

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2021.04.007

• 综述 •

放化疗性口腔黏膜炎相关生物标志物研究进展

凌云霄¹, 王建涛², 王艳¹

1. 口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院儿童口腔科, 四川成都(610041); 2. 生物治疗国家重点实验室, 四川大学华西医院肺癌中心, 四川大学华西医院放疗中心, 四川成都(610041)

【摘要】 放化疗性口腔黏膜炎是肿瘤患者进行放疗和(或)化疗时常见的口腔局部并发症, 严重降低患者的生活质量, 甚至影响抗肿瘤治疗。生物标志物是在疾病发生前或过程中在不同生物学水平上出现的信号指标。全面了解口腔黏膜炎相关生物标志物有助于早期识别口腔黏膜炎高风险患者及筛选易发展成为严重口腔黏膜炎的患者, 从而指导针对口腔黏膜炎的防治。本文对现有口腔黏膜炎相关生物标志物予以综述。文献复习结果表明, 口腔黏膜炎相关生物标志物包括生长因子、炎性细胞因子、基因、血浆抗氧化剂以及促凋亡/抗凋亡蛋白等。这些生物标志物可用来预测口腔黏膜炎的风险或者早期识别易发生严重放化疗性口腔黏膜炎的患者, 其中上皮生长因子、肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素-6、白细胞介素-1 β 及C反应蛋白可用来预测和评估口腔黏膜炎发生风险及发展程度; 剪切修复交叉互补基因1 (excision repair cross complementing 1, ERCC1)、X射线交错互补修复基因1 (X-ray repair cross complementing 1, XRCC1)、甲酰四氢叶酸还原酶 (methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR) 及肿瘤坏死因子受体超家族成员1A (tumor necrosis factor receptor superfamily member 1A, TNFRSF1A) 等基因是近年研究热点, 部分基因型及表达量对口腔黏膜炎的风险及严重程度有不同程度的预测能力。但目前尚未有生物标志物用于临床, 未来需要更多的研究对这些生物标志物的可靠性及准确性进行验证, 为放化疗性口腔黏膜炎的早期精准防治提供参考。

【关键词】 口腔黏膜炎; 放化疗性口腔黏膜炎; 放疗; 化疗; 生物标志物; 上皮生长因子; 血管内皮生长因子; 碱性成纤维细胞生长因子; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素; 剪切修复交叉互补基因1; X射线交错互补修复基因1; 甲酰四氢叶酸还原酶

【中图分类号】 R86 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2021)04-0260-07

开放科学(资源服务)标识码(OSID)

【引用著录格式】 凌云霄, 王建涛, 王艳. 放化疗性口腔黏膜炎相关生物标志物研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2021, 29(4): 260-266. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2021.04.007.

Research progress on biomarkers related to radiotherapy and/or chemotherapy - induced oral mucositis
LING Yunxiao¹, WANG Jiantao², WANG Yan¹. 1. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases, Department of Pediatric Dentistry, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. State Key Laboratory of Biotherapy & Department of Lung Cancer Center and Department of Radiation Oncology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China
Corresponding author: WANG Yan, Email: wangyan1458@163.com, Tel: 86-28-85503644

【Abstract】 Radiotherapy and/or chemotherapy-induced oral mucositis is a common oral complication in tumor patients undergoing radiotherapy and/or chemotherapy, which seriously compromises patients' quality of life and even affects anti-tumor treatment. Biomarkers are signal indicators that appear at different biological levels before or during disease. A comprehensive understanding of the biomarkers associated with oral mucositis contributes to the early identification of high-risk patients with oral mucositis and aids in the screening of patients prone to develop severe oral mucositis,

【收稿日期】 2020-01-16; **【修回日期】** 2020-05-13

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81600864); 四川省卫计委基金普及项目(18PJ186)

