

营养控制状态评分对老年患者异基因造血干细胞移植治疗后 并发口腔黏膜炎的预测价值*

王亚洁 王华萍 梁娜**

空军军医大学第一附属医院血液内科, 西安 710000

[摘要] **目的** 探讨营养控制状态评分 (CONUT) 对老年患者异基因造血干细胞移植治疗后并发口腔黏膜炎的预测价值。**方法** 选取 2021 年 1 月—2023 年 12 月空军军医大学第一附属医院进行异基因造血干细胞移植治疗的 80 例老年患者为研究对象, 依据患者是否并发口腔黏膜炎分为口腔黏膜炎组 (24 例) 和非口腔黏膜炎组 (56 例)。采用 ROC 曲线分析 CONUT 评分对老年患者异基因造血干细胞移植治疗后并发口腔黏膜炎的预测价值; 采用多因素 logistic 回归分析老年患者异基因造血干细胞移植治疗后并发口腔黏膜炎的影响因素。**结果** 口腔黏膜炎组与非口腔黏膜炎组疾病类型、使用甲氨蝶呤、使用糖皮质激素、CONUT 评分比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 多因素 logistic 回归分析显示使用甲氨蝶呤、使用糖皮质激素、CONUT 评分为口腔黏膜炎发生的独立危险因素 ($P < 0.05$), 浆细胞疾病为独立保护因素 ($P < 0.05$); CONUT 评分预测老年患者异基因造血干细胞移植治疗后并发口腔黏膜炎的 ROC 曲线显示, AUC 为 0.841 (95%CI 为 0.741~0.941, $P < 0.001$), 灵敏度为 0.750, 特异度为 0.839, 最大约登指数为 0.589, 最佳临界值为 6.94 分, 提示其具有良好的预测价值。**结论** CONUT 评分可作为老年患者异基因造血干细胞移植治疗后口腔黏膜炎发生风险的预测工具, 具有重要的临床应用价值。

[关键词] 异基因造血干细胞移植; 口腔黏膜炎; 营养控制状态评分; 影响因素

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2025.05.009

Controlling nutritional state score after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation therapy for the elderly concurrent oral mucositis predictive value

Wang Yajie, Wang Huaping, Liang Na**

Department of Hematology, First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an 710000

** Corresponding author: Liang Na, email: 1972571700@qq.com

[Abstract] **Objective** To investigate the predictive value of controlling nutritional status score (CONUT) for oral mucositis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the elderly. **Methods** Eighty elderly patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University from January 2021 to December 2023 were selected as the study subjects and divided into oral mucositis group ($n = 24$) and non-oral mucositis group ($n = 56$) according to whether the patients had oral mucositis. ROC curve was used to analyze the predictive value of CONUT score for oral mucositis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the elderly; multivariate logistic regression was used to analyze the factors of oral mucositis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the elderly. **Results** There were statistically significant differences in disease types, use of methotrexate, use of glucocorticoids, and CONUT scores between the oral mucositis group and the non-oral mucositis group ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that the use of methotrexate, glucocorticoids, and CONUT score as independent risk factor for the development of oral mucositis ($P < 0.05$), and plasma cell disease was an independent protective factor ($P < 0.05$). The ROC curve of the CONUT score for predicting oral mucositis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the elderly showed that the AUC was 0.841 (the 95%CI was 0.741 to 0.941, $P < 0.001$), the sensitivity was 0.750, the specificity was 0.839, the maximum Youden index was 0.589, the optimal cut-off value was 6.94 points, indicates that it has good predictive value. **Conclusion** The CONUT score can be used as a predictive tool for the risk of oral mucositis in elderly patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, which has important clinical application value.

