

鸭胆子油乳预防急性放射性口咽粘膜炎的临床研究^{*}

★ 王海龙 王宇航 翁欣然 曹辉 陈温来 吴青莲 尤荣开 (浙江省温州市肿瘤医院放射治疗科 温州 325007)

摘要:目的:探讨鸭胆子油乳对预防鼻咽癌急性放射性口咽粘膜炎的疗效。方法:选择首次行鼻咽癌根治性放射治疗的病例73例,随机分为鸭胆子油乳治疗组和标准对照组。鸭胆子油乳治疗组,鸭胆子油乳30 mL/日,静脉应用后25分钟内采用VALIAN医用直线加速器照射;标准对照组一般内科对症治疗同鸭胆子油乳治疗组。结果:I、II、III、IV级急性放射性口咽粘膜炎鸭胆子油乳治疗组和标准对照组分别为23、12、3、0及1、11、16、7, $\chi^2=39.723$, $P=0.0001$, 鸭胆子油乳组II级及以上急性放射性口咽粘膜炎发生率低于标准对照组。鸭胆子油乳组、标准对照组平均放疗总时间分别为48.7天和52.8天,两组比较 $P=0.014$, 鸭胆子油乳组放疗总时间少于标准对照组。局部控制率、总生存率、无瘤生存率两组无统计学差别。结论:应用鸭胆子油乳可缩短总放射治疗时间,并可有效预防急性放射性口咽粘膜炎的发生且不降低放射治疗疗效。

关键词:鼻咽癌;放射治疗;急性口咽粘膜炎;鸭胆子油乳

中图分类号:R 730.55 **文献标识码:**A

鼻咽癌放射治疗导致放射性口咽粘膜炎,标准治疗为一般内科对症治疗,但疗效差,放射性口咽粘膜炎发生率为100%,II级以上发生率常规放疗为91.91%^[1],加速超分割为92%^[2],严重影响病人的饮水、进食及治疗的顺利进行,经常不得不中断治疗。本研究旨在寻找一种方便、可普及应用的粘膜细胞保护剂。

1 材料和方法

1.1 入组标准 1999年3月至2004年3月,选择入住本院既往未放射治疗的经病理组织学证实的鼻咽癌,可以根治性放射治疗的病例,年龄18~75岁,合并增敏化疗者或否,既往无慢性口咽病变,Karnofsky评分 ≥ 60 分,中性细胞记数 $\geq 2 \times 10^9/L$,血小板记数 $\geq 100 \times 10^9/L$,孕妇妇女剔除,两组一般资料见表1。

1.2 分期根据 WHO 分期标准 分期程序包括病史、体检、纤维内窥镜、头颈CT、MRI、胸部X线、B型超声、全身核素骨扫描等。

1.3 分组及治疗 采用随机数字表法分鸭胆子油乳治疗组和标准对照组。治疗组用鸭胆子油乳30 mL/日,静脉应用后25分钟内采用VALIAN医用直线加速器照射。两组放射治疗第1阶段治疗采用低熔点铅挡块、等中心面颈联合野照射,36~40

表1 两组一般资料比较

相关因素	鸭胆子油乳组	标准对照组
总例数	38	35
性别		
男	28	26
女	10	9
年龄		
范围	18~76	21~75
中位值/岁	46	45
TNM分期		
T分期		
T1	5	4
T2	11	10
T3	15	14
T4	7	7
N分期		
N0	10	11
N1	16	14
N2	12	10
N3	0	0
临床分期		
I期	1	0
II期	9	8
III期	20	18
IV期	8	9
病理类型		
低分化鳞癌	38	35
化疗	17	15

Gy/3.5~4周;第2阶段采用缩野技术,避开脊髓,

^{*} 温州市科技局资助课题

照射至总量。对有口咽受侵者,第 2 阶段双侧面颈野包括口咽,其后界位于颈椎体后 1/3,颈后三角区(即颈 II b 及 V a 区)用 8~12 Mev 电子线照射 20~24Gy/2~2.5 周;对无口咽侵犯者,在第 2 阶段鼻咽给予双侧耳前野,颈部给予前分割野照射。鼻咽总剂量 68~70 Gy/7 周,常规分割每天一次,每周照射 5 天。对残留病灶再缩野推量 10~16 Gy。鼻咽部剂量:最低 60 Gy,最高 86 Gy,平均 (69.2 ± 3.5) Gy, $60\text{Gy} \leq \text{DT} \leq 70\text{Gy}$ 者占 80.8%, $70\text{Gy} < \text{DT} < 80\text{Gy}$ 者占 18.2%。颈部剂量:最低 50 Gy,最高 80Gy,平均 60.0 ± 6.5 Gy,颈淋巴结阳性者颈部根治剂量 60~70Gy/6~7 周,阴性者给予预防剂量 50Gy/5 周,对残留病灶再缩野推量 6~10 Gy, $50\text{Gy} \leq \text{DT} < 60\text{Gy}$ 占 30.3%, $60\text{Gy} \leq \text{DT} \leq 70\text{Gy}$ 占 62.8%。对区域局部晚期肿瘤采用同步放化疗^[3],顺铂 12 mg/(m²·d), days 1-5 in weeks 1 and 6, 5Fu 600 mg/(m²·d), days 1-5 in weeks 1 and 6, 同步放化疗后再用 2 次。根据病情需要,同时予全身治疗,即给予高蛋白和富含维生素和微量元素的饮食,注意水、电解质和酸碱平衡,纠正贫血,加强抗感染治疗,使用有效抗生素;标准对照组,采用全身治疗,即给予高蛋白和富含维生素和微量元素的饮食,注意水、电解质和酸碱平衡,纠正贫血,加强抗感染治疗,使用有效抗生素,发生急性放射性口咽粘膜炎症后,除上述治疗外予局部治疗,即口泰或洗必泰漱口,氢地油外涂粘膜病变、抗霉菌治疗等。

