

## 康复新液对放射性口腔溃疡患者免疫功能和炎症因子水平的影响

宋小勇, 陈勇, 刘小兰, 潘明, 宋显贵

新余钢铁集团有限公司中心医院 肿瘤科, 江西 新余 338000

**摘要:** 目的 探讨康复新液对放射性口腔溃疡患者免疫功能及炎症因子水平的影响。方法 选取2019年6月—2020年6月新余钢铁集团有限公司中心医院收治的84例放射性口腔溃疡患者,按照随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各42例。对照组采用2.5 mg地塞米松+0.05 mg维生素B<sub>12</sub>+10 mL生理盐水混合液含服,每次口含时间10 min,3次/d。在此基础上治疗组口含康复新液10 mL,每次口含时间为5 min,而后吞下药液,3次/d。两组持续治疗至放疗结束后2周。观察两组的临床疗效,比较两组治愈时间和疼痛持续时间、免疫功能和炎症因子指标。**结果** 治疗后,治疗组总有效率是97.62%,显著高于对照组的76.19% ( $P < 0.05$ )。治疗过程中,治疗组治愈时间、疼痛持续时间均显著短于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后,两组CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>均显著升高,但CD8<sup>+</sup>均显著降低 ( $P < 0.05$ );治疗后,治疗组免疫功能指标改善优于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后,两组肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8)、干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )均较治疗前显著降低 ( $P < 0.05$ );且治疗后治疗组炎症因子水平显著低于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论** 康复新液联合地塞米松、维生素B<sub>12</sub>治疗放射性口腔溃疡的疗效显著,能明显促进患者口腔疮面愈合,减轻疼痛和炎症反应,提高免疫功能,具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 康复新液;放射性口腔溃疡;免疫功能;炎症因子

中图分类号: R988.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)06-1245-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.06.029

## Effect of Kangfuxin Liquid on immune function and inflammatory factors levels in treatment of radioactive oral ulcer

SONG Xiao-yong, CHEN Yong, LIU Xiao-lan, PAN Ming, SONG Xian-gui

Department of Oncology, Central Hospital of Xinyu Iron and Steel Group Co., Ltd., Xinyu 338000, China

**Abstract: Objective** To explore the effect of Kangfuxin Liquid on the immune function and inflammatory factor levels in treatment of radioactive oral ulcer. **Methods** A total of 84 patients with radioactive oral ulcer treated in Central Hospital of Xinyu Iron and Steel Group Co., Ltd from June 2019 to June 2020 were selected, and they were divided into control group and treatment group according to random number table method, with 42 patients in each group. Patients in the control group were given a mixture of 2.5 mg dexamethasone + 0.05 mg vitamin B<sub>12</sub> + 10 mL normal saline for 10 min, 3 times daily. On this basis, patients in the treatment group were treated with 10 mL Kangfuxin Liquid, and the oral time was 5 min each time, then the liquid was swallowed, three times daily. Both groups were treated until 2 weeks after the end of radiotherapy. The clinical efficacy of the two groups was observed, and the cure time, pain duration, immune function, and inflammatory factors were compared between two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 97.62%, which was significantly higher than that of the control group (76.19%) ( $P < 0.05$ ). During the course of treatment, the cure time and pain duration in the treatment group were significantly shorter than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> in both groups were significantly increased, but CD8<sup>+</sup> was significantly decreased ( $P < 0.05$ ). After treatment, the improvement of immune function indexes in treatment group was better than that in control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), and interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) in two groups were significantly decreased compared with before treatment ( $P < 0.05$ ). After treatment, the level of inflammatory factors in treatment group was significantly lower than that in control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Kangfuxin Liquid combined with dexamethasone and vitamin B<sub>12</sub> has curative effect in treatment of radioactive oral ulcer, and can significantly promote the healing of the patient's oral wound, relieve pain and inflammation, and improve immune function, which has certain clinical application value.

