

鼻咽清毒颗粒对鼻咽癌放射性口腔黏膜炎症损伤的保护作用及机制研究

王晓菲^{1,2}, 王萌萌^{1,2}, 徐旭², 杨冰², 石子叶^{1,2}, 郭景玥³, 王丽^{1,2}, 牛玉清^{1,2}, 岳钰铭^{1,2}, 田成旺², 张铁军², 李楚源⁴, 李鹏^{4,5*}, 杨洪军^{5*}

1. 天津中医药大学 研究生院, 天津 301617
2. 天津药物研究院 天津市中药质量标志物重点实验室, 天津 300301
3. 天津药物研究院 天津市新药非临床评价技术工程中心, 天津 300301
4. 广州白云山和记黄埔中药有限公司, 广东 广州 510515
5. 中国中医科学院, 北京 100700

摘要: 目的 观察鼻咽清毒颗粒(BQG)对放疗引起大鼠口腔黏膜损伤的保护作用,并探讨其可能的作用机制。方法 采用FAT细胞皮下注射法,建立F344大鼠种植瘤模型。F344大鼠分为对照组、对照放射组、模型组、BQG低、中、高剂量(1、2、4 g·kg⁻¹)组。除对照组外,各组动物进行X线照射,放射剂量为10 Gy·d⁻¹,连续5 d。BQG 3个剂量组于第1天造模后进行药物干预,每天ig给药1次,连续28 d;其余3组给予等体积的蒸馏水。每日对各组大鼠进行一般观察,定期进行称重。末次给药后24 h处死大鼠,采集各组大鼠口腔黏膜及血浆,酶联免疫吸附实验(ELISA)检测大鼠血浆中白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平;Western blotting检测口腔黏膜NF- κ B p65、p-P65、MAPK、ERK、p-ERK等蛋白表达情况,并对其进行组织病理学检查。结果 BQG低、中、高剂量组均能提高大鼠体重增长率;BQG各给药组能显著降低口腔黏膜组织中IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平($P<0.05$ 、 0.01);与模型组比较,BQG各给药组MAPK蛋白表达显著降低,p-p65/p65, p-ERK/ERK比值显著降低($P<0.05$ 、 0.01)。结论 BQG对放射性口腔黏膜炎具有修复作用,其可能通过调控NF- κ B/MAPK/ERK信号通路,降低口腔黏膜炎症因子水平相关。

关键词: 放射性口腔黏膜炎; 鼻咽清毒颗粒; 鼻咽癌; 口腔黏膜; MAPK; ERK; NF- κ B

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2024)05-1063-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.05.016

Protective effect of Biyan Qingdu Granules on inflammatory injury of radioactive oral mucositis of nasopharyngeal carcinoma and its mechanism

WANG Xiaofei^{1,2}, WANG Mengmeng^{1,2}, XU Xu², YANG Bing², SHI Ziyue^{1,2}, GUO Jingyue³, WANG Li^{1,2}, NIU Yuqing^{1,2}, YUE Yuming^{1,2}, TIAN Chengwang², ZHANG Tiejun², LI Chuyuan⁴, LI Peng^{4,5}, YANG Hongjun⁵

1. Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China
2. Tianjin Key Laboratory of Quality Marker of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300301, China
3. Tianjin Engineering Center for Non-Clinical Evaluation of New Drugs, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300301, China
4. Guangzhou Baiyunshan Hutchison Whampoa Chinese Medicine Co., Ltd., Guangzhou 510515, China
5. China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

Abstract: Objective To observe the protective effect of Biyan Qingdu Granules (BQG) on radiotherapy-induced oral mucosal injury in rats and to explore its possible mechanism of action. **Methods** An F344 rat implantation tumor model was established by subcutaneous injection of FAT cells. F344 rats were divided into the control group, control radiation group, model group, and BQG

收稿日期: 2024-01-15

基金项目: 广州市科技计划项目(20212210006)

