

• 论著 •

口疮散治疗自体造血干细胞移植患者 口腔黏膜炎疗效观察

唐 晔^a, 蔡铭慈^a, 沈一格^a, 张守杰^b, 葛 健^c, 赵维莅^a

(上海交通大学医学院附属瑞金医院 a.血液科 上海血液学研究所 医学基因组学国家重点实验室
国家转化医学中心;b.中医科;c.眼科,上海 200025)

[摘要] 目的:探讨应用口疮散治疗自体造血干细胞移植患者口腔黏膜炎的效果。方法:回顾性分析2016年4月—2021年12月我院血液科接受自体造血干细胞移植的149例患者,根据是否使用口疮散治疗进行分组,治疗组在移植后第1天起应用口疮散外敷于口腔黏膜,未使用者为对照组。比较2组患者的口腔黏膜炎分级以及疗效。结果:口疮散治疗组及对照组的口腔黏膜炎患病率相近,治疗组口腔溃疡愈合率明显优于对照组(87.18%比6.25%, $P<0.001$),不同严重程度病例经口疮散治疗后均有效缓解。结论:口疮散治疗造血干细胞移植患者大剂量预处理化疗后口腔黏膜炎安全有效,值得临床推广。

关键词: 自体造血干细胞移植; 口腔黏膜炎; 口疮散

中图分类号: R781.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-6087(2025)01-0014-04

DOI: 10.16138/j.1673-6087.2025.01.03

Clinical effect of Kou Chuang San in treating oral mucositis associated with chemotherapy in malignant hematologic patient after autologous stem cell transplantation

TANG Wei^a, CAI Mingci^a, SHEN Yige^a, ZHANG Shoujie^b, GE Jian^c, ZHAO Weili^a

a. Department of Hematology, Shanghai Institute of Hematology, State Key Laboratory of Medical Genomics, National Research Center for Translational Medicine; b. Department of Traditional Chinese Medicine; c. Department of Ophthalmology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

[Abstract] **Objective** To study clinical effect with Kou Chuang San in oral mucositis associated with chemotherapy in malignant hematologic patient during autologous stem cell transplantation. **Methods** From April 2016 to December 2021, 149 patients with oral mucositis who received autologous hematopoietic stem cell transplantation in the Department of Hematology in Ruijin hospital were enrolled and divided into two groups according to receiving Kou Chuang San treatment or not. The treatment group was applied to Kou Chuang San on the first day after stem cell transplantation, while the patients who did not receive Kou Chuang San treatment belonged to the control group. Oral mucositis grading and therapeutic effects were compared between the two groups. **Results** The incidence of oral mucositis in the treatment group was significantly lower than that in the control group (87.18% vs 6.25%, $P<0.001$). **Conclusions** The Kou Chuang San is effective and safe in treating patients with oral mucositis after autologous hematopoietic stem cell transplantation.

Key words: Autologous stem cell transplantation; Oral mucositis; Kou Chuang San

自体造血干细胞移植是治愈血液系统恶性肿瘤的重要手段,但大剂量预处理化疗容易引起口腔黏膜损伤,临床上可表现为黏膜红斑、片状溃疡或假膜形成,口疮可反复累及唇、舌、口腔黏膜、舌系带和软腭部等部位,影响患者进食及营养摄入,严重时可导致黏膜相关血流感染甚至死亡,显著降低患者生活质量及干细胞移植治疗有效率^[1]。口疮病

名最早见于《素问·气交变大论》:“岁金不及,炎火乃行……民病口疮”。本研究使用的口疮散系上海朱氏喉科的秘传之方,其主要成分为黄连、山豆根、人中黄、人中白、黄柏、青黛、煅石膏、西月石、冰片、儿茶等。中医认为实症口疮主要是心脾两经之热,脾主口心主舌,证如《诸病源候论·口舌疮候》所述:口舌疮候,手少阴,心之经也,心气通于舌;足太阴,脾之经也,脾气通于口。脏腑热盛,热乘心脾,气冲于口舌,故令口舌生疮也。

通信作者:葛 健 E-mail: gj10420@rjh.com.cn;
赵维莅 E-mail: zhao.weili@yahoo.com

虚症:口疮应分虚火、虚寒和气虚。实症:久病,病入脏腑。临床上以实症居多,虚症则少见^[2]。口疮散具有解毒、消肿止痛、清热生津功效。中医认为心开窍于舌,舌为心之苗。口疮散能够清心脾之火,通过调和脏腑与内分泌,平衡体内阴阳机能,达到对症用药,促进口腔黏膜溃疡愈合,减少口腔黏膜炎的发生,标本兼治。本研究将口疮散应用于自体造血干细胞移植患者口腔黏膜炎的治疗,取得良好的效果,报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例资料

