

放射性肠炎的病理机制、治疗策略及药物研究进展

吴雨珊^{1,2}, 宋依杰³, 王冰^{2*} (1.上海大学理学院, 上海 200444; 2.中国科学院上海药物研究所药物制剂研究中心, 上海 201203; 3.上海中医药大学中药学院, 上海 201203)

摘要: 放射性肠炎是腹盆腔或腹膜后肿瘤放射治疗导致的肠道最严重、最常见的并发症之一。受累肠道病变广泛, 病理表现复杂, 严重影响癌症患者放疗后的生活质量, 然而目前临床药物治疗手段较少、效果不佳, 相关基础研究和新药开发尚不明朗。本文综述近 20 年相关文献, 对放射性肠炎的病理机制、治疗策略及药物研究进展进行归纳与分析, 以期研究放射性肠炎预防与治疗策略及药物提供思路 and 方向。

关键词: 放射性肠炎; 病理机制; 药物治疗

中图分类号: R961 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2022)02-0277-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.02.023

引用本文: 吴雨珊, 宋依杰, 王冰. 放射性肠炎的病理机制、治疗策略及药物研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(2): 277-284.

Research Progress on Pathological Mechanism, Therapeutic Strategy and Drug of Radiation Enteritis

WU Yushan^{1,2}, SONG Yijie³, WANG Bing^{2*} (1.College of Science, Shanghai University, Shanghai 200444, China; 2.Center for Pharmaceutics Research, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China; 3.School of Pharmacy, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

ABSTRACT: Radiation enteritis is one of the most serious and frequent complications of the bowel caused by radiation therapy of abdominopelvic or retroperitoneal tumors. The involved intestinal lesions are extensive, and the pathological manifestations are complex, which seriously affects the quality of life for cancer patients after radiotherapy. However, there are fewer and less effective clinical drug treatments and the related basic research, and new drug development are unclear. This paper reviewed the relevant literatures of the past 20 years, summarized and analyzed the pathological mechanism, treatment strategies and drug research progress of radiation enteritis, in order to provide ideas and directions for the research of prevention and treatment strategies and drugs of radiation enteritis.

KEYWORDS: radiation enteritis; pathological mechanism; medication

放射性肠炎亦称放射性肠病、放射性黏膜炎、盆腔放射病, 是腹盆腔、腹膜后肿瘤放射治疗后导致的肠道最严重的并发症之一, 这在腹部和盆腔恶性肿瘤的放射治疗过程中几乎不可避免, 因为肠道是人体最敏感的器官之一, 尤其是小肠^[1]。放疗后患者常伴有呕吐、体质减轻、食欲不振、腹泻及感染等不良反应^[2-5], 损伤严重时会导致感染性休克导致患者死亡^[6]。放射性肠炎在临床上被分为急性与慢性 2 种类型, 急性放射性肠炎为辐射直接损害肠黏膜, 导致腹泻, 通常在 2~12 周内可自然消退^[7]; 慢性放射性肠炎发生于辐射暴露数月甚至数年后^[8], 常导致肠穿孔、肠梗阻、慢性腹泻及营养缺乏等症状^[9]。放射性肠炎在临床上已引起一定重视, 但其发病机制复杂且不明确, 缺乏有效的预防或治疗药物^[10]。本文综述放射性肠炎的发

病机制、治疗机制和药物研究的相关文献, 并从中探讨放射性肠炎未来的研究方向。

1 放射性肠炎的病理机制

小肠是肠道有害内容物的屏障, 具有选择性消化、吸收营养物质的功能^[11], 肠道所有类型的细胞都对辐射敏感, 组织创伤过程在照射后立即开始。放射性肠炎的潜在机制非常复杂, 可分为 2 个阶段: 黏膜损伤和随后的炎症^[12]。

1.1 放射性肠炎的黏膜损伤

电离辐射通过其在组织中的能量沉积, 对水的辐解以及产生破坏 DNA、蛋白质和脂质的自由基来杀死细胞^[12]。由此造成的黏膜损伤是多方面的, 涉及上皮和黏膜下层的细胞和组织。损伤的内皮、成纤维细胞和浸润的白细胞发出信号导致细胞凋亡、更新丧失、萎缩和溃疡, 上述变化在

基金项目: 上海市科委自然科学基金项目(21ZR1475200)

作者简介: 吴雨珊, 女, 硕士生 E-mail: wuyushan1998@qq.com

*通信作者: 王冰, 女, 博士, 副研究员 E-mail: bwang@simmm.ac.cn

层状黏膜中发生的速度较慢,但在小肠单层中的发生是突然的^[13-14]。根据 Sonis 等^[15]的观点,放化疗导致的黏膜损伤主要包括起始、信号生产及上调、信号放大、溃疡等过程。黏膜损伤的起始期由放疗造成的氧化应激、活性氧、DNA 和非 DNA 的直接损伤以及先天免疫反应的激活所触发。活性氧和先天免疫反应启动后,进一步破坏细胞膜,刺激巨噬细胞,激活多种转录因子,其中核因子 NF- κ B 起着重要作用。NF- κ B 的激活可导致多达 200 个基因的表达^[14]。这些基因的表达可导致肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)和环氧酶-2(COX-2)等多种促炎细胞因子激增。其中 TNF- α 的上调可能在 NF- κ B 上产生反馈,放大其反应^[16]。前 3 个阶段迅速导致上皮干细胞凋亡,在复层上皮(即上消化道和直肠黏膜)细胞更新的丧失会导致黏膜萎缩,发生溃疡。溃疡是细菌定植的“突破口”,特别是在肠道等微生物含量高的环境中^[17],肠道致病菌更易侵犯机体组织,加重肠道损伤。

