

· 临床论著 ·

消溃散联合复方甲硝唑漱口液治疗乳腺癌患者口服依维莫司所致口腔溃疡的临床研究

肖寒¹ 方乃青¹ 邬晓敏¹ 奚柯婧¹ 李慧刚²

摘要 目的 观察消溃散联合复方甲硝唑漱口液治疗依维莫司所致口腔溃疡的临床治疗效果。**方法** 按照随机数字表法将30例口服依维莫司后出现口腔溃疡的乳腺癌患者随机分为治疗组和对照组,每组15例。对照组患者给予复方甲硝唑漱口液漱口,治疗组在此基础上给予消溃散外用,从出现口腔溃疡后24 h开始用药,用药第1、3、5天进行溃疡面观察以及疼痛评分。记录所有患者口腔溃疡的治疗有效率、疼痛缓解程度、疼痛评分及溃疡愈合时间。**结果** 治疗组口腔溃疡有效率为85.7%(12/14)高于对照组64.3%(9/14, $P < 0.05$);治疗组疼痛缓解率[100.0%(14/14)]明显高于对照组[64.3%(9/14), $P < 0.05$];与本组治疗前比较,对照组治疗后5天、治疗组治疗后3、5天疼痛评分降低($P < 0.05$)。与对照组比较,治疗后3、5天治疗组疼痛评分明显降低($P < 0.05$)。治疗组溃疡愈合时间(4.5 ± 1.7)d短于对照组(7.2 ± 2.3)d ($P < 0.05$)。**结论** 消溃散联合复方甲硝唑漱口液治疗依维莫司所致口腔溃疡能有效缓解疼痛程度,加快溃疡愈合时间。

关键词 消溃散;复方甲硝唑漱口液;依维莫司;口腔溃疡

Clinical Observation of Xiaokui Powder Combined with Compound Metronidazole Collutory Treating Everolimus-induced Oral Ulcer Patients with Breast Cancer XIAO Han¹, FANG Nai-qing¹, WU Xiao-min¹, XI Ke-jing¹, and LI Hui-gang² 1 Department of Integrative Medicine Oncology, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Jiangsu (214000); 2 Department of Internal Medicine, Wuxi Zha-Bridge Community Health Service Center, Jiangsu (214000)

ABSTRACT Objective To investigate the clinical efficacy of Xiaokui powder combined with compound metronidazole collutory on everolimus-induced oral ulcer. **Methods** Thirty cases of advanced breast cancer patients with everolimus-induced oral ulcer were assigned to treatment group and control group with 15 cases in each group according to the random number table. The patients in the control group were treated by compound metronidazole collutory. The patients in the treatment group were treated by compound metronidazole collutory and Xiaokui powder. Two groups started medication from the occurrence of oral ulcer within 24 hours. The ulcer surface and pain score were measured on day 1, 3 and 5. The overall effective rate of oral ulcer healing, degree of pain relief, pain score and the healing time of oral ulcer were observed and recorded. **Results** In the treatment group, the response rate of oral ulcer healing was 85.7% (12/14), higher than 64.3% in the control group (9/14, $P < 0.05$). The pain remission rate of treatment group was 100% (14/14), which was significantly superior to that of the control group (9/14, 64.3%). Compared with the group before treatment, the pain scores on day 5 in the control group and on day 3, 5 in the treatment group were decreased ($P < 0.05$). Compared with the control group, the pain score of the treatment group on day 3 and day 5 decreased significantly ($P < 0.05$). The average healing time of oral ulcer in treatment group was shorter than that of control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The

基金项目:江苏省无锡市医管中心项目(No. YGZXM1403)

作者单位:1.江南大学附属医院(无锡市第四人民医院)中西医肿瘤科(江苏 214000);2.江苏省无锡市查桥社区卫生服务中心内科(江苏 214000)

通讯作者:肖寒, Tel:13921270327, E-mail:han_x1981@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20171013.240

Xiaokui powder combined with compound metronidazole collutory could effectively relieve oral pain and accelerate ulcer healing time in treating everolimus-induced oral ulcer.

