

临床研究

丹参酮联合克拉霉素治疗鼻咽癌放疗后鼻-鼻窦及咽部损伤

李 辉¹, 王华东², 马玉坤¹, 赵建夫³暨南大学第一附属医院¹耳鼻咽喉科,³肿瘤科, 广东 广州 510630;²暨南大学医学院病理生理学教研室, 广东 广州 510630

摘要:目的 观察丹参酮与克拉霉素联合用药对鼻咽癌放疗后鼻-鼻窦及咽部损伤的治疗效果,以探索鼻咽癌放疗后鼻-鼻窦及咽部损伤的最佳治疗方案。方法 将255例中放疗后出现鼻-鼻窦及咽部损伤的鼻咽癌患者,按发生时间顺序随机分为克拉霉素组(A组)丹参酮组(B组)以及克拉霉素+丹参酮联合用药组(C组),观察各组的预后情况。结果 A、B、C 3组均有治疗效果,与治疗前比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);A组与B组之间疗效差异不明显($P > 0.05$);而C组的疗效明显好于A组和B组($P < 0.05$)。结论 多元化治疗是鼻咽癌放疗后鼻-鼻窦及咽部损伤治疗的趋势,克拉霉素+丹参酮联合用药是治疗鼻咽癌放疗后鼻-鼻窦及咽部损伤非常有效的手段和方法。

关键词:鼻咽癌;放射损伤;丹参酮;克拉霉素

中图分类号:R739.6 文献标志码:A 文章编号:1673-4254(2012)08-1168-03

doi: 10.3969/j.issn.1673-4254.2012.08.21 <http://www.cnki.net/kcms/detail/44.1627.R.20120716.1038.011.html>

Clarithromycin combined with tanshinone for rhinosinusal and laryngeal radiation injury in patients with nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy

LI Hui¹, WANG Huadong², MA Yukun¹, ZHAO Jianfu³¹Department of Otolaryngology, ³Department of Otolaryngology, First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, China; ²Department of Physiopathology, Medical College of Jinan University, Guangzhou 510630, China

Abstract: Objective To evaluate the therapeutic effect of clarithromycin combined with tanshinone in the treatment of rhinosinusal and laryngeal radiation injury induced by radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma (NPC). **Methods** A total of 255 NPC patients with rhinosinusal and laryngeal radiation injury following radiotherapy were randomized into 3 groups for treatment with clarithromycin (group A, $n=69$), tanshinone (group B, $n=69$), and clarithromycin + tanshinone (group C, $n=69$), and the clinical outcomes of the patients were evaluated. **Results** In all the 3 groups the patients responded favorably to the treatments and showed obvious improvements ($P < 0.05$). The therapeutic effects were similar between groups A and B ($P > 0.05$), but the patients in group C showed the most obvious improvements ($P < 0.05$). **Conclusions** Clarithromycin combined with tanshinone can be an effective regimen for treatment of rhinosinusal and laryngeal radiation injury induced by radiotherapy in NPC patients.

Key words: nasopharyngeal carcinoma; radiation injury; tanshinone; clarithromycin

鼻咽癌是一种常见的头颈部恶性肿瘤,放射治疗是目前鼻咽癌首选的治疗手段,但由于其解剖结构处于头部中央,且易转移,故放射范围相对较大。射线所致病灶部位及邻近器官、组织同时受到损害,鼻咽癌放疗后长期生存的患者84.5%存在不同程度的晚期副反应^[1]。放射性鼻-鼻窦炎是一种常见并发症,发病率可高达66.7%^[2]。鼻咽及口咽放射性损伤导致患者口腔黏膜及咽部糜烂、溃疡、疼痛、吞咽困难,几乎无人幸免^[3]。局部的放疗反应严重地影响患者的生活质量和放疗后的恢复。本课题从临床角度深入研究,力求为鼻咽癌放疗

