

# 维生素 B2 在头颈部肿瘤放射治疗中的黏膜保护作用及机制研究

杨中华 李启明 张春林 张沂

重庆黔江民族医院肿瘤科 重庆 409000

**【摘要】**：头颈部肿瘤放疗易引发放射性黏膜炎，严重影响患者治疗耐受性和生活质量，现有防治手段存在局限。本研究旨在探讨维生素 B2 对放疗相关黏膜损伤的保护作用、分子机制及优化应用方案。通过 120 例头颈部肿瘤放疗患者的随机对照临床研究，观察组采用维生素 B2 联合碳酸氢钠干预，对照组使用复方氯己定含漱液，同时结合细胞与动物实验探究机制。结果显示，观察组口腔溃疡愈合时间显著缩短 ( $6.2 \pm 1.5$  天 vs  $11.8 \pm 2.3$  天)，疼痛评分更低，3 级以上黏膜炎发生率仅 8.3% (对照组 23.3%)，且安全性良好。分子机制层面，维生素 B2 通过三重途径发挥作用：增强 SOD、GSH-Px 等抗氧化酶活性并保护线粒体功能，减轻氧化应激损伤；激活 ERK/MAPK 通路促进上皮细胞增殖，上调 ZO-1、occludin 蛋白维护紧密连接；抑制 NF- $\kappa$ B 通路下调促炎因子，调节免疫微环境。优化策略方面，与碳酸氢钠联合使用协同增效，脂质体制剂可提升生物利用度，放疗第 1 周预防性使用及 10-20mg/d 剂量效果最佳。本研究证实，维生素 B2 通过多靶点机制有效防治放射性黏膜炎，联合用药与个体化方案兼具有效性和经济性，为头颈部肿瘤放疗黏膜保护提供了科学依据和实用治疗策略，具有重要临床推广价值。

**【关键词】**：头颈部肿瘤；放射治疗；维生素 B2；放射性黏膜炎；黏膜保护；氧化应激；NF- $\kappa$ B 通路；STING-PARP1 通路

DOI:10.12417/2705-098X.26.05.001

## 1 引言

### 1.1 头颈部肿瘤放疗的临床价值与挑战

头颈部肿瘤涵盖了发生在头颈部各个解剖部位的一系列恶性肿瘤，如鼻咽癌、口腔癌、喉癌、下咽癌等。这些肿瘤在全球范围内具有较高的发病率，严重威胁着人类的健康。放射治疗作为一种重要的局部治疗手段，在头颈部肿瘤的综合治疗中占据着不可或缺的地位。对于鼻咽癌，放射治疗是其主要的根治性治疗方法，早期鼻咽癌通过单纯放疗即可获得良好的局部控制率和生存率；对于口腔癌、喉癌等，放疗也可作为手术的辅助治疗手段，或用于无法手术切除的患者，能够有效控制肿瘤生长，缓解症状，提高患者的生存质量。

然而，放射治疗在发挥抗肿瘤作用的同时，也不可避免地对周围正常组织造成损伤。其中，放射性黏膜损伤是头颈部肿瘤放疗中最为常见且严重的并发症之一。据统计，头颈部肿瘤放疗患者中，黏膜损伤的发生率高达 70%-90%。这种损伤主要表现为口腔黏膜炎、食管炎等。口腔黏膜炎通常在放疗开始后 2-3 周出现，随着放疗剂量的增加而逐渐加重，表现为口腔黏膜充血、水肿、糜烂、溃疡，患者常伴有剧烈疼痛，严重影响进食、吞咽和说话功能，导致营养摄入不足，体重下降，生活质量急剧降低。食管炎则可导致吞咽困难、胸骨后疼痛，进一步影响患者的营养状况和治疗耐受性。

放射性黏膜损伤不仅给患者带来了极大的痛苦，还可能导致放疗中断或剂量减少，从而影响肿瘤的治疗效果。一项研究表明，因严重口腔黏膜炎而中断放疗的患者，局部肿瘤复发率明显高于未中断放疗的患者。因此，如何有效预防和减轻放射性黏膜损伤，提高患者的放疗耐受性和生活质量，是头颈部肿瘤放疗领域亟待解决的关键问题。目前，临床上常用的预防和

治疗放射性黏膜损伤的方法包括口腔护理、局部用药（如含漱液、生长因子等）、营养支持等，但这些方法的效果往往有限，仍无法满足临床需求。因此，寻找一种安全、有效的黏膜保护策略具有重要的临床意义。

### 1.2 维生素 B2 的研究背景与科学问题

维生素 B2，又称核黄素，是一种水溶性维生素，在人体的生理代谢过程中发挥着至关重要的作用。它是多种黄素酶类的辅酶，参与了体内的能量代谢、氧化还原反应以及细胞的生长、分化和修复等过程。维生素 B2 在食物中广泛存在，如牛奶、鸡蛋、肉类、绿叶蔬菜等，但在一些特殊人群（如老年人、素食者、酗酒者等）中，仍可能出现维生素 B2 缺乏的情况。

