

· 科研论著 ·

鼻咽癌病人放疗相关性口腔黏膜炎危险因素的 Meta 分析

蒋婷¹, 周帅¹, 张玲¹, 黄思明¹, 刘鑫², 江锦芳^{1*}

1. 广西医科大学附属肿瘤医院, 广西 530021 2. 南宁市第一人民医院

Risk factors of radiotherapy-related oral mucositis in patients with nasopharyngeal carcinoma: a Meta-analysis

JIANG Ting, ZHOU Shuai, ZHANG Ling, HUANG Siming, LIU Xin, JIANG Jinfang

Guangxi Medical University Affiliated Tumor Hospital, Guangxi 530021 China

Corresponding Author JIANG Jinfang, E-mail: jiangjinfang2008@163.com

Abstract **Objective:** To investigate the risk factors of radiotherapy-related oral mucositis in patients with nasopharyngeal carcinoma. **Methods:** Literature on the risk factors of radiotherapy-related oral mucositis in patients with nasopharyngeal carcinoma was retrieved from Web of Science, the Cochrane Library, PubMed, EMbase, CNKI, WanFang Database, VIP and CBM. The search time limit was from the establishment of each database to May 1, 2021. Literature screening, data extraction, and quality evaluation were carried out by two researchers. RevMan 5.3 software was used for Meta-analysis. **Results:** A total of 19 articles were included. Meta-analysis results showed that synchronous chemotherapy [OR=3.86, 95% CI(2.98, 4.99), Z=10.29, P<0.000 01], oral pH<7 [OR=1.61, 95% CI(1.13, 2.29), Z=2.66, P=0.008], smoking [OR=2.02, 95% CI(1.57, 2.61), Z=5.41, P<0.000 01], poor oral health [OR=2.18, 95% CI(1.36, 3.49), Z=3.22, P=0.001], diabetes [OR=6.75, 95% CI(3.01, 15.14), Z=4.63, P<0.000 01], leukopenia [OR=7.63, 95% CI(3.83, 15.19), Z=5.79, P<0.000 01], weight loss ≥ 5 kg [OR=4.83, 95% CI(1.81, 12.90), Z=3.14, P=0.002] were the risk factors of radiotherapy-related associated oral mucositis in nasopharyngeal carcinoma patients. **Conclusions:** Existing evidence indicates that synchronous chemotherapy, oral pH<7, smoking, poor oral health, diabetes, leukopenia, weight loss ≥ 5 kg are the risk factors for radiotherapy-related oral mucositis in nasopharyngeal carcinoma patients. However, due to the limitations of the number and quality of the included studies, the conclusion needs to be verified by more high-quality studies.

Keywords nasopharyngeal carcinoma; radiotherapy; oral mucositis; risk factors; Meta-analysis; evidence-based nursing

摘要 **目的:** 探讨鼻咽癌病人放疗相关性口腔黏膜炎的危险因素。方法: 计算机检索 Web of Science、the Cochrane Library、PubMed、EMbase、中国知网、万方数据库、维普数据库和中国生物医学文献数据库等关于鼻咽癌病人放疗相关性口腔黏膜炎危险因素的文献, 检索时限为建库至 2021 年 5 月 1 日, 由 2 位研究者筛选文献、提取资料, 并进行质量评价。采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果: 共纳入 19 篇文献。Meta 分析结果显示, 同步化疗 [OR=3.86, 95% CI(2.98, 4.99), Z=10.29, P<0.000 01]、口腔 pH<7 [OR=1.61, 95% CI(1.13, 2.29), Z=2.66, P=0.008]、吸烟 [OR=2.02, 95% CI(1.57, 2.61), Z=5.41, P<0.000 01]、口腔卫生状况差 [OR=2.18, 95% CI(1.36, 3.49), Z=3.22, P=0.001]、糖尿病 [OR=6.75, 95% CI(3.01, 15.14), Z=4.63, P<0.000 01]、白细胞减少 [OR=7.63, 95% CI(3.83, 15.19), Z=5.79, P<0.000 01]、体重减轻 ≥ 5 kg [OR=4.83, 95% CI(1.81, 12.90), Z=3.14, P=0.002] 是鼻咽癌病人放疗相关性口腔黏膜炎的危险因素。结论: 现有证据表明, 同步化疗、口腔 pH<7、吸烟、口腔卫生状况差、糖尿病、白细胞减少、体重减轻 ≥ 5 kg 是鼻咽癌病人放疗相关性口腔黏膜炎的危险因素。但受纳入研究数量和质量限制, 结论尚需开展更多高质量研究予以验证。

关键词 鼻咽癌; 放疗; 口腔黏膜炎; 危险因素; Meta 分析; 循证护理

doi: 10.12102/j.issn.2095-8668.2022.09.001

鼻咽癌是发生于鼻咽腔顶部和侧壁的恶性肿瘤,

全球约 80% 的鼻咽癌发生于中国, 其中以华南地区居多^[1-2]。鼻咽癌首选的治疗方法为放射治疗^[3]。相关研究显示, 鼻咽癌病人接受放射治疗后口腔黏膜炎的总发病率高达 80%^[4]。口腔黏膜炎导致病人口咽部疼痛、进食困难、营养状况变差、放射治疗中断, 甚至需要额外住院治疗^[5-6], 给病人带来极大的痛苦。近年来许多研究探讨了鼻咽癌病人放疗相关性口腔黏膜炎的危险因素, 但结论并不一致^[7]。本研究采用 Meta 分析方法对国内外相关研究进行探讨, 系统评价鼻咽癌病人放疗相关性口腔黏膜炎的危险因素, 以期临床

基金项目 广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研项目, 编号: Z20190816

作者简介 蒋婷, 护师, 硕士研究生在读

* 通讯作者 江锦芳, E-mail: jiangjinfang2008@163.com

引用信息 蒋婷, 周帅, 张玲, 等. 鼻咽癌病人放疗相关性口腔黏膜炎危险因素的 Meta 分析[J]. 循证护理, 2022, 8(9): 1137-1144.

