

三乙醇胺乳膏防治头颈部肿瘤放射性皮炎的临床观察^Δ

俞斐^{1*}, 童金龙^{2#}, 鲁世慧²(1. 东南大学附属第二医院药剂科, 南京 210003; 2. 东南大学附属第二医院放疗科, 南京 210003)

中图分类号 R730.55;R751 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)14-1962-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.14.29

摘要 目的:观察三乙醇胺乳膏防治头颈部肿瘤患者放射性皮炎的疗效。方法:将我院2010年1月—2013年6月收治的84例接受放疗的头颈部肿瘤患者按随机数字表法分为用药组44例和对照组40例。用药组在放疗开始时即给予辐射野皮肤三乙醇胺乳膏涂抹,对照组只进行常规皮肤护理指导。观察两组患者放射性皮炎发生的程度、时间、累积辐射剂量与皮损愈合时间。结果:两组患者放射性皮炎发生率均为100%,但用药组出现皮肤反应较对照组晚,差异具有统计学意义($P<0.05$);用药组发生Ⅰ~Ⅲ级放射性皮炎的平均累积辐射剂量均低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);用药组Ⅰ~Ⅲ级放射性皮炎的发生率分别为54.5%、31.8%、11.4%,对照组分别为42.5%、37.5%、15.0%,组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$);用药组皮损平均愈合时间明显低于对照组,组间比较差异具有统计学意义($P<0.01$)。结论:三乙醇胺乳膏能有效预防和减轻头颈部肿瘤治疗过程中的放射性皮肤损伤,缩短皮损愈合时间。

关键词 三乙醇胺乳膏;头颈部肿瘤;放疗;放射性皮炎

Efficacy Observation of Triethanolamine in the Prevention and Treatment of Radiation Dermatitis in Head and Neck Tumor

YU Fei¹, TONG Jin-long², LU Shi-hui²(1. Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Southeast University, Nanjing 210003, China; 2. Dept. of Radiotherapy, the Second Affiliated Hospital of Southeast University, Nanjing 210003, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the efficacy of triethanolamine in the prevention and treatment of radiation dermatitis in head and neck tumor. METHODS: 84 patients with head and neck tumor treated by radiotherapy in our hospital from Jan. 2010 to Jun. 2013 were randomly divided into two groups by numbers. 44 patients in treatment group were given triethanolamine at the beginning of radiotherapy and 40 patients in control group were only given routine skin care education. The degree, time, cumulative radiation dose and healing time of radiation dermatitis were observed. RESULTS: The incidences of radiation dermatitis in the two groups were 100%. Compare with control group, treatment group was relatively late in skin reactions ($P<0.05$) and had lower accumulative dose of radiation dermatitis in grade I - III ($P<0.05$). The incidence of grade I, II, III radiation dermatitis in treatment group were 54.5%, 31.8% and 11.4%, and in control group were 42.5%, 37.5% and 15.0%, respectively. There were statistically significant differences between 2 groups ($P<0.05$). Average healing time of radiation dermatitis in treatment group was significantly shorter than in control group ($P<0.01$). CONCLUSIONS: Triethanolamine can effectively prevent and mitigate radiation dermatitis in patients with head and neck tumor and shorten healing time.

KEYWORDS Triethanolamine; Head and neck tumor; Radiotherapy; Radiation dermatitis

在头颈部肿瘤综合治疗中,放疗是非常重要的组成部分。而在头颈部肿瘤根治性放疗、术后辅助放疗过程中,不可避免会出现放射性皮炎。X射线在杀灭肿瘤细胞的同时,也对皮肤产生放射损伤:放疗初期,受照皮肤组织释放组胺类物质,使局部毛细血管通透性增加,出现一过性红斑、瘙痒;放疗后期,真皮层血管内红、白细胞的渗出导致真正红斑;随着放射剂量的增加,基底层细胞被破坏,导致干性脱皮、湿性脱皮甚至溃疡坏死^[1]。这不但给患者带来痛苦,影响放疗计划的顺利实施,同时也会对临床疗效产生影响。在放疗开始及治疗

过程中,给予辐射部位一定的皮肤保护措施,则可明显减少皮肤反应的发生几率,或降低其严重程度。基础研究表明,放射性皮炎发生的细胞生物学机制为X射线产生的自由基和活性氧损伤基底层细胞,阻止基底层细胞分裂增殖及向表层迁移、角化,从而引发放射性皮肤损伤^[2]。放射性皮炎发生的分子生物学机制主要为放射线引起p53、Bax等凋亡诱导基因过表达和Bcl-2、Ras等凋亡抑制基因低表达,出现过度的细胞凋亡,引起皮肤损伤^[3]。为了减少头颈部肿瘤患者放疗过程中的皮肤反应,我院放疗科自2009年开始使用三乙醇胺乳膏防治急、慢性放射性皮炎,取得了较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 病例选择