采用回顾性病例资料研究,选择2016年4月至2021年12月我院血液科接受自体造血干细胞移植治疗的149例患者,未使用口疮散的74例患者为对照组,其中男性50例,女性24例,年龄16~65岁,平均(45±18)岁。使用口疮散的75例患者为口疮散治疗组,其中男性45例,女性30例,年龄15~68岁,平均(48±14)岁。2组患者性别、年龄比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。

1.2 预处理治疗方案

1.2.1 BEAM方案:卡莫司汀300 mg/m²,第1天;依托泊苷100 mg/m²,1次/12 h,第2~5天;阿糖胞苷200 mg/m²,1次/12 h,第2~5天;美法仑140 mg/m²,第6天。

1.2.2 Bu/Cy-E方案:白消安1.6 mg/kg,1次/12 h,第1~3天;依托泊苷400 mg/m²,第4~5天;环磷酰胺50 mg/kg,第6~7天。

1.2.3 BEAC方案±克拉屈滨:司莫司汀300 mg/m²,第1天;依托泊苷100 mg/m²,1次/12 h,第2~5天;阿糖胞苷100 mg/m²,1次/12 h,第2~5天;环磷酰胺1.0~1.5 g/m²,第2~5天;克拉屈滨6 mg/m²,第2~5天。

1.2.4 卡莫司汀+塞替派方案:卡莫司汀400 mg/m²,第1天;塞替派5 mg/kg,1次/12 h,第2~3天。

1.3 口疮散组方及制法

口疮散主要以黄连、山豆根、人中黄、人中白、黄柏、青黛、煅石膏、西月石、冰片、儿茶等中药组成。除青黛和冰片外,其余药材研粉,过120目筛,再加入精研成极细末的冰片和青黛混合拌匀,装入干净药瓶待用。口疮散所含药物无毒性,患者咽下无妨,可安全使用。

1.4 治疗方法

对照组从预处理第1天起以1:2 000氯己定及

2%碳酸氢钠漱口液交替使用,常规每日2次,视患者临床情况在餐前、饭后增加漱口次数。治疗组在此基础上于造血干细胞移植后第1天使用口疮散,用无菌棉签将药物均匀涂于口腔内,15 min内禁止饮水,每日3次。自体造血干细胞移植的预处理、干细胞移植及造血恢复过程中,每周2次行口腔咽拭子培养。造血干细胞移植过程中患者体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 或发生寒战时,在使用抗菌药物前无菌条件下抽取外周血及导管内血液进行需氧菌、厌氧菌及真菌培养,根据培养结果指导临床抗菌药物的应用及治疗。患者口腔溃疡愈合后可停止使用。

1.5 评价方法

参照WHO标准^[3]将口腔黏膜炎分为0~Ⅳ度。Ⅰ度:存在无痛性溃疡、红斑或轻度敏感;Ⅱ度:存在疼痛的红斑或溃疡,但不影响进食;Ⅲ度:融合性溃疡妨碍患者进食固体食物;Ⅳ度:症状严重,需要肠内或肠外营养支持。自预处理化疗开始至移植结束后35 d,每日清晨在充足光线下观察口腔,记录口腔黏膜炎出现的时间、面积、溃疡数量及愈合情况等详细资料,且以溃疡愈合,疼痛消失作为痊愈标准。

自体造血干细胞移植造血植入标准^[4]:中性粒细胞植入标准为造血干细胞输注后,停用粒细胞集落刺激因子后连续3 d外周血中性粒细胞数 $\geq 0.5 \times 10^9/\text{L}$;巨核系植入标准为患者造血干细胞移植后脱离血小板输注条件下,外周血血小板数 $\geq 20 \times 10^9/\text{L}$ 。

1.6 统计学方法

采用SPSS 26.0软件进行统计分析。计量资料如符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;如不符合正态分布,以中位数(四分位数)[$M(Q_1, Q_3)$]表示,用非参数秩和检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2组临床基线特征比较

口疮散治疗组与对照组在年龄、性别、Ann-Arbor分期、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体能状态评分、乳酸脱氢酶、移植前是否接受放疗、移植前疾病状态、移植时体重以及自体干细胞移植回输干细胞数量方面差异均无统计学意义($P>0.05$)(见表1)。

