·综述·

老年头颈部肿瘤患者放化疗后口腔黏膜炎潜在危险因素及其预防方法的研究进展

王佩,张艳*
(陆军军医大学第一附属医院肿瘤科,重庆 400038)

【摘 要】 头颈部肿瘤早期缺乏典型特征,当出现明显症状时,往往已发展为中晚期,多以放化疗进行辅助性治疗。但放化疗后口腔黏膜炎(OM)发生风险较高,尤其对老年患者而言,放化疗耐受性削弱,更易出现OM,引起吞咽困难、疼痛等表现,不利于营养物质摄入。及时明确老年头颈部肿瘤患者OM发生的危险因素,并探索预防方法,对减少OM的发生具有重要意义。本文对老年头颈部肿瘤患者放化疗后OM潜在危险因素及预防方法进行综述,为OM的防治提供参考。

【关键词】 老年人;头颈部肿瘤;放化疗;口腔黏膜炎;危险因素;预防方法
【中图分类号】 R739.91 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2026.09.142

Progress on potential risk factors and preventive measures of oral mucositis in elderly patients with head and neck cancer after radiochemotherapy

Wang Pei, Zhang Yan*
(Department of Oncology, First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China)

【Abstract】 Head and neck tumors lack typical characteristics in the early stage, often progressing to middle to advanced stages when obvious symptoms emerge. Radiotherapy and chemotherapy are often employed as adjuvant treatment. However, the risk of oral mucositis (OM) is relatively high after the therapies, especially for elderly patients, whose treatment tolerance is weakened, rendering them more susceptible to OM and subsequent manifestations including dysphagia and pain that compromise the intake of nutrients. Timely identification of the risk factors for OM and exploration of preventive strategies are of great significance for reducing the occurrence of OM in this population. In this article, we review the risk factors and preventive measures of OM in elderly patients with head and neck cancer after radiotherapy and chemotherapy, providing a reference for the prevention and treatment of OM.

【Key words】 aged; head and neck neoplasms; radiochemotherapy; oral mucositis; risk factors; prevention
This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81803028).
Corresponding author: Zhang Yan, E-mail: zhangyanyan3745@tmmu.edu.cn

头颈部肿瘤在老年人群中具有较高发病率,由于老年人感觉神经敏感性降低,易忽视头颈部肿瘤早期引发的轻度症状,多数患者确诊时已进展至中晚期。针对头颈部肿瘤的治疗方案,放化疗是促进瘤体缩小的重要方法,应用广泛,但容易引起口腔黏膜炎(oral mucositis,OM)。研究表明接受放化疗治疗的头颈部肿瘤患者中,OM发生率超过80%[1]。OM可导致患者无法正常进食,诱发营养障碍,降低患者生存质量。近年来,老年肿瘤患者的诊疗需求持续提升,针对放化疗治疗诱发OM的危险因素及防治策略已有相关研究报道,本文从OM潜在危险因素、预防方案两个方面展开综述,梳理近年来相关研究文献,为制定老年头颈部肿瘤患者放化疗后预防OM发生的临床干预策略提供依据。

1 老年头颈部肿瘤患者放化疗后OM的发病机制

OM是头颈部肿瘤放化疗患者常见的不良反应,临床症状通常表现为口腔黏膜红斑、溃疡等,且多伴随疼痛症状,严重情况下会导致患者出现吞咽障碍,甚至诱发全身感染,显著影响患者对放化疗的耐受性。放疗过程中产生的电离辐射,可造成口腔黏膜上皮细胞脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid,DNA)受损,同时激活DNA损伤修复通路,一旦DNA受损程度超出机体自身修复能力时,则会引发细胞周期阻滞,导致上皮细胞增殖受阻,口腔黏膜表层细胞脱落

收稿日期:2025-09-01;接受日期:2025-10-11
基金项目:国家自然科学基金(81803028)
通信作者:张艳,zhangyanyan3745@tmmu.edu.cn

