

## 综述

## 实体肿瘤儿童预防性使用铂类耳毒性拮抗药物研究进展

魏 蒙, 袁晓军

上海交通大学 医学院附属新华医院儿童血液 / 肿瘤科, 上海 200092

**[摘要]** 铂类药物是治疗儿童实体肿瘤的重要化学治疗药物, 耳毒性是其剂量限制毒性之一。铂类药物诱导的耳毒性可阻碍儿童患者的语言学习进程及行为能力发展。目前国际上已开展多项关于铂类耳毒性拮抗药物的临床试验, 提示硫代硫酸钠、氨磷汀、N-乙酰半胱氨酸等药物均可能降低听力损伤的发生风险。在不影响抗肿瘤活性的前提下, 预防性使用听力损伤拮抗药物, 将提高儿童肿瘤患者的生存质量及治疗依从性。

**[关键词]** 铂类药物; 耳毒性; 预防; 儿童

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.03.022 **[中图分类号]** R730.53 **[文献标志码]** A

## Progress on prophylactic medicine against platinum-based ototoxicity in children with solid tumor

WEI Meng, YUAN Xiao-jun

Department of Pediatric Hematology/Oncology, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

**[Abstract]** Platinum compounds are crucial chemotherapy drugs for children with solid tumor, and the ototoxicity is one of the dose-limiting toxicities. Platinum-induced hearing loss is detrimental to language learning and social development especially for children. Several clinical trials of drugs against platinum-based ototoxicity have been carried out, the results prompted that sodium thiosulfate, amifostine and N-acetylcysteine potentially reduce the occurrence risk of hearing loss. Without affecting the therapeutic effect, preventive use of antagonists on platinum-based ototoxicity will improve the life quality and treatment compliance of pediatric patients with tumor.

**[Key words]** platinum compounds; ototoxicity; prevention; children

铂类药物已广泛应用于儿童肝母细胞瘤、神经母细胞瘤、恶性生殖细胞瘤和脑瘤等恶性实体肿瘤的治疗, 文献<sup>[1]</sup>显示 13% ~ 95% 接受铂类药物治疗的儿童可能发生双侧、高频听力损伤。1991 年, Brock 等<sup>[2]</sup>首次提出顺铂诱导的听力损伤进程, 即患者首先表现为高频听力损伤, 之后出现低频损伤。如听力退化累及高频听力 (>4 000 Hz), 该症状将影响患者语音辨识和理解能力, 削弱其对音乐和周围环境噪音的感知力<sup>[3]</sup>。高频听力损伤对成人影响并不大, 但对儿童来讲, 一旦被损伤就将影响其语言发育和读写能力。Langer 等<sup>[4]</sup>提出, 接受铂类药物治疗的患者应在治疗结束后的 5 ~ 10 年内, 每半年 (2 年内) 或者每年 (2 年后) 定期接受听力监测。

目前临床上常用的铂类药物分为 3 代, 顺铂属于第一代药物, 卡铂、奥沙利铂和奈达铂等属于第二代, 乐铂和依铂等属于第三代。其中, 顺铂、卡铂和奥沙利铂常用于多种儿童恶性实体肿瘤的治疗。研究表明, 顺铂的耳毒性

明显高于卡铂<sup>[5]</sup>, 有关奥沙利铂的耳毒性尚未被报道<sup>[6]</sup>。铂类药物诱导的耳毒性具有不可逆性<sup>[7]</sup>、延迟性、进展性等特征, 即肿瘤治疗结束后仍可发生听力损伤或出现听力退化加重<sup>[8-9]</sup>。Einarsson 等<sup>[10]</sup>发现在 15 名接受铂类药物治疗的儿童肿瘤患者随访中, 6 名患者出现不可逆性的听力损伤 (Brock 1 ~ 3 级), 且进行性加重。Bertolini 等<sup>[11]</sup>比较 36 名儿童及青少年实体肿瘤患者在治疗结束时与治疗结束 2 年后的听力检查结果发现, 治疗结束时听力为 Brock 0/1 级的 29 名患者, 在治疗结束 2 年后的随访中其听力损伤加重为 Brock 2 级及以上 ( $P=0.005$ )。Knight 等<sup>[12]</sup>对 14 名儿童及青少年实体肿瘤患者进行长期随访发现, 铂类药物治疗结束后的 26 个月内, 3 名患者听力退化进行性加重。因此, 在不影响化学治疗药物抗肿瘤活性的前提下, 建议给予患者预防性使用听力保护药物, 包括耳毒性较小的铂类药物或拮抗耳毒性的药物, 如硫代硫酸钠、氨磷汀、N-乙酰半胱氨酸等。目前, 多种听力保护药物

