

• 临床经验与技术交流 •

康复新液联合核黄素磷酸钠治疗头颈部肿瘤放射性口腔黏膜炎的疗效分析*

薛志红[△], 曾守群, 曾贵林, 王云涛, 曾祥华, 何朗

611130 成都, 成都市第五人民医院 肿瘤科

[摘要] 目的: 观察康复新液联合核黄素磷酸钠治疗头颈部肿瘤放射性口腔黏膜炎的疗效。方法: 选取我院 2017 年 6 月至 2019 年 6 月经病理确诊且无远处转移的头颈部恶性肿瘤患者 129 例纳入研究, 采用随机法分为实验组(康复新液联合核黄素磷酸钠组)和对照组(单药使用康复新液组和核黄素磷酸钠组)。3 组患者均行根治性调强放疗且放疗开始即使用药物防治黏膜炎直至放疗结束。采用美国放射肿瘤治疗协作组口腔黏膜炎分级标准及 VAS 疼痛评分, 评价 3 组患者在治疗过程中口腔黏膜炎损伤程度及口腔疼痛程度以及药效安全。结果: 3 组患者均出现了不同程度的放射性口腔黏膜炎及口腔疼痛。治疗第 2 周末时, 3 组患者放射性口腔黏膜炎损伤程度的差异无统计学意义($\chi^2 = 2.186, P = 0.335$), 但随着放疗剂量增加, 在治疗第 4 周末及第 6 周末时, 实验组的放射性口腔黏膜炎损伤程度主要集中在 I~II 级, 而对照组主要集中在 III~IV 级, 实验组黏膜炎损伤程度较对照组轻, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。3 组患者口腔疼痛 VAS 评分也随着放疗剂量的增加逐渐升高, 在治疗第 2 周末时, 实验组与康复新液组口腔疼痛 VAS 评分的差异无统计学意义($P > 0.05$), 与核黄素磷酸钠组相比, 口腔疼痛程度较轻, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 在治疗第 4、6 周末时, 实验组的口腔疼痛程度显著轻于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。所有入组患者均未出现严重的药物相关不良反应。结论: 康复新液联合核黄素磷酸钠较单独使用康复新液或核黄素磷酸钠可以更好地预防和治理头颈部肿瘤的放射性口腔黏膜炎, 能降低口腔黏膜炎的严重程度, 减轻口腔疼痛, 进一步提高放疗患者的耐受力, 无严重不良反应, 值得临床推广。

[关键词] 康复新液; 核黄素磷酸钠; 头颈部肿瘤; 放射性口腔黏膜炎; 口腔疼痛

[中图分类号] R739.8; R730.55 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2021.11.008

引文格式: Xue ZH, Zeng SQ, Zeng GL, et al. Effect of Kangfuxin liquid combined with riboflavin sodium phosphate in the treatment of radiotherapy-induced oral mucositis in head and neck cancer patients[J]. J Cancer Control Treat, 2021, 34(11): 1042-1048. [薛志红, 曾守群, 曾贵林, 等. 康复新液联合核黄素磷酸钠治疗头颈部肿瘤放射性口腔黏膜炎的疗效分析[J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(11): 1042-1048.]

Effect of Kangfuxin Liquid Combined with Riboflavin Sodium Phosphate in the Treatment of Radiotherapy-Induced Oral Mucositis in Head and Neck Cancer Patients

Xue Zhihong, Zeng Shouqun, Zeng Guilin, Wang Yuntao, Zeng Xianghua, He Lang

Department of Oncology, Chengdu Fifth People's Hospital, Chengdu 611130, Sichuan, China

Corresponding author: Xue Zhihong, E-mail: xuexuehong@163.com

This study was supported by grants from Sichuan Medical Association (No. Q16009).

[Abstract] **Objective:** To evaluate the efficacy of Kangfuxin liquid combined with riboflavin sodium phosphate in the treatment of radiotherapy-induced oral mucositis (RTOM) in head and neck cancer patients. **Methods:** A total of 129 pathologically diagnosed head and neck cancer patients without distant metastasis in our hospital from June 2017 to June 2019 were

selected, and were randomly assigned to the Kangfuxin + riboflavin group (the use of Kangfuxin liquid combined with riboflavin sodium phosphate), the Kangfuxin group (the single use of Kangfuxin liquid) and the riboflavin group (the single use of riboflavin sodium phosphate). All patients were

[收稿日期] 2020-12-02 **[收稿日期]** 2021-09-12

[基金项目] *四川省医学科研青年创新课题(编号:Q16009)

