

· 共识 ·

放射性口腔黏膜炎辐射防护专家共识

中国抗癌协会肿瘤放射防护专业委员会 中华预防医学会放射卫生专业委员会

通信作者:袁响林,华中科技大学同济医学院附属同济医院,武汉 430030, Email: yuanxianglin@hust.edu.cn; 章真,复旦大学附属肿瘤医院,上海 200032, Email: zhen_zhang@fudan.edu.cn; 樊赛军,中国医学科学院放射医学研究所,天津 300192, Email: fansaijun@irm-cams.ac.cn

【摘要】 放射性口腔黏膜炎(RIOM)是头颈肿瘤放疗中最常见的不良反应之一,可导致营养不良、贫血、免疫力下降、放疗中断等不良后果,严重影响患者的生活质量及治疗效果,亟需采取积极有效的预防及治疗措施,降低患者RIOM的发生率及严重程度。为进一步加强RIOM的规范化管理,由中国抗癌协会肿瘤放射防护专业委员会和中华预防医学会放射卫生专业委员会联合牵头,组织肿瘤放射治疗及放射防护领域的多位专家学者,参考国内外相关文献及临床证据制定本共识,详细阐述RIOM的临床表现、诊断、评估及危险因素,进一步细化RIOM的防治策略,旨在为临床诊疗实践提供重要参考。

【关键词】 放射疗法; 放射性口腔黏膜炎; 预防; 治疗; 共识

Expert consensus on prevention and treatment of radiotherapy-induced oral mucositis

The Cancer Radiation Protection Committee of China Anti-Cancer Association, The Radiation Health Committee of Chinese Preventive Medicine Association

Corresponding authors: Yuan Xianglin, Tongji Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China, Email: yuanxianglin@hust.edu.cn; Zhang Zhen, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200032, China; Fan Saijun, Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300192, China, Email: fansaijun@irm-cams.ac.cn

【Abstract】 Radiotherapy-induced oral mucositis (RIOM) is one of the most common toxicities of radiotherapy for patients with head and neck tumors, resulting in malnutrition, anemia, decreased immunity and interruption of radiotherapy, which seriously interfere with the quality of life and therapeutic effect of patients. Active and effective strategies are urgently needed to reduce the incidence and severity of RIOM. To further promote standardized management of RIOM, the Cancer Radiation Protection Committee of China Anti-Cancer Association and the Radiation Health Committee of Chinese Preventive Medicine Association organized experts of radiation therapy and radiation protection to formulate this consensus by referring to relevant domestic and international literature and clinical evidence. This consensus elaborates the clinical manifestations, diagnosis, evaluation, risk factors, and further refines the prevention and treatment strategy of RIOM, providing important reference for clinical practice.

【Key words】 Radiotherapy; Radiotherapy-induced oral mucositis; Prevention; Treatment; Consensus

放射性口腔黏膜炎(radiotherapy-induced oral mucositis, RIOM)是电离辐射干扰口腔上皮细胞的

正常更新而导致的急性黏膜损伤,是头颈肿瘤放射治疗中最常见的不良反应之一^[1]。RIOM是放射治

DOI: 10.3760/cma.j.cn113030-20240105-00006

收稿日期 2024-01-05

引用本文:中国抗癌协会肿瘤放射防护专业委员会,中华预防医学会放射卫生专业委员会.放射性口腔黏膜炎辐射防护专家共识[J].中华放射肿瘤学杂志,2024,33(4):296-306. DOI: 10.3760/cma.j.cn113030-20240105-00006.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



疗过程中最痛苦的不良反应,几乎发生于所有头颈肿瘤放射治疗患者。临床实践中,放射治疗常常与化疗、靶向治疗、免疫治疗等其他治疗手段联合应用,不同程度增加了 RIOM 的发生率和严重程度,甚至导致放射治疗中断。RIOM 继发引起营养不良、贫血、免疫力下降、睡眠障碍、抑郁等严重不良反应,极大降低了患者的生活质量和治疗效果,增加了患者住院率和社会经济负担。因此,采取积极有效的策略,降低患者 RIOM 的发生率及严重程度,改善患者的生活质量,并最终提高患者的放疗疗效,是头颈肿瘤放疗临床实践中非常重要的工作。

为进一步加强 RIOM 的规范化管理,中国抗癌协会肿瘤放射防护专业委员会和中华预防医学会放射卫生专业委员会联合牵头,组织肿瘤放射治疗和放射防护领域的多位专家学者,参考国内外相关文献,编写了本共识,进一步细化 RIOM 的防治策略,为临床诊疗提供有效可行的帮助。

一、临床表现

RIOM 的常见症状包括局部疼痛、口干、进食困难、味觉障碍等,严重时还可能出现全身症状,如发热、乏力等^[2]。此外,RIOM 可能引起免疫防御下降、口腔菌群失调、感染风险增加,尤其是免疫功能严重低下的患者,败血症的发生风险可能增加^[3]。RIOM 常发生于颊部、唇部、舌侧缘、舌背、舌腹、口底和软腭等部位的黏膜,表现为红斑、糜烂、溃疡、出血,甚至坏死等^[4-5]。

二、临床诊断

RIOM 的主要诊断依据是头颈部放射治疗史和典型的临床表现。RIOM 的严重程度与多种因素密切相关,如照射剂量、联合治疗模式等。常规分割照射条件下,当累积照射剂量 <10 Gy,口腔黏膜出现红斑,伴随轻至中度的疼痛,但尚未出现明显的溃疡性改变^[5];当累积照射剂量达到 $16\sim 22$ Gy,口腔黏膜上皮完整性被破坏,出现糜烂充血,疼痛感增加^[5];当累积照射剂量 >30 Gy,口腔黏膜出现广泛红斑、溃疡和伪膜覆盖,严重时诱发黏膜出血或坏死,常伴中度或重度疼痛,影响患者正常进食和睡眠。

三、口腔评估

目前有多种评估 RIOM 严重程度的标准^[6],最常用的包括:世界卫生组织(World Health Organization, WHO)^[7]、美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)^[8]和美国肿瘤放射

治疗协作组(Radiation Therapy Oncology Group, RTOG)^[9]等机构发布的分级标准。不同分级标准的评估依据不同:WHO 主要依据进食食物性状;NCI 的不良事件通用术语标准(common terminology criteria for adverse events, CTCAE)主要依据疼痛程度、是否影响进食;RTOG 依据黏膜损伤程度、疼痛程度和镇痛药物的使用情况综合判断(附录 1)。

治疗前基线数据收集和治疗期间定期评估是有效防治 RIOM 的重要环节。专家组推荐:所有头颈肿瘤放射治疗患者在治疗前都应进行基线数据收集和风险评估;治疗期间,每周应至少进行三次口腔评估。减少每周评估频率,可能导致部分患者被忽视。例如每周仅做一次评估,可能漏诊 $20\%\sim 36\%$ 的中重度 RIOM^[10]。口腔评估结果应详细记录在医疗/护理记录中,为医护人员及时调整诊疗方案提供临床依据。

四、病理生理

RIOM 的病理生理是复杂的动态演变过程,是照射条件下黏膜层和黏膜下层组织微环境的动态相互作用过程。RIOM 主要包括以下五个临床阶段^[11-12]:损伤起始阶段、初级损伤阶段、信号放大阶段、溃疡形成阶段及溃疡愈合阶段(附录 2)。

五、危险因素

RIOM 的危险因素分为三大类:患者临床特征、肿瘤相关因素和治疗相关因素。

1. 患者临床特征

(1) 年龄和性别:年龄是 RIOM 的高危因素之一,但目前无统一结论。高龄患者发生 RIOM 的风险更高,可能与更差的组织愈合能力,且常合并基础疾病相关^[13-15]。但也有学者发现年轻患者发生 RIOM 的风险更高,与其细胞更新速度较快,对放射线的敏感性较高有关^[13,16]。性别因素与 RIOM 的发生风险目前尚无统一的研究结论,女性患者的发生风险有增加的趋势^[17-18]。

