

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.22.022

分化型甲状腺癌患者首次大剂量¹³¹I 治疗后不同时间开始酸刺激对减少急性唾液腺损伤的研究*

朱玉泉,段东[△],庞华,闫亚云,易于馨,叶祥帅
(重庆医科大学附属第一医院核医学科,重庆 400016)

摘要:目的 探讨分化型甲状腺癌(DTC)患者首次大剂量¹³¹I 治疗后不同时间开始进行酸刺激对减少急性唾液腺损伤发生的差异,以期筛选出最佳开始酸刺激的时间。方法 309 例 DTC 患者术后进行首次大剂量¹³¹I 治疗,口服¹³¹I 的剂量为 3.7~4.81 GBq,平均口服¹³¹I 的剂量为(4.28±0.43)GBq,服用¹³¹I 后将患者随机分为 3 组,各组分于¹³¹I 治疗后 2、12、24 h 开始给予酸刺激,酸刺激方法为:含服维生素 C 片(10 mg/次,3 次/日),并在非睡眠状态下每 2 小时口服柠檬水 50 mL,观察各组急性唾液腺损伤的发生率、发生时间等情况;并对发生急性唾液腺损伤的患者进行不同性别、不同年龄段间比较,分析其发生与性别、年龄的关系。结果 2、12、24 h 开始酸刺激的患者急性唾液腺损伤发生率分别为 13.21%(14/106)、24.51%(25/102)、26.73%(27/101),2 h 开始酸刺激的患者急性唾液腺损伤的发生率明显低于 12、24 h 开始酸刺激的患者($P<0.05$),12 h 与 24 h 开始酸刺激的患者急性唾液腺损伤的发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$);84.85% 的患者发生急性唾液腺损伤的时间为服用¹³¹I 后 10~24 h。对发生急性唾液腺损伤的患者进行不同性别及不同年龄段间的比较,结果显示不同性别及不同年龄段间急性唾液腺损伤的发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 不同时间开始酸刺激对减少 DTC 患者大剂量¹³¹I 治疗后急性唾液腺损伤的发生率有差异,本研究显示以 2 h 开始酸刺激为最佳,年龄、性别等因素对急性唾液腺损伤的发生无明显影响。

关键词:分化型甲状腺癌;唾液腺;¹³¹I 治疗

中图分类号:R817.5

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)22-2890-03

Different beginning time of acid stimulation to reduce the acute damage of salivary glands after high-dose iodine-131 therapy for the post-surgery DTC patients*

Zhu Yuquan, Duan Dong[△], Pang Hua, Yan Yayun, Yi Yuxing, Ye Xiangshuai

(Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To compare different beginning time of acid stimulation to reduce the acute damage of salivary glands after high-dose of iodine-131 treatment for the post-surgery patient with differentiated thyroid cancer(DTC) and screen out the optimal beginning time of acid stimulation. **Methods** Total 309 cases of post-surgery DTC patients accept high-dose iodine-131 treatment (average dose of iodine-131: 4.28±0.43 GBq), and all patients was divided into three group randomly, the beginning time of acid stimulation(vitamin C: 10 mg per time, three time a day, lemonade: 50 mL per 2 h) for each group is 2, 12 and 24 h. Then observe the incidence and time of acute damage of salivary glands for each group. At same time, we analyses the relation between acute damage of salivary glands with sex and age. **Results** The incidence of acute damage of salivary glands is 13.21%(2 h), 24.51%(12 h), 26.73%(24 h) respectively, the incidence of 2 h is lower than those of 12 h and 24 h obviously($P<0.05$), and there is no difference between 12 h and 24 h($P>0.05$). The occurrence time of acute damage of salivary glands for 84.85% patients is between 10-24 h. And there is no difference of incidence of acute damage of salivary glands between different sex and age group. **Conclusion** 2 h maybe the optimal beginning time of acid stimulation to reduce the acute damage salivary glands for the post-surgery DTC patients after high-dose iodine-131 treatment in this study. Sex and age are no influence to the occurrence of acute damage of salivary glands.

