



北京中醫藥大學

BEIJING UNIVERSITY OF CHINESE MEDICINE

博士研究生學位論文

THESIS OF DOCTOR'S DEGREE

題目：乳腺癌患者急性放射性皮炎的中醫證
型及加味四妙勇安膏外治機制探討

專 業：中西醫結合臨床

研究方向：中西醫結合防治惡性腫瘤

學位類型：專業型

博 士 生：孫立巧

導 師：李 全 教授

二〇二三年六月

目 录

符号说明.....	11
第一部分 文献综述	12
综述一 乳腺癌放射性皮炎的西医研究进展	12
1. 乳腺癌的发病现状.....	12
2. 乳腺癌放疗研究进展.....	12
3. 乳腺癌术后放射性皮炎影响因素.....	16
4. 乳腺癌放射性皮炎的评估.....	18
5. 乳腺癌放射性皮炎机制及治疗进展.....	20
6. 小结	27
参考文献.....	28
综述二 中医药治疗急性放射性皮炎的研究进展	36
1. 急性放射性皮炎病名的中医认识.....	36
2. 急性放射性皮炎的中医病因病机.....	36
3. 急性放射性皮炎的辨证分型.....	36
4. 中医药临床研究治疗	37
5. 中医药在放射性皮炎实验研究进展.....	39
参考文献.....	50
第二部分 乳腺癌术后患者放疗所致急性放射性皮炎的中医证候学临 床研究	58
前言	58
1. 研究对象与方法.....	58
2. 研究结果.....	63
3. 讨论.....	74
4. 结论.....	80
5. 不足与展望.....	80
参考文献.....	82
附录.....	85
第三部分 加味四妙勇安膏治疗急性放射性皮炎实验研究	87
前言	87
1. 实验耗材.....	87
2. 数据统计.....	103
3. 实验结果.....	103
4. 讨论.....	109
5. 结论.....	115

6. 不足与展望.....	116
参考文献.....	117
结语.....	119

摘要

研究背景

急性放射性皮炎 (Acute radiation dermatitis ,ARD) 是放疗过程中最常见的皮肤副作用,尚不能完全避免,其发病率较高,多达 95% 的患者在放疗过程中会经历不同程度皮肤损伤,潜伏期一般为 1-2 周。患者的临床表现中常见皮肤干燥、脱皮、色素沉着、严重时可见皮肤红斑、渗液甚至出现溃疡、出血、坏死等症状。ARD 的发病机制目前尚未明确,有研究表明,炎症反应在发病中发挥了较重要的作用。中医治疗 ARD 的效果较明显,有文献表明,中医药可以降低放射性皮炎的等级程度、减缓患者痛苦、提高患者的生活质量。本团队前期研究表明,加味四妙勇安膏对急性放射性皮炎有明显效果。因此,本研究分为两部分,一方面通过临床研究观察乳腺癌放射性皮炎中医证型及相关因素的分布情况,归纳总结 ARD 中医证型分布规律,为临床运用中医药辨证论治提供临床思路,通过进一步相关因素分析可以将具有高危因素的患者提前进行干预,减少皮炎发生;另一方面通过动物实验构建急性放射性皮炎模型,并以加味四妙勇安膏干预 ARD 大鼠皮炎模型,探讨该药膏对放射性皮炎的作用机制,并从经典 TLR4/MyD88/NF- κ B 炎症通路探讨其改善皮炎反应的效应。

目的

(1) 通过临床观察 88 例乳腺癌术后放疗所致 ARD 中医辨证证型分布情况,总结本院 ARD 患者最常见的中医证型,为实验进一步探讨 ARD 提供临床依据。

(2) 通过临床观察 88 例乳腺癌术后放疗所致 ARD,进一步分析其相关性因素为预防 ARD 相关高危因素提供临床数据支持。

(3) 四妙勇安汤为经典“清热解毒”代表方,李仝教授在此方药基础之上进行加减而制成的加味四妙勇安膏用于治疗 ARD。通过建立 SD 大鼠放射性皮炎模型,观察加味四妙勇安膏对 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路关键蛋白及 mRNA 表达的影响,从清热凉血角度探讨加味四妙勇安膏干预急性放射性皮炎的可能机制。

方法

(1) 临床部分:通过收集 2020 年 10 月~2022 年 12 月在北京中医药大学第三附属医院肿瘤血液科门诊及住院处病房符合病例纳入标准的乳腺癌术后放疗所致 ARD 患者 88 例,分别在放疗前收集基本信息及临床资料,并使用 KPS 评分量表评估患者的生活质量评分;放疗过程中 ARD 发生时,收集四诊信息及舌脉采用中医症候调查表,进

行中医证型的辨证、依据 RTOG 制定的皮炎等级进行皮炎程度评估、改良 SCO-RAD 皮炎评分进行量化评估，评分越高表示皮炎越重；放疗第 5 周结束时再次评估 KPS 评分，以便更好比较在放疗期间对生活质量评分是否有明显影响。临床数据使用 SPSS 20.0 进行分析处理，最后总结分析乳腺癌患者放疗前后生活质量评分的变化及乳腺癌放疗引起的 ARD 中医辨证分型分布规律。

(2) 实验部分：本实验动物采用 SPF 级 (240 ± 10) g SD 雄性大鼠 72 只，随机分为 6 组，正常组、模型组、比亚芬乳膏（阳性药）组、加味四妙勇安膏低剂量组、加味四妙勇安膏中剂量组、加味四妙勇安膏高剂量组，每组 12 只，正常组予正常饲养，不予照射。其余 5 组，选用本院肿瘤放疗科室提供瑞典产医科达医用直线加速器（型号：Precise Treatment System），给予 6 MV 电子线在大鼠臀背部进行单次外照射，照射剂量为 45 Gy，照射范围为 3 cm*3 cm，单次照射源皮距 100 cm 进行造模。造模成功后，模型组予每日 2 次涂抹生理盐水；正常组常规饲养，自由进食水；在时间点和相同部位，对照组予比亚芬乳膏外敷；加味四妙勇安膏低剂量组、加味四妙勇安膏中剂量组、加味四妙勇安膏高剂量组分别用相应剂量药膏进行均匀涂抹，每日 2 次。外敷给药结束后，用数码相机拍照记录各组大鼠皮肤创面情况；21 天饲养结束后，腹腔麻醉后于腹主动脉采血并分离血清用于 ELISA 检测；辐射部位发生 ARD 的皮肤组织进行分离剥脱，放置于液氮中进行冷冻储存样本。HE 染色观察 ARD 皮肤组织的病理形态学改变；ELISA 法检测血清中炎症因子 TNF- α 、IL-6 的分泌情况；实时荧光定量 PCR 法检测皮肤组织中的 TLR4、MyD88、TRAF6、NF- κ B (p65) 基因表达；Western blotting 法检测皮肤组织中 TLR4、MyD88、TRAF6、NF- κ B (p65) 蛋白的表达；免疫组化法检测 TLR4、MyD88、TRAF6、NF- κ B (p65) 的蛋白定位及表达强度。

结果

1. 观察乳腺癌术后放疗所致 ARD 的中医证型分布及相关性因素分析临床研究

(1) 放疗后，88 例乳腺癌术后患者均出现了不同程度的放射性皮炎，并且以皮炎 II 级为主。其中，放射性皮炎 I 级 14 例 (15.91%)，放射性皮炎 II 级 47 例 (53.41%)，放射性皮炎 III 级 27 例 (30.68%)，放射性皮炎 IV 级 0 例。

(2) 乳腺癌术后患者放疗前 88 例，患者改良 SCO-RAD 皮炎评分为 0 分；放疗后 88 例患者 SCO-RAD 皮炎评分为 (9.23 ± 3.30) 分。放疗后患者 SCO-RAD 评分高于放疗前，经统计分析差异具有明显统计学意义 ($P < 0.001$)。

(3) 乳腺癌患者放疗前 88 例患者 KPS 评分为 90 (90, 100) 分；放疗后发生放射

性皮炎后患者 KPS 评分 80 (70, 80) 低于放疗前生活质量评分, 经统计学分析差异具有统计学意义 ($P < 0.001$)。

(4) 乳腺癌术后患者采用 2 种不同放疗方式, 采用三维适形放疗的患者放疗后 SCO-RAD 皮炎评分为 (9.42 ± 3.64), 采用调强放疗的 SCO-RAD 皮炎评分 (9.10 ± 3.08) 低于使用三维适形放疗的患者, 但经统计学分析差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

(5) 通过分析乳腺癌不同组织学分类、分子分型及临床分期、是否化疗及吸烟、不同年龄段、不同肿瘤大小对放射性皮炎的影响, 研究结果表明, 不同组织学分类及分子分型对 SCO-RAD 皮炎评分无明显差异 ($P > 0.05$), 年龄越大、肿瘤负荷越大、临床分期越晚, 对于改良版 SCO-RAD 皮炎评分越高, 但统计学无明显差异 ($P > 0.05$)。

(6) 乳腺癌术后患者放疗所致 ARD 中医证型, 其中血热风燥证 14 例 (占比 15.91%), 湿热内蕴证 21 例 (占比 23.86%), 热毒侵袭证 47 例 (占比 53.41%), 气血亏虚证 6 例 (占比 6.82%)。

(7) 放疗前后舌脉: 放疗前的舌象以淡胖、红舌、淡黯舌为主, 舌苔以薄白苔和滑腻苔及厚腻苔为主, 脉象以弦细滑为主; 放疗后的舌象以淡红舌、淡胖舌、淡黯舌为主, 舌苔以黄腻苔、白腻苔、厚腻苔为主, 脉象以数、细、弦、滑为主。

2. 加味四妙勇安膏对 ARD 机制探讨的实验研究

(1) 创面愈合率结果显示: 与空白组比较, 模型组大鼠的创面愈合率显著下降 ($P < 0.01$); 与模型组相比, 阳性药 (比亚芬乳膏) 及中药组的低、中、高三种剂量都可以加速放射性皮炎的愈合面积, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 阳性药与中药高剂量组创面愈合率差异无统计学差异 ($P > 0.05$)。

(2) HE 病理切片染色结果显示: 模型组可见大鼠表皮层少许角化层上皮组织少许缺损, 角化层与颗粒层间及角化层可见炎性结节, 真皮层可见毛囊散在, 细胞间质散在炎症细胞分布, 可见肉芽组织增生, 毛细血管扩张, 胶原纤维及成纤维细胞可见; 加味四妙勇安膏高剂量组的表皮层可见部分区域上皮增生修复明显, 角质层可见少量炎细胞, 真皮层可见炎细胞、胶原纤维及成纤维细胞等肉芽组织成分分布丰富, 可见毛细血管充血, 汗腺、毛囊。

(2) ELISA 检测结果显示: 与正常组比较模型组大鼠血清中 TNF- α 、IL-6 的含量升高 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 阳性药组与中药组大鼠血清中 TNF- α 、IL-6 的含量降低 ($P < 0.05$)。

(3) 实时荧光定量PCR分析: 与正常组比较, 模型组大鼠皮肤组织中 TLR4、MyD88、TRAF6、NF- κ B (p65) mRNA 的相对表达量增高 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 阳性药组及中药组大鼠皮肤组织中 TLR4、MyD88、TRAF6、NF- κ B (p65) 中的 mRNA 的相对表达量降低 ($P < 0.05$).

(4) Western blot 结果表明: 与正常组比较, 模型组大鼠皮肤组织中 TLR4、MyD88、TRAF6、NF- κ B (p65) 蛋白表达量增高 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 阳性药组及中药组大鼠皮肤组织中 TLR4、MyD88、TRAF6、NF- κ B (p65) 中的蛋白表达量明显降低 ($P < 0.05$).

(5) 免疫组化分析表明: 与正常组皮肤组织比较, 模型组的 TLR4、MyD88、TRAF6、NF- κ B (p65) 中的平均吸光度值明显增高 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 阳性药组及中药组大鼠皮肤组织中 TLR4、MyD88、TRAF6、NF- κ B (p65) 中的平均吸光度值明显降低 ($P < 0.05$).

结论

1. 临床研究结果显示

(1) 乳腺癌术后患者放疗后会引引起生活质量评分 (KPS) 评分下降, 不同程度影响患者的生活质量。

(2) 乳腺癌术后患者三维适形放疗的放射性皮炎较使用调强放疗的患者皮炎更重。

(3) 乳腺癌术后患者 BMI 指数越高, 发生急性放射皮炎的皮损情况相对更重。

(4) 乳腺癌术后患者放疗后放射性皮炎中医证型以热毒侵袭证为主, 其次为湿热内蕴证, 气血亏虚证占比最低。

(5) 通过分析放疗前后舌脉变化, 变化提示放疗后舌象气虚明显, 苔厚腻和黄腻苔增多, 脉象提示热象和痰湿症状增多。

2. 实验研究结果显示

(1) 通过分析 TLR4/MyD88/NF- κ B 相关通路关键靶点, 加味四妙勇安膏可能是通过调控该炎症通路发挥抗炎作用, 从而减轻放射性皮肤损伤。

(2) 加味四妙勇安膏可以减少放射性皮肤损伤模型大鼠血清中炎症因子的分泌。

关键词: 乳腺癌; 放射性皮炎; 中医证型; 加味四妙勇安膏; 机制

ABSTRACT

Research background

Acute radiation dermatitis (ARD) is the most common skin side effect of radiotherapy, which cannot be completely avoided. The incidence of ARD is high, and up to 95% of patients will experience varying degrees of skin damage during radiotherapy. The common clinical manifestations of patients are dry skin, desquamation, pigmentation, and severe skin erythema, exudation, and even ulcer, bleeding, necrosis and other symptoms. The pathogenesis of ARD is still unclear, but some studies have shown that inflammatory response plays an important role in the pathogenesis. The effect of traditional Chinese medicine in the treatment of ARD is obvious. Literature has shown that traditional Chinese medicine can reduce the grade of radiation dermatitis, relieve the pain of patients, and improve the quality of life of patients. Our previous study has shown that modified Simiao Yongan ointment has obvious effect on acute radiation dermatitis. Therefore, this study is divided into two parts. On the one hand, the distribution of TCM syndrome types and related factors of radiation-induced dermatitis in breast cancer was observed through clinical research, and the distribution of TCM syndrome types of ARD was summarized to provide clinical ideas for clinical application of TCM syndrome differentiation and treatment. On the other hand, an animal model of acute radiation-induced dermatitis was established, and Jiawei Simiao Yongan ointment was used to treat ARD rat dermatitis model to explore the mechanism of this ointment on radiation-induced dermatitis and its effect on improving dermatitis from the classical TLR4/MyD88/NF- κ B inflammatory pathway.

Purpose

(1) To summarize the most common TCM syndrome types of ARD patients in our hospital by observing the distribution of TCM syndrome types of ARD caused by postoperative radiotherapy of breast cancer in 88 patients, and to provide clinical basis for further study of ARD.

(2) Clinical observation of 88 cases of ARD after breast cancer surgery, further analysis of its related factors to provide clinical data support for the prevention of ARD related risk factors.

(3) Simiao Yong 'an Decoction is a classic representative prescription of "clearing heat and detoxifying". On the basis of this prescription, Professor Li Tong added and subtracted the modified Simiao Yong 'an ointment for treating ARD. To observe the effect of Jiawei Simiao Yong 'an Cream on the expression of key proteins and mRNA of TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway by establishing a SD rat model of radiation-induced dermatitis, and to explore the possible mechanism of Jiawei Simiao Yong 'an cream on acute radiation-induced dermatitis from the perspective of clearing heat and cooling blood.

Method

(1) Clinical part: A total of 88 breast cancer patients with ARD caused by postoperative radiotherapy who met the inclusion criteria in the outpatient and inpatient wards of the Department of Oncology and Hematology, the Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine from October 2020 to December 2022 were collected. The basic information and clinical data were collected before radiotherapy, and the KPS score was used to evaluate the quality of life of the patients. When ARD occurred during radiotherapy, the information of the four diagnoses and the tongue and pulse were collected, and the TCM syndrome differentiation was performed by using the TCM syndrome questionnaire. The degree of dermatitis was evaluated according to the dermatitis grade formulated by RTOG, and the modified SCO-RAD dermatitis score was used for quantitative evaluation. The KPS score was reassessed at the end of the fifth week of radiotherapy to better compare whether there was any significant effect on the quality of life score during radiotherapy. The clinical data were analyzed and processed by SPSS 20.0. Finally, the changes of quality of life scores of breast cancer patients before and after radiotherapy and the distribution of ARD syndrome differentiation caused by breast cancer radiotherapy were summarized and analyzed.

(2) Experimental part: A total of 72 SPF male SD rats were randomly divided into 6 groups: normal group, model group, Biafine cream (positive drug) group, modified Simiao Yong 'an cream low-dose group, modified Simiao Yong 'an cream medium-dose group and modified Simiao Yong 'an cream high-dose group, with 12 rats in each group. The normal group was fed normally without irradiation. For the other 5 groups, Elekta medical linear accelerator (model: Precise Treatment System). The rats were irradiated with a single dose of 45 Gy (3 cm*3 cm) with a single dose of 6 MV electron beam, and the source skin distance

was 100 cm. After successful modeling, the model group was smeared with normal saline twice a day. The normal group was fed routinely and fed freely with water. The control group was given biafine cream for external application at the same time point and the same site. The low dose group of modified Simiao Yong 'an ointment, the middle dose group of modified Simiao Yong 'an ointment, and the high dose group of modified Simiao Yong 'an ointment were evenly applied with the corresponding dose of ointment, twice a day. After the end of external application, a digital camera was used to record the skin wounds of rats in each group. After 21 days of feeding, blood samples were collected from the abdominal aorta after intraperitoneal anesthesia and serum was separated for ELISA detection. The skin tissue with ARD at the radiation site was separated and stripped, and placed in liquid nitrogen for frozen storage of samples. HE staining was used to observe the pathological changes of ARD skin tissue. ELISA was used to detect the secretion of inflammatory factors TNF- α and IL-6 in serum. The mrna expressions of TLR4, MyD88, TRAF6 and NF- κ B (p65) in skin tissue were detected by real-time fluorescence quantitative PCR. Western blotting was used to detect the protein expression of TLR4, MyD88, TRAF6 and NF- κ B (p65) in skin tissue. Immunohistochemistry was used to detect the protein location and expression intensity of TLR4, MyD88, TRAF6 and NF- κ B (p65).

Results

1. To observe the distribution of traditional Chinese medicine syndrome types and analyze the related factors of ARD caused by postoperative radiotherapy of breast cancer

(1) After radiotherapy, 88 patients with breast cancer after surgery had different degrees of radiation dermatitis, and the dermatitis was mainly grade II. Among them, there were 14 cases (15.91%) of grade I radiodermatitis, 47 cases (53.41%) of grade II radiodermatitis, 27 cases (30.68%) of grade III radiodermatitis and 0 case of grade IV radiodermatitis.

(2) The modified SCO-RAD dermatitis score of 88 breast cancer patients before radiotherapy was 0; After radiotherapy, the SCO-RAD dermatitis score of 88 patients was 9.23 ± 3.30 . The SCO-RAD score of patients after radiotherapy was higher than that before radiotherapy, and the difference was statistically significant ($P < 0.001$).

(3) The KPS score of 88 breast cancer patients before radiotherapy was 90 (90, 100). The KPS score of patients with radiation dermatitis after radiotherapy 80 (70,80) was lower than

the quality of life score before radiotherapy, and the difference was statistically significant ($P < 0.001$).

(4) Postoperative breast cancer patients were treated with two different radiotherapy methods. The SCO-RAD dermatitis score of patients treated with three-dimensional conformal radiotherapy was (9.42 ± 3.64), and the SCO-RAD dermatitis score of patients treated with intensity modulated radiotherapy was (9.10 ± 3.08), which was lower than that of patients treated with three-dimensional conformal radiotherapy. However, the difference was not statistically significant ($P > 0.05$).

(5) The results showed that there was no significant difference in SCO-RAD dermatitis score between different histological classification and molecular classification of breast cancer ($P > 0.05$), and between different histological classification and molecular classification of breast cancer. The older the age, the larger the tumor burden and the later the clinical stage, the higher the modified SCO-RAD dermatitis score, but there was no statistically significant difference ($P > 0.05$).

(6) The TCM syndrome types of ARD caused by radiotherapy after breast cancer surgery included 14 cases of blood-heat and wind dryness syndrome (15.91%), 21 cases of damp-heat internal accumulation syndrome (23.86%), 47 cases of heat-toxin invasion syndrome (53.41%), and 6 cases of qi and blood deficiency syndrome (6.82%).

(7) Tongue pulse before and after radiotherapy: before radiotherapy, the tongue appearance was mainly fat, red, and pale dark, the tongue coating was mainly thin white, greasy, and thick greasy, and the pulse appearance was mainly smooth. The tongue appearance after radiotherapy was mainly reddish, pale fat, and pale dark. The tongue coating was mainly yellow, white, and thick, and the pulse was mainly number, thin, stringy, and slippery.

2. Experimental study on the mechanism of Jiawei Simiao Yong'an ointment on ARD

(1) The results of wound healing rate showed that compared with the blank group, the wound healing rate of rats in the model group was significantly decreased ($P < 0.01$). Compared with the model group, the positive medicine (Biafine cream) and the low, medium and high doses of the Chinese medicine group could accelerate the healing area of radiation dermatitis, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant

difference in wound healing rate between positive medicine group and high dose of traditional Chinese medicine group ($P > 0.05$).

(2) The results of HE staining showed that in the model group, there were a few defects in the epidermis of the rat stratum corneum, inflammatory nodules between the stratum corneum and the stratum granulosum and the stratum corneum, hair follicles were scattered in the dermis, inflammatory cells were scattered in the intercellular stroma, granulation tissue proliferation, telangiectasis, collagen fibers and fibroblasts were visible. In the high dose group of Jiawei Simiao Yong 'an cream, epithelial hyperplasia and repair were obvious in some areas of the epidermis, a small amount of inflammatory cells were observed in the stratum corneum, inflammatory cells, collagen fibers, fibroblasts and other granulation tissue were abundant in the dermis, and capillary congestion, sweat glands and hair follicles were observed.

(2) ELISA results showed that compared with the normal group, the serum levels of TNF- α and IL-6 in the model group were increased ($P < 0.05$). Compared with the model group, the serum levels of TNF- α and IL-6 in the positive drug group and the Chinese medicine group were decreased ($P < 0.05$).

(3) Compared with the normal group, the relative expressions of TLR4, MyD88, TRAF6 and NF- κ B (p65) mRNA in the skin tissue of the model group were increased ($P < 0.05$). Compared with the model group, the relative expression levels of TLR4, MyD88, TRAF6 and NF- κ B (p65) mRNA in the skin tissue of the positive drug group and the Chinese medicine group were decreased ($P < 0.05$).

(4) Western blot results showed that compared with the normal group, the protein expressions of TLR4, MyD88, TRAF6 and NF- κ B (p65) in the skin tissue of the model group were increased ($P < 0.05$). Compared with the model group, the protein expression levels of TLR4, MyD88, TRAF6 and NF- κ B (p65) in the skin tissue of the positive drug group and the Chinese medicine group were significantly decreased ($P < 0.05$).

(5) Immunohistochemical analysis showed that the average optical density values of TLR4, MyD88, TRAF6 and NF- κ B (p65) in the model group were significantly higher than those in the normal group ($P < 0.05$). Compared with the model group, the average optical density values of TLR4, MyD88, TRAF6 and NF- κ B (p65) in the skin tissue of the positive

drug group and the Chinese medicine group were significantly decreased ($P < 0.05$).

Conclusion

1. The results of clinical studies showed that

(1) The quality of life (KPS) score of postoperative breast cancer patients decreased after radiotherapy, which affected the quality of life of patients to varying degrees.

(2) The dermatitis induced by 3D conformal radiotherapy was more severe than that induced by intensity-modulated radiotherapy.

(3) The higher the BMI of patients after breast cancer surgery, the more serious the skin lesions of acute radiation dermatitis.

(4) The main TCM syndrome type of radiation-induced dermatitis in breast cancer patients after radiotherapy was heat-toxin invasion syndrome, followed by damp-heat accumulation syndrome, and the deficiency of qi and blood accounted for the lowest proportion.

(5) By analyzing the changes of tongue pulse before and after radiotherapy, it was found that qi deficiency of tongue was obvious, thick and greasy fur of tongue was increased, and the symptoms of heat and phlegm dampness were increased.

2. The results of the experimental study showed that

(1) By analyzing the key targets of TLR4/MyD88/NF- κ B related pathway, Jiawei Simiao Yongan cream may play an anti-inflammatory role by regulating this inflammatory pathway to alleviate radiation-induced skin injury.

(2) Modified Simiao Yongan ointment can reduce the secretion of inflammatory factors in serum of rats with radiation-induced skin injury.

KEYWORDS: breast cancer, radiation dermatitis, tcm syndrome type,added simiao yongan paste,TLR4 / MyD88 /NF- κ B

符号说明

缩略词	英文全称	中文全称
ARD	Acute radiation dermatitis	急性放射性皮炎
DIBH	deep inspiration breath hold	深呼吸屏气
GC-MS	gas chromatography-mass spectrometry	气相色谱-质谱联用技术
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高效液相色谱
IGRT	Imaging guided radiation therapy	图像引导下适形调强放疗
IMAT	Intensity-modulated arc therapy	弧形调强
IORT	intraoperative radiation therapy	乳腺癌术中放射治疗
KPS	Karnofsky	卡氏评分
TLRs	Toll-like receptors	TOII 样受体
MYD88	Myeloid differentiation facto	髓样分化因子 88
TRAF6	TNF receptor associated factor 6	肿瘤坏死因子受体相关因子 6
NF- κ B	Nuclear factor- κ B	B 细胞核因子- κ -轻链增强子
LABC	locally-advanced breast cancer	局部晚期乳腺癌
LRR	local recurrence rate	局部复发率
RIBP	radiation-induced brachial plexopathy	放射性臂丛神经损伤
RIHD	Radio-induced heart diseases	放射性心脏损伤
SBRT	stereotactic body radiation therapy	立体定向放疗
SGRT	surface guided radiation therapy	光学体表引导放射治疗
SIB	simultaneous integrated boost	瘤床同步补量
SWE	shear wave elastography	剪切波弹性成像
TB	tumor bed	瘤床加量
VMAT	volumetric modulated arc therapy	容积旋转调强放射治疗技术
WBRT	whole brain radiotherapy	全脑放疗

第一部分文献综述

综述一 乳腺癌放射性皮炎的西医研究进展

1. 乳腺癌的发病现状

根据世界卫生组织国际癌症机构的最新数据显示, 2020 年女性最常见的恶性肿瘤为乳腺癌, 在全球发病率达到 226 万, 其中在中国发病率更是高达 41.6 万, 位居中国女性肿瘤发病之首^[1]。随着乳腺癌治疗技术的发展, 乳腺癌的治愈率不断提升, 生存期也得到了显著的延长^[2]。临床上根据患者不同分期、病理类型及分子分型进行综合分析, 制定适合患者的个体化治疗方案, 其治疗主要包括局部治疗(手术、放射治疗)及全身治疗(化疗、内分泌、靶向、免疫等)。放射治疗作为乳腺癌综合治疗中的重要环节, 在大部分阶段中都有参与。

2. 乳腺癌放疗研究进展

2.1 乳腺癌放疗适应症

放射治疗简称放疗, 基于肿瘤细胞比正常细胞对放射线更为敏感, 所以, 常通过放射线来进行局部肿瘤的杀灭。放射线主要包括放射性同位素产生的 α 、 β 、 γ 射线和各类 X 射线、电子线、质子束及其他粒子束。乳腺放疗主要方式主要分为内部照射和外部照射, 其中内部照射又称组织间插植放疗, 适合于乳腺癌肿瘤部位较深或切缘阳性拒绝再次手术的患者; 但在临床上外部照射更为常见, 外照射是针对乳房或者胸部进行直接照射。

乳腺癌按照放疗的目的分为: 根治性放疗、辅助性放疗和姑息性放疗。其中根治性放疗主要用于旨在治愈肿瘤的放疗; 辅助放疗的适应症: (1) 保乳患者原则上均应接受放疗; (2) 淋巴结转移 4 枚及以上, 或 T4 期患者, 或肿瘤大于 5cm 以上者, 均应接受放疗; (3) 淋巴结转移 1-3 枚, 但伴有以下多项因素者可考虑放疗, 如: T2 以上、年轻、ER 和 PR 阴性、腋窝淋巴结清扫数目小于 10 个、低分化、脉管癌栓等; (4) 前哨淋巴结转移 1-2 枚, 且未进行腋窝清扫的患者, 应接受放疗; (5) 新辅助化疗临床分期为 3 期, 或新辅助化疗后腋窝淋巴结阳性患者, 应接受放疗; 姑息性放疗用于晚期存在脑转移或骨转移需要提高生存质量的患者, 旨在减轻患者痛苦, 尽量延长病人生存时间的放疗, 可用于缓解肿瘤压迫、镇痛、止血等^[3]。

2.2 乳腺癌放疗常见技术

在我国原发性乳腺癌经历乳房手术切除术的占比达到 88.8%，但对于手术周围存在大动脉血管、重要脏器等情况时，单纯通过手术治疗很难完全切除干净^[4-5]。因此，这种情况常常需要在乳腺切除术后进行放射治疗消除残留病灶，减少复发，提高患者的生存率。随着技术的进步由二维技术发展到了 3DCRT，再到调强放射治疗，提高靶区剂量均一性的同时也大大减少了对周围组织的辐射^[6-7]。以下将详细介绍近几年新兴的放疗技术的发展，具体介绍如下：

2.2.1 图像引导下适形调强放疗

图像引导下适形调强放疗 (Imaging guided radiation therapy ,IGRT) 顾名思义，即在图像引导下施行的放射治疗,IGRT 是在三维放疗技术的发展上形成的一种新型的三维放疗技术，此技术考虑了时间因数的概念。同时结合解剖学组织呼吸运动和日常位置移动误差及靶位收缩改变等因素造成放疗剂量不均，从而影响放疗的精准和治疗效果^[8]。IGRT 技术可以使肿瘤精确放射治疗中存在系统误差和随机误差，适合三维适形和调强放射治疗技术的恶性肿瘤可在图像引导下放射治疗，使之能做到真正意义上的精确治疗。

2.2.2 深呼吸屏气技术

深呼吸屏气 (deep inspiration breath hold, DIBH) 技术是放疗中呼吸运动管理的一种方法，能够在放疗全程中减少呼吸运动对放疗带来的影响。乳腺癌在放疗过程中进行深吸气屏气，使胸部处于扩张状态，心脏远离乳腺、胸壁照射区，避免心脏受到高剂量照射，而且屏气后胸壁运动幅度大大降低，让计划照射区域剂量可以更加充足，照射更准确。DIBH 技术可使心脏和冠脉受辐射照射剂量降低多达 50%，肺组织和对侧乳腺受辐射照射剂量均有不同程度降低^[9]。

2.2.3 光学体表引导放疗技术

光学体表引导放疗技术 (surface guided radiation therapy,SGRT)，是一种无创伤、无辐射等图像引导放疗技术，可以实时采集患者 3D 体表信息，耗时更短，可以保证对治疗过程的实施监控。SGRT 在运行过程中可以采集位置、表面、呼吸等多种数据，以便引导病人更好的摆位、减少误差，减少辐射^[10]。SGRT 的优点在于能够在没有皮肤标记的地方可以看到摆位的局部偏差，增加了治疗区域内的精确度。SGRT 主要用于乳腺癌、头颈部、腹部肿瘤的放疗以及特殊患者（老人、儿童、自主性较差者）的放疗。陈雪梅^[11]等人通过探索 SGRT 联合 IGRT 双引导在乳腺癌调强放疗的可行性，研究表明,双引导复位模式，与传统的模拟机复位具有

较快的摆位、无需标记、可以更好的纠正误差、进一步提高精准度，可广泛用于临床。

2.2.4 容积旋转调强放射治疗技术

容积旋转调强放射治疗技术 (volumetric modulated arc therapy, VMAT), VAMT 对放疗界来说，可以说是在技术上的又一次进步飞跃，它改变了传统固定视野静态调强治疗的模式，可以对患者放射治疗的同时调整加速器的剂量率、改变机架角、多叶准直器形状的多维化，以便放疗计划可以在保证单个弧度的角度下去实施完成。VMAT 技术在多种恶性肿瘤放疗方面适形度更高，能提高治疗效率，有效节约治疗时间。目前大多数医院使用的调强放疗技术，多为固定治疗野技术，而 VAMT 是目前国际上最先进的放射治疗技术，以其“快、准、优”的特点为肿瘤患者提供更全面、更科学、更精准的治疗技术，可用于各种肿瘤的精确治疗。它不经看恶性针对肿瘤体积和部位的厚薄不同，给予最适合的放射线强度，同时可以躲避在肿瘤中间或凹陷处的重要器官如眼球、脊髓、小肠等，大大增加了肿瘤治疗的控制率，降低并发症的发生率的同时可以减少治疗的副作用，具有治疗时间更短、精确度更高、误差更小、疗效更好的特点，但 VAMT 技术对设备要求较高需要集影像设备、二维的剂量验证、逆向优化治疗计划设计软件等设备于一体^[12]。

2.3 乳腺癌放疗的不良反应

乳腺癌的放疗会产生诸如癌因性疲乏、骨髓抑制等全身反应，但多以局部反应为主，例如照射区域皮肤色素沉着、脱皮、水肿等。由于放疗技术的不断改进，对于周边正常组织的保护也越来越完善。放疗副作用多为暂时的，重在预防，做好正确的防护，减少患者的痛苦，以下将重点介绍几个常见乳腺癌放疗副作用的症状及相应的处理方法。

2.3.1 皮肤损伤

虽然放疗技术一直在发展，但仍有 95% 的患者会发生不同程度的皮肤损伤，根据发生时间的早晚分为急性皮肤损伤和晚期皮肤损伤^[13-14]。急性皮肤损伤通常于放疗后第 3-4 周出现^[15]，主要表现为皮肤红斑和湿性脱皮，影响因素主要为手术方式和照射技术、体重指数等；对于改良根治术后放疗的患者者，放射皮肤损伤发生率较高，高体重指数者更容易发生红斑和湿性脱皮；而晚期皮肤损伤通常发生于放疗后 4-12 个月，主要表现为皮肤、皮下组织纤维化、毛细血管扩张。一旦出现皮肤损伤，首先，放疗照射区域的皮肤要保持清洁，避免物理或化学刺激。

治疗期间照射野应保持干燥，不可擦洗；注意选择柔软的内衣，不要穿得过紧，衣领不要过硬。如果出现大面积皮肤破损，要停止放疗并对症处理。绝大多数湿性反应在积极使用的药物治疗下 2 个月内可以愈合。

2.3.2 放射性肺损伤

放射治疗胸部肿瘤的同时肺部也会受到散在辐射的影响进而发生急性放射性肺损伤，该病的发病几率约为 3.7%，发病的影响因素主要包括照射体积、剂量和放疗时联合治疗以及临床因素（慢性炎症病史、年龄、吸烟等）^[16-17]肺损伤表现为肺纤维化。急性放射性肺炎虽然是危害性较大的并发症，但在乳腺癌的辅助放疗中发生率较低。如果患者半年内有放疗病史并且出现不明原因的发热、胸闷、咳嗽，需要警惕放射性肺炎的发生，轻症对症处理即可，病情加重时需要及时联合糖皮质激素进行足疗足量规范化使用，若合并细菌感染时可给予抗生素进行治疗，制定个体化的治疗方案，提高患者的生存质量。

2.3.3 心脏损伤

放射性心脏损伤(Radio-induced heart diseases , RIHD)是乳腺癌放疗后最常见的非瘤性死亡的原因，其主要机制为放疗后引起冠状动脉、心肌、心包、瓣膜或传导系统受损伤进而激活炎症通路导致血管通透性增强，分泌粘性因子及炎性细胞、纤维蛋白渗出液堆积导致心包纤维化改变。放疗除引起炎症通路外同时还可影响人体的凝血机制，导致血栓形成，进而影响心肌供血发生缺血性心脏病、心律失常等表现。一旦发生 RIHD,目前尚无特异性有效的治疗方案，有研究表明，抗炎、抗血栓、营养心肌等治疗可改善相关症状。随着技术的发展，如今调强治疗先进技术的使用，能够明显降低心脏照射剂量，同时放疗团队会利用调强放疗技术、深吸气屏气等技术方法，来降低心脏照射剂量，减少心脏损伤。查雅文通过收集 60 例左侧早期乳腺癌保乳术后的患者，随机分为大分割放疗和常规放疗，通过观察治疗前后心电图、心肌酶的变化，评估两种治疗模式对心脏的影响。研究结果表明，大分割具备放疗时长、减少经济负担的优点的同时，并未增加 RIHD 风险，因此，对于乳腺癌保乳术后的患者来说，可将其作为首选降低 RIHD 的发生^[18]。

2.3.4 食管黏膜损伤

放射性食管损伤对于接受乳腺癌锁骨上下区放疗的患者容易发生，轻者表现为咽喉部疼痛不适或灼烧感，在放疗中后期出现；重者吞咽困难、体重下降、营养不良、食管出血溃疡，中断放疗。临床上患者一旦出现此类损伤，患者可以通

过口服促进粘膜修复、激素、局部麻醉等药物，改善食管粘膜的损伤。中医认为放射线为热毒，易耗气伤阴，出血一系列症状，将其”属为“噎膈”“反胃”等疾病的范畴，临床上可配合使用芍根汤、沙参麦冬汤等益气养阴的中药，加速食管黏膜的修复，提高机体免疫力^[19-20]。

2.3.5 上肢淋巴损伤

乳腺癌上肢淋巴水肿，主要常见于腋窝淋巴结清扫手术范围有关，损伤患侧淋巴组织区域，导致淋巴回流不畅，加上术后的放疗和体质、体重、年龄等因素也影响了上肢淋巴水肿的发生，临床上主要表现患肢肿胀、上肢功能受限甚至丧失上肢功能。目前西医对患者主要采取地奥司明改善微循环、氢氯噻嗪利尿等药物改善水肿、物理治疗及手术等治疗有一定的改善效果。中医将其归属为“水肿”范畴，认为术后损伤局部血液不畅，导致气滞血瘀，水湿内停产生水肿，因此，治疗上中医常常给予益气化瘀、利水消肿药物及局部针灸疏经通络、健脾利湿，中西医结合治疗改善了患者的疼痛、帮助其恢复关节功能，减轻患者的痛苦^[21-23]。