**[作者简介]** 魏 蒙 (1991—), 女, 硕士生; 电子信箱: 15000058151@163.com。

**[通信作者]** 袁晓军, 电子信箱: yuanxiaojun@xinhumed.com.cn。



已进入临床实验阶段。

## 1 硫代硫酸钠

硫代硫酸钠 (sodium thiosulfate, STS) 可用于制备硫酸化合物, 也可作为氰化物和亚硝酸盐过量的解毒剂, 其半衰期为 17 min, 可迅速通过肾脏被清除<sup>[13-14]</sup>。在星形细胞瘤、原始神经外胚层肿瘤和生殖细胞肿瘤等颅内肿瘤的治疗中, 为增加中枢系统内卡铂药物浓度、获得最佳抗肿瘤治疗效果, 医生将会在卡铂治疗前给予患者 25% 甘露醇以显著增加血脑屏障的通透性。但伴随着通透性的增加, 透过血脑屏障并进入动脉循环的大剂量卡铂易引起患者听力损失<sup>[15]</sup>。

Neuwelt 等<sup>[16]</sup>于 1996 年首次利用体内实验验证 STS 可拮抗卡铂相关性听力损伤。观察在不同时间点给予 STS 所产生的卡铂细胞毒性拮抗作用发现, 用卡铂 (100  $\mu\text{g/mL}$ ) 处理小细胞肺癌细胞后 6 h 内给予 STS (2 000  $\mu\text{g/mL}$ ), 可拮抗 90% 以上卡铂的细胞毒作用; 若处理后第 8 小时给予 STS (2 000  $\mu\text{g/mL}$ ), 将拮抗 40% 卡铂的细胞毒作用; 若处理后第 18 小时给予 STS (2 000  $\mu\text{g/mL}$ ), 则未显示出任何对卡铂细胞毒性的拮抗作用。进而提示, 8 h 内给予细胞 STS 可有效拮抗卡铂的细胞毒性, 此即为 STS 给药的有效时间。同时, Neuwelt 等<sup>[16]</sup>还利用豚鼠缺乏血脑屏障的生物结构特点, 模拟人体内卡铂用药的过程, 研究卡铂耳毒性的药物预防作用。经豚鼠颈静脉输注卡铂 (24 mg/kg) 后, 分别于第 2、4、8、24 小时腹腔注射 STS (1 830 mg/kg), 4 周后暴露豚鼠的中耳, 进行电诱发复合动作电位测试和耳蜗毛细胞计数发现, 没有注射 STS 的豚鼠以及第 24 小时注射 STS 的豚鼠出现明显的高频听力损伤以及耳蜗外毛细胞损伤。因此, 卡铂用药后第 2、4、8 小时给予 STS 可有效保护豚鼠的听力以及耳蜗结构。

在动物实验的基础上, 研究者还开展了多项药物临床试验, 验证 STS 在临床使用中的最大安全剂量以及对患者的听力保护作用。1998 年, Neuwelt 等<sup>[17]</sup>首次对 29 名儿童及成人颅内肿瘤患者开展 STS 药物临床试验发现, 与低剂量相比, 单次给予大剂量 (16 000 或 20 000  $\text{mg/m}^2$ ) 的 STS 可明显降低卡铂引起的听力损伤发生风险; 但由于 20 000  $\text{mg/m}^2$  STS 可引起患者一过性高钠血症, 故未再进行更大剂量的 STS 临床观察。

2006 年, Neuwelt 等<sup>[18]</sup>进一步验证儿童肿瘤患者使用大剂量 STS (10 000 ~ 16 000  $\text{mg/m}^2$ ) 的安全性及可能出现的不良反应。该临床试验共纳入 12 名儿童原发性颅内肿瘤患者, 在接受卡铂治疗后的第 2 小时或第 4 小时静脉

注射大剂量 STS, 所有患者均提前接受止吐剂处理。结果发现, 仅 1 位患者出现一过性高钠血症, 表现为轻微的恶心、呕吐症状。上述系列临床药物试验提示, 成人及儿童患者均可耐受最大剂量为 16 000  $\text{mg/m}^2$  的 STS 药物治疗。

