◆经方古方◆

升阳散火汤加味联合维生素B_2治疗恶性肿瘤靶向药物所致口腔溃疡临床研究

王珏[1]，沈悦忠[2]，赖明阳[3]，林胜友[4]

1. 浙江中医药大学附属杭州市中医院肿瘤科，浙江 杭州 310007
2. 杭州师范大学附属医院呼吸与危重症医学科，浙江 杭州 310015
3. 浙江中医药大学第三临床医学院，浙江 杭州 310053
4. 浙江省中医院肿瘤科，浙江 杭州 310003

［摘要］**目的：**观察升阳散火汤加味联合维生素B_2治疗恶性肿瘤靶向药物所致口腔溃疡的临床疗效。**方法：**采用随机数字表法将64例靶向治疗后口腔溃疡患者分为对照组和治疗组各32例。2组均给予口腔护理，同时对照组给予维生素B_2口服治疗，治疗组在对照组基础上加用升阳散火汤加味治疗，2组均连续治疗14 d。比较2组平均溃疡期、口腔溃疡分级、疼痛等级；比较2组治疗前后溃疡症状评分、中医证候积分及血清细胞因子、T细胞亚群（$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$）、B细胞（$CD19^+$）及自然杀伤细胞（$CD16^+/CD56^+$）水平；比较2组临床疗效及不良反应发生情况。**结果：**治疗期间，对照组脱落2例，完成研究30例；治疗组脱落1例，完成研究31例。治疗后，治疗组总有效率100%，高于对照组80.00%（$P<0.05$）。治疗组口腔溃疡分级、疼痛等级均轻于对照组（$P<0.05$），平均溃疡期较对照组缩短（$P<0.05$）。2组治疗后口腔溃疡症状评分、中医证候积分较治疗前降低（$P<0.05$）；且治疗组治疗后口腔溃疡各项症状评分、中医证候积分均低于对照组（$P<0.05$）。2组血清碱性成纤维细胞生长因子（bFGF）、超氧化物歧化酶（SOD）水平均较治疗前升高（$P<0.05$），血清炎症因子[白细胞介素-2（IL-2）、白细胞介素-6（IL-6）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）]、丙二醛（MDA）水平均降低（$P<0.05$）；治疗组治疗后血清bFGF、SOD水平高于对照组（$P<0.05$），血清MDA、炎症因子水平均低于对照组（$P<0.05$）。治疗后，治疗组$CD3^+$及2组$CD4^+$、$CD19^+$水平及$CD4^+/CD8^+$均较治疗前升高（$P<0.05$），$CD8^+$、$CD16^+/CD56^+$水平降低（$P<0.05$）；治疗组治疗后$CD3^+$、$CD4^+$、$CD19^+$水平及$CD4^+/CD8^+$均高于对照组（$P<0.05$），$CD16^+/CD56^+$、$CD8^+$水平低于对照组（$P<0.05$）。2组均未出现严重不良反应。**结论：**升阳散火汤加味联合维生素B_2治疗恶性肿瘤靶向药物所致口腔溃疡疗效确切，能够缓解患者口腔溃疡症状及疼痛，提高免疫功能，降低炎症反应，加快溃疡愈合，安全性较高。

［关键词］恶性肿瘤；靶向药物所致口腔溃疡；升阳散火汤，维生素B_2；免疫功能；炎症因子；疼痛
［中图分类号］R276.8 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）21-0001-07
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.21.001

Clinical Study on Modified Shengyang Sanhuo Decoction Combined with Vitamin B_2 for Oral Ulcer due to Targeted Medicines for Malignant Tumor

WANG Yu[1], *SHEN Yuezhong*[2], *LAI Mingyang*[3], *LIN Shengyou*[4]

1. Department of Oncology, Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Zhejiang Chinese Medical

［收稿日期］2022-12-22
［修回日期］2023-08-28
［基金项目］浙江省中医药科技计划项目（2020ZB129）；浙江省林胜友名老中医专家传承工作室项目（GZS2020031）；第七批全国老中医药专家学术经验继承工作项目（国中医药办人教函〔2021〕272号）
［作者简介］王珏（1983-），女，硕士，副主任医师，E-mail：starmoon7@163.com。
［通信作者］林胜友（1965-），男，博士，主任中医师，E-mail：linsy0628@163.com。

