

中国放射性肠道损伤中西医诊治专家共识

中国抗癌协会中西医整合肿瘤专业委员会,重庆市中医药行业协会中医肿瘤专业委员会

中图分类号:R818.8 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2023)10-1693-09

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2023.10.001

【关键词】 放射性肠道损伤 中医治疗 西医治疗 专家共识

放射治疗(RT)是腹部盆腔恶性肿瘤(胃肠道、泌尿系统和妇科癌症)必不可少的治疗手段,随之而来伴发的放射性肠道损伤(RII)是难以完全避免的临床问题。盆腔放射性治疗常见受损部位包括直肠、乙状结肠、盆腔组小肠及回盲部,以放射性直肠损伤最为常见。目前,RII的规范化诊治水平仍处在初级阶段。2018年由中国医师协会外科医师分会及中华医学会外科学分会结直肠外科学组牵头制定并发布的《中国放射性直肠炎诊治专家共识(2018版)》^[1],开启了国内RII规范化临床诊治工作的良好开端。2021年发布的《中国放射性直肠损伤多学科诊治专家共识(2021版)》^[2],肿瘤内科、放射治疗专家的加入,使RII在西医治疗领域实现多学科融合发展,进一步提高我国RII规范化诊治水平。大量临床研究显示,中医药治疗RII疗效确切,且中华中医药学会肿瘤分会早在2017年牵头拟定并发布了《放射性直肠炎(肠癖)中医诊疗专家共识(2017版)》,近年来多个基于新的临床研究的Meta分析等高水平临床证据也验证了中医药治疗RII的有效性。为此中国抗癌协会中西医整合专业委员会和重庆市中医药行业协会中医肿瘤专业委员会充分发挥中西医内、外科肿瘤专家汇集优势,组织编写了《中国放射性肠道损伤中西医诊治专家共识(2023版)》,推动我国在RII规范诊治方面中西医整合诊治发展。

1 病因与发病

1.1 病因与病理生理

RII是指高剂量放射线照射导致肿瘤附近的肠管发生物理性损伤,电离辐射可以破坏DNA双链结构产生大量活性氧,激活多种信号通路,造成脂质过氧化从而引起细胞死亡。根据病程特点可分为急性放射性肠道损伤(ARII)和慢性放射性肠道损伤(CRII)。ARII的主要病理改变为黏膜炎症及间质水肿、上皮细胞坏死、固有层中性粒细胞及嗜酸性粒细胞等炎症细胞浸润、隐窝数量减少及隐窝脓肿、黏膜下层间质水肿等。CRII的病理特征为黏膜脱落、隐窝结构消失、固有层淋巴细胞及浆细胞浸润、闭塞性

血管炎和肠间质纤维化等。

1.2 中医病名及病因病机

根据RII发病部位及主要症状表现,属于中医学“肠癖”范畴。放射线在中医学病因认识范畴属外感“火热毒邪”,病位在肠,病理要素以“湿、热、毒”为主,病理性质为本虚标实,虚实夹杂,以脾虚为本,湿热为标。

RII中医病机为:肿瘤患者素有正气亏虚之本,又有癌毒结聚之标,放射线之火热毒邪直接损伤脾胃,运化失职,湿邪内生,湿、热相搏,蕴藉肠腑,湿、热、毒邪胶着缠绵,腑气壅滞,气机不畅,小肠受盛失职,大肠传导失司,故见腹痛、腹泻、里急后重、黏液血便、大便次数改变;同时火热熏蒸肠道,损伤血络,血溢脉外,肉腐成脓,出现肛门灼痛,黏液、脓血便。上症迁延不愈,机体素虚,加之耗伤气血,日久伤脾肾之阳,则可见泄泻无度,完谷不化,腰酸膝软,伴见形体消瘦、头晕耳鸣、五心烦热、乏力气短等阴阳气血俱虚的症状。综上所述,RII是虚、湿、热、毒之间虚实夹杂的动态病机演进过程。

2 诊断与鉴别诊断

2.1 诊断

2.1.1 临床表现 ARII主要表现为腹痛、腹泻、便血、便急、便频、肛门疼痛、黏液性大便、里急后重、大便失禁、排便困难等;其中便血常为首要症状。CRII仍然可能持续进展,最终导致如直肠狭窄、直肠瘘等情况发生。少数患者进展至晚期后还可出现如直肠大出血、直肠狭窄、肠梗阻、深溃疡、肠穿孔、瘘管形成等晚期严重并发症,多见于放疗结束后2~5年。

2.1.2 体格检查 RII早期或损伤较轻者体格检查可无特殊。在腹部查体过程中,需排除放射性小肠炎,注意肠鸣音、肠型、压痛的特点。直肠指检过程中也可能只有肛门括约肌痉挛和触痛;有的直肠前壁可有增厚、水肿、变硬、指套染血。有时可触及溃疡、狭窄或瘘管,有3%严重直肠损伤者形成直肠阴道瘘,配合妇科阴道检查有助于诊断。

2.1.3 实验室检查 RII缺乏特异性的实验室检查指

标,目前主要检测肠道屏障功能、氧化应激和炎症标志物指标。放射治疗导致肠黏膜屏障功能受损,肠道通透性增加,引起血清D-乳酸、二胺氧化酶升高,可作为RII早期识别的指标。肠道氧化应激检测方法是二氢二氯荧光黄双乙酸钠试验,也可检测超氧化物歧化酶、过氧化氢酶等抗氧化酶活性。炎症因子检查包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素- 1β (IL- 1β)、白细胞介素-6(IL-6)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子等。

2.1.4 结肠镜检查 可以选择直肠镜、结肠镜、小肠镜和胶囊内镜进行RII内镜下诊断和病变严重程度评估。急性期结肠镜下表现为开始数周内可见黏膜充血、水肿和脆性增加,触及易出血,甚至有溃疡形成。慢性期则表现为黏膜增厚、变硬,毛细血管扩张、溃疡、狭窄、坏死等,以毛细血管扩张最典型。对可疑恶变者可以电子染色、化学染色、放大观察,进行病理活检鉴别。由于愈合能力差,活检带来的损伤可迁延不愈,不推荐常规镜下活检,以免造成医源性溃疡甚至穿孔。对于怀疑有放射性小肠损伤的患者,可以考虑胶囊内镜或小肠镜检查。小肠镜检查存在肠系膜牵拉损伤,出血和穿孔风险,胶囊内镜则存在一定的胶囊滞留风险,因此,行小肠镜和胶囊检查前需充分评估相关风险,并做好知情同意。