然而, 适当地延迟 STS 给药时间, 可保证进入中枢神经系统的卡铂抗肿瘤活性不受 STS 药物的影响。早年研究<sup>[17]</sup>发现, 当血脑屏障通透性发生改变后约 2 h, 即可恢复正常。因此, 一旦血脑屏障作用恢复即形成二室模型, STS 几乎无法通过。基于此, 于卡铂给药后延迟 2 h 以上给予 STS 药物, 可确保 STS 在不影响卡铂抗肿瘤效应的基础上保护患者的听力功能。在一项纳入 70 名儿童及成人颅内肿瘤患者的研究<sup>[19]</sup>中, 受试者被随机分为对照组和治疗组, 分别在接受卡铂治疗后第 2、4 小时接受生理盐水或者大剂量 (16 000 或 20 000  $\text{mg/m}^2$ ) STS 药物治疗。结果显示, 生理盐水对照组患者听力损伤发生率为 84%, 延迟 2 h 给予 STS 药物治疗的患者听力损伤发生率为 54%, 而延迟 4 h 给予 STS 药物治疗的患者听力损伤发生率仅为 29%; 进而显示, 治疗组中延迟 4 h 给药的效果优于 2 h ( $P=0.0006$ ); 因此, 应用卡铂后 2 ~ 4 h 延迟给予 STS 药物治疗, 可显著降低卡铂相关性听力损伤的发生风险。

Harned 等<sup>[13]</sup>通过细胞和动物实验证明, 在接受顺铂或卡铂治疗时, 延迟 6 h 给予 STS 药物将不会影响铂类药物的抗肿瘤活性。由美国儿童肿瘤协作组 (children's oncology group, COG) 发起、自 2008 年启动的 STS 药物 III 期临床试验 (NCT00716976), 旨在进一步验证 STS 拮抗顺铂相关性听力损伤的有效性。该研究<sup>[20]</sup>共纳入 125 名儿童实体肿瘤患者, 于顺铂治疗后延迟 6 h 给予 STS (16 000  $\text{mg/m}^2$ ) 药物。结果显示, STS 治疗组听力损伤发生率为 14/61 (28.6%), 未接受 STS 治疗的观察组听力损伤发生率为 31/64 (56.4%) ( $P=0.00022$ ); 同时, STS 治疗组肾脏毒性 (低钾血症、低磷血症等) 发生率高于对照组 (25% vs 13%,  $P=0.0059$ ), 但严重程度均未超过不良反应通用术语标准 (common terminology criteria for adverse events, CTCAE) 3 级, 且治疗组患者未出现与 STS 相关的严重不良反应。因此, 多项体内及体外试验结果均证明, 在铂类药物抗肿瘤作用的基础上, 显著降低患者听力损伤的发生风险。

## 2 氨磷汀

氨磷汀是首批开展临床试验的听力保护药物之一, 是一种亲核性含硫的前体药物。在组织中, 氨磷汀可通过碱

性磷酸酶脱去磷酸,生成有活性的自由硫醇代谢物 WR-1065,进而结合并清除顺铂产生的活性代谢物和组织自由基。由于正常组织中的碱性磷酸酶、pH 值以及血管渗透性均高于肿瘤组织,高浓度的 WR-1065 可对抗铂类化合物引起的氧化损伤,达到保护正常组织的目的<sup>[21]</sup>。

为研究氨磷汀对铂类药物相关听力损伤的保护作用,研究者们曾开展多项临床药物试验。Fouladi 等<sup>[22]</sup>和 Yang 等<sup>[23]</sup>在一项纳入 97 名标危组髓母细胞瘤患者(3~17 岁)的氨磷汀临床药物试验中,将接受氨磷汀治疗的 62 例患者作为治疗组,而临床仅常规化学治疗、未接受氨磷汀治疗的 35 例患者设置为对照组;针对治疗组患者,每日 2 次给药,即在顺铂给药前(1 min 内静脉注射)、与顺铂同时给药(维持 3 h 输注),单次剂量 600 mg/m<sup>2</sup>,实施氨磷汀预防性治疗。为预防氨磷汀可能引起的低钙血症,研究者分别于顺铂给药的同时、给药结束后第 6 小时,静脉滴注氯化钙(20 mg/kg),并同时检测血清钙浓度。研究结果显示,与对照组患者听力损伤发生率(37.1%)相比,治疗组的发生率仅为 14.5%( $P=0.005$ );进而揭示,给予氨磷汀药物治疗可显著降低患者由顺铂引起的听力损伤风险。

