证候积分比较

组别	例数/例	治疗前 (平均值 \pm 标准差)	治疗后 (平均值 \pm 标准差)
观察 1 组	30	4.57 \pm 0.68	4.03 \pm 1.16

观察 2 组	30	4.77 ± 0.86	3.17 ± 1.60
对照组	30	4.43 ± 0.68	3.90 ± 0.48
F 值		1.527	4.743
P 值		0.223	0.011*

* p<0.05 ** p<0.01

表 4 三组患者疼痛变化情况比较

症状	疗效	组别 (%)			总计	χ ²	P
		观察 1 组	观察 2 组	对照组			
口腔疼痛	无效	8 (26.67)	3 (10.00)	7 (23.33)	18 (20.00)	9.672	0.046*
	有效	14 (46.67)	8 (26.67)	13 (43.33)	35 (38.89)		
	显效	8 (26.67)	19 (63.33)	10 (33.33)	37 (41.11)		
总计		30	30	30	90		
总有效率		73.33%	90%	76.67%			

* p<0.05 ** p<0.01

表 5 三组患者 KPS 评分比较

组别	n	升高	稳定	降低	总有效率
观察 1 组	30	17 (56.67)	7 (23.33)	6 (20.00)	24 (80.00)
观察 2 组	30	22 (73.33)	6 (20.00)	2 (6.67)	28 (93.33)
对照组	30	12 (40.00)	6 (20.00)	12 (40.00)	18 (60.00)
χ ²				10.646	
P 值				0.031*	

* p<0.05 ** p<0.01

表 6 三组患者血 IL-6 水平及 T 淋巴细胞亚群水平比较

	组别 (平均值 ± 标准差)			F	p
	观察 1 组 (n=30)	观察 2 组 (n=30)	对照组 (n=30)		
治疗前 CD3	968.33 ± 75.54	992.67 ± 54.34	974.17 ± 16.30	1.628	0.202
治疗前 CD4	602.67 ± 55.84	600.67 ± 50.80	601.17 ± 54.89	0.011	0.989
治疗前 CD8	405.67 ± 57.71	400.33 ± 50.29	401.17 ± 54.89	0.083	0.920
治疗前 CD4/CD8	1.50 ± 0.08	1.51 ± 0.06	1.52 ± 0.08	0.771	0.466
治疗前 IL6	6.57 ± 0.90	6.80 ± 0.71	6.67 ± 0.76	0.652	0.523
治疗后 CD3	679.33 ± 78.03	775.67 ± 186.69	713.00 ± 114.93	3.972	0.022*
治疗后 CD4	351.33 ± 53.75	397.67 ± 95.55	359.83 ± 62.73	3.432	0.037*
治疗后 CD8	174.00 ± 36.28	228.00 ± 94.75	208.17 ± 59.46	4.856	0.010*
治疗后 CD4/CD8	1.31 ± 0.16	1.42 ± 0.18	1.28 ± 0.09	6.705	0.002**
治疗后 IL6	6.17 ± 0.38	3.57 ± 0.50	5.53 ± 0.51	252.504	0.000**

* p<0.05 ** p<0.01

2.2 口腔粘膜不同治疗方式线性回归分析结果 与对照组相比, 观察 2 组的治疗方式对放疗后的口腔粘膜的回归系数为-0.97, 且回归结果统计的 p 值为 0, 通过统计学意义 1% 的水平检验, 说明与对照组相比, 观察 2 组的治疗方式能够使得口腔粘膜的分级下降 0.97 个级别, 比对照组的治疗效果更好。观察 1 组的治疗方式对治疗后的口腔粘膜的回归系数为-0.5, 且回归结果统计的 p 值为 0.027, 通过统计学意义 5% 的水平检验, 说明与对照组相比, 观察 1 组的治疗方式能够使得口腔粘膜的分级下降 0.05 个级别, 比对照组的治疗效果更好。通过回归系数大小对比, 观察 2 组治疗方式的回归系数大于观察 1 组治疗方式的回归系数, 说明

