

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.22.026

康复新液联合表皮生长因子预防急性放射性肠炎的疗效研究*

赵丽莉¹ 张卓然² 喻航³ 刘淑艳¹ 张彤⁴

(1 哈尔滨医科大学附属第四医院消化内科 黑龙江 哈尔滨 150001; 2 哈尔滨医科大学附属第四医院药剂科 黑龙江 哈尔滨 150001; 3 哈尔滨市第一医院普外二科 黑龙江 哈尔滨 150001; 4 哈尔滨医科大学附属第四医院心内科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 目的:探讨康复新液联合表皮生长因子保留灌肠对盆腔肿瘤放疗后并发急性放射性肠炎的预防作用及其机制。**方法:**86例盆腔恶性肿瘤行放射性治疗的患者随机分为观察组和对照组,2组患者均行外照射治疗,观察组康复新液与表皮因子联合保留灌肠,每次50 mL,每日一次,对照组不加任何预防用药。比较2组急性放射性肠炎的发生率以及发生时间,并于放射治疗10次、20次后静脉采血,酶联免疫吸附法检测血清TNF- α 、IL-6、IL-8,黄嘌呤氧化酶法检测MDA、SOD的含量。**结果:**观察组、对照组的急性放射性肠炎发生率分别为9.31%、53.49%,组间差异有统计学意义($P<0.05$),且观察组出现急性放射性肠炎的时间迟于对照组。观察组放射治疗10次及20次后,MDA含量明显低于对照组,SOD含量高于对照组($P<0.05$)。TNF- α 、IL-6、IL-8含量明显低于对照组($P<0.05$)。**结论:**康复新液联合表皮生长因子可预防急性放射性肠炎的发生,其机制可能与抗细胞炎性因子与氧自由基释放有关。

关键词:康复新液;表皮生长因子;放射性肠炎;细胞炎性因子;氧自由基

中图分类号:R574 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)22-4304-04

Effect of Kangfuxin Liquid Combined with Epidermal Growth Factor in the Prevention of Acute Radiation Enteritis and Serum Levels of Inflammatory Cytokines, Oxygen Free Radicals*

ZHAO Li-li¹, ZHANG Zhuo-ran², YU Hang³, LIU Shu-yan¹, ZHANG Tong⁴

(1 Digestive system department, Forth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China;

2 Pharmacy department, Forth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin Heilongjiang, 150001, China;

3 Department of general surgery, The first hospital of Harbin City, Harbin Heilongjiang, 150001, China;

4 Department of Cardiology, Forth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the Kangfuxin Liquid Combined with epidermal growth factor (EGF) retention enema on preventive effect and mechanism of acute radiation enteritis of pelvic tumor after radiotherapy. **Methods:** 86 cases of pelvic malignant tumors for radiotherapy were randomly divided into observation group and control group, with the 2 groups of patients underwent external beam radiation therapy. Patients in the observation group were treated with Kangfuxin Liquid combined with EGF by retention enema, 50ml each time and once a day, while patients in the control group without any preventive medication. Compared acute radiation enteritis incidence and time of occurrence in the groups. Tested the content of TNF- α , IL-6, IL-8 by ELISA and that of MDA, SOD by xanthine oxidase method respectively in radiation therapy were tested for 10 times, 20 times by drawing the venous blood serum. **Results:** The incidence of acute radiation enteritis in the observation group and the control group of were 9.31%, 53.49% respectively, there was significant difference between the groups ($P<0.05$), and the observation group with acute radiation enteritis later than that in the control group. After radiotherapy for 10 times and 20 times, the content of MDA in observation group was significantly lower than the control group, and the content of SOD was higher than the control group ($P<0.05$). The content of TNF- α , IL-6, IL-8 in observation group were significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Kangfuxin Liquid Combined with epidermal growth factor prevents acute radioactive enteritis, the mechanism may be related to anti-inflammatory cytokine and oxygen free radical release.

