

复方黄藤合剂防治急性放射性肠炎疗效及对血清炎症因子的影响

姚诗清, 何斌, 孙蕊, 柳雯, 孙涛, 周兰*
(蚌埠医学院第一附属医院, 安徽蚌埠 233004)

[摘要] **目的:** 探讨复方黄藤合剂对急性放射性肠炎(ARE)的防治效果及对血清炎症因子的调节作用。**方法:** 将140例患者随机分为对照组和观察组各70例。对照组采用精确放射治疗,并口服蒙脱石散,3g/次,3次/d。观察组放疗同期口服复方黄藤合剂,1剂/d。两组疗程均至放疗结束后2周。记录ARE(1级和2级)出现的时间和照射剂量,记录重度ARE(3级和4级)发生率;放疗结束后2周进行内镜评估,ARE症状评分和生活质量KPS评分;检测治疗前后血清白细胞介素-1(IL-1),IL-4,IL-6,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和C反应蛋白(CRP)水平。**结果:** 观察组患者1级和2级ARE出现时间均短于对照组($P < 0.01$),出现1级和2级ARE时的照射剂量均多于对照组($P < 0.01$);在放疗4,5周和放疗结束后2周,观察组2级及以上ARE发生率分别为42.86%(30/70),50.00%(35/70)和54.29%(38/70),均低于同期对照组的61.43%(43/70),68.57%(48/70)和74.29%(52/70)($\chi^2 = 4.837, P < 0.05$; $\chi^2 = 5.001, P < 0.05$; $\chi^2 = 6.097, P < 0.05$);观察组患者放疗后ARE发生率为62.86%(44/70),低于对照组的78.57%(55/70)($\chi^2 = 4.173, P < 0.05$);观察组患者重度ARE发生率13.64%(6/44),低于对照组的32.73%(18/55)($\chi^2 = 4.851, P < 0.05$);观察组患者放疗后内镜评分和ARE症状评分均低于对照组,KPS评分高于对照组($P < 0.01$);放疗后观察组患者血清IL-1,IL-6,TNF- α 和CRP水平低于对照组($P < 0.01$),IL-4水平高于对照组($P < 0.01$)。**结论:** 采用复方黄藤合剂同期用于放疗患者能降低ARE发生率,推迟了ARE出现,减轻了ARE发生程度,并能调节炎症因子表达,减轻了临床症状,提高了患者生活质量,从而有利于放疗的顺序开展。

[关键词] 急性放射性肠炎; 复方黄藤合剂; 放射治疗; 预防; 炎症因子

[中图分类号] R25;R256;R256.3;R516 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)09-0069-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20200135

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20191021.0931.005.html>

[网络出版时间] 2019-10-21 10:28

Efficacy of Compound Huangteng Mixture for Acute Radiation Enteritis and Effect on Serum Inflammatory Factors

YAO Shi-qing, HE Bin, SUN Rui, LIU Wen, SUN Tao, ZHOU Lan*
(The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the efficacy of compound Huangteng mixture for acute radiation enteritis (ARE) and to investigate its regulatory effect on serum inflammatory factors. **Method:** One hundred and forty patients were randomly divided into control group (70 cases) and observation group (70 cases) by random number table. Patients in control group got precise radiotherapy. And take montmorillonite powder orally based on the treatment in control group, patients in observation group additionally received compound Huangteng mixture, 1 dose/day. The treatment was continued to the second week after the ending of radiotherapy in both groups. Time of appearance of ARE (1 and 2 levels), irradiation dose and incidence of severe ARE (3 and 4 levels) were

[收稿日期] 20190904(013)

[基金项目] 安徽省卫生厅中医药管理局项目(2014zy25);2018年度蚌埠医学院科技发展基金项目(BYKF1860)