然而,后续开展的多项临床药物试验结果却否定了氨磷汀的听力保护作用。一项纳入 11 名髓母细胞瘤和原始神经外胚层肿瘤儿童的临床试验<sup>[24]</sup>中,在常规化学治疗时给予所有患者氨磷汀预防用药,仍采用每日 2 次给药,即在顺铂给药前(15 min 内静脉输注)、与顺铂同时给药(维持 4 h 输注),氨磷汀给药总剂量为 1 000 mg/m<sup>2</sup>。其中,2 名患者因出现疾病进展,无法评估铂类药物引起的耳毒性;而在其余 9 例患者中有 7 例(78%)出现听力损伤,进而认为氨磷汀并不能保护顺铂引起的听力损伤。

Marina 等<sup>[25]</sup>的研究也提示,氨磷汀不能有效预防顺铂诱导的听力损伤。在接受顺铂化学治疗的 25 名颅外/性腺外生殖细胞肿瘤患者中,于顺铂给药前 30 min 接受剂量为 825 mg/m<sup>2</sup>的氨磷汀输注;研究者发现在听力资料完整的 15 人中,有 11 名(73%)患者出现 Brock 2~4 级听力损伤。因此,鉴于该临床试验样本量、氨汀给药剂量和方式等因素可能会对临床试验结果产生偏倚,后期可选择改变影响因素等方式做进一步验证分析。一项由 COG 开展的临床研究项目 P9645<sup>[26]</sup>中,研究者纳入 289 名肝母细胞瘤患者(年龄<21 岁),观察氨磷汀是否能降低顺铂相关性听力损伤的发生风险。该临床试验中,患者于顺铂给药前接受剂量为 740 mg/m<sup>2</sup>的氨磷汀静脉输注。结果显示,接受氨磷汀治疗和未接受氨磷汀治疗的患者,其听力损伤的发生率相似( $P=0.68$ )。因此,该研究也认为氨磷汀没有听力保护作用。

为进一步验证氨磷汀对顺铂相关耳毒性的预防作用,Gurney 等<sup>[27]</sup>设计了一项纳入 379 名髓母细胞瘤患者(3~21 岁)的非随机对照试验。其中,设置对照组 51 人,不接受氨磷汀治疗;治疗组患者 328 人,每日 2 次给药,即在顺铂给药前(1 min 内静脉注射)、与顺铂同时给药(维持 3 h 输注),氨磷汀单次剂量为 600 mg/m<sup>2</sup>。结果显示,约有 32%(104/328)的治疗组患者出现严重听力损伤,而对照组患者严重听力损伤的比例高达 53%(27/51)( $P=0.004$ )。该临床药物试验提示,在髓母细胞瘤患者中氨磷汀对顺铂相关耳毒性具有保护作用。

### 3 N-乙酰半胱氨酸

N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)是一种黏液溶解剂,可用于慢性支气管炎或其他伴有大量黏液的肺部疾病,也是乙酰氨基酚中毒的解毒剂。NAC 在细胞内脱去乙酰基可形成 L-半胱氨酸,而后者则是一种合成谷胱甘肽(glutathione, GSH)的必需氨基酸。由于 GSH 是细胞内最重要的保护剂,可维持细胞功能和形态的完整性,使细胞免受体内外的氧自由基和各种细胞毒素物质的损害。因此,研究者通过体外实验及动物实验证实,NAC 可对抗由顺铂/卡铂引起的听力损伤<sup>[28-30]</sup>。

一项纳入 11 名成人头颈部肿瘤患者的 NAC 临床药物试验<sup>[31]</sup>中,研究者于化学治疗前 30~60 min 经患者一侧耳鼓膜给予浓度为 2% 的 NAC 溶液 2~3 mL,另一侧作为对照。结果显示,18.2% 的患者(2/11)治疗侧听力明显好于对照侧听力,但就整体研究组而言,患者治疗侧与对照侧听力的改变并没有明显差异;因此,研究者认为氨磷汀可降低顺铂相关耳毒性的发生风险,可做进一步更深入的研究。此外,Riga 等<sup>[32]</sup>对纳入的 20 名成人肿瘤患者开展 NAC 药物临床试验,于顺铂治疗前经患者一侧耳鼓膜给予浓度为 10% 的 NAC 溶液 0.4~0.8 mL,另一侧作为对照。结果显示,给予 NAC 药物的一侧听力无明显变化,而对照侧听力则出现明显下降( $P=0.008$ ),两侧听力改变有显著差异( $P=0.005$ )。目前,尚未开展有关 NAC 对儿童肿瘤铂类相关耳毒性的临床研究。

