

- [14] Nakashima H, Nakamura M, Yamaguchi H, et al. Nuclear factor - kappaB contributes to hedgehog signaling pathway activation through sonic hedgehog induction in pancreatic cancer[J]. Cancer Res, 2006, 66(14): 7041 - 7049.
- [15] Li C, Heidt DG, Dalerba P, et al. Identification of pancreatic cancer stem cells[J]. Cancer Res, 2007, 67(3): 1030 - 1037.
- [16] Martin ST, Sato N, Dhara S, et al. Aberrant methylation of the human hedgehog interacting protein (Hhip) gene in pancreatic neoplasms[J]. Cancer Biol Ther, 2005, 4(7): 728 - 733.
- [17] Ji Z, Mei FC, Xie J, et al. Oncogenic KRAS activates hedgehog signaling pathway in pancreatic cancer cells[J]. J Biol Chem, 2007, 282(19): 14048 - 14055.
- [18] Pasca di Magliano M, Sekine S, Ermilov A, et al. Hedgehog/Ras interactions regulate early stages of pancreatic cancer[J]. Genes Dev, 2006, 20(22): 3161 - 3173.
- [19] Feldmann G, Dhara S, Fendrich V, et al. Blockade of hedgehog signaling inhibits pancreatic cancer invasion and metastases: A new paradigm for combination therapy in solid cancers[J]. Cancer Res, 2007, 67(5): 2187 - 2196.
- [20] Hu WG, Liu T, Xiong JX, et al. Blockade of sonic hedgehog signal pathway enhances antiproliferative effect of EGFR inhibitor in pancreatic cancer cells[J]. Acta Pharmacol Sin, 2007, 28(8): 1224 - 1230.
- [21] Shafae Z, Schmidt H, Du W, et al. Cyclophosphamide increases the cytotoxic effects of paclitaxel and radiation but not cisplatin and gemcitabine in Hedgehog expressing pancreatic cancer cells[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2006, 58(6): 765 - 770.
- [22] Nakamura M, Kubo M, Yanai K, et al. Anti - patched - 1 antibodies suppress hedgehog signaling pathway and pancreatic cancer proliferation[J]. Anticancer Res, 2007, 27(6): 3743 - 3747.
- [23] Gao J, Li Z, Chen Z, et al. Antisense Smo under the control of the PTCH1 promoter delivered by an adenoviral vector inhibits the growth of human pancreatic cancer[J]. Gene Ther, 2006, 13(22): 1587 - 1594.
- [24] Michalski CW, Kleeff J, Wente MN, et al. Systematic review and meta - analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer[J]. Br J Surg, 2007, 94(3): 265 - 273.

( 编校:李斌)

## 放射性肠炎的中西医治疗研究进展

汪华媛<sup>1</sup>, 华海清<sup>2</sup>

【指示性摘要】放射性肠炎是腹腔、盆腔或腹膜后恶性肿瘤放射治疗后引起的肠道并发症,可累及小肠及结、直肠。腹腔或盆腔放疗期间,约60% - 70%病人出现急性胃肠道症状。近年来发病率呈上升趋势,但治疗较为棘手,目前尚无药物预防及治疗的标准策略。西医主要以营养支持、高压氧治疗、手术及对症治疗为主要手段。中医学认为,肿瘤病人正气不足,加之毒邪入侵,正虚邪盛,致脏腑、气血、津液受损是放射性肠炎的基本病机,属本虚标实证。治疗以扶正祛邪,急则治标为基本原则,临床采用辨证论治方法治疗,中药灌肠及针灸疗法也越来越多地应用于临床。

【关键词】放射性肠炎;肠道并发症;中西医结合治疗

【中图分类号】R730.59

【文献标识码】A

【文章编号】1672 - 4992 - (2009)03 - 0591 - 03

放射性肠炎(radiation enteritis, RE)是腹腔、盆腔或腹膜后恶性肿瘤经放射治疗后引起的肠道并发症,可累及小肠及结、直肠。腹腔或盆腔放疗期间,约60% - 70%病人出现急性胃肠道症状。放射线对肠管的损害不仅可发生在放疗期间,有的甚至可延续至治疗后10余年,发生率约5% - 15%,其中需外科治疗并发症者约2% - 17%,因肠管放射损伤所

