

中医药治疗急性放射性口腔黏膜炎的研究进展*

王万霞¹ 梁毛毛¹ 鹿 红^{2△}

(1.南京中医药大学,江苏 南京 210029;2.南京中医药大学附属医院,江苏 南京 210004)

中图分类号:R781.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2024)05-0936-05

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2024.05.047

【摘要】 本文对近年中医药治疗急性放射性口腔黏膜炎(RTOM)的相关临床研究进行归纳总结,发现中医药在治疗RTOM上有其独特的优势,并就中医药治疗RTOM的不足加以归纳并提出建议,以期为临床研究者提供新思路和新方法,为临床开发中药新药提供经济有效的治疗方案奠定基础。

【关键词】 急性放射性口腔黏膜炎 放射治疗 中医药 研究进展 综述

急性放射性口腔黏膜炎(RTOM)是由电离辐射导致的以口腔黏膜炎症或溃疡为特征的疾病,是头颈部肿瘤患者放射治疗后最常见的急性不良反应之一,几乎所有接受放射治疗的头颈部肿瘤患者均会发生不同程度的RTOM^[1]。RTOM主要临床表现为口腔糜烂、肿胀、溃疡、疼痛、吞咽困难等局部症状,进一步导致疲劳、消瘦、恶病质和抑郁等全身效应,最终导致放疗不必要的中断或暂停而影响其疗效^[2]。目前,现代医学对于RTOM的防治主要是预防和基于口腔护理、营养支持、缓解疼痛、感染控制等对症支持治疗,目前临床上尚无特效药物;且若长期使用激素类药物,可能会加重肿瘤患者免疫功能紊乱,增加继发性感染风险^[3-4]。中医依据其整体观念和辨证论治的特点,在治疗恶性肿瘤并发症等方面具有独特的优势。本病属于中医“口疮”“喉痹”等范畴,中医认为放射线属于火热毒邪,伤津耗气,近些年来,随着对中医药现代化研究及中西医结合治疗越来越广泛,中医药在防治恶性肿瘤治疗相关毒副作用方面发挥越来越重要的作用。本文通过对近年来中医药治疗RTOM的高水平文献进行综述,以期给临床学者在减轻RTOM发生率、发生程度等方面提供新思路和新方法。

1 RTOM的中医病因病机

中医文献中并无RTOM的病名记载,由于其临床表现与口疮相似,所以将RTOM归属于中医学“口疮”“口糜”“喉痹”“乳蛾”“溢肿”等范畴^[5-6]。《杂病源流犀烛》云“人之口破,皆由于火……实火色红,而满口烂斑,甚者腮舌俱肿,脉实口干”详细描述了口疮主要临床表现为口腔溃疡、疼痛等症状。《素问·气交变大论》

中曾提到“岁金不及,炎火上行……民病口疮,甚则心痛”则指出口疮为火邪为患。

现代大多数医家认为放射线属于火热毒邪,具有化火、致瘀、耗阴之性,疾病呈阶段性发展。裴正学教授^[6]认为火热毒邪直中脏腑肺胃,耗气伤津,且火热毒邪灼伤络脉贯穿始终。吴显文教授^[7]认为RTOM的病机是动态变化的,初期热毒渐盛,中期热毒炽盛、内外煎灼,后期气阴俱损、阴阳失衡,因此形成了独特的分期论治思想。也有少数医家认为放射线属于燥热邪气,如李全教授^[8]将放射线以“燥邪”论之,认为发病机制为燥气为病,以益气养阴润燥为基本治法,取得了较好的临床疗效。

因此,RTOM的病理因素可以概括为热、瘀、虚,基本病机为阴虚为本,血瘀为标,热毒贯穿疾病的始终;热毒炽盛致内热煎灼、血枯津燥,气血运行不畅而致血瘀,日久化热,终致气阴两虚而又加重血瘀,三者同时存在、相互影响,进一步促进RTOM的发生发展。