1.2 辐射诱导的炎症反应

正常组织对辐射暴露的反应具有即时性,且随着时间推移持续存在。电离辐射可认为是一种促炎信号,导致细胞凋亡、黏膜破裂,产生活性氧、激活促炎细胞因子、趋化因子和生长因子,招募免疫细胞,从而诱导炎症反应^[18-19]。

血管内皮细胞与辐射损伤的发生和发展密切相关^[20]。辐射照射内皮细胞导致其凋亡,并呈现促炎、促血栓和抗纤溶表型,增加促炎可溶性介

质的分泌^[21]。死亡细胞产生的损伤分子相关模式和活化上皮细胞表达的黏附分子以及细胞因子激活驻留巨噬细胞,有利于中性粒细胞的早期募集。随后单核细胞募集、迁移以及常驻肥大细胞激活放大了炎症反应,并刺激促炎和促纤维化因子产生,例如 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 或 TGF- β ^[22-25]。巨噬细胞、中性粒细胞和肥大细胞进行的先天免疫反应由 B、T 淋巴细胞承担的适应性免疫支持^[12]。辐射诱导的炎症反应见图 1。

2 放射性肠炎的治疗策略

辐射引起肠黏膜损伤并导致炎症反应,放射性肠炎的治疗机制多从辐射保护、抗氧化、抗炎等方面入手。

2.1 抗氧化

辐射产生的过量活性氧,导致肠道氧化应激,对细胞内的 DNA、脂质、蛋白质等大分子产生有害影响。研究表明照射后,活性氧增多^[26],肠道氧化应激生物标志物丙二醛含量升高,谷胱甘肽含量降低,过氧化氢酶活性降低^[27]。活性氧可直接损伤细胞和组织,也可激活转录因子导致多种促炎细胞因子基因上调^[15]。因此,抗氧化是预防和减轻放射性肠炎症状的重要手段。

2.2 抗凋亡

Toll 样受体是一类致病相关分子模式识别受体,参与控制肠道内环境稳定,已有多个 Toll 样受体成员被证明具有辐射防护作用^[28]。据报道,TLR5 激动剂 CBLB502 有效减轻了小鼠和猴子的胃肠道和造血放射损伤^[29]。TLR4 也被证明通过激活

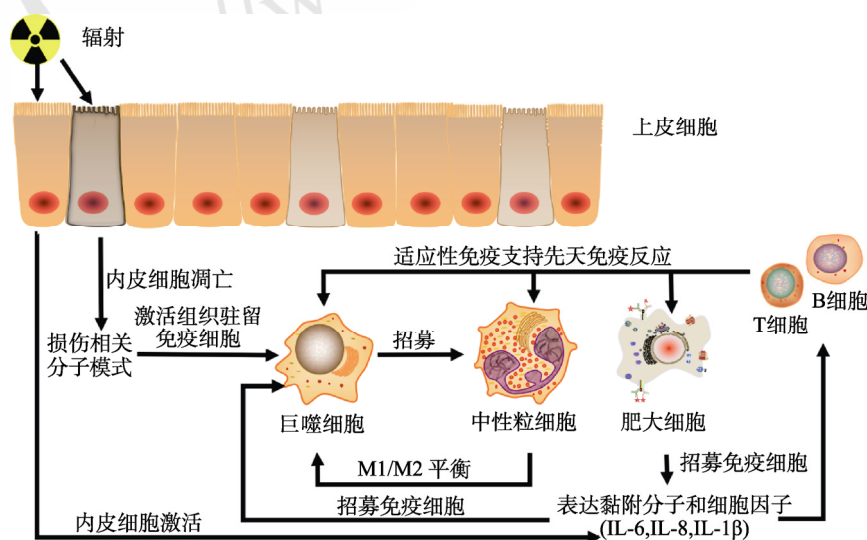


图 1 辐射诱导的炎症反应

Fig. 1 Radiation-induced inflammatory response

NF- κ B 通路在基础辐射抵抗中发挥关键作用^[30]。照射后,小鼠巨噬细胞群中 TLR4⁺和 TLR5⁺的巨噬细胞数量显著增加,而 TLR4 和 TLR5 激动剂可以改善辐射诱导的巨噬细胞募集,使 TLR4⁺和 TLR5⁺巨噬细胞数量正常化^[31]。

2.3 抗炎

PI3K/AKT 通路是炎症反应的重要调节因子,参与巨噬细胞释放细胞因子^[32]。照射后大鼠肠道中 PI3K、AKT 和 mTOR 蛋白的表达均增强,辐射可激活 PI3K,催化 Akt 的转位和磷酸化,进而通过一系列信号转导调节 mTOR 的激活^[33]。PI3K 抑制剂可降低巨噬细胞的激活^[34-35],mTOR 抑制剂可通过抑制 NF- κ B 的激活和 T 细胞功能发挥抗炎作用^[36]。抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路可成为放射性肠炎的潜在治疗靶点。

2.4 促修复

胃肠道黏膜上皮损伤后的更新依赖于肠道驻留干细胞,肠道干细胞可在较长时间内进行自我更新^[37]。严格的肠道上皮动态平衡使肠道每隔 4~5 d 就会更新上皮以维持黏膜防御,而高剂量辐射破坏了这种动态平衡,杀死肠道干细胞,并损害修复过程,导致黏膜屏障在辐射暴露后 5~10 d 内完全丧失^[38]。肠上皮的自我更新、稳态和修复依赖于 Wnt- β -catenin 信号通路,信号的激活将 β -连环蛋白转移到细胞核,启动一系列支持肠道干细胞维持和增殖的基因表达^[39]。激活 β -连环蛋白保护肠道干细胞,促进黏膜修复,也是放射性肠炎中值得研究的治疗机制之一。