[通讯作者] [△]薛志红, E-mail: xuexuehong@163.com

treated with radical radiotherapy, and drugs were used to prevent mucositis during radiotherapy. Pain and oral mucositis in patients were evaluated by Visual Analogue Scale (VAS) and standards for RTOM made by Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), respectively. The degree of RTOM and oral pain, as well as the efficacy and safety of drugs were evaluated among the three groups. **Results:** Different degrees of RTOM and oral pain were observed in three groups. At the end of the second week, there was no significant difference in the degree of RTOM among the three groups ($\chi^2 = 2.186, P = 0.335$). With the increase of radiation dose, RTOM in the Kangfuxin + riboflavin group (mainly in grade I and II) was milder than that in other two groups (mainly in grade III and IV) at the end of the 4th and 6th weekend ($P < 0.05$). Also, the VAS score of oral pain in three groups increased gradually as the radiation dose increased. At the end of the second week, difference in the VAS score of oral pain between the Kangfuxin + riboflavin group and the Kangfuxin group was not significant ($P > 0.05$), but was significant between the Kangfuxin + riboflavin group and the riboflavin group ($P < 0.05$). At the end of 4th and 6th weekends, oral pain in the Kangfuxin + riboflavin group was significantly milder than that in other two groups ($P < 0.05$). No serious drug-related adverse reactions occurred. **Conclusion:** Compared with the single use of Kangfuxin liquid or riboflavin sodium phosphate, Kangfuxin liquid combined with riboflavin sodium phosphate can better prevent and treat RTOM in head and neck cancers patients, alleviate oral mucositis and oral pain, further improve the tolerance of patients to radiotherapy and chemotherapy, and without serious adverse reactions, which is worthy of clinical promotion.

[**Key words**] Kangfuxin liquid; Riboflavin sodium phosphate; Head and neck cancer; Radiotherapy-induced oral mucositis; Oral pain

在 2018 年全球癌症数据统计中,头颈部肿瘤占所有癌症的 5%,是第 8 大常见肿瘤,其新诊断病例约为 71 万例^[1]。头颈部肿瘤一般以放疗或放化疗为主的综合治疗为主要治疗手段,而放射性口腔黏膜炎 (radiotherapy-induced oral mucositis, RTOM) 是其最常见的并发症,发病率可高达 80% 以上,约 15% 的患者接受了高剂量放疗后产生的严重口腔黏膜炎需要住院治疗^[2],不仅影响患者的生活质量且会导致肿瘤治疗中断、局部肿瘤控制不佳。虽放疗技术不断改进,但 RTOM 仍然很常见^[3]。2019 年,我国《放射性口腔黏膜炎防治策略专家共识》^[4]指出 RTOM 的预防与治疗目前仍无特效药。因此,防治 RTOM 是临床急需解决的重要问题。康复新液及核黄素磷酸钠在预防和治疗口腔黏膜炎上都显示了较好疗效^[5-6],且有研究显示康复新液联合核黄素磷酸钠治疗鼻咽癌 RTOM 及小儿手足口病时未发现药物严重不良反应^[7-8]。本研究结合康复新液与核黄素磷酸钠在治疗口腔黏膜炎及溃疡上各自的优势,旨在探讨两者联合使用在防治头颈部肿瘤 RTOM 的疗效是否更优于康复新液或核黄素磷酸钠的单独治疗,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 6 月至 2019 年 6 月在成都市第五人民医院肿瘤科进行放化疗的头颈部恶性肿瘤患者,疾病分期 II ~ IVA 期。患者均签署知情同意书。

1.1.1 纳入标准 年龄 18 ~ 72 岁,神志清楚;卡氏

(karnofsky, KPS) 评分 ≥ 70 分;经病理组织学或免疫组化确诊为头颈部恶性肿瘤的初治患者;具有放疗适应症;预计其生存时间可超过 12 个月;既往未采用过手术或放疗和化疗;经影像学检查未发现肿瘤远处转移病灶;无严重合并症及糖尿病;首次放疗前口腔黏膜正常,无口腔溃疡和感染;无精神病史。

1.1.2 排除标准 患有未控制的严重感染及其他未控制的严重内科疾病者;孕妇和哺乳期妇女;对本实验药物制剂过敏者;研究者判断不适合入组的患者。

1.2 分组

本研究样本量估算:采用多组率的样本量计算公式:

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha'/2} + Z_{1-\beta})^2 [p_i(1-p_i) + p_j(1-p_j)]}{\delta_{ij}^2}$$

