

汉防己甲素对鼻咽癌放疗增敏作用的临床研究

丁 巍¹, 张洪波¹, 张道富², 陈龙华¹, 张新良²

[摘要] 目的: 观察汉防己甲素在鼻咽癌放疗治疗中的增敏作用以及毒性反应。方法: 将 47 例经明确病理诊断的初治鼻咽癌患者分为放疗 + 汉防己甲素组(增敏组)和单纯放疗组(对照组), 两组均采用完全相同的常规放射治疗技术进行照射。鼻咽部照射剂量: 70 ~ 76 Gy, 35 ~ 38 次, 7 ~ 8 周, 颈部转移淋巴结照射剂量: 66 ~ 70 Gy, 33 ~ 35 次, 6 ~ 7 周。增敏组在放疗期间每日使用汉防己甲素。治疗期内观察鼻咽部肿瘤和颈部肿大淋巴结的变化情况, 以及皮肤、口咽黏膜和唾液腺的毒性反应。结果: 对照组和增敏组完全缓解(CR)率分别为 62.5% 和 91.3%, 增敏组较对照组明显增高($P < 0.05$)。增敏组达到部分缓解(PR)和 CR 时的放疗剂量较对照组降低($P < 0.05$)。两组患者皮肤、黏膜和唾液腺的毒性反应差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 鼻咽癌放疗期间同步使用汉防己甲素能够提高肿瘤的完全缓解率, 降低肿瘤达到 PR 和 CR 时的放疗剂量, 且不增加皮肤、黏膜和唾液腺的毒性反应。

[关键词] 鼻咽肿瘤; 肿瘤/放射疗法; 汉防己甲素; 放疗增敏剂

[中国图书资料分类法分类号] R 739.63

[文献标识码] A

鼻咽癌是我国较为常见的恶性肿瘤, 放射治疗是目前最有效的治疗手段之一。肿瘤细胞 DNA 受到放射损伤时, 可以激活细胞周期关卡调控系统, 阻断细胞周期的进行, 使细胞有足够的时间修复损伤的 DNA, 以降低各种损伤的作用^[1]。汉防己甲素(tetrandrine, Tet)又名粉防己碱, 可以有效的清除这种细胞周期阻滞, 从而提高放疗的疗效, 达到放疗增敏目的。本文旨在观察临床实践中的这一增敏作用, 以及用药可能造成的毒副作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2006 年 4 月 ~ 2007 年 7 月, 我科收治 47 例鼻咽癌患者, 均取活检, 并经组织病理学确诊。随机分成两组。(1) 对照组行单纯放疗: 男 19 例, 女 4 例; 年龄 16 ~ 68 岁。低分化鳞癌 22 例, 其他类型 1 例; I 期 3 例, II 期 10 例, III 期 10 例。(2) 增敏组放疗同期同步使用汉防己甲素进行增敏治疗: 男 20 例, 女 4 例; 年龄 22 ~ 64 岁。低分化鳞癌 22 例, 其他类型 2 例; I 期 2 例, II 期 10 例, III 期 11 例, IVa 期 1 例。经全身系统检查未发现远处转移, 无心血管、泌尿系统疾病, 无糖尿病。Karnofsky 评分 ≥ 70 分。全部患者均按预定放疗计划完成放疗。两组的一般临床资料均具可比性。

1.2 治疗方法 全部病例均使用美国 Varian 公司生产的 2100C/D 型医用直线加速器进行放射治疗。治疗靶区包括鼻咽部原发灶、颅底区、颈部转移淋巴

结、双侧颈部淋巴引流区以及下颈锁骨上淋巴引流区。原发灶、颅底及上颈部采用面颈联合野照射。上界为颅底线上 0.5 ~ 2 cm, 下界为舌骨下缘或第四颈椎下缘, 后界为颈椎棘突, 前界为上颌窦 1/2 或后 1/3。6 MV X 线照射 Dt 36 Gy 后分野避脊髓, 改用小面颈联合野照射至 Dt 56 ~ 60 Gy 后缩野。颈部用电子线照射。鼻咽部照射剂量: 70 ~ 76 Gy, 35 ~ 38 次, 7 ~ 8 周, 颈部转移淋巴结照射剂量: 66 ~ 70 Gy, 33 ~ 35 次, 6 ~ 7 周。下颈锁骨上采用颈前切线野照射 Dt 50 Gy, 25 次, 5 周。增敏组放疗期间每日口服汉防己甲素 40 mg, 每日 3 次, 从放疗开始至结束全程用药。

