

## 氨磷汀对鼻咽癌放射治疗中唾液腺功能的保护作用

韩鹏炳<sup>1</sup>, 冀雪娟<sup>2</sup>, 高力英<sup>1</sup>, 张桂琼<sup>1</sup>

1. 甘肃省肿瘤医院, 甘肃 兰州 730050; 2. 甘肃省兰州市西固区中医院

**摘要:** **目的** 探讨氨磷汀在鼻咽癌患者放射治疗过程中对唾液腺功能的保护作用以及安全性。**方法** 选择 2015 年 1 月—2018 年 6 月在我院治疗的 80 例鼻咽癌患者, 随机分为对照组和观察组, 每组各 40 例。两组患者均给予放射治疗, 以面颈联合野为主, 肿瘤照射剂量 60~70Gy; 观察组患者在每次照射前 30 min 静脉注射 200 mg/m<sup>2</sup> 氨磷汀; 对照组患者给予同剂量的葡萄糖; 观察组两组患者治疗前后的唾液腺功能变化情况及毒副作用。**结果** 治疗后, 两组患者腮腺的 UR30、EF、ER 均较治疗前明显降低 ( $P < 0.05$ ), 但观察组患者的各项指标明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 而治疗后观察组患者的 UR30、ER 较治疗前无明显改变 ( $P > 0.05$ ), 仅 EF 有所降低 ( $P < 0.05$ ), 各项指标均明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 放疗后, 观察组患者 13 例 (32.50%) 患者未出现口干症状, 而对照组所有患者均出现不同程度的口干, 两组患者口干程度比较差异显著 ( $P < 0.05$ ); 观察组患者的口腔黏膜炎严重程度明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 但观察组患者恶心呕吐 II 级以上的患者明显多于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论** 氨磷汀在鼻咽癌患者放疗过程中能够明显改善患者的口干症状, 减轻放疗对患者腮腺、颌下腺功能的影响, 但会增加患者的消化道反应。

**关键词:** 鼻咽癌; 放疗; 唾液腺

中图分类号: R816.96 文献标识码: A 文章编号: 1004-714X(2019)01-0098-04

## Protective effect of amifostine on salivary gland function in radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma

HAN Pengbing<sup>1</sup>, JI Xuejuan<sup>2</sup>, GAO Liying<sup>1</sup>, ZHANG Guiqiong<sup>1</sup>

1. Department of Radiotherapy, Gansu Cancer Hospital, Lanzhou 730050 China;

2. Xigu District Chinese Medicine Hospital

**Abstract:** **Objective** To investigate the protective effect and safety of amifostine on salivary gland function in patients with nasopharyngeal carcinoma undergoing radiotherapy. **Methods** Eighty patients with nasopharyngeal carcinoma treated in our hospital from January 2015 to June 2018 were randomly divided into control group and observation group, with 40 cases in each group. Radiotherapy was given to both groups of patients, mainly in the combined field of face and neck with tumor irradiation-dose of 60~70 Gy. The patients in observation group received an intravenous dose of 200 mg/m<sup>2</sup> amifostine 30 minutes before each irradiation while patients in control group were given the same dose of glucose so as to observe the changes of salivary gland function and toxic side effect before and after the treatment. **Results** After treatment, the UR30, EF and ER of parotid gland of the two groups were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), but the indexes of the observation group were significantly higher than those of the control group ( $P < 0.05$ ), as shown in Table 2. The UR30 and ER of the observation group had no significant changes ( $P > 0.05$ ), but EF was decreased ( $P < 0.05$ ). After radiotherapy, 13 patients (32.50%) in the observation group had no symptoms of xerostomia, while all patients in the control group had different degrees of xerostomia. There was a significant difference in the degree of xerostomia between the two groups ( $P < 0.05$ ). The severity of oral mucositis in the observation group was significantly lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ), but the number of patients with nausea and vomiting above grade II in the observation group was significantly higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Amifostine can improve the dry mouth symptoms and alleviate the effects of radiotherapy on parotid and submandibular glands, but it increases the digestive tract reaction.