后局部损伤的规范治疗提供可靠的依据和可行性方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2007年1月4日~2010年12月4日暨南大学第一附属医院行根治性放疗的鼻咽癌患者。入选条件:①所有鼻咽癌患者均为初治;②病理诊断明确,临床资料完整;③无远处转移;④治疗前均未发现口咽部粘膜炎症;⑤放疗结束后口咽部粘膜及鼻-鼻窦炎仍存在。共获得符合条件病例320例(有15例患者因复发、27例患者因药物不耐受,还有23例患者因其他原因退出实验),余255例患者坚持完成实验,其中男187例,女68例,年龄19~71岁,平均(47.93±12.58)岁。根据鼻咽癌2008分期,本组鼻咽癌临床分期为:I期47例

收稿日期:2012-05-28

基金项目:广东省社会发展领域科技计划项目(134);广东省中医药管理局立项课题(2010120)

作者简介:李 辉,副教授,副主任医师,博士,电话:020-38688123, E-mail: dl-lh1995@163.com

(18.43%), II期 68例(26.67%), III期 101例(39.61%), IV期 39例(15.29%)。

1.2 材料

课题组所用药物为中药丹参提取物丹参酮和大环内酯类药物克拉仙。

1.3 方法

所有患者均根据病情接受根治性放射治疗或以根治性放疗为主的综合治疗(DT65~75 Gy),用直线加速器6 mV光子线或钴60射线,照射野包括鼻咽、颅底和颈部3个区域,1次/d,2 Gy/次、每周照射5次,连续放疗不分段,鼻咽部原发灶放射剂量60~75 Gy/6~7.5周;颅底放射剂量60~70 Gy/6~7周;颈部淋巴结放射剂为60~70 Gy/6~7周;颈部淋巴结预防放射剂量为45~55 Gy/4.5~5.5周。所有患者在放射治疗期间均给予止痛、营养、局部护理如鼻腔滴药、鼻腔冲洗和口腔护理等手段进行干预及辅助治疗。

1.4 观察指标及评定标准

①咽部粘膜放射损伤,按美国肿瘤放射治疗协作组织(RTOG)分级标准:0级:无变化;I级:充血,有轻微疼痛,无需止痛药;II级:片状粘膜炎,或有炎性血液血清分泌物,或有中度疼痛,需止痛药;III级:融合性纤维

性粘膜炎,可伴中度疼痛,需要麻醉药;IV级:出现溃疡或出血及坏死。疼痛采用VAS评分;②鼻-鼻窦炎的诊断:临床表现以头痛、流脓涕、鼻塞、嗅觉减退为主,放疗后症状持续存在,经CT、MR及鼻内镜证实有鼻窦炎,包括鼻炎、上颌窦炎、筛窦炎、蝶窦炎及额窦炎。按2007欧洲鼻-鼻窦炎和鼻息肉治疗指引,疾病的严重程度和预后评估采用视觉模拟量表VAS总体评分,分为轻度(VAS:0~3),中度(VAS:3~7),重度(VAS:7~10)。

1.5 随机分组情况

放疗后鼻咽、口咽粘膜损伤207例,占81.18%;放疗前有76人患有鼻-鼻窦炎占29.8%,放疗结束后鼻-鼻窦炎发生上升至118例,占46.27%,具体情况见表1~3。根据实验设计,所有患者在放疗过程中的其它治疗及局部护理如鼻腔滴药、分泌物清除、鼻腔冲洗和口腔护理等手段均一致。课题组将患者按就诊及放疗后损伤发生时间的先后随机分为A、B、C3组进行治疗,A组为克拉仙组,B组为丹参酮组,C组为丹参酮+克拉仙组。A组、C组克拉仙的治疗剂量第1、2周为口服,2次/d,0.25 mg/次;第3、4周为口服,1次/d,0.25 mg/次;B组、C组口服丹参酮,3次/d,4粒/次,连续用药1个月。所有病例在治疗结束3个月后评定疗效。