综上所述,顺铂和卡铂等铂类药物是治疗儿童实体肿瘤的重要化学治疗药物,耳毒性作为其严重的不良反应,可降低患者的生活质量,尤其影响儿童语言学习和行为能力发展。然而,听力保护性药物可在不影响化学治疗药物抗肿瘤活性以及患者生存期的前提下,降低听力损伤的发生风险,进而提高患者的生存质量。因此,开展铂类相关耳毒性预防药物的研究具有重要意义。目前,国际





上已开展多项关于 STS、氨磷汀、NAC 等药物对听力保护作用临床试验。其中, STS 和氨磷汀已应用于儿童患者, 且均未出现严重不良反应; 而 NAC 药物, 则尚未开展针对儿童肿瘤患者的临床试验。现有数据表明, 临床药

物试验已初步明确了 STS、NAC 等药物对拮抗铂类相关耳毒性的有效性, 其将为今后开展国内多中心、大样本量的临床试验以及临床听力保护性药物的应用提供有力的证据。

## 参 · 考 · 文 · 献

- [1] Landier W, Knight K, Wong FL, et al. Ototoxicity in children with high-risk neuroblastoma: prevalence, risk factors, and concordance of grading scales—a report from the children's oncology group[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(6): 527-534.
- [2] Brock PR, Bellman SC, Yeomans EC, et al. Cisplatin ototoxicity in children: a practical grading system[J]. Med Pediatr Oncol, 1991, 19(4): 295-300.
- [3] Stevenson J, Kreppner J, Pimperton H, et al. Emotional and behavioural difficulties in children and adolescents with hearing impairment: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2015, 24(5): 477-496.
- [4] Langer T, Am Zehnhoff-Dinnesen A, Radtke S, et al. Understanding platinum-induced ototoxicity[J]. Trends Pharmacol Sci, 2013, 34(8): 458-469.
- [5] Dean JB, Hayashi SS, Albert CM, et al. Hearing loss in pediatric oncology patients receiving carboplatin-containing regimens[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2008, 30(2): 130-134.
- [6] Hellberg V, Wallin I, Eriksson S, et al. Cisplatin and oxaliplatin toxicity: importance of cochlear kinetics as a determinant for ototoxicity[J]. J Natl Cancer Inst, 2009, 101(1): 37-47.
- [7] Clemens E, de Vries AC, Am Zehnhoff-Dinnesen A, et al. Hearing loss after platinum treatment is irreversible in noncranial irradiated childhood cancer survivors[J]. Pediatr Hematol Oncol, 2017, 34(2): 120-129.
- [8] van As JW, van den Berg H, van Dalen EC. Platinum-induced hearing loss after treatment for childhood cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, (8): CD010181.
- [9] Grewal S, Merchant T, Reymond R, et al. Auditory late effects of childhood cancer therapy: a report from the children's oncology group[J]. Pediatrics, 2010, 125(4): e938-e950.
- [10] Einarsson EJ, Petersen H, Wiebe T, et al. Long term hearing degeneration after platinum-based chemotherapy in childhood[J]. Int J Audiol, 2010, 49(10): 765-771.
- [11] Bertolini P, Lassalle M, Mercier G, et al. Platinum compound-related ototoxicity in children: long-term follow-up reveals continuous worsening of hearing loss[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2004, 26(10): 649-655.
- [12] Knight KR, Kraemer DF, Neuwelt EA. Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and social development[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(34): 8588-8596.
- [13] Harned TM, Kalous O, Neuwelt A, et al. Sodium thiosulfate administered six hours after cisplatin does not compromise antineuroblastoma activity[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(2): 533-540.
- [14] Generali JA, Cada DJ. Sodium thiosulfate: calciphylaxis[J]. Hosp Pharm, 2015, 50(11): 975-977.
- [15] Ishikawa E, Sugimoto H, Hatano M, et al. Protective effects of sodium thiosulfate for cisplatin-mediated ototoxicity in patients with head and neck cancer[J]. Acta Otolaryngol, 2015, 135(9): 919-924.
- [16] Neuwelt EA, Brummett RE, Remsen LG, et al. *In vitro* and animal studies of sodium thiosulfate as a potential chemoprotectant against carboplatin-induced ototoxicity[J]. Cancer Res, 1996, 56(4): 706-709.