[第一作者] 姚诗清, 硕士, 副主任中医师, 从事中西医结合内科学的临床、科研、教学工作, E-mail: ysqdww@163.com

[通信作者] *周兰, 主任中医师, 从事中医内科学的临床、科研及教学工作, E-mail: zhoulan3092845@163.com

recorded. Endoscope examination was conducted at the second week after the ending of radiotherapy. ARE symptom scores and KPS scores of quality of life were graded. Levels of serum interleukin-1 (IL-1), IL-4, IL-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α) and C-reactive protein (CRP) were detected both before and after treatment. **Result:** Time of appearance of ARE (1 and 2 levels) in observation group was shorter than those in control group ($P < 0.01$), and irradiation dose was more than that in control group ($P < 0.01$). At the fourth and fifth week of radiotherapy and at the second week after the ending of radiotherapy, incidence rate of ARE (levels 2 and above) was 42.86% (30/70), 50.00% (35/70) and 54.29% (38/70), all lower than 61.43% (43/70), 68.57% (48/70) and 74.29% (52/70) in control group ($\chi^2 = 4.837, P < 0.05, \chi^2 = 5.001, P < 0.05, \chi^2 = 6.097, P < 0.05$). After radiotherapy, incidence of ARE was 62.86% (44/70) in observation group, lower than 78.57% (55/70) in control group ($\chi^2 = 4.173, P < 0.05$), and the incidence of severe ARE was 13.64% (6/44) in observation group, lower than 32.73% (18/55) in control group ($\chi^2 = 4.851, P < 0.05$). Scores of endoscope and ARE symptoms in observation group were lower than those in control group, while score of KPS was higher than that in control group ($P < 0.01$). After radiotherapy, levels of IL-1, IL-6, TNF- α and CRP in observation group were lower than those in control group ($P < 0.01$), while level of IL-4 was higher than that in control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Compound Huangteng mixture combined with radiotherapy can reduce the incidence of ARE, postpone the occurrence of ARE, relieve the severity of ARE, regulate the expression of inflammatory factors, alleviate clinical symptoms, and improve the quality of life in patients with radiotherapy, thus it is conducive to the sequential development of radiotherapy.

[**Key words**] acute radiation enteritis; compound Huangteng mixture; radiotherapy; prevention; inflammatory factors

放射性肠炎 (Radiation Enteritis, RE) 是盆腔肿瘤放疗中的常见并发症, 是放疗导致的肠道放射性损伤, 高达 75% 的接受盆腔放疗的患者会发生急性放射性肠炎 (ARE), 严重影响了放疗的顺利完成, 降低了放疗效果, 对患者的生活质量产生较大的影响, 甚至不得不寻求外科的帮助, 甚而危及患者的生命, 防治 RE 是临床上需要解决的关键问题之一, 治疗较为棘手, 迄今为止, 尚无特效的治疗方法^[1-2]。RE 发病率逐年攀升, RE 发生、发展与放射剂量密切相关, 诱发和加重因素对 RE 分级治疗影响较大, 在损伤源无法改变的情况下, 如何控制 RE, 确保放疗的完成是临床研究热点之一, 中医药防治 RE 积累了一定的经验, 效果较好, 但缺乏临床和药理方面的高级别证据^[3]。

中医认为放疗所采用的高能量 X 射线为火热毒邪, 或灼伤肠络, 瘀血内阻, 气行不畅或使小肠化物功能障碍, 湿毒失于运化, 导致热毒伤络, 湿热蕴结的病机特点^[4]。第二批全国老中医药专家学术经验继承人周兰主任认为 RE 为“泄泻、便血”范畴, “火、毒、湿、虚、瘀”为病机关键, 并以白头翁汤加减而成复方黄藤合剂, 具有清热燥湿, 凉血解毒、化湿止泻之功, 采用复方黄藤合剂口服和保留灌肠治疗 RE 显示了较好的临床疗效与安全性^[5-7]。研究还

显示复方黄藤合剂能提高血清超氧化物歧化酶 (SOD), 调节体内抗氧化防御系统^[5,7], 能提高血清免疫球蛋白 A (IgA), 免疫球蛋白 M (IgM), 免疫球蛋白 G (IgG) 水平和 CD4⁺/CD8⁺, 增强肠道免疫功能, 从而发挥治疗 RE 的效果^[6]。预防 RE, 减轻 RE 病情程度对于放疗的顺利完成具有重大的临床意义, 前期课题组初步的观察显示复方黄藤合剂口服可推迟 ARE 的发生时间, 降低其发生率及严重程度, 起到预防的效果^[8]。肠黏膜放射损伤与吞噬细胞、自然杀伤细胞活化, 机体出现免疫应答, 大量炎症释放, 促炎因子/抑炎因子失衡, 引起肠黏膜组织损伤有关^[2,4]。基于前期的研究基础, 本研究进一步的评价了复方黄藤合剂内服防治 ARE 的临床效果, 并从调节血清炎症因子方面进一步的探讨了其作用机制, 为今后的使用与开发提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经蚌埠医学院第一附属医院伦理委员会审查批准 (批号 BBFY2017KY01-25-02), 共筛选 140 例符合要求的患者作为观察对象, 均来自于 2017 年 4 月至 2018 年 12 月放疗科和妇瘤科。根据就诊先后顺序, 随机按数字表法分为对照组和观察组各 70 例。对照组男性 13 例, 女性 57 例; 年龄 46 ~ 74 岁, 平均 (61.74 ± 8.06) 岁; 肿瘤类型有