2.5 调节局部微生态系统

放射可使肠道微生物区系发生显著改变,研究发现接受放射 2 h 后小鼠需氧菌数量明显下降,16 h 后肠杆菌、乳酸杆菌数量显著下降^[40]。放射后人体肠道菌群存在同样变化,且改变情况与放射相关腹泻存在相关性^[41]。肠道微生物群可加重放射肠损伤的形成过程,研究发现与普通小鼠相比,无菌小鼠抗放射能力更强^[42]。肠道菌群也可发挥保护作用,例如通过 AP-1 蛋白保护肠道上皮细胞免受放射诱导的凋亡^[43]。

3 治疗药物

截至目前,只有氨磷汀因其清除自由基的能力而被用作细胞保护佐剂来减轻肿瘤患者的辐射诱导症状^[44-47],但其作用有限。可根据上述治疗机制,通过免疫微环境调节策略指导放射性肠炎治疗药物的研发。并且一些现有药物和辅助治疗手段使用也可改善放射性肠炎的发生。

3.1 临床药物

目前放射性肠炎的临床治疗以保留灌肠、肠外营养支持、高压氧、内镜下止血等为主,国内多根据患者的临床表现进行对症治疗,给药方式一般为肠道给药、口服或静脉滴注。灌肠剂常包含地塞米松、普鲁卡因或利多卡因等抗炎、麻醉药物,还可能加入康复新液、维生素 B₁₂ 或蝮蛇血凝酶、铝镁混悬液和外用表皮生长因子^[48-49]。口服药物多为谷氨酰胺^[50-51]、蒙脱石散^[49,52]和中药汤剂^[49,51-52],静脉滴注药物常为甲硝唑注射液^[51]。放射性肠炎临床常用的治疗药物情况见表 1。

表 1 放射性肠炎的临床治疗药物

Tab. 1 Drugs for clinical treatment of radiation enteritis

药物分类	使用药物及剂量	给药方式	放射性肠炎程度	治疗效果	参考文献
化药联用	蝮蛇血凝酶 2~4 U,地塞米松注射液 5~10 mg,铝镁混悬液 15~30 mL,利多卡因 10 mL,外用表皮生长因子 500 U,甲硝唑氯化钠注射液 50~80 mL,以上合用,每天 1 次	灌肠	放射性肠炎	治愈率 52.72%	[48]
	蒙脱石散 6 g,地塞米松磷酸钠注射液 10 mg,2%盐酸利多卡因液 10 mL,以上合用,每天 1 次	灌肠	急性放射性肠炎	有效率 75.00%	[49]
	复方谷氨酰胺肠溶胶囊,每次 2 粒,每天 3 次	口服	肠黏膜损伤 1~3 度	有效率 74.3%	[50]
	谷氨酰胺每次 0.67 g,每天 3 次;蒙脱石散每袋 3 g,每次 1 袋,每天 3 次;甲硝唑注射液每次 100 mL,每天 1 次	口服+静脉滴注	肠黏膜损伤 1~3 级	有效率 76.47%	[51]
	美沙拉嗪栓每次 0.5 g,每天 2 次	栓剂	放射性损伤 1~2 度	有效率 78.8%	[52]
中成药	康复新液 100 mL,每天 1 次	灌肠	急性放射性肠炎	缓解率 93.55%	[53]
中西药联用	加味芍药汤 100 mL,蒙脱石散 6 g,地塞米松磷酸钠注射液 10 mg,2%盐酸利多卡因液 10 mL,以上合用,每天 1 次	灌肠	急性放射性肠炎	有效率 92.50%	[49]
	健脾益气化湿方 200~250 mL,每天 2 次;谷氨酰胺每次 0.67 g,每天 3 次;蒙脱石散每袋 3 g,每次 1 袋,每天 3 次;甲硝唑注射液每次 100 mL,每天 1 次	口服+静脉滴注	肠黏膜损伤 1~3 度	有效率 91.18%	[51]
	参苓白术散加味 300 mL,每天 2 次;美沙拉嗪栓每次 0.5 g,每天 2 次	口服+栓剂	放射性损伤 1~2 度	有效率 97.0%	[52]

3.2 免疫微环境调节药物

目前研究中的放射性肠炎治疗药物多通过抗氧化、抗凋亡、抑制炎症相关因子等途径来达到预防或治疗效果,其中部分药物可调节免疫微环境,在此分为化学药物、天然药物和中药复方加以整理,见表2。

3.2.1 化学药物 3,3'-二硒二丙酸(DSePA)^[26]是一种辐射保护剂。雄性白化小鼠连续5 d腹腔注射 $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ DSePA,在最后一次注射1 h后接受 γ -射线照射。DSePA预处理对5 Gy照射所致的小鼠肠道氧化应激有保护作用,并抑制5 Gy γ -射线诱导的肠细胞凋亡^[26]。DSePA预处理还可下调7 Gy照射后 *TGF- β 1*、*TNF- α* 、*iNOS*等基因的表达,并改善绒毛形态,减少肠道固有层炎性细胞的数量,同时阻止辐射诱导的IL-12水平下降,减轻辐射后Th1/Th2的失衡^[26]。

辐射后肠道微生物的变化也对放射性肠炎的发展起着重要的作用^[54],因此抗生素也是放射性肠炎治疗药物的选择之一。使用抗生素鸡尾酒(甲硝唑 $1\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 、万古霉素 $0.5\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 、氨苄青霉素 $1\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 、庆大霉素 $1\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$)对C57BL/6小鼠进行连续14 d灌胃给药 $0.4\text{ mL}\cdot\text{d}^{-1}$ 的预处理后,接受10 Gy的腹部精密照射。结果表明,抗生素鸡尾酒预处理可有效去除小鼠肠道菌群,降低肠内脂多糖含量,提高辐射后肠道菌群重构能力。此外,其通过抑制TLR4/MyD88/NF- κ B p65的信号通路,调节巨噬细胞极化,抑制TGF- β 1/Smad3/ α -SMA/E-钙黏附素的信号通路,减轻肠道炎症损伤^[55]。

