

多种植物油组合在放化疗相关性皮肤 粘膜毒性反应的治疗效果分析



江泽莹^{1,2}, 古成璠¹, 王安婷¹, 黄燕娟¹, 王姣丽¹, 谢洁¹, 杨月圆¹, 谢春花¹, 段鸿露¹, 廖赛仪¹, 周勇¹, 冯慧仪¹, 谭文勇^{1,2,*}

¹南方医科大学深圳医院肿瘤科, 广东深圳 518101

²深圳市联科医疗科技有限公司, 广东深圳 518118

摘要: 目的: 描述多种植物油复方制剂在抗肿瘤治疗相关性急性皮肤、口腔粘膜毒性反应的治疗效果。方法: 本观察性队列研究共入组 37 例肿瘤患者, 所有均接受放疗和/或抗肿瘤药物治疗, 且在治疗期间发生抗肿瘤治疗相关皮肤粘膜毒性反应。患者接受多种植物油复方制剂的治疗, 利用常 不良事件评价标准 (CTCAE5.0) 评价皮肤粘膜毒性反应的分级及恢复状况。结果: 患者的中位年龄 51.5 岁, 男性 26 例 (70.3%)。单纯放疗 8 例 (21.6%), 单纯药物治疗 14 例 (37.8%); 放化疗联合治疗 15 例 (40.5%)。头颈部癌 15 例 (40.5%)、胃肠道肿瘤 13 例 (35.1%), 乳腺癌 6 例 (16.2%), 其他肿瘤 3 例 (8.1%)。3 度放射性皮炎 3 例, 2 度放射性皮炎 11 例; 3 度口腔粘膜炎 7 例, 2 度口腔粘膜炎 5 例, 1 度口腔粘膜炎 8 例; 3 度手足综合征 3 例, 2 度手足综合征 5 例。多种植物油复方制剂治疗抗肿瘤相关性皮炎的中位恢复时间为 5 天, 口腔粘膜炎的中位恢复时间为 5-10 天, 手足综合征的恢复时间为 8-10 天。结论: 复方植物油制剂对中重度抗肿瘤治疗相关性皮肤或/和粘膜毒性反应治疗有效性较好, 中位恢复时间为 5-10 天, 患者耐受性好。

关键词: 肿瘤; 植物油; 放射治疗; 药物治疗; 毒性反应

DOI: [10.57237/j.cmf.2023.04.002](https://doi.org/10.57237/j.cmf.2023.04.002)

The Primary Response of Multiple Plant Oils Combination in the Treatment of Chemoradiotherapy Related Toxicities

Jiang Zeying^{1,2}, Gu Chenfan¹, Wang Anting¹, Huang Yanjuan¹, Wang Jiaoli¹, Xie Jie¹,
Yang Yueyuan¹, Xie Chunhua¹, Duan Honglu¹, Liao Saiyi¹, Zhou Yong¹, Feng Huiyi¹,
Tan Wenyong^{1,2,*}

¹Department of Oncology, Shenzhen Hospital of Southern Medical University, Shenzhen 518101, China

²Shenzhen SciLink Medical Limited Company, Shenzhen 518118, China

Abstract: Objective: To report the primary response to chemoradiotherapy induced dermatitis and/or oral mucositis.

基金项目: 国家自然科学基金 (81974462); 南方医科大学深圳医院临床研究启动计划 (LCJH202003).

*通信作者: 谭文勇, tanwyym@163.com

收稿日期: 2023-09-08; 接受日期: 2023-10-27; 在线出版日期: 2023-10-28

<http://www.clinmedfront.com>

Methods: In this prospective cohort, 37 patients who underwent concurrently or sequentially chemotherapy and/or anti-cancer drug therapy received personalized multiple plant oil treatment when they suffered the dermatitis and/or oral mucositis. The grade of toxicities and the recovery was evaluated with the criteria of Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 5.0. **Results:** For all the patients, the median age was 51.5 and the male was 26 patients (70.3%). 14 (37.8%) and 8 (21.6%) patients respectively received chemotherapy and radiotherapy alone, and 15 (40.5%) had chemoradiotherapy. Head and neck, gastrointestinal, breast and the other cancer were 15 (40.5%), 13 (35.1%), 15 (40.5%), 6 (16.2%) and 3 (8.1%) respectively. Three and 11 patients suffered grade 3 and 2 radiation induced dermatitis respectively. Seven, five and seven patients did grade 3, 2 and 1 of oral mucositis respectively. Three and five patients had grade 3 and 2 of hand and foot syndrome. For dermatitis, oral mucositis, hand and foot syndrome, the median recovery time was 5, 5-10 and 8-10 days. **Conclusion:** For patients suffering from the chemoradiotherapy induced skin and/or mucosal toxicities, the multiple plant oils could be effective. All the patients tolerate well and the median recovery time were 5-10 days.