**Key words:** amifostine; nasopharyngeal carcinoma; radiotherapy; salivary gland

**Corresponding author:** GAO Liying, E-mail: lygaolanzhou@163.com

鼻咽癌是临床常见的恶性肿瘤, 因肿瘤位置特殊 手术难度大, 因此放疗是临床治疗鼻咽癌的首选方

法<sup>[1]</sup>。鼻咽癌放疗多采用面颈野照射的方式治疗,但是既往研究表明鼻咽癌放射治疗会导致唾液腺功能受损,出现口干、急性放射性粘膜炎等并发症,对患者的治疗效果及生活质量造成负面影响<sup>[2]</sup>。加强对鼻咽癌患者在放疗过程中唾液腺的保护,探究最佳的治疗方案成为临床关注的研究热点。近年来,有学者观察氨磷汀在鼻咽癌患者放疗中是否能对唾液腺功能起到保护作用,但研究结论还存在争议<sup>[3]</sup>。本研究在鼻咽癌患者放疗前,静脉注射氨磷汀溶液,观察氨磷汀对唾液腺功能的影响,现将结果报道如下。

## 1 临床资料

1.1 一般资料 选择 2015 年 1 月—2018 年 6 月在我院治疗的 80 例鼻咽癌患者。纳入标准:①经病理检

查、临床表现、细胞学检查确诊为鼻咽低分化鳞癌,且未出现远处转移;②符合放射治疗适应症;③首次接受放射治疗;④治疗前未见明显口腔黏膜异常、干燥综合征、腮腺、颌下腺无既往手术史;⑤KPS 评分  $\geq 80$  分,预计生存期  $> 6$  个月。排除标准:①无合并其他肿瘤或继发远处转移;②血常规异常;③合并心脑血管等重要器官功能障碍者;④无法放疗者;⑤合并口腔疾病;⑥妊娠期或哺乳期女性。将所有入组患者随机分为对照组和观察组患者,每组 40 例。对照组患者包括男性 23 例,女性 17 例;Ⅱ期 14 例,Ⅲ期 16 例;Ⅳ期 10 例;观察组患者包括男性 26 例,女性 14 例;Ⅱ期 15 例,Ⅲ期 17 例;Ⅳ期 8 例;两组患者的一般资料无明显差异 ( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组患者的一般资料比较

一般资料	对照组 ( $n = 40$ )	观察组 ( $n = 40$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
性别(男/女)	23/17	26/14	0.474	0.491
年龄(岁)	$51.67 \pm 6.54$	$52.13 \pm 6.38$	0.318	0.376
身高(cm)	$167.51 \pm 11.26$	$166.49 \pm 10.84$	0.413	0.340
体质量(kg)	$60.48 \pm 8.76$	$60.81 \pm 8.59$	0.170	0.433
平均病程(月)	$13.81 \pm 1.13$	$14.19 \pm 1.08$	1.538	0.064
平均体表面积( $m^2$ )	$1.64 \pm 0.12$	$1.63 \pm 0.13$	0.357	0.361
分期(例)				
Ⅱ期	14	15	0.287	0.886
Ⅲ期	16	17		
Ⅳ期	10	8		

1.2 治疗方法 两组患者均给予放射治疗,采用 6 MV-X 射线适形调强放疗,双面颈联合野,95% 的总剂量(DT),即 66~75 Gy,每天每次 2.2 Gy,每周放射治疗 5 次,连续治疗 7 周。观察组患者在每次在放射治疗前 30 min,静脉注射氨磷汀(国药准字 H20040412,南京绿叶思科药业有限公司)200 mg/ $m^2$ ,15 min 左右推注完毕;对照组患者给予同等剂量的葡萄糖注射。同时监测患者血压。