3.2.2 天然药物 天然多酚白藜芦醇在葡萄、蔓越莓、花生及红酒中广泛存在^[27]。白化大鼠在接受放射治疗1周后,口服 $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 白藜芦醇3周,可降低丙二醛水平,提高谷胱甘肽水平和过氧化氢酶活性,显著降低肠道炎症因子(如TNF- α 、IL-1 β)的含量,抑制PI3K/AKT/mTOR信号通路,降低巨噬细胞的活化,并影响T细胞功能^[27]。

脂多糖和鞭毛蛋白分别是TLR4激动剂和TLR5激动剂^[31]。SD大鼠在接受20或27 Gy照射3 d后,分别注射50 mg或200 mg鞭毛蛋白或脂多糖。它们的效用与放射剂量相关,在20 Gy照射后可减少辐射诱导的巨噬细胞黏膜浸润,而在溃疡性照射(27 Gy)时则倾向增强这种浸润。20 Gy照射时,鞭毛蛋白可使TLR4⁺和TLR5⁺巨噬细胞

数量正常化,而在27 Gy照射下,经鞭毛蛋白和脂多糖处理后TLR4⁺和TLR5⁺巨噬细胞的比例仍然升高。2种放射剂量下,脂多糖(50, 200 mg)或鞭毛蛋白(200 mg)的处理使M1/M2型巨噬细胞的比率趋于正常,而50 mg鞭毛蛋白则倾向于表达更多的M2型巨噬细胞^[31]。

核桃寡肽是从核桃籽中提取的生物活性肽,具有许多潜在的生理功能^[56]。以3种浓度的核桃寡肽溶液灌胃BALB/c小鼠,并在给药第15天接受3.5 Gy照射,结果表明核桃寡肽具有抗氧化活性,可保护免疫器官,抑制细胞凋亡,降低肠道通透性,从而起到辐射保护作用^[56]。核桃寡肽中精氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、亮氨酸含量较高,其中苯丙氨酸摄入不足与巨噬细胞功能紊乱有关^[56]。

鬼臼毒素和芦丁可促进Th1刺激的巨噬细胞M2极化,同时芦丁在全身炎症反应中可促进外周巨噬细胞M2极化^[57]。它们组成的制剂G-003M在体外试验中被证实可改善致死性照射后巨噬细胞的免疫应答。致死性照射下的体内试验结果表明G-003M明显抑制小鼠小肠中IL-6、IFN- γ 和TNF- α 的滴度^[57]。

甘草甜素是从甘草中提取的主要活性成分^[58],研究发现通过在照射前2 h对C57BL/6小鼠进行不同剂量甘草甜素的预处理,并在照射后2 h内通过腹腔注射连续3 d向小鼠给予前次剂量的甘草甜素,可下调促炎因子水平,并抑制HMGB1/TLR4通路以改善放射性肠炎^[58]。

3.2.3 中药复方 中药对放射性肠炎的免疫微环境也具有调节作用。Treg细胞可以通过释放抗炎细胞因子来发挥免疫抑制和抗炎作用^[59]。人体暴露在辐射下时,产生的自由基会影响细胞的结构和功能,释放大量的内源性有害因子,导致Th17/Treg平衡向Th17偏移^[60]。加味犀角地黄汤在临床探索中已发现能明显改善放射性肠炎患者的腹痛、腹泻、便血等症状,提高其生活质量^[61]。对接受11 Gy照射的SD大鼠进行每日1次连续3 d的 $36.0\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 加味犀角地黄汤治疗后,加味犀角地黄汤可以下调IL-17和ROR γ t mRNA和蛋白的表达,上调FoxP3的mRNA和蛋白表达(ROR γ t是Th17细胞的特异性转录因子^[62],FoxP3是Treg细胞特有的核转录因子^[63]),维持Th17/Treg平衡,调节免疫微环境^[64]。

表 2 放射性肠炎治疗药物

Tab. 2 Radiation enteritis-related drugs

种类	化合物名称	药物剂量	辐射剂量	辐射区域	细胞相关因子	文献
化学药物	3,3'-二硝二丙酸	2 mg·kg ⁻¹	总: 5, 7 Gy 单: 0.52 Gy·min ⁻¹	全身	TNF-α↓ TGF-β1↓ iNOS↓ COX-2↓	[25]
	抗生素鸡尾酒(甲硝哒唑 1 g·L ⁻¹ 、万古霉素 0.5 g·L ⁻¹ 、氨苄青霉素 1 g·L ⁻¹ 、庆大霉素 1 g·L ⁻¹)	每次 0.4 mL, 每天 1 次	总: 10 Gy 单: 2 Gy·min ⁻¹	腹部	iNOS↓ CD163↓	[55]
天然药物	白藜芦醇	20 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	总: 5 Gy 单: 0.42 Gy·min ⁻¹	—	TNF-α↓ IL-1β↓	[26]
	核桃寡肽	0.22 g·kg ⁻¹ 0.44 g·kg ⁻¹ 0.88 g·kg ⁻¹	总: 3.5 Gy 单: 1 Gy·min ⁻¹	全身	TNF-α↓ IL-6↑	[56]
	脂多糖、鞭毛蛋白	每只 50, 200 μg	总: 20, 27 Gy 单: 1 Gy·min ⁻¹	直肠	TNF-α↓ IL-1β↓ CXCL10↓ IL-10↑ CCL22↑	[30]
	G-003M	6.5 mg·kg ⁻¹	总: 9 Gy 单: 1.038 Gy·min ⁻¹	全身	TNF-α↓ IFN-γ↓ IL-6↓ iNOS↓ CD206↑	[57]
	甘草甜素	5,10,20 mg·g ⁻¹ ·d ⁻¹	总: 6.5 Gy 单: 0.99 Gy·min ⁻¹	腹部	TNF-α↓ HMGB1↓ IL-1β↓ IL-6↓	[58]
	加味犀角地黄汤	36.0 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	总: 11 Gy	—	IL-17↓ RORγt↓ FOXP3↑	[64]
老药新用	BCN057	90 mg·kg ⁻¹	总: 16 Gy	腹部	—	[37]
	替普瑞酮	200 mg·kg ⁻¹	总: 12.5 Gy 单: 2 Gy·min ⁻¹	—	TNF-α↓	[65]
总结	除 BCN057 外, 其余药物均检测了炎症因子或免疫细胞相关因子的变化。炎症因子如 TNF-α、IL-1β 等均下调, 促炎免疫细胞的标记物如 iNOS、RORγt 均下调。					