第一作者: 王晓菲,女,硕士研究生,研究方向为中药学。E-mail: feifei05120705@126.com

*共同通信作者: 李鹏,博士,研究方向为中药新药与药效药理研究。E-mail: 1554148518@qq.com

杨洪军,研究员,研究方向为中药复杂作用解析。E-mail: hongjun0420@vip.sina.com

low, medium, and high dose (1, 2, and 4 g·kg⁻¹) groups. Except for the control group, the animals in each group were subjected to X-ray irradiation at a radiation dose of 10 Gy·d⁻¹ for five consecutive days. Three dose groups of BQG were subjected to pharmacological intervention after the first day of modeling, and the drug was administered by gavage once a day for 28 consecutive days. The remaining three groups were given equal volumes of distilled water. The rats in each group were subjected to general observation daily and weighed periodically. The rats were executed 24 h after the last administration. The oral mucosa and plasma of rats in each group were collected. The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) detected interleukin-6 (IL-6), interleukin 1 β (IL-1 β), and tumor necrosis factor α (TNF- α) in the plasma of rats. Western blotting detected the oral mucosa NF- κ B p65, p-P65, MAPK, ERK, p-ERK, and other protein expression, and histopathological examination. **Results** The low, medium, and high dose groups of BQG could increase the body weight growth rate of rats; The administration groups of BQG could significantly reduce the levels of IL-6, IL-1 β , and TNF- α in the tissues of the oral light mucous membranes ($P < 0.05, 0.01$, respectively). Compared with the model group, the administration groups of BQG could significantly reduce the protein expression of MAPK, and the ratios of p-p65/p65, p-ERK/ERK ratio were significantly reduced ($P < 0.05, 0.01$). **Conclusion** BQG have a therapeutic effect on radioactive oral mucositis, which may be related to reducing the level of oral mucosal inflammatory factors by regulating the NF- κ B/MAPK/ERK signaling pathway.

Key words: radiotherapy-induced oral mucositis; Biyan Qingdu Granules; nasopharyngeal cancer; oral mucosa; MAPK; ERK; NF- κ B

放射性口腔黏膜炎是头颈部肿瘤放疗治疗过程中出现的严重并发症,表现为口腔黏膜充血、糜烂、溃疡等,患者出现疼痛、进食困难、体质量减轻和继发感染等现象^[1]。鼻咽癌(NPC)是鼻咽黏膜被覆上皮和小涎腺发生的高转移率的头颈部恶性肿瘤,具有明显的地域分布和年龄集中性的特点,多发于40~60岁人群^[2]。NPC早期临床症状不明显,多数患者一旦确诊已是中晚期^[3]。放化疗结合是临床上NPC的重要治疗手段,但此疗法具有一定的局限性。化疗药物作为放射增敏剂,其毒副作用大、易产生耐药性。在放疗过程中,鼻咽在解剖学上位于口腔附近,因此接受放疗治疗,不可避免地辐射到口腔,对口腔黏膜造成损害,诱发放射性口腔黏膜炎。根据研究报道^[4],接受放疗治疗的NPC患者口腔黏膜炎的发生率高达85%~100%,口腔黏膜炎典型特征为红斑、水肿、黏膜溃疡坏死、咽部吞咽困难,极易引发感染,影响患者生活质量,严重者甚至不能进行放疗治疗,因此减少放疗对口腔黏膜的损伤具有重要意义。目前临床上对放射性口腔黏膜炎的治疗尚无特效药,主要采用抗炎、促进黏膜修复等方法^[5]。中药因其抗炎、抗氧化、促进黏膜修复、改善口腔环境、抗感染、止痛等作用机制,被证实对防治放射性口腔黏膜炎有效^[6]。研究发现,中药复方可以减轻放疗后的不良反应^[7-8],包括口腔黏膜的不良反应^[9]。

鼻咽清毒颗粒(BQG)主要由野菊花、苍耳子、重楼、茅莓根、两面针、夏枯草、龙胆、党参组成,野菊花味苦性寒,归肝、心经,清热解毒、泻火消肿^[10];苍耳子味辛性温,归肺经,通鼻开窍、散风除湿^[11],

两者合为君药;重楼清热解毒、消肿止痛^[12],龙胆^[13]、夏枯草^[14]清肝泻火、消坚开郁,共为臣药;两面针^[15]、茅莓根^[16]解毒消肿、利咽养阴,党参健脾补气^[17],制诸药之苦寒,共为佐使药。诸药合用,共奏清热解毒、化痰散结之功效。BQG主要用于痰热毒瘀蕴结所致的鼻咽部慢性炎症,NPC放射治疗后分泌物增加。以往BQG相关研究多集中于对鼻腔疾病的治疗作用^[18-20],本研究建立大鼠NPC放射性口腔黏膜炎模型,考察BQG对放射性口腔黏膜炎的药效及可能的机制,为临床应用BQG保护鼻咽癌放疗引起的口腔黏膜损伤提供实验依据。

1 材料

1.1 药物与试剂

BQG:广州白云山和记黄埔中药有限公司产品,规格:每袋装20 g,批号:C22A004,批准文号:国药准字Z44022139。DMEM培养基(8122678),购自美国Gibico公司;PBS缓冲液、蛋白酶抑制剂,北京索莱宝科技有限公司;大鼠肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、大鼠白细胞介素-6(IL-6)ELISA检测试剂盒(货号202303),均购自上海岚派生物科技有限公司;大鼠白细胞介素-1 β (IL-1 β)ELISA试剂盒(货号ml1037361V),购自上海酶联生物科技有限公司;羊抗兔IgG(H+L)HRP(货号58j9958),羊抗小鼠IgG(H+L)HRP(货号19z2345),Bax Ab(货号44q6915),Caspase-3Ab(货号76i4559),Affinity Biosciences;SDS-PAGE凝胶配制试剂盒(货号2306001)、BCA蛋白浓度测定试剂盒(货号20220922)、Anti- β -actin单克隆抗体(货号20220527)、Anti-GAPDH抗体(货号20220705)、

