

氨磷汀对盆腔肿瘤放疗患者肠道和膀胱黏膜的保护作用

马文*, 蔡宏懿#, 缪国英, 胡永果, 王建凯, 张利娟, 冯石芳(甘肃省人民医院放疗科, 兰州 730000)

中图分类号 R737.3;R815 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)17-2394-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.17.31

摘要 目的:考察氨磷汀对盆腔肿瘤患者放疗中肠道和膀胱黏膜的保护作用。方法:63例接受放疗的盆腔肿瘤患者按随机数字表法分为观察组(氨磷汀+放疗,32例)和对照组(单纯放疗,31例)。观察并记录两组患者放射性膀胱炎和放射性直肠炎发生情况,并测定放疗前后外周血淋巴细胞中细胞凋亡因子Fas和Apo2.7表达情况。结果:观察组和对照组中各出现2例和3例放射性膀胱炎。观察组出现放射性直肠炎6例(其中1级4例、2级1例、3级1例);对照组出现11例(其中1级1例、2级6例、3级4例),观察组2~3级放射性直肠炎发生率低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。放疗后,所有患者外周血淋巴细胞中凋亡因子Fas和Apo2.7表达均上调,但观察组Fas升高程度不如对照组明显,差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论:氨磷汀对盆腔肿瘤放疗患者的肠道具有保护作用,其机制可能与抑制肠道黏膜细胞凋亡因子Fas的表达相关。

关键词 氨磷汀;盆腔肿瘤;放疗;肠道保护;Fas

Protective Effect of Amifostine on the Gastric and Bladder Mucosa of Patients with Pelvic Radiotherapy Cancer

MA Wen, CAI Hong-yi, MIAO Guo-ying, HU Yong-guo, WANG Jian-kai, ZHANG Li-juan, FENG Shi-fang (Dept. of Radiotherapy, Gansu People's Hospital, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the protective effect of amifostine on the gastric and bladder of patients with pelvic cancer in the radiotherapy. **METHODS:** 63 patients with pelvic cancer were randomly divided into observation group (amifostine treatment+radiotherapy, $n=32$) and control group (only radiotherapy, $n=31$) by number. The incidence of radiocystitis and radioproctitis was recorded. The expressions of apoptotic factors Fas and Apo2.7 in peripheral blood lymphocytes before and after radiotherapy were determined. **RESULTS:** There were respectively 2 and 3 patients with radiocystitis in observation group and control group. 6 patients were found radioproctitis in observation group (4 of grade 1, 1 of grade 2 and 1 of grade 3); 11 in control group (1 of grade 1, 6 of grade 2 and 4 of grade 3). The incidence of grade 2-3 radioproctitis in observation group was lower than control group, with significant difference ($P<0.05$). After treatment, the expressions of apoptotic factors Fas and Apo2.7 in peripheral blood lymphocytes of all patients were increased, however, the increasing degree of Fas in observation group was not as obvious as control group ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** Amifostine has protective effects on the intestinal tract of patients with pelvic cancer in the radiotherapy by a mechanism that is related to the inhibition of apoptotic factors Fas expression in intestinal mucosa.

KEYWORDS Amifostine; Pelvic neoplasms; Radiotherapy; Intestinal protection; Fas

在直肠癌、宫颈癌、前列腺癌和膀胱癌等盆腔肿瘤治疗中,放疗是重要手段之一,可降低肿瘤局部复发率、延长肿瘤的无病生存期^[1]。但是,在放疗过程中常伴有肠道和膀胱器官不同程度的损伤^[2]。因此,采用何种措施更好地保护肠道、膀胱器官,成为肿瘤放疗领域研究的热点。近年来,临床上运用放疗保护剂来降低放疗引起的不良反应^[3]。氨磷汀(Amifostine)作为第1个广谱细胞保护剂,在放疗中能选择性地保护正常组织免受损伤,减轻患者不良反应^[4]。故笔者拟就氨磷汀在盆腔肿瘤放疗中对肠道和膀胱功能的影响作一研究,观察氨磷汀的干预是否对肠道和膀胱黏膜具有保护作用,为其抗放射性损伤提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2014年1—9月我院放疗科收治的经病理学确诊并接受盆腔放疗的肿瘤患者63例。其中,男性34例,女性29例;年龄33~75岁,中位年龄54岁;直肠癌27例,宫颈癌17例,前