致的后果和手术并发症引起死亡者15% - 25%<sup>[1]</sup>。由于盆腔放疗的病例较多,故放射性肠炎以女性多见,男女之比约为1/9。近年来,因放疗技术的普遍应用,放疗剂量增加及患者生存时间的延长,本病的发生率逐渐升高,不论何种放射源在5周内照射量超过50Gy时约8%的患者发生放射性肠炎<sup>[2]</sup>。有资料显示<sup>[3]</sup>,临床上约有50% - 70%接受盆腔放疗的病人可出现放射性肠炎,其中以放射性直肠炎最为常见<sup>[4]</sup>。本文就RE的中西医治疗研究进展进行综述。

### 1 西医治疗

#### 1.1 营养支持

能经口进食者,给予低脂、无渣饮食,少食含奶或乳糖的食物。如症状较重,无法经口进食或进食不足者,则需营养支持。黄东等<sup>[5]</sup>将102例直肠癌术后急性放射性肠炎的患者随机分为肠内营养(EN)组50例及对照组(经口进食)52例,结果显示EN组饮食恢复时间明显短于对照组( $P < 0.01$ ),EN组精神状态及体力明显强于对照组,EN组治疗后体重、前白

【收稿日期】2008 - 11 - 10

【作者单位】<sup>1</sup>南京中医药大学第一临床医学院,江苏 南京 210029

<sup>2</sup>解放军第八一医院全军肿瘤中心内科,江苏 南京 210002

【作者简介】汪华媛(1983 - ),女,山东济南人,在读硕士,主要从事肿瘤的中西医结合治疗的研究工作。

【通讯作者】华海清(1961 - ),男,江苏江阴人,医学博士,主要从事肿瘤内科的中西医结合临床诊疗与科研、教学工作。

蛋白和白蛋白均高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 视黄醇结合蛋白显著高于对照组 ( $P < 0.01$ ), C 反应蛋白显著低于对照组 ( $P < 0.01$ )。对于不能耐受肠内营养或肠内营养补充不足的患者, 则需进行肠外营养 (PN)。在患者恢复饮食前需要数周或数月的肠外营养, 家庭肠外营养 (home parenteral nutrition, HPN) 治疗是让需要长期或较长期肠外营养治疗的病人在家中实施, 以维持和改善病人的营养状况, 提高生活质量, 增强体力活动能力, 部分病人可重新参加工作和学习, 同时可明显节省开支<sup>[6]</sup>。Gavazzi 等<sup>[7]</sup>将 30 例慢性放射性肠炎并发肠梗阻的病人根据初选治疗不同分为 HPN 组 (13 例) 及手术治疗组 (17 例), HPN 组中有 7 例不需手术治愈了肠梗阻, 手术组中有 10 例病人因肠衰竭而转为 HPN 治疗。最后结果显示两组病人 5 年生存率分别为 90.0% 及 68.4% ( $P = 0.0231$ )。因此作者认为 HPN 及手术治疗对慢性放射性肠炎病人常常都是必要的, 但在长期饮食恢复及生存情况来看, 首先选择肠道休息的 HPN 治疗是有益的。

### 1.2 高压氧治疗 (hyperbaric oxygen therapy, HPOT)

近年来认为 HPOT 对于软组织的放射性坏死是有效的, 因为高压氧 (HPO) 可以刺激放射损伤区域的血管生成, 促进组织恢复<sup>[8]</sup>。有报道表明<sup>[9-10]</sup>, 对于常规内科治疗无效的顽固的放射性直肠炎病人, 伴有直肠痛、腹泻或直肠出血, HPOT 有很好的疗效, 可明显改善症状, 且安全性及耐受性良好。Marshall 等<sup>[11]</sup>观察了 65 例经 HPO 治疗的放射性肠炎的病人, 其主要临床症状为出血、腹泻、体重减轻、肠痿及肠梗阻, 治疗方法为 2.38 个绝对大气压的纯氧吸入, 每次 90 分钟, 共 30 次。其中 32 个病人额外增加了 6-30 次治疗。随访 1-60 个月观察, CR 和 PR 分别为 43% 和 25%, 有效率为 68%。李明启等<sup>[12]</sup>回顾总结了 52 例宫颈放疗后出现放射性肠炎的患者, 其中 24 例采用高压氧治疗, 28 例常规治疗。结果显示, HPOT 组有效率 (CR + PR) 为 75%, 常规治疗组为 50%, HPOT 组放射性肠炎症状缓解情况明显优于常规治疗组。