Anti- β -Tubulin 抗体(货号 20230211)、彩虹 180 广谱蛋白 Marker(货号 905J022),均购于北京索莱宝科技有限公司;兔核因子 κ B 亚基 p65 亲和肽(NF- κ B p65)单克隆抗体(货号 B1102)、细胞外调节蛋白激酶 1/2(ERK1/2)多克隆抗体(货号 B2501)、B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)单克隆抗体(货号 B4101)、MAPK p38 Mouse mAb(货号 B8901)、Phospho-NF- κ B p-65 多克隆抗体(货号 B9105),Immunoway。

1.2 细胞株

鼠鼻咽癌细胞株(FAT),优利科(上海)生命科学有限公司产品,批号 20230112,由本实验室传代培养。

1.3 动物

F344(CDF)大鼠,6~7 周龄,雄性 80 只,体质量 120~140 g,SPF 级,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,动物使用许可证号 SCXK(京)2021-0006。F344 大鼠饲养于温度为 22~25 °C、相对湿度为 45%~60%的屏障环境标准化动物房。本实验方案由天津天诚新药评价有限公司伦理委员会批准,批准号 2023031602、2023032302。

1.4 主要仪器

RS™ 2000 Pro 225,RAD SOURCE;Tanon 多功能成像仪,上海天能科技有限公司;311 型 CO₂ 细胞培养箱,Thermo Fisher Scientific;907 型-80 °C 低温保存箱,赛默飞世尔科技(中国)有限公司;WD-2103B 自动洗板机,北京六一生物科技有限公司;电泳仪(PowerPac Basic),BIO-RAD 公司;Sorvall ST 8R 高速冷冻离心机,赛默飞世尔科技(中国)有限公司;BCE223I-1CCN 电子天平,赛多利斯科学仪器(北京)有限公司。

2 方法

2.1 模型制备与分组给药

SPF 级雄性 F344 大鼠,体质量 120~140 g,后肢腋部用电动剃毛器除去被毛,碘伏消毒,sc 处于对数生长期的大鼠鼻咽癌 FAT 细胞株(4×10^7 个·mL⁻¹)0.5 mL。以肿瘤隆起于皮肤表面且直径长至 5 mm 以上为模型建立成功,将成瘤的 F344 大鼠按随机数字表法随机分为 4 组,即模型组,BQG 低、中、高剂量组;同时设注射肿瘤细胞且未接受放射的对照组和未注射肿瘤细胞但接受放射的对照放射组,共 6 组,每组 10 只。除对照组外,各组大鼠麻醉后,鼻咽部给予 X 线照射,每日照射 1 次,照射总剂量 10 Gy,剂量为 1 Gy·min⁻¹,连续 5 d。各组动物于第 1 天造模后进行给药,BQG 低、中、高剂

量组分别 ig 给予 1、2、4 g·kg⁻¹ 的 BQG 悬液(以纯化水溶解配制),其中 BQG 高剂量相当于临床剂量,给药体积 10 mL·kg⁻¹,对照组和对照放射组大鼠 ig 蒸馏水 10 mL·kg⁻¹,每日 1 次,连续给药 28 d。

2.2 一般状态观察

每天观察动物口腔黏膜的变化和动物一般行为活动,于给药第 7、14、28 天对各组动物进行称体质量,计算体质量增长率。

体质量增长率=(当日体质量-给药前体质量)/给药前体质量

2.3 ELISA 法检测口腔黏膜组织炎症因子 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平

连续给药 28 d 后,取各组大鼠左侧口腔黏膜组织,按照 1:9(g·mL⁻¹)加入预冷的 PBS 缓冲液以及蛋白酶抑制剂(PMSF)后用组织破碎器破碎组织,4 °C 下,12 000 r·min⁻¹ 离心 10 min,取上清,ELISA 试剂盒检测上清液中 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 的水平。

2.4 口腔黏膜组织苏木素-伊红(HE)染色病理观察

给药 28 d 后取各组大鼠口腔黏膜组织,用 10% 福尔马林固定后,常规石蜡包埋、连续切片后进行染色。脱蜡、复水、苏木素染色、盐酸乙醇分化、伊红复染、无水乙醇脱水、二甲苯透明,中性树胶封片。玻片晾干后,显微镜下观察各组大鼠口腔黏膜组织病理变化。

