

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.25.010

中药复方溃疡油防治放射性皮肤炎的临床观察*

赵瑞莲¹, 沈红梅^{1△}, 张明², 周映伽¹, 阮艳玲¹

(云南省肿瘤医院:1. 中西医结合科;2. 放疗科, 昆明 650118)

[摘要] **目的** 探讨中药复方溃疡油防治放射性皮肤炎的疗效。**方法** 将接受头、颈、胸部位放射治疗的患者 80 例分为溃疡油组(观察组)和西药治疗组(对照组), 每组 40 例。观察两组放射性皮肤损伤出现时间、皮肤损伤分级、皮肤损伤痊愈时间等。通过卡式(KPS)评分和皮肤病生活质量指标调查表(DLQI)评分比较两组患者生活质量。**结果** 两组的放射性皮肤炎发生率为 100%, 观察组的患者皮肤炎出现时间较对照组有明显延缓($P < 0.05$)。观察组中发生 1、2 级皮肤炎的人数占到 90%, 而对照组中发生 1、2 级皮肤炎的人数为 42.5%, 观察组的放射性皮肤炎级别总体低于对照组($P < 0.05$)。对照组的平均痊愈时间为(24.70±2.64)d, 观察组的平均痊愈时间为(26.50±2.64)d, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。两组患者放疗前 KPS 评分和 DLQI 评分差异均无统计学意义($P > 0.05$), 放疗后观察组 KPS 评分均明显高于对照组($P < 0.01$), DLQI 评分明显低于对照组($P < 0.01$)。**结论** 中药复方溃疡油能明显地延缓患者放射性皮肤炎发生的时间, 降低患者放射性皮肤炎级别, 而且加速皮肤损伤的愈合, 对患者的生活质量有整体改善作用。

[关键词] 放射性皮炎; 治疗结果; 生活质量; 溃疡油**[中图分类号]** R273**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)25-3488-03

Clinical observation of treatment of radiation dermatitis by the ulcer oil of chinese herbs compound*

Zhao Ruilian¹, Shen Hongmei^{1△}, Zhang Ming², Zhou Yingjia¹, Ruan Yanling¹

(1. Department of Integrated Traditional and Western Medicine; 2. Department of Radiotherapy, Tumor Hospital of Yunnan Province, Kunming, Yunnan 650118, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy of ulcer oil of chinese herbs compound in the treatment of radiation dermatitis. **Methods** Totally 80 patients who received radiotherapy were prospectively enrolled in this study and randomly assigned to the ulcer oil group(observation group) and western medicine group(control group), 40 cases in each group. The occurrence time of radiation induced skin damage, the grade of skin damage, the completion rate of radiotherapy, the healing time and the treatment efficiency of skin injury were observed. The KPS score and dermatology life quality index questionnaire(DLQI) were observed and compared for quality of life. **Results** Dermatitis incidence rate of two groups was 100%. However, by comparison, average time of dermatitis occurrence in observation group was significantly delayed compared with control group($P < 0.05$). 90.0% of patients appeared dermatitis with grade 1, 2 in observation group, while only 42.5% of patients in control group. level of RD in observation group was generally lower than control group($P < 0.05$). The average healing time was (24.70±2.64)d in observation group and the average healing time of control group was (26.50±2.64)d($P < 0.01$). Before radiotherapy, two groups of patients with KPS score and DLQI scores showed no significant difference($P > 0.05$), after radiotherapy, KPS scores in observation group were significantly higher than those in control group($P < 0.01$), DLQI score was significantly lower than that of the control group($P < 0.01$). **Conclusion** The ulcer oil of chinese herbs compound can significantly delay time of dermatitis occurrence, reduce grade of patient's dermatitis, accelerate the rate of healing, and improve the quality of life.

