

重组人表皮生长因子联合氨磷汀治疗鼻咽癌患者放射性口腔黏膜炎的临床观察

龚倩*, 谌赞, 符一岚, 刘妮, 付滢舟, 朱青, 曹丽芝, 何奕[#](湖南省肿瘤医院/中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院, 长沙 410013)

中图分类号 R739.6;R781.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)14-1971-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.14.32

摘要 目的:观察重组人表皮生长因子外用溶液联合注射用氨磷汀治疗鼻咽癌患者放射性口腔黏膜炎的临床效果。方法:选取2013年8月—2014年8月在我院放疗科接受治疗的96例鼻咽癌患者为研究对象,按随机数字表法分为观察组和对照组各48例。对照组于每次放疗前15~30 min静脉滴注注射用氨磷汀,200 mg/m²,10 min内滴注完毕;观察组在对照组治疗基础上,加用重组人表皮生长因子外用溶液喷洒于口腔黏膜表面。比较两组患者放射性口腔黏膜炎程度、口腔黏膜疼痛程度、NRS2002营养风险评分及营养不良风险率的差异。结果:放疗期间,观察组患者放射性口腔黏膜炎及口腔黏膜疼痛程度均轻于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。放疗结束后,观察组患者NRS2002营养风险评分及营养不良风险率均低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论:重组人表皮生长因子联合氨磷汀治疗鼻咽癌放疗患者,可有效降低放射性口腔黏膜炎发生率,减轻口腔黏膜疼痛,减少营养不良风险。

关键词 重组人表皮生长因子外用溶液;注射用氨磷汀;鼻咽癌;放射性口腔黏膜炎;疼痛;营养不良

Clinical Observation of Recombinant Human Epidermal Growth Factor Combined with Amifostine in the Treatment of Radiation-induced Oral Mucositis in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma

GONG Qian, CHEN Yun, FU Yi-lan, LIU Ni, FU Ying-zhou, ZHU Qing, CAO Li-zhi, HE Yi (Hunan Cancer Hospital/the Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410013, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy of recombinant human epidermal growth factor (rhEGF) combined with Amifostine for injection in the treatment of radiation-induced oral mucositis in patients with nasopharyngeal carcinoma. METHODS: 96 patients with nasopharyngeal carcinoma in the department of radiation oncology in our hospital from Aug. 2013 to Aug. 2014 were collected and randomly divided into observation group ($n=48$) and control group ($n=48$) by numbers. Control group was given Amifostine for injection 200 mg/m² before 15-30 min of radiotherapy, ivgtt, and infusion was finished within 10 min; base on the treatment of control group, observation group was added rhEGF solution for external use, spraying on the surface of the oral mucosa. The clinic data was compared, including the degree of radiation-induced oral mucositis and oral mucosa pain, NRS2002 nutritional risk scores and the risk rate of malnutrition between 2 groups. RESULTS: During the radiotherapy, the degree of radiation-induced oral mucositis and oral mucosa pain in observation group were less than control group, with significant difference ($P<0.05$). After the radiotherapy, the NRS2002 nutritional risk scores and the risk rate of malnutrition in observation group were lower than control group, with significant difference ($P<0.05$). CONCLUSIONS: The rhEGF combined with amifostine can effectively reduce the incidence of radiation-induced oral mucositis and the risk of malnutrition and relieve the oral mucosa pain in the treatment of patients with nasopharyngeal carcinoma.

KEYWORDS rhEGF; Amifostine for injection; Nasopharyngeal carcinoma; Radiation-induced oral mucositis; Pain; Malnutrition

鼻咽癌是常见的头颈部恶性肿瘤,放疗是其首选治疗方案,可有效杀死肿瘤细胞,但同时也对机体正常组织细胞造成损伤。随着放疗疗程的进行,患者会出现不同程度的放射性口腔黏膜炎,引起口腔疼痛、出血^[1]。严重的口腔疼痛反应是导致患者进食困难和营养不良的独立危险因素,甚至影响治疗方案的实施进程^[2]。氨磷汀(amifostine)作为广谱细胞保护