宫颈癌 37 例、子宫内膜癌 8 例、卵巢癌 8 例、膀胱癌 10 例、前列腺癌 7 例;放疗方式有调强放疗 43 例,三维适形放疗 27 例;生活质量卡氏(KPS)评分(78.62 ± 8.34)分。观察组男性 14 例,女性 56 例;年龄 48 ~ 78 岁,平均(62.81 ± 8.49)岁;肿瘤类型有宫颈癌 35 例、子宫内膜癌 10 例、卵巢癌 7 例、膀胱癌 8 例、前列腺癌 10 例;放疗方式有调强放疗 47 例,三维适形放疗 23 例;生活质量卡氏(KPS)评分(77.24 ± 8.19)分。两组患者年龄、性别、肿瘤类型、放疗方式和 KPS 评分等基线资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准 ①肿瘤的诊断标准,依据《新编常见恶性肿瘤诊治规范》^[9]制定标准,根据临床症状、体征,CT 或核磁共振成像(MIR)和病理学检查诊断明确。②ARE 诊断标准,参照《GBZ111-2002 放射性直肠炎诊断标准》^[10],盆腔恶性肿瘤患者在接受放疗过程出现便血、便急、便频、腹泻、黏液粪便、里急后重和肛门疼痛等直肠反应,肠镜检查可见黏膜水肿、充血、出血灶、糜烂、坏死等。

1.3 纳入标准 ①符合盆腔肿瘤的诊断标准;②采用放射治疗,三维适形调强放疗或三维适形放疗;③年龄 40 ~ 80 岁,男女不限;④KPS ≥ 60 分;⑤预计生存期超过半年;⑥无放疗禁忌,首次接受放射治疗;⑦患者同意参加本方案治疗,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①放疗在结直肠肿瘤的患者;②合并溃疡性结肠炎、急性感染性肠炎、转流性直肠炎、真菌性肠炎、抗菌药物相关性肠炎等患者。③合并有慢性便秘、腹泻,合并肛周疾病者;④合并严重的肝肾功能损害者,合并呼吸、血液、心血管、神经系统严重疾病者;⑤严重过敏体质,对已知药物成分过敏者;⑥正在参加其他临床试验者;⑦合并其他治疗措施影响疗效判断者。

1.5 治疗方法

1.5.1 放疗措施 两组患者精确放射治疗,采用西门子公司 Artist 加速器,患者先于 CT 模拟下定位,并利用治疗计划系统进行三维重建。照射野上界在第 4,5 腰椎水平,下界在闭孔下缘,左右界股骨头内缘或髂内、外血管外缘。照射剂量为 45 ~ 50 Gy, 1.8 ~ 2.0 Gy / 次,4 ~ 5 周内完成。并根据治疗过程中的患者症状、盆腔检查及影像学检查等获得的肿瘤变化及时调整照射剂量。对照组口服蒙脱石散, 3 g / 次,3 次 / d。观察组同时给予给予复方黄藤合剂内服,药物组成为大黄 10 g,黄柏 10 g,黄连 10 g,

红藤 30 g,白头翁 30 g,元胡 20 g,木香 10 g,赤石脂 15 g,茯苓 20 g,麸炒白术 10 g;1 剂 / d。饮片由医院中药房提供,采用自动煎药机(中国 VJD20-GL)煎煮 2 次,混合药液至 400 mL,分早晚 2 次温服。

