

[文章编号] 1000-1182(2011)05-0494-03

# 造血干细胞移植后发生口腔黏膜炎71例临床分析

赵玮<sup>1</sup> 孙于谦<sup>2</sup> 高承志<sup>1</sup>

(1.北京大学人民医院 口腔科; 2.血液科, 北京 100044)

[摘要] 目的 探讨造血干细胞移植(HSCT)后口腔黏膜炎(OM)的发生情况、影响因素及处理措施。方法 对北京大学人民医院2009年行HSCT的166例患者中发生OM的71例患者的资料进行临床分析。结果 OM的愈合率为95.77%, 平均愈合时间为移植后(17.61±8.36) d。患者性别、年龄、HLA配型及预处理方案对OM愈合时间均无明显影响( $P>0.05$ )。结论 性别、年龄、HLA配型及预处理方案对OM愈合时间无明显影响。通过及时有效的口腔处理, 可降低OM发生率, 即使重度OM也可良好愈合。

[关键词] 造血干细胞移植; 口腔黏膜炎; 影响因素; 处理措施

[中图分类号] R 781.5 [文献标志码] A [doi] 10.3969/j.issn.1000-1182.2011.05.011

**Clinical analysis of 71 patients with oral mucositis following hematopoietic stem cells transplantation** Zhao Wei<sup>1</sup>, Sun Yuqian<sup>2</sup>, Gao Chengzhi<sup>1</sup>. (1. Dept. of Stomatology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; 2. Dept. of Hematology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the incidence, influence factors and treatment methods of oral mucositis(OM) following hematopoietic stem cells transplantation(HSCT). **Methods** A clinical analysis about the total 71 OM cases occurring after HSCT among 166 patients in Peking University People's Hospital during 2009 was completed. **Results** The healing rate of OM was 95.77% and the average healing time was (17.61±8.36) d after HSCT. There were no obvious effects of gender, age, HLA matches, conditioning regimen to the healing time of OM( $P>0.05$ ). **Conclusion** Gender, age, HLA matches and conditioning regimen have no obvious effects on healing time. By given timely and effective treatment, the incidence of OM can be reduced and even severe OM can also be well cured.

**[Key words]** hematopoietic stem cell transplantation; oral mucositis; influence factors; treatment measure

口腔黏膜炎(oral mucositis, OM)是造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)患者常见而严重的并发症, 也是最令患者感到痛苦的毒副作用之一。OM常见的症状有口腔黏膜潮红、水肿、红斑、水疱、溃疡和感觉麻木等, 不仅给患者带来疼痛、咀嚼吞咽困难以及味觉改变而影响进食, 更有可能并发全身严重感染, 危及生命。目前国内研究多集中在护理人员对OM的护理经验, 而关于OM发病率以及影响预后的因素至今尚乏报道。本研究对北京大学人民医院血液科2009年行HSCT后发生OM的患者资料进行临床分析, 以期探索HSCT后OM的发生情况、影响因素以及相应的处理措施。

## 1 材料和方法

### 1.1 病例资料

2009年1月1日—12月31日在北京大学人民医院

血液科住院接受HSCT治疗的患者166例, 移植后发生OM者共71例。71例患者中, 男53例, 女18例; 已婚41人, 未婚30人; 年龄性别分布见表1。

表 1 71例患者的年龄性别构成

Tab 1 The age-sex composition of 71 patients

年龄/岁	男	女	合计
1~10	2	1	3
11~20	11	7	18
21~30	13	3	16
31~40	11	1	12
41~50	15	6	21
51~60	1	0	1
合计	53	18	71

职业分布: 儿童3例、学生22例、工人9例、职员10例、技术人员7例、干部13例、市民7例。原发基础病: 急性淋巴细胞白血病22例, 急性髓性白血病28例, 骨髓增生异常综合征7例, 慢性粒细胞白血病5例, 再生障碍性贫血4例, 非霍杰金淋巴瘤3例,