[Key words] Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Oral mucositis; Controlling nutritional status score; Influencing factors

收稿日期: 2024-09-03 修回日期: 2024-10-14 录用日期: 2024-10-18

* 国家自然科学基金 (81960916)

** 通信作者: 梁娜, 电子邮箱 1972571700@qq.com

白血病、骨髓增生异常综合征等血液系统疾病的老年患者在接受异基因造血干细胞移植治疗时,常面临多种并发症,其中口腔黏膜炎是最常见且严重的并发症之一。有研究显示,口腔黏膜炎在这些患者中的发生率可高达50%~80%,不仅影响患者生活质量,还可能延迟治疗进程、增加住院时间和医疗费用^[1]。口腔黏膜炎的发生与多种因素相关,包括化疗药物、放疗及免疫抑制治疗等^[2-3]。有研究表明,营养不良会导致免疫功能下降,增加感染风险,从而加重口腔黏膜的损伤^[4]。有研究指出,营养控制状态评分(Controlling nutritional status score, CONUT)作为评估患者营养状态的工具,已被广泛应用于多种疾病的研究,包括肿瘤、心血管疾病等,但在异基因造血干细胞移植患者中的应用尚不多见^[5-6]。基于当前的研究现状,了解营养控制状态对老年异基因造血干细胞移植患者并发口腔黏膜炎的影响,可能为临床提供有效的预测工具和干预策略。因此,探讨CONUT评分在老年患者异基因造血干细胞移植治疗后并发口腔黏膜炎的预测价值具有重要的临床意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2021年1月—2023年12月空军军医大学第一附属医院进行异基因造血干细胞移植治疗的80例老年患者作为研究对象,其中男35例,女45例。纳入标准:①符合异基因造血干细胞移植治疗指征;②年龄>65岁;③临床资料完整。排除标准:①有严重心肺疾病、肝肾功能不全或其他重大合并症的患者;②过去1个月内有严重感染或慢性感染(如结核、人类免疫缺陷病毒等)的患者;

③有活动性恶性肿瘤的患者,尤其是正在接受化疗或放疗的患者;④存在严重营养不良或极度肥胖的患者;⑤近期使用免疫抑制剂、抗生素或其他可能影响口腔健康药物的患者;⑥有严重口腔疾病如牙周炎、口腔溃疡等的患者;⑦有严重精神疾病或认知障碍的患者;⑧拒绝参与研究或缺乏配合的患者。依据患者是否并发口腔黏膜炎分为口腔黏膜炎组(24例)和非口腔黏膜炎组(56例)。本研究经空军军医大学第一附属医院伦理委员会审查通过(伦理批号:20200075)。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 通过电子病历系统采集患者年龄、性别、体质量指数(Body mass index, BMI)、疾病类型、吸烟史、饮酒史、口腔疾患史、口腔清洁频率、骨髓抑制分级(0~I、II~III、IV)、使用甲氨蝶呤、使用糖皮质激素、使用靶向药物、血红蛋白、胆红素、肌酐。

1.2.2 口腔黏膜炎标准 依据WHO口腔黏膜炎评估量表判定,0级表示患者口腔黏膜正常;I级表示口腔黏膜组织中有红斑,且具有疼痛症状;II级表示患者口腔黏膜存在红斑、溃疡,可以进食干预;III级表示口腔黏膜存在溃疡,并且仅能予以流质饮食^[7]。将0级患者纳入非口腔黏膜炎组,将≥I级患者纳入口腔黏膜炎组。

1.2.3 CONUT评分 CONUT评分内容包括血清白蛋白水平(g/dL)、血清总胆固醇水平(mg/dL)和总淋巴细胞计数(个/mm³),评分范围为0~12分,分数越高,营养状况越差^[8]。对患者进行分类,正常(0~1分)、轻度(2~4分)、中度(5~8分)重度(9~12),具体评分内容见表1。

