

鼻咽癌放疗后口干燥症防治的研究进展*

袁东杰¹ 卢振民¹ 徐志文^{2△}

[关键词] 鼻咽肿瘤;放疗;口干燥症

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2015.07.030

[中图分类号] R739.62 [文献标志码] A

Studies progress in preventing xerostomia after radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma

Summary Radiotherapy is the main way to treat the Nasopharyngeal Carcinoma. But there are a lot of serious complications, the most common one of them is radioactive xerostomia. It seriously affect the patients' quality of life, even make patients change or stop their radiotherapy. It is extremely important to prevent and treat xerostomia caused by radiotherapy.

Key words nasopharyngeal neoplasms; radiotherapy; xerostomia

鼻咽癌是发生在鼻咽部黏膜上皮的一种恶性肿瘤,占头颈部恶性肿瘤的 78%,并且 98%属于低分化鳞状细胞癌,对放射线较敏感,因此,放疗成为鼻咽癌治疗的主要方式。但是头颈部解剖结构复杂,并且射线具有非选择性,辐射可直接损伤头颈部及其他邻近器官的功能。其中放射性唾液腺损伤是最常见的并发症,发生率几乎 100%,使大多数患者出现放射性口干燥症^[1]。口干燥症严重影响鼻咽癌患者放疗后的生存质量,可导致患者咀嚼、吞咽功能障碍,并且可以影响味觉、讲话和睡眠,同时使口腔组织更易受损和患病^[2]。目前主要以改进放疗方式、药物及颌下腺移位术等预防、减轻及治疗口干燥症,均取得一定疗效。随着放射性口干燥症的发生机制不断明确,对其预防治疗也取得了较大进展,本文就鼻咽癌放疗后口干燥症的预防及治疗研究作一综述。

1 改进放疗方式防治放疗后口干燥症

常规面颈联合野外放疗是鼻咽癌放疗的主要方式,放射野包括了几乎整个腮腺与颌下腺组织,因此在放疗过程中,腮腺与颌下腺常常受到较高剂量的放射线照射。研究证明放疗后唾液腺结构和功能的损伤是引起口干燥症的主要原因,包括唾液腺腺泡与导管的结构改变以及血管、淋巴管与神经损伤等导致唾液分泌和排泄功能改变^[2-5]。所以理想的放疗是放射线仅作用于肿瘤,而对肿瘤周围的正常组织没有影响,但目前不存在这种放疗方式,因此高度适形性的放疗技术已成为肿瘤放疗的追求目标。由于常规二维放疗使周围正常组织和器

官同样受到高剂量的照射,从而产生严重后遗症,而且鼻咽癌常规二维照射的剂量分布欠满意,所以常规二维放疗已逐渐被淘汰。随着计算机技术飞速发展和放疗新技术的发展,使肿瘤放疗技术进入精确放疗时代。目前国内外鼻咽癌放疗常采用三维适形放疗、后程加速超分割、全程加速分割放疗、后程大分割、同步加速调强放疗(simultaneous modulated accelerated radiation therapy, SMART)以及调强放射治疗(intensity-modulated radiation therapy,IMRT)等方式,不仅显著提高了鼻咽癌的放疗效果,而且大大降低了放疗后口干燥症的出现,明显降低了放疗对唾液腺的损伤,改善患者放疗后的生活质量^[6-7]。尤其是 IMRT 已成为鼻咽癌放射治疗的首选放疗技术,因其具有准确勾画靶区的范围及设定外放边界和区别靶区内不同放射敏感性的细胞群体的功能,所以 IMRT 能够在不降低鼻咽癌剂量的前提下,有效地降低腮腺的受照体积和受照剂量,降低口干的发病率^[8]。研究证明 IMRT 能够显著提高鼻咽癌局部控制率,减少鼻咽癌的远处转移和复发率,明显改善肿瘤的治疗效果^[9-11]。因此提高放疗技术,可以减少唾液腺照射剂量和放疗体积,保护唾液腺功能,提高患者的生活质量。