(2) 口腔局部状况:口腔局部状况与 RIOM 的发生密切相关,常见的高危因素包括:口腔卫生差、残根残冠、不当的修复体、慢性牙体牙周疾病(如牙髓炎、根尖周炎、牙周炎等)、唾液腺功能障碍等^[14,19]。

(3) 吸烟和饮酒:吸烟可改变机体免疫反应,损害机体防御病原体的能力,放大炎症反应过程,从而使 RIOM 的发生风险增加^[14,17]。酒精的摄入提高了口腔黏膜对放射损伤的易感性,从而促进 RIOM 的发生,加重严重程度^[14,20]。



(4) 口腔和肠道菌群紊乱: 口腔和肠道菌群紊乱促进 RIOM 的发生和加重严重程度。放射治疗前后的口腔菌群变化能预测 RIOM 的发生风险和严重程度。RIOM 菌群分析显示, 低 α 多样性和高比例革兰氏阴性菌, 与更严重的 RIOM 相关^[21]。放线菌、韦荣氏菌等口腔菌群与 RIOM 延迟愈合显著相关^[22]。另外, 患者放疗前富含真杆菌、食物谷菌和瘤胃球菌等肠道菌群在重度 RIOM 患者中显著增加^[23]。

(5) 治疗前和治疗期间营养状态: 营养状态是影响 RIOM 严重程度的最重要因素之一。营养状态相关的高危因素包括: 低体重指数 (body mass index, BMI) ($<18.5 \text{ kg/m}^2$)、治疗前 4 周内体重减轻超过 5%、治疗前半年内体重减轻超过 10%^[14]。其中, 放疗前低 BMI 或改良营养指数 (modified nutrition index, m-NI) ≤ 6 , RIOM 发生率显著增高^[24]。放疗过程中出现明显营养损害的患者, ≥ 2 级 RIOM 的发生率也显著升高^[25]。营养不良诱导中重度 RIOM 可能与其延迟 RIOM 愈合相关。

(6) 合并症: 糖尿病是 RIOM 的重要危险因素, 主要与口腔菌群紊乱、胶原代谢异常有关, 从而导致 RIOM 愈合延迟^[14, 26-27]。另外, 合并骨髓抑制如贫血、白细胞或淋巴细胞降低等也是 RIOM 发生的高危因素^[28-29]。

2. 肿瘤相关因素: 肿瘤位置和临床分期影响 RIOM 的发生风险和严重程度^[17]。咽后淋巴结受累患者发生中重度 RIOM 的概率更高^[30]。

3. 治疗相关因素

(1) 放射治疗技术: 相比于常规二维及三维适形放射治疗 (three dimensional conformal radiation therapy, 3D CRT), 调强放射治疗 (intensity modulated radiation therapy, IMRT) 兼具提高肿瘤靶区剂量和降低危及器官剂量的优点, 从而降低严重 RIOM 的发生率。接受 IMRT 的头颈肿瘤患者, ≥ 3 级 RIOM 发生率远低于接受 3D CRT 的患者 (20.5%: 38.4%)^[31]。碳离子、热中子等重离子束和质子束, 因具有特殊的布拉格峰, 可在特定深度 (即肿瘤部位) 几乎释放出全部能量, 从而减少周围正常组织放射损伤。接受质子放疗的腮腺癌患者, 口腔平均照射剂量仅为 0.94 Gy, 远低于 IMRT 的 20.6 Gy, ≥ 2 级 RIOM 发生率显著降低 (16.7%: 52.2%)^[32]。

(2) 照射剂量和分割方式: 口腔黏膜的照射剂量和照射体积是影响 RIOM 严重程度最关键的因素, 但 RIOM 的剂量-体积参数预测模型尚未达成共

识。多数专家认为, 口腔黏膜照射剂量超过 30~40 Gy, 受照射体积越大, 重度 RIOM 的发生率越高^[33]。口腔黏膜照射剂量-体积参数 $V_{30\text{Gy}} > 73\%$, 重度 RIOM 发生风险显著升高 ($OR=10.24$)^[34]。当口腔黏膜累积照射剂量 $> 39 \text{ Gy}$ 时, RIOM 的持续时间超过 3 周的比例增加^[35]。

剂量分割方式也是 RIOM 的重要影响因素, 包括常规照射、超分割照射、加速超分割照射等。照射方式不同, RIOM 发生率和严重程度不同。2 级以上的 RIOM 发生率, 在常规照射患者中仅 23%, 而在加速超分割照射患者中高达 75%^[36]。重度 RIOM 的发生风险, 在常规照射患者中, 也显著低于非常规分割照射 (超分割或加速分割) 患者 (24.1%: 35.2%)^[37]。

(3) 联合用药: ①放射治疗联合化疗药物: 放化疗综合治疗策略是局部晚期头颈恶性肿瘤的标准治疗方案。化疗相关黏膜炎与 RIOM 叠加, 显著增加了重度 RIOM 的发生率、严重程度和持续时间。头颈肿瘤术后瘤床照射患者中, 同期放化疗患者重度 RIOM 发生率远高于单纯放疗组 (62%: 37%)^[38]。在同步放化疗序贯辅助化疗疗程中, 仍有高达 21% 的患者出现持续重度 RIOM^[39]。不同化疗药物诱发重度 RIOM 的风险不同。IMRT 联合铂类同步化疗, 卡铂、奈达铂出现 ≥ 3 级 RIOM 的风险显著低于顺铂^[40-41]。②放射治疗联合靶向治疗: 放疗联合分子靶向治疗可能加重 RIOM。表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 在口腔黏膜上皮广泛表达。靶向 EGFR 的单克隆抗体, 如西妥昔单抗和尼妥珠单抗, 是头颈鳞癌同步放疗的指南推荐药物。EGFR 单抗分别与放疗或同步放化疗联用时, 重度 RIOM 发生率显著升高^[42]。③放射治疗联合免疫治疗: 放射治疗联合免疫治疗是否加重 RIOM 尚无明确结论。在帕博利珠单抗联合放疗疗程中, 32% 的局部复发头颈鳞癌患者出现重度 RIOM^[43]。阿维鲁单抗联合放化疗与放化疗的 RIOM 发生率无明显差别^[44]。

六、预防

预防 RIOM 对提高患者的生活质量、保证放疗方案的顺利实施, 具有重要的临床意义。预防 RIOM 的方法, 包括优化放射治疗计划、保持口腔清洁、营养素摄入、药物预防等。

1. 优化放射治疗计划: 高 RIOM 风险的头颈肿瘤患者, 在放疗定位时可辅助使用口腔支架、牙胶、颊舌保护器等, 以减少正常口腔黏膜受到不必要的

照射;在进行靶区设计时可勾画口腔黏膜,避免热点落在口腔黏膜,口腔平均剂量应限制在 45 Gy 以下;尽量降低非靶区内口腔黏膜剂量,应尽可能控制在 40 Gy 以下。口腔支架可将上下颌撑开、舌体压低或推开,从而避免口腔内正常组织受到高剂量的照射,降低重度 RIOM 的发生风险^[45]。

2. 保持口腔清洁:基础口腔护理有利于患者保持口腔清洁卫生,是预防 RIOM 的重要环节(附录 3)。大多数专家认为,生理盐水或碳酸氢钠含漱有助于维持口腔清洁,能有效预防 RIOM。氯己定含漱液存在争议,因此不推荐用于预防 RIOM^[46]。