Key words: Kangfuxin Liquid; Epidermal growth factor; Radiation enteritis; Inflammatory cell factor; Oxygen free radicals

Chinese Library Classification(CLC): R574 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)22-4304-04

前言

盆腔恶性肿瘤发病率逐年上升,放射治疗是治疗盆腔恶性

肿瘤主要方式之一。近年来随着放射治疗病例的不断增加,放射性肠炎的发病率逐渐增加,发生率达50%-80%,临床表现为腹痛、腹泻等一系列消化道症状,甚至出现肠坏死、穿孔等严

* 基金项目:黑龙江省中医药科研项目(ZHY12-Z170);黑龙江省卫生厅科研课题(2011-171)

作者简介:赵丽莉(1978-),女,主治医师,研究方向:消化系统疾病的基础与临床研究,E-mail:hydsyzll@126.com

(收稿日期:2014-03-15 接受日期:2014-04-13)

重并发症^[1,2]。放射性肠炎治疗较为棘手,多采用激素、抗炎等治疗为主,效果欠佳,目前尚无药物预防及治疗的标准策略^[3]。康复新液为蟾虫干燥体的乙醇提取物制成的溶液,是纯中药生物制剂,具有抑酸、抗炎、改善局部血液循环、促进创面愈合的功效,目前临床应用广泛^[4],但尚未知其对放射性肠炎是否有预防作用;表皮生长因子,能够有效促进 RNA 及 DNA 复制和蛋白质合成,加速创面肉芽组织的生成和上皮细胞的增殖,从而缩短创面的愈合时间。本次研究将康复新液与表皮生长因子联合应用,引入放射性肠炎预防领域,并探讨其产生预防作用的机制。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2012 年 3 月~2013 年 9 月在我院因盆腔肿瘤放疗住院患者 86 例,随机分成对照组和试验组,各 43 例。其中观察组男 10 例,女 33 例;年龄 30~65 岁,平均 49 岁;文化程度:大学及以上 12 例,高中 24 例,初中及以下 7 例;宫颈癌 20 例,子宫内膜癌 11 例,直肠癌 10 例,卵巢癌 2 例;手术后放疗患者 40 例,术前放疗患者 3 例。对照组男 12 例,女 31 例;年龄 29~72 岁,平均 48 岁;文化程度:大学及以上 10 例,高中 22 例,初中及以下 11 例;宫颈癌 22 例,子宫内膜癌 9 例,直肠癌 9 例,卵巢癌 3 例;手术后放疗患者 38 例,术前放疗患者 5 例。所有病例均由病理明确诊断,KPS 评分 ≥ 60 分,ECOG >2 级,无智力障碍及其他心理疾病,能够自我判断,语言沟通亦无障碍,所用措施得到患者本人及家属知情同意,并经本院医学伦理委员会批准同意。

1.2 方法

1.2.1 盆腔放射治疗 对患者实施三维适形精确放疗。先进行 CT-sim 模拟定位,绘制 GTV、CTV、PTV 图像,根据定位制定 TPS 治疗计划。靶区照射剂量为 2 Gy,每周 5 次。宫颈癌、子宫内膜癌术后患者行盆腔四野或二野照射,预防剂量 46~50 Gy/23~25 次。宫颈癌术前患者盆腔大野照射,剂量到 40Gy/20 次后,行手术治疗。直肠癌术后患者采用三野等中心照射,盆腔剂量 50Gy/25 次。

1.2.2 用药方法 观察组:从第 1 次放疗开始使用康复新液 35 mL(湖南科伦制药有限公司,批准文号:国药准字 Z43020995)与表皮生长因子(深圳市华生元基因工程发展有限公司,批准文号:国药准字 S20010038)15 mL 保留灌肠,每天 1 次。灌肠选取时间为排空尿液及宿便后,晚饭后至睡前这一段时间。灌肠前应嘱患者排空大小便,放松紧张情绪。无菌注射器抽取预先混合液 50 mL,拔出针头并连接导尿管,将导尿管缓缓插入肛门,匀速注入液体。嘱患者变换体位使药液与肠粘膜可以充分接触,灌肠后卧床时间尽量为 2 小时,肠内药液尽量保留 4 小时以上。对照组不采用任何预防措施。2 组患者出现腹痛、腹泻等消化道症状时,加用诺氟沙星 0.2 g 和及思密达 3 g。

1.2.3 放射性肠炎诊断及分级标准 放射性肠炎的诊断标准为:①患者经影像学或内镜检查及病理检查证实为宫颈癌、膀胱癌、前列腺癌、结肠癌及直肠癌的患者;②患者接受放疗;③出现腹痛、腹泻、里急后重、排粘液脓血便等症状;④电子结肠镜检查有黏膜充血水肿,糜烂等炎性表现,病变位置位于结肠及直肠;⑤经病理证实有炎症表现,活检组织有淋巴细胞及中性粒细胞浸润。