2.2 2组患者口腔黏膜炎发生率和严重程度比较

149例自体干细胞移植患者治疗期间出现口腔黏膜炎者87例,发生率58.39%。74例对照组患者中发生口腔黏膜炎共48例(64.86%),75例口疮散治疗组患者中发生口腔黏膜炎共39例(52.00%)。治疗组口腔黏膜炎发生率与对照组相比差异无显著性($\chi^2=2.537, P=0.111$),不同程度口腔溃疡发生情况相当($P=0.679$)(见表2)。

2.3 2组患者口腔黏膜炎缓解情况比较

对照组48例口腔黏膜炎患者中3例未用药自愈,缓解率6.25%,其中Ⅰ度2例,Ⅱ度1例。口疮散治疗组39例口腔黏膜炎患者中34例经治疗后痊愈,缓解率87.18%,包括Ⅰ度16例,Ⅱ度11例,Ⅲ度5例,Ⅳ度2例。治疗组口腔黏膜炎总缓解率显著优于对照组($\chi^2=57.661, P<0.001$);不同严重程度口腔黏膜炎患者经口疮散治疗后均有所缓解,其中29例Ⅰ~Ⅱ度患者中27例痊愈(93.10%),10例Ⅲ~Ⅳ度患者中7例痊愈(见表3)。

表2 2组患者口腔黏膜炎发生的严重程度比较(n)

Table 2 Severity of oral mucositis in each group (n)

组别	Ⅰ度	Ⅱ度	Ⅲ度	Ⅳ度	Z	P
对照组(n=74)	18	16	8	6	-0.414	0.679
治疗组(n=75)	16	13	6	4		

表3 2组患者各程度口腔黏膜炎缓解情况(n)

Table 3 Response in patients with oral mucositis in each group (n)

组别	Ⅰ度	Ⅱ度	Ⅲ度	Ⅳ度
对照组(n=48)				
痊愈	2	1	0	0
未愈	16	15	8	6
治疗组(n=39)				
痊愈	16	11	5	2
未愈	0	2	1	2

3 讨论

口腔黏膜炎是大剂量预处理化疗联合自体造

表1 接受自体造血干细胞移植治疗患者的临床特征[$\bar{x}\pm s/n(\%)$]

Table 1 Patients characteristics with stem cell transplantation[$\bar{x}\pm s/n(\%)$]

临床特征	对照组(n=74)	口疮散治疗组(n=75)	t/χ^2	P
年龄(岁)	45±18	48±14	1.553	0.123
性别[n(%)]			0.923	0.337
男性	50(67.6)	45(60.0)		
女性	24(32.4)	30(40.0)		
诊断[n(%)]			3.101	0.212
霍奇金淋巴瘤	5(6.8)	10(13.3)		
B细胞非霍奇金淋巴瘤	62(83.8)	54(72.0)		
T细胞非霍奇金淋巴瘤	7(9.4)	11(14.7)		
Ann-Arbor分期[n(%)]			2.106	0.143
Ⅰ+Ⅱ	18(24.3)	26(34.6)		
Ⅲ+Ⅳ	56(75.7)	49(65.4)		
ECOG评分[n(%)]			1.203	0.273
0~1分	69(93.2)	66(88.0)		
2~4分	5(6.8)	9(12.0)		
乳酸脱氢酶>192 U/L[n(%)]	48(64.8)	45(60.0)	0.581	0.449
放疗[n(%)]	21(28.4)	26(34.7)	0.682	0.409
移植前疾病状态[n(%)]			1.086	0.581
CR1	40(54.1)	43(57.3)		
CR2	25(33.8)	20(26.7)		
PR	9(12.1)	12(16.0)		
体重(kg)	69.0±14.5	69.3±17.5	0.155	0.877
回输CD34 ⁺ 细胞($\times 10^6$ /kg)	3.6±1.8	4.1±2.3	1.526	0.129

CR:完全缓解(complete remission);CR1:首次CR;CR2:疾病进展或复发再次化疗后第2次CR;PR:部分缓解(partial response)。

