

核黄素磷酸钠治疗多西他赛化疗后口腔溃疡的疗效分析

陈丹, 何肇晴

(湖北省武汉市第一医院 肿瘤一科, 湖北 武汉, 430022)

摘要: 目的 观察核黄素磷酸钠治疗恶性肿瘤患者行多西他赛化疗后所致口腔溃疡的临床疗效。方法 将120例以多西他赛为主要化疗药物行全身化疗的恶性肿瘤患者随机分为2组, 每组60例。全身化疗前24 h, 2组均给予地塞米松, 治疗组在此基础上给予核黄素磷酸钠静脉滴注至化疗结束, 观察化疗后患者的摄食量、第6及第8天的白细胞计数、口腔溃疡程度及溃疡恢复时间。结果 治疗组患者出现摄食量明显下降及拒食的比例显著低于对照组, 差异有统计学意义; 治疗组化疗后第6天白细胞计数Ⅰ、Ⅱ度比例显著高于对照组, 但Ⅲ、Ⅳ度比例明显低于对照组, 而2组化疗后第8天白细胞计数比较无显著差异; 治疗组Ⅰ~Ⅳ度口腔溃疡发生率均有低于对照组的趋势, 且溃疡愈合时间明显短于对照组, 差异有统计学意义。结论 核黄素磷酸钠治疗恶性肿瘤患者行多西他赛化疗后所致的口腔溃疡临床疗效确切, 不仅可防止患者出现摄食量明显下降, 还对骨髓抑制有一定保护作用。

关键词: 核黄素磷酸钠; 多西他赛; 化疗; 口腔溃疡

中图分类号: R 632.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2013)21-131-03 **DOI:** 10.7619/jcmp.201321039

Analysis of therapeutic effect of riboflavin sodium phosphate in the treatment of oral ulcers induced by docetaxel – based chemotherapy

CHEN Dan, HE Zhaoqing

(Wuhan No.1 Hospital, Wuhan, Hubei, 430022)

ABSTRACT: Objective To investigate the clinical effect of riboflavin sodium phosphate in the treatment of oral ulcers induced by docetaxel – based chemotherapy in patients with malignant tumors. **Methods** One hundred and twenty patients with malignant tumors who received docetaxel – based systemic chemotherapy were randomly divided into two groups, 60 cases in each group. Dexamethasone was given in both groups 24 h before systemic chemotherapy, while the patients in the treatment group were injected intravenously with riboflavin sodium phosphate to the end of chemotherapy based on the above treatment. The amount of intake, white blood cell count on days 6 and 8, degrees and recovery time of oral ulcers were observed in both groups after chemotherapy. **Results** The proportions of significantly decreased food intake and apastia in treatment group were distinctly lower than in the control group, with statistical significance. The proportions of while cell count at grades I and II in the treatment group on day 6 after chemotherapy were higher but those at grades III and IV lower than in the control group notably. Compared with white cell counts in both groups on day 8 after chemotherapy, there was no significant difference. The incidence of oral ulcers at grades III and IV in the treatment group was slightly lower and their healed time evidently shorter than in the control group, with statistical significance. **Conclusion** Riboflavin sodium phosphate is very effective in the treatment of oral ulcers induced by docetaxel – based chemotherapy in patients with malignant tumors. It can not only prevent the patients from experiencing significantly decreased food intake, but also has a certain protective effect on myelosuppression.

KEY WORDS: riboflavin sodium phosphate; docetaxel; chemotherapy; oral ulcer

收稿日期: 2013-05-19

基金项目: 中国高校医学期刊临床专项资金(11321199)

通信作者: 何肇晴, E-mail: 9760840@qq.com

肺癌、乳腺癌及消化道肿瘤是临床常见的恶性肿瘤,其中多数中晚期患者需接受全身化疗,而以多西他赛为主联合一种或两种药物行全身化疗是临床运用较多的化疗方案。然而,多西他赛化疗后所致口腔溃疡是全身化疗后常见的并发症,严重影响患者进食,延长化疗恢复时间,给患者带来极大的痛苦^[1-2]。临床上对化疗后所致口腔溃疡的治疗非常有限,本研究通过采用核黄素磷酸钠治疗多西他赛化疗后出现的口腔溃疡,以期进一步指导临床治疗,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2010年1月—2012年12月本科以多西他赛为主要化疗药物的恶性肿瘤患者120例,其中男58例,女62例;年龄34~78岁,平均(57.94±19.15)岁;肺癌40例,乳腺癌40例,胃肠道肿瘤40例。肺癌患者以多西他赛+顺铂为化疗方案,乳腺癌以多西他赛+环磷酰胺为化疗方案,胃肠道肿瘤以多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶为化疗方案。多西他赛剂量均为75 mg/m²,并于化疗第1天静脉滴注。将患者随机分为2组,每组60例。2组患者性别、年龄、Kamofsky评分、肿瘤病理类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