2.1.5 影像检查 钡剂和碘水造影可以直观肠管狭窄部位及严重程度,瘘管形成部位、数量及走行。腹盆部CT和MRI检查是评估肠道放射性损伤的有无及程度的重要手段,可以观察肠壁增厚的特征、程度和范围,病变肠壁邻近结构的改变。CT仿真结肠镜(CTVC)将虚拟内镜技术与断层影像相结合,可同时观察黏膜改变和结肠壁、结肠周围软组织情况。CT血管造影(CTA)可以帮助不明原因出血的患者寻找潜在的出血部位和原因。磁共振小肠造影(MRE)是近年来开展的一种新技术,是结合传统小肠造影的优点和磁共振形态学成像方面优势的检查方法,可较准确反映放射性肠炎的位置和范围。

2.1.6 组织病理检查 RII最早可识别的组织学改变发生在数小时内,包括固有层淋巴细胞和上皮细胞凋亡、上皮细胞复制停止以及血管内皮细胞受损,并导致小肠和结肠柱状上皮细胞的新生细胞丢失。在结肠中,有丝分裂减少,隐窝上皮细胞核极性丧失,杯状细胞丢失导致黏液分泌减少,可伴有粒细胞和嗜酸性粒细胞组成的微脓肿。黏膜和黏膜下水肿也可在小肠和结肠发生。血管损伤和再生在延迟放射损伤性病理标本中常见,有时呈局灶性分布。延迟性放射损伤可引起中型肌性动脉的肌内膜增生和管腔狭窄,导致慢性缺血性损伤。局部缺血区域可发生表面黏膜溃疡,邻近深部溃疡的血管壁可见纤维蛋白样坏死,并常有血栓形成。小动脉内膜中存在吞噬脂肪滴的

巨噬细胞或泡沫状巨噬细胞是延迟放射损伤的另一个特征性表现。毛细血管扩张常出现在黏膜下层,可能是放射性肠炎中有时观察到的弥漫性出血的原因。在延迟性放射损伤中,黏膜下层可见胶原沉积和纤维化的增加,纤维化可局限于黏膜下层,也可延伸穿过固有肌层,并导致消化道任何放射区域肠壁增厚或肠腔狭窄。在纤维化区域可见核形态不规则增大、深染的非典型成纤维细胞。

2.2 鉴别诊断

2.2.1 肿瘤复发与转移 放射性肠炎与肿瘤复发都有可能引起肠梗阻的表现,需结合影像学检查、内窥镜检查、活组织检查以鉴别。

2.2.2 溃疡性结肠炎 可合并慢性反复腹泻,无盆腔放射治疗病史,结肠镜可见以直肠为主的左半结肠,或全结肠黏膜出现充血、水肿、糜烂、溃疡形成,结合病理学检查发现肠黏膜慢性炎症,同时合并隐窝炎以及隐窝脓肿的形成。

2.2.3 急性感染性肠炎 急性起病,常有不洁食物史或疫区接触史,常伴发热和腹痛,具有自限性;抗菌药物治疗有效;粪便检出病原体可确诊。

2.2.4 肠结核 患者有结核病史,腹痛、腹部包块、排便习惯改变、结核性中毒症状,结合胃肠道X线检查可见肠管狭窄、龛影以及激惹征象,病理组织学检查有结核杆菌、干酪样坏死性肉芽肿可明确诊断。

2.2.5 大肠憩室 有时也会有便血,通过肠镜检查可以见到圆形或烧瓶状的憩室。

2.2.6 克罗恩病 好发于青年,常见腹痛、腹泻、肠梗阻、发热、消瘦、贫血、食欲减退、恶心、呕吐、腹部肿块及瘘管形成等症状和体征。X线钡餐和纤维结肠镜检查有助于鉴别。

3 临床特点与分型

3.1 ARII

ARII是难以完全避免的,多在第4周和第5周之间发生,表现为大便次数增多,解便急迫、腹泻和里急后重等,多数呈自限,当肠道严重受损时,会发生败血性休克甚至导致死亡。

3.2 CRII

CRII临床表现各不相同,包括非特异性不适、体重减轻、腹痛、腹泻、吸收不良、狭窄、不全或完全性肠梗阻和偶发的非创伤性穿孔。根据患者的临床症状、内镜下表现、病理表现,将CRII做以下分类,以便于临床的诊断、管理及治疗。

3.2.1 炎症型 临床上以肛门坠胀、大便次数增多、黏液便或大便不成形,但肉眼便血尚不明显等症状为主(但可以镜下出血),症状较轻微,为慢性损伤早期表现或急性放射性肠炎迁延而来。内镜下可见肠道黏膜肿

胀、轻度充血、少许毛细血管扩张。

3.2.2 出血型 除炎症型症状外,伴有明显便血,为慢性损伤早中期表现,也是患者最常见的就诊原因。内镜下表现为肠道黏膜充血糜烂红肿明显,伴有典型的不同程度的黏膜层毛细血管扩张,无深溃疡形成。

3.2.3 溃疡型 直肠溃疡临床上可表现为大便次数增多、肛门坠胀、疼痛、黏液便、里急后重等症状,为慢性放射性肠炎的中晚期。内镜下表现为不同程度的黏膜溃疡形成,甚至出现肠穿孔、肠坏死、肠痿、肠道阴道、尿道等透壁性改变。放射性损伤导致的溃疡面最常位于直肠中下段前壁,通常迁延难愈,直肠肛门症状明显且顽固。

3.2.4 狭窄型 临床上表现为阵发性腹胀、腹痛、排便困难、肠鸣、排便变细等不同程度的肠道不全性梗阻症状,为慢性放射性肠炎的晚期临床表现。内镜检查可见肠管局部管腔狭窄或肠腔僵硬,可伴有上段肠管扩展等不全性梗阻,甚至难以进镜等表现。

3.2.5 混合型 病变进展过程中,部分病变可表现为混合性改变,兼有出血、溃疡、狭窄等表现,症状多变且复杂,各种临床症状发生、病理状态、内镜下表现并没有绝对的时间及空间界限。

