

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.06.022

rhGM-CSF 联合氨磷汀治疗放射性口腔黏膜炎的临床疗效 及对外周血淋巴细胞亚群的影响*

俞梅¹ 廖珊珊² 徐佳³ 喻锦娴¹ 王春芳⁴

(1 湖北中医药大学附属国医医院口腔科 湖北 武汉 430000; 2 华中科技大学同济医学院附属协和医院核子医学科 湖北 武汉 430000;

3 湖北省第三人民医院(湖北省中山医院)放射科 湖北 武汉 430000;

4 华中科技大学同济医学院附属同济医院耳鼻咽喉头颈外科 湖北 武汉 430000)

摘要 目的:研究重组人粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子(rhGM-CSF)联合氨磷汀治疗放射性口腔黏膜炎患者的临床治疗疗效以及对外周血淋巴细胞亚群的影响。**方法:**选取 2019 年 1 月到 2020 年 12 月在我院接受治疗的放射性口腔黏膜炎患者 60 例,随机分为对照组和 rhGM-CSF 组两组,每组 30 例。对照组接受静脉滴注氨磷汀治疗, rhGM-CSF 组接受 rhGM-CSF 漱口液漱口联合静脉滴注氨磷汀治疗。比较两组患者临床治疗疗效、治疗后口腔黏膜炎评分、疼痛评分、吞咽功能、血清炎症因子以及外周血淋巴细胞亚型。**结果:**(1) rhGM-CSF 组患者临床治愈率和治疗总有效率分别为 26.67% 和 90.00%, 均高于对照组 6.67% 临床治愈率和 70.00% 临床治疗总有效率($P<0.05$)。(2) 治疗后, rhGM-CSF 组口腔黏膜炎评分、疼痛评分、吞咽功能、血清干扰素- γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子(TNF- α)和白介素-6(IL-6)含量均显著低于对照组患者($P<0.05$)。(3) rhGM-CSF 组患者治疗后外周血 CD3⁺T 淋巴细胞与对照组比较无差异($P>0.05$), 外周血 CD4⁺和 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞亚群显著高于对照组患者, 而 CD8⁺T 淋巴细胞亚群显著低于对照组患者($P<0.05$)。**结论:** rhGM-CSF 漱口液联合静脉滴注氨磷汀治疗治疗放射性口腔黏膜炎临床疗效更优, 有助于减轻患者外周血炎症反应, 增强细胞免疫功能。

关键词: 重组人粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子; 氨磷汀; 放射性口腔黏膜炎; 淋巴细胞

中图分类号: R781.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2022)06-1102-05

Clinical Efficacy of Recombinant Human Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor Combined with Amifostine in the Treatment of Radiation Oral Mucositis and Its Influence on Peripheral Blood Lymphocyte Subsets*

YU Mei¹, LIAO Shan-shan², XU Jia³, YU Jin-xian¹, WANG Chun-fang⁴

(1 Department of Stomatology, Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan, Hubei, 430000, China; 2 Department of Nuclear Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, 430000, China; 3 Department of Radiology, Third People's Hospital of Hubei Province (Zhongshan Hospital of Hubei Province), Wuhan, Hubei, 430000, China; 4 Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Tongji Hospital, Tongji Medical College of HUST, Wuhan, Hubei, 430000, China)

