

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

王春光, 施隆琴*

重庆医科大学附属永川医院 肿瘤科, 重庆 402160

摘要: **目的** 探讨虎黄烧伤搽剂治疗鼻咽癌Ⅲ度放射性皮肤损伤的临床疗效。**方法** 选择2016年1月—2018年12月在重庆医科大学附属永川医院肿瘤科放射治疗过程中或结束后出现Ⅲ度放射性皮肤损伤的100例鼻咽癌患者为研究对象, 将所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各50例。对照组患者患处皮肤每日用0.9%氯化钠注射液清洗创面, 创面清洗后用重组牛碱性成纤维细胞生长因子外用溶液喷涂3次; 治疗组患者患处皮肤每日用0.9%氯化钠注射液清洗创面, 创面清洗后用虎黄烧伤搽剂涂擦创面, 3次/d。两组患者均到患处皮肤创面无湿性渗出愈合为止。观察两组的临床疗效, 比较两组的临床症状改善时间、细菌感染情况、NRS评分、血清炎症因子水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为62.00%、96.00%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组湿性渗出停止时间、红肿消退时间、瘙痒疼痛消失时间均明显短于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的细菌感染率均明显降低, 两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。并且治疗组患者细菌感染率明显低于对照组, 两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者NRS评分轻度、中度和重度疼痛例数均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗后治疗组各疼痛例数明显低于对照组, 两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白细胞介素-6(IL-6)水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 并且治疗组CRP、PCT、IL-6水平均明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 虎黄烧伤搽剂治疗鼻咽癌Ⅲ度放射性皮肤损伤具有良好的疗效, 能缩短放射性Ⅲ度皮肤损伤的治疗时间, 降低感染和炎症反应, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 虎黄烧伤搽剂; 重组牛碱性成纤维细胞生长因子外用溶液; 鼻咽癌; 放射性皮肤损伤; 细菌感染; NRS评分

中图分类号: R976

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)09-2794-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.09.049

Clinical study on Huhuang Shaoshang Liniment in treatment of III degree radiation skin injury of nasopharyngeal carcinoma

WANG Chun-guang, SHI Long-qin

Department of Oncology, Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of Huhuang Shaoshang Liniment in treatment of III degree radiation skin injury of nasopharyngeal carcinoma. **Methods** Patients (100 cases) with III degree radiation skin injury of nasopharyngeal carcinoma in Department of Oncology of Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University from January 2016 to December 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 50 cases. Patients in the control group were sprayed three times with Recombinant Bovine Basic Fibroblast Growth Factor for external use, Liquid at the site of skin injury that it had been cleaned with normal saline, once daily. Patients in the treatment group were applied with Huhuang Shaoshang Liniment at the site of skin injury that it had been cleaned with normal saline, three times daily. Patients in two groups were healed until there was no wet exudation in the wound. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and clinical symptom improvement time, bacterial infection, NRS scores, and serum levels of inflammatory factors in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 62.00% and 96.00%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, wet exudation stop time, swelling subside time, and itching pain disappear time in the treatment group were significantly shorter than those in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the

收稿日期: 2019-04-03

基金项目: 重庆医科大学附属永川医院青年课题(YJQN2011032)

作者简介: 王春光, 男, 主治医师, 硕士, 从事恶性肿瘤综合治疗。E-mail: 276825352@qq.com

*通信作者 施隆琴, 女, 主管护师, 本科, 从事恶性肿瘤康复治疗。E-mail: 18725971225@qq.com

bacterial infection rates in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the bacterial infection rate in the treatment group was significantly lower than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, mild cases, moderate cases and severe pain cases of NRS scores in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CRP, PCT, and IL-6 in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Huhuang Shaoshang Liniment has clinical curative effect in treatment of III degree radiation skin injury of nasopharyngeal carcinoma, can shorten the treatment time of III degree radiation skin injury, and reduce infection and inflammatory reaction, which has a certain clinical application value.

