

艾夫吉夫对急性白血病化疗性口腔黏膜炎治疗效果的研究

卢其玲

江西省人民医院 江西南昌 330006

摘要:目的: 探讨艾夫吉夫生长因子 (aFGF) 外用溶液治疗化疗性口腔黏膜炎 (CROM) 的效果。方法: 选取 2023 年 7 月—2024 年 4 月在江西某医院血液科住院化疗的急性髓系白血病病人 (除急性早幼粒细胞白血病病人) 100 例作为研究对象。根据随机数表法分为对照组 (n=50) 和研究组 (n=50)。本次试验采取了两组不同的干预模式: 一组采取氯己定溶液常规干预, 另一组则结合 aFGF 治疗, 以评判两组的临床效果。本组还采取了 WHO-OM 评估量表, 以评判两组的临床症状, 比较两组在使用不同治疗方案后的疗效、口腔疼痛及生活质量的差异。我们利用 SPSS 软件 26.0 开展了独立样本 t 检测, 并利用配对样本 t 检测来评判两组患者的治愈情况。结果: 经过分析, 我们发现, 在近期的治愈情况下, 两组患者的治愈率均高于一组, 其中一组的治愈情况更优秀, t 值高达 4.016, P 值小于 $P < 0.05$ 。经过两组 WHO-OM 测评, 发现两组间没有显著的统计学差异 ($p > 0.05$); 而在接受治疗的组别中, WHO-OM 的测评显示两组都明显低于对照组, 并具备显著的统计学相关性 ($p < 0.05$)。结论: CROM 病人接受艾夫吉夫生长因子治疗能够减轻症状, 改善术后的康复情况, 是一种非常好的选择。
关键词: 化疗性口腔黏膜炎; 艾夫吉夫生长因子; 疼痛; 生活质量; 舒适度

前言

化疗性口腔黏膜炎 (Chemotherapy-induced oral mucositis, CROM) 是指白血病患者在接受全身化疗期间出现的急慢性口腔黏膜损伤, 主要临床表现为口腔黏膜糜烂、溃疡及进食疼痛、困难等^[1]。由于化疗药物在杀伤肿瘤细胞的同时, 对口腔黏膜上皮细胞造成损伤, 影响其生长、分化, 引起黏膜上皮细胞周期异常及细胞凋亡, 功能性上皮细胞坏死脱落, 造成口腔黏膜局部破损, 一旦口腔黏膜处发生继发感染, 则会加重患者的疼痛感受, 同时引起患者的进食困难^[2]。据统计指出, 约 60%~80% 的白血病患者在接受全身化疗期间出现口腔黏膜炎, 其中合并细菌感染或真菌感染者高达 50%, 是一种潜在致死性化疗并发症^{[3][4]}。截止目前, CROM 尚未有有效的临床管理方法, 各种临床药物的运用也不能很好的对其治愈, 而艾夫吉夫生长因子 (Lyophilized Recombinant Human Acidic Fibroblast Growth factor) 是一种外用冻干重组人酸性成纤维细胞生长因子, 通过促进创面肉芽组织的生长, 诱导毛细血管胚芽形成与再上下皮化, 下调前胶原基因表达, 抑制胶原蛋白过量沉淀, 同时防止形成病理性瘢痕, 在临床上广泛用于修复外伤, 溃疡促进愈合^{[5][6]}。为了了解 aFGF 在 CROM 中的治疗效果, 本研究针对 100 例患有化疗性口腔黏膜炎的急性白血病患者进行研究, 现研究