治疗组全身化疗前24 h给予核黄素磷酸钠静脉滴注,直至化疗结束;对照组全身化疗过程中未给予核黄素磷酸钠治疗。此外,2组全身化疗

前24 h均给予地塞米松8 mg,口服,2次/d,连用3d(多西他赛化疗前预处理)。全身化疗后48h常规给予重组人集落刺激因子300 μg,皮下注射,1次/d,连用4 d。观察化疗后患者的摄食量、第6、8天的白细胞计数、口腔溃疡程度及溃疡恢复时间。

1.3 疗效评价

白细胞计数参照世界卫生组织(WHO)化疗急性与亚急性毒性反应分级标准:0度:≥4.0; I度:3.0~3.9; II度:2.0~2.9; III度:1.0~1.9; IV度:<1.0。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^[3]: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。

口腔溃疡治疗疗效评价标准:显效:1 d后疼痛明显缓解,溃疡四周充血水肿消退,溃疡面积明显减小,3~4 d后溃疡完全愈合;有效:2 d后疼痛减轻,溃疡四周充血水肿消退,溃疡面积减小,5~6 d后溃疡愈合;无效:药物治疗7 d后,红斑及疼痛症状无缓解,溃疡无明显好转。

2 结果

2.1 2组化疗后摄食量比较

2组患者化疗后多数出现摄食量下降,但均可普食,其中治疗组患者摄食量下降比例高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$);治疗组患者出现摄食量明显下降及拒食的比例显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 2组患者化疗后摄食量比较[n(%)]

组别	例数	无明显变化	下降,可普食	明显下降,流质软食为主	拒食,少许饮水
治疗组	60	5(8.33)	35(58.33)**	18(30.00)*	2(3.33)*
对照组	60	3(5.00)	20(33.33)	29(48.33)	8(13.33)

与对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

表2 2组化疗后第6、8天的白细胞计数比较[n(%)]

组别	时间	白细胞计数分级				
		0度	I度	II度	III度	IV度
治疗组(n=60)	第6天	8(13.33)	22(36.66)#	20(33.33)##	7(11.66)##	3(5.00)##
	第8天	26(43.33)**	24(40.00)	7(11.66)**	2(3.33)	1(1.66)
对照组(n=60)	第6天	4(6.66)	10(16.66)	7(11.66)	23(38.33)	16(26.66)
	第8天	25(41.66)**	25(41.66)**	6(10.00)	2(3.33)**	2(3.33)**

与第6天比较,** $P<0.01$;与对照组比较,# $P<0.05$,## $P<0.01$ 。

2.2 2组化疗后第6、8天的白细胞计数比较

与化疗后第6天比较,2组第8天白细胞计

数0度及I度的比例均升高,且治疗组II度比例明显降低,而对照组III、IV度比例明显降低($P<$

0.01); 治疗组化疗后第 6 天白细胞计数 I、II 度比例显著高于对照组,但 III、IV 度比例明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),而 2 组化疗后第 8 天白细胞计数比较无显著差异($P > 0.05$)。见表 2。

表 3 2 组患者化疗后发生口腔溃疡程度比较[n(%)]

组别	例数	0 度	I 度	II 度	III 度	IV 度
治疗组	60	18(30.00)**	24(40.00)	15(25.00)	2(3.33)	1(1.66)
对照组	60	2(3.33)	28(46.66)	20(33.33)	6(10.00)	4(6.66)

与对照组比较, ** $P < 0.01$ 。

2.4 2 组口腔溃疡恢复时间比较

治疗组口腔溃疡在 3~4 d 及 5~6 d 恢复的比例明显大于对照组,而在 ≥ 7 d 恢复的比例显著少于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),见表 4。

表 4 2 组患者口腔溃疡恢复时间比较[n(%)]

组别	例数	3~4 d	5~6 d	≥ 7 d
治疗组	60	20(33.33)*	17(28.33)*	5(8.33)**
对照组	60	9(15.00)	29(48.33)	20(33.33)