病例来源于我院2010年1月—2013年6月收治的84例头颈部恶性肿瘤患者,均经病理检查确诊,治疗目的均为根治性

^Δ 基金项目:南京市科技发展计划项目(No.201303014)

* 主任药师。研究方向:临床药学。电话:025-83626157。E-mail: Yufei196306@163.com

通信作者:副主任医师,硕士生导师。研究方向:肿瘤放射治疗。电话:025-83626463。E-mail: tj12004@sina.com

放疗。其中,男性58例,女性26例,年龄20~77岁;鼻咽癌44例,喉癌18例,下咽癌9例,舌癌与口咽癌各5例,韦氏环淋巴瘤3例。所有患者采用随机数字表法分为用药组(44例)和对照组(40例),两组患者年龄、性别比、X射线辐射剂量等基线情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性(详见表1)。本试验方案经我院医学伦理委员会审核通过,患者均知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患者基线情况

组别	n	年龄($\bar{x}\pm s$),岁	性别(男/女),例	辐射剂量($\bar{x}\pm s$),Gy
用药组	44	44±6.3	33/11	66.8±4.5
对照组	40	47±5.7	25/15	66.2±6.7

1.2 放疗方法

采用西门子Primus直线加速器行根治性调强适形放疗,6 MV X射线进行辐射,肿瘤部位根治剂量为62~72 Gy,颈部淋巴结根治剂量为60~68 Gy,颈部高危预防区根治剂量为60~62 Gy,颈部低危预防区根治剂量为50~56 Gy;治疗后仍有颈部淋巴结残留者,以12 MeV电子线加量4~6 Gy。

1.3 辐射防护方法

1.3.1 常规宣教 放疗开始及放疗过程中,两组患者均进行相同的放疗宣教。

1.3.2 用药组 用药组患者从放疗开始之日起使用三乙醇胺软膏,涂抹厚度为1~2 mm,涂抹范围一般要求超出射束入射皮肤边缘1 cm,并轻柔按摩5 min左右,促使皮肤吸收,2次/d,再次用药前将前次药膏擦净。放疗前4 h停止用药,并将皮肤上药膏擦净。若皮肤出现干性脱皮或红斑等情况时,三乙醇胺软膏涂抹厚度可增加至5 mm。

1.3.3 对照组 患者对皮肤进行常规清洁护理,避免涂抹任何药物及软膏;局部出现破损伴有渗液时,以生理盐水清洗后覆盖无菌纱布。同时嘱患者放疗期间宽松穿着,避免辐射野皮肤接受摩擦和理化刺激。

1.4 观察指标与判定标准

每周定期观察两组患者放疗过程中辐射野皮肤的反应并进行评估,记录各级放射性皮炎发生的程度、时间、累积辐射剂量与皮损愈合时间。

根据放射治疗肿瘤协作组(RTOG)急性放射性皮肤损伤分级标准^[4]进行判定。0级:无变化;I级:皮肤滤泡样暗红色斑或脱发或干性脱皮或出汗减少;II级:皮肤触痛性或鲜色红斑或片状湿性脱皮或中度水肿;III级:皮肤皱褶以外部位的融合性湿性脱皮或凹陷性水肿;IV级:溃疡或出血、坏死。皮肤完全修复指辐射野损伤皮肤颜色与正常肤色类似,局部可有少许色素沉着,无渗液、无红斑、无溃疡。

1.5 统计学方法

采用SPSS 13.0统计软件包进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验,等级资料采用秩和检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各级皮肤反应发生的时间与累积辐射剂量比较

两组患者在治疗期间均出现放射性皮炎,其中用药组发生I~IV级放射性皮炎的平均时间分别为20.6、36.9、42.3、47.8 d,对照组依次为14.7、27.3、37.9、45.4 d,用药组发生放射性皮炎的时间更晚,组间比较差异具有统计学意义($P<$

0.05)。

用药组出现I~III级放射性皮炎的平均累积辐射剂量分别为26.4、49.5、60.4 Gy,对照组依次为21.2、38.6、53.9 Gy,组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$);两组出现IV级放射性皮炎的平均累积辐射剂量比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