血干细胞移植的常见并发症之一,其发生率高达 80% 以上^[5]。有研究表明,由于细胞毒性药物的持续作用、机体长期处于骨髓抑制状态、免疫力极其低下,多种综合因素加剧了口腔溃疡严重度^[6]。严重口腔溃疡不仅带给患者痛苦,影响治疗顺利进行,甚至可并发败血症和感染性休克,导致死亡。本研究 149 例自体干细胞移植患者治疗期间出现口腔黏膜炎临床表现者 87 例,总体发生率 58.39%。所有患者从预处理第 1 天起都使用了 1:2 000 氯己定及 2% 碳酸氢钠漱口液交替漱口,使口腔黏膜微环境能维持稳定状态,从而减少口腔黏膜炎发生。Ohbayashi 等^[7]临床观察发现,在化疗导致严重长期的骨髓造血抑制并同时伴有口腔黏膜屏障损害的造血干细胞移植患者中,46.2% 发生与口腔定植菌相关的血流感染。因此,预防及治疗造血干细胞移植术前术后口腔黏膜炎的发生,尽量减少不良反应是临床医护人员重点关注的问题。

本研究结果显示,对照组口腔溃疡发生率为 64.86%,而治疗组为 52.00%,且治疗组患者口腔黏膜炎发生率及严重程度均显著低于对照组,同时口疮散对已发生口腔黏膜溃疡的治疗总有效率为 87.18%;而对照组的溃疡较难愈合。口疮散治疗具有良好的临床效果,与其包含多种中药相关:黄连味苦入心经,具有降心火、清热燥湿、抑菌作用;山豆根有清热解毒、利咽消肿之效;人中黄有清热、辟瘟、润肠通便利于泄热的作用;人中白清热降火、止血散瘀,常用于咽喉肿痛和牙疳口疮的治疗;黄柏有清热燥湿、泻火除蒸、解毒疗疮之用;青黛具清热泻火、凉血消斑之功;西月石解毒敛肌,对皮肤黏膜有收敛保护作用,同时有一定的抑菌作用;儿茶具收湿敛疮作用;煅石膏具收湿生肌、敛疮止血作用,外用主要用于溃疡不敛者,常和黄柏、青黛等同用;冰片具辛香走窜、加强药物渗透功用。多种药物联合使用促进口腔黏膜溃疡愈合,有效改善患者病情,减轻疼痛感。同时在自体造血干细胞移植患者自身免疫力低下的情况下,口疮散能够维护口腔黏膜微环境稳定而减少口腔黏膜炎发生。

造血干细胞移植中对于口腔黏膜溃疡的预防,临床上常见应用常规漱口液及漱口液中加入细胞生长因子,但总体疗效并不理想。本研究结果显示

尽管接受口疮散预防后口腔黏膜炎严重程度及治疗有效率明显改善,但依然有部分接受干细胞移植患者粒细胞缺乏期间甚至粒细胞恢复后口腔黏膜仍未修复,这类患者可考虑联合激光治疗,进一步提高有效率^[8]。

综上所述,口疮散能预防和治疗造血干细胞移植患者的口腔黏膜溃疡,值得临床推广。

致谢:感谢张守杰老师对中医学系统学习的辅导和本文写作的指导!

[参考文献]

- [1] 刘颖,周春兰,赵洁,等. 帕利夫明对血液肿瘤患者造血干细胞移植术后口腔黏膜炎及急性移植物抗宿主病影响的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志,2019,19(4): 439-447.
- [2] 张守杰,施磊,胡原,等. 临床心悟[M]. 上海:上海科学技术出版社,2023:129-133.
- [3] World Health Organization. Handbook for reporting results of cancer treatment[M]. Geneva: World Health Organization, 1979.
- [4] 中华医学会血液学分会浆细胞疾病学组,中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会. 中国多发性骨髓瘤自体造血干细胞移植指南(2021 年版)[J]. 中华血液学杂志,2021,42(5):353-357.
- [5] Volpato LE, Silva TC, Oliveira TM, et al. Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis[J]. Braz J Otorhinolaryngol, 2007,73(4):562-568.
- [6] 贾灵芝,李小丽,王凤然. 2015 版“MASCC/ISOO/EBMT 放化疗及造血干细胞移植者口腔护理专家共识”解读[J]. 护理研究,2018,32(2):167-168.
- [7] Ohbayashi Y, Imataki O, Uemura M, et al. Oral microorganisms and bloodstream infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Clin Oral Investig, 2021,25(7):4359-4367.
- [8] Vitale MC, Modaffari C, Decembrino N, et al. Preliminary study in a new protocol for the treatment of oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and chemotherapy (CT) [J]. Lasers Med Sci, 2017,32(6):1423-1428.

(收稿日期:2023-12-04)

(本文编辑:张 永)