[Key words] radiation dermatitis; treatment outcome; quality of life; ulcer oil

放疗是肿瘤综合治疗的重要手段之一, 据统计, 肿瘤放疗患者皮肤损伤发生率为 91.4%, 因损伤严重, 被迫中断治疗的发生率为 58.1%^[1]。中医理论认为放射线其性属热, 易损伤人体, 放射性损伤为热毒过盛、淤积、邪犯腠理所致, 从而产生脱屑、热痒、灼痛、溃疡等症状, 上述症状属于中医的疮疡范畴。病因是“热邪易致疮疡”, 病机为“阴虚为本, 燥热为标”。在治疗上, 宜选用具有清热解毒、祛腐生肌功效的药物。中药复方制剂溃疡油由主要由当归、生大黄、红花、紫草等药组成, 全方旨在清热解毒、凉血活血、消肿止痛、敛疮生肌, 佐以植物油以润燥。溃疡油在临床应用多年, 外治放射性皮肤损伤和溃疡得到长期的临床验证^[2]。本研究通过使用溃疡油防治放射性皮

肤炎, 观察皮肤损伤的发生时间、皮肤损伤的分级、皮肤损伤的痊愈时间, 通过卡式(KPS)评分和皮肤病生活质量指标调查表(DLQI)评分比较两组患者生活质量, 评价溃疡油防治放射性皮肤炎的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2011 年 11 月至 2014 年 11 月在本院接受头、颈、胸照射的患者 80 例。研究对象均为有明确的病理学诊断依据, 准备接受放疗的恶性肿瘤患者; 均采用 6 MV X 线和(或)6~9 MeV 电子线照射, 放射剂量大于或等于 60 Gy, 每次 2 Gy, 每周 5 次, 照射部位以头、颈、胸为主; KPS 评分大于或等于 60 分; 年龄 18~75 岁; 预计生存时间大于或等于 6 个月;

无严重局部感染;外周血象:白细胞计数(WBC) $\geq 3.5 \times 10^9/L$,血红蛋白(Hb) $\geq 10 g/L$,血小板(PLT) $\geq 100 \times 10^9/L$;无智力及精神障碍,语言表达能力正常,对自身的一般状况有判断能力,且能合作评价生活质量内容等;了解并同意该项治疗,患者或法定代理人签署知情同意书。80 例患者按入组顺序分组,单数为观察组,双数为对照组,入组观察期间患者局部皮肤无合并使用同类性质的任何中药制剂。两组性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 主要仪器及实验用药

1.2.1 直线加速器 全部患者的放疗均予本院放疗科(Clinac iX 型)医用直线加速器治疗,采用 6 MV X 射线常规分割照射,即每周照射 5 次,每次靶区吸收剂量为 2 Gy,照射范围依据临床体征和影像学检查结果而定。

1.2.2 试验用药 观察组使用的溃疡油由当归、生大黄、红花、紫草、生黄芪组成。上药各等份以 1:1 药量,每 250 g 用市售 5.5 L 橄榄油慢火煎熬过滤而成 5.0 L 暗红色油状液体,分装至 60 mL 聚酯塑料(PET)瓶中。对照组使用氢化可的松乳膏(由海南制药厂有限公司制药一厂生产,国药准字 H20046205)。

1.3 方法 观察组:于首次放疗当天开始在接受照射皮肤局部用无菌棉签涂搽溃疡油,放疗前或放疗后均匀涂抹于接受照射部位及超出放射野范围 1 cm 处,每天 2 次,早晚各 1 次,每次涂抹 2 遍。对照组:使用 1% 外用氢化可的松乳膏,用法同观察组。