早期预防和干预鼻咽癌放疗相关性口腔黏膜炎提供依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入及排除标准

1.1.1 纳入标准

①研究类型:队列研究、病例对照研究。②研究对象:经病理组织学确诊为鼻咽癌的病人,接受放射治疗,年龄 ≥ 18 岁。③研究内容:鼻咽癌病人放疗相关性口腔黏膜炎危险因素。④结局指标:研究结果中提供了比值比(odds ratio, OR)及其95%置信区间(confidence interval, CI)。

1.1.2 排除标准

①重复报道的文献;②资料不全的文献;③相关研究的个案报道和综述;④无法提取数据的文献。

1.2 文献检索策略

分别检索 the Cochrane Library、PubMed、Web of Science、EMbase、中国知网(CNKI)、万方数据库(WanFang Database)、维普数据库(VIP)和中国生物医学文献数据库(CBM),检索时限为建库至2021年5月1日,采用主题词和自由词相结合的方式进行检索,中文检索词为:“鼻咽癌/鼻咽肿瘤/头颈部肿瘤/头颈癌”“放疗/放射治疗/放射疗法/调强放疗”“口腔黏膜炎/口炎/口腔炎”“危险因素/影响因素/相关因素/诱发因素/高危因素”。英文检索词为:“nasopharyngeal carcinoma/head and neck neoplasms”“radiotherapy/radiotherapies”“stomatitis/oral mucositis”“risk factors/risk factor/health correlates”。

1.3 文献筛选和资料提取

将检索到的所有文献导入 EndNote X8 软件,根据年份、文献作者和标题进行去重。文献筛选时首先根据题目和摘要进行初筛,排除明显不相关文献,然后进一步阅读全文进行再次筛选,最终确定是否纳入文献。由2名研究者按纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料(包括作者、年份、国家、研究类型、样本量、危险因素等)并交叉核对,如遇到分歧,双方可通过讨论或者咨询第3名研究者进行协助判断。

1.4 纳入研究的质量评价

队列研究和病例对照研究的质量评价均采用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)^[8],该量表分为2个部分,分别适用于评价队列研究和病例对照研究,每部分均有3个维度、8个条目,3个维度分别为研究人群选择、可比性、结局。8个条目采用星号(*)进行半定量化,满足标准得1颗星,1颗星代表1分,满分为9分。评分 ≥ 7 分为高质量文献,评分4~6分为中等质量文献,评

分 ≤ 3 分为低质量文献。每篇文献均由2名评价者独立评价后进行交叉审核,如有分歧,通过协商或寻求第3方达成共识。

1.5 统计学方法

数据采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。二分类变量采用 OR 表示,各效应量均给出其 95% CI。若异质性检验 $P \geq 0.1$ 且 $I^2 \leq 50\%$,表示多个研究间结果具有同质性,使用固定效应模型分析;若 $P < 0.1$ 且 $I^2 > 50\%$,表示多个研究间结果存在异质性,对纳入的文献采用亚组分析或敏感性分析寻找异质性来源,经处理后,多个研究结果仍存在异质性,可采用随机效应模型进行合并分析或放弃结果合并,直接采用描述性分析。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

检索数据库获得相关文献 651 篇,其中 the Cochrane Library($n = 31$)、PubMed($n = 67$)、Web of Science($n = 109$)、EMbase($n = 382$)、CNKI($n = 25$)、WanFang Database($n = 6$)、VIP($n = 8$)和 CBM($n = 22$),其他途径获得 1 篇。通过 EndNote X8 去除重复文献后获得 559 篇,阅读题目和摘要后去除文献 494 篇,查找并阅读全文,进一步排除不符合纳入标准的文献,最终纳入文献 19 篇文献^[5,9-26],其中,英文文献 11 篇^[16-26],中文文献 8 篇^[5,9-15]。文献筛选流程及结果见图 1。