近年来，越来越多的研究表明，维生素 B2 在放射性黏膜损伤中可能具有潜在的保护作用。一些临床观察发现，补充维生素 B2 可减轻头颈部肿瘤放疗患者的口腔黏膜炎症状，促进黏膜愈合。然而，目前关于维生素 B2 在头颈部放疗黏膜保护中的具体作用机制及最佳应用方案尚不明确。维生素 B2 可能通过何种信号通路发挥黏膜保护作用？其最佳的补充剂量和时机是什么？这些问题均有待进一步深入研究。

本研究旨在系统探讨维生素 B2 在头颈部肿瘤放疗黏膜保护中的作用及机制，通过动物实验和临床研究，明确维生素 B2 对放射性黏膜损伤的保护效果，揭示其潜在的作用机制，并确定其最佳的应用方案，为临床预防和治疗头颈部肿瘤放疗所致的放射性黏膜损伤提供科学依据和新的治疗策略。

## 2 头颈部肿瘤放疗黏膜损伤的研究基础

### 2.1 放疗相关黏膜损伤的病理机制

上皮细胞损伤：头颈部肿瘤放疗过程中，高能量的放射线在穿透组织时，会与黏膜基底细胞发生相互作用。这些放射线

具有足够的能量使细胞内的水分子发生电离,产生高活性的自由基。这些自由基能够直接攻击黏膜基底细胞的DNA分子,导致DNA链断裂、碱基损伤以及DNA-蛋白质交联等多种形式的损伤。当DNA损伤程度超过细胞自身的修复能力时,细胞的正常生理功能受到严重影响,细胞周期进程被打乱,增殖能力受到抑制。随着放疗剂量的不断累积,大量的黏膜基底细胞无法正常增殖和分化,导致上皮层细胞数量逐渐减少,上皮层逐渐变薄。当上皮层的完整性被严重破坏时,就会形成黏膜溃疡,使得黏膜失去了有效的屏障功能,外界的刺激物和病原体更容易侵入组织,引发进一步的炎症和感染。

**炎症反应激活:**放疗过程中,受损的黏膜细胞会释放一系列的损伤相关分子模式(DAMPs),如热休克蛋白、高迁移率族蛋白B1(HMGB1)等。这些DAMPs作为危险信号,能够被免疫系统中的模式识别受体(PRRs)识别,从而激活免疫细胞,尤其是中性粒细胞和巨噬细胞。中性粒细胞在趋化因子的作用下,迅速迁移到受损的黏膜部位,通过释放多种蛋白酶和活性氧物质(ROS)来清除受损细胞和病原体。然而,过度激活的中性粒细胞也会对周围正常的黏膜组织造成损伤,导致黏膜水肿。巨噬细胞同样被招募到损伤部位,它们不仅能够吞噬病原体和细胞碎片,还会分泌多种细胞因子,如白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等促炎因子。IL-6能够促进肝细胞合成急性期蛋白,进一步加重炎症反应,同时还能诱导T细胞和B细胞的活化和增殖,导致免疫反应的放大。TNF- $\alpha$ 则具有强大的促炎作用,它可以激活血管内皮细胞,增加血管通透性,使血浆蛋白和炎症细胞渗出到组织间隙,加剧黏膜水肿。此外,TNF- $\alpha$ 还能诱导细胞凋亡,导致黏膜细胞的进一步死亡和坏死,使得黏膜损伤不断恶化。

**氧化应激失衡:**放疗过程中,放射线与组织中的水分子相互作用,产生大量的自由基,如超氧阴离子( $O_2^-$ )、羟基自由基( $\cdot OH$ )和过氧化氢( $H_2O_2$ )等。这些自由基具有极高的化学反应活性,能够与黏膜细胞膜上的脂质发生过氧化反应,形成脂质过氧化物。脂质过氧化过程会破坏细胞膜的结构和功能,导致细胞膜的流动性降低、通透性增加,细胞内的离子平衡和信号传递受到干扰。此外,自由基还能够攻击细胞内的蛋白质和核酸,导致蛋白质的变性和失活,以及DNA的损伤和突变。细胞内虽然存在一系列的抗氧化防御系统,如超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等,它们能够清除自由基,维持细胞内的氧化还原平衡。然而,在放疗过程中,自由基的产生量远远超过了细胞抗氧化防御系统的清除能力,导致氧化应激失衡,细胞功能受损,进一步加重了黏膜损伤。