Key words: differentiated thyroid cancer; salivary glands; iodine-131 treatment

唾液腺损伤是分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)患者大剂量¹³¹I 治疗后的常见不良反应^[1-2]。酸刺激(即含服酸性食物或药物)被认为是目前 DTC 患者¹³¹I 治疗后保护唾液腺的最常用方法^[3],但酸刺激的具体开始使用时间国内外尚无定论^[4]。本文对 DTC 患者服用¹³¹I 后不同时间开始酸刺激对减少急性唾液腺损伤的差异进行前瞻性研究,以期筛选出开始酸刺激的最佳时间,为临床提高 DTC 患者¹³¹I 治疗疗效的同时尽可能减轻对唾液腺的损伤提供重要理论和

实践依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 10 月至 2013 年 1 月来本院核医学科住院接受第一疗程¹³¹I 治疗的 DTC 患者 309 例,其中,男 56 例,女 253 例;年龄 10~70 岁,平均(41.64±14.63)岁;所有患者治疗前均已行甲状腺全切或次全切除术,术后病理检验结果为乳头状甲状腺癌 302 例,滤泡状甲状腺癌 6 例,混合癌(乳头状合并滤泡状癌)1 例;在接受¹³¹I 治疗前患者均无口

* 基金项目:国家临床重点专科建设经费资助项目(财社[2010]305 号);重庆医科大学附属第一医院院级护理课题(HLJJ2011-08)。作者简介:朱玉泉(1964—),本科,副主任护师,主要从事护理管理及核医学护理(研究)工作。△ 通讯作者, Tel: (023)89012479, 13101282893; E-mail: duandong26@163.com。

腔炎症及唾液腺肿痛等相关症状,唾液腺动态显像提示唾液腺功能正常。各组患者病例数、年龄、性别、服¹³¹I前甲状腺摄碘率(24 h)及服用¹³¹I剂量等基本情况比较差异均无统计学意义($P>0.05$),各组患者除酸刺激开始时间不一致外其他条件基本一致,保证了研究结果的可比性。见表 1。

表 1 各组 DTC 患者酸刺激前基础情况比较($\bar{x}\pm s$)

项目	性别				
	男	女	不同年龄段(岁)		
			<20	20~50	>50
2 h 组 (n=106)	12 h 组 (n=102)	24 h 组 (n=101)			
平均年龄(岁)	41.26±14.86	42.15±14.39	41.51±14.64		
性别(男/女)	19/87	20/82	17/84		
24 h 甲状腺摄碘率(%)	7.23±6.11	7.22±6.25	7.34±6.46		
服用 ¹³¹ I剂量(GBq)	4.27±0.43	4.29±0.42	4.28±0.43		

1.2 方法

1.2.1 分组及处理 将 309 例 DTC 患者分为 3 组,尽可能保证各组病例数、年龄、性别比等条件一致。各组患者安排完成甲状腺吸碘率、甲状腺显像、唾液腺显像等相关检查后给予一次性口服¹³¹I,服用¹³¹I剂量 3.7~4.81 GBq,¹³¹I 平均剂量为(4.28±0.43)GBq,并对各组患者 24 h 甲状腺吸碘率、给予¹³¹I 剂量等进行比较,分析各组有无显著性差异。酸刺激处理:各组分别于服用¹³¹I后 2、12 及 24 h 开始酸刺激,酸刺激方法为含服维生素 C 片(10 mg/次,3 次/日),并在非睡眠状态下每 2 小时口服柠檬水 1 次(剂量 50 mL),连续使用 7 d。各组服用¹³¹I后均未使用糖皮质激素及非甾体类抗炎药物等干预,并保证饮水、进食等其他条件基本一致。

