

## · 基础研究 ·

潜阳封髓丹对化疗致口腔黏膜炎的作用研究<sup>△</sup>唐晓丽<sup>1</sup>, 杨霖<sup>2</sup>, 刘悦<sup>1</sup>, 牛芬溪<sup>1</sup>, 方芳<sup>1\*</sup>

1. 北京中医药大学 中药学院, 北京 102488; 2. 首都医科大学 附属北京中医医院, 北京 100010

**[摘要]** 目的: 研究潜阳封髓丹对化疗致金黄地鼠口腔黏膜炎的作用。方法: 采用5-氟尿嘧啶(5-FU)联合机械划伤进行造模, 潜阳封髓丹分为低、中、高剂量进行给药。每天记录体质量和进食量, 对金黄地鼠口腔颊囊进行宏观观察并拍照评分, 苏木精-伊红(HE)染色观察口腔颊囊组织的病理损伤。酶联免疫吸附反应(ELISA)测定金黄地鼠血清中促炎症因子肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 $1\beta$ (IL- $1\beta$ )的含量, 生化试剂盒测定金黄地鼠口腔颊囊组织中的超氧化物歧化酶(SOD)活性和丙二醛(MDA)含量。结果: 潜阳封髓丹给药能降低动物口腔颊囊宏观评分, 改善口腔颊囊的病理损伤, 减轻炎症状况, 降低金黄地鼠血清中TNF- $\alpha$ 、IL- $1\beta$ 和口腔颊囊组织中MDA的含量。结论: 潜阳封髓丹用药对金黄地鼠口腔黏膜炎有一定的缓解作用, 促进病理损伤愈合, 可能与降低炎症反应和氧化损伤有关。

**[关键词]** 潜阳封髓丹; 口腔黏膜炎; 金黄地鼠; 炎症; 氧化应激

**[中图分类号]** R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2020)04-0558-06

**doi:**10.13313/j.issn.1673-4890.20191016007

## Effect of Qianyang Fengsuidan on Oral Mucositis Caused by Chemotherapy

TANG Xiao-li<sup>1</sup>, YANG Lin<sup>2</sup>, LIU Yue<sup>1</sup>, NIU Fen-xi<sup>1</sup>, FANG Fang<sup>1\*</sup>

1. School of Chinese Material Medica, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 102488, China;

2. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China

**[Abstracts]** **Objective:** To study the effect of Qianyang Fengsui Dan on oral mucositis caused by chemotherapy in golden hamster. **Methods:** Oral mucositis was induced by 5-FU combined with mechanical scratching. The Qianyang Fengsui Dan (low, medium and high doses) were administered to the golden hamster once a day for 14 day. Body weight and food intake were recorded daily. Pathological changes were observed by HE staining and macroscopic scores. The contents of TNF- $\alpha$  and IL- $1\beta$  in the serum of golden hamster were determined by ELISA. The SOD activity and MDA content in the cheek pouch tissue of golden hamster was determined by biochemical kit. **Results:** The application of Qianyang Fengsui Dan was capable to reduce the macroscopic score of oral cheek pouch tissue and the content of TNF- $\alpha$ , IL- $1\beta$  and MDA, and improve the pathological damage of golden hamster. **Conclusion:** Qianyang Fengsui Dan can relieve the oral mucositis of golden hamster and promote the healing of pathological injury, which is related with anti-inflammation and anti-oxidation.

**[Keywords]** Qianyang Fengsuidan; oral mucositis; golden hamster; inflammation; lipid peroxide

口腔黏膜炎是癌症放化疗引起的继发性反应<sup>[1]</sup>, 其临床症状主要在患者接受化疗后的4~5 d开始, 随着红斑区域的出现病情逐步加重, 在第7~10天发生口腔溃疡, 随着溃疡面积不断扩大, 数量不断增多并趋于合并, 形成较大的溃疡区域, 最终形成口腔黏膜炎<sup>[2]</sup>。化疗致口腔黏膜炎的发病率较高, 严重影响着患者的生活质量和治疗效率, 同时也加大了治疗成本, 为患者带来更大经济负担。目前临

