

# 异基因造血干细胞移植患者发生口腔黏膜炎的危险因素分析

童秀珍, 邹外一, 许多荣, 李娟, 罗绍凯, 彭爱华, 张国材, 郑冬  
(中山大学附属第一医院血液科, 广东 广州 510080)

**摘要:** 【目的】探讨进行异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT) 患者口腔黏膜炎 (OM) 的发生及其危险因素。【方法】回顾分析 1996 年 5 月至 2007 年 3 月在我院治疗的 75 例恶性血液病患者 allo-HSCT 的临床资料, 分析相关因素与口腔黏膜炎发生的关系。【结果】49 例 (65.0%) 患者发生口腔黏膜炎, 其中 13 例 (26.5%) 发生 I 度, 14 例 (28.6%) 发生 II 度, 中位发生时间移植后第 5 (3-8) 天。单因素分析显示, 患者年龄、疾病种类、移植方式与口腔黏膜炎的发生无相关性 ( $P > 0.05$ ), TBI/CY (全身照射+环磷酰胺) 预处理的患者口腔黏膜炎发生率高于 BU/CY (白消安+环磷酰胺) 方案 (78.3% vs 59.6%,  $P < 0.05$ ), 口服剂型白消安口腔黏膜炎发生率高于静脉剂型 (91.2% vs 11.1%,  $P < 0.001$ ), 无四氢叶酸钙 (CF) 解救甲氨蝶呤 (MTX) 口腔黏膜炎明显高于 CF 解救 (87.0% vs 9.5%,  $P < 0.001$ )。多因素回归分析结果表明, 只有含 TBI 预处理方案 (OR = 3.6,  $P < 0.05$ )、口服剂型白消安 (OR = 2.9,  $P < 0.01$ )、无 CF 解救 MTX (OR = 17.1,  $P < 0.001$ ) 是 allo-HSCT 患者口腔黏膜炎发生的独立影响因素。【结论】使用静脉剂型 BU 联合 CY 预处理方案、CF 解救 MTX 的患者 allo-HSCT 后口腔黏膜炎发生率明显减少。

关键词: 造血干细胞移植, 异基因; 口腔黏膜炎; 危险因素

中图分类号: R733.71

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2007)05-0582-04

## Analysis of Risk Factors of Oral Mucositis in Patients Receiving Allogeneic Hematopoietic Stem cell Transplantation

TONG Xiu-zhen, ZOU Wai-yi, XU Duo-rong, LI Juan, LUO Shao-kai, PENG Ai-hua,  
ZHANG Guo cai, ZHONG dong

(Department of Hematology, The First Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

**Abstract:** 【Objective】 To investigate the incidence and risk factors of oral mucositis in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). 【Methods】 The clinical data of 75 patients with haematological malignancies undergoing allo-HSCT from May 1996 to March 2007 was analyzed, factors possibly correlated with the development of oral mucositis were assessed. 【Results】 Of the 75 patients, 49 (65%) developed oral mucositis, including 13 cases (26.5%) of grade I and 14 (28.6%) of grade II oral mucositis. The mean time of onset was 5 days (range 3-8 days) after allo-HSCT. Univariate analysis showed that age, diagnosis of disease, stem cell source were not closely associated with the occurrence of oral mucositis ( $P > 0.05$ ). The occurrence rate of oral mucositis was significantly higher in TBI/CY group than in BU/CY group (78.3% vs 59.6%,  $P < 0.05$ ). The incidence of oral mucositis was significantly higher in the oral Bu group compared with intravenous Bu group (91.2% vs 11.1%,  $P < 0.001$ ). The incidence of oral mucositis was significantly higher in lack of folic acid rescue following MTX administration compared with folic acid rescue (87.0% vs 9.5%,  $P < 0.001$ ). In multiple regression analysis only TBI/CY conditioning regimen (RR = 3.6,  $P < 0.05$ ), oral busulfan (RR = 2.9,  $P < 0.01$ ) and lack of folic acid rescue following MTX administration (RR = 17.1,  $P < 0.001$ ) were independent risk factors. 【Conclusion】 Oral mucositis incidence and severity of patients who were scheduled to receive conditioning regimens containing injection busulfan/CY before allo-HSCT, had folic acid rescue following MTX administration were significantly reduced.

