

放射性口腔黏膜炎的治疗

牟琳娜

(临沂市兰山区人民医院他 276000)

摘要: 随着精准放疗时代的来临, 放射治疗在恶性肿瘤, 特别是头颈肿瘤的疗效大幅度提高, 患者 5 年生存率得到了很大改善。然而, 作为头颈放疗常见副反应之一的放射性口腔黏膜炎的发病率仍然较高。其疼痛和进食困难等症状影响患者生活, 严重者被迫中止治疗, 延误病情。为进一步提高头颈肿瘤患者生存质量, 放射性口腔黏膜炎的防治日益受到国内外头颈放疗临床医生和科研工作者的关注。

关键词: 放射性; 口腔黏膜炎; 放射治疗; 头颈部肿瘤

引言

放射性口腔黏膜炎是指因放射线电离辐射所引起的口腔黏膜急性慢性损伤, 是头颈部肿瘤患者放疗最常见的严重并发症。放疗是头颈部肿瘤的主要治疗手段, 通常在常规分割放疗的第 2~3 周时(放疗剂量 20~30Gy)即可出现放射性口腔黏膜炎, 且持续加重。轻者出现咽干、咽痛、黏膜糜烂, 重者出现溃疡出血坏死, 不能进食, 严重影响患者的生活质量和治疗实施。然而, 目前尚无令人满意的治疗措施。因此, 缓解放射性咽喉黏膜反应已成为头颈部肿瘤放疗中亟待解决的问题。故本文将放射性口腔黏膜炎的国内外治疗现状及进展做一总结, 以期对临床工作提供指导作用。

1 发病原因

放射线治疗恶性肿瘤的机制, 主要是损伤细胞的 DNA, 使肿瘤细胞不能继续分裂和增殖。但射线杀伤肿瘤细胞的同时, 射野内的正常组织细胞也不能幸免。人类口腔黏膜的表层是更新速度较快的复层扁平上皮, 尤其是软腭、舌腹、舌侧缘及口腔底部等上皮细胞分化增殖速率快, 对放射线的敏感性强, 故极易出现放射性黏膜损伤。同时, 由于放射治疗时腮腺、唾液腺等口腔分泌腺体均在照射范围内, 使其功能受到抑制。大部分腮腺组织受照射达 20~30Gy 时即可引起唾液分泌明显减少, 黏液成分增加, pH 值下降, 口腔自洁能力下降; 易诱发细菌、真菌、厌氧菌等微生物的繁殖, 再加上射线可导致放射性龋齿, 出现牙痛、口臭、咀嚼困难等, 加重口腔黏膜反应。而除了直接杀伤作用, 放射线还可使射野内的微血管管壁发生肿胀、变窄或堵塞, 使局部黏膜水肿, 导致受损部位供血不良, 进一步促进了口腔黏膜炎的发生。

此外, 放射性口腔黏膜炎的发生也与患者的年龄、营养状况、个体遗传基因等有关。有研究证实, 患者放疗期间体重丢失是不良预后的预测因素。相对于体质指数(BMI)正常的患者, 接受放疗的口腔癌患者中放疗前 BMI 较低的患者发生中到重度口腔黏膜炎风险比是 9.07, 更易出现放射性口腔黏膜损伤。

2 临床表现及分级

根据放射性口腔黏膜炎症状出现的早晚, 分为急性放射性口腔黏膜炎和慢性放射性口腔黏膜炎。

急性放射性口腔黏膜炎通常在常规分割放疗(2Gy, 1/d)后的 7~14d 或累计放疗剂量达到 10~20Gy 时出现相应的临床症状, 持续到放疗结束后 2~4 周或采取有效治疗措施后 1~2 周好转。主要表现为口腔黏膜红肿、糜烂、溃疡, 覆盖白色假膜, 易出血, 触痛明显, 口干, 口臭等, 较严重时可出现黏膜的深大溃疡, 伴出血、感染及放射性龋齿、牙周炎。同时合并进食困难、张口受限等功能障碍和全身症状, 如厌食、疲倦、头痛、记忆力下降、失眠等。

慢性放射性口腔黏膜炎可发生在放射治疗结束 2 年后, 出现因唾液腺广泛萎缩而引起的继发性损伤。主要是口腔黏膜广泛萎缩、变薄、充血, 舌体出现萎缩性舌炎, 常合并真菌感染。局部症状包括口腔干燥、味觉异常等。

鉴于放射性口腔黏膜炎对患者生活质量及其治疗的严重影响, 世界卫生组织(WHO)及全美放射肿瘤治疗协作组(RTOG)均对放射性口腔黏膜炎做出了评估。其中 WHO 推荐的放射性口腔黏膜反应

