

降温贴预防甲氨蝶呤化疗患儿口腔黏膜炎的效果

尹淑慧¹, 石泽亚², 周正雄¹, 詹敏³, 罗媛慧⁴

Effect of cooling paste on prevention of methotrexate-induced oral mucositis in children Yin Shuhui, Shi Zeya, Zhou Zhengxiang, Zhan Min, Luo Yuanhui

摘要:目的 探讨降温贴预防儿童大剂量甲氨蝶呤化疗所致口腔黏膜炎的疗效。方法 将102例接受大剂量甲氨蝶呤化疗的急性淋巴细胞白血病患儿随机分为对照组和观察组各51例。对照组采用常规口腔护理,观察组在此基础上采用降温贴冷敷患儿两侧颊部1周。结果 干预后,观察组口腔pH值显著高于对照组,口腔黏膜炎发生率显著低于对照组、口腔黏膜炎分级显著轻于对照组,且口腔疼痛评分显著低于对照组(均 $P < 0.05$)。结论 降温贴冷敷有利于改善口腔内pH值,有效预防化疗性口腔黏膜炎,减轻口腔黏膜炎严重程度及口腔疼痛。

关键词:急性淋巴细胞白血病; 儿童; 口腔黏膜炎; 降温贴; 甲氨蝶呤; 冷疗法; 口腔护理

中图分类号:R473.72;R473.73 **文献标识码:**B **DOI:**10.3870/j.issn.1001-4152.2020.07.050

甲氨蝶呤是儿童恶性肿瘤治疗的主要化疗药物之一。大剂量甲氨蝶呤(High-dose Methotrexate, HD-MTX)能有效提高血液和脑脊液中的药物浓度,在儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)巩固化疗中发挥着至关重要的作用^[1]。HD-MTX的主要不良反应包括感染、粒细胞缺乏、发热及黏膜损害等,其中口腔黏膜炎发生率高达40%~70%^[2]。口腔溃疡引发的疼痛可导致患儿进食困难、营养不良,甚至继发全身感染,使化疗中断或延长^[3]。积极预防患儿化疗性口腔黏膜炎,对于患儿顺利治疗及生活质量的提高具有重要意义。化疗性口腔黏膜炎的预防方法较多,目前尚无统一标准,其中口腔冷疗法是一种低成本低风险且行之有效的预防方法^[4],但目前指南仅推荐将其用于接受5-氟尿嘧啶化疗以及造血干细胞移植前接受高剂量美法仑化疗的成人肿瘤患者^[5]。李静^[6]将口含冰块的方法用于接受大剂量甲氨蝶呤化疗的成人患者,显著降低了口腔黏膜炎发生率,但是口含冰块法温度过低,舒适度差,患者依从性低且易导致冻伤,故不适宜用于儿童。降温

贴通过高分子水凝胶层吸收贴附处皮肤的热量,并通过汽化作用散热,使局部皮肤持续降温,其用于甲状腺切除术后早期颈部冷敷^[7]、扁桃体术后降低疼痛^[8]等方面均取得良好的效果。鉴此,笔者将降温贴冷敷用于预防儿童大剂量MTX化疗所致口腔黏膜炎,取得了较满意的效果,报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象 经湖南省人民医院医学伦理委员会批准后,选择湖南省人民医院儿童血液肿瘤科2017年6月至2019年6月收治的接受大剂量MTX化疗的ALL患儿为研究对象。纳入标准:①年龄5~14岁;②化疗前无口腔疾患;③处于巩固治疗阶段,需进行大剂量MTX化疗;④患儿具备沟通能力,家属能正确表达并配合操作。排除标准:①合并感染;②合并其它肿瘤;③合并重要器官严重疾病;④对薄荷脑或对羟基苯酸过敏者。共纳入患儿102例,按照随机数字表分为对照组和观察组各51例,两组一般资料比较见表1。所有患儿完成本研究,无中途脱落者。