Key words: stem cell transplantation, allogeneic; oral mucositis; risk factor

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2007, 28(5):582-585]

收稿日期: 2007-04-25

基金项目: 广东省科技计划基金(2006B36005010)

作者简介: 童秀珍(1965-), 女, 江西德安人, 博士, 副教授, 硕士生导师, E-mail: tongxz05@163.com; 李娟, 通讯作者, 教授, 博士生导师

口腔黏膜炎(oral mucositis, OM)是指口腔的炎症性和溃疡性的反应,是造血干细胞移植常见的、具有潜在危险性的并发症,是导致全身感染的主要诱因之一<sup>[1]</sup>,其治疗方法包括激光疗法、冷冻疗法、抗氧化剂、抗微生物肽、角化细胞生长因子等<sup>[2]</sup>,但均无明确的疗效,因此有必要探讨导致口腔黏膜炎发生的相关因素,而该方面的报道国内较少见。我们对75例恶性血液病患者进行异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)的临床资料进行了回顾性分析,探讨口腔黏膜炎发生的危险因素。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

75例均为1996年5月至2007年3月住院接受allo-HSCT的患者,男47例,女28例,中位年龄35(12~48)岁。其中急性髓细胞白血病29例,急性淋巴细胞白血病15例,慢性粒细胞白血病26例,非霍奇金淋巴瘤侵犯骨髓3例,骨髓增生异常综合征(MDS-RAEB)2例,均经血液形态学、免疫学和细胞遗传学确诊。除慢粒白血病外,患者移植前化疗2~3个疗程者20例,5~6个疗程者29例。同胞allo-HSCT73例,其中HLA配型完全相合72例,1个位点不合1例,HLA配型相合的非血缘HSCT2例。

### 1.2 方法

1.2.1 移植方式 异基因外周血干细胞移植(allogeneic peripheral blood stem cell transplantation, allo-PBSCT)57例,异基因骨髓移植(allogeneic bone marrow transplantation, allo-BMT)18例。

1.2.2 预处理方案 按文献<sup>[3]</sup>方法进行。23例接受全身照射(total body irradiation, TBI)/环磷酰胺(cyclophosphamide, CY)的TBI/CY方案,病人于移植前3d TBI剂量为7~10 Gy,剂量率平均0.055 Gy/min,肺剂量为5~7 Gy,随后CY 60 mg·kg<sup>-1</sup>共2d。

52例接受白消安(busulfan, BU)/CY方案,其中34例患者接受口服BU,剂量为1 mg(kg·d)<sup>-1</sup>,每6h一次,共4d;18例患者接受静脉剂型BU(商品名:白舒非,ESP Pharma Inc生产),剂量为0.8 mg·(kg·d)<sup>-1</sup>,静脉推注2h,每6h一次,共4d,随后均接受CY 60 mg·(kg·d)<sup>-1</sup>静脉滴注共2d,休息1d,接受干细胞回输。

1.2.3 移植抗宿主病防治 采用环孢菌素A+短程甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)方案:移植前1d开

始应用环孢菌素A 2 mg·(kg·d)<sup>-1</sup>静脉点滴,可进食后改为口服4 mg·(kg·d)<sup>-1</sup>,移植后第60天每2周减5%,半年左右停药。甲氨蝶呤于移植后第1天15 mg/m<sup>2</sup>,第3天,第6天,第11天10 mg/m<sup>2</sup>,20例病人用MTX后24h静脉使用6 mg四氢叶酸钙(CF)解救,不进行解救54例。