[收稿日期] 2011-01-28; [修回日期] 2011-07-20

[作者简介] 赵玮(1975—), 女, 陕西人, 主治医师, 博士

[通讯作者] 高承志, Tel: 010-88325461

急性粒细胞白血病和慢性髓性白血病各1例。既往有慢性基础病15例，占21.13%，主要包括哮喘、肺气肿、肺结核、糖尿病、乙肝、肾结石、肛周感染、脑膜炎、脑梗塞、抑郁症等。有手术史8例，占11.27%。有外伤史3例，占4.23%。

1.2 移植转归

71例OM患者的移植前化疗预处理方案中，改良BU/CY方案54例，BU/FLU方案14例，其他方案3例。配型结果：HLA3/6相合20例，HLA4/6相合14例，HLA5/6相合2例，HLA6/6全相合33例，非血缘HLA10/10相合2例。移植后常规行抗感染治疗、移植抗宿主病的预防治疗以及支持治疗。血小板植活时间为(17.28±7.84) d，白细胞植活时间为(14.46±3.72) d。住院时间最长170 d，最短26 d，平均住院(69.07±35.32) d。出院情况：好转60例(84.51%)，未愈6例(8.45%)，死亡5例(7.04%)。

1.3 移植后OM发生情况

71例患者发生OM的时间为预处理最后1 d~移植后21 d，平均发生时间为移植后(7.24±3.90) d。发生部位：舌部30例(42.25%)，颊部16例(22.54%)，唇部9例(12.68%)，咽部6例(8.45%)，牙龈和多部位各5例(均占7.04%)。参照世界卫生组织标准将OM分为~级<sup>[1]</sup>：级：黏膜疼痛，红斑；级：红斑、溃疡，仍能进食固体食物；级：溃疡，进食流质；级：不能进食。44例OM患者的分级情况见表2，另外27例记录不详。

表 2 44例OM患者的分级情况

Tab 2 Grades of 44 OM patients

性别	级	级	级	级	合计
男	1	26	2	2	31
女	1	10	2	0	13
合计	2	36	4	2	44

1.4 OM防治措施

拟HSCT治疗者入院后常规口腔科会诊，所有龋齿给予充填治疗，需要拔除的患牙依血象和时间条件尽量拔除，做好牙周洁治。每日口腔护理2次，无菌饮食，口泰、碳酸氢钠、5%亚叶酸钙交替含漱。及时予患者心理疏导，向患者讲解OM发生的原因及预后，消除患者的恐惧、焦虑及悲观心理，鼓励患者积极漱口、合理进食。骨髓空虚期增加漱口次数，同时密切观察黏膜情况。若出现溃疡，用碘甘油涂布；溃疡较深加用1%~3%过氧化氢溶液冲洗；出现脓性分泌物时做药敏试验，选择敏感抗生素液涂布。疼痛明显者，进食前给予利多卡因局麻液漱口。71例OM患者中，12例(16.90%)疼痛明显；17例(23.94%)出现糜烂、溃疡，采用紫外线照射局部治疗；2例

影响进食，静脉输脂肪乳。

1.5 统计分析

采用SPSS 17.0软件对数据进行单因素方差(ANOVA)分析。

2 结果

2.1 OM的愈合情况

71例OM患者中，OM愈合者68例，愈合率为95.77%。愈合时间最长为移植后49 d，最短为移植后6 d，平均为移植后(17.61±8.36) d。未愈合的3例患者中，1例为44岁急性淋巴细胞白血病，行HLA6/6同胞全相合HSCT，术后白血病复发，行供者淋巴细胞回输后，因心功能不全、肺部以及中枢神经系统感染于入院后69 d死亡；1例为24岁急性淋巴细胞白血病，行父供女HLA3/6相合HSCT，术后12 d出现口腔双侧上颌牙龈多发小溃疡，给予口泰、碳酸氢钠含漱和碘甘油涂布，出院时OM好转；1例为急性髓性白血病，行非血缘HLA10/10相合HSCT，术后11 d出现口腔溃疡，疼痛明显，给予口泰、碳酸氢钠含漱和碘甘油、制霉菌素涂布，出院时OM好转。

