

[17] 卢锡京,黄晓军,沈志祥,等. 头孢哌酮/舒巴坦联合阿米卡星与亚胺培南/西司他丁经验性治疗中性粒细胞缺乏发热患者的对照研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2007, 17(7):874-877.

[18] 朱骏,周一飞,白海涛,等. 中性粒细胞缺乏伴发热患者临床分离菌的分布及药敏分析[J]. 中国感染与化疗杂志,

• 经验交流 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.03.011

2016,16(3):241-246.

[19] 段连宁,纪树荃,曹晋桂,等. 联合应用抗生素对中性粒细胞减少期感染的经验性治疗[J]. 中华医院感染学杂志, 2006,16(1):79-82.

(收稿日期:2017-06-28 修回日期:2017-09-06)

核黄素磷酸钠预防甲氨蝶呤化疗后口腔溃疡 80 例疗效观察

李洁莉¹,曹越²,孟详喻^{2△},刘尚勤¹

(武汉大学中南医院:1. 血液内科;2. 循证与转化医学中心 430071)

[摘要] **目的** 探讨核黄素磷酸钠预防急性淋巴细胞白血病(ALL)患者行甲氨蝶呤(MTX)化疗后口腔溃疡的效果。**方法** 将80例以MTX为主要化疗药物行全身化疗的ALL患者分两组,对照组予常规口腔护理,试验组在此基础上加用核黄素磷酸钠治疗。观察两组患者的口腔溃疡发病率和严重程度、愈合时间及摄食量下降比例。**结果** 试验组口腔溃疡发病率显著低于对照组(86.4% vs. 63.9%, $P=0.037$),口腔溃疡严重程度试验组较对照组轻($P=0.12$),溃疡愈合时间显著短于对照组(5.35 d vs. 10.12 d, $P<0.01$),摄食量下降指标显著优于对照组($P=0.036$)。**结论** 核黄素磷酸钠能有效预防接受MTX化疗的ALL患者出现口腔溃疡。

[关键词] 甲氨蝶呤;前体细胞淋巴瘤;口腔溃疡;核黄素磷酸钠

[中图分类号] R473.73

[文献标识码] B

[文章编号] 1671-8348(2018)03-0324-02

急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)是常见的血液系统恶性肿瘤,其中多数患者需要接受全身化疗。大剂量甲氨蝶呤(HD-MTX)化疗是临床常用的巩固治疗方案^[1]。然而,该方案化疗后常并发严重的口腔黏膜炎而影响患者进食并增加化疗恢复时间,给患者带来极大痛苦^[2]。本研究探讨核黄素磷酸钠预防MTX化疗后口腔溃疡的护理效果,分析如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将2008年1月至2016年12月本院血液内科收治的以HD-MTX方案化疗的80例ALL患者分为两组,核黄素试验组44例,对照组36例,男43例,女37例,年龄10~76岁,平均(38.00±2.75)岁。ALL的诊断标准参考第四版的世界卫生组织(WHO)血液系统疾病分类诊断标准^[3]。在化疗和基本护理的基础上分别给予两组相应的研究干预措施。本研究获得医院伦理委员会批准,患者参与研究前均签署知情同意书。两组患者年龄、性别及肿瘤病理分型等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 基本护理 由责任护士告知患者口腔卫生的重要性,化疗前仔细检查口腔及牙齿情况,修复龋齿,去除潜在的感染病灶。实施针对性健康教育,嘱患者保持口腔清洁,晨起、睡前均用软毛刷刷牙,不剔牙,避免刺激食物,如高温、辛辣食品,戒烟酒。化疗后每天规律进行口腔检查,及时发现嘴唇或口腔内有无发红、触痛或破溃。

1.2.2 干预方法 对照组:自化疗前2 d开始,将1.8 g还原型谷胱甘肽(上海复旦复华药业)溶于0.9%氯化钠注射液100 mL中静脉滴注,每日1次,持续至化疗结束后7 d。每日常规

