

• 综 述 •

蜂蜜防治化疗性口腔黏膜炎的研究进展

方 颖, 黄丽华, 邵乐文

浙江大学医学院附属第一医院, 浙江杭州 310003

摘 要:分析蜂蜜防治化疗性口腔黏膜炎的作用机制和临床应用研究进展, 以期为临床护士和患者提供一种科学、便捷的方法, 以更有效地预防和治疗化疗性口腔黏膜炎, 保障患者化疗顺利进行, 提高其生存质量。

关键词:口腔黏膜炎; 蜂蜜; 化疗; 综述 DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-9875. 2022. 02. 024

中图分类号:R473. 73

文献标识码:A

文章编号:1671-9875(2022)02-0080-04

口腔黏膜炎是肿瘤患者放化疗后最常见的并发症之一, 主要表现为口腔黏膜红斑和疼痛的溃疡性病变^[1-2]。口腔黏膜炎在接受放射治疗的头颈癌患者中发生率高达 100%; 在接受大剂量化疗的患者中发生率达 80%; 在接受常规化疗的患者中发生率约为 20%~40%^[1,3]。口腔黏膜炎可引起吞咽困难、味觉改变、体质量减轻和继发性感染, 这些并发症可使治疗复杂化, 住院时间延长, 生活质量下降^[4]。为此, 临床上采用各种药物治疗放化疗后的口腔黏膜炎, 但目前尚没有确定有效的治疗方法, 而且存在不同程度不良反应。有研究表明蜂蜜在防治放化疗性口腔黏膜炎、促进创口愈合、减轻疼痛等方面有较好的效果和应用价值^[5-7]。鉴于此, 笔者就蜂蜜防治化疗性口腔黏膜炎的作用机制和临床应用研究进展作简要综述, 以期为临床护士和患者提供一种科学、便捷的方法, 以更有效地预防和治疗化疗性口腔黏膜炎, 保障患者化疗顺利进行, 提高其生存质量。

1 蜂蜜对化疗性口腔黏膜炎的作用机制

1.1 蜂蜜的生物学特性

口腔黏膜炎发生的机制尚不完全清楚。就化疗而言, 细胞毒性药物通过 DNA 复制和修复受损、细胞周期阻滞、DNA 损伤和细胞死亡, 影响包括口、喉和咽部在内的胃肠道所有快速分裂的上皮细胞。目前, 关于口腔黏膜炎的发展及其防治策略有多种解释模式^[8]。在学术界得到广泛认可

的是, 按时间顺序分 5 个阶段解释的发病机制, 即起始期、损伤反应期、信号放大期、溃疡形成期和愈合期。开始时, 放疗和/或化疗诱导细胞损伤和自由基的产生, 导致基底上皮细胞死亡; 然后是炎症因子增加, 细胞凋亡; 多种途径造成细胞损伤, 导致组织变薄; 促炎细胞因子上调引起黏膜溃疡, 加速继发感染; 最后一个阶段, 上皮细胞增生, 细胞和组织分化^[3,9]。而蜂蜜具有的高糖特性赋予了蜂蜜吸湿性, 容易脱水, 阻止细菌和其他微生物, 表现出抗菌性能。蜂蜜 pH 值为 3.2~4.5, 呈酸性, 而细菌适宜生长最佳 pH 值在 7.2~7.4 之间, 因此蜂蜜在未稀释时能够抑制大多数细菌生长^[10]。蜂蜜具有的抗微生物特性, 可能有利于防止继发感染^[11]。蜂蜜具有高渗透性, 能使溃疡水肿减轻、促进创面愈合, 有较强的杀菌作用, 有效缩短治愈时间。据报道, 蜂蜜作为敷料可以有效促进创口愈合^[12]。创口愈合的效果被认为主要是由低水平的过氧化氢的产生介导的, 与稀释蜂蜜相比, 全效蜂蜜葡萄糖氧化酶活性较低, 因此产生的过氧化氢水平也较低^[13], 利于溃疡愈合。