3.3 中医证候与分型

3.3.1 ARII ARII患者中医证候表现以腹痛腹泻,大便频数,里急后重,黏液或脓血,肛门灼痛、坠胀,便下黏液脓血,舌红,苔黄腻,脉濡数或滑数为主。

3.3.2 CRII CRII患者中医证候为纳差乏力,头晕气短,肛门坠胀,便质稀溏,完谷不化,舌淡或淡红胖,苔白腻,脉细弱或细濡。

3.3.3 中医病机及分型 本共识专家组认为目前RII病机为本虚标实,虚实夹杂是基本病机,病位在大肠,主病之脏为脾,热毒蕴结,脾胃受损,致肠道受盛化物、泌别清浊、传导功能失司,其中医辨证分型 ARII 以肠道湿热证为主,CRII 以脾虚湿蕴证为主。

4 RII病情评估

4.1 整体病情评估

4.1.1 原发肿瘤情况 肠道肿瘤的临床症状容易与慢性放射性肠炎临床症状混淆,而二者治疗方案完全不同。因此在评估RII的时候要使用肿瘤标志物、内镜、影像学等检查手段,明确患者原发肿瘤的情况。

4.1.2 基础情况 采用卡氏功能量表(KPS)评分、全身功能状态量表(PS)评分来评估患者体能状况,需要手术的患者需要进行美国麻醉医师协会(ASA)评分。采用成人癌症生存者生命质量量表(QLACS)或欧洲癌症研究与治疗组织(EORTC)生活质量核心30问卷调查(QLQ-C30)进行生活质量评估,以了解患者真实的生活状态,为后续治疗提供指导。

4.1.3 合并疾病情况 需要评估影响RII治疗的基础疾病,如糖尿病可能影响全身激素使用,胃溃疡可能影响非甾体抗炎使用,而心肺基础疾病可能影响手术的进行,肝肾功能异常对需要使用抗生素的患者可能产生影响。

4.1.4 精神心理状态 肿瘤患者多数存在抑郁、焦虑、恐惧等心理问题,罹患CRII会加重其精神心理状态的程度。在治疗CRII前需要进行健康问卷抑郁量表(PHQ-9)、医院焦虑抑郁量表(HADS)、焦虑抑郁自测量表(SAS/SDS)的调查,评估患者精神心理状态。

4.1.5 NRS评估 临床上最常用的疼痛评估工具有数值评定量表(NRS)、视觉模拟量表(VAS)、语言评定量表(VRS)和面部疼痛修正量表(FPS-R)。

4.2 营养状况评估

随着疾病严重程度的加剧,RII患者营养风险显著增加。所以RII患者在初诊时应常规进行营养风险筛查,对有营养风险的患者进行营养状况评定,确定营养治疗方案,并给予营养支持治疗。目前临床应用最广泛的是营养风险筛查表2002(NRS 2002),评分 ≥ 3 分提示有营养风险,需要进行营养支持治疗。

4.3 临床症状(RTOG分级)评估

根据临床症状和需要干预的程度,RII分级参考RTOG/EORTC晚期放射性损伤分级标准如下。0级:没有影响,没有明显的症状,不需要干预。1级:轻度,自限性症状,包括很少出血或黏液分泌物;不需要止痛药的直肠不适或疼痛,但不需要药物治疗的稀便。2级:中度,需要保守管理与治疗,生活方式不受明显影响:包括不需要定期护理垫的间歇性直肠出血,肠镜下的直肠红斑,需要药物治疗的腹泻或疼痛。3级:严重,明显影响患者生活方式,包括直肠出血或黏液需要定期使用护理垫和轻微手术干预;腹泻需要静脉营养支持,直肠疼痛需要麻醉,直肠溃疡。4级:危及生命,致残性肠梗阻、瘘管形成,需要住院治疗的出血,需要胃肠减压,或需要积极的手术干预。5级:死亡,与辐射效应直接相关的死亡。

4.4 消化内镜评估(VRS内镜评分)

因直肠前壁常因受辐射剂量大,其病变最为严重,研究也比较多,病变程度被单独评级。Sherman等按病变严重程度将肠道损伤的临床表现分为4级。I级:黏膜呈局限或弥漫性充血,血管扩张,组织变脆,容易出血或接触出血,可伴糜烂但无溃疡形成。II级:伴有灰色附性痂皮状白苔的溃疡形成。III级:除了有溃疡和各种程度直肠炎外,同时伴有肠腔狭窄。IV级:除有直肠炎、溃疡外,伴瘘管形成或穿孔。

2000年Wachter等首次介绍了RII 5个病理特征(黏膜充血、毛细血管扩张、溃疡、狭窄、坏死)的内镜评分方法,并根据各个病理特征的不同程度进行分级,即

维也纳直肠镜评分(VRS)。

4.5 影像学评估

放射性肠损伤的CT表现如下。1)肠道改变:受累肠管壁增厚,多<10 mm,呈均匀增厚,肠壁光整。当肠壁黏膜下水肿明显时,可见靶征,增强扫描分层状强化;常伴肠梗阻,以不全性梗阻多见,一方面由于肠壁纤维化导致肠腔狭窄,一方面由于周围组织的慢性炎症粘连所致。2)肠系膜、腹膜、盆壁改变:肠系膜血管增粗、边缘模糊,系膜及皮下脂肪密度增高,模糊,盆壁肌肉肿胀、肌间隙模糊,腹膜、盆底筋膜常增厚。3)腹腔改变:当肠壁缺血进一步发展、肠壁溃疡穿破肠壁引起腹膜炎、盆腔脓肿,也可形成肠瘘。盆腔脓肿可以局限在病变肠管的附近,也可以在远离破口的盆腔低洼区域,增强扫描脓肿壁环形强化,有利于脓肿边界的显示。窦道常难以在CT上直接显示,结合肠道造影见管状对比剂或气体可提示窦道的存在。

放射性肠损伤的MRI表现:急性期患者病变肠壁明显增厚,在T2WI上因黏膜下层水肿增厚而呈现特征性的“同心圆”或靶征样分层,黏膜炎性病变严重时,黏膜层还可以进一步出现分层,由内向外呈高信号-稍低信号表现;增强后黏膜层及固有肌层显著强化,呈现“同心圆”样分层强化;合并溃疡时肠壁内缘可表现不规整;当出现肠瘘时,瘘管表现为管状T1WI稍低信号、T2WI压脂高信号影,增强后瘘管壁明显强化;当病变区出现明显纤维化改变时,在T2WI及DWI呈低信号,增强扫描肠壁强化程度降低。