口腔护理2次,并以亚叶酸钙80 mg加入0.9%氯化钠注射液100 mL中配制漱口液,每2小时含漱1次。试验组:自化疗前2 d开始,将1.8 g还原型谷胱甘肽及核黄素磷酸钠(山西振东泰盛制药)20 mg溶于0.9%氯化钠注射液100 mL中静脉滴注,每日1次,持续至化疗结束后7 d。具体化疗方案为:MTX 2~3 g/m² 静脉滴注,10%的剂量在30 min内匀速输入,剩余剂量23.5 h匀速输完。给药后12 h静脉滴注亚叶酸钙,6~9 mg/m²,每6小时1次,共8次。

1.2.3 效果评价 口腔溃疡参照WHO抗癌药物急性及亚急性毒性反应分度标准如下,0度:无口腔溃疡;I度:口腔红斑、疼痛;II度:口腔红斑、溃疡,可进食;III度:溃疡,只进流质;IV度:不能进食。

1.3 统计学处理 采用SPSS16.0软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用独立样本 t 检验,计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组口腔溃疡发生率比较 试验组口腔溃疡发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.3514, P<0.05$);试验组口腔溃疡严重程度整体低于对照组,但差异无统计学意义($\chi^2=5.899, P=0.117$),见表1。

表1 两组患者口腔溃疡发生率比较[n(%)]

组别	n	0级	I级	II级	III级	IV级
试验组	44	38(86.4)	4(9.1)	1(2.3)	1(2.3)	0
对照组	36	23(63.9)	7(19.4)	4(11.1)	2(5.6)	0

2.2 两组溃疡愈合时间比较 试验组[(5.35±2.63)d]明显

短于对照组 $[10.12 \pm 3.48]d$, 差异有统计学意义 ($t = -6.789, P < 0.01$)。

2.3 两组患者摄食量下降情况比较 试验组摄食量下降情况显著优于对照组, 差异有统计学意义 ($t = 6.674, P = 0.036$), 见表 2。

表 2 两组患者摄食量下降比例比较 $[n(\%)]$

组别	n	无明显变化	下降,可普食	明显下降,流质软食为主
试验组	44	5(11.36)	27(61.36)	12(27.28)
对照组	36	2(5.56)	14(38.89)	20(55.55)

3 讨 论

ALL 是造血干细胞的恶性克隆性疾病, 发现时骨髓中异常的原始、幼稚细胞(白血病细胞)大量增殖并广泛浸润肝脏、脾脏、淋巴结等各脏器, 正常造血受到抑制^[4]。患者首次发病诱导缓解化疗后, 还需进行为期 3 年左右的巩固治疗, 包括大剂量阿糖胞苷(HD Ara-C)和 HD-MTX 方案^[5]。该疾病总疗程持续时间长, 且 HD-MTX 化疗不良反应大, 患者常难以耐受^[6]。

MTX 是抗代谢类抗肿瘤药, 它对二氢叶酸还原酶有高度亲和力, 以竞争方式与其结合, 四氢叶酸的合成受阻, 从而使脱氧核苷酸不能转变为脱氧嘧啶核苷酸, 阻断 DNA 合成, 亦干扰 RNA 和蛋白质合成, 从而杀灭肿瘤细胞^[7]。但由于 MTX 是细胞周期特异性药物, 在杀灭瘤细胞的同时, 机体正常细胞也不可避免地受到损害, 导致 HD-MTX 化疗后出现一系列不良反应, 最常见的不良反应为消化道黏膜损害, 表现为口腔黏膜糜烂、溃疡等症状。此症状产生的主要原因为药物干扰上皮细胞的正常增殖更新以及药物导致地免疫抑制所引起的革兰氏阴性菌和真菌的间接入侵^[8-9]。