表1 CONUT评分的参数构成及评分标准

Tab.1 Parameter composition and scoring criteria of CONUT scoring

参数	分数			
血清白蛋白(g/mL)	≥3.50	3.00~3.49	2.50~2.99	<2.50
白蛋白分数(分)	0	2	4	6
总胆固醇(mg/dL)	>180	140~180	100~139	<100
总胆固醇分数(分)	0	1	2	3
总淋巴细胞计数(个/mm ³)	≥1 600	1 200~1 599	800~1 199	<800
淋巴细胞计数分数(分)	0	1	2	3
CONUT评分(分)	0~1	2~4	5~8	9~12

1.3 统计学方法

采用SPSS26.0统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料用例(%)表示,两组间比较采用 χ^2 检验,以单因素分析中差异有统计学意义的变量为自变量进行多因素logistic回归分析;采用ROC曲线评估CONUT评分对老年患者异基因

造血干细胞移植后并发口腔黏膜炎的预测效能,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

两组疾病类型、使用甲氨蝶呤、使用糖皮质激素、CONUT评分比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表 2 两组基线资料比较

Tab. 2 Comparison of baseline data between the two groups

资料	口腔黏膜炎组(24 例)	非口腔黏膜炎组(56 例)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	72.32 ± 3.46	73.85 ± 4.66	1.445	0.153
性别[例(%)]			2.963	0.085
男	14(58.33)	21(37.50)		
女	10(41.67)	35(62.50)		
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	22.18 ± 1.77	22.71 ± 1.26	1.520	0.133
疾病类型[例(%)]			27.665	<0.001
淋系疾病	15(62.50)	8(14.29)		
浆细胞疾病	1(4.17)	36(64.29)		
髓细胞疾病	8(33.33)	12(21.43)		
吸烟史[例(%)]	4(16.67)	7(12.50)	0.246	0.620
饮酒史[例(%)]	5(20.83)	6(10.71)	1.451	0.228
口腔疾患史[例(%)]	14(58.33)	22(39.29)	2.463	0.117
口腔清洁频率[例(%)]			5.394	0.067
1 次/d	16(66.67)	22(39.29)		
2 次/d	7(29.17)	26(46.43)		
≥3 次/d	1(4.17)	8(14.29)		
骨髓抑制分级[例(%)]			1.436	0.488
0~ I	5(20.83)	18(32.14)		
II ~ III	5(20.83)	13(23.21)		
IV	14(58.33)	25(44.64)		
使用甲氨蝶呤[例(%)]	5(20.83)	2(3.57)	6.270	0.012
使用糖皮质激素[例(%)]	14(58.33)	11(19.64)	11.706	<0.001
使用靶向药物[例(%)]	6(25.00)	7(12.50)	1.929	0.165
血红蛋白($\bar{x} \pm s$, g/L)	106.33 ± 16.95	102.79 ± 15.31	0.918	0.362
胆红素($\bar{x} \pm s$, ng/dL)	8.88 ± 0.85	9.18 ± 0.69	1.660	0.101
肌酐($\bar{x} \pm s$, ng/dL)	64.76 ± 16.16	63.41 ± 14.52	0.368	0.714
CONUT 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	8.29 ± 1.51	4.41 ± 2.45	7.181	<0.001

2.2 多因素 logistic 回归分析老年患者异基因造血干细胞移植治疗后并发口腔黏膜炎的影响因素

以疾病类型(髓细胞疾病=1, 浆细胞疾病=2, 淋系疾病=3)、使用甲氨蝶呤(否=0, 是=1)、使用糖皮质激素(否=0, 是=1)、CONUT 评

分(数值型变量原值输入)作为自变量, 以是否并发口腔黏膜炎作为因变量进行多因素 logistic 回归分析。结果显示使用甲氨蝶呤、使用糖皮质激素、CONUT 评分为独立危险因素($P < 0.05$), 浆细胞疾病为独立保护因素($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 多因素 logistic 回归分析老年患者异基因造血干细胞移植治疗后并发口腔黏膜炎的影响因素

Tab. 3 Multivariate logistic regression analysis of factors of oral mucositis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the elderly

