

Current Methods to Reduce or Salvage Radiation Damage to Salivary Glands

Nan Wang*, Jianxiong Cao

Department of Oncology, The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha Hunan
Email: *sslhks@163.com

Received: Jun. 27th, 2018; accepted: Jul. 11th, 2018; published: Jul. 18th, 2018

Abstract

The main method for the treatment of nasopharyngeal cancer is radiotherapy, but it causes some sequelae, and hyposalivation is still a major problem after radiotherapy for head and neck cancer. Xerostomia seriously affects the quality of life of patients. It is important to study the mechanism for preventing and treating xerostomia after radiotherapy.

Keywords

Nasopharyngeal Neoplasms, Xerostomia, Radiotherapy

鼻咽癌放疗后口干干燥症产生机制及研究现状

王楠*, 曹建雄

湖南中医药大学第一附属医院肿瘤科, 湖南 长沙
Email: *sslhks@163.com

收稿日期: 2018年6月27日; 录用日期: 2018年7月11日; 发布日期: 2018年7月18日

摘要

目前治疗鼻咽癌的主要方式是放疗, 但放射治疗会引起一系列的后遗症, 部分患者因无法忍受放疗引起的后遗症而终止治疗。鼻咽癌放疗后口干干燥症最为常见, 极大地影响了患者的生活质量。研究放疗后口干干燥症产生的机制, 对预防和治疗鼻咽癌放疗后口干干燥症十分重要。

*通讯作者。

关键词

鼻咽癌, 口干燥症, 放疗

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

我国是鼻咽癌高发的国家之一, 全世界每年约有 55 万例患者被确诊为鼻咽癌, 我国占据 80%。目前治疗鼻咽癌的主要方式是放疗或者放化疗以及手术治疗。患者经放射治疗后 5 年内的存活率约为 50% [1]。虽然放疗可以明显提高鼻咽癌患者的存活率, 但放疗的同时, 放射线对病灶周围的正常组织也易造成损伤, 其中唾液腺就是受损组织之一。

目前已经有些方式(如适形放疗 IMRT)可以降低鼻咽癌放疗后对唾液腺的损伤, 仍有约 40% 的患者出现中度或重度的口干[2]。放疗后口干燥症不仅影响患者的味觉, 还会增加口腔感染的风险, 甚至影响患者语言表达、吞咽和咀嚼, 严重降低了患者的生活质量。

本文首先对鼻咽癌放疗后口干燥症的病理生理进行简要的阐述, 然后对目前防治鼻咽癌放疗后口干燥症的现代医学方法和传统医学方法进行简要的归纳。

2. 鼻咽癌放疗后口干燥症的成因

啮齿类与灵长目生物的唾液腺主要由两种分泌唾液的细胞组成, 即位于肌上皮和导管系统上的粘液性腺泡细胞和浆液性腺泡细胞。唾液主要由交织在一起的类胆碱和肾上腺素神经纤维刺激产生, 也间接由腺体供血的血管刺激产生。

唾液腺是高分化细胞, 有丝分裂程度较低, 即唾液腺细胞具有较高的辐射耐受性, 长期的辐射损伤应当不明显。但是, 从实践来看从放射治疗早期开始(1 期和 2 期, 即 0~10 天和 10~60 天)患者的唾液分泌就会大幅减少, 这说明唾液腺对放射线的敏感程度比预期高[3]。随着放疗时间的不断增加(3 期和 4 期, 即 60~120 天和 120~240 天), 正常的腺泡细胞将逐渐凋亡且无法得到更替, 主要是因为放疗损坏了唾液腺中的干细胞, 使其不能分化成新的腺泡细胞。有研究发现[2], 未受辐射的干细胞能够促进唾液腺细胞的再生。因此, 剩余完好的干细胞的数量决定了放疗后唾液腺的再生能力。

3. 调强适形放疗(IMRT)

相比于传统的放疗方式, 调强适形放疗能够将放射线准确的定位到病灶的位置, 减少对周围组织的损伤。相比于普通放疗, IMRT 是在多野照射的基础上, 根据肿瘤的情况每个野给予不均匀的剂量, 通过调节剂量强度达到适形照射的要求, 而普通放疗是均匀的剂量, 不能准确的定位到病灶位置。近年来, QUANTEC [4]团队提出了控制适形放疗毒性风险的指南, 即对于长期唾液量小于正常标准 25% 的口干症状, 当其中至少一个腮腺所受辐射量少于 20 Gy 或者两个腺体所受平均辐射量少于 25 Gy 时, 患者的口干症状可以有效控制。Moon [5]等学者通过临床实验说明了强调适形放疗相比于三维适形放疗(3D-CRT)能有效预防口干燥症。因此, IMRT 是目前降低放疗线对腮腺影响的主要方案。但是, 这个指南并不适用于所有患者, Beetz [6]等通过实验表明 QUANTEC 标准仅对中到重度程度的口干燥症患者有效, 仍有