2.5 Western blotting 法检测口腔黏膜组织 NF- κ B p65、p-NF- κ B p65、MAPK、ERK、p-ERK 蛋白表达

取出冻存的口腔黏膜组织用 PBS 洗涤,放入离心管中剪碎,加入 RIPA 组织/细胞裂解液、1%PMSF 和 1% 的蛋白磷酸酶抑制剂混合物后,冰上用组织破碎器破碎组织,冰上裂解 30 min,12 000 r·min⁻¹ 离心 20 min,取上清液,BCA 法测定蛋白浓度,100 °C 水浴加热,加入上样缓冲液得到蛋白上样液。依次进行 SDS-PAGE 电泳、转膜、封闭后分别加入 NF- κ B p65、p-NF- κ B p65、MAPK、ERK、p-ERK 一抗,内参为 GAPDH 和 Tubulin,用一抗稀释液将抗体按规定比例稀释,4 °C 封闭过夜,用 TBST 洗涤,加入相应的二抗(1:3 000)孵育,ECL 发光显影,成像结果用 Image J 软件进行灰度值计算。

2.6 统计学方法

利用软件 SPSS 26.0 处理数据,计量资料服从正态分布时以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组数据间的对比采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。分析结果采用 GraphPad Prism 9.0 作图。

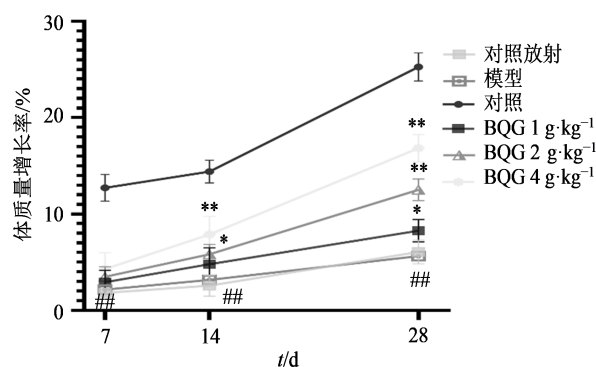
3 结果

3.1 一般状态变化

对照组大鼠饮食正常、行动敏捷、毛发顺滑有光泽,ig 给药时见口腔状况良好。对照放射组和模型组大鼠行动呆滞,精神不振,口腔红肿,进食和饮水明显减少。连续给药1周后,肉眼观察BQG低、中、高剂量组大鼠口腔黏膜炎症状态有所改善,进食量有所增加且流涎也有改善,其中BQG高剂量组对放射性口腔黏膜炎症改善作用最为明显。

3.2 体质量变化

在X射线造模后的第7、14、28天称体质量,计算各组大鼠体质量增长率。结果(图1)显示,与对照组比较,7、14、28 d模型组和对照放射组大鼠体质量增长较缓慢,具有显著性差异($P<0.01$);与模型组相比,BQG各给药组大鼠体质量明显增加,其中14、28 d BQG高剂量组大鼠体质量增加最为明显($P<0.01$)。



与对照组比较:## $P<0.01$;与模型组比较:* $P<0.05$ ** $P<0.01$ 。
$P<0.01$ vs control group; * $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs model group.

图1 各组大鼠体质量增长率($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

Fig. 1 Growth rate of body weight of rats in each group ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

3.3 对大鼠口腔黏膜组织中IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平的影响

大鼠自第1天放射后4周,与对照组比较,对照放射组、模型组大鼠口腔黏膜组织中IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平明显升高($P<0.01$);对照放射组与模型组比较无显著差异;与模型组比较,BQG低、中剂量组能够显著降低IL-6、TNF- α 水平($P<0.01$),对IL-1 β 无明显影响($P>0.05$);BQG高剂量组可显著降低IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平($P<0.05, 0.01$)。见表1。

3.4 对大鼠口腔黏膜病理变化的影响

取口腔黏膜进行HE染色,对照组大鼠口腔黏膜组织结构完整,角化上皮和非角化上皮厚度适中,基底细胞排列整齐,未见血管扩张充血和出血,未见明显炎细胞浸润。对照放射组与模型组可见大鼠口腔黏膜上皮坏死脱落,基底细胞增生排列不规整,固有层少量炎性细胞浸润。BQG低剂量组大鼠口腔黏膜组织结构完整,角化上皮和鳞状上皮增厚,基底细胞增生排列不规整。BQG中剂量组大鼠口腔黏膜组织结构完整,角化上皮和鳞状上皮略增厚,基底细胞轻度增生排列较规整。BQG高剂量组大鼠口腔黏膜组织结构完整,角化上皮和鳞状化上皮略增厚,基底层细胞增生不明显,固有层胶原纤维较致密。与模型组比较,BQG各给药组病理损伤有不同程度地改善,结果见图2。

3.5 对大鼠口腔黏膜组织相关信号通路蛋白的影响

口腔黏膜组织Western blotting检测结果显示,与对照组比较,对照放射组、模型组p-NF- κ B p65、p-ERK、MAPK蛋白表达显著升高($P<0.01$);经BQG治疗28 d后,BQG中、高剂量组大鼠黏膜组织p-NF- κ B p65、p-ERK、MAPK蛋白表达量显著降低($P<0.05, 0.01$),BQG低剂量组各蛋白表达无统计学差异,结果见图3和4。

