

鼻咽癌放疗所致口腔黏膜反应的防治研究

杨 柳,余忠华

(广东医科大学附属肿瘤医院肿瘤中心,广东 湛江 524001)

摘要:放射疗法是治疗鼻咽癌的重要方式,但患者在放疗期间容易发生放射性口腔黏膜反应等急性毒副作用,加重患者的痛苦,严重时甚至阻碍患者进食,引发电解质紊乱,乃至中断治疗。因此寻找安全有效的方式防治放射性口腔黏膜反应具有重要意义。本文主要阐述鼻咽癌放疗导致的口腔黏膜炎防治措施,口腔黏膜反应的分级,结合实际情况对口腔黏膜炎的防治内容和防治现状进行分析,从感染预防、含服生理盐水冰块、中医治疗、口腔卫生和表皮生长因子等方面入手,对其防治措施进行综述,旨在提高临床对该疾病的治疗效果。

关键词:鼻咽癌;口腔黏膜反应;放疗;毒副作用

中图分类号:R739.63

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2020.05.017

文章编号:1006-1959(2020)05-0056-03

Study on Prevention and Treatment of Oral Mucosa Reaction Caused by Nasopharyngeal Carcinoma Radiotherapy

YANG Liu, YU Zhong-hua

(Oncology Center, the Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, Guangdong, China)

Abstract: Radiation therapy is an important way to treat nasopharyngeal carcinoma, but patients are prone to acute toxic side effects such as radiation oral mucosal reactions during radiotherapy, which aggravates the patient's pain. In severe cases, it even prevents the patient from eating, triggers electrolyte disorders, and even interrupts treatment. Therefore, it is of great significance to find a safe and effective way to prevent and treat radioactive oral mucosal reactions. This article mainly describes the prevention and treatment of oral mucositis caused by radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma, the classification of oral mucosal reactions, and analyzes the prevention and treatment of oral mucositis in combination with the actual situation. From infection prevention, saline ice cubes, and traditional Chinese medicine treatment, Oral health and epidermal growth factor, summarize the control measures, which was aim to improve the clinical treatment of the disease.

Key words: Nasopharyngeal carcinoma; Oral mucosal reaction; Radiotherapy; Side effects

目前治疗鼻咽癌的主要方法仍以放射治疗为主,长期接受放疗的患者因放射量的逐渐增多,口腔黏膜会出现比较明显的急性放射反应^[1],如黏膜充血、红斑、疼痛等,如果不能及时给予有效治疗,可能会进一步引起真菌或者细菌感染,影响患者正常进食,降低生活质量,甚至影响放疗的进行^[2]。因此防治鼻咽癌放疗所导致的口腔黏膜炎成为近年来临床需要面对的重要问题和挑战。本文主要从口腔黏膜反应分级及口腔黏膜炎感染预防、含服生理盐水冰块、中医治疗、口腔卫生和表皮生长因子等方面进行综述,旨在提高临床对该疾病的预防和治疗。

1 口腔黏膜反应程度分级

根据 WHO 口腔毒性量表,目前鼻咽癌所致急性口腔黏膜反应一般分为 4 个等级,也称为 IV 度。I 度口腔黏膜反应:患者产生红斑,伴随轻微疼痛,不影响正常的进食;II 度口腔黏膜炎:患者产生斑点状黏膜炎,有浆液性液体渗出,疼痛比较剧烈,伴随口腔溃疡但是能够进食半流质食物;III 度口腔黏膜炎:患者产生成片纤维素性黏膜炎,疼痛剧烈,只能够进食流质食物;IV 度口腔黏膜炎:患者病情已经发展到局部黏膜坏死,伴随出血和溃疡,无法正常进食^[3]。

作者简介:杨柳(1992.3-),女,广东麻章人,硕士研究生,主要从事肿瘤方面临床工作

通讯作者:余忠华(1957.8-),男,广东湛江人,硕士,主任医师,教授,硕士生导师,主要从事肿瘤方面的临床、科研及教学工作

2 放疗所致口腔黏膜炎的预防措施

2.1 保持口腔和鼻腔的清洁 患者口腔卫生习惯是放射性口腔黏膜炎发生的自身危险因素之一^[4]。因此,鼻咽癌患者在放疗之前要常规洁牙,依据自身情况拔除龋齿,维持口腔内部的卫生清洁,这样能够尽可能的减轻放疗所致口腔黏膜反应的严重程度。另外,医护人员要指导患者选取合适的牙刷、采取正确的方法进行刷牙,每日早晚清洁口腔 2 次,每次持续 3 min 以上。陈英梅等^[5]研究认为,口含口泰液漱口可以起到更好的清洁作用,每日漱口 1~2 min 可有效清除牙垢,也可以采取医院自配生理盐水漱口。徐小平等^[6]研究则建议对接受放射治疗的患者给予鼻咽部药物清洗,一般采用呋喃西林溶液,100 ml/d,结果显示这种措施能够显著降低口腔黏膜反应发生风险,减轻反应发生程度。