1.4 观察指标 粘膜炎参照美国放射治疗学组(radiation therapy oncology group, RTOG)制定的标准进行分级,标准如下:0 级(无反应), I 级(充血红肿), II 级(局限性粘膜炎), III 级(广泛性粘膜炎), IV 级(溃疡或出血)^[4]。治疗后随访第 1 年每 2 个月一次,第 2 年每 6 个月一次,治疗后根据病情需要重复 CT 和或 MRI 检查,评价局部控制情况。局部区域控制是主要的抗肿瘤疗效观察点,局部区域失败包括局部复发及颈部淋巴结残留肿块,局部复发之前的远处转移或死亡仍就统计在局部区域已经控制部分,因为这个竞争风险问题,无瘤生存和总生存作为第二结束观察点应用。放射治疗计划的制定、实施、验证、剂量测量、临床急性放射性口咽粘膜炎的诊断、内科处置及随访资料,由两名有经验的研究人员依照研究标准统一指导。随访率 100%。数据分析用 SPSS13.0 统计软件进行。

1.5 副反应 观察骨髓抑制、恶心呕吐、脱发、静脉炎和过敏反应。

2 结果

2.1 两组急性放射性口咽粘膜炎 见表 2。

表 2 两组急性放射性口咽粘膜炎比较

	鸦胆子油乳组	标准对照组
Grade0	0	0
Grade1	23	1
Grade2	12	11
Grade3	3	16
Grade4	0	7

$\chi^2 = 39.723, P < 0.0001$, 鸦胆子油乳组 II 级及以上急性放射性口咽粘膜炎发生率低于标准对照组,而且导致急性放射性口咽粘膜炎的放射治疗剂量在鸦胆子油乳组高于标准对照组,有统计学意义。

2.2 鸦胆子毒性反应 鸦胆子油乳组未见明确的与鸦胆子油乳有关的毒副作用。

2.3 放疗总时间比较 在放射治疗过程中,鸦胆子油乳组急性放射性口咽粘膜炎发生率低,其中 2 例患者出现 III 级急性放射性口咽粘膜炎,放疗分别暂停 5 天和 8 天,其余患者顺利完成治疗计划,标准对照组 12 例因急性放射性口咽粘膜炎给予对症治疗,合并感染给予抗感染治疗,暂停放疗 5~14 天后恢复放疗。鸦胆子油乳组、标准对照组平均放疗总时间分别为 48.7 天和 52.8 天,两样本均数采用 One-Way ANOVA 比较, $F = 6.290, P = 0.014$ 。

2.4 两组两年局部控制情况 见表 3。

表 3 两组两年局部控制情况

	局部控制	局部未控制
鸦胆子油乳组	34	4
标准对照组	30	5

鸦胆子油乳组 34 例局部无复发 87.2%, 标准对照组 30 例局部无复发 85.7%, $\chi^2 = 0.017, P = 0.895$ 。

2.5 无瘤生存和总生存 见表 4。

表 4 无瘤生存和总生存

	无瘤生存	总生存
鸦胆子油乳组	25	29
标准对照组	23	26

总生存率统计结果: $\chi^2 = 0.040, P = 0.841$; 无瘤生存率统计结果: $\chi^2 = 0.000, P = 0.995$ 。

3 讨论

鸦胆子是苦木科植物,味苦,有毒。我国古代民间广泛地用于治疗阿米巴痢疾,1972 年用于治疗宫颈癌获得成功。鸦胆子油乳是鸦胆子经乳化制成,亚油酸被认为是抗肿瘤的活性成分,静脉滴注后在体内分布于脾、肝、肺、心、肾、大脑、口咽、食管、胃、小肠、直肠,分布相半衰期 $t_{1/2\alpha}$ 为 25 分钟,消除相半衰期 $t_{1/2\beta}$ 为 12 小时^[5],在治疗中发现对非肿瘤性疾