自变量	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i> 值	OR	95% CI
浆细胞疾病	-3.178	1.112	8.171	0.004	0.042	0.005~0.368
淋系疾病	1.034	0.632	2.673	0.102	2.812	0.814~9.715
使用甲氨蝶呤	1.961	0.878	4.986	0.026	7.105	1.271~39.725
使用糖皮质激素	1.745	0.533	10.704	0.001	5.727	2.013~16.293
CONUT 评分	1.096	0.270	16.548	<0.001	2.993	1.765~5.077

2.3 CONUT 评分对老年患者异基因造血干细胞移植治疗后并发口腔黏膜炎的预测效能

CONUT 评分预测老年患者异基因造血干细胞

移植治疗后并发口腔黏膜炎的 ROC 曲线显示, AUC 为 0.841 (95% CI: 0.741 ~ 0.941, $P < 0.001$), 灵敏度为 0.750, 特异度为 0.839, 最大

约登指数为 0.589, 最佳临界值为 6.94 分, 提示其具有良好的预测价值, 见图 1。

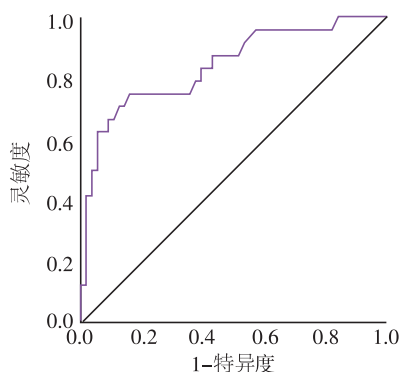


图 1 CONUT 评分预测老年患者异基因造血干细胞移植治疗后并发口腔黏膜炎的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of CONUT score in predicting oral mucositis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the elderly

3 讨论

口腔黏膜炎是异基因造血干细胞移植患者常见的并发症之一, 其发病机制主要涉及多重因素。移植后患者接受的化疗和放疗会导致口腔黏膜的直接损伤, 破坏黏膜的结构和屏障功能, 使得口腔内的细菌和病毒更易侵入; 患者的免疫系统也会受到抑制, 特别是 T 淋巴细胞的功能降低, 导致机体对口腔内病原体的应对能力减弱^[9]。此外, 口腔黏膜的再生能力也因移植后免疫系统的重建而受到影响。并发口腔黏膜炎患者主要表现为疼痛、红肿和溃疡, 还可能妨碍患者的进食与营养摄入, 导致体质量下降和营养不良, 从而影响患者整体的恢复进程和生活质量^[10-11]。因此, 及时识别并管理口腔黏膜炎对于提高异基因造血干细胞移植患者的生存率和生活质量至关重要。

CONUT 评分是评估住院患者营养状态的常用工具, 包含白蛋白、胆固醇、淋巴细胞等指标。白蛋白是评估营养与肝功能的重要指标, 低水平可能提示营养不良^[12]; 胆固醇作为脂质代谢关键成分, 可反映营养与代谢状态^[13]; 淋巴细胞计数变化则关联免疫与营养状况。口腔黏膜炎的发生与全身营养状况密切相关。本研究中, 口腔黏膜炎组 CONUT 评分显著高于非口腔黏膜炎组, 多因素 logistic 回归显示其为独立影响因素, 即评分每增加 1 单位, 口腔黏膜炎发生风险约增至 3 倍, 提示营养状况与发病风险呈显著正相关。作用机制方面, 营养不良导致的低蛋白血症会损害口腔黏膜屏障功能, 使其更易受感染侵袭; 胆固醇水平下降影响细胞膜完整性, 削弱口腔黏膜上皮细胞及免疫细胞功能^[14]; 淋巴细胞减少则降低免疫防御能力, 加上移植后放化疗所致骨髓抑制进一步削弱免疫, 导致病原微生物易侵入繁殖, 引发口