University，Hangzhou Zhejiang 310007，China；2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine，The Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University，Hangzhou Zhejiang 310015，China；3. The Third Clinical Medical School of Zhejiang Chinese Medical University，Hangzhou Zhejiang 310053，China；4. Department of Oncology，Zhejiang Provincial Hospital of Chinese Medicine，Hangzhou Zhejiang 310003，China

Abstract：Objective： To observe the clinical effect of the therapy of Modified Shengyang Sanhuo Decoction combined with Vitamin B_2 on oral ulcer due to targeted medicines for malignant tumor. **Methods：** A total of 64 patients with oral ulcer after targeted therapy were divided into the control group and the treatment group according to the random number table method，with 32 cases in each group. Both groups were given oral care，the control group was additionally given the oral administration of Vitamin B_2 and the treatment group was additionally treated with Modified Shengyang Sanhuo Decoction based on the treatment of the control group. Both groups were treated for 14 days. The average ulceration stage，oral ulcer grading and pain level were compared between the two groups；the scores of oral ulcer symptoms，traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores，and levels of serum cell factors，T cell subgroup，including $CD3^+$，$CD4^+$，$CD8^+$ and $CD4^+/CD8^+$，B cell，including $CD19^+$，and natural killer cells，including $CD16^+/CD56^+$ were compared before and after treatment between the two groups；the clinical effects and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results：** During treatment，2 cases fell off and 30 cases were completed in the control group；1 case fell off and 31 cases were completed in the treatment group. After treatment，the total effective rate was 100% in the treatment group，higher than that of 80.00% in the control group ($P<0.05$). The oral ulcer grading and pain level in the treatment group were less than those in the control group ($P<0.05$)，and the average ulceration stage was shortened when compared with that in the control group ($P<0.05$). After treatment，the scores of oral ulcer symptoms，and TCM syndrome scores in both groups were decreased when compared with those before treatment，and the above scores in the treatment group were lower than those in the control group ($P<0.05$). The levels of serum basic fibroblast growth factor (bFGF) and superoxide dismutase (SOD) in both groups were increased when compared with those before treatment ($P<0.05$)，and the levels of serum inflammatory factors，including interleukin-2 (IL-2)，interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-α (TNF-α)，and malondialdehyde (MDA) were decreased ($P<0.05$)；the levels of serum bFGF and SOD in the treatment group were higher than those in the control group ($P<0.05$)，and the levels of MDA and inflammatory factors were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment，the $CD3^+$ level in the treatment group，levels of $CD4^+$ and $CD19^+$ in both groups，and the $CD4^+/CD8^+$ were increased when compared with those before treatment ($P<0.05$)，and the levels of $CD8^+$，$CD16^+/CD56^+$ were decreased ($P<0.05$)；the levels of $CD3^+$，$CD4^+$ and $CD19^+$ and the $CD4^+/CD8^+$ were higher than those in the control group ($P<0.05$)，and the levels of $CD8^+$，$CD16^+/CD56^+$ were lower than those in the control group ($P<0.05$). There was no serious adverse reaction in both groups. **Conclusion：** The therapy of Modified Shengyang Sanhuo Decoction combined with Vitamin B_2 has a definite curative effect on oral ulcer due to targeted medicines for malignant tumor，which can mitigate the oral ulcer symptoms and ulcer pain of patients，enhance the immunologic function，decreased the inflammatory responses and promote the recovery of oral ulcer with good safety.