ABSTRACT Objective: To study the clinical therapeutic effect of recombinant human granulocyte/macrophage colony stimulating factor (rhGM-CSF) combined with amifostine in the treatment of patients with radiation oral mucositis and the effect of peripheral blood lymphocyte subsets. **Methods:** A total of 60 patients with radiation oral mucositis who were treated in our hospital from January 2019 to December 2020 were selected and randomly divided into two groups: control group and rhGM-CSF group, with 30 patients in each group. Patients in the control group received intravenous infusion of amifostine, and patients in the rhGM-CSF group received rhGM-CSF mouthwash combined with intravenous infusion of amifostine. To compare the clinical treatment efficacy, oral mucositis score, pain score, swallowing function, serum inflammatory factors, and peripheral blood lymphocyte subtypes between the two groups of patients after treatment. **Results:** (1) The clinical cure rate and total effective rate of treatment in the rhGM-CSF group were 26.67% and 90.00%, respectively, which were significantly higher than the 6.67% clinical cure rate and 70.00% total effective rate of clinical treatment in the control group ($P<0.05$). (2) After treatment, the oral mucositis score, pain score, swallowing function, serum IFN- γ , TNF- α and IL-6 levels in the rhGM-CSF group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). (3) The peripheral blood CD3⁺T lymphocytes of the rhGM-CSF group were not significantly different from the control group after treatment ($P>0.05$), and the peripheral blood CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺T lymphocyte subsets were significantly lower than those of the control group ($P<0.05$), and the CD8⁺T lymphocyte subsets were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** rhGM-CSF mouthwash combined with in-

* 基金项目:湖北省陈孝平科技发展基金项目(CXPJH11800005-07)

作者简介:俞梅(1974-),女,本科,主治医师,研究方向:口腔修复,电话:13627293806, E-mail:ym197401@163.com

(收稿日期:2021-11-01 接受日期:2022-01-23)

travenous infusion of amifostine has a better clinical effect in the treatment of radiation oral mucositis, which helps to reduce the patient's peripheral blood inflammation and enhance the patient's cellular immune function.

Key words: Recombinant human granulocyte/macrophage colony stimulating factor; Amifostine; Radiation oral mucositis; Lymphocyte

Chinese Library Classification (CLC): R781.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)06-1102-05

前言

放射性口腔黏膜炎,也被称为放射黏膜炎或放射性口炎,指因放射线电离辐射引起的口腔黏膜损伤,在临床上多见于头颈部恶性肿瘤患者(鼻咽癌、喉癌、口腔癌以及舌癌等)放射治疗患者。其原因为放射线杀伤肿瘤细胞的同时也会杀伤正常细胞,从而导致口腔黏膜糜烂、溃疡以及充血^[1-3]。在全球恶性肿瘤中,头颈部恶性肿瘤占第7位,每年约有60万例新发病例^[4,5]。在国内,头颈部恶性肿瘤占全身恶性肿瘤约3%,我国每年新发病的头颈部肿瘤患者超过13.5万,死亡病例约为7万,人数远超其他国家及地区,且呈逐年上升趋势^[6-8]。由于头颈部位置的特殊性,在治疗中医生不仅要考虑治疗效果,还需考虑保留功能和容貌。因此,放化疗等治疗便成为了头颈部肿瘤治疗的重要组成部分之一,这也是我国存在庞大放射性口炎患者的主要原因^[9,10]。氨磷汀为正常细胞保护剂,主要用于肿瘤的辅助治疗,可减轻化疗所产生的肝肾毒性以及骨髓抑制、神经毒性等,同时不降低药效;也常被用于预防和治疗放疗引起的口腔炎^[11,12]。然而,临床研究发现,单纯使用氨磷汀预防和治疗放射性口腔黏膜炎疗效有限,但其是否可联合其他药物一起使用以进一步预防和治疗放射性口腔炎尚未明确。本研究对放疗期间的鼻咽癌患者使用重组人粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子(Recombinant human granulocyte/macrophage colony stimulating factor, rhGM-CSF)联合氨磷汀进行治疗,探讨两药联用对放射性口腔黏膜炎的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2019年1月至2020年12月在我院接受治疗的鼻咽癌放射性口腔黏膜炎患者,根据其临床治疗方式的不同分为对照组(30例)和rhGM-CSF组(30例)。

纳入标准:(1)临床确诊为TNM分期为II期鼻咽癌患者^[13];(2)年龄18-70周岁;(3)首次接受放射治疗,接受放射治疗总剂量不低于DT60 Gy;(4)在放射治疗前和本研究治疗前卡氏(Karnofsky, KPS)功能状态评分标准均>70分。

排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤患者;(2)未成年或年龄>70周岁;(3)肝肾或其他组织器官功能障碍患者;(4)免疫功能缺陷或合并其他病毒/细菌慢性感染者;(5)正在进行其他未结题临床调研者;(6)氨磷汀不适用患者。