腔黏膜炎^[15-16]。因此, 当老年患者营养不良时, 口腔黏膜更易受损并发黏膜炎。

本研究还发现, 疾病类型、使用甲氨蝶呤、使用糖皮质激素均为老年患者异基因造血干细胞移植后并发口腔黏膜炎的独立因素。其中浆细胞疾病可降低发病风险, 甲氨蝶呤、糖皮质激素则分别使风险增至约 7 倍、5.7 倍。作用机制方面, 浆细胞疾病因免疫受损、化疗剂量高可能致黏膜脆弱易感染, 其全身炎症反应或加重黏膜损伤^[17]。甲氨蝶呤作为抗代谢药, 抑制细胞增殖而阻碍黏膜再生^[18]。糖皮质激素可通过抑制炎症和免疫降低抗感染能力^[19]。两者联用可能加剧黏膜损伤与感染风险, 诱发口腔黏膜炎。

ROC 曲线显示, CONUT 评分预测老年患者异基因造血干细胞移植后口腔黏膜炎的 AUC 为 0.841, 诊断效能良好。灵敏度 0.750, 特异度 0.839, 最大约登指数 0.589, 区分效果较好。最佳临界值 6.94 分, 此阈值下可有效区分高低风险。阈值降低可提高敏感性但降低特异性, 升高则反之, 临床上需权衡以达最佳预警效果。

综上所述, CONUT 评分可作为老年患者异基因造血干细胞移植后口腔黏膜炎的风险预测工具, 具有临床应用价值。但本研究仍存在样本量小, 代表性有限; 未纳入口腔卫生、抗肿瘤治疗等影响因素; 横断面设计难以确立因果关系的问题。未来需扩大样本量、开展纵向研究及多维度分析, 以验证其预测能力。

参考文献

- [1] Girisa S, Kumar A, Rana V, et al. From simple mouth cavities to complex oral mucosal disorders-curcuminoids as a promising therapeutic approach[J]. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2021, 4(2):647-665.
- [2] Villafuerte K, Martinez C, Dantas F T, et al. The impact of chemotherapeutic treatment on the oral microbiota of patients with cancer: a systematic review[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2018, 125(6):552-566.
- [3] Utsman R A, Epstein J B, Elad S. Budesonide for local therapy of complex oral mucosal immune-mediated inflammatory diseases: case reports[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2008, 106(1):e11-17.
- [4] Gezimu W, Demeke A, Duguma A. Noma-a neglected disease of malnutrition and poor oral hygiene: a mini-review[J]. *SAGE Open Med*, 2022, 10: 2050312122-1098110.
- [5] Tsuda S, Nakayama M, Tanaka S, et al. The association of controlling nutritional status score and prognostic nutritional index with cardiovascular diseases: the fukuoka kidney disease registry study[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2023, 30(4):390-407.
- [6] Arero G, Arero A G, Mohammed S H, et al. Prognostic potential of the controlling nutritional status (CONUT)

