

鼻咽癌患者放疗后放射性口腔黏膜炎发生的相关因素分析

徐芳, 滕海荣, 王月霞, 何艳

南京医科大学附属淮安第一医院, 江苏 淮安 223001

摘要: **目的** 探讨鼻咽癌患者放疗后放射性口腔黏膜炎发生的相关因素, 为降低放射性口腔黏膜炎发生率、提高放疗质量提供依据。 **方法** 回顾性调查分析南京医科大学附属淮安第一医院 2016 年 1 月—2018 年 12 月收治的 166 例鼻咽癌放疗患者的临床资料, 根据患者放疗后放射性口腔黏膜炎发生情况, 将其分为病例组与对照组, 运用单因素 χ^2 检验, 多因素 logistic 回归分析其相关因素。 **结果** 166 例鼻咽癌患者调强放疗后全部发生放射性口腔黏膜炎, 发生率 100%, 将 0~1 级归为对照组, 共 33 例, 2~4 级归为病例组, 共 133 例。单因素分析发现, 病例组患者中超重者、吸烟史、饮酒史、化疗史、口腔 pH 值 ≤ 7.0 的比例高于对照组患者, 对照组患者中口腔卫生状况较好者、应用抗生素及口腔黏膜保护剂者比例高于病例组 ($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析发现, 166 例鼻咽癌患者放疗后发生放射性口腔黏膜炎的危险因素有吸烟史 ($OR = 2.147, P = 0.044$)、化疗史 ($OR = 5.220, P = 0.000$)、口腔卫生状况较差 ($OR = 2.477, P = 0.023$)、口腔 pH 值 ≤ 7.0 ($OR = 2.300, P = 0.013$)、保护因素有应用抗生素 ($OR = 0.372, P = 0.013$) 及应用口腔黏膜保护剂 ($OR = 0.341, P = 0.012$)。 **结论** 鼻咽癌患者调强放疗后放射性口腔黏膜炎发生的危险因素有吸烟、化疗、口腔卫生状况较差、口腔 pH 值 ≤ 7.0 , 保护因素有应用抗生素和口腔黏膜保护剂。针对不同患者存在的危险因素, 采取个体化的预防方案, 对于降低放射性口腔黏膜炎的发生有重要意义。

关键词: 鼻咽癌; 放射性口腔黏膜炎; 调强放疗; 相关因素

中图分类号: R739.6 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2019)12-1476-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2019.12.019

鼻咽癌是指发生于鼻咽腔顶部和侧壁的恶性肿瘤, 是我国高发恶性肿瘤之一, 临床上放射治疗是其首选的治疗方法。放射性口腔黏膜炎是由放射线电离辐射所引起的急慢性口腔黏膜损伤, 常见于头颈部肿瘤接受放射治疗后, 是肿瘤放射治疗常见的严重并发症之一。研究显示, 鼻咽癌患者放射治疗后放射性口腔黏膜炎的发病率高达 80% 以上^[1]。放射性口腔黏膜炎不仅对患者的生活质量、营养状况、治疗过程及心理状况造成了严重的影响, 而且会增加患者的住院时间及医疗费用。然而, 关于放射性口腔黏膜炎发生的相关因素, 目前仍不清楚。因此, 本研究以鼻咽癌患者为研究对象, 回顾性调查分析了影响鼻咽癌患者放疗后放射性口腔黏膜炎发生的相关因素, 现将结果报告如下。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象 选取 2016 年 1 月—2018 年 12 月南京医科大学附属淮安第一医院收治的 166 例鼻咽癌放疗患者为研究对象。病例纳入标准: (1) 经病理学诊

断为鼻咽癌且病理类型为低分化鳞癌的初治患者; (2) 行调强放疗的鼻咽癌患者; (3) 影像学检查未发现鼻咽癌远处转移病灶; (4) 调强放疗前无严重口腔溃疡及口腔感染; (5) 临床资料完整, 能有效随访。排除标准: (1) 合并有严重肝肾疾病患者; (2) 精神疾病病史患者; (3) 多发肿瘤患者。166 例鼻咽癌患者中, 男性 92 例, 女性 74 例; 年龄 31~78 岁, 平均 (53.7 ± 16.8) 岁; 病理分型: 角化型鳞癌 20 例, 非角化型鳞癌 146 例, 临床分期: I 期 12 例, II 期 20 例, III 期 98 例, IV 期 36 例。