报道如下。

1. 材料与方法

1.1 资料来源

选择 2023 年 7 月—2024 年 4 月 10 个月内, 100 个在江西某医院血液科做住院化疗的患有急性化疗性口腔黏膜炎的急性髓系白血病人 (除了急性早幼粒细胞类型的白血病人) 为本实验的研究对象。通过抽签进行随机分组, 抽签号码为 1~10, 抽到单数号的为研究组, 抽到双数号的为对照组, 将 100 名患者分为研究组 (50 名) 和对照组 (50 名)。患者进入实验有如下标准: (1) 年龄范围在 18 ~ 60 岁; (2) 患者知道自己的疾病类型和实验目的; (3) 患者本身不是文盲, 能够认字, 能与其他人进行正常沟通者; (4) 经过沟通解释, 愿意参与实验并配合工作的病人。排除标准: (1) 有口腔其他严重疾病影响实验结果和患有糖尿病的患者; (2) 有精神类疾病无法与其正常沟通者; (3) 对药物容易产生过敏反应的病人和其他易过敏体质者。经过系统的研究, 我们发现在患者的基本信息方面, 没有显著的统计学偏向 ($P > 0.05$), 因此它们是相互可比的。

1.2 研究对象

100 例在江西某医院血液科做住院化疗的急性髓系白血病人 (除急性早幼粒细胞白血病人) 为本实验的研究对象。

1.3 用药情况

对照组患者只采用复方氯己定含漱液，其具体的使用剂量为：复方氯己定含漱液，每次饭前使用 50ml 空注射器抽取含漱液 20~30ml 含漱 5~10min 后吐弃，研究组在使用对照组同样漱口液和漱口方法的基础上，在口腔局部喷洒艾夫吉夫生长因子（艾夫吉夫），其用法为：向含 aFGF 冻干粉瓶子中加入 10 ml 溶剂，然后把消毒喷头固定在该干燥剂瓶子上，将溶液均匀地摇动，使其溶解，然后在早、中、晚及睡前喷洒 aFGF 于口腔粘膜部位。用药后应按规定的禁食禁水 20 分钟，确保药物与口腔溃疡部位完全贴合。两组治疗疗程均为 10 天^[7]。

1.4 观察标准及评价指南

疗效指标：根据 WHO-OM 评估量表^[8]，将黏膜损伤严重程度分为 5 级。0 级：口腔黏膜无异常；I 级：口腔黏膜有红斑，疼痛；II 级：口腔黏膜有红斑、溃疡，可进食干食；III 级：口腔黏膜有溃疡，仅能进食流质；IV 级：不能进食^[9]。显效：口腔溃疡减少 2 个等级或愈合 有效：溃疡症状减轻一个等级；无效：溃疡症状没有得到改善，甚至加重。总有效 = 显效 + 有效。最后满足 WHO-OM 评估量表评估有效的患者视为 aFGF 对 CROM 的具有治疗效果。

1.5 统计学方法

通过 SPSS 26.0 的统计学工具，我们可以将定量的数据转换为平方根 ± 平方根，并将定性的信息转换为相应的百分比，从而更好地评估两组之间的关系。此外，我们还可以通过 t 检验来检验两组之间的相似度，并利用标准差与配对样本的 T 检验。根据 P<0.05 的结果，可以看出这些变化具有显著的统计学意义。

2. 结果

(1) 两组疗效指标对比

表 1 两组疗效指标对比（WHO-OM 评估量表）

组别	显效	有效	无效	总有效
研究组 (n=50)	21	26	3	47
对照组 (n=50)	10	27	13	37

表 2 研究组和对照组用药前后 WHO-OM 评分的独立样本 T 检验

变量	个案数	平均值	标准差	t	p	
用药前	对照组	50	2.6600	0.47852	-1.771	0.08
	研究组	50	2.8600	0.63920		
用药后	对照组	50	2.0600	0.68243	4.016	<0.001
	研究组	50	1.5800	0.49857		

表 2 可知，在使用药物之前，我们没有发现两个试验组之间存在显著性 ($p>0.05$)。然而，当使用药物之后，我们发现两个试验组之间存在显著性。t 测试结果 t 值为 4.016, $p<0.05$, 说明两个试验组之间存在重大变化。