1.4 观察指标 皮肤损伤出现时间:研究人员每天在患者接受放疗前都要仔细观察照射野皮肤,及时记录出现皮肤损伤的时间。皮肤损伤分级:放疗开始直至结束后,由研究人员观察并记录患者出现皮肤损伤的最高级别,以皮肤损伤最严重级别为有效数据。皮肤损伤分级参照美国放射肿瘤协作组(RTOG)急性放射性损伤分级标准。皮肤损伤痊愈时间:由患者、家属及研究人员共同完成,患者及家属在患者接受放疗后每天都要仔细观察照射野皮肤,记录皮肤损伤痊愈的时间点,研究者在放疗结束后 4 周内对患者进行访视,记录患者皮肤损伤的痊愈时间点,如未痊愈应记录当时皮肤损伤的分级及相关数据。DLQI 评分、KPS 评分:放疗前后为每位入组患者进行评分并记录,根据两组放疗前后评分值变化,评价两组患者皮肤病生活质量。

1.5 统计学处理 本研究数据均采用 SPSS19.0 软件分析,两组独立样本采用 t 检验,两组等级资料采用 Kruskal-Wallis 秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组皮肤损伤出现时间比较 第 1 周,观察组有 1 例出现皮炎,对照组无人出现;第 2 周,观察组有 8 例出现皮炎,对照组有 15 例出现皮炎;第 3 周,观察组有 9 例出现皮炎,而对照组有 11 例出现皮炎;第 4 周,观察组有 19 例发生皮炎,对照组则有 12 例;第 5 周,观察组有 3 例出现皮炎,对照组为 2 例。观察组的放射性皮炎出现时间平均(20.075 ± 6.338)d,对照组(17.225 ± 6.158)d。两组的放射性皮炎发生率为 100%,接受溃疡油治疗的患者皮炎出现时间较对照组有明显延缓($P < 0.05$)。

2.2 两组皮肤损伤分级比较 观察组发生 1 级皮炎的有 12 例,2 级 24 例,3 级 3 例,4 级 1 例。对照组发生 1 级皮炎的有 6 例,2 级 11 例,3 级 20 例,4 级 3 例。观察组中发生 1、2 级皮炎的人数占到 90.0%,而对照组为 42.5%,观察组患者

放射性皮炎级别总体低于对照组($P < 0.05$)。

2.3 两组皮肤损伤痊愈时间比较 观察组的平均痊愈时间为(24.70 ± 2.64)d,对照组为(26.50 ± 2.64)d,观察组明显短于对照组($P < 0.01$)。

2.4 两组 KPS 评分和 DLQI 评分对比 两组患者放疗前 KPS 评分和 DLQI 评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组 KPS 评分在放疗前后变化不明显($P > 0.05$),DLQI 评分较放疗前明显升高($P < 0.01$)。对照组 KPS 评分在放疗后较放疗前明显降低($P < 0.01$),DLQI 评分则明显升高($P < 0.01$)。放疗后,观察组 KPS 评分明显高于对照组($P < 0.01$),DLQI 评分明显低于对照组($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 两组 KPS 评分和 DLOI 评分对比($\bar{x} \pm s$)

项目		观察组($n=40$)	对照组($n=40$)	P
KPS 评分	放疗前	82.03 \pm 6.30	82.65 \pm 5.78	>0.05
	放疗后	79.55 \pm 6.84	75.63 \pm 5.68	<0.01
P		>0.05	<0.01	
DLQI 评分	放疗前	1.15 \pm 0.99	1.15 \pm 0.98	>0.05
	放疗后	9.58 \pm 3.39	11.95 \pm 2.23	<0.01
P		<0.01	<0.01	

3 讨 论

放射性皮炎是放疗过程中几乎无法避免的不良反应,临床医生都希望能找到一个行之有效的方法来解决它。目前国内很多研究者都将目光投向天然药物成分,比如姜黄提取物、芦荟等等用于防治放射性皮炎^[3-4]。

