

鼻咽癌放射治疗联合化学治疗所致口腔黏膜炎的防治

卫彬彬¹ 肖苗¹ 孙哲² 衣玉丽¹

1.南昌大学护理学院 南昌 330006;

2.南昌大学第一附属医院肿瘤科 南昌 330006

[摘要] 鼻咽癌是头颈部最常见的恶性肿瘤，在我国广东、广西、湖南、江西、福建等省（自治区）流行。在接受放射治疗联合化学治疗后，鼻咽癌患者口腔黏膜炎高发。本文综述了鼻咽癌患者口腔黏膜炎的现状、病因、发生机制，以及预防性干预、药物干预、饮食干预、心理干预、康复锻炼等多方面防治措施的研究进展，旨在为临床医护工作提供参考。



[关键词] 鼻咽癌；口腔黏膜炎；预防；治疗

[中图分类号] R 781.5 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2019078

开放科学（资源服务）
标识码（OSID）

Prevention and treatment strategy for oral mucositis by chemoradiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma Wei Binbin¹, Xiao Miao¹, Sun Zhe², Yi Yuli¹. (1. Nursing School of Nanchang University, Nanchang 330006, China; 2. Dept. of Oncology, The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

This study was supported by Key Research and Development Project of Jiangxi Province (2016BBG70069).

[Abstract] Nasopharyngeal carcinoma, the most common malignant tumor of the head and neck, is prevalent in Guangdong, Guangxi, Hunan, Jiangxi and Fujian provinces (autonomous region) in China, and oral mucositis induced by chemoradiotherapy is frequent. This paper reviews the current situation, etiology and pathogenesis of oral mucositis in patients with nasopharyngeal carcinoma and advances in preventive measure, such as preventive intervention, medication intervention, dietary intervention, psychological intervention and rehabilitation exercise, aiming to provide suggestions for clinical practice.

[Key words] nasopharyngeal carcinoma; oral mucositis; prevention; treatment

鼻咽癌起源于鼻咽部上皮细胞，是头颈部最常见的恶性肿瘤。由于发生的解剖部位特殊且对放射治疗的敏感性高，临床治疗鼻咽癌首选放疗法，对于进展期患者则辅以化学治疗。患者经治疗后疾病控制良好，但各种急性、慢性毒性反应仍不可避免。放射治疗联合或不联合化学治疗后发生的口腔黏膜炎，是鼻咽癌患者放射治疗及化学治疗急性期（≤3个月）最常见的不良反应之一^[1]，典型临床表现为口腔和咽部的红斑、水肿、

溃疡、假膜形成，由此导致患者口腔疼痛、吞咽困难、经口进食减少和继发性感染等，是患者放疗治疗最主要的剂量限制因素，当进展至重度（Ⅲ、Ⅳ级）时常使放疗治疗中断，因此该并发症常降低鼻咽癌患者生活质量甚至危及生命^[2]。

目前对口腔黏膜炎的临床表现最常用的评估工具为世界卫生组织（World Health Organization）的量表，其认为轻度口腔黏膜炎（包括0、Ⅰ、Ⅱ级），此期患者口腔黏膜受到侵蚀，但仍能保持正常饮食；重度口腔黏膜炎（Ⅲ、Ⅳ级），此期患者需要改变饮食习惯甚至不能经口进食。此外，常用的还有美国放射肿瘤学协作组（Radiation Therapy Oncology Group）急性放射损伤分级标准、美国国立癌症研究院通用毒性标准（National

[收稿日期] 2018-10-12; [修回日期] 2019-04-05

[基金项目] 江西省重点研发计划项目（2016BBG70069）

[作者简介] 卫彬彬，硕士，Email：1600561457@qq.com

[通信作者] 衣玉丽，副教授，硕士，Email：Sunyi2628@163.com

Cancer Institute Common Toxicity Criteria) 等。各评估准则侧重点不一，均有其优缺点，正确评估口腔、及早发现是临床干预最重要的一方面^[3-4]。目前，国内外对鼻咽癌患者放射治疗联合化学治疗继发性口腔黏膜炎的病因、用药方面研究较多，但临床仍缺乏有效防护和管理措施^[2,5]。现就以下几个方面对其进行综述，以期为临床工作提供参考。