参考文献^[5]按 RTOG/EORTC 急性放射损伤分级标准:①0 级:大便次数或习惯无变化。②I 级:虽有排便习惯改变或频率改变,但无需用药。③II 级:排便频率增加,或粘液分泌增多需用药物控制。④III 级:腹泻、重度黏液或盆腔分泌物增多。

1.2.4 观察指标 于放射治疗 10 次、20 次,分别采静脉血 4 mL,黄嘌呤氧化酶法测定 MDA、SOD 活性,酶联免疫吸附测定法测定 TNF- α 、IL-6、IL-8。

1.2.5 统计学处理 应用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,两组发病率组间比较采用 χ^2 检验,血清学检测值组内、组间比较采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 放射性肠炎发生率比较

观察组放射性肠炎发生率为 9.31%,对照组为 53.49%,经 χ^2 检验, $\chi^2=10.47$, $P<0.05$ 两组放射性肠炎发生率比较差异有统计学意义。见表 1。

表 1 放射性肠炎发生率比较(n=43,100%)

Table 1 Comparison of the incidence of radiation enteritis (n, 100%)

Group	N	Grade 0	Grade I	Grade II	Grade III	Incidence
Observation group	43	28	11	4	0	9.31%
Control group	43	7	13	19	4	53.49%

2.2 发生放射性肠炎的时间、剂量比较

表 2 发生放射性肠炎的时间、剂量比较

Table 2 Comparison of time, dose of 2 radioactive enteritis

Group	M	Time of occurrence	Dose (Gy)	The average dose
Observation group	43	3~5	30~50	41
Control group	43	2~4	10~50	31

观察组发生放射性肠炎的时间迟于对照组。见表 2。

2.3 两组患者血清 MDA、SOD 含量结果

观察组放射治疗 10 次及 20 次后,MDA 含量明显低于对照组,SOD 含量高于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者 MDA、SOD 含量($\bar{x} \pm s$)

Table 3 The conten of MDA, SOD in two groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	N	MDA(nmol/mg·prot)		SOD(NU/ml)	
		10T	20T	10T	20T
Observation group	43	12.66 $\pm$ 2.69*	13.03 $\pm$ 2.71*	382.96 $\pm$ 23.12*	388.79 $\pm$ 26.39*
Control group	43	18.41 $\pm$ 2.54	20.65 $\pm$ 3.01	285.47 $\pm$ 25.31	264.39 $\pm$ 23.65

*,与对照组比较, $P<0.05$

2.4 两组患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 含量结果

明显低于对照组 ($P<0.05$)。见表 4。

观察组放射治疗 10 次及 20 次后,TNF- α 、IL-6、IL-8 含量

表 4 两组患者 TNF- α 、IL-6、IL-8 含量($\bar{x} \pm s$,n=43)

Table 4 The conten of TNF- α , IL-6, IL-8 in two groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	TNF- α		IL-6		IL-8	
	10T	20T	10T	20T	10T	20T
Observation group	61.18 $\pm$ 5.01*	62.24 $\pm$ 4.86*	161.18 $\pm$ 25.21*	163.14 $\pm$ 22.46*	40.18 $\pm$ 3.95*	41.58 $\pm$ 2.95*
Control group	72.96 $\pm$ 8.12	83.45 $\pm$ 7.98	245.65 $\pm$ 45.44	382.96 $\pm$ 47.13	58.12 $\pm$ 5.83	63.96 $\pm$ 6.43

*,与对照组比较, $P<0.05$

3 讨论

放射性肠炎是对盆腔肿瘤放射治疗后的常见并发症。在放射线的作用下,肠道上皮的分泌吸收平衡被打破,同时还会引起血管损害,造成局部血液高凝状态,在照射组织中炎症因子的表达发生改变^[6,7]。临床上约有 50%~70% 的接受盆腔放疗的病人可出现放射性肠炎^[8],以放射性直肠炎最多见^[9]。急性放射性肠炎主要变现为肠道粘膜上皮完整性破坏及上皮功能紊乱引起的腹泻出血等症状,在照射期即可发生^[10];慢性放射性肠炎表现为肠壁纤维化引起的慢性溃疡、出血、瘻管形成、肠梗阻等变现,可以在照射后 2~12 个月发生^[11]。放射性肠炎的形成是一个复杂的多因素的过程,其中细胞炎性因子与之关系密切。Indaram 等报道,放射性肠炎患者肠粘膜组织中细胞炎性因子 IL-1、IL-6 和 IL-8 水平明显高于正常组织^[12]。放射引起的组织自由基产生过多,加重细胞结构损伤、功能受限是放射性肠炎发生的另一重要因素^[13]。氧自由基通过攻击夺获生物膜脂质多聚不饱和脂肪酸侧链上的氢原子等过程,破坏膜结构完整性,导致细胞损伤或死亡。因此,抗细胞炎性因子和氧自由基的措施可以减轻放射性肠炎的发生。本组研究显示,通过康复新液联合表皮生长因子进行预防性治疗后,观察组 MDA 含量明显低于对照组,SOD 含量高于对照组($P<0.05$);TNF- α 、IL-6、IL-8 含量明显低于对照组($P<0.05$),说明了二者合用能抗细胞炎性因子与氧自由基的释放,有效的保护了肠粘膜的损伤,起到了很好的预防保护作用。

