

造血干细胞移植患者并发中重度口腔黏膜炎临床特征及危险因素分析

李园园¹ 张莹¹ 王智文¹ 叶晓磊² 王晓宁¹ 贺鹏程¹

(1. 西安交通大学第一附属医院血液科,陕西西安,710061;2. 西部战区疾病预防控制中心传染病防控科,甘肃兰州,730030)

版权说明: 本文是根据知识共享署名 - 非商业性使用 4.0 国际许可协议进行发布的开放获取文章。允许以任何方式分享与复制, 只需要注明原作者和文章来源, 并禁止将其用于商业目的。

摘要: **目的:** 观察造血干细胞移植患者并发中重度口腔黏膜炎的临床特征, 分析危险因素, 为防治口腔黏膜炎提供参考意见。 **方法:** 收集 2021 年 11 月至 2022 年 6 月西安交通大学第一附属医院血液内科 117 例造血干细胞移植患者临床资料, 包括: 患者一般资料 (性别、年龄、BMI、吸烟史、糖尿病史、口腔有无义齿、口腔清洁度) 和造血干细胞移植相关资料 (疾病诊断、移植类型、预处理方式、移植期最高体温、CD34⁺ 细胞数、单个核细胞数、ANC 重建时间、PLT 重建时间、粒细胞缺乏发生时间及持续时间) 以及口腔黏膜炎相关资料 (口腔粘膜炎分级、持续时间、愈合时间), 对比中重度口腔黏膜炎患者与非中重度口腔黏膜炎患者临床特征差异, 通过单因素及多因素分析寻找发生中重度口腔黏膜的危险因素。 **结果:** 117 例造血干细胞移植患者中未发生口腔黏膜炎或仅发生轻度口腔黏膜炎 65 人, 其中男性 38 人, 占比 58.46 %, 平均年龄为 36.94 ± 18.21 岁; 发生中重度口腔黏膜炎患者 52 人, 男性 24 人, 占比 46.15%, 平均年龄 38.69 ± 15.24 岁。单因素分析结果显示, 异体移植 ($P = 0.029$) 和预处理未结束时已处于粒细胞缺乏状态 ($P = 0.005$) 可能与造血干细胞移植患者并发中重度口腔黏膜炎高度相关。多因素分析结果显示, 年龄 < 18 岁 ($P = 0.015$, $OR = 0.265$, 95%CI : 0.090~0.776) 和预处理结束后处于粒细胞缺乏状态 ($P = 0.001$, $OR = 0.242$, 95%CI : 0.102~0.574) 的患者不易发生中重度口腔黏膜炎。 **结论:** 接受异体移植患者较自体移植患者更容易发生中重度口腔黏膜炎, 年龄大于 18 岁和预处理结束前处于粒细胞缺乏状态可能是造血干细胞移植患者发生中重度口腔黏膜炎的独立高危因素。

关键词: 造血干细胞移植; 口腔黏膜炎; 危险因素

DOI: <https://doi.org/10.62177/fcdt.v1i5.780>

作者简介: 贺鹏程, 主任医师, 博士研究生导师, E-mail: hepengcheng@xjtu.edu.com。

基金项目: 西安交通大学第一附属医院科研基金。

造血干细胞移植 (HSCT) 是治疗恶性和非恶性血液系统疾病的有效方式, 在移植过程中, 由于相关治疗药物的使用使患者处于全身性免疫抑制状态, 极易发生严重并发症^[1]。口腔黏膜炎 (oral mucositis, OM) 是 HSCT 治疗过程中的常见且严重的并发症之一, 其发生率约为 60%–100%^[2-5], 其中中、重度口腔黏膜炎占比高达 60%^[6]。中、重度口腔黏膜炎不仅导致患者进食进水困难、睡眠障碍, 更易导致继发感染、移植相关脓毒血症, 进而延长患者住院时间, 增加住院费用, 严重威胁生命安全^[2, 7-10]。国内学者们对于口腔黏膜炎高危因素探讨多着眼于放化疗患者^[7], 对于造血干细胞移植患者口腔黏膜炎的高危因素研究较少。造血干细胞移植患者并发口腔黏膜炎发生率更高, 危险因素复杂, 不仅跟放化疗药物相关、而且与移植方式、移植植物类型等多种因素有关^[3, 6, 11, 12]。

本研究通过回顾性收集 HSCT 患者移植期间并发口腔黏膜炎临床资料, 对相关因素进行分析, 旨在了解 HSCT 患者并发中重度口腔黏膜炎临床特征及高危因素, 为临床工作提供相关信息。