Keywords： Malignant tumor；Oral ulcer due to targeted medicines；Shengyang Sanhuo Decoction；Vitamin B_2；Immunologic function；Inflammatory factor；Pain

近年来，受人口老龄化等影响，恶性肿瘤的发生率、死亡率呈上升趋势，严重影响患者健康，增加患者经济负担。靶向药物是治疗恶性肿瘤的主要手段之一，研究发现靶向药物治疗容易出现口腔溃疡等不良反应，严重影响患者生活及患者抗肿瘤依从性[1-3]。临床采用的维生素、康复新液等药物均有促进口腔溃疡愈合的作用，但起效相对较慢[4]。中医认为靶向药物所致的口腔溃疡当属脾气亏虚、阴火上炎之虚实夹杂证，治疗当遵从李东垣先生之火郁发之、甘温除热之法。升阳散火汤加味以升阳散火汤为基础方结合临床经验化裁而来，具有发散郁火、补中益气、升举阳气、清泻阴火之功效。本研究使用升阳散火汤加味联合维生素 B_2 治疗靶向药物所致的口腔溃疡，取得显著疗效，结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参考国际抗癌联盟的相关肿瘤诊断标准[5]拟定。病理学和(或)细胞学诊断为恶性肿瘤。符合《实用口腔科学》[6]对口腔溃疡的诊断。病变部位位于口腔任何部位的黏膜处；临床表现为口腔黏膜水肿糜烂、白膜形成、溃疡，伴有疼痛，进食时症状加重。

1.2 辨证标准 符合脾虚阴火证的辨证标准[7]。神疲乏力，大便溏薄，潮热，或伴口苦口干，恶心呕吐，饮食减少，口淡，五心烦热，舌尖红，苔薄脉细数。

1.3 纳入标准 符合上述诊断、辨证标准，且口腔溃疡在靶向药物使用后 1 个月以内出现；年龄 18～75 岁，预期生存时间 3 个月以上；神志清楚，生命体征稳定，卡氏功能状态(KPS)[8]评分在 60 分以上；血常规、心、肝、肾功能检查基本正常；能正常交流，智力和精神正常，查体配合，并能完成相关评估；既往无反复口腔溃疡病史；患者本人或亲属同意本试验，并签署知情同意书。

1.4 排除标准 靶向药物使用前曾出现口腔溃疡；有口咽部接受放射治疗史；存在精神或认知障碍；合并有严重基础疾病，可能对疗效评价造成干扰；正参与其他临床试验，对疗效评价存在干扰。

1.5 脱落、剔除标准 受试者要求退出本试验；试验中途发生严重的药物不良反应或病情加重；受试者依从性差，未按试验方案规定治疗；受试者无法继续进行临床观察。

1.6 一般资料 选择 2021 年 1 月—2022 年 1 月浙江中医药大学附属杭州市中医院收治的 64 例靶向药物治疗后口腔溃疡的恶性肿瘤患者为研究对象，按随机数字表法分为治疗组、对照组各 32 例。治疗期间，治疗组 1 例因未规律服药，影响疗效判断予以剔除，完成研究 31 例。对照组 2 例因个人原因自动退出本试验，完成试验 30 例。治疗组男 20 例，女 11 例；年龄 38～75 岁，平均(64.52±11.89)岁，口腔溃疡病程 1～8 d，平均(3.61±1.89)d；肺癌 19 例，大肠癌 6 例，肾癌 2 例，肝癌 3 例，卵巢癌 1 例。对照组男 16 例，女 14 例；年龄 30～75 岁，平均(63.60±12.05)岁，口腔溃疡病程 1～7 d，平均(3.67±1.43) d；肺癌 20 例，大肠癌 4 例，肾癌 2 例，肝癌 1 例，卵巢癌 1 例，胰腺癌 2 例。2 组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予维生素 B_2 片(华中药业股份有限公司，国药准字 H42020612)口服，每次 10 mg，每天 3 次，治疗 14 d。

2.2 治疗组 在维生素 B_2 口服的同时加用升阳散火汤加味治疗。处方：白芍 30 g，柴胡、党参、葛根、独活、羌活、蒲公英各 15 g，升麻、防风、紫草各 9 g，生甘草 6 g。上述药物加水煎煮至 200 mL，早晚各服 1 次，每次 100 mL，治疗 14 d。