**Key words:** Kangfuxin Liquid; radiation oral ulcer; immune function; inflammatory factor

收稿日期: 2021-02-02

基金项目: 新余市科技计划项目 (20193090835)

作者简介: 宋小勇, 主治医师, 研究方向是肿瘤科疾病的诊疗。E-mail: 1390790305@139.com

放疗是治疗恶性肿瘤的有效手段之一,可明显延长生存期,提高治疗效果。放疗所引起的口腔溃疡是指恶性肿瘤患者因放疗导致其口腔黏膜组织产生的炎症反应,可解释为放疗所致的严重口腔黏膜损伤<sup>[1]</sup>。放射性口腔溃疡病发率较高,可达 24.8%~67.0%,严重影响患者进食,导致患者营养状况差,破坏水电解质的平衡<sup>[2]</sup>;加之放射性口腔溃疡不仅增加了患者的不适感,对患者生理及心理均造成巨大影响,部分患者甚至还出现抵抗治疗等情绪,不利于病情的控制与患者的预后。目前临床治疗放射性口腔溃疡的方法诸多,大多采用局部用药以促进创面愈合及改善患者疼痛,但仍缺乏特效药。康复新液是一种中药制剂,具有通利血脉、养阴生肌的功效,常用于治疗溃疡<sup>[3]</sup>。鉴于此,本研究对放射线口腔溃疡患者实施康复新口服液联合常规西药治疗,旨在探讨其疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2019 年 6 月—2020 年 6 月新余钢铁集团有限公司中心医院收治的放射性口腔溃疡患者 84 例作为研究对象。其中男 49 例,女 35 例;年龄 22~62 岁,平均年龄(33.8±10.2)岁;病程 1~24 个月,平均(13.2±3.4)个月;均有放射线暴露史,口腔癌、鼻咽癌、上颌窦癌分别 25 例、41 例、18 例;放射性口腔溃疡分级:Ⅱ级 52 例,Ⅲ级 32 例。本研究经医院伦理委员会批准(031p)。

**纳入标准** 患者均符合放射性口腔溃疡的诊断标准<sup>[4]</sup>;具备良好的理解及交流能力;自愿参加本研究,签订知情同意书。

**排除标准** 合并其他口腔疾病者;合并肝肾功能受损者;合并消化性溃疡、传染性疾病及免疫性疾病者;入组前 1~3 个月内接受免疫抑制剂、抗生素治疗者;入组 24 h 内服用镇痛药物者;对本研究涉及药物过敏者。

### 1.2 药物

康复新液由昆明赛诺制药有限公司生产,规格 100 mL/瓶,产品批号 M180739。

### 1.3 分组和治疗方法

采用随机数字表法将所有纳入患者分为对照组和治疗组,每组各 42 例。对照组男 24 例,女 18 例;年龄 22~60 岁,平均年龄(33.6±10.4)岁;病程 1~24 个月,平均(13.4±3.5)个月;均有放射线暴露史,口腔癌、鼻咽癌、上颌窦癌分别 12

例、20 例、10 例;放射性口腔溃疡分级:Ⅱ级 27 例,Ⅲ级 15 例。治疗组男 25 例,女 17 例;年龄 23~62 岁,平均年龄(34.2±10.6)岁;病程 1~24 个月,平均(13.2±3.3)个月;均有放射线暴露史,口腔癌、鼻咽癌、上颌窦癌分别 13 例、21 例、8 例;放射性口腔溃疡分级:Ⅱ级 25 例,Ⅲ级 17 例。两组患者一般资料比较差异没有统计学意义,具有可比性。

两组患者在发生放射性口腔溃疡开始用药,均先采用清水冲洗口腔,对照组患者采用 2.5 mg 地塞米松+0.05 mg 维生素 B12+10 mL 生理盐水混合液含服,每次口含时间 10 min,3 次/d。在此基础上治疗组口含康复新液 10 mL,每次口含 5 min,而后吞下药液,3 次/d。两组患者在治疗后 30 min 内禁饮禁食,避免漱口。两组患者持续治疗至放疗结束后 2 周。