2.2 局部冰敷 靳昭芳等^[7]选取 80 例鼻咽癌患者展开研究,试验组在接受放射治疗前先用冰袋敷于即将放疗的皮肤上 30 min,冰敷结束后立即放疗,结果显示试验组患者的口腔黏膜炎发生程度、发生风险等均低于对照组患者,说明放疗前局部冰敷能够对皮肤和口腔黏膜起到防护效果,如果患者可以口含冰块还可以减轻局部血供,降低黏膜温度,防治放射性口腔黏膜损伤^[8]。

2.3 药物预防 目前预防鼻咽癌放疗治疗中口腔黏膜炎发生药物有多种,包括细胞因子、黏膜保护剂及

中药等。李素艳等^[9]为鼻咽癌放疗患者预防性的使用重组人表皮生长因子,结果显示与对照组相比,实验组重度口腔黏膜炎的发生率降低且放射性口腔黏膜炎的发病时间推迟了。Tsujimoto T 等^[10]选择 40 例未经治疗的头颈癌患者进行了一项双盲随机试验,患者被随机分配每天口服 10 g 谷氨酰胺或安慰剂,所有患者均发生粘膜炎,但试验组粘膜炎的严重程度明显低于对照组,且第 4、5、6 周时的疼痛评分明显低于对照组,说明谷氨酰胺可降低放疗引起的口腔黏膜炎的严重程度。目前,双花百合片已被我国食品药品监督管理局批准用于治疗复发性口腔粘膜溃疡,Zheng B 等^[11]研究表明,双花百合片可降低鼻咽癌放疗患者口腔黏膜炎的发生率、潜伏期及严重程度。康复新作为一种中药液,能促进肉芽组织生长和血管生成,加速坏死组织脱落,修复各种溃疡及创面,其通过消除炎性水肿而起到抗炎作用。Luo Y 等^[12]研究显示,康复新溶液在各个水平上均显著延迟了口腔粘膜炎的发生时间,提高了患者对放疗的耐受性。

3 治疗策略

3.1 预防感染及治疗 鼻咽癌患者在接受放射治疗时会对口腔黏膜上皮细胞造成损伤,降低粒细胞在人体中的数量,提升口腔黏膜炎的发病风险,目前临床主要的预防措施包括^[13]:①叮嘱患者注意天气变化,温度下降及时保暖,不要过度劳累受凉。②病房内的卫生情况一定要符合标准,按时清洁,定期开窗通风保持室内空气的清新。③合理使用抗生素,医护人员要根据患者的身体情况和病情发展程度谨慎选取是否给予抗生素,降低口腔黏膜炎的发病风险,尽早发现病灶并采取联合抗感染措施。可以取用维生素 C、十六角蒙脱石散、1%的甲紫混合配制成药剂涂抹在溃疡处,加强全身感染预防^[14]。④口腔黏膜炎合并感染时处理:若在治疗期间发现患者出现溃疡和脓性分泌物,治疗前需要送口腔黏膜拭子进行细菌和真菌培养及做药物敏感试验,指导抗菌药物使用。

3.2 漱口 如果口腔黏膜炎比较严重可能会影响患者正常进食,为了缓解病情患者可以遵循医生的建议在用餐前 30 min 使用漱口液漱口,一般漱口液的成分为 5 ml 2%利多卡因、5 mg 地塞米松、250 ml 生理盐水和 8 U 庆大霉素,漱口之后患者的食欲会一定程度提升^[15]。有部分专家认为,漱口液的成分可以替换为 20 ml 生理盐水与 5 mg 地塞米松,每日口含 15 min,漱口 2 次,也可以采取超声雾化吸入,药剂的配方为庆大霉素、5 mg 地塞米松、1%利多卡因和 100 ml 生理盐水。这些药剂可以起到显著缓解疼痛和预防感染的效果,其药理作用为利多卡因属于局部麻醉药物,进入人体后能够起到良好的镇痛效果,地塞米松则可减轻已经发生的黏膜水肿和充血,

庆大霉素可以消毒抗炎,抑制口腔黏膜炎进一步发展,上述多种药物综合作用可改善患者微循环、保持口腔卫生的清洁,减轻疼痛,保证治疗顺利完成^[16]。

3.3 中医治疗 中医理论认为口腔黏膜炎是机体受到外邪和热毒入侵,导致心胃积热,口舌生疮。基本治疗原则以清心凉胃、泻火解毒为主。研究显示,三黄蜜能够缓解病情所致疼痛,降低口腔黏膜的反应程度,这是因为药剂中的大黄、黄芩和黄柏等都具有泻火解毒的效果,蜂蜜则能够抗菌消炎,促进细胞再生。另外,自制中药四黄消炎水漱口可缓解口腔黏膜炎,一般建议接受放疗的患者在每次用餐之前漱口,每次漱口时间控制在 15~20 min。还可以使用金银花等药材泡茶,吕海燕等^[17]研究显示这种方法能够延缓口腔黏膜炎,降低炎症的分级。目前临床上使用双花百合片、口炎清颗粒、康复新液等也起到了良好的治疗效果。