2 RTOM的中医药治疗

基于以上病理因素,RTOM的中医治疗以扶正祛邪为治疗原则,针对“热、瘀、虚”3个病理因素,常采用中医八法中的“清、消、补”三法,即清热解毒,活血化瘀、养阴生津等治法来施治。

2.1 滋阴清热解毒 放射线为火热毒邪,宜清热解毒。火毒侵袭,易耗气伤津,治以养阴生津。《太平圣惠方》道“若经络否涩,气血壅滞,则生于热,热毒之气,在于脏腑,搏于也脾,蕴热积蓄,日久不能消散,上攻于口舌,故生疮久不瘥也”。临床上此类证候主要表现为口腔溃疡大小不等,可相互融合成片,溃疡面色白微黄,周围充血红肿高起,灼热疼痛,口干,口渴喜冷饮,舌质红绛而干,偶有瘀斑瘀点。薛晓光^[9]将130例头颈部肿瘤患者分为观察组与对照组,两组患

*基金项目:江苏省中医药科技发展计划项目(YB2020009)

△通信作者

者从放疗开始时均接受地塞米松+维生素B₁₂+利多卡因+生理盐水组成的漱口液漱口,观察组在此基础上给予参麦清热滋阴方(太子参、麦冬、北沙参、玉竹、胖大海、木蝴蝶)口服,结果发现放疗结束时观察组严重RTOM的发生率低于对照组,出现时间较对照组延后,RTOM愈合时间短于对照组,且观察组的生活质量明显高于对照组。许苗等^[10]认为RTOM属于中医“内燥”的范畴,因此自拟滋阴清热方(沙参、麦冬、生地黄、茯苓、山茱萸肉、牡丹皮、泽泻、山药、玉竹、葛根、连翘及金银花)治疗RTOM,发现其通过降低唾液中表皮生长因子的含量,改善RTOM的严重程度。鹿红等^[11]自拟养阴解毒汤(生地黄、山茱萸肉、山药、泽泻、牡丹皮、茯苓、麦冬、黄芩、白花蛇舌草)口服较自制漱口液(重组人粒细胞刺激因子+利多卡因+地塞米松+维生素B₁₂)慢速含服,能明显减少Ⅲ、Ⅳ级RTOM的发生率,降低放疗结束时及放疗后3个月患者血清转化生长因子- β 1(TGF- β 1)及白细胞介素-6(IL-6)的水平。陈艳丽等^[5]在西医常规口腔治疗基础上运用自拟养阴清热解毒方(玄参、丹参、生地黄、金银花、土贝母、太子参、连翘、五味子、芦根、鱼腥草、陈皮、麦冬、牛膝、薄荷、甘草、大黄)治疗鼻咽癌急性RTOM,观察发现养阴清热解毒方联合西医治疗可有效缓解患者的口腔黏膜损伤程度和口腔疼痛感,降低血白细胞计数(WBC)、C反应蛋白(CRP)、IL-6等炎症因子水平,提高临床疗效。毕明月等^[12]研究发现,益胃汤加减(生地黄、麦冬、北沙参、玉竹、知母、黄芩、白花蛇舌草、天花粉、党参)联合康复新液治疗慢性RTOM阴虚火旺证,能够有效降低RTOM的复发率,疗效优于单独使用康复新液。除外中药汤剂口服及含漱,中药雾化在RTOM的治疗中也发挥重要作用。何小红等^[13]的研究中,治疗组在对照组常规口腔护理的基础上给予由五味消毒饮合增液汤加减化裁而来的中药自拟方(金银花、野菊花、蒲公英、天葵、紫花地丁、白花蛇舌草、麦冬、生地黄、玄参、黄芪、牡丹皮、生石膏、硼砂)雾化吸入治疗,使鼻咽癌患者放疗所致的RTOM的疗效明显提高,下调CRP、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6等炎症细胞因子,减轻炎症反应,预防口腔感染。雾化吸入法可以使药液与口腔黏膜充分接触,进而达到局部治疗的作用。