表1 两组一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程(例)		临床危险度分级(例)			化疗方案(例)			既往发生口腔黏膜炎 次数[M(P_{25} , P_{75})]
		男	女		2~4月	5~7月	低危	中危	高危	mM	HR-1'	HR-2'	
对照组	51	29	22	8.41±2.79	29	22	19	24	8	43	5	3	3(2,4)
观察组	51	25	26	8.53±2.73	30	21	16	25	10	41	6	4	3(2,5)
统计量		$\chi^2=0.630$		$t=0.220$	$\chi^2=0.040$		$Z=-0.703$			$\chi^2=0.281$			$Z=-0.167$
P		0.427		0.827	0.841		0.482			0.869			0.868

注:mM为大剂量甲氨蝶呤+四氢叶酸钙+6-巯基嘌呤,HR-1'为长春新碱+大剂量甲氨蝶呤+四氢叶酸钙,HR-2'为长春地辛+大剂量甲氨蝶呤+四氢叶酸钙++异环磷酰胺。

1.2 干预方法

两组在整个化疗周期的化疗方法:化疗前1d,开始5%碳酸氢钠5mL/kg水化碱化,连用1周,每天液体入量为3000mL/m²,维持尿液pH为7~8;化疗

第1天,MTX 3g/m²,连续静脉滴注12h;MTX化疗结束后24h,开始静脉输注亚叶酸钙15mg/m²,每6小时输注1次,共6次。

1.2.1 组建干预小组 由1名曾在儿童血液肿瘤科有过2年轮科学学习经历的儿科医生(负责降温贴效果和舒适度测试,购买实验设备,患儿口腔pH值、口腔黏膜炎分级等实验指标的评估测量)及4名护士组成,其中1名为护理学博士,研究生导师,负责干预方案设计及指导,质量控制;1名为护师,在读研究生,在儿童血液肿瘤科工作5年,负责降温贴效果和舒适度

作者单位:湖南师范大学第一附属医院/湖南省人民医院 1. 儿童血液肿瘤科;2. 护理部(湖南长沙,410000);3. 湖南省儿童医院新生儿科;4. 香港中文大学

尹淑慧:女,硕士在读,护师

通信作者:石泽亚,675740759@qq.com

收稿:2019-11-25;修回:2020-01-15

测试,实验指标的评估及收集;1 名为副主任护师,在儿童血液肿瘤科工作 30 年,负责对患儿及其家属进行口腔卫生知识培训,全程质量控制;1 名为香港中文大学在读护理学博士,研究领域为儿童血液肿瘤,负责实验指标评估测量,数据收集整理。

1.2.2 降温贴降温效果、安全性、舒适度及粘附性测试 从纳入本研究的 102 例患儿中选择 15 例志愿者患儿,将济南齐鲁药业科技有限公司生产的降温贴贴敷在其双侧面颊处,使用红外降温仪分别在 0、1、2、3、4、5、6、7、8 h 测量并对比冷敷处皮肤温度与前额、耳廓、颈后皮肤处温度。结果表明:在 0~8 h 内,局部皮温平均降低 1.74~3.52℃,且在 4~6 h 时降温幅度最大,降温效果最长可维持 8 h 左右。同时,未引起皮肤红肿过敏,安全系数高。降温贴的贴合面柔软透气,患儿进食或活动时未脱落,粘附性好,舒适度高。

1.2.3 口腔卫生培训及口腔护理方法

1.2.3.1 对照组 对患儿及其家属进行口头和书面口腔卫生方面培训,包括多喝水,避免口腔黏膜干燥,饭后用软毛牙刷刷牙,避免吃坚硬及辛辣刺激食物,以保持口腔清洁,避免损伤口腔黏膜。使用常规口腔护理方法:1%碳酸氢钠溶液和 0.2%亚叶酸钙盐水溶液交替漱口。含漱方法:患儿口含漱口液 10~15 mL 后仰头,使其在口腔内保留至少 30 s,在咽部停留至少 10 s,并鼓动两颊,让漱口液与黏膜充分接触后吐出。每天含漱 5 次,晨起、睡前和三餐后各 1 次。从化疗当天 8:00 开始,持续 1 周。