床上用于化疗致口腔黏膜炎的治疗方法主要包括细胞因子及生长因子类、抗生素类, 含漱液如康复新液、蒙脱石散、维生素、蜂胶等<sup>[3]</sup>, 还有一些物理疗法如激光、冷冻疗法等<sup>[4]</sup>, 但尚未有成体系的预防和治疗方法来指导临床用药。因此, 研究确有疗效且成体系的创面修复剂来治疗化疗所致的口腔黏膜炎是十分必要的。

潜阳封髓丹为潜阳丹封髓丹合方, 潜阳丹出自

<sup>△</sup> [基金项目] 北京市自然科学基金(7174312)

\* [通信作者] 方芳, 副教授, 研究方向: 中药药理学研究; E-mail: fangf1166@126.com

《医理真传》，封髓丹最早见于《御药院方》，复方由黑附片、醋龟甲、黄柏、炙甘草和砂仁组成。临床观察显示，潜阳封髓丹漱口并口含对肾阳不足型肿瘤患者化疗后出现的口腔黏膜炎具有改善作用，能提高卡氏评分(KPS评分)，缩短化疗致口腔黏膜炎的出现时间，减轻疼痛，提升患者的生活质量<sup>[5]</sup>。本实验采用5-氟尿嘧啶(5-FU)联合机械划伤致金黄地鼠口腔黏膜炎的模型<sup>[6]</sup>，观察潜阳封髓丹对化疗致金黄地鼠口腔黏膜炎的影响，为临床上化疗致口腔黏膜炎的病人用药提供实验参考。

## 1 材料

### 1.1 实验动物

40只SPF级金黄地鼠，雄性，8~9周龄，体重130~150g，购自北京维通利华实验动物技术有限公司[SCXK(京)2016-0011]。动物实验在北京中医药大学屏障环境动物室进行[SYXK(京)2016-0038]，每笼饲养4只金黄地鼠。饲养条件为室温20~25℃，相对湿度(50%±5%)，12h/12h光照日夜循环，动物自由饮水，标准饲料喂养，动物处死方式为腹主动脉取血。动物许可证号为NO.11400700319709。

### 1.2 试药与仪器

潜阳封髓丹提取物由首都医科大学提供，处方组成为黑附片10g、龟板30g、黄柏10g、炙甘草10g、砂仁10g，均购自北京中医医院中药房，采用煎煮法制成1g生药/mL的浓缩液备用；5-FU(美国MedChem Express公司，批号：HY-90006/CS-0993)；IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  ELISA测定试剂盒(武汉博士德生物公司)；MDA、SOD试剂盒和BCA蛋白定量试剂盒(南京建成生物工程研究所)。

Bead Ruptor 多样品研磨珠均质仪(OMIN international, USA)；全自动酶标仪(BMG LABTECH, Germany)；高速低温离心机(Eppendorf AG, Hamburg, Germany)；全景扫描仪(3D Histech Panoramic MIDI, Hungary)。

## 2 方法

### 2.1 分组及给药

动物适应性饲养后，随机分成5组，正常对照组、模型组、潜阳封髓丹低剂量组(3.5 g·kg<sup>-1</sup>)、中剂量组(7 g·kg<sup>-1</sup>)、高剂量组(14 g·kg<sup>-1</sup>)。除正常对照组给予等体积的0.9%氯化钠溶液外，其余各

组在实验开始的第1天和第2天分别腹腔注射60、40 mg·kg<sup>-1</sup>的5-FU。第4天除正常对照组外，将其余各组动物的口腔颊囊外翻，用18号针头以线性的方式从距离口腔边缘5 mm处开始由外到里进行浅表划伤颊囊，长度为1 cm，深度为1 mm。实验开始时各给药组动物分别给予相应剂量的药物，给药方式为局部涂抹加灌胃，灌胃容积为1 mL·(100 g)<sup>-1</sup>体质量，每天1次，持续到14 d即为实验结束，正常对照组、模型组动物分别给予等体积的0.9%氯化钠溶液。实验过程中，记录动物的进食量和体质量变化情况。