2 下颌下腺移位术防治放疗后口干燥症

唾液腺由腮腺、下颌下腺和舌下腺三大唾液腺及分布于黏膜的小唾液腺组成,其中下颌下腺每天分泌 200~300 ml,分泌的唾液中有较多的黏液,而黏液是保持口腔黏膜润滑使人感觉口腔舒适不干燥的重要成分,对口腔黏膜起持续性润滑作用,能在非进食时润滑口腔,从而减轻口干症状。因此能保留下颌下腺功能就能很好地预防和减轻放疗后口干燥症。研究证明将下颌下腺移位到颈下间隙能很好地保留下颌下腺功能,为预防口干燥症的发

* 基金项目:广西卫生厅重点课题基金资助项目(No:桂卫重 200634);广西省科学基金项目(No:桂科自 0728241)

¹新乡医学院第一附属医院耳鼻咽喉科(河南卫辉,453100)

²广西医科大学第一附属医院耳鼻咽喉-头颈外科

△ 审校者

通信作者:徐志文, E-mail: xuzhiwen3@163.com

生提供解剖学基础^[12]。另有研究表明移位的颌下腺于放疗后能正常分泌唾液,从而很好地避免口腔干燥症的发生^[13],并且下颌下腺移位术预防鼻咽癌放疗后口干燥症的长期疗效较好,可改善鼻咽癌患者放疗后的生存质量,不影响鼻咽癌的远期疗效^[14],为防治放射后口干燥症提供了一种新的思路。

3 采用药物防治放疗后口干燥症

目前对鼻咽癌放疗后口干燥症的治疗主要是在放疗中和放疗后使用药物来减轻口腔干燥症状,主要采用唾液腺替代疗法、硬糖法、抗菌冲洗法、氟化物和毛果芸香碱以及 BioXtra 综合治疗法等,通过保持口腔潮湿和清洁牙间的碎屑,刺激唾液细胞的残余功能,促进唾液分泌,促进涎腺分泌蛋白合成及帮助清除腺体内自由基,从而达到保持口腔清洁湿润的作用,对放疗后口干燥症有一定缓解作用^[15],但是都存在不同程度的不良反应,效果均不太理想。

近年来,中医药和天然植物提取物治疗鼻咽癌放疗后口干燥症逐渐成为关注热点,首先不断完善鼻咽癌放疗后口干燥症中医辨证论治,为中医药的治疗提供了理论依据^[16]。其中主要以采用中药以及针灸^[17]等方式来治疗放疗后口干燥症。研究证明中医药可明显减轻急性放疗毒副反应,减少放疗导致的涎腺损害,从而保护涎腺,并能促进唾液腺分泌,大大改善了口干燥的症状,提高了鼻咽癌患者放疗后的生存质量^[18]。天然植物提取物已经成为国内外研究治疗鼻咽癌放疗后口干燥症的热点,研究证明^[19]茶多酚和海带多糖具有明显的抗放射作用,对唾液腺细胞具有明显保护作用,并减轻放射对颌下腺血管的损伤,保证颌下腺营养物质的正常供应,从而起到保护颌下腺的作用。但由于目前尚缺乏临床系统性研究结果,仍需进一步的探讨研究。

4 从细胞、基因和蛋白等方面防治放疗后口干燥症

随着科学技术发展,放疗后口干燥症的防治研究也从大体宏观转向细胞、基因和蛋白等微观方向,研究证明骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells)、骨髓源性树突状细胞(bone marrow-derived cells)以及脂肪来源基质细胞(adipose-derived stromal cells)等具有能够分化为血管内皮细胞及导管上皮细胞,促进辐射后萎缩的腺体再生,稳固血管及促进血管再生,可改善辐射后唾液腺的形态结构,提高放疗后小鼠唾液腺的分泌功能,可以改善放疗后口干燥症,因此干细胞治疗方式具有潜在治疗涎腺放射损伤的临床应用价值^[20]。但是由于干细胞可引起各种细胞因子的发生和增多,促进肿瘤生长等诸多问题,因此干细胞