表1 BQG对放射后大鼠口腔黏膜炎症因子水平的影响($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

Table 1 Effect of BQG on cytokines level in oral mucosa of rats after irradiation ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	IL-1 β /(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)
对照	—	324.5 $\pm$ 126.3	40.5 $\pm$ 15.1	40.5 $\pm$ 11.3
对照放射	—	701.3 $\pm$ 27.2 ^{##}	85.0 $\pm$ 20.8 ^{##}	127.4 $\pm$ 27.8 ^{##}
模型	—	691.2 $\pm$ 23.8 ^{##}	82.6 $\pm$ 16.1 ^{##}	136.0 $\pm$ 22.0 ^{##}
BQG	1	500.0 $\pm$ 43.6 ^{**}	69.2 $\pm$ 12.6	88.1 $\pm$ 20.8 ^{**}
	2	365.2 $\pm$ 34.0 ^{**}	57.7 $\pm$ 13.4	67.4 $\pm$ 19.3 ^{**}
	4	336.8 $\pm$ 69.1 ^{**}	52.5 $\pm$ 6.8 [*]	63.3 $\pm$ 8.6 ^{**}

与对照组比较:## $P<0.01$;与模型组比较:* $P<0.05$ ** $P<0.01$ 。

$P<0.01$ vs control group; * $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs model group.

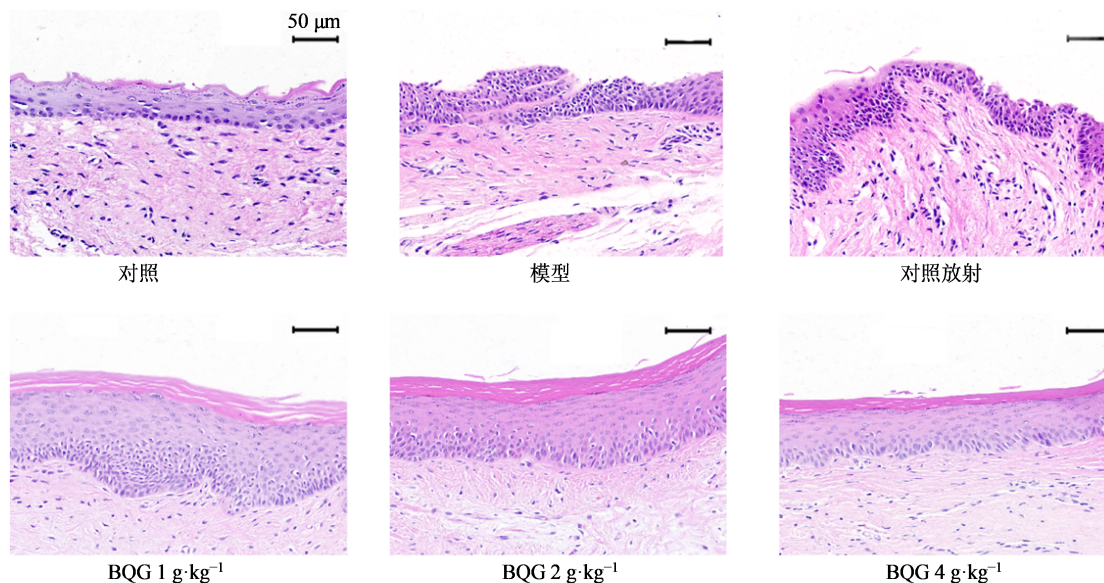


图2 BQG对大鼠口腔黏膜病理变化的影响

Fig. 2 Effect of BQG on pathologic changes in oral mucosa of rats

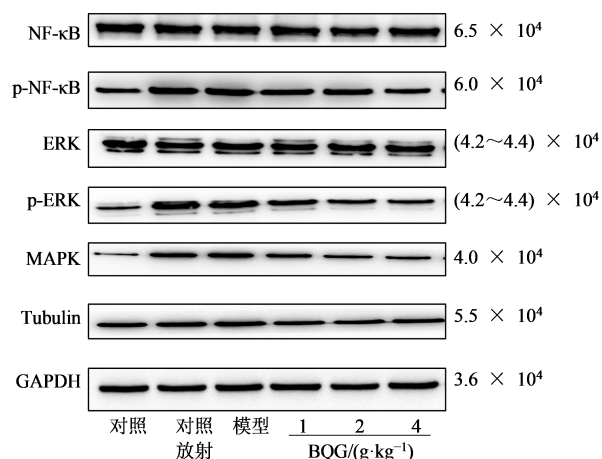


图3 BQG对大鼠口腔黏膜相关蛋白信号通路蛋白表达的影响

Fig. 3 Effect of BQG on protein expression of related protein signaling pathways in oral mucosal tissue