列腺癌13例,膀胱癌6例。纳入标准:(1)血常规正常,卡氏评分 ≥ 70 分;(2)肝肾功能正常,无主要器官衰竭;(3)无严重代谢紊乱;(4)认知功能正常,无精神病史。将患者按随机数字表法分为观察组32例和对照组31例,两组患者一般资料比较(见表1),差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。其中,观察组放疗前静脉滴注氨磷汀,对照组单纯接受放疗。本试验方案经本院医学伦理委员会审核通过,患者知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups

项目	观察组($n=32$)	对照组($n=31$)	P
年龄($\bar{x}\pm s$),岁	52.2 \pm 7.8	53.2 \pm 9.7	>0.05
男/女,例	17/15	17/14	>0.05
直肠癌,例	14	13	>0.05
宫颈癌,例	9	8	>0.05
前列腺癌,例	6	7	>0.05
膀胱癌,例	3	3	>0.05

1.2 治疗方法

以直线加速器6 MV-X线照射,采用三维适形放疗(3D-CRT),总放射剂量为50 Gy,2 Gy/次,5次/周,持续5周。靶区包括髂总、髂外、髂内、闭孔及骶前淋巴结引流区,其中直

* 主治医师,硕士。研究方向:放射肿瘤学。电话:0931-8281408。E-mail:mawenly200601@126.com

通信作者:主任医师,硕士。研究方向:放射肿瘤学。电话:0931-8281407。E-mail:honghu333@sina.com

肠癌放疗靶区包括全部直肠及1/2~1/3膀胱体积,宫颈癌、前列腺癌、膀胱癌放疗靶区包括大部分直肠及1/2~1/3膀胱体积。

观察组患者在第1周和第3周每次放疗前30 min给予注射用氨磷汀(南京绿叶思科药业有限公司,规格:0.5 g/支),根据体表面积(200 mg/m²)用药,以生理盐水稀释至50 g/L,静脉滴注10~15 min,滴注完后观察10 min,无低血压或其他明显不适即可进行放疗。

1.3 观察指标

治疗期间每日观察并记录患者大便次数、质地;是否便中带血、出血程度;是否有肛门疼痛、疼痛程度;是否尿频、尿急、尿痛。依据晚期放射损伤分级(RTOG/EORTC)标准,观察放射性膀胱炎和放射性直肠炎发生情况。放疗开始前、放疗结束后检测外周血淋巴细胞凋亡因子Fas和Apo2.7表达情况。

1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件包对数据进行统计分析。计量数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;两组间计数资料,比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者放疗前后放射性膀胱炎发生情况

63例盆腔肿瘤患者经过放疗后,观察组发生放射性膀胱炎2例,全部为1级不良反应;对照组发生3例,其中1级2例、2级1例。对照组发生率略高于观察组,总体差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 两组患者放疗前后放射性直肠炎发生情况

63例盆腔肿瘤患者经过放疗后,观察组发生放射性直肠炎6例,其中1级4例、2级1例、3级1例;对照组11例,其中1级1例、2级6例、3级4例。对照组放射性直肠炎(特别是2~3级)发生率明显增高,与观察组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 两组患者放疗前后外周血淋巴细胞凋亡因子表达比较

放疗后观察组与对照组的外周血淋巴细胞凋亡因子Fas和Apo 2.7的阳性表达率均较放疗前升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。放疗后观察组与对照组的Fas阳性表达率组间差异有统计学意义($P < 0.05$);Apo2.7阳性表达率较放疗前虽都见增高,但组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者放疗前后外周血淋巴细胞凋亡因子阳性表达率见表2。

表2 两组患者放疗前后外周血淋巴细胞凋亡因子阳性表达率[例(%)]

Tab 2 Positive expression rate of peripheral blood lymphocyte apoptotic factors in 2 groups before and after radiotherapy[case (%)]

组别	n	Fas		Apo2.7	
		放疗前	放疗后	放疗前	放疗后
观察组	32	12(38)	18(56)**	8(25)	12(38)*
对照组	31	11(35)	21(87)*	8(25)	12(39)*

注:与放疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before radiotherapy, * $P < 0.05$; vs. control group, ** $P < 0.05$

3 讨论

氨磷汀是美国食品与药物管理局(FDA)批准上市的第1个广谱的选择性细胞保护剂。它是一种含硫代磷酸基团的前药,通过细胞膜上的碱性磷酸酶水解脱磷酸,成为具有活性的代谢产物。该药物具有稳定正常组织的DNA分子、清除氧自

由基的作用^[4-5]。荧光标记试验表明,氨磷汀及其代谢物具有组织分布特异性,正常组织中的浓度比肿瘤组织中的浓度高100倍^[6]。利用这种浓度差,可使正常组织细胞免受放疗或化疗带来的细胞毒性而不影响放、化疗疗效。据文献报道,在放疗中,氨磷汀对肺、肾、直肠、腮腺等多个器官均具有保护作用^[7]。