- score in predicting all-cause mortality and major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease: a meta-analysis[J]. *Front Nutr*, 2022,9:850641.
- [7] 顾艳茹, 桑燕, 朱健华. 癌症患者口腔黏膜炎评估的最佳实践[J]. *护士进修杂志*, 2015,30(11):1010-1014.
Gu Y H, Sang Y, Zhu J H. Best practices for the assessment of oral mucositis in cancer patients [J]. *J Nurs Train*, 2015, 30(11):1010-1014.
- [8] Kim D, Shim J, Kim Y G, et al. Malnutrition and risk of procedural complications in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021,8:736042.
- [9] Costa-da-Silva A C, Aure M H, Dodge J, et al. Salivary ZG16B expression loss follows exocrine gland dysfunction related to oral chronic graft-versus-host disease [J]. *iScience*, 2022,25(1):103592.
- [10] Zhou X Y, Pan Z W, Zhang J L, et al. [Research progress on prevention and local intervention of oral mucositis in patients with hematopoietic stem cell transplantation][J]. *Chin J Stomatol*, 2023,58(5):491-497.
- [11] van Leeuwen S, Potting C, Huysmans M, et al. Salivary changes before and after hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019,25(6):1055-1061.
- [12] Enkobahry A, Sime T, Kene K, et al. Blood biomarkers as potential malnutrition screening alternatives among adult patients with cancer on treatment in oncology unit of jimma tertiary hospital: a cross-sectional analysis [J]. *BMC Nutr*, 2023,9(1):38.
- [13] Li Z Z, Huang Q, Yang X L, et al. Cholesterol metabolic markers for differential evaluation of patients with hyperlipidemia and familial hypercholesterolemia [J]. *Dis Markers*, 2022,2022:2008556.
- [14] He L, Zhou X, Huang N, et al. Functions of pregnane X receptor in self-detoxification [J]. *Amino Acids*, 2017,49(12):1999-2007.
- [15] Knight R, Board-Davies E, Brown H, et al. Oral progenitor cell line-derived small extracellular vesicles as a treatment for preferential wound healing outcome [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2022,11(8):861-875.
- [16] Hesse J, Schmalfuss A, Kvaal S I. Photodynamic therapy of oral lichen planus [J]. *Photochem Photobiol Sci*, 2020,19(10):1271-1279.
- [17] Vassilopoulos S, Shehadeh F, Kalligeros M, et al. Targeted therapies in CLL/SLL and the cumulative incidence of infection: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2022,13:989830.
- [18] Nakagaki M, Kennedy G A, Gavin N C, et al. The incidence of severe oral mucositis in patients undergoing different conditioning regimens in haematopoietic stem cell transplantation [J]. *Support Care Cancer*, 2022,30(11):9141-9149.
- [19] Sadr-Azodi O, Mattsson F, Bexliu T S, et al. Association of oral glucocorticoid use with an increased risk of acute pancreatitis: a population-based nested case-control study [J]. *JAMA Intern Med*, 2013,173(6):444-449.

片语健康

前糖尿病

全世界约 7.2 亿人处于血糖超标但还未被诊断为糖尿病的状态。这种状态被界定为前糖尿病 (Prediabetes)。前糖尿病的判定标准是: 空腹血糖 (Fasting blood glucose) 100~125 mg/dL; 口服葡萄糖 75 g 后 2 h 血糖为 140~199 mg/dL; 糖化血红蛋白 (HbA1C) 5.7%~6.4% 或 6.0%~6.4%^[1]。每年有约 5%~10% 的前糖尿病会发展成糖尿病, 也有相同比例的回归正常^[1]。前糖尿病是糖代谢异常的临界状态。处于此状态的“亚健康”人, 如同站在分叉路口, 面临“向左走”或“向右走”的选择。“向左走”可能成为糖尿病患者; “向右走”可能离开糖尿病。人生充满选择, 选择左右未来。

改变生活方式 (Lifestyle modification) 可能纠正前糖尿病, 而且是“一线疗法”。这些“一线疗法”可以是: 坚持中等强度运动 (Moderate-intensity exercise) (≥ 150 min/周); 坚持健康低热量饮食 (Healthy reduced-calorie diet) (每天摄入的热量比维持体质量所需的低 500~1 000 kcal); 将基线体质量 (Baseline body weight) 减少 7%^[2]。

就前糖尿病患者而言, 改变生活方式的获益优于服用二甲双胍 (Metformin)^[3]。

参考文献

- [1] Lancet T. Diabetes: a defining disease of the 21st century [J]. *Lancet*, 2023,401(10394):2087.
- [2] A N E, Grazia A, R V A, et al. 3. Prevention or delay of type 2 diabetes and associated comorbidities: standards of care in diabetes-2023. [J]. *Diabetes care*, 2023,46(Supplement_1):S41-S48.
- [3] Echouffo-Tcheugui J B, Perreault L, Ji L, et al. Diagnosis and management of prediabetes: a review [J]. *JAMA*, 2023,329(14):1206-1216.

(作者:于永利)