1.5.2 ARE 处理措施 自放疗开始至放疗结束后 2 周内如出现 ARE,按放射治疗后反应评分标准(RTOG)^[1],发生 2 级 ARE,对照组口服盐酸左氧氟沙星片(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H19990256), 0.2 g / 次,2 次 / d;口服蒙脱石散(山东绿叶制药有限公司,国药准字 H20066993), 3 g / 次,3 次 / d;胸腺蛋白口服液(修正药业集团北京修正制药有限公司,国药准字 H20050662), 30 mg 加入生理盐水 100 mL,睡前保留灌肠,1 次 / d。观察组患者予以复方黄藤合剂灌肠液 100 mL,睡前保留灌肠参照文献[5-6]操作。两组视情况给予对症消炎、止血、补液等处理,达 3 级 ARE 者暂停止放疗。两组疗程至放疗结束后 2 周。

1.6 观察指标

1.6.1 主要疗效指标 ARE 发生情况与程度,记录 ARE(1 级和 2 级)出现的时间和照射剂量。记录重度肠炎(3 级和 4 级)发生率。RTOG 标准^[1]见 0 级,无变化。1 级,轻微腹泻,轻微痉挛,每天排粪 5 次,轻微直肠渗液或出血。2 级,中度腹泻、中度痉挛,每天排粪 > 5 次,过多直肠渗液或间歇出血。3 级,需外科处理的阻塞或出血。4 级,坏死,穿孔,窦道。

1.6.2 次要疗效指标 ①内镜评估,对内镜下的典型表现,毛细血管扩张、黏膜充血、溃疡、狭窄及坏死采用维也纳直肠镜评分,依轻重记 0 ~ 5 分^[1],对放疗结束后 2 周内发生 RTOG 分级 1 级及以上者进行评价。②ARE 症状评分,至放疗结束后 2 周,对腹痛、腹泻、便血、里急后重、排便困难、大便稀塘、腹胀等症状按无、轻、中、重进行分级,分别记 0, 2, 4, 6 分。③生活质量,采用 KPS 评分,放疗结束后 2 周评价。④血清炎症因子检测,检测治疗前后血清白细胞介素-1(IL-1), IL-4, IL-6, 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和 C 反应蛋白(CRP)水平,采用酶联免疫吸附法,试剂盒(南京建成生物科技有限公司,批号分别为 201912017, 201901053, 201812302, 201811465, 2018068104);于治疗前后各检测 1 次。

1.7 统计学处理 采用 SPSS 21.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据符合正态分布,组间比较采用 *t* 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验,均以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 1 级和 2 级 ARE 出现时间与照射剂量比较

观察组患者 1 级和 2 级 ARE 出现时间均

短于对照组 ($P < 0.01$); 出现 1 级和 2 级 ARE 时的照射剂量均多于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 1。

表 1 两组患者 1 级和 2 级 ARE 出现时间与照射剂量比较 ($\bar{x} \pm s, n = 70$)

Table 1 Comparison of time of appearance and irradiation dose in two groups ($\bar{x} \pm s, n = 70$)

组别	1 级		2 级	
	出现时间/d	照射剂量/Gy	出现时间/d	照射剂量/Gy
对照	15.15 ± 1.96	21.26 ± 1.73	27.92 ± 3.42	41.62 ± 2.38
观察	22.42 ± 2.23 ¹⁾	28.04 ± 2.67 ¹⁾	38.12 ± 4.36 ¹⁾	48.29 ± 1.35 ¹⁾

注: 与对照组比较¹⁾ $P < 0.01$ (表 4 同)。

2.2 两组患者放疗后 2 级及以上 ARE 出现情况比较

观察组患者在放疗 1, 2 和 3 周时, 2 级及以上 ARE 发生率均低于对照组, 但组间比较差异无统计学意义; 在放疗 4, 5 周和放疗后 2 周, 观察组 ARE 发生率分别为 42.86% (30/70), 50.00%

(35/70) 和 54.29% (38/70), 均分别低于同期对照组的 61.43% (43/70), 68.57% (48/70) 和 74.29% (52/70), 比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.837, P < 0.05$; $\chi^2 = 5.001, P < 0.05$; $\chi^2 = 6.097, P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者放疗后 2 级及以上 ARE 出现情况比较 ($\bar{x} \pm s, n = 70$)