Keywords: Tumor; Plant Oils; Radiotherapy; Anti-cancer Drug Therapy; Toxicity

1 引言

放射治疗和/或药物治疗作为癌症的治疗主要手段,在其发挥抗肿瘤治疗的基础上,不可避免地导致各种毒性反应,其中抗肿瘤治疗相关性皮肤、粘膜(主要是口腔)反应为较为常见[1, 2]。早期皮肤、粘膜反应发生在放疗开始后2~4周,不仅会影响患者容貌和生活质量,严重者还会造成放疗中断、治疗时间延长,最终影响患者的治疗结果和总体生活质量。从而影响患者疗效、患者的依从性及生活质量[3, 4]。抗肿瘤治疗相关的皮肤和粘膜毒性反应以局部处理为主[5-7],主要包括皮肤清洗[8]、种超氧化物歧化酶模拟物、谷氨酰胺、生长因子和细胞因子、皮质醇类[6, 7]、中成药[9]及光生物调节疗法[10]等可用于抗肿瘤治疗相关性急性皮肤、粘膜毒性反应,治疗的目的在于保证患者治疗连续性与依从性,提高患者的生活质量。然而,上述局部治疗的疗效有限,在制定抗肿瘤治疗方案时充分权衡抗肿瘤治疗的疗效与毒性反应的利弊较为重要。本研究团队在前期的临床工作中初步发现多种植物油组方可用于抗肿瘤治疗相关性急性皮肤、粘膜相关毒性反应,并取得较好的临床疗效[11]。本研究拟报道该复方组分植物油在肿瘤治疗相关性急性皮肤、粘膜毒性反应的治疗作用。

2 材料与方法

2.1 患者选择

自2022年8月至2023年6月,于我科接受放疗和/或药物治疗(包括化疗、分子靶向治疗和免疫检测

点抑制剂)的恶性肿瘤患者共计37例。对发生2度及以上的放射皮肤反应、口腔粘膜炎、手足综合征[11]给予多种复方植物油复方进行治疗。所有患者均获得书面知情同意,南方医科大学伦理委员会(NYSZYEC20220029)批准了本研究。

2.2 抗肿瘤治疗

由一体化联影直线加速器和CT(uRT506c),直线加速器为6MV的X线,和24排扇形束CT作为机载图像引导系统,根据患者个人临床特征设计个体化的放射治疗计划。抗肿瘤药物治疗主要包括化疗、分子靶向治疗和免疫治疗及其上述药物的组合治疗方案。由治疗医师根据患者的临床状况和相关治疗指南做出个体化临床抉择(包括药物方案及剂量)。

2.3 植物油治疗方法

抗肿瘤治疗相关性皮炎的治疗方案:先用生理盐水纱布清洗后湿敷20分钟后、局部给予浓度53%的氧气局部皮炎处氧疗10分钟后,开始接受含多种植物油的上述复方制剂3的治疗再用含上述复方制剂3的湿纸巾中完全覆盖2-4小时,每天重复3次,每次间隔6-8小时。如伴有皮肤溃疡其植物油组分根据患者个体差异适度调整。口腔粘膜炎复方制剂为将不同植物油组分混合均匀,口腔含漱>5分钟,非睡眠情况每四小时含漱一次。对手足综合征在治疗前用生理盐水纱布清洗后湿敷20分钟后、局部给予浓度53%的氧气局部皮

炎处氧疗 10 分钟后，开始接受含多种植物油的上述复方制剂 3 的治疗，含上述复方制剂 3 的湿纸巾完全覆盖 2-4 小时，每天重复 3 次，每次间隔 6-8 小时。