1 口腔黏膜炎的现状、发生机制及病因

连续放射治疗过程中，头颈部癌症患者口腔黏膜炎的发生率高达90%，其中Ⅲ、Ⅳ级口腔黏膜炎占25%~45%^[3-4]，通常在放射治疗2周后（即放射治疗累积剂量达30 Gy时）发生，且放射治疗结束后至少2周内仍处于高发时期^[6]。中晚期鼻咽癌患者接受放射治疗联合化学治疗后，在放射线损伤黏膜内皮的基础上，黏膜细胞萎缩，胶原破坏，中性粒细胞减少，机体抵抗力下降，更增加了口腔黏膜炎的发生率、严重程度和持续时间，其发生率甚至达100%^[4,7]。

鼻咽癌放射治疗联合化学治疗所致口腔黏膜炎的发生机制复杂、多样，目前认可度较高的为Sonis五相模式，该模式指出口腔黏膜炎有5个相继发生的过程：1) 放射治疗或化学治疗引起口腔黏膜的上皮细胞丧失增殖能力，DNA损伤和活性氧产生（起始阶段）；2) 促炎细胞因子上调、上皮细胞凋亡和口腔黏膜被破坏等初始损伤反应发生（信号产生阶段）；3) 通过正、负反馈调节肿瘤细胞因子、增殖作用激酶等分子加剧损伤（信号放大阶段）；4) 黏膜上皮穿透性损伤，口腔细菌定植于下皮，脓毒血症风险增加（溃疡阶段）；5) 溃疡边缘上皮细胞迁移、增殖和分化（愈合阶段）^[4,8]。

口腔黏膜损伤的加重则与微生物群失调密切相关，有研究^[9]指出，放射治疗后唾液腺受损，唾液分泌的减少削弱了黏膜屏障，使得与口腔健康相关的微生物减少，病原体趁机定植、入侵，且调控微生物的免疫逃避、基因表达等，增强整个微生物群的毒力，进一步降低宿主的免疫，促进或加重溃疡形成^[10]。就加重口腔黏膜损伤的具体病原体尚未达成一致，有研究^[9]发现头颈部癌症放射治疗后耐酸菌（如乳酸菌和假丝酵母）生长速度明显加快、检出率增高，还有研究^[2,10]指出革兰

氏阴性菌（如梭杆菌、卟啉单胞菌等）随口腔黏膜炎的加重而增多。Tao等^[5]的研究表明鼻咽癌患者的N分期、吸烟史、咽旁单次照射剂量及放射治疗前血小板计数是急性放射性口腔黏膜炎的独立危险因素，且均与口腔黏膜炎的发生概率和严重程度呈正相关，而糖尿病史、同步化学治疗及放射治疗总剂量也会产生明显影响。也有研究^[11]发现体重减轻和放射治疗中受照剂量为30 Gy的口腔黏膜体积大于口腔黏膜总体积的73%是局部进展期（T3-4NxM0或TxN2-3M0）鼻咽癌患者发生重度口腔黏膜炎（Ⅲ、Ⅳ级）的敏感预测指标。

2 口腔黏膜炎预防性干预

2.1 口腔卫生及抗炎、抗菌药

癌症支持疗法多国学会（Multinational Association of Supportive Care in Cancer）和国际口腔癌学会（International Congress on Oral Cancer）2014年发布的临床实践指南^[12]指出，癌症治疗继发性口腔黏膜炎的一般预防措施应包括指导患者刷牙、用牙线清洁及口腔冲洗来保持口腔卫生，并指出临床常用的生理盐水、氯己定、碳酸氢钠等漱口液或混合性药物漱口液均不足以有效预防口腔黏膜炎。