2.3.6 放射性臂丛神经病变

放射性臂丛神经损伤(radiation-induced brachial plexopathy,RIBP)是放射治疗乳腺肿瘤患者腋窝或锁骨上区部位产生的一种慢性进行性神经损伤且一旦发生不可逆，发病时间不定有一定的潜伏期，或发生在放疗结束数月或数十年之后才会出现，临床上主要依靠神经肌电图及症状去诊断。该病症状主要表现为同侧上肢感觉麻木刺痛或无力，常伴肩膀疼痛，后期严重者会发展为肌肉萎缩，从而表现出手臂屈伸及肩外展活动障碍，发病几年后重则引起上肢瘫痪，造成患者生活质量下降。随着技术的发展，剪切波弹性成像 (shear wave elastography, SWE) 技术有望称为早期识别评估臂丛神经弹性的无创、定量的工具，以便对 RIBP 早发现、早诊断及早期干预。临床对于 RIBP 的治疗目前仍缺乏效果明确的药物，根据患者不同的发病阶段和发病症状去选择药物，对于发病早期的患者可使用肾上腺皮质激素联合营养神经治疗的药物，若疼痛明显的患者可以给予对症的止痛药物。同时可以配合给予康复功能锻炼减缓活动障碍^[24-25]。

3.乳腺癌术后放射性皮炎影响因素

乳腺癌术后发生放射性皮炎的相关因素，已被许多研究所重视，但是不同的研究所得出的结论，目前有所不同。目前针对相关性因素研究主要分为 2 大类，一类是患者自身因素相关；第二类为治疗技术相关，以下将具体叙述。

3.1 患者自身因素

乳房的大小是最先被发现认为是影响乳腺癌放射性皮炎相关的特征之一。除了乳房大小之外，对于经历乳房重建及假体植入的患者发生辐射皮肤损伤的概率也要高于同期临床患者。另外，照射不同的部位发生皮炎的概率也不同，胸部、面部、头颈前区、皮肤褶皱处出现放射性皮肤损害的概率要大于身体其他部位^[26-28]。Pignol JP 等人发现乳房较小的患者与乳房较大的患者相比，乳房较大的患者（根据罩杯和束带大小）的湿性脱皮风险较高^[29]。但是，Behroozian T 等人的研究提示：乳房尺寸大、基线分离和吸烟状态与湿性脱屑或红斑没有显著相关性，而是指出高 BMI 指数（即 $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ）和患者放射性皮炎中发生水肿和疼痛显著相关，研究结果出现此类情况的原因分析考虑和纳入样本量小和数据缺失有关。最终得出乳腺癌放射性皮炎相关预测因素的结论：高 BMI（ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ）、剂量加量、使用放疗补偿膜和常规分割（50Gy/25f）是与 RD 显著相关的预测因素，同时表明在纳入的研究患者人群中对于既往化疗、乳房切除术、淋巴结放疗和吸烟状况情况，并不是影响放射性皮炎严重程度地显著性因素，同时指出对于既往接受糖皮质激素或抗甲氧嘧啶胺类药物、外用抗生素/抗真菌药的患者容易发生皮肤脱皮的情况^[30]。其他患者因素，如正常手臂运动引起的摩擦程度、所穿衣物的质地和类型以及汗液的积聚，都可能导致皮肤反应^[31]。除此之外，对于种族差异和绝经状态也与放射性皮炎风险有关。Wright JL 等人通过对接受乳房切除术后放射治疗进行的前瞻性研究中：预测是否黑种人肤色会使得急性皮肤毒性的严重程度更重，通过采用 Logistic 回归分析评估潜在预测因素对皮肤毒性发生风险的影响。在这项前瞻性研究中结果表明，对于接受乳房切除术后放射治疗的乳腺癌患者，黑种人及较高的 BMI 和绝经后状态发生湿性脱屑的概率更高，有统计学差异^[32]。对于患者是否吸烟这个因素，对放射性皮肤反应的影响好坏参半，从目前现有数据中来看，无法得出最终结论。最后，与 DNA 修复反应特异性相关的基因潜在突变相关的罕见遗传综合征可导致严重的急性放射敏感性^[33]。Eleftheria Alexopoulou 等人通过探讨肿瘤细胞中蛋白表达与发生放射性皮炎风险的相关性。研究者通过收集 122 例接受乳腺癌术后放疗的女性中观察放射性皮炎（RTOG 分级）和 Ki 67、ATM、iNOS、HIF-1 α 和 aGluc 表达增加变得明显，但在考虑皮肤类型和/或体重时却无明显统计学意义，其原因可能是由于样本量限制和严格的人选标准所导致。但参与肿瘤生长（Ki 67、ATM）和/或影响细胞氧化状态（HIF-1 α 、iNOS、aGluc）的蛋白质的网络相互作用，这可能有助于发生急性放射性皮炎的风险，可继续进行前瞻性研究，以便更好识别乳腺癌放射性皮炎高危患者^[34]。

3.2 乳腺治疗相关因素

在乳腺组织上提供更均匀、同质的放射剂量的技术会显著降低急性和长期皮肤辐射毒性。随着放疗技术的进步和发展，与较早的二维（2D）技术（使用穿过中心轴或乳房中部的单轴向切割生成放射治疗计划）相比，三维（3D）治疗计划显著减少了放射诱导的皮肤反应。由于3D技术考虑了中心轴上方和下方乳房轮廓的变化，以减少固有的辐射，当乳房区域的辐射剂量超过45 Gy，会增加放射性皮炎的风险。Caitlin Yee 等人发现使用调强放射治疗、大分割放射治疗、加速部分乳房照射、同时整合加强和俯卧位，可以降低放射性皮炎的发生率^[35]。随着放疗指南的推荐和前瞻性研究的不断深入，大分割乳腺放疗的使用正在乳腺癌患者应用中增加，大分割提供了略高的日放疗剂量，达到了总体生物等效总剂量，最终缩短了治疗时间（从5-6周至3-4周）。季美晨等人通过探讨乳腺癌改良根治术后大分割与常规分割调强放疗后的短期疗效和相关不良反应，研究表明，在不良反应和近期疗效上与常规放疗无明显差异，大分割放疗可减缓患者疲乏感，有降低乳房重建失败率的趋势^[36]。Asmaa A Abdeltawab 等人前瞻性地调查了75例绝经后接受辅助放疗的早期乳腺癌患者手术序贯或同期来曲唑治疗治疗，旨在评估患者肿瘤治疗相关因素对放射性毒性的风险。研究表明，加强照射可增加急性皮炎的发生，曲妥珠单抗的使用对急性放射性皮炎起保护性的作用^[37]。吴珊瑜^[38]对乳腺癌保乳术后的患者使用热塑成型垫结合乳腺托架固定技术，可以减少在治疗期间的摆位误差的影响，有利于放疗计划的精准定位，可以更好的减轻对皮肤散在剂量的辐射，减轻放射性皮炎的严重程度，但是值得注意到是目前热塑成型垫在临床上目前尚未广泛应用，远期疗效不能确定，需要进一步扩大样本量验证其治疗价值。

4. 乳腺癌放射性皮炎的评估

临床上接受放射治疗的大部分患者会经历不同程度的放射性皮肤损伤的症状，如：红斑、水肿、干燥和潮湿脱屑甚至溃疡、出血等，并随着每一次照射而症状加剧，显著降低患者的生活质量，严重者可中断放疗计划，延误治疗的时机。因此，对于已经暴露于电离辐射的皮肤的患者，需要进行有效的皮肤护理评估，以避免计划外的治疗中断。临床上需要开发一款客观预测放射性皮炎严重程度的仪器，用于评估皮肤状况，以便更好地减轻患者痛苦，提高生活质量。

4.1 主观视觉量表:

目前用于评估急性放射反应严重程度的方法基于视觉量表（RTOG、EORTC、NCI

CTCAE、LENT-SOMA)。在急性放射性皮炎的情况下,最常用的量表是欧洲癌症研究和治疗组织(EORTC),放射治疗肿瘤学组(RTOG)和美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准(NCI CTCAE)。对正常组织的存在慢性放射性皮肤损伤的晚期效应,推荐使用客观管理和分析(LENT-SOMA)量表确定慢性放射性皮肤损伤的严重程度。RTOG急性放射性皮炎评分标准分为4级:0级皮肤无明显变化;I级:患者通常会表现毛发脱落、汗液分泌减少或可见皮肤存在点状红斑;II级:红斑范围扩大,水肿主要以中度水肿,皮肤褶皱处可见湿性分泌物渗出;III级:皮肤湿性水肿范围进一步扩大,此时水肿主要是表现为凹陷性水肿;IV级:皮肤溃疡/出血/坏死。NCI-CTCAE(4.0)放射性皮炎评分标准分为4级:0级:皮肤无变化;I级:轻微红斑或干燥脱皮;II级:中度至活跃的红斑/局限于皮肤褶皱和折痕的斑片状湿性脱屑/中度水肿;III级:皮肤褶皱和折痕以外的部位湿性脱屑/轻微创伤或擦伤引起的出血;IV级:致命的后果/全层真皮皮肤坏死或溃疡/受累部位自发性出血/需皮肤移植。LENT/SOMA分级用于慢性放射性皮炎,分为IV度,具体表现为:I度:敏感,瘙痒,少许毛发脱落,暂时性色素沉着,仅表皮层破溃,少量毛细血管扩张;II度:间歇性疼痛,水肿,毛发脱落,永久性色素沉着,溃疡达到真皮层,中等程度毛细血管扩张($< 50\%$),皮肤纤维化,萎缩程度 $< 10\%$;III度:持续性疼痛,继发性功能不全,毛发永久性剥脱,溃疡深至皮下组织,毛细血管扩张严重($> 50\%$),萎缩程度 $10\% \sim 30\%$;IV度:疼痛难忍,皮肤功能完全丧失,骨质暴露,萎缩程度 $> 30\%$ 。目前的放射性皮炎因为评估是临床大夫主观进行评分,评分的结果取决于研究人员的经验和洞察力,且不能量化皮肤生理参数,需要开发替代方法来量化这些生理参数的变化,以提供更好的皮肤测量结果,供临床大夫进行参考,以便及早发现患者皮肤辐射损伤问题及时进行干预,从而减轻患者痛苦。

4.2 客观评估仪器

皮肤状况的视觉评估取决于许多因素,但其中最重要的是研究人员的经验和主观认识。由于缺乏评估放射性皮炎的客观方法,且视觉评估不允许量化生理皮肤参数,因此,目前急需进行研发新技术,去替代视觉主观量表评分,以下将具体叙述目前技术研究。

Sanchis等人使用激光多普勒血流仪(LDF)技术测量这是一种非侵入性方法,其使用皮肤穿透红外激光束(785 nm)提供皮肤微循环的实时测量用于接受放射治疗的乳腺癌患者的皮肤血流。由于血流测量受体温变化和患者活动水平的影响,测量时要求患者以静态姿势仰卧,同时测量治疗和未治疗(对侧)乳房中的血流来校正这些变化,总所需时间为10分钟,每次乳房采集5分钟。本研究的结果表明,LDF是血流变化的准确

和客观的测量,是未来放射性皮炎治疗和预防研究的第一步,可用于评估放射性皮炎^[39]。

放射性皮炎的病理生理学涉及各种复杂的机制,包括炎症、反应有红热感。热成像,旨在产生准确的图像本地温度,它已经被成功地应用于炎症性疾病、乳腺癌的无创成像诊断、风湿病学等各种应用,以及皮肤温度升高的检测,包括对病人的意外照射。Maillot 等人对热成像技术进行了研究,以评估放射性皮炎,单一的热成像研究表明在被照射的区域出现了持续的温度升高放射治疗,这可能与强烈的炎症反应有关,将导致潮湿的脱皮以及疼痛和不适,该成像的优点是测量快速且易获得,提供了一个潜在的使用热成像在常规设置的非侵入性的工具评估。同时也指出该研究有一些局限性:由于纳入研究者的数量仍然很低,妨碍对热成像的效率得出明确的结论,难免出现判断偏倚^[40-41]。

Abdlaty 等人进行了一项试点研究,使用高光谱成像评估皮肤癌放射治疗期间出现的红斑。高光谱成像(HSI)是一种快速新兴的光学技术,用于明确定义的区域连续光谱带的多个帧,记录的每个像素收集辐射光谱。HSI 超越了克服了金标准的主观性和基于经验的缺点,但复杂且耗时。所获得的结果表明,高光谱成像允许在放射疗法中的氧合和灌注方面对相对宽的皮肤区域进行非接触式可视化和定量评估,并且可以客观地评估红斑的严重程度^[42]。

Kitajima 等人使用多皮肤测量仪器(Courage + Khazaka Corporation)评估放疗期间的皮肤状况,它可以检查皮肤的表面温度、水合程度以及黑色素和红斑的强度,该仪器探头能够发射三种特定的光波长(568、660 和 870 nm),接收器测量皮肤反射的光,高灵敏度的测量可提供黑色素和红斑的宽范围值(0 - 999)。研究的结果表明,角质测量仪和皮肤温度计测量可作为提高皮肤评估准确性的客观工具^[43]。

到目前为止,技术的不断发展使研究人员能够获得可能构成有用的诊断和认知工具的新技术,虽已经进行了几项研究,以检查使用客观方法的可能性,不幸的是,尽管使用各种测量技术进行了许多研究,但目前研究人员没有一种标准化的方法可以客观地评估放射反应的严重程度。对这一主题的进一步研究是必要的,因为只有重复测量和敏感的技术将允许早期识别 RD 病变,其预防和有效治疗。由于在研究中发生的各种限制,这些技术都没有成功地实现替代主观视觉评估。

5. 乳腺癌放射性皮炎机制及治疗进展

5.1 乳腺癌术后放射性皮炎发病机制

放射性皮炎(Radiodermatitis, RD)是利用各种类型电离辐射(如 α 、 β 、 γ 、X射

线、电子、质子等)照射肿瘤,破坏 DNA 结构,杀死肿瘤,但皮肤黏膜会不可避免的受到照射,引起不同程度的炎症性损害的疾病^[44],其发病率和治疗部位、放射线剂量、个体因素(遗传易感性、心理压力、BMI)、同步化疗等因素相关^[45-49],头颈部发病率最高达 100%,其次是乳房 98%,盆腔是 48%^[46]。放射线损伤的早期轻者仅表现为暗红色斑、瘙痒灼热,后期若未能及时治疗则红斑水肿面积扩大、湿性脱皮、溃疡、出血、色素沉着、萎缩性瘢痕,同时可伴有全身症状,如头痛、头晕、精神萎靡、食欲不振、恶心、呕吐、严重者可危及生命^[50-52]。

放射线的电离辐射水解皮肤中的水分子,产生活性氧及自由基,使体内脂质与蛋白质氧化,引发细胞凋亡,基底细胞无法正常增殖,造成皮肤损伤。急性放射性皮炎(Acute radiation dermatitis in, ARD)发病机制复杂,多位于放疗后的 2-3 周出现,以下将具体从分子水平、细胞水平、组织水平、器官水平等方面对其发病机制进行阐述^[53]。

分子水平方面:受到放射线辐射的细胞促凋亡基因(P53、Bax、C-FOS 等)增加,抑制凋亡基因(Bcl-2、Ras)表达能力变弱,二者平衡失调,使得放射线造成了大量细胞的凋亡,加上新细胞(血管内皮细胞、成纤维细胞)生长不足,局部辐射区的血供不足,创面难以愈合。目前的研究主要集中于 TGF- β 通路、NRF2(核因子红色素 2)、NF- κ B(核因子- κ B)相关信号通路,这些通路作用于氧化应激和炎症通路有关。

细胞水平层面:在放射线的初期,辐射剂量较少,辐射产生二次电子和活化氧自由基影响细胞 DNA 排列紊乱。随着剂量进一步累及,放射线损伤线粒体,造成细胞周期紊乱,产生细胞自噬和凋亡。皮肤受到放射线损伤后,产生大量炎症细胞,干细胞和表皮细胞流失严重,细胞增殖过程受到影响,使得伤口愈合缓慢。

组织水平层面:放射线产生的急性炎症反应会导致上皮组织的损伤以及血管内皮微血管的破坏,局部血液供氧不足而发生坏死。

器官水平层面:放射线对皮肤的损伤导致黑素小体的迁移引起皮肤色素沉着,影响局部毛发的生长;放射线也会导致真皮血管扩张和组胺样物质的释放使得局部皮肤产生红斑;新细胞更新的速度快于旧的脱落细胞导致皮肤角质层变厚、干燥脱皮。若进一步损伤,基底层无法修复,渗出液流出而形成湿性脱皮。

5.2 急性放射性皮炎的治疗

5.2.1 皮肤护理类软膏

贝优芬主要由医用聚乙二醇 400、甘油、纯化水等原料组成，适用于皮肤黏膜创面的覆盖保护，具有润滑、保湿、防干裂的功效；其作用机理是贝优芬采用生物高分子材料，轻轻涂擦放射野，即可阻隔微生物的侵入，从而针对放射部位产生保护，起到防水、抗菌、消炎之功效^[54]。李勇谋等人^[55]通过观察益气养阴方联合贝优芬防治鼻咽癌产生的皮损，发现其可以延迟急性放射性皮炎的出现，降低皮损的等级和发病疼痛，具有一定的效果。

宝肤灵的主要成分包括：麝香、樟脑、薄荷、维生素、水杨酸甲酯等组成，具有消炎镇痛、促进皮肤组织愈合修复、增强免疫力等功效。陈冰清^[56]通过将宝肤灵烧伤膏对老年性鼻咽癌的患者进行预防性的放射性皮肤治疗，其可以减轻皮肤损伤，降低局部疼痛，保证放疗的顺利进行。

皮质类固醇：这类药物是一种局部应用的糖皮质激素，作用机制可能是通过抑制过敏介质的释放从而产生抗过敏和抗炎作用，同时加拿大癌症支持疗法多国学会 (MASCC) 建议适度使用皮质类固醇缓解皮肤不适，避免过度使用^[57]。研究表明皮质类固醇对于乳腺癌放疗引起的皮炎具有一定预防效果^[58]。

橄榄油/氢氧化钙乳剂：橄榄油之所以被作为放射性皮炎的预防用品，是因为它具有滋润皮肤作用的同时也具有抗氧化的功效。氢氧化钙代替氢氧化钠增加其抗氧化的作用。部分研究学者研究^[59]其具有预防乳腺癌放疗引起的放射性皮炎的治疗效果。使用橄榄油乳剂可以降低急性辐射诱发的皮肤反应强度、延缓皮肤毒性以及提高乳腺癌患者的生活质量。

5.2.2 辐射防护喷剂

奥克喷一种为较强的自由基清除喷雾剂，可直接喷于受伤的皮肤粘膜，其主要成分为由奥克定。放疗过程中会产生自由基，连锁式的自由基反应会造成组织损伤越来越严重，发生粘膜溃烂。奥克喷通过清除吞噬细胞在吞噬细菌过程中所产生的自由基而发挥抑制炎症的作用。兰宇等人通过收集 76 例乳腺癌术后接受放疗的患者随机分为 2 组，对照组仅给予常规护理，治疗组给予奥克喷联合常规护理，研究结果表明治疗组的放射性皮炎发生状况更轻、生活质量更高、疼痛也减轻明显，在临床上有较好的治疗效果^[60]。

抗辐喷目前有两种型号，一是普通型使用方式是喷雾，用于体表皮肤和口腔的喷雾；二是冲洗剂型，主要用于管腔内黏膜的灌注，比如鼻咽腔冲洗，口腔和咽部漱口，直肠灌注和阴道冲洗。两种型号在成分、作用机理和使用周期上相同，主要区别在于核心成分超氧化物歧化酶的单位活力不同，普通型不低于 1000 u/ml，冲洗剂型不低于 120 u/ml。

临床上乳腺癌放疗后发生的放射性皮炎主要选用普通型喷雾, 无需涂抹, 喷后皮肤易吸收, 其主要成分为超氧化物歧化酶 (SOD), 它是超氧自由基的专一性、高效率清除剂, 可以及时有效清除放疗产生的有害自由基, 切断自由基的反应链减轻放射性损伤。朱竹华等人通过使用循证护理联合奥克喷用于乳腺癌术后放射性皮炎, 研究结果表明二者联合更能减轻患者的皮炎损伤, 降低患者焦虑、抑郁量表的评分, 有利于患者的身心健康, 值得推广^[61]。

5.2.3 天然物质提取

薏苡麸皮提取物、膳食补充剂 (白藜芦醇、番茄红素、维生素 C 及花青素)、姜黄膏、积雪草、月桂树、黄瓜霜等这些产品都不同程度的发挥了舒缓皮肤、镇痛抗炎、抗氧化、抗自由基的功效, 对辐射皮肤具有一定的恢复作用^[62]。

5.2.4 西药制剂

重组人表皮生长因子: 金因肽作为一种重组人表皮生长因子, 通过促进上皮细胞生长和调节蛋白合成, 从而发挥加速创面愈合的疗效。郭永红等人通过使用金因肽治疗乳腺癌术后放射性皮炎, 通过观察发现金因肽对比常规护理组, 其更能减轻放射区的皮肤瘙痒、疼痛, 促进创面愈合^[63]。

重组白介素-11: 白介素-11 是正常细胞生理调控中不可或缺的部分, 其可以加速上皮细胞周期的循环, 加速 DNA 的合成, 促进细胞增殖, 同时可以选择性的降低促炎因子的表达, 减轻皮肤炎症。童芳等人通过收集 140 例急性放射性皮炎的患者, 治疗给予 3% 注射用重组人白介素-11 外涂, 对照组给予康复新液进行外敷, 研究结果表明对于 II-III 度放射性皮炎, 可以有效的缓解皮肤疼痛, 促进上皮细胞的生长, 从而起到止血、促进创面愈合的效果^[64]。

磺胺嘧啶银乳膏: 磺胺嘧啶银是由磺胺嘧啶和硝酸银组成, 硝酸银具有收敛的功效, 磺胺嘧啶具有抗感染的功效, 二者结合对创面的新生、愈合、植皮均具有一定的功效。但随着时间的延长, 药物中的水分会蒸发, 为避免影响硝酸银的功效需要频繁更换敷料。基于上述不足, 陈海燕等人通过采用泡沫敷料联合磺胺嘧啶银乳膏针对重度急性放射性皮炎的观察, 结果表明其可以改善创面愈合, 减少换药次数, 减轻患者痛苦^[65]。

他汀类药物是临床上常用于降低胆固醇和稳定心绞痛, 降低非致死性心肌梗塞的风险, 药理作用具有调节人体免疫、抗炎、抗氧化、促进皮肤伤口愈合等作用^[66-67]。Bourgier 等人通过进行第二期临床试验评估普拉伐他汀对于改善头颈鳞状细胞癌放疗后引起皮肤纤维化的疗效。研究结果表明, 在头颈鳞状细胞癌经历放射治疗后, 普拉伐他汀 (40mg

/天, 持续 12 个月) 是 ≥ 2 级皮肤和皮下纤维化患者的高效抗纤维化剂^[68]。Ghasemi A 等人通过调查 70 名乳腺癌接受放射治疗的患者随机分为治疗组和对照组, 其中治疗组给予局部 1%阿托伐他汀改善放射性皮肤损伤; 对照组给予安慰剂, 依据视觉模拟量表 (VAS) 评估治疗期间的疼痛和瘙痒, 研究周期为 6 周。研究结果局部应用阿托伐他汀在改善乳房肿胀、瘙痒和疼痛方面优于对照组, 但对于放疗引起的皮肤红斑两个差异无明显统计学意义^[69]。

己酮可可碱是一种非选择性磷酸二酯酶抑制剂, 其具有多重作用机理, 包括改善缺血性中风后脑循环、也可以用于周围血管疾病、增加红细胞变形能力、抑制血小板聚集、扩张血管和抗炎、促进皮肤创口愈合、减少纤维蛋白原, 从而改善纤维化^[70-71]。放射治疗引起的皮肤纤维可能多达到 13%。但导致的皮肤纤维化通常是轻度的, 无明显症状。有部分患者皮肤纤维化可能是中度到重度的有临床症状。本研究总结了使用戊氧啶联合维生素 E 治疗可以改善腺癌患者辐射引起的纤维化的情况^[72]。

超氧化物歧化酶是一种自由基清除剂, 可以清除超氧阴离子自由基, 减轻放射导致的过氧化、减少对细胞的损伤, 消除新陈代谢过程中产生的有害物质。是人体自我保护系统和免疫系统的核心力量^[73]。Corvo ML 等人通过设计一种具有足够表面暴露酶负荷的新型酶体, 同时保持脂质体颗粒的结构完整性和酶的活性。将治疗性抗氧化酶超氧化物歧化 (SOD) 共价地附着在位于脂质囊泡表面的聚乙二醇 (PEG) 聚合物链的远端末端, 以获得 SOD-酶体, SOD-酶体被证明是治疗氧化应激相关炎症/疾病的一种新的成功治疗方法^[74]。放射治疗的时候机体受到辐射会产生活性氧自由基, 对于超氧化物歧化酶是具有很强的清除自由基的作用, 推测其可能有防辐射的作用。王晓莹通过构建放射性皮肤损伤的模型, 利用高载体质粒, 探究锰超氧化物歧化酶 (pMnSOD) 是否对放射性皮肤损伤存在保护。pMnSOD 可以提高辐射损伤后的细胞活力, 抑制细胞凋亡, 可以对放射性皮肤损伤有一定改善作用^[75]。

硫糖铝是含有氢氧化铝的硫酸蔗糖复合物, 能聚合成胶体直接在溃疡表面或炎症处形成一层薄膜。另外, 药理研究表明, 硫糖铝还能吸附唾液中的表皮生长因子, 浓集于溃疡处, 促进愈合^[76]。Wells M 等人通过进行一项前瞻性研究收集 357 例接受头颈部、乳腺或直肠部位进行放疗的患者, 进行随机分子其中观察组、硫糖铝组、水性乳膏组进行干预, 研究周期为 5 周, 研究结束时结果表明, 3 组的皮肤症状无明显差异。因此, 对于出现放射性皮炎的患者常规不推荐使用硫糖铝进行外敷减轻皮肤损伤^[77]。

透明质酸是人体细胞组织构架，细胞外液的水分调节，创伤修复均需要透明质酸，它是具有较高临床价值的生化药物，广泛应用于各类眼科手术，还可用于治疗关节炎和加速伤口愈合，它能起到独特的保护皮肤作用，可保持皮肤滋润光滑，细腻柔嫩，富有弹性，具有防皱、抗皱、美容保健和恢复皮肤生理功能的作用^[78]。张彩萍等人^[79]通过收集 65 例乳腺癌或食管癌经历术后放需要放疗的患者随机分为治疗组和对照组，其中治疗组给予透明质酸修护生物膜，连续使用 8 周，对照组给予空白对照。研究表明，观察组在放射性皮炎的发生率要低于空白对照组，使用安全，未出现明显不良反应。Censabella S 等人通过收集 500 例乳腺癌引起的放射性皮炎患者给予透明质酸和植物固醇、维生素 E 等皮肤处理。研究表明，透明质酸可以降低放射性皮肤损伤等严重程度，但是与其他药物相比无明显差异。因此，在预防放射性皮炎患者身上不作为常规推荐^[80]。

氨磷汀主要作为细胞保护剂，其分子中含有巯基能与具有细胞毒性作用等药物相结合，具有抗自由基、抗氧化，对正常细胞减少辐射带来的损害^[81]。目前已经研究者证明，对于放射性皮炎患者在治疗期间接受氨磷汀静脉使用可以降低放射性皮炎的严重程度。但是，目前对于氨磷汀需要进一步扩大样本量给予更准确的结论。因此，对于放射性皮炎的患者尚不作为首选药物进行推荐使用^[82]。

银尼龙敷料：该类医用敷料广泛用于烧伤科，具有杀菌的功效与皮肤不粘连、透气，有助于减少皮肤水肿，避免创面感染，促进创面愈合。有研究者将银尼龙敷料用于急性放射性皮炎患者上，与对照组相比，其更能缓解皮肤的瘙痒和疼痛，减轻皮肤损伤，促进创面愈合^[83]。

液体敷料主要组成为必需的脂肪酸过氧化玉米油和少量的茴香对局部形成一种脂质保护膜，减少皮肤水分进一步流失，减轻受损皮肤表面的摩擦，加速对皮肤组织的修复，促进创愈合，可用于预防放射性皮炎。耿秋冬通过收集 50 例乳腺癌患者随机分对照组和治疗组，其中对照组仅给予生理盐水清洗。治疗组用液体敷料进行清洗，研究表明，治疗组可以更好地降低放射性皮炎的发生，从而有效保证患者顺利度过放射治疗，减轻患者痛苦^[84]。

三乙醇胺乳膏（比亚芬）是水包油性乳膏其治疗原理主要是通过渗透和毛细作用原理，发挥清洁和引流的双重作用，促进皮肤加速血流速度，帮助排出渗出物，刺激成纤维细胞增生，增加胶原的合成。代静静等人通过收集 88 例鼻咽癌需要接受放疗的患者，随机分为对照组和观察组。其中对照组仅给予常规皮肤护理；治疗组在常规护理之上加

用三乙醇胺乳膏。研究结果表明治疗组更能减轻放射性皮炎疼痛、降低放射性皮炎的发生^[85]。

氧化锌软膏常被称作为“皮肤保护剂”，其主要成分是氧化锌，还添加了一定量的黄凡士林作为辅料。氧化锌是一种稳定白色粉末的特殊氧化物，它不溶于水，具有吸附油脂和水分的功能，外用在人体皮肤上的话，可以起到很好的收敛、干燥和抑菌的效果。因此，氧化锌软膏的作用就是具有一定的皮肤隔离和保湿效果，而且对皮肤没有刺激性，耐受性好，大家经常将氧化锌软。因此对皮肤有滋养和保护的作用，常被用来治疗急性皮炎、急性湿疹和轻度小面积的皮肤溃疡^[86]。

5.2.5 物理治疗

光生物调节是一种物理疗法，采用的是单色光或激光苏生物系统功能的刺激或抑制作用，不会引起生物系统的损伤，红光穿透力强，促进局部皮肤组织的血液循环，促进成纤维细胞的生长，合成胶原蛋白增加，增强细胞的新生，改善局部血液供给，减少炎症渗出，加速创面愈合。冯建琼等人通过观察 120 例 III 度急性放射性皮炎，治疗组给予贝复济喷雾联合红光治疗，对照组仅给予贝复济喷雾治疗。研究结果表明，治疗组在改善皮损情况及减轻疼痛方面优于对照组，具有一定的临床疗效^[87]。唐仕敏等人通过使用 Carnation-86E 光子治疗仪用于治疗乳腺癌术后放疗引起的放射性皮炎发现其可以降低该病的发病率，减轻疼痛和瘙痒，其治疗原理是采用一种新型双光治疗仪，其中红光可以使得皮肤创面保持湿润，加速肉芽组织生长，促进创面愈合；蓝光对局部皮肤可以发挥消炎杀菌的作用^[88]。

发光二极管是一种新型的治疗急性放射性皮炎的一种方法，主要是利用其可以发射较高纯度的红光，其治疗原理通过作用于线粒体呼吸链中的光受体从而增加活性氧簇进而促进成纤维细胞的增生，加速微血管的形成。李丹等人通过收集符合条件的乳腺癌改良根治术后患者 20 例，接受放疗后 15d 后，随机分为对照组和治疗组。对照组采用常规的护理方法，治疗组在其基础上加用发光二极管进行照射。研究结果表明，治疗组的患者微血管生长增快、皮肤附属物增加，成纤维细胞剂新生胶原纤维增加，改善放射性皮炎的皮肤损伤^[89]。

5.2.6 干细胞治疗

研究表明脂肪源性干细胞可以减轻大鼠的皮肤创面损伤，加速上皮细胞增生，促进新生的血管增长，改善创面溃疡，延缓皮肤纤维化，促进皮肤愈合。因此，干细胞疗法在急性放射性皮炎的研发上是一个可开发的方向，在未来有望期待新的研究成果，进一

步转化成临床成果，造福患者^[90]。

6.小结

乳腺癌术后辅助放疗在乳腺癌治疗中处于非常重要的位置，可显著提高患者的生存期，降低局部复发。随着放疗技术的发展，从二维发展到三维立体定向放疗再到容积旋转调强放疗，技术的不断进步，使得提高乳腺癌治疗效果的同时也减少了放疗过程中不良反应的出现。随着临床研究的不断进步和发展，大分割短程放疗已经成为术后放疗的一个优先模式，降低患者经济负担，减少住院天数，减少不良反应。随着对淋巴结处理方式的优化，上肢水肿的反应也在减少。在放疗领域，精准地基因检测也开始发挥作用，28 基因检测用于预测早期乳腺癌淋巴结阳性局部复发和远处转移的可能性，为之后的放疗行准确行治疗做正确的准备^[35]。因此，乳腺癌放疗的未来发展方向，是以新技术的发展联合多基因的检测为主导的物理和生物上的精准结合，从真正意义上实现乳腺癌的个体化放疗模式。乳腺癌的放疗发展，在我国仍存在一定的局限和不足：第一，乳腺癌的治疗目前仍以手术治疗为主，部分患者对乳腺癌的认识仍有不足，常常认为手术治疗后，不需要后续的治疗。所以，对于在乳腺外科保乳的患者，同时需要外科大夫积极引导，与放疗科更好的配合，从而消除患者的治疗顾虑；第二，目前放疗技术不断进步和发展多数集中在大城市，区域资源差异明显，小地方医院规模不够，资金周转困难，导致医疗设备无法及时更新，即便是有先进的技术，也很难在小城市实施，使得医疗资源出现在大城市拥挤的现象。乳腺癌相关放射性皮炎，治疗方面目前西医主要集中于外用药物治疗，虽具有一定的效果但不同药物的效果层次不齐，尚无明显规范治疗标准。

参考文献

- [1] 蒲星月,马原,钟志刚.2006—2020年中国女性乳腺癌死亡趋势分析——基于年龄-时期-出生队列模型[J].卫生经济研究,2023,40(02):28-33.
- [2] 何思怡,李贺,曹毛毛,等.全球及我国女性乳腺癌疾病负担年龄分布及变化趋势[J].中国肿瘤,2023,32(01):1-7.
- [3] 吴雪雪,周金妹,王涛.2022年版中国临床肿瘤学会《乳腺癌诊疗指南》辅助治疗更新要点解读[J].中国临床新医学,2022,15(11):1008-1011.
- [4] Román M, Sala M, Domingo L, et al. Personalized breast cancer screening strategies: A systematic review and quality assessment. *PLoS One*. 2019;14(12):226-352.
- [5] 焦学昌,何小雪.乳腺癌超声征象与病理组织学类型的相关性[J].实用癌症杂志,2019,34(06):915-918.
- [6] Tang Y, Fu F, Gao H, et al. Art therapy for anxiety, depression, and fatigue in females with breast cancer: A systematic review. *J Psychosoc Oncol*. 2019;37(1):79-95.
- [7] 郑春娆,罗伟香,张鹏彦.乳腺癌术后患者病耻感与生活质量的的相关性分析[J].广州医科大学学报,2019,47(04):125-129.
- [8] 李明,吴建亭,王君辉,等.肿瘤放射治疗中图像引导方式研究进展[J].生物医学工程与临床,2022,26(05):652-657.
- [9] 伍鑫,国滨,肖静丽.DIBH和FB两种呼吸模式下放疗对左侧乳腺癌保乳术后剂量学及邻近器官安全性的影响[J].慢性病学杂志,2022,23(05):661-664.
- [10] 张赛,李春迎,张恒,等.光学体表引导放射治疗研究现状[J].中国辐射卫生,2022,31(03):362-366+372.
- [11] 陈雪梅,刘璐,蔡维洵,等.体表光学图像引导技术联合图像引导放疗技术等中心双引导复位在乳腺癌调强放疗中的应用[J/OL].中山大学学报:1-9.
- [12] 蔡传煜,黄妙云,徐本华,等.千伏级锥形束断层扫描验证胸腹部肿瘤容积旋转调强放射治疗摆位误差的准确度[J].医疗装备,2021,34(03):20-21.
- [13] 邹妮倩,林毅,汪真辉,等.土黄连外洗液对乳腺癌急性放射性皮炎的疗效观察[J].中医肿瘤学杂志,2022,4(05):17-22.
- [14] Backler C, Bruce SD, Suarez L, et al. Radiodermatitis: Clinical Summary of the ONS Guidelines™ for Cancer Treatment-Related Radiodermatitis. *Clin J Oncol Nurs*. 2020;24(6):681-684.

- [15] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会.中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2021 年版)
[J].中国癌症杂志,2021,31(10):954-1040.
- [16] 刘静,周东,贺加贝,等.乳腺癌放疗发生放射性肺炎相关影响因素的研究进展[J].大连
医科大学学报,2022,44(05):440-445.
- [17] Hanania AN, Mainwaring W, Ghebre YT, et al. Radiation-Induced Lung Injury:
Assessment and Management. *Chest*. 2019;156(1):150-162.
- [18] 查雅文.左侧早期乳腺癌保乳术后大分割与常规分割放疗放射性心脏损伤的对比研
究[D].南昌大学,2020.
- [19] 刘俊德,全建峰,沈睿,等.沙参麦冬汤对放射性食管损伤患者血清炎性因子及免疫相关
性指标的影响[J].时珍国医国药,2020,31(02):363-365.
- [20] 王丽娟,路军章,李明伟,等.复方竹叶石膏颗粒对家兔急性放射性食管损伤 Bcl-2 与
Bax mRNA 及蛋白表达的影响[J].解放军医药杂志,2017,29(05):1-4.
- [21] 解丹平,方宏超.乳腺癌患者术后并发上肢淋巴水肿的相关影响因素分析[J].实用癌症
杂志,2023,38(01):66-69.
- [22] 庞雪,高芳宁,孟英.五皮饮结合温针灸促进乳腺癌术后上肢淋巴水肿患者康复效果观
察[J].四川中医,2022,40(12):169-173.
- [23] 侯立玲,郭伟,田廷斌.益气化痰利水汤辅助地奥司明与氢氯噻嗪治疗乳腺癌术后上肢
淋巴水肿临床研究[J].新中医,2022,54(23):149-153.
- [24] 党文珠,刘玉芹,秦琴,等.剪切波弹性成像对乳腺癌放射性臂丛神经病变的诊断价值
[J].临床超声医学杂志,2021,23(07):516-520.
- [25] 许娅莉,吕莉,王丰羽,等.乳腺癌术后放射性臂丛神经病变的临床分析[J].河北医
药,2019,41(13):1993-1996.
- [26] Dzul S, Ninia J, Jang H, Kim S, et al. Predictors of Acute Radiation Dermatitis and
Esophagitis in African American Patients Receiving Whole-Breast Radiation
Therapy. *Pract Radiat Oncol*. 2022;12(1):52-59.
- [27] Córdoba EE, Lacunza E, Güerci AM. Clinical factors affecting the determination of
radiotherapy-induced skin toxicity in breast cancer. *Radiat Oncol J*.
2021;39(4):315-323.
- [28] Thomas A, Keller A, Menoux I, et al. Prognostic factors of acute radiodermatitis in breast
cancer after adjuvant radiotherapy treated with RT3D or IMRT. *Cancer Radiother*.