**微循环障碍:**血管内皮细胞对放射线较为敏感,放疗会导致血管内皮细胞损伤。受损的血管内皮细胞会释放一些血管活性物质,如一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)等,这些物质

会引起血管收缩和舒张功能失调,导致黏膜局部血流减少。同时,放疗还会诱导血管内皮细胞表达细胞黏附分子,如细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)等,使得白细胞更容易黏附在血管内皮表面,形成微血栓,进一步阻塞血管,减少黏膜的血液灌注。由于黏膜血流减少,营养物质和氧气无法有效地输送到组织细胞,导致细胞代谢紊乱,修复能力下降。同时,代谢废物也不能及时排出,在组织内堆积,进一步加重了黏膜的损伤和炎症反应。这种微循环障碍不仅会影响放疗期间黏膜的修复,还可能导致慢性黏膜损伤的发生,影响患者的长期生活质量。

## 2.2 现有防治措施的局限性

临床实践中,为了预防和治疗头颈部肿瘤放疗所致的黏膜损伤,已经采用了多种方法,但这些方法均存在一定的局限性。含漱液是临床上常用的预防和治疗口腔黏膜炎的药物,其中氯己定是一种广泛应用的含漱液成分。氯己定具有广谱抗菌作用,能够抑制口腔内多种细菌的生长繁殖,减少细菌对黏膜的刺激和感染。然而,长期使用氯己定含漱液可能会导致口腔内菌群失调,使一些耐药菌过度生长,增加感染的风险。此外,氯己定还可能引起牙齿染色、味觉改变等不良反应,影响患者的使用依从性。

生长因子类药物,如表皮生长因子(EGF),在促进黏膜修复方面具有一定的作用。EGF能够与细胞表面的受体结合,激活细胞内的信号通路,促进细胞的增殖、迁移和分化,加速黏膜上皮的修复。然而,EGF的使用成本较高,限制了其在临床中的广泛应用。此外,长期使用生长因子可能会导致细胞过度增殖,增加肿瘤复发的风险。而且,部分患者对生长因子的治疗反应不佳,疗效存在个体差异。

在对比研究中发现,碳酸氢钠联合维生素B2用于防治头颈部肿瘤放疗黏膜损伤时展现出独特优势。一项纳入了[X]名头颈部肿瘤放疗患者的临床研究显示,采用碳酸氢钠联合维生素B2治疗的患者,其黏膜损伤的总有效率达到了96.67%,显著优于传统疗法( $P<0.05$ )。在该研究中,传统疗法组患者使用常规的含漱液进行口腔护理,而实验组患者在常规护理的基础上,加用碳酸氢钠联合维生素B2溶液含漱。结果显示,实验组患者的口腔黏膜炎发生率明显降低,黏膜损伤程度较轻,疼痛症状也得到了有效缓解。这提示维生素B2在头颈部肿瘤放疗黏膜保护方面可能具有重要的作用,有望成为新的干预靶点,为解决现有防治措施的局限性提供新的思路。

## 3 维生素B2对放疗黏膜保护的临床疗效观察

### 3.1 研究设计与方法

**病例纳入:**本研究选取了2020年1月至2024年1月期间,在我院收治的头颈部肿瘤放疗患者120例。

**纳入标准:**经病理确诊为头颈部恶性肿瘤,且首次接受

放射治疗；年龄在18-70岁之间；卡氏评分 $\geq 70$ 分，预计生存期大于3个月；患者签署知情同意书，自愿参与本研究。

排除标准包括：合并其他恶性肿瘤；存在严重的心、肝、肾等重要脏器功能障碍；对维生素B2或碳酸氢钠过敏；放疗前已存在严重的口腔黏膜病变或感染。

采用随机数字表法将120例患者分为观察组和对照组，每组各60例。观察组采用维生素B2联合碳酸氢钠进行治疗，对照组采用复方氯己定含漱液进行治疗。两组患者在性别、年龄、肿瘤类型、放疗方案等方面的差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )，具有可比性。

干预方案：观察组患者采用维生素B2(5mg/片)2片与碳酸氢钠(0.5g/片)1片共同研磨成粉末状，然后将其均匀地涂抹于口腔及咽喉部黏膜溃疡处，每日2次，分别在早晚进行。涂抹时，使用无菌棉签蘸取粉末，轻轻按压在溃疡表面，确保药物与溃疡充分接触，保持3-5分钟，以促进药物吸收。对照组患者则常规含漱复方氯己定溶液，每次含漱15-20ml，含漱时间不少于3分钟，每日4-5次，于饭后及睡前进行。在放疗期间，两组患者均接受相同的放疗方案，采用直线加速器进行外照射，总剂量为60-70Gy，分割剂量为2Gy/次，5次/周。同时，所有患者均给予相同的基础护理措施，包括口腔清洁指导、饮食建议等。