滋阴清热解毒可以免热毒深入、煎灼津液而致血瘀。因此滋阴清热解毒法在改善RTOM的严重程度、缓解口腔疼痛、提高患者生活质量等方面发挥一定作用。

2.2 活血化瘀解毒 热毒停留于口腔时间过长,内热煎灼津液,血枯津燥,脉络痹阻而致气滞血瘀,局部表现为红肿热痛,溃疡周围充血明显或糜烂,舌质紫有瘀点,脉涩。《金匱要略·肺痿肺癰咳嗽上气病证治》

中指出“热之所过,血为之凝滞”,故可适当应用凉血活血药。常用药物有桃仁、红花、当归、赤芍、牡丹皮等。赵悦欣等^[14]认为RTOM是由于放射线损伤血管内皮导致血管通透性增高,进而引起微血管受损和微循环障碍,最终出现RTOM的相关症状。微循环障碍与中医血瘀证相似,因此采用活血化瘀的治法,治疗组给予血府逐瘀汤,对照组给予自制混悬液漱口,发现血府逐瘀汤能显著降低鼻咽癌患者Ⅲ、Ⅳ度急性RTOM的发生率,改善患者治疗后相关中医临床症状,提高治疗有效率,从而改善患者生活质量。随着中药提取工艺的进步和发展,中药注射液被越来越多地应用到RTOM的治疗中,并且发挥了较好的疗效。血必净注射液由赤芍、川芎、红花、丹参、当归等活血化瘀中药组成^[15]。黄架旗等^[16]研究发现血必净注射液能够显著降低RTOM的发生率,延后其发生时间,且临床应用安全。复方苦参注射液是从苦参和土茯苓2味中药根部提取的中药制剂,具有凉血解毒、清热利湿、散结止痛等作用。研究发现,复方苦参注射液的主要有效成分苦参碱和氧化苦参碱具有抗炎、抗纤维化等多种药理活性^[17]。任似梦等^[18]研究表明复方苦参注射液可以降低鼻咽癌患者Ⅱ级以上RTOM的发生率及严重程度,提高患者的生活质量。除外全身治疗,RTOM的局部治疗也不容忽视。中药外敷是指将药物研磨成细小粉末制成散剂,贴敷于患处创面,可达到直接治疗疾病的方法。韩鹏炳等^[19]使用加味冰硼散(熊胆、血竭、儿茶、没药、乳香、寒水石、硼砂、青黛、冰片)敷于创面,使患者口腔疼痛明显减轻,并且降低白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-4(IL-4)、TNF- α 及升高白细胞介素-10(IL-10)水平,明显减轻炎症反应,提高RTOM的治疗效果。刘进等^[20]给予患者自拟清热凉血散[猪胆汁、珍珠粉、青黛、冰片、玄明粉、西黄、生石膏、硼砂(煅)、僵蚕(煅)],结果显示其能有效缓解RTOM的临床症状,降低炎症细胞因子、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)及血管内皮生长因子(VEGF)的表达,减轻黏膜炎性损伤水平。

活血化瘀法无论是汤剂、注射剂或散剂,均能改善RTOM的相关临床症状,其可能是通过改善血液高凝状态缓解血瘀凝结,改善组织缺氧状态、减轻黏膜水肿,从而发挥相关疗效。也有报道称养阴生津加活血化瘀可改善微循环,提高放疗敏感性^[21]。

2.3 益气养阴解毒 肿瘤患者本身素体虚弱,加之放射线损伤,耗伤气阴,最终导致气阴两虚。主要表现为咽干口渴、盗汗、乏力、舌红少苔、脉细数等临床表现。高丽娟等^[22]运用自拟益气养阴汤(芦根、射干、赤芍、牡丹皮、夏枯草、麦冬、玄参、天花粉、金银花、生地黄、太子参、甘草)联合西药常规治疗头颈部肿瘤RTOM,发现该方能降低放疗后VEGF和HIF-1 α 的水