2022;26(5):684-691.

- [29] Pignol JP, Vu TT, Mitera G, et al. Prospective evaluation of severe skin toxicity and pain during postmastectomy radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;91(1):157-164.
- [30] Behroozian T, Milton L, Li N, et al. Predictive factors associated with radiation dermatitis in breast cancer. *Cancer Treat Res Commun*. 2021;28:1-7.
- [31] Kole AJ, Kole L, Moran MS. Acute radiation dermatitis in breast cancer patients: challenges and solutions. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2017;9:313-323.
- [32] Wright JL, Takita C, Reis IM, et al. Racial variations in radiation-induced skin toxicity severity: data from a prospective cohort receiving postmastectomy radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90(2):335-343.
- [33] Twardella D, Popanda O, Helmbold I, et al. Personal characteristics, therapy modalities and individual DNA repair capacity as predictive factors of acute skin toxicity in an unselected cohort of breast cancer patients receiving radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2003;69(2):145-153.
- [34] Alexopoulou E, Katsila T, Tolia M, et al. An Exploratory Study of Radiation Dermatitis in Breast Cancer Patients. *Anticancer Res*. 2018;38(3):1615-1622.
- [35] Yee C, Wang K, Asthana R, et al. Radiation-induced Skin Toxicity in Breast Cancer Patients: A Systematic Review of Randomized Trials. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(5):e825-e840.
- [36] 季美晨,王晗,刘睿,等.乳腺癌改良根治术后大分割与常规分割调强放疗短期临床对比[J].中国临床研究,2022,35(09):1237-1240+1248.
- [37] Abdeltawab AA, Ali SA, Mostafa HG, et al. Predictive Factors Increasing the Risk of Radiation Toxicity in Patients with Early Breast Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2021;22(1):145-149.
- [38] 吴珊瑚.热塑成型垫+乳腺托架联合固定对乳腺癌保乳术后放疗摆位误差及放射性皮炎的影响研究[J].医学理论与实践,2023,36(06):967-969.
- [39] González Sanchis A, Brualla González L, Sánchez Carazo JL, et al. Evaluation of acute skin toxicity in breast radiotherapy with a new quantitative approach. *Radiother Oncol*. 2017;122(1):54-59.

- [40] Maillot O, Leduc N, Atallah V, et al. Evaluation of acute skin toxicity of breast radiotherapy using thermography: Results of a prospective single-centre trial. *Cancer Radiother.* 2018;22(3):205-210.
- [41] 耿文慧,周严红,卢霄蒙,等.乳腺癌术后放疗患者放射区皮肤温度与放射性皮炎程度的相关性分析[J].现代中西医结合杂志,2023,32(02):257-260.
- [42] Abdlaty R, Doerwald-Munoz L, Farrell TJ, et al. Hyperspectral imaging assessment for radiotherapy induced skin-erythema: Pilot study. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2021;33:102195.
- [43] Kitajima M, Mikami K, Noto Y, et al. Quantitative assessment of radiodermatitis through a non-invasive objective procedure in patients with breast cancer. *Mol Clin Oncol.* 2020;12(1):89-93.
- [44] Allali S, Kirova Y. Radiodermatitis and Fibrosis in the Context of Breast Radiation Therapy: A Critical Review. *Cancers (Basel).* 2021;13:1-15.
- [45] Kisonas J, Venius J, Sevriukova O, et al. Individual Radiosensitivity as a Risk Factor for the Radiation-Induced Acute Radiodermatitis. *Life (Basel).* 2021;12:1-11.
- [46] Bontempo PSM, Ciol MA, Meneses AG, et al. Acute radiodermatitis in cancer patients: incidence and severity estimates. *Rev Esc Enferm USP.* 2021;55:1-8.
- [47] Huang A, Glick SA. Genetic susceptibility to cutaneous radiation injury. *Arch Dermatol Res.* 2017;309:1-10.
- [48] Sutherland AE, Bennett NC, Herst PM. Psychological stress affects the severity of radiation-induced acute skin reactions in breast cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2017;26:1-8.
- [49] Fuzissaki MA, Paiva CE, Oliveira MA, et al. The Impact of Radiodermatitis on Breast Cancer Patients' Quality of Life During Radiotherapy: A Prospective Cohort Study. *J Pain Symptom Manage.* 2019;58:92-99.
- [50] Ashack KA, Kuritza V, Visconti MJ, et al. Dermatologic Sequelae Associated with Radiation Therapy. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21:541-555.
- [51] Rosenthal A, Israilevich R, Moy R. Management of acute radiation dermatitis: A review of the literature and proposal for treatment algorithm. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81:558-567.

- [52]Seite S, Bensadoun RJ, Mazer JM. Prevention and treatment of acute and chronic radiodermatitis. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2017;9:551-557.
- [53]张彦昕,勾文峰,李欣,等.中药制剂治疗放射性皮炎的研究进展[J].辐射防护通讯,2021,41(03):1-9.
- [54]许丽媚,曾燕梅,廖美莲.常规皮肤护理联合贝优芬预防鼻咽癌放疗中皮肤损伤的效果[J].中国当代医药,2017,24(06):172-174.
- [55]李勇谋,蔡美.益气养阴方联合贝优芬预防性治疗气阴两虚型鼻咽癌患者放疗后放射性皮炎 30 例[J].湖南中医杂志,2021,37(04):58-60.
- [56]陈冰清,詹冬梅,陈丽娇.宝肤灵烧伤膏应用时间对防治老年鼻咽癌放射性皮炎的效果观察[J].全科护理,2015,13(06):554-555.
- [57]云婷,孟英涛,吕娇,等.急性放射性皮肤损伤的预防与治疗进展[J].全科护理,2022,20(02):196-198.
- [58]Haruna F, Lipsett A, Marignol L . Topical Management of Acute Radiation Dermatitis in Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Anticancer Res*. 2017;37(10):5343-5353.
- [59]Chitapanarux I, Tovanabutra N, Chiewchanvit S, et al. Emulsion of Olive Oil and Calcium Hydroxide for the Prevention of Radiation Dermatitis in Hypofractionation Post-Mastectomy Radiotherapy: A Randomized Controlled Trial. *Breast Care (Basel)*. 2019;14(6):394-400.
- [60]兰宇.标准化皮肤护理结合奥克喷对乳腺癌术后放射性皮炎的影响[J].皮肤病与性病,2020,42(04):572-574.
- [61]朱竹华,王丽,芮雪,等.循证护理用于抗辐喷防治乳腺癌术后放射性皮炎的效果评价[J].全科护理,2021,19(11):1523-1526.
- [62]丁晔.鼻咽癌放射性皮炎的临床治疗及护理进展[J].护士进修杂志,2017,32(01):24-27.
- [63]郭永红,丁景弦.金因肽治疗乳腺癌放射性皮炎的疗效观察[J].当代医学,2019,25(15):88-90.
- [64]童芳,刘群,蔡博宁,等.急性放射性皮炎外喷 3%注射用重组人白介素-11 的疗效观察[J].解放军医学院学报,2015,36(02):133-135.
- [65]陈海燕,张丽萍,王智忠,等.泡沫敷料联合磺胺嘧啶银在急性重度放射性皮炎中的应用[J].护理学杂志,2021,36(01):54-55+79.

- [66]李莎,曾小玲,邓飞艳,等.慢性放射性皮炎治疗研究进展[J].华中科技大学学报(医学版),2021,50(04):533-537.
- [67]Rosenthal A, Israilevich R, Moy R. Management of acute radiation dermatitis: A review of the literature and proposal for treatment algorithm. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(2):558-567.
- [68]Bourgier C, Auperin A, Rivera S, et al. Pravastatin Reverses Established Radiation-Induced Cutaneous and Subcutaneous Fibrosis in Patients With Head and Neck Cancer: Results of the Biology-Driven Phase 2 Clinical Trial Pravacur. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;104(2):365-373.
- [69]Ghasemi A, Ghashghai Z, Akbari J, et al. Topical atorvastatin 1% for prevention of skin toxicity in patients receiving radiation therapy for breast cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75(2):171-178.
- [70]何江泉,陆水明.己酮可可碱联合双抗治疗轻型缺血性脑卒中的疗效及安全性研究[J].基层医学论坛,2022,26(13):139-141.
- [71]李雪靖,高胜男,刘国强.己酮可可碱缓释片治疗糖尿病足的药物治疗经济学评价[J].中国药物经济学,2022,17(08):11-15.
- [72]Kaidar-Person O, Marks LB, Jones EL. Pentoxifylline and vitamin E for treatment or prevention of radiation-induced fibrosis in patients with breast cancer. *Breast J.* 2018;24(5):816-819.
- [73]叶琳琳,周安坤.极端微生物来源的超氧化物歧化酶活性研究[J].广东化工,2023,50(05):35-37+66.
- [74]Corvo ML, Marinho HS, Marcelino P, et al. Superoxide dismutase enzymosomes: carrier capacity optimization, in vivo behaviour and therapeutic activity. *Pharm Res.* 2015;32(1):91-102.
- [75]王晓莹.pMnSOD 防治放射性皮肤损伤的实验研究[D].河北大学,2022.
- [76]乔帅,金政,周末,等.改性蔗糖铝及其应用研究进展[J].黑龙江大学自然科学学报,2021,38(03):288-293.
- [77]Wells M, Macmillan M, Raab G, et al. Does aqueous or sucralfate cream affect the severity of erythematous radiation skin reactions? A randomised controlled trial. *Radiother Oncol.* 2004;73(2):153-162.

- [78]王玉玲,任姝静,吴越,等.基于透明质酸、依克多因组合物的抗光老化作用研究[J].日用化学品科学,2022,45(07):51-56.
- [79]张彩萍,孙彩虹,杜素萍,等.透明质酸修护膜对乳腺癌和食管癌患者放射性皮炎的辅助防护作用[J].中国皮肤性病杂志,2018,32(11):1348-1351.
- [80]Censabella S, Claes S, Orlandini M, et al. Retrospective study of radiotherapy-induced skin reactions in breast cancer patients: reduced incidence of moist desquamation with a hydroactive colloid gel versus dexpanthenol. *Eur J Oncol Nurs.* 2014;18(5):499-504.
- [81]高婷婷.氨磷汀的抗辐射损伤作用及其机制研究[D].第二军医大学,2013.
- [82]Censabella S, Claes S, Robijns J, et al. Photobiomodulation for the management of radiation dermatitis: the DERMIS trial, a pilot study of MLS(®) laser therapy in breast cancer patients. *Support Care Cancer.* 2016;24(9):3925-3933.
- [83]Niazi TM, Vuong T, Azoulay L, et al. Silver clear nylon dressing is effective in preventing radiation-induced dermatitis in patients with lower gastrointestinal cancer: results from a phase III study [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(3):305-310.
- [84]耿秀冬.液体敷料预防乳腺癌患者放射性皮炎的临床价值[J].中国当代医药,2022,29(36):94-96.
- [85]代静静.三乙醇胺乳膏在鼻咽癌放射治疗患者中的应用效果[J].医疗装备,2020,33(21):183-184.
- [86]阮柳萍,陈艳霞,姚吓娟.湿润烧伤膏对比氧化锌软膏用于直肠癌结肠造口周围刺激性皮炎护理的效果探讨[J].海峡药学,2021,33(08):110-111.
- [87]冯建琼,晏晴艳,黄小丽,等.贝复济喷雾联合红光治疗Ⅲ度放射性皮炎疗效观察[J].西南军医,2019,21(06):553-555.
- [88]唐仕敏,李菲,刘黎,等.光子治疗仪预防乳腺癌急性放射性皮炎效果研究[J].现代医药卫生,2021,37(06):1027-1030.
- [89]李丹,范学武,丁蕾,等.发光二极管在乳腺癌患者急性放射性皮炎防治中的应用[J].辐射研究与辐射工艺学报,2022,40(02):56-61.
- [90]刘志燕,饶振,盛小伍,等.脂肪干细胞对大鼠急性放射性皮肤损伤的干预作用[J].中南大学学报(医学版),2019,44(02):150-157.

综述二 中医药治疗急性放射性皮炎的研究进展

1. 急性放射性皮炎病名的中医认识

急性放射性皮炎是近几年因放射线治疗肿瘤后产生的皮肤副作用。因此，中医古籍中尚无对该病的命名，但根据其皮肤红肿、瘙痒、出汗减少、脱毛、局部水肿明显渗出、甚者皮肤溃疡难愈等临床特点，可归属于“烧烫伤”、“湿疮”、“疮疡”等疾病范畴。“疮疡”与气血关系密切，正如，《灵枢·痈疽》中记载：“营卫稽留于脉中，则血泣而不行，不行则卫气从之而不通，雍遏不得行，故热，大热不止，热盛则肉腐，肉腐则为脓。”《外科精要》记载：“气血闻香则行，闻臭则逆。大抵疮疡多因营气不从，逆于肉理，郁聚为脓。”《外科宝鉴》也曰：“凡疮疡皆因气滞血凝。”

2. 急性放射性皮炎的中医病因病机

急性放射性皮炎是在肿瘤发生的基础上经放射治疗而产生的皮肤副作用。肿瘤患者在放射治疗之前，大部分患者已经历过靶向治疗或化疗或手术的治疗，治疗期间多有耗伤人体正气，有正气不足的基础，而放射性作为一种外来的“热毒”邪气，进行放射治疗时，会更易耗伤气血津液。当外邪热毒的致病能力超过人体正常机体抗病能力的限度，则会表现为热毒盛而正气衰，正气无力将热毒之邪清除于体外，对机体皮肤造成的损伤无法及时尽快修复，机体活动调节紊乱，进一步侵犯脏腑，而形成疮疡。正如清代陈士铎在《洞天奥旨》中指出：“世人皆谓疮疡生于肌肤，何必问其脏腑。谁知外生疮疡，皆脏腑内毒蕴结于中，而发越于外也。”同时赵炳南也提出：“阴疮久不愈合，主要是因为气血不足，阴阳失调，以至经络阻隔，气血凝滞，毒邪未尽，局部失于营养而成。”从疮疡的病因病机可以看到，由于正气不足，脏腑积毒，毒邪由经传络，导致气血瘀滞，化为疮疡。再结合放射线自身的特点，可将放射性皮炎的病因病机总结为：在放疗的初期，热毒不深，侵犯肌表，经脉受阻而产生皮肤疼痛；若热毒进一步耗伤阴液局部皮肤表现出干燥脱屑；津液若不能及时供给，局血液流通不畅而成瘀血，局部皮肤色素沉着；若热邪进一步耗伤机体表现出乏力、气短等气阴两虚的全身症状。

3. 急性放射性皮炎的辨证分型

中医对急性放射性皮炎的辨证分型，尚未统一，众多医家多以经验为主，多从“热毒”为标，体虚为本的病因病机基础之上进行探讨论治。胡汉琼通过收集三大中文数据库（知网、维普、万方）在2001年1月-2019年12月期间中医药对放射性皮炎外治疗

效较好的方剂，最终筛选出符合条件 65 篇，经规范证型后分为 9 种类型证型，其中邪热炽盛证占比最高为 96.92%，其次是阴虚毒盛证占比 64.62%、气滞血瘀证 (55.38%)、热入营血证 (32.31%)、热盛肉腐证 (24.62%)、血虚津亏证 (10.77%)、湿热蕴结证 (9.32%)、燥毒证 (7.69%)、热炽心肺证 (3.08%)，通过进一步分析中药分类中，结果使用清热药频率最高为 44.64%，其次为补虚药 12.09%，泻下药频率 10.72%，活血化瘀药 10.33%，开窍药 9.55%，利水渗湿类药 3.51%，解表药 3.51%，止血药 3.12%，化湿药 2.53%^[1]。宋凤丽依据《素问·五脏生成》言：“五脏所主：心主脉，肺主皮，肝主筋，脾主肉，肾主骨，是谓五主。”《遵生八笺·肺脏论》言：“肺合于皮，其荣毛也，皮枯而毛落者，肺气衰也。”提出放射性皮炎从肺热络瘀病机进行论治，因此，提出治疗原则为清热活血、散瘀止痛为大法，根据不同的症状可选用常用方剂千金苇茎汤或四妙勇安汤加减，临床取得较好的治疗效果^[2]。刘凤智等人通过总结李全教授经验，依据《素问玄机原病式》言“诸燥枯涸，干劲皴揭，皆属于燥。”认为放射线为一种“燥热邪气”，放射性皮肤损伤多为燥热耗伤津液从而表现出皮肤脱屑、红肿等表现，在治疗上益气养阴固本的同时也兼顾使用清热利湿活血、消肿利水止痛以治标，临床上善用生脉散、增液汤进行加减，并指出目前临床存在对于放射性损伤的辨证尚未规范统一的不足^[3]。

4. 中医药临床研究治疗

近几年中医药用于放射性皮炎疗效显著，发挥了较重要的作用。中医药治疗放射性皮炎剂型丰富（包括膏剂、油剂、散剂、凝胶等），目前多以临床观察类为主。临床上主要包括中药外治和内服两种方法，以外治为主。中医学认为，出现皮肤的损伤是由于肌肤腠理遭受热毒之邪，根据早、中、晚分期采用凉血解毒法、活血祛瘀法、补气生津法、扶正祛邪法进行辨证论治。正如《徐灵胎医书·医学源流论·卷下·围药论》说：“外科之法，最重外治。”《疡科纲要》中记载：“疮疡为病，发见于外，外治药尤为重要。凡轻浅之证，专恃外治，固可收全功；而危险大疡，尤必赖外治得宜，交互为用，此疡医之学。”因此，急性放射性皮炎在治疗上，宜分阶段论治，早期、中期多采用凉血解毒法进行治疗（如马齿苋等外服或内服中药）。晚期多正气亏损，因此采用补气生津法、扶正祛邪法。除此之外，用的中药油膏剂还包括山茶油、凉血解毒膏、湿润烧伤膏、放射防护膏等。具体药物如下：

膏剂—临床上主要常见的膏剂有湿润烧伤膏、黄芪紫白膏、敛疮生肌膏、活血生肌膏、生肌玉红膏等。其中在急性放射性皮炎的早期应选择湿润烧伤膏，其具有清热解毒、消炎抗菌，促进血液循环的功效，防止病邪进一步发展^[4]；在放射性皮炎的中期，应选

择黄芪紫白膏、生肌玉红膏，二者促进胶原蛋白的合成，刺激成纤维细胞的增殖，起到托脓排毒，促进新生的功效^[5]；在疾病的后期选用敛疮生肌膏、活血生肌膏刺激真皮细胞分泌透明质酸，加速创面愈合。

油剂—双草油主要成分为紫草和甘草，其主要是通过抑制炎症因子从而发挥抗炎的作用^[6]；四妙勇安油实验表明其可以促进血管新生、促进胶原蛋白和成纤维细胞的生成从而对难治性的皮肤愈合创面具有较好的治疗效果^[7]。

水剂—黄柏液的主要成分由黄柏、连翘、金银花、蒲公英等组成，具有广谱抗炎消肿，解毒排脓止痛的功效^[8]。康复新液为美洲大濂的提取物，其具有促进细胞生长、改善微循环、加速坏死组织的脱落，促进创面的愈合^[9]。

散剂—愈疡散主要由黄芪、白术、乳香、没药等药物组成，具有活血化瘀、消炎镇痛的功效。因此，对于放射性皮炎的初期皮肤伴有出血且创面溃疡的更为合适^[10]。生肌散以黄芪和白及为主要成分刺激血管新生、加速上皮组织新生，改善局部血供，减少皮肤渗液，加速创面愈合^[11]。玉屏风散由黄芪、防风、白术三者构成，可以减轻创面炎症，提高白细胞，缩短皮损的发生时间^[12]。因此，生肌散和玉屏风散更适合放射性皮炎的中期热盛肉腐、瘀久化热的阶段。

喷雾—复方大黄白及喷雾主要由大黄、白及组成，具有清热解毒，活血凉血之功效；白及消肿止血，收敛生肌之效。高丽萍等人通过观察 80 例放射性皮炎患者，治疗组给予复方大白及喷雾，对照组给予医用射线防护喷剂。结论治疗组可以更好地延长患者皮损出现的时间，提高放射线的耐受剂量，加速皮肤愈合^[13]。紫草液喷雾剂主要是由紫草、黄连、黄柏等药物组成，具体托毒排脓的作用。彭瑞娟观察 200 例出现 III 度以上放射性皮炎的鼻咽癌患者，结果表明其联合常规护理可有效降低放射性皮炎的发生，减轻呼喊着痛苦^[14]。二黄煎喷雾主要是由黄连、黄柏、虎杖组成，具有抗炎、收疮、缓解皮肤水肿的功效^[15]。

凝胶—苦豆子温敏凝胶:是苦豆子的提取物结合温敏凝胶合成。苦豆子中的苦豆子总碱具有抗炎、抗病毒、调节免疫功能的功效。温敏凝胶随着体温改变其用药形态，可以最大程度保证在皮肤或口腔的创面的停留时间，保证药效持续作用于局部，发挥较好的治疗效果，减轻创面皮损的面积^[16]。芦荟凝胶目前处于较争议的情况，有人研究表明其对于放射性皮炎的损伤无明显改善作用。也有研究者表明高剂量的芦荟凝胶对于创面血管的修复具有较好的治疗效果^[17]。宋文山等人通过在大白兔浅 II 度烧伤创面中使用鱼皮胶原蛋白-壳聚糖复合海藻酸盐水凝胶，发现其可以有效的改善创面愈合，促进炎症吸

收, 具有较强的保湿功效^[18]。

注射剂—郑剑霄通过研究复方苦参注射液对急性放射性皮炎作用中发现, 其可以清除氧自由基, 抑制成纤维细胞的凋亡, 促进其增殖, 有效改善皮损的创面, 提高患者的生活质量, 具有较好的抗炎作用^[19]。对于后期创面难以愈合、免疫力较低的患者也可以使用参芪扶正注射液提高患者免疫力, 促进伤口愈合。

汤剂—黄连解毒汤经典的清热解毒、抗炎排脓汤剂, 研表明该药促进伤口愈合, 抑制炎症物质分泌, 改善微循环^[20]。蜂黄液主要成分为大黄、虎杖、蜂蜜, 具有清热解毒、消炎止痛、去腐生肌的功效。蒋云姣通过观察蜂黄液对头颈部肿瘤患者所致的放射性皮炎, 结果表明其可以提高皮肤对放射线的耐受性, 减少皮损, 促进创面愈合^[21]。

胶囊剂—龙血竭胶囊: 为龙血树的提取物, 具有抗炎、抗氧化、清除自由基、改善微循环的功效。研究结果表明, 其可以通过影响抗氧化酶和减少细胞凋亡从而发挥对SD大鼠的皮肤保护作用^[22]。

粉剂—白金粉由白芷、金花茶、黄栀子、对马耳蕨、冰片组成, 研究结果表明其可以抗炎、改善创面微循环、促进胶原蛋白合成、减少留疤痕形成^[23]。

颗粒—黄芪扶正颗粒由黄芪、当归、川芎、麦冬、生地、红花、沙参等组成。研究结果表明其可以提高乳腺癌患者放疗后的机体免疫力, 提高皮肤对放射性的耐受力, 减轻皮损, 减轻放疗后毒副反应^[24]。

5. 中医药治疗放射性皮炎实验研究进展

5.1 放射性皮炎相关基础研究

当机体受到放射线照射时会加速皮肤组织内的水分子进行分解, 产生大量活性氧 (Reactive oxygen species, ROS)。活性氧的产生场所在线粒体, 随着 ROS 大量产生, 超出细胞自身清除能力, 体内的氧化系统和抗氧化系统平衡打破, 产生氧化应激损伤, 导致细胞破坏或凋亡, 发生急性皮肤损伤^[25]。另外, 当皮肤组织受到放射线照射之后, 白细胞介素-6 (interleukin, IL-6)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF- α) 等细胞炎性因子和趋化因子被启动, 造成早期炎症反应^[26]。电离辐射损伤 DNA 有直接和间接的效应, 直接效应是 DNA 直接吸收射线能量而遭受损伤, 间接效应是 DNA 周围其他分子 (只要是水分子) 吸收射线能量产生具有很高反应活性的自由基进而损伤 DNA, 导致细胞死亡。祖国医学博大精深, 随着对机制的不断深入研究, 主要集中于抗氧化、炎症反应、抗凋亡等机制干预。

在抗氧化方面: 洪金省等人探讨甘草次酸 (从传统中药甘草中提取的一种五环三萜

化合物)减轻放射性皮炎的机制。一方面从细胞层面通过使用 4GyX 射线作用于小鼠 RAW264.7 巨噬细胞建立放射性皮炎模型,结果表明甘草次酸主要是通过降低炎症因子 IL-6、IL-1 β 的 mRNA 表达,同时减少环氧化酶 2 (Cox2) 生成,而进一步减轻下游前列腺素 E2 (PGE2),从而改善皮肤炎症反应。同时表明其可以抑制 NADPH 氧化酶活性而减少活性氧 (ROS) 产生,通过检测细胞内磷酸化 p38MAPK 表达降低及下游因子 AP-1 的 DNA 活性减少。最后,得出甘草次酸减轻放射性皮炎的机制是通过 NADPH 氧化酶/ROS/p38MAPK 信号通路的结论;另一方面从动物层面使用 C57BL/6 小鼠给予 30Gy 单次照射,选用的照射部位为右后肢,建立放射性皮炎动物模型。研究结果表明甘草次酸可以降低皮炎评分,减轻炎症因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的表达,改善皮肤炎症反应^[27]。

炎症反应方面:王杰等人通过设计实验探索黄连解毒膏对放射性皮炎的机制。一方面从动物层面对小鼠右后肢给予 800cGy 的 X 线照射建立放射性皮炎动物模型;另一方面从细胞层面给予 X 射线 (100cGY) 照射 JB 6 细胞,建立 JB 6 细胞与巨噬细胞共培养体系。检测 HMGB 1-TLR 4-NF- κ B 信号通路的激活情况,以及表皮损伤相关因子和炎性细胞因子的水平。结果:黄连解毒膏能明显减轻 X 射线所致的皮肤损伤,抑制皮肤炎症反应,降低 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎性细胞因子表达和表皮损伤相关因子 (Integrin β 1、CXCL 9、Cytokerin 17) 的表达,并显著下调损伤相关分子模式 (Damage associated molecular patterns, DAMPs) 关键因子高迁移率族蛋白 B1 (High mobility group box-1 protein, HMGB1) 的蛋白水平。HMGB1 是介导感染、损伤和炎症反应的一种关键细胞因子。细胞共培养实验表明, X 射线诱导 JB 6 细胞释放的 HMGB 1 可促进巨噬细胞的炎症反应,加重上皮细胞损伤,而黄连解毒膏可通过抑制 HMGB 1 介导的上皮细胞与巨噬细胞间的炎症相互作用,改善放射性皮肤损伤^[28]。TLR4 /MyD88 /NF- κ B 是经典炎症通路,广泛参与多种炎症反应。段紫钰等通过实验研究探讨双草油改善放射性皮炎的作用机制。实验通过给予 72 只 SD 大鼠进行背包皮肤剃毛后给予 30Gy 射线照射,构建放射性皮炎损伤的模型。研究结果表明,双草油可以降低血清中 IL-6、TNF- α 等炎症反应,实验组的 TLR4、MyD88、NF- κ B 蛋白和 mRNA 表达降低,可以推测出双草油可能是通过 TLR4 /MyD88 /NF- κ B 通路降低皮炎的损伤^[29]。18 β -甘草次酸 (18 β -glycyrrhetic acid, 18 β -GA) 是甘草根提取物的主要生物活性成分。现代药理研究其具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤的作用。Suli 等人通过体内和体外实验探讨 18 β -GA 对放射性皮肤损伤的机制。体外实验结果表明 18 β -GA 可降低 RAW264.7 巨噬细胞 IL-1 β 、IL-6、PGE 2 炎症因子的

产生,降低 p38 MAPK 的磷酸化水平、AP-1 的 DNA 结合活性和 NF- κ B 的活化,从而减轻 ROS 的过度产生;体内实验结果表明,18 β -GA 能减轻放射性皮肤损伤程度,降低皮肤组织炎性细胞浸润和 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平。综合体内和体外的实验结果表明,18 β -GA 可能通过抑制 NADPH 氧化酶活性、ROS 产生、p38 MAPK 和 NF- κ B 信号通路的激活以及 NF- κ B 和 AP-1 的 DNA 结合活性,从而改善辐射诱导的皮肤损伤,降低炎症反应抗炎作用^[30]。

抗凋亡方面:近几年 P13K/AKT 通路备受关注,多种研究表明其广泛参与了细胞凋亡的过程。吴华通过设计实验验证复方清舒油膏(黄芩、金银花、生地榆、生地、赤芍)降低放射性皮肤损伤的机制。实验选用 BALB/c 小鼠 36 只,进行左后肢的脱毛,给予能量为 6 MeV X 线进行 40G 照射进行放射性皮肤损伤的造模,随机分为空白组(仅脱毛处理)、实验组(复方清舒油膏)和对照组(凡士林),治疗周期为 56 天。研究表明:复方清舒油膏可降低放射性皮炎的损伤程度,进一步,通过对照射皮肤组织进行提取 RNA 进行 mRNA 芯片检测,发现其可以上调 PIK3CB 和 AKT 基因的表达增强抗凋亡的能力,降低 caspase 凋亡基因表达。因此,可以得出中复方清舒油膏通过影响 P13K/AKT 通路发挥对放射性皮炎的抗凋亡保护作用^[31]。

5.2 加味四妙勇安膏与 TLR4/MyD88 通路

5.2.1 加味四妙勇膏的由来

四妙勇安汤最早见于《华佗神医秘传》记载四味中药(金银花、玄参、当归、甘草),但无方名。由清末鲍相璈收录于《验方新编》,并以“四妙勇安汤”之名,主治脱疽。也有学者认为此方在清初名医陈士铎所著《石室秘录》(刊于 1688 年)已有记载(如人有头角生疮……速以金银花一斤煎汤,饮之数十碗……再用金银花、元参各三两,当归二两,生甘草一两,日用一剂,服至七日,疮口始能收敛而愈),较之刊于 1846 年的《验方新编》为早(《陕西中医》1992 年第 3 期“四妙勇安汤源出今考”)。四妙勇安汤的组成为金银花、玄参各三两,当归二两,甘草一两。方中金银花甘寒入心,善于清热解毒,故重用为主药;当归活血散瘀,流通血脉,以濡养四末;玄参泻火解毒,养阴散结;甘草清解百毒,配金银花加强清热解毒之力,合当归、玄参养阴生津,调和诸药。四药合用,清热解毒,活血散瘀,是治疗脱疽的良方。“四妙”者,言本方药仅四味,功效绝妙,且量大力专,服药之后,勇猛迅速,使邪祛病除,身体健康,平安无虞,故称“四妙勇安汤”。四妙勇安方是经典清热解毒之药方,临床应用范围涉及糖尿病科、周围血管科、外科等,效果应用明显^[32]。本方原用于脱疽溃烂,热毒正盛而阴血耗伤者,结合放射性

皮炎临床表现及病因病机,李全教授在四妙勇安汤的基础上进行化裁,创立了加味四妙勇安方(金银花、玄参、全当归、生甘草、生黄芪、白及、蒲公英、紫草、冰片)。

近年来,中医药在放射性皮炎中发挥了较好的治疗效果,一旦发生红肿、疼痛、溃疡等症状,多采用清热解毒、凉血滋阴之法。本次实验药膏是在其基础上进行加减,形成自己科室治疗放射性皮炎的独特疗法。基于此,课题组开展了多次临床观察,研究表明加味四妙勇安膏一方面可以降低炎症反应,延缓放射导致的皮肤损害;另一方面其可以加速创面的修复,不良反应少,在临床应用安全性高,患者易于接受^[33-40]。

5.2.2 加味四妙勇安方的主要成分研究

金银花属于忍冬科植物忍冬的干燥花蕾,又称为银花、双花。金银花之名于《本草纲目》记载,“由于忍冬花初开为白色,后转为黄色,因此得名为金银花”,主要分布在贵州、山东、陕西、河南、河北、湖北、江西、广东等地,采收时间为5月到10月,其被誉为清热解毒之良药,主要有黄酮类、有机酸类、挥发油类、三萜皂苷类等有效成分,具有清热解毒、抑菌功能的绿原酸从有机酸类成分中提取而来;临床上常用于抗肿瘤、抗病毒、抗氧化活性的木犀草苷、忍冬苷属于黄酮类;挥发油类成分具有消炎杀菌、止血之功效^[41]。不同的产地、种植管理、干燥方式、贮藏方法对金银花的质量影响较大,高效液相色谱(High Performance Liquid Chromatography, HPLC)、质量标志物(Q-marker)、指纹图谱等多种技术的发展,对质量控制进行严格把关,但目前对金银花的对照提取物主要在有机酸类成分方面,在黄酮类及环烯醚萜类重要火刑成分提取较少^[42-43]。不同的炮制方法也影响金银花的有效活性成分。金银花中有一类重要的活性成分咖啡酰奎宁酸类,该类成分不稳定,提取过程中常常发生异构化最终形成新的绿原酸形式存在于提取物中,该成分具有抗氧化、抗菌、消炎、抗肿瘤等功效,炒制和炭制的咖啡酰奎宁酸类成分减少,寒性降低、止血功能加强^[44]。王艳利用气相色谱-质谱联用技术(gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS)研究不同烘干方式(阴干、低温烘干、晒干、蒸制-杀青烘干)下挥发成分的改变,研究结果表明晒干是保留金银花挥发成分的最佳有效方式,在色香味具备的情况下保证临床疗效^[45]。王旭等人通过采用石油醚、二氯甲烷、乙酸乙酯、正丁醇等对金银花乙醇冷浸提取物依次萃取,得到各级萃取部位,结果表明石油醚部位和正丁醇部位的抗氧化效果最好,并指出其抗氧化活性成分主要集中在有机酸类和黄酮类两种化合物上^[46]。刘畅等人基于网络药理学筛选出金银花的有效成分,表明其可能与抑制MAPK相关通路的关键靶点,提高SOD和GSH抗氧化水平,降低

肝组织中 MDA 水平, 抑制脂质过氧化, 从而发抗炎、抗氧化应激, 改善酒精性肝损伤 [47]。

玄参又被称为黑参、元参, 始载《神农本草经》, 味甘、苦、咸; 性微寒。归肺, 胃, 肾经, 具有清热凉血, 泻火解毒, 滋阴的功效。主产于浙江、山东、湖南、湖北、四川、江西、安徽等省。其他各省多有引种, 立冬前后采挖, 除去茎叶, 子芽及须根, 烘晒至半干, 堆积 3~6 天, 使内碴变黑, 再反复对晒数次, 直至全干, 以根条肥壮, 皮细、质坚实, 断面乌黑油润无裂隙者为佳。它的主要活性成分含环烯醚萜苷、苯丙素、多糖、黄酮和有机酸等类 [48], 其中玄参多糖具有抗炎、抗氧化作用, 参与 NF- κ B 通路活化, 降低炎症因子如: IL-6、IL-5、IL-13、IL-17 的表达, 也可减轻紫外线照射引起的损伤 [49-50]。另外, 不同的提取方法对玄参多糖的抗氧化效果不同, 马舒伟等人通过传统的提取法 (水提、稀碱浸渍、微波提取、酶辅助、超声提取法) 进行玄参多糖的提取, 并利用高效液相色谱法技术检测多糖完全水解后单糖的成分, 研究结果表明, 通过酶辅助提取法得的玄参多糖的纯度最高、抗氧化活性最强 [51]。郑园园等人通过研究玄参多糖对 2 型糖尿病大鼠脂代谢影响中发现, 其可以降低脂质过氧化物 M 产物 MDA 水平, 提高大鼠体内 SOD、CAT 及 GSH-Px 水平, 发挥抗氧化应激作用 [52]。

当归, 其在《神农本草经》中言: “主咳逆上气, 温症寒热洗洗在皮肤中。妇人漏下绝子, 诸恶疮疡, 金疮”。被列为中品, 别名: 秦归、西归, 味甘、苦、辛、性温, 入心、肝、脾经, 主要功能: 补血、活血、调经、润燥、滑肠。当归为中医临床用得最多的中药之一。凡需养血通脉, 无论属血证、虚证、表证和痲疡, 都可用当归。当归的化学成分包括挥发油、黄酮类、多糖类、氨基酸等类, 现代的药理研究表明其有抗炎、抗肿瘤、改善造血、增强免疫力、降血压、降血脂、改善血管等作用 [53]。研究表明当归多糖、苯胺类、有机酸均有不同程度的抗炎、镇痛作用。其中当归多发挥抗炎镇痛作用主要是通过阻断 NF- κ B、MAPK 等信号通路中蛋白和基因的表达, 进而减少 TNF- α 、IL-6、NO 等炎症的释放。另外, 不同的炮制方法影响抗炎、镇痛的效果, 其中酒当归和生当归的抗炎效果最好, 土当归和炭当归抗炎上无明显差异 [54]。为保证当归来源的质量, 当归的烘干方式应以自然晾干为主, 从而保证饮片中阿魏酸、挥发油的含量, 若考虑成本, 缩短自然晾晒周期, 也需在低温小于 60 $^{\circ}$ C 下烘干, 以免影响当归质量疗效 [55]。当归和黄芪主要成分为当归黄芪多糖研究表明二者具有改善抗氧化应激作用研究表明二者具有改善抗氧化应激作用 [56]。另外, 于开锋等人通过研究当归补血汤 (黄芪、当归) 发现

其可降低肥厚性心肌病大鼠体内 ROS 水平,上调 SOD、cat 等抗氧化指标的水平,下调 MDA 脂质代谢产物的表达,从而改善心室重构,减轻心肌的氧化应激水平^[57]。