2.4 毒性反应与疗效评价

根据 CTCAE 5.0 分级标准[12]：放射性皮炎分为 5 级：1 级：轻度红斑或干性脱皮；2 级：中度脆性红斑、片状湿性脱皮，多见于皮肤皱褶处、中度水肿；3 级：湿性脱皮超过皮肤皱褶处、有轻微创伤或摩擦即出血；4 级：危及生命的后遗症、深入到皮肤全层的坏死或溃疡、放射皮炎处自发性出血、需要皮肤移植；5 级：死亡。口腔黏膜炎的分级如下：1 级：无症状或轻症，不需要治疗；2 级：中度疼痛或者溃疡，不影响经口进食，需要调整饮食；3 级：重度疼痛，影响经口进食；4 级：危及生命，需要紧急治疗；5 级：死亡。本研究客观描述植物油组分的治疗抗肿瘤相关皮肤粘膜毒性反应的疗效及恢复时间。

3 结果

3.1 患者临床特征

共 37 例患者接受多种配方的植物油治疗。中位年龄 51.5 岁，年龄范围 27-75 岁。男性 26 例（70.3%），女性 11 例（29.7%）。单纯放疗 8 例（21.6%），单纯药物治疗 14 例（37.8%）；放化疗联合治疗 15 例（40.5%），其中同步放化疗 11 例，序贯放化疗 4 例。主要鼻咽癌 12 例（32.4%）、胃肠道肿瘤 15 例（40.5%）、乳腺癌 6

例（16.2%），其他肿瘤 4 例（10.8%）。

3.2 抗肿瘤治疗相关性毒性反应

在所有的 37 例患者中接受放疗+/-药物治疗，出现不同程度的肿瘤治疗相关毒性反应（表 1）。治疗后出现 3 度放射性皮炎 3 例，2 度放射性皮炎 11 例；3 度口腔黏膜炎 7 例，2 度口腔黏膜炎 5 例，1 度口腔黏膜炎 8 例；3 度手足综合征 3 例，2 度手足综合征 5 例。

3.3 植物油治疗后恢复时间

患者接受不同复方组分的植物油治疗均有明显恢复（表 1，图 1），在 11 例 3 度皮肤毒性反应中，由 3 度恢复到 2 度的时间为 3-10 天，中位 5 天；2 度毒性反应恢复时间，13 例放射性皮炎由 2 度恢复到 1 度的时间为 2-11 天，中位 5 天；14 例 2 度口腔黏膜炎恢复到 1 度的时间为 3-13 天，中位 10.5 天；7 例 1 度口腔黏膜炎痊愈的时间为 2-5 天，中位 5 天。在 3 例 3 度手足综合征中由 3 度恢复至 2 度的时间为 5-10 天，中位 8 天；2 度手足综合征恢复到 1 度的时间为 5-18 天，中位 9.5 天。