后无法及时得到更新,最终造成黏膜屏障受损;而化疗药物对黏膜上皮干细胞的更新具有抑制作用,同时导致唾液腺功能减弱,唾液分泌量减少,使得唾液对黏膜的润滑作用及对酸性物质中和作用无法得到充分发挥,最终削弱了唾液对口腔黏膜的保护功能[2]。

2 老年头颈部肿瘤患者放化疗后OM的危险因素

2.1 一般情况

患者的一般情况可反映机体基础生理状态,其中部分因素可能与OM的发生相关。王艳丹等[3]以172例鼻咽癌放疗患者为研究对象,根据是否发生放射性口腔黏膜炎(radiation-induced oral mucositis, RIOM)将患者分为两组,每组各86例,研究结果显示体质量指数(body mass index, BMI)≥24 kg/m^2、饮酒史、吸烟史与RIOM的发生显著相关。该研究指出,BMI较高提示身体较为肥胖,心血管疾病发生风险高,并会对内分泌功能、消化系统功能产生一定影响;烟草内含有大量的酚类物质,可对口腔黏膜产生刺激作用,加重局部炎症反应,导致患者接受放疗后更容易发生RIOM;关于饮酒的影响该研究未做相关阐释,一般认为长期饮酒可能造成口腔黏膜屏障受损,导致黏膜更易遭受致病菌侵袭,进而促进RIOM发生。陈晨等[4]通过meta分析发现,我国头颈部肿瘤患者吸烟史、饮酒史、BMI≥24 kg/m^{2}均与RIOM的发生相关,且该研究进一步分析发现,肿瘤分期(tumor node metastasis, TNM)中N分期高、糖尿病史也会显著增加RIOM的发生风险。N分期较高的患者发生RIOM可能与颈部淋巴结受累需增加放疗照射剂量有关;糖尿病患者长期处于高血糖状态,可诱发微血管病变,导致口腔黏膜中血供减少,影响局部营养物质与氧气输送,不利于黏膜上皮细胞修复。

2.2 治疗因素

老年头颈部肿瘤患者常伴随脏器生理功能减退,对治疗药物毒性的代谢清除能力相应减弱,而且在治疗期间采用不同的临床干预方案,也可能会影响OM的发生。陈怡等[5]研究指出,化疗方案中包含的5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)与化疗性OM(chemotherapy-induced oral mucositis, CIOM)的发生相关,而应用口腔黏膜保护剂及抗生素是预防CIOM的保护因素。5-FU可破坏口腔黏膜细胞DNA的合成过程,激活细胞凋亡通路,促进细胞凋亡,进而抑制口腔黏膜上皮细胞增殖,最终诱发上皮细胞萎缩与溃疡形成,导致CIOM发生。而应用口腔黏膜保护剂及抗生素可通过抑制口腔细菌增殖,减轻口腔局部炎症反应,促进损伤黏膜的修复,从而达到控制CIOM发生风险的目的。Li等[6]通过meta分析发现,应用口腔黏膜保护剂及抗生素同样与RIOM的发生风险呈负相关,进一步验证了上述干预措施对预防OM的发生具有保护作用。

已有研究表明,接受放疗治疗的头颈部肿瘤患者中,其口腔放疗照射剂量与RIOM的发生显著相关,口腔黏膜接受的平均照射剂量越高,发生重度RIOM的风险就越高,当口腔黏膜接受的平均照射剂量<32 Gy时,可对预防或降低重度RIOM的发生风险具有积极意义[7]。放疗可对口腔黏膜细胞产生直接杀伤效应,且辐射照射剂量越高,杀伤作用越强,在高辐射剂量下,患者口腔黏膜细胞及血管内皮细胞受损进一步加重,释放大量的炎症因子,介导炎症细胞在黏膜损伤部位聚集,进而加剧局部疼痛与溃疡进展。