甘草性甘,平。归心、肺、脾、胃经,具有补脾益气,清热解毒,祛痰止咳,缓急止痛,调和诸药的功效。常用于脾胃虚弱,倦怠乏力,心悸气短,咳嗽痰多,脘腹、四肢挛急疼痛,痈疽疮毒,缓解药物毒性、烈性。生甘草用于痈疽疮疡可单用,内服或外敷,或配伍应用。痈疽疮疡,常与金银花、连翘等同用,共奏清热解毒之功。生甘草主要包括三萜类、黄酮类、多糖类、香豆素类等活性成分,现代药理研究表明其具有抗炎、改善免疫、抗病毒、抗氧化等作用^[58]。金亚香等人发现,通过使用甘草水提物可以改善大鼠系膜增生性肾炎,其机制主要是通过阻断 NF- κ B 活性通路,进而抑制下游炎症因子的释放^[59]。不同的炮制方式影响甘草的功效,生甘草性质偏凉,善于清热解毒;炙甘草性温,善于补养脾胃、改善心律失常。炙甘草的和生甘草的化学成分种类无明显改变,含量有所影响,前者黄酮类成分较高,三萜类成分甘草酸含量低,而生甘草则与之相反,不同药物成分含量导致临床疗效不同^[60]。

黄芪药性甘、微温,归脾、肺经。功效主治:补气升阳,固表止汗,利水消肿,生津养血,行滞通痹,托毒排脓敛疮生肌。主治气虚乏力,食少便溏,中气下陷,久泻脱肛,便血崩漏,表虚自汗,气虚水肿,内热消渴,血虚萎黄,半身不遂,痈疽难溃,久溃不敛。黄芪的化学成分主要包括多糖类、黄酮类、皂苷类。现代药理研究表明,黄芪多糖能促进 RNA 和蛋白质合成,使细胞生长旺盛,寿命延长,并能抗疲劳、耐低温、抗流感病毒;黄芪水煎液、多糖、皂苷对造血功能有保护和促进作用。黄芪总皂苷具有正性肌力作用,黄芪总黄酮和总皂苷能保护缺血缺氧心肌。黄芪水煎液有保护肾脏、消除尿蛋白和利尿作用,并对血压有双向调节作用。此外,黄芪有抗衰老、抗辐射、抗炎、降血脂、降血糖、增强免疫、抗肿瘤和保肝等作用。黄芪甲苷减少活性氧,稳定线粒体进而改善氧化应激^[61-64]。

白及性味苦、甘,凉,具有止血、生肌、消肿、补肺的功效。临床上常用于治疗肺结核咳血、支气管扩张咯血、胃溃疡吐血、尿血、便血;外用治外伤出血、烧烫伤。白及的化学成分主要包括有氨基酸、类胡萝卜素、糖苷类等多种化学成分。现代药理研究表明白及有抗肿瘤、止血、促进伤口愈合、抗炎、抗菌、抗氧化等药理作用^[65-66]。研究表明白及多糖可以通过 TLRs 途径,抑制活性氧的产生,进而抑制炎症因子 TNF- α 、IL-6 的产生,从而发挥抗炎的作用^[67]。白及主要活性成分为白及多糖,研究表明该药在抗炎止血、收肌敛疮、提高机体免疫力,广泛应用予以消化、呼吸、肿瘤等多种疾病方向中

[68-69]。姚玥等人通过研究白及提取物对改善 PM2.5 导致急性肺损伤的大鼠，发现其可以抑制炎症反应，降低 MOD、LDH 水平，从而减轻脂质过氧化水平，提高抗氧化能力，改善肺功能^[70]。

蒲公英，性味甘、苦、寒，归入脾、胃、肾三经，其具有清热解毒，消痈散结的功效。临床上主要用来乳痈、疔毒及一切痈肿疮毒。蒲公英的化学成分主要包括黄酮类、酚酸类、多糖类、挥发油等多种成分。现代药理研究表明其具有抗炎、抗病毒、抗肿瘤、抗氧化、保护心肌细胞、提高机体免疫力等作用^[71-72]。蒲公英成分中多糖类、黄酮类、酚酸类；三萜类、挥发油等成分发挥了抗炎作用。有研究表明，蒲公英的有机酸类可以改善支气管上皮细胞炎症，主要是可能是通过 TLR4/IKK/NF-kappa B 通路的调控，进而减少脂多糖有关^[73]。蒲公英中主要成分黄酮类化合物具有清除氧自由基、具有较强的抗氧化作用^[74]。张建强等人通过研究蒲公英根部的主要活性成分蒲公英根多酚发现其对于降低脑损伤中小鼠 MDA 水平，提高 SOD 和 CAT 抗氧化指标能力，从而可以较好地改善小鼠认知，减轻氧化应激带来的损害^[75]。

紫草又称为紫丹、地血、山紫草等。性味：甘、咸，寒，归心、肝经。紫草的主要功效为凉血、活血、清热、解毒。临床上主要用来治温热斑疹，湿热黄疸，紫癜，吐、衄、尿血，淋浊，热结便秘，烧伤，湿疹，丹毒，痈疮等病。紫草以根条肥大体松软者为佳。《本草纲目》：“紫草，其功长于凉血活血，利大小肠。”《本草正义》：“紫草，气味苦寒，而色紫入血，故清理血分之热。”《本草图经》：“治伤寒时疾，发疮疹不出者，以此作药使其发出。”紫草的化学成分主要包括多糖类、酯类、萘醌类等，现在药理研究表明紫草具有抗炎、抗肿瘤、调节免疫、保肝等作用^[76-77]。紫草主要成分为紫草素主要的抗炎活性成分，研究表明。紫草素可以改善脊髓损伤引起的水肿，其机制可能是通过阻断 TLR4/NF- κ B 信号通路，进而降低其下游炎症因子 IL-6、TNF- α 的表达，减轻炎症损伤^[78]。杨登科等人研究发现紫草可以随着药物浓度增高，黑素细胞活力下降，凋亡增加，发债较强的抗氧化能力从而改变白癜风的治疗效果，对于具体如何发挥抗氧化作用需进一步进行探索，明确其抗氧化的机制^[79]。

冰片为龙脑香科常绿乔木龙脑香的树干经蒸馏冷却而得的结晶，称龙脑冰片，亦称“梅片”，其味辛、苦、性微寒，入心经、脾、肺经，具有开窍醒神，散郁火，去翳明目，消肿止痛的功效。临床上主治中风口噤，热病神昏，惊癇痰迷，气闭耳聋，喉痹，口疮，中耳炎，痈肿，痔疮，目赤翳膜，蛲虫等病。由于冰片属于天然的透皮促进剂中成药的药用成分表中，很多都可以看到冰片的存在，其可以促进外用皮质激素以及止痛药物的

吸收与利用。冰片入药以后，不单能消肿止痛清热解毒，还具有一定的收敛作用，能加快伤处愈合，因此，在出现烧伤烫伤时，就能直接用冰片来治疗。现代药理研究表明，冰片可以抗炎、提高记忆力、抗血栓、镇痛、改善脑缺血、增进药物透过屏障等作用^[80]。皮肤由于角质层的存在造成很多药物难以通过皮肤达到治疗剂量，而冰片作为天然产物可以帮助中药有效安全的透过皮肤，增加皮肤表面的吸收量。因此，常常被应用来许多外用制剂中，加速皮肤对中药透皮吸收作用^[81-82]。

通过分析加味四妙勇安膏的主要药物成分和药理研究发现，大部分的药物都有抗炎、镇痛、抗氧化的作用。另外，放射性皮炎的发病机制与持续炎症反应密切相关，同时本课题团队也通过网络药理和分子对接进一步可预测其有效成分槲皮素、芹菜素等具有较高的药理活性，并且进一步通过与 STAT3、TP53、EP300 等核心靶点相互作用，研究结果发现该方与 Wnt 信号通路、VEGF 信号通路、NF- κ B 信号通路多种通路相关^[83]。

5.2.3 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路 与 ARD 的联系

5.2.3.1 TLR4 在辐射中的作用机制

皮肤作为人体天然免疫系统的屏障之一，放疗所产生电离辐射会破坏免疫系统，造成正常组织接受辐射的周围炎症损伤，从而产生一系列的问题。Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 近年来广泛研究的一种模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs) 家族，所有 Toll 样受体同源分子都是 I 型跨膜蛋白，可分为胞膜外区，胞浆区和跨膜区三部分。Toll 样受体胞膜外区主要行使识别受体及与其他辅助受体(co-receptor)结合形成受体复合物的功能。Toll 样受体的胞浆区与 IL-1R 家族成员胞浆区高度同源，该区称为 Toll-IL-1 受体结构域(Toll-IL-1 receptor domain, TIR 结构域)。TLRs 通过感知不同的微生物刺激，招募特异接头蛋白，激活一系列信号级联反应，引发针对病原体的特异性免疫应答，是连接天然免疫和适应性免疫应答的桥梁。人和小鼠中已分别报道了 10 种和 13 种 TLR，各自识别 PAMP 的不同组分。TLR 因表达部位不同而分成两类，一类表达于胞膜的 TLR；另一类为表达于内体和吞噬溶酶体膜的 TLR。一旦被特定配体激活，TLR 启动一些下游信号通路，从而参与细胞增殖、凋亡和免疫应答调节。TLR 在辐射中的作用机制存在争议，从目前的研究中发现部分 TLR 家族成员(TLR2、TLR3、TLR4、TLR5 和 TLR9)与辐射防护密切相关，在培养的细胞中，TLR 激动剂可以抑制辐射诱导的细胞凋亡并增加细胞存活，对于一些 TLR 复合激动剂(如 TLR2/6 共激动剂 CBLB613)在放射防辐射方面要优于单一激动剂^[84-87]。但，也有研究表明，TLR 的激活会促进炎

症因子的分泌,进而加重辐射的炎症反应。阳晶晶等人通过使用中医超声药透电疗,发现可能是通过激活了 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路,减轻因子释放,进而改善脑缺血炎症反应^[88]。

在 TLR 家族中,TLR4 在辐射中研究较多。辐射作为一种外源性危险信号可以刺激 Toll 样受体 4 (TLR4),其是一种跨膜蛋白,作为感受外部病原体的重要传感器,在免疫系统中发挥较大的作用。TLRs 通过内源或外源的配体启动信号转导,激活下游一系列重要的基因表达与活化^[89]。TLR4 作为一种炎症标志物,其诱发的辐射作为关键因素。

5.2.3.2 衔接蛋白——髓样分化因子 88

髓样分化因子 88(Myeloid differentiation factor, MYD88)是介导 Toll 样受体、IL-1 受体、IL-18R 细胞信号传导的一种重要衔接蛋白,主要在免疫细胞中表达,大部分 TLR 的信号传导通路都依赖 MyD88。MyD88 主要是由 TIR 结构域和死亡结构域 (DD) 组成,其中自身的 Toll/interleukin-1 receptor (TIR) 基序与受体 TIR 结构域结合,而其 C 末端的死亡结构域则将负责将 IL-LR 相关激酶 (IRAK) 招募到复合物中^[90-91]。MyD88 是 TLR4 信号通路胞内信号转导的第一个接头蛋白,MyD88 的激活导致下游 NF- κ B 激活,若对 MyD88 靶点抑制可使炎症减轻,有研究表明,敲除 MyD88 基因的小鼠与正常小鼠相比炎症更轻一些,同时其下游的炎症因子肿瘤坏死因子 (TNF- α) 也明显降低^[92]。

5.2.3.3 衔接分子蛋白——白细胞介素-1 受体相关激酶 1

白细胞介素-1 受体相关激酶 1 (IL-1 receptor-associated kinase-1, IRAK1) 为多结构域的新型衔接蛋白,主要是由保守的 N 末端死亡结构域 (DD) 和中枢激酶结构域 (KD) 组成,其自身的激酶活性常常与 MyD88 相互作用并使自身锚定在活性受体复合物表面。IRAK1 高度磷酸化后,其 N 端死亡的结构域与所适配的 MyD88 分离,通过 C 端与下游衔接分子 TRAF6 相结合,并导致其泛素化。有研究 IRAK1 参与脊髓神经引起的神经病理疼痛,若靶向抑制 IRAK1 可减轻神经炎症,减轻炎症因子的水平,阻碍下游信号通路的进一步传导^[93]。

5.2.3.4 衔接分子蛋白——肿瘤坏死因子受体相关因子 6

肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TNF receptor associated factor 6, TRAF6) 是一个泛素连接酶,当它被激活的时候会在自身和其它蛋白上产生短小蛋白链。TRAF6 作为一个开关,能够决定在细胞内开启何种信号。在 TLR4 通路中,活化的 TRAF6 招募转化生长因子- β 活化激酶 1 (TAK1) 结合蛋白抗体 1/2/3 (TAB1/2/3),形成 TAK1 复合物。在该复合物中,TAB2 用于介导 TAK1 和 TRAF6 相结合,而 TAB1 的作用会使得 TAK1

活性增强。TAK1 是进一步激活下游 NF- κ B 信号通路过程中的关键激酶^[94]。研究表明, 在急性肾损伤的组织中发现 MyD88、TRAF6 水平高度表达, 通过右美托咪定进行干预后可降低二者的表达水平, 进而减轻炎症损伤。因此, TRAF6 可作为预测炎症水平改善的一个重要衔接蛋白^[95]。

5.2.3.5 转录因子: B 细胞核因子- κ -轻链增强子 (NF- κ B)

B 细胞核因子- κ -轻链增强子 (Nuclear factor- κ B, NF- κ B) 因通过 B 细胞中的轻链免疫球蛋白 kappa 的增强子相结合而激活 B 细胞而得名。它是一种蛋白质复合物, 在动物细胞中几乎都存在, 主要是控制转录的 DNA、细胞因子产生和细胞存活。NF- κ B 是细胞内重要的转录因子, 参与机体的炎症反应和免疫应答。NF- κ B 家族主要包括 NF- κ B1 (p50)、NF- κ B2 (p52)、RelA (p65)、RelB 和 c-Rel, 通常所说的 NF- κ B 蛋白, 是指 p65/p50 亚单位形成的 NF- κ B1 二聚体蛋白; RelB/p52 亚单位形成 NF- κ B2 二聚体蛋白。在静止状态时, NF- κ B 与细胞质的 NF- κ B 抑制剂 (I κ B) 结合以二聚体的形式存在。在 TLR4 通路中, TAK1 激活 I κ B 激酶 (I κ B kinase, IKK), 使得 NF- κ B 脱离 I κ B 并易位进入细胞核后, 炎症基因的转录得以激活, 促进炎症因子肿瘤坏死因子 (TNF- α)、白介素-6 (IL-12) 等炎症因子的表达。吕挺通过化湿通络降浊方通过 TLRs/NF- κ B 通路改善痛风性关节炎大鼠的抗炎作用, 研究结果表明, 该方可以降低 TLR4、my D88、NF- κ B 蛋白表达, 减少炎症因子血清中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的水平, 发挥抗炎的作用^[96]。

5.2.3.6 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路与辐射炎症的关系

皮肤由表皮、真皮及皮下组织和皮肤附属器组成。表皮由外到内具体分为角质层、透明层、颗粒层、棘层、基底层。基底位于表皮最深处, 是表皮唯一可以分裂复制的细胞, 每当表皮破损时, 基底细胞就会不断增殖产生新生细胞, 加速皮肤修复愈合。放射线造成 DNA 的破坏导致 DNA 合成和分化不平衡, 使皮肤基底细胞不能产生新的细胞, 成熟的上皮细胞持续丢失, 引起皮肤损伤。放射线也可引起的小血管管腔狭窄缺血、缺氧, 加重皮肤损血栓形成, 从而加重缺伤的程度; 另外核糖核酸、脱氧核糖核酸、蛋白质等分子受电离辐射的作用, 体内分子激发和电离, 产生自由基以及氧效应的存在, 导致大分子断裂和细胞内 DNA 损伤。急性放射性皮炎的发生机制主要是由于辐射对组织的损伤及放射线引起炎症细胞募集, 使其释放大量炎症因子, 引发联式瀑布反应, 加重急性放射性皮肤反应。放射治疗对机体的损伤一方面是直接造成的, 另一方面间接通过作用于体内水分子, 产生大量自由基和活性氧, 促使机体氧化损伤, 清除活性氧的能力减弱, 引发细胞凋亡, 基底细胞无法正常增殖, 造成皮肤损伤^[97]。

TLR 家族的信号转导方式主要有两种：一种是髓样分化因子 88 (MyD88) 依赖型 TLR 信号转导通路;另一种是 MyD88 非依赖型/TRIF(IFN- β)依赖型信号转导通路，许多研究表明，在辐射损伤中主要是通过髓样分化因子 88 (MyD88) 依赖型 TLR 信号转导通路发挥作用。TLR 信号转导通路的激活来源于细胞浆 Toll/IL-1 受体(TIR)的结构域，该结构域与 TIR 结构域包含的接头蛋白 MyD88 发生相互作用。经过配体的刺激，通过两个分子死亡结构域的相互作用, MyD88 将 IL-1 受体相关激酶-4(IRAK-4)吸引到 TLRs。IRAK-1 经磷酸化而激活并与 TRAF6 发生作用，从而激活 IKK 复合体并导致 MAP 激酶 (JNK,p38MAPK)和 NF- κ B 的激活。

Toll 样受体 4 (TLR4) /髓样分化因子 88 (MyD88) /核转录因子- κ B (NF- κ B) 信号通路是经典的炎症通路在神经系统、呼吸系统、心血管系统、消化系统中都广泛有所涉及^[98-101]。徐郁琴等人通过将黄芪甲苷作用于辐射诱导的小鼠肾损害，发现其可以降低血清肌酐和尿酸的水平，其机制可能是通过干预 TLR4/ NF- κ B 通路,下调白细胞介素 1 β (IL-1 β)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)炎症因子水平，从而发挥抗辐射，改善肾损伤的作用^[102]。另外，在研究中也发现^[103]，在放射性肺损伤组织中发现 TLR4 及其下游相关转录因子 NF- κ B 等表达水平明显增加。有研究者表明 NF- κ B 在放射性皮炎中起到重要的核心作用。当 TLR4 被激活时下游链接的 MyD88 进一步被激发，影响 NF- κ B，导致其释放出一些促炎因子 (IL-6,TNF-a) ^[104]。

综上所述，中医药在放射性皮炎中临床研究居多，机制探讨方面较少。TLR4/MyD88/NF- κ B 通路与放射性皮炎的关系密切，加上本团队前期通过数据库预测加味四妙勇安方与 Wnt 信号通路、VEGF 信号通路、NF - κ B 信号通路多种通路有关。因此，可通过实验进一步探讨加味四妙勇安膏是否通过 TLR4/MyD88/NF- κ B 经典的炎症通路，减轻急性放射性皮肤损伤。

参考文献

- [1] 胡汉琼,廖子玲,康宁,等.放射性皮炎的中医证型及用药规律分析[J].中日友好医院学报,2021,35(04):247-248+250.
- [2] 宋凤丽,康宁,柯应水,等.放射性皮肤损伤从“肺热络瘀”论治[J].中华中医药杂志,2017,32(02):511-513.
- [3] 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.
- [4] 杨树楷,瓦庆彪,袁晓燕.湿润烧伤膏干预烧伤模型大鼠创面愈合及 α -平滑肌肌动蛋白的表达[J].中国组织工程研究,2022,26(23):3762-3767.
- [5] 叶林,王鑫波.生肌玉红膏对慢性皮肤溃疡患者创面中 VEGF 和 FGF-2 水平及疼痛、愈合的影响[J].淮海医药,2021,39(06):633-635.
- [6] 段紫钰,李建国,袁星海,等.TLR4/MyD88/NF- κ B 通路中双草油对大鼠放射性皮炎模型的保护机制[J].中国皮肤性病学杂志,2020,34(08):861-866.
- [7] 廖子玲,康宁,李全,等.加味四妙勇安油治疗大鼠急性放射性皮肤损伤机制[J].中华中医药杂志,2021,36(02):748-752.
- [8] 靳海荣.复方黄柏液涂剂在皮肤科应用案例[J].湖北中医杂志,2022,44(03):45-47.
- [9] 刘敏,虞芬.康复新液联合洁悠神预防放射性皮炎的疗效观察[J].天津药学,2022,34(01):54-57.
- [10] 徐建升.滋阴退翼丸配合愈疡散对复发性口腔溃疡(阴虚积证)对免疫指标、血清 TNF- α 和 SOD 水平影响的研究[J].全科口腔医学电子杂志,2019,6(19):69-71.
- [11] 彭艳.生肌散外敷联合延续性干预对压疮感染患者创面恢复及炎症反应的影响[J].光明中医,2021,36(16):2736-2738.
- [12] 赵子申,高雅丽,刘文芳,等.玉屏风散现代药理学研究及皮肤科研究进展[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2018,17(02):187-189.
- [13] 高丽萍,蔡三,许文婧.复方大黄白及喷雾防治急性放射性皮肤损伤效果观察[J].辽宁中医药大学学报,2021,23(11):183-187.
- [14] 彭瑞娟,李冬梅,黄石群,等.紫草液喷雾剂联合护理干预在降低Ⅲ度及以上放射性皮炎中的应用研究[J].临床医药文献电子杂志,2016,3(15):3074-3075.
- [15] 乔红丽.“二黄煎”治疗放疗引起的放射性皮肤损伤的临床研究[D].中国中医科学

- 院,2015.
- [16]王丽娜,赵达,杜兰宁.苦豆子总碱温敏凝胶治疗头颈部肿瘤同步放化疗期间放射性皮炎和口咽炎的疗效观察[J].兰州大学学报,2017,43(05):33-37.
- [17]刘太阳,刘卓卓,朱玉,等.芦荟凝胶多糖对急性放射性皮肤损伤模型的修复作用及机制研究[J].局解手术学杂志,2021,30(05):385-389.
- [18]宋文山,王园园,杜芬,等.鱼皮胶原蛋白-壳聚糖复合海藻酸盐水凝胶敷料对烧烫伤创面的促愈合作用[J].中国海洋药物,2019,38(03):1-6.
- [19]郑剑霄.复方苦参注射液减轻鼻咽癌急性放射性皮炎的基础与临床研究[D].广州中医药大学,2019.
- [20]戚微微,令狐庆.黄连解毒汤对肛周脓肿根治术后患者创面愈合及肛门直肠压力的影响[J].光明中医,2021,36(17):2849-2851.
- [21]蒋云姣.蜂黄液早期干预头颈部肿瘤放疗所致放射性皮炎的临床研究[J].当代医学,2017,23(04):4-7.
- [22]许明君,郭海亮,袁军,等.龙血竭胶囊对SD大鼠放射性皮肤损伤防护作用及机制的初步研究[J].赣南医学院学报,2019,39(05):460-464+478.
- [23]林秋美.中药验方白金粉对皮肤创面修复的研究[D].宜春学院,2020.
- [24]岳运霞.黄芪扶正颗粒在乳腺癌根治术后放疗患者中的应用价值分析[J].四川解剖学杂志,2020,28(02):148-149+155.
- [25]蔡卫超,曹卫红.活性氧与放射性皮肤损伤的研究进展[J].辐射防护,2022,42(02):111-118.
- [26]王萍,范莉,田梅.放射性皮肤损伤机制的研究进展[J].中国辐射卫生,2022,31(04):524-529.
- [27]洪金省,苏丽,王锴,等.甘草次酸通过抑制NADPH氧化酶/ROS/P38MAPK信号通路减轻放射性皮炎[C]//中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会,郑州大学,河南省抗癌协会.2018年中国肿瘤标志物学术大会暨第十二届肿瘤标志物青年科学家论坛论文集.
- [28]Wang J, Xie KH, Ren W, et al. Huang lian Jie du plaster ameliorated X-ray-induced radiation dermatitis injury by inhibiting HMGB1-mediated macrophage-inflammatory interaction. *J Ethnopharmacol.* 2023;302:1-13.
- [29]段紫钰,李建国,袁星海,等.TLR4/MyD88/NF- κ B通路中双草油对大鼠放射性皮炎模型的保护机制[J].中国皮肤性病学杂志,2020,34(08):861-866.

- [30] Su L, Wang Z, Huang F, et al. 18 β -Glycyrrhetic acid mitigates radiation-induced skin damage via NADPH oxidase/ROS/p38MAPK and NF- κ B pathways. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2018;60:82-90.
- [31] 吴华. 复方清舒油膏防治急性放射性皮肤损伤的临床疗效观察及作用机制研究[D]. 南京中医药大学, 2019.
- [32] 张可兴, 刘树民. 四妙勇安汤现代研究进展[J]. 中国药物依赖性杂志, 2019, 28(06): 415-419.
- [33] 胡汉琼, 廖子玲, 康宁, 等. 外用加味四妙勇安油对大鼠急性放射性皮炎创面及组织形态学的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(27): 2969-2974.
- [34] 刘雪君. 加味四妙勇安膏防治急性放射性皮肤损伤的临床研究[D]. 北京中医药大学, 2021.
- [35] 廖子玲, 康宁, 李全, 等. 加味四妙勇安油治疗大鼠急性放射性皮肤损伤机制[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(02): 748-752.
- [36] 康宁, 宋凤丽, 李京华, 等. 加味四妙勇安油治疗乳腺癌急性放射性皮炎的临床研究[J]. 现代中医临床, 2019, 26(02): 35-39.
- [37] 杨文博, 李京华, 宋凤丽, 等. 加味四妙勇安油外涂防治急性放射性皮炎临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(11): 5246-5248.
- [38] 杨文博. 加味四妙勇安油外涂防治急性放射性皮炎的临床观察[D]. 北京中医药大学, 2016.
- [39] 毛万鹏. 加味四妙勇安膏剂外用防治急性放射性皮肤损伤的临床研究[D]. 北京中医药大学, 2015.
- [40] 孙磊. 四妙勇安膏外涂联合清热解毒法内服对急性放射性皮炎的治疗效果[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(12): 1310-1313.
- [41] 张艳杰. 金银花提取物功能性质的研究进展[J]. 农产品加工, 2022, 558(16): 79-83.
- [42] 胡凯基, 王浩楠, 袁卉馥. 我国金银花研究进展浅析[J]. 河北北方学院学报(自然科学版), 2022, 38(07): 38-42.
- [43] 姜茗轩, 张红兵, 李冉, 等. 金银花主要活性成分及内生菌研究进展[J]. 河北省科学院学报, 2022, 39(05): 7-13.
- [44] 张雪, 郭东晓, 崔伟亮, 等. 金银花炮制前后咖啡酰奎宁酸类成分变化[J]. 中国药学杂志, 2022, 57(16): 1337-1343.

- [45]王燕,卢恒,张敏敏,等.基于气相-离子迁移谱的不同干燥方式下金银花挥发性成分分析[J].中草药,2022,53(12):3801-3810.
- [46]王旭.金银花化学成分与抗氧化活性研究[D].山东中医药大学,2017.
- [47]刘畅,丁晶鑫,周英,等.基于网络药理学的金银花对大鼠急性酒精性肝损伤的保护作用研究[J].中国中药杂志,2021,46(17):4531-4540.
- [48]陈丽新,梁伟.玄参化学成分及药理作用的研究进展[J].特产研究,2023,45(01):147-151.
- [49]Shin NR, Lee AY, Song JH, et al. Scrophularia buergeriana attenuates allergic inflammation by reducing NF- κ B activation[J]. *Phytomedicine*. 2020,67:153-159.
- [50]吴庭,孙弦,刘睿,等.玄参提取物抑制 UVB 诱导的角质形成细胞光损伤及其机制研究[J].时珍国医国药,2021,32(03):585-588.
- [51]马舒伟,刘兴艳,贾占东,等.不同提取方法对玄参多糖单糖组分和抗氧化活性的影响[J].中华中医药学刊,2020,38(01):220-224+285.
- [52]郑园园,王健,蒋剑平,等.玄参多糖对 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢及肝胰岛素信号通路的影响[J].中草药,2020,51(06):1586-1592.
- [53]马艳春,吴文轩,胡建辉,等.当归的化学成分及药理作用研究进展[J].中医药学报,2022,50(01):111-114.
- [54]王凤龙,刘员,张来宾,等.当归抗炎镇痛作用研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(15):197-209.
- [55]王龙,李军.不同干燥工艺对当归中有效成分的含量影响[J].现代医学与健康研究电子杂志,2017,1(04):157-158.
- [56]芦新,杨波.黄芪多糖对心肌细胞缺氧复氧过程中细胞损伤、线粒体途径凋亡的影响[J].海南医学院学报,2017,23(24):3338-3341.
- [57]于开锋,宋囡,张哲,等.当归补血汤通过调控 Ca²⁺-SERCA2a 抑制肥厚型心肌病大鼠内质网应激反应改善心肌损伤[J].中华中医药刊,2021,39(09):47-51+262-263.
- [58]邓桃妹,彭灿,彭代银,等.甘草化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的探讨[J].中国中药杂志,2021,46(11):2660-2676.
- [59]金亚香,张研,刘天戟,等.甘草水提物对大鼠 C-BSA 肾炎模型治疗作用的研究[J].世界临床药物,2016,37(01):29-32.
- [60]宋雪,刘思佳,樊建,等.基于炙甘草与生甘草化学成分、药理作用差异的临床应用探讨[J].中国医药科学,2022,12(19):114-117+159.

- [61]李博,耿刚.黄芪的化学成分与药理作用研究进展[J].中西医结合研究,2022,14(04):262-264.
- [62]马艳春,胡建辉,吴文轩,等.黄芪化学成分及药理作用研究进展[J].中医学报,2022,50(04):92-95.
- [63]张瑞华,张静文,刘玲,等.黄芪及其有效组分药理作用与临床应用现状[J].陕西中医,2021,42(08):1138-1141+1146.
- [64]张如春.中药黄芪的药理作用及应用效果[J].北方药学,2020,17(08):167-168.
- [65]孔伟华,徐建波,崔琦,等.白及化学成分、药理作用和白及多糖提取工艺的研究进展[J].中医药信息,2021,38(09):69-78.
- [66]刘金梅,安兰兰,刘刚,等.白及化学成分和药理作用研究进展与质量标志物预测分析[J].中华中医药学刊,2021,39(06):28-37.
- [67]Yue L, Wang W, Wang Y, et al. Bletilla striata polysaccharide inhibits angiotensin II-induced ROS and inflammation via NOX4 and TLR2 pathways. *Int J Biol Macromol.* 2016, 89:376-88.
- [68]贾可,党亚锋,陈美红,等.白及多糖药理作用研究[J].山西中医,2021,37(05):55-56+60.
- [69]胡白飞.白及寡糖基于肠道菌群代谢改善糖脂代谢紊乱的药效机制研究[D].湖北中医药大学,2021.
- [70]姚玥,沈颖芝,李伟,等.白及提取物对 PM 2.5 致小鼠亚急性肺损伤的干预作用研究[J].中华中医药学刊,2021,39(12):33-36+276-277.
- [71]孟然,薛志忠,鲁雪林,等.蒲公英的功效成分与药理作用研究进展[J].江苏农业科学,2021,49(09):36-43.
- [72]聂文佳,徐帅师,张咏梅.蒲公英有效成分及其药理作用研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2020,22(07):140-145.
- [73]Yang N, Dong Z, Tian G, et al. Protective effects of organic acid component from *Taraxacum mongolicum* Hand.-Mazz. against LPS-induced inflammation: Regulating the TLR4/IKK/NF- κ B signal pathway. *J Ethnopharmacol.* 2016;194:395-402.
- [74]任雪荣.发酵蒲公英黄酮的纯化、组成分析和抗氧化活性研究[D].内蒙古农业大学,2020.
- [75]张健强.蒲公英根多酚对脑损伤小鼠认知和氧化应激的作用[J].江西医药,2020,55(09):1228-1230.

- [76]钱雪,李海涛,曾万祥,等.紫草化学成分、药理作用及产品应用研究进展[J].中国野生植物资源,2021,40(03):52-56+69.
- [77]王一全,吕鹏.紫草药理作用及应用现状[J].吉林医药学院学报,2019,40(05):373-375.
- [78]Yang C, Liu P, Wang S, et al. Shikonin exerts anti-inflammatory effects in LPS-induced mastitis by inhibiting NF- κ B signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;505(1):1-6.
- [79]杨登科,秦建平,郭奕好,等.紫草素对人黑素细胞氧化应激损伤的干预作用研究[J].四川中医,2020,38(12):44-46.
- [80]吴谕锋,朱泽宇,陈靖南,等.冰片药理作用及冰片酯的研究进展[J].药学研究,2020,39(04):217-224.
- [81]赵洋洋,郭玉洪,黄汕梅,等.冰片引经作用的探讨及其分子机制研究进展[J].南京中医药大学学报,2021,37(01):150-155.
- [82]Yi QF, Yan J, Tang SY, et al. Effect of borneol on the transdermal permeation of drugs with differing lipophilicity and molecular organization of stratum corneum lipids. *Drug Dev Ind Pharm*. 2016;42(7):1086-1093.
- [83]苑忠霞,宋凤丽,廖子玲,等.基于网络药理学和分子对接探讨加味四妙勇安膏治疗急性放射性皮炎的作用机制[J].现代中西医结合杂志,2022,31(18):2570-2579.
- [84]Guo P, Zhang H, Li C, et al. [Research progress on Toll-like receptors pathways regulating function of regulatory T cells]. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao*. 2020 Sep 25;36(9):1701-1712.
- [85]蒋国凤,颜春鲁,安方玉,等.miRNA介导的TLR4炎症信号通路在辐射损伤中的研究进展[J].中国现代应用药学,2022,39(11):1495-1502.
- [86]Guo J, Yang HY, Long W. [Toll-like Receptor Agonists in Radiation Protection]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2020 Dec 30;42(6):805-809.
- [87]Asami J, Shimizu T. Structural and functional understanding of the toll-like receptors. *Protein Sci*. 2021 Apr;30(4):761-772.
- [88]阳晶晶,罗政,刘艺璇,等.基于TLR4/MyD88/NF-KB通路探讨中医超声药透电疗改善脑缺血大鼠炎症反应的实验研究[J].世界中西医结合杂志,2022,17(12):2409-2415+2434.
- [89]Liu Z, Lei X, Li X, et al. Toll-like receptors and radiation protection. *Eur Rev Med*

Pharmacol Sci. 2018 Jan;22(1):31-39.

- [90]王权鹏,黄崇杰,曹伟兰,等.热休克蛋白 70 通过激活 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路参与肠道炎症[J].中国中西医结合外科杂志,2022,28(06):892-898.
- [91]Chang J, Wang L, Zhang M, et al. Glabridin attenuates atopic dermatitis progression through downregulating the TLR4/MyD88/NF-kappaB signaling pathway. *Genes Genomics.* 2021;43:847-855.
- [92]Yang G, Bao P, Zhang L, et al. Critical role of myeloid differentiation factor 88 in necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res.* 2014 Jun;75(6):707-715.
- [93]王新颖,任安,李梦绮,等.TLRs/IRAK1/TRAF6/NF- κ B 信号通路介导神经炎症参与神经病理性痛的研究进展[J].赣南医学院学报,2020,40(09):917-923.
- [94]吴疑,匡梅,周红,等.TLR4 信号通路及其负调控研究进展[J].现代医药卫生,2016,32(18):2821-2824.
- [95]赵文琪,张震,夏洪莲,等.右美托咪定对横纹肌溶解致急性肾损伤肾组织中 MyD88 和 TRAF6 蛋白的影响[J].中国医药科学,2022,12(23):31-34.
- [96]吕挺.化湿通络降浊方对痛风性关节炎大鼠的抗炎作用及对 TLRs/NF-kB 通路的影响[D].湖北民族大学,2022.
- [97]蔡卫超,曹卫红.活性氧与放射性皮肤损伤的研究进展[J].辐射防护,2022,42(02):111-118.
- [98]Leitner GR, Wenzel TJ, Marshall N, et al. Targeting toll-like receptor 4 to modulate neuroinflammation in central nervous system disorders. *Expert Opin Ther Targets.* 2019 Oct;23(10):865-882.
- [99]MaB, Athari SS, Mehrabi Nasab E,etal.PI3K/AKT/mTOR and TLR4/MyD88/NF-kappaB Signaling Inhibitors Attenuate Pathological Mechanisms of Allergic Asthma. *Inflammation.* 2021;44:1895-1907.
- [100] Chen W, Wang L, Liu Z. MicroRNA-155 influences cell damage in ischemic stroke via TLR4/MYD88 signaling pathway. *Bioengineered.* 2021;12:2449-58.
- [101] ChenF,Chen ZQ, Zhong GL,etal.Nicorandil inhibits TLR4/MyD88/NF-kappaB/NLRP3 signaling pathway to reduce pyroptosis in rats with myocardial infarction. *Exp Biol Med (Maywood).* 2021;246:1938-1947.
- [102] 徐郁琴,丁艳平,刘淑宁,等.黄芪甲苷通过 toll 样受体 4/核因子 κ B 通路介导辐射所

致肾损伤的防护作用[J].解剖学报,2021,52(04):621-627.

[103] Zheng L, Zhu Q, Xu C, et al. Glycyrrhizin mitigates radiation-induced acute lung injury by inhibiting the HMGB1/TLR4 signalling pathway. *J Cell Mol Med.* 2020 Jan;24(1):214-226.

[104] Kalekhan F, Kudva AK, Raghu SV, et al. Traditionally Used Natural Products in Preventing Ionizing Radiation-Induced. *Anticancer Agents Med Chem.* 2022;22:64-82.