### 1.4 临床疗效判断标准<sup>[5]</sup>

**显效:**临床症状(口腔黏膜发红、疼痛、糜烂、渗出)基本消失,免疫功能指标和唾液中炎性因子水平均恢复正常;**有效:**临床症状(口腔黏膜发红、疼痛、糜烂、渗出)有所改善,免疫功能指标和唾液中炎性因子水平均有所调节;**无效:**临床症状(口腔黏膜发红、疼痛、糜烂、渗出)无改善或加重,免疫功能指标和唾液中炎性因子水平均无变化或无异常。

$$\text{总有效率} = (\text{显效} + \text{有效}) / \text{总例数}$$

### 1.5 观察指标

**1.5.1 治愈时间和疼痛持续时间** 比较两组患者治疗过程中治愈时间和疼痛持续时间。

**1.5.2 免疫功能和炎症因子指标** 分别采集患者空腹静脉血和口腔唾液各 5 mL,低速离心机进行 10 min 离心,获取上清液保存于-80 °C 环境。采用流式细胞仪(北京科誉兴业科技发展有限公司)检测患者 T 淋巴细胞亚群指标(CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>);采用 ELISA 法测定唾液中肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8)、干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 水平。

### 1.6 不良反应观察

比较两组不良反应发生情况。

### 1.7 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件处理,计数资料行  $\chi^2$  检验,以百分比表示;计量资料均符合正态分布,用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较进行独立样本  $t$  检验,治疗前后组

内比较进行配对  $t$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效的比较

治疗后, 治疗组总有效率是 97.62%, 显著高于对照组的 76.19% ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组治愈时间和疼痛持续时间比较

治疗过程中, 治疗组患者治愈时间、疼痛持续时间均显著短于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组免疫功能指标比较

治疗后, 两组  $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 均显著升高, 但  $CD8^+$ 均显著降低 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组免疫功能指标改善优于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组炎症因子水平比较

治疗后, 两组  $TNF-\alpha$ 、 $IL-6$ 、 $IL-8$ 、 $IFN-\gamma$  均较治疗前显著降低 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组炎症因子水平显著低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	42	18	14	10	76.19
治疗	42	25	16	1	97.62*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组治愈时间和疼痛持续时间的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on healing time and pain duration between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	治愈时间/d	疼痛持续时间/d
对照	42	5.63 ± 0.98	2.93 ± 0.54
治疗	42	3.75 ± 0.47*	1.92 ± 0.21*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 3 两组免疫功能指标的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of immune function indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	$CD3^+/\%$	$CD4^+/\%$	$CD8^+/\%$	$CD4^+/CD8^+$
对照	42	治疗前	51.96 ± 4.82	41.37 ± 3.78	29.52 ± 6.64	0.96 ± 0.24
		治疗后	57.38 ± 4.65*	43.68 ± 3.24*	27.86 ± 5.83*	1.25 ± 0.25*
治疗	42	治疗前	51.91 ± 4.76	42.41 ± 3.81	29.46 ± 6.67	0.98 ± 0.21
		治疗后	63.14 ± 4.42*▲	49.38 ± 3.83*▲	25.64 ± 4.05*▲	1.41 ± 0.37*▲

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 两组炎症因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison on inflammatory factors between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	$TNF-\alpha/(ng \cdot L^{-1})$	$IL-6/(ng \cdot L^{-1})$	$IL-8/(ng \cdot L^{-1})$	$IFN-\gamma/(ng \cdot L^{-1})$
对照	42	治疗前	42.95 ± 1.22	21.86 ± 1.45	12.72 ± 2.35	77.51 ± 9.78
		治疗后	39.73 ± 1.48*	19.31 ± 1.58*	9.38 ± 1.82*	66.92 ± 9.58*
治疗	42	治疗前	43.20 ± 1.26	22.15 ± 1.39	12.18 ± 2.32	77.47 ± 9.82
		治疗后	34.28 ± 1.36*▲	16.25 ± 1.34*▲	6.23 ± 1.54*▲	58.35 ± 8.62*▲