一、对象和方法

(一) 研究对象

回顾性收集 2021 年 11 月至 2022 年 6 月西安交通大学第一附属医院血液内科行造血干细胞移植患者临床资料。

(二) 资料收集

通过查找医院信息管理系统, 利用 Excel 构建数据库, 由两名研究者独立对患者资料进行收集、录入、核对及初步整理。资料包括造血干细胞移植患者的一般资料 (性别、年龄、BMI、吸烟史、糖尿病史、口腔有无义齿、口腔清洁度)、移植相关情况 (疾病诊断、移植类型、预处理方式、CD34⁺、单个核细胞数、ANC 重建时间、PLT 重建时间、粒细胞缺乏发生时间及持续时间) 和口腔黏膜炎相关信息 (口腔黏膜炎分级、持续时间、愈合时间)。

(三) 口腔黏膜炎的分级标准

根据 WHO 口腔黏膜炎分级标准对 OM 进行分级。将 0 级、I 级和 II 级口腔黏膜炎定义为未发生或仅发生轻度口腔黏膜炎、III 级及 IV 级口腔黏膜炎定义为中重度口腔黏膜炎。

(四) 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计分析。计数资料以例数 (率) [n(%)] 表示, 组间比较采用卡方检验; 复合正态分布的计量资料以均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm SD$) 表示, 其余以中位数 (四分位数) [M(Q1, Q3)] 表示, 检验符合正态分布的计量资料采用 t 检验, 其他使用 Wilcoxon 秩和检验, 计数资料组间比较采用 χ^2 检验, 利用 Logistic 回归进行多因素分析。P < 0.05 示差异有统计学意义。

二、结果

(一) 造血干细胞移植患者并发口腔黏膜炎发生情况

117 例造血干细胞移植患者中未发生口腔黏膜炎或仅发生轻度口腔黏膜炎患者 65 人, 平均年龄 36.94 ± 18.21 岁, 其中男性 38 人, 占比 58.46%; 发生中重度口腔黏膜炎患者 52 人, 平均年龄 38.69 ± 15.24 岁, 其中男性 24 人, 占比 46.15%。未发生或仅发生轻度口腔黏膜炎的患者发生粒细胞缺乏时间晚于中重度口腔黏膜炎患者 ($P=0.018$), 未发生或仅发生轻度口腔黏膜炎患者症状持续时间明显较中重度口腔黏膜炎患者持续时间短 ($P < 0.001$), 且出院时愈合比例明显高于中重度口腔黏膜炎患者 ($P < 0.001$, 表 1)。

表1 117名造血干细胞移植并发口腔黏膜炎患者人口学特征

	未发生或轻度口腔黏膜炎 (n=65)	中重度口腔黏膜炎 (n=52)	P
性别, 男 [n, (%)]	38(58.46)	24(46.15)	0.185
年龄 ($\bar{x} \pm SD$, 岁)	36.94 ± 18.21	38.69 ± 15.24	0.058
身高 ($\bar{x} \pm SD$, cm)	165.17 ± 12.14	167.23 ± 9.62	0.317
体重 ($\bar{x} \pm SD$, kg)	59.07 ± 14.78	62.66 ± 13.03	0.172
体脂指数, BMI ($\bar{x} \pm SD$)	21.38 ± 3.89	22.24 ± 3.25	0.202
粒细胞缺乏开始时间点 [Median, (Q1, Q3), days]	-1 (-3, 5)	-3(-4, -1)	0.018
粒细胞缺乏持续时间 ($\bar{x} \pm SD$, day)	12.21 ± 6.25	14.02 ± 4.44	0.085
ANC 重建时间 ($\bar{x} \pm SD$, day)	10.12 ± 1.47	10.69 ± 2.28	0.105
PLT 重建时间 ($\bar{x} \pm SD$, day)	12.56 ± 3.00	13.84 ± 3.76	0.085
口腔黏膜炎持续时间 ($\bar{x} \pm SD$, day)	7.35 ± 6.21	16.63 ± 5.35	< 0.001
出院时愈合人数 [n, (%)]	55(84.61)	20(38.46)	< 0.001

BMI: body mass index; ANC: absolute neutrophil count; PLT: blood platelet count; OM: Oral mucositis