### 2.2 口腔颊囊宏观分析及评分

给药第7天和第14天，观察各组金黄地鼠口腔颊囊划伤部位的宏观变化并拍照，根据口腔颊囊是否出现红斑、血管扩张、溃疡、脓肿和糜烂等症状进行评分，具体评分标准<sup>[7]</sup>如下：0分，颊囊表面红润，无血管扩张、脓肿、糜烂等现象；1分，颊囊表面可见少量红斑，无脓肿、糜烂；2分，颊囊表面红斑面积扩散，血管出现扩张，开始出现糜烂面；3分，黏膜表面可见1个或多个溃疡面，总面积在表面总区域面积的25%以下；4分，颊囊表面溃疡面积占总区域面积的25%~50%；5分，颊囊表面几乎完全溃烂。

### 2.3 组织病理学检测

实验结束后，取颊囊组织，经4%多聚甲醛溶液固定。将颊囊组织进行组织病理学检测，经常规石蜡包埋，制片(4  $\mu$ m)，HE染色后脱水封片，用全景扫描仪在20倍光镜下截取对应病变部位拍照，并根据口腔黏膜的病变部位进行组织病理学分析。组织病理学评分根据是否存在炎性细胞浸润，肌细胞间隙增大、萎缩或坏死，表皮层断裂，真皮层局部结缔组织成团脱落等进行综合评分，如出现其中1种情况即积1分，每只累计总分进行统计学比较。

### 2.4 生化指标检测

将动物麻醉后进行腹主动脉取血，静置，3500 r·min<sup>-1</sup>，离心5 min(离心半径为18 cm)，分离血清后待测。按照试剂盒的说明书进行操作，测定金黄地鼠血清中肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )和白细胞介素1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )的含量。另取颊囊组织称质量后，用1:9体积0.9%氯化钠溶液制成10%组织匀浆，离心并分离上清待测。按照生化试剂盒的说明书操作，测定金黄地鼠口腔黏膜组织中超氧化歧化酶(SOD)活性

和脂质过氧化产物丙二醛(MDA)的含量。

## 2.5 统计学方法

采用 SPSS 进行配对  $t$  检验和单因素方差分析, 各项量化指标以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 潜阳封髓丹对金黄地鼠体质量和进食量的影响

结果显示, 造模前各组动物的体质量未见明显差异。与造模前动物体质量比较, 正常对照组动物体质量在实验期间变化不明显; 模型组动物在第 7 天体质量明显降低( $P < 0.05$ ), 随后逐渐恢复; 潜阳封髓丹高剂量组动物体质量变化不明显, 中剂量组动物体质量在第 7 天明显降低, 随后逐渐恢复并明显增加( $P < 0.01$ ), 低剂量组动物体质量在第 7、14 天都明显降低( $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 潜阳封髓丹对金黄地鼠体质量的影响( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 8$ )

| 分组    | 第 0 天          | 第 7 天           | 第 14 天           |
|-------|----------------|-----------------|------------------|
| 正常对照组 | 145.46 ± 6.28  | 146.14 ± 8.22   | 148.79 ± 8.66    |
| 模型组   | 149.76 ± 12.01 | 143.25 ± 10.6 * | 146.23 ± 11.47   |
| 高剂量组  | 143.39 ± 7.03  | 140.11 ± 8.13   | 143.55 ± 8.26    |
| 中剂量组  | 146.43 ± 8.86  | 144.04 ± 9.35 * | 148.81 ± 8.79 ** |
| 低剂量组  | 149.10 ± 6.28  | 142.76 ± 7.00 * | 144.86 ± 6.83 *  |

注: 与实验前自身比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ 。

从表中可以看出, 与正常对照组比较, 模型组动物的进食量在第 1~7 天明显降低( $P < 0.05$ ), 在第 8~14 天体质量虽有降低但未见明显差异。与模型组比较, 给予潜阳封髓丹高、中剂量后, 在第 1~7 天及第 8~14 天动物的进食量均有所增加, 但

未见明显的统计学差异, 见表 2。

表 2 潜阳封髓丹对金黄地鼠进食量的影响( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 7$ )

| 分组    | 第 1~7 天       | 第 8~14 天    |
|-------|---------------|-------------|
| 正常对照组 | 6.79 ± 1.40   | 7.79 ± 0.73 |
| 模型组   | 5.17 ± 1.03 * | 7.26 ± 0.87 |
| 高剂量组  | 5.65 ± 0.77   | 7.43 ± 0.98 |
| 中剂量组  | 5.87 ± 1.29   | 7.91 ± 0.55 |
| 低剂量组  | 4.96 ± 0.91   | 7.17 ± 0.96 |

