

[文章编号 1000-1182(2005)02-0128-02

## 口腔癌术后放疗患者口腔菌群的变化

刘 坤<sup>1</sup>,高 宁<sup>2</sup>,王翼川<sup>3</sup>,王昌美<sup>1</sup>,王晓毅<sup>1</sup>,高庆红<sup>1</sup>,宣 鸣<sup>1</sup>,温玉明<sup>1</sup>

(1. 四川大学华西口腔医学院 口腔颌面外科学教研室;2. 修复科,四川 成都 610041;  
3. 四川省肿瘤医院 放疗科,四川 成都 610000)

[摘要] 目的 了解口腔鳞癌术后放疗对患者口腔菌群的影响,为临床防治继发感染提供实验依据。方法 32例口腔鳞癌术后患者,于放疗前后分别在照射野的中心区域与对侧黏膜采集唾液标本,进行细菌的分离培养鉴定,测量可培养细菌的检出率、检出量和构成比。结果 与放疗前相比,放疗后照射侧和非照射侧的链球菌属、白色念珠菌和绿脓杆菌检出增加;而照射侧的放线菌属和奈瑟菌属检出减少( $P < 0.05$ )。结论 口腔癌术后放疗可影响口腔的微生态平衡,是导致口腔癌术后放疗患者发生感染的重要原因之一。

[关键词] 口腔癌; 放射治疗; 口腔菌群

[中图分类号] R 739.8 [文献标识码] A

**The Changes of Bacteria Group on Oral Mucosa after Radiotherapy of Postoperative Patients of Oral Carcinoma** LIU Kun<sup>1</sup>, GAO Ning<sup>2</sup>, WANG Yi-chuan<sup>3</sup>, WANG Chang-mei<sup>1</sup>, WANG Xiao-yi<sup>1</sup>, GAO Qing-hong<sup>1</sup>, XUAN Ming<sup>1</sup>, WEN Yu-ming<sup>1</sup>. (1. Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, West China College of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Dept. of Prosthodontics, West China College of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Dept. of Radiotherapy, The Tumor Hospital of Sichuan Province, Chengdu 610000, China)

**Abstract Objective** To investigate the microbial contents presented on the surface of mucosa in the oral cavity of patients who accepted radiotherapy, and to provide the evidences of controlling post-radiotherapeutic infections. **Methods** 32 patients (19 males and 13 females) aged from 37 ~ 72 received radiotherapy after oral squamous cell carcinomas operation were selected. Samples of saliva were obtained from the radiated center and opposite mucosa before and after radiotherapy. The detective amount, detective ratio and constituent ratio were analysed by cultivation and identification. **Results** *Streptococci*, *Candida albicans* and *Pseudomonas aeruginosa* significantly increased on both sides of the oral mucosa while *Neisseria* and *Actinobacillus* decreased on radiated region after the radiotherapy. **Conclusion** Radiotherapy has great effects on oral bacteria and pathogenic organism may play a role in post-radiotherapy infections. It is necessary to do bacteria culture and choose sensitive antibiotics regularly for post-radiotherapeutic patients.

**Key words** oral carcinoma; radiotherapy; oral bacteria group

随着口腔鳞癌综合序列治疗概念的提出,越来越多的口腔鳞癌患者在肿瘤切除术后接受放射治疗。肿瘤手术和放射治疗均可对患者口腔菌群造成影响。本实验通过检测口腔鳞癌术后患者放疗前后放疗区与非放疗区口腔黏膜的可检出细菌的变化,了解口腔鳞癌术后放疗患者口腔菌群的分布及变化趋势,为预防和治疗继发感染提供实验依据。

### 1 材料和方法

#### 1.1 研究对象

选择 2001 年 3 月 ~ 2002 年 4 月在四川大学华西口腔医院口腔颌面外科及四川省肿瘤医院放疗科住院的口腔鳞癌术后放疗患者 32 例为研究对象,男 19

例,女 13 例,年龄 37 ~ 72 岁,平均 61 岁。所有患者要求:术前未进行过放疗、化疗;口内无义齿或义齿已摘除;口内无龋齿或龋齿已充填,无残冠、残根,牙龈健康;放疗前 2 周末使用抗生素、激素或免疫制剂;依从性良好;放疗均采用以外照射为主的照射方式,照射剂量为 4 500 ~ 5 500 cGy。