1.2.3.2 观察组 在对照组的基础上,在含漱同时使用降温贴持续冷敷。采用济南齐鲁药业科技有限公司生产的降温贴持续冷敷,尺寸:70 mm×100 mm,由研究人员统一发放。冷敷方法:根据患儿脸部面积将降温贴裁剪成相应大小,一般儿童使用时将降温贴对半剪开,得到相同大小的 2 块(35 mm×50 mm),然后清洁面部,揭开贴片表面的透明薄膜,将凝胶面贴于患儿两侧颊部。每 6 小时更换贴片 1 次,从化疗当天 8:00 开始,持续 1 周。

1.3 评价方法 ①口腔 pH 值。在化疗第 1 天早上

实施口腔护理前及口腔护理 1 周后,分别测定两组口腔 pH 值。测定方法:用清水漱口后,指导患儿模拟咀嚼 1 min,然后在一次性药杯中吐出少量口腔分泌物,将 pH 试纸放入杯中,使试纸被唾液完全浸湿,取出等待 10 s,再与标准试纸卡对照,读取数据。②口腔黏膜及口腔疼痛。评估方法:每日晨患儿清洁口腔后,用手电筒观察评估患儿口腔黏膜情况。观察有无红斑、溃疡及个数,出现部位、时间、面积,口腔黏膜炎分为 5 级。0 级:口腔黏膜正常;I 级:只出现黏膜红斑,无溃疡,轻微疼痛,不影响进食;II 级:出现明显的黏膜红斑,伴散在溃疡,疼痛较严重,可进食半流质;III 级:出现大面积溃疡,疼痛严重,仅能进食半流质;IV 级:出现片状溃疡,疼痛剧烈,无法进食^[9]。同时采用面部表情量表^[10]评估患儿口腔疼痛,由 6 种卡通脸谱组成,从微笑(不疼)到痛苦哭泣(无法忍受的疼痛)依次赋 0~5 分,由患儿自行选择可代表自己疼痛程度的脸谱。评估日期为第 8、15、22 天,因为口腔黏膜炎通常在 1 次 HD-MTX 化疗后 7~14 d 发生,在 2~3 周内症状减轻^[11]。对于观察期间出院的患儿(住院时间<22 d),出院前由干预小组教会家属评估口腔黏膜和口腔疼痛的方法,之后每天电话随访,详细询问并记录患儿口腔黏膜及口腔疼痛情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS20.0 软件分析数据,进行 *t* 检验、 χ^2 检验及秩和检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组干预前后口腔 pH 值比较 见表 2。

表 2 两组干预前后口腔 pH 值比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	干预前	干预后
对照组	51	6.25±0.54	6.84±0.54
观察组	51	6.29±0.51	6.92±0.50
<i>t</i>		-0.987	-2.014
<i>P</i>		0.328	0.049

2.2 两组不同时间口腔黏膜炎发生率、分级及口腔疼痛评分比较 见表 3。

表 3 两组不同时间口腔黏膜炎发生率、分级及口腔疼痛评分比较

组别	例数	时间	口腔黏膜炎分级(例)					口腔疼痛评分 [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	口腔黏膜炎发生率 [例(%)]
			0 级	I 级	II 级	III 级	IV 级		
对照组	51	第 8 天	14	21	11	3	2	2(0.4)	37(72.55)
	51	第 15 天	16	22	9	2	2	2(0.3)	35(68.63)
	51	第 22 天	25	20	5	1	0	0(0.2)	26(50.98)
观察组	51	第 8 天	29	13	7	1	1	0(0.1)	22(43.14)
	51	第 15 天	30	15	5	1	0	0(0.1)	21(41.18)
	51	第 22 天	43	7	1	0	0	0(0.0)	8(15.69)
统计量(第 8 天比较)			<i>Z</i> =2.376*					<i>Z</i> =-4.367*	$\chi^2=9.046^*$
统计量(第 15 天比较)			<i>Z</i> =2.574*					<i>Z</i> =-4.433*	$\chi^2=7.761^*$
统计量(第 22 天比较)			<i>Z</i> =2.188*					<i>Z</i> =-4.114*	$\chi^2=14.294^*$