第二部分 乳腺癌术后患者放疗所致急性放射性皮炎中医证候学临床研究

前言

乳腺癌在 2020 年已成为全球发病率最高的恶性肿瘤，在中国女性中发病率也高居首位，且仍呈持续上升趋势，占总体发病率 11.7%。乳腺癌在治疗上仍以手术为主，术后结合放疗、化疗、靶向、内分泌、免疫等综合治疗方式。其中，放射治疗在乳腺癌治疗中占有重要地位，与手术相辅相成。早期乳腺癌保乳手术加全乳放疗，使其局部复发率从 10%降到 2%；对于肿块较大或腋窝淋巴结阳性的患者，乳腺癌根治术后放疗可使 5 年局部复发率降低^[1-4]。

乳腺癌放疗期间发生的急性放射性皮炎，不仅给患者造成极大痛苦，降低了患者生活质量，还会影响放射治疗的进程，从而影响肿瘤的治疗效果，给患者增加了心理负担及经济负担^[5-6]。急性放射性皮炎的危险因素主要包括患者自身因素和治疗相关因素^[7-8]，患者因素包括肿瘤临床分期，同时接受化疗或者免疫抑制剂、年龄、种族、皮肤状况、营养状况、吸烟、肥胖、合并症（糖尿病和结缔组织疾病）。目前西医治疗放射性皮炎以乳膏或激素类的药物为主，具有一定的治疗效果，但有些药物价格昂贵，有一定副作用，限制了人群的使用，未能从根本上解决患者的需求。近几年，祖国医学在急性放射性皮炎上，疗效显著且价格合适，引起了关注。

本研究团队前期临床研究表明，加味四妙勇安膏对急性放射性皮炎有较好的临床疗效，结合目前各医家对急性放射性皮炎研究，多集中在热毒耗伤气血，治疗方多为清热解毒、活血化瘀、消肿止痛为原则而创经验方^[9-13]。不足之处，目前急性放射性皮炎的辨证分型尚未统一，多以经验治疗为主。因此，本研究将以乳腺癌术后放疗患者作为研究对象，对急性放射性皮炎中医证型进行规范化研究，进而总结出本院急性放射性皮炎辨证分型的规律，为本院临床提供治疗思路。

1.研究对象与方法

1.1 研究对象

收集 2020 年 10 月 ~ 2022 年 12 月在北京中医药大学第三附属医院肿瘤血液科门诊及住院处病房符合病例纳入标准的乳腺癌术后放疗患者 88 例。

1.2 入组标准

1.2.1 诊断标准

1.2.1.1 乳腺癌诊断标准

乳腺癌的诊断主要依靠病史、体格检查、影像学检查及病理检查，最终确诊依据为病理诊断学，参考《乳腺癌诊疗规范 2018 年版》^[14-15]，目前乳腺癌的病理学诊断采用 WHO 诊断分类标准，临床分期则根据美国联合委员会 (AJCC) /国际抗癌联盟 (UICC) 提出的 TNM 分期。

1.2.1.2 急性放射性皮炎诊断标准

①经病理组织学或细胞学确诊的乳腺癌患者。

②照射部位以乳腺、胸壁为主或加锁骨上野需要进行放射治疗的患者，依据临床分期及影像学检查结果而定。

③发病前有接受放射线 (X 射线、 β 射线和 γ 射线) 照射史，损害发生在放射部位。

④皮疹发生的迟早及程度与放射线的性质、照射面积、照射时间及个体差异有关。

⑤急性放射性皮炎发生于一次或多次大剂量放射后数日内，症状因照射剂量不同而异，可有红斑、浮肿、水疱、脱屑、毛细血管扩张，甚至出现顽固性溃疡，自觉瘙痒或剧痛。早期反应除了充血、水肿外，在大剂量照射后，会产生急性表皮坏死，其原因因为表皮基底层有丝分裂后的细胞直接发生分裂间期死亡^[16]。

⑥放射性皮肤损伤严重时可伴全身症状，如头痛、头晕、精神萎靡、食欲不振、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、出血及白细胞减少等，甚至可危及生命。

1.2.1.3 急性放射性皮炎中医证型诊断标准

乳腺癌术后放疗所致急性放射性皮损的辨证分型，参照上海科学技术出版社出版第九版全国高等中医院校规范教材《中医诊断学》及何清湖、刘平安总主编《肿瘤科中成药用药速查·放射性皮肤损伤》^[17]制定急性放射性皮炎的中医证型诊断标准分为血热风燥证、湿热内蕴证、热毒侵袭证、气血两虚证。辨证分型由两位副高以上的医生完成。

(1) 血热风燥证：主症：放射野区域内及周围皮肤表面呈现红斑或潮红，15-30 日局部出现皮肤色素沉着，继而皮肤脱屑、表面逐渐脱落。脱落常于放疗结束后 15-30 日发生。自觉瘙痒、刺痛，遇热更甚。次症：心烦、口渴、小便色黄，大便干燥。舌脉：舌红，苔薄黄，脉浮数。具备主症 2 项，次症 1 项即可诊断。

(2) 湿热内蕴证：主症：放射野区域内皮肤随着放疗剂量的增大、次数增加而出现大小不等的水疱，并逐渐扩大、皲裂，继而表皮脱落、暴露真皮，表皮表面粗糙不平，

并渗出液体，或伴有小出血，有痛痒感，创面较湿润。次症：身热，口干口苦，食欲不振，小便色黄，大便秘结。舌脉：舌红，苔黄腻，脉滑数或弦数。具备主症3项，次症1项即可诊断。

(3) 热毒侵袭证：主症：放射野区域内及周围皮肤出现潮红、肿胀、红斑、丘疹、水疱，自觉刺痛，灼热、瘙痒。次症：身热，口干欲饮，大便干结，小便短黄，舌脉：舌红，苔黄，脉数。具备主症3项，次症1项即可诊断。

(4) 气血两虚证：主症：多见于放疗过程中较严重的不良反应—皮肤坏死，常见于放射剂量过大或者患者属于过敏体质者，放射剂量超过皮肤对射线的耐受量，导致皮肤各层结构细胞死亡，出现局部皮肤溃烂、坏死等症状。次症：唇白，心悸，气短懒言，倦怠乏力。舌脉：舌淡、苔薄白，脉细弱。具备主症2项，次症1项即可诊断。

1.2.2 纳入标准

- ①病理学明确诊断为乳腺癌患者；
- ②临床分期为 I-III 期患者；
- ③年龄在 18~80 岁,预计生存期超过 3 个月；
- ④保乳术后或改良根治术后需要进行放疗的患者；
- ⑤放疗前皮肤完整，无明显感染或其他皮肤疾病，且卡氏评分 ≥ 80 分以上者；
- ⑥放疗前血常规无明显骨髓抑制（白细胞 $\geq 3.5 \times 10^9/L$ ，血红蛋白 $\geq 100g/L$ ，血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ ）；
- ⑦无智力及精神障碍，语言表达能力正常，对自身的一般状况有判断能力，且能够配合评价相关量表及生活质量内容等。
- ⑧自愿参加试验研究，依从性好，同意并签署知情同意书。

1.2.3 排除标准

- ①放射区域的皮肤不完整，放射野皮肤有明显炎症或病变，如冻疮、感染、溃疡及湿疹等；
- ②患有自身免疫性疾病；
- ③有药物滥用史或正在参加其他的临床试验者；
- ④有明显的心、肺、脑、肾、肝损害者；
- ⑤妊娠、哺乳期妇女。

1.2.4 剔除标准

- ①不符合纳入标准而纳入者；

②纳入未按照规定放疗计划进行合理规范的放疗患者；

③纳入后未按照规定研究内容进行配合研究者。

1.2.5 脱落标准

①患者不能继续配合本项研究者；

②患者病情突然加重，影响本次研究观察；

③发生严重不良事件与并发症，不宜继续临床观察的病例。

1.3 放射计划

本研究收集 88 例乳腺癌术后患者，依据《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021 年版)》^[18]制定放疗计划为接受胸部 6MV-X 射线放射治疗，放疗部位包括原发病灶及存在高危淋巴结的区域。放疗剂量，对于保乳术后患者给予常规放疗 50Gy/2Gy/25f，外照射瘤床序贯补量 10-16Gy 分 5-8 次（2Gy/次）完成；改良根治术患者给予常规 50Gy/2Gy/25f 放疗，每周放疗 5 次，共计 5 周。根据患者的实际情况选择调强放疗或三维适形放疗技术。

1.4.1 研究方法

本研究为前瞻性、自身前后对照的临床观察。通过填写临床 CRF 表，收集患者临床信息。临床资料填写的内容包括一般情况调查表、放射性皮炎等级评分、生活质量评分 (kps)、改良版皮炎 SCO-RAD 评分、中医四诊信息、急性放射皮炎的中医证型，填写时间为放疗前 1 天及出现放射性皮炎症状时。观察期间为排除其他干扰因素，患者除放疗外，未合并其他用药。若放疗期间合并较严重的骨髓抑制，则需给予促进白细胞剂、血小板生长等对症支持用药，不宜继续观察，应退出本次临床观察。

1.4.2 研究内容

(1) 一般情况调查表：主要包括患者的姓名、性别、年龄、婚姻状况、受教育水平、乳腺癌的病理分期、组织学分类、分子分型、原发肿瘤大小、是否同步内分泌治疗、靶向治疗等。具体调查问卷见附录 1

(2) 急性放射性皮炎损伤分级：参照美国肿瘤放射治疗协作组 (RTOG) 皮炎分级 I - IV 级，I 级：表现为滤泡样暗色红斑、色素沉着、干性脱皮、出汗减少、自觉皮肤瘙痒、灼热感等；II 级：触痛性或鲜红色斑，片状湿性脱皮或中度水肿；III 级：皮肤皱褶以外部位的融合的湿性脱皮、凹陷性水肿；IV 级：溃疡、出血和全皮层坏死。

(3) 改良版皮炎 SCO-RAD (Scoring atopic dermatitis index) 评分^[19]：

表 1 改良版皮炎 SCO-RAD 评分

症状/体征	0 分 (无)	1 分 (轻度)	2 分 (中度)	3 分 (重度)	评分
红斑/色素沉着	此体征经仔细观察后, 不能确认	经仔细观察后此体征确认	此体征明显, 立即确认	此体征很明显	
水肿/水疱	此体征经仔细观察后, 不能确认	经仔细观察后此体征确认	此体征明显, 立即确认	此体征很明显	
渗出/结痂	此体征经仔细观察后, 不能确认	经仔细观察后此体征确认	此体征明显, 立即确认	此体征很明显	
糜烂/脱皮	此体征经仔细观察后, 不能确认	经仔细观察后此体征确认	此体征明显, 立即确认	此体征很明显	
疼痛/瘙痒/抓痕	无瘙痒及抓痕	偶尔轻微瘙痒	间断性瘙痒伴抓痕	烦人的瘙痒, 影响入睡	
干燥/脱屑	经仔细观察后, 不能确认	经仔细观察后此体征确认	此体征明显, 立即确认	此体征很明显	

(4) 患者的生活质量采用卡氏评分量表的方法进行评估, 具体调查表, 见表 2。

表 2 卡氏评分: Karnofsky (KPS)

生活质量	分值
正常, 无症状及体征	100
能进行正常活动, 有轻微症状及体征	90
勉强可进行正常活动, 有一些症状或体征	80
生活可自理, 但不能维持正常生活或工作	70

续表 2 卡氏评分: Karnofsky (KPS)

生活质量	分值
有时需人扶助, 但大多数时间可自理	60
常需人照料	50
生活不能自理, 需特别照顾	40
生活严重不能自理	30
病重, 需住院积极支持治疗	20
病危, 临近死亡	10
死亡	0

(5) 急性放射性皮炎中医证型调查表内容详见附录 2。

(6) 乳腺癌放疗前后中医证候及四诊信息采集详见附录 3。

1.4.3 统计学方法

数据统计 spss20.0 软件, 计量资料满足正态分布用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$), 组间比较使用独立样本 t 检验, 组内比较采用配对样本 t 检验; 不符合正态分布则使用非参数秩和检验, 描述分析使用 M (P_{25}, P_{75}), 对于两组间比较使用 Mann-Whitney U 检验, 多个组间比较则 Kruskal-Wallis H 检验; 对于组内放疗前后比较则使用配对样本 Wilcoxon 检验, 检验结果以 $P < 0.05$ 表示差异显著有统计学意义, $P > 0.05$ 差异无统计学意义。

2. 研究结果

2.1 一般资料统计情况

本次收集乳腺癌术后放疗所致急性放射性皮炎患者总共为 88 例, 患者性别均为女性, 无男性, 主要以住院患者为主, 占比达到 87.5%, 具体情况见表 3:

表 3 一般资料描述统计

项目	内容	例数	构成比 (%)
年龄	18-40 岁	26	30
	41-60 岁	37	42
	61-80 岁	25	28
住院/患者	住院	77	87.5
	门诊	11	12.5
婚姻	已婚	73	82.95

续表 3 一般资料描述统计

项目	内容	例数	构成比 (%)
是否吸烟	离异	8	7.95
	丧偶	7	9.09
	吸烟	17	19.32
是否饮酒	否认吸烟	71	80.68
	饮酒	13	14.77
BMI	否认饮酒	75	85.23
	< 18.5 (偏瘦)	0	0
	18.5-23.9(正常)	27	30.68
经济收入	≥24(超重)	61	69.32
	很满意	0	0
	满意	20	22.73
	较满意	20	22.73
	一般	32	36.36
籍贯	较差	16	18.18
	京籍	47	53.41
受教育水平	非京籍	41	46.59
	初中及以下	38	43.18
	高中及大专	26	29.55
	本科及以上	24	27.27

2.2 乳腺癌术后放疗患者临床资料分析

本次调查问卷收集的患者中,乳腺癌的部位以右侧为主,占比为 73.86%,组织学类型以浸润性为主,占比 80.86%;乳腺癌分子分型以 HER-2 阳性 (HR 阳性) 和三阴性分子为主,占比分别为 34.09%和 22.73%;临床分期以 III 期为主,占比达到 80.68%,本次放疗方式中有 59.09%患者选择了调强放疗 (IMRT),手术前接受放疗的患者高达 77.27%,肿瘤 > 5cm 占比达到 61.36%,存在既往史的患者比例为 48.86%,其中慢性病史主要以糖尿病为主,具体情况见表 4。

表 4 临床患者资料分析

临床资料	调查内容	例数	构成比 (%)
原发部位	左侧乳腺癌	23	26.14
	右侧乳腺癌	65	73.86
	HER-2 阳性 (HR 阴性)	8	9.09
	HER-2 阳性(HR 阳性)	30	34.09
分子分型	三阴型	20	22.73
	Luminal A 型	17	19.32
	Luminal B 型	13	14.77
组织学分类	浸润性	71	80.86
	非浸润性	17	19.32
	I 期	10	11.36
临床分期	II 期	7	7.95
	III 期	71	80.68
放疗方法	三维适形放疗	36	40.91
	调强适形放疗	52	59.09
术前是否化疗	是	68	77.27
	否	20	22.73
肿瘤大小	≤3 cm	19	21.59
	3- 5 cm	15	17.05
	> 5 cm	54	61.36
手术方式	保乳术	19	21.59
	改良根治术	69	78.41
	高血压	9	10.23
	冠心病	4	4.55
既往史	糖尿病	23	26.14
	其他慢性病	7	7.95
	无	45	51.14

2.3 乳腺癌术后放疗所致急性放射性皮炎分级统计

对纳入的 88 例乳腺癌术后放疗患者出现急性放射性皮炎情况进行统计。本次纳入患者的急性放射性皮炎分级主要以 II 级为主占比 53.41%，其次为 III 级占比达到 30.68%，具体分布见表 5。

表 5 乳腺癌患者急性放射性皮炎情况表

急性放射性皮炎分级	例数	构成比 (%)
I 级	14	15.91
II 级	47	53.41
III 级	27	30.68
IV 级	0	0

2.4 乳腺癌术后患者放疗前后改良版皮炎 SCO-RAD 评分

首先对于放疗前后皮炎 SCO-RAD 评分进行正态性检验， $P = 0.059 > 0.05$ ，符合正态分布。因此，选择使用配对样本 t 检验评估乳腺患者放疗前后改良版 SCO-RAD 皮炎评分 $P < 0.001$ ，差异具有统计学意义。（见表 6）

表 6 乳腺癌患者放疗前后 改良版 SCO-RAD 评分比较

	放疗前	放疗后	t	P
SCO-RAD 评分	0	9.23 ± 3.30	- 26.23	0.000*

注：组内比较，符合正态分布，采用配对样本 t 检验，*表示 $P < 0.001$

2.5 三维适形放疗与调强放疗患者在放疗后 SCO-RAD 皮炎评分比较

本次纳入 88 例患者主要使用三维适形放疗和调强放疗两种放疗方式。首先进行正态性检验，调强放疗 $P = 0.337 > 0.05$ ，三维适形放疗 $P = 0.216 > 0.05$ ，符合正态性检验，采用独立样本 t 检验， $P > 0.05$ ，差异无统计学意义。结果表明，三维适形放疗和调强放疗两种不同的放疗方式对放射性皮炎的 SCO-RAD 评分无明显差异。

表 7 乳腺癌不同放疗方式对 SCO-RAD 皮炎评分影响

放疗方式	例数	SCO - RAD 评分	t 值	P
调强放疗	52	9.10 ± 3.08	- 4.46	0.657
三维适形放疗	36	9.42 ± 3.64		

注：组间比较，符合正态分布，采用独立样本 t 检验 $P > 0.05$ ，差异无统计学意义。

2.6 乳腺癌术后患者放疗后改良版 SCO - RAD 皮炎评分相关影响因素分析

通过比较不同年龄段、组织学分类、组织学分级、分子分型、临床分期等不同组间差异对乳腺癌患者放疗后引起的改良版 SCO - RAD 评分差异。

2.6.1 不同的乳腺癌分子分型对放疗后 SCO - RAD 皮炎评分比较

患者组间不同分子分型对 SCO-RAD 评分影响, 需要首先进行正态性检验, $P > 0.05$ 符合正态性检验, 则单因素方差分析, 结果 $P = 0.07 > 0.05$, 差异无统计学意义, 表明不同分子分型在皮炎上无明显差异。(见表 8)

表 8 不同的乳腺癌分子分型对 SCO - RAD 皮炎评分

分子分型	例数	SCO - RAD 评分	F	P
HER-2 阳性(HR 阴性)	8	9.13 ± 3.83		
HER-2 阳性(HR 阳性)	30	10.13 ± 2.74		
三阴型	20	8.85 ± 3.42	2.25	0.07
Luminal A 型	17	9.76 ± 3.68		
Luminal B 型	13	7.08 ± 2.81		

注: 多组间比较, 符合正态分布, 采用单因素方差分析 $P > 0.05$, 差异无统计学意义。

2.6.2 不同临床分期对放疗后 SCO-RAD 皮炎评分比较

对于患者临床分期对 SCO-RAD 评分影响, 需要首先进行正态性检验, $P > 0.05$, 符合正态性检验, 使用单因素方差分析, 结果提示, $P = 0.253 > 0.05$, 差异无统计学意义。(见表 9)

表 9 不同临床分期对放疗后 SCO - RAD 皮炎评分比较

临床分期	例数	SCO - RAD 评分	F	P
I 期	10	7.7 ± 2.71		
II 期	7	8.71 ± 2.93	1.40	0.253
III 期	71	9.49 ± 3.38		

注: 多组间比较符合正态分布, 采用单因素方差分析, $P > 0.05$, 差异无统计学意义。

2.6.3 不同组织学分类对放疗后 SCO-RAD 皮炎评分比较

对于患者不同组织学分类方式, 需要首先进行正态性检验, 浸润性 $P = 0.074 > 0.05$, 非浸润性 $P = 0.175 > 0.05$, 符合正态性检验, 则使用两个独立样本 t 检验, $P = 0.657 > 0.05$, 差异无统计学意义。结果表明在两种不同的组织学分类对放射性皮炎的 SCO - RAD 评

分 $P = 0.71 > 0.05$, 差异无统计学意义。(见表 10)

表 10 不同组织学分类对 SCO-RAD 皮炎评分影响

组织学分类	例数	SCO-RAD 评分	t	P
浸润性	71	9.54 ± 3.25	0.14	0.71
非浸润性	17	7.94 ± 3.29		

注: 组间比较, 符合正态分布, 采用独立样本 t 检验, $P > 0.05$, 差异无统计学意义。

2.6.4 是否吸烟对放疗后 SCO - RAD 皮炎评分比较

患者是否吸烟对 SCO-RAD 皮炎评分影响, 需要首先进行正态性检验, 吸烟患者 $P = 0.519 > 0.05$, 不吸烟 P 值 = 0.100 > 0.05, 符合正态性检验, 经独立样本 t 检验, $P = 0.998 > 0.05$, 差异无统计学意义。结果表明在是否吸烟对放射性皮炎的 SCO - RAD 评分 $P = 0.998 > 0.05$, 差异无统计学意义。(见表 11)

表 11 否吸烟对放疗后 SCO - RAD 皮炎评分比较

是否吸烟	例数	SCO - RAD 评分	t	P
吸烟	17	9.41 ± 3.43	0.000	0.998
不吸烟	71	9.18 ± 3.29		

注: 组间比较符合正态分布, 采用独立样本 t 检验, $P > 0.05$, 差异无统计学意义。

2.6.5 不同肿瘤大小对放疗后 SCO-RAD 皮炎评分比较

对于不同肿瘤大小对改良版 SCO-RAD 评分影响, 首先进行正态性检验, P 值(分别为 0.172, 0.188, 0.04), 不符合正态性检验, 采用非参数检验 Kruskal-Wallis H 结果提示, $P = 0.174 > 0.05$, 差异无统计学意义。(见表 12)

表 12 不同肿瘤大小对放疗后 SCO - RAD 皮炎评分比较

肿瘤大小	例数	SCO - RAD 评分	H	P
≤3	19	5 (4.00 - 10.00)	3.492	0.174
3 - 5cm	15	10 (7.00 - 11.00)		
≥5	54	9 (7.75 - 13.00)		

注: 多个组间比较, 不符合正态分布, 采用 Kruskal-Wallis H 检验 $P > 0.05$, 差异无统计学意义。

2.6.6 术前是否化疗对放疗后 SCO - RAD 皮炎评分比较

对于患者是否化疗对 SCO - RAD 皮炎评分影响, 需要首先进行正态性检验, 经历

化疗患者 $P = 0.055 > 0.05$, 未进行化疗的患者 $P = 0.24 > 0.05$, 符合正态性检验, 则使用两个独立样本 t 检验, $P = 0.243 > 0.05$, 差异无统计学意义。结果表明在是否化疗对放射性皮炎的 SCO-RAD 评分 $P = 0.243 > 0.05$, 差异无统计学意义。(见表 13)。

表 13 是否化疗对放疗后 SCO - RAD 皮炎评分比较

是否化疗	例数	SCO - RAD 评分	t	P
化疗	68	9.53 ± 3.42		
			1.383	0.243
未化疗	20	8.20 ± 2.67		

注: 组间比较, 符合正态分布, 采用独立样本 t 检验, $P > 0.05$, 差异无统计学意义。

2.6.7 既往史的乳腺癌患者放疗后 SCO-RAD 皮炎评分比较

对于不同年龄段对 SCO-RAD 评分影响, 需要首先进行正态性检验, P 值(分别为 0.677, 0.000, 0.444, 0.765, 0.114), 不符合正态性检验, Kruskal-Wallis H 结果提示, $P = 0.869 > 0.05$, 差异无统计学意义。表 14

表 14 既往史对放疗后 SCO - RAD 皮炎评分比较

既往史	例数	SCO - RAD 评分	H	P
高血压	9	8 (4.50-9.50)		
冠心病	4	10 (9.00-3.00)		
糖尿病	23	11 (6.00, 11.00)	1.257	0.869
其他疾病	7	9 (8.00, 10.00)		
无	45	9 (7.00, 11.50)		

注: 多个组间比较, 不符合正态分布, 采用 Kruskal-Wallis H 检验, $P > 0.05$, 差异无统计学意义。

2.6.8 不同年龄段对 SCO-RAD 评分影响

对于不同年龄段对 SCO-RAD 评分影响, 需要首先进行正态性检验, P 值(分别为 0.215, 0.338, 0.059)均 > 0.05 , 符合正态性检验, 使用单因素方差分析, 结果提示 $P = 0.379 > 0.05$, 差异无统计学意义。表 15

表 15 不同年龄段对放疗后 SCO - RAD 皮炎评分比较

年龄	例数	SCO - RAD 评分	F	P
18-40	26	8.50 ± 3.63		
41-60	37	9.68 ± 3.01	0.982	0.379
61-80	25	9.32 ± 3.30		

注：多组间比较符合正态分布，采用单因素方差分析， $P > 0.05$ ，差异无统计学意义。

2.6.9 不同 BMI 指数对 SCO-RAD 评分影响

本次纳入 88 例研究者根据不同 BMI 进行分为 3 类，由于本次纳入 BMI < 18.5 患者 0 例。因此，只需分析 18.5 - 23.9（正常）和 ≥ 24 （超重）两个阶段，对放射性皮炎的 SCO-RAD 评分是否有改变。符合正态性检验，采用两个独立样本 t 检验， $P=0.00 < 0.05$ ，差异有统计学意义。

表 16 乳腺癌患者不同 BMI 对 SCO - RAD 皮炎评分影响

BMI	例数	SCO - RAD 评分	t 值	P
18.5 - 23.9(正常)	27	7.30 ± 3.12		
≥ 24 (超重)	61	10.30 ± 2.77	- 4.501	0.000*

注：组间比较，符合正态分布，采用独立样本 t 检验，* $P < 0.001$ ，差异有统计学意义。

2.7 乳腺癌术后患者放疗前后 KPS 生活质量评估

首先对于放疗前后卡氏评分评分进行正态性检验， $P = 0.000 < 0.05$ ，不符合正态分布。因此，选择使用配对样本非参数检验 Wilcoxon 秩和检验评估乳腺患者放疗前后 KPS 评分，放疗前 KPS 评分为 90 分，放疗后 KPS 评分 80 分，差异具有统计学意义 ($Z = - 7.881$ ， $P = 0.000 < 0.001$)。（见表 17）。

表 17 乳腺癌患者放疗前后 KPS 评分比较

	放疗前	放疗后	Z	P
KPS 评分	90 (90 - 100)	80 (70 - 80)	- 7.881	0.000*

注：组内比较，不符合正态分布，采用非参数检验 Wilcoxon 秩和检验，*表示 $P < 0.001$ 。

2.8 急性放射性皮炎中医证型分布

88 例乳腺癌术后放疗所致急性放射性皮炎中医证型分布，其中本次研究中血热风燥证 14 例（占比 15.91%），湿热内蕴证 21 例（占比 23.86%），热毒侵袭证 47 例（占比

53.41%)， 气血亏虚证 6 例 (占比 6.82%)。 见表 21

表 18 乳腺癌术后所致急性放射性皮炎中医证型分布

证型	例数 (n)	占比 (%)
血热风燥证	14	15.91
湿热内蕴证	21	23.86
热毒侵袭证	47	53.41
气血亏虚证	6	6.82
合计	88	100

■ 血热风燥证 ■ 湿热内蕴证 ■ 热毒侵袭证 ■ 气血亏虚证

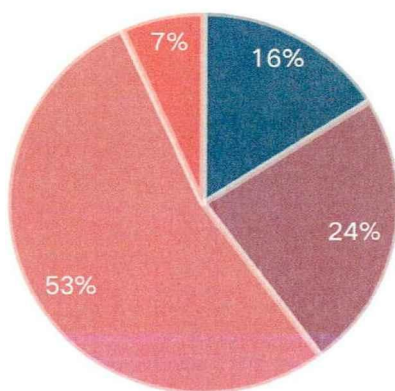


图 2 急性放射性皮炎中医证型分布

2.9 放疗前后中医四诊信息

2.9.1 舌质

88 例患者放疗前, 排名前五的舌质为: 胖嫩舌 19 例 (21.59%), 淡胖舌 14 例 (15.91%), 红舌 14 例 (15.91%), 淡黯舌 13 例 (14.77%), 齿痕舌 11 例 (12.50%)。 放疗后, 排名前五的舌质为: 红舌 31 例 (35.23%), 淡胖舌 18 例 (20.45%), 淡黯舌 13 例 (14.77%) 红舌 8 例 (9.09%), 嫩舌 8 例 (9.09%), 紫黯舌 7 例 (7.95%), 具体分布见表 20 - 1

表 19 - 1 乳腺癌术后放疗前后舌质变化表

舌质	放疗前		放疗后	
	例数	所占比例	例数	所占比例
淡红	5	5.68	31	35.23

续表 19 - 1 乳腺癌术后放疗前后舌质变化表

放疗前			放疗后	
淡胖	14	15.91	18	20.45
淡黯	13	14.77	13	14.77
黯红	1	1.14	0	0
红	14	15.91	8	9.09
绛	1	1.14	1	1.14
紫黯	5	5.68	7	7.95
干裂	5	5.68	2	2.27
齿痕	11	12.50	0	0
胖嫩	19	21.59	8	9.09
合计	88	100	88	100

2.9.2 舌苔

88 例乳腺癌患者放疗前薄白苔 15 例 (占 17.05%), 薄黄苔 11 例 (占 12.50%), 薄黄而干苔 5 例 (占 5.68%), 黄燥苔 5 例 (占 5.68%), 白滑苔 16 例 (占 18.18%), 白腻苔 4 例 (占 4.55%), 滑腻苔 14 例 (占 15.91%), 厚腻苔 9 例 (占 10.23%), 滑苔 1 例 (占 1.14%), 黄腻苔 7 例 (7.95%), 无苔 1 例 (占 1.14%)。放疗后薄黄苔 4 例 (占 4.55%), 薄黄而干苔 5 例 (5.68%), 白滑苔 11 例 (占 12.50%) 白腻苔 19 例 (占 21.59%), 滑腻苔 9 例 (占 10.23%), 厚腻苔 19 例 (占 21.59%), 黄腻苔 19 例 (占 21.59%), 无苔 1 例 (占 1.14%)。见表 19 - 2

表 19 - 2 乳腺癌术后放疗前后舌苔变化表

放疗前			放疗后	
舌苔	例数	所占比例	例数	所占比例
薄白	15	17.05	0	0
薄黄	11	12.50	4	4.55
薄黄而干	5	5.68	5	5.68
黄燥	5	5.68	0	0
白滑	16	18.18	11	12.50
白腻	4	4.55	19	21.59
滑腻	14	15.91	9	10.23

续表 19-2 乳腺癌术后放疗前后舌苔变化表

舌苔	放疗前		放疗后	
	例数	所占比例	例数	所占比例
厚腻	9	10.23	19	21.59
滑	1	1.14	0	0
黄腻	7	7.95	19	21.59
无苔	1	1.14	1	1.14
合计	88	100	88	100

2.9.3 脉象

88例乳腺癌术后患者放疗前细脉23例(占比26.14%),弱脉3例(占比3.14%),沉脉17例(占比19.32%),弦脉41例(占比46.59%),数脉20例(占比22.73%)涩脉8例(占比9.09%),浮脉7例(占比7.95%),滑脉27例(占比30.68%),濡脉9例(占比10.23%),缓脉5例(占比5.68%),迟脉6例(6.82%),虚脉1例(占比1.14%)。放疗后细脉21例(占比23.86%),沉脉2例(2.27%),弦脉29例(占32.95%)数脉68例(占77.27%),浮脉12例(占13.64%),滑脉27例(占30.68%),虚脉8例(占9.09%)。(见表19-3)。

表 19-3 乳腺癌术后放疗前后脉象变化表

脉象	放疗前		放疗后	
	例数 (n)	所占比例 (%)	例数 (n)	所占比例 (%)
细	23	26.14	21	23.86
弱	3	3.14	0	0
沉	17	19.32	2	2.27
弦	41	46.59	29	32.95
数	20	22.73	68	77.27
涩	8	9.09	0	0
浮	7	7.95	12	13.64
滑	27	30.68	27	30.68
濡	9	10.23	0	0
缓	5	5.68	0	0

续表 19-3 乳腺癌术后放疗前后脉象变化表

脉象	放疗前		放疗后	
	例数 (n)	所占比例 (%)	例数 (n)	所占比例 (%)
迟	6	6.82	0	0
虚	1	1.14	8	9.09

3. 讨论

3.1 研究意义

急性放射性皮炎是放射线治疗肿瘤的同时不可避免的会影响到皮肤，是最常见的皮肤副作用之一，尤其是对乳腺癌、头颈部肿瘤、肺癌或肉瘤进行放疗时更为常见。它不同于一般的皮炎，无法自行消失，一旦发生放射线皮炎可在放疗区域内见到皮肤色素沉着、暗红色斑、水疱、皮肤萎缩、毛发脱落或缺失等多样化皮肤改变。由于放射线影响皮肤部表浅，因此患者一旦发生放射线皮炎通常疼痛感将会非常明显。文献研究报道，在放射治疗期间应用卤米松软膏、三乙醇胺、射线防护剂、肝素钠乳膏等能有效降低放射性皮炎的发生率及严重程度。对于已经发生的放射性皮炎，西医多用激素、抗生素维生素类药物进行局部及全身的抗炎、抗感染和促进愈合等治疗方法，但是目前的治疗无统一防治措施。

急性放射性皮炎若不及时处理，会造成局部皮肤组织，容易破溃、坏死中断放疗。急性放射线皮炎，顽固性反复发作，经久不愈，进而造成全皮层缺失并累及皮下组织肌肉、肌腱、血管及骨骼骨髓炎，也可以造成溃疡创面特性-脓苔厚，基底凹凸不平，肉芽组织枯萎，再生及抗感染能力差，组织纤维瘢痕化严重-弹性差质地硬，色素的改变，血运及组织活性差，病变呈进行性、不可逆性发展，不能自愈，感染易导致迁延不愈，全身情况较差，严重影响生活质量，常伴有贫血、低蛋白血症、高达 10% 左右发生癌变（如基底细胞癌、鳞状上皮细胞癌、肉瘤、黑素瘤和皮脂腺癌等）。因此，需要对放射性皮炎进行有效预防和治疗，帮助患者减轻痛苦，改善生活质量。随着近几年中医药发展许多研究表明中药具有改善免疫功能、抗菌、促进皮肤修复等功能。

中医学认为，放射线为“火热毒邪”。初期热毒等致病之邪进入营血，热毒内郁，可致热痒；血瘀致皮肤色沉；血热互结致红斑；气血瘀滞致疼痛。中期局部气血瘀滞加剧，火热之邪熏蒸于肌肤致热盛肉腐，甚至坏死；后期病情进展，火热之邪由表入里，耗气伤阴。因此，在局部治疗方面，中医多以清热解毒、活血祛瘀、消肿生肌为主要治法；

若疾病后期邪热耗气伤阴出现阴虚内热证或气阴两虚证，则兼采用益气养阴生津清热等全身调理法则。中医辨证论治是中医特色治疗原则，但是临床上目前对于急性放射性皮炎尚无统一规范的辨证分型。因此，本课题收集乳腺癌放疗所致急性放射性皮炎，通过观察放疗前后皮炎评分、皮炎等级分布、以及临床资料的分析，归纳中医证型的分布规律，探索乳腺癌放射性皮炎的相关因素，为进一步运用中医药干预急性放射性皮炎提供临床相关证型的参考。

3.2 研究结果分析

3.2.1 乳腺癌术后放疗后放射性皮炎等级情况分布

根据 RTOG 皮炎分级标准分析，进而分析本次纳入 88 名乳腺癌急性放射性皮炎患者皮炎等级发生情况。本次研究者的放射性皮炎患者 II 和 III 级为主，分别为 53.41%、30.68%，对于 I 级皮炎患者可见 15.9%，未见 IV 级。通过分析原因考虑和本次纳入患者的年龄有关，由于本次纳入患者年龄级集中于 41-60 段年龄人群占比可达 42%，这与研究者何英民通过研究鼻咽癌根治性放疗患者急性放射性皮炎影响因素分析认为年龄大于 50 岁患者更容易发生放射性皮炎得出的结论相一致^[20]。另外，也和本次纳入者肿瘤大小有关，>5cm 的患者占比为 61.36%，肿瘤负荷越大，后期发生放射性皮炎的几率就越高。

3.2.2 乳腺癌术后患者放疗前后 SCO - RAD 评分及 KPS 评分的改变

乳腺癌术后经历放疗的患者皮炎评分均较未放疗前有所升高，放疗后的 SCO - RAD 平均评分为 9.23，与放疗前进行比较皮炎评分比较 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。通过分析放疗前后生活质量评分表，放疗前 KPS 平均评分为 90 分，放疗后 KPS 平均评分为 80 分，说明放疗前后对患者的生活质量有所影响。研究表明，急性放射性皮炎局部瘙痒、红肿、疼痛甚至溃烂出血影响到了患者生活质量^[21-22]，若不及时治疗皮炎迁延不愈，屏障保护功能较弱。白天发作影响日常活动与感受，夜间发作影响睡眠，带来不良情绪，不利于身心健康地发展。

放射性皮炎目前以 RTOG 制定的放射性皮炎分级为标准评估患者的皮肤严重程度改变，但结合临床现状需求，尚无规范统一的评分量表对急性放射性皮炎进行症状的细化与评分。通过咨询专业科皮肤大夫，发现特异性皮炎的症状与放射性皮炎症状有所相似的地方。因此，皮损量表可参考针对特应性皮炎而制定的临床评估量表 SCO - RAD 评分，其较客观准确地可以评估皮损病变范围、严重程度、瘙痒程度及影响睡眠情况，最后根据总分评估范围来确定病情严重程度，皮炎越重，评分越高。通过该表的评估可

以帮助患者制定个性化的高效治疗方案，最大化的减少患者的痛苦和综合诊疗花费，为患者带来福音^[23-24]。基于临床需要结合李泓町等人对 SCO - RAD 评分进行改良^[19]，发现此评估量表对于急性放射性皮炎的适配度较高。因此，本课题特将改良版 SCO - RAD 评分评估量表应用于急放射性皮炎的客观评估，以便更好地评估患者皮肤状况，及时预防和发现患者的不适，进行临床干预，改善生活质量。

3.2.3 乳腺癌术后三维适形放疗与调强放疗患者放疗后 SCO - RAD 评分比较

通过比较乳腺癌采用不同的放疗方式对 SCO - RAD 评分的影响，结果发现使用立体定向放疗患者的平均评分为 9.42 分，而使用调强放疗的乳腺癌患者平均分为 9.10 分，要低于使用三维适形放疗的患者，但通过数据统计分析发现，二者差异无统计学意义，通过分析原因主要在于三维适形于放疗剂量分布不均匀有关系，从而影响正常组织受到的照射剂量强度，因而，产生放射性皮炎发生要高于调强放疗。