平,且观察组总有效率高于对照组。参麦注射液是由麦冬、红参组成的中药制剂,具有养阴生津、益气固脱之效。张圣林等^[23]研究发现参麦注射液可以降低重度 RTOM 的发生率,减轻 RTOM 的症状,防止其恶化,提高患者的生活质量。李巧玲^[24]研究发现,参麦注射液雾化吸入联合益气养阴疗法同样也可降低患者 HIF-1 α 及 VEGF 水平,改善组织缺氧状态,减轻黏膜水肿,促进溃疡修复。研究发现,在动物实验中益气养阴解毒法也可有效缓解 RTOM 的严重程度。闫福林^[25]在新安郑氏喉科的代表性方剂养阴清肺汤(生地、玄参、麦冬、薄荷、甘草、白芍、牡丹皮、贝母)基础上加黄芪、当归、白术、生石膏、白芷、细辛、藿香、马勃、儿茶组成加味养阴清肺汤,选取 C57BL/6J 小鼠用 17 Gy 射线照射建立 RTOM 模型,照射+中药组于照射前连续 5 d 给予加味养阴清肺汤 0.5 mL/只灌胃,照射组给予等量的生理盐水,照射后第 7 天处死小鼠,取舌体及尾静脉血,进行 HE 染色及外周血常规检查,发现照射+中药组 RTOM 较轻,加味养阴清肺汤对 RTOM 有一定的防护作用。因此,RTOM 治以培本固元,扶正祛邪,益气养阴解毒,可有效减轻 RTOM 的严重程度、缓解其症状。

3 RTOM 的中医药治疗机制研究

中药治疗 RTOM 的机制是目前的一个研究热点,多数集中于中药单体治疗 RTOM 的机制研究,中药复方治疗 RTOM 相关机制研究较少。

研究表明,从植物中获得的天然产物具有天然的辐射防护能力,部分原因是它们的正常次生代谢过程中含有大量抗氧化剂^[26]。蜕皮甾酮是从牛膝干燥根茎中提取的类固醇化合物,具有抗炎、抗氧化等作用。Yang L 等^[27]的研究中,蜕皮甾酮显著减弱辐射引起的细胞超氧化物歧化酶浓度降低和丙二醛浓度升高,通过上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 和下调促凋亡蛋白 Bax 和 cleaved caspase-3 发挥抗氧化和抗凋亡作用,减轻大鼠 RTOM 的进展。但随着研究的深入发现,蜕皮甾酮抗炎作用较弱,在 Yang L 等^[28]后续研究中,通过构建大鼠 RTOM 的模型,在蜕皮甾酮的基础上联合应用丹皮酚。丹皮酚是一种从牡丹皮中提取的化合物,具有抗炎、抗氧化和抗菌等性能。发现二者联合使用可以通过抑制核因子- κ B(NF- κ B)途径减少促炎细胞因子的产生,减轻 RTOM 的发展,缩短了口腔黏膜炎的恢复时间。槲皮素是一种广泛存在于食品中的类黄酮类化合物,具有抗炎、抗氧化、抗菌和抗癌等活性。张静等^[29]研究了槲皮素对辐射小鼠和原代培养的正常人角质形成细胞的预防作用,发现槲皮素预处理可减轻电离辐射诱导的细胞内活性氧生成、NF- κ B 途径激活和下游促炎细胞因子的产生,减少 DNA 双

链断裂和细胞衰老。研究发现,儿茶的主要成分表儿茶素可有效抑制辐射引起的细胞凋亡、线粒体膜电位的丧失和细胞内 ROS 诱导的损伤^[30]。枸杞多糖-糖蛋白是从枸杞果实中提取的一种多糖,具有良好的抗氧化能力,也是一种潜在的辐射防护剂。Si-Jing Jiang 等^[31]研究发现,枸杞多糖-糖蛋白通过激活转录因子 Nrf2 并促进其下游靶标 HO-1、NQO1、SLC7A11 和 FTH1 的表达,减少放射线损伤细胞的氧化应激和铁死亡,对 HaCaT 细胞具有辐射防护作用,可提高细胞存活率,减少细胞死亡。在后续动物实验中,枸杞多糖-糖蛋白温敏性水凝胶可显著缩小照射组大鼠的溃疡面积,提示枸杞多糖-糖蛋白口腔黏附性凝胶可能是一种潜在的放射治疗工具。