2.2 OM愈合的影响因素

ANOVA分析表明：性别、年龄、HLA配型及预处理方案对OM愈合时间无明显影响( $P>0.05$ ，表3)。

表 3 性别、年龄、HLA配型以及预处理方案对愈合时间的影响

Tab 3 Effects of gender, age, HLA matches and conditioning regimen on the healing time

项目		例数	平均愈合时间/d	F值	P值
年龄/岁	0~10	3	13.00	0.664	0.619
	11~20	18	18.12		
	21~30	16	19.07		
	31~40	12	15.00		
	≥41	22	18.40		
性别	男	53	17.98	0.379	0.540
	女	18	16.53		
HLA配型	3/6	20	18.00	0.895	0.473
	4/6	14	20.71		
	5/6	2	16.00		
	6/6	33	16.26		
	10/10	2	12.00		
预处理方案	BU/CY	54	17.94	0.794	0.456
	BU/FLU	14	17.71		

3 讨论

OM是HSCT最常见和严重的并发症之一，发生

OM的原因在于移植预处理时,大剂量放/化疗药物对口腔黏膜上皮细胞的直接杀伤作用以及中性粒细胞减少造成的局部感染所致。同时,放/化疗可使唾液分泌减少或溃烂面分泌物增多,加重病情。OM可造成患者口腔、咽喉疼痛,进食困难,营养状态变差,移植后25%~75%的患者由于OM发生而导致菌血症<sup>[2]</sup>。Vera-Llonch等<sup>[3]</sup>认为:OM的严重性和全胃肠外营养天数、胃肠外麻醉剂使用天数、发热天数、严重感染天数、住院时间以及总住院费用密切相关。文献<sup>[4]</sup>报道,42%的患者认为OM是HSCT最明显的毒副作用之一。大部分患者把进食能力的恢复与疾病的康复等同看待,许多患者往往用OM的转归为他们疾病的治疗效果定位。由于OM持续时间长,造成的痛苦大,往往使患者对本身疾病的治疗产生怀疑甚至失去信心,这应引起血液科医生的足够重视。

关于HSCT中OM发生率的报道不一致。Defabianis等<sup>[5]</sup>认为OM发生率是22%,Grazziutti等<sup>[6]</sup>认为OM发生率是75%,其中严重OM为21%。Vokurka等<sup>[7]</sup>比较了采用FLU/MEL和BU/CY2两种不同的预处理方案,认为前者的OM发生率较低。Soga等<sup>[8]</sup>认为通过保持良好的口腔卫生和口腔湿润状态,OM的发生率从76%下降到20%。Ohbayashi等<sup>[9]</sup>认为降低强度的同种基因干细胞移植时OM的发生率为30.9%,严重者为10.9%;而传统干细胞移植时发生率为90.2%,严重者为46.3%。OM的发生率与预处理方案、口腔卫生及移植方法等有关。本组病例中OM的发生率为43%(71/166),较低于文献报道,可能与给予及时有效的口腔防治措施有关。本研究中,患者的性别、年龄、HLA配型以及预处理方案对OM愈合时间均无明显影响。本研究采用的预处理方案是改良BU/CY和BU/FLU,与Vokurka等<sup>[7]</sup>报道中的预处理方案有别,提示这2种预处理方案对患者免疫调节的影响差异不明显,但仍须扩大样本量进一步研究。

本组71例OM患者的主要发生部位为舌、颊、唇部,共55例,占77%。分析其原因应与口腔黏膜组织结构有关,舌腹、颊、唇均为非角化的上皮组织,即上皮均为不角化的黏膜,硬腭、牙龈等有角化的黏膜可能因为相对受保护而受累较少。