1.2 治疗方法

所有患者在入组后,在放射治疗前半小时静脉滴注氨磷汀(国药准字H20040412,南京绿叶制药有限公司)(剂量:200 mg/m²)。rhGM-CSF组患者在使用氨磷汀治疗的基础上,加用rhGM-CSF漱口液治疗:生理盐水配置1 μg/mL的rhGM-CSF

漱口液,每天在餐后以及睡前使用rhGM-CSF漱口液漱口4次,每次25 mL,每次漱口时间不低于1分钟。两组患者共治疗4周。

1.3 观察指标

1.3.1 临床治疗疗效 两组患者在治疗前后参考肿瘤放射治疗协作组(Radiation Therapy Oncology Cooperative Group, RTOG)制定的放射性口腔黏膜炎分级标准评估临床治疗疗效:痊愈,口腔黏膜炎消失;显效,分级降低不低于2级;有效,分级降低1级;无效:分级无降低或病情加重。总有效率={痊愈+显效+有效}/总病例数×100%;痊愈率=(痊愈/总人数)×100%。

1.3.2 口腔黏膜炎、疼痛以及吞咽功能评分 两组患者在治疗前后,使用美国国立癌症研究所通用不良事件标准(National Cancer Institute Common Terminology Criteria Adverse Event version, NCI-CTCAE)3.0对患者口腔黏膜炎进行评分;使用视觉模拟评分法(Visual analog scales, VAS)疼痛;依照正常进食、仅能进食软食、仅能进食流食以及不能进食评分为1、2、3和4分对患者咀嚼吞咽功能进行评价。

1.3.3 血清IFN-γ、TNF-α和IL-6 两组患者在治疗前后均采集空腹外周血5 mL,离心以分离血清,使用Elisa检测试剂盒检测血清干扰素-γ(Interferon-γ, IFN-γ)、肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor-α, TNF-α)和白介素-6(Interleukin-6, IL-6)水平。试剂盒购自Sigma公司。

1.3.4 外周血淋巴细胞亚型 两组患者在治疗前后均采集空腹外周血5 mL,离心以分离收集血细胞,通过梯度离心法分离患者外周血单个核细胞,分别加入CD3-PE抗体、CD4-TITC抗体和CD8-APC抗体避光孵育半小时,通过流式细胞仪(Attune NxT,赛默飞公司)分析T淋巴细胞亚型。

1.4 统计学方法

应用SPSS 22.0进行分析,使用($\bar{x} \pm s$)示计量资料,采用t检验;使用[n(%)]示计数资料,应用卡方检验。 $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般临床资料比较

本研究共纳入60例放射性口腔黏膜炎患者,比较两组患者年龄、性别、KPS评分、治疗单次放射剂量以及治疗前口腔黏膜炎评分、口腔疼痛感评分以及吞咽功能评分,结果显示两组患者上述一般临床资料对比无显著差异($P > 0.05$),具体如表1所示。

2.2 两组患者临床治疗疗效比较

对照组患者治疗后临床疗效为痊愈、显效、有效以及无效病例分别有2、6、13和9例,rhGM-CSF治疗组患者治疗后临床疗效为痊愈、显效、有效以及无效病例分别有8、11、9和2

例。rhGM-CSF 治疗组临床治疗痊愈率和总有效率均显著高于 对照组患者 ($P<0.05$), 具体如表 2 所示。

表 1 两组一般临床资料对比
Table 1 Comparison of general clinical data of the two groups

Clinical characteristic	Control group (n=30)	rhGM-CSF group (n=30)
Male (n (%))	23 (76.67)	24 (80.00)
Age (years)	46.25± 13.02	47.42± 10.23
KPS score	86.95± 4.62	85.91± 5.06
Radiation dose (Gy)	2.08± 0.21	2.11± 0.15
NCI-CTCAE score	3.12± 0.95	3.15± 0.23
VAS score	4.27± 0.58	4.32± 0.46
Swallowing function	2.45± 0.77	2.38± 0.59

表 2 两种患者治疗后临床疗效比较(n (%))
Table 2 Comparison of clinical efficacy of two kinds of patients after treatment(n (%))

Groups	n	Recovery	Excellent	Valid	Invalid	Total effective rate /%
Control group	30	2 (6.67)	6 (20.00)	13 (43.33)	9 (30.00)	70.00%
rhGM-CSF group	30	8 (26.67)	11 (36.67)	9 (30.00)	2 (6.67)	90.00%*

Note: compared with the control group, * $P<0.05$.