#### 1.2 研究方法

1.2.1 标本的采集 放疗前 1 日和放疗结束次日的上午 10 时采样,将 1 cm 长的无菌纸捻置于患者照射野的中心区域和对侧非照射侧黏膜,浸湿至饱和后,立即放入 1 ml 硫代乙醇盐运送液中送至实验室。

1.2.2 细菌的培养和鉴定 采集的标本用 10 倍系列稀释法稀释至  $10^{-1}$ 。取不同稀释度的标本 0.01 ml 接种于 BHI-S 血琼脂培养基,置于厌氧培养箱内在 80 %N<sub>2</sub>、10 %H<sub>2</sub>、10 %CO<sub>2</sub> 环境中 37 °C 培养 48 h。初代培养物进行菌落计数、菌落和菌细胞形态观察。选

[收稿日期 2004-01-25; 修回日期 2004-09-17

[基金项目]四川省科技攻关计划资助项目(D102SG022-021)

[作者简介]刘 坤(1976-),男,四川人,博士研究生

[通讯作者]温玉明, Tel:028-85501440

取不同形态的单个菌落接种于 BHI 琼脂培养基上进行耐氧试验和细菌的次代培养。对纯化的次代培养物进行生化鉴定(反应板微量生化实验),根据伯杰氏细菌学鉴定系统鉴定细菌至属。计算可检出细菌的检出率、检出量和构成比<sup>1</sup>。检出量以每 ml 标本中活菌落形成单位数的对数(lg CFU/ml)表示。

1.2.3 统计学分析 用 SPSS10.0 统计软件对所得数据进行分析,放疗前后细菌检出量的比较采用 *t* 检验,检出率和构成比的比较采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

32 例患者照射区和非照射区黏膜可检出细菌的种类和数量见表 1。从表 1 可见,照射区黏膜的链球菌属、奈瑟菌属、葡萄球菌属、白色念珠菌和放线菌

属在放疗前后的变化有统计学意义( $P < 0.05$ )。绿脓杆菌在放疗前没有检出,但在放疗后可以检出。与放疗前相比,放疗后链球菌属检出量和构成比升高( $P < 0.05$ );奈瑟菌属检出率、检出量和构成比均降低( $P < 0.05$ );葡萄球菌属检出率降低,而检出量和构成比升高( $P < 0.05$ );白色念珠菌的检出率、检出量和构成比均升高( $P < 0.05$ );放线菌属的检出量、构成比降低( $P < 0.05$ )。非照射区黏膜的链球菌属、葡萄球菌属、白色念珠菌在放疗前后的变化有统计学意义( $P < 0.05$ )。绿脓杆菌在放疗前没有检出,但放疗后也可以检出。与放疗前相比,放疗后链球菌属检出量和构成比升高( $P < 0.05$ );葡萄球菌属和白色念珠菌的检出率、检出量和构成比均升高( $P < 0.05$ )。

表 1 32 例患者放疗前后照射侧与非照射侧黏膜可检出细菌的比较

Tab 1 The comparison of two sides before and after radiotherapy

细菌种类	照射侧						非照射侧					
	放疗前			放疗后			放疗前			放疗后		
	检出率 (%)	检出量 (lg CFU/ml)	构成比 (%)									
链球菌属	81.20	20.27	42.40	90.60	48.31*	62.70*	93.70	9.23	30.70	87.50	20.57*	45.20*
奈瑟菌属	25.70	5.07	11.10	12.70*	1.00*	1.20*	6.30	2.00	6.70	3.10	1.00	2.40
葡萄球菌属	43.00	2.24	4.20	33.00*	10.05*	12.70*	19.40	2.63	7.60	31.30*	8.75*	20.30*
白色念珠菌	3.00	1.00	1.10	18.70*	10.05*	12.50*	3.10	1.00	1.67	21.90*	7.43*	8.50*
绿脓杆菌	0	0	0	6.20	2.00	1.30	0	0	0	4.00	1.00	0.30
放线菌属	18.00	7.33	15.50	25.40	2.13*	2.50*	21.80	6.33	20.10	24.70	2.38	4.80
韦荣菌属	21.20	3.86	7.80	15.60	1.20	3.30	12.10	4.33	9.90	9.40	3.74	7.10
其他细菌	28.10	6.89	7.80	21.80	3.14	3.80	9.40	7.71	23.30	9.00	1.00	12.50