α 为 I 型错误、检验水准, β 为 II 型错误、 $1-\beta$ 为检验效能, α' 代表 α 分割之后的值,比较的次数为 T ,则本例中 $T = 2, \alpha' = 0.025, p_i$ 和 p_j 分别代表实验组和对照组的黏膜损伤程度缓解率, δ_{ij} 代表实验组与对照组黏膜损伤程度缓解率差值,取 $\alpha = 0.05, \beta = 0.1, Z(1-\alpha'/2)$ 和 $Z(1-\beta)$ 需要查表,本例中 $Z(1-\alpha'/2)$ 和 $Z(1-\beta)$ 分别等于 2.24 和 1.28,预实验得到实验组黏膜缓解率 85%,对照组分别为 52% 和 50%,随机分配比例 1:1:1,考虑脱落率,将脱落率设定为 10%,最终计算得最小 $n = 43$ 例,最大 $n = 47$ 例,取最大 47 例作为每组样本量。受试者按 1:1:1 的比例随机分配到实验组 (康复新液联合核黄素磷酸钠组) 和对照组 (单独使用康复新液组或核黄素磷酸钠组),随机编码采用 SAS 软件模拟产生。

1.3 治疗方法

1.3.1 放疗 3 组患者均采用根治性调强放疗,采用瓦里安直线加速器 6MV-X 线常规分割法 5 次/周照射,原发灶放疗剂量 66 ~ 72 Gy (2.1 ~ 2.2 Gy/次),颈部转移阳性淋巴结 66 ~ 70 Gy (2.0 ~ 2.12 Gy/次);高危区域 60 ~ 64 Gy (1.8 ~ 1.94 Gy/次),低危区域 54 ~ 60 Gy (1.8 ~ 2.0 Gy/次),颈部预防区域 50 ~ 54 Gy (1.8 Gy/次)。

1.3.2 化疗 诱导化疗使用多西他赛 + 顺铂 (TP),多西他赛 75 mg/m² d1,顺铂 80 mg/m² d1,21 天/周期,共行 2 个周期;同步化疗采用顺铂单药,顺铂 80 mg/m² d1,21 天/周期,共行 2 ~ 3 个周期。

1.3.3 实验用药及口腔处理 实验组:自放疗第 1 天开始使用 0.9% 生理盐水 100 mL + 核黄素磷酸钠注射液 (山西振东制药股份公司) 20 mg 静滴,1 次/天,直至放疗结束,同期使用康复新液 (四川好医生攀西药业有限责任公司生产,国药准字 Z5102 1834),先清洁口腔,含漱 5 分钟后吞服,放疗期间每天 3 次 (早、中、晚三餐后),每次 10 mL。对照组:分别使用康复新液和核黄素磷酸钠,用药剂量及方法同实验组,均从放疗第 1 天开始用至放疗结束。所有入组患者进行放疗前口腔护理教育及膳食指导,建议戒烟、戒酒,指导患者保持口腔卫生,三餐后及睡前漱口,选择软毛刷、用不含氟牙膏、牙线和不含酒精的生理盐水清洁口腔;避免刺激性食物、多饮水等。入组患者若出现 II 级以上疼痛时可予利多卡因配生理盐水漱口,出现口腔真菌感染,使用碳酸氢钠漱口液漱口及抗真菌药,以上均需记录;不允许使用抗生素及激素治疗,若使用则退组处理。

1.4 评价标准

主要观察指标为放疗过程中口腔黏膜炎的程度变化,次要指标为放疗过程中口腔疼痛程度变化。依据美国放射肿瘤治疗协作组制订的分级标准^[9],将急性 RTOM 的反应程度分为 5 个等级,0 级:口腔黏膜无变化;I 级:口腔黏膜出现红斑,轻微疼痛,但不需用止痛药;II 级:口腔黏膜呈现出斑点状黏膜炎,并伴有浆液性渗出,中度疼痛,一般情况下不需要加用止痛药;III 级:口腔黏膜出现斑片状黏膜炎,疼痛剧烈,需用止痛药;IV 级:口腔黏膜溃疡,出血,有坏死,必要时需手术协助清创。口腔疼痛采用视觉类比量表 (Visual Analog Scale, VAS) 评分^[7],0 分:无痛;1 ~ 3 分:轻度疼痛 (睡眠不受影响);4 ~ 6 分:中度疼痛 (睡眠受影响);7 ~ 10 分:重度疼痛 (睡眠受到严重影响)。放疗期间至少每周 3 次检查患

者口腔黏膜反应至放疗结束,除此之外记录患者主动反映口腔不良情况,并于放疗开始后的第 2、4、6 周末评价 3 组患者的口腔黏膜损伤程度及口腔疼痛程度,以及记录药物相关不良反应。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 24.0 行数据处理分析,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,并进行方差分析,等级资料采用 Kruskal-Wallis 秩和检验,组间两两比较采用 K 样本 Kruskal-Wallis 单因素方差分析自动比较,并用 Bonferroni 法校正显著性水平,检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

本实验拟录入患者 142 例,但因各种原因导致部分患者出组,最终纳入 129 例,男性 69 例,女性 60 例,年龄 20 ~ 72 岁 (中位年龄 49.4 岁),每组患者各 43 例,3 组患者在性别、年龄、病种、KPS 评分等方面的差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1)。