治疗期间对患者进行口腔护理的相关宣教，嘱其维持口腔的清洁，避免口腔黏膜的损伤，如使用柔软的牙刷，不食用辛辣刺激之品；进食后均予 0.9%氯化钠溶液含漱。对于患者疼痛剧烈或者影响经口进食的等症状较重的患者结合实际情况予以减量或停用原靶向药物治疗。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①平均溃疡期。比较 2 组平均溃疡期，即治疗期间所有溃疡存在的时间总和/总的溃疡个数[9]。②口腔溃疡分级。参照世界卫生组织抗癌药物急性及亚急性毒性反应的分度标准[10]对 2 组治疗前后口腔黏膜溃疡分级进行判定。将患者口腔溃疡严重程度分为 0～Ⅳ度，0 度为口腔黏膜正常，无溃疡和疼痛；Ⅰ度为口腔黏膜红肿，伴有轻度疼痛，但能正常饮食；Ⅱ度表现为散在的口腔溃疡，疼痛更加严重，不能正常进食，但能接受半流质饮食；

Ⅲ度为口腔溃疡和疼痛均较Ⅱ度更加严重，无法进食半流质饮食，但能接受流质饮食；Ⅳ度表现为口腔溃疡大片融合，疼痛难忍，不能进食任何饮食。③口腔溃疡疼痛等级。采用疼痛数字评分[11]来记录疼痛情况，范围从0分(不痛)到10分(痛到极点)。疼痛减轻程度=(治疗前疼痛数字评分-治疗后疼痛数字评分)/治疗前疼痛数字评分×100%。采用五级分类法，由未缓解至完全缓解分为0度(疼痛减轻程度＜1/4)、1度(1/4≤疼痛减轻程度＜1/2)、2度(1/2≤疼痛减轻程度＜3/4)、3度(3/4≤疼痛减轻程度＜100%)、4度(疼痛消失)[12]。④溃疡症状评分。参考文献[13]评估2组前后溃疡症状，包括溃疡面积、渗出面积、充血面积、水肿面积、溃疡疼痛、烧灼感，按症状的无(0分)、轻度(3分)、中度(6分)、重度(9分)计分。⑤中医证候积分。评估2组治疗前后中医证候积分，内容包括乏力、神疲懒言、口苦口干、恶心呕吐、饮食减少、口淡、发热、五心烦热、大便稀溏，按症状的无(0分)、轻度(3分)、中度(6分)、重度(9分)计分，各得分相加为总分。⑥T细胞亚群、B细胞及NK细胞水平。采集患者血液，采用流式细胞术测定2组治疗前后T细胞亚群($CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$)、B细胞($CD19^+$)及自然杀伤细胞($CD16^+/CD56^+$)水平。⑦细胞因子指标。采集患者血液，离心取血清，采用酶联免疫吸附法测定2组治疗前后超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-6(IL-6)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)的含量。⑧不良反应。

3.2 统计学方法 运用SPSS22.0软件进行统计分析。计量资料符合正态分布采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，组内及组间比较采用配对样本t检验与独立样本t检验；不符合正态分布的计量资料采用非参数检验。计数资料以百分比(%)表示，用χ^2检验；等级资料比较应用秩和检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 治疗14 d后，参考《中医病证诊断疗效标准》[14]对患者进行疗效评价。痊愈：口腔溃疡完全愈合，无水肿、疼痛和其他局部不适症状；有效：口腔溃疡严重程度分级降低，溃疡个数及面积均减少，水肿、疼痛和其他局部不适均较治疗前减轻；无效：口腔溃疡分级、个数、面积及症状等较治疗前无明显改变。总有效率=(痊愈+有效)例数/总例数×100%。

4.2 2组平均溃疡期、临床疗效比较 治疗组平均溃疡期(2.79±1.59)d，较对照组平均溃疡期(4.20±1.28)d缩短($P<0.05$)。治疗组总有效率100%，高于对照组80.00%($P<0.05$)，见表1。

表1 2组临床疗效比较 例(%)