4.6 病理学评估

病理医师应详细记录送检标本的外观特征如取材数量、大小、颜色、质地、有无显著坏死出血以及标本是否妥善处理等情况,并全面了解临床病史、内镜检查及其他辅助检查结果有无异常变化。组织学切片的观察应包括肠黏膜上皮和间质成分、炎症状态等,重点关注:1)上皮有无隐窝炎或隐窝微脓肿、萎缩、坏死缺失、化生、非典型性、异型增生和肿瘤等,其中对远端结肠和直肠活检标本应重点关注有无深在性囊性结肠炎改变;2)间质有无纤维化、纤维蛋白原性渗出、非典型成纤维细胞、坏死,不同类型的血管(主要包括毛细血管、小动静脉、中等大小动静脉等)血管内皮细胞形态改变、有无扩张、内膜增厚、泡沫样细胞浸润、纤维蛋白样坏死、脉管炎、动脉粥样硬化、血栓形成等。

4.7 盆腔脏器放射性损伤及直肠肛门功能评估

盆腔放射治疗除了损伤肠道外,对膀胱、输尿管、生殖系统、皮肤、骨骼、神经、血管、淋巴管等也造成不同程度的损伤。研究表明慢性放射性肠炎的患者即使无肉眼可见的盆底皮肤损伤,仍会出现盆底功能障碍,这些患者存在直肠肛门压力的下降、盆底肌电活动的减弱。直肠肛门功能评估,可采用专业客观量表如低

位直肠前切除综合征(LARS)评分、Wexner评分或简明疲乏癌症量表(MSK-BFI)评分等。

4.8 中医体质评估

体质是个体生命在先天遗传和后天获得的基础上,表现出的形态结构、生理机能以及心理状态等方面综合的、相对稳定的、可调节的特质,决定着人体对某种致病因子的易感性及其病变类型的倾向性。目前较完善的中医体质分类系统将体质分为平和质、阳虚质、气虚质、阴虚质、血瘀质、痰湿质、气郁质、湿热质、特禀质9种类型。结合RII的中医病机、辨证分型,共识中医专家同意RII患者中湿热质、阳虚质、瘀血质更多见。

5 RII治疗

5.1 ARII治疗

ARII多为自限性的,一般不建议暂停或者终止放疗,可对相应症状进行药物对症治疗。极少数严重的RARI如肠梗阻、肠穿孔、肠瘘等,应终止放疗而进行对应干预。应根据患者症状严重程度及肿瘤疗效综合制定方案。常用药物选择抗炎类药物包括非甾体消炎药和类固醇类药物、益生菌及其他对症治疗药物。非甾体消炎药既可单独使用,也可搭配类固醇类药物一起使用。给药途径包括口服和保留灌肠。

部分清热凉血的中成药可能对ARII有一定的辅助治疗效果,例如复方苦参注射液,动物实验发现其对急性放射性出血性肠炎有防治效果^[3],在临床也发现其能减轻急性放射性肠炎的症状^[4]。极少数严重的ARII如肠梗阻、肠穿孔、肠瘘等,应终止放疗而进行对应干预。对ARII新辅助放疗后的直肠癌保肛手术,急性期的放射性损伤可能导致直肠吻合口近远期并发症风险增加,故手术治疗既是对放射性损伤的预防也是治疗。

5.2 CRII治疗

除前述一般治疗及营养治疗外,CRII患者应依据病变的严重程度和疾病不同分型特点,选择药物治疗、内镜下治疗或手术治疗。

5.2.1 药物治疗 CRII药物治疗种类多样,包括非甾体消炎药物、抗生素类药物、抗氧化剂、黏膜保护剂及短链脂肪酸等。非甾体消炎药给药途径包括口服或直肠给药。口服抗生素辅助灌肠治疗可改善便血、便频、腹泻等症状,提高内镜下黏膜水肿和溃疡的缓解率。抗氧化剂如维生素A、维生素C和维生素E等可用于慢性放射性直肠损伤(RLRI)的辅助治疗,但治疗效果存在争议。硫糖铝作为常用的肠黏膜保护剂,被广泛用于治疗RP,其在胃酸的作用下能解离为氢氧化铝和硫酸蔗糖离子,可形成保护膜;同时可刺激局部前列腺素的合成和释放,改善溃疡局部血流,达到保护黏膜和促进溃疡愈合的作用。短链脂肪酸可为肠黏膜代谢提供

能量,或可促进放射性损伤的修复,但尚存在争议。益生菌可维持肠道菌群平衡,恢复肠腔正常pH值,缓解腹泻等症状。临床上常用的益生菌包括乳杆菌、双歧杆菌、肠球菌及乳酸菌。止泻药物尽管可以改善患者的临床症状,但并不能解除病因,停止药物后,患者的腹泻症状可能复发。对咯哌丁胺治疗无效的难治性盆腔放疗相关腹泻,皮下注射生长抑素类药物奥曲肽可能会起到更好的治疗效果。此外,生长抑素对RLRI引起的出血、肠痿、腹泻、肠梗阻亦有较好的效果。同时,奥曲肽能降低放射对组织的破坏和引起的小肠炎。

5.2.2 保留灌肠 多种外用药物在治疗RP的作用被评估,这些药物主要通过局部保留灌肠以使病变直肠充分接触而起作用。口服硫酸铝联合类固醇激素灌肠可缓解便血症状,促进病变愈合。短链脂肪酸用于灌肠在短期内可以显著缓解直肠出血,同时内镜下的表现亦有改善。甲硝唑灌肠能减轻出血和腹泻症状;同时,内镜下发现黏膜水肿和溃疡得到更好的缓解。基于上述灌肠药在CRP治疗的疗效作用,若联合应用,疗效可能会更佳。

5.2.3 甲醛局部治疗 甲醛通过蛋白质凝固作用,在病变直肠黏膜层新生血管内形成血栓从而起到局部止血作用,其作用表浅,不超过黏膜层,同时其价格低廉、可操作性强、效果不满意可反复治疗。甲醛使用浓度包括3.6%、4%及10%,操作手段包括甲醛保留灌肠、纱块浸润、局部灌注等,操作场所可于病房诊室、肠镜室或手术室。需警惕甲醛灌肠引起的严重并发症,主要包括肛管溃疡、直肠狭窄、肛门失禁、肛门疼痛及阴道痿。

5.3 中医辨证内服

5.3.1 肠道湿热证 证候:泻下急迫,或滞下不爽,大便色黄而臭,或泻下脓血,腐臭难闻,腹痛,里急后重,肛门灼热坠胀,伴口干口苦,小便短赤,舌质红,苔黄腻,脉濡数或滑数。