【作者简介】 凌云霄, 本科在读, Email: 877518113@qq.com

【通信作者】 王艳, 主治医师, 博士, Email: wangyan1458@163.com, Tel: 86-28-85503644

guiding the prevention and treatment of oral mucositis. This article reviews the existing biomarkers associated with oral mucositis. The literature review results showed that the biomarkers associated with oral mucositis included growth factors, inflammatory cytokines, genes, plasma antioxidants, and pro-apoptotic proteins/inhibitor of apoptosis proteins. These biomarkers can be used to predict the risk of oral mucositis or facilitate early discrimination of patients prone to exhibit severe radiotherapy and/or chemotherapy-induced oral mucositis. EGF, TNF- α , IL-6, IL-1 β and CRP can be used to predict and evaluate the risk and development of oral mucositis, whereas genes such as excision repair cross complementing 1(ERCC1), X-ray repair cross complementing 1(XRCC1), methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and tumor necrosis factor receptor superfamily member 1A (TNFRSF1A) have been focus of research in recent years. The genotypes and expression levels of some of these genes exhibit variable capacities to predict the risk and severity of oral mucositis. However, no biomarkers have been used in clinical practice, and more studies are needed in the future to verify the reliability and accuracy of these biomarkers, to provide a reference for the early accurate prevention and treatment of radiation and chemotherapy oral mucositis.

【Key words】 oral mucositis; radiotherapy and/or chemotherapy-induced oral mucositis; radiotherapy; chemotherapy; biomarkers; epidermal growth factor; vascular endothelial growth factor; basic fibroblast growth factor; tumor necrosis factor- α ; interleukin; excision repair cross complementing 1; X-ray repair cross complementing 1; methylenetetrahydrofolate reductase

J Prev Treat Stomatol Dis, 2021, 29(4): 260-266.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from National Natural Science Foundation of China (No.81600864) and Sichuan Provincial Commission of Health and Family Planning Fund Promotion Program (No.18PJ186)

放化疗性口腔黏膜炎(radiotherapy and/or chemotherapy-induced oral mucositis, RTOM/CTOM)是指在放疗和(或)化疗时发生在口腔黏膜的炎性状态,临床表现为口腔黏膜烧灼样疼痛、红肿、糜烂及溃疡,影响着多达80%的接受放射治疗和大约40%的接受化疗的患者^[1]。严重的RTOM/CTOM会明显降低患者的生活质量,影响患者吞咽、言语、进食功能从而影响患者营养状况、舒适度、以及抗肿瘤治疗。目前研究尚未完全阐明口腔黏膜炎的发病机理,RTOM/CTOM被认为是由于放射线和(或)抗癌药物等细胞毒性物质作用而引起的一系列复杂的、动态的生物化学反应过程,涉及DNA损伤,上皮、结缔组织和黏膜下组织之间的多种信号传递及相互作用^[2]。生物标志物是在疾病发生前或过程中在不同生物学水平上出现的信号指标,RTOM/CTOM相关的生物标志物通常是机体代谢途径中产生的结构、物质,可用于诊断、预后以及预测治疗干预的过程或药理学反应,可以被准确及重复测量^[3]。生物标志物主要是蛋白质类,可在血液、唾液或身体组织中检测到,依此来了解患者患RTOM/CTOM的风险是否增加,早期识别容易发展成严重RTOM/CTOM的患者,并有助于监测和表征这种不良反应,以及制定一些干预方案预防病

情发展^[3]。本文通过综述不同生物标志物在RTOM/CTOM中发生的变化及意义,以期对RTOM/CTOM相关研究及临床防治提供一定的参考。

1 生长因子

生长因子是指具有刺激细胞生长活性的细胞因子,在RTOM/CTOM的发展及愈合中,生长因子具有重要作用,调节细胞的生长与炎性反应,不同生长因子的作用不尽相同。

1.1 上皮生长因子

上皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)可调节上皮细胞的增殖、生长和迁移,维持上皮屏障,参与修复受损黏膜^[4]。研究发现,患者接受放疗的过程中,唾液EGF含量一直减少且放疗初期减少显著,同时,EGF含量与RTOM的严重程度存在显著的负相关^[5]。动物研究显示,重组人表皮生长因子促进黏膜伤口愈合过程,相关制剂(如凝胶、口服喷雾等)被应用于治疗口腔黏膜炎^[6]。此外,与其类似的生长因子,如粒细胞集落刺激因子、角质细胞生长因子(如帕利夫明)等同样被应用于防治口腔黏膜炎^[7]。因此,在EGF已经作为常见RTOM/CTOM生物标志物之一的同时,推测其类似物也有同样的潜力。