1.2 蜂蜜的中药性能

从中医学角度, 化疗性口腔黏膜炎可分为阴虚火旺型、湿热内盛型和脾胃虚弱型, 需采取滋阴降火、清热利湿化痰、健脾补气的治法^[14]。化疗药物为峻猛药毒之邪, 使脾胃受损, 耗气伤阴、伤津, 虚火上乘; 或热毒内伏心营, 循经上扰而发病^[15]。《本草纲目》对蜂蜜的性能做了详尽的说明: “清热也, 补中也, 解毒也, 润燥也, 止痛也。生则性凉, 故能清热; 熟则性温, 故能补中; 甘而和平, 能解毒; 柔而濡泽, 故能润燥。”指出蜂蜜能治疗溃疡、口部等疾病。

作者简介:方颖(1986—), 女, 硕士, 主管护师。

收稿日期:2021-09-02

通信作者:邵乐文, 951109@zju.edu.cn

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目, 编号 2019KY386

2 蜂蜜在化疗性口腔黏膜炎防治中的应用现状

2.1 蜂蜜对化疗性口腔黏膜炎的预防效果

Sedighi 等^[16]共纳入 48 例 7~16 岁急性白血病患者,对照一组采用常规护理,指导患儿化疗期间保持牙周和口腔卫生,高蛋白饮食、软食,早晚用软毛牙刷刷牙 90 s;对照二组在对照一组的基础上,早晨、餐后和睡前用 60 mL 等渗盐水漱口 30 s;实验组在对照二组基础上每日早晨、餐后和睡前用等渗盐水漱口后,再用 60 mL 蜂蜜漱口 30 s。结果显示,实验组患者口腔黏膜炎的发生率为 0,对照二组发生率为 25%,对照一组发生率为 75%,差异有统计学意义($P<0.001$),而对照二组的口腔黏膜炎严重程度与对照一组相比,差异无统计学意义($P=0.569$)。Khanjani 等^[5]的单盲临床试验中,共纳入 53 例 18 周岁以上首次接受化疗的急性髓细胞白血病患者(排除 M3),随机分为三组,对照一组患者仅接受常规预防黏膜炎的护理,包括口腔卫生培训、遵医嘱服用氟康唑胶囊以预防真菌和细菌溃疡及相应护理;对照二组在对照一组的基础上,每天刷牙 2 次,每次至少 90 s,每天使用牙线 1 次,每天 3 次用 60 mL 的等渗盐水漱口,持续 30 s;实验组在对照一组的基础上,每餐前后和睡前使用蜂蜜漱口液,每次持续 30 s,蜂蜜与水的比例为 1:20。研究表明,蜂蜜漱口液能有效预防口腔黏膜炎的发生,减轻口腔黏膜炎的严重程度。倪高翔等^[17]对 120 例使用 5-氟尿嘧啶的结直肠癌化疗患者进行研究,对照组给予入院宣教、饮食指导、生活习惯指导、口腔护理、出院指导等常规护理;实验组在对照组的基础上给予口服纯天然蜂蜜 10 mL,在口腔中保持至少 1 min 后吞咽,每天 4 次。结果显示,实验组患者的口腔黏膜炎发生率低于对照组($P<0.05$),在口腔黏膜炎患者中,实验组患者恢复时间短于对照组($P<0.05$)。方颖等^[18]对 98 例接受化疗的白血病或淋巴瘤患者进行研究,对照组予常规口腔护理,每日晨起、三餐后、睡前予碱性漱口水漱口,每次 10 mL,含漱 1 min,保持口腔清洁,给予饮食指导等;实验组患者口腔黏膜表面给予涂抹蜂蜜,每 6 h 1 次。结果显示,实验组患者口腔黏膜炎的发生率为 10.20%,对照组为 28.57%,差异有统计学意义($P<0.05$);两组开始发生口腔黏膜炎的时间和口

腔黏膜炎的严重程度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。国内外相关研究中,蜂蜜在降低化疗性口腔黏膜炎的发生率上有一致的结果,但在降低口腔黏膜炎严重程度上仍然存在争议。各项研究中蜂蜜的产地、花蜜来源、成分等各不相同,蜂蜜的使用方法也存在差异,未来期待更多高质量、大样本的临床试验以验证其效果。