2.3 口腔环境因素

口腔环境可反映个体口腔健康状况,口腔健康水平低下则通常会显著提升OM的发生风险。雷聆艺等[8]通过meta分析发现,口腔卫生差、口腔酸碱度(potential of hydrogen, pH)≤7与头颈部恶性肿瘤患者RIOM的发生显著相关。从作用机制来看,口腔卫生较差者其口腔内残留较多的食物残渣,为病原微生物的定植、生长与繁殖提供了适宜环境,病原微生物在增殖过程中释放的毒素会进一步提升RIOM的发生风险;当口腔pH值<7时,表明口腔环境呈酸性,可对口腔黏膜产生刺激,造成口腔内部微生态稳态破坏,进而诱发口腔黏膜相关病变。段红红等[9]研究指出,口腔自洁习惯差、口腔环境差会增加头颈部肿瘤放疗患者的口腔感染风险,口腔感染与OM之间存在密切关联,OM可改变口腔局部微环境,为口腔感染创造易感条件,而口腔感染则会进一步加重OM严重程度,该研究间接验证了口腔环境与OM发生的相关性。

卢志远等[10]研究指出,RIOM发生与口腔菌群失调密切相关,菌群失调可进一步加重RIOM进展,其中乳杆菌属及链球菌属与RIOM进展的相关性较为显著。有国外研究也指出,菌群失调可改变头颈部肿瘤放疗患者OM发生的易感性[11]。放疗可通过抑制口腔免疫细胞活性下调机体局部免疫功能,削弱机体对异常菌群的清除能力,进而诱导菌群失调,而菌群异常改变则可进一步作用于受损的黏膜组织,促进RIOM严重加剧。

2.4 其他因素

细胞内核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)炎症小体与免疫炎症应答相关,已被证实参与了RIOM的发生过程,原因可能为放疗诱导机体出现线粒体氧化损伤,进而激活NLRP3通路,触

发级联炎症反应,最终导致 RIOM 发生[12]。韦如华等[13]针对头颈部肿瘤放疗患者开展研究,基于 RIOM 构建结构方程模型用于指导护理,该模型结果提示负性情绪与 RIOM 的发生显著有关。伴有负性情绪的患者,往往过度关注肿瘤干预的疗效,而忽略了对口腔健康的关注,导致口腔清洁依从性差,部分患者甚至担心刷牙会对口腔黏膜造成刺激而诱发疼痛,主动降低刷牙力度或者减少刷牙频次,从而促进口腔致病菌定植增殖,增加了 RIOM 的发生风险。刘荣华等[14]研究发现,负性情绪会加重 RIOM 患者的疼痛灾难化水平,而正性情绪则对疼痛具有明显的缓解作用。因此,在对患者进行治疗的同时,还需同步关注患者的情绪状态变化。

3 老年头颈部肿瘤患者放化疗后 OM 的预防方法

3.1 口腔护理与营养支持

医护人员应指导患者做好口腔护理,维持口腔健康状态,对于 OM 的预防具有重要的临床意义。刘娟等[15]研究指出,针对鼻咽癌患者应用基于时机理论构建的护理方案可有效预防 OM 的发生。该研究将护理方案实施分为诊断期、稳定期、准备期、调整期及适应期 5 个阶段,护理内容上以口腔护理为主,具体包括指导患者选择适宜的漱口液、选用软毛牙刷、指导口腔清洁方法、定期对口腔健康状况予以复查等;其次为营养护理,指导患者在放疗之前调整并适应饮食习惯,选择富含维生素、高热量及高蛋白的软质食物或营养丰富的流食,并开展规范化营养干预指导。张江等[16]研究发现,集束化护理可有效降低鼻咽癌放疗患者 OM 的发生风险,所采用的核心护理内容主要包括保持口腔洁净及使用漱口水调控口腔 pH 值,该方案对减少 OM 发生具有良好的作用。