Wu等^[13]也认为各漱口液很难达到有效的药物浓度，而全身用药更有效。其研究结果揭示静脉滴注小牛血去蛋白提取物注射液爱维治可安全、有效预防和治疗鼻咽癌放射治疗联合化学治疗所致口腔黏膜炎。但也有研究^[14]指出，抗菌性氯己定漱口液、双八面体蒙脱石碘甘油（dioctahedral montmorillonite iodine glycerin）霜等可有效防治化学生物学治疗所致的口腔黏膜炎，抗炎性的苄达明漱口液则可预防头颈部癌症放射治疗所致的口腔黏膜炎，而多粘菌素+妥布霉素+两性霉素B（polymyxin, tobramycin and amphotericin B, PTA）、杆菌肽+克霉唑+庆大霉素（bacitracin, clotrimazole and gentamicin, BCOG）含片、PTA糊剂则无防治作用^[15]。

另外，癌症治疗中心和牙科共同合作，指导患者治疗前进行牙科检查并保持定期牙科随访，可提高防治效果并增加患者治疗依从性^[16]。

2.2 冷冻疗法与激光疗法

国外的研究^[12,16-17]已证实，冷冻疗法对5-氟尿嘧啶等化学治疗药物引起的口腔黏膜炎有良好预

防作用，且简单、无创、无毒、经济有效，但鲜见报道其对放射治疗所致口腔黏膜炎的作用。国内研究^[18-19]发现，在放射治疗前后口含冰块联合抗炎性药物可明显降低放射性口腔黏膜炎的发生率和严重程度，今后还需更多设计严谨的大样本临床试验来证实其疗效。

口腔黏膜炎使患者经济负担包括使用药物、营养支持和多次返院治疗等增加。Antunes等^[20-21]对94例同期接受放射治疗联合化学治疗的头颈部鳞状细胞癌患者实施的3期临床试验，将患者随机分为试验组和安慰剂组（各47例），试验组在每次放射治疗前由牙医对患者口腔的9个部位给予低水平的预防性激光治疗（660 nm, 100 mV, 2 J, 8 J·cm⁻²），结果发现试验组患者Ⅲ~Ⅳ级口腔黏膜炎的发生率（6.4%）是安慰剂组（40.5%）的1/6，且生活质量更好。该研究还首次分析了预防性激光治疗的成本效益，发现从巴西公共卫生保健系统的角度来看，用激光治疗预防1例口腔黏膜炎可节省至少5 000美元。唐世芳等^[22]则表明，当放射治疗累积剂量超过20 Gy时，应用氦氖激光能有效预防或减轻鼻咽癌患者口腔黏膜炎，缓解疼痛，改善进食困难。

Simões等^[23]指出，抗菌光动力治疗（antibacterial photodynamic therapy）抗菌作用强，可对抗各种感染，且与抗生素相比具有无耐药性、无全身效应的优点；用该方法治愈了2例同期放射治疗联合化学治疗癌症（分别为鼻咽癌和腮腺癌）患者的口腔黏膜炎。今后仍需要继续对抗菌光动力治疗的效用进行研究。

激光治疗可抗炎、止痛、促进伤口愈合，对鼻咽癌放射治疗、化学治疗引起的口腔黏膜炎防治疗效可靠，且经济、可行。

3 药物干预

3.1 生长因子和细胞因子

生长因子与抗炎细胞因子都是与靶细胞受体结合的蛋白质或糖蛋白。生长因子可以促进口腔黏膜上皮细胞增殖、白细胞恢复，有助于化学治疗后维持口腔健康。抗炎细胞因子改变了口腔黏膜炎发病过程。

Hong等^[24]指出，将高浓度重组人表皮生长因子（recombinant human epidermal growth factor）直接喷到口腔黏膜上，可改善鼻咽癌患者的放射