1.3 观察指标 ①腺体功能指标:采用感兴趣区技术分别记录两组患者治疗前后腮腺、颌下腺感兴趣区内的 30 min 摄取分数(UR30)、酸刺激后排分泌分数(EF)、排泌率(ER);②口干程度比较:比较患者治疗过程中的口干程度,根据症状可分为 4 级。0 级为无口干症状;1 级为轻度口干;2 级为患者出现明显口干

症状,唾液量分泌显著减少,但可进食;3 级为患者重度口干,不可进食,需要液体输入维持,舌头或口唇皲裂。③观察两组患者治疗后的毒副反应情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据分析,以  $P < 0.05$  表示具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者的腺体功能指标比较 治疗后,两组患者腮腺的 UR30、EF、ER 均较治疗前明显降低( $P < 0.05$ ),但观察组患者的各项指标明显高于对照组( $P < 0.05$ ),如表 2 所示;而治疗后观察组患者的 UR30、ER 较治疗前无明显改变( $P > 0.05$ ),仅 EF 有所降低( $P < 0.05$ ),各项指标均明显高于对照组( $P < 0.05$ ),如表 3 所示。

表 2 两组患者治疗前后腮腺功能指标比较

组别	例数	UR30(%)		EF(%)		ER(%/min)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	40	$0.36 \pm 0.14$	$0.30 \pm 0.09^*$	$46.23 \pm 4.63$	$43.86 \pm 7.13^*$	$14.83 \pm 3.36$	$11.86 \pm 2.24^*$
对照组	40	$0.37 \pm 0.15$	$0.21 \pm 0.07^*$	$47.17 \pm 4.58$	$32.25 \pm 5.12^*$	$14.76 \pm 3.31$	$9.11 \pm 6.54^*$
$t$ 值		0.308	4.992	0.913	8.365	0.094	2.516
$P$ 值		0.379	0.000	0.182	0.000	0.463	0.007

注:与治疗前比较, \*  $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者资料前后颌下腺功能指标比较

组别	例数	UR30(%)		EF(%)		ER(%/min)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	40	0.28 ± 0.11	0.27 ± 0.09	38.56 ± 4.12	36.16 ± 3.26 *	10.72 ± 2.14	10.46 ± 2.04
对照组	40	0.27 ± 0.12	0.23 ± 0.06 *	38.15 ± 4.31	34.72 ± 4.12 *	10.61 ± 2.32	8.72 ± 1.54 *
t 值		0.389	4.992	0.435	1.733	0.220	4.305
P 值		0.349	0.000	0.332	0.043	0.413	0.000

注:与治疗前比较, \*  $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者口干程度比较 末次放疗后,观察组患者 13 例患者未出现口干症状,而对照组所有患者均出现不同程度的口干,两组患者口干程度比较差异显著( $P < 0.05$ ),见表 4。

2.3 两组患者毒副反应程度比较 治疗后,观察组患者的口腔粘膜炎症严重程度明显低于对照组( $P < 0.05$ ),但观察组患者恶心呕吐 II 级以上的患者明显多于对照组( $P < 0.05$ ),见表 5。

表 4 两组患者口干程度比较[n(%)]

组别	例数	0 级	1 级	2 级	3 级
观察组	40	13(32.50)	16(40.00)	7(17.50)	4(10.00)
对照组	40	0(0.00)	3(7.50)	16(40.00)	21(52.50)
$\chi^2$ 值				36.977	
P 值				0.000	

表 5 两组患者毒副反应程度比较[n(%)]

组别	例数	口腔粘膜炎症		恶心呕吐	
		0 ~ I	II ~ IV	0 ~ I	II ~ IV
观察组	40	32(80.00)	8(20.00)	17(42.50)	23(57.50)
对照组	40	21(52.50)	19(47.50)	37(92.50)	3(7.50)
$\chi^2$ 值			6.765		22.792
P 值			0.009		0.000