3.2 药物治疗

薛志红等[17]研究表明,康复新液与核黄素磷酸钠联用,对 RIOM 具有良好的预防效果。其中,康复新液的有效成分为美洲或澳洲大蠊的乙醇提取物,可促进口腔黏膜上皮细胞增殖,抑制炎症反应,下调白细胞介素-6、肿瘤坏死因子-α 等炎症因子的表达,缓解黏膜疼痛与水肿症状;此外,该药还可在口腔黏膜表面形成保护膜,降低致病菌、食物残渣及放化疗毒性物质对口腔黏膜的损伤。核黄素磷酸钠为维生素 B_2 的活性形式,有助于维持口腔黏膜上皮细胞的正常生理功能,保障局部能量供应,对黏膜屏障具有保护作用,可提升口腔环境的抵抗能力。两者联用一方面能发挥抗炎保护功效,另一方面能提供营养支持,协同促进口腔黏膜修复。姚伟伟等[18]研究指出,重组人白细胞介素-11 与康复新液联合,可降低头颈部肿瘤患者 OM 的严重程度。重组人白细胞介素-11 可激活信号转导与转录激活因子 3 通路,抑制核因子-κB 的活化,从而减少炎症介质释放,其与康复新液联用,可协同增强抗炎功效,改善口腔局部炎症状态。Hossam 等[19]研究发现,褪黑素可降低头颈部肿瘤患者重度 RIOM 的发生风险。褪黑素具有抗炎、抗氧化应激、调节免疫等作用,可对口腔黏膜细胞进行保护,减轻黏膜损伤程度。Raza 等[20]通过 meta 分析发现,抗氧化剂可有效改善头颈部肿瘤患者放化疗(或单纯放疗)后 OM 的严重程度。抗氧化剂可减轻口腔局部氧化应激损伤,清除毒性代谢产物,抑制炎症级联反应,进而保护口腔黏膜。王超然等[21]通过 meta 分析证实,滋阴清热法可延迟头颈部恶性肿瘤患者 RIOM 的发生时间,降低Ⅲ~Ⅳ级 OM 发生率。陈艳丽等[22]研究认为,养阴清热解毒方(含玄参、五味子、丹参等中药)具有养阴生津、清热解毒功效,可抑制急性 OM 患者的炎症反应,缓解疼痛症状。赵悦欣等[23]研究发现,血府逐瘀汤(含川芎、红花、桃仁等中药)可通过活血化瘀功效改善急性 OM 患者的吞咽疼痛症状。

3.3 非药物治疗

陈敬儒等[24]研究表明,光生物调节疗法对 RIOM 具有明显的抑制作用,其主要机制为抑制炎症因子释放,缓解疼痛症状,并促进损伤组织修复,该疗法可通过内源性生色团吸收光的光物理或光化学反应,实现炎症与疼痛的调控,从而刺激损伤组织再生。Kauark-Fontes 等[25]研究也证实,口外光生物调节疗法可延缓 OM 的发生时间,减轻 OM 严重程度,进一步验证了该方案的临床优效性。蒋钰雅等[26]采用 meta 分析发现,口腔定位支架可对口腔组织起到保护作用,减少中重度 OM 的发生,其作用机制在于该装置可撑开上下颌骨,将舌体推离照射野或者予以压低,从而减少正常口腔组织接受的照射剂量,有效预防重度 OM 的发生。低剂量激光疗法通过毫瓦级功率对目标靶组织予以照射,可促进受损组织修复并减轻炎症反应,但目前具体作用机制尚未完全明确[27]。姜彤等[28]研究发现,低剂量氦氖激光对口腔癌患者 OM 的发生具有防治效果,可降低黏膜炎严重程度,该疗法可通过刺激成纤维细胞增殖而促进伤口愈合,同时促进脑啡肽以及内啡肽释放,阻断痛觉传导通路,进而缓解疼痛症状。王剑锋等[29]研究发现,对于老年头颈部肿瘤患者采用综合性康复治疗,包括心理疏导、体力锻炼、吞咽训练和营养干预,可有效改善患者放疗后的抑郁状态及营养