1.2.2 护理宣教 在患者服用¹³¹I前对每一批患者进行统一宣教,讲明酸刺激的重要性及开始时间、使用方法、剂量等,并监督各组严格按照规定执行。

1.2.3 病情观察记录及纳入标准 在患者服用¹³¹I后 2 h 至 1 周内对各组患者进行密切随访观察,记录各组急性唾液腺损伤的发生情况。急性唾液腺损伤发生病例的纳入标准:在观察时间内出现唾液腺(包括腮腺、颌下腺等)疼痛、局部红肿、吞咽困难等症状的患者均为纳入对象。甲状腺部位的肿痛及因急性上呼吸道感染等导致咽部疼痛不适的病例不作为纳入对象。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计分析,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组急性唾液腺损伤的发生情况 2 h 组急性唾液腺损伤的发生率明显低于 12 h 及 24 h 组($P<0.05$),12 h 组及 24 h 组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。各组发生急性唾液腺损伤的时间无显著差异($P>0.05$),84.85% 的患者发生在服用¹³¹I后 10~24 h。见表 2。

表 2 各组 DTC 患者¹³¹I 治疗后急性唾液腺损伤发生情况比较

组别	n	急性唾液腺损伤	
		急性唾液腺损伤 [n(%)]	急性唾液腺损伤的发生时间($\bar{x}\pm s$,h)
2 h 组	106	14(13.21)	16.42±6.57
12 h 组	102	25(24.51) ^a	15.05±4.48
24 h 组	101	27(26.73) ^{bc}	14.82±4.17

^a: $P<0.05$,^b: $P<0.05$,与 2 h 组比较;^c: $P>0.05$,与 12 h 组比较。

2.2 对发生急性唾液腺损伤的病例进行不同性别、年龄段的比较 本研究组不同性别及不同年龄段患者间急性唾液腺损伤的发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 不同性别、年龄段患者发生急性唾液腺损伤情况比较

项目	性别		不同年龄段(岁)		
	男	女	<20	20~50	>50
n	56	253	16	220	73
急性唾液腺损伤例数(n)	9	57	5	46	15
百分比(%)	16.07	22.53	31.25	20.90	20.54

3 讨论

对于 DTC 国内外公认的最佳治疗方案是:甲状腺全切或次全切除术+放射性¹³¹I 治疗+甲状腺激素替代抑制治疗^[5],而唾液腺损伤则是大剂量¹³¹I 治疗后最常见的不良反应之一。目前认为,DTC 大剂量¹³¹I 治疗后唾液腺损伤的发生机制是:唾液腺小叶导管上皮细胞的细胞膜上存在钠/碘同向转运子(NIS),唾液腺通过 NIS 可从血液中主动摄取¹³¹I,从而¹³¹I 所发射的 β 射线对唾液腺造成放射性损伤。Newkirk 等^[6]研究发现唾液腺中¹³¹I 的浓度可达到血浆浓度的 30~40 倍。唾液腺的损伤有急性和慢性之分,文献报道急性唾液腺损伤多在服¹³¹I后 48 h 至 1 周出现^[7],主要是由于唾液腺细胞受到辐射损伤后引起的炎症反应,使导管周围压力增加、管腔狭窄、唾液排泄不畅等,造成唾液腺的疼痛、肿胀等。慢性唾液腺损伤则发生于患者服¹³¹I数月甚至 1 年后,主要以唾液腺的分泌功能障碍为主,患者表现为口干、唾液腺肿胀、味觉减退或丧失等,可严重影响患者的生活质量。研究显示^[8],慢性唾液腺损伤的发生多与患者曾出现急性唾液腺损伤有关或是其迁徙发展的结果,因此,减少患者大剂量¹³¹I 治疗后急性唾液腺损伤的发生具有重要意义。