表2 两组患者发生各级皮炎的平均累积辐射剂量比较(Gy, $\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Accumulative dose for different levels of dermatitis in 2 groups(Gy, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	I级	II级	III级	IV级
用药组	44	26.4±4.76*	49.5±6.32*	60.4±5.46*	70.69±0.01
对照组	40	21.2±3.47	38.6±4.89	53.9±5.12	67.49±4.35

注:与对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

Note:vs. control group,* $P<0.05$,** $P<0.01$

2.2 各级放射性皮炎发生例数及发生率比较

用药组出现I~IV级放射性皮炎依次有24、14、5、1例,对照组依次有17、15、7、1例,用药组皮肤损伤程度相对较轻,经秩和检验,差异具有统计学意义($P<0.05$)。在放射性皮炎发生率方面,两组I级皮炎发生率,用药组高于对照组($P<0.05$);II、III级皮炎发生率,对照组高于用药组($P<0.05$);IV级皮炎发生率,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

表3 两组患者放射性皮炎发生情况比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of the occurrence of radiation dermatitis between 2 groups [case(%)]

组别	n	0级	I级	II级	III级	IV级
用药组	44	0	24(54.5)*	14(31.8)*	5(11.4)*	1(2.3)
对照组	40	0	17(42.5)	15(37.5)	7(17.5)	1(2.5)

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note:vs. control group,* $P<0.05$

2.3 皮损愈合时间比较

用药组皮损平均愈合时间为(11.2±2.31)d,对照组为(18.4±3.35)d,组间比较差异有统计学意义($P<0.01$)。

3 讨论

放射性皮炎是头颈部肿瘤、乳腺癌、皮肤癌、外阴癌等肿瘤放疗过程中出现的不良反应,易发于使用低能X射线或电子线辐射后。鼻咽癌患者在放疗过程中有90%以上可发生不同程度的急性放射性皮炎^[5],造成局部疼痛、出血、渗液以及感染,重者会中断放疗。因此,做好放射性皮炎的预防与治疗是放疗工作的重要组成部分。

当皮肤接受一定剂量辐射后,皮肤基底细胞出现可逆或不可逆的DNA合成和分化能力障碍,成熟上皮细胞持续丢失,皮肤基底细胞不能增殖产生新的细胞补充脱落的表层细胞,随即引起皮肤损伤;另一方面,X射线会引起小血管管腔狭窄或血栓形成,从而加重组织缺血、缺氧、水肿^[6]。电镜下显示皮肤受辐射后超微结构病理改变与辐射剂量直接相关^[7]。研究表明,皮肤受照5 Gy就可出现红斑,20~40 Gy即可产生上皮剥脱及溃疡,严重者可出现经久不愈的溃疡^[8]。重度皮肤放疗反应会导致放疗中断和治疗时间延长,使放疗生物效应降低,进而导致肿瘤局部控制率下降,影响近、远期治疗效果^[9]。

三乙醇胺乳膏多用于治疗烧伤、创伤及各种原因所致的慢性创面,近年来也用于预防和治疗急性放射性皮炎^[10]。它是一种水包油型白色乳剂,具深部水合作用,涂抹后可将部分

水分锁定在皮肤表层,并可通过楔合效应减少创面皮肤水分丢失,通过渗透和毛细作用原理,舒张局部血管,加快血液循环,改善局部的血液循环障碍,起到清洁和引流的双重作用;同时促进皮肤新陈代谢和受损细胞的再生修复,补充丢失脱落的表皮细胞。它还通过增加受损部位巨噬细胞的数量,降低损伤组织中白细胞介素(IL)-6的产生,增大局部IL-1和IL-6比值,刺激成纤维细胞增生,促进胶原合成和受损组织愈合,预防放疗后纤维化和硬化的发生^[11-12]。

本研究中两组患者皮肤放疗反应发生率均为100%,但用药组患者出现各级放疗反应比对照组晚,且大多数为I、II级放射性皮炎(86.4%),III级以上放射性皮炎的发生率低于对照组(13.7% vs 20.0%);而且,用药组发生各级放射性皮炎累积辐射剂量均高于对照组。任浙平等^[13]在鼻咽癌放疗中预防性使用三乙醇胺乳膏,发现预防组出现放射性皮炎较晚,辐射20 Gy后预防组出现放射性皮炎的几率明显低于治疗组、对照组($P<0.05$),预防组、治疗组、对照组放射性皮炎的平均治愈时间分别为5、9、13 d,故认为三乙醇胺乳膏对急性放射性皮炎有较好的预防效果,具有减轻皮肤放射性损伤和加速创面愈合的作用。