注: 与正常对照组相比, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ 。

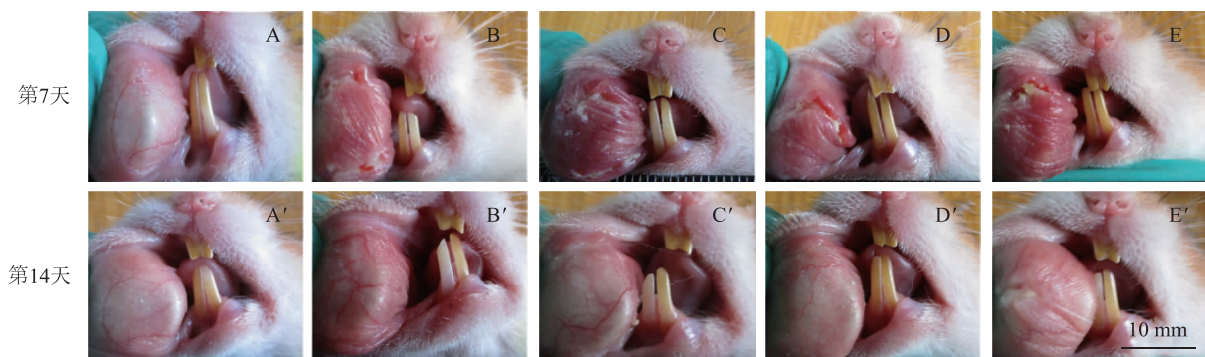
### 3.2 潜阳封髓丹对金黄地鼠口腔颊囊宏观评分的影响

宏观观察结果显示, 正常对照组颊囊组织完整, 表面光滑, 无红斑、炎症等变化。模型组动物的口腔颊囊组织出现明显的红斑、血管扩张、糜烂创面等病理变化, 虽然从第 7 天开始上述症状逐渐减轻, 但至第 14 天仍可见红斑、血管扩张等现象存在; 与模型组比较, 给予潜阳封髓丹中剂量组在第 7 天有降低损伤评分的作用, 且在第 14 天评分降低更显著( $P < 0.01$ )。潜阳封髓丹高、低剂量组在第 14 天均可明显降低口腔颊囊组织宏观评分( $P < 0.01$ ), 见表 3, 图 1。

表 3 潜阳封髓丹对金黄地鼠口腔颊囊宏观评分的影响( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 8$ )

| 分组    | 第 7 天       | 第 14 天         |
|-------|-------------|----------------|
| 正常对照组 | 0 ± 0       | 0 ± 0          |
| 模型组   | 3 ± 0 **    | 2 ± 0 **       |
| 高剂量组  | 3 ± 0       | 1.38 ± 0.52 ## |
| 中剂量组  | 2.88 ± 0.35 | 0.50 ± 0.53 ## |
| 低剂量组  | 3 ± 0       | 1.00 ± 0.53 ## |

注: 与正常对照组相比, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ; 与模型组相比, # $P < 0.05$ , ## $P < 0.01$ 。下同。



注: A. 正常对照组第 7 天; B. 模型组第 7 天; C. 潜阳封髓丹低剂量组第 7 天; D. 潜阳封髓丹中剂量组第 7 天; E. 潜阳封髓丹高剂量组第 7 天; A'. 正常对照组第 14 天; B'. 模型组第 14 天; C'. 潜阳封髓丹低剂量组第 14 天; D'. 潜阳封髓丹中剂量组第 14 天; E'. 潜阳封髓丹高剂量组第 14 天。