1.2 研究方法 166 例患者均行调强放射治疗, 首先进行头颈部 CT 扫描, 根据肿瘤大小、范围确定放疗靶区, 对 7 个野面进行照射, 不同的靶区给予不同的放射剂量, 原发肿瘤病灶靶区剂量为 2.12 Gy/F, 临床靶区放射总剂量为 68 Gy, 颈部区放射总剂量为 55 Gy, 放疗次数为 32 次, 每周 5 次。每周检查患者放疗期间口腔黏膜炎发生情况, 根据 WHO 的黏膜反应分级标准进行分级^[2], 0 级: 口腔黏膜无明显症状; 1 级: 口腔黏膜充血、水肿, 伴有轻度疼痛; 2 级: 口腔黏膜充血、水肿, 伴有点状溃疡; 3 级: 口腔黏膜充血、水肿, 伴有片状溃疡, 上覆白膜, 疼痛加剧并影响进食; 4 级: 出现大面积口腔溃疡, 甚至坏死, 剧烈疼痛, 不能进食, 需经

作者简介: 徐芳 (1983-), 女, 本科学历, 主管护师, 研究方向: 放射治疗。

通信作者: 滕海荣, E-mail: sus9912@126.com。

肠营养支持。调强放疗期间由 2 名医师每周对患者进行一次口腔黏膜状态评价。

1.3 分组及评价方法 本研究中,将 2~4 级放射性口腔黏膜炎患者归为病例组,将 0~1 级放射性口腔黏膜炎患者归为对照组^[3],对两组患者临床资料进行对比分析:(1)基本资料:性别、年龄、文化程度、BMI (kg/m^2)、吸烟史、饮酒史等。(2)临床资料:化疗史、病理分型、临床分期、口腔卫生状况、口腔 pH 值、唾液黏稠度、应用抗生素、应用口腔黏膜保护剂等。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 18.0 统计学软件进行数据处理,计数资料采用百分率表示,两组间比较采用 χ^2 检验,将单因素分析中具有统计学意义的因素作为自变量建立 logistic 回归模型,将是否发生 2~4 级放射性口腔黏膜炎作为因变量,采用 logistic 回归进行多因素结果的分析,检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧)。

2 结果

2.1 放射性口腔黏膜炎发生情况 166 例鼻咽癌患者经放疗后全部发生放射性口腔黏膜炎,发生率 100%,其中 0 级 0 例,1 级 33 例,2 级 107 例,3 级 24 例,4 级 2 例。将 0~1 级患者归为对照组,共 33 例,2~4 级患者归为病例组,共 133 例。

2.2 鼻咽癌放疗后发生放射性口腔黏膜炎单因素分析 单因素分析发现,病例组患者中超重者、吸烟史、饮酒史、化疗史比例高于对照组患者,对照组患者中口腔卫生状况较好者,应用抗生素及口腔黏膜保护剂者比例高于病例组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 鼻咽癌放疗后发生放射性口腔黏膜炎的单因素分析

因素	分类	总例数	病例组 (n=133)	对照组 (n=33)	χ^2 值	P 值
性别	男	92	75(81.5)	17(18.5)	0.254	0.697
	女	74	58(76.3)	16(23.7)		
年龄(岁)	≤60	63	46(73.0)	17(27.0)	3.218	0.108
	>60	103	87(84.4)	16(15.6)		
文化程度	初中及以下	86	72(83.7)	14(16.3)	1.452	0.248
	高中以上	80	61(76.2)	19(23.8)		
BMI(kg/m^2)	≤24	91	65(71.4)	26(28.6)	9.554	0.003
	>24	75	68(90.7)	7(9.3)		
吸烟史	有	87	77(88.5)	10(11.5)	8.070	0.006
	无	79	56(70.9)	23(29.1)		
饮酒史	有	76	69(90.8)	7(9.2)	10.018	0.002
	无	90	64(71.1)	26(28.9)		
化疗史	有	112	110(98.2)	2(1.8)	70.769	0.000
	无	54	23(42.6)	31(57.4)		
病理分型	角化型鳞癌	20	16(80.0)	4(20.0)	0.000	1.000
	非角化型鳞癌	146	117(80.1)	29(19.9)		
临床分期	I~II 期	32	25(78.1)	7(21.9)	0.099	0.806
	III~IV 期	134	108(80.6)	26(19.4)		
	口腔卫生状况	较好	65	45(69.2)		
较差	101	88(87.1)	13(12.9)			

续表 1

因素	分类	总例数	病例组 (n=133)	对照组 (n=33)	χ^2 值	P 值
口腔 pH 值	≤7.0	96	83(86.4)	13(13.6)	5.741	0.019
	>7.0	70	50(71.4)	20(28.6)		
唾液黏稠度	浆液性	80	61(76.2)	19(23.8)	1.452	0.248
	粘稠	86	72(83.7)	14(16.3)		
应用抗生素	是	133	102(76.7)	31(23.3)	4.938	0.028
	否	33	31(93.9)	2(6.1)		
应用口腔黏膜保护剂	是	142	110(77.5)	32(22.5)	4.349	0.049
	否	24	23(95.8)	1(4.2)		