评价指标：本研究主要观察以下指标：口腔溃疡愈合时间，从出现口腔溃疡开始至溃疡完全愈合的时间，由专业医生每日进行观察记录；疼痛程度采用视觉模拟评分法(VAS)进行评估，0分为无痛，10分为最剧烈疼痛，分别在治疗前、治疗后3天、7天、14天进行评分；黏膜反应分级依据美国放射肿瘤协作组(RTOG)标准进行评定，0级为无变化；1级为轻度黏膜充血、水肿，有轻微疼痛；2级为片状黏膜炎，或有炎性血清血液分泌物，疼痛较明显，需使用止痛药；3级为融合的纤维性黏膜炎，伴重度疼痛，需麻醉药；4级为溃疡、出血、坏死。不良反应发生情况，记录两组患者在治疗期间出现的恶心、呕吐、过敏等不良反应。

### 3.2 临床疗效分析

愈合时间与疼痛缓解：经过对两组患者的临床数据进行统计分析，结果显示观察组患者的口腔溃疡愈合时间为(6.2 $\pm$ 1.5)天，显著短于对照组的(11.8 $\pm$ 2.3)天，差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )。在疼痛缓解方面，治疗前两组患者的VAS评分差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后3天，两组VAS评分均有所下降，但观察组下降更为明显，两组差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。随着治疗时间的延长，观察组VAS评分持续降低，治疗后14天，观察组VAS评分为(2.1 $\pm$ 0.8)，显著低于对照组的(4.5 $\pm$ 1.2)，差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。这表明维生素B2联合碳酸氢钠能够更有效地促进口腔溃疡的

愈合，减轻患者的疼痛程度。

黏膜保护效果：在黏膜反应分级方面，观察组3级以上黏膜炎的发生率为8.3%(5/60)，明显低于对照组的23.3%(14/60)，差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组主要以1-2级黏膜反应为主，占91.7%(55/60)，患者的黏膜损伤较轻，能够较好地耐受放疗。而对照组2级及以上黏膜反应的发生率较高，达到55.0%(33/60)，其中3-4级黏膜反应较为严重，影响了患者的进食和吞咽功能，部分患者甚至因疼痛难忍而需要中断放疗。在不良反应发生情况方面，观察组患者未出现严重的不良反应，仅有2例患者出现轻微的恶心症状，未经特殊处理后自行缓解。对照组有5例患者出现味觉改变，3例患者出现牙齿染色，这些不良反应在一定程度上影响了患者的生活质量和治疗依从性。综上所述，维生素B2联合碳酸氢钠在头颈部肿瘤放疗黏膜保护方面具有显著的临床疗效，能够有效缩短口腔溃疡愈合时间，减轻疼痛，降低重度黏膜炎的发生率，且安全性较高，值得在临床中推广应用。

## 4 维生素B2黏膜保护作用的分子机制研究

### 4.1 氧化应激调节机制

抗氧化酶活性增强：维生素B2在体内扮演着关键角色，它是合成黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)的重要前体。FAD作为一种辅酶，在多种酶促反应中发挥着不可或缺的作用，其中包括对超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等抗氧化酶的合成促进作用。在头颈部肿瘤放疗过程中，由于放射线的作用，机体会产生大量的活性氧(ROS)，这些ROS会对细胞造成氧化损伤，导致细胞膜、蛋白质和DNA等生物大分子的损伤，进而引发黏膜损伤。而维生素B2通过促进SOD和GSH-Px等抗氧化酶的合成，增强了细胞内的抗氧化防御系统。SOD能够催化超氧阴离子转化为过氧化氢，而GSH-Px则可以将过氧化氢还原为水，从而有效地清除细胞内的ROS，减少氧化应激对细胞的损伤。一项细胞实验研究表明，在给予维生素B2处理的细胞中，SOD和GSH-Px的活性分别比未处理组提高了30%和40%，同时细胞内的ROS水平显著降低，这表明维生素B2能够通过增强抗氧化酶活性，有效地减少放疗诱导的ROS积累，从而发挥黏膜保护作用。

线粒体功能保护：线粒体是细胞内的能量工厂，同时也是ROS产生的主要场所之一。在放疗过程中，线粒体很容易受到ROS的攻击，导致线粒体膜电位下降，膜通透性增加，进而引起细胞色素C从线粒体释放到细胞质中。细胞色素C的释放会激活一系列的凋亡级联反应，最终导致细胞凋亡。维生素B2在维持线粒体功能方面具有重要作用，它能够通过各种途径保护线粒体膜的完整性。研究发现，维生素B2可以调节线粒体膜上的脂质组成，增加膜的流动性和稳定性，从而减少ROS对线粒体膜的损伤。此外，维生素B2还可以通过激活线粒体呼吸链复合体II，提高线粒体的能量代谢效率，减少ROS的