1.2 血管内皮生长因子及碱性成纤维细胞生长因子

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)参与了肉芽组织的形成。VEGF在上皮细胞和间质的生长和代谢,尤其是新生血管的再生中有着重要的作用,bFGF可以刺激上皮增殖,参与并维持结缔组织中血管的生成和成纤维细胞的生长^[8]。VEGF和bFGF作为生物标志物在接受放疗和(或)化疗的肿瘤患者的唾液中被证明是增加的^[6,9]。但是也有研究显示在大鼠RTOM病损组织中检测到当血管变化以损伤为主,没有新生血管的形成时,VEGF变化不大,甚至随时相呈下降趋势^[6]。因此,VEGF和bFGF作为RTOM/CTOM的生物标志物,具有潜在临床应用价值。

1.3 其他生长因子

有研究报道其他生长因子也参与了组织的炎症和修复过程。转化生长因子 β 作为有效的上皮细胞生长抑制因子,在小鼠放射性口腔黏膜炎实验模型中,其蛋白和信号活性均有增加^[7]。而在仓鼠放射性口腔黏膜炎实验模型中,转化生长因子 α 参与的信号通路具有促进角质形成细胞迁移和增殖的能力^[9]。但是否可以成为CTOM/RTOM的生物标志物还需更多研究证实。

2 炎症细胞因子

促炎细胞因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)如IL-1 β 、IL-6、IL-8等,是在口腔黏膜炎发展过程主要由黏膜下层和基层产生的细胞因子^[9]。而另一方面,产生的抗炎细胞因子,如IL-10和IL-11,可以降低黏膜损伤^[10]。正常情况下,两类炎症细胞因子处于动态平衡,促炎性细胞因子主要由Th1细胞分泌,与口腔黏膜炎的损伤程度呈正相关;抗炎性细胞因子由Th2细胞分泌,可以抑制过度炎症反应,保护黏膜^[11]。

2.1 TNF- α

TNF- α 上调可能激活caspase通路,并通过核转录因子NF- κ B反馈放大其反应,启动丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路,激活JNK信号,导致黏膜下和基底上皮细胞凋亡,促进黏膜溃疡发展^[12]。临床试验中TNF- α 基因(-1211 T > C, rs1799964)为C/C基因型的患者血浆TNF- α 浓度显著高于其他基因型

(10.70 vs 9.62 ng/mL, $P = 0.008$),且血浆TNF- α 高浓度组与放疗后5周患者发生更严重口腔黏膜炎的风险有关($OR = 7.33$, $P = 0.031$),同时研究表明唾液中的TNF- α 可能是一个更加准确的RTOM/CTOM诊断和治疗所需的生物标志物^[13]。

2.2 促炎性白细胞介素

IL-1 β 、IL-6、IL-8作为炎症介质,在感染、应激等外界条件的刺激下,其胞内前体经剪切、修饰释放到胞外,从而诱发局部或系统性炎症^[14]。大鼠RTOM的病损黏膜上皮组织中IL-1 β 水平显著上升,诱导黏膜下层血管内皮生长因子表达,促进血管生成,募集炎症细胞,放大炎症反应^[14]。研究表明放疗和(或)化疗患者唾液中IL-1 β 、IL-6、IL-8水平明显升高,且IL-1 β 、IL-6与黏膜炎性反应程度呈正相关,在治疗开始后3周,IL-1 β 和IL-6水平的增加可以预测口腔黏膜炎的恶化,可作为早期诊断黏膜炎高危患者的潜在生物标志物^[5,15]。但也有研究表明IL-6在RTOM中具有双重作用,既能促进RTOM的发展又具有抗炎性质,目前大部分研究认为IL-6是RTOM的致炎因子^[14]。

2.3 抗炎性白细胞介素

IL-10、IL-11具有下调炎症反应和黏膜保护的作用^[16]。IL-10作为研究较多的生物标志物之一,在患者唾液和血清中均被证明是增加的^[17]。而IL-11在受损组织中由上皮细胞分泌,参与免疫调节、抑制炎症、增加基底细胞增生以及抑制细胞凋亡,在放化疗中保护基底层和口腔黏膜^[16]。在临床中IL-11雾化剂已被用来治疗口腔黏膜炎并能够改善患者的临床症状及食欲,促进伤口愈合。

3 基因

近年的研究认为DNA损伤修复和细胞凋亡是RTOM/CTOM的发展基础,DNA链断裂直接或通过活性氧(reactive oxygen species, ROS)、核转录因子NF- κ B间接导致黏膜下层细胞和黏膜上皮细胞损伤^[18]。虽然目前基因和RTOM/CTOM相关机制的关联特征尚不清楚,但是研究表明某些基因的单核苷酸多态性(single-nucleotide polymorphisms, SNPs)能作为潜在生物标志物,在患者进行放化疗之前对患者RTOM/CTOM的风险及严重程度进行评估预测^[18]。而一些基因表达产物的变化也具有一定参考价值。