3.3 已有药物新用

BCN057 是一种抗肿瘤小分子药物, Bhanja 等^[38]发现在小鼠体内发生放射性肠损伤后 BCN057 有助于诱导肠道干细胞增殖和胃肠道修复。BCN057 是典型的 Wnt-β-连环蛋白信号的激动剂, 通过促进 LGR5 阳性的肠道干细胞的再生反应, 减轻放射性肠损伤的压力。但是 BCN057 在结肠肿瘤组织中并没有显示出任何辐射防护活性, 这可能会限制其作为抗放射性肠损伤单一疗法的有效性^[38]。

替普瑞酮具有消化性溃疡的治疗价值, 最近有报道表明替普瑞酮对放射性肠损伤具有保护作用, 替普瑞酮可增强 VEGF/VEGFR1/eNOS 信号转导和降低肠上皮细胞 TNF-α 的表达, 改善小鼠存活时间、肠隐窝存活情况和绒毛长度^[65]。

3.4 辅助治疗

氨基酸和维生素常用于辅助治疗。亮氨酸在体内分解产生的天然产物羟甲基丁酸已被用于促进伤口愈合。Yavas 等^[66]表明, 羟甲基丁酸、L-谷氨酰胺和 L-精氨酸的混合物通过改善表面上皮

平滑度、胃肠道炎症、隐窝炎、隐窝变形来减轻辐射引起的急性肠道损伤。然而, 在 1 项双盲随机临床试验中, 谷氨酰胺未能诱导对急性放射性肠损伤的保护作用^[67]。维生素 E、A、C、B 被认为是具有前景的肠道辐射保护剂, 其中 γ-生育三烯醇是一种已被证明在体外对放射性肠损伤有保护作用的维生素 E^[68]。益生菌也是有效的辅助治疗手段, 动物实验结果表明, 益生菌能竞争黏附于肠壁而抑制致病菌, 对放射性肠炎有预防作用^[69]。VSL#3 益生菌、乳酸杆菌+双歧杆菌+嗜热链球菌三联菌能有效降低腹泻这一放射性肠炎常见临床症状的发生率^[70-71], 含酪乳杆菌 DN114001 益生菌饮料可显著延迟腹泻形成时间^[72], 乳酸菌+双歧杆菌也可预防放射性肠炎相关腹泻的发生^[73]。

4 总结与展望

放射性肠炎和炎症性肠病患者在临床症状(如腹泻、腹痛和肠道出血)、病理特征(如上皮破坏、黏膜溃疡)等方面有相似之处, 且慢性放射性肠炎通常具有 6 个月至 3 年的潜伏期, 20~30 年的潜伏期也不少见^[74], 导致放射性肠炎的临床诊断存在

困难,有可能被诊断为其他肠病。中国大陆恶性肿瘤发病率逐年上升^[75],接受放疗治疗的患者人次也在增加^[76],放射性肠炎作为常见的放疗并发症需要引起更多重视。因其临床症状不典型,需要更深入地研究放射性肠炎的病理机制,从临床诊断上更精准地区分放射性肠炎和其他肠病。同时也可参考病理特征相似的炎症性肠病的相关研究成果,对各类免疫细胞在放射性肠炎病程中的作用开展深入研究,为后续调节免疫微环境类药物的研发提供理论基础。

此外,放射性肠炎在较高的辐射剂量下更为常见,通过放疗技术的改进限制正常组织接受到的辐射剂量和在高剂量辐射下的暴露范围对预防放射性肠炎是至关重要的。调强放疗可防止与放疗治疗相关的正常组织的毒性,与传统全盆腔放疗或三维适形放疗相比,调强放疗的肠道辐射剂量减少 40%^[77]。图像引导放射治疗技术利用先进的影像设备对肿瘤和关键器官进行监控,能减少健康组织的辐射暴露范围^[78]。

目前放射性肠炎相关的药物研究多是通过抗氧化、减轻细胞凋亡和抑制促炎细胞因子释放等途径达到预防和治疗效果。其中部分药物也展现了调节免疫微环境的能力,比如改善巨噬细胞的免疫应答、促进巨噬细胞的 M2 极化,或减轻辐射诱导的 Th1/Th2 失衡、Th17/Treg 失衡等,表明免疫微环境调节是指导放射性肠炎治疗及药物研发的有价值方向。

REFERENCES

- [1] HARB A H, ABOU FADEL C, SHARARA A I. Radiation enteritis[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2014, 16(5): 1-9.
- [2] SUMAN S, KUMAR S, MOON B H, et al. Increased transgenerational intestinal tumorigenesis in offspring of ionizing radiation exposed parent APC^{1638N/+} mice[J]. *J Cancer*, 2017, 8(10): 1769-1773.
- [3] ELTAHAWY N A, ELSONBATY S M, ABUNOUR S, et al. Synergistic effect of aluminum and ionizing radiation upon ultrastructure, oxidative stress and apoptotic alterations in Paneth cells of rat intestine[J]. *Environ Sci Pollut Res*, 2017, 24(7): 6657-6666.
- [4] SUMAN S, KALLAKURY B V, FORNACE A J, et al. Protracted upregulation of leptin and IGF₁ is associated with activation of PI3K/Akt and JAK2 pathway in mouse intestine after ionizing radiation exposure[J]. *Int J Biol Sci*, 2015, 11(3): 274-283.
- [5] ZHANG C, NI J, LI B L, et al. CpG-oligodeoxynucleotide treatment protects against ionizing radiation-induced intestine injury[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e66586. Doi: 10.1371/journal.pone.0066586.