采用中西医结合的治疗方式对口腔粘膜的治疗效果比中医治疗方式治疗效果更好。见表 2。

2.3 三组患者中医症候积分比较 三组患者治疗前中医症候积分对比无差异 (P > 0.05); 治疗后, 三组患者中医症候总分均低于治疗前 (P < 0.05), 且观察组 2 低于对照组及观察组 1 (P < 0.05), 观察 1 组与对照组对比无差异性 (P > 0.05)。见表 3。

2.4 三组患者口腔疼痛变化情况比较 治疗后, 三组患者口腔疼痛 NRS 评分较治疗前均有下降 (P < 0.05), 观察组 2 优于对照组 (P < 0.05) 及观察组 1 (P < 0.05), 观察 1 组与对照组疗效相当, 对比无差异 (P >

0.05)。见表4。

2.5 三组患者 KPS 评分比较 治疗后三组患者的 KPS 评分较治疗前均有提高,效率对比分别为(80.0% vs 93.3% vs 60.0%),观察组2均优于对照组($P < 0.05$),观察组1对比观察组2无差异($P > 0.05$)。见表5。

2.6 三组患者血 IL-6 水平及 T 淋巴细胞亚群水平比较 三组患者的治疗前 CD3、CD4、CD8、CD4/CD8 无统计学差异($P > 0.05$),因放疗/同步放化疗原因导致 T 淋巴细胞指标下降($P < 0.05$),观察2组治疗后外周血 CD4、CD4/CD8 比率的下降趋势小于对照组、观察1组($P < 0.05$),观察1组与对照组对比无差异性($P > 0.05$)。三组患者治疗后外周血 IL-6 水平较治疗前降低($P < 0.05$),观察2组治疗后外周血 IL-6 水平较对照组、观察1组低($P < 0.05$)。见表6。

2.7 不良反应监测 三组患者治疗过程中均未发现过敏反应,血糖、肝功能指标治疗前后无明显异常变化。观察1组有1例患者治疗后出现肾功能肌酐轻度升高,考虑化疗引起的肾功能损害,予护肾后恢复;对照组及观察2组各1例患者治疗过程中出现呕吐症状,考虑口腔黏膜炎刺激引起,予护胃、止呕处理后缓解;三组各1例患者因放化疗出现 III-IV°骨髓抑制,予积极升白、升血小板处理后恢复。

3 讨论

放射治疗是头颈部恶性肿瘤常用的治疗手段,RIOM 是放疗过程中较为常见的副反应之一。RIOM 的发病机制为,放射线会对机体口腔黏膜毛细血管产生损伤,造成血管管壁肿胀,导致口腔局部出现循环障碍,引发口腔黏膜水肿、充血,同时射线对唾液腺的损害可造成唾液分泌功能障碍^[5]。

中医理论中,RIOM 属于“火毒”范畴,与“口疮”、“口糜”症状相似^[6],放射线属于热毒之邪^[7-10],火为阳邪,其性炎上,热毒炽盛,上乘口舌,热重而肉腐;热邪郁阻气机,血行瘀滞,加之肿瘤患者正虚邪盛,易生内热,邪热相搏而为瘀,血脉壅阻;长时间接受射线照射,热毒耗气伤津,日久阴津损伤,真阴亏损。故本病的病理因素可概括为热、虚、毒、瘀,互为因果,共同致病。肺上通咽喉,肾经夹咽喉系舌本,病位不仅在口腔局部,且与肺、脾、胃、肾关系密切。肿瘤病人口腔黏膜炎是多见而典型的虚阳浮越症状,特别是放化疗中发生率更高^[11],本病常见证型为阴虚毒热证,治宜滋阴清热,解毒化瘀,引火归元。“引火归元”是中医治疗疾病常用的一种治法,引火归元有广义、狭义之分,广义的火不归元指的是阴虚之火,此火多为真阴亏损,水不制火。狭义的火不归元指阳虚火浮,即元阳败竭,火不归元。

《医学心悟·火字解》将火分为内火与外火^[12],外火“可驱而不可留”,内火“可养而不可害”,对于内火的治疗又分为“达、滋、温、引”四法。以往文献报道多以清热解毒(驱)、凉血滋阴(滋)和活血化瘀(达)治疗,很少见用“温”、“引”法治疗 RIOM。我院开设中西医结合肿瘤科多年,在临床中发现 RIOM 常见证型为阴虚毒热证,我们用加减引火汤治疗 RIOM,滋阴潜阳,清热解毒,引火归元。收到较好效果。