康复新液为蠅虫干燥体的乙醇提取物制成的溶液,是纯中

药生物制剂,其所含的多种营养成分能为溃疡面愈合提供必需的物质基础^[14]。蠅虫提取物还能提高机体免疫力,降低辐射损伤的程度,提高机体抗辐射的能力,并通过抑制局部炎性反应,减少炎性因子的释放,有效的保护组织细胞。目前康复新液在临床上广泛应用于治疗溃疡性结肠炎、消化性溃疡、糖尿病足、口腔溃疡、褥疮及宫颈糜烂等妇科疾病的治疗^[15-17]。表皮生长因子,具有促进 RNA 及 DNA 复制和蛋白质合成,促进创面细胞再生和修复,加速创面愈合速度,同时提高上皮细胞完全再生度和连续性,预防和减少疤痕形成,提高创面修复质量^[18-20]。本次研究首次将康复新液与表皮生长因子引入放射性肠炎的预防领域,结果显示观察组、对照组的急性放射性肠炎发生率分别为 9.31%、53.49%,组间差异有统计学意义($P<0.05$),且观察组出现急性放射性肠炎的时间迟于对照组。提示二者联合应用可预防急性放射性肠炎的发生,其机制为促进肉芽组织生长,促进血管新生,加速坏死组织脱落,迅速修复溃疡及创伤创面。另一方面二者合用有抗炎、消除炎性水肿作用,还能提高机体免疫功能,使体内 SOD 值回升,调节机体的生理平衡,二者合用是盆腔恶性肿瘤放射治疗的较好辅助治疗手段。

目前放射性肠炎在中药治疗领域缺乏明确的专方专药,缺乏预防性的药物,加大对预防性研究的力度,可降低放射性肠炎的发病率,特别是降低慢性放射性肠炎的发生率。康复新液联合表皮生长因子对预防放射性肠炎效果肯定,值得临床推广应用。

参 考 文 献(References)