三维适形放疗是放射治疗中发展较成熟的一种技术，该技术是一种能够使高剂量区的放疗剂量分布在三维方向与肿瘤病灶区的实际形状相一致的照射技术，是放射肿瘤学有力工具，适用于绝大部分的肿瘤。三维适形技术突破了传统二维放疗技术为保护正常组织而降低肿瘤的照射剂量的限制，通过精确定位、精确计划、精确治疗的实施，在给肿瘤组织高剂量照射时，同时对肿瘤周边的正常组织予以足够保护，从而提高了肿瘤的有效控制率，又大大降低了放疗并发症。三维适合形放疗虽然在适形度上满足肿瘤病人的治疗，但是对于放射线在体内剂量的均匀性方面不是很理想，而且无法保护嵌入肿瘤内的正常器官，这样常常容易对正常组织造成散在的辐射产生放射性副作用。调强放射治疗技术 (IMRT) 是在三维适形放疗技术上发展起来的，除了完全具备适形放疗的优点外，还可以实现对肿瘤区域 (比如临床可见区、亚临床区) 实现不同剂量的照射，提高肿瘤的局部控制率；可以大限度地减少周围正常组织的剂量，降低正常组织并发症的几率，减少治疗后的副作用。但是调强放疗对体位固定有准确的要求，体位摆动稍有误差则会造成放射线辐射到正常组织而发生放射性损伤。调强放疗不仅需要医生对靶区的勾画准确掌握还需要物理师强有力的计算能力，同时需要患者在治疗时对体位摆放的固定配合等综合力量去保证治疗时患者的治疗效果。

3.2.4 乳腺癌术后患者放疗后所致急性放射性皮炎相关影响因素分析

通过分析乳腺癌术后放疗所致急性放射性皮炎相关性因素分析，发现本次纳入研究的临床 III 期的患者比例较高，占比为 80.68%，研究结果表明临床分期越晚，其放射性皮炎的评分越高，但通过分析发现三者之间差异无统计学意义；本次纳入的分子分型中

得分最高的分子分型为 Her - 2 阳性 (10.13 ± 2.74)，通过进一步将各个分型之间改良版 SCO - RAD 评分进行比较，结果无统计学差异；组织学分类中浸润性 (9.54 ± 3.25) 比非浸润性 (7.94 ± 3.29) 的皮炎得分较高，但同样二者通过分析无统计学差异；个人史吸烟 (17 例) 的患者 SCO - RAD 评分 (9.41 ± 3.43) 要高于非吸烟 (71 例) 患者皮炎得分 (9.18 ± 3.29)，但二者分析也无明显统计学差异，应该和本次纳入吸烟患者比例较低 (19.32%) 有关。本次研究者中存在既往史的 43 例，其中高血压 9 例，冠心病 4 例，糖尿病 23 例，其他疾病 7 例，其中评分最高的为患有糖尿病的中位数为 11 分，其次是患有冠心病中位数为 10 分，无既往史的患者中位数为 9 分，进一步分析不同疾病的患者是否存在差异，结果表明，无明显统计学差异；对于不同年龄段的患者进行分析，发现本次纳入患者 41 - 60 阶段患者占比最高为 42%，其 SCO - RAD 评分也是最高 (9.68 ± 3.01)，随着年纪增大皮炎发生几率越大，但是本次研究通过分析不同年龄段之间的差异无统计学意义；乳腺癌放疗之前接受化疗的患者为 68 例 (77.27%)，未接受化疗的 20 例 (22.73%)，其中研究发现接受化疗的患者改良版 SCO - RAD 皮炎评分为 (9.53 ± 3.42) 要高于未接受化疗的患者皮炎评分为 (8.20 ± 2.67)，但通过分析发现二者无明显差异；本次纳入肿瘤 $\leq 3\text{cm}$ (19 例)， $3 - 5\text{cm}$ (15 例)， $\geq 5\text{cm}$ (54 例)，其中评分最高的分段为 $3 - 5\text{cm}$ 肿瘤患者，通过分析发现不同肿瘤大小未存在明显差异。但考虑本次纳入该部分患者的样本量较小，该结果尚不能反映所有肿瘤的情况。本次纳入患者根据 BMI 分为偏瘦 (< 18.5)，正常 ($18.5 - 23.9$) 和超重 (≥ 24) 三个阶段，BMI 值越大，改良版 SCO - RAD 皮炎评分越高，差异有统计学意义。BMI 作为反映身体影响状况之一，营养不良会影响皮肤愈合，从而加重放射性皮炎。

张顺刚^[25]等人通过前瞻性研究乳腺癌改良根治术后患者胸壁发生放射性皮炎的危险因素，结果表明，多数患者的放射性皮炎发生在乳腺癌放疗期间，少部分患者发生于放疗后；同时表明患者若有糖尿病史、肥胖与皮肤补偿膜的使用，均是乳腺癌改良根治术后放疗胸壁产生皮炎的相关危险因素。这研究结果与本次研究中得出糖尿病的皮炎评分较高相一致。因此，建议对于本身存在糖尿病、体重较高的患者建议提前预防，制定合理的放疗方案减轻皮炎的发生。刘迪等人通过分析乳腺癌术后放疗的 598 名患者发生急性放射性皮炎的情况，进而得出导致急性放射性皮炎的影响因素，研究结果表明，急性放射性皮炎的严重程度与年龄、糖尿病、过敏、象限、病理类型、临床阶段、肿瘤分期、三阴性乳腺癌、ki - 67 表达、辅助化疗、内分泌治疗、靶向治疗等因素无关，主要是它取决于体重指数、手术类型、放射治疗技术、局部药物的预防性使用^[26]。Behroozian

T 等人通过调查得出高体重指数 BMI ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) 可能出现放射性皮炎的高危因素^[27]。总结, 通过本次分析乳腺癌术后放疗所致急性放射性皮炎的相关因素发现, 肿瘤越大、临床分期越晚、吸烟、术前化疗、体重过重都会造成皮炎评分越高。因此, 对于存在相关危险因素的患者建议提前干预预防, 制定个体化方案, 减少患者痛苦, 提高患者生存质量。

3.2.5 乳腺癌术后患者急性放疗后放射性皮炎中医分型分析

本次纳入 88 例乳腺癌术后放疗所致急性放射性皮炎的患者通过参照《肿瘤科中成药用药速查·放射性皮肤损伤》的中医证型分布进行分析总结, 其中热毒侵袭证 47 例 (占比 53.41%), 湿热内蕴证 21 例 (占比 23.86%), 血热风燥证 14 例 (占比 15.91%), 气血亏虚证 6 例 (占比 6.82%), 表明此次纳入患者证型中以热毒侵袭证和湿热内蕴证为主要证型。本次研究结果, 中医证型分布规律与众多医家认为放射线是一种特殊“热毒”理论相一致。热毒又称火毒, 属于中医“毒”概念的范畴, 《辞海》云: “物能害人者皆曰毒”中医学将这些概念进行囊括总结形成具有自己特色的理论, 认为毒是一种或一类致病因素, 有外毒与内毒之分, 外毒乃源于自然界的一类致病邪气, 内毒多缘于邪气蕴结, 化变而为之。毒邪致病, 以败坏形质, 损伤脏腑、病情急重、功能受损为鲜明特点^[28-29]。中医根据放射性皮炎的临床表现, 总结出其基本病机为热毒蕴结于皮肤、气血凝滞, 久则易耗气伤津液, 产生热毒伤阴的症状^[30]。因此, 在治疗上多自拟经验用药为主, 尚无统一规范的标准, 主要方药以清热解毒、活血止痛、益气养阴为主要原则。韩德承副主任医生在东汉·吴普的“黄连解毒膏”的基础上进行加减而形成“京万红软膏”用于放疗后皮肤损伤, 效果明显。该药的主要成分为地榆、大黄、乳香、当归、冰片等, 具有活血止痛、消肿生肌之功效, 在临床使用时, 建议需要使用生理盐水棉球清理创面, 暴露受损部位, 整个操作过程需保持无菌, 避免患者出现二次感染, 均匀涂抹该药膏, 勿需敷料包扎, 待结痂后自行脱落^[31]。赵华研究者使用二黄煎加减治疗放射性皮炎, 该药的组成为黄芩、黄柏、虎杖, 三者煎煮好后放凉备用, 使用时先将纱布浸泡于药汁内敷于皮肤受损部位, 最后后保鲜膜将其固定, 静置 2h 后摘取纱布, 1 天一次, 从而发挥清热燥湿、消炎止痛、抗菌的作用, 进而改善皮肤创面^[32]。任素梦等人使用复方苦参注射液 (苦参、土茯苓) 观察头颈部肿瘤放射性皮肤损伤的结果表明可以降低放射性皮炎的严重程度, 不良反应小安全系数高, 主要是和其具有清利湿热、消肿止痛, 清除氧自由基, 促进成纤维细胞增殖有关^[33]。黄佳榕等人通过分析中医外治放射性皮炎处方针对该病临床多

使用具有苦寒性质的清热解毒中药。初期多使用苦寒类的清热解毒药诸如黄芩、黄连等药；随着病机的发展中期多使用活血利湿药物如紫草、当归、乳香、没药等；病情后期皮肤迁延不愈常配伍使用补益药扶正生肌^[34]。李全教授结合急性放射性皮炎的临床表现指出，在放疗过程中，除“热毒”邪气之外，“燥邪”在放射性皮肤损伤中也占据重要角色。早期受放疗照射后，出现皮肤干燥、脱屑符合燥性干涩特点；放射性皮损皮肤中期可见皮肤出现大小不等的水疱、创面湿润等症状，是由于燥邪损伤正气，气虚使得津液不能布于体表，津液分布不均而见创面湿润等湿的表现；后期皮肤溃烂坏死等症状，是由于燥邪耗气伤津液，血热煎熬津液，迫血妄行而见皮肤出血、溃烂等表现。因此，李全教授认为在放射性皮肤损伤中，“燥热”邪气更切合放射性皮肤损伤病机变化。

3.2.6 乳腺癌术后患者放疗前后四诊信息分析

本次纳入研究的乳腺癌术后 88 例患者中，放疗前舌质以胖嫩舌 19 例 (占比 21.59%) 淡胖舌 14 例 (15.91%)，红舌 14 例 (占比 15.91%)，淡黯舌 13 例 (占比 14.77%)，淡红舌 5 例 (占比 5.68%)；白滑苔 16 例 (占比 18.18%)，薄白苔 15 例 (占比 17.05%)，滑腻苔 14 例 (占比 15.91%)，厚腻苔 9 例 (占比 10.23%)，黄腻苔 7 例 (占比 7.95%)，黄燥苔 5 例 (占比 5.68%)，薄黄而干苔 5 例 (占比 5.68%)，滑苔 1 例 (占比 1.14%)，无苔 1 例 (占比 1.14%)。放疗前细脉 23 例 (占比 26.14%)，弱脉 3 例 (占比 3.14%)，沉脉 17 例 (占比 19.32%)，弦脉 41 例 (占比 46.59%)，数脉 20 例 (占比 22.73%) 涩脉 8 例 (占比 9.09%)，浮脉 7 例 (占比 7.95%)，滑脉 27 例 (占比 30.68%)，濡脉 9 例 (占比 10.23%)，缓脉 5 例 (占比 5.68%)，迟脉 6 例 (6.82%)，虚脉 1 例 (占比 1.14%)。可见放疗前的舌象以淡胖、红舌、淡黯舌为主，舌苔以薄白苔和滑腻苔及厚腻苔为主，脉象以弦细滑为主，表明乳腺癌术后患者在放疗前有气虚、痰湿、阴伤的表现；放疗后舌象以淡红舌 31 例 (占比 35.23%)，淡胖舌 18 例 (占比 20.45%)，淡黯舌 13 例 (占比 14.77%)，红舌 8 例 (占比 9.09%)，胖嫩舌 8 例 (占比 9.09%)，紫黯舌 7 例 (占比 7.95%)，舌苔黄腻苔 19 例 (占比 21.59%)，白腻苔 19 例 (占比 21.59%)，厚腻苔 19 例 (占比 21.59%)，白滑苔 11 例 (占比 12.50%)，滑腻苔 9 例 (占比 10.23%)，薄黄而干苔 5 例 (占比 5.68%)，薄黄提 4 例 (占比 4.55%)，无苔 1 例 (占比 1.14%)。放疗后细脉 21 例 (占比 23.86%)，沉脉 2 例 (2.27%)，弦脉 29 例 (占 32.95%) 数脉 68 例 (占 77.27%)，浮脉 12 例 (占 13.64%)，滑脉 27 例 (占 30.68%)，虚脉 8 例 (占 9.09%)。可见放疗后的舌象以淡红舌、淡胖舌、淡黯舌为主，舌苔以黄腻苔、白腻苔、厚腻苔为主，脉象以数细、弦、滑为主表明乳腺癌术后患者在放疗后以气虚、痰湿、热毒为主，变化部分提

示放疗后舌象提示气虚明显，苔厚腻和黄腻苔增多，脉象提示热象和痰湿症状增多。放射线作为一种外来“热毒”邪气，随着剂量累计，耗伤正气，可见乏力、疲惫等气虚的症状，反映到舌脉可见虚象之舌脉。热毒进一步耗气伤津，导致津液不能散于局部，局部气血津液不畅而见痰湿之舌脉象。

4.结论

(1) 本研究乳腺癌术后放疗所致急性放射性皮炎以 II 级为主。

(2) 本研究乳腺癌术后放疗患者使用三维适形放疗的患者皮炎评分要高于调强放疗的患者皮炎评分，但二者无明显统计学差异；

(3) 本研究通过调查分析乳腺癌相关性因素发现临床分期越晚、肿瘤大小负荷越大、BMI 指数越大乳腺癌皮炎的评分越高；

(4) 本次乳腺癌患者放疗后急性放射性皮炎中医辨证分型以热毒侵袭证和湿热内蕴证为主。

5.不足与展望

5.1 不足

(1) 本次调查研究为单中心且样本量较少，因此对于本研究结果的准确性尚不能排除无任何影响；

(2) 本次调查研究年龄范围及体重未涉及各个年龄段，因此对于本次结果的可靠性有待进一步扩大研究范围，进而得出结论；

(3) 本次研究所选择的中医辨证论治方法较为单一，尚不能完全反映整个放射性皮炎患者的中医证候特点。

(4) 本次研究周期较短，只观察患者放疗 5 周内治疗周期内放疗，未进行之后随访研究，无法观察治疗结束后的中医证型的变化。

5.2 展望

四妙勇安汤为经典“清热解毒”剂，现代药理研究表明其具有较好的抗炎效果。因此，李全教授在其基础上进行加减制成加味四妙勇安方。本研究团队前期进行多次临床研究观察，将其应用于急性放射性皮炎患者，取得了较好的临床治疗效果。目前 ARD 辨证分型尚不统一，通过本次临床观察进行归纳总结乳腺癌放疗所致急性放射性皮炎的中医证型分布规律，得出本院 88 例急性放射性皮炎的中医证型以热毒侵袭证为主，结合放射性皮炎的病因病机，再次为加味四妙勇安膏应用于治疗 ARD，提供充分的临床数据支持。

目前中医药治疗急性放射性皮炎以临床研究居多, 涉及实验机制探讨者较少。因此, 可进一步通过实验探讨加味四妙勇安膏的外治机制研究, 明确其作用机制。

参考文献

- [1] 王敏,谢薇,杨梅,等.乳腺癌不同分子分型及其中医药临床治疗进展[J].内蒙古中医药,2023,42(02):133-136.
- [2] 崔玉珍,王媛媛,侯玉杰,等.乳腺癌术后患者感知益处水平现状及与生活质量的相关性[J].滨州医学院学报,2023,46(01):70-73+76.
- [3] Coughlin SS. Epidemiology of Breast Cancer in Women. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1152:9-29.
- [4] Jafari SH, Saadatpour Z, Salmaninejad A, et al. Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers. *J Cell Physiol.* 2018;233(7):5200-5213.
- [5] 刘敏,黎鹏,虞芬,等.延续性护理模式在放射性皮炎患者中的应用效果[J].中国当代医药,2022,29(33):185-188.
- [6] 黄佳榕,莫海燕,林曼迪,等.专利中药处方外治放射性皮炎的用药规律及机制研究[J].中药新药与临床药理,2022,33(11):1575-1581.
- [7] 胡菲,朱敏.宫颈癌后装放疗后患者并发会阴部放射性皮炎的影响因素分析及人文关怀对其护理效果的观察[J].吉林医学,2023,44(01):277-280.
- [8] 金洋,崔杨,辛璐璐,等.宫颈癌放疗患者并发会阴部放射性皮炎的影响因素分析[J].护理实践与研究,2021,18(14):2089-2091.
- [9] 李泓町,蔡三,高丽萍.自制复方大黄白及喷雾外治法防治鼻咽癌放射治疗所致急性放射性皮炎的临床研究[J].四川中医,2022,40(12):176-179.
- [10] 邹妮倩,林毅,汪真辉,等.土黄连外洗液对乳腺癌急性放射性皮炎的疗效观察[J].中医肿瘤学杂志,2022,4(05):17-22.
- [11] 许文婧,马玥诗,王佩,等.复方苦参注射液通过保护线粒体防治大鼠急性放射性皮炎的研究[J].中医药信息,2022,39(06):6-11.
- [12] 赵淑丽,刘芳,薛莉.清热愈肤方防治头颈部恶性肿瘤急性放射性皮炎的疗效与安全性观察[J].中国中医急症,2022,31(01):145-147.
- [13] 赵尚华主编. 中医外科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002.08.
- [14] 乳腺癌诊疗规范(2018年版)[J].肿瘤综合治疗电子杂志,2019,5(03):70-99.
- [15] GBZ106—2020《职业性放射性皮肤疾病诊断》解读[J].中国职业医学,2020,47(02):181.
- [16] 林洪生主编.恶性肿瘤中医诊疗指南[M].北京: 人民卫生出版社, 2014.12.
- [17] 何清湖,刘平安总主编.西医中成药合理用药速查丛书 肿瘤科中成药用药速查[M].

- 北京: 人民卫生出版社, 2022.08.222-226.
- [18]中国抗癌协会乳腺癌专业委员会.中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2021 年版)
[J].中国癌症杂志,2021,31(10):954-1040.
- [19]李泓町,蔡三,高丽萍.自制复方大黄白及喷雾外治法防治法鼻咽癌放射治疗所致急性
放射性皮炎的临床研究[J].四川中医,2022,40(12):176-179.
- [20]何英民.鼻咽癌根治性放疗患者急性放射性皮炎影响因素分析[D].昆明医科大学,2022.
- [21]Queiroz Schmidt FM, Serna González CV, Mattar RC,et al. Topical application of a
cream containing nanoparticles with vitamin E for radiodermatitis prevention in women
with breast cancer: A randomized, triple-blind, controlled pilot trial. *Eur J Oncol Nurs*.
2022 Dec;61:102230.
- [22]Lee CJ, Fang HF, Wang CY, et al. Effect of hyaluronic acid on radiodermatitis in patients
with breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer*.
2022 May;30(5):3965-3975.
- [23]董琦然,张虹亚.老鹤草软膏联合丁酸氢化可的松乳膏序贯疗法治疗儿童期特应性皮炎
临床观察[J].安徽中医药大学学报,2022,41(05):22-26.
- [24]高晓斌.苓术祛湿饮联合干支耳位治疗脾虚湿蕴型特应性皮炎临床疗效观察[D].山东
中医药大学,2022.
- [25]张顺康,陈刚.乳腺癌改良根治术后放疗胸壁放射性皮炎的危险因素分析[J].上海交通
大学学报(医学版),2015,35(07):1034-1039.
- [26]Liu D, Zheng Z, Zhang S, et al. Analysis of risk factors related to acute radiation
dermatitis in breast cancer patients during radiotherapy. *J Cancer Res Ther*. 2022
Dec;18(7):1903-1909.
- [27]Behroozian T, Milton L, Li N,et al. Predictive factors associated with radiation dermatitis
in breast cancer. *Cancer Treat Res Commun*. 2021;28:100403.
- [28]刘子瑄,李翠媚.浅析中医学中“毒”的内涵及其英文翻译[J].现代中医
药,2014,34(06):55-56+84.
- [29]刘宁,赵进喜,贾海忠,等.毒邪致病,急危疑难;从毒论治,重在审因[J].环球中医
药,2021,14(12):2166-2169.
- [30]吴晓月.外用中药预防放射性皮肤损伤的临床研究[D].中国中医科学院,2022.

- [31] 韩德承.京万红软膏治急性放射性皮肤损伤[J].家庭医学,2023,No.701(02):55.
- [32] 赵华.加味二黄煎外敷治疗肿瘤放射性皮肤损伤患者的疗效观察及其护理体会[J].山东医学高等专科学校学报,2022,44(05):335-337.
- [33] 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.
- [34] 黄佳榕,莫海燕,林曼迪,等.专利中药处方外治放射性皮炎的用药规律及机制研究[J].中药新药与临床药理,2022,33(11):1575-1581.

附录

附录 1 乳腺癌患者一般情况调查表

姓名: 性别: 年龄 : 民族: 籍贯:
婚姻状况: 受教育水平: 住院/门诊: 电话:
体重: 身高: BMI: 是否吸烟: 是否饮酒:
经济水平: (较差, 一般, 较满意, 满意, 很满意)
既往史: (高血压 糖尿病 冠心病 其他 无)
疾病诊断: 临床分期
组织学分级: 浸润 非浸润
分子分型:Luminal A、 Luminal B、 HER-2 阳性 (HR 阴性)、 HER-2 阳性 (HR 阳性)、三阴型
原发部位: 左乳 右乳 肿瘤大小
放疗方式: 调强治疗 立体定向放疗
放疗剂量:
中医证型:
放疗前改良版皮炎 SCO - RAD 评分
放疗后改良版皮炎 SCO - RAD 评分
急性放射性皮炎的分级: I II III IV
急性放射性皮炎的发生时间:

附录 2 急性放射性皮炎中医证型调查表

证型	症状	分型
血热风燥证	<p>主症：皮肤表面红斑、潮红、色素沉着、脱屑、瘙痒、刺痛。</p> <p>次症：心烦、口渴、小便色黄、大便干燥</p> <p>舌脉：舌红，苔薄黄，脉浮数。</p> <p>具备主症 2 项，次症 1 项即可诊断。</p>	
湿热内蕴证	<p>主症：放射野区域内皮肤可见大小不等的水疱，并逐渐扩大破裂、继而表皮脱落、暴露真皮粗糙不平，并渗出液体、创面湿润、伴有少量出血。</p> <p>次症：身热、口干、口苦、食欲不振、小便色黄、大便秘结。</p> <p>舌脉：舌红苔黄腻，脉滑数或弦数。</p> <p>具备主症 3 项，次症 1 项即可诊断。</p>	
热毒侵袭证	<p>主症：放射野区域及周围出现潮红、肿胀、红斑、丘疹、水疱，自觉刺痛，灼热、瘙痒。</p> <p>次症：身热，口干欲饮，大便干结，小便短黄。</p> <p>舌脉：舌红，苔黄，脉数。</p> <p>具备主症 3 项，次症 1 项即可诊断。</p>	
气血两虚证	<p>主症：多见于放疗过程中较严重的不良反应-皮肤坏死、溃烂。</p> <p>次症：唇白，心悸，气短懒言，倦怠乏力。</p> <p>舌脉：舌淡，苔薄白，脉细弱。</p> <p>具备主症 2 项，次症 1 项即可诊断。</p>	

第三部分加味四妙勇安膏治疗急性放射性皮炎实验研究

前言

基于上述临床观察性研究发现,乳腺癌术后放疗所致急性放射性皮炎中最常见的中医证型为热毒侵袭证,而四妙勇安汤具有清热解毒、活血止痛之功效,其常用于治疗热毒炽盛之脱疽病,该病的主要临床表现为患处暗红微肿灼热、疼痛、久则溃烂等症状与ARD临床表现相一致。因此,李全教授在四妙勇安汤的基础之上进行加减而制成加味四妙勇安膏治疗ARD。众多研究表明,炎症在急性放射皮炎中占有较重要的位置^[1-3],急性放射性皮炎一旦发生,若不及时干预,持续的炎症反应将导致皮肤炎症加重,甚至不得不中断放疗,给患者带来痛苦的同时,也加重其经济负担。本研究团队前期,通过将加味四妙勇安方中的主要活性成分放入数据库中进行筛选,得出关联度最高的TLR4/MyD88/NF- κ B通路,而该通路是经典的炎症通路在多个领域都有所涉及。另外,不少研究也证明TLRs家族与辐射有较密切关系。因此,本研究基于国家自然科学基金项目(项目编号:81973783)下,探讨加味四妙勇安膏与TLR4/MyD88/NF- κ B通路改善急性放射性皮炎的关系,进一步阐明ARD的机制。通过设计研究采用SD大鼠给予进行45Gy电子线辐射建立ARD模型。采用HE染色进行镜下观察ARD皮肤下表皮损伤的厚度及炎性细胞变化;免疫组化检测TLR4、MyD88、TRAF6、NF- κ B蛋白表达;PCR检测TLR4、MyD88、TRAF6、NF- κ B mRNA表达。血清检测TNF- α 、IL-6炎症因子水平改变;本课题以减轻炎症损伤为切入点,观察加味四妙勇安膏对ARD大鼠炎症的影响并探究其抗炎的机制,以期为ARD的抗炎治疗提供新的治疗思路和机制探索。

1.实验耗材

1.1 实验动物

本实验动物采用SPF清洁级SD雄性大鼠72只,体重(240 \pm 10)g,购于北京维通利华实验动物技术有限公司。本研究所有动物实验操作完全遵守动物伦理保护法,并经北京中医药大学东方医院动物伦理委员会批准同意(动物伦理编号:DFYY202151R)。从事本实验的研究生均获得相关动物培训上岗证。

1.2 实验药膏制备

加味四妙勇安膏(主要成分包括金银花90g、玄参90g、全当归60g、生甘草10g、生黄芪30g、白及30g、蒲公英30g、紫草30g)8种药材购买于北京

同仁堂药房，并委托其加工成药粉，过筛形成细粉。Co-60 辐照杀菌后，按照有效成分 4:2:1 分装成大中小剂量，于中日友好医院药剂室进行统一加工，辅料为冰片、凡士林，制备不同浓度药膏。三乙醇胺乳膏(比亚芬)购自法国 Janssen Cilag 公司。

1.3 实验试剂

1.3.1 石蜡包埋及 HE 染色实验设备

表 1 实验器械与仪器明细

实验设备	厂家
脱水机	意大利迪佩斯 (DIAPATH)
包埋机	武汉俊杰电子有限公司
冻台	武汉俊杰电子有限公司
病理切片机	上海徠卡仪器有限公司
组织摊片机	浙江省金华市科迪仪器设备有限公司
烤箱	天津市莱玻瑞仪器设备有限公司
防脱载玻片	Servicebio
染色机	DIAPATH
正置光学显微镜	日本尼康

1.3.2 HE 染色实验试剂

表 2 实验试剂

试剂名称	型号	厂家
无水乙醇	100092683	国药集团化学试剂有限公司
二甲苯	10023418	国药集团化学试剂有限公司
HE 染液套装	G1003	Servicebio
中性树脂	10004160	国药集团化学试剂有限公司

1.3.3 Western Blot 实验设备

表 3 Western Blot 所需设备

实验设备	厂家
------	----

电泳仪	北京龙方科技有限公司
电转仪	北京龙方科技有限公司
三明治转印夹	北京龙方科技有限公司
实验设备	厂家
转印滤纸	LABLEAD
转膜滚筒	LABLEAD
PVDF 膜 (0.45um)	MILLIPORE
制胶架	北京龙方科技有限公司
制胶玻璃板	北京龙方科技有限公司
恒温金属浴锅	杭州奥盛仪器有限公司
脱水摇床	海门市其林贝尔仪器有限公司
制冰机	日本 PHCbi 公司
纯水机	美国 Millipore 公司
凝胶成像分析系统	英国 SYNGENE 公司
酶标仪	Thermo
台式离心机	德国 Eppendorf 公司
研磨仪	Servicebio

1.3.4 Western Blot 实验试剂

表 4 WB 实验试剂

试剂名称	厂家	货号
RIPA 裂解液	LABLEAD	R1090-1
蛋白酶抑制剂	LABLEAD	C0101
BCA 蛋白定量试剂盒	LABLEAD	B5000
5xSDS 蛋白上样缓冲液	LABLEAD	G2527
蛋白 Marker	Servicebio	26617

续表 4 WB 实验试剂

试剂名称	厂家	货号
脱脂奶粉	LABLEAD	N7861
吐温 20 Tween 20	LABLEAD	0777-1
超敏 ECL 化学发光试剂	新赛美	P10200
β -actin mouse Mab	LABLEAD	A0101-1
TLR4 Antibody	SANTA CRUZ	sc-293072
重组 Anti-MyD88 抗体	ABCAM	ab219413
NF- κ B p65	CST	8242S
TRAF6 抗体	SANTA CRUZ	sc-8409
蛋白印迹膜再生液	新赛美	WB6500
羊抗小鼠 IgG-HRP	LABLEAD	S0100-1
羊抗兔 IgG-HRP	LABLEAD	S0101-1
转膜缓冲液	Servicebio	G2017
电泳缓冲液	Servicebio	G2018
TBS 缓冲液	Servicebio	G0001-2L
30% 制胶液 AB 29:1	LABLEAD	A3291
1.5M Tris-HCl (pH8.8)	LABLEAD	T1588-1
10% SDS 溶液	LABLEAD	S1010-1
1M Tris-HCl (PH6.8)	LABLEAD	T1068-1
10%PAGE 胶凝固剂	普利莱	A1004-25
TEMED	普利莱	A1006-5

1.3.5 免疫组化设备

表 5 免疫组化设备

设备	厂家
微波炉	Midea MM721NH1-PW
生物组织摊片机	KEDEE KD-TK
移液器	Thermo
显微镜	OPTEC

1.3.6 免疫组化试剂

表 6 免疫组化试剂

试剂	厂家	货号
EDTA 抗原修复液	Solarbio	C103
柠檬酸钠抗原修复液	沪试	C1032
DAB 显色剂	中杉金桥生物技术有限公司	ZLI-9019
Mayer 苏木素	BASO	BA4021
苏木素分化液	武汉赛维尔生物科技有限公司	G1039
苏木素返蓝液	武汉赛维尔生物科技有限公司	G1040
山羊血清	Biosharp	BL210A
3%过氧化氢	山东利尔康医疗科技有限公司	
PBS 缓冲液	武汉赛维尔生物科技有限公司	G0002

1.3.6 PCR 设备与仪器

表 7 PCR 实验设备

实验设备	厂家
实时荧光定量 PCR 仪	美国 Applied Biosystems 公司
涡旋振荡仪	美国 SI 公司
核酸蛋白测定仪	德国 Eppendorf 公司

1.3.7 PCR 试剂

表 8 PCR 试剂

名称	厂家	型号
RNA simple 总 RNA 提取试剂盒	天根	DP419
Rever Aid First cDNA Synthesis Kit	Thermo	K1622
SYBP qPCR Super Mix plus	novoprotein	E096-01B

续表 8 PCR 试剂

名称	厂家	型号
0.2ml 平盖八排管 (含盖)	LABSELECT	PST-0208-FT-C
0.2PCR 管架 (带盖)	国产	PCR-02
无水乙醇	国药集团化学试剂有限公司	10009294
异丙醇	国药集团化学试剂有限公司	80109218

1.4 实验造模及分组

(1) 分组与造模

将 72 只 SD 大鼠按照随机数字表法分为正常组、模型组、比亚芬乳膏 (阳性药) 组、加味四妙勇安膏低剂量组、加味四妙勇安膏中剂量、加味四妙勇安膏高剂量组, 每组 12 只。照射前所有大鼠经 1% 戊巴比妥钠 (100 g/0.1 ml) 溶于氯化钠溶液中进行腹腔麻醉, 并用电推刀除去臀部部毛发约 3 cm × 3 cm; 除正常组外, 其余组大鼠均采用选用瑞典产医科达医用直线加速器 (本院肿瘤放疗科室提供), 采用 6MV 电子线单次外照射, 照射剂量为 45Gy, 照射范围为 3 cm*3 cm, 单次照射源皮距 100 cm。

(2) 模型筛选与给药

造模后观察大鼠被照射部位的皮损表现, 按照美国肿瘤放射治疗协作组 (RTOG) 急性放射损伤分级标准 (见表 9), 筛选符合急性放射性皮炎的大鼠模型, 为下一步实验研究奠定基础。于造模成功后第 2 天开始开始给予外敷药物干预, 每天给药 2 次, 每次持续给药 1 小时, 干预周期为 3 周。给药量以覆盖皮损部位为宜, 每次敷药后, 轻轻按摩以便药物渗透到皮肤深处, 外以无菌纱布遮盖, 让其自然吸收, 不需搽拭。模型组同时间点相同部位涂抹生理盐水。正常组常规饲养, 自由进食水。对照组予比亚芬乳膏外敷; 小剂量组予小剂量外用加味四妙勇安膏外敷; 中剂量组予中剂量外用加味四妙勇安膏外敷; 大剂量组予高剂量外用加味四妙勇安膏外敷。给药结束后, 用数码相机拍照记录各组大鼠皮肤创面情况; 麻醉后腹主动脉采血并分离血清。

表 9 RTOG 分级标准

分级	临床表现
0 级	皮肤无变化
I 级	滤泡样暗红色红斑、脱发、干性脱皮、出汗减少
II 级	触痛性或鲜红色红斑，片状湿性脱皮、中度水肿
III 级	皮肤褶皱以外部位的融合的湿性脱皮、凹陷性水肿
IV 级	溃疡、出血、坏死

1.5 外用加味四妙勇安膏对大鼠 ARD 的疗效评价及指标检测

1.5.1 拍照、计算创面面积变化情况

用索尼数码照相机对皮损创面进行拍照，记录创面皮肤情况。用 ImageJ 软件分析大鼠皮炎创面损伤情况，通过在软件上先进行勾画 1 cm 的直线距离，进而得出 1cm 的像素值，用多边形工具对大鼠皮肤损伤进行勾画，通过软件分析即可得出损伤面积。计算愈合率：愈合率 = [(原创面面积 - 现创面面积) / 原创面面积] × 100%

1.5.2 病理切片、HE 染色检测组织形态学变化情况

a. 取材：予 1% 戊巴比妥溶液腹腔注射麻醉大鼠后，取创面及周围 3mm 皮肤全层及皮下组织，于 10% 甲醛中固定 48h，将新鲜的皮肤组织修建平整，避免因存在脂肪等组织影响后续分析，换液之后储存以备用。

b. 冲洗：为去除皮肤组织中多余的固定液，需用流动的水进行冲洗，冲洗完成后放入脱水盒以备用；

c. 乙醇脱水：为保证皮肤组织中的水分完全脱净，需要将其放入不同浓度的乙醇 (70%、80%、90%、95%、100%、100%) 进行脱水处理 40min。

d. 透明：使用二甲苯透明剂进行 2 次透明处理，第一次入二甲苯中透明约 40min，第二次透明时间不定，视透明效果而定，为下一步浸润起到桥梁的作用。

e. 浸蜡：在 60℃ 恒温箱中放入 3 个蜡杯，进行 1、2、3 编号，依次盛入软蜡、软蜡、硬蜡，各自浸蜡 1h。

f. 包埋：在模具盒中放入液态的石蜡，准备包埋框，浸完液态蜡的皮肤组织放置于包埋框的底部，在室温下等待蜡块凝固即可。蜡块完全凝固后就可以将外面的包埋框架取下，同时对蜡块进行修整，便于后续切片及 HE 染色。

g.切片：首先需提前将皮肤组织蜡块放置于冷动台（-20℃）进行预冷却处理，待冷却凝固后将其固定于石蜡切片机上，调整刀口方向，将蜡块切成厚度均匀为4 μm的切片。

h.石蜡切片脱蜡至水：将石蜡切片进行梯度脱蜡，依次放入二甲苯 I 10min - 二甲苯 II 10min - 二甲苯 III 10min - 无水乙醇 I 5min - 无水乙醇 II 5min - 90%酒精 5min - 80%酒精 5min - 70%酒精 5min - 50%酒精 5min。

i. HE 染色：首先将石蜡切片放入苏木素染 0.5 - 1min，自来水漂洗；用 1%盐酸酒精分化数秒，自来水漂洗；之后用 1%氨水水溶液进行返蓝 1min，流水冲洗数秒；最后放入伊红染液中染色数秒，流水漂洗。

j.脱水封片：石蜡切片依次放入 75%乙醇 2min - 85%乙醇 2min - 无水乙醇 5min - 无水乙醇 5min - 二甲苯 5min 透明，将切片从二甲苯拿出来进行中性树脂封片。

k.显微镜下观察切片中创面组织的组织形态结构，评价纤维组织、肉芽组织、胶原、炎性细胞及毛细血管等渗出与增生情况。

1.5.3 ELISA 法检测炎性因子表达情况

选择大鼠眼球取血，采血完毕后，以 3000 r/min 转速离心 10 min，分离血清并冻存于-80℃冰箱中保存备用。应用 ELISA 法,按照说明书测定大鼠血清中炎性因子 IL-6、TNF-α的含量。

1.5.4 Western-blot 法检测创面组织相关蛋白表达情况

应用 Western-blot 法信号通路相关的 TLR4、MyD88、IRAK、TRAF6、NF-κB 的蛋白表达情况，具体步骤如下：

(1)组织研磨前工作准备：皮肤组织研磨之前需要提前将手术剪、镊子等所用器具进行高温灭菌，保持无菌的环境；研磨仪器提前开启以保证低温环境；准备好 EP 管按顺序依次用马克笔进行编号；提前准备干冰，用于存放皮肤组织，防止蛋白降解；先用先配置 RIPA 裂解液、PMSF、蛋白酶抑制剂充分混匀的裂解液。

(2)蛋白研磨：用镊子从装有液氮的冻存管中取出组织约 50 mg，多余的组织用手术剪去掉；然后置于离心管内，放置于干冰上用 PBS 溶液清洗 2 - 3 遍，去除血液、毛发、脂肪等杂质，将准备的组织研磨样品，按照标号，放入白色的研磨珠,依次放入研磨仪 (Servicebio , KZ - 5F - 3D) 拧紧旋转按钮，设置参数运行速度 7 m/s，运行时间 45

秒，暂停时间 20 秒；运行次数 3 次，设定温度- 20℃，按钮开启操作，根据研磨组织的研磨细碎的程度，可行重复上述操作直到达到研磨要求。

(3)裂解完成后，将产物吸取至离心管内，将离心机调至 12000 r，4℃，10 min 离心，离心完成后吸取上清液至新管中，注意不要吸到管底部的组织沉淀，避免影响后续蛋白定量。研磨完成之后，将离心管放置于冰上，一次按照编号，将离心管放入离心机，12000 r，温度设置为 4℃，时间 10 min，离心结束后吸取上清液至新的 EP 管，并记录上清液体，底部的组织沉淀物注意不要吸到 EP 管。

