

放疗与化疗所致口腔黏膜损伤防治药物研究进展

曾棋平^{1,2}, 刘建清^{1,2}, 赵佳丽^{1,3}, 宋洪涛¹ (1. 南京军区福州总医院药学科, 福建 福州 350025; 2. 福建医科大学药学院, 福建 福州 350108; 3. 厦门大学医学院, 福建 厦门 361005)

[摘要] 综述近年来防治放化疗所致口腔黏膜损伤的药物, 拟为开发新制剂提供参考。通过检索国内外相关文献, 从作用机制角度对防治药物进行归纳和总结。发现已有较多化学药物与传统中药复方应用于防治口腔黏膜损伤。因此, 开发有效的防治放化疗所致口腔黏膜损伤制剂的相关研究需要进一步地深入。

[关键词] 口腔黏膜损伤; 化学药物; 中药复方; 制剂

[中图分类号] R988.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-5213(2013)23-1975-03

口腔黏膜损伤(oral mucositis, OM)是口腔发生的炎症反应, 临床表现为口腔黏膜红肿、脱皮、溃疡、味觉障碍、出血和渗血, 是恶性肿瘤放化疗最为常见的并发症之一^[1]。肿瘤患者在接受放化疗后, 口腔自洁作用显著降低, 大量化疗药物的使用导致口腔黏膜出现不同程度的损伤^[2-3]。出现的疼痛会增加患者的痛苦, 影响肿瘤的放化疗进程, 严重者还可导致继发脱水、厌食和营养不良, 甚至需要吗啡等药物来镇痛。据有关资料报道, 在接受细胞毒化疗的患者中, OM的发病率为15%~40%, 骨髓移植患者中的发病率高达70%~90%^[4-5]。

1 发病机制

放化疗引起的口腔黏膜损伤包括直接损伤和间接损伤。直接损伤为抗肿瘤药物或射线所引起的直接黏膜损伤, 平均发生周期为5~14 d, 进一步引起口腔黏膜上皮细胞凋亡。间接损伤是由于炎性介质的释放, 放射线或抗肿瘤药物使具有保护作用的唾液损失, 同时放疗所引起的中性粒细胞减少也促进了口腔黏膜损伤的发展, 导致细菌、真菌和病毒在损伤的黏膜上出现, 而且中性粒细胞计数与口腔黏膜损伤的发生发展, 中性粒细胞的恢复与放射性口腔黏膜损伤的好转存在线性关系^[6]。

Sonis等^[7]将放化疗引起的口腔黏膜损伤的病理生理过程分为5个阶段: 起始阶段、初始损伤反应阶段、信号放大阶段、溃疡阶段和愈合阶段。起始阶段主要表现为两个事件: 一是放化疗直接损伤DNA, 引起双链断裂, 从而导致基底上皮细胞和黏膜下层细胞发生克隆源性死亡; 二是氧化应激和活性氧的产生, 能直接损伤细胞、组织和血管, 同时还能刺激大量转录因子的生成, 被认为是口腔黏膜损伤起始阶段的标志。初始损伤反应阶段, DNA断裂及脂类过氧化激发的转导通路能激活大量转录因子, 促进多种促炎细胞因子(TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8)的生成, 导致细胞和组织的损伤和凋亡。在信号放大阶段, 促炎细胞因子通过正反馈机制引起的炎症的级联反应, 导致组织的进一步损伤。在溃疡阶段, 上皮组织破损, 口腔黏膜的完整性受到破坏, 同时细菌更容易在溃疡面定植。细菌产物可通过刺激巨噬细胞分泌更多促炎细胞因子, 进一步放大炎症反应。

