

· 论 著 ·

阿米福汀对鼻咽癌放射性口腔黏膜及涎腺损伤的保护作用

范志刚¹, 林焕新², 柳仲秋¹, 贺启华¹, 张淑莲¹, 李 伟¹

[摘要] 目的 观察阿米福汀对鼻咽癌放射治疗后放射性口腔黏膜及涎腺损伤的保护作用。方法 鼻咽癌患者在放疗期间, 对照组予多贝氏漱口水, 每天漱口 4 次; 观察组在此基础上再予以注射阿米福汀; 观察两组对放射性口腔黏膜及涎腺损伤的防治效果。结果 阿米福汀可明显延缓或减轻放射性口腔黏膜反应及口干的发生, 对照组 0~2 级口腔黏膜反应、口干发生率分别为 30.8% (8/26) 和 34.6% (9/26), 而阿米福汀观察组则为 86.7% (26/30) 和 83.3% (25/30); 同时对照组的 3 级以上口腔黏膜反应与口干发生率为 69.2% 和 65.4%, 观察组则为 13.3% 和 16.7%, 两组口腔黏膜反应与口干程度比较差异均具有显著意义 (均 $P < 0.05$)。结论 阿米福汀是一种安全有效的放疗反应保护剂, 它可减缓和减轻放射性口腔黏膜反应与口干的程度。

[关键词] 鼻咽癌; 阿米福汀; 口腔黏膜反应; 口干

[中图分类号] R739.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1672-271X(2011)02-0146-03

Protective effect of amifostine in irradiation mucositis of the oral cavity and dry mouth after nasopharyngeal carcinoma

FAN Zhi-gang¹, LIN Huan-xin², LIU Zhong-qiu¹, HE Qi-hua¹, ZHANG Shu-lian¹, LI Wei¹. 1. Hanzhong 3201 Hospital Radiation Oncologist, Hanzhong, Shanxi 723000, China; 2. Department of Radiation Oncology, Cancer Center, Sun Yat-seg University, Guangzhou, Guangdong 510060, China

[Abstract] **Objective** To assess the radioprotective effects of amifostine on mucositis of the oral cavity and salivary gland after nasopharyngeal carcinoma. **Methods** During radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma, patients in the control group were subjected to Bayesian gargle mouthwash 4 times a day and treated more than a day. The patients of test group were on the basis of Amifostine injection. The patients were observed on the oral mucosa and salivary glands of radioactive injury prevention effect. **Results** Amifostine can significantly delay or reduce radiation-induced oral mucositis and dry mouth occurs. The control group had 0 to 2 oral mucositis, dry mouth rates were 30.8% (8/26) and 34.6% (9/26). In amifostine test group mucositis, dry mouth rates were 86.7% (26/30) and 83.3% (25/30). In the control group, three or more oral mucositis and dry mouth rate were 69.2% and 65.4%. In test group, three or more oral mucositis and dry mouth rate were 13.3% and 16.7%. There were significant differences both oral mucositis and dry mouth between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Amifostine is safe and effective radioactive protectant. It not only mitigated but also relieved the irradiation mucositis of the oral cavity and dry mouth.

[Key words] NPC; amifostine; oral mucositis; dry mouth

鼻咽癌是我国南方地区常见的恶性肿瘤之一, 放射治疗仍是鼻咽癌的首选治疗手段, 其疗效较满意, 5 年生存率 50% ~ 60%。但在放疗中和放疗后会出现不同程度的口干、咽痛、口腔糜烂以至溃疡

等, 给患者带来痛苦, 有的还拖延疗程, 甚至影响疗效和日后的生存质量^[1], 阿米福汀在头颈部肿瘤的放疗中能选择性地保护不同的正常组织以减轻患者的反应^[2]。因此, 我们在放射治疗期间应用阿米福汀进行放射性黏膜反应和涎腺功能障碍的防治并取得满意效果, 现报告如下。