盆腔肿瘤,包括直肠癌、宫颈癌、前列腺癌和膀胱癌等的放射治疗,肠道和膀胱都是不可避免的受照射器官。由于肠道黏膜和膀胱黏膜有一定的放射敏感性,盆腔恶性肿瘤接受放疗时常造成黏膜损伤,从而引发放射性直肠炎和放射性膀胱炎^[8]。并发症不仅延长了治疗时间,给患者带来痛苦,而且影响了预后。本研究显示,观察组患者放疗前接受氨磷汀静脉滴注后,总肠道反应发生率为18.8%,较对照组的35.5%明显降低,出现2~3级不良反应的病例(2例)明显少于对照组(10例),而1级轻微肠道反应的例数(4例)明显多于对照组(1例)。说明氨磷汀对盆腔肿瘤放疗引起的肠道黏膜损伤具有保护作用。另外,对观察组和对照组的膀胱炎发生率比较可以看出,氨磷汀对膀胱黏膜的影响较小,无明显保护作用。由于氨磷汀是一种前体药物,其对组织器官的保护作用依赖于活性代谢物生成过程中各种酶的参与,据此推测,氨磷汀对肠道和膀胱黏膜的保护作用不同可能是由于不同组织中酶的差异所造成。

氨磷汀的细胞保护作用机制目前尚无统一的说法,普遍认为与其自由基清除作用有关。近年来有学者提出,氨磷汀具有抗细胞凋亡作用^[9]。Fas是介导细胞凋亡最重要的膜蛋白分子,直接启动细胞凋亡的信号;Apo2.7是一个线粒体膜蛋白,当Fas/FasL诱导细胞凋亡时,Apo2.7表达增加^[9]。笔者通过检测放疗前后患者外周血淋巴细胞凋亡因子Fas和Apo2.7的表达情况,探讨氨磷汀是否通过影响细胞凋亡而发挥黏膜保护作用。结果表明,所有盆腔肿瘤患者经放疗后,细胞凋亡因子Fas和Apo2.7均表达上调,癌细胞凋亡增加。此外,研究还发现,观察组患者放疗后尽管凋亡因子Fas的表达较放疗前差异具有统计学意义($P < 0.05$),但对对照组放疗后Fas阳性表达率高于观察组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);观察组和对照组放疗后凋亡因子Apo2.7的阳性表达率差异无统计学意义($P > 0.05$)。说明氨磷汀可能是通过抑制Fas的表达而减轻肠道黏膜上皮细胞的凋亡。

综上所述,氨磷汀对盆腔肿瘤放疗患者的肠道具有保护作用,可有效降低放射性直结肠炎发生率,其保护作用可能与抑制肠道黏膜细胞凋亡因子Fas的表达相关。但本研究样本有限,对于氨磷汀肠道保护机制是否还经其他信号传导通路介导,有待于进一步的研究加以证实。

参考文献

- [1] 高艳,李先明,钟鹤立,等.盆腔肿瘤放疗的肠道不良反应和剂量体积的影响因素与控制[J].中华放射医学与防护杂志,2014,34(4):318.
- [2] Katsanos KH, Briasoulis E, Tsekeris P, et al. Randomized phase II exploratory study of prophylactic amifostine in cancer patients who receive radical radiotherapy to the pelvis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2010, 29(68): 1.
- [3] 吕银,孔令玲,杨林.1518例宫颈癌放疗患者放射性直肠炎及膀胱炎发生率的分析[J].安徽医科大学学报,2012, 47(2):211.

丹红注射液对非体外循环冠脉搭桥围术期炎症反应的影响

胡国智*, 罗萍(武汉亚洲心脏病医院心外科, 武汉 430022)

中图分类号 R541.4;R283.61 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)17-2396-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.17.32

摘要 目的:考察丹红注射液对非体外循环冠脉搭桥围术期炎症反应的影响。方法:将我院2012年9月—2014年1月收治的急性冠脉综合征患者76例采用随机数字表法分为治疗组和对照组各38例。治疗组术前静脉滴注丹红注射液40 ml+5%葡萄糖注射液210 ml,对照组术前静脉滴注5%葡萄糖注射液250 ml,分别测定两组患者麻醉前(T₁)、手术后1 d(T₂)、手术后4 d(T₃)与手术后7 d(T₄)血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)的质量浓度,并比较两组患者手术后的恢复情况。结果:与T₁比较,两组患者在T₂、T₃、T₄时hs-CRP的质量浓度均明显增高,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组患者在T₂、T₃、T₄时hs-CRP的质量浓度均明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗组患者的呼吸机使用时间与术后肝功能损伤、肾功能损伤、肺功能损伤、中枢神经系统损伤及房颤发生率与对照组比较均明显减少,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:丹红注射液可用于临床治疗非体外循环冠脉搭桥术后引起的炎症反应并减少术后并发症。