Table 2 Comparison of ARE (Stage 2 and above) incidence in two groups after radiotherapy ($\bar{x} \pm s, n = 70$)

例 (%)

组别	放疗				放疗后 2 周
	1, 2 周	3 周	4 周	5 周	
对照	8 (11.43)	21 (30.00)	43 (61.43)	48 (68.57)	52 (74.29)
观察	4 (5.71)	13 (18.57)	30 (42.86) ¹⁾	35 (50.00) ¹⁾	38 (54.29) ¹⁾

注: 与同期对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者放疗后 ARE 发生情况比较

观察组患者放疗后 ARE 发生率为 62.86% (44/70), 低于对照组的 78.57% (55/70), 比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.173, P < 0.05$); 观察组患者重度 ARE 发生率 13.64% (6/44), 低于对照组的 32.73% (18/55), 比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.851, P < 0.05$), 见表 3。

表 4 两组患者放疗后内镜评分, ARE 症状评分和 KPS 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 70$)

Table 4 Comparison of scores of endoscope, ARE and KPS in two groups after radiotherapy ($\bar{x} \pm s, n = 70$)

分

组别	内镜	ARE 症状	KPS
对照	17.64 ± 2.28	23.82 ± 3.54	57.42 ± 5.95
观察	14.13 ± 1.87 ¹⁾	16.79 ± 2.06 ¹⁾	68.24 ± 6.28 ¹⁾

表 3 两组患者放疗后 ARE 发生情况比较 ($\bar{x} \pm s, n = 70$)

Table 3 Comparison of ARE incidence in two groups after radiotherapy ($\bar{x} \pm s, n = 70$)

例 (%)

组别	发生 ARE	轻度 (1, 2 级)	重度 (3, 4 级)
对照	55 (78.57)	37 (67.27)	18 (32.73)
观察	44 (62.86) ¹⁾	38 (86.36)	6 (13.64) ¹⁾

注: 与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者放疗后内镜评分, ARE 症状评分和 KPS 评分比较

观察组患者放疗后内镜评分和 ARE 症状评分均低于对照组, KPS 评分高于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 4。

2.5 两组患者治疗前后血清 IL-1, IL-4, IL-6, TNF- α 和 CRP 水平变化情况比较

与治疗前相比较, 治疗后两组患者血清 IL-1, IL-6, TNF- α 和 CRP 水平均显著升高 ($P < 0.01$), IL-4 水平明显降低 ($P < 0.01$); 治疗后, 观察组血清 IL-1, IL-6, TNF- α 和 CRP 水平均低于对照组 ($P < 0.01$), IL-4 高于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 5。

3 讨论

RE 的发病机制仍然不清, 可能与肠黏膜对离子辐射最敏感有关, 放疗剂量最主要的损害因素, 与疾病进展密切相关, 可直接损伤黏膜、腺体、细胞及

表 5 两组患者放疗前后血清 IL-1, IL-4, IL-6, TNF- α 和 CRP 水平变化情况比较 ($\bar{x} \pm s, n = 70$)

Table 5 Comparison of changes of IL-1, IL-4, IL-6, TNF- α and CRP levels in two groups before and after radiotherapy ($\bar{x} \pm s, n = 70$)

组别	时间	IL-1/ng·L ⁻¹	IL-4/ng·L ⁻¹	IL-6/ng·L ⁻¹	TNF- α /ng·L ⁻¹	CRP/mg·L ⁻¹
对照	治疗前	14.65 \pm 2.39	16.24 \pm 1.85	13.67 \pm 1.55	15.29 \pm 1.81	11.61 \pm 1.39
	治疗后	26.42 \pm 3.35 ¹⁾	9.53 \pm 1.36 ¹⁾	22.38 \pm 2.74 ¹⁾	28.57 \pm 3.22 ¹⁾	20.59 \pm 2.78 ¹⁾
观察	治疗前	14.15 \pm 2.18	16.15 \pm 1.79	13.59 \pm 1.68	15.41 \pm 1.86	11.37 \pm 1.25
	治疗后	20.61 \pm 2.37 ^{1,2)}	12.27 \pm 1.64 ^{1,2)}	18.14 \pm 2.13 ^{1,2)}	22.35 \pm 3.43 ^{1,2)}	16.48 \pm 1.90 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ 。