注:* *P*<0.05。

3 讨论

3.1 降温贴冷敷可有效改善口腔内环境 口腔真菌

感染的病原体以口腔白色念珠菌最为常见,其生长的适宜环境为 pH 值约 5.5 的酸性环境。口腔唾液正

常 pH 值为 6.6~7.1,化疗时患者口腔 pH 值会有所下降,唾液分泌减少,口腔真菌增殖风险相应增加^[12]。本研究发现,干预后观察组口腔 pH 值高于对照组($P < 0.05$),表明降温贴冷敷有利于提高口腔 pH 值,改善口腔内环境。对照组采用 1%碳酸氢钠溶液漱口能够改变口腔酸性环境,0.2%亚叶酸钙盐水溶液具有清洁杀菌功效,两者合用可提高口腔 pH 值,观察组在对照组基础上加用了降温贴持续冷敷,使口腔局部温度显著降低,细胞代谢速度减慢,从而进一步提高口腔 pH 值。Karagozoglu 等^[13]研究也证实,冷疗有利于口腔环境从酸性转变为碱性,降低口腔黏膜炎发生风险。

3.2 降温贴冷敷有利于预防口腔黏膜炎,减轻口腔疼痛 大剂量 MTX 化疗直接损伤口腔黏膜上皮细胞,抑制口腔黏膜细胞增殖,破坏口腔黏膜组织,导致口腔溃疡。本研究显示,观察组在第 8、15、22 天口腔溃疡发生率显著低于对照组,口腔黏膜炎分级轻于对照组,口腔疼痛评分低于对照组(均 $P < 0.05$),表明降温贴冷敷能有效预防大剂量 MTX 化疗所致口腔黏膜炎,减轻口腔疼痛。可能原因:MTX 可直接在唾液中分泌^[14],口腔内血管网丰富,加之儿童口腔黏膜细胞分裂指数较高,导致大剂量 MTX 化疗时,其口腔内血药浓度较高。而降温贴可以降低口腔局部温度,使口腔黏膜毛细血管收缩,从而大大减少 MTX 在口腔局部的浓度,减轻药物对口腔上皮细胞的影响^[15];另一方面,低温时细胞代谢率和细胞耗氧量降低,组织细胞对有害刺激的反应减弱,对药物毒性的应答能力降低^[16],可起到一定的镇痛效果;同时,口腔 pH 值已成为影响中重度口腔黏膜炎的独立危险因素,当口腔 pH 值提高,口腔处于偏碱性环境时可抑制感染发生^[17];最后,本研究采用的降温贴含有对羟基苯甲酸和薄荷脑,两者均具有广泛抗菌作用,可防止真菌生长,在一定程度上预防黏膜炎。又因为化疗性口腔黏膜炎的发生部位以颊部最为常见^[18],本研究观察组将降温贴持续冷敷患儿双侧颊部,对多发部位重点预防,效果更好。此外,本研究采用的降温贴所含成分均属于天然清凉成分,富含 60%以上水分子,胶体柔软,透气性强,患儿感觉舒适,依从性提高。同时,降温贴操作简单快捷,且一次性使用可避免交叉感染,安全性高。

4 小结

本研究在常规口腔护理的基础上,将降温贴冷敷于大剂量甲氨蝶呤化疗患儿面颊部,结果发现有利于改善口腔 pH 值,有效降低口腔黏膜炎发生率及其严重程度,并减轻患儿口腔疼痛。但本研究样本量过小,且预防口腔黏膜炎的效果可能与降温贴本身的质量相关。今后将设计更大样本量的研究验证效果,并且进一步探索冷疗法预防其他化疗药物致患儿口腔炎的效果。

参考文献:

[1] 孙青,谢瑶,赵卫红,等. 大剂量甲氨蝶呤治疗毒副作用

系统分析[J]. 中国当代儿科杂志,2017,19(7):781-785.