3. 营养干预及营养素补充

(1) 营养风险筛查:放疗前基线评估为营养不良的患者,重度 RIOM 发生风险显著增加^[24]。营养风险筛查 2002(nutritional risk screening 2002, NRS-2002)评估表是目前临床上推荐使用的营养风险筛查工具,由欧洲临床营养和代谢学会(European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN)制定更新。NRS-2002 评分 ≥ 3 分的患者,建议使用患者主观整体营养评估量表(patient generated subjective global assessment, PG-SGA)量表进一步评估,以进一步明确营养不良及严重程度^[47]。

(2) 早期营养干预:放疗早期即启动营养干预的患者,治疗期间的营养评分明显改善,重度 RIOM 的发生率显著下降^[48-50]。

(3) 营养素摄入:营养素分为七大类,即蛋白质、脂类、碳水化合物、矿物质、膳食纤维、维生素和水。其中,维持蛋白质摄入量是降低重度 RIOM 发生风险的重要预防措施。中华医学会放射肿瘤治疗学分会牵头制定的《放疗营养规范化管理专家共识》推荐放疗期间患者每日摄入 25~30 kcal/kg 营养素,其中蛋白质摄入量为 1.2~2.0 g/(kg·d)^[51]。对于存在营养风险或营养不良的患者,需及时予以营养干预和动态调整,以预防重度 RIOM 的发生^[25]。

谷氨酰胺是人体最丰富的游离氨基酸。口服谷氨酰胺能显著减轻 RIOM 严重程度,缩短持续时间,减少阿片类镇痛药的用量,降低鼻胃管置管率和治疗中断的发生率^[52]。因此,专家建议口服谷氨酰胺预防 RIOM 的发生。

其他营养素也可用于预防 RIOM 的发生:适量补锌可减少 RIOM 的发生,降低严重程度^[53];维生素 E 油性溶液含漱,可降低 RIOM 的发生率^[54];蜂蜜含漱吞服能显著降低中重度 RIOM 发生率,缓解疼

痛,被肿瘤支持疗法多国协会(Multinational Association of Supportive Care in Cancer, MASCC)/国际口腔肿瘤学会(International Society of Oral Oncology, ISOO)临床指南推荐用于预防肿瘤相关性黏膜炎^[55-56]。

4. 药物预防

(1) 抗炎药物:苯达明是局部作用的非甾体抗炎药,具有局部麻醉和镇痛作用。苯达明漱口水能有效预防及降低 RIOM 严重程度^[57]。因此,专家推荐使用苯达明漱口水预防 RIOM。

(2) 抗氧化药物:活性氧是 RIOM 病理生理过程中的重要中间产物,有效的抗氧化治疗有助于阻止 RIOM 的发生发展。每天静脉注射抗氧化剂 avasopasem manganese (GC 4419)可以有效降低 RIOM 的严重程度,缩短持续时间^[58-59]。但此药尚未在国内上市,专家暂不推荐用于 RIOM 的预防。

(3) 细胞因子:帕利夫明(palifermin)是一种具有多效性的重组人角质细胞生长因子,每周静脉注射显著降低重度 RIOM 的发生^[60-61]。但也有研究得出相反的结论,帕利夫明并不能显著降低患者 RIOM 的发生率及缩短持续时间^[62]。

粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)具有促进伤口愈合及修复黏膜屏障的作用。局部预防性使用 GM-CSF(漱口后吞服)可降低 RIOM 的严重程度^[63-64],但皮下注射 GM-CSF(250 $\mu\text{g}/\text{m}^2$,每周 3 次)不能降低 RIOM 的严重程度及改善患者的症状^[65]。鉴于目前研究结论不统一,因此尚无足够的证据支持使用帕利夫明或 GM-CSF 来预防 RIOM。

(4) 黏膜保护剂:硫糖铝可覆盖在口腔黏膜上而起到减少口腔黏膜损伤及刺激的作用,但局部及全身用药均不能有效减少 RIOM 的发生^[66-68]。因此,专家不建议用于头颈肿瘤放疗患者 RIOM 的预防。

(5) 沙利度胺:沙利度胺可通过阻断核因子 κB (nuclear factor- κB , NF- κB)活化及抑制肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的产生来治疗 RIOM^[69]。同步放化疗期间每晚服用 75 mg 沙利度胺,可显著延迟 RIOM 的出现,减少重度黏膜炎的发生^[70]。因此,专家建议放疗期间口服沙利度胺预防 RIOM 的发生,但对于妊娠患者及静脉血栓高危患者应避免使用。

(6) 中药:中药及中成药具有清热解毒、益气养阴、滋阴生津的作用,可预防 RIOM 的发生及减轻



患者症状。中成药双花百合片(4片/次,3次/d,服用7周)显著延迟 RIOM 的发生,降低 RIOM 的发生率及减轻 RIOM 严重程度^[71]。康复新液漱口后吞服也显著降低 RIOM 的发生率及严重程度^[72]。专家建议可合理使用中药及中成药预防 RIOM 发生。

5. 激光预防:低能量激光治疗(low level laser therapy, LLLT)可减少炎症因子的表达,促进口腔黏膜炎的愈合,已被证实可推迟 RIOM 的发生,并降低其严重程度^[73]。在老年头颈肿瘤患者中,LLLT 也可降低严重 RIOM 的发生率和持续时间^[74]。专家建议对于接受放疗或放化疗的头颈肿瘤患者,可使用合适参数的口腔内 LLLT 预防 RIOM,但口腔肿瘤患者需谨慎使用。

七、治疗

目前 RIOM 的治疗目的是减轻症状、降低重度黏膜炎发生率、缩短重度黏膜炎持续时间和减少并发症。RIOM 的治疗方法分为非药物治疗和药物治疗两个方面。

1. 非药物治疗:对于已发生 RIOM 的患者,医护人员应对患者进行:①实时的口腔评估,直到 RIOM 完全消退^[75];②准确的营养状况评估,≥3 级 RIOM 患者应由营养师制订个性化的营养方案,必要时鼻胃管喂养、经皮内镜下胃造口术或肠外营养治疗^[76];③指导患者保持口腔清洁和良好的口腔卫生习惯;④宣教 RIOM 并发症的风险,以便及时发现并报告。

肿瘤患者易出现焦虑和抑郁,RIOM 患者的心理健康状况可能进一步恶化。专家建议定期进行心理健康评估,必要时心理干预治疗。

2. 药物治疗

(1)镇痛药:镇痛治疗是 RIOM 管理的关键措施,以局部用药为主。利多卡因含漱和芬太尼鼻喷雾是缓解 RIOM 疼痛的有效方法^[77]。MASCC/ISOO 指南建议 0.2% 吗啡漱口水用于治疗 RIOM 导致的疼痛^[56]。中度疼痛推荐小剂量控释羟考酮,提高生活质量^[78]。疼痛加重时,推荐使用吗啡或芬太尼等镇痛药。

(2)口腔凝胶:口腔凝胶可在口腔黏膜表面形成保护膜,起到机械保护作用,从而有效降低患者口腔黏膜疼痛评分^[79]。因此专家建议口腔凝胶用于治疗 RIOM 相关疼痛。

(3)抗感染药物:RIOM 口腔黏膜屏障破坏易导致病原体入侵,继发局部或全身感染。目前国内外的共识均未推荐预防性抗感染治疗。当患者有明

确感染时,建议留取标本行病原体培养及药敏试验。针对病原菌积极抗感染治疗可有效缓解 RIOM 相关的疼痛^[80]。当 RIOM 合并真菌感染时,口服氟康唑胶囊(200 mg/d,首剂加倍,连续口服 2 周)辅以 2.5% 的碳酸氢钠溶液漱口,可以显著降低口腔内白斑面积,改善口腔环境^[81]。咪康唑口腔贴片对口咽念珠菌感染的临床治愈率显著高于伊曲康唑胶囊(分别为 68% 和 59%)^[82]。