Key words: Huhuang Shaoshang Liniment; Recombinant Bovine Basic Fibroblast Growth Factor for external use, Liquid; malignant tumor; radiation skin loss

鼻咽癌在世界范围内以我国广东地区高发,因此鼻咽癌有“广东瘤”之称^[1]。调强放射治疗(IMRT)是鼻咽癌的根治手段^[2]。由于鼻咽癌的放射治疗范围大,剂量高,放射性皮肤损伤发生率高,80%~90%的患者会出现放射性皮肤损害^[3]。临床上应用最多的治疗III度放射性皮肤损伤的药物是牛碱性成纤维细胞生长因子外用溶液,其对III度皮肤损伤有一定疗效,但痊愈期比较长,因此希望找到一种药物能在放射性皮肤损伤时会使皮肤损伤在最短时间内恢复。虎黄烧伤搽剂是近年来在临床烧伤患者中常用的外用药物,疗效显著,可以快速促进烧伤创面的愈合^[4]。因此本研究选择在重庆医科大学附属永川医院肿瘤科放射治疗过程中或结束后出现III度放射性皮肤损伤的100例鼻咽癌患者为研究对象,观察虎黄烧伤搽剂在存在渗出性创面III度放射性皮肤损伤中作用,以期找到一种能快速促进放射性皮肤损伤的外用药物。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2016年1月—2018年12月在重庆医科大学附属永川医院肿瘤科放射治疗过程中或结束后出现III度放射性皮肤损伤的100例鼻咽癌患者为研究对象。其中男54例,女46例;年龄20~65岁,平均年龄(41.05 ± 15.91)岁;放射治疗均采用医科达synergy直线加速器上接受IMRT治疗6MV-X线。

放射性皮肤损伤评价标准参照美国肿瘤放射治疗协作组(RTOG)分级标准进行评价。0级:无变化;I级:皮肤滤泡样暗红色斑或脱发或干性脱皮或出汗减少;II级:皮肤触痛性或鲜色红斑或片状湿性脱皮或中度水肿;III级:皮肤皱褶以外部位的融合性湿性脱皮或凹陷性水肿;IV级:溃疡或出血、

坏死。

纳入标准:(1)有明确的病理学诊断为鼻咽癌(角化型鳞状细胞癌,非角化型癌、基底细胞样鳞状细胞癌);(2)所有患者均为II~IV期患者,且无远处转移;(3)均为在放射治疗过程中或结束后按照美国肿瘤放射治疗协作组RTOG皮炎分级标准诊断为III度放射性皮肤损伤患者;(4)患者对研究知情同意。

排除标准:(1)无明确病理学诊断者;(2)I~II、IV度放射性皮肤损伤者;(3)颈部在放射治疗前曾行手术治疗,有手术瘢痕者;(4)合并严重肝肾功能不全者(5)有远处器官转移者。

1.2 药物

虎黄烧伤搽剂由重庆喜旋生物科技有限公司生产,50 mL/瓶,产品批号17090002。牛碱性成纤维细胞生长因子外用溶液由珠海亿胜生物制药有限公司生产,规格63 000 IU/瓶,产品批号01190401。

1.3 分组和治疗方法

将所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各50例。其中对照组男27例,女23例,年龄20~62岁,平均年龄(43.48 ± 13.65)岁;治疗组男27例,女23例,年龄21~64岁,平均年龄(40.32 ± 16.05)岁。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者患处皮肤每日用0.9%氯化钠注射液清洗创面,创面清洗后用重组牛碱性成纤维细胞生长因子外用溶液喷涂3次;治疗组患者患处皮肤每日用0.9%氯化钠注射液清洗创面,创面清洗后用虎黄烧伤搽剂涂擦创面,3次/d。两组患者均到患处皮肤创面无湿性渗出愈合为止。在治疗开始前均行创面细菌培养,用药后每周再次行创面细菌培养。