(4)BCA 蛋白定量与变性

变性前我们需要进行蛋白定量，市面上很多蛋白定量盒众多，我将叙述我所用的 BCA 蛋白试剂盒 (LABLEAD) 详细记录 BCA 蛋白定量。

表 10 BCA 蛋白试剂盒的组成

试剂名称	规格
BCA 试剂 A	100 ml
BCA 试剂 B	3 ml
蛋白标准 BSA	20 mg
蛋白标准配制液	10 ml

①首先配制蛋白标准溶液，取 1 ml 蛋白配制液加入到 20 mg 的蛋白标准 BSA 中，充分溶解，配制成 20 mg/ml 的蛋白标准溶液，先配现用，放于- 20℃ 储存。

②取适量的 20 mg/ml 蛋白标准溶液，用 PBS 稀释为蛋白标准溶液为 500 ug/ml 。 ③按照 BCA 试剂 A: BCA 试剂 B = 50: 1 的比例配制 BCA 工作液，充分混匀，根据样品数量进行合理配制。正常 BCA 工作液为苹果绿或者墨绿色。

④将稀释后的 500 ug/ml 蛋白标准溶液按照 0、1、2、4、6、8、12、16、20 ul 加入 96 孔板，不足的加 PBS 稀释液不足 20 ul，设置 3 个复孔，减少加样误差，此时蛋白标准浓度依次为 0、25、50、100、200、300、400、500 ug/m。

⑤加 20 ul 待测样品到 96 孔板中，样品不足 20 ul 用稀释液补足，待测样品同样设置复孔减少误差。

⑥最后向各孔中加入 200 ul BCA 工作液, 37 °C, 恒温箱中孵育 20 - 30 min。

⑦使用酶标仪测定 562 nm 波长处吸光度, 各孔吸光度减去未加 500 ug/ml 蛋白标准溶液的吸光度, 求得的差值作为纵坐标, 以标准孔蛋白浓度作为横坐标, 得出标准曲线及回归方程, 根据标准曲线计算待测样品的蛋白浓度。

⑧根据结果分别加入 loading buffer 和 RIPA 裂解液, 保证每个样品的浓度保持一致, 放在 100 °C 水浴锅中 8 - 10min 进行变性, 然后- 80 °C 进行储存。

(5)配胶与上样、电泳

本实验中 MyD88 蛋白分子量 33kDa、NF κ B 分子量 65kDa、TRAF6 分子量 60kDa、TLR4 蛋白分子量 95 kDa, 提前准备好配胶架、玻璃板、梳子等配胶需要的东西后, 根据 SDS - PAGE 凝胶试剂盒, 配制 10%分离胶、浓缩胶 5% (具体配制见表 11) 配胶结束后, 轻轻拔出梳子, 避免配胶中气泡产生, 将胶板放入电泳槽后固定好, 将电泳液充满电泳仪中, 防止跑胶过程中电泳液遗漏。接下来最前面第一个孔, 用于加入蛋白 Marker 用于指示跑胶中分子蛋白的大小, 其余上样孔根据空白组、模型组、西药组、中药小剂量组、中药中剂量组、中药大剂量组分别将蛋白样品 10ul 加入到上样孔中开始跑胶。电泳时, 开始用 80 V 电泳进入上层的浓缩胶, 使蛋白能够浓缩, 一般约 20 - 30 min。30 min 后, 蛋白出现平行于水面, 出现一条直线时候, 初步可以判定基本到达分离胶, 此时可以将电压调整到 120 V。电泳的时间依蛋白的分子量而定, 一般 Marker 到达胶的底端处, 预计目的蛋白已经被适当分离后即可停止电泳。电泳结束以后, 将凝胶从胶板上剥离下来, 剥胶时, 注意千万不要将薄的玻璃板撬碎。用完后将胶板冲洗干净, 电泳液进行回收, 重复 3 - 4 次后可换新的电泳液。

表 11 配胶表

配胶成分	分离胶 10%	浓缩胶 5%
总体积	10 ml	5 ml
30%丙烯酰胺 (29:1)	3.3 ml	0.83 ml
1MTris-HCl (PH6.8)	0 ml	0.625 ml
1.5MTris-HCl (PH8.8)	2.5 ml	0
10%SDS	100 ul	50 ul
10%过硫酸铵	100 ul	75 ul

续表 11 配胶表

	分离胶 10%	浓缩胶 5%
TEMED	10 ul	7.5 ul
ddH ₂ O	4.6 ml	3.42 ml

(6)转膜

实验中根据蛋白分子大小选用合适的 PVDF 膜 (0.45 μm)，先将 PVDF 膜用剪刀裁剪至和凝胶差不多大小，将目的蛋白盖住即可。膜在使用前，需先用甲醇润湿 1 min 以便激活 PVDF 膜，直到膜的颜色呈白色透明为止。转膜时，需要先将转膜夹打开，放在浸满转膜液的盘中，黑色的一边放在盘子下边，白色的在上。提前裁剪好剪两块滤纸，大小和转膜夹两边的海绵一样。先将滤纸用转膜液浸湿，将一张滤纸放在海绵上，然后再放入凝胶，再盖上 PVDF 膜，再盖上一张滤纸，再加上海绵，最后将夹子夹上，放入电转仪槽中。紧接着加入转膜液至电转仪的中间凹槽中。转膜时候需要用滚筒轻轻滚动，以便消除中间滤纸，凝胶和 PVDF 膜的气泡。将转膜夹放入转膜槽中间，转膜夹黑色的一边对准转膜槽黑色的一边，白色的一边对准转膜槽红色的一边。在转膜过程中，通常会有发热现象，因此需把转膜槽放置在冰浴中进行转膜。转膜的时间依蛋白的分子量为标准，蛋白量大的可以多转一会，转膜时间与目的蛋白的分子量、电流大小以及凝胶厚有关，一般选择 295 mA, 1.5 h - 2 h。转膜的效果可以用丽春红染色液对膜进行染色，以观察实际的转膜效果。

(7)封闭

转膜结束后，将 PVDF 膜取出，放入 5% 的脱脂奶中封闭。一般封闭时间为室温 2 h，封闭的作用就在于用脱脂奶中的蛋白，覆盖住 PVDF 膜中的非特异位点，避免抗体非特异性的结合到膜上，造成很高的背景。另外，从转膜完毕后所有的步骤，一定要注意膜的保湿，避免膜的干燥，否则容易产生较高的背景。

(8)一抗孵育

封闭结束后，加入一抗。一抗用 5% 的脱脂奶粉或 TBST 进行稀释 (TLR4 抗体 1:500, MyD88 抗体 1:2000, NF- κ B1:2000, TRAF6 1:1000) 将膜放入到含有一抗的孵育盒中，孵育 2 h。2 h 后，将膜拿出，放在含有 0.05% 吐温的 TBST 溶液中，在脱色摇床上洗脱，5 min 换一次洗脱液，洗脱 3 - 5 次，洗膜结束后 4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜。

(9)二抗孵育

二抗一般用辣根过氧化物酶(HRP)标记的二抗。用 5%的脱脂奶粉进行稀释,一般按照 1:4000 加入。将膜放入到含有二抗的孵育盒中,孵育 1.5 - 2 h。2 h 后,将膜拿出,放在含有 0.05%吐温的 TBST 溶液中,在脱色摇床上洗脱,5 min 换一次洗脱液,洗脱 3 - 5 次。

(10)发光

洗脱结束后,使用 ECL 超敏发光液试剂来检测蛋白。ECL 发光液体里面 A 液和 B 液 1:1 混合而成,根据膜的大小,选择合适体积的 ECL,一般一张膜加入 1ml 的 ECL 即可。将膜放在透明保鲜膜中间,ECL 发光液加入到膜上。将含有 PVDF 膜的保鲜膜放在曝光机中。曝光的时间视荧光的亮度而定,荧光的亮度较小,则曝光的时间长一点,荧光较强,则曝光的时间短一点,根据需要的照进行储存,之后用 imageJ 软件进行灰度值的分析,根据灰度值来确定目的蛋白大小。

1.5.6 RT - PCR 法检测相关因子 mRNA 表达情况

应用 RT - PCR 法检测信号通路相关的 TLR4、MyD88、IRAK、TRAF6、NF - κ B 的 mRNA 表达情况,具体步骤如下:

(1) RNA 提取

a. 样品处理:将皮肤组织 50 mg 置于含有钢珠的 1.5 ml 无酶离心管中进行编号按顺序放入研磨仪(Servicebio)中,研磨条件同 wb 实验,若研磨不彻底可重复研磨一次。每 50 - 100mg 皮肤组织中加入 1 ml 裂解液 RZ。

b. 研磨后的样品在 15 - 30℃,静置 5 min,以便核算蛋白复合物完全分离;

若样品中含有较多的蛋白、脂肪,可使用 4℃ 12000 rpm 离心 5 min,取上清,然后将上清液转入新的无 RNase 的离心管中。

c. 加入 200 ul 氯仿盖好管盖,剧烈震荡 15 sec,室温放置 3 min。提取 RNA 时,加入氯仿可以有效的使有机相和无机相迅速分离,离心后,样品即分成水样层(RNA 存在于水样层)、中间层(DNA 和蛋白质存在于中间层)和有机层。注意预估一下上清的体积,选用合适量程的移液枪,在吸取上清时,拿样本的手要稳,防止震动导致水相被污染,注意不要吸取到沉淀,枪头吸液要随着液面的下移而下移;

d. 然后再次 4℃,12000 rpm,离心 10 min,此时待测样品中可见 3 层,其中包括黄色的有机相、中间层、底层的无色水相,其中 RNA 主要存在于水相这一层,接

下来需要把水相层转移到新的新的无 RNase 的 EP 管中。

e. 缓慢加入 0.5 倍体积无水乙醇，混匀，此时将得到溶液和沉淀一起转入吸附柱 CR3 中，4 °C 12000 rpm，离心 30 sec，然后弃掉收集中的废液。

f. 此时需要向吸附柱 CR3 中加入 500ul Buffer RD（加入时确保在去蛋白液 RD 中已经按照说明加入乙醇），4 °C，12000 rpm，离心 30 sec，丢弃废液，将 CR3 放入收集管中。

g. 此时向吸附柱 CR3 中加入 500ul Buffer RW（加入时确保在漂洗液 RW 中已经按照说明加入乙醇），室温静置 2 min，4 °C，12000 rpm，离心 30 sec，丢弃废液。

h. 再次漂洗以遍，重复还是上一步的步骤 h。

i. 将吸附柱放入 2 ml 收集管中，4 °C，12000 rpm，离心 2 min，此步骤主要是将残余的漂洗液去掉，置于超净工作台中通风片刻，以充分晾干。

j. 接下来将吸附柱 CR3 转入新的 1.5 ml 离心管中，向里面加入 30 - 100ul RNase - Free ddH₂O，室温静置 2 min，4 °C，12000 rpm，离心 2 min，若体积较少，可重复本步骤，提高提取 RNA 获取量，两次的溶液进行合并，纯化的 RNA 应保存在 -80°C，尽量减少反复冻融。

表 12 总 RNA 提取试剂盒

产品组成	规格
裂解液 RZ (Buffer RZ)	60 ml
去蛋白液 RD (Buffer RD)	12 ml
漂洗液 RW (Buffer RW)	12 ml
无 RNA 酶双蒸水 (RNase-Free ddH ₂ O)	15 ml
RNase-Free 吸附柱 CR3	50 套
RNase-Free 离心管 (1.5 ml)	50 个

(2) RNA 浓度测定

使用核酸蛋白检测提取 RNA 浓度，选取质量较好的 RNA 的 R 值应在 1.8 ~ 2.0 之间。当 R < 1.8 时，溶液中的蛋白质等有机物的污染比较明显；当 R > 2.2 时，说明 RNA 已经被水解成了单核苷酸。

(3) cDNA 合成

为了研究 RNA 的功能，通常需要通过反转录过程将 RNA 转化为更稳定的互补 DNA

(cDNA) 反转录过程是许多 RNA 实验研究流程的关键步骤, 是以 RNA 为模板高效合成第一链 cDNA 的完整系统, 可合成长达 13 kb 的 cDNA, 含有 RiboLock RNase 抑制剂, 能够有效保护 RNA 模板不受降解。

a. 模板和引物准备

表 13 模板和引物表

组成	成分	体积
RNA 模板	total RNA	0.1ng - 5ug
	或 poly (A) mRNA	10pg - 0.5ug
	或 specific RNA	0.01pg - 0.5ug
引物	Oligo(dT)18 引物	1 ul
	或随机六聚体引物	1 ul
	或基因特异性引物	15 - 20pmol
无核酸酶水		配至总体积 12ul

b. 这一步是可选步骤, 若 RNA 模板 GC 含量较高或含有二级结构, 可于混匀后 65 °C 孵育 5 分钟, 然后置于冰上。

c. 反转录体系配置:

表 14 反转录体系配制表

成份	体积
5xReaction Buffer	4 ul
RiboLock RNase inhibitor	1 ul
10mMdNTP Mix	2 ul
RevertAid M-MulvRT	1 ul
总体积	20 ul

d. 轻轻混匀后, 然后离心至管底。

e. 对于 oligo(dT)18 引物或基因特异性引物合成 cDNA, 42 °C 孵育 60 分钟; 对于随机六聚体引物合成, 需 25 °C 孵育 5 分钟, 然后 42 °C 孵育 60 分钟。注: 对于高 GC 含量的 RNA 模板, 反应温度可达 45 °C。

f. 70 °C 孵育 5 分钟终止反应。反应产物可直接用于 PCR 反应, 或者 -20 °C 储存一周, 也可 -70 °C 长期储存。

(4) 引物准备

将内参基因 GAPDH (上海生工生物, B661204 - 0001) 及目的基因 TLR4 、 MyD88、 TRAF6 、 NF - κ B (具体见表 15) 放置于离心机, 2000 rpm, 离心 30 s 按照说明书加入适量 DEPC 纯水, 保存于 -20 °C 冰箱。

表 15 RT - PCR 引物设计序列

Gene	Forward primer	Reverse primer
TLR4	CAGAATGAGGACTGGGTGAGAAACG	TCCTGGATGATGTTGGCAGCAATG
MyD88	GTCTCCAGGTGTCCAACAGAAGC	GTCGCAGATAGTGATGAACCGTAGG
TRAF6	GGTACAATACGCCTCACGATCCTTG	GGCTTAGCATCCATGACCTCTTCG
NF - κ B	GGATGGCTTCTATGAGGCTGAACTC	CTTGCTCCAGGTCTCGCTTCTTC

(5) RT - PCR 扩增

接下来以 cDNA 为模板 (DEPC 水稀释 1: 100), 加入目的基因的上下游反应体系, 配制成 20 ul (见表 13), 为减少误差, 每个样本进行 3 个复孔设置, 对于差异太大的数值可以舍弃。最后放入 PCR 检测仪器中急性 PCR 扩增, 采用三步法可获得高扩增率, 设置反应条件 95 °C 1 min , 之后进行 35 - 45 次循环 (95 °C, 20 秒; 50 - 60 °C, 20 秒, 72 °C, 30 秒)

表 16 常用反应体系

组成	体积
2xNovostart SYBR qPCR Super Mix	10 ul
上游引物	0.2 - 1.0uM(最终浓度)
下游引物	0.2 - 1.0uM(最终浓度)
模板	1 - 2ul
ROX (需要根据机器型号选择)	0.4 ul
RNase Free Water	至 20 ul

(6) 结果计算

通过观察扩增时候的单峰曲线, 最后根据相对定量算法 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算分析结果, $\Delta\Delta Ct$ 方法是比较组间同一基因表达差异的常用方法。通过将目的基因 Ct(Ct 目的)与自身内参 Ct 值 (Ct 内参基因) 进行比较, 可得到每一组别的 ΔCt , 再将实验组与对照组进行

计算得到 $\Delta\Delta Ct$ 。 $\Delta\Delta Ct$ 的大小关联目的基因表达水平的倍数差异大小，具体公式如下：

$$\Delta\Delta Ct = (Ct_{\text{目的基因}} - Ct_{\text{内参基因}})_{\text{实验组}} - (Ct_{\text{目的基因}} - Ct_{\text{内参基因}})_{\text{对照组}}$$

1.5.7 免疫组化法检测相关因子表达情况

免疫组化检测对象包括创面组织的 TLR4、MyD88、IRAK、TRAF6、NF- κ B 的表达情况,具体步骤如下:

a.脱蜡至水: 为了将石蜡中水分完全蒸发和石蜡融化,需把石蜡切片放于 60°烤箱中进行 30-60min 烤片处理以便更好的使皮肤组织切片贴合在载玻片上。然后将其依次放入二甲苯 I 10 min, 二甲苯 II 10 min, 二甲苯 III 10 min, 梯度酒精 100%、95%、80%、70%乙醇各 2 min, 然后水洗 5 min, 注意不要直接对着切片洗, 最后 PBS 溶液洗 3 次。

b.抗原修复: 先使用微波炉高热 3 min, 使得柠檬酸修复液沸腾后, 置片, 然后进行低火 5 min 修复, 取出自然冷却至室温, 每次需注意补足液体以免干片。自然冷却后将玻片置于 PBS 中在脱色摇床上晃动洗涤 3 次, 每次 5 min。通常甲醛固定液会造成蛋白之间交联及醛基的封闭, 从而失去抗原性, 而抗原修复就是让胞内的抗原决定簇重新“充满活力”。

c.灭活内源性过氧化物酶: 正常组织中也含有一定量的过氧化物酶可造成底物催化而显色, 从而影响免疫组化的特异性, 因此需要加入 3%过氧化氢水溶液, 室温避光孵育 20 min; 然后在脱色摇床上用 PBS 洗 3 次, 每次 5 min;

d.非特异性蛋白的封闭: 10%血清 (与二抗的来源一致) 进行室温封闭 30 min, 进行非特异性结合位点封闭, 用滤纸吸去多余的血清;

e.一抗孵育: 滴加一抗(NF- κ B p65 抗体), PBS 稀释比例为 1 : 450; 滴加一抗 TLR4 抗体, PBS 稀释比例为 1 : 400; 滴加一抗 IAP1 抗体, PBS 稀释比例为 1 : 350, 37 °C 孵育 2 h。PBS 缓冲溶液冲洗 3 次, 每次 5 min, 切片平放于湿盒内 4 °C 孵育过夜;

f.二抗孵育: 滴加 HRP 标记的二抗, 室温孵育 60 min, PBST 洗 3 次, 每次 5 min;

g. DAB 显色: 现配制 DAB 显色液, 滴加显色剂至玻片, 显微镜下观察至显色清晰, 阳性为棕黄色, 10 min 内即可用自来水终止显色;

h 苏木素染核: 滴加 50 ul 苏木素对皮肤组织进行覆盖, 然后浸染 3 分钟, 然后自来水冲洗, 滴加 50 ul 苏木素分化液洗液 1 - 2 秒, 自来水冲洗。流水冲洗 3 分钟后苏木素返蓝液返蓝进行返蓝这一操作后, 会将细胞核染成蓝色。

i.脱水: 梯度酒精 75%、95%、100%各每次 2 min, 二甲苯 I、II、III 3 次, 每次 5 min, 取出载玻片晾干。

j.中性树脂胶封片: 边缘滴加中性树脂, 缓慢盖上玻片, 轻压玻片避免气泡;

k.镜检: 置于显微镜下进行结果判读。

2.数据统计

本研究使用 spss20 统计分析软件进行数据分析处理, 对于本实验中的定量资料数据使用均数±标准差表示。对于符合正态分布的, 多组间比较使用单因素方差分析; 如方差齐使用 LSD 检验, 若方差不齐则使用 Games - Hpwell 检验; 对于不符合正态分布的则采用非参数检验。

3.实验结果

3.1 急性放射性皮炎创面愈合情况

急性放射性皮炎模型建立后 RTOG 分级在各组中的情况, 其中模型组 I 级 6 只, II 级 4 只, 3 级 2 只, IV 级 0 只; 阳性药组 I 级 6 只, II 级 5 只, 3 级 1 只, IV 级 0 只; 低剂量组 I 级 5 只, II 级 5 只, 3 级 2 只, IV 级 0 只; 中剂量组 I 级 6 只, II 级 4 只, 3 级 2 只, IV 级 0 只; 高剂量组 I 级 6 只, II 级 5 只, 3 级 1 只, IV 级 0 只, 经 Kruskal - Wallis 秩和检验 $P = 0.984 > 0.05$ 无统计学差异; 治疗后各组 SD 大鼠创面愈合情况 (见图 1), 使用 Image J 软件计算创面愈合率, 与空白组比较, 模型组大鼠的创面愈合率显著下降 ($P < 0.01$); 与模型组相比, 阳性药 (比亚芬) 及中药组的低、中、高三种剂量都可以加速放射性皮炎的愈合面积, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 阳性药与中药高剂量组创面愈合率差异无统计学差异 ($P > 0.05$) (图 2)。



图 1 各组大鼠 ARD 皮肤愈合情况

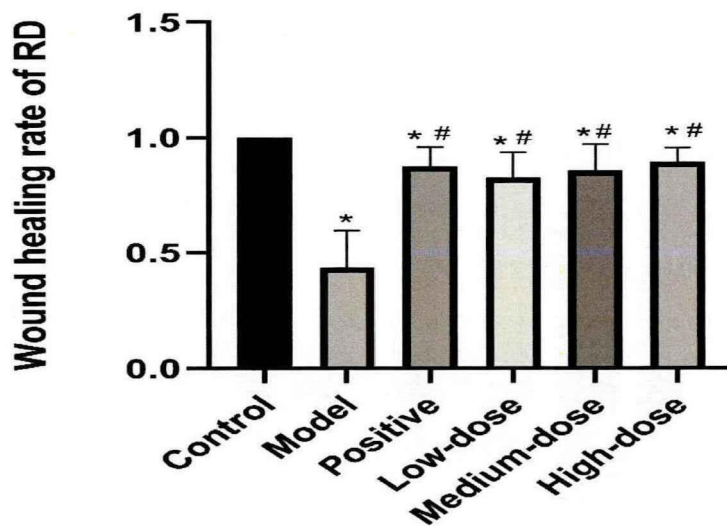


图 2 各组 ARD 皮肤愈合率

注：与模型组比较* $P < 0.05$ ，与西药组比较# $P > 0.05$

3.2 大鼠皮肤组织 HE 染色

空白组大鼠表皮层正常，真皮层可见汗腺、毛囊，细胞间质散在炎症细胞分布，其余毛细血管，胶原纤维，成纤维细胞等未见明显异常。

模型组大鼠表皮层少许角化层上皮组织少许缺损，角化层与颗粒层间及角化层可见炎性结节，真皮层可见毛囊散在，细胞间质散在炎症细胞分布，可见肉芽组织增生，毛

细血管扩张，胶原纤维及成纤维细胞可见。

阳性药组的表皮部分缺损及坏死，缺损部真皮层可见炎细胞，肉芽组织胶原纤维和毛细血管生长活跃，未缺损区可见多量汗腺，导管，毛囊，部分其中可见少量炎性细胞、肉芽组织及胶原纤维、成纤维细胞、毛细血管等肉芽组织成分大量增生。

中药低剂量组表皮层可见部分区域上皮增生明显，其下可见炎细胞、胶原纤维及成纤维细胞等肉芽组织成分大量增生分布，汗腺、毛囊可见；

中药中剂量组的表皮完整，汗腺和毛囊富集，其间可见炎细胞，细胞间质可见大量肉芽组织及毛细血管、成纤维细胞、胶原蛋白，余未见异常。

中药高剂量组的表皮层可见部分区域上皮增生修复明显，角质层可见少量炎细胞，真皮层可见炎细胞、胶原纤维及成纤维细胞等肉芽组织成分分布丰富，可见毛细血管充血，汗腺、毛囊。（见图 3）

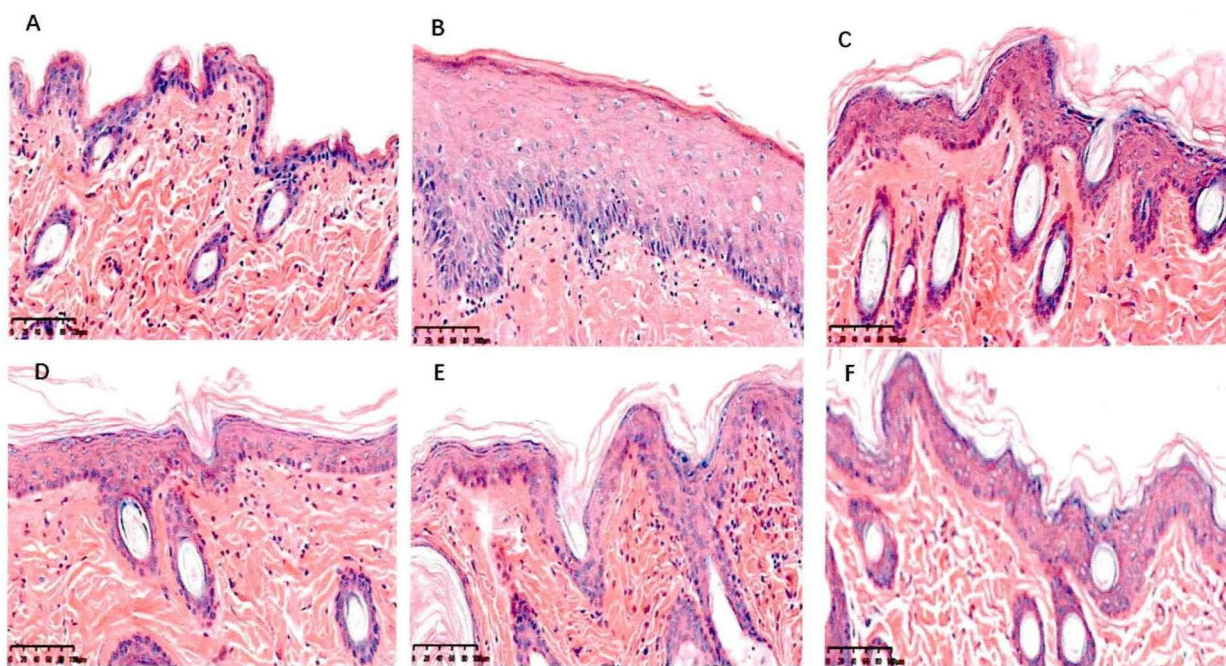


图 3 各组 ARD 大鼠的 HE 染色结果（放大倍数 20 x，Scale Bar = 100 μm）

注：A 空白组、B 模型组、C 西药组、D 中药低剂量组、E 中药中剂量组、F 中药高剂量组

3.3 大鼠皮肤组织免疫组化的结果

免疫组化结果显示，与空白组比较，模型组的 TLR4、MyD88、TRAF6、NF - κB (p65) 中的平均吸光度值明显增高 ($P < 0.05$)；与模型组比较，阳性药组及中药组大鼠皮肤组织中 TLR4、MyD88、TRAF6、NF - κB (p65) 中的平均吸光度值明显降低 ($P < 0.05$)（见图 4、图 5）

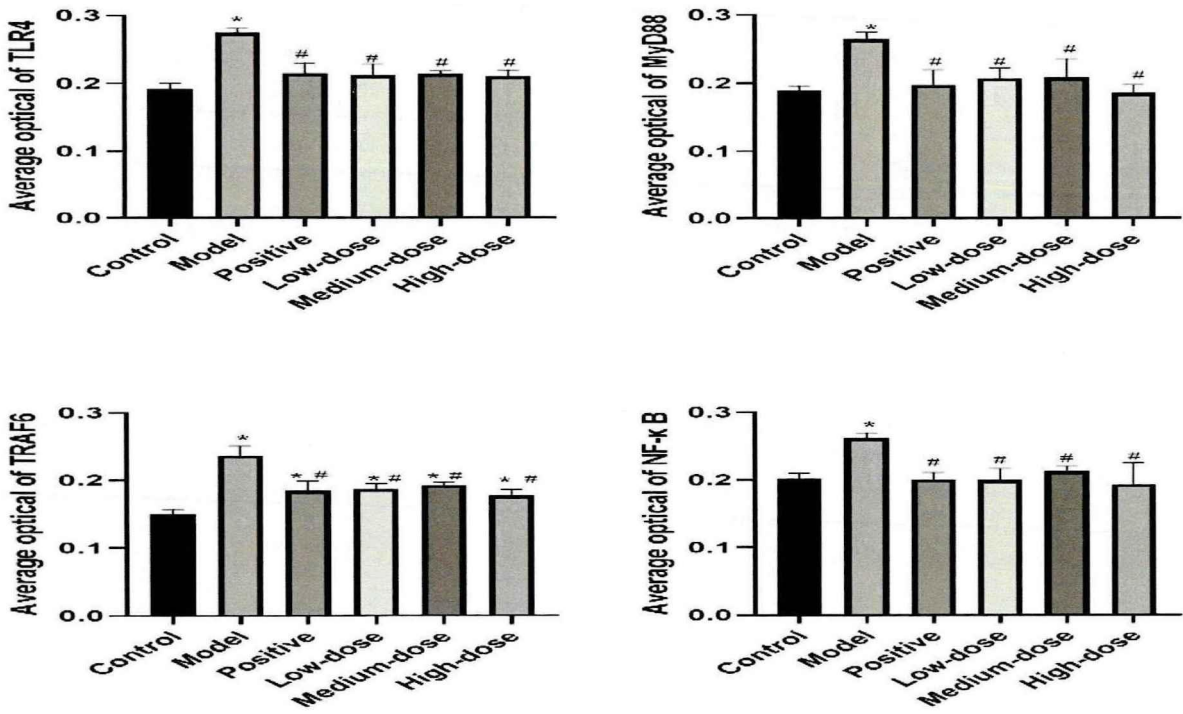


图4 各组 TLR4、MyTLR4、MyD88、TRAF6、NF-κB 平均吸光度变化

注：与模型组比较* $P < 0.05$ ，与西药组比较# $P > 0.05$

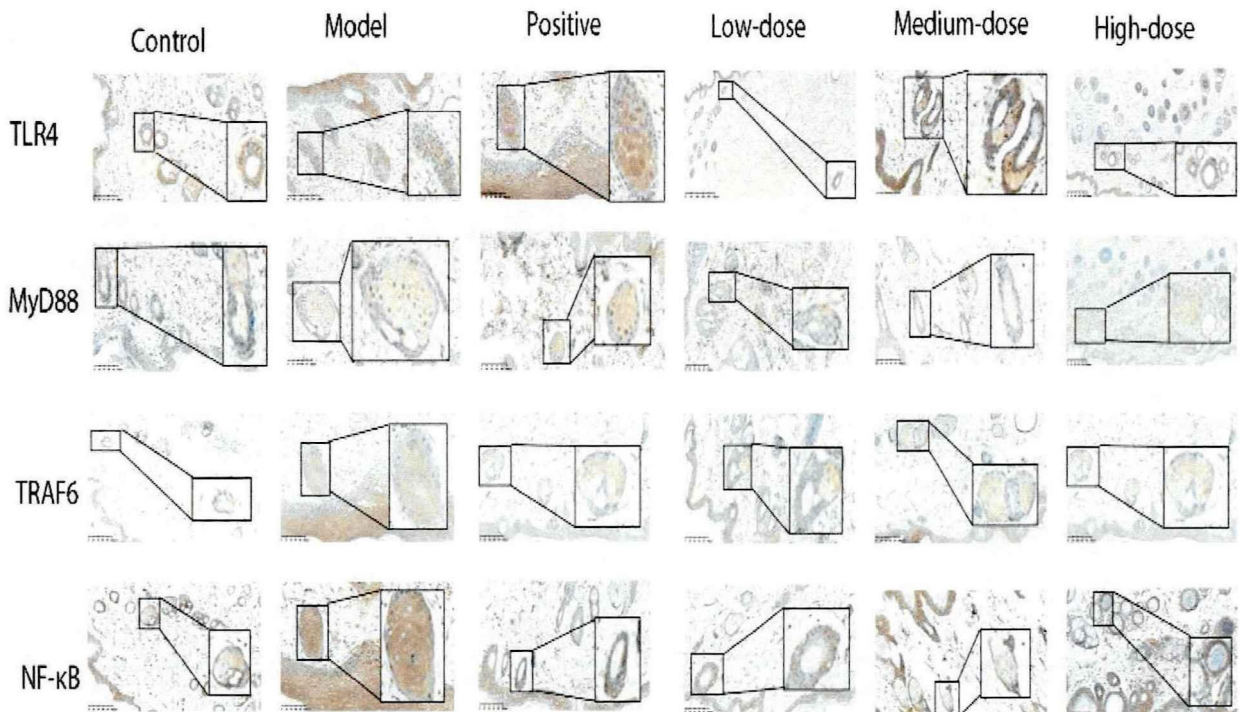


图5 各组 TLR4、MyTLR4、MyD88、TRAF6、NF - κB 免疫组化变化

3.4 各组大鼠血清 IL-6、TNF-a 含量的比较

与空白组比较模型组大鼠血清中 IL - 6、TNF - a 的含量升高 ($p < 0.05$)。与模型组比较, 阳性药组与中药组大鼠血清中 IL - 6、TNF - a 的含量降低 ($p < 0.05$)。(见表 17)

表 17 ARD 大鼠 IL - 6 、 TNF - a 治疗前后各组炎症水平变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-6(pg/ml)		TNF-a (pg/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
空白组	8	5.22 ± 0.17	5.21 ± 0.17	6.12 ± 0.41	6.23 ± 0.42
模型组	8	8.95 ± 0.86 ^{##}	8.16 ± 0.66	19.23 ± 0.59 ^{##}	15.53 ± 2.16
阳性药组	8	8.97 ± 0.45 ^{##}	5.47 ± 0.22 ^{**}	18.99 ± 0.36 ^{##}	8.62 ± 1.20 ^{**}
中药组 (低)	8	9.19 ± 0.28 ^{##}	5.90 ± 0.29 ^{**}	19.14 ± 0.46 ^{##}	11.16 ± 1.49 ^{**}
中药组 (中)	8	9.20 ± 0.27 ^{##}	5.85 ± 0.46 ^{**}	19.15 ± 0.55 ^{##}	9.53 ± 1.47 ^{**}
中药组 (高)	8	8.45 ± 1.51 ^{##}	5.53 ± 0.30 ^{**}	19.04 ± 0.22 ^{##}	8.47 ± 1.00 ^{**}

注: 与正常组相比^{##} $P < 0.01$, 与模型组相比^{**} $P < 0.05$

3.5 各组大鼠皮肤组织中 TLR4、MyD88、TRAF6、NF-κB (p65) 蛋白相对表达量比较

与空白组比较, 模型组大鼠皮肤组织中 TLR4、MyD88、TRAF6、NF - κB (p65) 蛋白表达量增高 ($P < 0.05$), 与模型组比较, 阳性药组及中药组大鼠皮肤组织中 TLR4、MyD88、TRAF6、NF - κB (p65) 中的蛋白表达量明显降低 ($P < 0.05$) (见图 6 - 图 7)。

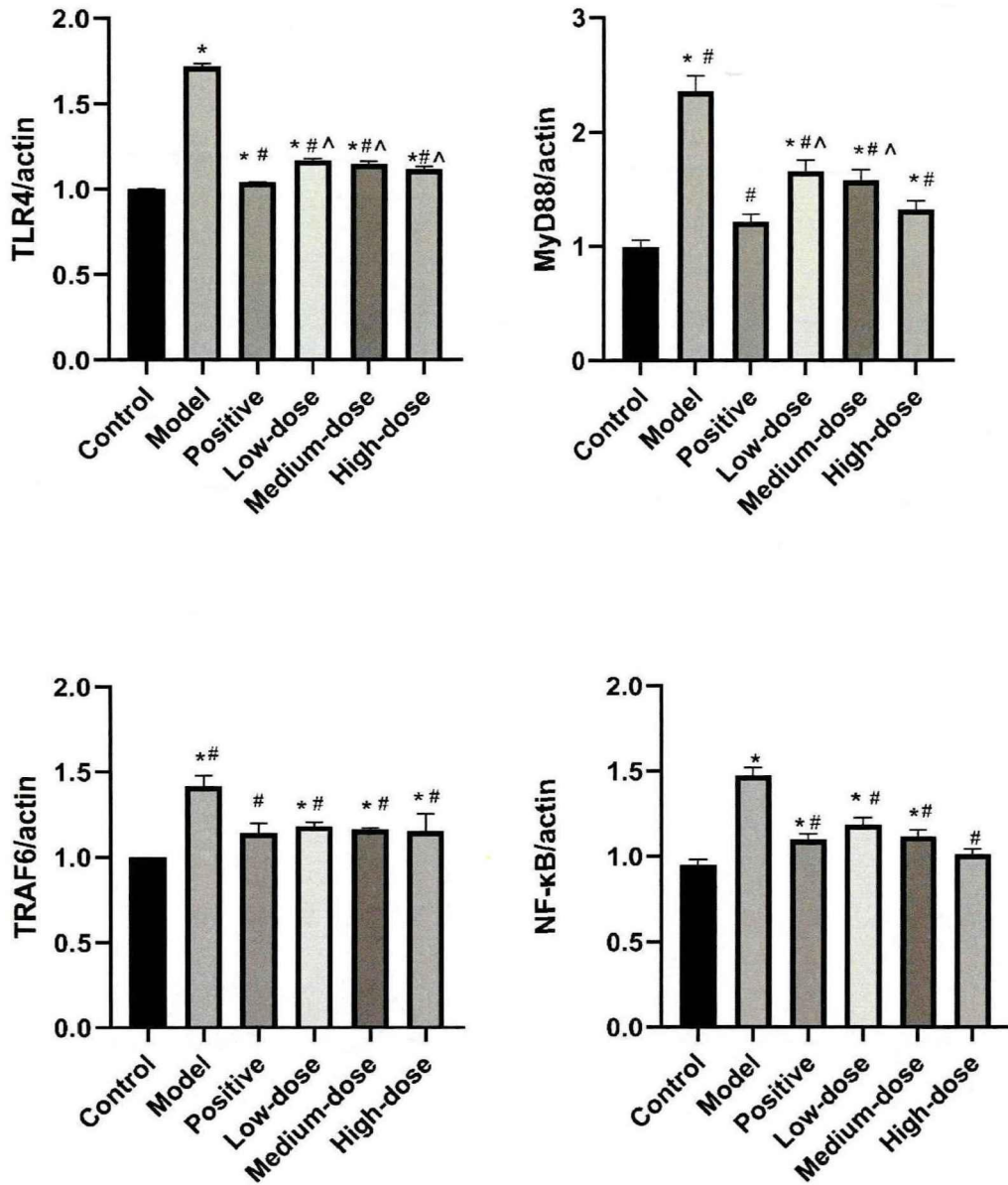


图 6 各组 TLR4、MyD88、TRAF6、NF-κB 蛋白表达变化

注：与空白组比较* $P < 0.05$ ，与模型组比较# $P < 0.05$ ，与西药组比较^ $P < 0.05$

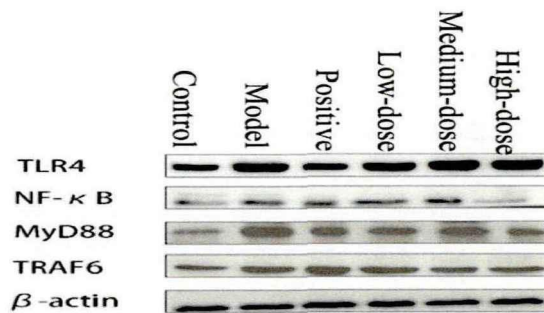


图 7 各组 ARD 大鼠 Wb 蛋白表达条带的变化

3.6 各组大鼠皮肤组织中 TLR4、MyD88、TRAF6、NF - κB (p65) mRNA 的相对表达量比较

与空白组比较，模型组大鼠皮肤组织中 TLR4、MyD88、TRAF6、NF - κB (p65) mRNA 的相对表达量增高 ($P < 0.05$)，与模型组比较，阳性药组及中药组大鼠皮肤组织中 TLR4、MyD88、TRAF6、NF - κB (p65) 中的 mRNA 的相对表达量降低 ($P < 0.05$) (图 8)