2.3 鼻咽癌放疗后发生放射性口腔黏膜炎多因素 logistic 回归分析 多因素 logistic 回归分析发现,166 例鼻咽癌患者放疗后发生放射性口腔黏膜炎的危险因素有吸烟史($OR=2.147, P=0.044$)、化疗史($OR=5.220, P=0.000$)、口腔卫生状况较差($OR=2.477, P=0.023$)、口腔 pH 值≤7.0($OR=2.300, P=0.039$);保护因素有应用抗生素($OR=0.372, P=0.013$)、应用口腔黏膜保护剂($OR=0.341, P=0.012$)。见表 2。

表 2 鼻咽癌放疗后发生放射性口腔黏膜炎的多因素 logistic 回归分析

因素	B 值	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	OR95%CI
BMI	0.639	0.362	3.105	0.077	1.894	0.926~3.876
吸烟史	0.764	0.372	4.227	0.044	2.147	1.028~4.485
饮酒史	0.582	0.359	2.631	0.110	1.789	0.882~3.629
化疗史	1.652	0.514	10.322	0.000	5.220	2.419~9.304
口腔卫生状况	0.907	0.383	5.616	0.023	2.477	1.155~5.313
口腔 pH 值	0.833	0.377	4.885	0.039	2.300	1.087~4.865
应用抗生素	-0.989	-0.390	6.427	0.013	0.372	0.171~0.812
应用口腔黏膜保护剂	-1.076	-0.397	7.326	0.012	0.341	0.153~0.758

3 讨论

放射性口腔黏膜炎是鼻咽癌患者放疗后常见并发症之一,其发生机制较为复杂。首先是因为放射线照射后,口腔黏膜脆性增加,容易破溃,其次口腔唾液腺受到放射性损伤后,浆液性腺泡组织为纤维组织所代替,导致唾液分泌量减少,对黏膜的保护作用降低,此外放射治疗也会抑制全身免疫系统,导致机体抵抗力下降^[4]。放射性口腔黏膜炎的病理过程可分为起始、上调、放大、溃疡、愈合五个阶段。研究称,放射性口腔黏膜炎的发生与机体一般状况、化疗、患者营养状态、口腔微生物状况等有关^[5]。本研究对鼻咽癌患者放疗后发生放射性口腔黏膜炎的相关因素进行了单因素及多因素的分析,单因素分析发现,BMI、吸烟史、饮酒史、化疗史、口腔卫生状况、口腔 pH 值、应用抗生素、应用口腔黏膜保护剂均与鼻咽癌患者放疗后放射性口腔黏膜炎的发生有关;多因素 logistic 回归分析发现,鼻咽癌患者放疗后发生放射性口腔黏膜炎的危险因素

有吸烟史 ($OR=2.147$)、化疗史 ($OR=5.220$)、口腔卫生状况较差 ($OR=2.477$)、口腔 pH 值 ≤ 7 ($OR=2.300$)、保护因素有应用抗生素 ($OR=0.372$) 及应用口腔黏膜保护剂 ($OR=0.341$)。

3.1 吸烟与放射性口腔黏膜炎的关系 本研究发现,吸烟者放射性口腔黏膜炎的发生率为 88.5%,高于非吸烟者(70.9%),差异有统计学意义($P<0.05$),多因素分析发现,吸烟者发生放射性口腔黏膜炎的危险性是非吸烟者的 2.147 倍。烟草中含有大量刺激性物质如酚类,会刺激口腔黏膜,加重炎症反应,另一方面吸烟会导致口腔内温度升高,不仅会灼伤口腔黏膜,还会造成黏膜局部血液循环不畅;研究称,长期吸烟会造成口腔黏膜上皮细胞增殖功能降低,细胞自我修复能力降低,此时进行放射治疗更容易损伤黏膜细胞,引起口腔黏膜炎症反应^[6]。有调查称,吸烟者中口腔黏膜性疾病的发病率高于非吸烟者,吸烟者唾液中表皮生长因子水平显著低于非吸烟者,而表皮生长因子与伤口愈合及损伤修复密切相关^[7]。