降低唾液腺对¹³¹I 的摄取率,加快¹³¹I 自腺体的排泄速度,是减轻¹³¹I 对 DTC 患者唾液腺损伤的根本途径。目前,临床上对 DTC 患者大剂量¹³¹I 治疗后保护唾液腺损伤的方法主要包括^[3]:酸刺激(即含服酸性食物或药物)、静脉使用氨磷汀(Amifostine)及口服 M-胆碱能受体激动剂等,其中因后 2 种方法的使用尚存在一定争议,因此,目前使用最多的措施就是酸刺激。如含服维生素 C 以后,涎液流率由静息状态下 0.3 mL/min 增至 5~7 mL/min^[9]。然而,关于 DTC 患者含服酸性食物(药)物的具体时间,目前也存在一定的争议。Nakada 等^[10]比较了 DTC 患者服用¹³¹I 即开始使用酸刺激与服用 24 h 后使用酸刺激(在清醒状态下每 1~2 小时含化 1~2 颗柠檬酸糖)对唾液腺的保护作用,发现服用¹³¹I 24 h 后使用酸刺激者口腔干燥症、涎腺炎的发生率(分别为 5.6%和 36.8%)明显低于服用¹³¹I后即开始使用酸刺激者(分别为 14.3%和 63.8%), $P<0.05$,故其推荐 DTC 患者应在服用¹³¹I 24 h 以后使用酸刺激。但该研究中,服用¹³¹I 24 h 后使用酸刺激者 81%同时接受了糖皮质激素和(或)非甾体类抗炎药物等的干预措施,而服¹³¹I 后即开始使用酸刺激者仅 52%接受了上述干预措施,其结果可靠性值得进一步验证。Van Nostrand^[11-12]则认为服用¹³¹I 后 2 h 开始给予患者柠檬汁等酸刺激可降低腮腺的放射线吸收量达 38%~51%,降低唾液腺损伤,而 24 h 后再行酸刺激时多数患者腮腺的急性放射性炎症反应已经发生,因此,主张早期进

行酸刺激。

本文通过前瞻性对比研究 DTC 患者服用¹³¹I 后 2、12 及 24 h 开始酸刺激对减少急性唾液腺损伤发生的影响,发现 2 h 开始酸刺激能明显减少急性唾液腺损伤的发生,明显低于 12 h 及 24 h 开始酸刺激患者($P < 0.05$),与 Van Nostrand 的报道相符,但与 Nakada 等的报道截然相反。本研究发现各组患者急性唾液腺损伤多发生于服用¹³¹I 后 24 h 内,并非文献报道的多在 48 h 至 1 周内,分析原因,可能唾液腺对¹³¹I 的摄取高峰并非与甲状腺组织等一致,或唾液腺组织对¹³¹I 发射的 β 射线敏感性相对较高,容易早期出现急性放射性反应。因此,作者认为,早期酸刺激能减少唾液腺对¹³¹I 的摄取,降低急性唾液腺损伤的发生率,而 12 h 或 24 h 后¹³¹I 已摄取进入唾液腺或唾液腺损伤已经发生,再行酸刺激只能一定程度上减轻唾液腺损伤的程度,并不能降低唾液腺损伤的发生率。另外,本研究对已发生急性唾液腺损伤的患者进行不同性别、不同年龄段间的比较,发现性别、年龄等与急性唾液腺损伤的发生率无关。

参考文献:

- [1] Kloos RT. Protecting thyroid cancer patients from untoward effects of radioactive iodine treatment[J]. *Thyroid*, 2009, 19(9):925-928.
- [2] Esfahani AF, Fallahi B, Olamaie R, et al. Semi-quantitative assessment of salivary gland function in patients with differentiated thyroid carcinoma after radioiodine-¹³¹I treatment[J]. *Hell J Nucl Med*, 2004, 7(3):206-209.
- [3] 刘斌,王建涛,牟达,等.减轻¹³¹I 致分化型甲状腺癌患者唾液腺损伤的措施[J]. *中华核医学杂志*, 2010, 30(3):215-216.
- [4] Luster L, Clarke SE, Dietlein M, et al. Guidelines for ra-

diiodine therapy of differentiated thyroid cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35(10):1941-1959.