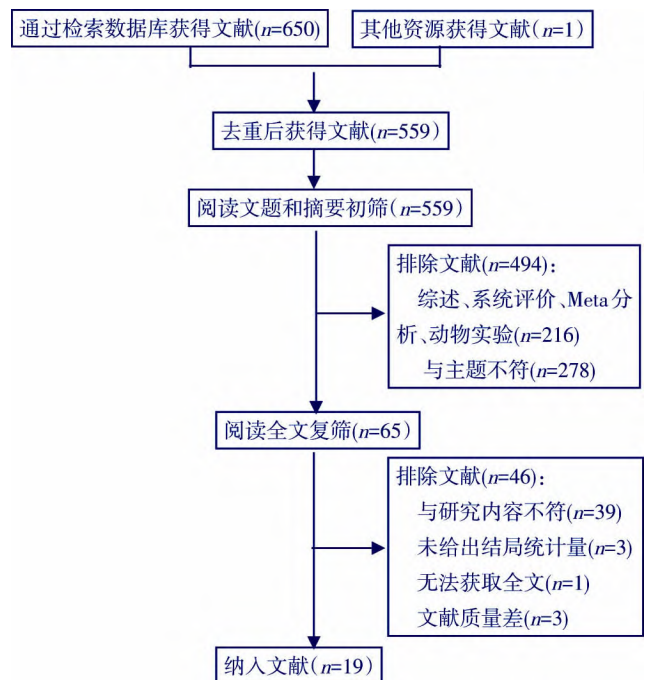


图1 文献筛选流程及结果

2.2 纳入文献的基本特征

例对照研究 3 篇^[9,11,13], 详见表 1。纳入的 19 篇^[5,9-26]文献中, 队列研究 16 篇^[5,10,12,14-26], 病

表 1 纳入文献的基本特征

纳入研究	研究类型	国家	样本量(例)	危险因素
李绍恩等 ^[9] 2020	病例对照研究	中国	120	②③④⑤⑥⑦
王鲁等 ^[5] 2017	队列研究	中国	114	②③④⑦
彭伟等 ^[10] 2016	队列研究	中国	1 674	①②⑧
徐芳等 ^[11] 2019	病例对照研究	中国	166	②③④⑦⑩
成灏等 ^[12] 2014	队列研究	中国	102	⑧⑨
陈思等 ^[13] 2013	病例对照研究	中国	92	⑩⑳
汤亚莉等 ^[14] 2017	队列研究	中国	162	⑦⑮⑱
孙境苑等 ^[15] 2020	队列研究	中国	96	②⑧⑮
Li 等 ^[16] 2017	队列研究	中国	94	⑨⑫
Nagatani 等 ^[17] 2017	队列研究	日本	91	⑦⑪
Chen 等 ^[25] 2017	队列研究	中国	114	②⑳㉔
Xu 等 ^[19] 2013	队列研究	中国	850	⑫
Tao 等 ^[20] 2017	队列研究	中国	80	②⑬⑭
Su 等 ^[21] 2020	队列研究	中国	188	⑫
Pereira 等 ^[22] 2019	队列研究	巴西	413	⑦⑮⑰⑱
Elting 等 ^[23] 2007	队列研究	美国	204	⑦⑧⑪
Sunaga 等 ^[24] 2021	队列研究	日本	95	⑦
Chen 等 ^[18] 2021	队列研究	中国	240	⑦㉒
Vera-Llonch 等 ^[26] 2006	队列研究	美国	408	⑦⑳㉔㉕㉖

注: ①为糖尿病前期; ②为吸烟; ③为口腔卫生状况差; ④为口腔 pH<7; ⑤为体质指数(BMI)>24 kg/m²; ⑥为饮酒史; ⑦为同步化疗; ⑧为糖尿病; ⑨为放疗前后体重减轻≥5 kg; ⑩为性别; ⑪为原发部位为中咽部或口腔; ⑫为营养状况差; ⑬为癌症 N 分期; ⑭为单剂量的辐射剂量在咽部; ⑮为白细胞计数减少; ⑯为放射性骨坏死; ⑰为口腔念珠菌病; ⑱为诱导化疗; ⑲为平均放疗剂量(≥60 Gy); ⑳为口腔无特殊处理; ㉑为使用抗生素; ㉒为放疗剂量>30 Gy; ㉓为癌症 T 分期; ㉔为化疗剂量改变; ㉕为住院治疗; ㉖为基因分型; ㉗为放疗中断。

2.3 纳入文献的方法学质量评价

篇, 纳入文献大多为高质量文献, 研究结果较为可靠。

纳入的 19 篇^[5,9-26]文献, 根据 NOS 评价标准, 高

详见表 2。

质量(≥7 分)研究 15 篇, 中等质量(5~6 分)研究 4

表 2 纳入文献的方法学质量评价

单位: 分

纳入研究	研究对象选择	组间可比性	结果测量	质量评分
李绍恩等 ^[9] 2020	3	2	2	7
王鲁等 ^[5] 2017	4	1	2	7
彭伟等 ^[10] 2016	3	1	2	6
徐芳等 ^[11] 2019	3	1	3	7
成灏等 ^[12] 2014	4	2	2	8
陈思等 ^[13] 2013	4	1	2	7
汤亚莉等 ^[14] 2017	3	2	2	7
孙境苑等 ^[15] 2020	4	1	2	7
Li 等 ^[16] 2017	4	1	2	7
Nagatani 等 ^[17] 2017	4	1	2	7
Chen 等 ^[25] 2017	3	1	3	7
Xu 等 ^[19] 2013	3	1	1	5
Tao 等 ^[20] 2017	3	1	3	7
Su 等 ^[21] 2020	3	1	2	6
Pereira 等 ^[22] 2019	4	2	2	8
Elting 等 ^[23] 2007	3	2	2	7
Sunaga 等 ^[24] 2021	3	1	2	6
Vera-Llonch 等 ^[26] 2006	4	1	2	7
Chen 等 ^[18] 2021	4	1	2	7

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 同步化疗

10 项研究^[5,9,11,14,17-18,22-24,26]对同步化疗进行了研究。异质性检验结果显示,各项研究间异质性较大($P=0.001, I^2=67\%$),进行敏感性分析, Pereira 等^[22]的研究是造成异质性的主要原因,剔除该研究后,各研究间

异质性可接受($P=0.43, I^2=0\%$),采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果显示,同步化疗是鼻咽癌病人放疗相关性口腔黏膜炎的危险因素[OR = 3.86, 95%CI(2.98, 4.99), $Z=10.29, P<0.000 01$]。提示同步化疗的鼻咽癌病人放疗相关性口腔黏膜炎的发病率可能是其他未接受同步化疗病人的 3.86 倍,见图 2。