2.2 3 组患者口腔黏膜损伤程度比较

3 组患者按计划完成治疗且均出现了不同程度的 RTOM,治疗第 2 周末时,3 组患者 RTOM 黏膜损伤程度的总和差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2.186$, $P = 0.335$),但随着放疗剂量增加,在治疗第 4 周末,实验组、康复新液组和核黄素磷酸钠组 RTOM I ~ II 级总数分别为 34 例 (79.07%)、22 例 (51.16%)、20 例 (46.51%), III ~ IV 级总数分别为 9 例 (20.93%)、21 例 (48.84%)、23 例 (53.49%);治疗第 6 周末实验组、康复新液组、核黄素磷酸钠组 RTOM I ~ II 级总数分别为 30 例 (69.77%)、16 例 (37.21%)、14 例 (32.56%), III ~ IV 级总数分别为 13 例 (30.23%)、27 例 (62.79%)、29 例 (67.44%)。由此可见,在第 4 周末、第 6 周末时实验组 RTOM 损伤程度主要集中在 I ~ II 级,而在第 6 周末时康复新液组及核黄素磷酸钠组 RTOM 损伤程度主要集中在 III ~ IV 级。在第 4 周末及第 6 周末时 3 组患者 RTOM 损伤程度总体差异有统计学意义 ($P < 0.05$),进一步经 Bonferroni 法进行 3 组之间在第 4、6 周末 RTOM 损伤程度总和的两两比较,发现在第 4 周末时,实验组与康复新液组或核黄素磷酸钠组 RTOM 损伤程度比较,差异均有统计学意义 (校正后 $P = 0.016$, $P = 0.006$);第 6 周末时,实验组与康复新液组或核黄素磷酸钠组 RTOM 损伤程度比较,差异均有统计学意义 (校正后 $P = 0.009$,

$P=0.001$)。可见,在第 4 周末及第 6 周末实验组 RTOM 损伤程度较对照组轻,差异有统计学意义($P < 0.05$),而康复新液组和核黄素磷酸钠组在第 4

周末及第 6 周末 RTOM 损伤程度的差异均无统计学意义($P > 0.05$,表 2)。

表 1 3 组患者一般资料比较

Table 1. General Data in Three Groups

Characteristic	Kangfuxin + riboflavin	Kangfuxin	Riboflavin	F/χ^2	P
Gender				0.187	0.911
Female	19(44.19%)	21(48.84%)	20(46.51%)		
Male	24(55.81%)	22(51.16%)	23(53.49%)		
Age (a)	48.58 ± 10.29	50.65 ± 7.93	49.05 ± 12.75	0.459	0.633
KPS				1.470	0.961
70	5(11.63%)	6(13.95%)	7(16.28%)		
80	19(44.19%)	20(46.51%)	20(46.51%)		
90	14(32.56%)	13(30.23%)	10(23.26%)		
100	5(11.63%)	4(9.30%)	6(13.95%)		
Tumor type				0.955	0.987
Nasopharyngeal carcinoma	24(55.81%)	22(51.16%)	25(58.14%)		
Tongue cancer	7(16.28%)	6(13.95%)	5(11.63%)		
Hypopharyngeal carcinoma	5(11.63%)	7(16.28%)	6(13.95%)		
Laryngeal carcinoma	7(16.28%)	8(18.61%)	7(16.28%)		

KPS: Karnofsky Performance Status.

表 2 3 组患者不同时间点放射性黏膜炎损伤程度比较

Table 2. Degrees of RTOM among Three Groups at Different Time

Group	RTOM in the 2nd weekend				RTOM in the 4th weekend				RTOM in the 6th weekend			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV
Kangfuxin + riboflavin	26(60.47)	15(34.88)	2(4.65)	0(0.00)	16(37.21)	18(41.86)	8(18.60)	1(2.33)	9(20.93)	21(48.84)	11(25.58)	2(4.65)
Kangfuxin	22(51.16)	17(39.54)	4(9.30)	0(0.00)	8(18.61) ^a	14(32.56) ^a	16(37.21) ^a	5(11.63) ^a	5(11.63) ^a	11(25.58) ^a	19(44.19) ^a	8(18.61) ^a
Riboflavin	20(46.51)	18(41.86)	4(9.30)	1(2.33)	8(18.61) ^{ab}	12(27.91) ^{ab}	17(39.54) ^{ab}	6(13.95) ^{ab}	3(6.98) ^{ab}	11(25.58) ^{ab}	20(46.51) ^{ab}	9(20.93) ^{ab}
χ^2	2.186				11.693				14.495			
P	0.335				0.003				0.001			

^aCompared with the Kangfuxin + riboflavin group, and differences were statistically significant (adjusted by Bonferroni correction, $P < 0.05$); ^bCompared with the Kangfuxin group, and differences were not statistically significant (adjusted by Bonferroni correction, $P > 0.05$). RTOM: Radiotherapy - induced oral mucositis.