2.3 两组患者治疗后口腔黏膜炎评分、疼痛及吞咽功能比较 及吞咽功能评分均显著低于对照组患者 ($P<0.05$), 具体如表 3 治疗后, rhGM-CSF 治疗组患者 NCI-CTCAE、VAS 评分以 所示。

表 3 两种患者治疗后口腔黏膜炎评分、VSA 评分及吞咽功能评分比较($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison of oral mucosal scores, VSA scores and swallowing function scores between two patients after treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	NCI-CTCAE score	VAS score	Swallowing function
Control group	30	2.03± 0.38	1.89± 0.38	2.03± 0.57
rhGM-CSF group	30	1.28± 0.52*	1.32± 0.46*	1.52± 0.49*

Note: compared with the control group, * $P<0.05$.

2.4 两组患者治疗前后血清炎症因子比较 IL-6 含量均下降, rhGM-CSF 治疗组患者治疗后血清 IFN- γ 、TNF- α 和 IL-6 含量均显著低于对照组患者 ($P<0.05$), 具体如表 4 所示。治疗前, 两组患者血清 IFN- γ 、TNF- α 和 IL-6 含量比较均无显著差异 ($P>0.05$)。治疗后, 所有患者血清 IFN- γ 、TNF- α 和

表 4 两组患者治疗前血清 IFN- γ 、TNF- α 和 IL-6 含量比较(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparison of serum IFN- γ , TNF- α and IL-1 β levels before treatment between the two groups(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

Groups	n	IFN- γ		TNF- α		IL-6	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group	30	33.25± 4.95	21.32± 3.56 [#]	23.25± 4.65	17.57± 2.58 [#]	7.72± 1.02	6.25± 0.89 [#]
rhGM-CSF group	30	35.62± 4.29	17.65± 2.38* [#]	2.43± 5.25	13.56± 3.02* [#]	7.92± 1.67	4.52± 0.75* [#]

Note: compared with the control group, * $P<0.05$; compared with before treatment, [#] $P<0.05$.

2.5 两组患者治疗前后外周血淋巴细胞亚群比较

治疗前, 两组患者血清 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞亚群比较均无显著差异 ($P>0.05$)。治疗后, rhGM-CSF 治疗组患者外周血 CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞亚群显著高于对照组患者, 而 CD8⁺T 淋巴细胞亚群显著低于对照组患者 ($P<0.05$), 具体如表 5 所示。

3 讨论

放射性口腔炎是放疗治疗后头颈部恶性肿瘤患者最常见的并发症之一, 其发生率高达 46-78 %^[14,15]。放射性口腔黏膜炎是因放射线引起的电离辐射, 在杀死肿瘤细胞的同时, 也会损伤口腔黏膜的正常细胞, 并通过引起唾液腺损伤而导致口腔干

表 5 两组患者治疗前后外周血 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD8⁺T 淋巴细胞亚群比较(%, $\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison of CD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺T lymphocyte subsets in peripheral blood of the two groups of patients before and after treatment(%, $\bar{x} \pm s$)

Groups	n	CD3 ⁺		CD4 ⁺		CD8 ⁺		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group	30	67.28± 6.65	65.08± 6.97 [#]	39.52± 4.40	34.62± 4.82 [#]	25.62± 4.32	28.03± 4.43 [#]	1.54± 0.25	1.24± 0.29 [#]
rhGM-CSF group	30	67.89± 6.82	65.82± 6.82 [#]	39.02± 4.57	36.38± 4.45 ^{**}	25.77± 4.62	26.98± 4.02 ^{**}	1.56± 0.38	1.35± 0.32 ^{**}

Note: compared with the control group, * $P < 0.05$; compared with before treatment, [#] $P < 0.05$.