1.2.4 口腔黏膜炎的防治 移植前请口腔科会诊,彻底检查口腔的情况,清除残牙,修补龋齿。进入层流室后复方硼砂液500 mL中加入制霉菌素500万U漱口液,晨起、每次餐后30 min及睡前进行口腔含漱护理,每次3~5 min。口腔黏膜炎的处理:加用生理盐水250 mL加二性霉素B 25 mg混匀液,2%碳酸氢钠溶液漱口,漱口液内加入利多卡因缓解疼痛,口腔黏膜炎黏膜表面先用湿棉球擦洗干净,然后予0.5%碘伏、金因肽(外用重组人表皮因子衍生物)涂搽,1次/4h。

1.2.5 评估方法 将口腔黏膜炎分别划分为唇、牙龈、硬腭、软腭、咽、舌、舌系带7个区域,观察口腔黏膜炎发生部位、大小、程度、饮食情况以及伴随症状和愈合时间,自处理前开始每日评估记录1次,直至溃疡愈合。

1.2.6 口腔黏膜炎程度判定标准 将口腔黏膜炎半定量地分为0~级<sup>[4]</sup>。0级:口腔黏膜无异常;级:口腔黏膜有1~2个<1.0 cm的溃疡;级:口腔黏膜有1个>1.0 cm的溃疡和数个小溃疡;级:口腔黏膜有2个>1.0 cm溃疡和数个小溃疡;级:有2个以上>1.0 cm的溃疡和/和融合溃疡。

1.2.7 植活证据的检测 分别检测外周血象、ABO血型、性染色体及短串重复序列聚合酶链反应(STRs-PCR)判断植入情况。

1.2.8 研究终止时间 为预处理开始至移植后患者首次出院时间。

### 1.3 统计学方法

应用SPSS10.0统计软件,单因素分析用Fishers Exact检验,Logistic regression进行多因素逐步回归分析,各统计学方法均以P<0.05为具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 造血重建

74例(98.6%)患者获得造血重建,粒细胞植活中位时间为12(10~27)d,血小板植活中位时间为16(11~73)d。

## 2.2 口腔黏膜炎的发生情况

75 例患者中, 49 例(65%)患者发生口腔黏膜炎, 其中 I 度占 26.5%, II 度占 28.6%, 发生部位多见颊部、咽壁两侧及舌系带, 中位发生时间为移植后第 5(3~8)天, I~II 度患者口腔黏膜炎的愈合时间明显长于 III 度患者 ( $P < 0.05$ , 表 1)。

表 1 allo-HSCT 的恶性血液病患者口腔黏膜炎发生时间及其愈合时间

Table 1 Time of occurrence and recovery of oral mucositis among patients with hematologic malignancies undergoing allo-HSCT

Grade	n(%)	t/d for OM	M for OM recovery
I	9(18.4)	5.0	4
II	13(26.5)	5.0	6
III	13(26.5)	6.0	10
IV	14(28.6)	4.0	25

OM: oral mucositis

## 2.3 口腔黏膜炎发生的单因素分析

患者年龄, 疾病种类, 移植方式均对口腔黏膜炎的发生无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 而预处理 TBI/CY 方案口腔黏膜炎发生率高于 BU/CY (78.3% vs 59.6%,  $P=0.04$ ), 口服剂型白消安的口腔黏膜炎发

表 2 75 例恶性血液病患者 allo-HSCT 后口腔黏膜炎的单因素分析

Table 2 Univariate analysis of oral mucositis among 75 patients with hematologic malignancies undergoing allo-HSCT

Variable	n	Oral mucositis (%)	P
Preparative regimen			0.04
TBI/Cy	23	18(78.3)	
BU/Cy	52	31(59.6)	
BU			0.000
Oral	34	31(91.2)	
intravenous	18	2(11.1)	
Folinic acid rescue			0.0000
Yes	21	2(9.5)	
No	54	47(87.0)	
Courses of chemotherapy			0.001
2-3	20	2(10.0)	
5-6	29	24(82.6)	
Source			0.15
marrow	18	14(77.8)	
PBSC	57	35(61.4)	

TBI: total body irradiation; CY: clophosphamide; BU: busulfan; PBSC: peripheral blood stem cell