各种微小血管等,而坏死的细胞、组织又可引起新的损伤,而化疗也会加重 RE,生物因素如肠道菌群紊乱、化学因素包括血清和消化液中的化学物质也可加重 RE^[3,8]。GAMI 等^[11] 研究显示 81% 以上的盆腔化疗者会出现消化道症状,但临床就诊率低,因此使得 RE 发病率可能被严重低估。若未经有效的防治,ARE 会变成慢性,症状迁延反复,易出现晚期严重并发症,大大增加临床诊治难度,使患者生活质量显著降低^[1]。放疗是治疗肿瘤的三大措施之一,如何降低 ARE 发生率和发生程度,确保放疗顺利完成,减轻放疗患者痛苦,一直是临床关注热点。

中医学者认为癌瘤内伏耗体,病程日久,元气亏损,而高能量 X 射线为“火热毒邪”在消灭癌瘤的同时,损伤脾胃肠道,热毒灼伤肠腑脉络,热毒下注,迫血妄行或肠道功能受损,脾胃运化功能失常,湿滞肠中,与火毒搏结于肠道,化生湿热,形成“火、毒、湿、虚、瘀”的病理特点^[5-7]。对于 ARE 的防治,现代医学仍缺乏统一的策略,临床不断的改善放疗技术,以肠道益生菌制剂、放射防护剂、氨基水杨酸类药物、生长抑素、肠黏膜保护剂等进行预防,但收效不佳,有效的防治措施仍然为临床所急需^[12]。中医药防治 ARE 是目前临床研究的热点,中药内服,中药灌肠是常用措施,针灸、推拿按摩、穴位疗法、保健体操也用于 ARE 的防治,既往研究显示在放疗开始前或者开始时使用药物或者中医理疗手段增强患者免疫能力,可能减少放疗患者发生 ARE 的概率,起到预防 ARE 的作用^[13]。

复方黄藤合剂方中大黄通腑泻热,红藤活血解毒消痈,黄柏、黄连、白头翁苦寒燥湿、清热解毒、凉血治痢;元胡、木香行气止痛,赤石脂收敛固脱、涩肠止泻,麸炒白术、茯苓补脾益气、化湿止泻,全方清热解毒除湿、行气固本止泻,寓补于泻,攻补兼施。笔者认为要提高盆腔肿瘤的放疗效果,就要有效控制 ARE 发生率和病情程度,推迟急性放射性肠炎的发生时间,确保放疗的顺利完成,不用中断放疗或降低

放疗剂量,这就要防重于治,通过积极有效的措施,降低 ARE 发生率和病情严重度。前期的观察显示复方黄藤合剂能够维持体内 SOD 活性,提高 CD4/CD8,有效加强肠道抗氧化防护系统的作用,提高肠道免疫力,进一步观察了防治 RE 的临床效果。

本组资料显示,治疗后观察组患者 1,2 级 ARE 出现时间均短于对照组,出现 1,2 级 ARE 时的照射剂量均多于对照组;在放疗 4,5 周和放疗后 2 周,观察组 ARF 发生率均低于对照组,观察组患者放疗后 ARE 发生率为 62.86%,低于对照组的 78.57%,重度 ARE 发生率 13.64%,低于对照组的 32.73%,以上结果表明复方黄藤合剂可推迟 ARE 出现,减轻了 ARE 发生程度,降低了 ARE 发生率,特别是降低了重度 ARE 的发生,从而有利于放疗的持续开展。进一步的观察显示观察组患者放疗后内镜评分和 ARE 症状评分均低于对照组,KPS 评分高于对照组,可见复方黄藤合剂对肠黏膜起到了保护作用,减轻了内镜评分,并对 ARE 症状有明显地减轻效果,从而提高了患者的生活质量。