组别	例数	痊愈	有效	无效	总有效
治疗组	31	16(51.61)	15(48.39)	0	31(100)①
对照组	30	6(20.00)	18(60.00)	6(20.00)	24(80.00)

注：①与对照组比较，$P<0.05$

4.3 2组治疗前后口腔溃疡分级比较 见表2。2组治疗后口腔溃疡分级轻于治疗前($P<0.05$)，且治疗组治疗后口腔溃疡分级较对照组减轻($P<0.05$)。

表2 2组治疗前后口腔溃疡分级比较 例

组别	时间	例数	0度	Ⅰ度	Ⅱ度	Ⅲ度	Ⅳ度
治疗组	治疗前	31	0	9	11	7	4
	治疗后	31	16①②	15①	0①②	0①	0①
对照组	治疗前	30	0	5	16	6	3
	治疗后	30	6①	18①	6①	0①	0①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.4 2组治疗后口腔溃疡疼痛等级比较 见表3。治疗后，治疗组口腔溃疡疼痛等级较对照组减轻($P<0.05$)。

表3 2组治疗后口腔溃疡疼痛等级比较 例

组别	例数	0度	1度	2度	3度	4度
治疗组	31	0	0	5①	10	16①
对照组	30	0	5	12	7	6

注：①与对照组比较，$P<0.05$

4.5 2组治疗前后口腔溃疡症状评分比较 见表4。治疗前，2组口腔溃疡症状(溃疡面积、渗出面积、充血面积、水肿面积、溃疡疼痛、烧灼感)评分比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。2组治疗后口腔溃疡症状(溃疡面积、渗出面积、充血面积、水肿面积、溃疡疼痛、烧灼感)评分均低于治疗前($P<0.05$)，且治疗组治疗后上述各口腔溃疡症状评分均低于对照组($P<0.05$)。

表4 2组治疗前后口腔溃疡症状评分($\bar{x}\pm s$) 分

组别	时间	例数	溃疡面积	渗出面积	充血面积	水肿面积	溃疡疼痛	烧灼感
治疗组	治疗前	31	6.19±2.44	5.90±1.64	6.29±1.95	5.90±1.97	6.20±2.61	5.52±1.36
	治疗后	31	1.45±1.52①②	2.61±1.86①②	0.77±1.33①②	1.25±1.81①②	1.74±1.50①②	1.65±1.87①②
对照组	治疗前	30	6.40±2.04	6.10±2.16	6.30±2.13	5.70±1.98	5.90±2.39	5.50±1.78
	治疗后	30	3.00±1.93①	3.60±1.22①	2.50±1.78①	4.00±1.82①	3.50±1.38①	4.10±2.55①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.6 2组治疗前后T细胞亚群水平比较 见表5。治疗前，2组T细胞亚群水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，治疗组$CD3^+$及2组$CD4^+$水平及$CD4^+/CD8^+$均较治疗前升高($P<0.05$)，$CD8^+$水平降低($P<0.05$)；治疗组治疗后$CD3^+$、$CD4^+$水平及$CD4^+/CD8^+$高于对照组($P<0.05$)，$CD8^+$水平低于对照组($P<0.05$)。

表5 2组治疗前后T细胞亚群水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	$CD3^+$(%)	$CD4^+$(%)	$CD8^+$(%)	$CD4^+/CD8^+$
治疗组	治疗前	31	63.45±2.79	33.40±4.67	29.84±1.93	1.13±0.23
	治疗后	31	65.14±1.40①②	39.21±3.41①②	25.60±2.15①②	1.56±0.28①②
对照组	治疗前	30	63.61±2.25	32.86±3.83	30.47±1.78	1.09±0.20
	治疗后	30	63.81±3.39	35.43±5.43①	28.21±2.14①	1.27±0.30①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.7 2组治疗前后中医证候积分、$CD16^+/CD56^+$、$CD19^+$水平比较 见表6。治疗前，2组中医证候积分、$CD16^+/CD56^+$、$CD19^+$水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组$CD19^+$水平均较治疗前升高($P<0.05$)，$CD16^+/CD56^+$水平及中医证候积分均较治疗前降低($P<0.05$)；治疗组治疗后$CD19^+$水平高于对照组($P<0.05$)，中医证候积分、$CD16^+/CD56^+$水平低于对照组($P<0.05$)。