2.2 蜂蜜对化疗性口腔黏膜炎的治疗效果

2.2.1 单纯蜂蜜治疗

Singh 等^[6]对 100 例接受化疗且患有口腔黏膜炎的患儿进行观察性盲法研究,对照组患儿采用常规的镇痛和抗菌凝胶治疗,实验组患儿给予蜂蜜局部应用在口腔黏膜上,每天分别于 8:00、12:00、16:00、20:00,涂抹 1~2 mL 蜂蜜,研究结果显示,实验组患儿口腔黏膜炎的严重程度低于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),口腔黏膜炎干预时间少于对照组。Bulut 等^[19]共纳入 83 例接受放化疗的白血病或淋巴瘤患儿,对照组给予常规口腔护理,实验组患儿口腔黏膜炎发生后使用蜂蜜进行口腔护理,方法为在患儿整个口腔涂上蜂蜜,每天 4 次,每 6 h 1 次,使用 21 d。研究结果显示,实验组患儿口腔黏膜炎的严重程度和恢复期低于对照组,但该研究缺乏随机化。Friend 等^[20]对 11 个数据库进行了文献检索,找到 4 篇关于探索蜂蜜用于治疗儿科肿瘤患儿化疗相关黏膜炎的论文(C 级),证明蜂蜜在预防和治疗儿科肿瘤患儿的口腔黏膜炎上是一种有效的措施。Yang 等^[21]通过 Meta 分析,评估蜂蜜治疗化疗/放疗引起的中重度口腔黏膜炎的效果,共纳入 17 项随机对照试验,共 1 265 例患者,结果显示,蜂蜜治疗组提高了化疗/放疗诱导的中重度口腔黏膜炎的治疗效果。关于蜂蜜治疗化疗引起的口腔黏膜炎的效果研究国内相对较少,国外相关研究虽然取得了较好的结果,但研究设计存在一定的不足之处,且研究对象主要集中在儿童患者,因此,蜂蜜治疗成年患者化疗引起的口腔黏膜炎的效果需要开展更多高质量的实验性研究来进一步探讨,使之成为临床决策可靠的证据。

2.2.2 蜂蜜混合物治疗

Abdulrhman 等^[22]对 90 例急性淋巴细胞白血病合并 2 级和 3 级口腔黏膜炎患儿进行随机对照临床试验,以评价蜂蜜及蜂蜜、橄榄油、蜂胶提取物和蜂蜡的混合物外用治疗口腔黏膜炎的效果,

结果显示,蜂蜜组 2 级口腔黏膜炎的恢复时间显著减少($P < 0.05$);在 3 级口腔黏膜炎中,蜂蜜组和混合物组的恢复时间差异无统计学意义($P = 0.61$),但与对照组相比,蜂蜜组或混合物组的愈合更快($P < 0.01$)。在两种级别的口腔黏膜炎中,蜂蜜组产生的愈合速度都比混合物组或对照组快($P < 0.05$)。研究表明,蜂蜜对 2 级、3 级化疗诱导的口腔黏膜炎患者愈合更快,建议在未来针对化疗诱导的口腔黏膜炎的治疗试验中使用蜂蜜。Raessi 等^[23]对 75 例受试者进行双盲随机临床试验,比较蜂蜜加咖啡、蜂蜜、局部类固醇三种方案对化疗性口腔黏膜炎的治疗效果。结果显示,3 种治疗方案均可减轻病灶的严重程度($P < 0.05$),蜂蜜加咖啡组减轻程度最佳,蜂蜜组和类固醇组并列二、三名。这项研究的结果表明,蜂蜜与咖啡联合疗法作为一种辅助治疗,可使口腔黏膜炎在短时间内被成功治疗。王晓萍等^[24]的研究表明,重组人粒细胞集落刺激因子、蒙脱石散和蜂蜜的混合糊状物治疗化疗患者口腔溃疡较单用重组人粒细胞集落刺激因子或蒙脱石散,疗效更优。郑肖芬等^[25]的研究表明,重组人粒细胞集落刺激因子、蒙脱石散和蜂蜜联合应用,治疗左旋门冬酰胺酶化疗后引起的口腔溃疡,疗效较佳。国内外相关研究显示一些蜂蜜混合物对化疗引起的口腔黏膜炎也有较好的效果,也是一种候选干预方法,但其制作上相对蜂蜜复杂。除了对预防和治疗口腔黏膜炎的疗效进行分析外,值得注意的是,蜂蜜混合物可能含有许多药理活性分子的物质,有可能干扰化疗,导致化疗的疗效受损,基本治疗的有效性是否受到损害,这也应该是未来研究的问题。