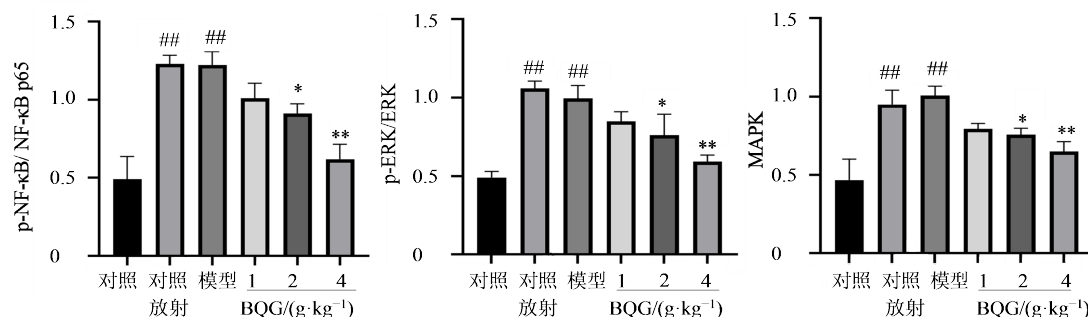
4 讨论

放射性口腔黏膜炎症是射线照射所导致的组织损伤,放疗在治疗过程中会对正常细胞造成损害,是癌症患者放疗的副作用。当放射剂量达到20 Gy时,可导致口腔黏膜炎,且随着放射剂量的增加,口腔损伤逐渐严重,当放射剂量达到50 Gy时,患者口腔疼痛、吞咽困难导致不能进食,体质量减轻,严重影响患者生活质量^[21]。目前,针对放射性口腔黏膜炎症的治疗药物主要有糖皮质激素、细胞保护剂、口腔黏膜保护剂、抗微生物口服液、益生菌^[22]等,但效果并不显著^[23]。放射性口腔黏膜炎症

发生是由炎症因子、氧化自由基及致病微生物三者相互作用的复杂生物学过程。

在放射治疗过程中,放射线会使IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子表达增加,这些炎症因子不仅可以直接破坏口腔黏膜组织,还进一步参与炎症反应过程,加剧口腔黏膜损伤。IL-6在免疫应答反应和炎症性疾病中发挥广泛作用,研究表明在大鼠口腔黏膜炎中,IL-6的表达与口腔黏膜炎的严重程度呈正相关^[24]。TNF- α 是由活化的T细胞分化的促炎因子,在黏膜损伤时机体最早做出应答的介质,TNF- α 与IL-1 β 协调触发炎症级联反应,诱导IL-6等炎症因子的产生^[25]。

MAPKs级联反应通路是重要的细胞内信号转导通路之一,能被炎症等多种细胞外应激反应所激活,p38 MAPK和ERK1/2是MAPK家族的成员之一,有研究表明p38 MAPK是炎症反应与疼痛重要的信号位点,发挥激活炎症因子及痛觉信号传达的作用^[26],被磷酸化激活的p38 MAPK可促进IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子的产生,加剧炎症症状,激活NF- κ B p65的核转位和下游信号通路,导致下游炎症因子的释放及疼痛的产生。有研究证明,通过抑制NF- κ B、ERK信号通路能够缓解辐射诱导的口腔黏膜炎^[27]。NF- κ B是一种重要的核转录因子,处于非活性状态,被激活后,NF- κ B p65发生磷酸化,从细胞质进入细胞核,NF- κ B与基因的启动子和增强子 κ B位点结合调节多种靶基因,激活下游炎症因子信号通路,引起炎症风暴。NF- κ B活化后,增强了



与对照组比较: ^{##} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ 。

^{##} $P < 0.01$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs model group.

图4 BQG对大鼠口腔黏膜组织相关蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Fig. 4 BQG on expression of related protein in oral mucosa tissue of rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

TNF- α 和IL-1 β 的转录,TNF- α 和IL-1 β 释放增多,进而再次激活NF- κ B,NF- κ B活化后又可使IL-6合成和释放增多,产生恶性循环,加剧炎症反应^[28]。ERK1/2是MAPKs通路的关键蛋白之一,经磷酸化活化后形成p-ERK1/2转移至细胞核中,调节多种转录因子活性,参与炎症反应。炎症反应是放射性口腔黏膜炎症的主要特征之一,MAPK和NF- κ B是炎症反应的关键因素,是抗炎治疗的有效靶点。本研究结果显示,与模型组比较,BQG各给药组MAPK、p-ERK/ERK,p-NF- κ B/NF- κ B表达水平显著降低,提示BQG可能参与调节NF- κ B/MAPK/ERK信号通路,减轻炎症反应。

综上所述,BQG可以减轻放射性口腔黏膜炎的炎症反应,减轻放疗对口腔黏膜造成的损害,具有组织修复作用。其机制可能是通过抑制NF- κ B/MAPK/ERK信号通路,降低IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子的表达水平,减轻炎症反应,修护口腔黏膜组织,从而治疗放射性口腔黏膜炎。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Daugėlaitė G, Užkuraitytė K, Jagelavičienė E, et al. Prevention and treatment of chemotherapy and radiotherapy induced oral mucositis [J]. Medicina (Kaunas), 2019, 55(2): 25.
- [2] 许艳芳,王振国,王倩倩. 局部晚期鼻咽癌的治疗研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(14): 2642-2646.
Xu Y F, Wang Z G, Wang Q Q. Research progress in the treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. J Mod Oncol, 2022, 30(14): 2642-2646.
- [3] 薛飞,张婷,王锐,等. 鼻咽癌的临床特征及诊断治疗进展 [J]. 医学研究生学报, 2022, 35(11): 1213-1218.
Xue F, Zhang T, Wang R, et al. Advance in clinical

characteristics, diagnosis and treatment of nasopharyngeal carcinoma [J]. J Med Postgrad, 2022, 35 (11): 1213-1218.