性口腔黏膜炎。Cochrane数据库^[25]2017年发布的系统评价则称，角质化细胞生长因子（keratinoocyte growth factor, KGF）能有效预防成年头颈部肿瘤患者发生放射性口腔黏膜炎，但不支持其他类型的细胞因子和生长因子的使用。也有研究^[17]指出，KGF昂贵并且有造成全身多种不良反应的缺点。Liang等^[26]研究指出，粒细胞集落刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor）漱口液较混合漱口液（维生素B+庆大霉素+地塞米松）可更显著减少局部进展期鼻咽癌患者Ⅲ、Ⅳ级口腔黏膜炎的发生，且促进愈合，减轻疼痛。目前，对生长因子和细胞因子的应用研究较多且争议热烈，还需要进行更深入的探索。

3.2 阿片类镇痛药

Guo等^[27]对78例在放射治疗联合化学治疗过程中发生口腔黏膜炎的鼻咽癌患者给予芬太尼透皮贴剂止痛治疗，结果显示芬太尼透皮贴剂能安全、有效地改善患者的疼痛和生活质量。该方法克服了阿片类药口服剂量受限及患者自控镇痛（patient controlled analgesia）侵入性操作的本质和成本高的缺点。

Charbaji等^[28]研究认为，吗啡可维持经辐射过的口腔黏膜细胞的细胞活力、对抗炎症因子。Vayne-Bossert等^[29]研究表明，0.2%吗啡漱口液没有缓解癌症患者放射治疗与化学治疗所致口腔黏膜炎后口腔疼痛、干燥、味觉丧失等，但由于患者难以克服对吗啡的恐惧感而抗拒进入或坚持参与研究，以致研究样本量小（n=9）、观察时间短（7 d），故研究结果可信度不高。Cerchiatti等^[30]以26例发生Ⅱ级以上口腔黏膜炎的同期放射治疗联合化学治疗头颈部癌症的患者为研究对象，发现吗啡漱口水较利多卡因、苯海拉明、氢氧化镁等比混合液缩短了口腔疼痛持续时间，减轻了疼痛程度。今后有待更多大样本、设计严谨的研究进一步挖掘阿片类药物对放射治疗与化学治疗所致口腔黏膜炎的防治作用。

3.3 中草药

在Zheng等^[31]实施的多中心临床试验中，在放射治疗联合化学治疗开始即给予干预组鼻咽癌患者口服双花百合片（每天3次，每次4片，共服7周），结果发现较安慰剂对照组患者其口腔黏膜炎及Ⅲ级口腔黏膜炎发生率均明显降低且发生时间推迟。纯中草药康复新液也被证实可防治鼻咽癌患者放射治疗与化学治疗继发性口腔黏膜炎，

且安全可靠^[32]。这提示中药的疗效不可忽视，中西医结合治疗癌症及其改善放射治疗与化学治疗的不良反应具有良好的前景。

4 饮食干预

鼻咽癌发生的特殊位置可直接影响患者的味觉、食欲，引起营养不良^[33]。Jin等^[34]指出患有重度放射性口腔黏膜炎的晚期鼻咽癌患者更易发生严重营养不良。Zahn等^[35]的研究结果显示，未达到营养目标的头颈部癌症患者在放射治疗中更倾向于发生重度口腔黏膜炎，尤其是近期（7 d内）蛋白质摄入不足者。Li等^[36]则发现，接受放射治疗与化学治疗的鼻咽癌患者中，大多数体重会下降，但其中体重严重下降（体重下降率超过5.4%）者预后更差。

以上文献报道揭示了放射治疗和化学治疗引起口腔黏膜炎与营养不良两者间形成恶性循环，共同影响鼻咽癌患者的生活质量及不良预后。为患者提供足够的营养可最大限度地避免其体重减轻及放射治疗与化学治疗不良反应的发生，而识别需要营养照护的对象及对其实施个性化的营养照护方案是关键问题。医护人员应当与营养师合作筛选敏感营养相关指征，针对鼻咽癌患者个体特征制定个性化的饮食方案^[34]。