2.3 3 组患者口腔疼痛程度比较

随着放疗剂量增加,3 组口腔疼痛 VAS 评分逐渐升高,总体上 3 组患者口腔疼痛程度在第 2、4、6 周末的差异均有统计学意义($P = 0.026, P = 0.010, P = 0.008$)。进一步经 Bonferroni 法分别在第 2、4、6 周末口腔疼痛程度的组间两两比较,第 2 周末时实验组的无痛、轻度、中度及重度疼痛例数分别为:9 例(20.93%)、33 例(76.74%)、1 例(2.33%)、0 例,核黄素磷酸钠组无痛、轻度、中度及重度疼痛例数分别为:6 例(13.95%)、25 例(58.14%)、8 例(18.61%)、4 例(9.30%),差异有统计学意义(校

正后 $P = 0.032$),而实验组与康复新液组的各级口腔疼痛程度差异无统计学意义(校正后 $P = 0.126$);在第 4 周末时各组口腔疼痛程度逐渐加重,实验组轻度、中度、重度例数为:37 例(86.05%)、4 例(9.30%)、2 例(4.65%),康复新液组为:26 例(60.47%)、11 例(25.58%)、6 例(13.95%),核黄素磷酸钠组为:25 例(58.14%)、11 例(25.58%)、7 例(16.28%),实验组疼痛程度与康复新液组或核黄素磷酸钠组比较,差异均有统计学意义(校正后 $P = 0.038, P = 0.017$);第 6 周末时各组口腔疼痛程度进一步加重,轻度、中度、重度实验组为:28 例

(65.12%)、9 例(20.93%)、6 例(13.95%)，康复新液组为：13 例(30.23%)、20 例(46.51%)、10 例(23.26%)，核黄素磷酸钠组为：15 例(34.88%)、18 例(41.86%)、10 例(23.26%)，实验组疼痛程度与康复新液组或核黄素磷酸钠组比较，差异均有统计

学意义(校正后 $P = 0.013, P = 0.034$)；而康复新液组和核黄素磷酸钠组在第 2、4、6 周末时各级口腔疼痛程度比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$) (表 3)。

表 3 三组患者不同时间点口腔疼痛程度比较

Table 3. Degrees of Oral Pain among Three Groups at Different Time

Group	Pain in the 2nd weekend				Pain in the 4th weekend				Pain in the 6th weekend			
	Not present	Mild	Moderate	Severe	Not present	Mild	Moderate	Severe	Not present	Mild	Moderate	Severe
Kangfuxin + riboflavin	9(20.93)	33(76.74)	1(2.33)	0(0.00)	0(0.00)	37(86.05)	4(9.30)	2(4.65)	0(0.00)	28(65.12)	9(20.93)	6(13.95)
Kangfuxin group	7(16.28)	26(60.47)	6(13.95)	4(9.30)	0(0.00) ^a	26(60.47) ^a	11(25.58) ^a	6(13.95) ^a	0(0.00) ^a	13(30.23) ^a	20(46.51) ^a	10(23.26) ^a
Riboflavin group	6(13.95) ^{ab}	25(58.14) ^{ab}	8(18.61) ^{ab}	4(9.30) ^{ab}	0(0.00) ^{ab}	25(58.14) ^{ab}	11(25.58) ^{ab}	7(16.28) ^{ab}	0(0.00) ^{ab}	15(34.88) ^{ab}	18(41.86) ^{ab}	10(23.26) ^{ab}
χ^2	7.285				9.294				9.780			
P	0.026				0.010				0.008			

^aCompared with the Kangfuxin + riboflavin group, and differences were statistically significant (adjusted by Bonferroni correction, $P < 0.05$); ^bCompared with the Kangfuxin group, and differences were not statistically significant (adjusted by Bonferroni correction, $P > 0.05$).

2.4 不良事件

本研究所有入组患者均未出现严重的药物相关不良反应,3 组患者治疗前后未出现明显的肝肾功异常,实验组与核黄素磷酸钠组各有 1 例患者出现局部轻度皮疹,给予对症处理后好转,3 组患者均未出现因药物不良反应而中断治疗或出组。

3 讨论

头颈部肿瘤是一种常见的肿瘤类型,包括鼻咽癌、口咽癌、下咽癌、喉癌等,因头颈部肿瘤对放射治疗敏感,故以放疗为主的综合治疗成为头颈部肿瘤的主要治疗手段^[10]。而 RTOM 是头颈部肿瘤患者放疗的主要毒性反应,急性黏膜炎大部分可以修复,一般在放疗结束后 2 ~ 4 周愈合,而严重黏膜炎将导致放疗剂量减少或放疗中断、剂量分割的改变,增加残留肿瘤细胞的数量、复发和转移的风险,从而降低患者的生存率,影响预后;另外,可能会导致患者生活质量下降,体重减轻,延长住院时间,增加医疗资源的使用,也增加患者的经济负担^[3,11]。研究显示,在美国每名头颈肿瘤患者治疗 RTOM 的额外经济成本估计可达到 17 000 美元^[12]。因此,如何预防和治疗 RTOM 又保证肿瘤的治疗疗效,这对放射肿瘤学家来说是一个挑战。