3.2 化疗与放射性口腔黏膜炎的关系 本研究发现,有化疗史的鼻咽癌患者放射性口腔黏膜炎的发生率为 98.2%,高于非化疗者(42.6%),差异有统计学意义($P<0.05$),多因素分析发现,化疗者发生放射性口腔黏膜炎的危险性是非化疗者的 5.220 倍。化疗也是鼻咽癌治疗的主要手段之一,主要药物包括紫杉醇类、铂类、氟尿嘧啶等。化疗药物多数为细胞毒性药物,可直接阻断核糖核酸的合成,抑制口腔黏膜上皮细胞的增殖,使口腔基底细胞更新障碍,造成了口腔溃疡的形成。此外,化疗药物可造成骨髓抑制导致血液中粒细胞及淋巴细胞水平降低,机体抵抗力降低,口腔溃疡不易愈合。研究称,单独放疗便可引起口腔黏膜炎,放化疗结合后,细胞毒性增加,口腔黏膜炎也增加^[8]。

3.3 口腔卫生状况与放射性口腔黏膜炎的关系 本研究发现,口腔卫生状况较好者放射性口腔黏膜炎的发生率为 69.2%,低于口腔卫生状况较差者(87.1%),差异有统计学意义($P<0.05$),多因素分析发现,口腔卫生状况较差者发生放射性口腔黏膜炎的危险性是较好者的 2.477 倍。卫生状况较差的患者口腔内存在大量食物残渣,有利于革兰氏阴性细菌的增殖生长,细菌释放大量毒素,增加了口腔黏膜炎的发生。有调查称,头颈部放疗患者给予漱口液能降低口腔黏膜炎的发生率^[9]。

3.4 口腔 pH 值与放射性口腔黏膜炎的关系 本研究发现,口腔 pH 值 ≤ 7.0 者放射性口腔黏膜炎的发生率为 86.4%,高于口腔 pH 值 > 7.0 者(71.4%),差异

有统计学意义($P<0.05$),多因素分析发现,口腔 pH 值 ≤ 7.0 者发生放射性口腔黏膜炎的危险性是口腔 pH 值 > 7.0 者的 2.3 倍。口腔 pH 值呈酸性的患者放射性口腔黏膜炎的发生率高,可能与放疗导致的唾液腺功能障碍有关^[10]。唾液腺功能障碍可引起唾液成分改变及唾液量的减少,导致口腔黏膜干燥、唾液粘稠,从而导致口腔 pH 值的降低。口腔 pH 值呈酸性可刺激口腔黏膜并破坏口腔的微生态环境,导致黏膜病变。此外有研究称,口腔卫生状况较差患者的口腔 pH 值往往较低,两者有明显的关联性^[11]。

3.5 应用抗生素与放射性口腔黏膜炎的关系 本研究发现,应用抗生素者放射性口腔黏膜炎的发生率为 76.7%,低于未应用抗生素者(93.9%),差异有统计学意义($P<0.05$),多因素分析发现,未应用抗生素者发生放射性口腔黏膜炎的危险性是应用抗生素者的 2.688(1/0.372)倍。抗生素可降低放射性口腔黏膜炎的发生率可能与抗生素可杀死口腔内细菌,降低炎症反应有关。有研究称,抗生素的使用可提高口腔 pH 值,一定程度上中和了放疗引起的口腔 pH 值的降低,减轻了口腔黏膜炎症^[12]。

3.6 应用口腔黏膜保护剂与放射性口腔黏膜炎的关系 本研究发现,应用口腔黏膜保护剂者放射性口腔黏膜炎的发生率为 77.5%,低于未应用口腔黏膜保护剂者(95.8%),差异有统计学意义($P<0.05$),多因素分析发现,未应用口腔黏膜保护剂者发生放射性口腔黏膜炎的危险性是应用口腔黏膜保护剂者的 2.932(1/0.341)倍。口腔黏膜保护剂的主要成分有利多卡因、地塞米松、维生素 B12、庆大霉素、薄荷等,其中利多卡因作为一种局部麻醉药,可发挥局部止痛作用,地塞米松可降低炎症反应,维生素 B12 可修复受损口腔细胞,庆大霉素可杀灭口腔细菌,薄荷有清利咽喉之功效。有研究称,头颈部放疗患者应用口腔黏膜保护剂较应用生理盐水的对照组可明显降低黏膜反应分级及口腔疼痛程度^[13]。

综上所述,本研究发现鼻咽癌放疗后放射性口腔黏膜炎发生的危险因素有吸烟、化疗、口腔卫生状况较差、口腔 pH 值 ≤ 7.0 ,保护因素有应用抗生素和口腔黏膜保护剂。针对不同患者存在的危险因素,采取个体化的预防方案,对于降低放射性口腔黏膜炎的发生有重要意义。

参考文献

- [1] 陈梅英,许可葵. 鼻咽癌住院病例生存分析[J]. 实用预防医学, 2012, 19(10):1465-1469.
- [2] 殷蔚伯,谷铁之. 肿瘤放射治疗学[M]. 第3版. 北京:中国协和医科大学出版社, 2002:256.