1 对象与方法

1.1 一般情况 回顾性分析中山大学肿瘤医院

作者简介: 范志刚 (1978-), 男, 陕西南郑人, 硕士, 主治医师, 从事肿瘤放疗及综合治疗临床与研究

作者单位: 1. 723000 陕西汉中, 陕西汉中 3201 医院肿瘤放疗中心; 2. 510060 广东中山, 中山大学肿瘤医院放疗科

通讯作者: 范志刚, E-mail: fanzg0418@sina.com

2007 年 9 月至 2009 年 12 月住院患者。病例入选标准:病理检查确诊为鼻咽癌,符合本研究病例 56 例,随机分为观察组 30 例,男 18 例,女 12 例,年龄 23 ~ 71 岁,平均 49.1 岁,Ⅰ期 2 例,Ⅱ期 5 例,Ⅲ期 14 例,Ⅳ期 9 例;对照组 26 例,男 15 例,女 11 例,年龄 25 ~ 70 岁,平均 48.5 岁,Ⅰ期 1 例,Ⅱ期 6 例,Ⅲ期 12 例,Ⅳ期 7 例。病例排除标准:放疗之前有慢性口腔溃疡、牙龈炎等口腔疾病史,联合化疗以及吸烟者。两组病例的年龄、性别及鼻咽癌分期均无明显差异。

1.2 治疗方法 所有入选病例观察期间均单纯实行放射治疗。放射治疗源采用 6 MV 高能 X 线为体外照射源,照射范围包括鼻咽、颅底和颈部。原发灶的照射以双耳前野为主,采用面颈联合野加面颈分野、低熔点铅挡块以及不变体位的等中心照射技术。照射方法采用常规连续放疗,每次 2 Gy,每天 1 次,每周 5 次;鼻咽总剂量为 35 ~ 38 次,共 70 ~ 76 Gy;颈部淋巴结转移灶根治剂量为 30 ~ 34 次,共 60 ~ 68 Gy;颈预防剂量为 25 次,共 50 Gy。对照组放疗期间予以多贝氏漱口水每天漱口 4 次;观察组在此基础上再予以阿米福汀注射,于每次放疗前 15 min 在 6 min 内给予阿米福汀 200 mg/m²。

1.3 口腔黏膜炎的评价 根据 RTOG 急性放射损伤分级标准对治疗后患者的口腔黏膜进行临床评价^[2]。0 级:无变化;1 级:充血,可有轻度疼痛,无需止痛药;2 级:片状黏膜炎,或有炎性血清血液分泌物,或有中度疼痛,需止痛药;3 级:融合的纤维性黏膜炎,可伴重度疼痛,需麻醉药;4 级:溃疡、出血、坏死。所有病例均在放疗后 30 min 观察口腔黏膜反应情况,记录各组口腔黏膜反应人数,并记录发生 2 级黏膜反应时的时间(以中位数表示)。

1.4 口干的评价 根据患者主诉,将患者的口干分为 4 级。0 级:无口干症状;1 级:轻度口干,但无口腔功能障碍;2 级:轻度口干,伴有部分口腔功能改变;3 级:中度口干,有一定功能障碍,进食及吞咽时觉不适;4 级:重度口干,明显功能障碍,如进食必须饮水帮助吞咽、口内有干裂疼痛等。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 14.0 包统计处理,计数资料采用 χ^2 检验或 Ridit 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

对照组发生 2 级口腔黏膜炎和口干的中位时间分别为 15 d 和 20 d,而观察组发生 2 级口腔黏膜炎的中位时间为 28 d 和 41 d,阿米福汀可以明显延

缓口腔炎和口干的发生。对照组 0 ~ 2 级口腔黏膜反应、口干发生率分别为 30.8% (8/26) 和 34.6% (9/26),而阿米福汀观察组则为 86.7% (26/30) 和 83.3% (25/30);同时对照组的 3 级以上口腔黏膜反应与口干发生率为 69.2% 和 65.4%,观察组则为 13.3% 和 16.7%,观察组改善放射性口腔黏膜反应和口干的疗效优于对照组 ($P < 0.05$),见表 1、表 2。

表 1 两组鼻咽癌放射治疗后口腔黏膜反应情况比较(例)

组别	n	0 级	1 级	2 级	3 级	4 级
观察组	30	5	9	12	4	0
对照组	26	0	1	7	15	3

注:与对照组比较, $U = 2.01, P = 0.043$

表 2 两组鼻咽癌放射治疗后口干情况比较(例)