(4)细胞因子及生长因子:目前,细胞因子及生长因子类药物对 RIOM 的治疗效果仍存在争议。人角质细胞生长因子可将放化疗引起的严重 RIOM 发生率降低 30%^[83]。重组人表皮生长因子治疗 RIOM 的有效率达 90%^[84]。含重组人 GM-CSF 的漱口水可显著提高鼻咽癌放化疗患者 RIOM 的治愈率,降低患者口腔黏膜损伤程度和疼痛程度,改善患者咀嚼吞咽功能^[85]。但由于相关研究证据级别较低,目前尚无足够的证据支持生长因子或细胞因子用于 RIOM^[86]。

(5)中药:中药也是治疗 RIOM 的有效方法。姜黄素可显著减轻 RIOM,且具有安全、经济等优点^[87-88]。康复新液含服(每次 10 ml,3 次/d)可促进黏膜愈合、减少真菌感染^[89]。因此专家建议可合理使用中药或中成药来治疗 RIOM。

八、进展

微生物疗法在口腔黏膜炎的防治研究中取得了一定进展。头颈肿瘤患者在同期放化疗期间使用短乳杆菌 CD2 可降低 3-4 级 RIOM 的发生率^[90]。晚期鼻咽癌患者在同期放化疗期间使用益生菌组合(长双歧杆菌、乳酸乳杆菌和屎肠球菌),显著降低 2-3 级黏膜炎发生率^[91]。利用口腔微生物菌群移植重建放疗后口腔和肠道的微生物群,是预防 RIOM 的一种新型治疗策略^[92]。细菌去定植疗法在预防 RIOM 中也展现出一定的潜力。一项正在进行的随机临床研究旨在探索放疗前鼻咽癌患者鼻孔细菌去定植预防重度 RIOM 的发生(NCT05893810)。

目前多项临床研究正在探索谷氨酰胺联合沙利度胺、营养管理、光生物调节、口服芦荟汁、外用橄榄油等在 RIOM 预防和治疗方面的作用(NCT06031012、NCT05721885、NCT04671862、NCT05242991、NCT05322421、NCT05856188),研究结果有望改变目前的临床实践。

吞咽爆发痛是 RIOM 临床瓶颈问题,严重影响患者的进食及生活质量。根据吞咽爆发痛的发生

部位,重新定义危及器官靶区范围,能有效提高放射性黏膜炎的预测效能,有望提供新的防治策略。

九、小结

RIOM 是头颈肿瘤放疗中最常见的并发症之一,严重影响患者的生活质量及治疗依从性,其全程管理包括:

1. 放疗前阶段。(1)口腔准备:由口腔科专业人员评估口腔情况,清除可能造成黏膜损伤的牙体。(2)选择合适的放疗技术:优化放疗靶区,尽量降低口腔及周围正常组织的照射剂量。

2. 放疗阶段。(1)患者教育:每天对口腔黏膜情况进行自我监测。(2)基础口腔护理:保持牙齿及牙龈清洁;使用生理盐水或碳酸氢钠含液漱口,至少 4 次/d;保持口腔和嘴唇湿润。(3)营养干预及营养素补充:进行营养风险筛查,早期进行营养干预;保证营养摄入总量,特别是蛋白质摄入量;口服谷氨酰胺(Ⅱ级证据);蜂蜜含漱吞服(Ⅱ级证据)。(4)药物预防:使用苜蓿达明漱口水含漱(Ⅱ级证据);合理使用中药及中成药(Ⅱ级证据)。(5)激光预防:使用合适参数的低能量激光治疗来预防接受放疗(Ⅱ级证据)或放化疗(Ⅰ级证据)的头颈肿瘤患者,除外口腔癌。(6)口腔支架(Ⅱ级证据)。

3. 轻/中度黏膜炎(WHO 1-2 级)。(1)患者教育:保持口腔清洁卫生,及时报告相关并发症。(2)口腔评估及口腔护理。(3)营养干预:进行营养状况评估,制订个性化营养方案,必要时鼻胃管喂养、经皮内镜下胃造口术或肠外营养治疗。(4)镇痛处理:0.2% 吗啡含漱液(Ⅲ级证据);口腔凝胶(Ⅱ级证据);具有局部镇痛作用的漱口水或喷雾,非阿片类或弱阿片类镇痛药。(5)抗感染治疗:留取标本进行病原学检查,并根据药敏试验结果选择敏感药物进行抗生素或抗真菌治疗。(6)中药治疗:合理使用中药及中成药(Ⅲ级证据)。(7)心理治疗。

4. 重度黏膜炎(WHO 3-4 级)。除轻/中度黏膜炎的治疗建议外,建议:(1)加强口腔护理。(2)加强疼痛管理:使用吗啡或芬太尼等镇痛药。(3)加强心

理治疗:注重患者心理疏导。

识别高危因素和高危人群,及时给予有效的干预措施,对降低 RIOM 发生风险和缩短病程具有重要的意义。基础口腔护理、及时的营养干预及营养素的补充、精准的靶区勾画、个体化放疗方案的制订以及口腔照射剂量限量等均是预防 RIOM 的重要措施。治疗原则是减轻症状和处理并发症,包括营养支持、疼痛管理、预防及治疗继发感染等。补充益生菌及口腔微生物群移植等微生物疗法在 RIOM 防治中展示出广阔的应用前景,期待更多高级别临床研究证据的出现,以进一步优化 RIOM 的防治策略。

附录 1 临床口腔黏膜炎评估量表

临床口腔黏膜炎评估量表见附表 1。

附录 2 放射性口腔黏膜炎病理生理 5 阶段

1. 损伤起始阶段:放疗引发基底上皮细胞以及黏膜下层细胞的 DNA 链断裂造成细胞损伤,进而导致细胞周期中断及细胞凋亡(直接导致细胞死亡)。此外,放射线激发活性氧的产生,启动损伤级联反应,此阶段并未对黏膜功能造成损害。

2. 初级损伤阶段:放疗、活性氧启动级联和相互作用的生物学事件,包括 NF- κ B、Wnt、p53 等炎症信号通路的激活,导致一系列促炎细胞因子的产生,包括 TNF- α 、白介素(interleukin)-1 β 和 IL-6 等,这些过程可能协同参与黏膜和内皮的初级损伤。

3. 信号放大阶段:初级损伤阶段诱导的分子,如 TNF- α 和 IL-1 β 等放大初级信号或激活其他细胞中的 NF- κ B,放大其反应,促进丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、环氧合酶 2(cyclooxygenase 2, COX2)等炎症因子的转录,进而导致上皮和固有层细胞中基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)1 和 MMP3 的激活,最终造成组织损伤和黏膜破坏。研究发现,口腔微生物可以通过激活转录因子如 NF- κ B 启动炎症级联反应^[93]。这些促炎细胞因子的释放诱导了一个正反馈回路,保持了 NF- κ B 介导的炎症反应的激活^[94]。

附表 1 临床口腔黏膜炎评估量表

分级标准	0 级	1 级	2 级	3 级	4 级	5 级
WHO 标准	无口腔黏膜炎	红斑,伴有疼痛,无溃疡形成	溃疡形成,能进食固体食物	溃疡形成,广泛红斑,进食流质食物	溃疡形成,无法进食	-
NCI CTCAE	-	无症状或症状轻微,无需干预	中度疼痛或溃疡,不影响进食,可调整饮食	严重疼痛,影响进食	可能危及生命,需紧急处理	死亡
RTOG 标准	-	红斑,充血,可有轻度疼痛,无需镇痛药	片状黏膜炎或有炎性血清血液分泌物,或有中度疼痛	融合的纤维性黏膜炎,可伴重度疼痛	溃疡,出血,坏死	-