表 3 实验组和对照组用药前后 WHO-OM 评分的配对样本 t 检验

变量	个案数	平均值	标准差	t	p	
对照组	用药前	50	2.6600	0.47852	4.379	<0.001
	用药后	50	2.0600	0.68243		
研究组	用药前	50	2.8600	0.63920	12.911	<0.001
	用药后	50	1.5800	0.49857		

表 3 可知，对照组用药前和用药后配对样本 t 检验，t 值为 4.379, $p<0.05$, 这表明对照组用药前后具有显著差异；试验组用药前和用药后配对样本 T 检验，t 值为 12.911>0, $p<0.05$, 这表明实验组用药前后具有显著差异。因此说明，该药效果具有显著效果。

(2) 综上所述，利用 WHO-OM 评估量表对艾夫吉夫生长因子治疗效果进行评估，根据统计学方法使用独立样本 t 检验和配对样本 t 检验，两组比较有差异均具有统计学意义 ($p<0.05$)。

3. 讨论

化疗相关性口腔黏膜炎是急性白血病化学治疗过程中的常见毒副反应，常见的化疗药物包括甲氨蝶呤、柔红霉素、阿糖胞苷、环磷酰胺、5-氟尿嘧啶、铂类及长春新碱等^[11]。其发生机制主要包括直接损伤和间接损伤作用，即可以通过直接破坏细胞 DNA 链及染色体引起细胞坏死，上调转录因子，促进炎症因子生成导致黏膜炎的发生^{[12][13]}。与此同时，化疗药物所导致的骨髓抑制和中性粒细胞减少或缺乏等可能会进一步导致化疗相关性口腔黏膜炎的发生，假设口腔黏膜炎的情况逐步加重，细菌更易侵入黏膜下层，从而引起败血症等全身感染症状的产生^[14]。相关资料显示，约 60%~80% 的白血病患者在接受全身化疗期间出现口腔黏膜炎，其中合并细菌感染或真菌感热者高达 50%，是一种潜在致死性化疗并发症^[15]。因此对于化疗相关性口腔黏膜炎的治疗需引起足够重视，探寻研究更有效的治疗措施，改善和规范 CROM 的管理。

在本次研究中，我们使用了一种叫做艾夫吉夫的外源冻干重组人类酸性成纤维细胞生长因子。通过促进创面肉芽组织的生长，诱导毛细血管胚芽形成与再上下皮化，下调前

胶原基因表达,抑制胶原蛋白过量沉淀,防止形成病理性瘢痕^[16],在临床上广泛用于修复外伤,溃疡促进愈合。目前国内有一项关于CROM局部用药的研究观察,该实验研究表明局部加用rhGM-CSF涂抹于溃疡表面,可明显缩短黏膜炎持续时间,明显减低黏膜炎评分,促进溃疡愈合^[17]。但是国内外的研究多为进行放疗的患者通过使用rhGM-CSF对放疗性口腔黏膜炎的预防作用,而不是化疗患者,并且疗效尚不确定,而关于化疗相关性口腔黏膜炎的临床研究更少。考虑到对于化疗相关性口腔黏膜炎的治疗效果而言,相比于通过皮下注射的方法,将艾夫吉夫生长因子使用rhGM-CSF同款治疗方法,将其喷涂于口腔轻溃疡面,可能会获取更好的治疗效果。

