

原文題目(出處)：	Relationship between mucositis and changes in oral microflora during cancer chemotherapy(Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007;103:48-59)
原文作者姓名：	Joel J. Napeñas, Michael T. Brennan, Farah K. Bahrani-Mougeot, Philip C. Fox, Peter B. Lockhart
通訊作者學校：	CAROLINAS MEDICAL CENTER
報告者姓名(組別)：	張令怡 (Intern-L)
報告日期：	2007/03/09

**內文：**

Oral mucositis就是口腔粘膜發炎，是放療後常見的副作用。典型的特徵像是紅斑，水腫，和黏膜萎縮。因為口腔黏膜basal epi有絲分化的速度是皮膚的兩倍快，因而對於化療的反應就更為敏感。常見會引起mucositis的藥物有doxorubicin, bleomycin, fluorouracil,和methotrexate。引起Oral mucositis的原因至今仍不甚清楚，根據Sonis所提出的致病機轉，可分為系統性的致病因子和局部致病因子。系統性的致病因子和全身的免疫抑制機轉相關，局部致病因子則和口水的流量，組織創傷，和口腔微生物的改變相關(本篇所要探討的主題)。

**口腔中細菌在Oral mucositis所扮演的角色**

在人類的口腔中大約有五百種菌種。其中大部分是可和人體共生的無害菌種，其小部份則會造成蛀牙、牙周病等疾病。化療會造成口腔防禦機制物理上和和免疫上的刺激，並改變口腔菌落的組成。當細菌進入了血流中，原本無害的共生菌種也可能變成一種致病原。除此之外，住院的病人也有可能而外感染到一些醫院的致病菌種。一般深信化療的病人口中的streptococci會慢慢改變成更加有害的厭氧格蘭氏陰性菌種，此些菌種所造成的發炎反應便可能導致oral mucositis。

**以抗生素作為治療方式**

到之前為止並沒有有效的證據顯示抗生素可以減輕oral mucositis，這有可能是因為所使用的抗生素並沒有針對正確的菌種，也可能是因為其實在oral mucositis的致病機轉中細菌所扮演的角色並沒有想像中的多。想要釐清這些關係首先便要由了解化療時口腔菌種的改變與oral mucositis時口腔菌種的改變。

**方法**

在PubMed中尋找在1980到2004年間和oral flora, cancer, chemotherapy, granulocytopenia, mucositis相關的文獻，所使用的研究對象必須是診斷出solid malignancy或是hematologic malignancy並且接受癌症化療的病人。

將過去的文獻做分析，範圍包括patient demographic, diagnosis, chemotherapeutic regimen, use of antibiotics, presence of a control population, site and method of sample collection, and times of sample

collection.Oral flora中質和量的改變在化療的前、中、後都被偵測。所用來採樣的oral flora都是使用化療中期，病人經歷granulocytopenic state並且是感染oral mucositis的高風險時期樣本。所有的ulcerative changes和oral erythematous都被當作感染oral mucositis的象徵。

**結果**

在PubMed的文獻搜尋中，“oral flora AND mucositis”，“oral flora AND chemotherapy”，“oral flora AND granulocytopenia”，“oral flora AND cancer”等標題被當作搜尋的範圍，其中符合作為研究標本的文獻有13篇。

這些搜尋來的文獻中提供了300個得到了135種不同的癌症的病人。其中四篇是關於小兒科的病人。大多數的病人獲得的都是hematologic malignancies(包括acute myelogenous leukemia [AML], acute lymphocytic leukemia [ALL], chronic myelogenous leukemia [CML], chronic lymphocytic leukemia [CLL], 和 lymphoma), AML和ALL的文獻便佔了10和7篇。兩篇文獻有提到solid tumor, 而只有兩篇文獻所研究對象不是住院的病人。七篇文獻有做對照組的比較。其中一篇文獻中的研究對象包含了同種異體骨髓移植(BMT)的病人。文獻中提到了16種chemotherapeutic agents, 最常使用的chemotherapeutic agents是cytarabine(5 studies), 其餘的還有vincristine (4 studies), cyclophosphamide (4

studies), methotrexate (3 studies), and doxorubicin (3 studies)。

11篇文獻中共提到29種非經腸胃系統的局部抗生素，最常使用的抗生素是抗黴菌的nystatin和amphotericin，共有6篇文獻提到。而chlorhexidine也有5篇文獻提到。

Oral flora中質的改變

13篇文獻中有12篇分離出的是格蘭氏陰性菌。大多數是Enterobacteriaceae family (9 studies)的菌種。尤其是Klebsiella and Enterobacter更為多見。8篇文獻中發現Pseudomonas，6篇文獻中發現E. coli。六篇文獻中發現Gram-negative cocci (from the genus Neisseria)而2篇文獻中則培育出 Veillonella. Staphylococcus 和 Streptococcus是最常被找到的G-positive菌種，培育出的Grampositive rods有Actinomyces，Lactobacillus，Clostridium，Bacillus和 Diphtheroids。