表1 放疗前鼻-鼻窦炎总体VAS评分结果

Tab.1 Visual analog scale (VAS) ratings of rhinosinusitis before radiotherapy (VAS scores)

n	不伴鼻息肉者(n=35)			伴有鼻息肉者(n=41)		
	0~3	3~7	7~10	0~3	3~7	7~10
76	18	11	6	8	15	18

表2 咽部粘膜放射损伤各组治疗前总体VAS评分结果

Tab.2 Radiation injury of the pharyngeal mucus in each group before therapy

组别	n	0级	I级	II级	III级	IV级
A组	69	0	11	21	24	13
B组	69	0	10	21	23	15
C组	69	0	13	23	20	13
总计	207	0	34	65	67	41

1.6 统计学方法

所有数据应用SPSS 17.0统计软件进行统计分析,计数资料采用多样本比较的秩和检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

对3组患者治疗前局部损伤情况(表2、3),经多样本秩和检验,3组之间病情比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3组咽部粘膜放射损伤治疗后疗效见表4。从结果

可以看到,治疗后咽部粘膜放射损伤情况明显好于治疗前,且治疗前后比较差异具有显著性($P<0.05$);同时我们还可以看到C组的治疗有效率为92.8%,明显好于A组(66.7%)和B组(69.7%),且差异具有显著性($P<0.05$),而A组和B组之间的疗效差异无统计学意义($P>0.05$)。

3组放疗后鼻窦炎治疗后疗效见表5。结果显示鼻窦炎治疗后的情况明显好于治疗前,差异具有显著性($P<0.05$);另C组的治疗效果明显好于A组和B组,且差异具有显著性($P<0.05$),而A组和B组之间的疗效差异无统计学意义($P>0.05$)。

同时我们还看到克拉仙的治疗剂量第1、2周为口服,2次/d,0.25 mg/次;第3、4周为口服,1次/d,0.25 mg/次,患者无明显不良反应。丹参酮,3次/d,4粒/次,连续用药1个月,患者亦无明显不良反应,采用这一治疗剂量是安全可行的。

3 讨论

电离辐射是一种热性杀伤物质,鼻咽癌患者放疗后

表3 放射后鼻窦炎治疗前各组总体VAS评分结果

Tab.3 Radiation rhinosinusitis in each group before therapy (VAS scores)

组别	n	不伴鼻息肉者(n=77)			伴有鼻息肉者(n=41)		
		0~3	3~7	7~10	0~3	3~7	7~10
A	39	5	9	11	1	6	7
B	39	5	10	11	1	6	6
C	40	5	10	11	0	7	7
总计	118	15	29	33	2	19	20

表4 咽部粘膜放射损伤治疗后各组总体VAS评分结果

Tab.4 Visual analog scale grading of the pharynx mucus in each group after therapy

组别	n	0级	I级	II级	III级	IV级	有效率(0~II级)
A组	69	11	19	16	18	5	46(66.7%)
B组	69	10	23	15	14	7	48(69.7%)
C组	69	20	34	10	5	0	64(92.8%)
总计	207	43	81	53	26	8	158

表5 放疗后鼻窦炎治疗后各组总体VAS评分结果

Tab.5 Visual analog scale grading for rhinosinusitis in each group after therapy (VAS scores)

组别	n	不伴鼻息肉者(n=77)			伴有鼻息肉者(n=41)		
		0~3	3~7	7~10	0~3	3~7	7~10
A	39	11	9	5	7	5	2
B	39	13	8	5	5	5	3
C	40	19	4	3	8	3	3
总计	118	43	21	13	20	13	8

常常会出现多种放射损伤。研究发现放射40 Gy后,射线会损伤毛细血管导致局部循环障碍,口咽、鼻咽、粘膜可出现血管壁变薄,粘膜水肿或充血,甚至形成溃疡^[4]。鼻-鼻窦受照射后大多数病人的鼻粘膜纤毛有不同程度的空泡形成、核固缩、液化,继而纤毛坏死、脱落,导致鼻窦包括窦口的粘膜水肿以及纤毛系统输送功能、清除功能下降,引起炎症发生。同时放射引起的非炎性损伤基础为细菌在粘膜上停留继发感染提供了条件,很容易并发细菌性炎症的发生^[5]。