3.1 DNA修复相关基因

研究发现,与DNA修复相关的基因例如剪切

修复交叉互补基因1(excision repair cross complementing 1, ERCC1)、X射线交错互补修复基因1(X-ray repair cross complementing 1, XRCC1)、核糖核苷酸还原酶亚单位基因(ribonucleotide reductase subunit M1, RRM1)的不同基因型或表达量和RTOM/CTOM的发生风险相关。ERCC1是核苷酸切除修复复合物的关键部分。有研究表明在放化疗后ERCC1 118基因型C/T患者的并发症发生率明显高于C/C或T/T患者,同时T/T患者发生严重并发症的频率高于C/C^[18-19]。XRCC1可以修复单链断裂,参与黏膜基底层修复。在鼻咽癌患者中观察到,XRCC1 399Arg/Gln基因型的患者更易发生严重的RTOM^[18]。RRM1基因编码核苷酸合成的途径,其功能的改变可以调节细胞DNA修复机制的效率影响患者RTOM的发生率。研究表明,治疗前外周血中RRM1基因的高表达与放疗5~7周时发生严重RTOM的风险显著相关^[20]。因此可以通过外周血中RRM1基因的表达来评估患者发生严重RTOM的风险。

3.2 氧化反应相关基因

研究发现,与细胞氧化反应相关的基因例如环氧合酶-2相关基因、缺氧诱导因子-1 α 相关基因、酰基脱肽水解酶(acylpeptidohydrolase, APEH)基因的不同基因型或表达量与RTOM/CTOM的发生风险相关。环氧合酶-2相关基因、缺氧诱导因子-1 α 相关基因在正常的颊黏膜组织中几乎不表达,在RTOM/CTOM患者的颊黏膜样本中,由于NF- κ B的激活与上调通过多种途径诱导导致此类基因的表达增加,并参与炎症反应^[21]。APEH参与了分解ROS的过程,其基因调控区多态性(c.-521G > C, rs4855883)影响着其功能。研究发现其C/C基因型与肿瘤患者发生更严重RTOM的风险和生存率有关^[22]。因此APEH基因多态性可作为预测RTOM的生物标志物。

3.3 机体代谢相关基因

研究发现,与机体代谢相关的基因例如甲酰四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)基因、脑肠肽(ghrelin, GHRL)基因的不同基因型与RTOM/CTOM的发生风险相关。MTHFR是叶酸代谢的中心,其rs1801131和rs1801133单核苷酸多态性改变其酶活性,MTHFR C677T中部分基因型或部分基因缺失可能导致MTHFR的酶活性降低,增加患者RTOM/CTOM发生率^[18]。GHRL基因调控区多态性(c.-2531C > T,

rs1629816)同样影响着肿瘤患者RTOM的发生及严重程度。研究表明GHRL基因型为A/A的头颈部肿瘤患者在放疗6周后发生严重RTOM的风险显著降低(OR = 0.14, $P = 0.481$)^[23]。因此GHRL基因多态性可成为预测RTOM的生物标志物。

3.4 炎性介质相关基因

研究发现,炎性介质相关基因例如TNF- α 基因、TNF受体基因特定区域的单核苷酸多态性与RTOM/CTOM的发生风险相关。TNF- α 基因启动子区域的单核苷酸基因多态性影响TNF- α 的功能及表达,从而影响口腔黏膜炎的发展及风险。研究发现,TNF- α 基因(-1211 T > C, rs1799964)为C/C基因型的患者血浆TNF- α 浓度显著高于其他基因型且与患者发生严重的RTOM风险相关^[13]。因此可以通过TNF- α 基因的SNPs来预测患者发生RTOM的风险及严重程度。肿瘤坏死因子受体超家族成员1A(tumor necrosis factor receptor superfamily member 1A, TNFRSF1A)(rs4149570)位于TNF受体基因启动子区,其单核苷酸基因多态性(-610 T > G)影响TNF的功能。研究表明携带T等位基因的患者发生严重RTOM的风险明显高于G等位基因^[23]。因此可以通过TNFRSF1A基因的单核苷酸基因多态性来预测患者RTOM的风险及严重程度。