注:-为此无此分级;WHO 为世界卫生组织;NCI 为美国国家癌症研究所;CTCAE 为不良事件通用术语标准;RTOG 为美国肿瘤放射治疗协作组



4. 溃疡形成阶段:黏膜完整性的破坏逐步导致溃疡的形成,溃疡一旦形成,革兰氏阳性和革兰氏阴性口腔细菌定植,并释放出细胞壁产物,加重和延长黏膜损伤。专性和兼性厌氧革兰氏阴性杆菌与 ≥ 2 级黏膜炎正相关^[95]。

5. 溃疡愈合阶段:在大多数情况下,放疗引起黏膜炎是一种急性过程,待其损伤信号消失后,黏膜会逐步自行愈合。但修复后的黏膜对外部损伤的防御能力下降,继续放疗会增加复发黏膜炎的概率。

附录3 基础口腔护理措施

1. 患者教育:放疗前应该帮助患者理解口腔护理的重要性,鼓励患者保持良好的口腔卫生,同时每天对口腔黏膜情况进行自我监测,及时报告口腔变化,还应建议患者戒烟、戒酒,避免食用如西红柿、柑橘类水果和辛辣、热、生或较硬的食物。同时向患者强调在放疗期间摄入足够能量及营养对于治疗的意义,要求患者提高依从性,配合专业人员进行营养评估并接受必要的营养支持。

2. 口腔准备:在放疗前或期间应积极寻求口腔专科人员的帮助,全面评估患者的口腔情况,包括口腔卫生状况、龋齿、金属修复材料、义齿等,并对需干预的情况进行临床处理,包括取出金属充填物或将其改为非金属充填物、拆除不良修复体、拔除患牙、处理龋齿、洁牙等^[75,96]。

3. 牙齿及牙龈的清洁:根据 Bass 或改良 Bass 方法(附录 4),每天对牙齿、牙龈和舌头进行 2~4 次清洁,最好在饭后和睡前^[75]。推荐使用软毛牙刷或棉签,以降低黏膜出血的风险。使用牙刷后用清水将其彻底冲洗干净,并将刷头朝上存放在杯子中,每个月更换一支新的软毛牙刷。使用含轻度氟化物($1\ 000\times 10^{-6}$ ~ $1\ 500\times 10^{-6}$)的非研磨性牙膏保护牙釉质,部分头颈部患者需更高含量的氟化物($>1\ 500\times 10^{-6}$)^[97]。使用牙线、牙签、牙刷每天清洁齿间区域减少菌斑的形成。有血小板或凝血功能障碍的患者应谨慎使用以上清洁工具。

4. 漱口:用不含酒精的漱口水,在醒来后和刷牙后每天至少 4 次漱口,每次 15 ml,时间 ≥ 1 min。在漱口后的半小时内,避免进食和饮水^[75]。

5. 义齿护理:保证义齿与口腔适配,以避免义齿运动导致黏膜破坏。在进行口腔清洁前应先取出义齿,再用牙刷和牙膏清洁,最后用清水冲洗,如果有条件的话,可以将义齿浸泡在抗菌溶液(如 0.2% 氯己定)后再佩戴^[75,97]。放疗过程中,尽可能少佩戴义齿,直到口腔黏膜愈合。

6. 保持口腔和唇部湿润:患者应饮用足量液体以保持口腔湿润,还可使用生理盐水喷雾剂、pH 中性或含氟化物唾液替代物(人工唾液)、雾化治疗^[97]。用无菌凡士林或白色石蜡、润唇膏润滑唇部黏膜。

附录4 水平颤动拂刷牙法(改良 Bass 刷牙法)

1. 后牙颊面:将牙刷以 45°角轻放在牙齿和牙龈的交界处,刷毛朝向牙龈(上颌向上、下颌向下),轻轻加压,使刷毛作短距离的水平颤动,然后拂刷牙面。

2. 后牙舌面:将牙刷保持 45°角轻放在牙齿和牙龈的交界处,以同样方法刷牙舌面。

3. 前牙舌面:将牙刷直立放到牙面上,上排牙齿向下,下排牙齿向上提拉轻刷。

4. 牙齿咬合面:将牙刷刷毛垂直于咬合面,进行前后短距离颤动轻刷。可多角度地对牙齿和牙龈进行全面清洁,每次刷 2~3 颗牙,反复刷 8~10 次。

5. 轻刷舌头表面:由内向外轻轻去除食物残渣及细菌,保持口气清新。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

共识执笔人 官键、易俊林

共识专家组成员(排名不分先后) 白静(包头市肿瘤医院),樊赛军、崔明(中国医学科学院放射医学研究所),戴永美(福建省立医院),冯梅(四川省第三人民医院),官键、王小清(南方医科大学南方医院),韩非、唐玲珑(中山大学肿瘤防治中心),洪金省(福建医科大学第一附属医院),林勤(厦门大学附属第一医院),林志雄(汕头大学医学院附属肿瘤医院),刘雅洁(北京大学深圳医院),秦继勇(云南省肿瘤医院),邱素芳(福建省肿瘤医院),孙健达(梅州市人民医院),王利利(苏州大学附属第一医院),王若崢(新疆医科大学附属肿瘤医院),吴伟莉(贵州医科大学附属肿瘤医院),易俊林(中国医学科学院肿瘤医院),袁响林(华中科技大学同济医学院附属同济医院),章真(复旦大学附属肿瘤医院),钟亚华(武汉大学中南医院)

参 考 文 献

- [1] Singh V, Singh AK. Oral mucositis[J]. Natl J Maxillofac Surg, 2020,11(2):159-168. DOI: 10.4103/njms.NJMS_10_20.
- [2] Russi EG, Raber-Durlacher JE, Sonis ST. Local and systemic pathogenesis and consequences of regimen-induced inflammatory responses in patients with head and neck cancer receiving chemoradiation[J]. Mediators Inflamm, 2014, 2014: 518261. DOI: 10.1155/2014/518261.
- [3] Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun RJ, et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis[J]. Cancer Med, 2017, 6(12): 2918-2931. DOI: 10.1002/cam4.1221.
- [4] Al-Ansari S, Zecha JA, Barasch A, et al. Oral mucositis induced by anticancer therapies[J]. Curr Oral Health Rep, 2015,2(4):202-211. DOI: 10.1007/s40496-015-0069-4.
- [5] Liu SY, Zhao Q, Zheng ZZ, 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. DOI: 10.3389/fonc.2021.642575.
- [6] Elad S, Yarom N, Zadik Y, et al. The broadening scope of oral mucositis and oral ulcerative mucosal toxicities of anticancer therapies[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1):