“加减引火汤”系我科临床治疗阴虚毒热型放射性口腔黏膜炎的特色验方,药物组成为:黄柏 20g、熟地 10g、砂仁 10g、肉桂 3g、龟板 15g、川牛膝 15g、甘草 6g。其中黄柏为君药,清泻在外的火热毒邪,且黄色入脾,以中焦枢纽调整上下水火之枢机,还可入肾经,加强浮越之阳潜藏

于肾的引经作用;熟地为臣药,滋阴生血;砂仁、肉桂为佐制药,砂仁效能行气调中、和胃醒脾,防全方滋腻太过,肉桂引火归元,止痛;龟板、川牛膝、甘草为使药,龟板滋阴潜阳,川牛膝取其活血化瘀,引火下行的引经之效,甘草补中壮土以伏火,并调和诸药。全方共奏滋阴潜阳、清热解毒、引火归元之效,使龙潜海底,阴平阳秘。

本研究结果显示,“加减引火汤”联合表皮生长因子治疗 RIOM 能改善患者的口腔黏膜损伤程度,缓解口腔疼痛,改善中医证候,提高 KPS 评分,减轻放化疗所致的 CD4 水平及 CD4/CD8 比率下降趋势,降低血 IL-6,且安全性良好。单用“加减引火汤”疗效与单用表皮生长因子疗效相当,安全性良好。

综上所述,“加减引火汤”联合表皮生长因子能够缓解放射性口腔黏膜炎(阴虚毒热型)症状,促进黏膜愈合,能够提高免疫力,提高患者生活质量,值得推广。

参考文献:

- [1]Moslemi D, Nokhandani AM, Otahsarai MT, et al. Management of chemo/radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a review of the current literature[J]. Radiother Oncol, 2016, 120(1): 13-20.
 - [2]韩鹏炳,李瑾,冀雪娟,等.加味冰硼散漱口液对放射性口腔黏膜炎炎症介质及预后的影响分析[J].中华中医药学刊, 2019, 37(6): 1522-1525.
 - [3]MARIA OM, ELIOPOULOS N, MUANZA T, et al. Radiation-induced oral mucositis[J]. Front Oncol, 2017, 7: 89.
 - [4]王兆君,高力英.放射性口腔黏膜炎治疗研究进展[J].甘肃科技, 2019, 35(12): 120-124.
 - [5]陆叶,沈红梅.放射性口腔黏膜炎的治疗进展[J].临床与病理杂志, 2017, 37(6): 1269-1275.
 - [6]吕霞,王冰冰,徐丹,等.口炎宁合剂治疗放射性口腔黏膜炎 60 例[J].河南中医, 2019, 39(8): 1243-1246.
 - [7]李婷,高彦斌,陈荣.陈荣教授治疗复发性口腔溃疡经验[J].亚太传统医药, 2017, 13(15): 83-84.
 - [8]赵晶磊,林胜友.石膏治疗放射性口腔黏膜炎浅谈[J].浙江中西医结合杂志, 2009, 19(11): 691-692.
 - [9]李红梅.辨证分型治疗放射性咽喉炎 160 例[J].新中医, 2007, 39(9): 69.
 - [10]李自全.引火汤治疗放射性口腔咽喉部炎症临床观察[J].四川中医, 2016, 34(9): 168-169.
 - [11]李可欣,尚贝贝,张青.基于阴阳学说及引火归元理论探讨潜阳封髓丹治疗恶性肿瘤[J].湖北中医药大学学报, 2021, 23(6): 51-55.
 - [12]王曼,周天,胡凯文.引火汤在恶性肿瘤放、化疗不良反应中的应用[J].中医学报, 2019, 34(253): 1156-1158.
- *基金项目: 2020 年度湖南省中医药科研计划项目(2020119)
- 作者简介: 刘瑛,女,1963.10.06,汉族,湖南省怀化市,本科,怀化市第二人民医院,中西医结合肿瘤科。