表6 2组治疗前后中医证候积分、$CD16^+/CD56^+$、$CD19^+$水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	中医证候积分(分)	$CD16^+/CD56^+$(%)	$CD19^+$(%)
治疗组	治疗前	31	52.65±16.35	18.97±5.32	14.59±2.93
	治疗后	31	34.26±14.24①②	10.39±5.38①②	21.47±3.94①②
对照组	治疗前	30	52.60±17.82	18.79±4.73	14.75±3.04
	治疗后	30	49.40±16.54①	14.22±4.74①	19.01±1.91①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.8 2组治疗前后血清炎症因子水平比较 见表7。治疗前，2组血清炎症因子(IL-2、IL-6、TNF-α)水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组血清炎症因子水平均较治疗前降低($P<0.05$)，且治疗组治疗后血清炎症因子水平均低于对照组($P<0.05$)。

表7 2组治疗前后血清炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$) pg/mL

组别	时间	例数	IL-2	IL-6	TNF-α
治疗组	治疗前	31	41.70±2.94	3.10±1.03	16.00±3.40
	治疗后	31	20.27±5.20①②	1.49±0.85①②	9.71±1.56①②
对照组	治疗前	30	41.00±4.83	3.11±1.10	15.79±2.93
	治疗后	30	29.31±4.38①	2.37±0.97①	13.12±3.39①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.9 2组治疗前后血清bFGF、SOD、MDA水平比较 见表8。治疗前，2组血清bFGF、SOD、MDA水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组血清bFGF、SOD水平均较治疗前升高($P<0.05$)，MDA水平降低($P<0.05$)，且治疗组治疗后血清bFGF、SOD高于对照组($P<0.05$)，MDA水平低于对照组($P<0.05$)。

表8 2组治疗前后血清bFGF、SOD、MDA水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	bFGF(ng/mL)	SOD(ng/mL)	MDA(nmol/mL)
治疗组	治疗前	31	10.26±3.84	88.37±11.83	7.91±1.02
	治疗后	31	17.56±5.73①②	97.60±9.99①②	6.05±0.85①②
对照组	治疗前	30	11.55±5.67	89.48±8.92	8.29±0.29
	治疗后	30	14.07±4.34①	92.87±8.02①	6.74±1.18①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.10 不良反应 2组均无不良反应发生。

5 讨论

口腔溃疡是靶向药物治疗的常见不良反应，其机制可能与口腔细胞代谢与增殖异常、免疫紊乱、表皮生长因子(EGF)减少等有关[15-17]。中医发现此类口腔溃疡患者既见潮热、舌尖红等火热之症，又存在神疲乏力、大便溏薄等脾虚之象，当属脾气亏

虚、阴火上炎之虚实夹杂证，治疗当遵从李东垣先生之火郁发之、甘温除热之法。升阳散火汤为李东垣所创，为火郁发之、甘温除热之法的代表方，方中羌活、独活、防风等风药用于发散郁火；党参、生甘草辛甘味温，补益中气、培固元气，以扶助患者之脾气亏虚，制约阴火，并予柴胡、升麻、葛根功在升举中焦阳气，两者合用补中有升，载药上行；白芍既可清泻脾火，合生甘草酸甘敛阴，使散中有收不至发散太过，耗气伤阴[7]。本研究结合临床经验在此经典方基础上加用紫草、蒲公英加强清热泻火之效。诸药联用，具有发散郁火、补中益气、升举阳气、清泻阴火之功效，使清阳得升，阴火得消。本研究结果显示，治疗组总有效率高于对照组，口腔溃疡分级、疼痛等级均轻于对照组，平均溃疡期较对照组缩短，表明联用升阳散火汤加味能促进靶向药物治疗后口腔溃疡的愈合，改善患者症状。