3.5 其他相关基因

淋巴细胞抗原6复合体(lymphocyte antigen 6 complex, LY6G6C)属于白细胞抗原-6基因簇,与MHC II相连,位于细胞表面,参与免疫介导的信号转导。有研究发现,在放疗前,相比并发了严重口腔黏膜炎的患者,不并发或并发轻度口腔黏膜炎的患者中LY6G6C表达上调,但差异无统计学意义^[24]。LY6G6C可能是预测放疗后严重RTOM的潜在生物标志物。

4 血浆抗氧化剂

血浆抗氧化剂是一种细胞分泌到血浆中的具有抑制自由基的产生、加速自由基的消除或者抑制其对生物大分子氧化损伤作用的保护性物质,其在口腔黏膜炎的发生发展中有着重要作用。在口腔黏膜炎发生的起始阶段,由各种原因引起的DNA损伤导致上皮和血管内皮细胞、成纤维细胞和组织巨噬细胞释放ROS,而ROS在各种炎症性疾病中发挥着增强炎症的关键作用^[12]。

4.1 酶促系统抗氧化剂

人血浆抗氧化剂中酶促系统抗氧化剂主要包

括超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)三大酶系。SOD、CAT和GPx能够清除ROS及毒性氧化物,调节巨噬细胞和上皮细胞的炎症相关基因,在再生和修复过程中发挥重要作用^[25-26]。RTOM/CTOM中相关抗氧化剂的研究未见报道,但有研究表明口炎患者唾液中SOD和CAT水平较高而GPx较低,同时血清中SOD、CAT较低而GPx较高^[27]。但也有研究称活动期患者血浆GPx水平较低^[28]。因此酶促系统抗氧化剂能否成为RTOM/CTOM的生物标志物尚需更多研究确认。

4.2 非酶促系统抗氧化剂

非酶促系统抗氧化物质包括维生素E(α -生育酚)、维生素C(抗坏血酸)、 α -硫辛酸、 β -胡萝卜素等。有研究表明血清相关维生素含量较低的患者更易患RTOM/CTOM^[29]。其他抗氧化剂在口腔黏膜炎的防治中有一定的作用,但能否作为生物标志物尚未明确提出。

5 促凋亡/抗凋亡相关蛋白

细胞凋亡是RTOM/CTOM进展中的一常见过程。细胞凋亡可由线粒体受到损伤,随后线粒体释放凋亡诱导蛋白(apoptosis-inducing factor, AIF),DNA发生大规模断裂而引起^[30]。而凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis proteins, IAP)是细胞死亡和存活途径的重要调节因子^[27]。RTOM的进程中可以检测到抗凋亡相关基因水平下降;而促凋亡相关基因表达上升,从而上调自噬蛋白与凋亡蛋白表达,升高血清炎症因子含量^[14]。

5.1 AIF

AIF通常位于线粒体内膜发挥细胞保护作用,而口腔黏膜炎中ROS的积累启动细胞保护机制,通过p53信号增加线粒体外膜通透性,AIF作为一个强有力的促凋亡触发器被释放到细胞质与细胞核中,触发细胞凋亡级联^[30]。体外细胞实验发现,在病毒性感染引起的炎症细胞中检测到表达AIF的线粒体比例分数显著降低,而AIF的细胞核分数在感染后24 h明显升高,并随感染时间的延长而升高^[30]。因此认为AIF具有作为RTOM/CTOM生物标志物的潜力。

5.2 IAP

IAP包括多种因子,其中cIAP1或cIAP2对TNF- α 诱导的细胞凋亡有保护作用,cIAP1和cIAP2的

缺失对NF- κ B对TNF- α 的信号转导有明显的抑制作用^[31]。cIAP活性对线性泛素化连接酶向信号复合物的募集起重要作用,线性泛素化连接酶组分的丢失可诱导小鼠炎症^[32]。有研究表明缺乏cIAP1或cIAP2或XIAP的小鼠在子宫内死亡,所有IAP的髓系特异性缺失甚至会导致无菌性炎症^[32]。IAP能否在RTOM/CTOM中作为生物标志物尚未提出。