KEYWORDS Xiaokui powder; compound metronidazole collutory; everolimus; oral ulcer

2012 年美国 FDA 批准依维莫司 (everolimus, Afinitor) 可用于晚期乳腺癌的治疗,它是一种口服哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 抑制剂^[1]。研究显示,晚期乳腺癌患者在内分泌治疗的基础上联合口服依维莫司以期提高疗效^[2]。这一药物和其他常用的分子靶向治疗药物一样,具有口腔溃疡、皮疹、非感染性肺炎等不良反应,其中最常见的是引起患者生活质量下降的不良反应是口腔溃疡^[3]。无锡市非物质文化遗产传承人——李慧刚老师的祖传消溃散具有消肿生肌的作用,用于治疗难治性口腔溃疡。我科使用消溃散来治疗乳腺癌患者口服依维莫司所致口腔溃疡,取得了一定的成效,提高了患者的生活质量。现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 口腔溃疡发生于非角化黏膜,呈单个或数个反复发作,溃疡呈圆形或椭圆形,中心略凹陷,周围有充血红晕,表面有黄色或者白色假膜^[4]。

2 纳入标准 (1)经组织病理学或细胞病理学确诊为乳腺癌,并出现复发或者转移;(2)接受依维莫司治疗后出现口腔溃疡,符合口腔溃疡诊断标准;(3)年龄 25~75 岁,卡氏评分(KPS 评分) > 60 分;(4)预计生存期 3 个月以上;(5)无心、肝、肾等严重内脏疾病,血常规、肝肾功能在正常范围;(6)患者自愿受试并签署知情同意书。

3 排除标准 (1)伴有不可控的其他内科疾病或严重感染;(2)孕妇或哺乳期妇女;(3)对本研究所用药物过敏。

4 一般资料 30 例为 2014 年 3 月—2016 年 3 月江南大学附属医院口服依维莫司后出现口腔溃疡不良反应的晚期乳腺癌患者,年龄 30~72 岁,中位年龄 60.2 岁。所有患者 KPS 评分 70~90 分。根据随机数字表法将患者分为对照组和治疗组,每组各 15 例。其中治疗组患者均为乳腺癌 IV 期,年龄为 30~68 岁,平均年龄为 (59.7 ± 10.2) 岁, KPS 评分为 70~90 分,平均为 (79.3 ± 10.6) 分;对照组患者均为乳腺癌 IV 期,年龄为 35~72 岁,平均年龄为 (60.7 ± 13.9) 岁, KPS 评分为 70~90 分,平均为 (82.1 ± 8.4) 分,经统计学分析,两组患者一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。临床研究方案由江南大学附属医院

伦理委员会批准 (No. 2014-035)。

5 治疗方法 根据《中药新药临床研究指导原则 (2002 版)》中的“中药新药治疗复发性口疮的临床研究指导原则”^[5],两组患者均给予“复方甲硝唑漱口液”(每 500 mL 含葡萄糖酸氯己定 0.6 g、甲硝唑 0.1 g,本院自制)漱口。治疗组在复方甲硝唑漱口液基础上给予消溃散(主要成分为石膏、冰片等)喷涂于口腔溃疡处。治疗前嘱患者使用清洁水漱口,两组患者均含漱复方甲硝唑漱口液 10 mL 后仰头,使药液在口腔停留 2 min。每天含漱 5 次(晨起、三餐后及睡前)。治疗组患者含漱复方甲硝唑溶液后使用喷壶将消溃散粉末喷于溃疡面。用药时间为发生口腔溃疡 24 h 内开始,在用药第 1、3、5 天进行溃疡面观察以及疼痛评分。由副主任医师进行观察记录两组溃疡的大小情况、进食情况、疼痛情况以及溃疡愈合时间。