### 3 讨论

放疗是临床治疗鼻咽癌的主要手段,但放射治疗带来的毒副作用尚无法避免,例如局部皮肤损伤、溃疡、唾液腺损伤、耳损伤、龋齿等,其中唾液腺损伤作为常见<sup>[4-7]</sup>。鼻咽癌患者出现唾液腺损伤后,出现口干、吞咽困难、口腔感染等症状,给患者造成痛苦,严重影响了患者的生活质量。有效预防和干预放疗过程中对患者唾液腺功能造成损伤成为医务工作者关注的重点。相关研究证明,放疗造成唾液腺损伤的机制可能主要包括以下几个方面:①放疗线直接作用于照射野所有组织内水产生自由基,对细胞造成损伤,甚至可导致细胞 DNA 断裂<sup>[8-9]</sup>;②放疗治疗时,腮腺、颌下腺出现严重的炎症反应,损害细胞酶系统,导致系统细胞的结构和成分发生改变,进而引起细胞凋亡,唾液腺功能降低<sup>[10-11]</sup>;③鼻咽癌患者在放疗过程中承受心理及生理的双重压力,加之自身抵抗力较弱,因此损伤的组织修复能力降低<sup>[12]</sup>。为了减轻放疗患者唾液腺功能损伤,国内外学者进行了一系列探

索,有学者采用匹罗卡品干预,虽然能够明显改善患者的不适症状,但是患者出现血压升高、恶心、寒颤等严重副作用<sup>[13]</sup>。而国内有学者探索使用中药干预治疗,张强等<sup>[14]</sup>在放疗时配合清热活血生津方使用,患者的口干症状明显改善;龚添艳<sup>[15]</sup>采用玉液消肿散治疗唾液腺损伤,可明显增加患者静态唾液流量,但是目前的相关研究均未阐明中药的毒副作用,因此其安全性受到质疑。

近年来,有学者探索使用氨磷汀防治放疗患者的唾液腺功能损伤,发现具有一定的效果。赵波洋等<sup>[16]</sup>研究发现在甲状腺癌患者放疗时使用氨磷汀对唾液腺功能具有一定的保护作用。本研究在鼻咽癌患者放疗前静脉推注氨磷汀,结果表明患者的腮腺、颌下腺 UR30、EF、ER 等指标均明显优于葡萄糖注射患者;患者的口干程度明显较轻。这说明氨磷汀对鼻咽癌放疗患者的唾液腺功能具有一定的保护功能。其机制可能是氨磷汀是目前公认的细胞保护剂,也是一类亲核性含硫的前体药物,主要通过细胞膜结合酸酶的脱磷酸作用,其主要的代谢产物为 WR1065,而这

一产物中含有游离的硫羟基,可以清除大量自由基和抗氧化,并可还可避免细胞 DNA 损伤;起到保护细胞的作用<sup>[17-19]</sup>。在鼻咽癌患者放疗过程中清除自由基,避免唾液腺细胞保护唾液腺功能。但是在本研究中,还关注了氨磷汀的安全性,一方面是在使用过程中密切观察患者的血压情况,有少数患者在注射过程中出现了血压降低的情况,但是在注射结束后可恢复到正常,这表明氨磷汀在使用过程中是安全的,但还需对患者的血压密切关注。另一方面是毒副反应,患者使用后恶性呕吐的反应较大,程度较为严重,给患者造成一定的伤害<sup>[20]</sup>。

综上所述,氨磷汀在鼻咽癌患者放疗过程中能够明显改善患者的口干症状,减轻放疗对患者腮腺、颌下腺功能的影响,但会增加患者的消化道反应,因此临床还需要进一步探索更好的保护唾液腺功能的方法,或者减轻氨磷汀副作用的方法,减轻患者放疗造成的损伤。