本研究将患有化疗性口腔黏膜炎的急性髓系白血病患者作为研究对象,将研究对象分为两组,对照组仅仅单独使用复方氯己定含漱液,而研究组使用艾夫吉夫生长因子+复方氯己定含漱液的方式。研究艾夫吉夫生长因子对化疗性口腔黏膜炎的治疗效果,本实验的研究意义在于缓解化疗性口腔黏膜炎对患者产生的不舒适感受,提高患者的舒适度和减轻患者自身对疾病所带来的不利心理影响,同时急性髓系白血病患者化疗所导致CROM后续可能会严重影响患者自身的生活质量,并发展到后期可能会持续影响患者的后续治疗^[18]。因此,对化疗性口腔黏膜炎的研究具有重要现实意义。一般在正常情况下,人体内自身的口腔细胞更新的周期为7~14 d,因此CROM多发生在诱导化疗后的7~14 d。若未能尽早采取措施来恢复受损的黏膜,可能会引起更多的病变,包括更深的溃疡、更大的感染、更多的炎症反应、更多的病毒感染以及更多的病原体感染,这些都可以使得患者的病情恶化,甚至可以引起更多的危害^[19]。因此本研究将试验周期定为10天,来观察aFGF对于CROM的疗效,近年来国内外研究已表明rhGM-CSF生长因子在黏膜溃疡创面愈合中发挥重要作用,但针对将aFGF应用于急性髓系白血病患者全身化疗后并发的口腔黏膜炎的治疗报道依旧较少见。本研究使用复方氯己定含漱液配合使用aFGF喷于溃疡表面以治疗急性髓系白血病患者化疗后并发的口腔黏膜炎。最后的研究结果表明,溃疡表面应用aFGF对CROM的治疗有效,同时配合复方氯己定含漱液使用,可以有效的抑制口腔细菌的生长,维持口腔的一个清洁环境。复方氯己定是一种广谱型的抗菌剂,它可以有效地防止细菌的滋生,可以保持病人的

健康的口腔生理环境,然而,由于其色泽较黄色,如果长时间服用,会导致病人的牙齿及口腔粘膜发生变色,并且会有一种独特的味道,如果长时间服用,会让病人出现恶心、呕吐、口味发生变化,所以病人的耐受性比较差。由于aFGF的成本较高、悬浮液的保存时间较短,限制了其推广应用,因此其在临床上的应用还处在初级研究和探讨的初期。

综上所述,口腔黏膜炎是急性髓系白血病全身化疗的患者中常见的并发症,不仅会给患者造成明显的痛苦感受,明显降低生活质量和患者舒适度,还可能引起其他全身系统的感染,延误化疗时机,口腔黏膜炎的密切评估、口腔护理、黏膜保护、必要的营养支持等综合治疗^[20],使用复方氯己定含漱液加上aFGF喷涂,有利于黏膜炎的恢复,但并不能证明其降低口腔黏膜炎后发生系统性感染的几率。同时因为aFGF药物的价格偏高,保存偏难的特点,对进行广泛的临床推广依旧需要进行进一步的实验研究和进行更准确的临床证明。

本研究的缺陷和不足:本研究样本量偏少,化疗方案相似,但并不完全相同,同时患者自身的免疫系统和对药物的依赖性和接受性的不同,依然不能排除结果产生一定的偏差。鉴于aFGF对化疗相关性口腔黏膜炎作用研究结果有一定的不一致性,在未来的研究过程中,依然需要进行更好的实验设计,通过选取足够的样本量,加强对数据基线水平的有效控制,进行前瞻性研究,进一步确认aFGF对化疗相关性口腔黏膜炎的作用。期待着能够进一步深入探索,以期能够开创出一种新的、高效的、针对性的治疗模式,以期尽快缓解和改善患者的症状和体验。

4. 结论

aFGF+复方氯己定含漱液是一种非常有效的急性白血病化疗性口腔黏膜炎疗法,它能够显著改善病人的症状,减轻病情,同时也能够改善病人的日常生活,从而达到更好的疗效。

参考文献:

- [1] 刘静静. 重组人表皮生长因子外用溶液治疗放射性口腔黏膜炎的效果观察[J]. 中外医学研究, 2023, 21(03): 107-110.
- [2] 尤晓芳. 重组人表皮生长因子外用溶液在化疗相关性口腔黏膜炎的应用价值[J]. 中外医学研究, 2023, 21(05): 115-118.

