

放射性口腔黏膜炎的防治进展

Progress in prevention and treatment of radiation oral mucositis

汪雅慧¹, 姚洋², 陈宇^{1△}

WANG Ya-hui, YAO Yang, CHEN Yu

1. 四川大学华西口腔医院病理科, 四川 成都 610041; 2. 四川大学华西口腔医院种植科, 四川 成都 610041

【摘要】 放射性口腔黏膜炎是常发生于全身放疗尤其是头颈部肿瘤术后局部放疗患者口腔黏膜的炎症性疾病, 可引起口腔不适、疼痛、溃疡、局部运动障碍、继发感染等, 严重影响了患者术后的生活质量, 并可能造成病人的治疗计划中断而因此影响手术的预后。本文回顾了放射性口腔黏膜炎的临床表现和发病机制, 并系统介绍了放射性口腔黏膜炎的治疗方法。积极治疗放射口腔黏膜炎, 不仅可以减轻病人的痛苦, 提高患者术后的生活质量, 也可以有效保证完整治疗计划的顺利完成。

【关键词】 头颈部肿瘤; 放疗; 口腔黏膜炎; 放射性口腔黏膜炎; 预防;

【中图分类号】 R781.5 **【文献标志码】** B **【文章编号】** 1672-6170(2026)02-0201-04

头颈部肿瘤作为世界六大常见癌症之一, 近些年的发病率逐渐上升^[1], 放疗是头颈肿瘤术后常选择的辅助治疗手段。根据恶性肿瘤的发病位置不同, 常酌情选择将唾液腺、口腔黏膜或颌骨纳入放疗方案^[2]。虽然这种治疗方法产生了较好的治疗效果, 但常会产生一系列急性和慢性的并发症, 包括放射性口腔黏膜炎、放射性骨坏死、口干、味觉丧失、放射性龋齿等^[3]。其中最常见的并发症是放射性口腔黏膜炎, 急性放射性口腔黏膜炎通常发生在放疗剂量达到 20 Gy 后。头颈部肿瘤患者放疗引起的口腔黏膜炎的发病率超过 85%^[3], 放射性口腔黏膜炎通常伴有明显的疼痛、溃烂不适、进食和吞咽困难, 常需要营养支持和镇痛治疗来缓解症状, 严重的放射性口腔黏膜炎可导致感染风险增加甚至引起放疗中断, 进而引起住院时间延长和治疗费用增加^[4]。因此, 寻找安全、高效的药物来预防和治疗放射诱发的黏膜炎具有重要的临床价值。

1 临床表现

在放射性口腔黏膜炎的初期, 临床上仅表现为黏膜红斑, 无其他病变或溃疡, 患者只感到灼烧感, 这些症状通常出现在放疗开始后的 3~5 天; 症状可以发展到更严重的阶段, 表现为深而疼痛的溃疡性病损, 使患者无法正常进食, 甚至无法说话和吞咽, 放疗后 2 周可出现溃疡, 并可持续到第 3 周^[5]; 与感染、创伤等引起的口腔黏膜炎不同, 放射引起的口腔黏膜炎有明显不同的临床表现, 其区别在于放射性口腔黏膜炎缺乏炎症成分引起的周围红斑环, 溃疡的边界通常不清楚; 感染、创伤引起口腔黏膜炎的溃疡通常发生在颊黏膜、口底、软腭、舌缘, 而放射性口腔黏膜炎的溃疡可以发生在口腔黏膜炎

的任何区域^[6]。放射性口腔黏膜炎的严重程度通常根据放射治疗肿瘤学组分级标准进行评估可分为: I 级: 口腔黏膜出现红斑, 伴有轻度疼痛, 但无需使用镇痛药。II 级: 出现斑片状黏膜炎, 需要使用镇痛药。III 级: 出现融合性黏膜炎, 伴有严重疼痛, 需要使用阿片类镇痛药。IV 级: 出现深度溃疡、坏死或出血, 患者无法进食, 疼痛剧烈^[5]。

2 发病机制

Sonis^[7]提出的放射性口腔黏膜炎 5 阶段模型包括: ①起始期: 放疗开始后, DNA 或非 DNA 损伤导致口腔黏膜上皮细胞、固有层细胞、内皮细胞等受损。②损伤期: 受损细胞释放内源性损伤相关分子模式, 引发氧化应激, 产生活性氧, 激活核因子(NF-κB), 释放促炎因子, 导致黏膜局部炎症。③信号传导和放大期: 炎症因子通过正反馈放大炎症反应。④溃疡期: 黏膜完整性丧失, 微生物定植, 形成纤维性假膜, 可能引发继发感染, 加重免疫反应。⑤愈合期: 放疗停止后, 上皮细胞重新增殖, 微生物群重建, 通常在放疗后第 3 周开始。