治则:清热利湿,凉血止血。

方药:葛根芩连汤或黄芩汤合槐花丸加减。葛根30 g,黄芩12 g,黄连10 g,木香10 g,白头翁15 g,白芍15 g,地榆炭15 g,槐角15 g,槐花10 g,炙甘草9 g。

随证加减:噤腐吞酸,腹部胀满,食滞胃肠者,加神曲10 g,焦山楂10 g,鸡内金15 g;泻下白多赤少,舌苔白腻,脉濡数,湿重于热者,去当归、赤芍、黄芩,加苍术10 g,茯苓30 g,薏苡仁30 g;痢下赤多白少,口干口苦,渴喜冷饮,热重于湿者,加黄柏15 g,秦皮10 g,败酱草30 g。

5.3.2 脾虚湿蕴证 证候:大便时溏时泻,反复发作,饮食稍有不慎,大便次数增多,脘腹胀满,腹部隐痛,泻下稀薄或滑脱不禁,可见完谷不化,食少神疲,纳呆乏力,面色少华,久泻脱肛,舌淡或淡红胖,苔白腻,脉细弱或细濡。

治则:健脾益气,收涩固脱。

方药:参苓白术散加减。人参10 g,茯苓15 g,白术15 g,甘草6 g,淮山药30 g,薏苡仁30 g,白扁豆30 g,黄芪30 g,肉豆蔻15 g,白芍15 g,当归10 g,木香10 g,赤石脂10 g,石榴皮12 g。

随证加减:四肢不温,腰酸肢冷,五更泄泻,肾阳虚者,加制附子10 g,补骨脂15 g,肉桂6 g,干姜10 g;腹痛腹胀,喜温喜按,大便黏滞不爽,里急后重,寒湿困脾者,去白芍、淮山药、黄芪,加藿香10 g,苍术10 g,桂枝10 g,厚朴10 g;抑郁恼怒或情绪紧张而诱发,腹痛欲泻,泻后痛减,矢气频作,肝气乘脾者,去肉豆蔻、赤石脂、石榴皮,加防风10 g,陈皮9 g,柴胡10 g;泻下粪便臭如败卵,有未消化食物,噤腐吞酸,食积困脾者,去黄芪、肉豆蔻、白芍、赤石脂、石榴皮,加山楂10 g,神曲10 g,莱菔子10 g,鸡内金15 g,连翘10 g;进食生冷则发,泄泻时发时止,肠鸣口苦,寒热错杂者,去淮山药、白扁豆、薏苡仁、白芍,加干姜10 g,黄连10 g,槟榔10 g。

5.4 中医辨证外治

RII中医外治法主要有中药保留灌肠治疗、针灸、艾灸、耳穴压豆、中药热熨等。

5.4.1 中药保留灌肠 中药保留灌肠法是目前被认为是治疗放射性直肠炎的最优方案^[5]。

1)肠道湿热证。肠镜下表现:黏膜局限性充血,可见血管扩张,或黏膜弥漫性充血、水肿,可伴糜烂、溃疡形成。

推荐方药:1)白头翁汤加减。组成:白头翁、黄柏、黄连、秦皮、地榆炭、侧柏炭、木香、槟榔、苍术、白芍、炙甘草等。2)清热凉血解毒方。组成:黄连、黄柏、秦皮、黄芩、白及、白头翁、地榆炭、槐花。

2)脾虚湿蕴证。肠镜下表现:肠黏膜变薄、血管显露,轻度水肿,毛细血管扩张,或点片状出血,或伴有肠腔狭窄或有瘘管等。

推荐方药:加味木香顺气汤。组成:木香、砂仁、香附、槟榔、陈皮、厚朴、枳壳、苍术、青皮、刺猬皮、地榆、槐花、甘草等。

直肠保留灌肠注意事项:出血量较大的患者慎用,有直肠穿孔倾向或梗阻者禁用。

5.4.2 针灸 推荐处方:天枢、关元、上巨虚、足三里、脾俞、胃俞,提插捻转法得气后,行捻转平补平泻法5 min,起针后艾灸关元、天枢20~30 min。

加减:腹痛甚者,加梁丘;腰膝酸软,五更泻者,灸神阙、气海、关元。

5.4.3 艾灸 推荐处方:神阙、气海、关元。艾灸具有补养作用,又有温热之功,可有效缓解腹痛腹泻之症,故适用于慢性期的放射性肠炎患者。

5.4.4 耳穴压豆 患者一耳贴敷胃、贲门、脾、大肠、小肠、直肠、脾等7个穴位,另一耳贴敷神门、交感、皮质下等3个穴位,每日轮换。

5.5 内镜下治疗

氩等离子凝固术(APC)是治疗出血型RLRI的主要手段,对黏膜产生非接触性渗透性凝固而止血,其治疗优势在于接触黏膜面均匀,并可限制凝固深度(0.5~3.0 mm)。内镜下见扩张毛细血管占肠腔超过50%、合并溃疡面积>1 cm²或深溃疡,是APC治疗失败的独立危险因素。APC常见并发症是直肠疼痛、黏液分泌和直肠溃疡。其他内镜下治疗技术包括双极电凝、加热探头和射频消融。

5.6 手术治疗

当CRII病情迁延产生肠梗阻、肠痿、顽固性直肠大出血等并发症时,保守治疗无效,可考虑手术治疗。

5.6.1 手术适应证及基本原则 根据放射损伤分级标准(RTOG/EORTC)出现3~4级病变是CRII患者的手术指征,即病变肠管产生肠梗阻、肠痿、肠穿孔和无法控制的大出血等并发症。随着外科技术的发展和临床营养支持能力的提高,CRII的手术原则已从姑息手术,过渡到确定性的肠切除术和一期消化道重建。姑息性手术仅适用于少数特殊患者(如冰冻骨盆、复杂多发痿等)。国内有学者提出放疗结束后1年可能是比较理想的手术时机^[6],但此观点还需要更多循证医学证据。

5.6.2 围术期管理 放射性肠损伤合并严重并发症患者需要尽快手术,但术前需要多学科综合评估患者的一般状态、脏器储备功能、放射性损伤情况和原发肿瘤情况,确保患者可以耐受手术。对于需要外科手术的患者,由于肠道功能损伤往往会存在营养不良、贫血、低蛋白血症等问题,因此围术期有效的营养支持是预防术后并发症的关键。术后早期往往先行肠外营养治疗,后期逐渐过渡至肠内营养治疗。当患者恢复经口进食后应尽快实施口服营养补充(ONS),直到患者恢复正常饮食。对于手术创伤较大或术后恢复不佳患者,推荐出院后继续行ONS到2周甚至更长时间^[7]。