- [17] Neuwelt EA, Gilmer-Knight K, Lacy C, et al. Toxicity profile of delayed high dose sodium thiosulfate in children treated with carboplatin in conjunction with blood-brain-barrier disruption[J]. Pediatric Blood Cancer, 2006, 47(2): 174-182.
- [18] Neuwelt EA, Brummett RE, Doolittle ND, et al. First evidence of otoprotection against carboplatin-induced hearing loss with a two-compartment system in patients with central nervous system malignancy using sodium thiosulfate[J]. J Pharmacol Exp Ther, 1998, 286(1): 77-84.
- [19] Doolittle ND, Muldoon LL, Brummett RE, et al. Delayed sodium thiosulfate as an otoprotectant against carboplatin-induced hearing loss in patients with malignant brain tumors[J]. Clin Cancer Res, 2001, 7(3): 493-500.
- [20] Freyer DR, Chen L, Krailo MD, et al. Effects of sodium thiosulfate versus observation on development of cisplatin-induced hearing loss in children with cancer (ACCL0431): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(1): 63-74.
- [21] Hofer M, Falk M, Komárková D, et al. Two new faces of amifostine: protector from DNA damage in normal cells and inhibitor of DNA repair in cancer cells[J]. J Med Chem, 2016, 59(7): 3003-3017.
- [22] Fouladi M, Chintagumpala M, Ashley D, et al. Amifostine protects against cisplatin-induced ototoxicity in children with average-risk medulloblastoma[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(22): 3749-3755.
- [23] Yang X, Ding Y, Ji T, et al. Improvement of the *in vitro* safety profile and cytoprotective efficacy of amifostine against chemotherapy by PEGylation strategy[J]. Biochem Pharmacol, 2016, 108: 11-21.
- [24] Fisher MJ, Lange BJ, Needle MN, et al. Amifostine for children with medulloblastoma treated with cisplatin-based chemotherapy[J]. Pediatr Blood Cancer, 2004, 43(7): 780-784.
- [25] Marina N, Chang KW, Malogolowkin M, et al. Amifostine does not protect against the ototoxicity of high-dose cisplatin combined with etoposide and bleomycin in pediatric germ-cell tumors: a children's oncology group study[J]. Cancer, 2005, 104(4): 841-847.
- [26] Katzenstein HM, Chang KW, Krailo M, et al. Amifostine does not prevent platinum-induced hearing loss associated with the treatment of children with hepatoblastoma: a report of the Intergroup Hepatoblastoma Study P9645 as a part of the children's oncology group[J]. Cancer, 2009, 115(24): 5828-5835.
- [27] Gurney JG, Bass JK, Onar-Thomas A, et al. Evaluation of amifostine for protection against cisplatin-induced serious hearing loss in children treated for average-risk or high-risk medulloblastoma[J]. Neuro Oncol, 2014, 16(6): 848-855.
- [28] Feghali JG, Liu W, van De Water TR. L-N-Acetylcysteine protection against cisplatin-induced auditory neuronal and hair cell toxicity[J]. Laryngoscope, 2001, 111(7): 1147-1155.
- [29] Choe WT, Chinosornvatana N, Chang KW. Prevention of cisplatin ototoxicity using transtympanic N-acetylcysteine and lactate[J]. Otol Neurotol, 2004, 25(6): 910-915.
- [30] Thomas DD, Muldoon LL, Kraemer DF, et al. Protection against cisplatin-induced ototoxicity by N-acetylcysteine in a rat model[J]. Hear Res, 2004, 193(1/2): 25-30.
- [31] Yoo J, Hamilton SJ, Angel D, et al. Cisplatin otoprotection using transtympanic L-N-acetylcysteine: a pilot randomized study in head and neck cancer patients[J]. Laryngoscope, 2014, 124(3): e87-e94.
- [32] Riga MG, Chelis L, Kakolyris S, et al. Transtympanic injections of N-acetylcysteine for the prevention of cisplatin-induced ototoxicity: a feasible method with promising efficacy[J]. Am J Clin Oncol, 2013, 36(1): 1-6.

[收稿日期] 2017-03-30

[本文编辑] 邢宇洋