关键词 丹红注射液;超敏C反应蛋白;非体外循环冠脉搭桥手术;炎症反应

Influence of Danhong Injection on Perioperative Inflammatory Response in Off-pump Coronary Artery Bypass Surgery

HU Guo-zhi, LUO Ping(Dept. of Cardiac Surgery, Wuhan Asia Heart Hospital, Wuhan 430022, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the influence of Danhong injection on perioperative inflammatory response in off-pump coronary artery bypass surgery. METHODS: 76 patients with acute coronary syndrome in our hospital from Sept. 2012 to Jan. 2014 were randomly divided into treatment group ($n=38$) and control group ($n=38$). Before treatment, treatment group was given Danhong injection 40 ml and 5% glucose injection 210 ml, ivgtt; control group was given 5% glucose injection 250 ml, ivgtt. The mass concentration of serum high-sensitivity C-reactive protein (CRP) in 2 groups before anesthesia (T₁), 1 d after surgery (T₂), 4 d after surgery (T₃) and 7 d after surgery (T₄) were respectively determined and the postoperative recovery of patients was compared. RESULTS: Compared with T₁, the mass concentration of serum high-sensitivity CRP in T₂, T₃ and T₄ in 2 groups were significantly increased, with significant difference ($P<0.05$); the mass concentration of serum high-sensitivity CRP in T₂, T₃ and T₄ in treatment group were significantly lower than control group ($P<0.05$). Compared with control group, the respirator time and the cases of liver dysfunction, kidney dysfunction, pulmonary dysfunction, central nervous system damage and atrial fibrillation after surgery in treatment group were significantly decreased, with significant difference ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Danhong injection can be used for the treatment of inflammatory response induced by off-pump coronary artery bypass surgery and reduce the postoperative complications. **KEYWORDS** Danhong injection; High-sensitivity C-reactive protein; Off-pump coronary artery bypass surgery; Inflammatory response

冠心病急性冠脉综合征是目前心血管疾病第一大死亡原因,临床常见。目前国内外对冠心病的治疗大致分为三类:一是药物治疗,二是介入治疗,三是冠脉搭桥治疗^[1]。其中,冠脉搭桥术有体外循环与非体外循环之分,虽然后者相比前者可以避免由于体外循环所导致的并发症,但是手术操作本身也

会对机体造成损伤而引起炎症反应^[2]。因此,通过合理应用抗炎药物,调整促炎症反应与抗炎症反应之间的平衡,将能够达到减轻炎症反应和减少术后并发症的目的。本研究就丹红注射液对非体外循环冠脉搭桥围术期炎症反应的疗效进行临床试验,以期临床用药提供参考。

- [4] 潘辉林,黄岩,宋慧胜,等.氨磷汀对行化疗的肿瘤患者的保护作用[J].实用癌症杂志,2011,26(30):306.
[5] Murley JS, Baker KL, Miller RC, et al.SOD2-mediated adaptive responses induced by low-dose ionizing radiation via TNF signaling and amifostine[J]. *Free Radic Biol Med*, 2011, 15(51):1 918.
[6] 杨绍时,陈剑秋,刘庚.胃肠间质瘤47例临床诊治分析[J].天津医科大学学报,2008,14(1):81.

- [7] Panteliadou M, Giatromanolaki A, Touloupidis S, et al. Treatment of invasive bladder cancer with conformal hypofractionated accelerated radiotherapy and amifostine (HypoARC)[J]. *Urol Oncol*, 2012, 30(6):813.
[8] 欧阳晶,陈汝雪,牟瑛.香菇多糖对氨磷汀处理的Hela细胞生长的保护作用[J].海军医学杂志,2013,34(4):223.
[9] 邢智伟,李云霞.Fas系统与部分凋亡相关性疾病关系的研究进展[J].医学综述,2010,16(1):33.

* 主治医师。研究方向:心外科疾病。电话:027-65796888。E-mail:hg27510@tom.com

(收稿日期:2014-12-24 修回日期:2015-04-07)
(编辑:胡晓霖)