5.6.3 手术方法及术式选择 除了放疗导致的消化道大出血、肠穿孔、肠梗阻等需要急诊手术外,其他的情况可以选择择期手术。主要的择期手术术式包括1)病变肠管切除:Dixon术式、Parks术式、Bacon术式和Hartmann术式等。2)肠造口转流:结肠造口或小肠造口。3)痿口修补:单纯修补、带蒂皮瓣修补和生物材料修补等。不同的术式有不同的适应证,应根据患者的病情和营养状况选择合适的术式。

5.7 高压氧

目前关于高压氧治疗RII目前仅发表了两项随机研究,其结果并不一致。HORTIS研究结果提出高压氧治疗对大小便失禁,尿急和疼痛等症状有所改善^[8],但HOT2双盲研究结果并未显示对胃肠道症状或生活质量有显著益处^[9]。对各种顽固性RLRI是一种可考虑使用的治疗手段。

5.8 营养支持

ONS对于改善术前营养状况和预防术后贫血有重要作用。当肠道功能允许时,应首选肠内营养(EN),其中又以ONS为主。当单纯EN不足以支持患者日常所需营养时应增加肠外营养,对于有肠梗阻或肠痿等并发症的患者应该及时进行肠外营养治疗。

ARII经过简单的对症和营养支持治疗可以好转。而CRII对于营养支持的需求更高,尤其是合并肠梗阻等并发症的患者,由于术后肠功能恢复较慢,需要长期的营养支持。

5.9 疼痛评估和应对

RII相关的疼痛来源于原发肠道损伤,以及继发于RII相关的各类治疗,比如局部甲醛灌注治疗对疼痛程度进行准确评估有助于指定适宜的治疗方案,病史采集时需要注意疼痛的类型、与放疗的关系、持续时间、位置以及其他医学问题。临床上最常用的疼痛评估工具有NRS、VAS、VRS和FPS-R。

ARII导致的疼痛主要应对策略为:加强科普宣教、缓解紧张焦虑情绪以及合理膳食搭配等。

对于CRII患者,疼痛多呈持续性,主要应对策略为:精神心理状态的评估及处置。药物治疗:口服或直肠途径予抗炎类药物、止痛药、抗生素、抗氧化剂、益生菌等。非药物治疗:高压氧治疗、神经节阻断、手术等。需要结合患者的病期、全身状况、医疗资源等因素个体化考量。

5.10 心理支持

目前临床常用SOMA自评量表、GAD-7和PHQ-9,以及普适性的焦虑与抑郁量表(SAS与SDS自测量表)进行患者心理症状的测评。在对心理干预进行数据的计量发现当前的干预措施主要集中于音乐疗法、认知行为干预、正念干预以及家庭导航治疗、自我效能与自我管理。同时强调情志护理,针对患者表现出的不同情志,选择合适的手段,运用中医辨证情志护理理念,运用说理开导、顺情从欲、移情解惑、发泄解郁、以情胜情、暗示法、药食疗法等情志护理的方法,针对性予以情志护理,避免因情志而诱发、延误或加重。

6 预防

6.1 放疗计划与实施优化

RII的发生率与肠道受照体积密切相关,当总照射剂量在30Gy以下时,发生放射性肠炎的概率很低,当放射剂量超过50 Gy后,概率会明显升高。故在腹盆腔放疗中,需严格控制肠道限量。其次,放疗技术的进步给了我们更多的选择。调强放疗技术(IMRT)相较三维适型放疗(3D-CRT)技术,能显著减少小肠、膀胱等周围正常组织的受照剂量,从而在一定程度上可降低RII的发生率及严重程度。此外,放疗时机和剂量

分割方案等,对放射性直肠损伤也有不同影响。部分直肠癌研究显示,术前放疗较术后放疗降低了RRI的发生率^[75]。而短程、大剂量分割放疗较常规分割放疗的消化道不良反应发生率更高^[76]。

在放射治疗过程中,一些物理措施的使用亦具有一定的保护作用,包括外科放置可吸收网状吊带悬吊肠管、膀胱充盈等。这些操作方式起保护作用的机制在于将小肠尽可能地推出盆腔,从而减少放射线的暴露。俯卧位及腹板等定位设备的使用,同样可能使正常小肠远离计划靶区,从而减少受照射的小肠体积,减少放射性损伤发生。

6.2 放疗期间应用黏膜保护药物

氨磷汀是一种抗辐射细胞保护剂,静脉注射使用时对正常细胞具有选择性保护作用;柳氮磺吡啶已被国内专家共识及部分国外研究推荐,用于减轻RII;硫糖铝灌肠具有减轻放射性肠炎相关症状缓解的效果,目前已经有国内多项专家共识^[10-11]推荐使用硫糖铝作为肠道黏膜保护药物。肠道益生菌在保护肠道屏障功能,减轻腹泻,改善肠道功能方面发挥积极作用。复方灌肠剂、抗氧化剂、谷氨酰胺、他汀类以及PDGFR抑制剂、血管紧张素转换酶抑制剂、胰高血糖素样肽-2、蚕丝-弹性共聚物等药物对RII的治疗效果仍需进一步的研究证实。

6.3 中医药

6.3.1 中药内服 清热解毒、健脾止泻的方剂内服^[12]和西黄丸^[13]能推迟湿热内蕴证ARII发生时间,降低其发生率及严重程度,从而起到预防作用。

6.3.2 中药煎剂灌肠 目前中药煎剂灌肠以治疗ARII为主,预防RII的临床研究较少。有实验研究发现^[14]清热解毒,凉血止痢中药煎剂灌肠可以使ARII小鼠肠道黏膜屏障损伤程度低,但仍需临床验证。

6.4 生活习惯干预与健康宣教

住院过程中要及时向患者及家属沟通病情,让患者及家属知晓疾病进展并配合医生的治疗。要帮助患者建立积极乐观的治疗情绪,同时动态评估心理状态,必要时辅以心理治疗或药物辅助。饮食方面要注意多样化,保证足够的能量摄入。在整个放疗期间做好排便管理,尽量保持大便通畅,干稀适宜,根据情况予通便、止泻、益生菌等药物辅助。同时戒除抽烟、喝酒等不良嗜好,减少吃腌制咸菜、辛辣食物等可能会刺激肠道的食物。要适当运动,保持心情舒畅。患者出院后也应该定期复诊,评估原发肿瘤情况、吻合口愈合情况和病人营养状况。