1.3 观察指标 放疗前检查血常规、肝肾功能、鼻咽部 MRI、胸片、心电图、EB 病毒抗体、腹部 B 超。放疗过程中每周复查血常规, 每 2 周复查肝肾功能。每周用卡尺测量颈部体表肿大淋巴结大小。从第 3 周起每周使用纤维鼻咽镜或间接鼻咽镜检查鼻咽部肿瘤退缩情况。第 5 周和放疗结束时复查鼻咽部 MRI 或 CT。每周记录皮肤、黏膜和唾液腺的急性反应。放疗结束后 1 个月和 3 个月进行随访。放疗的急性放射反应按 1992 年 RTOG 急性放射反应评分标准进行评价。治疗疗效按世界卫生组织 (WHO) 实体瘤疗效评价标准在放疗结束后 3 个月进行评价。

1.4 统计学方法 采用 χ^2 检验和 t 检验。

2 结果

2.1 两组部分缓解 (PR) 率和完全缓解 (CR) 率比较 两组在放疗结束时均获得 PR 以上的的疗效。对照组有 1 例在放疗结束时为 PR, 放疗后 3 个月进行疗效评价时达到 CR。对照组和增敏组鼻咽部肿

[收稿日期] 2007-12-10

[作者单位] 1. 南方医科大学南方医院 放疗科, 广东 广州 510515;

2. 解放军第 81 医院 放疗科, 江苏 南京 210002

[作者简介] 丁 巍 (1976 -), 男, 硕士, 主治医师。

[通讯作者] 陈龙华, 博士生导师, 教授。

瘤 CR 率分别为 62.5% 和 91.3%。增敏组的完全缓解率较对照组有明显升高 ($P < 0.05$) (见表 1)。

表 1 两组鼻咽部肿瘤疗效比较

| 分组 | n | CR | PR | χ^2 | P |
|-----|----|----|----|----------|-------|
| 增敏组 | 23 | 21 | 2 | 5.44 | <0.05 |
| 对照组 | 24 | 15 | 9 | | |
| 合计 | 47 | 36 | 11 | | |

2.2 两组达 CR 时所需放疗剂量比较 增敏组加用汉防己甲素后鼻咽部肿瘤达 PR 和 CR 时平均剂量均较对照组降低 ($P < 0.05$) (见表 2)。按放射增敏比 (SER) 的定义进行放射增敏比计算, 达到 PR 和 CR 时的 SER 分别为 1.16 和 1.08。

表 2 两组鼻咽部原发灶缩小达 PR 和 CR 时的放疗剂量比较 ($\bar{x} \pm s$; Gy)

| 分组 | n | CR | PR |
|-----|----|------------|------------|
| 增敏组 | 23 | 54.8 ± 6.6 | 34.4 ± 8.2 |
| 对照组 | 24 | 59.6 ± 6.1 | 39.9 ± 6.7 |
| t | — | 2.59 | 2.52 |
| P | — | <0.05 | <0.05 |

2.3 安全性评价 两组均发生了不同程度的皮肤、黏膜和唾液腺的损伤。皮肤损伤多为 I ~ III 级, 两组均未发生 IV 级损伤。皮肤损伤较为严重的部位多为面颈联合野和下颈锁骨上野的交界区域。口咽黏膜损伤以 I ~ III 级为主, 部分患者影响日常进食。唾液腺损伤多为 I ~ II 级。多数患者白细胞未见变化, 或为 I 级损伤。肝肾功能未见明显变化。1 例患者服药后出现恶心, 未观察到药物过敏反应等其他副反应。两组的口咽黏膜和皮肤损伤差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 3、4)。

表 3 两组口咽黏膜损伤比较 (n)

| 分组 | n | I 级 | II 级 | III 级 | χ^2 | P |
|-----|----|-----|------|-------|----------|-------|
| 增敏组 | 23 | 5 | 12 | 6 | 1.39 | >0.05 |
| 对照组 | 24 | 9 | 10 | 5 | | |
| 合计 | 47 | 14 | 22 | 11 | | |

表 4 两组皮肤损伤比较 (n)

| 分组 | n | I 级 | II 级 | III 级 | χ^2 | P |
|-----|----|-----|------|-------|----------|-------|
| 增敏组 | 23 | 6 | 12 | 5 | 1.41 | >0.05 |
| 对照组 | 24 | 10 | 9 | 5 | | |
| 合计 | 47 | 23 | 14 | 10 | | |