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

## 2.5 不良反应发生情况

两组治疗期间均无出现明显不良反应。

## 3 讨论

放疗能直接性和间接性损伤口腔黏膜, 恶性肿瘤患者存在各器官功能低下, 营养缺乏等问题, 加之口腔黏膜细胞的正常代谢因放疗受损, 从而更新口腔黏膜上皮正常组织, 破坏细胞分布、上皮完整性, 进而导致口腔黏膜上皮萎缩、变薄和溃疡, 出现口干、咽痛等症状, 对患者进食及睡眠带来不利影响。维生素 B<sub>12</sub> 是一种参与核酸代谢的辅酶, 能有效且快速促使受损的黏膜上皮细胞修复和再生, 从而生成新生组织<sup>[6]</sup>; 此外维生素 B<sub>12</sub> 还能修复受损黏膜上皮细胞的周围及末梢神经髓鞘, 被受损组织吸收后可对神经末梢发挥镇痛作用。储春霞等<sup>[7]</sup>研究指出维生素 B<sub>12</sub> 对放射线皮肤损伤具有预防和治疗作用; 胡丰阳等<sup>[8]</sup>研究给予放射性皮肤损伤创面外敷维生素 B<sub>12</sub>, 发现被创面吸收后皮肤 RNA 水平明显上升, 且无蓄积毒性。地塞米松是一种免疫抑制剂, 能有效抗炎和抗过敏, 还能作用于毛细血管壁和细胞膜使其通透性降低, 减少炎症浸润、渗出, 改善黏膜充血水肿。上述两者局部用药能一定程度促进创面愈合及改善患者疼痛, 但无法完全根治放射性口腔溃疡。

近年来, 有大量研究证实中西医结合治疗口腔溃疡具有良好的效果<sup>[9-10]</sup>。中医认为放射性口腔溃疡属于“口疮”范畴, 一般由外感湿热、内伤热郁、饮食不洁作用于胃脘, 引起口舌受损所致, 患者主要表现为口舌生疮、疮面有红白色小点, 可见黄白色分泌物, 脉细数, 苔薄白。康复新液是一种大蠊提取物, 主要成分包含黏糖氨酸、多元醇、小分子肽等, 具有促进创面愈合、养阴生肌的功效<sup>[11]</sup>。康复新液在临床上的应用十分广泛, 在消化道溃疡、烧伤、外伤等患者中均取得了较好的治疗效果。目前已有研究证实, 康复新液在口腔炎症的应用效果良好, 如口腔黏膜炎、口腔溃疡、慢性牙周炎等方面<sup>[12]</sup>。蒋洁等研究指出<sup>[13]</sup>, 大部分溃疡患者会出现溃疡面出血的情况, 从而促使血栓形成, 损害病变黏膜微循环, 导致创面延迟愈合, 进一步加重黏膜损害, 涂抹一定剂量的康复新液于口腔创面, 可明显改善局部组织血液循环, 激活免疫细胞, 起到杀菌消炎效果; 此外口服康复新液能有效增强机体抗感染能力, 调节免疫功能, 增加血管新生速度, 从而加快坏死组织脱落, 进而促进创面愈合。在本

研究中, 治疗组总有效率(97.62%)与对照组(76.19%)比较显著升高, 治疗组治愈时间、疼痛持续时间显著短于对照组, 可见康复新液联合地塞米松、维生素 B<sub>12</sub> 治疗放射性口腔溃疡的疗效显著, 能明显促进创面愈合, 减轻疼痛。