### 1.3 手术治疗

大约 1/3 的慢性放射性肠炎病人需要手术治疗。手术主要用于解除放射性肠炎的并发症, 如严重溃疡、穿孔、出血、狭窄、梗阻及肠痿<sup>[13]</sup>。虽然对 CRE 的标准术式尚未达成共识, 但对于存在并发症的 CRE 经保守治疗效果不佳者, 应及时考虑手术治疗。常用的术式有肠切除 I 期吻合术、短路吻合术及肠造口术。李宁等<sup>[14]</sup>回顾分析了 49 例存在并发症的 CRE 患者, 经手术治疗后, 47 例达到治愈, 且没有吻合口漏发生, 2 例死亡。Regimbeau 等<sup>[15]</sup>对 109 例接受手术治疗的慢性放射性肠炎病人进行了平均 40 个月的随访研究, 发现手术死亡率为 5%, 手术并发症发生率为 30%, 肠切除术较保守手术死亡率高, 分别为 5% 和 0%, 但结果无统计学意义。对于术后没有肿瘤复发的病人, 1 年和 5 年的总体生存率分别达 85% 和 69%, 其中保守手术组和肠切除组病人术后 5 年生存率分别是 51% 和 71%。目前认为, 若病人能够耐受, 应尽量争取切除病变肠管, 行 I 期吻合, 此术式远期生存状况明显比短路手术好<sup>[16]</sup>。

### 1.4 其它

①对症治疗: 急性期可应用解痉药、抗胆碱药、肠黏膜保护剂等减轻腹痛和腹泻。放射性直肠炎可行温水坐浴、用糖皮质类固醇灌肠以缓解会阴部疼痛, 里急后重症状。直肠粘

膜出血者经乙状结肠镜激光或双极电凝出血灶<sup>[1]</sup>。②谷氨酰胺是肠黏膜细胞特异性营养物质, 对肠黏膜的再生及维护肠屏障功能均具有重要作用。生长激素能够促进细胞增殖, 促进肠绒毛生长和修复<sup>[17]</sup>, 并能提高血液中谷氨酰胺浓度, 提高小肠对谷氨酰胺的摄取<sup>[18]</sup>。二者可配合营养支持治疗, 提高疗效。但生长激素也可促进肿瘤细胞增长, 在用药时需慎用。

## 2 中医治疗

中医学认为, 肿瘤病人正气不足, 采用放疗后, 常可导致脏腑、气血、津液受损, 因此, 本虚标实是放射性肠炎的基本病机。治疗以扶正祛邪、急则治标为基本原则, 临床常根据患者的不同表现, 辨证论治, 施以不同的方法治疗。

### 2.1 内治法

**2.1.1 湿热下注, 肠失固涩** 主要表现为腹痛, 泄下赤白相杂, 肛门灼热, 小便短赤, 苔黄腻, 脉滑数。常用药物如葛根、黄芩、黄连、黄柏、秦皮、白头翁、石榴皮等。柳玉美等<sup>[19]</sup>应用葛根连汤加减治疗 32 例以此型为主要表现的放射性肠炎患者, 治愈 22 例, 显效 7 例, 好转 3 例, 总有效率 100%。苏德庆等<sup>[20]</sup>观察了 96 例放射性肠炎患者, 其中 48 例应用白秦汤加减治疗, 48 例应用黄连素片作为对照组, 结果显示, 治疗组显效 32 例 (67%), 有效 12 例 (25%), 无效 4 例 (8%), 总有效率 92%; 对照组 48 例中, 显效 10 例 (21%), 有效 23 例 (48%), 无效 15 例 (31%), 总有效率 69%。二组显效率及有效率有显著性差异 ( $P < 0.05$ ), 治疗组疗效明显优于对照组。

**2.1.2 脾肾阳虚, 气血失和** 主要表现为慢性久泻不止, 大便带黏冻样物和少量血液, 或虚坐努责, 里急后重, 饮食乏味, 头重身困, 腰膝酸软, 舌淡, 苔白, 脉濡缓。此型病人脾肾阳虚为本, 余邪未尽为标, 多应用温肾补脾、固肠止泻等药物治疗, 常用药如党参、白术、当归、白芍、肉桂、肉豆蔻、木香、诃子、罂粟壳等。刘昌海等<sup>[21]</sup>用真人养脏汤合椿皮散治疗此型放射性肠炎病人 20 例, 结果治愈 10 例, 好转 6 例, 无效 3 例, 失访 1 例, 治愈率 50%, 总有效率 80%。