2 化学药物

目前用于防治放化疗所致口腔黏膜损伤的化学药物按作用机理可分为抗炎抗感染、改善局部营养、改善口腔理化环境、保护细胞因子、改善局部组织代谢等类型。

2.1 抗炎抗感染 早期临床上对感染所致口腔黏膜损伤常采用0.02%呋喃西林、复方氯己定含漱液(有效成分为葡萄糖酸氯己定和甲硝唑), 但效果不明显。近年来, 国内出现一些新型的口腔护理液如0.5%聚维酮、强氧化离子水(pH 2.7, 氧化还原电位 $>1\ 100\ \text{mV}$)等, 临床应用取得了满意的效果。刘家蓉等自配利多卡因混合液, 具体处方为庆大霉素16万U、地塞米松10 mg、0.8%利多卡因20 mL、生理盐水500 mL^[8]。其中庆大霉素具有杀菌作用, 地塞米松能够抑制炎症, 利多卡因具有镇痛作用, 药物含漱后能穿透口腔黏膜, 阻断神经末梢的传导, 减轻溃疡局部的水肿和炎症, 防止口腔溃疡继发感染。临床实践证明该药对于细菌感染所致I~II度口腔黏膜损伤疗效显著。王小方等^[9]自制口腔黏膜损伤涂剂, 主要成分为1%丁卡因、泼尼松、制霉菌素、甲硝唑等药物, 按照一定的用量配比经研磨后与甘油混匀制成涂剂, 其具有抗炎、抗菌、镇痛等作用, 适用于II~III度口腔黏膜损伤患者。该类药物优点为原料药来源广泛、价格低廉、制备简单。

2.2 改善局部营养 维生素类药物可以改善口腔局部的营养, 加速口腔的愈合。临床上常用维生素C、维生素B₂、B₆、B₁₂和维生素E的一种或几种混合使用制备成漱口液防治口腔黏膜损伤。黎彩金等^[10]用五维他口服溶液(含维生素B₁₀、维生素B₂、维生素B₆、烟酰胺、泛酸钙)防治鼻咽癌放疗所致口腔黏膜损伤, 对照组采用雾化吸入(糜蛋白酶4 000 U、庆大霉素80 000 U、地塞米松注射液5 mg、生理盐水5 mL), 两组病例的治愈率分别为(25/31)80.6%、(11/31)36.7%, 差异具有显著性($P<0.05$), 但该处方为溶液剂, 停留在口腔的时间短, 对已发生溃疡的修复效果不理想。

2.3 增强对攻击因子的防御, 修复创面 蒙脱石散剂是一种硅铝酸盐, 其主要成分为八面体蒙脱石微粒, 具有层状结构及非均匀性电荷分布, 对消化道内的病毒, 病菌及其产生的毒素有极强的固定、抑制作用; 对消化道黏膜有很强的覆盖能力, 并通过与黏液糖蛋白相互结合, 从质和量两方面修复, 提高黏膜屏障对攻击因子的防御功能。

姜秀芬等将蒙脱石散剂连同生理盐水以及利多卡因混合制备成混悬剂治疗口腔黏膜损伤均取得了良好的效果。孔淑敏将蒙脱石散剂与碘甘油混合, 对照组采用复合维生素漱口液, 两组病例治愈率分别为(61/63)96.8%和(36/67)53.7%, 经秩和检验 $hw = 83.92$, 差异有统计学意义($P<$

[作者简介] 曾棋平, 男, 硕士研究生, 研究方向: 药物新剂型和制剂新技术研究, 电话: 0591-22859972, E-mail: 850705020@qq.com **[通讯作者]** 宋洪涛, 男, 主任药师, 博士生导师, 研究方向: 药物新剂型和制剂新技术, 药物基因组学与个体化给药研究, 电话: 0591-22859459, E-mail: sohoto@vip.163.com