严格及时的口腔防治工作能够减少HSCT中OM的发生,并可减轻症状,促进愈合<sup>[9]</sup>。Bhatt等<sup>[10]</sup>研究显示,对HSCT患者进行系统的口腔护理后,OM发生率从100%下降到75%,持续时间从19.2 d下降到8.3 d,麻醉剂的使用减少了19%,胃肠外营养的使用减少了41%,发热天数减少了35%,抗菌治疗减少了33%,最终的住院时间减少了7 d。本研究中OM患者的愈合率为95.77%,平均愈合时间为移植

后(17.61±8.36) d,较黄湛等<sup>[11]</sup>报道的急性白血病HSCT后OM的愈合时间(24.19±3.78) d短。本研究44例OM中 级和 级总计38例,占86%,另有2例患者为 级,这2例 级OM患者经积极有效的处理后均愈合。这表明,通过仔细观察和及时有效的口腔处理,即使重度OM也可获良好愈合。

### [参考文献]

- [1] Parulekar W, Mackenzie R, Bjarnason G, et al. Scoring oral mucositis[J]. Oral Oncol, 1998, 34(1) :63-71.
- [2] Gamis AS, Howells WB, DeSwarte-Wallace J, et al. Alpha hemolytic streptococcal infection during intensive treatment for acute myeloid leukemia: A report from the Children's cancer group study CCG-2891[J]. J Clin Oncol, 2000, 18(9) :1845-1855.
- [3] Vera-Llonch M, Oster G, Ford CM, et al. Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies[J]. Support Care Cancer, 2007, 15(5) :491-496.
- [4] Bellm LA, Epstein JB, Rose-Ped A, et al. Patient reports of complications of bone marrow transplantation[J]. Support Care Cancer, 2000, 8(1) :33-39.
- [5] Defabianis P, Braidia S, Guagnano R. 180-day screening study for predicting the risk factors for developing acute oral Graft-versus-Host disease in paediatric patients subjected to allogeneic haematopoietic stem cells transplantation[J]. Eur J Paediatr Dent, 2010, 11(1) :31-34.
- [6] Graziutti ML, Dong L, Miceli MH, et al. Oral mucositis in myeloma patients undergoing melphalan-based autologous stem cell transplantation: Incidence, risk factors and a severity predictive model[J]. Bone Marrow Transplant, 2006, 38(7) :501-506.
- [7] Vokurka S, Steinerova K, Karas M, et al. Characteristics and risk factors of oral mucositis after allogeneic stem cell transplantation with FLU/MEL conditioning regimen in context with BU/CY2[J]. Bone Marrow Transplant, 2009, 44(9) :601-605.
- [8] Soga Y, Sugiura Y, Takahashi K, et al. Progress of oral care and reduction of oral mucositis: A pilot study in a hematopoietic stem cell transplantation ward[J]. Support Care Cancer, 2010, 19(2) :303-307.
- [9] Ohbayashi Y, Imataki O, Ohnishi H, et al. Multivariate analysis of factors influencing oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Ann Hematol, 2008, 87(10) :837-845.
- [10] Bhatt V, Vendrell N, Nau K, et al. Implementation of a standardized protocol for prevention and management of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation[J]. J Oncol Pharm Pract, 2010, 16(3) :195-204.
- [11] 黄湛, 刘洪臣, 邵秀茹, 等. 急性白血病化疗后合并口腔黏膜炎的综合治疗[J]. 临床肿瘤学杂志, 2007, 12(5) :350-352.  
Huang Zhan, Liu Hongchen, Shao Xiuru, et al. Comprehensive treatment for chemotherapy-induced oral mucositis complicated with acute leukemia[J]. Chin Clinical Oncology, 2007, 12(5) :350-352.

(本文编辑 李彩)