组别	n	0 级	1 级	2 级	3 级	4 级
观察组	30	1	11	13	5	0
对照组	26	0	2	7	12	5

注:与对照组比较, $U = 2.32, P = 0.039$

3 讨 论

急性放射性口腔黏膜炎和口干是放射治疗中最常见的不良反应。放射性口腔黏膜炎形成的原因是放射线对增殖活跃的细胞有最大的杀伤活性,细胞增殖能力越强,其受损就越大;而口干主要是因为放射线造成口腔涎腺分泌唾液功能的浆液性和黏液性细胞放射性急性反应,随后腺泡变性、坏死,使其唾液分泌功能下降;随着放疗照射体积和剂量的增加,涎腺分泌功能大幅下降,其分泌量只有放疗前的 10% ~ 30%^[3]。口腔黏膜细胞增殖能力活跃,因此在鼻咽癌放射治疗中就非常容易受损。放射线往往导致口腔黏膜的充血、水肿糜烂及疼痛;由于浆液性腺泡无亚致死的修复能力,涎腺功能放疗后 1 年才会有轻度恢复,因此导致临床上出现放疗后长期口干,甚至不可逆。临床上多采用局部消炎、杀菌、止痛剂以及漱口、多饮水来治疗和缓解已发生的口腔黏膜损伤与口干症状,但效果仍难以满意。这往往造成患者痛苦难忍因此而中断治疗,影响疾病预后。在本研究对照组中 2 例因为不能耐受严重的口腔炎带来的痛苦,而在第 4 周中断治疗。因此,如何预防和改善急性放射性口腔黏膜炎与口干的发生是头颈部肿瘤放射治疗中亟待解决的问题^[4]。

阿米福汀作为选择性的细胞保护剂自 20 世纪 80 年代中期开始在恶性肿瘤的治疗中得到应用,其

保护作用逐渐在放射治疗中得到肯定。阿米福汀是半胱氨酸衍生物,是一种磷酸化的氨基硫醇前体药物,其对正常组织的选择性保护作用取决于其独特的体液与组织分布药物动力学。研究表明,正常组织的毛细血管内皮细胞中具有高浓度的碱性磷酸酶,使正常组织处阿米福汀转化为自由巯基量多,自由巯基的摄取增高;其次,正常组织的中性 pH 环境更接近碱性磷酸酶的最佳作用 pH 值,有利于阿米福汀转化为自由巯基以及摄取,而肿瘤组织的酸性环境则不能使其转化^[5]。Rasey 等^[6]研究显示阿米福汀具有在唾液腺聚集的特点,为其作为头颈部放疗中的正常组织防护剂提供了依据。Brizel 等^[7]研究认为,阿米福汀主要是清除放疗中产生的自由基,减少自由基对 DNA 的损伤,具有防辐射作用,它能够保护放疗对正常组织细胞的损伤,但不会减弱放疗对恶性肿瘤细胞的杀伤作用。

本研究结果显示,预防性使用阿米福汀发生 2 级口腔黏膜炎和口干的时间明显较对照组延迟,这说明该药物可延缓急性放射性黏膜炎与口干的发生^[8]。而且,阿米福汀可降低 3、4 级急性放射性黏膜炎与口干的发生率,明显减轻其损伤程度,减轻咽喉部疼痛,保证了放射治疗的顺利进行。