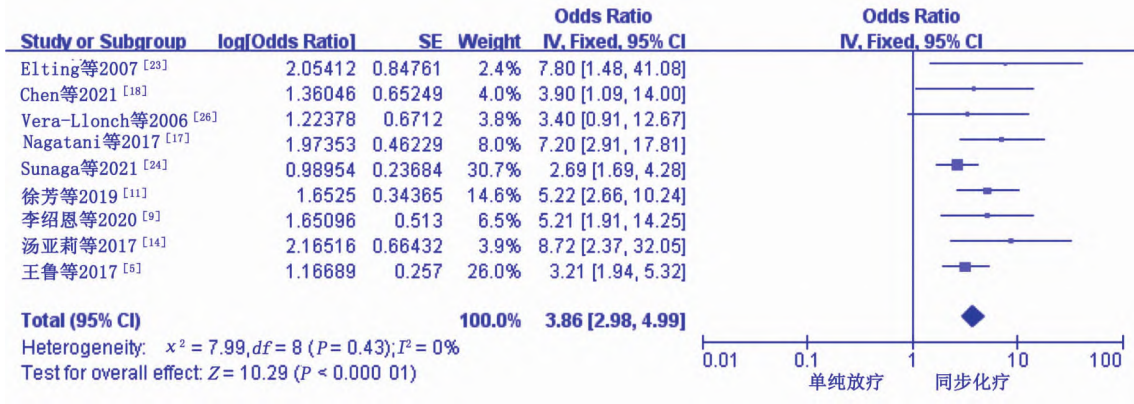


图 2 同步化疗对鼻咽癌病人放疗相关性口腔黏膜炎影响的 Meta 分析

2.4.2 口腔 pH<7

3 项研究^[5,9,11]对口腔 pH<7 进行了研究,各项研究间异质性较小($P=0.26, I^2=25\%$),采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果显示,口腔 pH<7 是鼻咽癌病人放疗相关性口腔黏膜炎的危险因素[OR = 1.61, 95%CI(1.13, 2.29), $Z=2.66, P=0.008$]。

间异质性较大($P=0.001, I^2=72\%$)。进行敏感性分析后得到彭伟等^[10]的研究是造成异质性的主要原因,剔除该文献后,各研究间异质性可以接受($P=0.08, I^2=49\%$),采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果显示,吸烟是鼻咽癌病人发生放疗相关性口腔黏膜炎的危险因素[OR=2.02, 95%CI(1.57, 2.61), $Z=5.41, P<0.000 01$]。见图 3。

2.4.3 吸烟

7 项研究^[5,9-11,15,20,25]对吸烟进行了研究,各研究

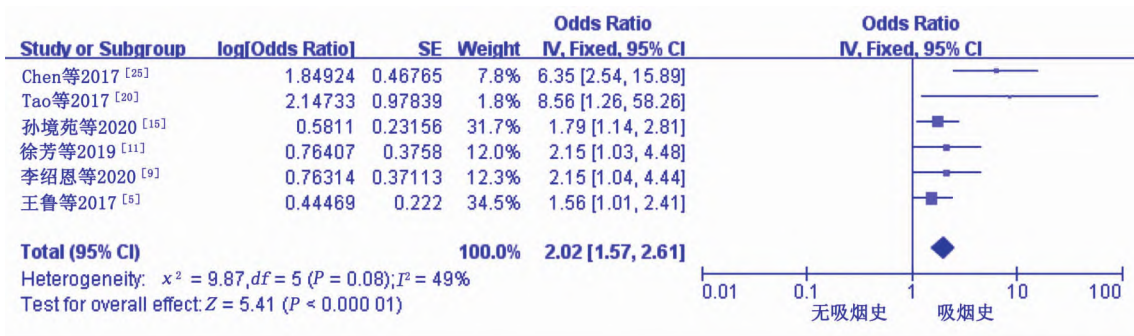


图 3 吸烟对鼻咽癌病人放疗相关性口腔黏膜炎影响的 Meta 分析

2.4.4 口腔卫生状况差

3 项研究^[5,9,11]对口腔卫生状况差这一因素进行了研究,各研究间异质性小($P=0.60, I^2=0\%$),采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果显示,口腔卫生状况差是鼻咽癌病人发生放疗相关性口腔黏膜炎的危险因素[OR=2.18, 95%CI(1.36, 3.49), $Z=3.22, P=0.001$]。

研究,各研究间异质性大($P=0.03, I^2=67\%$),进行敏感性分析后得到彭伟等^[10]的研究是造成异质性的主要原因,剔除该项研究后,各研究间异质性较小($P=0.90, I^2=0\%$),采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果显示,糖尿病是鼻咽癌病人发生放疗相关性口腔黏膜炎的危险因素[OR=6.75, 95%CI(3.01, 15.14), $Z=4.63, P<0.000 01$]。

2.4.5 糖尿病

4 项研究^[10,12,15,23]对糖尿病这一因素进行了研

2.4.6 白细胞计数减少

2 项研究^[14-15]对白细胞计数减少进行了研究,各

研究间异质性较小($P=0.58, I^2=0\%$),采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果显示,白细胞计数减少是鼻咽癌病人发生放疗相关性口腔黏膜炎的危险因素[OR=7.63,95%CI(3.83,15.19), $Z=5.79, P<0.000\ 01$]。

2.4.7 放疗前后体重减轻 ≥ 5 kg

2 项研究^[12,16]对放疗前后体重减轻 ≥ 5 kg 进行了研究,各研究间异质性较小($P=0.61, I^2=0\%$),采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果显示,放疗前后体重减轻 ≥ 5 kg 是鼻咽癌病人发生放疗相关性口腔黏膜炎的危险因素[OR=4.83,95%CI(1.81,12.90), $Z=3.14, P=0.002$]。