3 结语

基于当前研究进展,蜂蜜在预防和治疗化疗所致的口腔黏膜炎上具有一定的应用价值,但国内外相关研究结果有部分相互矛盾或存在不足之处,未来需开展更多大样本的随机对照、多中心临床试验,进一步深入探讨,以期为临床护士和患者提供一种科学方便有效的方法,减轻患者痛苦,提高其生存质量。

参考文献:

[1] 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: 1453—1461.

[2] DE S 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]. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2016, 100(4): 147—166.

[3] KASHIWAZAKI H, MATSUSHITA T, SUGITA J, et al. Professional oral health care reduces oral mucositis and febrile neutropenia in patients treated with allogeneic bone marrow transplantation[J]. *Support Care Cancer*, 2012, 20: 367—373.

[4] ERDEM O, GÜNGÖRMÜ S Z. The effect of royal jelly on oral mucositis in patients undergoing radiotherapy and chemotherapy[J]. *Holistic Nursing Practice*, 2014, 28(4): 242—246.

[5] KHANJANI P A, RAHMANI A, GHAHRAMANIAN A, et al. The effect of an oral care protocol and honey mouthwash on mucositis in acute myeloid leukemia patients undergoing chemotherapy: a single-blind clinical trial[J]. *Clinical Oral Investigations*, 2019, 23(4): 1811—1821.

[6] SINGH R, SHARMA S, KAUR S, et al. Effectiveness of topical application of honey on oral mucosa of children for the management of oral mucositis associated with chemotherapy[J]. *The Indian Journal of Pediatrics*, 2019, 86(3): 224—228.

[7] AL JAOUNI S K, AL MUHAYAWI M S, HUSSEIN A, et al. Effects of honey on oral mucositis among pediatric cancer patients undergoing chemo/radiotherapy treatment at King Abdulaziz University Hospital in Jeddah, Kingdom of Saudi Arabia[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017, 2017: 5861024.

[8] WANG L, GU Z, ZHAI R, et al. Efficacy of oral cryotherapy on oral mucositis prevention in patients with hematological malignancies undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0128763.

[9] SONIS S T. The pathobiology of mucositis[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2004, 4(4): 277—284.

[10] 陈利鸿, 冉兴无. 蜂蜜局部治疗慢性难愈创伤的研究进展[J]. *华西医学*, 2009, 24(4): 1052—1054.

[11] WILLIX D J, MOLAN P C, HARFOOT C G. A comparison of the sensitivity of wound-infecting species of bacteria to the antibacterial activity of manuka honey and other honey[J]. *Journal of Applied Bacteriology*, 1992, 73(5): 388—394.

[12] MOLAN P C. The evidence supporting the use of honey as a wound dressing[J]. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 2006, 5(1): 40—54.

[13] BANG L M, BUNTING C, MOLAN P. The effect of dilution on the rate of hydrogen peroxide production in honey and its implications for wound healing[J]. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 2003, 9(2): 267—273.

[14] 杨霖, 王笑民, 念家云, 等. 恶性肿瘤患者化疗相关性口腔黏膜炎的中西医药物治疗进展[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2016, 18(5): 883—888.