[1] 袁征,张东伟,夏黎明.急性放射性肠炎中西医疗进展[J].肿瘤基

- 础与临床, 2013, 26(1):90-93
- Yuan Zheng, Zhang Dong-wei, Xia Li-ming. Progress in treatment of acute radiation enteritis in traditional Chinese and Western Medicine [J]. Journal of Basic and Clinical Oncology, 2013, 26(1):90-93
- [2] Zimmerer T, Böcker U, Wenz F, et al. Medical prevention and treatment of acute and chronic radiation induced enteritis-is there any proven therapy, a short review [J]. Z Gastroenterol, 2008, 46 (5): 441-448
- [3] Membrive Conejo I, Reig Castillejo A, Rodríguez de Dios N, et al. Prevention of acute radiation enteritis: efficacy and tolerance of glutamine[J]. Clin Transl Oncol, 2011, 13(10):760-763
- [4] 陈新, 王洪, 张艳萍. 康复新液的最新临床应用 [J]. 中国医药指南, 2008, 6(17):89-96
- Chen Xin, Wang Hong, Zhang Yan-ping. The clinical application of Kangfuxin Liquid[J]. Guide of China Medicine, 2008, 6(17):89-96
- [5] 刘林林, 王红勇, 杨艳明, 等. 爱维治预防急性放射性直肠炎发生的观察[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(12):1525-1526
- Liu Lin-lin, Wang Hong-yong, Yang Yan-ming, et al. Prevention of Actovegin on acute radiation proctitis [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2009, 29(12):1525-1526
- [6] Shadad AK, Sullivan FJ, Martin JD, et al. Gastrointestinal?radiation? injury:symptoms, risk factors and mechanisms [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(2):185-198
- [7] Henson C. Chronic radiation proctitis:issues surrounding delayed bowel dysfunction post-pelvic radiotherapy and an update on medical treatment[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2010, 3(6):359-365
- [8] Vidal-Casariago A, Calleja-Fernández A, de Urbina-González JJ, et al. Efficacy of Glutamine in the Prevention of Acute Radiation Enteritis: A Randomized Controlled Trial [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2013[Epub ahead of print]
- [9] Bismar MM, Sinicrope FA. Radiation enteritis [J]. Curr Gastroenterol Rep, 2002, 4(5):361-365
- [10] R Ruiz-Rebollo ML, de-la-Calle F, Velayos B, et al. Radiation enteritidis diagnosed by wireless capsule endoscopy [J]. ev Esp Enferm Dig, 2012, 104(4):212-213
- [11] Shadad AK, Sullivan FJ, Martin JD, et al. Gastrointestinal radiation injury: prevention and treatment [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19 (2):199-208
- [12] Indaram AV, Visvalingam V, Locke M, et al. Mucosal cytokine production in radiation-induced proctosigmoiditis compared with inflammatory bowel disease [J]. Am J Gastroenterol, 2000, 95 (5): 1221-1225
- [13] Spyropoulos BG, Misiakos EP, Fotiadis C, et al. Antioxidant properties of probiotics and their protective effects in the pathogenesis of radiation-induced enteritis and colitis[J]. Dig Dis Sci, 2011, 56(2): 285-294
- [14] 张春玲. 康复新液在消化系统疾病治疗中的临床应用[J]. 中国医药指南, 2012, 10(5):213-215
- Zhang Chun-ling. Clinical application of Kangfuxin Liquid in treatment of diseases of digestive system [J]. Guide of China Medicine, 2012, 10(5):213-215
- [15] 阙存玲, 陈敬华. 康复新液联合庆大霉素治疗溃疡性结肠炎的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2013, 28(2):217-218
- Kan Cun-ling, Chen Jing-hua. The effect of Kangfuxin Liquid Combined with gentamicin in the treatment of ulcerative colitis[J]. Drugs & Clinic, 2013, 28(2):217-218
- [16] 吕志莲, 康宏春. 康复新液联合射频治疗宫颈糜烂临床疗效观察 [J]. 世界中西医结合杂志, 2013, 8(4):381-382
- Lv Zhi-lian, Kang Hong-chun. Observation of Clinical Efficacy on Cervical Erosion Treated with Kang-fuxin Solution and Radiofrequency Ablation [J]. World Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2013, 8(4):381-382
- [17] 张熙洋, 董松, 雷蕾. 紫外线联合康复新液治疗糖尿病足的临床观察[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(8):3604-3606
- Zhang Xi-yang, Dong Song, Lei Lei. Clinical observation of foot ultraviolet combined with Kangfuxin Liquid in treatment of diabetic [J]. Chinese Journal of Clinicians (Electronic Edition), 2013, 7(8): 3604-3606
- [18] 高碧燕, 卢玉波, 俞晶, 等. 思密达-金因肽混合液保留灌肠治疗急性放射性直肠炎[J]. 现代肿瘤医学, 2006, 14(3):334-336
- Gao Bi-yan, Lu Yu-bo, Yu Jing, et al. Mixed liquor of Smecta and the Genetime retention enema in the treatment of acute radiation proctitis [J]. Journal of Modern Oncology, 2006, 14(3):334-336
- [19] 敖敏, 邹国彪, 何刚. 基因重组人表皮生长因子凝胶在功能性鼻内镜术后鼻腔创面愈合中的应用 [J]. 西部医学, 2013, 25(11): 1623-1625
- Ao Min, Zou Guo-biao, He Gang. Clinical application of recombinant human epidermal growth factor gel in repair of FESS [J]. Medical Journal of West China, 2013, 25(11):1623-1625
- [20] 朱永苹, 杨秀静, 林寿宁. 慢性萎缩性胃炎与表皮生长因子及其受体相关性的中医药研究概况[J]. 医学综述, 2013, 19(22):4068-4070
- Zhu Yong-ping, Yang Xiu-jing, Lin Shou-ning. TCM Research on chronic atrophic gastritis with epidermal growth factor and its receptor correlation[J]. Medical Recapitulate, 2013, 19(22):4068-4070