燥,最终引发放射治疗患者口腔黏膜供血障碍、溃疡以及糜烂等一系列口腔黏膜病变。轻度放射性口腔炎患者临床主要表现为口干口渴、黏膜萎缩以及口腔灼痛感,对生活影响较小;而中重度患者则会出现口腔黏膜充血、坏死以及溃烂,导致患者无法正常进食,严重影响恶性肿瘤患者营养状况和生活质量^[1-3]。随着现代医疗环境的改变及国民对健康生活的要求不断提高,肿瘤患者认知拥有更好的生活质量与肿瘤的治疗以及更长的存活时间同样重要。因此,预防和治疗放射性口腔黏膜炎,提高恶性肿瘤患者的生活质量意义重大。

目前临床上尚无治疗放射性口腔炎的特效药物,多以对症治疗为主,但往往无法达到使人满意的效果^[16,17]。氨磷汀是一种广谱细胞保护剂、核辐射保护剂,可提高对辐射的耐受,是硫代磷酸盐的前体药物,细胞膜中的碱性磷酸酶能够与之结合,发生去磷酸化形成有活性的自由羟基 WR-1065,WR-1065 通过释放氢离子作用于损伤部位^[18,19]。rhGM-CSF 是广泛存在于造血系统的一种细胞因子,其主要功能是促进中性粒细胞、巨核细胞以及单核-巨噬细胞等免疫细胞的增殖分化,在临床上被用于治疗造血系统相关疾病^[20]。本研究发现,rhGM-CSF 治疗组临床治疗痊愈率和总有效率均显著高于对照组患者,这与 Han Y Q 等人^[21]的研究结果一致。进一步分析可知:氨磷汀在细胞膜碱性磷酸酶的作用下水解为有活性的产物,可对正常组织进行选择保护,进而改善患者的耐受性。而 rhGM-CSF 作为一种多功能细胞因子,参与口腔黏膜修复过程,在炎症反应阶段:激活中性粒细胞以及巨噬细胞的趋化和活化能力,提高杀菌能力;在增殖阶段:袭击内皮细胞和黏膜上皮细胞的增殖、分化以及迁移等,加速溃疡创面的再上皮化;血管再生与重建阶段,通过促进血管内皮因子的释放,加速血管再生的进程,并促进细胞表达肌动蛋白,促进伤口的收缩,进而填补组织缺损。二者联合使用可显著提高患者的治疗痊愈率和总有效率^[22,23]。

本研究进一步发现,治疗前,两组患者血清 IFN- γ 、TNF- α 和 IL-6 含量比较均无差异。治疗后,所有患者血清 IFN- γ 、TNF- α 和 IL-6 含量均下降,rhGM-CSF 治疗组患者治疗后血清 IFN- γ 、TNF- α 和 IL-6 含量均低于对照组患者;治疗前,两组患者血清 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞亚群比较均无差异。治疗后,rhGM-CSF 治疗组患者外周血 CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞亚群高于对照组患者,而 CD8⁺T 淋巴细胞亚群低于对照组患者。这与吴非常等人^[24]的研究结果一致。吴非常等人对 200 例放化疗恶性肿瘤患者给予重组人粒细胞/巨噬细胞集落因子治疗,结果发现:与未治疗的对照组患者相比,rhGM-CSF 治疗的患者血清 TNF- α 、IFN- γ 、CRP 以及 IL-2