治疗仍需进一步研究。目前基因治疗的研究报道^[21],通过采用重组 5 型腺病毒载体介导的人类 TLK1B 基因转入大鼠颌下腺,行 16 Gy 分次照射,结果提示 TLK1B 对唾液腺有辐射保护作用,并且主要是保护腺泡细胞。采用 2 型腺病毒相关病毒(adeno-associated virus 2, AAV2)介导的 hAQP1 转导接受辐射损伤的小型猪腮腺导管细胞,利用 AAV2 介导 hAQP1 转导也能够提高残存导管细胞的唾液分泌功能,并且表达在导管细胞处的 hAQP1 能长期存在^[22]。由此可见基因治疗不仅可以预防性使用还可以在唾液腺受到放射损伤后起到治疗作用,但是采用基因转导难以控制目的基因的表达产量及释放节奏,提高了肿瘤生长的风险,因此基因治疗目前存在安全性、有效性和稳定性等诸多方面的问题。蛋白转导为基因治疗开辟了一条新的导入途径,它可以直接将目的蛋白和行使转导功能的蛋白融合,并在后者的引导下使融合蛋白从表达的细胞传递到周围的细胞,并保持目的蛋白的生物活性与功能。研究证明^[23]采用蛋白转导技术通过早期阻止辐射诱导凋亡的发生保护了祖细胞或干细胞,促进了腺泡细胞的增生,具有明显减轻放疗后口干燥症的作用,但其是否安全以及保护效应能否持续等问题仍需深入研究。

5 其他治疗方式

由于鼻咽癌放疗后口干燥症严重影响患者的常规治疗和生活质量,因此对鼻咽癌放疗后口干燥症的防治研究涉及到多个方面。Gerlach 等^[24]报道采用高压氧治疗放疗后口干燥症,能够明显增加患者的唾液分泌量,改善味觉和吞咽困难,对长期的放疗后遗症具有积极影响。另有研究证明在鼻咽癌放疗前运用肉毒杆菌毒素,可以明显减少放疗对唾液腺结构和功能的损伤,对放疗后口干燥症的发生有显著的预防作用^[25]。由于鼻咽癌的放疗疗程长,治疗过程中口干燥症持续性加重,因此早期的心理干预和有效的护理,能够减少患者的心理负担,促使其积极的配合治疗,保障患者顺利完成放疗计划,提高患者的生活质量^[26]。

6 展望

目前,对鼻咽癌放疗后口干燥症的防治主要包括两个方面:①改进放疗技术减少口干燥症的发生;②放疗过程中和放疗后使用药物治疗减轻和修复放疗损伤,已经取得了比较明显的防治效果,大大缓解了放疗后口干燥症的症状,但仍存在一些问题。下颌下腺移位术、中医中药以及天然植物提取物为鼻咽癌放疗后口干燥症提供了新的治疗思路。若能联合各种防治鼻咽癌放疗后口干燥症方法的优势,采用综合治疗,前期采用手术和药物等方式减少唾液腺的放射损伤,放疗过程中给予及时的心理干预和口腔护理,减少患者心理负担和口腔并发