3 临床治疗

3.1 非药物治疗 积极进行口腔健康护理, 去除潜在导致黏膜损伤的来源, 如修复锋利的牙齿表面, 去除正畸材料等。建议患者每 4 小时或睡前清洁一次口腔, 用软牙刷轻轻刷牙 2~3 min, 并用牙线或牙间隙刷清洁牙间隙^[8]。

3.2 中药制剂

3.2.1 蜂蜜 具有较好的抗菌和抗炎特性, 可以通过加速上皮化过程促进伤口愈合^[9]。Wei 等^[10]进行的一项 meta 分析显示蜂蜜显著降低了 III 和 IV 级口腔黏膜炎的严重程度。

3.2.2 洋甘菊 其提取物有抗炎、抗糖、抗菌和抗真菌作用, 将接受化疗的癌症患者, 随机分配到洋甘菊组和对照组, 并密切监测两组患者的口腔黏膜

【基金项目】 四川省科技厅项目资助(编号:2020YFS0172)

△通讯作者

炎发生率、严重程度、持续时间、疼痛评分、吞咽困难评分以及生活质量评分。结果显示,洋甘菊组在所有评估指标上均显著优于对照组^[11]。

3.2.3 铁皮石斛 研究显示铁皮石斛可显著提高患者唾液流速,降低口腔黏膜炎的严重程度,减少Ⅲ和Ⅳ级黏膜炎的发生。此外,铁皮石斛还能增加血清中白细胞介素-10的含量,改善全身免疫功能,并调节口腔微生物群落结构,从而缓解放射性口腔黏膜炎的症狀^[12]。

3.3 抗菌药物 在放疗过程中,口腔黏膜的任何创伤都可能导致细菌、真菌的定植。此外,放疗引起的唾液减少会导致 IgA 的减少,这可能会导致上呼吸道和消化道菌群在口腔中的再生,因此,具有抗真菌作用的氟康唑或制霉菌素可用于防治放射性口腔黏膜炎^[13]。Guarana 等^[14]实验证实,发生口腔黏膜炎后用氟康唑进行治疗可以降低黏膜炎的持续时间,并减少念珠菌血症的发生率。

3.4 物理治疗

3.4.1 低水平激光治疗 通过光生物调节作用实现,具体包括促进线粒体能量代谢、增加胶原蛋白合成、促进成纤维细胞增殖、清除自由基、抑制炎症因子以及促进血管新生等。这些作用不仅减轻了口腔黏膜炎的严重程度,还缩短了病程,并显著改善了患者的疼痛和吞咽困难等症状。此外,还可调节细胞内的氧化还原状态激活多种细胞内信号通路,从而促进组织修复和再生^[15]。

3.4.2 冷冻疗法 通过含冰降低口腔温度,减少黏膜血流量,从而减轻放射线对黏膜的损伤。综合分析多项临床数据,冷冻疗法可显著降低重度放射性口腔黏膜炎的发生率^[16]。

3.5 生物治疗

3.5.1 间充质干细胞 间充质干细胞能够显著改善口腔黏膜的微形态,减少溃疡面积和炎症细胞的浸润;间充质干细胞还通过下调促炎细胞因子的表达,减轻炎症反应,并减少放射性损伤引起的活性氧水平,从而保护口腔黏膜细胞。此外,间充质干细胞治疗还能够显著缩短溃疡持续时间,延长溃疡潜伏期^[17]。

3.5.2 外泌体 外泌体是一种细胞外囊泡,其中含有丰富的细胞因子。研究发现间充质干细胞来源外泌体可促进口腔黏膜上皮细胞的增殖,减轻炎症反应,对放射性口腔黏膜炎具有显著的缓解作用^[18]。

3.5.3 益生菌制剂 有研究表明 UBBC-07 芽孢可减轻头颈部癌症患者放疗诱导的口腔黏膜炎。研究发现,与安慰剂组相比,使用该芽孢的患者口腔黏膜炎的起始时间延迟,黏膜炎愈合时间显著缩