1.4 临床疗效评价标准^[5]

显效：用药物干预后 12 h 内患处皮肤疮面渗出减少，渗出液变清亮，疼痛减轻，创面 7 d 内湿性渗出消失完全愈合，疼痛症状消失；有效：治疗后患处皮肤疮面渗出明显减少，创面逐渐缩小，疼痛症状明显减轻，创面在 7~14 d 完全愈合，创面干燥，疼痛症状消失；无效：治疗 14 d 后无明显好转，创面湿性渗出增多和/或皮肤疮面扩大，疼痛症状无减轻或加重。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状缓解时间 记录受损皮肤湿性渗出停止时间、红肿消退时间、瘙痒疼痛消失时间。

1.5.2 疼痛评分 采用数字评价量表 (NRS) 疼痛评估法^[6]。1~3 分为轻度疼痛，4~6 分为中度疼痛，7~10 分为重度疼痛。

1.5.3 细菌感染情况 对 III 度放射性皮肤损伤患者治疗前 1 d，治疗后第 7 天分别用无菌的咽拭子在皮肤疮面蘸取表面分泌物，送检微生物实验室培养，记录培养情况 (阳性或阴性)，计算细菌感染率。

1.5.4 血清炎症因子 在治疗前 1 d、治疗后第 7 天分别抽血送检验科生化实验室，检测血液中 C 反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT)、白细胞介素-6 (IL-6) 变化情况。血清学阳性标准：CRP > 7 mg/L，PCT > 0.05 ng/mL，IL-6 > 3 pg/mL^[7-10]。

1.6 不良反应情况观察

观察两组患者皮疹、过敏等不良反应发生情况。

1.7 统计学处理

应用 SPSS 19.0 软件分析所得数据，其中计量

资料采用 t 检验，以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用 t 检验，计数资料进行 χ^2 检验表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组显效 19 例，有效 12 例，总有效率为 62.00%；治疗组显效 39 例，有效 9 例，总有效率为 96.00%，两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组临床症状改善时间比较

治疗后，治疗组湿性渗出停止时间、红肿消退时间、瘙痒疼痛消失时间均明显短于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组细菌感染情况比较

治疗后，两组患者的细菌感染率均明显降低，两组差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。并且治疗组患者细菌感染率明显低于对照组，两组差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组 NRS 评分比较

治疗后，两组患者 NRS 评分轻度、中度和重度疼痛例数均显著降低，同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗后治疗组各疼痛例数明显低于对照组，两组差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 4。

2.5 两组血清炎症因子水平比较

治疗后，两组 CRP、PCT、IL-6 水平均显著降低，同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；并且治疗组 CRP、PCT、IL-6 水平均明显低于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 5。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	50	19	12	19	62.00
治疗	50	39	9	2	96.00*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床症状改善时间比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

Table 2 Comparison on clinical symptom improvement time between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

组别	湿性渗液停止时间/d	红肿消退时间/d	瘙痒疼痛消失时间/d
对照	15.23 ± 3.13	14.29 ± 2.57	14.56 ± 2.12
治疗	5.32 ± 0.86*	6.07 ± 0.76*	5.12 ± 0.46*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组细菌感染情况比较 ($\bar{x} \pm s, n = 50$)Table 3 Comparison on bacterial infection between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

组别	治疗前细菌感染情况		治疗后细菌感染情况	
	n/例	细菌感染率/%	n/例	细菌感染率/%
对照	9	18	6	12*
治疗	10	20	0	0*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment表4 两组NRS评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 50$)Table 4 Comparison on NRS scores between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

组别	观察时间	轻度疼痛例数	中度疼痛例数	重度疼痛例数
对照	治疗前	23	18	9
	治疗后	11*	10*	5*
治疗	治疗前	24	17	9
	治疗后	0*▲	2*▲	1*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment表5 两组血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 50$)Table 5 Comparison on serum levels of inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