**2.1.3 脾胃虚弱, 毒邪留恋** 主要表现为大便时溏时泻, 饮食减少, 脘腹胀闷, 肢体倦怠, 神疲懒言, 舌淡胖或有齿痕, 苔薄白, 脉细弱。此型病人泄泻日久, 伤及脾胃, 正气不足, 毒邪留恋, 故常以参苓白术散补益脾胃、扶助正气, 加用白花蛇舌草、半枝莲、石榴皮等, 解毒止泻。胡岳然等<sup>[22]</sup>将 56 例妇科肿瘤患者随机分为中药组 30 例, 空白对照组 26 例, 中药组放疗全程加用加参苓白术散防治放射性肠炎, 结果显示, 无论在减少近期放射反应还是远期 (随访 1 年) 放射性肠炎的发生率方面, 治疗组均明显优于对照组 ( $P < 0.05$ ), 且未见因服用中药而引起的不良反应。王耀邦<sup>[23]</sup>观察了 36 例采用加参苓白术散治疗放射性肠炎的患者, 经 1-3 个月治疗后, 治愈 24 例, 有效 8 例, 无效 4 例, 总有效率达 88.89%。

**2.1.4 肝脾不和, 脾失健运** 主要表现为腹痛肠鸣, 大便泄泻, 泻必腹痛, 泻后痛减, 舌苔薄白, 脉弦。吕文增等<sup>[24]</sup>用放疗缓解汤加减治疗放射性肠炎 32 例, 并与谷参肠安对照组 36 例、中西医结合组 36 例对比分析, 结果显示治疗组总有效率 93.75%, 对照组总有效率 72.22%, 中西医结合组总有效率 94.44%, 治疗组及中西医结合组疗效均明显优于对照组。此方以痛泻要方为主方加减, 健脾柔肝为主, 以达不止痛而痛自止, 不止泻而泻自停之效。

## 2.2 外治法

**2.2.1 灌肠疗法** 应用中药灌肠可直接作用于肠黏膜局部发挥作用,易于达到病变部位的高浓度而无相应的血浆高水平,有利于发挥最大疗效而降低不良反应,迅速消除或缓解症状。李海强<sup>[25]</sup>观察白头翁汤加味保留灌肠治疗慢性放射性结肠炎的临床疗效,将59例慢性放射性结肠炎患者随机分为治疗组32例,对照组27例。全部病例均采用常规消炎、止血、补液等对症治疗,配合清淡饮食,治疗组加用白头翁汤加味保留灌肠,结果显示,治疗组临床治愈率、好转率、总有效率分别56.3%、34.4%、90.7%;对照组为25.9%、44.4%、70.3%。两组总有效率差异有极显著意义( $P < 0.01$ )。冯敬霞等<sup>[26]</sup>在中药灌肠基础上加用超短波治疗放射性结肠炎,结果显示,观察组治愈8例,显效33例,有效9例,无效1例,对照组分别为3、15、20、4例。二组疗效比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

**2.2.2 针灸疗法** 针灸具有补虚泻实,调理脏腑气机的作用,用于治疗泻痢、虚损之症,自古有之。李叶枚等<sup>[27]</sup>针灸配合易蒙停治疗此型放射性结肠炎30例,取穴:天枢、关元、上巨虚、足三里、脾俞、胃俞,随证加减。起针后艾灸关元、天枢,时可隔姜、隔盐灸,同时口服易蒙停。结果表明其疗效优于单纯服用易蒙停。宋亚光等<sup>[28]</sup>以神阙穴为主,结合全身情况,气虚明显的患者配双侧足三里穴,其它配双侧三阴交穴,采用艾条温和灸的方法,观察了36例患者对放射性结肠炎的预防作用,并与单纯放疗的30例患者进行对照,结果显示艾灸组的近期腹泻发生率和程度明显低于对照组( $P < 0.05$ ),提示艾条温和灸对放射性结肠炎有较好的预防作用。

## 3 问题与展望

随着放疗的普遍应用,放射性结肠炎的发病率正在逐年升高,严重影响患者的生活质量。尽管临床上西医对症治疗能取得一定疗效,但总体效果仍不够理想。中医药强调辨证论治及个体化治疗,取得明显效果,特别是与西药联合应用,实行综合治疗,进一步提高了临床疗效。但中西医如何联合、何时联合等问题还未取得统一认识,目前亦缺乏多中心、大样本的随机对照研究结果,对于预防用药更是缺少研究,这些问题均有待于今后做进一步深入的研究。