RTOM 是由放疗引起的正常组织损伤, Singh 等^[13]将口腔黏膜炎病理过程分成五个阶段来描述其发生发展。这包括放疗时的“起始阶段”即致命的 DNA 损伤导致基底上皮细胞克隆性死亡,辐射可

引起活性氧的产生;接下来是转录激活阶段,通过活性氧诱导的级联效应激活各种转录因子,如核因子 kappa B 将导致促炎性细胞因子(如 IL-1 β 和 IL-6)的增加;随后是信号放大阶段,促炎细胞因子如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 激活神经酰胺和半胱天冬酶途径,这些信号进一步增加 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的产生,这会导致溃疡形成,即溃疡形成阶段,在这种情况下,黏膜会出现裂口,容易产生继发性细菌和真菌感染,使问题进一步复杂化;最后是愈合阶段,由于治疗中断,级联中断,黏膜下的细胞外基质推动溃疡边缘上皮细胞增殖、迁移和分化,细胞再生,恢复上皮的完整性。

临床上患者表现为口腔黏膜充血、红斑、糜烂、溃疡及纤维化等,并出现口腔疼痛、口干、味觉障碍,吞咽困难、食欲不振、严重者还可造成电解质紊乱、营养不良、体重下降,免疫功能下降,易继发局部和全身感染等^[14]。

因此,预防和解决 RTOM 是头颈部肿瘤治疗中亟待解决的问题。中药在防治 RTOM 上已初现成效。中医认为,RTOM 的基本病机为火热伤阴,临床证型以阴虚津亏证多见,兼见热证,同时可有气滞血瘀等其他证型,中医治疗 RTOM 多以扶正祛邪为主,益气养阴润燥为基本,辅以清热、凉血解毒化瘀为主^[15]。康复新液主要成分为美洲大蠊乙醇提取物,含多种氨基酸、多元醇类、表皮生长因子、肽类活性物质及黏糖氨酸、黏糖蛋白等多种促生长因子的纯天然中药生物溶液制剂,有去腐生肌,促进肉芽组

织增生及血管新生,改善创面微循环,加速坏死组织脱落,迅速修复各类溃疡及创面;通过提高免疫调节功能、抗炎、消肿、抗氧化等多种机制来治疗口腔黏膜疾病^[16-17]。王钦等^[18]研究显示,康复新液能够增加外周血超氧化物歧化酶含量,抑制氧自由基、细胞炎性因子释放,阻碍氧自由基对黏膜的损伤,因此,康复新液可以改善由放疗引起的组织自由基产生过多、细胞结构损伤、功能受限的情况。另外,放疗后会引引起患者口腔 pH 值失衡,黏膜损伤、唾液腺分泌紊乱,严重时因疼痛剧烈造成患者拒食,甚至导致治疗中断。为减轻患者疼痛,促进溃疡愈合,白洪芳等^[5]采用康复新液防治鼻咽癌患者 RTOM,结果发现康复新液可显著降低试验过程中和结束时口腔黏膜炎的发生率($P < 0.05$),能明显减轻口腔黏膜炎的严重程度,降低黏膜炎性反应等级及减轻口腔疼痛等,提高了患者累积放疗剂量。董克臣等^[19]研究发现康复新液治疗头颈部肿瘤放疗后的重度 RTOM 时,能促进唾液淀粉酶及表皮生长因子的分泌,提高患者的唾液流率及口腔 pH 值,从而提高治疗疗效,缩短口腔黏膜愈合时间,降低口腔真菌感染的发生率。