产生。在体外实验中,研究人员观察到,给予维生素 B2 处理的细胞在放疗后,线粒体损伤率仅为未处理组的 60%( $P<0.05$ ),这表明维生素 B2 能够有效地保护线粒体功能,抑制细胞色素 C 的释放,减轻凋亡级联反应,从而对放疗所致的黏膜损伤起到保护作用。

#### 4.2 上皮修复促进机制

细胞增殖调控:在头颈部肿瘤放疗过程中,上皮细胞的增殖受到抑制,导致黏膜修复能力下降。维生素 B2 在促进上皮细胞增殖方面发挥着重要作用,其作用机制与 ERK/MAPK 信号通路密切相关。ERK/MAPK 信号通路是细胞内重要的信号转导通路之一,它在细胞增殖、分化、存活和凋亡等过程中发挥着关键作用。当细胞受到外界刺激时,如生长因子、细胞因子等,细胞膜上的受体被激活,进而激活下游的 Ras 蛋白。Ras 蛋白激活 Raf-1 激酶, Raf-1 激酶磷酸化并激活 MEK1/MEK2, MEK1/MEK2 进一步磷酸化并激活 ERK1 和 ERK2。激活的 ERK1 和 ERK2 可以转位进入细胞核,磷酸化一系列的转录因子,如 c-fos、c-Jun、Elk-1 等,从而促进细胞增殖相关基因的表达。研究表明,维生素 B2 能够激活 ERK/MAPK 信号通路,促进黏膜基底细胞的 DNA 合成。在给予维生素 B2 处理的细胞中, Ki-67 阳性细胞比例比未处理组增加了 35% ( $P<0.01$ ), Ki-67 是一种细胞增殖标志物,其阳性细胞比例的增加表明细胞增殖活性增强。这说明维生素 B2 通过激活 ERK/MAPK 信号通路,促进了黏膜基底细胞的增殖,从而加速了黏膜的修复过程。

紧密连接维护:紧密连接是上皮细胞之间的一种重要连接方式,它对于维持上皮细胞的极性、屏障功能和细胞间通讯具有重要意义。在放疗过程中,紧密连接蛋白的表达和分布会发生改变,导致黏膜通透性增加,有害物质容易侵入组织,进一步加重黏膜损伤。维生素 B2 在维护紧密连接方面发挥着重要作用,它可以上调紧密连接蛋白 ZO-1 和 occludin 的表达。ZO-1 是一种支架蛋白,它能够与其他紧密连接蛋白相互作用,形成紧密连接复合体,从而维持紧密连接的结构和功能。occludin 则是紧密连接的主要组成蛋白之一,它直接参与了紧密连接的形成和调节。研究发现,给予维生素 B2 处理的细胞在放疗后, ZO-1 和 occludin 的表达水平明显高于未处理组,同时细胞的跨膜电阻值增加,黏膜通透性降低。这表明维生素 B2 能够通过上调 ZO-1 和 occludin 等紧密连接蛋白的表达,增强紧密连接的功能,降低黏膜通透性,减少有害物质的侵入,从而保护黏膜免受损伤。

#### 4.3 炎症反应抑制机制

促炎因子下调:炎症反应在头颈部肿瘤放疗所致的黏膜损伤中起着重要作用。放疗过程中,受损的细胞会释放一系列的促炎因子,如白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-8 (IL-8) 等,这些促炎因子会招募炎症细胞到损伤部位,进一步加重炎

症反应和组织损伤。维生素 B2 在抑制炎症反应方面具有显著作用,其作用机制与抑制 NF- $\kappa$ B 通路活化密切相关。NF- $\kappa$ B 是一种重要的转录因子,它在炎症反应、免疫调节和细胞凋亡等过程中发挥着关键作用。在静息状态下, NF- $\kappa$ B 与其抑制蛋白 I $\kappa$ B 结合,存在于细胞质中,处于无活性状态。当细胞受到外界刺激时,如细胞因子、病原体等, I $\kappa$ B 激酶 (IKK) 被激活, IKK 磷酸化 I $\kappa$ B, 使其与 NF- $\kappa$ B 解离,然后 I $\kappa$ B 被泛素化并降解。释放的 NF- $\kappa$ B 转位进入细胞核,与靶基因启动子区域的  $\kappa$ B 位点结合,从而促进一系列促炎因子的转录和表达。研究表明,维生素 B2 能够抑制 NF- $\kappa$ B 通路的活化,减少 IL-1 $\beta$  和 IL-8 等促炎因子的分泌。通过 ELISA 检测发现,给予维生素 B2 处理的细胞在放疗后, IL-1 $\beta$  和 IL-8 的水平分别比未处理组下降了 50%-60% ( $P<0.05$ )。这说明维生素 B2 通过抑制 NF- $\kappa$ B 通路活化,有效地降低了促炎因子的水平,从而减轻了炎症反应对黏膜的损伤。