靶向药物具有触发炎症级联反应(如T细胞浸润及细胞因子的增加)的可能，进而造成口腔黏膜损伤[16, 18]。本研究结果显示，治疗组$CD3^+$、$CD4^+$、$CD19^+$水平及$CD4^+/CD8^+$高于对照组，$CD16^+/CD56^+$、$CD8^+$水平低于对照组，提示升阳散火汤加味能改善患者的免疫功能。药理学研究发现，白芍中的重要活性物质白芍总苷在不同浓度、不同剂量下对调节T、B淋巴细胞的增殖、调节T淋巴细胞Th/Ts亚群的平衡有不同的效果[19]。

IL-2、IL-6、TNF-α是常见的炎症因子，研究发现炎症会进一步加重口腔溃疡；bFGF的表达增加可促进组织、血管、神经等的修复和再生，促进口腔溃疡愈合[20-23]。研究发现口腔溃疡患者往往破坏体内氧化和抗氧化平衡，若多种因素导致SOD的抗氧化能力下降，对于氧自由基的清除减少，其代谢产物MDA的水平亦会升高[24]。本研究中治疗组血清bFGF、SOD水平高于对照组，血清MDA、炎症因子水平均低于对照组，提示联用升阳散火汤加味能够降低患者炎症反应，改善患者应激反应，促进口腔溃疡的愈合。药理学研究发现柴胡中的柴胡皂苷能通过抑制IL-2、IL-6等炎症细胞因子的产生起到抗炎作用[25]；一定浓度的白芍总苷可降低机体的IL-2和TNF-α水平，起到减轻炎症反应的作用[26]；蒲公英中的菊苣酸可通过降低MDA水平、升高SOD水平起到抗氧化作用[27]。

综上所述，升阳散火汤加味联合维生素B_2治疗恶性肿瘤靶向药物所致口腔溃疡疗效确切，能降低患者炎症反应，提高免疫功能，加快溃疡愈合，安全性较高。

[参考文献]

[1] RUGO H S, SENEVIRATNE L, BECK J T, et al. Prevention of everolimus-related stomatitis in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer using dexamethasone mouthwash (SWISH): a single-arm, phase 2 trial[J]. The Lancet Oncology, 2017, 18(5): 654-662.

[2] DENG H, LIU W F, HE T, et al. Comparative Efficacy, Safety, and Costs of Sorafenib vs. Sunitinib as First-Line Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Frontiers in Oncology, 2019, 9: 497.

[3] 邱发凯，余国政，张琴阳，等. 化疗与靶向治疗顺序对晚期进展性非小细胞肺癌患者进展及生存期的影响研究[J]. 贵州医药，2022，46(5)：763-764.

[4] 王杨洋，刘锐，孟凡利，等. 健脾解毒汤结合针刺对复发性口腔溃疡免疫功能及血清炎性因子的影响[J]. 中华中医药学刊，2020，38(4)：184-187.

[5] 孙燕，汤钊猷. 临床肿瘤学手册[M]. 北京：人民卫生出版社，2006：302-479.

[6] 张震康，俞光岩. 实用口腔科学[M]. 北京：人民卫生出版社，2009：133.

[7] 王珏，邵科钉，林胜友. 林胜友教授从“阴火论”论治恶性肿瘤靶向治疗后口腔溃疡的经验[J]. 浙江中医药大学学报，2019，43(6)：584-586，590.

[8] 王贞. Karnofsky活动状态评分在肿瘤患者护理中的应用[J]. 护士进修杂志，2012，27(9)：827-828.

[9] 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.

[10] 佚名. 抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准(WHO标准)[J]. 癌症，1992，11(3)：254.

[11] THONG I S K, JENSEN M P, MIRÓ J, et al. The validity of pain intensity measures: what do the NRS, VAS, VRS, and FPS-R measure?[J]. Scand J Pain, 2018, 18(1): 99-107.

[12] 苏芳，周志虹，冉冉，等. 加味甘草泻心汤含漱治疗化疗后口腔溃疡42例观察[J]. 浙江中医杂志，2014，49(11)：799-800.