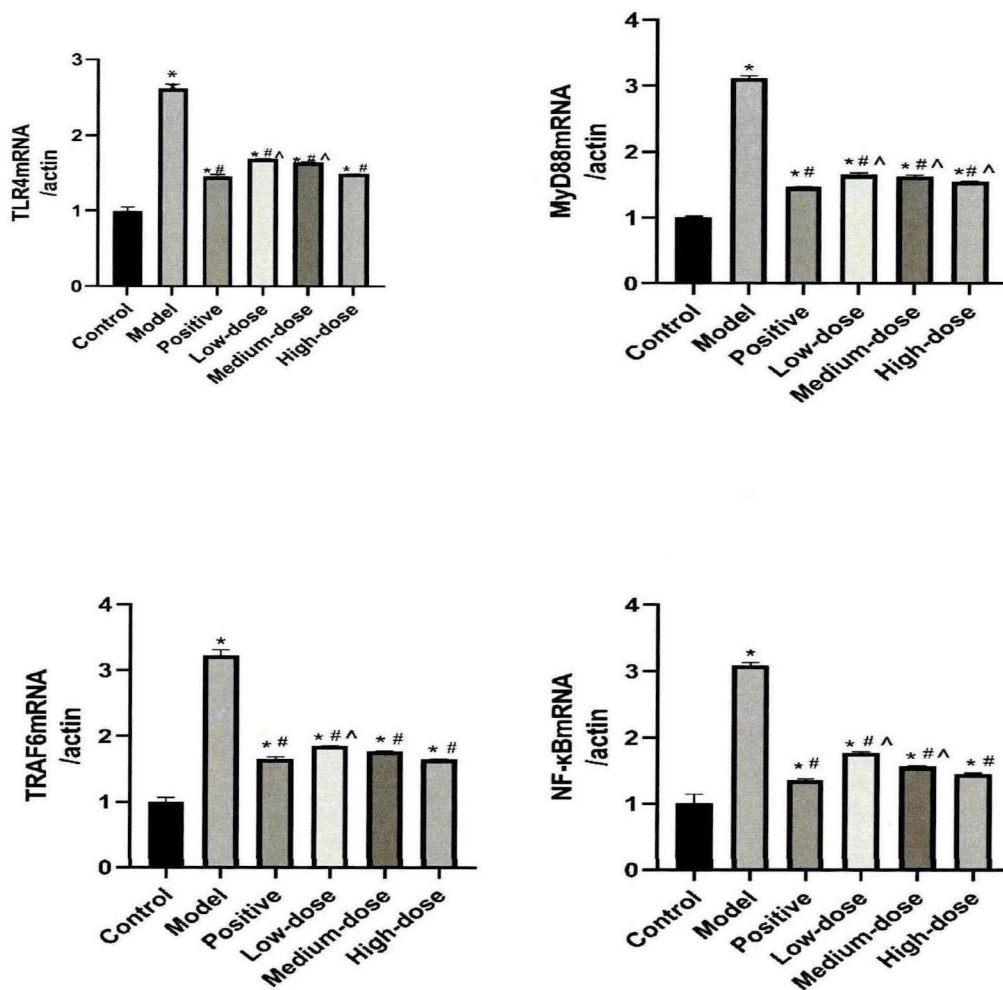


图 8 各组 TLR4、MyD88、TRAF6、NF-κB mRNA 表达变化

注：与空白组比较* $P < 0.05$ ，与模型组比较# $P < 0.05$ ，与西药组比较^ $P < 0.05$

4.讨论

4.1 放射性皮炎模型的选择

由于人类身体疾病复杂性，如果单从人体作为实验对象来探究疾病发展历程的话，过程会非常缓慢，在时间、而且空间、伦理等都有局限性。所以，我们常常需要借助于

动物模型来让我们更好地去观察和认识到人类疾病的发展历程，同时合适的动物模型可以有利于帮助我们更好的反应人类疾病的发展，有利于人类医疗的进步发展。放射性皮炎的模型主要包括使用 X 线、电子线造成的辐射线皮肤损伤，选用的老鼠品种有 Wistar 及 SD 大鼠，照射部位有大鼠臀部、背部及左腿；照射剂量有 60Gy、44Gy、45Gy。麻醉药的选择有 10%水合氯醛、异氟烷吸入麻醉、1%戊巴比妥钠溶液进行麻醉，其中在实验中水合氯醛和戊巴比妥溶液是最常用的两种麻醉药，但两种麻醉药有所争议，有研究者认为水合氯醛的麻醉持续时间要明显高于戊巴比妥钠，也有人则认为二者在麻醉效果上相当^[1-3]。张玉清等人通过使用 SD 大鼠进行放射性皮炎模型探索，通过使用 28 只大鼠随机分为空白组、电子照射组、X 线组，其中电子线和 X 线组再次根据不同照射剂量再次各细分 3 组；最终每组 4 只，电子线 60Gy 组，45Gy 组，30Gy 组，X 线 45Gy、30Gy、15Gy，选择照射部位为臀背部皮肤。通过记录放射性皮炎、体重及死亡率等情况，放射后 28 天进行处死，研究结果表明，电子线照射组无死亡，从 HE 镜下观察中得出 60Gy 及 45Gy 造模更成功；而经过 X 线被屏蔽照射组出现了大量死亡，因此推荐在放射性皮炎造模上更倾向于使用 45Gy 及 60Gy 进行造模干预^[4]。Zhou ping 等人采用成年 Wistar 雄性大鼠给予腹腔注射 300mg/kg 水合氯醛短暂麻醉，6MeV 电子束的 Varian 线性加速器来诱导皮肤损伤，照射部位为大鼠臀部皮肤，进行单剂量局部照射，辐射面积为 3cm×4cm，未辐射区域通过铅板给予屏蔽遮挡，电子束的强度为 400cGy/min，暴露时间为 11 分钟，电子束照射的总累积剂量为 44 Gy，照射后，大鼠均正常进食^[5]。Vanita Gupta 等人 6-8 周 SD 动物大鼠 Co60 束进行照射，采用氯胺酮(80 mg/kg)和赛拉嗪(xylazine 10 mg/kg)混合物进行麻醉，在皮肤上方放置 5mm 湿棉丸，为 Co60 束提供剂量积聚，通过直径 2 厘米(圆形孔径)的 Co60 光束通过准直器，精确地照射在动物的皮肤上避免伤害身体和其他重要器官，定制的屏蔽块放置在准直器附近，以减少对大鼠主体的散射。动物的侧翼皮肤局部暴露于 45Gy 的单次剂量，照射后，将大鼠关在单独的笼子中观察伤口的发生和监测^[6]。本实验前期预实验结果，使用 20 只 SD 大鼠，体重 220g ± 10g，随机分为采用水合氯醛和戊巴比妥钠溶液 2 组进行腹腔麻醉后，暴露臀部剃毛，范围约 3 x 3 cm，进行 45Gy 电子线照射，其余未照射部位使用铅块进行遮挡。研究结果表明，使用戊巴比妥钠进行麻醉的大鼠在体重和存活率方面要优于水合氯醛组，在 ARD 皮炎模型严重程度方面无明显差异。结合前人的研究和前期预实验结果，最终确定放射性皮炎的模型方案给予采用 6MV 电子线单次外照射，照射剂量为 45Gy，照射范围为 3 cm*3 cm，单次照射源皮距 100 cm 照射部位为臀部，1%戊巴比妥钠腹腔麻醉，

放疗机器采用的是本院的瑞典产医科达医用直线加速器进行放射性皮炎模型的造模。

4.2 卫气营血理论探讨急性放射性皮肤损伤

放射治疗是一种现代技术，在中医古籍中没有单独对辐射的认知。现代医家通过结合其临床表现认为，辐射是一种“火热毒邪”，毒邪范围很广。高明泽认为，辐射不同于一般火毒，是一种新的毒邪，且认为其致病迅速、损伤广泛、病情顽固、病变复杂多变、易生他邪、需在特定辐射条件下才能致病^[7]。陆拯在毒证论中提出，火毒或由外邪导致影响内脏或由于体内火邪内阻而致毒，火邪炎上，发病急速、直入营血而达脏腑，病情变化多端，早期多为实证^[8]。放射线作用于皮肤轻者仅皮肉损伤；重者除皮肉损伤外，由于热毒耗伤津液，损伤阳气，后期出现致气阴两伤的表现。或由于火毒侵入营气，攻伐脏腑，脏腑失和，阴阳平衡失调，重者可危及生命。大部分肿瘤病人本身多有正气不足的基础情况存在，放射线作为一种热毒穿透力强，直入营血，血热瘀结，熏蒸于肌肤，则表现为皮肤红斑、干燥脱屑、灼热疼痛。李全教授认为，该病也体现了病情由浅及深，由轻到重，再到脏腑功能损害的发生，因此放射性皮炎可参考卫气营血理论进行辨证论治^[9]。

4.2.1 卫气营血理论基础

“卫气营血理论”源于《内经》，清代以叶天士为代表的医家通过总结《内经》及其他有关营卫气血的理论，形成了卫气营血辨证理论。该理论常用来说明疾病的传变规律，表明病位的深浅，同时根据不同阶段的病情特点确定临床治疗大法，以更好地应用并指导于临床。《灵枢·本脏》篇言：“卫气者，所以温分肉，充皮肤，肥腠理……”，又言：“卫气者，卫外而为固也。”这句话指出了卫气分散于人体体表，温阳肌肤，是人体防御多种病邪侵犯的一种力量。气是全身各脏腑生理活动的动力，气的存在是通过脏腑功能活动表达出来的，而脏腑功能活动失常说明气的病变。正如《灵枢·决气》篇所言：“上焦开发，宣五谷味，熏肤，充身，泽毛……是谓气。”营和气不同，是化生水谷的精微物质，它主要起滋养机体的作用。正如《素问·痹论篇》所言：“营者，水谷之精气也和调于五脏……乃能入于脉也。”营为血的前身，入脉化赤乃为血。如：“营气者，泌其津液，注之于脉，化以为血……”。再次说明了血是由营之津液转化而成的营养物质。卫气营血虽然各自具备各自的特点，但又相互密切联系，卫和气属阳，营和血属阴，既对立又统一，相互影响，相互制约。正如张景岳言：“卫主气而在外，然亦未尝无血，营主血而在内，然亦未尝无气。”皆可说明，卫气营血是阴阳对立、互补的一个整体。

4.2.2 用药特点

基于《卫气营血》理论，李全教授在其基础上形成了自己的用药特点：(1) 善用清热解毒药，对于热毒损伤皮肤早期导致的红、肿、热、痛，常用清热解毒药。李师临床上常用金银花、蒲公英等。由于金银花以干燥花蕾或初开的花来入药，又名忍冬花。加上金银花能够清热解毒，同时可以治疗由于热毒损伤的各个阶段：卫分、气分、营分、血分阶段都可以使用，但教授常在不同阶段配伍应用，因其不同阶段的意义有所不同。在卫分阶段，考虑其既能够清热解毒，又可以疏散风热，常配伍连翘使用，用于治疗热毒初起，邪在卫分；在气分阶段，其既能够清热解毒，又能清热泻火；在营血分阶段，金银花既可以清热解毒，还能够入气分、血分；总之，金银花甘寒，气味清香，甘寒清热而不伤胃，芳香透达而不遏邪，既能够宣散风热，又能够清热解毒，既能够清气分之热，又能够解血分热毒，故表热、里热、气分、血分之热，均可用。现代药理研究表明金银花^[10]具有抗炎、抗病毒、抗过敏、止痛、清热解毒的作用。吴华等人^[11]通过加入金银花、生地黄、生地榆等成分制成复方清舒油膏，用于治疗急性放射性皮肤损伤，结果表明其可以减轻皮炎的反应，降低放射性皮炎的分级，加速皮肤的愈合，疗效可。(2) 临床用药轻灵：“轻”指用量少之意，也有轻清流动、轻而不浮之涵。正如王孟英言：“不但治上焦宜小剂，而轻剂竟可愈重病，所谓轻可去实也。”选用轻剂，既不伤正，又不助邪，不犯虚虚实实之诫。“灵”是用药灵活，不拘泥于固化思维。放射性皮肤损伤多在皮毛，因此善用轻剂直达病所而不伤正气，重剂耗伤正气，使脏腑功能受损。在选药方面既要考虑避免中药味过多，浪费中资源；又要考虑选用单药可以入多条经络，兼顾他经^[12-14]。因此，李全教授在临床上常常选用连翘。连翘苦寒，质轻清而浮，能够透达表里，散上焦卫表热证。疮疡肿痛与心经的热毒炽盛有关，连翘可清心，而且消肿散结，常被称为“疮家圣药”，又能够宣畅气血，以散血结气聚。热邪入营，营与气之间有阻碍，导致营热不能顺利透到气分，常需要透热转气，保证气机通畅，使营热能顺利转出气分而解。如王孟英在《温热经纬·叶香岩外感温热篇》中言：“病虽在血（营），治宜清气为先。气得展布，热象必露。”临床不少医家常认为金银花、连翘、竹叶三味为透热转气之专药。正如张秉成《成方便读》称金银花、连翘、竹叶皆能“内澈于心，外通于表”，清气分之余热，畅气营间气机，导营热外达，故称之能“透热转气”。李师在继承前人的用药经验的基础上，常用苦参配合地肤子清热解毒，祛痒止痛。(3) 放射性皮炎宜用凉血滋阴类药，对于热入营血证候的患者，由于热毒煎熬血液，血聚为瘀，李师在此阶段常使用清热凉血药，该类药性多寒凉，归心、肝经，走血分具有清热凉血、

滋阴、活血止血之功效。临床常用紫草，其性甘、咸、寒，功效清热凉血，活血、解毒透疹。甘寒能清热解毒，咸寒能清热凉血，并能活血消肿，治痈肿疮疡，可配金银花、连翘、蒲公英等药；多于久溃不敛的皮肤损伤宜配合当归、红花、血竭等药。如《神农本草经》言：“紫草色紫而在走心，心主血，又其性寒，故能治血家之热。”《本草纲目》言：“紫草，其功长于凉血活血，利大小肠。气故……血热毒省，大便闭塞者用之，已出而紫黑便闭者亦可以用。若已出而红活，及白陷大便利者，切宜忌之。”现代药理研究表明，该药具有抗感染抗炎、抗病毒、抗肿瘤、保肝等作用^[15-16]。因此，现在临床结合现代化加工技术，将紫草加入白芷、冰片、忍冬藤等成分用麻油进行一定比例的配制成复方紫草油广泛用于皮炎、湿疹、烧烫伤、感性型皮肤疾等^[17]。康真等^[18]通过将紫草油联合龙血竭胶囊以及维生素 B12 针剂治疗头颈部放射性皮炎，观察组的有效率达 94.29%，优于对照组，临床疗效佳，值得推广。临床上除了紫草油之外，还常用牡丹皮，其性味辛苦凉，入心肝经、肾经，功能清热凉血，活血化瘀，长于凉血热、行血滞，对于皮炎常配伍犀牛角、赤芍、生地黄等药使用。(4) 病久扶正固本 病程迁延不愈，日久火毒除了耗伤阴液之外，阴损及阳，患者常表现为阳气不足的表现，正气不足，皮炎难以愈合。因此，李师对于这类病人常要益气养血，收肌敛疮。临床上常用生黄芪、白及。黄芪甘温，归脾肺经，主以扶正气，益卫固表，托毒生肌、利水消肿。因此常被用于气血不足所致疮痍不溃或溃久不敛。正如《神农本草经百种录》言：“黄芪味甘，微温。主痈疽，久败疮，排脓止痛，除肌肉中之热毒……其皮最厚，亦能补皮肉，为外科生肌长肉之圣药。”现代药理研究表明黄芪具有抗病毒、抗感染、增强免疫力、改善微循环等作用^[19]。临床上，其常被广泛用于治疗皮炎，其阻断氧自由基，提高皮肤代谢，改善皮肤炎症，促进伤口愈合^[20]。白及甘涩质黏，苦寒清泄，入肺、肝胃经，收敛止血，善消肿生肌，治痈疽疮疡，初起未脓服之可消，溃久不敛敷之可愈。正如《神农本草经百中录》言：“白及，味苦，平。主痈肿，恶疮，败疽伤阴，死肌，解毒生肌……白及气味冲淡和平，而体质滑润，又极黏腻。入于筋骨之中，能和柔滋养，与正气相调，则微邪自退也。”现代药理研究表明，白及具有抗炎、抗氧化、促进皮肤愈合、止血的作用^[21]。临床上常用于烧伤的皮肤愈合，以及皮肤的止痛、清热解毒等^[22]。

综上所述，针对放射性皮炎，李师根据病情发展不同阶段，结合患者皮炎情况进行加减用药。中医认为人体是有机的整体，体表与体内有着严格而明确的对应联系，基于《黄帝内经》言：“有诸形于内，必行于外”。因此，司外揣内、由表及里的思想可以对放射性皮炎进行追本溯源的内治调理；同时结合《黄帝内经》“外者外治”的治疗原则，

考虑患者用药方便，导师根据临床经验加减，在清热解毒代表方“四妙勇安汤”的基础上，制成“加味四妙勇安膏”。该药膏由黄芪、当归、紫草、玄参、金银花等成分构成，具有清热解毒、祛痒止痛、凉血活血之功效。该方中，君药为金银花，其用药量最大，发挥清热解毒的作用；玄参为臣药发挥泻火滋阴之功效；当归、黄芪、白及、蒲公英、紫草为佐药配合金银花和玄参发挥清热解毒的同时，也可托毒外出、活血化瘀加速皮肤愈合；甘草调和解毒为使药，共同发挥清热解毒、活血止痛的功效。整个方药理念，遵循中医外科治疗疮疡的“消、托、补”原则，在放疗早期一旦发生放射性皮肤损伤，金银花、紫草、蒲公英等清热解毒药物可减轻皮肤红肿，使得皮肤肿疮尽快消散，体现消的原则；放疗中期使用当归、玄参，活血止痛药物可避免皮肤疮疡进一步扩大，体现托的原则；放疗后期，正气渐虚，适当加入黄芪、白及等补益药物，助其新生，促进创面愈合，体现补的原则。

4.3 阳性药的选择

比亚芬乳膏是全球放疗皮肤损伤的专业用药，产自法国梅迪克斯制药厂，通用名为三乙醇胺乳膏，是一种符合水包油剂型制剂。美国放射肿瘤学会 (ASTRO) 的统计表明，在美国 46%放射肿瘤医师使用比亚芬作为防治放射性皮肤反应的首选产品，主要应用于放射治疗引发的继发性红斑，I 度、II 度烧伤和尚未感染的皮肤创伤起到提高愈合速度，减轻疼痛，并预防疤痕产生。比亚芬具有良好的水合作用，涂抹后其中的水分能迅速被损伤肌肤吸收，预防和减轻照射皮肤干燥，提高患者舒适度，通过渗透和毛细作用原理，起到清洁和引流的双重作用，同时改善微循环对损伤组织的作用，通过舒张局部血管，加快血流速度，改善放射治疗后的血液循环障碍，减轻水肿，加快渗出物的排出，促进损伤组织的愈合。其药理作用，主要是三乙醇胺通过刺激巨噬细胞，从而诱导巨噬细胞作用于放射受损部位，进一步清除破碎细胞、炎性分泌物，改善机体炎症反应。放射线作用于皮肤可使得皮肤细胞水分子产生解离，而比亚芬作为水包油乳膏，具有深部水合作用，改善放射线对皮肤细胞的解离，也可通过趋化巨噬细胞聚集刺激肉芽组织的生成，减少疤痕生成。多项研究显示，比亚芬可提高对放疗区域皮肤放射线的耐受性，降低皮损程度，有利于皮损后期恢复。预防性应用可以降低皮肤反应损伤程度^[23]；对症处理可以治疗皮肤粘膜反应、减轻患者痛苦^[24]；持续应用可以抑制病理性胶原增生、预防放射性纤维化发生，对于出现 III 度皮肤反应，表现为严重湿性脱皮、融合大片、凹陷性水肿，出现充血、水泡等表现时，应停止放疗。朱美娜等人通过收集 80 例放射性皮炎患者，观察在不同时间段（放射性皮炎发生 2 - 4 h，4 h 后）使用比亚芬乳膏的效果，10 d

为一个疗程；研究结果表明在放射性皮炎发生后 2 - 4h 使用的效果要优于 4 h 后使用，且不良反应发生也更少。推荐在放射性皮炎发生后，早期应用比亚芬乳膏，效果较好^[25]。许丽云等人通过检索医学数据库进行系统评价比亚芬在鼻咽癌患者发生放射性皮炎的治疗效果，研究结果表明比亚芬乳膏可以减轻放射性皮炎严重程度，减少皮损损伤^[26]。通过以上研究，表明比亚芬乳膏在放射性皮炎的改善方面有明确的治疗效果，是比较好的阳性药的选择。

4.4 实验结果分析

本课题使用 SD 大鼠放射性皮炎模型，给予中药加味四妙勇安膏药物干预后大鼠的皮肤组织形态改变到免疫组化、蛋白表达及 mRNA 层面改变的结果证明，加味四妙勇安膏是通过下调 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路减少炎症因子 (IL-6、TNF- α) 的血清水平释放，从而降低皮炎的严重程度，加速皮肤创面的愈合。以往，众多研究表明三乙醇胺其具有滋润皮肤，改善局部不适，加速小鼠皮肤愈合的功效。本次动物实验通过与阳性药组三乙醇胺 (比亚芬) 乳膏对比，二者皆可加速小鼠的皮肤愈合，但中药组和阳性药组在创面愈合率上差异无统计学意义。

另外，值得注意的是，本课题也设计了不同剂量组低、中、高三个浓度的中药膏外涂治疗放射性皮炎，进而深入探讨何种剂量的药膏可以更好地改善放射性皮炎，以便更好地去指导临床。但目前的研究结果表明，在不同剂量浓度的中药药膏中未能显示出放射性皮炎的愈合和剂量呈正比关系。其中的原因是否和药物最佳药效的饱和剂量有关，需进一步设计并证明。

此次 SD 大鼠的放射性皮炎模型大部分表现为红肿、脱皮、水肿渗出等症状，严重溃疡、出血者少见。因此，目前的研究表明，加味四妙勇安膏更适合作为早中期皮肤红肿、红斑、水肿等症状的患者使用，对于皮炎严重者是否合适，还需要进一步设计并给出合理地结论。

5. 结论

(1) 本实验通过与阳性药三乙醇胺 (比亚芬) 乳膏对比，结果表明中药组和西药组的在放射性皮炎愈合方面，差异无统计学意义。

(2) 加味四妙勇安膏虽能加速放射性皮损皮肤表面愈合，但是对于中药同剂量 (低、中、高) 组，在改善大鼠皮肤愈合方面并无统计学差异。

(3) 加味四妙勇安膏可以降低大鼠血清中 IL-6、TNF- α 炎症因子水平，表明其可以降低放射性皮损炎症。

(4) 通过观察 TLR4、MyD88、TRAF6、NF- κ B (p65) 中的免疫组化、蛋白表达及 mRNA 的相对表达量, 得出加味四妙勇安膏是通过干预 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路, 从而可以减轻急性放射性皮炎。

6. 不足与展望

6.1 不足:

(1) 由于小鼠对自身皮肤具有较强的愈合能力。因此, 本实验大鼠的皮肤愈合结果是否能直接反映临床患者的皮肤状况, 有待进一步证实;

(2) 放射性皮炎的发病机制复杂多变, 除了炎症通路外, 加味四妙勇安膏中是否还有其他途径也参与放射性皮炎的发病机制, 有待进一步探索和发现;

(3) 由于经济及时间原因, 本实验尚未纳入抗体的阻断剂, 进一步验证炎症通路被阻断后是否会激活相关因子的表达。

(4) 实验药未加入中药组对照药 (比如: 敛疮生肌膏或湿润烧伤膏) 进行对比, 得出更具有参考价值的实验结果。

(5) 本实验中通过设计中药组 (加味四妙勇安膏) 小、中、大剂量, 研究结果表明在不同剂量组之间未见明显差异, 但不同剂量组未在临床中进行验证是否和实验得出同样的结论, 有待进一步验证考究。

6.2 展望:

中药以其多靶点和多成分作用于急性放射性皮损表面, 加味四妙勇安膏除了发挥抗炎作用之外, 是否还有其他通路共同发挥作用。因此, 未来需进一步提取加味四妙勇安膏的主要有效成分单体去进一步验证药物的药效动力学和安全性评价, 同时设置中药对照组 (比如: 敛疮生肌膏或湿润烧伤膏) 进行对比验证, 以便得出更准确的结论, 供临床参考, 从而可以更好地造福于临床应用。

参考文献

- [1] 杨亚南,舒晴,陈丽,等.不同麻醉方法在大鼠脑室置管术中的效果及其对存活率的影响[J].中国比较医学杂志,2018,28(06):89-95.
- [2] 胡雄飞,陈志莲,袁姝.戊巴比妥钠与水合氯醛对大鼠麻醉效果的 Meta 分析[J].毒理学杂志,2020,34(03):208-213.
- [3] 陈红燕,庞凤舜,陈经宝,等.10%水合氯醛与 2%戊巴比妥钠在建立术后疲劳综合征大鼠模型中的麻醉效果比较[J].广东医学,2017,38(12):1805-1808.
- [4] 张倩玉,许斌,张惠博,等.SD 大鼠急性放射性皮炎模型的建立[J].现代生物医学进展,2018,18(08):1419-1424.
- [5] Zhou P, Lin B, Wang P, et al. The healing effect of hydrogen-rich water on acute radiation-induced skin injury in rats. *J Radiat Res.* 2019;60(1):17-22.
- [6] Gupta V, Tyagi A, Bhatnagar A, et al. Topical application of Jatyadi Ghrita and Jatyadi Taila accelerates wound healing in Sprague-Dawley rats: a study in gamma-radiation-induced skin wound model. *Int J Radiat Biol.* 2021;97(7):1003-1019.
- [7] 高明泽,徐文慧,王天琪,等.急性辐射损伤的中医病因学探讨[J].中医杂志,2016,57(06):454-457.
- [8] 陆拯.毒证论 [M].北京:中国中医药出版社, 2012: 23-24.
- [9] 孙立巧,刘凤智,王寅,等.卫气营血辨证在放射性皮炎治疗中的应用[J].辽宁中医杂志,2022,49(03):44-47.
- [10] 马丽.金银花的药理作用研究[J].光明中医,2020,35(20):3308-3310.
- [11] 吴华.复方清舒油膏防治急性放射性皮肤损伤的临床疗效观察及作用机制研究[D].南京中医药大学,2019.
- [12] 吴骄,吴登山.高辉远教授用药轻灵学术思想赏析[J].环球中医药,2017,10(04):495-497.
- [13] 刘霞,李媛媛,张乐其,等.皮科用药话轻灵[J].中国中医基础医学杂志,2018,24(07):1006-1007+1027.
- [14] 蔺娟,阙华发.基于顾氏外科探析用药轻简精灵的医理[J].山东中医杂志,2018,37(11):885-887+905.
- [15] 林红燕,王煊,何聪,等.中药植物紫草天然产物的生物合成及其功能研究进展[J].遗传,2021,43(05):459-472.
- [16] 张凡,王绛江,景慧玲.紫草的现代药理研究及皮肤科中的应用[J].中医药导

报,2020,26(09):168-172.

- [17]孙占学,李元文,张丰川,等.复方紫草油在皮肤科临床应用专家共识[J].世界中医药,2020,15(02):301-304.
- [18]康真,先民,王家祝,等.紫草油联合龙血竭和维生素 B₁₂治疗放射性皮炎[J].西部医学,2014,26(12):1599-1600+1603.
- [19]张如春.中药黄芪的药理作用及应用效果[J].北方药学,2020,17(08):167-168.
- [20]刘拴娣,赵媛媛,郭智娟.黄芪在皮肤科治疗学中的应用[J].中国妇幼保健研究,2017,28(S4):133-134.
- [21]刘金梅,安兰兰,刘刚,等.白芨化学成分和药理作用研究进展与质量标志物预测分析[J].中华中医药学刊,2021,39(06):28-37.
- [22]杨素清,张瀚月.白芨在常见皮肤疾病外治法中的应用[J].中医临床研究,2014,6(10):33+35.
- [23]谢荣盛,陈勇,邹佛明,等.预防性使用比亚芬乳膏对头颈部放疗所致急性放射性皮炎的疗效观察[J].江西医药,2021,56(02):159-161.
- [24]夏璐,李国苗,李志琳,等.三乙醇胺治疗乳腺癌术后放射性皮炎[J].现代肿瘤医学,2019,27(09):1594-1597.
- [25]朱美娜.放射性皮炎 2 ~ 4 h 和 4 h 后使用比亚芬的效果观察[J].全科护理,2019,17(05):574-575.
- [26]许丽云,陈玉霞,黄春燕,等.比亚芬用于防治鼻咽癌病人放射性皮炎效果的 Meta 分析[J].循证护理,2018,4(05):385-388.

结语

本课题采用临床研究和动物实验两部分相结合的方法,其中临床方面通过分析乳腺癌术后患者放疗前后中医证候及四诊信息变化得出在放射治疗的影响下对乳腺癌中医证候的改变情况,为进一步丰富和证实放射线是一种特殊“热毒”理论提供了较为充足的临床资料,同时对临床出现急性放射性皮炎中医证型分布及相关性因素进行统计分析得出相关高危因素,为临床提前干预和预防急性放射性皮炎相关因素提供一定参考;实验方面通过探讨加味四妙勇安膏对 ARD 大鼠减轻炎症的影响机制,得出加味四妙勇安膏是通过干预 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路,从而可以减轻急性放射性皮炎的结论。具体结论如下:

1. 乳腺癌术后患者放疗后改良版 SCO-RAD 皮炎评分相关影响因素分析

SCO-RAD 评分皮损量表原是针对特应性皮炎而制定的临床评估量表,由于目前对急性放射性皮炎皮损尚无统一评估量表,依据既往已有研究者在其基础上进行性调整,将改良版 SCO-RAD 评分皮损量表作为急性放射性皮炎评分。通过比较不同年龄段、组织学分类、组织学分级、分子分型、临床分期等不同组间差异对乳腺癌患者放疗后引起的改良版 SCO-RAD 评分差异。本次纳入患者根据 BMI 分为偏瘦(< 18.5),正常($18.5 - 23.9$)和超重(≥ 24)三个阶段, BMI 值越大,改良版 SCO-RAD 皮炎评分越高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2. 乳腺癌术后患者放疗前后 KPS 生活质量评估

KPS 是评估乳腺癌术后患者生活质量的量表,通过对该表放疗前后对评分,分析放疗对患者的生活质量的影 响。通过分析放疗前后生活质量评分表,放疗前 KPS 平均评分为 90 分,放疗后 KPS 平均评分为 80 分,经检验放疗前 KPS 评分,放疗后 KPS 评分为 80 分,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明放疗后对乳腺癌术后患者的生活质量有所影响。

3. 乳腺癌术后患者放疗前后中医证型变化

在乳腺癌术后患者放疗前中医证素方面:单证 6 例(占比 6.82%),两证组合 23 例(占比 26.14%),三证组合 50 例(占比 56.82%),四证组合 9 例(占比 10.23%);放疗后乳腺癌术后患者中医证素方面:单证 0 例,两证组合 6 例(占比 6.82%),三证组合 41 例(占比 46.59%),四证组合 41 例(占比 46.59%)通过对 88 例乳腺癌术后患者进行放疗前后证素对比发现,放疗后乳腺癌术后患者的证型较放疗前证型组合以更为复

杂，以三证和四证组合更为常见，且经历放疗后的患者证型在气虚证和热毒证及痰湿证方面的比例占比更高。

4.乳腺癌术后患者放疗前后四诊信息变化

本次纳入研究的乳腺癌术后 88 例患者中，在放疗前的舌象以淡胖、红舌、淡黯舌为主，舌苔以薄白苔和滑腻苔及厚腻苔为主，表明乳腺癌术后患者在放疗前有气虚、痰湿、阴伤的表现；放疗后的舌象以淡红舌、淡胖舌、淡黯舌为主，舌苔以黄腻苔、白腻苔、厚腻苔为主，表明乳腺癌术后患者在放疗后以气虚、痰湿、热毒为主，变化部分提示放疗后舌象提示气虚明显，苔厚腻和黄腻苔增多，提示热象和痰湿证明显增多。

5.乳腺癌术后放疗出现急性放射性皮炎证型分布

88 例乳腺癌术后患者放疗所致急性放射性皮炎中医证型分布情况，其中火毒伤津证 46 例 (占比 52.27%)，火毒内陷证 26 例 (占比 29.55%)，热伤营卫证 12 例 (占比 13.64%)，脾虚阴伤证 4 例 (占比 4.55%)，表明此次纳入患者证型中以火毒伤津证和火毒内陷证为主要证型。

6.加味四妙勇安膏对急性放射性皮损愈合情况

阳性药 (比亚芬) 及中药加味四妙勇安膏组的低、中、高三种剂量都可以加速放射性皮炎的愈合面积，但阳性药与中药组在创面愈合率差异无统计学差异 ($P > 0.05$)。

7.加味四妙勇安膏大鼠皮肤病理组织 HE 染色情况

急性放射性皮炎使用加味四妙勇安膏干预后，不同剂量组中药均可见皮肤组织中上皮增生修复明显，炎症细胞减少，胶原纤维及成纤维细胞等肉芽组织成分大量增生加速皮肤创面愈合，皮肤血管、附属器官汗腺、毛囊可见；

8.加味四妙勇安膏对急性放射性皮损炎症因子影响

通过检测大鼠血清中 IL - 6、TNF - a 炎症水平的改变，阳性药组(比亚芬)与中药组 (加味四妙勇安膏) 大鼠血清中 IL - 6、TNF - a 的含量降低 ($P < 0.05$)。结果表明，加味四妙勇安膏中药组可以降低急性放射性皮炎中炎症因子水平。

9.加味四妙勇安膏 TLR4、MyD88、TRAF6、NF - κ B (p65) 免疫组化结果

免疫组化结果显示，中药组 (加味四妙勇安膏) 大鼠皮肤组织中 TLR4、MyD88、TRAF6、NF - κ B (p65) 中的平均吸光度值明显降低 ($P < 0.05$) 差异有统计学意义，表明加味四妙勇安膏可以降低免疫组化中平均光密度。

10. 大鼠皮肤组织中 TLR4、MyD88、TRAF6、NF - κ B (p65) 蛋白相对表达量

通过与模型组比较，阳性药组 (比亚芬乳膏) 及加味四妙勇安膏 (低、中、高剂量)

组都可以使得大鼠皮肤组织中 TLR4、MyD88、TRAF6、NF - κ B (p65) 中的蛋白表达量明显降低 ($P < 0.05$), 差异有统计学意义。

11.大鼠皮肤组织中 TLR4、MyD88、TRAF6、NF - κ B (p65) mRNA 的相对表达量比较

与空白组比较, 模型组大鼠皮肤组织中 TLR4、MyD88、TRAF6、NF - κ B (p65) mRNA 的相对表达量增高 ($P < 0.05$), 与模型组比较, 阳性药组及中药组(加味四妙勇安膏)大鼠皮肤组织中 TLR4、MyD88、TRAF6、NF - κ B (p65) 中的 mRNA 的相对表达量降低 ($P < 0.05$), 差异有统计学意义。

创新点:

1.目前急性放射性皮炎的中医辨证尚未统一。因此, 通过本次临床观察对乳腺癌术后所致急性放射性皮炎的中医证型进行归纳总结, 并进一步分析其相关因素, 得出急性放射性皮炎中最常见的证型为热毒侵袭证, 同时指出 BMI 越高, 是发生急性放射性皮炎的相关危险因素。

2.基于上述临床研究得出: 乳腺癌术后放疗所致急性放射性皮炎的中医证型为热毒侵袭证, 而四妙勇安汤具有较好的清热解毒、抗炎效果。因此, 将加味四妙勇安膏用于治疗 ARD。然而, 目前中医药对探讨 ARD 实验机制方面较少, 因此, 进一步通过设计实验研究, 构建 SD 大鼠急性放射性皮炎模型, 探讨加味四妙勇安膏是否是通过作用于 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路相关重要靶点, 而减轻放射性皮肤损伤。

存在的问题与不足:

本动物实验是属于 2019 年国自然申请课题“基于 TLR4/MyD88 信号通路对加味四妙勇安方防治急性放射性皮炎的作用机制研究”(项目编号: 81973783) 的部分研究内容, 研究结果也只是初步表明加味四妙勇安膏是通过影响 TLR4/MyD88/NF - κ B 通路相关重要靶点改变, 从而减轻急性放射性皮炎。加味四妙勇安膏是否还通过其他相关通路或靶点共同去产生减轻放射性皮炎的影响, 还需要进一步完善细胞实验及其他通路机制和探讨。