病如慢性胃炎、溃疡性结肠炎有良好的治疗作用。张澍田认为鸦乳增加动物和人胃粘膜内源性 PGE_2 ($P < 0.01$),降低胃粘膜 SOD 活性($P < 0.01$),减低动物胃粘膜 MDA 和氧自由基相对含量($P < 0.01$)^[6]。鸦乳在体内分布广泛,能通过血脑屏障。而阿米福汀 WR-1065 保护细胞机制为巯基清除组织中自由基,两相对比,鸦乳保护细胞的机制更加全面,抗肿瘤方面又有肯定的疗效,有更大的优越性。薛淑英等认为鸦乳颗粒有显著抗胃溃疡和慢性胃炎作用^[7]。王芳等认为鸦胆子油乳 1:20 和 1:40 组有明显的诱导 HL-60 细胞凋亡的作用^[8],张月宁等认为鸦胆子油乳对癌细胞 BGC-823 有显著的抑制增殖作用,上调 P53 的表达从而诱导凋亡、阻滞细胞于 G_0/G_1 期是重要机制^[9],综上所述,理论上,鸦胆子油乳不会增加肿瘤细胞的抵抗力,可以保护正常粘膜细胞,预期可既作为抗癌药,同时又保护正常粘膜免受放疗损伤的理想的选择性细胞保护剂。

本实验急性放射性口咽粘膜炎发生率鸦胆子油乳组 39.47%,标准对照组 97.14%,鸦胆子油乳对口咽粘膜炎发生有预防作用。疗程时间对治疗疗效的影响已有广泛的报道^[10,11]。在总放疗剂量不变的情况下,鼻咽癌放疗治疗总时间的延长或治疗中断可导致肿瘤局控率和生存率的下降,但对近期疗效的影响未见文献报道。本研究中,放疗总时间比较说明鸦胆子油乳组放疗总时间少于标准对照组,单纯从此点出发讨论,鸦胆子油乳组预期较标准对照组有较好的疗效,但是在本实验中局部控制率、总生存率、无瘤生存率结果分别为 89.47% 对 85.71%,76.32% 对 74.29%,65.79% 对 65.71%,显示两组无统计学差别,更长时间随访长期生存率可能会有差异。

综上所述应用鸦胆子油乳可缩短总放疗治疗时间,不会增加肿瘤细胞的对放化疗的抵抗力,有望成为既作为抗癌药,同时又保护正常口咽粘膜细胞免受放疗治疗急性损伤的具有双向调节的理想放化

疗辅助用药,但是其中机理还有待深入研究。推测鸦胆子油乳保护正常粘膜细胞免受放疗损伤的机制是亚油酸中和由放射治疗产生的组织中自由基,故当细胞已经受到损伤后,鸦胆子油乳不能进入细胞,故不能发挥保护作用。这方面机理还有待进一步的研究。

参考文献

- [1]黄国贤,赵充,韩非,等. 中药防治鼻咽癌综合治疗中口咽急性毒性的临床研究[J]. 2003,22(10): 1 084~1 087
- [2]Lin jc, Chen ky, Jan Js, et al. Partially hyperfractionated accelerated radiotherapy and concurrent chemotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. 1996, 36(5): 1 127~1 136
- [3]Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer[J]. N Engl J Med,1998,338:1 798~1 804
- [4]Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group(RTOG)and the European Organization for Research and Treatment of Cancer(EORTC) J. Int [J] Radiat Oncol Biol Phys,1995,31(5):1 341~1 346
- [5]苏兴仁,姚崇瞬,陈济民,等. 鸦胆子油抗肿瘤的研究[J]. 中草药,1981,12(4)
- [6]张澍田,于中麟,王宝恩,等. 植物油乳治疗胃溃疡的实验与临床研究[J]. 中华消化杂志,1997, 17:23
- [7]薛淑英,陈思维,吴静生,等. 鸦胆子油乳颗粒剂抗胃溃疡及慢性胃炎的作用[J]. 沈阳药科大学学报,1996,13:13
- [8]王芳,曹玉,刘红颜,等. 鸦胆子油乳诱导 HL-60 细胞凋亡的研究[J]. 中国中药杂志,2003, 28:759
- [9]张月宁, 马力,王录洁,等. 鸦胆子油乳抑制胃癌细胞增殖及其机制研究 [J]. Chinese Journal of Practical Chinese with Modern Medicine,2003,3:282
- [10]Cox JD,Pajak TF,Marcial VA,et al. Interruptions adversely affect local control and survival with hyperfractionated radiation therapy of carcinomas of the upper respiratory and digestive tracts. New evidence for accelerated proliferation from Radiation Therapy Oncology Group Protocol 8313 [J]. Cancer, 1992, 69 (11): 2 744~2 748
- [11]Hendry JH,Bentzen SM,Dale RG,et al. A modeled comparison of the effects of using different ways to compensate for missed treatment days in radiotherapy [J]. Clin Oncol(R Coll Radiol), 1996, 8 (5): 297~307

(收稿日期:2006-04-10)

专题征稿

《江西中医药》为中医药核心期刊,新设重点栏目《专题谈荟》,以专病列专题,论述该病的病因病机、诊疗方案及临床经验,要求观点、方法新,经验独到。专题有:小儿麻痹后遗症、红斑狼疮、类风湿性关节炎、慢性肾炎、哮喘、糖尿病、老年痴呆、高血压、中风、盆腔炎、萎缩性胃炎、癌症疼痛。欢迎广大中西医临床工作者不吝赐稿。