状况,提高患者生活质量。

综上,老年头颈部肿瘤患者放化疗后 OM 的发生与一般情况、治疗、口腔环境、炎症反应及负性情绪等因素相关,临床可通过口腔护理与营养支持、药物治疗、非药物治疗等方法开展防治工作。后续研究还需基于上述相关危险因素,构建老年头颈部肿瘤患者放化疗后 OM 发生的风险预测模型,以实现对高危人群进行早期识别并采取精准的干预措施。此外,在防治方面仍需进一步探索多靶点药物联合干预方案,或引入智能护理设备,为患者提供更为优质的诊疗服务。

【参考文献】

[1] 冯柳, 蒋春灵, 李道靖, 等. 益生菌对头颈部肿瘤患者放化疗引起的口腔黏膜炎的作用分析[J]. 肿瘤学杂志, 2021, 27(2): 136-141. DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.02.B009.

[2] 闫慧颖, 洪志超, 张玉皎, 等. 肿瘤治疗引起口腔黏膜炎的治疗研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(12): 2347-2352. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2023.12.031.

[3] 王艳丹, 程楠, 史保院, 等. 鼻咽癌患者放疗后发生放射性口腔黏膜炎的影响因素[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(6): 907-909, 916. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2022.06.011.

[4] 陈晨, 索菲娅, 贾立群. 中国头颈部癌症患者行放疗后放射性口腔黏膜炎影响因素的 Meta 分析[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(3): 422-428. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2022.03.011.

[5] 陈怡, 韩靓, 蔡雳. 头颈部肿瘤患者化疗性口腔黏膜炎发生的多因素分析[J]. 国际肿瘤学杂志, 2022, 49(9): 521-525. DOI: 10.3760/cma.j.cn371439-20220707-00101.

[6] Li JJ, Zhu CM, Zhang Y. Incidence and risk factors for fadiotherapy-induced oral mucositis among patients with nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis[J]. Asian Nurs Res, 2023, 17(2): 70-82. DOI: 10.1016/j.anr.2023.04.002.

[7] 薛良军, 冯艳, 胡雅丽, 等. 头颈部肿瘤放疗口腔剂量与放射性口腔黏膜炎的临床分析[J]皖南医学院学报, 2021, 40(4): 328-331. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0217.2021.04.006.

[8] 雷聆艺, 巫瑞雪, 王丁婷, 等. 头颈恶性肿瘤放射性口腔黏膜炎危险因素 meta 分析[J]. 实用预防医学, 2022, 29(3): 276-280. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2022.03.006.

[9] 段红红, 王伟. 头颈癌放射治疗口腔感染病原菌的特点及危险因素分析[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(4): 30-34. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.04.006.

[10] 卢志远, 许益敏, 周梦缘, 等. 口腔微生物影响放射性口炎: 一项单臂前瞻性研究[J]. 口腔医学, 2024, 44(8): 596-601. DOI: 10.13591/j.cnki.kqyx.2024.08.008.

[11] Vesty A, Gear K, Biswas K, *et al*. Oral microbial influences on oral mucositis during radiotherapy treatment of head and neck cancer[J]. Support Care Cancer, 2020, 28(1): 2683-2691. DOI: 10.1007/s00520-019-05084-6.

[12] 吴玉琪, 黄桂林. NLRP3 在口腔颌面部放射性组织损伤中的研究进展[J]. 口腔医学研究, 2022, 38(9): 815-818. DOI: 10.13701/j.cnki.kqyxyj.2022.09.004.

[13] 韦如华, 巫柳聪, 章婕, 等. 放射性口腔黏膜炎影响因素结构方程模型的建立及实证研究[J]. 生命科学仪器, 2024, 22(2): 58-60. DOI: 10.11967/2024220419.

[14] 刘荣华, 李万玲, 鲁捷, 等. 放射性口腔黏膜炎患者疼痛灾难化水平影响因素的多元线性回归分析[J]. 临床口腔医学杂志, 2022, 38(1): 45-49. DOI: 10.3969/j.issn.1003-1634.2022.01.013.