40%的患者出现口干干燥症。

适形放疗的效果还与病灶周围其他组织对放射线的耐受性有关。使用适形放疗治疗的同时,对唾液腺周围的组织进行保护,可以更好的预防放射性口干干燥症。在对大鼠实验中发现周围组织受损会降低适形放疗的效果[7],因此,保护唾液腺周围组织,能够提高适形放疗的效果。首先,保护周围排泄导管可以预防唾液腺的损伤。研究表明[7],如果包含排泄导管的区域受到放射线的照射会加重唾液腺的功能障碍,是因为导管中含有干细胞,这些排泄导管在使用适形放疗时应当予以保护。其次,保护唾液腺周围的血管也可以预防唾液腺的损伤。实验表明[8],放疗中唾液腺周围的毛细血管受损会导致唾液腺损伤,进行骨髓移植可以促进下颌腺细胞的再生,对唾液腺中受破坏的血管有一定的改善,提高唾液的分泌量。

4. 质子放疗

质子放疗即使用带电微粒放疗的方法,如使用质子代替目前所使用的光子进行化疗的一种方法[9]。质子治疗比光子治疗有更好的剂量分布,在治疗时只需要使用最小的剂量,可以显著的控制放射线对周围正常组织的影响,将副作用降低到70%。此外,使用少量点阵的适形质子放疗还可以更好的保护排泄导管,提高放疗后细胞的再生能力,从而改善放疗后唾液腺的功能障碍。

2014年,全球共有质子治疗中心超过50家,40多家可以采用高能质子束治疗深部肿瘤,共有117,800余例患者接受了质子治疗[9]。2004年山东万杰医院建立了我国第一家质子治疗中心,至2014年底已治疗1078例患者,上海质子重离子医院也于2014年开始治疗患者[10]。

5. 药物防治

目前临床上有大量的药物可以用于防治鼻咽癌放疗后口干干燥症,这些药物主要分为游离基清除剂、催涎剂、清除剂以及用于提高干细胞的生存能力和导管或腺泡细胞扩张物类[11]。近些年来,核抑制剂[11](一种周期激酶抑制剂)可以暂时抑制细胞的周期增殖且可以促进DNA的自我修复,从而成为一种保护受放射线照射唾液腺损伤的方法。核抑制可以暂停G2/M细胞周期,进而控制细胞凋亡。碱性成纤维细胞生长因子可以有效防治鼻咽癌放疗后口干干燥症,与此同时,有学者[12]还提出了并行瞬态活化Wnt/ β -蛋白通路可防止辐射诱发的涎腺功能障碍。但是,Wnt/ β -蛋白信号可能提高肿瘤细胞的抗辐射性。

中医学对鼻咽癌放疗后口干干燥症的发病认识有独到之处,中医学认为口干是由于体内津液亏虚不能上乘于口所致。放射线为火热邪毒,可耗气伤阴,导致肺络不通,肺气郁闭,气血不通,作用于人体伤津耗液。治疗上主要采用益气养阴、清热解毒、活血化痰之法,对预防和治疗鼻咽癌放疗后口干干燥症有一定的疗效,但缺乏客观的研究指标。

6. 唾液腺转移

保护粘液分泌(血清)腺体被认为是预防放疗后口干干燥症十分重要的方式,这些腺体控制着唾液的分泌与停止。因此,保护好主要的粘液分泌腺体——颌下唾液腺,是预防放疗后口干干燥症的有效方式。颌下腺移位手术[13]是用于治疗颈部淋巴结疾病的手术,可以用于防治放疗后口干干燥症。即将一侧的颌下腺游离,保留面动脉、静脉、下颌神经以及颌下腺导管,移位于颌下间隙,放疗时加以屏蔽。实践表明,通过下颌唾液腺的转移可以很大程度的降低放射线影响,对于适合进行唾液腺转移手术的患者,在经过手术后放疗,唾液分泌较未进行手术的患者正常。

当然,唾液腺移位也会引起相应的并发症。比较常见的并发症主要是同侧面面部水肿(13.6%)、颈部麻木(6.8%)、血肿(4.5%)、伤口感染(4.5%)、舌下神经损伤(2.5%)、语言神经损伤(2.5%)、腺位置运动(2.5%)以及中风(2.5%) [2],但该手术从肿瘤学角度而言是相对安全的。

7. 基因转移

基因转移[14]被认为是一种可用于治疗放疗引起的唾液腺功能障碍的方式。基因的转移主要利用病毒或非病毒作为载体介导的基因转导入唾液腺细胞。目前, 使用病毒是最有效的基因转移载体, 但是也会出现诸如载体变异或者载体产生具有复制能力的病毒等安全问题。此外, 病毒载体还可以诱发免疫反应。

通过非病毒载体传递 DNA 是一种风险较小的方式, 但是对于哺乳动物细胞传递效率较低。非病毒载体方式主要是通过物理或化学方式来提高效率和细胞特异性。对于唾液腺细胞, 很少使用非病毒载体, 通常使用 Ad5 或 AAV2 [14]作为载体。目前主要研究可以直接定位凋亡基因的纳米 siRNA 分子载体和可打乱激酶的腺病毒载体。这两种方法都是目前预防放疗后唾液腺受损的有效方式。但是基因治疗目前还存在安全性、有效性和稳定性等方面的问题。