- [15] 孙建红. 玉屏风散合泻黄散加味治疗化疗所致口腔黏膜炎 50 例[J]. 浙江中医药大学学报, 2006, 30(4): 2308.
- [16] SEDIGHI I, MOLAEE S, AMANATI A, et al. Antimicrobial activity of natural honey: topical application of pure natural honey in prevention of chemotherapy induced oral mucositis[J]. Journal of Comprehensive Pediatrics, 2013, 4(3): 138—142.
- [17] 倪高翔, 林莉瑶, 杨眉. 蜂蜜在结直肠癌化疗性口腔黏膜炎中的效果研究[J]. 中外医学研究, 2021, 19(17): 112—114.
- [18] 方颖, 黄丽华, 孙彩虹, 等. 蜂蜜对成人恶性血液病化疗性口腔黏膜炎的预防效果研究[J]. 中华护理教育, 2021, 18(6): 544—547.
- [19] BULUT H K, TÜFEKCI F G. Honey prevents oral mucositis in children undergoing chemotherapy: a quasi-experimental study with a control group[J]. Complementary Therapies in Medicine, 2016, 29: 132—140.
- [20] FRIEND A, RUBAGUMYA F, CARTLEDGE P. Global health journal club: is honey effective as a treatment for chemotherapy-induced mucositis in paediatric oncology patients? [J]. Journal of Tropical Pediatrics, 2018, 64(2): 162—168.
- [21] YANG C, GONG G, JIN E, et al. Topical application of honey in the management of chemo/radiotherapy induced oral mucositis: a systematic review and network meta-analysis[J]. International Journal of Nursing Studies, 2019, 89: 80—87.
- [22] ABDULRHMAN M, ELBARBARY N S, AHMED AMIN D, et al. Honey and a mixture of honey, beeswax, and olive oil-propolis extract in treatment of chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized controlled pilot study[J]. Pediatric Hematology and Oncology, 2012, 9: 285—292.
- [23] RAEESI M A, RAEESI N, PANAHY Y, et al. “Coffee plus honey” versus “topical steroid” in the treatment of chemotherapy-induced oral mucositis: a randomised controlled trial[J]. BMC Complementary and Alternative Medicine, 2014, 14: 293.
- [24] 王晓萍, 郑肖芬, 张爱芬, 等. rhG-CSF、蒙脱石散、蜂蜜混合用于化疗患者口腔溃疡的疗效研究[J]. 护理研究, 2011, 25(14): 1243—1244.
- [25] 郑肖芬, 王晓萍, 张苑, 等. 重组人粒细胞集落刺激因子、蒙脱石散与蜂蜜联合应用治疗左旋门冬酰胺酶化疗后口腔溃疡的疗效研究[J]. 护理实践与研究, 2013, 10(9): 39—40.

• 信 息 •

论文作者学术不端行为类型(节选)

伪 造

伪造的表现形式包括:

- 编造不以实际调查或实验取得的数据、图片等。
- 伪造无法通过重复实验而再次取得的样品等。
- 编造不符合实际或无法重复验证的研究方法、结论等。
- 编造能为论文提供支撑的资料、注释、参考文献。
- 编造论文中相关研究的资助来源。
- 编造审稿人信息、审稿意见。

不当署名

不当署名的表现形式包括:

- 将对论文所涉及的研究有实质性贡献的人排除在作者名单外。
- 未对论文所涉及的研究有实质性贡献的人在论文中署名。
- 未经他人同意擅自将其列入作者名单。
- 作者排序与其对论文的实际贡献不符。
- 提供虚假的作者职称、单位、学历、研究经历等信息。

一稿多投

一稿多投的表现形式包括:

- 将同一篇论文同时投给多个期刊。
- 在首次投稿的约定回复期内, 将论文再次投给其他期刊。
- 在未接到期刊确认撤稿的正式通知前, 将稿件投给其他期刊。
- 将只有微小差别的多篇论文, 同时投给多个期刊。
- 在收到首次投稿期刊回复之前或在约定期内, 对论文进行稍微修改后, 投给其他期刊。
- 在不做任何说明的情况下, 将自己(或自己作为作者之一)已经发表论文, 原封不动或做些微修改后再次投稿。

节选自《学术出版规范: 期刊学术不端行为界定(CY/T174—2019)》