- [5] 徐先发,邵娜.分化型甲状腺癌的治疗策略[J]. *中国耳鼻喉头颈外科*, 2008, 15(6):331-334.
- [6] Newkirk KA, Ringel MD, Wartosky L, et al. The role of radioactive iodine in salivary gland dysfunction[J]. *Ear Nose Throat J*, 2000, 79(6):460-468.
- [7] 李少华,王自正,王峰,等.¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌患者唾液腺损伤的影响[J]. *南京医科大学学报*, 2010, 30(7):998-1001.
- [8] 张行涛,苏莉,黄诚刚,等.分化型甲状腺癌¹³¹I 治疗后唾液腺损伤评价及预防[J]. *口腔医学研究*, 2012, 28(5):472-475.
- [9] LoRusso L, Campisi G, Di Fede O, et al. Oral manifestations of eating disorders: a critical review[J]. *Oral Dis*, 2008, 14(6):479-484.
- [10] Nakada K, Ishibashi T, Takei T, et al. Dose lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? [J]. *J Nucl Med*, 2005, 46(2):261-266.
- [11] Van Nostrand D. Sialoadenitis secondary to ¹³¹I therapy for well-differentiated thyroid cancer[J]. *Oral Dis*, 2011, 17(2):154-161.
- [12] Van Nostrand D, Atkins F, Bandaru VV, et al. Salivary gland protection with sialagogues: a case study[J]. *Thyroid*, 2009, 19(9):1005-1008.

(收稿日期:2014-02-08 修回日期:2014-03-22)

(上接第 2889 页)

佳检查手段之一,诊断上需与神经纤维瘤、皮脂腺囊肿、腱鞘囊肿等鉴别。

参考文献:

- [1] 周鸿,张振玲,史丽雅,等.高频彩色多普勒超声诊断浅表神经鞘瘤的价值[J]. *四川医学*, 2013, 29(10):1424-1425.
- [2] Adler DD, Carson PL, Rubin JM, et al. Doppler ultrasound color flow imaging in the study of breast cancer preliminary findings[J]. *Ultrasound Med Biol*, 1990, 16(6):553-559.
- [3] 温建文,梁嵘嵘,梁彤,等.超声鉴别诊断体表孤立性神经鞘瘤及神经纤维瘤的价值[J]. *实用医学影像杂志*, 2013, 14(3):176-178.
- [4] 沈若霞,张圆,陈海涛,等.外周神经鞘瘤的超声诊断及误诊分析[J]. *昆明医学院学报*, 2011, 32(7):83-86.
- [5] 周春艳.彩色多普勒超声对外周神经鞘瘤的诊断价值[J]. *中国医学创新*, 2011, 8(12):105-106.
- [6] 李治安. *临床超声影像学*[M]. 北京:人民卫生出版社, 2003:1191-1783.
- [7] 高亮,康斌,熊霖,等.周围神经源性良性肿瘤的超声特性[J]. *实用医学影像杂志*, 2013, 14(3):188-190.

- [8] 王萍,戴晴,何澎.肢体神经鞘瘤的超声诊断[J]. *中国医学影像技术*, 2006, 22(7):1067-1069.
- [9] Tsai WC, Chiou HJ, Chou YH, et al. Differentiation between schwannomas and neurofibromas in the extremities and superficial body: the role of high-resolution and color Doppler ultrasonography[J]. *J Ultrasound Med*, 2008, 27(2):161-166.
- [10] Ian Beggs. Sonographic appearances of nerve tumors[J]. *J Clin Ultrasound*, 1999, 27(7):363-368.
- [11] 林增坤.高频超声诊断外周神经鞘瘤的探讨[J]. *华北煤炭医学院学报*, 2011, 13(5):652-653.
- [12] 刘菊先,彭玉兰,向波,等.神经鞘瘤的超声表现及其诊断价值[J]. *四川大学学报:医学版*, 2008, 39(5):865-867.
- [13] 轩维锋,张红环,陈祎.肢体良性神经鞘瘤的超声表现[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2007, 18(5):368-369.
- [14] 沈建辉,董晓强.颈部神经鞘瘤 23 例手术治疗分析[J]. *苏州大学学报:医学版*, 2009, 29(5):995-996.
- [15] 陈庆,姜凡.超声对神经源性肿瘤的术前诊断[J]. *安徽医药*, 2008, 12(3):235-237.

(收稿日期:2014-02-08 修回日期:2014-04-17)