[15] 刘娟, 岁壹. 基于时机理论的护理干预对鼻咽癌放疗致口腔黏膜炎患者的预防作用以及对希望水平和生活质量的影响[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2025, 32(3): 211-218. DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.113494-20241205-0334.

[16] 张江, 吴江, 赵喜娟, 等. 集束化护理对鼻咽癌放疗患者口腔黏膜炎及张口受限的影响[J]. 昆明医科大学学报, 2021, 42(5): 170-175. DOI: 10.12259/j.issn.2095-610X.S20210531.

[17] 薛志红, 曾守群, 曾贵林, 等. 康复新液联合核黄素磷酸钠治疗头颈部肿瘤放射性口腔黏膜炎的疗效分析[J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(11): 1042-1048. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0904.2021.11.008.

[18] 姚伟伟, 董庆华. 重组人白细胞介素-11 联合康复新液治疗放射性口腔黏膜炎的疗效观察[J]. 中华全科医学, 2021, 19(5): 775-777, 785. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.001914.

[19] Hossam HE, Moussa E, Sabah AM, *et al*. Efficacy of melatonin in prevention of radiation-induced oral mucositis: a randomized clinical trial[J]. Oral Dis, 2020, 26(3): 566-572. DOI: 10.1111/odi.13265.

[20] Raza A, Karimyan N, Watters A, *et al*. Efficacy of oral and topical antioxidants in the prevention and management of oral mucositis in head and neck cancer patients: a systematic review and meta-analyses[J]. Support Care Cancer, 2022, 30(11): 8689-8703. DOI: 10.1007/s00520-022-07190-4.

[21] 王超然, 王子卿, 周琴, 等. 滋阴清热法预防性干预头颈部恶性肿瘤急性放射性口腔黏膜炎的 Meta 分析[J]. 中国中医急症, 2021, 30(2): 203-206, 212. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2021.02.005.

[22] 陈艳丽, 蔡灿辉, 徐杨斌, 等. 养阴清热解毒方治疗鼻咽癌急性放射性口腔黏膜炎的临床观察[J]. 中国中医急症, 2022, 31(8): 1206-1209. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2022.08.020.

[23] 赵悦欣, 鹿红, 刘婕, 等. 血府逐瘀汤防治鼻咽癌患者急性放射性口腔黏膜炎的临床疗效观察[J]. 中医药信息, 2023, 40(2): 70-74. DOI: 10.19656/j.cnki.1002-2406.20230213.

[24] 陈敬儒, 李凤丹, 江银华. 光生物调节疗法治疗放射性口腔黏膜炎作用机制研究进展[J].口腔医学, 2023, 43(12): 1134-1139. DOI: 10.13591/j.cnki.kqyx.2023.12.015.

[25] Kauark-Fontes E, Migliorati CA, Epstein JB, *et al*. Extraoral photobiomodulation for prevention of oral and oropharyngeal mucositis in head and neck cancer patients: interim analysis of a randomized, double-blind, clinical trial[J]. Support Care Cancer, 2022, 30(3): 2225-2236. DOI: 10.1007/s00520-021-06625-8.

[26] 蒋钰雅, 李阳, 闫婧, 等. 口腔定位支架预防头颈部放疗患者口腔并发症作用的 Meta 分析[J]. 中国实用口腔科杂志, 2021, 14(5): 591-595. DOI: 10.19538/j.kq.2021.05.016.

[27] 郑棋月. 低剂量激光防治肿瘤治疗相关口腔黏膜炎的研究进展[J]. 临床口腔医学杂志, 2022, 38(3): 182-185. DOI: 10.3969/j.issn.1003-1634.2022.03.015.

[28] 姜彤, 王左敏. 低剂量氦氖激光对口腔癌患者放射性口腔黏膜炎的治疗效果[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(3): 317-322. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2020.03.009.

[29] 王剑锋, 宗敏茹, 刘大海. 综合性康复治疗对老年头颈部肿瘤患者放疗后生活质量的影响[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(6): 416-419. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.06.093.

(编辑: 龚志忠)