- 57-77. DOI: 10.3322/caac.21704.
- [7] World Health Organization. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment[M]. Geneva: WHO Offset Publication, 1979.
- [8] US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0[EB/OL]. [2017-11-27] (2023-11-15). https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
- [9] Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31(5): 1341-1346. DOI: 10.1016/0360-3016(95)00060-C.
- [10] Wygoda A, Maciejewski B, Skladowski K, et al. Pattern analysis of acute mucosal reactions in patients with head and neck cancer treated with conventional and accelerated irradiation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 73(2):384-390. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.12.057.
- [11] Al-Dasooqi N, Sonis ST, Bowen JM, et al. Emerging evidence on the pathobiology of mucositis[J]. *Support Care Cancer*, 2013, 21(7): 2075-2083. DOI: 10.1007/s00520-013-1810-y.
- [12] Pulito C, Cristaudo A, Porta C, et al. Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1):210. DOI: 10.1186/s13046-020-01715-7.
- [13] Maria OM, Eliopoulos N, Muanza T. Radiation-induced oral mucositis[J]. *Front Oncol*, 2017, 7:89. DOI: 10.3389/fonc.2017.00089.
- [14] De Sanctis V, Bossi P, Sanguineti G, et al. Mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: literature review and consensus statements[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 100: 147-166. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.01.010.
- [15] Eilers J, Million R. Prevention and management of oral mucositis in patients with cancer[J]. *Semin Oncol Nurs*, 2007, 23(3):201-212. DOI: 10.1016/j.soncn.2007.05.005.
- [16] Dean JA, Welsh LC, Wong KH, et al. Normal tissue complication probability (NTCP) modelling of severe acute mucositis using a novel oral mucosal surface organ at risk[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2017, 29(4):263-273. DOI: 10.1016/j.clon.2016.12.001.
- [17] Wardill HR, Sonis ST, Blijlevens N, et al. Prediction of mucositis risk secondary to cancer therapy: a systematic review of current evidence and call to action[J]. *Support Care Cancer*, 2020, 28(11): 5059-5073. DOI: 10.1007/s00520-020-05579-7.
- [18] 中国肿瘤放射治疗联盟. 头颈部肿瘤放射治疗相关急性黏膜炎的预防与治疗指南[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2022, 29(02): 79-91. DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2022.02.01. Chinese Union of Radiation Oncology. Guidelines for the prevention and treatment of radiotherapy-induced acute mucositis in head and neck cancer[J]. *Chin J Cancer Prev and Treat*, 2022, 29(02): 79 - 91. DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2022.02.01.
- [19] Cinausero M, Aprile G, Ermacora P, et al. New frontiers in the pathobiology and treatment of cancer regimen-related mucosal injury[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 354. DOI: 10.3389/fphar.2017.00354.
- [20] Li JJ, Zhu CM, Zhang Y, et al. Incidence and risk factors for radiotherapy-induced oral mucositis among patients with nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis[J]. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci)*, 2023, 17(2): 70-82. DOI: 10.1016/j.janr.2023.04.002.
- [21] Bruno JS, Al-Qadami GH, Laheij A, et al. From pathogenesis to intervention: the importance of the microbiome in oral mucositis[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9): 8274. DOI: 10.3390/ijms24098274.
- [22] Jiang R, Liu YF, Zhang H, et al. Distinctive microbiota of delayed healing of oral mucositis after radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12:1070322. DOI: 10.3389/fcimb.2022.1070322.
- [23] Al-Qadami G, Bowen J, Van Seville Y, et al. Baseline gut microbiota composition is associated with oral mucositis and tumour recurrence in patients with head and neck cancer: a pilot study[J]. *Support Care Cancer*, 2023, 31(1): 98. DOI: 10.1007/s00520-022-07559-5.
- [24] Song XR, Su L, Lin QJ, et al. Effect of nutritional status before radiotherapy on radiation-induced acute toxicities in patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. *Head Neck*, 2023, 45(3):620-628. DOI: 10.1002/hed.27275.
- [25] Su L, Lin QJ, Li R, et al. Prognostic value of nutritional impairment on treatment-related toxicity and survival in patients with nasopharyngeal carcinoma taking normal nutrition before radiotherapy[J]. *Head Neck*, 2020, 42(12): 3580-3589. DOI: 10.1002/hed.26426.
- [26] Mauri-Obradors E, Estrugo-Devesa A, Jane-Salas E, et al. Oral manifestations of diabetes mellitus. A systematic review[J]. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, 2017: 0-0. DOI: 10.4317/medoral.21655.
- [27] Elad S, Zadik Y. Chronic oral mucositis after radiotherapy to the head and neck: a new insight[J]. *Support Care Cancer*, 2016, 24(11): 4825-4830. DOI: 10.1007/s00520-016-3337-5.
- [28] Soutome S, Yanamoto S, Nishii M, et al. Risk factors for severe radiation-induced oral mucositis in patients with oral cancer[J]. *J Dent Sci*, 2021, 16(4): 1241-1246. DOI: 10.1016/j.jds.2021.01.009.
- [29] Nishii M, Soutome S, Kawakita A, et al. Factors associated with severe oral mucositis and candidiasis in patients undergoing radiotherapy for oral and oropharyngeal carcinomas: a retrospective multicenter study of 326 patients[J]. *Support Care Cancer*, 2020, 28(3): 1069-1075. DOI: 10.1007/s00520-019-04885-z.
- [30] Li PJ, Li KX, Jin T, et al. Predictive model and precaution for oral mucositis during chemo-radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma patients[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:596822. DOI: 10.3389/fonc.2020.596822.
- [31] Kucha N, Soni TP, Jakhotia N, et al. A prospective, comparative analysis of acute toxicity profile between three-dimensional conformal radiotherapy (3DCRT) and intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in locally advanced head and neck cancer patients[J]. *Cancer Treat Res Commun*, 2020, 25: 100223. DOI: 10.1016/j.ctarc.2020.100223.
- [32] Romesser PB, Cahlon O, Scher E, et al. Proton beam radiation therapy results in significantly reduced toxicity compared with intensity-modulated radiation therapy for head and neck tumors that require ipsilateral radiation[J]. *Radiother Oncol*, 2016, 118(2): 286-292. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.12.008.

- [33] Werbrouck J, De Ruyck K, Duprez F, et al. Acute normal tissue reactions in head-and-neck cancer patients treated with IMRT: influence of dose and association with genetic polymorphisms in DNA DSB repair genes[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009,73(4): 1187-1195. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.08.073.
- [34] Li KX, Yang L, Xin PL, et al. Impact of dose volume parameters and clinical factors on acute radiation oral mucositis for locally advanced nasopharyngeal carcinoma patients treated with concurrent intensity-modulated radiation therapy and chemoradiotherapy[J]. *Oral Oncol*, 2017,72:32-37. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2017.06.026.
- [35] Narayan S, Lehmann J, Coleman MA, et al. Prospective evaluation to establish a dose response for clinical oral mucositis in patients undergoing head-and-neck conformal radiotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008,72(3):756-762. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.01.060.
- [36] Bourhis J, Lapeyre M, Tortochaux J, et al. Phase III randomized trial of very accelerated radiation therapy compared with conventional radiation therapy in squamous cell head and neck cancer: a GORTEC trial[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18): 2873-2878. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.057.
- [37] Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, et al. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(9): 1221-1237. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30458-8.
- [38] Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(19): 1937-1944. DOI: 10.1056/NEJMoa032646.
- [39] Chen L, Hu CS, Chen XZ, et al. Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012,13(2):163-171. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70320-5.
- [40] Tang LQ, Chen DP, Guo L, et al. Concurrent chemoradiotherapy with nedaplatin versus cisplatin in stage II-IVB nasopharyngeal carcinoma: an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(4): 461-473. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30104-9.
- [41] Guan J, Li QY, Zhang Y, et al. A meta-analysis comparing cisplatin-based to carboplatin-based chemotherapy in moderate to advanced squamous cell carcinoma of head and neck (SCCHN) [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(6): 7110-7119. DOI: 10.18632/oncotarget.6858.
- [42] Wang BC, Shi LL, Fu C, et al. A meta-analysis of cisplatin-based concurrent chemoradiotherapy with or without cetuximab for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(42): e17486. DOI: 10.1097/MD.00000000000017486.
- [43] Tao Y, Biau J, Sun XS, et al. Pembrolizumab versus cetuximab concurrent with radiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck unfit for cisplatin (GORTEC 2015-01 PembroRad): a multicenter, randomized, phase II trial[J]. *Ann Oncol*, 2023,34(1):101-110. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.006.
- [44] Lee NY, Ferris RL, Psyrri A, et al. Avelumab plus standard-of-care chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(4): 450-462. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30737-3.
- [45] Brandão TB, da Graça Pinto H, Vechiato Filho AJ, et al. Are intraoral stents effective in reducing oral toxicities caused by radiotherapy? A systematic review and meta-analysis [J]. *J Prosthet Dent*, 2022, 128(6): 1380-1386. DOI: 10.1016/j.prosdent.2021.03.009.
- [46] Hong C, Gueiros LA, Fulton JS, et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines[J]. *Support Care Cancer*, 2019, 27(10): 3949-3967. DOI: 10.1007/s00520-019-04848-4.
- [47] 李涛, 吕家华, 郎锦义, 等. 恶性肿瘤放疗患者营养治疗专家共识[J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2018,5(4):358-365. DOI: 10.16689/j.cnki.cn11-9349/r.2018.04.008.
- Li T, Lyu JH, Lang JY, et al. Expert consensus on nutrition therapy in cancer patients receiving radiotherapy[J]. *Electronic Journal of Metabolism and Nutrition of Cancer*, 2018, 5(4): 358-365. DOI: 10.16689/j.cnki.cn11-9349/r.2018.04.008.
- [48] Meng LB, Wei JL, Ji R, et al. Effect of early nutrition intervention on advanced nasopharyngeal carcinoma patients receiving chemoradiotherapy[J]. *J Cancer*, 2019, 10(16):3650-3656. DOI: 10.7150/jca.33475.
- [49] Kono M, Wakisaka R, Kumai T, et al. Effects of early nutritional intervention by a nutritional support team for patients with head and neck cancer undergoing chemoradiotherapy or radiotherapy[J]. *Head Neck*, 2021, 43(2):514-519. DOI: 10.1002/hed.26502.
- [50] Wei J, Wu J, Meng L, et al. Effects of early nutritional intervention on oral mucositis in patients with radiotherapy for head and neck cancer[J]. *QJM*, 2020, 113(1):37-42. DOI: 10.1093/qjmed/hcz222.
- [51] 中华医学会放射肿瘤治疗学分会. 放疗营养规范化管理专家共识[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2020,29(5):324-331. DOI: 10.3760/cma.j.cn113030-20191212-00002.
- Branch of Radiation Oncology of Chinese Medical Association. Expert consensus on standardized management of radiotherapy nutrition[J]. *Chin J Radiat Oncology*, 2020, 29(5): 324-331. DOI: 10.3760/cma.j.cn113030-20191212-00002.
- [52] Pachón Ibáñez J, Pereira Cunill JL, Osorio Gómez GF, et al. Prevention of oral mucositis secondary to antineoplastic treatments in head and neck cancer by supplementation with oral glutamine[J]. *Nutr Hosp*, 2018, 35(2): 428-433. DOI: 10.20960/nh.1467.
- [53] Hoppe C, Kutschan S, Dörfler J, et al. Zinc as a complementary treatment for cancer patients: a systematic review[J]. *Clin Exp Med*, 2021,21(2):297-313. DOI: 10.1007/s10238-020-00677-6.
- [54] Ferreira PR, Fleck JF, Diehl A, et al. Protective effect of alpha-tocopherol in head and neck cancer radiation-induced mucositis: a double-blind randomized trial[J]. *Head Neck*, 2004, 26(4): 313-321. DOI: 10.1002/hed.10382.