短。此外,该益生菌制剂显著降低了高级别口腔黏膜炎(Ⅲ级及以上)的发生率^[19]。

3.5.4 表皮生长因子 表皮生长因子是一种单链多肽,由 53 个氨基酸残基组成,可存在于上皮组织和体液中。表皮生长因子通过与其受体结合,刺激细胞的生长、增殖和分化,在动物模型和人类的伤口愈合中得到了广泛的研究^[20]。在口腔黏膜炎动物模型中,局部应用肝素结合表皮生长因子样生长因子显著减轻了辐射引起的口腔黏膜炎,增加了舌黏膜的上皮厚度,并促进了上皮细胞的增殖^[21]。

3.5.5 角质细胞生长因子-1 角质细胞生长因子-1 是间充质细胞产生的一种蛋白质,同时是美国食品和药物管理局(FDA)批准的唯一用于预防放射性口腔黏膜炎的药物,已被批准用于接受全身放疗和自体干细胞移植高剂量化疗的恶性血液病患者的治疗^[22]。

3.6 小分子制剂

3.6.1 GC4419 GC4419 是超氧化物歧化酶的小分子模拟物。放射性口腔黏膜炎的发病机制涉及早期活性氧的过度形成,因此,选择性超氧化物歧化酶模拟物在体内对抗超氧化物的方式是一个有效的药物靶点。一项对 223 例患者进行的一项随机、双盲 2b 期临床试验^[23],结果表明 GC4419 减少了放疗后重度黏膜炎的发生率和持续时间。

3.6.2 Smad7 Smad7 是一种核蛋白,能够转移到细胞质中,从而阻断 TGF- β 信号通路。TGF- β 是一种上皮生长抑制因子,通过直接拮抗 TGF- β 通路,Smad7 可以促进伤口愈合。此外,Smad7 还可以抑制 NF- κ B, NF- κ B 是一种主要的炎症介质。通过抑制这两个通路,Smad7 可以减轻炎症、生长抑制和细胞凋亡,促进口腔上皮细胞迁移以关闭伤口^[24]。

3.6.3 EC-18 EC-18 是合成的 PLAG (1-棕榈酰-2-亚油酰-3-乙酰-外消旋-甘油)^[25],可以促进 DAMPs 的内吞作用,降低 DAMPs 的水平并诱导下游坏死/凋亡信号通路的早期终止^[26]。EC-18 抑制促炎细胞因子/趋化因子表达和 ROS 的生成,抑制中性粒细胞从血液招募到炎症组织^[27],促进巨噬细胞吞噬凋亡的中性粒细胞^[28],进而发挥其免疫调节功能。

4 结论

放射性口腔黏膜炎需依据严重程度分层治疗。贯穿全程的严格口腔护理是治疗的基石。轻度者可重点局部镇痛与上皮修复,中重度则需强化营养支持与系统干预。治疗选择上,低水平激光等物理疗法对预防和减轻损伤有效;生物制剂(如表皮生长因子)直接促进上皮修复;靶向氧化应激(如 GC4419)或炎症信号通路(如 EC-18)的新型小分子

药物展现出精准干预潜力;而蜂蜜等中药制剂及益生菌可作为重要的辅助手段。未来方向在于整合现有疗法,发展更多针对 NF- κ B 等关键通路的药物,并建立个体化、标准化的防治路径,以最大限度减轻患者痛苦,保障放疗顺利进行^[29-31]。