放射性皮炎的发生机制多认为是体表皮肤在射线照射下,皮肤细胞被电离、激发,产生自由基、活性氧,损伤基底细胞,阻止基底细胞不断分化增殖及表层迁移、角化,照射初期受照部位释放组织胺类物质,使毛细血管通透性增加,出现一过性红斑、瘙痒,即 1 级损伤。照射后期真皮血管内红、白细胞的渗出导致水肿,由于性皮炎(红斑)进展到渗出性反应,即 2 级损伤。放射性皮肤损伤随着射线照射剂量的不断增加,皮肤组织损伤加重,组织细胞的功能发生障碍,损伤组织细胞的酶和染色体功能发生障碍,局部血管内膜发生炎性变化,管壁增厚,管腔狭窄甚至闭塞,出现血供障碍,组织细胞缺血,出现大片的湿性脱皮、凹陷性水肿,即 3 级损伤。由此引起的一系列组织进行性退变甚至坏死,病变程度重时可累及真皮层或皮下组织,进而形成腐肉及坏死性溃疡,溃疡如不经治疗,形成慢性溃疡创面,常合并感染,迁延不愈。位于大血管、神经周围的放射性溃疡,可出现局部剧烈疼痛,神经受压而影响肢体活动等征状,即为 4 级损伤^[1,5-6]。因此,作者认为在放射性皮肤损伤发生的关键病理过程是炎症、循环功能障碍、溃疡和感染,如果能够控制上述病理过程的发生,理论上就应该能够防治放射性皮炎。

现代中药药理学研究发现,紫草所含主要成分为紫草素(shikonin)及紫草素衍生物等萘醌类化合物。许多研究表明,紫草油可减轻局部水肿,以减少大量水肿对创面微循环的压迫和改善局部血流情况,从而有利于创面微循环恢复,减轻对创面和血管内皮细胞的损害,使致炎因子和一氧化氮释放减少,比例更趋于协调^[7-8]。对溶血性链球菌、金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、痢疾杆菌、绿脓杆菌等均有明显的抑制作用^[9]。大黄的主要有效单体是大黄素(radix et rhizoma rhei palmati),属蒽醌

类衍生物(3-羟甲基-1,6,8-三羟基蒽醌),对肺炎双球菌、链球菌、白喉杆菌、枯草杆菌、炭疽杆菌、痢疾杆菌、伤寒杆菌、霍乱弧菌及多种常见的致病性真菌均有较强的抗菌作用^[10]。当归挥发油是当归的主要有效成分之一,挥发油中藜本内酯的含量最高,其次为丁烯基酞内酯。从化学结构上看,挥发油中的主要成分为苯醌类及其二聚体类化合物,具有镇痛、抗炎作用,能明显提高小鼠对热刺激致痛的痛阈,抑制小鼠对化学刺激致痛的扭体反应,能抑制 PGE2 产量、环氧化酶-2(COX-2)活性以及 COX-2 mRNA 和蛋白的表达^[11-14]。而且,一些研究表明,当归具有一定的抗辐射作用,对于放射损伤引起的造血功能不全有恢复作用^[15]。黄芪的主要成分为皂苷类、黄酮类、多糖类、氨基酸、微量元素等,黄芪多糖是目前研究较深入的一种成分,许多研究表明黄芪多糖能够促进 B 细胞的活化、增殖,增强宿主的体液免疫和细胞免疫来保护宿主抵抗胞内菌的感染。同时,也有研究表明当归和黄芪可加速小鼠伤口^[16]。红花含有红色和黄色色素、多酚类、挥发油,红花油有降血脂、耐低氧、免疫活性和抗炎及抗凝血作用,是中医冻伤剂组方中常用方药,用于促进冻伤组织修复^[17-18]。

本研究结果表明:由紫草、当归、生大黄、红花、生黄芪 5 味中药制成的溃疡油,相对于氢化可的松乳膏,不仅能显著地延缓患者放射性皮肤炎发生的时间,还可降低患者放射性皮肤炎严重程度,加速放射性皮肤炎愈合的速度,并且较明显地改善患者的生活质量。溃疡油配方精炼,制法简单,本研究中也未观察到明显的不良反应,易于临床推广。

参考文献

[1] Fisher J, Scott C, Stevens R, et al. Randomized phase III study comparing Best Supportive Care to Biafine as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity for women undergoing breast irradiation; Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 97-13[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 48(5):1307-1310.