与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

3 讨 论

多西他赛为紫杉醇类抗肿瘤药,通过干扰细胞有丝分裂和分裂间期细胞功能所必需的微管网络起到抗肿瘤作用,目前广泛用于恶性肿瘤的全身化疗,尤其是乳腺癌、肺癌及消化道肿瘤。但其与临床上其他细胞毒性化疗药物一样,除了具有骨髓抑制不良反应外,也易导致口腔溃疡,主要原因是:① 全身化疗不仅可杀伤肿瘤细胞,而且对正常的组织和细胞也有杀伤作用,尤其容易损伤黏膜上皮细胞。化疗药物直接损伤快速增殖的口腔黏膜上皮细胞,而导致口腔黏膜炎症及溃疡形成;② 全身化疗所致骨髓抑制及机体免疫功能下降,口腔自洁作用减弱,口腔黏膜中潜在的感染细菌大量繁殖,导致口腔黏膜炎症,引起口腔溃疡加重;③ 化疗后多数患者摄食量下降,摄取核黄素减少,加重口腔溃疡发生;④ 全身化疗前口服糖皮质激素预处理及化疗中给予糖皮质激素防止药物过敏及抑制化疗消化道反应,可导致口腔真菌产生,口腔黏膜细菌及真菌繁殖,加重口腔溃疡发生^[4-5]。因此,缓解和治疗由多西他赛化疗所致的口腔溃疡是肿瘤治疗领域亟待解决的重要挑战。

核黄素,俗称维生素 B₂,其生物活性主要靠

2.3 2 组化疗后发生口腔溃疡程度比较

治疗组患者 0 度口腔溃疡发生率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),且 I~IV 度发生率均有低于对照组的趋势,但差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

两种黄素辅酶,即黄素单核苷酸(FMN)和黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD),这两种黄素辅酶与多种蛋白结合形成黄素蛋白,参与机体的生物氧化反应及能量代谢过程^[6-7]。核黄素缺乏时,可使机体生物氧化过程受阻,从而导致机体代谢障碍。而补充核黄素则可增加机体的抗氧化功能,使机体能量代谢速度增快,从而提高机体的免疫力。核黄素参与机体能量代谢,是机体组织细胞代谢和修复的必须营养素,它能促使上皮组织再生,尤其对受损的皮肤黏膜上皮细胞具有显著的修复功能。近年来,核黄素在肿瘤患者治疗中的营养价值得到了公认。研究^[8-11]表明,核黄素能够预防并治疗化放疗引起的口腔和胃肠道黏膜炎。本研究表明,治疗组 I~IV 度口腔溃疡发生率均有低于对照组的趋势,且口腔溃疡恢复时间显著缩短,同时,治疗组化疗期间出现明显摄食量下降及拒食的比例明显低于对照组,提示核黄素磷酸钠能有效防治肿瘤患者因化疗所致的口腔溃疡。白细胞计数在一定程度上能反映化疗药物对骨髓系统的抑制状态,本研究表明,治疗组化疗后第 6 天白细胞计数 I、II 度比例显著高于对照组,但 III、IV 度比例明显低于对照组,而 2 组化疗后第 8 天白细胞计数比较无显著差异,表明核黄素磷酸钠对化疗引起的骨髓抑制有一定保护作用。

参考文献

- [1] Sadler G R, Stoudt A, Fullerton J T, et al. Managing the oral sequelae of cancer therapy[J]. Medsurg Nurs, 2003, 12(1): 28.
- [2] Dodd M J, Dibble S, Miaskowski C, et al. A comparison of affective state and quality of life of chemotherapy patients who do not develop chemotherapy-induced oral mucositis [J]. J Pain Symptom Manage, 2001, 21(6): 498.
- [3] 孙燕,周际昌. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京:人民卫生出版社, 2003: 102. (下转第 136 面)

表 3 2 组治疗前后 HAMA 评分比较($\bar{x} \pm s$)

时间	对照组 (n = 30)	治疗组 (n = 30)
治疗前	25.66 ± 4.08	24.86 ± 4.20
治疗后 2 周	25.03 ± 4.35	24.59 ± 3.92
治疗后 4 周	24.69 ± 4.15	23.59 ± 3.22
治疗后 6 周	23.79 ± 3.72	19.55 ± 2.96* * * #
治疗后 8 周	21.03 ± 3.02* *	17.24 ± 2.87* * * #

与治疗前比较, * * $P < 0.01$; 与对照组比较, # # $P < 0.01$ 。

3 讨论

氟桂利嗪是一种双氧化哌嗪衍生物,系选择性钙离子通道阻滞剂,可选择性阻止钙内流,进而防止多种组织由于钙超载而引起的组织损害,如抑制血管平滑肌收缩,保护内皮细胞,改善红细胞变形能力,改善脑细胞对缺氧的耐受性,降低前庭兴奋性,同时也有抗组胺和抗惊厥的作用^[5-6]。由于氟桂利嗪可抑制血小板释放的多种介质,抑制 5-羟色胺(5-HT)、前列腺素等引起的血管痉挛,改善血液黏稠度和红细胞变形性,阻止血管收缩,故可用于预防与治疗偏头痛^[7-8]。