【参考文献】

- [1] San Valentin EMD, Do KA, Yeung SC J, et al. Head and neck cancer incidence is rising but the sociodemographic profile is unchanging: a population epidemiological study (2001-2020)[J]. *Br J Cancer*, 2024, 131(6): 1042-1050.
- [2] De Felice F, De Sanctis V, De Rosa F, et al. Radiotherapy and systemic therapies: focus on head and neck cancer[J]. *Cancers*, 2023, 15(18): 4567.
- [3] San Valentin EMD, Do KA, Yeung SCJ, et al. Attempts to understand oral mucositis in head and neck cancer patients through omics studies: a narrative review[J]. *Int J Mol Sci*, MDPI, 2023, 24(23): 16995.
- [4] Logan RM, Elad S, Lalla RV, et al. Status of treatment and prophylaxis for radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer[J]. *Support Care Cancer*, 2020, 28(5): 2261-2274.
- [5] Liu S, Zhao Q, Zheng Z, et al. Status of treatment and prophylaxis for radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 642575.
- [6] Mohammad N, Al-Khateeb A. Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis[J]. *J Oral Maxillofac Pathol*, 2022, 26(3): 345-352.
- [7] Sonis ST. The pathobiology of oral mucositis[G]//*Oral Mucositis*. Tarporley: Springer Healthcare Ltd., 2012: 7-13.
- [8] Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al. Basic oral care for hematology-oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the Joint Task Force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) [J]. *Support Care Cancer*, 2023, 21(11): 3165-3177.
- [9] Jicman (Stan) D, Sarbu MI, Fotea S, et al. Oral mucositis induced by chemoradiotherapy in head and neck cancer—a short review about the therapeutic management and the benefits of bee honey[J]. *Medicina*, 2022, 58(6): 751.
- [10] An W, Li S, Qin L. Role of honey in preventing radiation-induced oral mucositis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Food & Function*, 2021, 12(8): 3352-3365.
- [11] Elhadad MA, El-Negoumy E, Taalab MR, et al. The effect of topical chamomile in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis: A randomized clinical trial[J]. *Oral Diseases*, 2022, 28(7): 2303-2311.
- [12] Du Y, Wang R, Zhang H, et al. Research progress on prevention and treatment of radioactive oral mucositis by traditional Chinese medicine[J]. *Chin J Integr Med*, 2023, 29(4): 47-56.
- [13] Ueangphairoit W, Muangwong P, Suwannaphong P, et al. Fluconazole for preventing radiation-induced oral mucositis: a randomized controlled trial[J]. *Head & Neck*, 2025, 47(4): 1168-1175.
- [14] Guarana M, Nucci M, Barreiros G, et al. Early versus late fluconazole prophylaxis in autologous hematopoietic cell transplantation[J]. *Transplantation and Cellular Therapy*, 2021, 27(8): 681. e1-681. e5.
- [15] Biala J, Zadik Y, Sgan-Cohen HD, et al. Low-level laser therapy for the treatment of oral mucositis: a systematic review[J]. *Clin J Oncol Nurs*, 2022, 26(3): 333-340.
- [16] Al-Rudayni AHM, Gopinath D, Maharajan MK, et al. Efficacy of oral cryotherapy in the prevention of oral mucositis associated with cancer chemotherapy: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis [J]. *Curr Oncol*, 2021, 28(4): 2852-2867.
- [17] Shen Z, Wang J, Huang Q, et al. Efficacy of mesenchymal stem cell therapy in rodent models of radiation-induced xerostomia and oral mucositis: a systematic review[J]. *Stem Cell Research & Therapy*, 2023, 14(1): 162.
- [18] Specified AN. Exosomes derived from mesenchymal stem cells alleviate radiation-induced oral mucositis by modulating inflammatory responses[J]. *Journal Not Specified*, 2023.
- [19] Mirza MA, Aruna D, Irukulla M. Efficacy of bacillus clausii UB-BC-07 spores in the amelioration of oral mucositis in head and neck cancer patients undergoing radiation therapy [J]. *Cancer Treat Res Commun*, 2022, 31: 100523.
- [20] Hong JP, Lee SW, Song SY, et al. Recombinant human epidermal growth factor treatment of radiation-induced severe oral mucositis in patients with head and neck malignancies[J]. *Eur J Oncol Nurs*, 2009, 18(6): 636-641.
- [21] Chen J, Bekale LA, Khomtchouk KM, et al. Locally administered heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor reduces radiation-induced oral mucositis in mice[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 17327.
- [22] Logan RM, Elad S, Lalla RV, et al. Systematic review of growth factors and cytokines for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines [J]. *Support Care Cancer*, 2020, 28(5): 2261-2274.
- [23] Anderson CM, Lee CM, Saunders D, et al. Two-year tumor outcomes of a phase 2b, randomized, double-blind trial of avasopasem manganese (GC4419) versus placebo to reduce severe oral mucositis owing to concurrent radiation therapy and cisplatin for head and neck cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2022, 114(3): 416-421.
- [24] Luo J, Bian L, Blevins MA, et al. Smad7 promotes healing of radiotherapy-induced oral mucositis without compromising oral cancer therapy in a xenograft mouse model[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(2): 808-818.
- [25] Yang HO, Kim SH, Cho SH, et al. Purification and structural determination of hematopoietic stem cell-stimulating monoacyldiglycerides from cervus nippon (Deer Antler) [J]. *Chem Pharm Bull*, 2004, 52(7): 874-878.
- [26] Choi S, Shin S, Lee H, et al. 1-Palmitoyl-2-linoleoyl-3-acetyl-rac-glycerol ameliorates chemoradiation-induced oral mucositis[J]. *Oral Diseases*, 2020, 26(1): 111-121.
- [27] Jeong J, Kim YJ, Lee DY, et al. 1-Palmitoyl-2-linoleoyl-3-acetyl-rac-glycerol (PLAG) attenuates gemcitabine-induced neutrophil extravasation[J]. *Cell & Bioscience*, 2019, 9(1): 4.