综上,氧化应激和炎症反应是 RTOM 发病机制的核心,故多数学者认为降低氧化应激水平,调节炎症因子、抑制炎症反应可能是减轻缓解 RTOM 的有效分子机制。此外,也有相关临床研究发现,改善口腔黏膜组织缺氧状态及改善口腔微环境可以有效缓解 RTOM 的临床症状,但其具体作用机制相关研究较少;并且由于临床上使用的是中药复方制剂,单体研究可能在诠释复方的疗效方面存在很大缺陷。

4 讨论与展望

放射治疗是头颈部肿瘤重要且必要的治疗手段,但其毒副作用也不容忽视。随着多模态影像诊断手段,调强放疗、质子等精准放疗技术的应用,肿瘤放疗进入了精准放疗时代,放疗计划也开始注重对口腔黏膜的保护,口腔受照体积和剂量较前减少^[32-33],但是由于同期放化疗和靶向治疗的使用,RTOM 的发生率和严重程度仍居高不下^[5]。放疗导致的 RTOM 可能导致治疗中断,影响疗效,且增加感染和住院的风险,增加患者经济负担。如何最大限度地降低 RTOM 的发生率、减轻 RTOM 的严重程度、缓解口腔疼痛、改善患者的生活质量及治疗效果,是目前临床上迫切需要解决的问题。

近年来,中医在 RTOM 的治疗中充分发挥辨证论治的优势,因人制宜,取得良好的临床疗效。中医认为,RTOM 的主要病机为阴虚毒热、耗气伤津、气滞血瘀、气阴两伤,故在西医治疗基础上,以滋阴清热解毒、活血化瘀、益气养阴为主要治疗方法,并充分结合现代医学的治疗手段,提供个体化的治疗方案,配合口服、中药注射剂静滴等全身治疗及含漱、雾化、中药外敷等局部治疗,兼顾整体与局部,充分发挥了中医药的优势,提高 RTOM 的临床疗效,减轻患者痛苦的同时也为患者带来诸多便利。但回顾相关文献发现,目前中医药治疗 RTOM 也存在一些不足:1) 中药治疗 RTOM 主要局限于复方的临床研究,多数是单中心、小样本量的

研究;2)临床处方多样,多是自拟方及经验方,加之未明确特定证型及具体治法,缺乏一定的科学性及严谨性;3)目前临床研究侧重于中药汤剂及中成药的研究,忽视了针灸、穴位贴敷等中医特色疗法,以及对于本病的治疗中西医结合疗法尚未发挥充分的优势;4)目前仅限于观察性临床研究,在分子层面系统地阐述其具体作用机制的研究较少,存在一定的局限性。因此,针对上述存在的不足,应在未来的临床研究中开展大规模、多中心临床研究,同时明确RTOM的辨证分型及具体治法,加强研究的科学性及严谨性;注重中医特色疗法,利用现代技术手段,促进中西医融合,提高本病的疗效;参考系统药理学、网络药理学等研究方法,重视中医药治疗RTOM的作用机制研究,以及通过动物、细胞实验在体内体外验证中药多靶点、多通路的作用机制,进一步证明中医治疗RTOM的有效性和优势性,为临床开发中药新药,提供经济有效的RTOM治疗方案奠定基础。