注: \*表示  $P < 0.05$

## 3 讨论

口腔内有大量微生物寄居,正常情况下各种微生物及其代谢产物与唾液在口腔内特定的组织表面形成有机的动态平衡,称为口腔微生态平衡。口腔微生态平衡对于口腔内各种组织结构抵御感染、维持正常形态和功能有着重要的作用。维持该平衡有赖于各种理化和生物因素:解剖结构的完整;细菌种类及数量的平衡;唾液的作用;实行功能时各器官的正常运动。口腔癌术后患者可以由于肿瘤本身的影响、手术对局部解剖结构的破坏、抗生素对菌群选择性的抑制、放化疗对机体免疫功能的打击、唾液质和量的改变、口腔功能运动的异常等因素破坏了口腔正常的微生态平衡,并由此进一步破坏口腔微生态与机体免疫的平衡而导致感染<sup>2</sup>。

近年来为治疗肿瘤患者临床开展了许多超根治

的复杂术式,并采用了侵袭性更强的放化疗方案,因此治疗中、治疗后的感染也日益常见。由于肿瘤患者局部和全身抵抗力下降,感染常不易控制,而一旦发生感染将导致治疗计划中断,影响治疗的效果,严重者可直接威胁患者的生命<sup>3</sup>。

放疗对口腔颌面部 3 个主要局部防御机制均可造成损害<sup>4</sup>: 对口腔物理屏障的损害。放疗可使口腔黏膜机械保护功能受损,破坏黏膜机械屏障。同时黏膜的糜烂坏死组织为细菌生长代谢提供了大量营养物质,溃烂和潜行腔隙降低了氧化还原电位,使厌氧菌易于定植和生长。对口腔化学屏障的损害。放疗后涎腺组织常出现腺实质萎缩、间质纤维化等病变,唾液量减少,粘稠度增加,酶活性降低,蛋白分泌失常<sup>5</sup>;同时手术及放疗后患者全身抵抗力下降,吞噬细胞、T淋巴细胞数量和功能降低,特异与非特异

(下转第 135 页)

说明二者的颜色越接近。当  $E > 1.5$  NBS (national bureau of standards) 时,肉眼便能觉察出两物体颜色的差异<sup>6</sup>。

不透明瓷层位于金属底层与体瓷之间,其重要的作用之一就是覆盖底层的金属色并显示出该修复体的基调,与体瓷层、釉瓷层共同实现修复体颜色。不透明瓷具有薄而遮色能力强的特点。罗云等<sup>7</sup>的实验结果表明 VITA 遮色瓷的最适范围为 0.15 ~ 0.21 mm。姚江武<sup>6</sup>认为,不透明层的厚度为 0.1 ~ 0.2 mm 时,修复体颜色受底层金属色的影响较大,而当其厚度大于 0.25 mm 时,修复体表面颜色不再受底层金属色的影响。本实验结果发现,对于以镍铬合金与贵金属合金为基底的瓷修复体遮色瓷厚度为 0.3 mm 时可以完全遮住底色,与 Barghi<sup>8</sup> 的研究结果一致;但与遮色瓷厚度为 0.2 mm 的色差值小于 1.5 NBS,提示遮色瓷厚度达到 0.2 mm 后,肉眼不易分辨其色彩差异,这可能与在烧结过程中合金的收缩造成局部遮色瓷不均匀有关;对以金沉积为基底的瓷修复体,遮色瓷厚度为 0.1 mm 时即可完全遮住底色,与遮色瓷厚度为 0.2 mm 的色差值小于 1.5 NBS,提示 0.1 mm 是金沉积为基底修复体的最佳遮色瓷厚度。不同的金属有不同的最佳遮色瓷厚度,分析原因可能与底层金属的颜色有关,金沉积涂金泥后颜色呈金黄色,镍铬合金、贵金属合金氧化后颜色分别呈蓝色和