5 心理干预

鼻咽癌患者有低生活质量的主观体验，患者常因口腔溃疡及其恶臭味、食欲不振、张口困难、吞咽障碍等饱受身心煎熬，产生严重无助、无望感，对社交及家庭造成重大的伤害，甚至中断、放弃治疗^[37]。Lai等^[38]指出，“希望”是一种能超越自我的动态内在力量，在患者应对疾病时起着核心作用；相反，“灾难性思维”是一个人对疾病症状困扰、疲劳强度和功能性表现状态的整体负面认知的整合，会导致患者臆测最坏结果。通过健康教育提高鼻咽癌患者自我护理技术及重建认知，可以消除其灾难性思维并加强对疾病的积极思考。何爱莲等^[39]运用自我效能理论，通过加强健康教育、心理咨询、行为学疗法，维持了鼻咽癌患者积极的心态，从而充分发挥自我能动性，积极配合治疗，结果降低了其口腔黏膜炎反应程度和进展速度，提高了舒适度。

6 康复锻炼

现代治疗技术的发展使鼻咽癌患者预后良好。有研究^[40]发现，即使是局部进展期患者，5年生存率也可达85%及以上，而患者更关心其并发症引发的生活质量问题。

临床常针对鼻咽癌患者吞咽障碍和张口困难进行功能锻炼。近年来，国内研究者开始关注康复锻炼对口腔黏膜炎的防治作用，国外鲜见这方面研究报道。都孟雅等^[41]的研究指出，患者通过运动锻炼，可改善血液循环并促进炎性产物吸收，减少口腔黏膜炎的发生。其以头颈部功能锻炼加上咬合软木塞的方法，明显缓解了患者的口腔黏膜炎、张口困难、疼痛，且改善了患者的认知、情绪、社会适应，以及食欲、睡眠等。陈静等^[42]研究也表明，在头颈部功能锻炼的基础上行调整呼吸、听轻音乐、做瑜伽等，可缓解患者的口腔黏膜炎并提高生活质量。这2项临床试验均创造性地运用康复锻炼缓解了鼻咽癌患者口腔黏膜炎等，但均为小样本量研究（分别为88例、82例），今后还需医护、患者、家属和康复治疗师协作进行更多更大样本量的研究以确定疗效。

7 小结及展望

鼻咽癌患者放射治疗与化学治疗所致口腔黏膜炎高发，但大多数医护人员尚未掌握口腔黏膜炎的保健知识，也极少为患者提供关于口腔黏膜炎的自我照护指导^[43]。有必要对医疗团队加强专业化培训，促其用循证医学的方法全面掌握鼻咽癌继发性口腔黏膜炎的成因、机制、评估方法、系统防治措施，从而促进患者的身心健康，提高生存质量。

8 参考文献

- [1] Chua MLK, Wee JTS, Hui EP, et al. Nasopharyngeal carcinoma[J]. Lancet, 2016, 387(10022): 1012-1024.
- [2] Zhu XX, Yang XJ, Chao YL, et al. The potential effect of oral microbiota in the prediction of mucositis during radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. EBioMedicine, 2017, 18: 23-31.
- [3] Wang Y. Evidence-based clinical practice on the in-