评价标准分为 0 级: 无红肿、疼痛, 无吞咽困难; 1 级: 红肿、疼痛, 轻度吞咽困难, 能进固体食物; 2 级: 斑点状黏膜炎, 中度疼痛, 能进半流食; 3 级: 片状黏膜炎占照射区面积 50%, 重度疼痛, 仅能进流食; 4 级: 片状黏膜炎占照射区面积 50%以上, 有出血和坏死, 需要停止放疗以及营养支持。这为临床患者病情的评估和处理提供了依据。

3 放射性口腔黏膜炎的防治

为了减轻放疗相关不良反应, 现代放疗技术一直在进行改进, 如调强适形放疗或图像引导放疗的应用, 就尽可能地减少了正常组织的受照剂量。同时放疗前对患者进行必要的健康教育, 养成良好的口腔卫生习惯, 治疗期间清淡饮食等, 尽量延缓咽喉黏膜炎的出现时间, 减轻咽喉黏膜炎的程度。但这些均不能避免口腔黏膜炎的发生, 故积极的治疗显得更为重要。

3.1 糖皮质激素类含地塞米松注射液的漱口液或激素类喷雾可用于局部抗炎, 减轻黏膜炎性水肿。在临床上常配合其他制剂应用, 但应注意患者放疗期间免疫功能低下, 长时间应用激素可能继发黏膜的细菌或真菌感染。

3.2 抗微生物漱口液因放疗所致的黏膜炎易合并细菌、真菌及厌氧菌感染, 抗微生物漱口液是目前最为常用的预防及治疗口腔黏膜炎的方法。含庆大霉素的漱口液可用于口腔内革兰氏阴性杆菌感染, 同时可联合甲硝唑等抗厌氧菌治疗。真菌感染可局部应用碳酸氢钠及制霉菌素溶液含漱等。但既往文献报道的研究结果并不一致。综述 4 项使用氯己定治疗口腔黏膜炎的临床试验, 结果显示氯己定有预防及缓解黏膜炎的作用。而另外两项系统评价结论相反, 显示氯己定与无菌水或生理盐水溶液比较, 并没有更有效的预防和/或治疗黏膜炎。

3.3 疼痛治疗: 将 51 例头颈癌患者随机分成实验组(苄达明口服冲洗液)和安慰剂治疗组, 结果表明: 苄达明可预防放疗诱导的口腔黏膜炎并缓解症状。采用完全随机设计原则将 66 例鼻咽癌放疗患者等分为芬太尼和羟考酮两组。经临床观察得出: 羟考酮缓释片和芬太尼透皮贴均能降低放射性口腔黏膜炎口腔疼痛程度。将 71 例鼻咽癌患者随机分成观察组(氟比洛芬酯+常规治疗)36 例和对照组(常规治疗)35 例, 实验结果表明: 氟比洛芬酯控制急性放射性口腔黏膜炎所致中重度作用强, 不良反应少。将鼻咽癌放疗导致放射性口腔黏膜炎患者做临床研究, 其中 55 例受试者在放疗过程中出现中、重度疼痛, 即予以奥斯康定口服, 结果显示疼痛缓解显著且毒副反应小。对放射性口腔黏膜炎病人疼痛的治疗不仅有利于减轻他们的心理负担, 增加其对其治疗的信心, 从而提高放射治疗依从性。同时, 疼痛的缓解利于患者饮食摄入, 因此, 对患者营养状况的改善也至关重要。

3.4 口腔冷冻疗法: 口腔冷冻疗法能通过局部降温使口腔内温度迅速降低, 引起局部血管收缩, 降低黏膜组织氧含量, 预防感染, 减轻疼痛, 从而减轻口腔黏膜损伤, 同时, 口腔内温度降低后不适宜细菌生长, 进而减少局部感染的机会。此外, 低温情况下通过干预自由基蔓延达到防治辐射导致的口腔黏膜损伤的目的, 放射生物学的温度效应知识很好的解释这一现象的出现。根据完全随机设计

原理将 120 例鼻咽癌放疗的受试者等分成治疗组(口含生理盐水冰块)及对照组(一般口护)各 60 例。临床观察结论得出:放疗配合口含生理盐水冰块可有效预防鼻咽癌放疗病人放射性口腔黏膜炎出现。