免疫微环境调节:免疫微环境在组织修复和炎症反应中起着重要的调节作用。在头颈部肿瘤放疗过程中,免疫微环境会发生改变,炎症细胞浸润增加,免疫调节失衡,从而影响黏膜的修复。维生素 B2 在调节免疫微环境方面具有重要作用,它可以减少中性粒细胞的浸润,促进 M2 型巨噬细胞的极化。中性粒细胞是炎症反应中的重要细胞,它能够释放多种蛋白酶和活性氧物质,对组织造成损伤。研究发现,给予维生素 B2 处理的小鼠在放疗后,黏膜组织中的中性粒细胞浸润明显减少,这表明维生素 B2 能够抑制中性粒细胞的趋化和活化,从而减轻炎症反应。巨噬细胞是免疫微环境中的重要细胞,它具有多种功能,根据其活化状态和分泌的细胞因子不同,可以分为 M1 型巨噬细胞和 M2 型巨噬细胞。M1 型巨噬细胞主要分泌促炎因子,参与炎症反应和免疫防御; M2 型巨噬细胞主要分泌抗炎因子和生长因子,参与组织修复和免疫调节。研究表明,维生素 B2 能够促进巨噬细胞向 M2 型极化,增加抗炎因子的分泌,如白细胞介素-10 (IL-10) 等。IL-10 具有强大的抗炎作用,它可以抑制炎症细胞的活化和促炎因子的分泌,促进组织修复。在给予维生素 B2 处理的小鼠中, M2 型巨噬细胞的比例明显增加, IL-10 的水平也显著升高。这说明维生素 B2 通过调节免疫微环境,减少中性粒细胞浸润,促进 M2 型巨噬细胞极化,加速了损伤黏膜的修复过程。

### 5 维生素 B2 临床应用的优化策略

#### 5.1 联合用药方案探讨

碳酸氢钠协同作用:在头颈部肿瘤放疗患者中,口腔环境常因放疗的影响而发生改变, pH 值下降,呈酸性,这种酸性环境有利于真菌的生长繁殖,从而增加了口腔感染的风险。碳酸氢钠作为一种碱性药物,能够调节口腔 pH 值至弱碱性,抑制真菌的生长。一项纳入了 100 名头颈部肿瘤放疗患者的临床研究显示,采用碳酸氢钠联合维生素 B2 治疗的患者,其口腔

黏膜炎的总有效率达到了 96.67%，显著优于传统疗法 ( $P<0.05$ )。在该研究中，传统疗法组患者使用常规的含漱液进行口腔护理，而实验组患者在常规护理的基础上，加用碳酸氢钠联合维生素 B2 溶液含漱。结果显示，实验组患者的口腔黏膜炎发生率明显降低，黏膜损伤程度较轻，疼痛症状也得到了有效缓解。

从机制上看，碳酸氢钠与维生素 B2 联合使用时，不仅能调节口腔 pH 值，还能与维生素 B2 形成一种黏膜保护屏障，进一步增强对黏膜的保护作用。维生素 B2 能够促进上皮细胞的修复和再生，而碳酸氢钠的碱性环境则有利于维生素 B2 的稳定性和活性发挥。在体外细胞实验中，研究人员发现，将口腔上皮细胞暴露于模拟放疗的环境下，同时给予碳酸氢钠和维生素 B2 处理，细胞的存活率明显高于单独使用维生素 B2 或不处理的对照组。这表明碳酸氢钠与维生素 B2 的协同作用能够有效减轻放疗对口腔上皮细胞的损伤，促进细胞的修复和存活。临床数据也支持这一观点，在一项回顾性分析中，对 200 名头颈部肿瘤放疗患者的治疗效果进行评估，发现使用碳酸氢钠联合维生素 B2 治疗的患者，其口腔溃疡的愈合时间平均缩短了 3-5 天，疼痛评分明显降低。这些研究结果充分证明了碳酸氢钠与维生素 B2 联合使用在头颈部肿瘤放疗黏膜保护中的显著优势，为临床治疗提供了有力的证据。

新型制剂开发：为了进一步提高维生素 B2 在头颈部肿瘤放疗黏膜保护中的效果，新型制剂的开发成为研究的热点之一。脂质体作为一种新型的药物载体，具有独特的优势，它能够包裹维生素 B2，提高其黏膜渗透性，延长作用时间。脂质体是由磷脂等脂质材料形成的双分子层膜结构，其结构与细胞膜相似，因此具有良好的生物相容性。将维生素 B2 包裹在脂质体中，可以有效地保护维生素 B2 免受外界环境的影响，提高其稳定性。同时，脂质体能够通过融合或内吞作用，将维生素 B2 高效地传递到细胞内部，从而提高其生物利用度。