3.4 植物油治疗后恢复时间

由于本研究中所使用的植物油多数为食品添加剂或保健品[11]，全组中未发现明显的植物油相关性毒性反应，患者耐受性好。

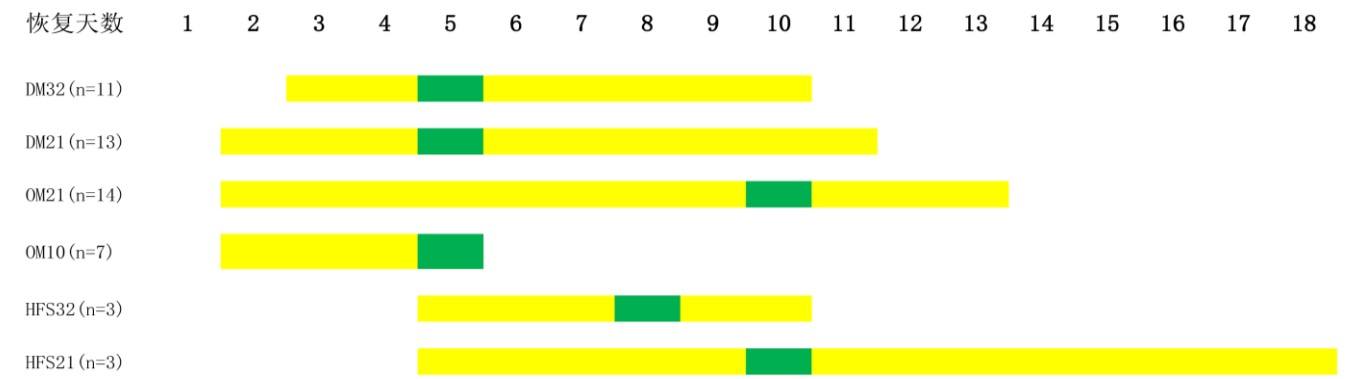


图 1 不同级别毒性反应的恢复天数。XDXX 表示经过植物油治疗后几天毒性反应后分级变化，同表 1。DM 为皮炎；OM 为口腔黏膜炎；HFS：手足综合征。黄色为毒性反应恢复的天数范围，绿色表示该级别毒性反应的中位恢复天数

表 1 放射性皮炎、口腔黏膜炎和手足综合征的治疗效果表

患者序号	诊断	治疗方案	毒性反应	部位	治疗效果
1	乳腺癌	化疗+放疗	DM3	颈部	5D32, 10D21
2	鼻咽癌	化疗+放疗	DM3, OM2	颈部	4D32, 8D21

患者序号	诊断	治疗方案	毒性反应	部位	治疗效果
3	鼻咽癌	放疗	DM3, OM3	颈部	5D32, 11D21
4	鼻咽癌	化疗+放疗	DM2	颈部	5D21
5	腮腺癌	放疗	DM2, OM2	颈部	2D21
6	鼻咽癌	化疗+放疗	DM2, OM1	口腔	3D21
7	鼻咽癌	化疗+放疗	DM2, OM3	颈部	3D21
8	乳腺癌	化疗+放疗	DM2	胸壁	4D21
9	乳腺癌	化疗+放疗	DM2	胸壁	5D21
10	乳腺癌	放疗	DM2	胸壁	7D21
11	肺癌	化疗+放疗	DM2	颈部	5D21
12	木村病	放疗	DM2	颈部	4D21
13	乳腺癌	放疗	DM2	胸壁	4D21
14	鼻咽癌	放疗	OM3	口腔	5D32, 10D21
15	鼻咽癌	化疗+放疗	OM3	口腔	5D32, 13D21
16	鼻咽癌	化疗+放疗	OM3	口腔	4D32, 11D21
17	卵巢癌	化疗	OM3	口腔	5D32, 12D21
18	口腔癌	放疗	OM3	口腔	3D32, 11D21
19	腮腺癌	放疗	OM2	口腔	5 D21
20	鼻咽癌	化疗+放疗	OM2	口腔	5 D21
21	鼻咽癌	化疗+放疗	DM2, OM1	口腔	3 D21
22	直肠癌	化疗	OM1	口腔	5 D10
23	直肠癌	化疗	OM1	口腔	5 D10
24	直肠癌	化疗	OM1	口腔	3 D10
25	结肠癌	化疗	OM1	口腔	2 D10
26	胃癌	化疗	OM1	口腔	5 D10
27	鼻咽癌	化疗+放疗	OM1	口腔	4 D10
28	直肠癌	化疗+放疗	OM1	口腔	5 D10
29	结肠癌	化疗	HFS2	手足指	7 D21
30	乳腺癌	化疗	HFS2	手足指	9 D21
31	直肠癌	化疗	HFS2	手指	5 D21
32	胃癌	化疗	HFS2	手足指	10 D21
33	胰腺癌	化疗	HFS2	手指	7 D21
34	结肠癌	化疗	HFS3	手足指	5 D32, 14 D21
35	结肠癌	化疗	HFS3	手足指	10 D32, 18 D21
36	直肠癌	化疗	HFS3	手足指	8 D32, 15 D21
37	喉癌	放疗+化疗	DM2, OM2	颈部、口腔	5D32, 8D21

- 1.缩写: DM: 皮炎 (Dermatitis); OM: 口腔粘膜炎 (oral mucositis); HFS: 手足综合征 (hand-foot syndrome);
- 2.注: 1. DM、OM、HFS 后面的数字表示根据美国国立癌症研究院肿瘤治疗毒性反应评价标准 (NCI CTVAE5.0) 的毒性反应分级;
- 3.在结局栏中 XDXX 表示经过植物油治疗后几天毒性反应后分级变化, 如 5D32 表示治疗 5 天后毒性反应由 3 级变为 2 级, 7D21 表示治疗 7 天后毒性反应由 2 级变为 1 级, 4D10 表示治疗 4 天后病变由 1 级变为痊愈。