2.5 发表风险偏倚分析

对纳入文献数 ≥ 10 篇的危险因素做漏斗图进行发表偏倚性分析,同步化疗对鼻咽癌病人放疗相关性口腔黏膜炎影响的研究存在发表偏倚,见图 4。

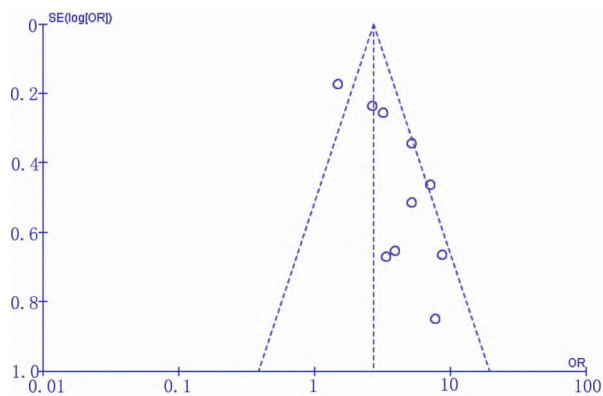


图 4 同步化疗漏斗图

3 讨论

3.1 同步化疗

本研究结果显示,同步化疗的鼻咽癌病人口腔黏膜炎的发病率是其他未接受同步化疗病人的 3.86 倍。Kawashita 等^[27]的研究表明,与接受单纯放疗的病人相比,行同步化疗的鼻咽癌病人重度口腔黏膜炎发生率更高,与本研究结果一致。放疗在杀死肿瘤细胞的同时会损伤病灶周围的正常组织,放射治疗损伤的程度取决于放疗的方式、放疗分割的模式、放射剂量和正常组织的耐受程度。放射治疗可导致毛细血管内皮细胞和口咽黏膜基底细胞死亡,出现黏膜溃疡坏死、疼痛^[7,28]。行同步放化疗则干扰黏膜上皮细胞的成熟和细胞生长,产生促炎细胞因子介导对黏膜的局部反应,导致正常细胞更新和凋亡,革兰阴性菌和真菌的间接侵袭引起细菌感染,造成口腔黏膜炎^[29-30]。本研究结果显示同步放化疗可增加发生口腔黏膜炎的风险,行同步放化疗的病人发生严重口腔黏膜炎的风险较高。

因此,在鼻咽癌病人进行同步化疗时,医务人员需要综合病人的实际情况,给予针对性的处理方式,降低放疗相关性口腔黏膜炎的发生率,减轻口腔黏膜炎引起的不适,提高病人的生活质量。

3.2 口腔 pH<7 与口腔卫生状况

口腔 pH<7 与口腔卫生状况差均是鼻咽癌病人发生放疗相关性口腔黏膜炎的危险因素。鼻咽癌病人进行放射治疗后,口腔内唾液减少,口腔黏膜干燥,口腔 pH 值偏酸性,由于酸性物质的积聚与刺激,打破了口腔内微生物的动态平衡,导致黏膜病变^[5,31]。国外多项研究强调了适当保持良好的口腔卫生对减轻辐射引起的口腔问题的重要性^[32-34]。李丹等^[35]的研究指出日常口腔护理状况较差的病人,更容易发生口腔黏膜炎,在化疗病人日常管理过程中监测口腔 PH 值,给予合适的漱口液干预能够明显降低病人口腔黏膜炎的发生率。口腔黏膜作为抵御口腔感染和炎症的第一道防线,其重要性不言而喻。口腔卫生状况差的病人为口腔中革兰阴性菌的繁殖提供了适宜的环境,革兰阴性菌释放大量的细菌毒素,增加了口腔黏膜炎的发生率^[36]。大多数教育程度低或低收入人群牙科疾病意识和口腔卫生护理水平较低,许多病人从未接受过正规的牙科治疗,对于口腔护理的知识了解甚少^[32]。提示在鼻咽癌病人治疗前关注病人对口腔护理相关知识的了解情况,提前做好口腔卫生健康教育工作,实时关注同步化疗病人口腔内唾液 PH 值的变化,必要时选择合适的漱口液进行漱口,有效开展病人鼻咽癌放化疗病人口腔黏膜炎的预防工作,有效减少口腔黏膜炎的发生。

3.3 吸烟

本研究结果显示,吸烟是鼻咽癌病人发生放疗相关性口腔黏膜炎的危险因素。有研究显示,吸烟造成口腔黏膜炎可能存在以下两方面原因:一方面,烟草在燃烧过程中会释放酚类、醛类和其他可能侵入口腔黏膜并造成损害的化学物质,加重炎症反应;另一方面,吸烟时口腔温度增高,不仅造成口腔黏膜灼伤,还使黏膜局部血液循环不畅^[31,37]。秦晓萌等^[38]研究发现,有吸烟史病人的口腔黏膜病发生率明显高于无吸烟史病人,与本研究结果一致。与此同时,Karagueuzian 等^[39]的研究表明长期吸烟会对口腔黏膜造成损伤,进一步引起口腔黏膜炎的发生。但有研究报道,虽然吸烟是口腔黏膜炎的影响因素,然而这种效果是轻微的,临床上可以忽略不计,吸烟与不吸烟病人口腔黏膜发病时间只有 2 d 差异^[40]。尽管吸烟对鼻咽癌病人放疗相关性口腔黏膜炎的确切影响尚不清楚,但可以推测,