部分的文獻中發現在化療中oral flora的組成會改變，Fainstein在33個成人病患中發現放療前有152種G(+)的菌種和真菌類被培養出，但在化療後其中的68%消失了。化療後出現了33種新菌種，其中的30種是G(-)的菌種。Sixou發現在16個AML和ALL的兒童病患中，Strep. viridans, Capnocytophaga, 和Staphylococci相較於健康的孩童都發生改變。但Bergmann的研究中10個成人病患於化療前後oral flora中的菌量是沒有改變的，但在7位病患投予抗生素治療後菌種偏向Enterobacteria和Candida。Minah發現G(-)的菌種在25%~50%的病人發生急遽的增加，但也有50%的病人在oral flora之菌種中沒有顯著的改變。O'Sullivan的發現中放療後小兒病患oral flora之組成沒有顯著的改變。Galili的研究中住院化療病人oral flora的菌種量為15~16，相較於未住院病人之3~12種為多。此外，使用抗生素的病患其菌種量相較於未使用之對照組也有顯著的不同。

Oral flora中量的改變

Oral flora量在化療中的改變於各篇研究中都出現不同的結果，其中2篇顯示沒有改變，3篇顯示減少，1篇顯示增加。其中一篇顯示oral flora的濃度增加，另一篇則表示增加或減少是依據病人而有不同。

Lucas發現無論是嗜氧菌或是厭氧菌的量都沒有顯著的改變，Wahlin and Holm發現Enterobacteria的量在化療中和無論有無使用抗生素都沒有顯著的差異。O'Sullivan發現S. mutans的量因為化療而減少，但之後會慢慢恢復。Renard發現菌量於化療開始後2~7天顯著減少，而菌種也慢慢改變為G(-)菌種。Main發現E. coli，Klebsiella sp.，和Staphylococcus aureus的量於化療後都增加。Bergmann提出oral flora的濃度於化療中是兩倍增加的，但64%的saliva flow是減少的。

Mucositis和oral flora

Mucositis和oral flora的關係在五篇文獻中有提到。Sixou發現ulceration和erythema的出現和Capnocytophaga的量在化療中期是呈現正相關。Lucas的研究中那位放療的小孩得到了mucositis。Bergmann的研究中6/16的放療病人有intraoral ulcers，2/16的病人有mucosal erythema。Galili指出在11/16的病人中erythema會造成低白血球的量，但和mucositis卻無關。Wahlin and Holm提出菌種量和mucosal lesions是無關的。

討論

我們雖然對於過去的文獻資料做了系統性的檢視，卻無法對於化療前後oral flora的改變做出一個結論。對於mucositis和oral flora的改變之間的相關聯性也還不清楚。無論是局部、口服或是靜脈注射的抗生素都會影響放療病人體中菌種的質與量。在本次研究中排除了抗生素所造成的影響以減少對分析結果的干擾。但由於在化療的前與中或是預防性的投予抗生素常常是無法避免的所以實際上並無法真的排除抗生素治療所造成的影響。根據部分的文獻指出，抗生素的投予是會對oral flora造成顯著的影響的。小孩因為黏膜組織的不同對於化療後也會產生不同的反應。小孩oral flora中最常見的改變菌種為G(+)的Streptococci和Staphylococci，相較於大人改變都出現於G(-)的Enterobacteriaceae和Pseudomonas sp.。一篇研究中使用小孩病人做同種異體的骨髓移植，而此孩童接受化療的同時也接受全身性的放射線治療。

對於mucositis和特殊菌種之間的相關聯性至今仍相當有限。在一篇文獻中指出ulcer出現

前mean WBC的量會顯著的提升，而WBC的量和腸細菌的量是呈現負相關的。然而目前並沒有關於WBC對於oral flora量的影響之相關文獻。

Mucositis和granulocytopenia合併發生時增加了全身性感染的機會。然而mucositis或是oral flora菌種的改變並不一定致使局部或是全身的感染。

在本次的研究中所使用的是broth-based culturing來培養細菌，但是有些菌種如Treponema pallidum或是Mycoplasma pneumonia無法在口外被培養出來造成了結果的誤差。為了更準確的結果未來的研究將傾向於molecular phylogenic method來定量細菌的質與量。

題號	題目
1	對於絕對厭氧菌的敘述，下列何者錯誤？ (A) 利用細胞色素系統產生能量 (B) 在無氧的情況下生長 (C) 缺乏superoxide dismutase (D) 缺乏catalase
答案 (A)	出處：Foundations in Microbiology(P172,219,773)
題號	題目
2	CHx殺菌的主要機轉是？ (A) 破壞細胞膜 (B) 抑制RNA (C) 抑制細菌蛋白的生成 (D) 抑制細菌細胞壁的生成
答案 (A)	出處：Comtemporary Oral Microbiology and Immunology (p262)