棕红色,相比较金黄色更容易遮住底色。随遮色瓷厚度的增加,前后厚度色差值逐渐减小,遮色瓷厚度达到 0.4 mm 后,色差值表现为略增大,这可能和烧结次数增加有关。另外,随着遮色瓷厚度的增加,以镍铬合金与贵金属合金为基底的金瓷修复体颜色的彩度增加;以金沉积为基底的修复体彩度略呈下降趋势。

#### [参考文献]

- 1] 徐君伍主编. 口腔修复理论与临床 M. 北京:人民卫生出版社,1999:278-279.
- 2] Rosenstiel SF. The effect of manipulative variables on the color of ceramic metal restoration J. J Prosthet Dent, 1988, 60(3):297-303.
- 3] Duane-Douglas R. Predicting porcelain thickness required for dental shade matches J. J Prosthet Dent, 1999, 82(8):143-149.
- 4] Brewer JD. Spectrometric Analysis of the influence of metal substrates on the color of metal-ceramic restorations J. J Dent Res, 1985, 64(1):74-77.
- 5] 姚江武,许德文,邱子劲. VITA VMK 95 临床比色板的颜色分析 J. 临床口腔医学杂志,1999,15(2):86-87.
- 6] 姚江武编著. 现代口腔色彩学 M. 厦门:厦门大学出版社,2000:236-237.
- 7] 罗云,巢永烈. 不同品牌不透明瓷层厚度与遮色能力的研究 J. 中华口腔医学杂志,1999,34(2):116-118.
- 8] Barghi N. Optimum thickness of opaque and body porcelain J. J Prosthet Dent, 1982, 48(4):429-431.

(本文编辑 李彩)

(上接第 129 页)

性体液免疫因子缺乏,使黏膜表面缺乏特异性抗体屏障<sup>6</sup>。对口腔微生物屏障的损害。正常菌群对外来菌群有拮抗作用<sup>7</sup>,本实验发现放疗后患者口腔黏膜可检出的链球菌属、白色念珠菌、绿脓杆菌等细菌增加,说明放疗可导致局部微生物菌群种类和数量的变化。这样正常菌群有可能成为机会致病菌而引起感染;外籍菌和致病菌也更容易在口腔定植、繁殖,如部分患者可在放疗后口腔黏膜检出绿脓杆菌,该菌是引起口腔颌面部严重感染的病原菌。本实验结果表明肿瘤术后放疗患者的继发感染,除手术和放疗所致全身抵抗力下降的因素外,放疗也是重要的因素。因此对于口腔癌术后需进行放疗的患者应制定针对性的预防感染措施,包括改进照射技术和手段,使在获得根治效果的同时尽量减小对正常结构的损伤,如强调适形放疗、同期放化疗;综合治疗。口腔癌的治疗应该是几种有效的治疗方式有机的合理组合,在放疗前通过手术或化疗对原发灶或转移灶进行有效控制,以减少放射剂量;对症处理,如通过使用黏膜保护剂和人工唾液等,以提高黏膜的抗感染能力和口

腔的自洁能力; 抗生素的合理应用。应根据细菌培养和药敏试验有针对性、预防性地使用抗生素。

#### [参考文献]

- 1] 肖晓蓉主编. 口腔微生物学及实用技术 M. 北京:北京医科大学协和医科大学联合出版社,1993:23-47.
- 2] 陆德源主编. 医学微生物学 M. 第4版. 北京:人民卫生出版社,1996:89-124.
- 3] 邱蔚六主编. 口腔颌面外科理论与实践 M. 北京:人民卫生出版社,1998:342-363.
- 4] 陈谦明,李秉琦主编. 口腔黏膜病学 M. 北京:人民卫生出版社,1998:54-87.
- 5] 李建彬,马志芳,周涛,等. 头颈部癌治疗毒副反应分级的演变及放化疗所致黏膜损伤的机理与干预治疗 J. 中华放射医学与防护杂志,2001,21(6):472-475.
- 6] Hashimoto Y. Vertebral osteomyelitis associated with disseminated candidiasis in an oral cancer patient J. J Oral Maxillofacial Surg, 1991, 49(8):901-903.
- 7] Nagy K, Sonkodi I. Microbial study of the surface of malignant tumors of the oral cavity J. Fogorv Sz, 1998, 91(8-9):281-284.

(本文编辑 邓本姿)