- terventions for oral mucositis for patients with cancer receiving treatment[C]. 23rd International Nursing Research Congress, Brisbane, Australia, 30 July-3 August, 2012.
- [4] Panahi Y, Saadat A, Shadboorestan A, et al. An updated review of natural products intended to prevent or treat oral mucositis in patients undergoing radio-chemotherapy[J]. Curr Pharm Biotechnol, 2016, 17(11): 949-961.
- [5] Tao Z, Gao J, Qian L, et al. Factors associated with acute oral mucosal reaction induced by radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: a retrospective single-center experience[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(50): e8446.
- [6] Moslemi D, Nokhandani AM, Otaghsaraei MT, et al. Management of chemo/radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a review of the current literature[J]. Radiother Oncol, 2016, 120(1): 13-20.
- [7] 陈佩娟, 苏艳, 杜真真, 等. 中晚期鼻咽癌患者调强放疗联合化疗不良反应分析及预防护理对策[J]. 护理学报, 2014, 21(2): 34-37.
- Chen PJ, Su Y, Du ZZ, et al. Analysis of the adverse reaction and preventive nursing measures of intensity modulated radiotherapy combined with chemotherapy in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. J Nurs, 2014, 21(2): 34-37.
- [8] Riley P, Glenny AM, Worthington HV, et al. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: oral cryotherapy[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, 12: CD011552.
- [9] Almståhl A, Finizia C, Carlén A, et al. Mucosal microflora in head and neck cancer patients[J]. Int J Dent Hyg, 2018, 16(4): 459-466.
- [10] Hou J, Zheng H, Li P, et al. Distinct shifts in the oral microbiota are associated with the progression and aggravation of mucositis during radiotherapy[J]. Radiother Oncol, 2018, 129(1): 44-51.
- [11] Li K, Yang L, Xin P, et al. Impact of dose volume parameters and clinical factors on acute radiation oral mucositis for locally advanced nasopharyngeal carcinoma patients treated with concurrent intensity-modulated radiation therapy and chemoradiotherapy [J]. Oral Oncol, 2017, 72: 32-37.
- [12] Lalla RV, 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.
- [13] Wu SX, Cui TT, Zhao C, et al. A prospective, randomized, multi-center trial to investigate actovegin in prevention and treatment of acute oral mucositis caused by chemoradiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. Radiother Oncol, 2010, 97(1): 113-118.
- [14] Daugėlaitė G, Užkuraitytė K, Jagelavičienė E, et al. Prevention and treatment of chemotherapy and radiotherapy induced oral mucositis[J]. Medicina (Kaunas), 2019, 55(2). doi: 10.3390/medicina55020025.
- [15] Mallick S, Benson R, Rath GK. Radiation induced oral mucositis: a review of current literature on prevention and management[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2016, 273(9): 2285-2293.
- [16] Kanuga S. Cryotherapy and keratinocyte growth factor may be beneficial in preventing oral mucositis in patients with cancer, and sucralfate is effective in reducing its severity[J]. J Am Dent Assoc, 2013, 144(8): 928-929.
- [17] Manzi Nde M, Silveira RC, dos Reis PE. Prophylaxis for mucositis induced by ambulatory chemotherapy: systematic review[J]. J Adv Nurs, 2016, 72(4): 735-746.
- [18] 李小琴, 黄菊红, 许丽媚. 口含生理盐水冰块对鼻咽癌放疗患者口腔黏膜的影响[J]. 齐鲁护理杂志, 2017, 23(11): 35-37.
- Li XQ, Huang JH, Xu LM. Effects of oral saline ice on oral mucosa of radiotherapy patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. J Qilu Nurs, 2017, 23(11): 35-37.
- [19] 顾月. 口含药物冰块对鼻咽癌放疗患者放射性口腔黏膜炎发生率的影响[D]. 郑州: 郑州大学, 2016.
- Gu Y. Effects of oral ice on the incidence of oral mucositis induced by radiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2016.
- [20] Antunes HS, Herchenhorn D, Small IA, et al. Phase III trial of low-level laser therapy to prevent oral mucositis in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation[J]. Radiother Oncol,