[2] 于振洋,李文. 中药溃疡油防治头颈部肿瘤放疗所致皮肤损害的临床研究[J]. *广州中医药大学学报*, 2010, 27(5): 474-477, 481.

[3] Palatty PL, Azmidah A, Rao S, et al. Topical application of a sandal wood oil and turmeric based cream prevents radiodermatitis in head and neck cancer patients undergoing external beam radiotherapy; a pilot study[J]. *Br J Radiol*, 2014, 87(1038):20130490.

[4] Ulf E, Maroti M, Serup J, et al. A potent steroid cream is superior to emollients in reducing acute radiation dermatitis in breast cancer patients treated with adjuvant radiotherapy. A randomised study of betamethasone versus two moisturizing creams[J]. *Radiother Oncol*, 2013, 108(2): 287-292.

[5] Petersen LJ, Kristensen JK. Increased subcutaneous adipose tissue blood flow in UVB-inflamed human skin. The existence of a cutaneous-subcutaneous reflex mechanism?

[J]. *Acta Derm Venereol*, 1990, 70(5):437-440.

[6] Hopewell JW, Nyman J, Turesson I. Time factor for acute tissue reactions following fractionated irradiation; a balance between repopulation and enhanced radiosensitivity [J]. *Int J Radiat Biol*, 1994, 79(7):51-52.

[7] 徐佳,伍春莲. 紫草素药理作用研究进展[J]. *药物生物技术*, 2015, 22(1):87-90.

[8] Lu L, Qin A, Huang H, et al. Shikonin extracted from medicinal Chinese herbs exerts anti-inflammatory effect via proteasome inhibition[J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 658(2/3):242-247.

[9] Li F, Yin Z, Zhou B, et al. Shikonin inhibits inflammatory responses in rabbit chondrocytes and shows chondroprotection in osteoarthritic rabbit knee [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 29(2):656-662.

[10] 岳云升,李仲兴,王秀华,等. 用新方法进行大黄对 308 株临床菌株抗菌活性研究[J]. *航空航天医药*, 2004, 15(1): 16-18.

[11] Zhang A, Zheng Y, Que Z, et al. Astragaloside IV inhibits progression of lung cancer by mediating immune function of Tregs and CTLs by interfering with IDO[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014, 140(11):1883-1890.

[12] Ismail ZM, Amin NM, Yacoub MF, et al. Myelo-enhancement by astragalus membranaceus in male albino rats with chemotherapy myelo-suppression. Histological and immunohistochemical study[J]. *Int J Stem Cells*, 2014, 7(1):12-22.

[13] Li J, Hua Y, Ji P, et al. Effects of volatile oils of *Angelica sinensis* on an acute inflammation rat model[J]. *Pharm Biol*, 2016, 20(140):1-10.

[14] Wang J, Ge B, Li Z, et al. Structural analysis and immunoregulation activity comparison of five polysaccharides from *Angelica sinensis* [J]. *Carbohydr Polym*, 2016, 140(1):6-12.

[15] 张雁,吴宏,关雪晶,等. 当归多糖照射前后给药对放射损伤小鼠造血功能恢复的比较研究[J]. *重庆医科大学学报*, 2010, 35(7):965-969.

[16] Liu Y, Liu F, Yang Y, et al. Astragalus polysaccharide ameliorates ionizing radiation-induced oxidative stress in mice[J]. *Int J Biol Macromol*, 2014, 68(3):209-214.

[17] Fayazzadeh E, Rahimpour S, Ahmadi SM, et al. Acceleration of skin wound healing with tragacanth (*Astragalus*) preparation; an experimental pilot study in rats[J]. *Acta Med Iran*, 2014, 52(1):3-8.

[18] Pearl SA, Burke JM. Genetic diversity in *Carthamus tinctorius* (Asteraceae; safflower), an underutilized oilseed crop[J]. *Am J Bot*, 2014, 101(10):1640-1650.