6 口腔溃疡评价标准 根据 WHO 抗癌药物急性及亚急性毒性反应分度标准^[6]以及《中药新药临床研究指导原则》^[5]评定口腔溃疡分级标准,0 级:口腔黏膜无异常;1 级:口腔黏膜有 1~2 个小于 3 mm 的溃疡,伴有红斑和轻微疼痛;2 级:口腔黏膜有 1 个或多个溃疡,直径 3~5 mm,疼痛明显,但不影响进食;3 级:口腔黏膜有溃疡 1~5 个,直径 > 5 mm,疼痛明显,仅能进流质饮食;4 级:口腔黏膜有的溃疡或融合溃疡 ≥ 5 mm,不能进食。口腔溃疡疼痛程度分级:按 WHO 疼痛数字分级标准,用 0~10 分表示疼痛程度:0 分为无痛,1~3 分为轻度疼痛,4~6 分为中度疼痛,7~10 分为重度疼痛。完全缓解为治疗后疼痛消失,部分缓解为疼痛减轻 ≥ 4 分,轻度缓解疼痛减轻 2~3 分,无效为疼痛减轻 0~1 分。记录治疗前、治疗后 1、3、5 天疼痛评分。

7 疗效标准 根据《中药新药临床研究指导原则》^[5]制定疗效标准。治愈:3 天内口腔溃疡疼痛缓解,5 天内溃疡愈合,黏膜颜色恢复。显效:用药 5 天后溃疡面缩小 70% 以上,疼痛部分缓解,好转达 3 度以上,黏膜颜色改善。有效:用药 5 天后溃疡面缩小 30% 以上,疼痛轻度缓解 1~2 度,黏膜颜色改善。无效:溃疡面无变化,疼痛程度基本未缓解,影响进食。计算公式:总有效率 (%) = (痊愈 + 显效 + 有效例数) / 总例数 × 100%。

8 统计学方法 采用 SPSS 13.0 进行统计学分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,

计数资料使用 χ^2 检验, 等级资料采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 脱落情况 共纳入 30 例患者, 脱落 2 例, 最终 28 例患者进行统计。最终对照组及治疗组各 14 例。

2 两组患者治疗前溃疡程度及疗效有效率比较 (表 1、2) 两组治疗前溃疡程度比较, 差异无统计学意义 ($P = 0.574$)。与对照组比较, 治疗组治疗后疗效总有效率增加 ($\chi^2 = 8.771, P = 0.033$)。其中, 治愈以及显效患者例数较对照组增加 ($P < 0.05$)。

表 1 两组患者治疗前溃疡程度比较 [例(%)]

组别	例数	1 级	2 级	3 级	4 级
对照	14	3(21.4)	6(42.8)	4(28.6)	1(7.1)
治疗	14	3(21.4)	4(28.6)	5(35.7)	2(14.3)

表 2 两组患者治疗后疗效比较

组别	例数	治愈 [例(%)]	显效 [例(%)]	有效 [例(%)]	无效 [例(%)]	总有效率 (%)
对照	14	0(0.0)	4(28.6)	5(35.7)	5(35.7)	64.3
治疗	14	4(28.6)*	7(50.0)*	1(7.1)	2(14.3)	85.7*

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$

3 两组患者疼痛缓解程度比较 (表 3) 与对照组比较, 治疗组疼痛缓解率明显增加 ($\chi^2 = 8.667, P = 0.034$); 治疗组完全缓解、部分缓解患者例数增多, 无效患者例数减少 ($P < 0.05$)。

表 3 两组患者疼痛缓解程度比较

组别	例数	完全缓解 [例(%)]	部分缓解 [例(%)]	轻度缓解 [例(%)]	无效 [例(%)]	缓解率 (%)
对照	14	3(21.4)	2(14.3)	4(28.6)	5(35.7)	64.3
治疗	14	6(42.8)*	6(42.8)*	2(14.3)	0(0.0)*	100.0*

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$

4 两组患者治疗疼痛评分比较 (表 4) 与本组治疗前比较, 对照组治疗后 5 天及治疗组治疗后 3、5 天疼痛评分降低 ($P < 0.05$)。与对照组比较, 治疗后 3、5 天治疗组疼痛评分明显降低 ($P < 0.05$)。