吸烟与其他参数可能形成共同的危险因素。提示护士应加大关注有吸烟史的鼻咽癌病人,了解其吸烟史,引导其正确戒烟,积极进行预防干预。

3.4 糖尿病

糖尿病是鼻咽癌病人发生放疗相关性口腔黏膜炎的危险因素。Guggenheimer 等^[41] 在一项横断面研究中发现糖尿病病人比无糖尿病病人口腔黏膜炎发生率近 2 倍(44.7%/25.0%)。Saini 等^[42] 研究表明,糖尿病是鼻咽癌放疗病人发生急性黏膜反应的独立危险因素之一,这在本研究中也得到了证实。此外,多项研究表明有念珠菌相关感染的糖尿病病人和管理不当的糖尿病病人的多种炎症、口腔疾病的发生率高^[43-45]。目前,高血糖水平加重鼻咽癌病人发生放疗相关性口腔黏膜炎的机制尚不明了。相关研究证实,糖化终产物的产生、胶原结构和代谢的改变、免疫反应的改变和白细胞介素的激活是失代偿期糖尿病病人的发病机制,促进了口腔内疾病的发生与发展^[46]。本研究结果显示,患有糖尿病的鼻咽癌病人放疗相关性口腔黏膜炎的发生率较高,提示医护人员在对伴有糖尿病的鼻咽癌病人进行放疗过程中,应该常规监测和控制病人的血糖水平,这对鼻咽癌病人放疗相关性口腔黏膜炎的发生有一定的预防作用。

3.5 白细胞计数减少

白细胞计数减少是鼻咽癌病人放疗相关性口腔黏膜炎的独立危险因素之一。鼻咽癌病人进行放疗与同步化疗时会导致病人白细胞及体液免疫因子降低,免疫力下降,利于病原微生物在机体内繁殖,促进口腔黏膜炎的发生与发展^[47-48]。Nishii 等^[49] 研究发现使用顺铂或西妥昔单抗等化疗药物时,白细胞或淋巴细胞减少与严重口腔黏膜炎的高发病率相关。Cheng 等^[50-51] 研究显示癌症化疗病人口腔黏膜炎的严重程度与白细胞计数呈负相关,本研究亦得到相似结论。但本研究纳入文献中只有 2 篇表明白细胞计数减少是鼻咽癌病人放疗相关性口腔黏膜炎的危险因素,关于白细胞减少的具体数值与鼻咽癌病人放疗相关性口腔黏膜炎关系研究较少,证据不足,还有待进一步验证。

3.6 放疗前后体重减轻 ≥ 5 kg

有研究显示,53%的病人在放疗期间体重减轻超过 20%,其中 29%的病人完全中断放疗超过 5 d^[52]。放射线对正常组织和细胞有毒性作用,可导致毒副作用的发生,进而影响营养状况,使体重下降,影响细胞和组织的修复能力,使毒副作用加重^[53]。口腔黏膜炎发生时会引起进食困难,导致体重下降^[54],说明口腔黏膜炎与体重下降之间存在相互影响的关系。Saito

等^[55] 对接受放疗的口腔癌病人进行研究发现,放疗前 BMI 较低的病人中重度口腔黏膜炎的发生率是正常 BMI 病人的 9.07 倍。Mizumachi 等^[56] 研究发现,与未接受营养补充剂治疗的对照组相比时,接受脂肪酸营养补充剂治疗的病人体重下降状况明显改善,严重口腔黏膜炎发生率明显下降。本研究只有 2 篇文献表明体重减轻 ≥ 5 kg 是鼻咽癌病人放疗相关性口腔黏膜炎的危险因素,对于体重与鼻咽癌病人放疗相关性口腔黏膜炎关系,还待进一步验证。

3.7 局限性

本研究纳入的鼻咽癌病人发生放疗相关性口腔黏膜炎危险因素还存在以下局限性:①大多数研究纳入研究样本量较少,缺少暴露因素的具体分析,如口腔卫生状况差作为暴露因素未给出具体的判断标准等,给临床实践带来一定困惑;②部分研究纳入的暴露因素不全面,仅对少数暴露因素进行分析,研究结果容易以偏概全;③对于相同的暴露危险因素,不同的研究得出的结论不完全一致,需要对更多的文献进行系统评价,以得出更加准确的结论。

4 小结

本研究结果显示,同步化疗、口腔 pH < 7 、口腔卫生状况差、糖尿病、吸烟、白细胞计数减少、放疗前后体重减轻 ≥ 5 kg 是鼻咽癌病人放疗相关性口腔黏膜炎发生的危险因素。在分析同步化疗、吸烟、糖尿病对鼻咽癌病人放疗相关性口腔黏膜炎发生的影响时,存在异质性,可能是由于不同人群特征、样本量等存在差异性。早期明确鼻咽癌病人放疗相关性口腔黏膜炎发生的危险因素,有利于医护人员在临床中尽早识别和预防口腔黏膜炎的发生,可为制定有效的治疗方案提供参考依据。由于研究的地域差异、研究质量、研究对象的异质性等原因,鼻咽癌放疗相关性口腔黏膜炎影响因素的研究仍需开展更多的高质量研究来进一步验证。

参考文献:

- [1] CHAN A T C, HUI E P, NGAN R K C, *et al.* Analysis of plasma Epstein-Barr virus DNA in nasopharyngeal cancer after chemoradiation to identify high-risk patients for adjuvant chemotherapy: a randomized controlled trial[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2018, 36(31): 3091-3100.
- [2] 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会, 中华医学会放射肿瘤治疗学分会, 王仁生, 等. 中国鼻咽癌放射治疗指南(2020 版)[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2021, 28(3): 167-177.
- [3] COLEVAS A D, YOM S S, PFISTER D G, *et al.* NCCN guidelines insights: head and neck cancers, version 1.2018[J]. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 2018, 16(5):