Abbas H等^[14]采用三乙醇胺乳膏预防同步放、化疗的头颈部肿瘤患者的放射性皮炎,得到预防组、对照组I~II级放射性皮炎的发生率分别为80%、46.6%,III级放射性皮炎发生率分别为20%、53.3%,说明三乙醇胺乳膏明显降低了头颈部肿瘤三维适形放疗中放射性皮炎的发生率,其研究结果与本研究相似。国外学者在乳腺癌放疗中预防性使用三乙醇胺乳剂,同样可以降低胸壁、锁骨区域的皮肤反应^[15-16]。王立英等^[17]研究认为,三乙醇胺乳膏对早期乳腺癌保留乳房术后同时推量放疗所致的急性放射性皮炎有较好的预防效果。

本研究结果显示,对于头颈部肿瘤放疗患者,从第1天放疗即使用三乙醇胺乳膏来保护放射野皮肤,可以提高患者皮肤耐受性,使放疗皮肤反应出现晚、程度轻,从而可较好地预防放射性皮肤损伤,使放疗得以顺利进行。此外,涂抹三乙醇胺乳膏后,其中的水分能迅速被受损皮肤吸收,可减轻辐射野皮肤的干燥情况,增加皮肤湿润度,提高患者的舒适感,同时起到止痒、止痛功效。

参考文献

[1] Markouizou A, Koliarakis N, Paraskevaidis M, et al. Radiation dermatitis: implicated factors, clinical aspects, possible prevention, and medical care[J]. *J Buon*, 2007, 12(4):463.

[2] Hymes SR, Strom EA, Fife C. Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment 2006[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2006, 54(1):28.

[3] 谷庆阳,曹卫红,王德文,等. P53、Bax、Bcl-2蛋白表达及细胞凋亡在急性放射性皮肤溃疡发生发展过程中的作用探讨[J]. *军事医学科学院院刊*, 2001, 25(2):103.

[4] Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31(5):1341.

[5] 张秀萍,李健,张林德,等.三乙醇胺乳膏与亲水性凝胶对

急性放射性皮炎预防的比较[J]. *中国职业医学*, 2008, 35(3):232.

[6] 李春梅,胡碧云,曾梅英.三乙醇胺乳膏预防鼻咽癌放射性皮炎50例效果观察[J]. *齐鲁护理杂志*, 2009, 15(11):55.

[7] 冯一中,毛棣华,田野,等.高能电子线皮肤辐射损伤动物模型的超微病理学研究[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2000, 20(6):404.

[8] 李素艳,高黎,殷蔚伯,等.金因肽对急性放射性黏膜炎及皮炎的作用[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2002, 11(1):30.

[9] 祁颖秋.三乙醇胺在不同时段使用治疗鼻咽癌放射性皮肤损伤后的疗效观察[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2008, 29(7):875.

[10] Del Rosso JQ, Bikowski J. Trolamine-containing topical emulsion: clinical applications in dermatology[J]. *Cutis*, 2008, 81(3):209.

[11] Coulomb B, Friteau L, Dubertret L. Biafine applied on human epidermal wounds is chemotactic for macrophages and increases the IL-1/IL-6 ratio[J]. *Skin Pharmacol*, 1997, 10(5/6):281.

[12] Boisnic S, Branchet-Gumila MC, Nizri D, et al. Histochemical and biochemical modifications induced by experimental irradiation of human skin maintained in survival conditions and modulation by application of an emulsion containing trolamine[J]. *Int J Tissue React*, 2003, 25(1):9.

[13] 任浙平,李先明,吴超权,等.三乙醇胺防治鼻咽癌放射性皮炎的临床观察[J]. *中国肿瘤临床*, 2005, 32(15):870.

[14] Abbas H, Bensadoun RJ. Trolamine emulsion for the prevention of radiation dermatitis in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. *Support Care Cancer*, 2012, 20(1):185.

[15] Fisher J, Scott C, Stevens R, et al. Randomized phase III study comparing best supportive care to Biafine as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity for women undergoing breast irradiation: Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 97-13[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 48(5):1307.

[16] Szumacher E, Wighton A, Franssen E, et al. Phase II study assessing the effectiveness of Biafine cream as a prophylactic agent for radiation induced acute skin toxicity to the breast in women undergoing radiotherapy with concomitant CMF chemotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51(1):81.

[17] 王立英,任瑞美,刘尚兰,等.三乙醇胺对乳腺癌保留乳房术后同时推量照射皮肤保护作用的临床观察[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2010, 17(19):1579.

(收稿日期:2014-10-06 修回日期:2014-12-10)

(编辑:胡晓霖)