- [4] Yin J, Xie J, Lin J, et al. Evaluation of the efficacy of the anti-ulcer oral mucosal protective agent RADoralex® in the prevention and treatment of radiation-induced oral mucosal reactions induced during treatment of nasopharyngeal carcinoma [J]. Cancer Biol Ther, 2022, 23 (1):27-33.
- [5] 梁路,谢燕达,李自全,等. 中医治疗放射性口腔黏膜炎研究进展 [J]. 现代临床医学, 2021, 47(3): 229-230, 240.
Liang L, Xie Y D, Li Z Q, et al. Research progress of radiation oral mucositis treated by traditional Chinese medicine [J]. J Mod Clin Med, 2021, 47(3): 229-230, 240.
- [6] 陈晨,于然,陈冬梅,等. 中药治疗放射性口腔黏膜炎机制的研究进展 [J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(11): 214-217.
Chen C, Yu R, Chen D M, et al. Research progress in mechanism of traditional Chinese medicine for radiotherapy or chemotherapy-induced oral mucositis [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2021, 48(11): 214-217.
- [7] 冯原,陈斯宁,江颖,等. 补肺化痰汤辅助治疗非小细胞肺癌的临床疗效及其对血清一氧化氮和血管内皮生长因子水平的影响研究 [J]. 中国全科医学, 2019, 22(18): 2223-2229.
Feng Y, Chen S N, Jiang Y, et al. Clinical and serological responses to Bufeihuayu decoction adjuvant therapy in patients with non-small cell lung cancer [J]. Chin Gen Pract, 2019, 22(18): 2223-2229.
- [8] 李青峰,李文婷,李沐涵,等. 中医药干预放射性肺损伤的机制研究进展 [J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36 (6): 915-920.
Li Q F, Li W T, Li M H, et al. Research progress on mechanism of TCM intervention in radiation-induced lung injury [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2020, 36