- 479-490.
- [4] TROTTI A, BELLM L A, EPSTEIN J B, *et al.* Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy; a systematic literature review[J]. *Radiotherapy and Oncology*, 2003, 66(3): 253-262.
- [5] 王鲁, 曹咏梅, 史金晔. 鼻咽癌调强放疗后放射性口腔黏膜炎发生的危险因素分析[J]. *中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志*, 2017, 25(6): 456-459.
- [6] MLAK R, POWRÓZEK T, BRZOZOWSKA A, *et al.* The relationship between TNF- α gene promoter polymorphism (-1 211 T>C), the plasma concentration of TNF- α , and risk of oral mucositis and shortening of overall survival in patients subjected to intensity-modulated radiation therapy due to head and neck cancer [J]. *Supportive Care in Cancer*, 2020, 28(2): 531-540.
- [7] 尹燕, 张静平. 放射性口腔黏膜炎影响因素研究进展[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2020, 29(9): 799-803.
- [8] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa Scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. *European Journal of Epidemiology*, 2010, 25(9): 603-605.
- [9] 李绍恩, 魏伟宏, 吕志倩. 鼻咽癌患者放疗后放射性口腔黏膜炎发生的相关因素[J]. *中国实用医药*, 2020, 15(20): 110-112.
- [10] 彭伟, 陈津, 江传慧, 等. 血糖水平与鼻咽癌临床特征及放射性口腔黏膜炎相关性分析[J]. *诊断学理论与实践*, 2016, 15(3): 317-321.
- [11] 徐芳, 滕海荣, 王月霞, 等. 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[J]. *实用预防医学*, 2019, 26(12): 1476-1479.
- [12] 成灏, 吴慧, 卢晓旭, 等. 鼻咽癌同期放化疗中急性皮肤黏膜反应的临床观察及其相关因素分析[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2014, 34(5): 351-354.
- [13] 陈思, 缪娟, 蒋丽丽, 等. 润兴牙龈炎冲洗器联合洁悠神在鼻咽癌放射性口腔黏膜炎中的应用[J]. *中华现代护理杂志*, 2013, 19(22): 2621-2624.
- [14] 汤亚莉, 周素珠, 何嘉文, 等. 头颈部恶性肿瘤放疗致口腔黏膜炎的发病情况和相关危险因素分析[J]. *医学临床研究*, 2017, 34(10): 1986-1988.
- [15] 孙境苑, 程敏琼, 黄晓萍. 鼻咽癌放化疗患者急性黏膜反应的相关危险因素及 OREM 自我管理理论的应用效果[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(3): 711-717.
- [16] LI K X, YANG L, XIN P L, *et al.* Impact of dose volume parameters and clinical factors on acute radiation oral mucositis for locally advanced nasopharyngeal carcinoma patients treated with concurrent intensity-modulated radiation therapy and chemoradiotherapy [J]. *Oral Oncology*, 2017, 72: 32-37.
- [17] NAGATANI A, OGAWA Y, SUNAGA T, *et al.* Analysis of the risk factors for severe oral mucositis in head and neck cancer after chemoradiotherapy with S-1[J]. *Yakugaku Zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 2017, 137(2): 221-225.
- [18] CHEN G L, JIANG H G, JIANG D Z, *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.
- [19] XU L H, ZHANG H L, LIU J S, *et al.* Investigation of the oral infections and manifestations seen in patients with advanced cancer[J]. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 2013, 29(5): 1112-1115.
- [20] TAO Z C, GAO J, QIAN L T, *et al.* Factors associated with acute oral mucosal reaction induced by radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: a retrospective single-center experience[J]. *Medicine*, 2017, 96(50): e8446.
- [21] SU L, LIN Q J, LI R, *et al.* Prognostic value of nutritional impairment on treatment-related toxicity and survival in patients with nasopharyngeal carcinoma taking normal nutrition before radiotherapy[J]. *Head & Neck*, 2020, 42(12): 3580-3589.
- [22] PEREIRA I F, FIRMINO R T, MEIRA H C, *et al.* Radiation-induced oral mucositis in Brazilian patients: prevalence and associated factors[J]. *In Vivo (Athens, Greece)*, 2019, 33(2): 605-609.
- [23] ELTING L S, COOKSLEY C D, CHAMBERS M S, *et al.* Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 68(4): 1110-1120.
- [24] SUNAGA T, NAGATANI A, FUJII N, *et al.* The association between cumulative radiation dose and the incidence of severe oral mucositis in head and neck cancers during radiotherapy[J]. *Cancer Reports (Hoboken, N J)*, 2021, 4(2): e1317.
- [25] CHEN H H, WU M X, LI G S, *et al.* Association between XRCC1 single-nucleotide polymorphism and acute radiation reaction in patients with nasopharyngeal carcinoma: a cohort study [J]. *Medicine*, 2017, 96(44): e8202.
- [26] VERA-LLONCH M, OSTER G, HAGIWARA M, *et al.* Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma[J]. *Cancer*, 2006, 106(2): 329-336.
- [27] KAWASHITA Y, HAYASHIDA S, FUNAHARA M, *et al.* Prophylactic bundle for radiation-induced oral mucositis in oral or oropharyngeal cancer patients[J]. *Journal of Cancer Research & Therapy*, 2014, 2(1): 9-13.
- [28] 张琰君, 袁灿亮, 于得全, 等. 头颈部肿瘤放疗同期口服西黄胶囊对急性放射性口腔黏膜炎的预防作用[J]. *山东医药*, 2019, 59(21): 76-78.
- [29] VOLPATO L E R, SILVA T C, OLIVEIRA T M, *et al.* Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis [J]. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 2007, 73(4): 562-568.
- [30] NAIDU M U R, RAMANA G V, RANI P U, *et al.* Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis-complicating the treatment of cancer[J]. *Neoplasia*, 2004, 6(5): 423-431.
- [31] 李小冬, 郑晓宇. 鼻咽癌调强放疗患者放射性口腔黏膜炎发生的主要相关因素分析[J]. *南京医科大学学报(社会科学版)*, 2011, 11(2): 134-137.
- [32] NORONHA V R, ARAUJO G S, GOMES R T, *et al.* Mucoadhesive propolis gel for prevention of radiation-induced oral mucositis[J].