6 其他

C反应蛋白(C reactive protein, CRP)是一种急性时相反应蛋白,参与多种生理及病理过程,可通过诱导增加IL-1受体的表达量以及释放IL-10发挥抗炎作用。研究表明RTOM患者血清CRP较高,且随着放疗剂量增加而不断升高,而采用能有效减轻口腔黏膜炎的药物可以明显有效降低放疗患者CRP水平^[33]。目前已有研究设计了较传统ELISA更快速、低成本的检测方式,通过综合血清中CRP和其他炎症细胞因子(TNF- α 、IL-6以及IL-1 β)作为生物标志物来预测患者RTOM/CTOM的风险,并且发现RTOM/CTOM的严重程度与其有较强的相关性^[33]。

细胞周期蛋白抑制剂p16是一种细胞衰老的标志物,由损伤激活并导致细胞周期阻滞。有研究证明在放疗和辐射诱导的人皮肤标本、小鼠口腔溃疡和大鼠皮肤溃疡模型中p16的表达增加^[34]。因此认为p16可以通过反应细胞衰老来作为RTOM/CTOM的潜在标志物。

在有关蛋白组学的研究中,检测到RTOM/CTOM患者唾液中3443 m/z、3487 m/z以及4135 m/z蛋白峰值上升,而6237 m/z蛋白峰值下降,进一步研究发现RTOM患者唾液中此四类蛋白组变化相同,而CTOM患者唾液中3443 m/z、4135 m/z蛋白峰值上升,3487 m/z、6237 m/z蛋白峰值下降,提示3443 m/z、3487 m/z、4135 m/z和6237 m/z是RTOM/CTOM潜在的生物标志物^[35]。

7 总结

RTOM/CTOM作为放疗化疗时口腔局部常见并发症,目前认为口腔黏膜炎有5个发病阶段:起始期、损伤反应期、信号放大期、溃疡期和愈合期,在不同阶段其生物标志物的含量水平不同。通过检测患者唾液、血液、组织中的生物标志物,可以及时掌握患者患RTOM/CTOM的风险是否增加,以

期早期识别容易发展成严重 RTOM/CTOM 的患者,并有助于监测和表征这种不良反应,以及制定干预方案预防病情的恶化。各类生物标志物的生理意义不仅提示了 RTOM/CTOM 的发展,也为 RTOM/CTOM 的预防、治疗以及生物学评估提供了参考思路。然而,虽然目前研究发现有多种生物标志物可以用来预测 RTOM/CTOM 的风险或者早期识别容易发生严重 RTOM/CTOM 的患者,但是尚未有生物标志物用于临床,未来需要更多的研究对这些生物标志物的可靠性及准确性进行验证。