3 讨论

鼻咽癌是我国较为常见的恶性肿瘤之一, 其流行病学分布有区域集中性, 在我国华南地区较为常见。鼻咽癌首选的治疗方法是放射治疗。部分患者放疗后能够获得较为理想的治疗效果, 但是仍有部分患者疗效较差。影响肿瘤放疗效果的因素很多, 主要分为两大类: 一是与射线有关因素, 如射线的性质和照射的剂量; 二是与肿瘤细胞有关因素, 如细胞的分裂周期和不同时相的影响, 增殖分数的影响, 氧效应的影响, 肿瘤体积和生长方式的影响以及肿瘤细胞本身敏感性的影响。多年来, 为了提高肿瘤的放疗效果, 国内外都进行了大量的研究。放疗增敏剂是其中的重点之一。放疗是通过射线的作用对肿瘤细胞 DNA 造成损伤, 使肿瘤细胞失去无限增殖能力。但同时也引起了肿瘤细胞周期的紊乱, 引起 G₂ 期阻滞并激活 DNA 修复系统, 来修复损伤的细胞, 这称为亚致死损伤修复, 是影响放疗疗效的因素之一。汉防己甲素是双苄基异喹啉类化合物, 具有消炎、镇痛、抗纤维化、抗肿瘤等作用。在抗肿瘤方面汉防己甲素具有直接抗肿瘤、放疗增敏以及逆转化疗耐药性的作用^[2]。近年来多项基础研究证实其对多种肿瘤细胞有放射增敏作用^[3-5]。且临床应用中也提示其对放射治疗有增敏作用^[6]。其机制是通过诱导肿瘤细胞的 Cyclin B1 与 Cdc2 蛋白的表达增强, 促使 Cdc2/Cyclin B1 复合物转化为活性状态, 去除 X 线照射诱导的 G₂ 期阻滞。起到了细胞周期关卡调控的作用。减少了肿瘤细胞修复的时间, 使肿瘤细胞的损伤在没有得到完全修复的情况下进入 M 期, 从而使其失去了无限增殖的能力, 发生增殖性死亡, 增加了放疗的敏感性^[4]。

本项研究的结果表明, 鼻咽癌放疗过程中全程同步使用汉防己甲素可以提高鼻咽部肿瘤的完全缓解率, 且两组的 CR 率差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。另外对于两组病例肿瘤达到 PR 和 CR 时的放射剂量的对比研究表明, 使用汉防己甲素的增敏组达 PR 和 CR 时的剂量均低于对照组。通过统计分析发现两组在 PR 和 CR 时的剂量差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。说明汉防己甲素对于鼻咽癌的放疗增敏是有效的。本项研究同时还观察了皮肤、黏膜、唾液腺等正常组织的损伤情况, 以及白细胞和肝肾功能的情况。发现治疗期间的不良反应均是由放疗本身所致。表明放疗期间使用汉防己甲素并不增加放疗的毒副反应, 临床使用是安全的。目前放疗增敏剂的使用已经成为临床上提高放疗疗效的重要手段, 得到了越来越多的放疗医生的重视。同过

本研究的结果分析,笔者认为汉防己甲素对鼻咽癌的放射治疗具有明确的增敏作用,且并未增加放疗的不良反应,具有进一步进行临床应用的前景。但其远期疗效和不良反应还有待进一步观察。

[参 考 文 献]

- [1] Murmane JP. Cell cycle regulation in response to DNA damage in mammalian cells: a historical perspective [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 1995, 14(1): 17-29.
- [2] 陈宝安,王 为,林国为. 汉防己甲素抗肿瘤作用的研究进展[J]. 南京中医药大学学报·自然科学版, 2001, 17(2): 128-130.

- [3] 田庆中,韩锡林,孙新臣. 汉防己甲素增加乳腺癌细胞放射敏感性的实验研究[J]. 东南大学学报·医学版, 2005, 24(4): 233-236.
- [4] 孙新臣,王俊杰,甄永苏,等. 粉防己碱对放射线的增敏作用与机理研究[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2004, 24(2): 99-101.
- [5] 邓雨霞,孙新臣. 粉防己碱对人鼻咽癌细胞株 CNE 增殖抑制和凋亡作用的研究[J]. 医学研究生学报, 2007, 20(4): 360-365.
- [6] 孙新臣,曹远东,成红艳,等. 汉防己甲素对非小细胞肺癌放疗增敏作用的临床研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2007, 12(10): 753-756.