等炎症因子水平更低。以上均表明:rhGM-CSF 可改善患者炎症,增强其免疫功能。进一步分析可知:在放射性口腔炎的发生发展过程中,炎症发挥重要作用,各类促炎细胞因子的产生与放疗所致大量转录因子的生成刺激作用有关;而炎症因子可引起口腔黏膜损伤,并且进一步级联反应又不断加重口腔黏膜组织损伤^[25-27]。在正常人体中存在着多种处于相对平衡状态的 T 淋巴细胞亚群,这类细胞群维持人体免疫调节功正常运行^[28]。随着电离辐射的累计增加,对人体的免疫系统不断地造成破坏,使得 CD4⁺/CD8⁺ 的细胞水平下降造成免疫系统的监视、调节、杀伤等功能减弱及紊乱,从而口腔的免疫能力迅速下降,进而促进了口腔黏膜炎的发生。氨磷汀和 rhGM-CSF 漱口液的联合使用可促进中性粒细胞的恢复,抑制口腔病原菌的感染,增强口腔黏膜抵抗力对口腔黏膜上皮的直接作用,促进上皮细胞的加速再增殖,增加损伤修复,延缓因放疗导致的内皮细胞凋亡^[29,30]。但同时需指出的是:本研究纳入病例原发病疾病种类单一,研究结果尚需在其他原发病中进行验证;且本研究纳入样本量较小,研究结果还需大样本临床数据检验。

综上,rhGM-CSF 可提高氨磷汀治疗放射性口腔炎患者的临床疗效,改善患者口腔黏膜炎临床症状和疼痛感,降低患者外周血炎症反应,以及通过调节外周血淋巴细胞亚型比例而增强患者免疫功能。

参考文献(References)

- [1] Lalla RV, Brennan MT, Gordon SM, et al. Oral Mucositis Due to High-Dose Chemotherapy and/or Head and Neck Radiation Therapy [J]. J Natl Cancer Inst Monogr, 2019, 53(1): 11
- [2] Daugėlaitė G, Užkuraitytė K, Jagelavičienė E, et al. Prevention and Treatment of Chemotherapy and Radiotherapy Induced Oral Mucositis[J]. Medicina, 2019, 55(2): 25
- [3] Hong CHL, Gueiros LA, Fulton JS, et al. Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines [J]. Support Care Cancer, 2019, 27 (10): 3949-3967
- [4] Taylor M A, J Switchenko, Stokes W, et al. Incidence trends of squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) in the aging population--A SEER-based analysis from 2000 to 2016 [J]. Cancer Medicine, 2021, 10(17): 6070-6077
- [5] Sharma P, Kocher V, Soni K, et al. Incidence and Prevalence of Head and Neck Pathological Spectrum in a Pediatric Population[J]. J Craniofac Surg, 2020, 31(4): e394-e397