- [3] 罗彦, 张月英. 急性髓系白血病病人化疗后口腔黏膜炎的护理干预 [J]. 护理研究, 2020, 34(01): 150-154.
- [4] 王晓梅. 苯扎氯铵稀释液预防急性白血病化疗相关性口腔黏膜炎的效果 [J]. 吉林医学, 2022, 43(05): 1278-1280.
- [5] 曲狄, 王雪莹, 刘铭然, 等. 外用冻干重组人酸性成纤维细胞生长因子 (艾夫吉夫) 对 15 例溃疡创面的临床应用 [J]. 中国伤残医学, 2009, 17(06): 69.
- [6] 马艺通. 酸性成纤维细胞生长因子在烧伤创面的应用 [J]. 海峡药学, 2012, 24(07): 179-180.
- [7] 刘静静. 重组人表皮生长因子外用溶液治疗放射性口腔黏膜炎的效果观察 [J]. 中外医学研究, 2023, 21(03): 107-110.
- [8] WORTHINGTON HV, CLARKSON JE, BRYAN G, et al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment [J]. Cochrane database of systematic reviews, 2013(CD0009784).
- [9] 顾艳蕊, 龚丽俐, 胡雁. 放化疗性口腔黏膜炎评估方法的研究进展 [J]. 重庆医学, 2013, 42(26): 3180-3182.
- [10] 程晓玉. 重组人粒细胞—巨噬细胞集落刺激因子对儿童化疗相关口腔黏膜炎的作用研究 [D]. 青岛大学, 2023.
- [11] TAK A, METGUD R, ASTEKAR M, et al. Micronuclei and other nuclear anomalies in normal human buccal mucosa cells of oral cancer patients undergoing radiotherapy: a field effect [J]. Biotech Histochem, 2014, 89(6): 464-9.
- [12] LOCKHART P B, SONIS S T. Alterations in the oral mucosa caused by chemotherapeutic agents. A histologic study [J]. J Dermatol Surg Oncol, 1981, 7(12): 1019-25.
- [13] RILEY P, GLENNY A M, WORTHINGTON H V, et al. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: cytokines and growth factors [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 11(11): Cd011990.
- [14] 陈蔚, 陆沈燕. 先天性巨结肠患儿的临床护理难点分析及对策 [J]. 中华妇幼临床医学杂志 (电子版), 2014, 10(03): 370-372.
- [15] 王晓梅. 苯扎氯铵稀释液预防急性白血病化疗相关性口腔黏膜炎的效果 [J]. 吉林医学, 2022, 43(05): 1278-1280.
- [16] 曲狄, 王雪莹, 刘铭然, 等. 外用冻干重组人酸性成纤维细胞生长因子 (艾夫吉夫) 对 15 例溃疡创面的临床应用 [J]. 中国伤残医学, 2009, 17(06): 69.
- [17] 陈琼, 刘隽, 唐勇, 等. 重组人粒细胞—巨噬细胞集落刺激因子联合复方氯己定治疗急性髓系白血病化疗后口腔黏膜炎的临床观察 [J]. 世界临床药物, 2017, 38(08): 535-538.
- [18] 王雪斐, 朱敏. 白介素 -11 与维生素 B₁₂ 联合应用在化疗后口腔黏膜炎患者中的疗效观察 [J]. 中国医学创新, 2012, 9(06): 121-122.
- [19] 秦童, 赵琪, 万鼎铭. 氨磷汀预防化疗所致口腔黏膜炎的效果观察 [J]. 山东医药, 2011, 51(24): 66-67.
- [20] 程晓玉. 重组人粒细胞—巨噬细胞集落刺激因子对儿童化疗相关口腔黏膜炎的作用研究 [D]. 青岛大学, 2023.

作者简介:

卢其玲 (1980—), 女, 江西省宜春市, 汉族, 本科, 江西省人民医院, 副主任护师, 研究方向: 内科护理、护理管理、静疗专业。