参 考 文 献

- [1] GUAN ZR, ZHANG JX, JIANG N, et al. Efficacy of mesenchymal stem cell therapy in rodent models of radiation-induced xerostomia and oral mucositis: a systematic review[J]. Stem Cell Res Ther, 2023, 14(1): 82.
- [2] ELAD S, YAROM N, ZADIK Y, et al. The broadening scope of oral mucositis and oral ulcerative mucosal toxicities of anti-cancer therapies[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 57-77.
- [3] 曹才能, 陈晓钟, 袁双虎. 头颈部肿瘤放射治疗相关急性黏膜炎的预防与治疗指南(2023年更新版)[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2023, 30(7): 381-385.
- [4] 中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会, 中国临床肿瘤学会肿瘤支持与康复治疗专家委员会. 抗肿瘤治疗引起急性口腔黏膜炎的诊断和防治专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2021, 26(5): 449-459.
- [5] 陈艳丽, 蔡灿辉, 徐杨斌, 等. 养阴清热解毒方治疗鼻咽癌急性放射性口腔黏膜炎的临床观察[J]. 中国中医急症, 2022, 31(8): 1206-1209.
- [6] 张桂琼, 张强, 韩鹏炳, 等. 裴正学教授对放射性口腔黏膜炎的辨治经验[J]. 中医临床研究, 2022, 14(12): 72-74.
- [7] 岳佳佳, 吴显文, 蔡琳琳, 等. 吴显文分期论治放射性口腔黏膜炎经验介绍[J]. 中国医药导报, 2020, 17(14): 166-169.
- [8] 刘凤智, 宋凤丽, 康宁, 等. 李全治疗恶性肿瘤放射性损伤经验[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(11): 5213-5216.
- [9] 薛晓光, 林毅, 孔怡琳, 等. 参麦清热滋阴方减轻头颈部肿瘤放射性口腔黏膜炎的作用[J]. 中国医药指南, 2022, 20(20): 136-138, 142.
- [10] 许苗. 滋阴清热方治疗放射性口炎临床疗效分析[J]. 中医药临床杂志, 2019, 31(2): 346-348.
- [11] 鹿红, 张燕, 宋威, 等. 自拟养阴解毒汤治疗鼻咽癌放疗致急性放射性口腔黏膜炎的临床观察[J]. 中国中医急症, 2017, 26(10): 1797-1800.
- [12] 毕明月. 益胃汤加减联合康复新液治疗慢性放射性口腔黏膜炎阴虚火旺证的临床观察[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2020.
- [13] 何小红, 马柳, 李园, 等. 中药雾化治疗鼻咽癌患者放射性口腔黏膜炎临床研究[J]. 山东中医杂志, 2019, 38(11): 1046-1050.
- [14] 赵悦欣, 鹿红, 刘婕, 等. 血府逐瘀汤防治鼻咽癌患者急性放射性口腔黏膜炎的临床疗效观察[J]. 中医药信息, 2023, 40(2): 70-74.
- [15] ZHU FY, YIN S, ZHOU L, et al. Chinese herbal medicine xuebijing injection for acute pancreatitis: An overview of systematic reviews[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 883729.
- [16] 黄架旗, 张娣, 胡漫, 等. 血必净注射液防治鼻咽癌急性放射性口腔黏膜炎临床观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(21): 1622-1626.
- [17] CAO XJ, HE QQ. Anti-Tumor activities of bioactive phytochemicals in sophora flavescens for breast cancer[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 1457-1467.
- [18] 任似梦, 刘杰, 吴晓月, 等. 复方苦参注射液减少头颈肿瘤患者放射性损伤的临床研究[J]. 世界中医药, 2022, 17(22): 3200-3205.
- [19] 韩鹏炳, 李瑾, 冀雪娟, 等. 加味冰硼散联合云南白药对放射性口腔黏膜炎患者的疗效[J]. 中国医学物理学杂志, 2019, 36(4): 398-401.
- [20] 刘进, 邢育珍, 李静, 等. 自拟清热凉血散辅助西医治疗鼻咽癌治疗后继发急性放射性口腔黏膜炎的临床研究[J]. 中国中医急症, 2019, 28(11): 1946-1949.
- [21] 王毓敏, 谢广茹. 滋阴清热合剂治疗放射性口腔炎疗效观察[J]. 天津中医, 1999, 16(1): 13-14.
- [22] 高丽娟, 宋利. 益气养阴汤联合常规西药治疗头颈部肿瘤放射性口腔黏膜炎患者的临床效果[J]. 中国民康医学, 2020, 32(19): 85-86.
- [23] 张圣林, 李文鑫, 刘春丽, 等. 参麦注射液对肿瘤放射性口腔黏膜炎临床疗效[J]. 临床荟萃, 2019, 34(4): 339-342.
- [24] 李巧玲. 参麦注射液雾化吸入联合益气养阴法治疗鼻咽癌放射性口腔黏膜炎疗效及对血清缺氧诱导因子-1 α 和血管内皮生长因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(18): 1961-1964.
- [25] 闫福林. 加味养阴清肺汤预防放射性口腔黏膜炎的实验研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2022.
- [26] HALL S, RUDRAWAR S, ZUNK M, et al. Protection against radiotherapy-induced toxicity[J]. Antioxidants, 2016, 5(3): 22.
- [27] YANG L, FRIEDEMANN T, PAN J. Ecdysterone attenuates the development of Radiation-Induced oral mucositis in rats at early stage[J]. Radiat Res, 2021, 196(4): 366-374.
- [28] YANG L, PAN J. Therapeutic effect of ecdysterone combine paeonol oral cavity direct administered on Radiation-Induced oral mucositis in rats[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(15): 3800.
- [29] ZHANG J, HONG YY, LIUYANG ZY, et al. Quercetin prevents Radiation-Induced oral mucositis by upregulating BMI-