### 【参考文献】

- [1] 黄洁夫. 腹部外科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:954-957.
- [2] 潘国宗,曹世植. 现代胃肠病学[M]. 北京:科学出版社,1994:1241.
- [3] 王强. 胃肠外科学[M]. 北京:人民军医出版社,2001:374.
- [4] Zimmerer T, Böcker U, Wenz F, et al. Medical prevention and treatment of acute and chronic radiation induced enteritis - is there any proven therapy[J]? Z Gastroenterol, 2008, 46(5):441-448.
- [5] 黄东,刘丹,狄茂军,等. 直肠癌术后急性放射性结肠炎应用肠内营养的疗效观察[J]. 临床外科杂志,2008,16(6):400-402.
- [6] 蒋朱明,蔡威. 临床肠内与肠外营养[M]. 北京:科学技术文献出版社,2000:546.
- [7] Gavazzi C, Bhoori S, Lovullo S, et al. Role of home parenteral nutrition in chronic radiation enteritis[J]. Am J Gastroenterol, 2006, 101(2):374-379.
- [8] Hampson NB, Corman JM. Rate of delivery of hyperbaric oxygen treatments does not affect response in soft tissue radionecrosis[J]. Undersea Hyperb Med, 2007, 34(5):329-334.
- [9] Jones K, Evans AW, Bristow RC, et al. Treatment of radiation proctitis with hyperbaric oxygen[J]. Radiother Oncol, 2006, 78(1):91-94.
- [10] Girmius S, Cersonsky N, Gesell L. Treatment of refractory radiation-induced hemorrhagic proctitis with hyperbaric oxygen therapy[J]. Am J Clin Oncol, 2006, 29(6):588-592.
- [11] Marshall GT, Thirlby RC, Bredfeldt JE, et al. Treatment of gastrointestinal radiation injury with hyperbaric oxygen[J]. Undersea Hyperb Med, 2007, 34(1):35-42.
- [12] 李明启, 李宁, 郑成位, 等. 高压氧治疗缓解宫颈放疗后并发症研究[J]. 重庆医学, 2006, 35(19):1733-1734.
- [13] Alfonso Vidal, Cristinadela Cuerda, JosLuis Escat, et al. Chronic radiation enteritis after ovarian cancer: From home parenteral nutrition to oral diet[J]. Clin Nutrition, 2006, 25(4):701-704.
- [14] 李宁. 放射性结肠炎的病程和外科治疗[J]. 中国实用外科杂志, 2004, 24(7):385-389.
- [15] Regimbeau JM, Panis Y, Gouzi JL, et al. Operative and long term results after surgery for chronic radiation enteritis[J]. Am J Surg, 2001, 182(7):237-242.
- [16] 贾蓬勃, 王康, 李徐奇, 等. 慢性放射性结肠炎的外科治疗[J]. 现代肿瘤医学, 2007, 15(7):982-983.
- [17] Fraser R, Friaby C, Schinner M, et al. Divergence of mucosal and molar effects of insulinlike growth factor (IGF)-1 and LR3IGF-1 on rat isolated ileum following abdominal irradiation[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2000, 15(10):1132-1137.
- [18] 董光龙, 王俊义, 贾同文, 等. 表皮生长因子增强 TPN 减少放射性结肠细菌易位及其机理的实验研究[J]. 肠外与肠内营养, 1997, 4(4):209-212.
- [19] 柳玉美, 姜案智, 张淑香, 等. 葛根芩连汤加减治疗放射性直肠炎32例[J]. 山东中医杂志, 2006, 25(1):34.
- [20] 苏德庆, 温尊北, 张坤强. 白秦汤加减治疗放射性结肠炎的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2006, 15(7):899.
- [21] 刘昌海, 张家驹. 真人养脏汤合椿根皮散治疗放射性直肠炎20例[J]. 山东中医杂志, 2003, 22(12):731.
- [22] 胡岳然, 吴超权, 陈楚平, 等. 加减参苓白术散防治放射性结肠炎30例[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(11):1055.
- [23] 王耀邦. 加减参苓白术散治疗放射性结肠炎36例[J]. 新中医, 2002, 34(6):38.
- [24] 吕文增, 郑芳霞. 中药放疗缓解汤治疗放射性结肠炎32例临床观察[J]. 四川中医, 2005, 23(2):47-48.
- [25] 李海强. 白头翁汤加味保留灌肠治疗慢性放射性结肠炎32例[J]. 河南中医, 2008, 28(9):28-29.
- [26] 冯敬霞, 刘春梅, 王淑安, 等. 超短波并中药灌肠治疗宫颈癌放疗后放射性直肠炎51例临床观察[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2008, 11(4):535-536.
- [27] 李叶枚, 马春成. 针灸配合易蒙停治疗放射性结肠炎30例疗效观察[J]. 河北中医, 2007, 29(2):149.
- [28] 宋亚光, 袁慧, 徐兰凤. 艾灸神阙等对宫颈癌放疗患者近期腹泻的临床观察[J]. 南京中医药大学学报, 2003, 19(2):107-108.

(编校:李斌)