图 1 潜阳封髓丹对金黄地鼠口腔颊囊的宏观影响

### 3.3 潜阳封髓丹对金黄地鼠口腔黏膜组织病理变化的影响

HE染色后,对各组动物的染色结果从表皮结构、肌纤维细胞、结缔组织、炎性细胞是否浸润等方面进行组织病理学分析。结果显示,正常对照组视野中表皮结构完整,表皮下肌纤维排列紧密,肌纤维下疏松的结缔组织中可见少量肥大细胞,组织未见其他明显异常。与正常对照组相比,模型组表皮下可见部分肌细胞排列疏松,间隙增大,肌细胞间质结缔组织中存在少量炎性细胞浸润及少量坏死肌细胞,胞核固缩深染,同时表皮层断裂,真皮层局部结缔组织成团脱落,并可见其嗜酸性减弱,炎性细胞浸润较多,炎症反应明显。与模型组相比,潜阳封髓丹高、中、低剂量组组织中未见胞核固缩深染、表皮层断裂、坏死肌细胞等现象,视野中表皮结构完整正常,真皮层胶原纤维排列紧密,真皮层下疏松结缔组织中可见少量肥大细胞渗出,炎症反应减轻,见图2。组织病理学评分结果显示,与正常对照组评分( $0.833 \pm 0.41$ )比较,模型组评分( $2.750 \pm 0.98$ )显著升高( $P < 0.01$ )。与模型组评分比较,潜阳封髓丹中剂量组( $1.167 \pm 0.41$ )和低剂量组( $1.333 \pm$

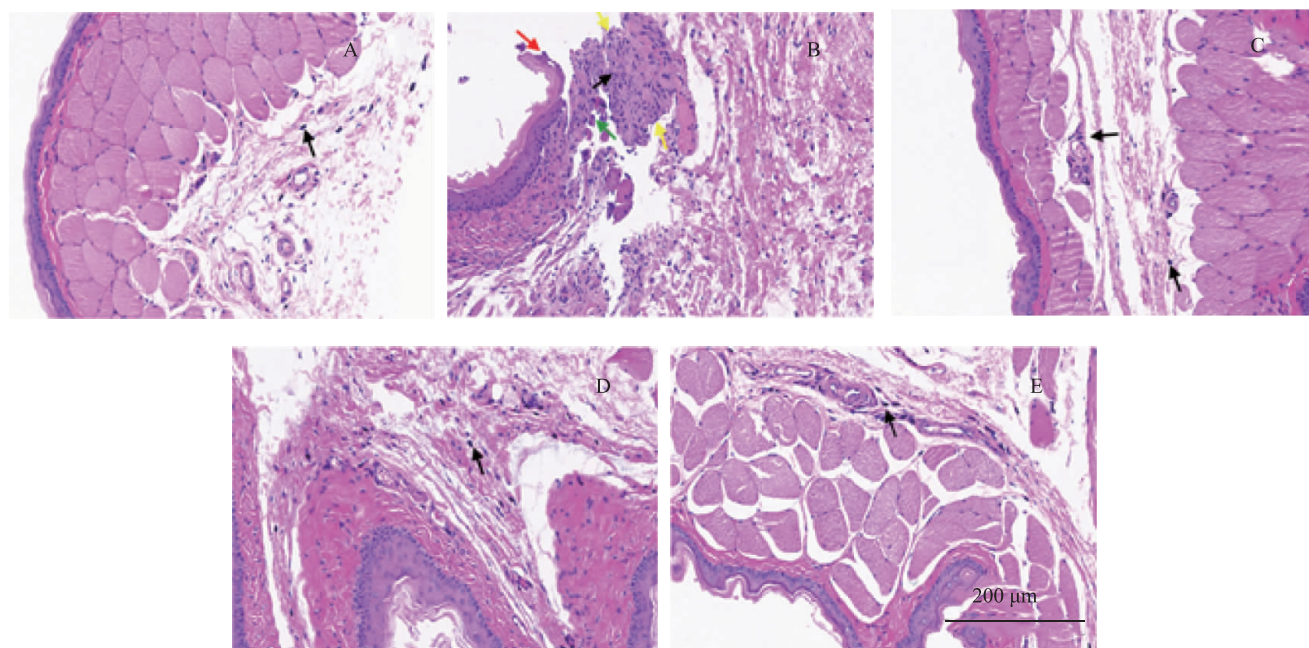
$0.52$ )评分明显降低( $P < 0.01$ ) ( $P < 0.05$ ),潜阳封髓丹高剂量组评分( $1.500 \pm 0.84$ )虽有降低,但差异无统计学意义。