度洛西汀是一种新型平衡高效的选择性 5-HT 和去甲肾上腺素(NE)双重再摄取抑制剂(SNRI),被认为对伴有躯体形式疼痛症状的抑郁具有良好疗效。Russell 等^[9]经过汇总分析认为,度洛西汀能显著改善广泛焦虑症伴有疼痛症状的患者。研究^[10-11]表明,背部缝际核群发出的 5-HT 能神经纤维投射到杏仁核和额叶皮质,抑制期待性焦虑和回避,当 5-HT 能不足时,引起条件反射性害怕即形成广泛性焦虑症,而度洛西汀能增加 5-HT,从而治疗广泛性焦虑症。同时,度洛西汀还有轻微镇静作用,在广泛性焦虑症伴有睡眠障碍的患者中使用该药可改善睡眠。本研

究结果表明,治疗后 2、4、6、8 周,治疗组头痛发作次数均较治疗前明显减少,而对照组在治疗后 8 周出现明显减少,且治疗后 6、8 周,治疗组头痛发作次数明显少于对照组,同时治疗组治疗后 8 周头痛减轻程度明显优于对照组,说明度洛西汀联合氟桂利嗪能有效减少头痛发作的次数,减轻头痛程度。此外,治疗后 6、8 周,治疗组 HAMA 评分显著低于对照组,说明 2 药联合可显著改善患者焦虑症状,疗效优于氟桂利嗪的单独应用。

参考文献

- [1] Yavuz B G, Aydinlar E I, Dikmen P Y, et al. Association between somatic amplification, anxiety, depression, stress and migraine[J]. J Headache Pain, 2013, 14(1): 53.
- [2] Sharma K, Remanan R, Singh S. Quality of life and psychiatric co morbidity in Indian migraine patients: A headache clinic sample[J]. Neurol India, 2013, 61(4): 355.
- [3] Sheftell F D, Atlas S J. Migraine and psychiatric comorbidity: from theory and hypotheses to clinical application[J]. Headache, 2002, 42(3): 934.
- [4] Radat F, Mekies C, Géraud G, et al. Anxiety, stress and coping behaviours in primary care migraine patients: results of the SMILE study[J]. Cephalalgia, 2008, 1115.
- [5] 许勇, 丁红丽. 氟桂利嗪的临床应用[J]. 临床合理用药, 2011, 4(9B): 16.
- [6] Bourgeois J A, Hategan A. Flunarizine- and topiramate-associated depression responsive to mirtazapine[J]. Psychosomatics, 2013, 54(5): 503.
- [7] Pelzer N, Stam A H, Haan J, et al. Familial and sporadic hemiplegic migraine: diagnosis and treatment[J]. Curr Treat Options Neurol, 2013, 15(1): 13.
- [8] Kim H, Byun S H, Kim J S, et al. Comparison of flunarizine and topiramate for the prophylaxis of pediatric migraines[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2013, 17(1): 45.
- [9] Russell J M, Weisberg R, Fava M, et al. Efficacy of duloxetine in the treatment of generalized anxiety disorder in patients with clinically significant pain symptoms[J]. Depress Anxiety, 2008, 25(7): E1.
- [10] 喻东山. 度洛西汀的精神科应用[J]. 临床荟萃, 2010, 25(22): 2020.
- [11] Spence J D. Migraine, shear stress, and platelet serotonin [J]. Headache, 2013, 53(3): 552.

(上接第 133 面)

- [4] Feagan B G, Rutgeerts P, Sands B E, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis[J]. N Engl J Med, 2013, 369(8): 699.
- [5] Zhao J, Dai Y H, Xi Q S, et al. A clinical study on insomnia in patients with cancer during chemotherapy containing high-dose glucocorticoids[J]. Pharmazie, 2013, 68(6): 421.
- [6] Wojcieszynska D, Hupert - Kocurek K, Guzik U. Flavin-dependent enzymes in cancer prevention[J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(12): 16751.
- [7] Vasilaki A T, McMillan D C, Kinsella J, et al. Relation between riboflavin, flavin mononucleotide and flavin adenine dinucleotide concentrations in plasma and red cells in patients with critical illness[J]. Clin Chim Acta, 2010, 411(21/22): 1750.
- [8] Serrano A, Frago S, Velazquez - Campoy A, et al. Role of key residues at the flavin mononucleotide (FMN): Adenylyl-

- transferase catalytic site of the bifunctional riboflavin kinase/flavin adenine dinucleotide (FAD) synthetase from corynebacterium ammoniagenes[J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(11): 14492.
- [9] Makkdouni K, Mortensen J, Crafoord S. Response to: Evaluation of combined riboflavin and ultraviolet A as an alternative treatment for keratitis[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2013, 251(3): 997.
- [10] Gatziofous Z, Seitz B. Riboflavin - UVA treatment for non-healing ulcers of the cornea[J]. J Refract Surg, 2010, 26(5): 312.
- [11] Xuan Z, An Y, Yang D, et al. Exploration of the protection of riboflavin laurate on oral mucositis induced by chemotherapy or radiotherapy at the cellular level: what is the leading contributor? [J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(3): 4722.