[文章编号] 1000-2200(2008)03-0341-02

· 临床医学 ·

纳洛酮治疗早产儿呼吸暂停 37 例疗效观察

赵元海

[摘要] 目的:观察纳洛酮治疗早产儿呼吸暂停的疗效。方法:将 72 例呼吸暂停的早产儿随机分为纳洛酮治疗组和氨茶碱治疗组。结果:纳洛酮治疗组显效 22 例,有效 9 例,无效 6 例,总有效率 83.75%。氨茶碱治疗组显效 5 例,有效 19 例,无效 11 例,总有效率 68.57%,差异有统计学意义($P < 0.005$)。结论:纳洛酮治疗早产儿呼吸暂停的疗效优于氨茶碱,且毒副作用小。

[关键词] 呼吸暂停;婴儿,早产,疾病;纳洛酮;氨茶碱

[中国图书资料分类法分类号] R 563.8; R 722 [文献标识码] A

早产儿呼吸暂停(apnea of premature, AOP)是造成早产儿脑损伤和死亡的主要原因之一。2001~2006 年,我院采用盐酸纳洛酮治疗 AOP,取得良好效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 72 例早产儿均系自然分娩,无窒息,胎龄 < 37 周。其中,50 例在本院妇产科出生,22 例外院出生转入。经多功能监护仪监测符合早产儿呼吸暂停诊断标准^[1]。并排除缺氧缺血性脑病、低血糖及电解质紊乱等疾病。随机分为纳洛酮治疗(A)组和氨茶碱治疗(B)组。A 组 37 例:男 26 例,女 11 例;胎龄 < 32 周 4 例,32~34 周 24 例, > 34 周 9 例。出生体重 $< 1 500$ g 6 例,1 500~2 000 g 17 例,2 000~2 500 g 10 例, $> 2 500$ g 4 例。呼吸暂停发生时间 < 3 天 11 例,3~5 天 20 例, > 5 天 6 例。B 组 35 例:男 23 例,女 12 例;胎龄 < 32 周 5 例,32~34 周 23 例,35~37 周 7 例。出生体重 $< 1 500$ g 5 例,1 500~2 000 g 19 例, $> 2 000$ ~2 500 g 8 例, $> 2 500$ g 3 例。呼吸暂停发生时间 < 3 天 11 例,3~5 天 18 例, > 5 天 6 例。两组患儿胎龄、体重、呼吸暂停发生时间均无统计学意义。病情及临床表现

基本相似,均有心动过缓、体温不升、呼吸节律不齐、皮肤黏膜青紫等。拥抱反射、吸吮反射、肌张力均减弱。

1.2 治疗方法 两组均给予吸氧、保温、能量合剂、对症治疗,保持水电解质平衡基础上,A 组应用纳洛酮 0.01~0.03 mg/kg 加入 5% 葡萄糖注射液 1 ml 稀释后静脉推注,继而予 $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 输液泵静脉滴注维持 10~18 h,连续维持用药 3~5 天。B 组应用氨茶碱,首剂按 4~6 mg/kg 稀释后静脉滴注,12 h 后以 $0.5 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 速度输液泵维持 5~10 h,连续维持用药 3~5 天。两组均每日记录心率、呼吸及呼吸暂停情况。

1.3 疗效判定标准 显效:用药后 24 h 未再出现呼吸暂停;有效:用药后 72 h,未再出现呼吸暂停;无效:用药后 72 h 仍发生呼吸暂停或病情加重^[2]。

1.4 统计学方法 采用 χ^2 检验。

2 结果

A 组显效 22 例,有效 9 例,无效 6 例,总有效率 83.75%。B 组显效 5 例,有效 19 例,无效 11 例,总有效率 68.57%。两组疗效比较差异有统计学意义($\chi^2 = 15.70, P < 0.005$),A 组优于 B 组。

3 讨论

AOP 发生率与胎龄和体重有关,约 25% 体重 $< 2 500$ g 早产儿在生后 10 天内至少发生一次呼吸暂

[收稿日期] 2007-04-06

[作者单位] 江苏省睢宁县人民医院 儿科, 221200

[作者简介] 赵元海(1966-),男,副主任医师。