- [55] An W, Li SQ, Qin LZ. Role of honey in preventing radiation-induced oral mucositis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Food Funct*, 2021, 12(8): 3352-3365. DOI: 10.1039/d0fo02808h.
- [56] Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy[J]. *Cancer*, 2020, 126(19): 4423-4431. DOI: 10.1002/cncr.33100.
- [57] Nicolatou-Galitis O, Bossi P, Orlandi E, et al. The role of benzydamine in prevention and treatment of chemoradiotherapy-induced mucositis[J]. *Support Care Cancer*, 2021, 29(10): 5701-5709. DOI: 10.1007/s00520-021-06048-5.
- [58] Anderson CM, Sonis ST, Lee CM, et al. Phase 1b/2a trial of the superoxide dismutase mimetic GC4419 to reduce chemoradiotherapy-induced oral mucositis in patients with oral cavity or oropharyngeal carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 100(2): 427-435. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.10.019.
- [59] Anderson CM, Lee CM, Saunders DP, et al. Phase IIb, randomized, double-blind trial of GC4419 versus placebo to reduce severe oral mucositis due to concurrent radiotherapy and cisplatin for head and neck cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(34): 3256-3265. DOI: 10.1200/JCO.19.01507.
- [60] Le QT, Kim HE, Schneider CJ, et al. Palifermin reduces severe mucositis in definitive chemoradiotherapy of locally advanced head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled study[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(20): 2808-2814. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.4095.
- [61] Henke M, Alfonsi M, Foa P, et al. Palifermin decreases severe oral mucositis of patients undergoing postoperative radiochemotherapy for head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled trial[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(20): 2815-2820. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.4103.
- [62] Brizel DM, Murphy BA, Rosenthal DI, et al. Phase II study of palifermin and concurrent chemoradiation in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(15):2489-2496. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.7349.
- [63] Mantovani G, Massa E, Astara G, et al. Phase II clinical trial of local use of GM-CSF for prevention and treatment of chemotherapy- and concomitant chemoradiotherapy-induced severe oral mucositis in advanced head and neck cancer patients: an evaluation of effectiveness, safety and costs[J]. *Oncol Rep*, 2003, 10(1):197-206.
- [64] Saarihahti K, Kajanti M, Joensuu T, et al. Comparison of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and sucralfate mouthwashes in the prevention of radiation-induced mucositis: a double-blind prospective randomized phase III study[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 54(2): 479-485. DOI: 10.1016/s0360-3016(02)02935-8.
- [65] Ryu JK, Swann S, LeVeque F, et al. The impact of concurrent granulocyte macrophage-colony stimulating factor on radiation-induced mucositis in head and neck cancer patients: a double-blind placebo-controlled prospective phase III study by radiation therapy oncology group 9901[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 67(3): 643-650. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.09.043.
- [66] Carter DL, Hebert ME, Smink K, et al. Double blind randomized trial of sucralfate vs placebo during radical radiotherapy for head and neck cancers[J]. *Head Neck*, 1999, 21(8): 760-766. DOI: 10.1002/(sici)1097-0347(199912)21:8<760::aid-hed12>3.0.co;2-#.
- [67] Epstein JB, Wong FL. The efficacy of sucralfate suspension in the prevention of oral mucositis due to radiation therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994, 28(3): 693-698. DOI: 10.1016/0360-3016(94)90195-3.
- [68] Makkonen TA, Boström P, Vilja P, et al. Sucralfate mouth washing in the prevention of radiation-induced mucositis: a placebo-controlled double-blind randomized study[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994, 30(1): 177-182. DOI: 10.1016/0360-3016(94)90533-9.
- [69] Franks ME, Macpherson GR, Figg WD. Thalidomide[J]. *Lancet*, 2004, 363(9423): 1802-1811. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16308-3.
- [70] Liang LF, Liu ZB, Zhu HS, et al. Efficacy and safety of thalidomide in preventing oral mucositis in patients with nasopharyngeal carcinoma undergoing concurrent chemoradiotherapy: a multicenter, open-label, randomized controlled trial[J]. *Cancer*, 2022, 128(7): 1467-1474. DOI: 10.1002/cncr.34074.
- [71] Zheng BM, Zhu XD, Liu MZ, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of shuanghua baihe tablets to prevent oral mucositis in patients with nasopharyngeal cancer undergoing chemoradiation therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 100(2): 418-426. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.10.013.
- [72] Luo YK, Feng M, Fan ZX, et al. Effect of kangfuxin solution on chemo/radiotherapy-induced mucositis in nasopharyngeal carcinoma patients: a multicenter, prospective randomized phase III clinical study[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 8692343. DOI: 10.1155/2016/8692343.
- [73] Marín-Conde F, Castellanos-Cosano L, Pachón-Ibañez J, et al. Photobiomodulation with low-level laser therapy reduces oral mucositis caused by head and neck radio-chemotherapy: prospective randomized controlled trial[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2019, 48(7): 917-923. DOI: 10.1016/j.ijom.2018.12.006.
- [74] Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, et al. Low level laser therapy against radiation induced oral mucositis in elderly head and neck cancer patients-a randomized placebo controlled trial[J]. *J Photochem Photobiol B*, 2015, 144:51-56. DOI: 10.1016/j.jphotochem.2015.01.011.
- [75] Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, et al. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(Suppl 5): v139-151. DOI: 10.1093/annonc/mdv202.
- [76] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)恶性肿瘤患者营养治疗指南2019[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019. Guidelines Working Committee of Chinese Society of Clinical Oncology. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Guidelines for Nutritional Therapy of Patients with Malignant Tumors 2019[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2019.
- [77] Bossi P, Locati L, Bergamini C, et al. Fentanyl pectin nasal spray as treatment for incident predictable breakthrough pain (BTP) in oral mucositis induced by