- [6] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1): 7-30
- [7] Cai YC, Wang W, Li C, et al. Treating head and neck tumors during the SARS-CoV-2 epidemic, 2019 to 2020: Sichuan Cancer Hospital [J]. *Head Neck*, 2020, 42(6): 1153-1158
- [8] Ni G, Huang K, Luan Y, et al. Human papillomavirus infection among head and neck squamous cell carcinomas in southern China [J]. *PLoS One*, 2019, 14(9): e0221045
- [9] Jiang C, Wang H, Xia C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics to reduce the severity of oral mucositis induced by chemoradiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer*, 2019, 125(7): 1081-1090
- [10] Yang C, Gong G, Jin E, et al. Topical application of honey in the management of chemo/radiotherapy-induced oral mucositis: A systematic review and network meta-analysis [J]. *Int J Nurs Stud*, 2019, 89(2): 80-87
- [11] Clémenson C, Liu W, Bricout D, et al. Preventing Radiation-Induced Injury by Topical Application of an Amifostine Metabolite-Loaded Thermogel[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 104(5): 1141-1152
- [12] King M, Joseph S, Albert A, et al. Use of Amifostine for Cytoprotection during Radiation Therapy: A Review [J]. *Oncology*, 2020, 98(2): 61-80
- [13] Chen YP, Ismaila N, Chua MLK, et al. Chemotherapy in Combination With Radiotherapy for Definitive-Intent Treatment of Stage II-IVA Nasopharyngeal Carcinoma: CSCO and ASCO Guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(7): 840-859
- [14] Huang CJ, Huang MY, Fang PT, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled trial evaluating oral glutamine on radiation-induced oral mucositis and dermatitis in head and neck cancer patients [J]. *Am J Clin Nutr*, 2019, 109(3): 606-614
- [15] Anderson CM, Lee CM, Saunders DP, et al. Phase IIb, Randomized, Double-Blind Trial of GC4419 Versus Placebo to Reduce Severe Oral Mucositis Due to Concurrent Radiotherapy and Cisplatin For Head and Neck Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(34): 3256-3265
- [16] Sayed R, El Wakeel L, Saad AS, et al. Pentoxifylline and vitamin E reduce the severity of radiotherapy-induced oral mucositis and dysphagia in head and neck cancer patients: a randomized, controlled study[J]. *Med Oncol*, 2019, 37(1): 8-15
- [17] DE Sanctis V, Belgioia L, Cante D, et al. Lactobacillus brevis CD2 for Prevention of Oral Mucositis in Patients With Head and Neck Tumors: A Multicentric Randomized Study[J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(4): 1935-1942
- [18] 张跃伟, 孙锁柱, 张丹, 等. 氨磷汀对急性放射性肠炎小鼠 VEGF, bFGF 和 PI3K/PKB 通路 mRNA 表达的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(4): 1-9
- [19] King M, Joseph S, Albert A, et al. Use of Amifostine for Cytoprotection during Radiation Therapy: A Review [J]. *Oncology*, 2020, 98(2): 61-80
- [20] 葛琴, 王高仁, 谢国栋, 等. 皮下注射 rhGM-CSF 联合静脉滴注 rhIL-2 在减轻食管癌放疗患者放射性食管炎中的作用 [J]. *肿瘤*, 2019, 39(12): 1004-1010
- [21] Han Y Q, Zhang S S, Xiang-Wei W U, et al. Efficacy of rhGM-CSF in treatment of radiation-induced oral mucositis: A prospective randomized controlled trial[J]. *Tumor*, 2018, 34(1): 72-77
- [22] Singh VK, Seed TM. The efficacy and safety of amifostine for the acute radiation syndrome [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2019, 18(11): 1077-1090
- [23] Aram J, Francis A, Tanasescu R, et al. Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor as a Therapeutic Target in Multiple Sclerosis[J]. *Neurol Ther*, 2019, 8(1): 45-57
- [24] 吴非常, 吴祥成, 谢地, 等. 重组人粒细胞集落刺激因子干预对恶性肿瘤放疗患者医院感染及免疫功能的影响[J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(2): 36-38+42
- [25] Gruber S, Arnold M, Cini N, et al. Radioprotective Effects of Dermatan Sulfate in a Preclinical Model of Oral Mucositis-Targeting Inflammation, Hypoxia and Junction Proteins without Stimulating Proliferation[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6): 1684
- [26] Rieckmann T, Gatzemeier F, Christiansen S, et al. The inflammation-reducing compatible solute ectoine does not impair the cytotoxic effect of ionizing radiation on head and neck cancer cells[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 6594
- [27] Ala M, Mohammad Jafari R, Ala M, et al. Sumatriptan alleviates radiation-induced oral mucositis in rats by inhibition of NF- κ B and ERK activation, prevention of TNF- α and ROS release [J]. *Arch Oral Biol*, 2020, 119(15): 104919
- [28] Gaber T, Chen Y, Krauß PL, et al. Metabolism of T Lymphocytes in Health and Disease[J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2019, 342(12): 95-148
- [29] Udayakumar TS, Betancourt DM, Ahmad A, et al. Radiation Attenuates Prostate Tumor Antiviral Responses to Vesicular Stomatitis Virus Containing IFN β , Resulting in Pronounced Antitumor Systemic Immune Responses[J]. *Mol Cancer Res*, 2020, 18(8): 1232-1243
- [30] Huff AL, Evgin L, Thompson J, Kottke T, et al. Vesicular Stomatitis Virus Encoding a Destabilized Tumor Antigen Improves Activation of Anti-tumor T Cell Responses [J]. *Mol Ther*, 2020, 28(12): 2540-2552