- 2013, 109(2): 297-302.
- [21] Antunes HS, Schluckebier LF, Herchenhorn D, et al. Cost-effectiveness of low-level laser therapy (LLLT) in head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation[J]. *Oral Oncol*, 2016, 52: 85-90.
- [22] 唐世芳, 朱蓉, 宋瑰琦, 等. 氦氖激光对放射性口腔黏膜反应及其所致疼痛的作用[J]. 广东医学, 2014, 35(7): 1056-1058.
Tang SF, Zhu R, Song GQ, et al. Effects of He-Ne laser on oral mucosa reaction and pain induced by radiation[J]. *Guangdong Med J*, 2014, 35(7): 1056-1058.
- [23] Simões A, Benites BM, Benassi C, et al. Antimicrobial photodynamic therapy on treatment of infected radiation-induced oral mucositis: report of two cases [J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2017, 20: 18-20.
- [24] Hong JP, Lee SW, Song SY, et al. Recombinant human epidermal growth factor treatment of radiation-induced severe oral mucositis in patients with head and neck malignancies[J]. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2009, 18(6): 636-641.
- [25] Riley P, Glenny AM, Worthington HV, et al. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: cytokines and growth factors[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 11: CD011990.
- [26] Liang G, Du W, Ke Q, et al. The effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor mouthwash on radiotherapy-induced oral mucositis in locally advanced nasopharyngeal carcinoma patients [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2017, 26(3): 409-413.
- [27] Guo SP, Wu SG, Zhou J, et al. Transdermal fentanyl for pain due to chemoradiotherapy-induced oral mucositis in nasopharyngeal cancer patients: evaluating efficacy, safety, and improvement in quality of life [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2014, 8: 497-503.
- [28] Charbaji N, Rosenthal P, Schäfer-Korting M, et al. Cytoprotective effects of opioids on irradiated oral epithelial cells[J]. *Wound Repair Regen*, 2013, 21(6): 883-889.
- [29] Vayne-Bossert P, Escher M, de Vautibault CG, et al. Effect of topical morphine (mouthwash) on oral pain due to chemotherapy- and/or radiotherapy-induced mucositis: a randomized double-blinded study[J]. *J Palliat Med*, 2010, 13(2): 125-128.
- [30] Cerchietti LC, Navigante AH, Bonomi MR, et al. Effect of topical morphine for mucositis-associated pain following concomitant chemoradiotherapy for head and neck carcinoma[J]. *Cancer*, 2002, 95(10): 2230-2236.
- [31] Zheng B, Zhu X, Liu M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Shuanghua Baihe tablets to prevent oral mucositis in patients with nasopharyngeal cancer undergoing chemoradiation therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 100 (2): 418-426.
- [32] Luo Y, Feng M, Fan Z, et al. Effect of Kangfuxin solution on chemo/radiotherapy-induced mucositis in nasopharyngeal carcinoma patients: a multicenter, prospective randomized phase III clinical study[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 8692343.
- [33] Bressan V, Stevanin S, Bianchi M, et al. The effects of swallowing disorders, dysgeusia, oral mucositis and xerostomia on nutritional status, oral intake and weight loss in head and neck cancer patients: a systematic review[J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 45: 105-119.
- [34] Jin T, Li KX, Li PJ, et al. An evaluation of nutrition intervention during radiation therapy in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(48): 83723-83733.
- [35] Zahn KL, Wong G, Bedrick EJ, et al. Relationship of protein and calorie intake to the severity of oral mucositis in patients with head and neck cancer receiving radiation therapy[J]. *Head Neck*, 2012, 34 (5): 655-662.
- [36] Li G, Jiang XY, Qiu B, et al. Vicious circle of acute radiation toxicities and weight loss predicts poor prognosis for nasopharyngeal carcinoma patients receiving intensity modulated radiotherapy[J]. *J Cancer*, 2017, 8(5): 832-838.
- [37] 高玉英, 林忠尼, 伍碧琦. 一位拒绝治疗鼻咽癌末期患者之加护护理经验[J]. 护理杂志, 2009, 56(1): 96-102.
Kao YY, Lin JN, Wu PC. Caring for a terminal patient with nasopharyngeal carcinoma in the ICU who refuses treatment: a nurse's experience[J]. *J Nurs*, 2009, 56(1): 96-102.