- Current Clinical Pharmacology, 2014, 9(4):359-364.
- [33] KOSHINO M, SAKAI C, OGURA T, *et al.* Efficacy of oral cavity care in preventing stomatitis (mucositis) in cancer chemotherapy [J]. *Gan to Kagaku Ryoho Cancer & Chemotherapy*, 2009, 36(3): 447-451.
- [34] LI E, TROVATO J A. New developments in management of oral mucositis in patients with head and neck cancer or receiving targeted anticancer therapies [J]. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 2012, 69(12):1031-1037.
- [35] 李丹, 徐丽丽, 王国权, 等. 护理干预对化疗患者口腔黏膜炎的预防效果研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2013, 23(19):4666-4668.
- [36] 庞苏红. 鼻咽癌调强放疗患者放射性口腔黏膜炎相关因素分析 [D]. 南昌: 南昌大学, 2020.
- [37] DEAN J A, WONG K H, WELSH L C, *et al.* Normal tissue complication probability (NTCP) modelling using spatial dose metrics and machine learning methods for severe acute oral mucositis resulting from head and neck radiotherapy [J]. *Radiother Oncol*, 2016, 120(1):21-27.
- [38] 秦晓萌, 贾灵芝, 王蒙蒙, 等. 中国人群癌症放疗化疗并发口腔黏膜炎危险因素 Meta 分析 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2018, 25(14): 1035-1041.
- [39] KARAGUEUZIAN H S, WHITE C, SAYRE J, *et al.* Cigarette smoke radioactivity and lung cancer risk [J]. *Nicotine & Tobacco Research; Official Journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*, 2012, 14(1):79-90.
- [40] DOERR W, DOERR E. Impact of smoking habits on the clinical manifestation of oral mucositis during radiotherapy for head and neck tumors [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81(2):S547.
- [41] GUGGENHEIMER J, MOORE P A, ROSSIE K, *et al.* Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies. I. Prevalence and characteristics of non-candidal lesions [J]. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 2000, 89(5):563-569.
- [42] SAINI R, AL-MAWERI S A, SAINI D, *et al.* Oral mucosal lesions in non oral habit diabetic patients and association of diabetes mellitus with oral precancerous lesions [J]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2010, 89(3):320-326.
- [43] DOROCCA-BOBKOWSKA B, ZOZULINSKA-ZIOLKIEWICZ D, WIERUSZ-WYSOCKA B, *et al.* Candida-associated denture stomatitis in type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2010, 90(1):81-86.
- [44] BASTOS A S, LEITE A R, SPIN-NETO R, *et al.* Diabetes mellitus and oral mucosa alterations: prevalence and risk factors [J]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2011, 92(1):100-105.
- [45] AL-MAWERI S A, ISMAIL N M, ISMAIL A R, *et al.* Prevalence of oral mucosal lesions in patients with type 2 diabetes attending hospital universiti sains malaysia [J]. *The Malaysian Journal of Medical Sciences; MJMS*, 2013, 20(4):39-46.
- [46] BAJAJ S, PRASAD S, GUPTA A, *et al.* Oral manifestations in type-2 diabetes and related complications [J]. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2012, 16(5):777-779.
- [47] 梁少强, 张宁, 陈露斯, 等. 调强放射治疗对鼻咽癌患者口腔黏膜及免疫功能的影响 [J]. *中南大学学报(医学版)*, 2018, 43(5): 505-510.
- [48] 张文陆, 宇长青, 王言. 放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.
- [49] NISHII M, SOUTOME S, KAWAKITA A, *et al.* Factors associated with severe oral mucositis and candidiasis in patients undergoing radiotherapy for oral and oropharyngeal carcinomas: a retrospective multicenter study of 326 patients [J]. *Supportive Care in Cancer; Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 2020, 28(3):1069-1075.
- [50] CHENG K K, MOLASSIOTIS A, CHANG A M, *et al.* Evaluation of an oral care protocol intervention in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients [J]. *European Journal of Cancer (Oxford, England; 1990)*, 2001, 37(16):2056-2063.
- [51] 朱晓霞, 陈龙华, 晁漪澜. 鼻咽癌患者放射性口腔炎的危险因素分析 [J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(16):2583-2585.
- [52] CAPUANO G, GROSSO A, GENTILE P C, *et al.* Influence of weight loss on outcomes in patients with head and neck cancer undergoing concomitant chemoradiotherapy [J]. *Head & Neck*, 2008, 30(4):503-508.
- [53] 张娜, 周静, 宋金霞, 等. 强化营养管理在鼻咽癌同步放疗患者中的应用 [J]. *齐鲁护理杂志*, 2019, 25(15):6-9.
- [54] LANGIUS J A, BAKKER S, RIETVELD D H, *et al.* Critical weight loss is a major prognostic indicator for disease-specific survival in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy [J]. *British Journal of Cancer*, 2013, 109(5):1093-1099.
- [55] SAITO N, IMAI Y, MUTO T, *et al.* Low body mass index as a risk factor of moderate to severe oral mucositis in oral cancer patients with radiotherapy [J]. *Supportive Care in Cancer; Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 2012, 20(12):3373-3377.
- [56] MIZUMACHI T, KANO S, HOMMA A, *et al.* A nutritional supplement with a high blend ratio of ω -3 fatty acids (prosure®) reduces severe oral mucositis and body weight loss for head and neck cancer patients treated with chemoradiotherapy [J]. *Gan to Kagaku Ryoho Cancer & Chemotherapy*, 2019, 46(4):685-689.

(收稿日期:2021-11-25;修回日期:2022-03-31)

(本文编辑 贾小越)