- [6] HAUER-JENSEN M, DENHAM J W, ANDREYEV H J. Radiation enteropathy: Pathogenesis, treatment and prevention[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11(8): 470-479.
- [7] HALE M F. Radiation enteritis[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2020, 36(3): 208-214.
- [8] THEIS V S, SRIPADAM R, RAMANI V, et al. Chronic radiation enteritis[J]. *Clin Oncol: R Coll Radiol*, 2010, 22(1): 70-83.
- [9] LU L, LI W, CHEN L, et al. Radiation-induced intestinal damage: Latest molecular and clinical developments[J]. *Future Oncol*, 2019, 15(35): 4105-4118.
- [10] MILLER R C, PETEREIT D G, SLOAN J A, et al. N08C9 (alliance): A phase 3 randomized study of sulfasalazine versus placebo in the prevention of acute diarrhea in patients receiving pelvic radiation therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 95(4): 1168-1174.
- [11] BEUMER J, CLEVERS H. Cell fate specification and differentiation in the adult mammalian intestine[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(1): 39-53.
- [12] FRANÇOIS A, MILLIAT F, GUIPAUD O, et al. Inflammation and immunity in radiation damage to the gut mucosa[J]. *Biomed Res Int*, 2013(2013): 123241. Doi: 10.1155/2013/123241.
- [13] CHAVELI-LÓPEZ B. Oral toxicity produced by chemotherapy: A systematic review[J]. *J Clin Exp Dent*, 2014, 6(1): e81-e90.
- [14] VILLA A, SONIS S T. Mucositis[J]. *Curr Opin Oncol*, 2015, 27(3): 159-164.
- [15] SONIS S T, ELTING L S, KEEFE D, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: Pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients[J]. *Cancer*, 2004, 100(9 Suppl): 1995-2025.
- [16] SONIS S T. The biologic role for nuclear factor-kappaB in disease and its potential involvement in mucosal injury associated with anti-neoplastic therapy[J]. *Crit Rev Oral Biol Med*, 2002, 13(5): 380-389.
- [17] CINAUSERO M, APRILE G, ERMACORA P, et al. New frontiers in the pathobiology and treatment of cancer regimen-related mucosal injury[J]. *Front Pharmacol*, 2017(8): 354. Doi: 10.3389/fphar.2017.00354.
- [18] POLISTENA A, JOHNSON L B, OHIAMI-MASSERON S, et al. Local radiotherapy of exposed murine small bowel: Apoptosis and inflammation[J]. *BMC Surg*, 2008(8): 1. Doi: 10.1186/1471-2482-8-1.
- [19] ONG Z Y, GIBSON R J, BOWEN J M, et al. Pro-inflammatory cytokines play a key role in the development of radiotherapy-induced gastrointestinal mucositis[J]. *Radiat Oncol*, 2010(5): 22. Doi: 10.1186/1748-717X-5-22.
- [20] MILLIAT F, FRANÇOIS A, TAMARAT R. Role of endothelium in radiation-induced normal tissue damages[J]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, 2008, 57(3): 139-148.
- [21] WANG J, BOERMA M, FU Q, et al. Significance of endothelial dysfunction in the pathogenesis of early and delayed radiation enteropathy[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(22): 3047-3055.
- [22] BERTHRONG M, FAJARDO L F. Radiation injury in surgical pathology[J]. *Am J Surg Pathol*, 1981, 5(2): 153-178.
- [23] LANGBERG C W, HAUER-JENSEN M, SUNG C C, et al. Expression of fibrogenic cytokines in rat small intestine after