剂,可保护机体正常组织免受放、化疗的细胞毒性损伤,其对放射性口腔黏膜炎的防治效果已得到公认,但能否采用其他药物与其联合使用以进一步降低放射性口腔黏膜炎的发生率尚未明确^[3-4]。本研究在鼻咽癌患者放疗期间采用重组人表皮生长因子(Recombinant human epidermal growth factor, rhEGF)联合氨磷汀进行治疗,探讨二者联用对鼻咽癌患者放射性口腔黏膜炎的防治作用,旨在为临床用药提供可靠依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入2013年8月—2014年8月在我院放疗科接受放疗的

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0731-88651898。
E-mail: gongqian0927@163.com

[#] 通信作者:副主任医师,硕士。研究方向:临床肿瘤学。电话:
0731-88651380。E-mail: heyi@hnszlyy.com

96例鼻咽癌患者为研究对象,所有入组患者均经病理学活检确诊。纳入标准:(1)放疗前无口腔黏膜损伤;(2)预期存活期>6个月。排除标准:(1)合并全身性感染者;(2)严重心、肝、肾功能障碍者。按随机数字表法,将入组患者分为对照组和观察

组,各48例。两组患者性别、年龄、病程、病理类型、临床分期等资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性(见表1)。本试验方案经我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

组别	n	年龄($\bar{x}\pm s$),岁	性别,例(%)		病理类型,例(%)			临床分期,例(%)			
			男	女	中分化癌	低分化癌	未分化癌	I期	II期	III期	IV期
观察组	48	52.4±9.3	27(56.3)	21(43.7)	26(54.2)	19(39.6)	3(6.2)	8(16.7)	15(31.3)	16(33.3)	9(18.7)
对照组	48	52.1±8.9	28(58.3)	20(41.7)	25(52.1)	20(41.7)	3(6.2)	10(20.8)	16(33.3)	14(29.2)	8(16.7)

1.2 方法

1.2.1 放疗方法 患者体位固定行CT模拟定位扫描,勾画原发病灶大体肿瘤靶区(GTV)及临床靶区(CTV),依据随机摆位误差确定计划靶区(PTV),并勾画危及器官。采用调强适形放疗,总照射量为68 Gy,2 Gy/次,1次/d,5次/周。

1.2.2 治疗方法 对照组在每次放疗前15~30 min静脉滴注注射用氨磷汀,200 mg/m²,10 min内滴注完毕。观察组在对照组基础上,加用rhEGF治疗:从放疗开始之日起,在常规口腔护理后,即给予rhEGF喷洒于口腔黏膜表面,左右颊各喷10喷,1次/d。

1.3 观察指标

1.3.1 放射性口腔黏膜炎程度^[5] 于放疗第2、4、6周时,依据美国放射肿瘤学研究中心(RTOG)皮肤急性放射损伤分级标准,将放射性口腔黏膜炎程度分为5级,其中0级为无变化,IV级为最严重。

1.3.2 口腔黏膜疼痛程度^[6] 于放疗第2、4、6周时,依据世界卫生组织(WHO)疼痛分级标准,将口腔黏膜疼痛程度分为4级,其中0级为无痛,III级为最痛。

1.3.3 营养状况^[7] 放疗疗程全部结束后,采用欧洲肠外肠内营养学会(ESPEN)制定的NRS2002量表进行患者营养风险筛查,总分≥3分者说明存在营养不良风险。

1.4 统计学方法

采用SPSS16.0统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用独立样本t检验;计数资料以例(%)表示,放射性口腔黏膜炎程度、口腔黏膜疼痛程度比较采用秩和检验,营养风险率比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 放射性口腔黏膜炎程度

随着放疗疗程的延长,两组患者放射性口腔黏膜炎程度均显著加重;放疗后各时段,观察组患者放射性口腔黏膜炎程度明显轻于对照组,组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。两组患者放射性口腔黏膜炎程度比较见表2。

2.2 口腔黏膜疼痛程度

随着放疗疗程的延长,两组患者口腔黏膜疼痛程度均显著加重;放疗后各时段,观察组患者口腔黏膜疼痛程度明显轻于对照组,组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。两组患者口腔黏膜疼痛程度比较见表3。

表2 两组患者放射性口腔黏膜炎程度比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of the degree of radiation-induced oral mucositis between 2 groups [case(%)]