核黄素治疗口腔溃疡临床上已证实有很好的疗效。核黄素磷酸钠注射液的生理作用与核黄素基本相同, 而溶解度却大大增加, 更易被机体吸收利用, 可被制成缓释剂、滴剂和浓度稳定的注射液等多种制剂应用于临床, 使用更加方便, 应用范围更加广泛^[10]。既往研究表明, 核黄素对于化疗所致的黏膜损伤的保护性作用的主要机制在于清除氧自由基、预防性对抗氧化性损伤, 减轻炎症应激反应造成的黏膜损害^[11]。此外, 有研究报道显示亚甲基四氧叶酸还原酶(MTHFR)编码基因 1298 位点的碱基 A 突变为碱基 C 可能增加 MTX 化疗后口腔黏膜损害的风险^[12], 笔者建议在今后研究中进一步探讨核黄素对 MTX 化疗相关性口腔溃疡的防治效果和不同 MTHFR 多态性表型之间的关联。

综上所述, 本研究结果显示, 核黄素磷酸钠试验组口腔溃疡发病率低, 口腔溃疡严重程度较对照组轻, 平均愈合时间、摄食量下降比例均低于对照组, 提示核黄素磷酸钠预防 ALL 患者行 HD-MTX 化疗后所致的口腔溃疡护理有明显疗效, 值得推广。

参考文献

[1] KALUZNA E, STRAUSS E, ZAJAC-SPYCHALA O, et

al. Functional variants of gene encoding folate metabolizing enzyme and methotrexate-related toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. Eur J Pharmacol, 2015, 769: 93-99.

[2] 刘瑛, 万伍卿, 邓兵. 大剂量甲氨蝶呤治疗急性淋巴细胞白血病的不良反应[J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 21(3): 170-171.

[3] SABATTINI E, BACCI F, SAGRAMOSO C, et al. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview[M]. Lyon: IARC, 2008: 83-87.

[4] 陈飞, 宪莹, 苏庸春, 等. miR-19b 在儿童急性淋巴细胞白血病中的表达及临床意义[J]. 重庆医学, 2012, 41(33): 3501-3503.

[5] 谢成敏, 张曦, 陈幸华, 等. ME/MOEP 方案治疗 104 例成人难治性急性白血病疗效观察[J]. 重庆医学, 2010, 39(18): 2477-2478.

[6] 郑苗苗, 岳丽杰, 陈小文, 等. 急性淋巴细胞白血病患儿 MTHFR 基因多态性与大剂量甲氨蝶呤不良反应的关系[J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(3): 201-206.

[7] 顾书成, 管小青, 吴骥, 等. 乳腺癌新辅助 CMF 与 TA 方案化疗对 ER 不同表达的临床研究[J]. 重庆医学, 2011, 40(25): 2541-2542.

[8] OKADA T, NAKAJIMA Y, NISHIKAGE T A, et al. A prospective study of nutritional supplementation for preventing oral mucositis in cancer patients receiving chemotherapy[J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2017, 26(1): 42-48.

[9] KIM J W, KIM M G, LEE H J, et al. Topical recombinant human epidermal growth factor for oral mucositis induced by intensive chemotherapy with hematopoietic stem cell transplantation: final analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. PLoS One, 2017, 12(1): e0168854.

[10] 吕志芳, 王少娜. 核黄素磷酸钠注射液对白血病儿童化疗性口腔溃疡的疗效研究[J]. 实用药物与临床, 2016, 19(12): 1493-1495.

[11] 王彦博. 核黄素-月桂酸酯对化疗大鼠消化道黏膜的保护作用[D]. 西安: 第四军医大学, 2007.

[12] LIU S G, LI Z G, CUI L, et al. Effects of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms on toxicities during consolidation therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia in a Chinese population[J]. Leuk Lymphoma, 2011, 52(6): 1030-1040.

(收稿日期: 2017-07-08 修回日期: 2017-09-16)