### 3.4 潜阳封髓丹对金黄地鼠血清中促炎症因子IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 的影响

结果显示,与正常对照组相比,模型组动物血清中TNF- $\alpha$ 含量明显升高( $P < 0.01$ ),模型组动物血清中的IL-1 $\beta$ 含量有所增加( $P < 0.05$ )。与模型组动物相比,潜阳封髓丹低剂量组能明显降低动物血清中IL-1 $\beta$ 的含量( $P < 0.01$ ),潜阳封髓丹中剂量组能显著降低动物血清中TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 的含量( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),而潜阳封髓丹高剂量组虽然对动物血清中TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 的含量均有所降低,但差异无统计学意义,见表4。

### 3.5 潜阳封髓丹对金黄地鼠口腔颊囊组织中SOD和MDA含量的影响

结果显示,各组动物口腔颊囊组织中的SOD活性未见显著差异无统计学意义。与正常对照组比较,模型组动物口腔颊囊组织中的MDA含量有所升高( $P < 0.05$ )。与模型组相比,潜阳封髓丹高剂量组的MDA含量有所下降( $P < 0.05$ ),潜阳封髓丹低、中剂量组的MDA含量则差异无统计学意义,见表5。



注: A. 正常对照组; B. 模型组; C. 潜阳封髓丹低剂量组; D. 潜阳封髓丹中剂量组; E. 潜阳封髓丹高剂量组; 黑色箭头所示肥大细胞或炎性细胞浸润; 绿色箭头所示少量坏死肌细胞和胞核固缩深染; 红色箭头所示表皮层断裂; 黄色箭头所示真皮层局部结缔组织成团脱落及嗜酸性减弱。

图2 潜阳封髓丹对金黄地鼠口腔颊囊组织病理的影响(HE染色,  $\times 20$ 倍)

表 4 潜阳封髓丹对金黄地鼠血清中 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=8$ )

| 分组    | TNF- $\alpha$        | IL-1 $\beta$       |
|-------|----------------------|--------------------|
| 正常对照组 | 39.26 $\pm$ 7.23     | 2.16 $\pm$ 1.14    |
| 模型组   | 44.13 $\pm$ 11.14 ** | 4.48 $\pm$ 1.51 *  |
| 高剂量组  | 34.17 $\pm$ 17.40    | 2.50 $\pm$ 1.07    |
| 中剂量组  | 27.72 $\pm$ 9.93 ##  | 1.72 $\pm$ 1.32 #  |
| 低剂量组  | 33.33 $\pm$ 14.89    | 1.08 $\pm$ 0.68 ## |

表 5 潜阳封髓丹对金黄地鼠口腔颊囊组织中 SOD 和 MDA 的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=8$ )

| 分组    | SOD/U $\cdot$ mg $^{-1}$ | MDA/nmol $\cdot$ mg $^{-1}$ |
|-------|--------------------------|-----------------------------|
| 正常对照组 | 5.65 $\pm$ 0.68          | 0.64 $\pm$ 0.16             |
| 模型组   | 6.22 $\pm$ 0.49          | 1.19 $\pm$ 0.55 *           |
| 高剂量组  | 5.85 $\pm$ 0.53          | 0.62 $\pm$ 0.35 #           |
| 中剂量组  | 5.66 $\pm$ 0.87          | 1.32 $\pm$ 0.62             |
| 低剂量组  | 5.40 $\pm$ 0.51          | 0.76 $\pm$ 0.28             |