生率高于静脉剂型 (91.2% vs 11.1%,  $P=0.000$ ), 不用 CF 解救 MTX 的口腔黏膜炎明显高于 CF 解救 (87.0% vs 9.5%,  $P=0.000$ ), 移植前化疗 5~6 个疗程的口腔黏膜炎高于 2~3 个疗程 (82.6% vs 10.0%,  $P=0.001$ ), 差异均有显著统计学意义 (表 2)。

## 2.4 口腔黏膜炎发生相关因素的 Logistic 多元回归分析

对口腔黏膜炎发生的相关因素进行 Logistic 多元回归分析发现, TBI/CY 预处理、无 CF 解救 MTX、口服剂型的白消安 OR 值分别为 3.6、17.13 和 2.9, 移植前化疗次数不能确定为口腔黏膜炎发生的危险因素 ( $OR=0.55$ ,  $P=0.33$ )。最终确定含 TBI 预处理方案、无 FC 解救 MTX、口服白消安剂型是患者 allo-HSCT 后口腔黏膜炎发生相关的危险因素 ( $P$  均  $< 0.05$ )。

表 3 Allo-HSCT 患者口腔黏膜炎发生的相关因素 Logistic 多元回归分析

Table 3 Logistic regression analysis of risk factors of oral mucositis among patients with hematologic malignancies undergoing allo-HSCT

Factors	B	SE	OR	P
TBI/CY	1.28	0.506	3.6	0.011
No Folinic acid rescue	2.84	0.697	17.1	0.001
Oral busulfan	2.83	0.750	2.9	0.006

## 3 讨论

恶性血液病造血干细胞移植患者口腔黏膜炎发生率达 80%, I~II 度为 53.3%<sup>[6]</sup>, 严重口腔黏膜炎的患者发热持续时间达 7.3 d、感染率为 68.3%、早期移植死亡率为 22%、需静脉营养时间达 14 d 均高于无合并口腔黏膜炎的患者<sup>[1]</sup>, 不但增加患者的痛苦, 经济负担, 而且影响 HSCT 的进行。本研究口腔黏膜炎发生率为 65%, 其中 I 度占 26.5%, II 度占 28.6%, 发生部位多见颊部、咽壁两侧及舌系带, 中位发生时间为移植后第 5 天, 口腔黏膜炎程度越严重, 愈合时间越长。

既往有研究对口腔黏膜炎的危险因素进行回顾性分析表明, 患者的年龄、性别、移植方式、HLA 相合程度、MTX3 次还是 4 次, 与口腔黏膜炎的发生无显著相关性<sup>[9]</sup>, 本研究也显示移植方式与口腔黏膜炎发生无关。

多数研究显示造血干细胞移植患者易发生口腔黏膜炎最主要的影响因素是预处理方案, TBI/CY 高于 BU/CY<sup>[5-8]</sup>, 大剂量马法兰也易引起高口腔黏膜

炎发生<sup>[7]</sup>。我们的研究再次证明含 TBI 的预处理口腔黏膜炎发生率为 78.3%, 而 BU/CY 为 59.6%明显低于前者。预处理含有放疗严重影响了口腔正常黏膜细胞的周期, 引起腺体分泌减少, 导致口腔黏膜干燥, 破坏了正常黏膜细胞的更新。

口腔黏膜炎的发生也与预处理方案中白消安的剂型有关, 我们观察到静脉用白消安只有 11.1%发生了口腔黏膜炎, 而口服白消安口腔黏膜炎的发生率高达 91.2%, 静脉白消安口腔黏膜炎发生率极低, 这可能与其血药浓度稳定避免了过高浓度引起黏膜损害有关<sup>[9]</sup>。