症的发生,并采用多种药物联合使用尽量减少唾液腺损伤,后期尽量修复受损的唾液腺,恢复唾液腺功能,减轻放疗后口干燥症,可提高患者的治疗效果和生活质量。

参考文献

- [1] REDMAN R S. On approaches to the functional restoration of salivary glands damaged by radiation therapy for head and neck cancer, with a review of related aspects of salivary gland morphology and development [J]. *Biotech Histochem*, 2008, 83:103-130.
- [2] DEASY J O, MOISEENKO V, MARKS L, et al. Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76: S58-63.
- [3] TESHIMA K, MURAKAMIR, TOMITAKA E, et al. Radiation-induced parotid gland changes in oral cancer patients: correlation between parotid volume and saliva production[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2010, 40: 42-46.
- [4] GRUNDMANN O, MITCHELL G C, LIMESAND K H. Sensitivity of salivary glands to radiation: from animal models to therapies[J]. *J Dent Res*, 2009, 88: 894-903.
- [5] 陈玉成,熊雪妍,陈凤山. 一次性 18 Gy 放射对大鼠颌下腺损伤的实验研究[J]. *口腔颌面外科杂志*, 2012, 22(5):337-341.
- [6] 赵充,肖魏魏,韩非. 419 例鼻咽癌患者调强放疗疗效和影响[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2010, 19(3): 191-196.
- [7] BHIDE S A, DAVIES M, BURKE K, et al. Weekly volume and dosimetric changes during chemoradiotherapy with intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: a prospective observational study[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76: 1360-1368.
- [8] KIM K, WU H G, KIM H J, et al. Intensity-modulated radiation therapy with simultaneous integrated boost technique following neoadjuvant chemotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Head Neck*, 2009, 31: 1121-1128.
- [9] RANDALL K, STEVENS J, YEPES J F, et al. Analysis of factors influencing the development of xerostomia during intensity-modulated radiotherapy[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2013, 115: 772-779.
- [10] O'SULLIVAN B, RUMBLE R B, WARDE P, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of head and neck cancer [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2012, 24: 474-487.
- [11] LEUNG S W, LEE T F. Treatment of nasopharyngeal carcinoma by tomotherapy: five-year experience [J]. *Radiat Oncol*, 2013, 8: 107-107.
- [12] 王伯钧,徐志文,吴柳青. 下颌下腺移位预防放疗口干燥症的应用解剖[J]. *中国临床解剖学杂志*, 2011, 29(1):55-57.
- [13] 樊卫,王国慧,刘学奎. 99mTcO₄-动态显像在颌下腺移位术中的临床应用[J]. *中华核医学杂志*, 2005, 25(5):301-303.
- [14] 张相民,余立江,吴伟. 下颌下腺移位预防鼻咽癌放疗后口干燥症的长期疗效[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 27(3):128-130, 133.
- [15] DIRIX P, NUYTS S, VANDER POORTEN V, et al. Efficacy of the BioXtra dry mouth care system in the treatment of radiotherapy-induced xerostomia[J]. *Support Care Cancer*, 2007, 15: 1429-1436.
- [16] 梁艳. 鼻咽癌放疗后患者中医证型研究[J]. *中医杂志*, 2010, 51(11): 1318-1323.
- [17] CHO J H, CHUNG W K, KANG W, et al. Manual acupuncture improved quality of life in cancer patients with radiation-induced xerostomia[J]. *J Altern Complement Med*, 2008, 14: 523-526.
- [18] 张才友. 中药治疗鼻咽癌放疗后口干燥症的临床观察[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2011, 18(4):376-374.
- [19] PENG Z, XU Z W, WEN W S, et al. Tea polyphenols protect against irradiation-induced injury in submandibular glands' cells: a preliminary study [J]. *Arch Oral Biol*, 2011, 56: 738-743.
- [20] LIN C Y, CHANG F H, CHEN C Y, et al. Cell therapy for salivary gland regeneration[J]. *J Dent Res*, 2011, 90: 341-346.
- [21] PALANIYANDI S, ODAKA Y, GREEN W, et al. Adenoviral delivery of Tausled kinase for the protection of salivary glands against ionizing radiation damage[J]. *Gene Ther*, 2011, 18: 275-282.
- [22] GAO R, YAN X, ZHENG C, et al. AAV2-mediated transfer of the human aquaporin-1 cDNA restores fluid secretion from irradiated miniature pig parotid glands[J]. *Gene Ther*, 2011, 18: 38-42.
- [23] SUNAVALA-DOSSABHOY G, PALANIYANDI S, RICHARDSON C, et al. TAT-mediated delivery of Tausled protein to salivary glands protects against radiation-induced hypofunction[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 84: 257-265.
- [24] GERLACH N L, BARKHUYSEN R, KAANDERS J H, et al. The effect of hyperbaric oxygen therapy on quality of life in oral and oropharyngeal cancer patients treated with radiotherapy[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2008, 37: 255-259.
- [25] TEYMOORTASH A, MULLER F, JURICKO J, et al. Botulinum toxin prevents radiotherapy-induced salivary gland damage[J]. *Oral Oncol*, 2009, 45: 737-739.
- [26] 蔡昌兰,江蕾,谭敬华. 鼻咽癌放射损伤的护理干预[J]. *海军总医院学报*, 2010, 23(2):120-122.

(收稿日期:2014-08-26)