组别	n	第2周					第4周					第6周				
		0度	I度	II度	III度	IV度	0度	I度	II度	III度	IV度	0度	I度	II度	III度	IV度
观察组	48	46(95.8)	2(4.2)	0	0	0	11(22.9)	25(52.1)	8(16.7)	4(8.3)	0	0	23(47.9)	22(45.8)	3(6.3)	0
对照组	48	40(83.3)	5(10.4)	3(6.3)	0	0	3(6.3)	27(56.3)	12(25.0)	6(12.5)	0	0	11(22.9)	31(64.6)	5(10.4)	1(2.1)
Z			2.033					2.054					2.553			
P			0.042					0.040					0.011			

表3 两组患者口腔黏膜疼痛程度比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of the degree of oral mucosa pain between 2 groups[case(%)]

组别	n	第2周				第4周				第6周			
		0度	I度	II度	III度	0度	I度	II度	III度	0度	I度	II度	III度
观察组	48	46(95.8)	1(2.1)	1(2.1)	0	11(22.9)	26(54.2)	9(18.8)	2(4.2)	0	22(45.8)	23(47.9)	3(6.3)
对照组	48	40(83.3)	4(8.3)	4(8.3)	0	3(6.3)	20(41.7)	20(41.7)	5(10.4)	0	13(27.1)	29(60.4)	6(12.5)
Z			1.991				3.238				1.989		
P			0.046				0.000				0.047		

2.3 营养状况

放疗前,两组患者NRS2002营养风险评分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。放疗疗程结束后,观察组患者NRS2002营养风险评分明显低于对照组,组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$);观察组营养不良风险率明显低于对照组,组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。两组患者NRS2002营养风险评分及营养不良风险率比较见表4。

3 讨论

鼻咽癌易侵犯周围组织并较早向颈部淋巴结转移,故其放疗面积大、周期长。无论采取何种放疗方式,患者均会出现不同程度的放射性口腔炎,其发生率几乎是100%^[8]。放射性口腔黏膜炎所引发的口腔局部严重的炎症反应和疼痛感受,可加重患者对进食的恐惧和排斥,从而导致营养不良的发生^[9]。因此,如何降低放射性口腔黏膜炎的发生率,缓解其所致疼痛,是临床工作者面临的一大挑战。

氨磷汀作为硫代磷酸盐的前体物质,其本身并无活性,在

表4 两组患者NRS2002营养风险评分及营养不良风险率比较
 Tab 4 Comparison of NRS2002 nutritional risk scores and the risk rate of malnutrition between 2 groups

组别	n	NRS2002营养风险评分($\bar{x} \pm s$),分		
		放疗前	放疗结束	营养不良风险率,例(%)
观察组	48	1.6±0.7	2.7±0.9	17(35.4)
对照组	48	1.7±0.7	3.8±0.5	30(62.5)
χ^2/t		0.269	2.938	7.045
P		0.788	0.046	0.008

细胞膜上被碱性磷酸酶脱磷酸后形成代谢产物WR-1065,后者可通过清除机体氧自由基降低细胞耗氧量,促进DNA修复,从而实现细胞保护作用^[10]。Bourhis J等^[11]对2 279例放疗患者临床资料进行了回顾性分析。结果显示,在放疗及同步放、化疗过程中使用氨磷汀并未降低患者总生存率。提示氨磷汀对肿瘤组织无保护作用。这可能与正常组织和肿瘤组织间细胞膜上的碱性磷酸酯酶活性差异有关。机体正常组织细胞膜碱性磷酸酯酶活性较强,有利于氨磷汀活化为WR-1065,后者与放疗生成的大量活性氧自由基相结合,保护正常组织细胞免受放疗损伤。而肿瘤组织细胞膜碱性磷酸酯酶活性较弱,无法实现氨磷汀的有效活化,故氨磷汀对肿瘤组织无明显保护作用。高玉伟等^[12]研究结果也显示,放疗前静脉注射氨磷汀可显著降低头颈部恶性肿瘤放疗患者放射性口腔黏膜炎发生率。

rhEGF对中性粒细胞、上皮细胞及成纤维细胞等具有明显趋化作用,并可有效促进血管内皮细胞增殖和蛋白合成,从而加速创面愈合,缩短黏膜修复时间^[13-14]。吴红革等^[15]研究结果显示,采用rhEGF可有效降低头颈部肿瘤放疗患者放射性口腔黏膜炎发生率及反应级别。