#### 4 讨论

化疗是目前治疗肿瘤的有效手段,口腔黏膜炎则是化疗后常见的并发症之一且发病率较高。接受标准剂量化疗的患者,口腔黏膜炎的发病率为 20%~80%,而接受大剂量化疗后,发病率几乎为 100%<sup>[8]</sup>,在头颈部癌放化疗中,口腔黏膜炎的发生率更高。5-FU 是 1 种细胞周期特异性对细胞具有毒性的抗癌药物。临床数据显示,应用 5-FU 进行化疗时口腔黏膜炎的发生率为 28% 左右<sup>[9]</sup>。主要是放化疗损伤了口腔黏膜的基底细胞层,抑制新细胞的形成或已经存在的细胞迁移到黏膜表面脱落,导致口腔黏膜变薄,出现红斑进而形成溃疡。化疗药主要是从黏膜下组织的血管中渗透进入口腔黏膜基底细胞中,对上皮基底层细胞功能有毒性作用并诱导凋亡,引起上皮层变薄和黏膜再生障碍,受损的上皮受到病原微生物的侵蚀,免疫功能降低,从而导致感染,因此口腔黏膜的病理变化是细胞毒药物最常见的不良反应之一<sup>[10]</sup>。

体质量的降低与口腔黏膜损伤后影响进食和吸收有关,因此体质量变化可以用来评价模型成功及药物治疗作用的 1 个间接指标。本研究结果显示,造模后,动物的体质量明显比用药前降低,在第 7 天最显著,而后逐渐恢复,而潜阳封

髓丹中剂量组动物体质量也有明显降低,但体质量降低程度明显比模型组弱,恢复较快;潜阳封髓丹高剂量组动物体质量无明显变化。同样,模型组动物从造模到第 7 天的平均日进食量明显减少,给予潜阳封髓丹高、中剂量后动物的平均日进食量比模型组高,这与体质量的增加一致,提示给予上述药物后对于划伤加 5-FU 诱导的口腔黏膜炎有一定的缓解作用。

从口腔黏膜宏观评分可以看出,在第 7、14 天时,模型组评分较高,说明造模对金黄地鼠起到了一定的损伤作用,且在评分来看,作用比较明显。在第 14 天时,给与潜阳封髓丹各剂量组与模型组相比有明显降低黏膜损伤评分的作用,说明潜阳封髓丹给药可改善病理损伤变化,加快金黄地鼠的损伤恢复。HE 染色结果提示,模型组动物黏膜组织部分样本中可见少量坏死肌细胞,胞核固缩深染;表皮层断裂;真皮层局部结缔组织成团脱落,并可见其嗜酸性减弱,炎细胞浸润明显。从病理分析结果可以看出,模型组的损伤比较严重。给予药物后各组均可见有少量炎细胞浸润,程度比模型组轻,这提示潜阳封髓丹给药有改善病理损伤并且促进愈合的作用。

放化疗诱导口腔黏膜炎的病理机理涉及炎症反应和氧化应激。TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  等细胞因子被认为是炎症标记物,参与了 5-FU 诱导的口腔黏膜炎的发病机制。SOD 是抗氧化系统中主要的酶类抗氧化物之一,MDA 是脂质过氧化作用下产生的脂质过氧化物,其含量的高低能反应氧化应激水平。Barbosa 等<sup>[11]</sup>研究发现用 5-FU 诱导仓鼠口腔黏膜炎,模型组动物的黏膜组织中炎症标记物 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等的表达上调,氨磷汀用药可阻止其表达上调并降低 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  的免疫表达及免疫染色评分,从而证实了该药物的抗炎作用,并暗示了其可能适用于治疗口腔黏膜炎。本实验研究结果显示,造模处理明显增加了金黄地鼠血清中 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的含量,潜阳封髓丹用药对金黄地鼠血清中的炎症因子 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  有明显降低的作用,同时能够降低金黄地鼠口腔黏膜组织中脂质过氧化产物 MDA 的含量,但对 SOD 的活性影响不大。提示潜阳封髓丹可能是通过对抗金黄地鼠体内炎症反应和氧化应激水平来改善 5-FU 加划伤诱导的口腔黏膜炎的病理变化。

综上所述,潜阳封髓丹对划伤加 5-FU 诱导的口

腔黏膜炎有一定的改善作用,能够降低金黄地鼠口腔颊囊组织宏观评分,改善5-FU所致的颊囊组织病理损伤,其作用机制可能与降低金黄地鼠血清中炎症标记物TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 的含量,降低脂质过氧化产物MDA的含量有关。