4 讨论

本研究初步明确了多种复方植物油组分可用于抗肿瘤相关性急性皮肤、粘膜毒性反应的治疗, 其疗效令人鼓舞的疗效, 未见明显毒性反应。其临床实施简便, 患者依从性好, 提示有较好的临床价值。

手术、放疗、药物治疗及合理的综合治疗模式为癌症最为主要的治疗手段。尽管有效的抗肿瘤治疗可较好地控制肿瘤, 从而治愈或者延长患者的生存期;

但多种抗肿瘤治疗手段特别是放疗和抗肿瘤药物治疗均不可避免地导致不同的治疗相关毒性反应, 甚至影响患者的治疗依从性、中断治疗, 干扰患者心理和生活质量[13]。因此, 需要对抗肿瘤治疗相关的急性、慢性毒性进行有效地管理[14]。

在抗肿瘤治疗相关性急性毒性反应中, 皮肤和/或粘膜相关性毒性反应为最常见的毒性反应[15, 16], 可对患者治疗疗程影响最为明显。90%-95%的接受放疗的患者可能发生不同程度的放射性皮炎, 主要临床表现包括毛发脱落、皮炎、局部色素沉着, 以及不同程

度地皮肤萎缩、放射性溃疡[6]。对患者的造成多种不利的影响，如容貌受损、降低生活质量；中断治疗、延长治疗时间；降低治疗效果和生存期。因此，在治疗前需根据患者自身因素和治疗相关因素充分评估患者发生放射性皮炎和粘膜炎的发生风险。其治疗与预防包括患者教育、治疗技术优化和适度药物干预；其药物包括外用糖皮质激素、重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子、超氧化物歧化酶、谷氨酰胺、银离子敷料/乳膏、三乙醇胺及中药等[6, 7]，上述治疗方法其疗效均有限，需根据患者的实际情况综合考虑从而给予最佳的防治方案[6, 7]。入组本研究的患者接受多种植物油组分可有效地治疗抗肿瘤相关性皮肤、粘膜毒性反应，在这些毒性反应中主要包括皮肤、粘膜的炎症和/或溃疡，肿瘤治疗相关性皮炎的中位恢复时间为 5 天，口腔粘膜炎的中位恢复时间为 5-10 天，手足综合症的恢复时间为 8-10 天。

手足综合征为系统性抗肿瘤治疗相关的常见毒性反应[17]，然而化疗和多种激酶抑制剂相关性手足综合症的发病机制、症状和治疗均不同[17]。其预防措施包括局部使用环氧化酶抑制剂、维生素 B6 和尿素软膏，然而其临床疗效并非十分肯定。最近的 Meta 分析[18]结果提示环氧化酶抑制剂和尿素软膏用于治疗手足综合征的有效率分别为 0.52 (95%CI: 0.32-0.85)和 0.48 (95%CI: 0.39-0.60)，显示出有效性。其中，塞来希布可用于所有级别的手足综合征的预防，而尿素软膏在中重度手足皮肤反应的预防中更有效，而维生素 B6 的疗效相对有限，不作为临床推荐[18]。本研究中使用多种植物油组分治疗 2-3 度手足综合征的中位恢复时间 8-10 天，也提示临床疗效的可靠性。

据我们所知，本研究首次报道多种植物油组分在抗肿瘤治疗相关性急性皮肤、粘膜毒性反应的治疗效果，入组本组观察的患者中重度皮肤、粘膜反应均得到不同程度地恢复，其中位恢复时间为 5-10 天。尽管本研究为非随机的前瞻性研究，存在病例选择性、研究者观察性偏倚，也缺乏与目前治疗指南所推荐的治疗方法进行头对头的比较。作为初步的临床探索，显示其临床有效性及使用的方便，具有有效、低毒等优势，其确切的临床价值有待深入研究。

5 结论

本研究利用多种复方植物油组分对中重度抗肿瘤治疗相关性皮肤或/和粘膜毒性反应进行局部治疗，患

者能获得较好的临床恢复，中位恢复时间为 5-10 天，患者的依从性较好，具有高效低毒等临床优势。多种植物油在肿瘤治疗相关性毒性反应的治疗价值需进一步研究，明确其临床价值，提供临床参考。