7 全程管理

7.1 健康宣教、饮食指导、心理干预

健康宣教和心理干预对CRII患者的治疗尤为重

要。患者住院期间要做好心理辅导,医务人员要运用量表及时评估患者精神状态,向患者讲解病情演变和应对方式。饮食方面多推荐低纤维、低脂、低乳糖、高热量和高蛋白饮食。近年来的研究发现要素饮食取得的效果并不明显,且患者依从性较差,因此饮食原则应以保持粪便通畅为主,不限制饮食种类。

7.2 肠道黏膜、原发肿瘤及全身状况复查、随访

CRII损伤需要长时间的修复和治疗,在对患者进行长期和整体的管理中,需要注意与原发肿瘤的复发或转移相鉴别。RII患者往往首先表现出营养状况的迅速恶化,营养监测有利于早期发现RII。营养风险筛查2002(NRS-2002)和营养不良通用筛查工具(MUST)是两个常用的营养风险筛查工具。患者主观全面评定法(PG-SGA)和营养不良评定标准共识(GLIM)有较高的特异性和灵敏度,可以作为RII患者营养状况的定性和定量评价依据;有条件的中心也可以加行人体成分分析检查。

7.3 基于中医体质辨识和辨证的中医药治疗方案调整

目前从中医体质角度,通过纠正患者的偏颇体质状态,来减小RII的严重程度或缩短其病程的文献非常少。共识中医、护理专家认为,依据体质与疾病的相关性,从患者的基础体质类型入手,合理使用调体药物、食疗养生、改善生活习惯、个性化辨体施护等方式,改善患者的偏颇体质,达到未病先防、既病防变、瘥后防复的目的。

编写组长(按姓氏拼音排列)

蔡 明 华中科技大学同济医学院附属协和医院
攀伟奇 重庆市中医院
孙建国 陆军军医大学第二附属医院
谢 恬 杭州师范大学
徐健众 重庆市中医院

主要执笔专家

邱 敏 重庆市中医院
郭启帅 重庆大学附属肿瘤医院
梁 晓 上海交通大学医学院附属仁济医院
孙 浩 重庆大学附属肿瘤医院
杨小军 重庆市中医院
廖大忠 西南医科大学大学附属中医医院
罗治彬 重庆市人民医院
刘 影 重庆市中医院

编写组专家(按姓氏拼音排列)

艾 亮 重庆市中医院
蔡 明 华中科技大学同济医学院附属协和医院
车亚凤 吉林长春国文医院
陈 锐 重庆大学附属肿瘤医院
陈 威 北京芯高地生物科技有限公司

邓永春 重庆大学附属肿瘤医院
 董昌盛 上海中医药大学附属龙华医院
 杜 丰 北京大学肿瘤医院
 郭启帅 重庆大学附属肿瘤医院
 龚亚斌 上海中医药大学附属岳阳医院
 黄洁丽 重庆大学附属肿瘤医院
 黄小平 重庆大学附属三峡医院
 李 冲 重庆医科大学附属大足医院
 李 封 重庆市中医院
 李克亚 湖南中医药大学第二附属医院
 李 宁 浙江大学医学院附属第一医院
 李志明 江西省中医院
 廖大忠 西南医科大学大学附属中医医院
 梁 晓 上海交通大学医学院附属仁济医院
 刘 娜 重庆市中医院
 刘 影 重庆市中医院
 罗 茜 重庆大学附属肿瘤医院
 罗治彬 重庆市人民医院
 米虽才 厦门市中医院
 莫有海 重庆市合川区中医院
 犂伟奇 重庆市中医院
 千年松 解放军总医院
 彭曹霞 重庆市中医院
 邱 敏 重庆市中医院
 隋新兵 杭州师范大学药学院
 宋 娜 重庆市中医院
 孙建国 陆军军医大学第二附属医院
 孙 浩 重庆大学附属肿瘤医院
 唐家喜 重庆大学附属肿瘤医院
 唐万燕 重庆市中医院
 汪宇宏 重庆市中医院
 王 丹 湖南中医药大学附属第二中西医结合医院(浏阳市中医医院)
 王 娟 重庆市中医院
 王 静 重庆市中医院
 王 玲 重庆大学附属肿瘤医院
 王 佩 重庆市中医院
 王 伟 重庆大学附属三峡医院
 王国方 江苏省镇江丹阳市中医院
 王永兵 重庆市梁平区人民医院
 翁克贵 重庆大学附属肿瘤医院
 伍 青 重庆大学附属肿瘤医院
 谢 恬 杭州师范大学
 熊 燕 重庆市中医院
 徐 华 重庆市中医院
 许文婧 重庆市中医院
 杨爱民 重庆大学生命科学学院

杨 华 重庆市中医院
 杨小军 重庆市中医院
 杨在亮 重庆大学附属涪陵医院
 易 萍 重庆医科大学附属第三医院
 游汶鑫 重庆大学医学院
 由凤鸣 成都中医药大学附属医院
 赵西位 重庆市中医院
 张广辉 厦门市中医院
 张 帧 重庆市中医院
 张洪雷 重庆市中医院
 郑祖国 中国药科大学
 周德奇 重庆市北碚区中医院
 朱 青 重庆市中医院
 左的于 重庆市中医院

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] 中华医学会外科学分会结直肠外科学组, 中国医师协会外科医师分会结直肠外科医师委员会, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会. 中国放射性直肠损伤多学科诊治专家共识(2021版)[J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(11): 937-949.
- [3] MA T, ZHONG Q, CAO W, et al. Clinical anastomotic leakage after rectal cancer resection can be predicted by pelvic anatomic features on preoperative MRI scans: a secondary analysis of a randomized controlled trial[J]. Dis Colon Rectum, 2019, 62(11): 1326-1335.
- [4] 许文婧, 马玥诗, 王佩, 等. 复方苦参注射液治疗急性出血重症放射性肠炎大鼠的实验研究[J]. 中国中医急症, 2021, 30(6): 959-962.
- [5] 张甜, 全建峰, 王院春, 等. 中药灌肠治疗急性放射性直肠炎疗效的Meta分析[J]. 中国中医急症, 2020, 29(7): 1145-1148, 1200.
- [6] 李幼生. 放射性肠损伤的诊治现状与展望[J]. 中华胃肠外科杂志, 2020, 23(8): 723-727.
- [7] 吴国豪, 谈善军. 成人口服营养补充专家共识[J]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2017, 9(3): 151-155.
- [8] CLARKE R E, TENORIO L M, HUSSEY J R, et al. Hyperbaric oxygen treatment of chronic refractory radiation proctitis: a randomized and controlled double-blind crossover trial with long-term follow-up[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008(72): 134-143.
- [9] GLOVER M, SMERDON G, ANDREYEV H J, et al. Hyperbaric oxygen for patients with chronic bowel dysfunction after pelvic radiotherapy (HOT2): a randomised, double-blind, sham-controlled phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(2): 224-233.