0.05)^[11]。该处方中碘甘油作为防腐剂和润湿剂,不仅可以使口腔菌体蛋白质变性,还起到润湿口腔创面,祛腐生肌,改善溃疡组织微循环的作用。

2.4 调节口腔 pH 口腔黏膜损伤的发生与口腔唾液的 pH 值变化有密切关系。在放疗过程中患者口腔内的 pH 值可随照射剂量的增加而逐渐变小,随着放疗剂量的增加,唾液腺分泌的唾液量减少,口腔黏液分泌增加,同时黏液淀粉酶活性也随着放射剂量的增加而增高,分解糖类,口腔的酸度增加。临床上常用 2% 过氧化氢或 0.5% 碳酸氢钠溶液含漱^[12-13],维持口腔的正常 pH,还可以清除口腔黏膜表面的分泌物、坏死组织等,减轻黏膜水肿。该类药物原料单一,制法简便,对 I~II 度口腔黏膜损伤效果较好。

2.5 刺激黏膜细胞生长

2.5.1 转移生长因子 β_3 (TGF- β_3) TGF- β_3 对组织修复细胞有明显的趋化活性,可促进细胞生长,刺激细胞间质的合成,形成新的血管,可防止或减轻化疗药物对黏膜的破坏。TGF- β_3 含漱液在化疗前一天开始使用,直至化疗结束, qid, 10 mL/次,含漱 1 min 后吞下,效果显著,但价格较高。

2.5.2 表皮生长因子(EGF) EGF 能促进皮肤与黏膜创面组织修复过程中的 DNA、RNA 和羟脯氨酸的合成,加速创面肉芽组织生成和上皮细胞增殖,从而缩短创面的愈合时间。重组表皮生长因子外用液(rhEGF)已用于临床,它是一种多肽类细胞生长因子,具有促进鳞状上皮、血管内皮等多种细胞生长和调节蛋白合成的作用,从而加速创面愈合速度,提高修复质量。王剑锋等^[14]将 rhEGF 用于治疗口腔黏膜损伤,实验组使用 rhEGF,对照组进行常规护理,经 RTOG 临床评分,实验组口腔黏膜损伤的发生率 13.2%(5 例),而常规护理组为 34.2%(13 例),实验组与常规组具有显著差异 ($P < 0.05$)。

2.5.3 粒细胞集落刺激因子(G-CSF) G-CSF 由活化单核/巨噬细胞分泌,可刺激骨髓中性粒前体细胞增殖及分化,并可促进成熟中性粒细胞的功能。通过抑制炎症介质的释放,促进溃疡愈合,达到治疗目的,适用于 III、IV 度口腔黏膜损伤。

2.5.4 生长因子混合液 国内开发出几种新型的口腔护理液,基本组成为含有 0.1~20 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 碱性成纤维细胞生长因子、酸性成纤维细胞生长因子、表皮生长因子中的一种、两种或 3 种混合的溶液,临床实践证明能显著改善口腔黏膜损伤症状。该类药物的优点为促进口腔黏膜细胞的生长,调理口腔细胞代谢生理活性,促进口腔损伤主动修复。

2.6 促进细胞能量代谢 小牛血去蛋白提取物含多种氨基酸

酸、核酸衍生物及微量的必需元素,在细胞水平促进细胞的能量代谢改善细胞功能,增强局部血流供应。最近的一项研究显示^[15],小牛血去蛋白提取物注射液可推迟头颈部肿瘤放射性黏膜损伤发生,降低 III、IV 级放射性黏膜损伤的发生率。

尤静等^[16]以小牛血去蛋白提取物溶液治疗口腔黏膜损伤,治疗组注射小牛血去蛋白提取物注射液,对照组继采用常规护理,结果两组的重度黏膜损伤发生率分别为 48.3%(15/31)和 73.4%(22/30) ($P < 0.05$)。