本研究结果显示,观察组患者放射性口腔黏膜炎与口腔黏膜疼痛程度均明显轻于对照组($P < 0.05$),提示rhEGF联合氨磷汀治疗具有协同作用,其对鼻咽癌放疗患者放射性口腔黏膜炎的防治作用优于单用氨磷汀。黏膜修复程度取决于该区域组织细胞生长速度,在氨磷汀细胞保护作用基础上联合促黏膜修复药物治疗,可起到标本兼治的作用,对防治局部黏膜损伤具有积极意义。本研究中,观察组患者NRS2002营养风险评分及营养不良风险率均明显低于对照组($P < 0.05$),提示rhEGF联合氨磷汀治疗可有效改善鼻咽癌放疗患者营养状况,降低营养不良风险。分析其原因可能与rhEGF联合氨磷汀治疗能降低放射性口腔黏膜炎及口腔黏膜疼痛程度有关,口腔局部炎症反应及疼痛感受的改善可有效促进食欲并缓解进食困难,从而改善患者营养状态,对改善患者预后具有一定作用。

综上所述,rhEGF联合氨磷汀治疗鼻咽癌放疗患者,可有效降低其放射性口腔黏膜炎发生率,减轻口腔黏膜疼痛程度,减少营养不良风险。但由于本研究样本较小、观察时间较短,存在一定局限性,因而尚需开展多中心、大样本临床研究进行进一步验证。

参考文献

[1] Tang M, Lautenberger JA, Gao X, et al. The principal genetic determinants for nasopharyngeal carcinoma in China involve the HLA class I antigen recognition groove[J]. *PLoS Genet*, 2012, 8(11): e1003103.

[2] Stokman MA, Burlage FR, Spijkervet FK. The effect of a calcium phosphate mouth rinse on (chemo) radiation induced oral mucositis in head and neck cancer patients: a prospective study[J]. *Int J Dent Hyg*, 2012, 10(3): 175.

[3] 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.

[4] Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F, et al. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines[J]. *Ann oncol*, 2011, 22 (Suppl 6): vi78.

[5] Bardy J, Molassiotis A, Ryder WD, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomised trial of active manuka honey and standard oral care for radiation-induced oral mucositis[J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2012, 50(3): 221.

[6] Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, et al. Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2011, 41(6): 1073.

[7] Bozzetti F. Nutritional support of the oncology patient[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2013, 87(2): 172.

[8] 杨秋燕, 林月双, 黄春叶. 鼻咽癌放射性口腔黏膜反应的发病机理和防护进展[J]. *护理实践与研究*, 2013, 9(22): 111.

[9] 曾建伦, 彭济勇, 占志强, 等. 酒石酸布托啡诺鼻喷剂治疗放射性口腔黏膜炎疼痛的临床疗效观察[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2010, 16(1): 45.

[10] 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.

[11] Bourhis J, Blanchard P, Maillard E, et al. Effect of amifostine on survival among patients treated with radiotherapy: a meta-analysis of individual patient data[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(18): 2590.

[12] 高玉伟, 尹立杰, 丁田贵, 等. 氨磷汀减轻头颈部恶性肿瘤放疗损伤的临床观察[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2012, 19(6): 499.

[13] 曾海涓. 重组人表皮生长因子与生理盐水湿敷对脑卒中患者Ⅱ~Ⅲ期压疮疗效观察[J]. *中国康复理论与实践*, 2011, 17(3): 292.

[14] 郭杏, 谭美云, 郭力, 等. 重组人表皮细胞生长因子对供皮区创面的修复[J]. *中国组织工程研究*, 2010, 14(5): 862.

[15] 吴红革, 程晶, 于丹丹, 等. 金因肽在头颈部肿瘤患者放疗治疗中的临床应用观察[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2013, 20(10): 1157.

(收稿日期:2014-12-03 修回日期:2015-03-25)

(编辑:胡晓霖)