- 1[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:2231680.
- [30] MULINACCI N, VALLETTA A, PASQUALETTI V, et al. Effects of ionizing radiation on bio-active plant extracts useful for preventing oxidative damages[J]. *Nat Prod Res*, 2019, 33(8): 1106-1114.
- [31] JIANG SJ, XIAO X, LI J, et al. Lycium barbarum polysaccharide-glycoprotein ameliorates ionizing radiation-induced epithelial injury by regulating oxidative stress and ferroptosis via the Nrf2 pathway[J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 204: 84-94.
- [32] CAUDELL JJ, TORRES-ROCA JF, GILLIES RJ, et al. The future of personalised radiotherapy for head and neck cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(5): e266-e273.
- [33] FERNÁNDEZ FORNÉ Á, GARCÍA ANAYA MJ, SEGADO GUILLOT SJ, et al. Influence of the microbiome on radiotherapy-induced oral mucositis and its management: A comprehensive review[J]. *Oral Oncol*, 2023, 144: 106488.

(收稿日期 2023-11-01)

(上接第 935 页)

- [23] 焦丽娜, 姚咏明, 寿松涛. 血必净注射液对脓毒症大鼠肝组织凝溶胶蛋白及炎症因子的影响[J]. *解放军医学杂志*, 2011, 36(1): 14-16.
- [24] 孙雪东, 严一核, 张亦婷, 等. 血必净对脓毒症肝损伤大鼠氧化应激及炎症状态的影响[J]. *中国现代应用药学*, 2016, 33(10): 1255-1259.
- [25] 蒋华. 脓毒症肝损伤的中医证候分析及犀角地黄汤干预的临床和实验研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [26] 祝丽超, 毕夏, 张锦. 犀角地黄汤对脓毒症大鼠肝保护作用的影响效果分析[J]. *世界中医药*, 2017, 12(8): 1874-1877.
- [27] 蒋华, 周珉, 吕海, 等. 犀角地黄汤对脓毒症大鼠肝功能及肝组织病理的影响[J]. *中医杂志*, 2016, 57(8): 696-700.
- [28] LI L, WANG H, ZHAO SP, et al. Paeoniflorin ameliorates lipopolysaccharide-induced acute liver injury by inhibiting oxidative stress and inflammation via SIRT1/FOXO1a/SOD2 signaling in rats[J]. *Phytother Res*, 2022, 36(6): 2558-2571.
- [29] 姜宇懋, 王丹巧. 川芎嗪药理作用研究进展[J]. *中国现代中药*, 2016, 18(10): 1364-1370.
- [30] 张益维, 王珏, 朱浩, 等. 川芎嗪对脓毒症小鼠肝组织铁调素的表达调控及机制研究[J]. *浙江医学*, 2021, 43(21): 2311-2315.
- [31] 盛悦, 王锦权, 陶小根, 等. 川芎嗪对脓毒症致急性肝损伤大鼠肝细胞线粒体膜转运功能保护作用的实验研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30(10): 996-1000.