### 参考文献

- [1] SANTOS R C, DIAS R S, GIORDANI A J, et al. Mucositis in head and neck cancer patients undergoing radiochemotherapy[J]. Rev Esc Enferm USP, 2011, 45(6): 1338-1344.
- [2] ALVARIÑO-MARTÍN C, SARRIÓ-PÉREZ M G. Prevention and treatment of oral mucositis in patients receiving chemotherapy[J]. J Clin Exp Dent, 2014, 6(1): e74-80.
- [3] 杨霖,王笑民,念家云,等.恶性肿瘤患者化疗相关性口腔黏膜炎的中西医药物治疗进展[J].世界科学技术—中医药现代化,2016,18(5):883-888.
- [4] 梅康康,汪俭,屈丽君.化疗后口腔黏膜炎治疗的研究进展[J].中国医院药学杂志,2019,39(13):1409-1413.
- [5] 杨霖,王笑民,孙书贤.潜阳封髓丹治疗肾阳不足型恶性肿瘤患者化疗相关性口腔黏膜炎的临床观察[J].北京中医药,2016,35(4):367-369.
- [6] 唐晓丽,杨霖,杨依,等.5-氟尿嘧啶联合机械划伤致金黄地鼠口腔黏膜炎模型的建立[J].中国比较医学杂志,2019,29(1):29-34.
- [7] SKEFF M A, BRITO G A, DE OLIVEIRA M G, et al. S-nitrosoglutathione accelerates recovery from 5-fluorouracil-induced oral mucositis[J]. PLoS ONE, 2014, 9(12): e113378.
- [8] 程森,张健峰,刘燕,等.中医药治疗化疗性口腔黏膜炎研究进展[J].新中医,2019,51(8):40-42.
- [9] 朱丽婵,江子芳,余新燕.5-氟尿嘧啶化疗致口腔黏膜炎对生活质量的影響[J].护理与康复,2008,7(2):90-92.
- [10] MOSLEMI D, NOKHANDANI A M, OTAGHSARAEI M T, et al. Management of chemo/radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: A review of the current literature[J]. Radiother Oncol, 2016, 120(1): 13-20.
- [11] BARBOSA S C M, PEREIRA V B M, WONG D V T, et al. Amifostine reduces inflammation and protects against 5-fluorouracil-induced oral mucositis and hyposalivation[J]. Braz J Med Biol Res, 2019, 52(3): e8251.

(收稿日期: 2019-10-16 编辑: 王笑辉)

(上接第521页)

- [14] 周江.《温病条辨》银翘散及类方辨析[J].中国中医急诊,2008,17(1):87,89.
- [15] 张照研,周喆.银翘散抗流行性感冒的临床运用和实验研究[J].中医学报,2015,30(3):438-440.
- [16] 焦志玲.银翘散加减治疗急性上呼吸道感染疗效观察[J].中外医疗,2013,32(3):115-116.
- [17] XU X T, CHEN P, WANG J F, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission[J]. Sci China Life Sci, 2020, 63(3): 457-460.
- [18] LI F, LI W H, FARZAN M, et al. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor[J]. Science, 2005, 309: 1864-1868.
- [19] LU R J, ZHAO X, LI J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding[J]. The Lancet, 2020, 395(10224): 565-574.
- [20] ZHOU P, YANG X L, WANG X G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. Nature, 2020, 579(7798): 270-273.
- [21] 李鹤,谭晓川,姜栋,等.冠状病毒及其治疗药物研究进展[J/OL].中国药理学杂志:1-22[2020-02-13].http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2162.r.20200212.2010.004.html.
- [22] 李国强.分析桔梗皂苷活性成分及其生物活性[J].中西医结合心血管病电子杂志,2015,3(27):192-193.
- [23] 刘羽华,董竞成.呼吸道病毒感染中西医药物治疗进展[J].中西医结合学报,2018,2(3):226-227.
- [24] 程森,王明哲,宋金华,等.扶正解毒化痰方总苷提取物对呼吸道合胞病毒感染宿主细胞炎症反应的影响[J].中国中医药信息杂志,2018,25(12):35-39.
- [25] 赵文华,石任兵,刘斌,等.连翘病毒清胶囊抗病毒有效部位化学成分的研究[J].中成药,2005,27(4):449-453.

(收稿日期: 2020-03-11 编辑: 谢睿)