(二) 中重度口腔黏膜炎高危因素单因素分析结果

研究结果表明, 性别、年龄、BMI、吸烟史、口腔内有无义齿及口腔环境等因素与血液系统疾病造血干细胞移植患者是否发生中重度口腔黏膜炎并无明显相关。而移植方式和粒细胞缺乏状态开始时间可能与造血干细胞移植患者发生中重度口腔黏膜炎高度相关。其中异体移植患者中发生中重度口腔黏膜炎几率明显高于自体移植患者 ($P = 0.029$, $OR = 2.485$, 95%CI : 1.038–5.699), 预处理结束后处于粒细胞缺乏状态患者发生中重度口腔黏膜炎几率明显低于预处理未结束已处于粒细胞缺乏状态患者 ($P = 0.005$, $OR = 0.313$, 95%CI : 0.137–0.714, 表2)。提示, 造血干细胞移植方式和患者粒细胞缺乏状态开始时间点可能是移植患者发生中重度口腔黏膜炎高危因素。

表2 造血干细胞移植患者并发中重度口腔黏膜炎危险因素分析

变量	中重度口腔黏膜炎 (n=52)	未发生或轻度口腔黏膜炎 (n=65)	单因素分析		多因素分析	
			OR (95%CI)	P	aOR (95%CI)	P
性别						
男	24 (46.15)	38 (58.46)	0.609(0.292–1.270)	0.185		
女	28 (53.85)	27 (41.54)		1		
年龄 (岁)						
< 18	6 (11.54)	16 (24.62)	0.399(0.144–1.109)	0.072	0.265(0.090–0.776)	0.015
≥ 18	46 (88.46)	49 (75.38)		1		
BMI						
< 18.5	6 (11.54)	15 (23.08)	0.444(0.156–1.268)	0.124		
≥ 24.9	10 (19.23)	10 (15.38)	1.111(0.415–2.977)	0.834		

变量	中重度口腔黏膜炎 (n=52)	未发生或轻度口腔黏膜炎 (n=65)	单因素分析		多因素分析	
			OR (95%CI)	P	aOR (95%CI)	P
18.5–24.9	36 (69.23)	40 (61.54)	1			
是否吸烟						
是	14 (26.92)	19 (29.23)	0.892(0.396–2.011)	0.783		
否	38 (73.08)	46 (70.77)	1			
是否有糖尿病						
是	4 (7.69)	4 (6.15)	1.271(0.302–5.345)	0.743		
否	48 (92.31)	61 (93.85)	1			
是否有义齿						
是	5 (9.62)	2 (3.08)	3.351(0.623–18.030)	0.138		
否	47 (90.38)	63 (96.92)	1			
口腔清洁度						
好	22 (42.31)	32 (49.23)	0.550(0.133–2.281)	0.406		
差	25 (48.08)	29 (44.62)	0.690(0.167–2.852)	0.607		
一般	5 (9.62)	4 (6.15)	1			
体温 (°C)						
≤ 37.4	5 (9.6)	6 (9.2)	0.863(0.236–3.153)	0.824		
37.4–38.5	19 (36.5)	30 (46.2)	0.656(0.302–1.423)	0.285		
≥ 38.5	28 (53.8)	29 (44.6)	1			
移植方式						
异体移植	41 (78.85)	39 (60.00)	2.485(1.038–5.699)	0.029		
自体移植	11 (21.15)	26 (40.00)	1			
疾病诊断						
HL	3 (5.77)	9 (13.85)	0.542(0.112–2.619)	0.443		
AL/CML/MDS	36 (69.23)	35 (53.85)	1.671(0.617–4.526)	0.310		
AA	5 (9.62)	8 (12.31)	1.016(0.250–4.213)	0.983		
MM	8 (9.33)	13 (11.67)	1			
预处理用药						
使用环磷酰胺 (C)	37 (71.15)	40 (61.54)	1.850(0.514–6.659)	0.341		
使用马法兰 (M)	11 (21.15)	17 (26.15)	1.294(0.313–5.353)	0.722		
未使用 C 或 M	4 (7.69)	8 (12.31)	1			
CD34+ 细胞计数 (×109/L)						
	8.22 ± 3.25	7.54 ± 3.36	–		0.273	

变量	中重度口腔黏膜炎 (n=52)	未发生或轻度口腔黏膜炎 (n=65)	单因素分析		多因素分析	
			OR (95%CI)	P	aOR (95%CI)	P
单核细胞计数 ($\times 10^9/L$)				0.214		
	7.66 \pm 2.52	6.95 \pm 3.38		-		
粒细胞缺乏开始时间点						
化疗结束后	11 (21.15)	30 (46.15)	0.313(0.137–0.714)	0.005	0.242(0.102–0.574)	0.001
化疗结束前	41 (78.85)	35 (53.85)		1		1
粒细胞缺乏持续时间 (天)						
< 7	5 (9.62)	15 (23.08)	0.355(0.120–1.052)	0.055		
≥ 7	47 (90.38)	50 (76.92)		1		
ANC 重建时间点						
移植后 10 天内重建	12 (23.08)	19 (29.23)	0.726(0.314–1.679)	0.454		
移植后 10 天外重建	40 (76.92)	46 (70.77)		1		
PLT 重建时间点						
移植后 10 天内重建	2 (3.85)	7 (10.77)	0.331(0.066–1.669)	0.163		
移植后 10 天外重建	50 (96.15)	58 (89.23)		1		