- fractionated irradiation[J]. *Radiother Oncol*, 1994, 32(1): 29-36.
- [24] RICHTER K K, LANGBERG C W, SUNG C C, et al. Increased transforming growth factor beta (TGF-beta) immunoreactivity is independently associated with chronic injury in both consequential and primary radiation enteropathy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, 39(1): 187-195.
- [25] BLIRANDO K, MILLIAT F, MARTELLY I, et al. Mast cells are an essential component of human radiation proctitis and contribute to experimental colorectal damage in mice[J]. *Am J Pathol*, 2011, 178(2): 640-651.
- [26] KUNWAR A, BAG P P, CHATTOPADHYAY S, et al. Anti-apoptotic, anti-inflammatory, and immunomodulatory activities of 3, 3'-diselenodipropionic acid in mice exposed to whole body γ -radiation[J]. *Arch Toxicol*, 2011, 85(11): 1395-1405.
- [27] RADWAN R R, KARAM H M. Resveratrol attenuates intestinal injury in irradiated rats via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Environ Toxicol*, 2020, 35(2): 223-230.
- [28] GUO J, LIU Z, ZHANG D, et al. TLR4 agonist monophosphoryl lipid A alleviated radiation-induced intestinal injury[J]. *J Immunol Res*, 2019(2019): 2121095. Doi: 10.1155/2019/2121095.
- [29] BURDELYA L G, KRIVOKRYSENKO V I, TALLANT T C, et al. An agonist of toll-like receptor 5 has radioprotective activity in mouse and primate models[J]. *Science*, 2008, 320(5873): 226-230.
- [30] GUO J, CHEN Y, LEI X, et al. Monophosphoryl lipid A attenuates radiation injury through TLR4 activation[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(49): 86031-86042.
- [31] LACAVÉ-LAPALUN J V, BENDERITTER M, LINARD C. Flagellin or lipopolysaccharide treatment modified macrophage populations after colorectal radiation of rats[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 346(1): 75-85.
- [32] TANG Y, LIU B, LI J, et al. Genetic variants in PI3K/AKT pathway are associated with severe radiation pneumonitis in lung cancer patients treated with radiation therapy[J]. *Cancer Med*, 2016, 5(1): 24-32.
- [33] PLASTARAS J P, DORSEY J F, CARROLL K, et al. Role of PI3K/Akt signaling in TRAIL-and radiation-induced gastrointestinal apoptosis[J]. *Cancer Biol Ther*, 2008, 7(12): 2047-2053.
- [34] GHIGO A, DAMILANO F, BRACCINI L, et al. PI3K inhibition in inflammation: Toward tailored therapies for specific diseases[J]. *Bioessays*, 2010, 32(3): 185-196.
- [35] FOSTER J G, BLUNT M D, CARTER E, et al. Inhibition of PI3K signaling spurs new therapeutic opportunities in inflammatory/autoimmune diseases and hematological malignancies[J]. *Pharmacol Rev*, 2012, 64(4): 1027-1054.
- [36] BHONDE M R, GUPTA R D, DADARKAR S D, et al. A novel mTOR inhibitor is efficacious in a murine model of colitis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2008, 295(6): G1237-G1245.
- [37] CHEN W, JU S W, LU T, et al. Directional delivery of RSPO₁ by mesenchymal stem cells ameliorates radiation-induced intestinal injury[J]. *Cytokine*, 2017(95): 27-34.
- [38] BHANJA P, NORRIS A, GUPTA-SARAF P, et al. BCN057 induces intestinal stem cell repair and mitigates radiation-induced intestinal injury[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 26. Doi: 10.1186/s13287-017-0763-3.
- [39] BHANJA P, SAHA S, KABARRITI R, et al. Protective role of R-spondin1, an intestinal stem cell growth factor, against radiation-induced gastrointestinal syndrome in mice[J]. *PLoS One*, 2009, 4(11): e8014. Doi: 10.1371/journal.pone.0008014.
- [40] JOHNSON L B, RIAZ A A, ADAWI D, et al. Radiation enteropathy and leucocyte-endothelial cell reactions in a refined small bowel model[J]. *BMC Surg*, 2004(4): 10. Doi: 10.1186/1471-2482-4-10.
- [41] MANICHANH C, VARELA E, MARTINEZ C, et al. The gut microbiota predispose to the pathophysiology of acute postradiotherapy diarrhea[J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(7): 1754-1761.
- [42] CRAWFORD P A, GORDON J I. Microbial regulation of intestinal radiosensitivity[J]. *PNAS*, 2005, 102(37): 13254-13259.
- [43] QU F, XIANG Z, ZHANG Y, et al. A novel p38 MAPK identified from *Crassostrea hongkongensis* and its involvement in host response to immune challenges[J]. *Mol Immunol*, 2016(79): 113-124.
- [44] HUANG B, HE T, YAO Q, et al. Amifostine suppresses the side effects of radiation on BMSCs by promoting cell proliferation and reducing ROS production[J]. *Stem Cells Int*, 2019(2019): 8749090. Doi: 10.1155/2019/8749090.
- [45] COOK J A, NAZ S, ANVER M R, et al. Cancer incidence in C3H mice protected from lethal total-body radiation after amifostine[J]. *Radiat Res*, 2018, 189(5): 490-496.
- [46] KOULOULIAS V E, KOUVARIS J R, PISSAKAS G, et al. Phase II multicenter randomized study of amifostine for prevention of acute radiation rectal toxicity: Topical intrarectal versus subcutaneous application[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 62(2): 486-493.
- [47] KATSANOS K H, BRIASOULIS E, TSEKERIS P, et al. Randomized phase II exploratory study of prophylactic amifostine in cancer patients who receive radical radiotherapy to the pelvis[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2010(29): 68. Doi: 10.1186/1756-9966-29-68.
- [48] YOU X H. Nursing intervention experience of radiation enteritis caused by radiotherapy of cervical cancer patients[J]. *Smart Health(智慧健康)*, 2020, 6(24): 22-23.
- [49] LI M L, WU X H. Clinical observation on the prevention of acute radiation enteritis after radiotherapy for pelvic malignant tumor by bifidobacterium triplex active bacterium preparation (Peifikang)[J]. *Tianjin Pharm(天津药学)*, 2020, 32(4): 27-29.
- [50] PAN S, ZHOU Y L. Clinical observation of mild moxibustion combined with Western medication for radiation enteritis[J]. *Shanghai J Acup Moxib(上海针灸杂志)*, 2021, 40(6): 676-680.
- [51] FU Z D. Application effect of Jianpi Yiqi Huashi recipe in the treatment of radiation enteritis caused by radiotherapy of rectal cancer[J]. *China Mod Med(中国当代医药)*, 2021, 28(13): 187-189, 197.
- [52] YANG T. Effects of modified Shenlingbaizhu powder combined with mesalazine suppository in the treatment of chronic radiation enteritis and its influence on gastrointestinal function[J]. *China J Pharm Econom(中国药物经济学)*, 2021, 16(6): 62-65, 70.
- [53] LIU K S, ZHAO C L, REN Q Y, et al. Observation on the therapeutic effect of Qingre Cuyu decoction combined with Kangfuxin solution enema for acute stage of radiation