(下转第1722页)

生物学特征有一定改善作用,在一定程度上能改善肺组织的炎性改变。与空白组相比,模型组大鼠BALF中IL-1 β 、IL-18含量升高,而款冬花散组其含量降低,提示款冬花散能在一定程度上抑制BALF中炎性介质的表达,改善肺部炎症反应程度;模型组大鼠肺组织iNOS含量增加、CD10含量降低,而款冬花散组肺组织iNOS含量降低、CD10含量升高,提示款冬花散抑制了肺巨噬细胞M1型转化,并促进向M2型巨噬细胞极化;模型组大鼠肺组织TLR4、NF- κ B、NLRP3蛋白表达增加,而款冬花散组其表达下降,且以高剂量组更明显,考虑肺部炎症反应的抑制及巨噬细胞极化过程与TLR4、NF- κ B、NLRP3蛋白表达降低有关。综上,款冬花散能改善COPD模型大鼠肺部炎症反应,考虑与款冬花散下调肺组织TLR4/NF- κ B/NLRP3通路的表达有关,通过促进巨噬细胞由促炎的M1型向抗炎的M2型转化,调控巨噬细胞极化方向,从而缓解炎症反应程度。国内学者通过麻杏石甘汤治疗肺上皮细胞损伤-巨噬细胞极化的级联损伤效应的机制研究,发现麻杏石甘汤能降低巨噬细胞IL-1 β 的表达,通过外泌体抑制NF- κ B表达,抑制巨噬细胞M1型极化,进而缓解因炎症细胞浸润所致的急性肺损伤^[16]。此研究结果与本实验结果相似,提示清热化痰类中药能抑制COPD模型大鼠肺巨噬细胞极化,从而减轻肺部炎症反应。

综上所述,款冬花散能通过TLR4/NF- κ B/NLRP3通路靶向干预巨噬细胞极化,进而达到治疗作用。本研究为款冬花散治疗COPD(痰热壅肺证)提供了客观依据。但目前巨噬细胞向M1型或M2型极化的重要分子信息对话尚不明确,有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会,中华医学杂志社,中华医学会全科医学分会,等.慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(2018年)[J].中华全科医师杂志,2018,17(11):856-870.
- [2] 李尹,鲁静,张毅,等.巨噬细胞极化及其在慢性阻塞性肺疾病中的作用[J].生理学报,2019,71(4):604-612.
- [3] 宋小莲,王昌惠,白冲.脂多糖结合熏烟法和单纯熏烟法建立慢性阻塞性肺病大鼠模型的比较[J].第二军医大学学报,2010,31(3):246-249.
- [4] 潘瑾,赵媚,王光耀,等.清金化痰汤通过调节p62对AECOPD炎症因子的影响[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(12):64-70.
- [5] 徐叔云,卞如濂,陈修.药理实验方法学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2002:202-204.
- [6] CHEN W,JIANG Y X,LAN Y,et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study[J]. The Lancet,2018,391(10131):1706-1717.
- [7] 黄牧华,董竞成,魏颖,等.慢性阻塞性肺疾病中医证候及证素分布规律与特征的文献分析研究[J].中国中医基础医学杂志,2019,25(10):1373-1376.
- [8] 陈自明.妇人大全良方[M].北京:人民卫生出版社,1992:386.
- [9] 钟云青.款冬花散治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期(痰热郁肺证)临床观察[J].中国中医急症,2017,26(1):149-151.
- [10] 钟云青,许光兰,王秀峰,等.款冬花散治疗支气管扩张症急性加重期痰热郁肺证的临床观察[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(20):169-174.
- [11] 钟云青,王秀峰,但晓霞,等.款冬花散对支气管扩张症痰热蕴肺证模型大鼠气道炎症的影响[J].陕西中医,2022,43(4):416-420.
- [12] BRANDSMA C A,VAN DEN BERGE M,HACKETT T L,et al. Recent advances in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis: from disease mechanisms to precision medicine[J]. J Pathol,2020,250(5):624-635.
- [13] FISCHER B M,PAVLISKO E,VOYNOW J A. Pathogenic triad in COPD: oxidative stress, protease-antiprotease imbalance, and inflammation [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis,2011(6):413-421.
- [14] ARORA S,DEV K,AGARWAL B,et al. Macrophages: Their role, activation and polarization in pulmonary diseases [J]. Immunobiology,2018,223(4-5):383-396.
- [15] 高婵婵,李京涛,魏海梁,等.基于TLR4/NF- κ B/NLRP3信号通路探讨M1型巨噬细胞极化在肝硬化-肝性脑病发病中的研究进展[J].现代消化及介入诊疗,2020,25(10):1321-1328.
- [16] 马心悦,黄家望,冯芷莹,等.麻杏石甘汤通过外泌体miR-1249-5p靶向SLC4A1抑制流感病毒细胞级联损伤效应研究[J].中草药,2023,54(9):2832-2840.

(收稿日期2023-06-10)

(上接第1700页)

- [10] 王磊,汪建平.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):16.
- [11] 中华医学会外科学分会结直肠外科学组,中国医师协会外科医师分会结直肠外科医师委员会,中国抗癌协会大肠癌专业委员会.中国放射性直肠损伤多学科诊治专家共识(2021版)[J].中华胃肠外科杂志,2021,24(11):13.
- [12] 柳雯,周兰,崔珍等.复方黄藤合剂对急性放射性肠炎的预

防作用[J].中成药,2016,38(1):226-228.

- [13] 张建国.西黄胶囊预防放射性直肠炎的临床研究[J].黑龙江科学,2018,9(24):154-155.
- [14] 汪涛,刘梅,杨华良,等.自拟放射性肠炎灌肠液灌肠对急性放射性肠炎小鼠肠道黏膜屏障损伤的预防及治疗作用观察[J].山东医药,2019,59(27):38-41.

(收稿日期2023-07-04)