#### 参考文献

- [1] 苏群. 头颈部肿瘤患者放疗引起的唾液腺功能减退症和口干症治疗的 Meta 分析[J]. 甘肃医药, 2015, 34(4): 258-261.
- [2] 王永伟. 氨磷汀联合三维适形放疗对头颈部恶性肿瘤放疗损伤的影响[J]. 中国实用医药, 2017, 12(3): 30-32.
- [3] 周曙华, 刘亚, 邱海科. 氨磷汀在肿瘤放疗中保护作用的文献分析[J]. 海峡药学, 2011, 23(2): 68-70.
- [4] 王玉斌, 吴友义, 孙洪雨, 等. 胸部肿瘤放射治疗同期应用清燥救肺汤或氨磷汀对肺功能保护的随机对比研究[J]. 新中医, 2016, 48(2): 177-179.
- [5] 林佳苗, 章欣. 自拟滋阴补肺汤联合氨磷汀预防非小细胞肺癌患者放射性肺损伤的效果观察[J]. 中国中医药科技, 2016, 23(6): 715-716.
- [6] 王永伟. 氨磷汀联合三维适形放疗对头颈部恶性肿瘤放疗损伤的影响[J]. 中国实用医药, 2017, 12(3): 30-32.
- [7] 姜敏, 曾越灿, 迟峰, 等. 氨磷汀联合吉西他滨与顺铂方案治疗晚期乳腺癌的临床研究[J]. 实用药物与临床, 2016, 19(6): 683-687.
- [8] Fengm, Smithde, Normolledp, et al. A Phase I Clinical and pharmacology study using amifostine as a radioprotector in dose-escalated whole liver radiation thera-Py[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 83(5): 1441-1447.
- [9] Mazard T, Ychou M, Thezenas S, et al. Feasibility of biweekly combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in patients with metastatic solid tumors: results of a two-step phase I trial: XELIRI and XELIRINOX [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2012, 69(3): 807-814.
- [10] 李素芳, 唐爽, 钟声学, 等. 氨磷汀在鼻咽癌放疗后预防口咽并发症的价值探讨[J]. 右江医学, 2014, 42(2): 149-151, 155.
- [11] 程皖琴, 郑斯明, 苏勇, 等. 鼻咽癌适形调强放疗中涎腺功能的全面保护[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(21): 1389-1393.
- [12] 张琦, 李焕斌, 王玲, 等. 鼻咽癌调强放射治疗对唾液腺功能的保护作用[J]. 核技术, 2007, 30(9): 773-776.
- [13] Nicolatou-Galitis O, Sarri T, Bowen J, et al. Systematic review of amifostine for the management of oral mucositis in cancer patients [J]. Support Care Cancer, 2013, 21(1): 357-364.
- [14] 张强, 丛景, 李道乾, 等. 清热活血生津方对头颈部放疗唾液腺功能保护作用临床研究[J]. 中国中医急症, 2001, 10(2): 82-83.
- [15] 龚添艳. 玉液消肿散对老年鼻咽鳞癌放疗患者唾液腺损伤的治疗效果[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(8): 1897-1899.
- [16] 赵波洋, 潘明志, 谢宗贵, 等. <sup>131</sup>I 治疗分化型甲状腺癌时氨磷汀对唾液腺保护的研究[J]. 药物评价研究, 2012, 29(2): 123-125.
- [17] 姚艺玮, 王勇, 何义富, 等. 氨磷汀对恶性肿瘤化疗患者肝脏保护作用的临床观察[J]. 中国临床保健杂志, 2018, 21(3): 302-304.
- [18] 郭君宾, 刘泰然, 叶海虹, 等. 氨磷汀对血液恶性肿瘤合并病毒性肝炎患者化疗期间的保护作用[J]. 中国乡村医药, 2016, 23(20): 23-24.
- [19] 李涛, 朱慧娟. 氨磷汀改善奥沙利铂药物神经毒性疗效观察[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2016, 22(3): 246-248.
- [20] 徐鹭英, 潘建基, 杨凌, 等. 氨磷汀减少鼻咽癌放射治疗中唾液腺损伤的临床研究[J]. 福建医药杂志, 2003, 25(4): 61-62.

收稿日期: 2018-10-19