[2] Nemes J, Jenei Á, Márton I. Oral mucositis as the most common complication of childhood cancer therapy. Review of the literature[J]. Orvosi Hetilap,2018,159(13):495-502.

[3] 何娅娜,魏晓琦,冯进. 金玉漱口液用于防治白血病化疗性口腔炎[J]. 护理学杂志,2015,30(3):39-40.

[4] 何梦雪,沈南平,吴娜. 儿童化疗相关口腔炎防治和护理的 Meta 分析[J]. 护理学杂志,2015,30(17):94-97.

[5] Lalla R V, Bowen J, Barasch A, et al. MASCC/ISOO Clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis Secondary to Cancer Therapy[J]. Cancer,2014,120(10):1453-1461.

[6] 李静. 含化冰块预防化疗致口腔溃疡的效果观察[J]. 护理研究,2008,22(11):2968-2969.

[7] 戚金凤,刘晓改. 降温贴在甲状腺切除术后早期颈部冷敷中应用的效果观察[J]. 天津护理,2018,26(3):335-336.

[8] 唐震,庄燕. 降温贴外敷降低肩髋髂体术后患者疼痛的效果观察[J]. 中外医学研究,2015,13(5):71-72.

[9] Chaitanya B, Pai K M, Yathiraj P H, et al. Rebamipide gargle in preventive management of chemo-radiotherapy induced oral mucositis[J]. Oral Oncol. 2017,(72):179-182.

[10] Hicks C L, van Baeyer C L, Spafford P A, et al. The Faces Pain Scale-Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement[J]. Pain,2001,93(2):173-183.

[11] Villa A, Sonis S T. Mucositis: pathobiology and management[J]. Curr Opin Oncol,2015,27(3):159-164.

[12] 沈燕,周玉峰,杨娟,等. 碳酸氢钠溶液不同漱口方案对恶性肿瘤化疗患儿口腔 pH 值的影响研究[J]. 中华护理杂志,2017,52(12):1413-1417.

[13] Karagozoglu S, Ulusoy F M. Chemotherapy: the effect of oral cryotherapy on the development of mucositis[J]. J Clin Nurs,2005,14(6):754-765.

[14] 唐抒雅,郝一龙. 化疗性口腔炎的研究现状及进展[J]. 中华口腔医学杂志,2018,53(8):566-571.

[15] Riley P, Glennly A M, Worthington H V, et al. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: oral cryotherapy [J]. Cochrane Database Syst Rev,2015,12(12):CD011552.

[16] Okamoto K, Ninomiya I, Yamaguchi T, et al. Oral cryotherapy for prophylaxis of oral mucositis caused by docetaxel, cisplatin, and fluorouracil chemotherapy for esophageal cancer[J]. Esophagus,2019,16(2):207-213.

[17] 罗艳燕,姜玉良. 新模式综合治疗局部晚期鼻咽癌的临床疗效及患者口腔黏膜炎严重程度的影响因素分析[J]. 临床合理用药杂志,2018,11(33):147-149.

[18] Garrocho-Rangel J A, Herrera-Moncada M, Márquez-Preciado R, et al. Oral mucositis in paediatric acute lymphoblastic leukemia patients receiving methotrexate-based chemotherapy: case series [J]. Eur J Paediatr Dent,2018,19(3):239-242.

(本文编辑 韩燕红)