3 中药复方

近年来,中药复方用于防治放疗所致口腔黏膜损伤已成为医学领域研究的一大热点,前景喜人。中药制剂以汤剂为多,患者口服后通过胃肠道的吸收达到调理全身、预防和治疗口腔黏膜损伤的目的。中医观点认为化疗药物、放射线等属“火热”外邪之毒,热毒攻伐人体则火热极盛,气阴耗伤,毒瘀交结,津液涸竭^[17]。沙参麦冬汤^[18](处方组成:沙参、麦冬、玉竹、天花粉、扁豆、桑叶、甘草)主治肿瘤放疗患者火热极盛,津液亏损等症候。方中沙参、麦冬清养肺胃,用以为君药;玉竹、天花粉生津解渴,二者共为臣药;扁豆益气培中,桑叶清宣燥热,用作佐药;甘草甘缓和胃,调和诸药。临症时,常根据口腔黏膜炎症表现的轻重,加减白花蛇舌草、半枝莲、肿节风、连翘、银花、射干、栀子、生地黄、知母等诸药以增强清热解毒、养阴生津之力。养阴生血合剂^[19](处方组成:地黄、玄参、石斛、黄芪、当归)具有养阴清热、益气生血之功效,主治肿瘤放疗患者阴虚热盛、气血不足等证候。该组方中玄参、石斛等滋阴清热、泻火解毒,可消除口腔局部的炎症,减轻口腔疼痛,用以为君药;地黄能提高机体免疫机能,能使接受放疗患者引起的血小板降低明显减轻,作臣药;黄芪、当归等益气养血,改善口腔黏膜神经营养状态,促进微循环,减轻局部血管闭塞,从而加速黏膜修复,作佐药。王跃珍等^[19]以养阴生血合剂防治鼻咽癌患者放射性口腔黏膜损伤,治疗组服用养阴生血合剂,对照组进行常规口腔护理,结果治疗组在放疗结束时出现 III、IV 级损伤 4 例,对照组出现 III、IV 级损伤 20 例,治疗组明显少于对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。已报道的防治口腔黏膜损伤的中药制剂还有多种,见表 1。

4 小结

近年来国内外对口腔黏膜损伤(OM)发生机理的研究已经取得了很大进步,但是开发较为有效的防治 OM 的药物发展进程则较为缓慢。目前临床上用于防治放疗所致口腔黏膜损伤的药物主要以化学药物为主,配合常规护理改善症状。此外,随着中医的发展和人们对中药的深入研究,中药

Tab 1 Traditional Chinese medicine for prevention and treatment of oral mucositis

名称	剂型	主要成分	疗效	用法	参考文献
养阴解毒漱口方	汤剂	金银花、连翘、贯众、生大黄、北沙参、麦冬	PR	漱口	[20]
参芪愈疡汤	汤剂	太子参、黄芪、黄精、生地黄、当归、牡丹皮、莱菔子、生姜、黄连、升麻、制乳香	PR	内服	[21]
口腔炎含漱液	汤剂	生地黄、玄参、麦冬、沙参、绞股蓝、黄连、苦参、岗梅	PR	漱口	[22]
复方山茶油涂剂	涂剂	山茶油、牛黄、珍珠、冰片、川连、豆根、青黛、甘草	CR	外用	[23]
口腔炎清凉膏	膏剂	薄荷、金银花、板蓝根、麦冬、桔梗、生地黄、丹皮、玄参、甘草	PR	外用	[24]
益气养阴汤	汤剂	沙参、黄芪、麦冬、天花粉、玄参、生地黄、夏枯草	CR	内服	[25]
康复新液	酊剂	美洲大蠊干燥虫体	PR	外用	[26]

注:有效(PR):溃疡面减少 < 50%, 显效(CR):溃疡面减少 < 15%, 无效(NR):溃疡面无改善或扩大

(下转第 1999 页)

的痛苦,更易于患者接受。这可能是由于改良 GEMOX 的药品剂量小,体内累积药品毒量小,导致毒副作用减少。并且改良 GEMOX 的周期短,患者的精神压力小,也可以从心理上减轻不良反应^[10]。但因本研究观察例数少,其对晚期胆道系统肿瘤的确切疗效值得进一步开展临床研究。