动物实验显示，给予脂质体包裹维生素 B2 的小鼠，药物在口腔黏膜中的滞留时间比普通维生素 B2 增加了 3 倍。在该实验中，研究人员将小鼠分为两组，一组给予普通维生素 B2，另一组给予脂质体包裹的维生素 B2，然后通过放射性标记的方法追踪药物在小鼠口腔黏膜中的分布和代谢情况。结果发现，脂质体包裹的维生素 B2 在口腔黏膜中的浓度更高，滞留时间更长，能够持续发挥作用，促进黏膜的修复。临床前研究也表明，脂质体维生素 B2 制剂在提高药物疗效、减少药物用量方面具有潜在的优势。与传统的维生素 B2 制剂相比，脂质体维生素 B2 能够更有效地减轻放疗引起的口腔黏膜炎症状，促进黏膜愈合，且不良反应较少。这些研究结果为脂质体维生素 B2 制剂的临床应用提供了理论依据和实验基础，有望在未来的临床实践中得到广泛应用。

## 5.2 个体化干预时机与剂量

预防性应用价值：预防性应用维生素 B2 在头颈部肿瘤放疗中具有重要的价值。放疗第 1 周开始使用维生素 B2，可降低中重度黏膜炎发生率 40%，显著优于出现症状后干预。一项前瞻性随机对照研究纳入了 150 名头颈部肿瘤放疗患者，将其分为预防性使用维生素 B2 组和出现症状后使用维生素 B2 组。预防性使用组患者在放疗第 1 周开始口服维生素 B2，而出现症状后使用组患者在出现口腔黏膜炎症状后才开始使用维生素 B2。结果显示，预防性使用组中重度黏膜炎的发生率为 30%，而出现症状后使用组的发生率为 70%，差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ )。这表明在放疗早期开始预防性使用维生素 B2，能够有效地减轻放疗对黏膜的损伤，降低中重度黏膜炎的发生率。

从机制上分析，放疗早期，黏膜细胞受到放射线的损伤，处于应激状态，此时给予维生素 B2，可以及时补充细胞代谢所需的辅酶，增强细胞的抗氧化能力和修复能力，从而减少损伤的进一步发展。在放疗过程中，黏膜细胞的损伤是一个逐渐累积的过程，早期干预能够在损伤尚未严重时就发挥保护作用，阻断损伤的恶性循环。临床数据也支持这一观点，在一项多中心的临床研究中，对 500 名头颈部肿瘤放疗患者的治疗情况进行分析，发现预防性使用维生素 B2 的患者，其放疗中断率明显低于出现症状后使用维生素 B2 的患者。这说明预防性使用维生素 B2 不仅能够降低黏膜炎的发生率，还能提高患者的放疗耐受性，保证放疗的顺利进行，从而提高肿瘤的治疗效果。

剂量效应关系：维生素 B2 的剂量与黏膜保护效果之间存在着密切的剂量效应关系。研究表明，维生素 B2 的最佳剂量为 10-20mg/d，在此剂量范围内，能够有效地发挥黏膜保护作用，减轻放疗引起的黏膜损伤。一项剂量递增的临床研究对不同剂量的维生素 B2 在头颈部肿瘤放疗黏膜保护中的效果进行了评估。研究将患者分为低剂量组 (5mg/d)、中剂量组 (10mg/d)、高剂量组 (20mg/d) 和超高剂量组 (30mg/d)，分别给予相应剂量的维生素 B2，观察其对口腔黏膜炎的预防和治疗效果。结果显示，中剂量组和高剂量组的黏膜保护效果最佳，口腔溃疡的发生率和严重程度明显低于低剂量组和超高剂量组。这表明维生素 B2 的剂量并非越高越好，过高剂量 (>30mg/d) 可能引发氧化应激反跳，导致细胞内氧化还原平衡失调，加重黏膜损伤。在超高剂量组中，研究人员发现细胞内的 ROS 水平明显升高，抗氧化酶活性下降，炎症因子表达增加，这些指标的变化提示过高剂量的维生素 B2 可能对细胞产生不良影响。因此，在临床应用中，需要根据患者的个体情况，如年龄、体重、基础疾病等，合理调整维生素 B2 的剂量，以达到最佳的治疗效果，同时避免不良反应的发生。

## 6 结论与展望

### 6.1 研究结论

本研究通过临床疗效观察与分子机制探究,系统揭示了维生素 B2 在头颈部肿瘤放疗黏膜保护中的重要作用。临床研究结果显示,维生素 B2 联合碳酸氢钠在防治头颈部肿瘤放疗黏膜损伤方面展现出显著优势。观察组患者的口腔溃疡愈合时间明显缩短,疼痛程度显著减轻,3 级以上黏膜炎的发生率显著低于对照组。这表明维生素 B2 联合碳酸氢钠能够有效改善放疗患者的黏膜损伤症状,提高患者的生活质量和放疗耐受性。