8. 干细胞治疗

临床研究表明[15], 干细胞移植不仅可以预防唾液腺功能障碍, 而且还可以保护被放疗组织的内部平衡。干细胞可以在放疗前从唾液腺组织中获取并且还可以在放疗后移回原来的组织中, 而且这些干细胞还能够分化产生新的唾液腺细胞。最合适提供干细胞的来源为导管组织, 导管通常比分泌腺的放射耐受性更强。此外, 研究证明骨髓间充质干细胞、骨髓源性树突状细胞[15]以及脂肪来源基质细胞[15]等能够分化为血管内皮细胞及导管上皮细胞, 不但能促进辐射后萎缩的腺体再生, 稳固血管及促进血管再生, 而且可改善辐射后唾液腺的形态结构, 提高放疗后唾液腺的分泌功能, 有效预防口干干燥症。

9. 总结

总之, 调强适形的质子放疗可以最大程度地保留干细胞, 修复受损的唾液腺细胞。此外, 病情允许的病人也可使用下颌腺进行转移手术。当唾液腺损伤无法修复时, 也可以用下列方式进行预防, 主要有:

1) 干细胞移植; 2) 基因转移。然而, 干细胞移植仍然处于实验阶段, 基因转移虽取得一些成果, 但进一步的研究还在进行中。因此探索预防和治疗鼻咽癌放疗后口干干燥症有着重要意义。

参考文献

- [1] 袁东杰, 卢振民, 徐志文. 鼻咽癌放疗后口干干燥症防治的研究进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015(7): 674-676.
- [2] Vissink, A., Luijk, P., Langendijk, J., et al. (2015) Current Ideas to Reduce or Salvage Radiation Damage to Salivary Glands. *Oral Diseases*, **21**, 1-10. <https://doi.org/10.1111/odi.12222>
- [3] Vissink, A., Mitchell, J.B., Baum, B.J., et al. (2010) Clinical Management of Salivary Gland Hypofunction and Xerostomia in Head-and-Neck Cancer Patients: Successes and Barriers. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **78**, 983-991. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.06.052>
- [4] Moon, S.H., Cho, K.H., Lee, C.G., et al. (2016) IMRT vs. 2D-Radiotherapy or 3D-Conformal Radiotherapy of Nasopharyngeal Carcinoma. *Strahlentherapie Und Onkologie*, **192**, 377-385. <https://doi.org/10.1007/s00066-016-0959-y>
- [5] Beetz, I., Steenbakkens, R.J., Chouvalova, O., et al. (2013) The QUANTEC Criteria for Parotid Gland Dose and Their Efficacy to Prevent Moderate to Severe Patient-Rated Xerostomia. *Acta Oncologica*, **53**, 597-604. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2013.831186>
- [6] Thor, M., Owosho, A., Rosenburg, H., et al. (2016) WE-AB-207B-08: Exploring and Refining the QUANTEC Guideline to Reduce Severe Hyposalivation Following IMRT for Head and Neck Cancer. *Medical Physics*, **43**, 3805-3806. <https://doi.org/10.1118/1.4957789>
- [7] Van, L.P., Faber, H., Schippers, J.M., et al. (2009) Bath and Shower Effects in the Rat Parotid Gland Explain Increased Relative Risk of Parotid Gland Dysfunction after Intensity-Modulated Radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **74**, 1002-1005. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.03.039>
- [8] Yuan, Y.W., Yuan, Z., Jiang, G.H., et al. (2015) Research Progress of Bone Marrow-Derived Cell Therapy for Radiation-Induced Salivary Gland Damage. *Progress in Modern Biomedicine*, **15**, 3762-3765.

- [9] 刘玉连, 赵微鑫, 张文艺, 等. 质子放射治疗的现状与展望[J]. 中国医学装备, 2017, 14(7): 139-143.
- [10] 吉喆, 姜玉良. 质子放疗的临床应用研究进展[J]. 西部医学, 2016, 28(4): 580-584.
- [11] 罗素梅, 魏继楼, 王若雨. 鼻咽癌放射性口干症的研究进展[J]. 国际肿瘤学杂志, 2014, 41(4): 261-264.
- [12] Sullivan, C.A., Haddad, R.I., Tishler, R.B., *et al.* (2005) Chemoradiation-Induced Cell Loss in Human Submandibular Glands. *Laryngoscope*, **115**, 958-964. <https://doi.org/10.1097/01.MLG.0000163340.90211.87>
- [13] 王婧, 张琳, 陈赛娟. 基因治疗: 现状与展望[J]. 中国基础科学, 2017, 19(4).
- [14] Nevens, D. and Nuyts, S. (2016) The Role of Stem Cells in the Prevention and Treatment of Radiation-Induced Xerostomia in Patients with Head and Neck Cancer. *Cancer Medicine*, **5**, 1147-1153. <https://doi.org/10.1002/cam4.609>
- [15] Xiong, X., Shi, X. and Chen, F. (2014) Human Adipose Tissue-Derived Stem Cells Alleviate Radiation-Induced Xerostomia. *International Journal of Molecular Medicine*, **34**, 749-755. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2014.1837>

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2164-9049, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: wjcr@hanspub.org