GEMOX 在胆系肿瘤的术前新辅助化疗^[11]和术后辅助化疗^[12]均同样取得良好的疗效,确定吉西他滨联合奥沙利铂的给药方式,使其在达到最佳疗效的同时减轻毒副作用,对胆系肿瘤患者的治疗具有重要的预后意义及生活质量的提高。

参考文献:

[1] Kose F, Abali H, Sezer A, *et al.* Patients with advanced cholangiocarcinoma benefit from chemotherapy if they are fit to receive it: single center experience[J]. J BUON, 2011, 6(3):469-472.
 [2] Valle J, Wasan H, Palmer DH, *et al.* Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer[J]. N Engl J Med, 2010, 362(14):1273-1281.
 [3] Manegold C. Gemcitabine (Gemzar) in non-small cell lung cancer[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2004, 4(3):345-360.
 [4] Kuriyama H, Kawana K, Taniguchi R, *et al.* Single-agent gemcitabine in elderly patients with unresectable biliary tract cancer[J]. Hepatogastroenterology, 2011, 58(106):270-274.
 [5] Ulrichpur H, Kornek GV, Fiebigler W, *et al.* Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with biweekly high dose gemcitabine[J]. Oncology, 2001, 60(4):313-351.

[6] Mavroudis D, Pappas P, Kouroussis C, *et al.* A dose-escalation and pharmacokinetic study of gemcitabine and oxaliplatin in patients with advanced solid tumors[J]. Ann Oncol, 2003, 14(2):304-312.
 [7] Harder J, Riecken B, Kummer O, *et al.* Outpatient chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in patients with biliary tract cancer[J]. Br J Cancer, 2006, 95(7):848-852.
 [8] Pappas P, Mavroudis D, Nikolaidou M, *et al.* Coadministration of oxaliplatin does not influence the pharmacokinetics of gemcitabine[J]. Anticancer Drugs, 2006, 17(10):1185-1191.
 [9] Shibata S, Chow W, Frankel P, *et al.* A phase I study of oxaliplatin in combination with gemcitabine: correlation of clinical outcome with gene expression[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2007, 59(4):549-557.
 [10] 刘学芬, 李刚, 冉文华, 等. 适形放疗联合替吉奥与吉西他滨治疗局部晚期胰腺癌的疗效观察[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(6):475-478.
 [11] McMasters KM, Tuttle TM, Leach SD, *et al.* Neoadjuvant chemo-radiation for extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Am J Surg, 1997, 174:605-608.
 [12] Murakami Y, Uemura K, Sudo T, *et al.* Gemcitabine-based adjuvant chemotherapy improves survival after aggressive surgery for hilar cholangiocarcinoma[J]. J Gastrointest Surg, 2009, 13(8):1470-1409.

[收稿日期]2013-03-22

(上接第 1976 页)

复方在治疗 OM 上也取得了显著的成绩,传统中医辨证论治的方法和治未病的思想应用于开发防治口腔黏膜损伤中药剂型具有良好的前景。在未来治疗 OM 的道路上,应该是立足于循证医学的证据去探索更合理的药物制剂。

参考文献:

[1] Popovtzer A, Eisbruch A. Advances in Radiation Therapy of Head and Neck Cancer[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2008, 8(4):633-644.
 [2] Parulekar W, Mackenzie R, Bjarnason G, *et al.* Scoring oral mucositis[J]. Oral Oncol, 1998, 34(1):63-71.
 [3] Elting LS, Cooksley C, Chambers M, *et al.* The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis[J]. Cancer, 2003, 98(7):1531-1539.
 [4] Sadler GR, Stoudt A, Fullerton JT, *et al.* Managing the Oral Sequelae of Cancer Therapy[J]. Medsurg Nurs, 2003, 12(1):28-36.
 [5] Marie-Chantal E, Dean AR, Deborah T, *et al.* Perspectives toward oral mucositis prevention from parents and health care professionals in pediatric cancer[J]. Support Care Cancer, 2012, 20:1771-1777.
 [6] 张文陆, 宇长青, 王言. 放化疗引起的口腔黏膜炎的病理基础和诊断概况[J]. 医学综述, 2007, 13(18):1388-1390.
 [7] 杜清华, 王仁生. 放射性口腔黏膜炎的发病过程[J]. 国际肿瘤学杂志, 2011, 38(6):465-467.
 [8] 刘家蓉. 自配利多卡因混合液用于黏膜损伤所致口腔疼痛 42 例疗效观察[J]. 咸宁学院学报, 2011, 25(1):56.
 [9] 王红艳, 王蓓, 张丽. 化疗所致口腔炎的护理及其进展[J]. 国外医学护理学分册, 2005, 24(7):323-324.
 [10] 黎彩金, 覃桂成. 五维他含漱液防治鼻咽癌放疗所致口腔黏膜损伤的疗效观察[J]. 中国医学创新, 2010, 7(36):59-60.
 [11] 林金香. 思密达、碘甘油混合液治疗化疗口腔黏膜损伤效果评价[D]. 南方医科大学, 2010, 4(18):7-10.
 [12] 严布谷, 陆美华, 姜照林, 等. 低温联合洁悠神防治鼻咽癌放

射性口腔膜反应的效果观察[J]. 护理实践与研究, 2011, 8(14):30-31.

[13] 黄金萍, 万诗燕, 洪鹰. 苦丁茶冰块含服预防夏季鼻咽癌放疗患者放射性口腔黏膜炎的效果观察[J]. 护理学报, 2011, 18(9):57-59.
 [14] 王剑锋, 李文霞, 程光惠, 等. 金因肽对放射性口腔黏膜炎作用的护理研究[J]. 中国实用护理杂志, 2007, 23(8):56-57.
 [15] 张学成, 肖锋, 魏丽春, 等. 爱维防治急性放射性口腔黏膜损伤的临床研究[J]. 使用口腔医学杂志, 2006, 22(4):496-498.
 [16] 尤静, 孔瑜, 智小琴, 等. 爱维治疗放射性口腔黏膜损伤的临床观察和护理[J]. 中华中西医杂志, 2010, 8(8):56-58.
 [17] Wu M H, Yuan B, Liu Q F, *et al.* Study of qingre liyan decoction in treating and preventing acute radioactive oral mucositis [J]. Chin J Integr Med, 2007, 13(4):280-284.
 [18] 李经纬, 邓铁涛. 中医大辞典[M]. 北京:人民卫生出版社, 2002:814.
 [19] 王跃珍. 养阴生血合剂防治鼻咽癌患者放射性口腔黏膜损伤 30 例临床观察[J]. 中医杂志, 2011, 51(1):44-46.
 [20] 韩玉梅, 柴海云. 白血病病人大剂量化疗导致口腔黏膜炎的护理研究[J]. 护理研究, 2004, 18(5):867-868.
 [21] 周妮, 谢淑萍. 益我妙防治肿瘤患者放射性口腔黏膜炎 25 例[J]. 临床医药, 2011, 20(23):74-75.
 [22] 何艳英. 艾滋病口腔炎含漱液对口腔黏膜与皮肤安全性的研究[J]. 广西药学, 2011, 33(12):1575-1577.
 [23] 宋薇. 化疗性口腔黏膜炎的预防与护理[J]. 护理实践, 2011, 8(7):99-100.
 [24] 田敬, 白君祥, 王亚男, 等. 中药组方治疗放射性口腔炎 25 例[J]. 现在中西医结合杂志, 2011, 21:2727.
 [25] 黄美琴, 施志琴, 张汉新, 等. 益气养阴汤联合六神丸防治头颈部肿瘤放射性口腔黏膜反应的疗效观察[J]. 四川中医, 2011, 29(8):72-73.
 [26] 杨文. 口腔黏膜损伤的治疗[J]. 健康必读杂志, 2011, 7(7):1116-1117.

[收稿日期]2013-03-09