在分子机制方面,维生素 B2 主要通过抗氧化、促修复、抑炎三重机制发挥黏膜保护作用。在抗氧化方面,维生素 B2 能够促进抗氧化酶如 SOD 和 GSH-Px 的合成,增强细胞内的抗氧化防御系统,有效清除放疗过程中产生的大量 ROS,减少氧化应激对细胞的损伤。同时,维生素 B2 还能保护线粒体功能,维持线粒体膜电位的稳定,减少细胞色素 C 的释放,从而抑制细胞凋亡,进一步减轻放疗对黏膜细胞的损伤。

在促进上皮修复方面,维生素 B2 通过激活 ERK/MAPK 信号通路,促进黏膜基底细胞的增殖,增加细胞数量,加速黏膜的修复过程。同时,维生素 B2 还能上调紧密连接蛋白 ZO-1 和 occludin 的表达,增强紧密连接的功能,维持上皮细胞的极性和屏障功能,降低黏膜通透性,减少有害物质的侵入,保护黏膜免受损伤。

在抑制炎症反应方面,维生素 B2 能够抑制 NF- $\kappa$ B 通路的活化,减少 IL-1 $\beta$  和 IL-8 等促炎因子的分泌,从而减轻炎症反应对黏膜的损伤。此外,维生素 B2 还能调节免疫微环境,

减少中性粒细胞的浸润,促进 M2 型巨噬细胞的极化,增加抗炎因子如 IL-10 的分泌,加速损伤黏膜的修复。

综上所述,维生素 B2 通过多种机制协同作用,有效减轻了头颈部肿瘤放疗所致的黏膜损伤,且联合碳酸氢钠使用时,疗效更为显著,同时安全性良好,未出现严重的不良反应。

### 6.2 研究创新与临床意义

本研究首次系统地阐明了维生素 B2 在头颈部肿瘤放疗黏膜保护中的分子靶点和信号通路,为其临床应用提供了坚实的理论基础。以往的研究虽然观察到维生素 B2 对放疗黏膜损伤具有一定的保护作用,但对于其具体的作用机制缺乏深入的探究。本研究通过细胞实验和动物实验,深入研究了维生素 B2 在抗氧化、上皮修复和炎症抑制等方面的作用机制,明确了其在头颈部肿瘤放疗黏膜保护中的关键作用靶点,如 ERK/MAPK 信号通路、NF- $\kappa$ B 通路等,为进一步优化维生素 B2 的临床应用提供了理论依据。

在临床应用方面,维生素 B2 具有成本低、易获取、安全性高的特点,为头颈部肿瘤放疗患者提供了一种经济、便捷、有效的黏膜保护方案。与传统的防治方法相比,维生素 B2 联合碳酸氢钠的治疗方案不仅能够显著减轻患者的黏膜损伤症状,缩短口腔溃疡愈合时间,降低重度黏膜炎的发生率,还能减少因黏膜损伤导致的放疗中断或剂量减少,从而提高肿瘤的治疗效果,改善患者的预后。此外,维生素 B2 的广泛应用还可以减少患者对昂贵的生长因子类药物和其他复杂治疗手段的依赖,降低医疗成本,提高医疗资源的利用效率。因此,本研究的成果具有重要的临床推广价值,有望为广大头颈部肿瘤放疗患者带来福音。

### 参考文献:

- [1] 芦肖璠,黄晓琴,王凌.小苏打联合食用盐预防放射性口腔炎的效果观察[J].护理研究,2021,35(1):155-157.
- [2] 张竹砚,王雯,尚永一.含漱液在口腔疾病中的应用研究进展[J].现代医药卫生,2023,39(19):3321-3324.
- [3] 吴峥婧,陈夷钊.自拟滋阴清火饮治疗复发性阿弗他溃疡的疗效观察及其对唾液 EGF、血清 TNF- $\alpha$  水平的影响[J].中国中医药科技,2022,29(5):789-792.
- [4] 杨红梅,姚宁.系统性护理模式对造血干细胞移植患者口腔黏膜的影响[J].河南医学研究,2023,32(13):2450-2453.
- [5] 郭敏,刘金玉,曾露,等.某院在推进处方审核系统中给药途径存在的问题与对策[J].中国医院药学杂志,2021,41(12):1268-1271.
- [6] 陈青,于法明,刘月芬,等.康复新液治疗对接受化疗的非小细胞肺癌患者出现口腔黏膜炎的疗效分析[J].中国医学工程,2021,29(11):48-52.