本文对255例NPC患者进行了统计,其中发生鼻咽、口咽粘膜损伤的有207例,占81.18%;鼻窦炎发生118例,占46.27%。我们这次统计的结果与以前文献统计的结果^[6-7]相比较局部损伤明显降低,这与我们在放疗期间的局部治疗和护理是分不开的。尽管如此,但预后仍不是非常理想。

大环内酯类药物克拉霉素自问世以来,其对呼吸道的治疗作用越来越被肯定。20世纪90年代初期,有学者开始将克拉霉素应用于慢性鼻窦炎的治疗,并取得了较好的疗效^[8]。2007 EPOS^[9]更是对克拉霉素在慢性鼻窦炎的治疗给予了明确的标准。克拉霉素不仅通过抑菌发挥作用,还可通过下调前炎性反应来发挥多种免疫调节作用;克拉霉素可以通过抑制肥大细胞脱颗粒,使

肿瘤坏死因子、组胺等物质释放减少,间接抑制白介素(IL)-5、IL-6、IL-8和可溶性细胞黏膜因子的分泌,进而抑制活化的T细胞中核因子-κB的逆转录活性来发挥抗炎作用。克拉霉素还可抑制白三烯的产生来调整过度的炎症反应^[10-11]。澳大利格里菲斯大学的一项研究表明^[12]在慢性鼻窦炎的治疗中,发现克拉霉素抑制炎症细胞因子产生的影响其强度不低于类固醇。本研究在克拉霉素治疗慢性鼻窦炎临床及理论研究的基础上,选择克拉仙应用于放疗后鼻窦炎及粘膜损伤的治疗,与治疗前相比较取得了明显的疗效,且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。其机制可能与抑菌无关,而与克拉仙下调前炎性反应发挥多种免疫调节作用有关。同时克拉仙本身毒副作用均很小,患者的耐受性较好。

丹参酮是丹参的提取物,具有天然抗氧化作用,大量的研究表明丹参酮在抗菌消炎等方面均有良好的治疗作用。研究发现,在炎症发生后,丹参酮通过抑制磷脂酶A2来达到其抗炎的作用^[13]。丹参酮还通过抑制NF-κB的活化,从而抑制炎症细胞的活化、增值、炎症因子的产生以及粘附分子的表达,减少组织中中性粒细胞的浸润聚集、炎性介质的释放并减轻组织的损伤。本课题研究发现丹参酮治疗后鼻窦炎及粘膜损伤情况与治疗

(下转1178页)

硬化的进展、有效地减少心、脑血管疾病的发生率。本研究证实高Hcy及炎症因子与颈动脉损害有关,而颈动脉损害与中风密切相关,Hcy的升高为可变性因素。因此,临床上对于高血压患者,应检测血Hcy水平。对于H型高血压,其治疗宜双管齐下——在降压的同时应通过生活方式的改变及服用叶酸、B族维生素来降低Hcy水平,从而达到防治颈动脉血管损害,降低中风等高血压并发症发病率的目的。

参考文献:

- [1] Anand SS, Yusuf S, Vuksan V, et al. Differences in risk factors, atherosclerosis and cardiovascular disease between ethnic groups in Canada: the study of health assessment and risk in ethnic groups (SHARE) [J]. Indian Heart J, 2000, 52(7 Suppl): S35-43.
- [2] 胡大一,徐希平.有效控制“H型”高血压——预防卒中的新思路[J].中华内科杂志,2008,47(12):976-7.
- [3] Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for health care professionals from the American heart association/American stroke association council on stroke: co-sponsored by the council on cardiovascular radiology and

intervention: the American academy of neurology affirms the value of this guideline[J]. Stroke, 2006, 37(2): 577-617.