- enteritis[J]. J Emerg Tradit Chin Med(中国中医急症), 2021,30(4): 678-681.
- [54] REIS FERREIRA M, ANDREYEV H J N, MOHAMMED K, et al. Microbiota- and radiotherapy-induced gastrointestinal side-effects (MARS) study: A large pilot study of the microbiome in acute and late-radiation enteropathy[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(21): 6487-6500.
- [55] ZHAO Z, CHENG W, QU W, et al. Antibiotic alleviates radiation-induced intestinal injury by remodeling microbiota, reducing inflammation, and inhibiting fibrosis[J]. ACS Omega, 2020, 5(6): 2967-2977.
- [56] ZHU N, LIU R, HE L X, et al. Radioprotective effect of walnut oligopeptides against gamma radiation-induced splenocyte apoptosis and intestinal injury in mice[J]. Molecules, 2019, 24(8): 1582. Doi: 10.3390/molecules24081582.
- [57] NADELLA V, RANJAN R, SENTHILKUMARAN B, et al. Podophyllotoxin and rutin modulate M1(iNOS+) macrophages and mitigate lethal radiation(LR) induced inflammatory responses in mice[J]. Front Immunol, 2019(10): 106. Doi: 10.3389/fimmu.2019.00106.
- [58] ZHANG X M, HU X, OU J Y, et al. Glycyrrhizin ameliorates radiation enteritis in mice accompanied by the regulation of the HMGB1/TLR4 pathway[J]. Evid Based Complement Altern Med, 2020(2020): 8653783. Doi: 10.1155/2020/8653783.
- [59] TANG M, CHENG L, LI F, et al. Transcription factor IRF₄ dysfunction affects the immunosuppressive function of treg cells in patients with primary immune thrombocytopenia[J]. Biomed Res Int, 2019(2019): 1050285. Doi: 10.1155/2019/1050285.
- [60] WANG Y, XU G, WANG J, et al. Relationship of Th17/treg cells and radiation pneumonia in locally advanced esophageal carcinoma[J]. Anticancer Res, 2017, 37(8): 4643-4647.
- [61] FENG J, WANG Y G, XU C Y, et al. Study on the mechanism of clearing heat and detoxication and cooling blood method to improve blood coagulation and microcirculation in rats with acute radiation injury[J]. China J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志), 2019, 34(1): 355-358.
- [62] KLASSEN C, MEYER A, WITTEKIND P S, et al. Prostaglandin receptor EP4 expression by Th17 cells is associated with high disease activity in ankylosing spondylitis[J]. Arthritis Res Ther, 2019, 21(1): 159. Doi: 10.1186/s13075-019-1948-1.
- [63] BIN DHUBAN K, BARTOLUCCI S, D'HENNEZEL E, et al. Signaling through gp130 compromises suppressive function in human FOXP3⁺ regulatory T cells[J]. Front Immunol, 2019, 10: 1532. Doi: 10.3389/fimmu.2019.01532.
- [64] WANG Y G, GAO Y, FENG J, et al. Effect of modified Xijiao Dihuang decoction () on intestinal flora and Th17/treg in rats with radiation enteritis[J]. Chin J Integr Med, 2021, 27(3): 198-205.
- [65] HAN N K, JEONG Y J, PYUN B J, et al. Geranylgeranylacetone ameliorates intestinal radiation toxicity by preventing endothelial cell dysfunction[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(10): 2103. Doi: 10.3390/ijms18102103.
- [66] YAVAS C, YAVAS G, CELIK E, et al. Beta-hydroxy-beta-methyl-butyrate, L-glutamine, and L-arginine supplementation improves radiation-induced acute intestinal toxicity[J]. J Diet Suppl, 2019, 16(5): 576-591.
- [67] VIDAL-CASARIEGO A, CALLEJA-FERNÁNDEZ A, DE URBINA-GONZÁLEZ J J, et al. Efficacy of glutamine in the prevention of acute radiation enteritis: A randomized controlled trial[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2014, 38(2): 205-213.
- [68] BANERJEE S, SHAH S, MELNYK S, et al. Cebpδ is essential for gamma-tocotrienol mediated protection against radiation-induced hematopoietic and intestinal injury[J]. Antioxidants, 2018, 7(4): 55. Doi: 10.3390/antiox7040055.
- [69] DEMIRER S, AYDINTUG S, ASLIM B, et al. Effects of probiotics on radiation-induced intestinal injury in rats[J]. Nutrition, 2006, 22(2): 179-186.
- [70] DELIA P, SANSOTTA G, DONATO V, et al. Prevention of radiation-induced diarrhea with the use of VSL#3, a new high-potency probiotic preparation[J]. Am J Gastroenterol, 2002, 97(8): 2150-2152.
- [71] DELIA P, SANSOTTA G, DONATO V, et al. Use of probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(6): 912-915.
- [72] GIRALT J, REGADERA J P, VERGES R, et al. Effects of probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 in prevention of radiation-induced diarrhea: Results from multicenter, randomized, placebo-controlled nutritional trial[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 71(4): 1213-1219.
- [73] CHITAPANARUX I, CHITAPANARUX T, TRAISATHIT P, et al. Randomized controlled trial of live *Lactobacillus acidophilus* plus *Bifidobacterium bifidum* in prophylaxis of diarrhea during radiotherapy in cervical cancer patients[J]. Radiat Oncol, 2010(5): 31. Doi: 10.1186/1748-717X-5-31.
- [74] HAUER-JENSEN M, DENHAM J W, ANDREYEV H J. Radiation enteropathy: Pathogenesis, treatment and prevention[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2014, 11(8): 470-479.
- [75] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [76] ZHANG Y, YI J L, JIANG W. Survey on the basic information of personnel and facilities of radiotherapy in Chinese mainland in 2019[J]. China Cancer(中国肿瘤), 2020, 29(5): 321-326.
- [77] PORTELANCE L, CHAO K S, GRIGSBY P W, et al. Intensity-modulated radiation therapy(IMRT) reduces small bowel, rectum, and bladder doses in patients with cervical cancer receiving pelvic and Para-aortic irradiation[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 51(1): 261-266.
- [78] STERZING F, ENGELHART-CABILLIC R, FLENTJE M, et al. Image-guided radiotherapy: A new dimension in radiation oncology[J]. Dtsch Arztebl Int, 2011, 108(16): 274-280.

收稿日期: 2021-03-13

(本文责编: 蔡珊珊)