(三) 中重度口腔黏膜炎高危因素多因素分析结果

按照 $P < 0.1$ 将年龄分组、移植方式分组、粒细胞缺乏开始时间分组和粒细胞缺乏持续时间分组纳入多因素 Logistic 回归分析进行危险因素研究。结果表明年龄 < 18 岁的移植患者 ($P = 0.015$, $OR = 0.265$, $95\%CI : 0.090–0.776$) 和预处理结束后处于粒细胞缺乏状态患者 ($P = 0.001$, $OR = 0.242$, $95\%CI : 0.102–0.574$) 不易发生中重度口腔黏膜炎, 提示, 年龄 ≥ 18 岁和预处理结束前已处于粒细胞缺乏状态可能是造血干细胞移植过程中发生中重度口腔黏膜炎独立危险因素。

三、讨论

本研究中有 44.4% 的造血干细胞移植患者并发中重度口腔黏膜炎。而 Shouval 等^[6] 学者研究发现, 中重度口腔黏膜炎发生率是 83%。这可能与两项研究纳入研究对象有所差异相关。后者在其研究中纳入的均为异基因造血干细胞移植患者, 异基因造血干细胞移植是移植患者并发中重度口腔黏膜炎的高危因素。本研究中异基因造血干细胞移植同样是 HSCT 患者发生中重度口腔黏膜炎高危因素。这与文献报道结果一致^[13, 14]。对于中高危的急性白血病、重型再生障碍性贫血以及骨髓增生异常综合征等恶性程度较高的血液系统疾病会采用异基因造血移植这一治疗手段去根治。在异基因造血干细胞移植过程中, 大剂量的白舒非、环磷酰胺, 甲氨蝶呤等药物的应用影响口腔黏膜上皮细胞的正常生长、成熟, 同时促炎细胞因子介质对黏膜产生局部反应, 致使正常细胞更新和凋亡受阻, 革兰阴性菌和真菌的间接侵袭, 促使口腔黏膜炎发生和加重^[9, 15, 16]。

预处理未结束时已处于粒细胞缺乏状态是移植患者发生中重度口腔黏膜炎的另一高危因素。这与 Shouval 等^[6] 学者研究结果一致。在造血干细胞移植过程中, 粒细胞缺乏状态持续时间越长, 患者发生口腔黏膜炎的程度越高。尤其是再生障碍性贫血以及骨髓增生异常综合征患者, 部分患者在移植前已经处于粒细胞缺乏状态, 随着预处理相关化疗药物和(或)免疫抑制剂应用, 导致白细胞及淋巴细胞进一步

降低，患者免疫力下降，有利于微生物在体内的繁殖，促使口腔黏膜炎发生^[15-17]。由于粒细胞缺乏状态长时间存在，进一步导致患者长时间应用抗生素长以应对感染，可能进一步加重口腔黏膜炎。

本研究中年龄≥18岁的HSCT患者更易发生中重度口腔黏膜炎。随着患者年龄的增加，口腔粘膜对药物的渗透性加大。在进行造血干细胞移植期间，需要大剂量放疗或者化疗药物应用，如白舒非、环磷酰胺、马法兰，促使口腔黏膜炎的发生^[9]。同时伴随着年龄的增加，牙齿及周围组织的病变概率加大，同时义齿的佩戴、全身性基础疾病、不良生活习惯（吸烟、饮酒等）也可能影响口腔粘膜的状态，造成口腔黏膜炎的进一步加重^[10, 12, 18]。本研究结果显示，年龄≥18岁HSCT患者发生中重度口腔黏膜炎的风险是年龄<18岁患者的2.5倍。

口腔黏膜炎易发生细菌感染^[19]，对造血干细胞移植患者危害较大。因此，在临床实际工作中，医务人员须密切关注预处理结束前即已处于粒细胞缺乏状态患者，并通过床前教育、示范指导等方法加强健康指导和督促，着重加强对成年移植患者的健康宣教，改变不良生活习惯，戒烟戒酒，注重口腔卫生，饭后刷牙，并注意牙缝清洁，以免滋生细菌，加重患者病程。