组别	观察时间	CRP/(mg L ⁻¹)	PCT/(ng L ⁻¹)	IL-6/(pg L ⁻¹)
对照	治疗前	12.09 ± 4.62	0.36 ± 0.15	18.82 ± 11.59
	治疗后	6.39 ± 2.32*	0.08 ± 0.05*	9.39 ± 2.32*
治疗	治疗前	11.29 ± 5.32	0.39 ± 0.12	19.09 ± 10.32
	治疗后	2.39 ± 1.02*▲	0.03 ± 0.02*▲	5.39 ± 1.32*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.6 两组不良反应比较

治疗过程中, 两组患者没有出现明显的过敏等不良反应。

3 讨论

随着3D-CRT级IMRT技术的进步, 鼻咽癌的5年生存率逐步提高, 但放射治疗的副反应仍难以避免^[11], 由于皮肤等早反应组织对放射线敏感性高, 放射性皮肤损伤是最常见的副反应, 因此放射性皮肤损伤发生早且常见^[12]。当患者局部皮肤出现水泡, 局部破溃湿性渗出, 瘙痒疼痛时会严重影响患者的生活质量和治疗信心, 甚至会发生感染或发展到局部溃烂致使放射治疗停止影响疗效。因此在提高鼻咽癌治愈率的同时, 降低Ⅲ~Ⅳ度放射性皮肤损伤显得尤其重要, 但既往在临床上没有找到一种快速有效控制放射皮肤损伤的药物^[13]。目前临床上常用的重组牛碱性成纤维细胞生长因子外用溶液治疗放射性皮肤损伤, 其主要成分为重组牛碱性成

纤维细胞生长因子, 系由含有高效表达牛碱性成纤维细胞生长因子基因的大肠杆菌, 经发酵, 分离和高纯化后制成, 主要促进创面愈合, 对放射性溃疡创面有一定疗效, 但无抗炎, 活血止痛等功效, 对放射性皮肤损伤有效率低, 疗效差, 起效慢, 治疗时间长且对疮面的感染无效。

虎黄烧伤搽剂是烧烫伤者常用外用药, 由虎杖、黄连、黄柏、水牛角、红花、白芷、千里光、冰片8味中药组成, 具有清热解毒、散瘀止痛、抗菌消炎的功效, 可促进伤口愈合, 促进微血管再生, 减轻组织水肿, 在烧伤患者治疗中起到显著疗效^[4]。本研究将虎黄烧伤搽剂应用于鼻咽癌放射性皮肤Ⅲ度损伤患者, 结果表明与目前临床上常用的治疗Ⅲ度放射性皮肤损伤的重组牛碱性成纤维细胞因子相比, 虎黄烧伤搽剂对Ⅲ度放射性皮肤损伤有显著疗效, 能够快速控制疮面的湿性渗出, 缓解疼痛及瘙痒。

PCT、CRP及IL-6是近年来随着医学检验技

术的发展逐渐在临床普遍应用的实验室检查。CRP是一种急性反应蛋白,在感染性病变中可以明显升高,但多种因素均可引起其升高,因此其特异性比较差^[10]。IL-6目前被公认的参与机体炎症反应和抗感染作用,在诊断细菌感染被认为比CRP更为敏感的指标^[14]。PCT作为新的感染标志物,水平不受非感染因素影响,是一项灵敏度好,特异性高的具有鉴别诊断意义的新指标^[15]。研究显示,与PCT、IL-6、CRP相比,IL-6的敏感性优于PCT和CRP,但它的特异性比PCT差,联检项目可以优势互补,对诊断局部及全身细菌感染联合诊断价值更高^[16-17]。在本研究中,通过联合检测PCT、CRP及IL-6,以期早期准确的判断细菌性感染,为抗炎治疗提供可靠依据。