综上所述,阿米福汀能选择性地保护机体正常细胞,预防和减轻放射治疗的不良反应,对提高疗效和生存质量有着重要意义,值得进一步推广和应用。

【参考文献】

- [1] 龚春贵. 辨证治疗鼻咽癌放疗毒副反应及体会[J]. 东南国防医药, 2004, 6(2): 97-98.
- [2] Veerasam V, Phromratanapongse P, Suntornpong N, et al. Effect of amifostine to prevent radiotherapy-induced acute and late toxicity in head and neck cancer patients who had normal or mild impaired salivary gland function [J]. J Med Assoc Thai, 2006, 89 (12): 2056-2067.
- [3] 孟柳燕. 头颈部癌患者放疗后的口腔并发症及防治措施[J]. 口腔医学研究, 2005, 19(6): 526-527.
- [4] Brizel DM. Pharmacologic approaches to radiation protection [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(26): 4084-4089.
- [5] Kouvaris JR, Kouloulis VE, Vlahos LJ, et al. Amifostine: the first selective-target and broad-spectrum radioprotector [J]. Oncologist, 2007, 12(6): 738-747.
- [6] Rasey JS, Grunbaum Z, Krohn KA, et al. Biodistribution of the radioprotective drug 35S-labeled 3-amino-2-hydroxypropyl phosphorothioate (WR77913) [J]. Radiat Res, 1985, 102(1): 130-137.
- [7] Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, et al. Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer [J]. J Clin Oncol, 2000, 18(19): 3339-3345.
- [8] Antonadou D, Pepelassi M, Synodinou M, et al. Prophylactic use of amifostine to prevent radiochemotherapy-induced mucositis and xerostomia in head-and-neck cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 52(3): 739-747.

(收稿日期: 2010-11-17; 修回日期: 2011-01-17)

(本文编辑: 潘雪飞; 英文编辑: 王建东)

(上接第 139 页)

或欠可靠的, 应该从分子、细胞、整体这三个水平上进行系统研究^[13], 从而得出更全面、更可靠的结论。

【参考文献】

- [1] 马荣华, 左泽兰, 刘卫娟. 纳米银水凝胶涂膜干预气管导管表面铜绿假单胞菌黏附及生物膜形成的实验研究[J]. 中国微生态学杂志, 2009, 21(3): 306-307.
- [2] 白茹, 王雯, 金星龙, 等. 纳米材料生物安全性研究进展[J]. 环境与健康杂志, 2007, 24(1): 59-61.
- [3] 吴晓玲, 郑丽莉, 温秀芳, 等. 纳米银凝胶抗菌活性的研究[J]. 中国药品标准, 2007, 8(4): 68-69.
- [4] 陈艳, 黄世金. 纳米银与宫颈微波电凝结法治疗宫颈糜烂修复的临床观察[J]. 河北医药, 2008, 14(4): 433-435.
- [5] 罗勇华, 赵丽, 孙竹华. 纳米银/羧甲基壳聚糖生物敷料的研制、表征及抑菌试验研究[J]. 交通医学, 2009, 23(2): 141-144.
- [6] 陈洁平, 李英强, 董月容, 等. 纳米银与宫颈红外线凝结法治疗宫颈糜烂疗效对比分析[J]. 国际医药卫生导报, 2006, 12(4): 17-19.

- [7] 张逸, 鲁双云, 高文娟, 等. 火焰原子吸收分光光度法测定动物血及组织中的痕量银[J]. 中国美容医学, 2006, 15(8): 896-898.
- [8] 张胜行, 兰小鹏, 易得飞. 靶向 DcR3 的 siRNA 抑制人结肠癌裸鼠皮下移植瘤的实验研究[J]. 东南国防医药, 2009, 11(1): 1-5.
- [9] 陈丹丹, 奚廷斐, 白净, 等. 纳米银和微米银在大鼠组织器官中的分布[J]. 北京生物医学工程, 2007, 26(6): 607-611.
- [10] 汤京龙, 奚廷斐. 纳米银生物安全性研究[J]. 生物医学工程学杂志, 2008, 25(4): 958-961.
- [11] 张逸, 鲁双云, 高文娟, 等. 丹参纳米银复合材料的生物安全性研究[J]. 中国美容医学, 2007, 16(5): 596-599.
- [12] 国家质量监督检验检疫总局. 中华人民共和国医疗器械生物学评价 (GB/T16886-ISO10993) [S]. 北京: 中国标准出版社, 2008: 1-5.
- [13] 张媛媛, 孙皎. 纳米银作为抗菌材料的生物安全性研究进展[J]. 中国医疗器械杂志, 2009, 31(1): 36-39.

(收稿日期: 2010-08-10; 修回日期: 2010-10-19)

(本文编辑: 潘雪飞; 英文编辑: 王建东)