- chemoradiotherapy in head and neck cancer[J]. *Oral Oncol*, 2014,50(9):884-887. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2014.06.013.
- [78] Hua X, Chen LM, Zhu Q, et al. Efficacy of controlled-release oxycodone for reducing pain due to oral mucositis in nasopharyngeal carcinoma patients treated with concurrent chemoradiotherapy: a prospective clinical trial [J]. *Support Care Cancer*, 2019, 27(10): 3759-3767. DOI: 10.1007/s00520-019-4643-5.
- [79] Cheng Y, Qin SK, Chen YP, et al. Local analgesic effect of a bioadhesive barrier-forming oral liquid in cancer patients with oral mucositis caused by chemotherapy and/or radiotherapy: a randomized multicenter, single-use, positive-controlled, open-label study[J]. *Oncotargets Ther*, 2018,11:8555-8564. DOI: 10.2147/OTT.S185915.
- [80] 李能平, 林秀芳, 梁文胜, 等. 咽拭子培养干预对鼻咽癌适形调强放疗放射性口腔黏膜炎治疗的临床研究[J]. *临床合理用药杂志*, 2020,13(7):29-30. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2020.07.013.
- Li NP, Lin XF, Liang WS, et al. Clinical study of pharyngeal swab culture intervention in the treatment of radioactive oral mucositis induced by intensity - modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. *Chin J of Clinical Rational Drug Use*, 2020, 13(7): 29 - 30. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2020.07.013.
- [81] 霍玉青, 郭英, 秦芳, 等. 氟康唑联合碳酸氢钠治疗鼻咽癌放射性口腔黏膜炎真菌感染疗效[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020,30(14):2114-2118. DOI: 10.11816/cn.ni.2020-192026.
- Huo YQ, Guo Y, Qin F, et al. Effect of fluconazole combined with sodium bicarbonate on treatment of nasopharyngeal carcinoma radioactive oral mucositis patients with fungal infection[J]. *Chinese Journal of Nosocomiology*, 2020, 30(14):2114-2118. DOI: 10.11816/cn.ni.2020-192026.
- [82] Wang YF, Zhou HW, Wang WM, et al. Efficacy and safety of miconazole muco-adhesive tablet versus itraconazole in oropharyngeal candidiasis: a randomized, multi-centered, double-blind, phase 3 trial[J]. *Med Mycol*, 2022, 60(11): myac076 [pii]. DOI: 10.1093/mmy/myac076.
- [83] Coutsouvelis J, Corallo C, Spencer A, et al. A meta-analysis of palifermin efficacy for the management of oral mucositis in patients with solid tumours and haematological malignancy[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2022, 172: 103606. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103606.
- [84] 李素艳, 高黎, 殷蔚伯, 等. 金因肽对急性放射性黏膜炎及皮炎的作用[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2002,11(1):30-32. DOI: 10.3760/j.issn:1004-4221.2002.01.009.
- Li SY, Gao L, Yin WB, et al. Effect of Gene Time on acute radiation mucositis and dermatitis[J]. *Chin J Radiat Oncol*, 2002,11(1):30-32. DOI: 10.3760/j.issn:1004-4221.2002.01.009.
- [85] 韩亚骞, 张姗姗, 吴湘玮, 等. 含 rhGM-CSF 漱口液治疗放射性口腔黏膜炎的前瞻性随机对照研究[J]. *肿瘤*, 2014, 34(1):72-77. DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2014.01.012.
- Han YQ, Zhang SS, Wu XW, et al. Efficacy of rhGM-CSF in treatment of radiation - induced oral mucositis: a prospective randomized controlled trial[J]. *Tumor*, 2014, 34(1): 72 - 77. DOI: 10.3781/j.issn.1000 - 7431.2014.01.012.
- [86] Logan RM, Al-Azri AR, Bossi P, 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): 2485-2498. DOI: 10.1007/s00520-019-05170-9.
- [87] Ramezani V, Ghadirian S, Shabani M, et al. Efficacy of curcumin for amelioration of radiotherapy-induced oral mucositis: a preliminary randomized controlled clinical trial[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 354. DOI: 10.1186/s12885-023-10730-8.
- [88] Thomas PL, Kang HK, Rishi KS. Randomized control study of the effects of turmeric mouthwash on oral health status, treatment-induced mucositis, and associated oral dysfunctions among patients with head and neck cancer [J]. *Cancer Nurs*, 2023, 46(1): 36-44. DOI: 10.1097/NCC.0000000000001149.
- [89] 董克臣, 张萌, 梁毅, 等. 康复新液对头颈部肿瘤放疗后重度放射性口腔黏膜炎的治疗作用及对唾液腺的保护作用[J]. *世界中西医结合杂志*, 2021, 16(1): 123-127. DOI: 10.13935/j.cnki.sjzx.210127.
- Dong KC, Zhang M, Liang Y, et al. Effects of kangfuxin solution on treatment of severe oral mucositis in patients with after radiotherapy of head and neck cancer and its protection effect on salivary glands[J]. *World Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2021, 16(1): 123-127. DOI: 10.13935/j.cnki.sjzx.210127.
- [90] Sharma A, Rath GK, Chaudhary SP, et al. Lactobacillus brevis CD2 lozenges reduce radiation- and chemotherapy-induced mucositis in patients with head and neck cancer: a randomized double-blind placebo-controlled study[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(6): 875-881. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.06.010.
- [91] Jiang CL, Wang H, Xia CF, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics to reduce the severity of oral mucositis induced by chemoradiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer*, 2019, 125(7): 1081-1090. DOI: 10.1002/cncr.31907.
- [92] Xiao HW, Fan Y, Li Y, et al. Oral microbiota transplantation fights against head and neck radiotherapy-induced oral mucositis in mice[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2021,19: 5898-5910. DOI: 10.1016/j.csbj.2021.10.028.
- [93] Vasconcelos RM, Sanfilippo N, Paster BJ, et al. Host-microbiome cross-talk in oral mucositis[J]. *J Dent Res*, 2016, 95(7): 725-733. DOI: 10.1177/0022034516641890.
- [94] Vanhoecke B, De Ryck T, Stringer A, et al. Microbiota and their role in the pathogenesis of oral mucositis[J]. *Oral Dis*, 2015,21(1):17-30. DOI: 10.1111/odi.12224.
- [95] Vesty A, Gear K, Biswas K, et al. Oral microbial influences on oral mucositis during radiotherapy treatment of head and neck cancer[J]. *Support Care Cancer*, 2020, 28(6): 2683-2691. DOI: 10.1007/s00520-019-05084-6.
- [96] 程斌, 李春阳, 夏娟. 放射性口腔黏膜炎诊断与治疗[J]. *中国实用口腔科杂志*, 2008, 1(9):513-516.
- Cheng B, Li CY, Xia J, et al. Diagnosis and treatment of radiotherapy - induced oral mucositis[J]. *Chinese Journal of Practical Stomatology*, 2008, 1(9):513-516.
- [97] European Oral Care in Cancer Group. Oral care guidance and support[EB/OL]. (2023-11-15). <https://eocc.co.uk/wp-content/uploads/2018/09/EOCC-English-Guidance.pdf>.