[13] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京：中国医药科技出版社，2002：335.

[14] 国家中医药管理局. ZY/T001.1~001.9-94 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京：南京大学出版社，1994：201-202.

[15] VIGARIOS E. Oral mucosal changes induced by anticancer targeted therapies and immune checkpoint inhibitors[J]. Supportive Care in Cancer, 2017, 25(5): 1713-1739.

[16] CHAMBERS M S，RUGO H S，LITTON J K，et al. Stomatitis associated with mammalian target of rapamycin inhibition：A review of pathogenesis，prevention，treatment，and clinical implications for oral practice in metastatic breast cancer [J]. Journal of the American Dental Association(1939)，2018，149(4)：291-298.
[17] 刘婷，黄帆，王文梅. EGFR-TKIs药物相关口腔炎病例报告及相关文献复习[J]. 临床口腔医学杂志，2019，35(7)：434-438.
[18] 过伟峰，马骋，王永山，等. 清胃泻火养阴法治疗复发性口疮的临床及实验研究[J]. 中国中西医结合杂志，2000，20(1)：26-30.
[19] 刘维佳. 浅议白芍总苷治疗干燥综合症的药理作用及机制[J]. 科学技术创新，2017，11(27)：98-99.
[20] 李海如，俞未一，郑健. 雷公藤多甙对复发性口疮患者血清白细胞介素2受体水平的影响[J]. 中国中西医结合杂志，1996，16(6)：365.
[21] 杜华珍，袁玲，熊胜晖，等. 老年口腔黏膜病与免疫因子相关性分析[J]. 现代诊断与治疗，2017，28(19)：3608-3609.
[22] 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.
[23] 陈琪，罗程，陈红，等. bFGF在兔口腔溃疡模型中的表达[J]. 实用口腔医学杂志，2018，34(1)：43-46.
[24] 陈伟，吴均锐，黄舜敏. 醋酸地塞米松粘贴片联合康复新液治疗老年复发性口腔溃疡的效果及对血清MDA、SOD的影响[J]. 中外医学研究，2021，19(1)：72-74.
[25] 成睿珍，张春艳. 柴胡皂苷类药理活性的研究进展[J]. 职业与健康，2021，37(4)：568-572，576.
[26] 王红权，詹杰. 白芍总苷治疗类风湿关节炎药理作用及机制[J]. 医药导报，2015，34(2)：199-201.
[27] 田新，李梓欣，战瑞雪，等. 菊苣酸抗氧化及抗炎作用机制研究进展[J]. 中药材，2022，45(2)：501-505.

（责任编辑：冯天保，沈棠坤）

《新中医》杂志稿约

《新中医》是由广州中医药大学与中华中医药学会共同主办的中医药学术期刊，1969年创刊。标准刊号：ISSN 0256-7415，CN 44-1231/R，2020年由原月刊改为半月刊，期刊代号，国内：46-38，国外：SM186。根据国家的有关标准和科技期刊的编排规范，对来稿做出如下要求。**一、征稿内容** 实验研究、网络药理学、用药规律、文献综述、经方古方、临床证治、肿瘤研究、针灸推拿、特色疗法、调研报告、思路方法、名医传承、经典古籍、临证医案等。**二、来稿要求** 主题鲜明，论点明确，论据充分，文字精炼，内容真实，资料可靠，数据准确，数据比较应做统计学处理。**三、来稿格式** 参照本刊格式。**四、投稿方式** 在线投稿。投稿时需同时上传单位投稿证明。网址：http：//xzy.ijournal.cn。**五、文责自负** 作者如有侵权行为，本刊不负连带责任。署名人的顺序由作者决定。依照《著作权法》，本刊对文稿有修改权、删节权，修改稿未按时寄回视作自动撤稿。**六、稿件采用** 需与编辑部签订论文著作权转让书，并及时寄回《新中医》编辑部档案室。编辑部地址：广州市番禺区广州大学城外环东路232号广州中医药大学办公楼7楼。邮编：510006。电话：020-39354129。