- (6): 915-920.
- [9] Wang C, Wang P G, Ouyang H Q, et al. Efficacy of traditional Chinese medicine in treatment and prophylaxis of radiation-induced oral mucositis in patients receiving radiotherapy: A randomized controlled trial [J]. Integr Cancer Ther, 2018, 17(2): 444-450.
- [10] 喻明洁, 刘职瑞, 刘芳, 等. 野菊花归肝经现代药理作用研究进展 [J]. 现代中药研究与实践, 2020, 34(5): 77-81.
Yu M J, Liu Z R, Liu F, et al. Pharmacological action research progress of *Chrysanthemi Indici Flos* with meridian tropism in liver [J]. Res Pract Chin Med, 2020, 34(5): 77-81.
- [11] 程云霞, 马天宇, 时新刚, 等. 苍耳子化学成分及药理作用研究进展 [J]. 食品与药品, 2019, 21(6): 496-499.
Cheng Y X, Ma T Y, Shi X G, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of *Xanthii Fructus* [J]. Food Drug, 2019, 21(6): 496-499.
- [12] 张艺博, 张慧中, 付京, 等. 重楼总皂苷的现代研究进展与展望 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(01): 232-243.
Zhang Y B, Zhang H Z, Fu J, et al. Modern research progress and prospect of *Rhizoma Paridis* total saponins [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2024, 30(01): 232-243.
- [13] 潘旭, 朱鹤云, 张昌浩, 等. 龙胆化学成分和药理作用研究进展 [J]. 吉林医药学院学报, 2020, 41(2): 150-151.
Pan X, Zhu H Y, Zhang C H, et al. Recent studies on chemical constituents and pharmacological action of gentiana [J]. J Jilin Med Univ, 2020, 41(2): 150-151.
- [14] 王艳杰, 郝嘉平, 代巧妹, 等. 中药夏枯草药理作用及其分子机制研究进展 [J]. 中医药导报, 2022, 28(2): 118-122.
Wang Y J, Hao J P, Dai Q M, et al. Research progress on pharmacological action and molecular mechanism of *Prunella vulgaris* L [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 28(2): 118-122.
- [15] 赫俊杰, 吴晓燕, 阎星旭, 等. 基于功效的两面针药理作用研究进展及临床应用分析 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(5): 93-97.
He J J, Wu X Y, Yan X X, et al. Research progress on pharmacological effects of *Liangmianzhen (Zanthoxyli Radix)* based on efficacy and clinical application analysis [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2023, 25(5): 93-97.
- [16] 杨柳青, 康力, 黄镛. 茅莓根、茎、叶不同药用部位抗炎作用的比较 [J]. 北方药学, 2016, 13(7): 131-133.
Yang L Q, Kang L, Huang Y. The study of the effect anti-inflammatory of roots, stems and leaves from *Rubus parvifolius* L [J]. J N Pharm, 2016, 13(7): 131-133.
- [17] 李力恒, 陈昌瑾, 胡晓阳, 等. 党参的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中医药学报, 2023, 51(3): 112-115.
Li L H, Chen C J, Hu X Y, et al. Research progress on chemical constituents and effects of *Codonopsis pilosula* [J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2023, 51(3): 112-115.
- [18] 范彩霞, 陈志喜, 范世平, 等. 鼻咽清颗粒对鼻咽癌细胞裸鼠移植瘤的放疗增敏作用及机制研究 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(12): 1688-1694.
Fan C X, Chen Z X, Fan S P, et al. Radiosensitization of Bi-Yan-Qing Granules on human nasopharyngeal planted tumor and its mechanism [J]. Drug Eval Res, 2017, 40(12): 1688-1694.
- [19] 高明. 鼻咽清毒颗粒治疗小儿鼻渊398例 [J]. 中国药业, 2010, 19(6): 61-62.
Gao M. A clinical observation of therapeutic effects of Biyan qingdu granules on acute and chronic sinusitis in children [J]. China Pharm, 2010, 19(6): 61-62.
- [20] 韩虹, 盛晓丽, 崔勇, 等. 鼻咽清毒颗粒对鼻咽癌的体内抑制作用 [J]. 广东医学, 2009, 30(9): 1244-1245.
Han H, Sheng X L, Cui Y, et al. Inhibitory effect of Biyan Qingdu Granule on nasopharyngeal carcinoma *in vivo* [J]. Guangdong Med J, 2009, 30(9): 1244-1245.
- [21] 倪烨, 黄美琴, 李志华, 等. 竹叶石膏汤合升麻鳖甲散治疗鼻咽癌放射性口腔黏膜炎的临床观察 [J]. 中国民间疗法, 2023, 31(14): 49-51.
Ni Y, Huang M Q, Li Z H, et al. Clinical observation of Zhuye Shigao Decoction and Shengma Biejia Powder in treating radiation induced oral mucositis in nasopharyngeal carcinoma [J]. China's Naturopathy, 2023, 31(14): 49-51.
- [22] Minervini G, Franco R, Marrapodi M M, et al. Probiotics in the treatment of radiotherapy-induced oral mucositis: Systematic review with Meta-analysis [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2023, 16(5): 654.
- [23] 赵静, 隋爱霞, 马春玲, 等. 放射性口腔黏膜炎的治疗进展 [J]. 解放军医药杂志, 2017, 29(3): 113-116.
Zhao J, Sui A X, Ma C L, et al. Progress in treatment of radiation-induced oral mucositis [J]. Med Pharm J Chin People's Liberation Army, 2017, 29(3): 113-116.
- [24] 余梦瑶, 李芳, 张智敏, 等. 金蚕颗粒对放射性口腔黏膜炎的保护作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2019, 35(4): 191-196.
Yu M Y, Li F, Zhang Z M, et al. Protective effect of jincan granules on radiation induced oral mucositis [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2019, 35(4): 191-196.
- [25] Gruber S, Bozsaky E, Roitinger E, et al. Early inflammatory changes in radiation-induced oral

- mucositis: Effect of pentoxifylline in a mouse model [J]. Strahlenther Onkol, 2017, 193(6): 499-507.
- [26] 李世城, 刘曾旭, 王向东, 等. p38MAPK激活与神经病理性疼痛关系的研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(6): 458-460.
- Li S C, Liu Z X, Wang X D, et al. Research progress on the relationship between p38MAPK activation and neuropathic pain [J]. Chin J Pain Med, 2016, 22(6): 458-460.
- [27] Ala M, Mohammad Jafari R, Ala M H, et al. Sumatriptan alleviates radiation-induced oral mucositis in rats by inhibition of NF- κ B and ERK activation, prevention of TNF- α and ROS release [J]. Arch Oral Biol, 2020, 119: 104919.
- [28] 曹静, 刘海波, 安琪, 等. 二甲双胍缓解小鼠放射性皮炎引起的病理性疼痛: 基于抑制 p38 MAPK/NF- κ B 信号通路 [J]. 南方医科大学学报, 2023, 43(10): 1815-1820.
- Cao J, Liu H B, An Q, et al. Metformin alleviates pathologic pain in mice with radiation dermatitis by inhibiting p38MAPK/NF- κ B signaling pathway [J]. J South Med Univ, 2023, 43(10): 1815-1820.

【责任编辑 齐静雯】