核黄素磷酸钠又名维生素 B₂,是人体重要的营养素,参与机体的多种能量代谢和生化反应,最典型的是氧化还原反应,核黄素包含两种重要的参与机体生物氧化反应和能量代谢的辅酶,即黄素腺嘌呤二核苷酸与黄素单核苷,这两种黄素辅酶能够与蛋白结合形成黄素蛋白,在机体的生物氧化反应中传递电子,是细胞线粒体中的葡萄糖和脂肪酸释放能量所必需的,二者是化学和放射致癌物质在体内代谢和解毒的重要酶系统。核黄素在人体内不能被合成,只能通过食物获取,而头颈部肿瘤在放疗过程中出现 RTOM 会导致患者口腔疼痛,影响进食,从而引起核黄素缺乏。补充核黄素具有促进黏膜组织再生和修复、加快愈合、增强机体抗氧化的作用和功能^[7,20]。有研究表明,核黄素用于防治放疗引起的口腔黏膜炎疗效好,能减轻口腔黏膜炎的程度及口腔疼痛^[7]。丁荣楣等^[21]研究发现核黄素磷酸钠可降低喉癌放疗患者的 RTOM 发生率,改善患者摄食量下降,提高了生存质量。最近 Chen 等^[22]研究发现在接受放化疗的鼻咽癌患者治疗前,血清中维生素 B₂ 水平 $< 218.86 \mu\text{g/L}$,共有 71.2% 的患者患有严重的 RTOM,而血清维生素 B₂ $\geq 218.86 \mu\text{g/L}$ 的患者中这一比例为 19.5% ($P < 0.001$),多元回归分析显示血清中低水平的维生素 B₂ 是发生严重 RTOM 的独立危险因素。说明低水平或缺乏维生素

B₂ 会导致口腔黏膜抗氧化能力和组织修复能力下降,导致严重 RTOM 的发生。据上述研究在放疗期间为患者补充维生素 B₂ 将有助于提高患者口腔黏膜抗氧化能力和组织修复能力,减少严重 RTOM 的发生。

因此,本研究结合康复新液局部治疗口腔黏膜炎而核黄素磷酸钠从静脉途径治疗口腔黏膜炎,将两种不同治疗途径的药物结合,看是否较单独使用康复新液或核黄素磷酸钠能提高 RTOM 的治疗效果。本研究纳入了 129 例头颈部肿瘤患者进行根治性调强放疗,3 组患者随着治疗时间的延长均出现了不同程度的 RTOM,在第 2 周末 3 组患者 RTOM 损伤程度比较差异无统计学意义($P > 0.05$),但随着放疗剂量增加,在第 4 周末及第 6 周末实验组的 RTOM 损伤程度主要集中在 I~II 级,而康复新液组及核黄素磷酸钠组主要集中在 III 级及 IV 级,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明康复新液联合核黄素磷酸钠组均较单独使用康复新液组及核黄素磷酸钠组能减轻 RTOM 的程度。这与 Liu 等^[10]和 Singh 等^[13]研究类似,口腔黏膜炎通常发生在放疗的第 2 周(放疗剂量 10~15 Gy),严重程度随放疗周的增加而增加,在治疗第 6 周末达到高峰(放疗剂量 60~65 Gy)。另外,随着放疗剂量增加,3 组口腔疼痛 VAS 评分逐渐升高,总体上 3 组患者在第 2、4、6 周末口腔疼痛程度比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),但进行组间两两比较时发现在第 2 周末时实验组仅与康复新液组的口腔疼痛程度差异无统计学意义(校正后 $P = 0.126$),与核黄素磷酸钠组比较,差异有统计学意义(校正后 $P = 0.032$)。在第 4 周末时各组口腔疼痛程度逐渐加重,实验组、康复新液组、核黄素磷酸钠组轻度疼痛分别为:37 例(86.05%)、26 例(60.47%)、25 例(58.14%),中度疼痛分别为 4 例(9.30%)、11 例(25.58%)、11 例(25.58%),重度疼痛分别为 2 例(4.65%)、6 例(13.95%)、7 例(16.28%),实验组疼痛程度与康复新液组或核黄素磷酸钠组比较,差异有统计学意义(校正后 $P = 0.038$, $P = 0.017$);第 6 周末时各组口腔疼痛程度进一步加重,实验组轻度疼痛例数高于康复新液组和核黄素磷酸钠组,中、重度疼痛例数又低于对照组,实验组疼痛程度与康复新液组或核黄素磷酸钠组比较差异有统计学意义(校正后 $P = 0.013$, $P = 0.034$)。说明康复新液联合核黄素磷酸钠一起使用较单独使用康复新液或核黄素磷酸钠更能减轻口腔疼痛程度;本研究结果与既往研究类似,

姜敏等^[6]研究中发现核黄素磷酸钠联合康复新液组治疗鼻咽癌 RTOM, 患者 II 级以上 RTOM 的发生率明显低于对照组 (37.8% vs 67.6%, $P = 0.019$); 试验组患者主要为轻度疼痛 (67.6%), 而对照组以中度疼痛为主 (56.8%), 两组疼痛程度比较, 差异有统计学意义 ($P = 0.035$)。