- [38] Lai YH, Chang JT, Keefe FJ, et al. Symptom distress, catastrophic thinking, and hope in nasopharyngeal carcinoma patients[J]. *Cancer Nurs*, 2003, 26(6): 485-493.
- [39] 何爱莲, 惠晓颖, 曹丽. 自我效能理论在放射性口腔黏膜炎中的应用[J]. *河南医学研究*, 2014, 23(8): 151-153.
- He AL, Hui XY, Cao L. Application of self-efficacy theory in radiation-induced oral mucositis[J]. *Henan Med Res*, 2014, 23(8): 151-153.
- [40] Wang F, Sun Q, Jiang C, et al. Additional induction chemotherapy to concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy with or without nimo-tuzumab in first-line treatment for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a propensity score matched analysis[J]. *J Cancer*, 2018, 9(3): 594-603.
- [41] 都孟雅, 陈佩娟. 头颈部功能锻炼加软木塞法对鼻咽癌病人放疗后生活质量的影响[J]. *护理研究*, 2017, 31(12): 1495-1497.
- Du MY, Chen PJ. Influence of head and neck functional exercise combined with cork on quality of life in patients with nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy[J]. *Nurs Res*, 2017, 31(12): 1495-1497.
- [42] 陈静, 马双, 龚伯雄, 等. 运动锻炼对鼻咽癌患者生活质量的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2018, 22(6): 44-46.
- Chen J, Ma S, Gong BX, et al. Effect of exercise training on quality of life of patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Clin Med Prac*, 2018, 22(6): 44-46.
- [43] Araújo SN, Luz MH, da Silva GR, et al. Cancer patients with oral mucositis: challenges for nursing care[J]. *Rev Lat Am Enfermagem*, 2015, 23(2): 267-274.

(本文编辑 胡兴戎)

国际学术传播新工具Ⅲ——ReadCube

ReadCube是Digital Science公司旗下的学术文献整合、管理工具，集成了PubMed和Google Scholar搜索引擎，适合拥有上述资源访问权限的读者使用，读者可以在程序界面直接搜索。PubMed是由美国国家生物技术信息中心开发的基于生物医药和生命科学的免费文献搜索引擎，数据主要来源于MEDLINE数据库。Google Scholar是涵盖自然科学、人文科学、社会科学等多学科的免费搜索引擎。

对研究者来说，ReadCube客户端界面优美、功能丰富，用户可以通过该客户端阅读、管理、搜索文献。用户免费注册后具有以下功能：1) 建立个人图书馆，批量导入PDF格式参考文献或者添加在线文献；2) 获取在线文章补充材料、可点击的内联文献、高清图片、文章评价指标、参考文献列表，还可添加阅读笔记或批注，一键搜索作者信息等；3) 获取个性化最新文章推荐；4) 多设备同步个人图书馆。

对机构用户来说，除上述文献管理功能外，机构成员还可通过ReadCube共享文献、笔记和建立讨论组等。对出版商来说，ReadCube采用基于HTML5的PDF交互阅读器，通过后台植入代码，整合到出版商文章页面，大幅提高在线阅读PDF文献时的加载速度；出版商通过与ReadCube免费合作的形式，即可使出版内容被ReadCube索引，大大提高了出版内容的显示度（内容被检索、被推荐）。

由ReadCube提供技术支持，Wiley公司于2017年7月启动了内容分享计划（Wiley Content Sharing），即作者和订阅用户可将其免费阅读全文的文章链接通过社交平台、电子邮件、学术交流平台等分享给部分同行和非订阅用户。该功能适用于Wiley Online Library的所有期刊。在之前试运行的4个月中，Wiley有7 000篇文章链接被分享。

ReadCube详情参见<https://www.readcube.com>。