本研究表明虎黄烧伤搽剂能够明显降低感染相关指标降低疮面感染率,研究数据表明虎黄烧伤搽剂治疗Ⅲ度放射性皮炎的总有效率为96.00%,显著高于对照组的62.00%,且未见引起患者过敏,皮肤损伤及其他明显副作用。与重组牛碱性成纤维细胞生长因子外用溶液相比具有明显的抗炎抗感染止痛效果,且能够更加快速的促进创面愈合。

综上所述,虎黄烧伤搽剂治疗鼻咽癌Ⅲ度放射性皮肤损伤具有良好的疗效,能缩短放射性Ⅲ度皮肤损伤的治疗时间,降低感染和炎症反应,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 梁 铨, 杨 剑, 高 婷, 等. 中国鼻咽癌流行概况 [J]. 中国肿瘤, 2016, 25(11): 835-840.
- [2] Ou X, Miao Y, Wang X, et al. The feasibility analysis of omission of elective irradiation to level IB lymph nodes in low-risk nasopharyngeal carcinoma based on the 2013 updated consensus guideline for neck nodal levels [J]. *Radiat Oncol*, 2017, 12(1): 137.
- [3] Menêses A G, Reis P E D D, Guerra E N S, et al. Use of trolamine to prevent and treat acute radiation dermatitis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Rev Lat Am Enfermagem*, 2018, 26: e2929.
- [4] 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.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 45-46.
- [6] 石远凯, 孙燕. 临床肿瘤内科手册 [M]. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 206.
- [7] 黄 光, 李昭君, 孔繁忠, 等. 口腔溃疡防护剂在防治鼻咽癌放射性口腔黏膜炎及对血清炎症因子影响的临床研究 [J]. 中华放射肿瘤学杂志. 2018, 27(4): 360-364.
- [8] 张 燕, 李 辉, 唐未名, 等. 血清降钙素原与C-反应蛋白水平诊断放射性肺炎的临床价值 [J]. 中华医院感染杂志. 2016, 26(7): 1512-1513, 1516.
- [9] 罗宏涛, 张 伟, 康振朝, 等. 医用射线防护剂治疗渗出性放射性皮炎的临床疗效观察 [J]. 中国临床医生杂志. 2018, 46(7): 845-848.
- [10] 李 晶, 葛 鹏, 赵晓强, 等. 降钙素原与C-反应蛋白检测细菌性感染的应用研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(1): 40-42.
- [11] Moon S H, Cho K H, Lee C G, et al. IMRT vs. 2 D-radiotherapy or 3 D-conformal radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma: Survival outcome in a Korean multi-institutional retrospective study (KROG 11-06) [J]. *Strahlenther Onkol*, 2016, 192(6): 377-385.
- [12] Kawamura M, Yoshimura M, Asada H, et al. A scoring system predicting acute radiation dermatitis in patients with head and neck cancer treated with intensity-modulated radiotherapy [J]. *Radiat Oncol*, 2019, 14: 14.
- [13] Markouizou A, Koliarakis N, Paraskevaidis M, et al. Radiation dermatitis: implicated factors, clinical aspects, possible prevention, and medical care [J]. *J BUON*, 2007, 12(4): 463-470.
- [14] Steinmetz H T, Herbertz A, Bertram M, et al. Increase In Interleukin-6 Serum Level Preceding Fever In Granulocytopenia And Correlation With Death From Sepsis [J]. *J Infect Dis*, 1995, 171(1): 225-228.
- [15] 降钙素原急诊临床应用专家共识组. 降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识 [J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21(9): 944-951.
- [16] Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst F M. Markers for sepsis diagnosis: what is useful? [J]. *Crit Care Clin*, 2006, 22(3): 503-519, ix-x.
- [17] Fraunberger P, Wang Y, Holler E, et al. Prognostic value of interleukin 6, procalcitonin, and C-reactive protein levels in intensive care unit patients during first increase of fever [J]. *Shock*, 2006, 26(1): 10-12.