3.4 含服生理盐水冰块 在放射治疗之前也可以先让患者含服适量生理盐水冰块,这样可降低局部黏膜温度,从而降低炎症发生率,具有一定的防治效果。其主要原理为生理盐水冰块的低温会让口腔黏膜血管收缩,缓解口腔黏膜的充血程度,低温状态下的细菌生长和繁殖也会受到抑制,因此可以有效预防感染^[18]。

3.5 表皮生长因子 表皮生长因子能够促进患者创面细胞的再生,直接作用于生长调节因子,在治疗口腔黏膜炎方面具有较好的效果。马姗等^[19]研究探讨了表皮生长因子的作用,结果显示在患者早餐、中餐、晚餐后及睡觉前分别将表皮生长因子喷于口腔黏膜受损处可提高治疗有效率,且显著高于对照组,说明表皮生长因子治疗鼻咽癌放疗所致口腔黏膜炎具有较好的效果,有助于患者病情康复。

3.6 雾化吸入 雾化吸入是目前急性放射性口腔黏膜反应的主要治疗方法,相对于普通的药物治疗具有用量少、不良反应少及便捷简单等优点。有研究显示,给予鼻咽癌放疗所致口腔黏膜炎患者参麦注射液混合蒸馏水雾化吸入,有助于调节患者免疫功能、增强其体质,能够很好的对抗多种理化因子刺激,进而减少急性放射性口腔黏膜。也有研究认为,养阴清肺汤(主要成分为麦冬 10 g、生地黄 10 g、玄参 15 g、浙贝母 20 g、白芍 15 g、生甘草 6 g)雾化吸入可减轻放射性损伤,降低口腔黏膜反应的分级^[20]。

3.7 应用止痛剂 目前口服止痛剂存在较多的限制因素,对于放射性口腔黏膜损伤所致口腔疼痛患者,本身进食困难,因而口服给药不利于患者接受,在临床中难以得到有效实施。多瑞吉是阿片类透皮贴剂,分子量小、刺激性小,直接贴皮给药,可避免口服药物引起的多种毒副作用,也会降低胃肠道并发症发病率,不会对机体造成直接损伤,有助于提高患者的

治疗依从性。芬太尼透皮贴剂也可以用于口腔黏膜炎治疗,相关研究显示其总有效率高达 100%。另外,也有研究报道通过直肠给药方式,其报道患者易于接受,且与口服给药等效于盐酸吗啡缓释片。

3.8 糖皮质激素 鼻咽癌放射治疗后患者往往存在血清炎症因子 TNF- α 、IL-6、IL-8 高表达的情况,糖皮质激素具有较强的抗炎作用和一定的免疫抑制作用,其可显著减轻放射引起的局部组织放射性炎症损伤。主要表现为增强机体对炎症的耐受性以及降低炎症过程中的血管反应和细胞反应,从而减轻早期炎症的渗出、充血、水肿、毛细血管扩张、白细胞浸润等,还可以减轻慢性炎症过程中纤维母细胞增生和肉芽组织生成,防止粘连及瘢痕形成,减少炎症并发症。

3.9 口腔黏膜不同反应的处理 口腔黏膜炎严重程度不同需采取不同的处理方法,根据实际情况和相关指导原则也进行了分级。I 度:患者每日漱口 4 次以上,每次漱口时间不能少于 2 min,依据病情发展口服清热解毒药物,如鼻咽清毒剂等;II 度:测定患者口腔 pH 值,若 pH 在 6.5 以下,选取浓度为 2%的碳酸氢钠溶液漱口,8~10 次/d,2 min/次;如果 pH 在 6.5~7.5,选取 1:5000 呋喃西林液漱口;如果 pH 值在 7.5 以上则选取浓度为 2%的硼酸溶液漱口。在上述基础上还可以雾化吸入生理盐水、20 ml 康复新、10 mg 利多卡因超声雾化吸入和庆大霉素,起到良好的消肿止痛作用;III 度:应更加注重对口腔卫生的清洁和口腔内部的护理,定时用棉签清除口腔黏膜表面分泌出的分泌物,也可以给予表皮生长因子预防真菌感染。注意给予营养支持,推荐使用强阿片类药物镇痛;IV 度:暂停放疗,在 III 度干预的基础上给予高营养物质,配合对症抗感染治疗。

4 总结

口腔黏膜损伤是接受放疗的鼻咽癌患者常见的一种毒副反应,严重时会导致患者的生活质量受到影响,乃至中断治疗。因此医护人员要在临床中制定合理的防治措施,重视支持治疗及对症处理,从保持口腔和鼻腔的清洁、局部冰敷、药物预防等方面实施早期干预,还要根据患者实际情况采取个性化的治疗策略,减轻口腔黏膜反应程度,最终起到有效预防感染,提升患者生存质量,促进患者顺利完成鼻咽癌治疗。

参考文献:

[1] Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, et al. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(Suppl5): 139-151.