参考文献

- [1] Dufton PH, Gerdts MF, Jarden R, Krishnasamy M: Methodological approaches to measuring the incidence of unplanned emergency department presentations by cancer patients receiving systemic anti-cancer therapy: a systematic review. *BMC medical research methodology* 2022, 22(1): 75.
- [2] Ocana A, Ethier JL, D éz-Gonz ález L, Corrales-S ánchez V, Srikanthan A, Gasc ón-Escribano MJ, Templeton AJ, Vera-Badillo F, Seruga B, Niraula S et al: Influence of companion diagnostics on efficacy and safety of targeted anti-cancer drugs: systematic review and meta-analyses. *Oncotarget* 2015, 6(37): 39538-39549.
- [3] Mello AT, Borges DS, de Lima LP, Pessini J, Kammer PV, Trindade E: Effect of oral nutritional supplements with or without nutritional counselling on mortality, treatment tolerance and quality of life in head-and-neck cancer patients receiving (chemo)radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *The British journal of nutrition* 2021, 125(5): 530-547.
- [4] Barnes TA, Amir E, Templeton AJ, Gomez-Garcia S, Navarro B, Seruga B, Ocana A: Efficacy, safety, tolerability and price of newly approved drugs in solid tumors. *Cancer treatment reviews* 2017, 56: 1-7.
- [5] 彭琦, 孙红玲, 吴婉英, 谢玲女. 肿瘤患者放射性皮炎评估工具与护理干预研究进展 [J]. *中华全科医学*, 2023, 21(05): 849-852.
- [6] 范铭, 冯梅, 袁双虎. 放射性皮炎的预防与治疗临床实践指南 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2023, 30(06): 315-323.
- [7] 曹才能, 陈晓钟, 袁双虎. 头颈部肿瘤放射治疗相关急性黏膜炎的预防与治疗指南 (2023 年更新版) [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2023, 30(07): 381-385.
- [8] 顾秀丽, 曹苗妙. 行放化疗治疗引起口腔黏膜炎预防护理进展 [J]. *实用临床护理学电子杂志*, 2017, 2(32): 193+198.
- [9] 梁路, 谢燕达, 李自全, 王天宝. 中医治疗放射性口腔黏膜炎研究进展 [J]. *现代临床医学*, 2021, 47(03): 229-230+240.
- [10] 李莹, 胡德胜, 谭文勇. 光生物调节在管理抗肿瘤治疗毒性中的研究进展 [J]. *肿瘤防治研究*, 2023, Epub.

- [11] 江泽莹, 谭文勇, 谭雅馨. 一种用于防治放化疗相关性皮肤粘膜损伤的组合物及其应用 [P]. 2023108700951, 20230717.
- [12] 曾小玲, 盛小伍, 周晓, 戴捷. 急性放射性皮炎防治研究进展 [J]. 肿瘤药学. 2021, 11(05): 524-529.
- [13] 辛宇, 王常松. 肿瘤靶向治疗相关的毒性反应 [J]. 临床内科杂志, 2022, 39(02): 73-76.
- [14] Dreyfuss AD, Velalopoulou A, Avgousti H, Bell BI, Verginadis, II: Preclinical models of radiation-induced cardiac toxicity: Potential mechanisms and biomarkers. *Frontiers in oncology* 2022, 12: 920867.
- [15] Maria OM, Eliopoulos N, Muanza T: Radiation-Induced Oral Mucositis. *Frontiers in oncology* 2017, 7: 89.
- [16] Iacovelli NA, Torrente Y, Ciuffreda A, Guardamagna VA, Gentili M, Giacomelli L, Sacerdote P: Topical treatment of radiation-induced dermatitis: current issues and potential solutions. *Drugs in context* 2020, 9.
- [17] 杨易, 张芊, 张雅芝等. 手足皮肤反应与手足综合征 [J]. 临床皮肤科杂志, 2023, 52(02): 125-128.
- [18] Pandey JGP, Franco PIG, Li RK: Prophylactic strategies for hand-foot syndrome/skin reaction associated with systemic cancer treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 2022, 30 (11): 8655-8666.