表 4 两组患者治疗不同阶段疼痛评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后		
			1 天	3 天	5 天
对照	14	4.79 ± 1.71	4.11 ± 1.31	3.30 ± 1.54	2.54 ± 1.71*
治疗	14	5.20 ± 1.89	3.75 ± 1.38	2.10 ± 0.83* Δ	1.08 ± 1.01* Δ

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, $\Delta P < 0.05$

5 两组患者口腔溃疡愈合时间比较 两组患者口腔溃疡愈合时间治疗组为 (4.5 ± 1.7) d, 对照组为 (7.2 ± 2.3) d, 治疗组较对照组缩短 ($P < 0.05$)。

讨 论

由于依维莫司在中国上市时间短, 价格昂贵, 且不良反应较其他口服靶向药物多, 能持续服用患者少, 故本文仅完成 28 例, 该 28 例患者均完成了至少 1.5 个月的治疗。口服依维莫司靶向治疗过程中最常见的不良反应是口腔溃疡^[3], 它的发生机制和临床表现与放疗引起的相关黏膜反应有所差异^[7]。依维莫司引起的口腔溃疡主要表现为口腔、唇黏膜或舌黏膜的炎症反应或溃疡, 伴有局部疼痛或进食困难。这些症状在用药第 1 周就会出现, 随着治疗时间的延长逐渐好转。严重程度多为 1、2 级, 极少有严重至 3、4 级^[8]。放疗导致的黏膜炎可累及从口腔到肛门的全消化道黏膜, 临床表现为口腔溃疡, 腹泻等, 溃疡面为形态不规则的红斑, 可出现大片融合。在放疗开始的 2~3 周出现, 4~6 周后缓解, 而化疗导致的则常见于化疗后的 7~10 天^[8]。有学者使用锡类散外用、康复新液含服、重组人粒细胞集落刺激因子稀释液漱口等方法来治疗口腔溃疡, 都有一定的疗效^[9]。

消溃散来源于入选无锡市非物质文化遗产名录的李慧刚医生的验方, 由石膏、黄柏、冰片等 20 余味药物组成, 在临床使用中对于难治性口腔溃疡有较好的作用, 也用于放疗引起的口腔溃疡患者。依维莫司最初在临床上用于预防器官移植术后的排斥反应, 因此其作用机制除了抗肿瘤外, 还有免疫抑制作用^[10], 再加上晚期肿瘤患者免疫功能低下, 容易诱发口腔局部感染而加重黏膜溃疡, 疼痛等症状会降低患者生活质量, 也会导致进食量减少, 营养状况下降, 这些都将导致用药依从性下降, 影响治疗效果^[11]。在本研究中 28 例接受依维莫司治疗的患者出现了较严重的口腔溃疡, 其中治疗组中 3 级以上占 50%, 对照组为 35.7%。虽然对照组采用复方甲硝唑漱口液治疗也有一定的疗效, 但与使用消溃散的治疗组相比, 有效率显著降低 (64.3% vs. 85.7%)。两组的疼痛缓解率也有差异, 治疗组所有患者疼痛都得到了缓解, 而对照组疼痛缓解率为 64.3%, 两组的差异均有统计学意义。在口腔溃疡疼痛改善程度方面, 治疗组自使用消溃散后口腔溃疡疼痛程度迅速改善。治疗组患者口腔溃疡的平均愈合时间与对照组相比, 也显著缩短, 说明消溃散有促进溃疡愈合的功效。目前, 西医治疗口服靶向药物引起的口腔溃疡, 大多使用含有地塞米松等

皮质类固醇的软膏或者贴剂,激素的使用对恶性肿瘤患者有抑制机体的免疫功能、诱发感染或加重感染等副作用。在缓解口腔溃疡的疼痛方面,西医大多使用含表面麻醉剂利多卡因或者普鲁卡因的漱口水,可能出现过敏反应。消溃散由清热解毒,去腐生肌中药组成,外用剂型,安全性高,与西药相比有一定的优势。