综上, RTOM 的发病率很高, 轻者可以在放疗结束后恢复, 重者不仅中断治疗, 影响肿瘤治疗疗效且危及患者生命。然而, 目前临床上缺乏针对性的药物, 寻找有效的药物及方法以减轻患者的痛苦, 提高生活质量和生存率, 是放射肿瘤学领域重要研究方向。本研究利用康复新液及核黄素磷酸钠两药作用途径不同但均能增加机体的抗氧化功能, 促进黏膜组织再生和修复、加快溃疡愈合等优点来治疗 RTOM, 研究结果发现两者联合使用较单独使用康复新液或核黄素磷酸钠可以更好地预防和治疗 RTOM, 降低口腔黏膜炎的严重程度, 减轻口腔疼痛, 进一步提高化疗患者的耐受力。且康复新液及核黄素磷酸钠, 药效安全, 值得临床推广, 但该研究采用随机分组法进行分组, 该法无法重复, 结果可能产生偏倚, 且本实验为小样本, 单中心实验, 需要更大样本量及多中心研究进一步验证。

作者声明: 本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任; 并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存, 可接受核查。

学术不端: 本文在初审、返修及出版前均通过中国知网 (CNKI) 科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议: 经同行专家双盲外审, 达到刊发要求。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权: 本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68 (6): 394-424.
- [2] Aghamohammadi A, Hosseinimehr SJ. Natural products for management of oral mucositis induced by radiotherapy and chemotherapy [J]. Integr Cancer Ther, 2016, 15(1): 60-68.
- [3] Sonis ST. A hypothesis for the pathogenesis of radiation-induced oral mucositis: When biological challenges exceed physiologic protective mechanisms. Implications for pharmacological prevention and treatment [J]. Support Care Cancer, 2021, 29(9): 4939-4947.
- [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] 白洪芳, 江庆华, 曾万琴, 等. 康复新液预防与治疗鼻咽癌放疗所致口腔黏膜炎的效果观察 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2017, 30 (1): 43-48.
- [6] 姜敏, 迟峰, 吴荣. 核黄素防治放射性口腔黏膜炎的疗效观察 [J]. 实用药物与临床, 2017, 20(5): 551-554.
- [7] 连利霞, 孔存权, 雒建超, 等. 核黄素磷酸钠联合复方苦参注射液治疗鼻咽癌放射性口腔黏膜炎临床疗效观察 [J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(24): 3957-3961.
- [8] 肖小鹏, 黄郁波, 黄涛, 等. 康复新联合核黄素治疗手足口病疗效观察 [J]. 中国医药指南, 2011, 9(34): 275-276.
- [9] 李晔雄, 王绿化, 高黎, 等. 肿瘤放射治疗学 [M]. 第 5 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2018: 1788.
- [10] Liu S, Zhao Q, Zheng Z, et al. Status of treatment and prophylaxis for radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer [J]. Front Oncol, 2021, 11: 642575.
- [11] Dharman S, Maragathavalli G, Shanmugasundaram K, et al. A systematic review and Meta-analysis on the efficacy of curcumin/turmeric for the prevention and amelioration of radiotherapy/radiochemotherapy induced oral mucositis in head and neck cancer patients [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2021, 22(6): 1671-1684.
- [12] Maria OM, Eliopoulos N, Muanza T. Radiation-induced oral mucositis [J]. Front Oncol, 2017, 7: 89.
- [13] Singh V, Singh AK. Oral mucositis [J]. Natl J Maxillofac Surg, 2020, 11(2): 159-168.
- [14] Blakaj A, Bonomi M, Gamez ME, et al. Oral mucositis in head and neck cancer: Evidence-based management and review of clinical trial data [J]. Oral Oncol, 2019, 95: 29-34.
- [15] 梁路, 谢燕达, 李自全, 等. 中医治疗放射性口腔黏膜炎研究进展 [J]. 现代临床医学, 2021, 47(3): 229-230, 240.
- [16] 高阳阳, 耿福能, 陈思敏, 等. 美洲大蠊的有效成分及相关药理学研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(4): 240-250.
- [17] 邓华夏, 朱月圆, 邓传玺. 康复新液防治口腔疾病的最新研究进展 [J]. 现代医学与健康研究 (电子版), 2021, 5(14): 136-139.
- [18] 王钦, 刘克娜, 孔彩华, 等. 美洲大蠊提取物的活性成分及其抗氧化应激的研究现状 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(7): 124-127.
- [19] 董克臣, 张萌, 梁毅, 等. 康复新液对头颈部肿瘤放疗后重度放射性口腔黏膜炎的治疗作用及对唾液腺的保护作用 [J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(1): 123-127.
- [20] Suwannasom N, Kao I, Prueß A, et al. Riboflavin: The health benefits of a forgotten natural vitamin [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (3): 950.
- [21] 丁荣楣, 王平, 马丽君, 等. 采用 FACT-H & N 评价核黄素磷酸钠对喉癌放疗患者生存质量的影响 [J]. 实用药物与临床, 2015, 5: 525-528.
- [22] Chen G, Jiang H, Jiang D, et al. Pretreatment serum vitamin level predicts severity of radiation-induced oral mucositis in patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. Head Neck, 2021, 43(4): 1153-1160.