- [32] 张媛, 毛浩萍, 樊官伟. 丹参酮 II A 药理作用研究进展[J]. *天津中医药大学学报*, 2019, 38(1): 15-19.
- [33] 陈智阳, 黄江山, 徐燕军, 等. 丹参酮 II A 减轻脓毒症大鼠急性肝肾损伤[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(13): 1578-1582.
- [34] 尹天泉, 赵程, 刘岩. 参附注射液治疗脓毒症并发急性肝损伤患者疗效研究[J]. *实用肝脏病杂志*, 2022, 25(2): 295-296.
- [35] 钟勇, 杨芳智, 郭文曦. 参附注射液对脓毒症合并急性肝损伤患者肝脏排泄功能及保护作用[J]. *世界中医药*, 2020, 15(14): 2105-2108.
- [36] XIE L, ZHOU C, WU Y, et al. Wenqingyin suppresses ferroptosis in the pathogenesis of sepsis-induced liver injury by activating the Nrf2-mediated signaling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2023, 114: 154748.
- [37] 袁超, 游莎, 李鲲, 等. 红芪醇提物对脓毒症所致大鼠肝损伤的影响[J]. *广州中医药大学学报*, 2021, 38(7): 1447-1453.
- [38] 邵琰, 牟微娜, 俞莹莹. 山茱萸提取物经 COX-2/Nrf2 信号通路对脓毒症模型大鼠肝损伤的改善作用[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2021, 31(4): 308-313.
- [39] CHEN S, TANG K, HU P, et al. Atractylenolide III alleviates the apoptosis through inhibition of autophagy by the mTOR-dependent pathway in alveolar macrophages of human silicosis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(2): 809-818.
- [40] 潘毅, 陈军喜, 闫智杰, 等. 白术内酯 III 调节 AMPK/SIRT1/NF- κ B 信号通路对脓毒症大鼠肝损伤的影响[J]. *实用医学杂志*, 2023, 39(7): 827-832.
- [41] 金丽霞, 金丽军, 栾仲秋, 等. 大黄的化学成分和药理研究进展[J]. *中医药信息*, 2020, 37(1): 121-126.
- [42] 潘广涛, 刘宇寒, 周方园, 等. 大承气汤通过调节 TGF- β 1/Smad3 信号通路减轻大鼠急性肝损伤及全身炎症反应[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2022, 24(2): 663-669.
- [43] 周桢, 凌琪华, 王倩. 清胰汤治疗脓毒症急性肝损伤疗效观察[J]. *上海中医药大学学报*, 2022, 36(S1): 23-26.
- [44] 陈羽, 申建国, 张亮, 等. 加味桃核承气汤对脓毒症胃肠功能障碍患者肠胃动力、免疫指标及肝肾功能的影响[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2021, 18(2): 65-68.
- [45] 杨荣源, 黄宏强, 刘云涛, 等. 桃核承气汤对脓毒症大鼠肝组织的保护作用及机制[J]. *新中医*, 2014, 46(6): 210-212.
- [46] 王成, 姚建华, 石星星, 等. 电针对脓毒症大鼠器官损伤及炎症反应影响[J]. *临床军医杂志*, 2018, 46(4): 391-394, 398.
- [47] 宋学敏, 乐林莉, 韩毅, 等. 电针足三里穴对烫伤后脓毒症大鼠肝损伤的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2014, 34(10): 1248-1251.

(收稿日期 2023-10-30)