正是由于依维莫司具有口腔溃疡的常见不良反应,因此,预防以及宣教尤为重要。在口服依维莫司前,嘱患者行口腔检查,治疗原有口腔疾病^[12]。在健康宣教时应告知患者养成良好的饮食习惯及注意口腔卫生,例如每餐后温盐水漱口,刷牙时使用软毛牙刷,避免刺激性或较硬食物破坏口腔黏膜,避免含酒精饮料^[13]。一旦口服依维莫司过程中出现口腔溃疡,应及时治疗,若疼痛明显,可在使用消溃散基础上含漱稀释的利多卡因或者是 1% 普鲁卡因液等,也可加地塞米松、氯倍他索等皮质类固醇^[14]。如果口腔溃疡反复发作,局部治疗无效,导致患者不能进食,则应暂停口服,等到症状恢复到 1、2 级,再以低的剂量重新开始口服依维莫司^[8]。

综上所述,消溃散可有效治疗依维莫司引起的口腔溃疡,使用方法简便,能有效缩短溃疡时间,缓解溃疡引起的疼痛,提高患者口服依维莫司依从性,值得推荐。当然,由于临床口服依维莫司患者样本量较小,最终结果还有待更进一步的多中心大样本随机对照临床试验。消溃散虽经经过三十余年的临床应用,但对于适应症的推广,有效性、安全性的验证,仍需要大样本的观察。

参 考 文 献

[1] Paplomata E, O'Regan R. The PI3K/AKT/mTOR pathway in breast cancer: targets, trials and biomarkers[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2014, 6(4): 154-166.

[2] 郭芸菲,边莉,王涛,等.依维莫司治疗多线解救治疗失败后激素受体阳性晚期乳腺癌疗效分析[J].*解放军医学院学报*, 2015, 36(6): 545-552.

[3] Boulay A, Rudloff J, Ye J, et al. Dual inhibition of mTOR and estrogen receptor signaling *in vitro* in-

duces cell death in models of breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(14): 5319-5328.

[4] 周爱萍.依维莫司临床安全管理性管理专家意见[J].*中国新药杂志*, 2013, 23(22): 2694-2700.

[5] 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:333-337.

[6] Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment[J]. *Cancer*, 1981, 47(3): 207-209.

[7] 龚丽俐,顾艳茹,胡雁.放化疗性口腔黏膜炎发生情况及危险因素的研究进展[J].*医学综述*, 2013, 19(23): 4315-4317.

[8] 曾棋平,刘建清,赵佳丽,等.放疗与化疗所致口腔黏膜损伤防治药物研究进展[J].*中国医院药学杂志*, 2013, 33(23): 1975-1977.

[9] 刘国建.重组人粒细胞集落刺激因子混合液治疗化疗引起的口腔溃疡的临床观察[J].*临床肿瘤学杂志*, 2015, 20(8): 713-717.

[10] 任佚,封宇飞,胡欣.雷帕霉素靶蛋白抑制剂依维莫司的药理作用和临床评价[J].*中国新药杂志*, 2013, 22(17), 1994-1997.

[11] Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(6): 520-529.

[12] Wuketich S, Hienz SA, Marosi C. Prevalence of clinically relevant oral mucositis in outpatients receiving myelosuppressive chemotherapy for solid tumors[J]. *Support Care Cancer*, 2012, 20(1): 175-183.

[13] Suresh AV, Varma PP, Sinha S, et al. Risk-scoring system for predicting mucositis in patients of head and neck cancer receiving concurrent chemoradiotherapy[J]. *J Cancer Res Ther*, 2010, 6(4): 448-451.

[14] Peterson ME. Management of adverse events in patients with hormone receptor-positive breast cancer treated with everolimus: observations from a phase III clinical trial[J]. *Support Care Cancer*, 2013, 21(8): 2341-2349.

(收稿:2017-03-04 修回:2017-09-22)

责任编辑:汤 静