3.5 生物反应调节剂其机制为激活表皮细胞的趋向性移动,加速细胞的增殖和活化从而促进细胞的生长及成熟,并可刺激纤维蛋白合成和新生血管的形成,加速溃疡的修复和愈合。这类生物制剂主要有重组人表皮生长因子、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、碱性成纤维细胞生长因子等。杨吉帆等[20]研究显示鼻咽癌患者放疗联合粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子可有效降低患者放射性口腔黏膜炎的发生率及严重程度,患者发生 3、4 级黏膜反应的发生率明显低于对照组,显著改善了患者的生活质量;不良反应主要有口腔感觉异常,口腔黏膜和舌乳头增生肥大。

3.6 中医中药我国中医药针对放射性口腔黏膜炎的治疗也有较多的研究。中医将放射性口咽黏膜炎列于口疮、口糜的范畴。《备急千金要方》及《太平圣惠方》等多种古方治疗口疮均立足于清热解毒泻火,并从清心着手。有学者认为放射线引起的口腔黏膜炎为热毒滞络,络脉瘀塞,气阴两亏,治疗原则当以益气养阴,通络生津为主,辅以清热解毒。以含激素及抗生素的漱口水(生理盐水、地塞米松、庆大霉素等)为对照组,以加味养阴清肺汤(由麦冬、白芍、黄芩、贝母、甘草、生地、黄芪、金银花等组成)为治疗组,发现中药汤剂能明显防治急性放射性口腔黏膜炎。以自拟的凉血解毒汤(主要由连翘、麦冬、紫草、金银花、甘草、生地、徐长卿等组成)治疗放射性口腔黏膜炎,发现凉血解毒汤可明显改善患者口腔黏膜炎症状,有可能是通过改变口腔 pH 值起作用。此外,一些中成药如鸦胆子油乳、康复新液等在放射性口腔黏膜炎中也有一定的作用。其中康复新液的主要有效成分是从美洲大蠊干燥虫体提取的物质,有显著的破瘀化积、消肿解毒的功效。有研究显示鼻咽癌放疗患者应用康复新液联合双料喉风散(主要中药成分为珍珠、人工牛黄、冰片、黄连、甘草、青黛、山豆等)的放射性口腔黏膜炎的发生率明显低于应用朵贝氏液的对照组,且出现 2 级以上放射性口腔黏膜炎的发生

率低于对照组。

3.7 黏膜炎伴随症状的改善人工唾液的应用能改善口干症状,但对放射性黏膜炎无治疗作用。此外,短波紫外线可直接作用于微生物的 DNA,杀死致病菌,同时使局部的微血管扩张,促进新陈代谢,加强网状细胞的吞噬能力,更好地吸收炎性渗出物,并使炎症局限化,可治疗已发生的口腔黏膜炎。对于放射性口腔黏膜炎所伴随的不同程度的疼痛,因其可影响进食、睡眠等,可局部加用麻醉剂,如利多卡因漱口液或凝胶等,尽量选择餐前或睡前应用。如果患者出现中、重度以上的疼痛,可酌情加用非甾体类镇痛药及止痛药,同时还应注意加强患者的营养,提高患者身体的耐受性,必要时可适当给予静脉补液营养支持或鼻饲营养等。

结束语

综上所述,头颈部肿瘤患者放疗过程中,绝大多数患者都会出现放射性口腔黏膜炎,发病率高,严重影响了患者的生活质量和预后。因此,放疗期间采取积极有效的措施防治放射性口腔黏膜炎尤为重要。参照本文综述的治疗进展,临床医师可以采用多种治疗方法,例如西药治疗明显改善放射性口腔黏膜炎症状,联合中医药治疗促进口腔黏膜的修复,最大程度的缩短放射性口腔黏膜炎的持续时间,减轻其严重程度,改善患者的生活质量,保证治疗的顺利完成。

参考文献

- [1]王锡山.恶性肿瘤的“治疗过度”及“治疗不足”[J].中华结直肠疾病电子杂志 2016, 1(5): 95-97.
- [2]徐治鸿.中西医结合口腔黏膜病学[Z].人民卫生出版社, 2008: 269.
- [3]王承伟, 吴立广, 徐惠, 等.鼻咽癌放疗致急性口腔黏膜反应的相关因素分析[J].南通大学学报(医学版), 2016, 36(3): 185-188.
- [4]章洁苓, 黄芬, 胡猛, 等.头颈部放疗病人行改良口腔护理的效果观察[J].全科护理, 2017, 15(1): 64-66.
- [5]韦榕枫, 潘冬梅, 廖金莲, 等.放射性口腔黏膜炎患者医护一体化疼痛护理干预[J].护理学杂志, 2015, 30(6): 7-10.