- [4] 张岩,霍勇.伴同型半胱氨酸升高的高血压-H型高血压[J].心血管病学进展,2011,32(1):3-6.
- [5] Crouse JR, Harpold GH, Kahl FR, et al. Evaluation of a scoring system for extracranial carotid atherosclerosis extent with B-mode ultrasound[J]. Stroke, 1986, 17(2): 270-5.
- [6] Eiskjaer H, Christensen T, Pedersen B. Increased stiffness and cross-sectional area of femoral artery in essential hypertension recorded by ultrasound[M]. Raren press, 1989: 129-33.
- [7] Mendis S, Athauda SB, Naser M, et al. Association between hyperhomocysteinaemia and hypertension in Sri Lankans[J]. J Int Med Res, 1999, 27(1): 38-44.
- [8] Lim U, Cassano PA. Homocysteine and blood pressure in the third national health and nutrition examination survey[J]. Am J Epidemiol, 2002, 156(12): 1105-13.
- [9] Krupinski J, Font A, Luque A, et al. Angiogenesis and inflammation in carotid atherosclerosis[J]. Front Biosci, 2008, 13(1): 6472-82.
- [10] Amar J, Ruidavets JB, Peyrieux JC, et al. C-reactive protein elevation predicts pulse pressure reduction in hypertensive subjects [J]. Hypertension, 2005, 46(1): 151-5.

(编辑:孙昌朋)

(上接1170页)

前相比较明显好转,且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

本课题还通过临床分组实验及统计学分析,发现了丹参酮与克拉霉素联合治疗的疗效明显好于克拉霉素或丹参酮单独用药的疗效,且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。这可能是克拉霉素与丹参酮联合用药,其药理发生了协同作用,取得了更好的疗效。因此,我们认为克拉霉素与丹参酮联合用药对鼻咽癌放疗后局部损伤的治疗具有很好的疗效,具有临床推广和应用的价值。

参考文献:

- [1] 孔琳,张有望,吴永如,等.鼻咽癌放疗后长期生存者晚期副反应研究[J].中华放射肿瘤学杂志,2006,15(3):153-6.
- [2] 李辉,王继群,王丽华,等.鼻咽癌放疗前后鼻窦炎发生机制及其防治措施[J].临床耳鼻咽喉科杂志,2005,19(12):554-6.
- [3] Marsh L, Eisbruch A, Watson B, et al. Treatment planning for parotid sparing in the patient requiring bilateral neck irradiation[J]. Med Dosim, 1996, 21(1): 7-13.
- [4] Lou PJ, Chen WP, Tai CC. Delayed irradiation effects on nasal epithelium in patients with nasopharyngeal carcinoma. An ultrastructural study[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1999, 108(5): 474-80.
- [5] 司勇锋,韦海明,黄波,等.鼻咽癌放疗后鼻黏膜组织形态学的研究

[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2008,22(12):536-9.

- [6] 时光刚,何明强,李秀国,等.额眶筛入路切除前中颅底颅眶沟通瘤[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2005,40(7):521-3.
- [7] 周永,唐安洲,蓝新海,等.鼻咽癌放疗后鼻窦炎的手术治疗[J].癌症,2003,22(1):102-3.
- [8] Nagai H, Shishido H, Yoneda R, et al. Long-term low-dose administration of erythromycin to patients with diffuse panbronchiolitis[J]. Respiration, 1991, 58(3-4): 145-9.
- [9] Fokkens W, Lund V, Mullol J, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007[J]. Rhinol Suppl, 2007(20): 1-136.
- [10] Shinkai M, Henke MO, Rubin BK. Macrolide antibiotics as immunomodulatory medications: proposed mechanisms of action [J]. Pharmacol Ther, 2008, 117(3): 393-405.
- [11] Daian CM, Wolff AH, Bielory L. The role of a typical organisms in asthma[J]. Allergy Asthma Proc, 2000, 21(2): 107-11.
- [12] Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, et al. Effect of clarithromycin on nuclear factor-kappa B and transforming growth factor-beta in chronic rhinosinusitis[J]. Laryngoscope, 2004, 114(2): 286-90.
- [13] Wang L, Zhang X, Liu L, et al. Tanshinone II A down-regulates HMGB1, RAGE, TLR4, NF-kappaB expression, ameliorates BBB permeability and endothelial cell function, and protects rat brains against focal ischemia[J]. Brain Res, 2010, 19, 1321: 143-51.

(编辑:孙昌朋)