在口腔黏膜炎的发生因素中, 除预处理方案外, MTX 也被认为是口腔黏膜炎发生的重要因素, 尤其是具有 677TT 基因表型的患者使用 MTX 的口腔黏膜炎发生率更高<sup>[6]</sup>, 含 MTX 的预防移植宿主病 (graft versus host disease, GVHD) 与不含 MTX 的严重口腔黏膜炎显著增加<sup>[10]</sup>。文献报道用 CF 6 mg 可防治甲氨蝶呤 (MTX) 引起的口腔黏膜损伤, 不用解救的口腔黏膜炎为 62.5%, 经 CF 解救口腔黏膜炎则为 36.%, 且不会增加 GVHD 的发生<sup>[9]</sup>。我们从 2005 年起 20 例病人经用解救口腔黏膜炎的发生率明显下降, 结果与文献报道相一致。MTX 致口腔黏膜炎的机制为 MTX 可直接损伤口腔黏膜上皮细胞, 上皮层萎缩溃疡抑制了口腔黏膜上皮细胞内, DNA 的复制和细胞的增生, 导致基底细胞更新障碍, 引起黏膜萎缩、胶原断裂, 形成口腔黏膜的溃疡。

有报道口腔黏膜炎也与中性粒细胞的减少程度及持续时间有关<sup>[8]</sup>, 也有报道无明显相关<sup>[11]</sup>。早期口腔黏膜炎与单纯疱疹病毒 I 型感染有关, 认为机体内潜伏病毒被激活所致。GVHD 可引起多脏器损伤, 加上治疗 GVHD 的强烈免疫抑制剂, 易继发病毒感染, 共同参与口腔黏膜炎的发病。

综上, 含 TBI 的预处理方案、无 CF 解救 MTX、口服剂型白消安是引发口腔黏膜炎发生的高危因素, 相对之下, 使用静脉剂型 BU 联合 CY 预处理方案、CF 解救 MTX 的 allo-HSCT 患者的口腔黏膜炎发生率明显减少。

#### 参考文献:

[1] VERA-LIONCH M, OSTER G, FORD C M, 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.

- [2] KEEFE D M, SCHUBERT M M, ELTING L S, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis [J]. *Cancer*, 2007, 109(5): 820-831.
- [3] 张国材, 罗绍凯, 李娟, 等. 异基因外周血干细胞与异基因骨髓移植治疗白血病疗效的比较 [J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2003, 24(2):171-174.
- [4] WOO S B, SONIS S T, MONOPOLI M M, et al. A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients [J]. *Cancer*, 1993, 72(5): 1612-1617.
- [5] GORI E, ARPINATI M, BONIFAZI F, et al. Cryotherapy in the prevention of oral mucositis in patients receiving low-dose methotrexate following myeloablative allogeneic stem cell transplantation: a prospective randomized study of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo nurses group [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2007, 39(6):347-352.
- [6] ROBIEN K, SCHUBERT M, BRUEMMER B, et al. Predictors of oral mucositis in patients receiving hematopoietic cell transplants for chronic myelogenous leukaemia [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(7): 1268-1275.
- [7] BOLWELL BJ, KALAYCIO M, SOBECKS R, et al. A multivariable analysis of factors influencing mucositis after autologous progenitor cell transplantation Bone marrow transplantation [J]. 2002, 30(9):587-591.
- [8] RAPOPORT A P, MILLER WATELET L F, LINDER T, et al. An analysis of factors that correlate with mucositis in recipients of autologous and allogeneic stem-cell transplants [J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(8):2446-2453.
- [9] LEE J H, CHOI S J, LEE J H, et al. Decreased incidence of hepatic veno-occlusive disease and fewer hemostatic derangements associated with intravenous busulfan vs oral busulfan in adults conditioned with busulfan + cyclophosphamide for allogeneic bone marrow transplantation [J]. *Ann Hematol*, 2005, 84(5): 321-330.
- [10] CUTLER C, LI S, KIM H T, et al. Mucositis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a cohort study of Methotrexate- and non Methotrexate-containing graft-versus-host disease prophylaxis regimens [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2005, 11(5): 383-388.
- [11] WARDLEY A M, JAYSON G C, SWINDELL R, et al. Prospective evaluation of oral mucositis in patients receiving myeloablative conditioning regimens and haemopoietic progenitor rescue [J]. *Br J Haematol*, 2000, 110(2):292-299.

(编辑 孙慧兰)