ARE 病理变化起始阶段、信号产生并放大阶段及修复阶段,在放大阶段各种炎症信号之间相互作用,使炎症应激放大,NF- κ B 及调控释放多种促炎因子如 TNF- α ,这些促炎因子进一步活化 NF- κ B 信号通路,放大炎症反应,导致肠黏膜损伤^[14-15]。IL-1, IL-6, TNF- α 等在炎症反应的各阶段,促进了 ARE 的发生、发展^[15], IL-6, TNF- α 与 NF- κ B 相互影响,使炎症加重和不断扩大,导致肠道损伤、细胞凋亡和纤维化的发生^[16]。IL-6 水平与炎症严重程度为正相关^[17], IL-4 为炎症抑制因子,使炎症局限化^[2]。本研究观察到在放疗后 IL-1, IL-6, TNF- α 和 CRP 水平均显著升高, IL-4 水平下降,可见放疗患者普遍存在免疫应答异常现象,促炎因子/抑炎因子失衡,从而引起了 ARE,同时也观察到放疗后观察组 IL-1, IL-6, TNF- α 和 CRP 水平均低于对照组, IL-4 水平高于对照组,提示了复方黄藤合剂的使用可抑制促炎

因子表达,稳定抑炎因子,从而起到控制炎症反应,减轻炎症损伤的效果。

综上,复方黄藤合剂同期用于放疗患者能降低ARE发生率,推迟了ARE出现,减轻ARE发生程度,并能调节炎症因子表达,减轻临床症状,提高患者生活质量,从而有利于放疗的顺序开展。

[参考文献]

[1] 中国医师协会外科医师分会,中华医学会外科学分会结直肠外科学组.中国放射性直肠炎诊治专家共识(2018版)[J].中华炎性肠病杂志,2019,3(1):5-20.

[2] 李萌,宋冀,张文博,等.加味肠风饮保留灌肠对急性放射性直肠炎患者Th1/Th2的调节作用[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(1):119-123.

[3] 朱潇雨,高晋生,王晞星.放射性肠炎诱发及加重因素探究[J].癌症进展,2019,17(13):1501-1502,1568.

[4] 陈宇杰,石志敏.肠风饮灌肠治疗肠风伤络型宫颈癌放疗所致急性放射性直肠炎临床观察[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(3):197-201.

[5] 姚诗清,周兰,陈莉,等.复方黄藤合剂治疗湿热蕴结证急性放射性直肠炎[J].中成药,2015,37(6):1201-1204.

[6] 陈莉,周兰,姚诗清,等.黄藤合剂治疗急性放射性直肠炎湿热蕴结证临床观察[J].中成药,2016,38(12):2556-2560.

[7] 汪超,周兰,姚诗清,等.复方黄藤合剂治疗放射性肠炎效果及对血清超氧化物歧化酶含量的影响[J].中国老年学杂志,2017,37(1):134-136.

[8] 柳雯,周兰,崔珍,等.复方黄藤合剂对急性放射性直肠炎的预防作用[J].中成药,2016,38(1):226-228.

[9] 中国抗癌协会.新编常见恶性肿瘤诊治规范[M].北京:中国协和医科大学出版社,1999.

[10] 中华人民共和国卫生部.GBZ111-2002放射性直肠炎诊断标准[S].北京:中国标准出版社,2002.

[11] GAMI B, HARRINGTON K, BLAKE P, et al. How patients manage gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2003, 18(10):987-994.

[12] 闫鼎鼎,楼寒梅.放射性肠炎的内科防治新进展[J].中国现代医生,2016,54(10):164-168.

[13] 袁庆延,丁曙晴.中医药防治放射性肠炎研究进展[J].世界中医药,2016,11(11):2490-2494,2499.

[14] DANDIN Ö, AKIN M L, BALTA A Z, et al. The efficacy of probiotic (lactobacillus rhamnosus GG) and 5-ASA (aminosalicylic acid) in the treatment of experimental radiation proctitis in rats [J]. Indian J Surgery, 2015, 77(Suppl 2):563-569.

[15] 谢梓沅,苏旭春,孔嘉欣,等.肠和煎液对大鼠放射性肠炎NF- κ B信号通路的干预机制[J].中药材,2018,41(7):1731-1734.

[16] 王毓国,秦丽,窦永起.黛黄芍药散对放射性直肠炎大鼠NF- κ B, TNF- α 及IL-6的影响[J].中医药导报,2016,22(15):17-20.

[17] 曹阳,高玉华,于明新.吴茱萸碱对急性放射性直肠炎疗效及相关机制实验研究[J].辽宁中医药大学学报,2017,19(2):29-31.

[责任编辑 何希荣]