放射性口腔溃疡患者的免疫功能及炎症反应与其病情预后联系密切, 在放射性口腔溃疡患者中通常可检测到明显的免疫紊乱, 表现为细胞免疫功能的下降, CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞数量减少, CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞与 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞数量比例失衡<sup>[14]</sup>。在本研究中, 治疗后治疗组 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>与对照组比较显著上升, CD8<sup>+</sup>与对照组比较显著下降; 相关研究表明, TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-18 及 IFN- $\gamma$  被认为是介导放射性口腔黏膜炎的重要介质<sup>[15-16]</sup>。在本研究中, 治疗后治疗组 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-18 及 IFN- $\gamma$  水平与对照组比较显著下降, 可见康复新液联合地塞米松、维生素 B<sub>12</sub> 能明显提高患者免疫功能、减轻炎症反应。

综上所述, 康复新液联合地塞米松、维生素 B<sub>12</sub> 治疗放射性口腔溃疡的疗效显著, 能明显促进患者口腔疮面愈合, 减轻疼痛和炎症反应, 提高免疫功能, 具有一定的临床推广应用价值。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Ahadian H, Yassaei S, Bouzarjomehri F, et al. Oral complications of the oromaxillofacial area radiotherapy [J]. *Asian Pacific J Canc Prevent Apjcp*, 2017, 18(3): 721-725.
- [2] Miao H, Zhang L, Zhang G, et al. AB0568 application of ozonated water in oral ulcer patients with behcet9s disease [J]. *Annals Rheumatic Dis*, 2017, 76(2): 1249.
- [3] 夏秀梅, 周伟, 鲁斌, 等. 康复新液联合美沙拉嗪治疗轻度溃疡性结肠炎的效果及其对患者血小板计数及血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、 $\gamma$  干扰素水平的影响 [J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2020, 12(3): 120-123.
- [4] 王绿化, 朱广迎. 肿瘤放射治疗学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- [5] 中华口腔医学会口腔黏膜病专业委员会. 复发性阿弗它溃疡疗效评价试行标准 [J]. *临床口腔医学杂志*, 2001, 17(3): 209-210.
- [6] Shojania A M. Effect of oral contraceptives on vitamin-B12 metabolism [J]. *Lancet*, 2019, 2(7730): 932.
- [7] 储春霞, 陆雁, 钱玉兰, 等. 维生素 B<sub>12</sub> 联合远红外线照射用于会阴部放射性皮肤损伤 [J]. *护理学杂志*,

- 2015, 30(14): 38-40.
- [8] 胡丰阳, 何虹. 复方黄柏液联合维生素 B12 防治急性放射性皮炎的临床疗效研究 [J]. 护理研究, 2018, 32(20): 3284-3286.
- [9] 韩红, 李积军, 曹得胜, 等. 加味少阴甘桔汤联合西地碘含片治疗复发性口腔溃疡疗效观察 [J]. 河北中医, 2019, 41(6): 838-843.
- [10] 周雨慧, 李晓宁, 宋梦蝶, 等. 中医药治疗复发性口腔溃疡研究进展 [J]. 中医学报, 2020, 35(6): 1207-1211.
- [11] 秦爱丽, 郑蕾, 蒋海晓, 等. 康复新液治疗复发性口腔溃疡患儿的临床效果研究 [J]. 中华全科医学, 2020, 18(9): 1516-1518, 1522.
- [12] 刘蓉, 李丹, 马骁, 等. 康复新液对比西瓜霜喷剂治疗复发性口腔溃疡的 Meta 分析 [J]. 中药药理与临床, 2020, 36(2): 229-233.
- [13] 蒋洁, 苗毅, 曹菲, 等. 白介素 11 喷雾剂联合康复新液治疗化疗相关口腔溃疡 50 例疗效研究 [J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(6): 780-783.
- [14] 张静. 复发性口腔溃疡患者外周血 T 淋巴细胞亚群的分析 [J]. 放射免疫学杂志, 2013, 26(2): 251-252.
- [15] 李春阳, 陈小华, 陶小安, 等. 大鼠放射性口腔黏膜炎病损组织细胞因子检测及意义 [J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2010, 31(2): 231-237.
- [16] 沈红梅. 急性放射性口腔炎患者唾液和外周血炎症细胞因子的变化及意义 [J]. 天津医药, 2012, 40(11): 1103-1106.

[责任编辑 金玉洁]