本研究为单中心的回顾性研究，病例数较少，病例选择上存在一定的局限性。除此之外，治疗方案中的其他药物和相关护理措施评价等缺失数据并未纳入分析，可能会对分析结果产生影响。后续还需要排除混杂因素，采用前瞻性的研究方法收集足够病例进一步验证。

综上所述，异基因造血干细胞移植、预处理早期即处于粒细胞缺乏状态年龄≥18岁的HSCT患者并发中重度口腔黏膜炎的主要危险因素。本研究提供了初步数据，可以帮助临床相关人员早期快速识别中重度口腔黏膜炎的高危人群，制定预防和治疗方案，实施针对性干预措施，以期降低中重度口腔黏膜炎的发生率。

利益冲突

作者声明，在发表本文方面不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] 常芝晨, 周金阳, 付菊芳, 等。成人造血干细胞移植后口腔黏膜炎护理最佳证据总结[J]. 护理学杂志, 2022, 37(4): 45-49.
- [2] Al-Rudayni AHM, Gopinath D, Maharajan MK, et al. Efficacy of oral cryotherapy in the prevention of oral mucositis associated with cancer chemotherapy: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. Curr Oncol, 2021, 28(4): 2852-2867.
- [3] Garming Legert K, Ringden O, Remberger M, et al. Oral mucositis after tacrolimus/sirolimus or cyclosporine/methotrexate as graft-versus-host disease prophylaxis[J]. Oral Dis, 2021, 27(5): 1217-1225.
- [4] Hong CHL, 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.
- [5] 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.
- [6] Shouval R, Kouniavski E, Fein J, et al. Risk factors and implications of oral mucositis in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Eur J Haematol, 2019, 103(4): 402-409.
- [7] Chan CWH, Law BMH, Wong MMH, et al. Oral mucositis among Chinese cancer patients receiving

- chemotherapy: Effects and management strategies[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2021, 17(2): e10–e17.
- [8] Curra M, Soares Junior LAV, Martins MD, et al. Chemotherapy protocols and incidence of oral mucositis. An integrative review[J]. Einstein (Sao Paulo), 2018, 16(1): eRW4007.
- [9] Kusiak A, Jereczek-Fossa BA, Cichonska D, et al. Oncological-therapy related oral mucositis as an interdisciplinary problem-literature review[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(7): 2464.
- [10] Rodrigues GH, Jaguar GC, Alves FA, et al. Variability of high-dose melphalan exposure on oral mucositis in patients undergoing prophylactic low-level laser therapy[J]. Lasers Med Sci, 2017, 32(5): 1089–1095.
- [11] Bezinelli LM, Eduardo FP, De Carvalho DLC, et al. Therapeutic salivary monitoring of IV busulfan in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a pilot study[J]. Bone Marrow Transplant, 2017, 52(10): 1384–1389.
- [12] Miranda-Silva W, Knebel FH, Tozetto-Mendoza TR, et al. Herpesviruses in the oral cavity of patients subjected to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and its relationship with oral mucositis[J]. Clin Oral Investig, 2020, 24(10): 3597–3608.
- [13] Donohoe C, Bosi JK, Sykes A, et al. Clinical characteristics of children and adolescents undergoing hematopoietic cell transplantation who develop oral mucositis[J]. Oncol Nurs Forum, 2018, 45(4): 457–462.
- [14] 程阳, 周玉峰, 曹一南, 等。造血干细胞移植患者口腔黏膜炎危险因素的 Meta 分析 [J]. 中华现代护理杂志, 2021, 27 (18): 2411–2417.
- [15] 陈晨, 索菲娅, 贾立群。中国头颈部癌症患者行放疗后放射性口腔黏膜炎影响因素的 Meta 分析 [J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30 (3): 422–428.
- [16] Hong BY, Sobue T, Choquette L, et al. Chemotherapy-induced oral mucositis is associated with detrimental bacterial dysbiosis[J]. Microbiome, 2019, 7(1): 66.
- [17] Mougeot JC, Stevens CB, Morton DS, et al. Oral microbiome and cancer therapy-induced oral mucositis[J]. J Natl Cancer Inst Monogr, 2019, 2019(53): lgz002.
- [18] 秦晓萌, 贾灵芝, 王蒙蒙, 等。中国人群癌症放化疗并发口腔黏膜炎危险因素 Meta 分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25 (14): 1035–1041.
- [19] 邱瑾, 张自豪, 刘筱婷, 等。恶性血液病患者化疗相关性口腔黏膜炎病原菌分布及耐药性分析 [J]. 中国实验血液学杂志, 2023, 31 (1): 274–279.