[2] 唐邵华, 阴骏, 翁成荫, 等. 口腔溃疡防护剂用于防治鼻咽癌调强放疗中放射性口腔黏膜反应的临床研究 [J]. *中国临床医生杂志*, 2018, 46(5): 95-98.

[3] Etiz D, Orhan B, Demirüstü C, et al. Comparison of radiation-induced oral mucositis scoring systems [J]. *Tumori*, 2002, 88(5): 379.

[4] 中华医学会放射肿瘤治疗学分会. 放射性口腔黏膜炎防治策略专家共识 (2019) [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2019, 28(9): 641-647.

[5] 陈英梅, 王正霞, 陆美玲, 银尔通漱口液防治放射性口腔黏膜炎的效果观察 [J]. *中国实用医药*, 2017, 12(23): 141-142.

[6] 徐小平, 郭庆敏, 姜贻乾, 等. 康复新液干预鼻咽癌放射性治疗后口腔黏膜反应临床观察 [J]. *新中医*, 2018, 50(6): 182-184.

[7] 新昭芳, 韩俊庆, 孟祥文, 等. 川云冰块预防鼻咽癌放射治疗口腔黏膜损伤临床观察 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2019, 26(8): 584-587.

[8] 黄东彬, 管静, 李本珊, 等. 红豆利咽汤对放疗所致急性慢性口腔黏膜反应的改善效果观察 [J]. *湖北中医杂志*, 2018, 40(7): 28-30.

[9] 李素艳, 高黎, 殷蔚伯, 等. 金因肽对急性放射性黏膜炎及皮炎的作用 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2002, 11(1): 30-32.

[10] Tsujimoto T, Yamamoto Y, Wasa M, et al. L-glutamine decreases the severity of mucositis induced by chemoradiotherapy in patients with locally advanced head and neck cancer: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial [J]. *Oncology Reports*, 2015, 33(1): 33-39.

[11] Zheng B, Zhu X, Liu M, et al. Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Shuanghua Baihe Tablets to Prevent Oral Mucositis in Patients With Nasopharyngeal Cancer Undergoing Chemoradiation Therapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 100(2): 418-426.

[12] Luo Y, Feng M, Fan Z, et al. Effect of Kangfuxin solution on chemo/radiotherapy-induced mucositis in nasopharyngeal carcinoma patients: a multicenter prospective randomized phase III clinical study [J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016(8): 1-7.

[13] 包兴, 白明华, 王中卫, 等. 重组人粒-巨噬细胞集落刺激因子漱口液预防和治疗局部晚期鼻咽癌同步放化疗所致口腔黏膜炎 [J]. *肿瘤研究与临床*, 2018, 30(3): 184-189.

[14] 于斌, 郑青平, 罗展雄, 等. 重组人表皮生长因子预防鼻咽癌放射性口腔黏膜炎和急性放射性皮炎的疗效观察 [J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2017, 31(1): 95-99.

[15] 汪雪梅, 肖冕, 陈瑜, 等. 自制漱口液在鼻咽癌放射性中重度口腔炎患者中的应用 [J]. *当代护士 (中旬刊)*, 2014(10): 146-147.

[16] 蒋华艳. 两面针漱口液联合刺血疗法对鼻咽癌患者放射性口腔黏膜炎的应用研究 [D]. 广西中医药大学, 2017.

[17] 吕海燕. 金银花茶冰块含服预防放射性口腔黏膜炎的效果观察 [J]. *全科医学临床与教育*, 2017, 15(01): 113-115.

[18] Riley P, Anne Marie G, Worthington HV, et al. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: oral cryotherapy [J]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(12): CD011552.

[19] 马姗. 表皮生长因子配合口腔护理治疗鼻咽癌放疗后口腔溃疡 [J]. *中国基层医药*, 2007, 14(8): 1282-1283.

[20] 艾茹玉. 局部晚期鼻咽癌多西他赛对比顺铂同期放化疗疗效与副反应研究 [D]. 广州中医药大学, 2017.

收稿日期: 2019-12-07; 修回日期: 2019-12-27

编辑/钱洪飞