【Author contributions】 Ling YX, Wang JT collected the references, and wrote the article, Wang Y revised the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] Thomsen M, Vitetta L. Adjunctive treatments for the prevention of chemotherapy - and Radiotherapy - Induced mucositis[J]. *Integr Cancer Ther*, 2018, 17(4): 1027 - 1047. doi: 10.1177/1534735418794885.
- [2] Sá OMS, Lopes NNF, Alves MTS, et al. Effects of glycine on collagen, PDGF, and EGF expression in model of oral mucositis[J]. *Nutrients*, 2018, 10(10): 1485. doi: 10.3390/nu10101485.
- [3] Normando AG, Rocha CL, De Toledo IP, et al. Biomarkers in the assessment of oral mucositis in head and neck cancer patients: a systematic review and meta - analysis[J]. *Support Care Cancer*, 2017, 25(9): 2969-2988. doi: 10.1007/s00520-017-3783-8.
- [4] Dote S, Itakura S, Kamei K, et al. Oral mucositis associated with anti-EGFR therapy in colorectal cancer: single institutional retrospective cohort study[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 957. doi: 10.1186/s12885-018-4862-z.
- [5] Principe S, Dikova V, Bagán J. Salivary cytokines in patients with head and neck cancer (HNC) treated with radiotherapy[J]. *J Clin Exp Dent*, 2019, 11(11): e1072-e1077. doi: 10.4317/jced.56318.
- [6] Kim JW, Kim MG, Lee HJ, et al. Topical recombinant human epidermal growth factor for oral mucositis induced by intensive chemotherapy with hematopoietic stem cell transplantation: final analysis of a randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, phase 2 trial[J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0168854 - e0168854. doi: 10.1371/journal.pone.0168854.
- [7] Luo J, Bian L, Blevins M, et al. Smad7 promotes healing of Radiotherapy-Induced oral mucositis without compromising oral cancer therapy in a xenograft mouse model[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(2): 808-818. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1081.
- [8] Chicharro-Alcántara D, Rubio-Zaragoza M, Damián-Giménez E, et al. Platelet rich plasma: new insights for cutaneous wound healing management[J]. *J Funct Biomater*, 2018, 9(1): 10. doi: 10.3390/jfb9010010.
- [9] Russo N, Bellile E, Murdoch-Kinch CA, et al. Cytokines in saliva increase in head and neck cancer patients after treatment[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2016, 122(4): 483-490. doi: 10.1016/j.oooo.2016.05.020.
- [10] Maria OM, Eliopoulos N, Muanza T. Radiation-Induced oral mucositis[J]. *Front Oncol*, 2017, 7: 89. doi: 10.3389/fonc.2017.00089.
- [11] 邱好妙. 猪胆青黛冰硼散联合 rhG-CSF 对鼻咽癌放射性口腔黏膜炎患者口腔微循环、唾液和血清炎性细胞因子的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(30): 3383-3386. doi: 10.3969/j.issn.1008-8849.2018.30.024.
- [12] Qiu HM. Effects of porcine choleqingdebing boron powder combined with rhg-CSF on oral microcirculation, saliva and serum inflammatory cytokines in patients with nasopharyngeal carcinoma with radioactive oral mucositis[J]. *Mod J Integr Trad Chin West Med*, 2018, 27(30): 3383 - 3386. doi: 10.3969/j.issn.1008 - 8849.2018.30.024.
- [13] Cinausero M, Aprile G, Ermacora P, et al. New frontiers in the pathobiology and treatment of cancer regimen-related mucosal injury[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 354. doi: 10.3389/fphar.2017.00354.
- [14] Mlak R, Tomasz P, Brzozowska A, et al. The relationship between TNF- α gene promoter polymorphism (- 1211 T > C), the plasma concentration of TNF- α , and risk of oral mucositis and shortening of overall survival in patients subjected to intensity-modulated radiation therapy due to head and neck[J]. *Support Care Cancer*, 2020, 28(2): 531-540. doi: 10.1007/s00520-019-04838-6.
- [15] 李春阳, 陈小华, 陶小安, 等. 大鼠放射性口腔黏膜炎病理组织细胞因子检测及意义[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2010, 31(2): 231-237.
- [16] Li CY, Chen XH, Tao XA. Investigation and significance of cytokines in local tissues of radiation-induced oral mucositis in a rat model[J]. *J Sun Yat-sen Univ (Med Sci)*, 2010, 31(2): 231-237.
- [17] Bossi P, Bergamini C, Miceli R, et al. Salivary cytokine levels and oral mucositis in head and neck cancer patients treated with chemotherapy and radiation therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 96(5): 959-966. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.08.047.
- [18] 张纪良, 青晓燕, 兰曦. 重组人白介素-11 治疗鼻咽癌放疗所致急性口腔黏膜炎疗效观察[J]. *中国现代医生*, 2016, 54(11): 79-81, 85.
- [19] Zhang JL, Qing XY, Lan X. Efficacy observation of recombinant human interleukin-11 in acute oral mucositis in patients with nasopharyngeal carcinoma caused by concurrent chemoradiotherapy [J]. *Chin Mod Doctor*, 2016, 54(11): 79-81, 85.
- [20] Dacewicz MP, Dudziak MS, Dworżański J, et al. Salivary and serum IL-10, TNF- α , TGF- β , VEGF levels in oropharyngeal squamous cell carcinoma and correlation with HPV and EBV infections [J]. *Infect Agents Cancer*, 2016, 11: 45. doi: 10.1186/s13027-016-0093-6.
- [21] Reyes-Gibby CC, Melkonian SC, Jian W, et al. Identifying novel genes and biological processes relevant to the development of cancer therapy-induced mucositis: an informative gene network analysis[J]. *Plos One*, 2017, 12(7): e0180396. doi: 10.1371/journal.pone.0180396.
- [22] Yu X, Xiao H, Zhao B, et al. DNA repair gene ERCC1 C118T polymorphism predicts sensitivity of recurrent esophageal cancer

- to radiochemotherapy in a Chinese population[J]. *Thorac Cancer*, 2015, 6(6): 741-748. doi: 10.1111/1759-7714.12251.
- [20] Mlak R, Powrózek T, Brzozowska A, et al. RRM1 gene expression evaluated in the liquid biopsy (blood cfRNA) as a non-invasive, predictive factor for radiotherapy-induced oral mucositis and potential prognostic biomarker in head and neck cancer patients[J]. *Cancer Biomark*, 2018, 22(4): 657 - 667. doi: 10.3233/CBM - 171082.
- [21] Viet CT, Corby PM, Akinwande A, et al. Review of preclinical studies on treatment of mucositis and associated pain[J]. *J Dent Res*, 2014, 93(9): 868-875. doi: 10.1177/0022034514540174.
- [22] Brzozowska A, Mlak R, Homa-Mlak I, et al. Polymorphism of regulatory region of APEH gene (c.-521G>C, rs4855883) as a relevant predictive factor for radiotherapy induced oral mucositis and overall survival in head neck cancer patients[J]. *Oncotarget*, 2018, 9 (51): 29644-29653. doi: 10.18632/oncotarget.25662.
- [23] Brzozowska A, Homa-Mlak I, Mlak R, et al. Polymorphism of regulatory region of GHRL gene (-2531C>T) as a promising predictive factor for radiotherapy-induced oral mucositis in patients with head neck cancer[J]. *Head Neck*, 2018, 40(8): 1799 - 1811. doi: 10.1002/hed.25154.
- [24] Marcussen M, Sønderkær M, Bødker JS, et al. Oral mucosa tissue gene expression profiling before, during, and after radiation therapy for tonsil squamous cell carcinoma[J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0190709. doi: 10.1371/journal.pone.0190709.
- [25] Sardaro N, Della VF, Incalza MA, et al. Oxidative stress and oral mucosal diseases: an overview[J]. *In Vivo*, 2019, 33(2): 289-296. doi: 10.21873/invivo.11474.
- [26] Borys J, Maciejczyk M, Antonowicz B, et al. Glutathione metabolism, mitochondria activity, and nitrosative stress in patients treated for mandible fractures[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(1): 127. doi: 10.3390/jcm8010127.
- [27] Jesija JS, Gopal S, Skiel HP. Recurrent aphthous stomatitis: an assessment of antioxidant levels in plasma and saliva[J]. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11(9): ZC64 - ZC67. doi: 10.7860/JCDR/2017/29065.10624.
- [28] Zhang Z, Li S, Fang HQ. Enzymatic antioxidants status in patients with recurrent aphthous stomatitis[J]. *J Oral Pathol Med*, 2017, 46 (9): 817-820. doi: 10.1111/jop.12547.
- [29] Nejatinamini S, Debenham BJ, Clugston RD, et al. Poor vitamin status is associated with skeletal muscle loss and mucositis in head and neck cancer patients[J]. *Nutrients*, 2018, 10(9): 1236. doi: 10.3390/nu10091236.
- [30] Ding L, Li JW, Li WH, et al. p53-and ROS-mediated AIF pathway involved in TGEV-induced apoptosis[J]. *J Vet Med Sci*, 2018, 80 (11): 1775-1781. doi: 10.1292/jvms.18-0104.
- [31] Lalaoui N, Vaux DL. Recent advances in understanding inhibitor of apoptosis proteins[J]. *F1000Res*, 2018, 7: 1889. doi: 10.12688/f1000research.16439.1.
- [32] Anderton H, Rickard JA, Varigos GA, et al. Inhibitor of apoptosis proteins (IAPs) limit RIPK1-mediated skin inflammation[J]. *J Invest Dermatol*, 2017, 137(11): 2371-2379. doi: 10.1016/j.jid.2017.05.031.
- [33] Krause CE, Otieno B, Bishop GW, et al. Ultrasensitive microfluidic array for serum pro-inflammatory cytokines and C-reactive protein to assess oral mucositis risk in cancer patients[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2015, 407(23): 7239-7243. doi: 10.1007/s00216-015-8873-1.
- [34] Wang H, Wang Z, Huang Y, et al. Senolytics (DQ) mitigates radiation ulcers by removing senescent cells[J]. *Front Oncol*, 2020, 9: 1576. doi: 10.3389/fonc.2019.01576.
- [35] Ardito F, Giuliani M, Perrone D, et al. Expression of salivary biomarkers in patients with oral mucositis: evaluation by SELDI-TOF/MS[J]. *Oral Dis*, 2016, 22(3): 209-219. doi: 10.1111/odi.12405.

(编辑 张琳)



官网



公众号