

放射性直肠损伤的预防与治疗临床实践指南

张慧, 章真, 袁双虎

中国肿瘤放射治疗联盟 中国抗癌协会肿瘤放射防护专业委员会 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会

摘要:放疗在肿瘤治疗中发挥重要作用,但是放疗给部分患者带来的不良反应也不容忽视。放射性肠损伤是腹盆腔放疗常见的不良反应,尤其是直肠的损伤。对放射性直肠损伤的发病率、风险因素和临床症状的了解,有利于临床选择合适的治疗方案。对发病机制的探讨,有利于找到有效的预防和治疗放射性直肠损伤的方案。有效的预防措施使患者生活质量提高,更好地完成抗肿瘤治疗。对于已经出现症状的患者,进行充分准确的评估,制定整体的和个体化的治疗方案,早期进行干预。

关键词:放射性直肠损伤;预防;治疗;临床实践指南

中图分类号:R730.55 **文献标识码:**B **文章编号:**1673-5269(2023)05-0245-15

1 流行病学

放疗是恶性肿瘤的重要治疗方式,约 70% 的肿瘤患者在治疗过程中需要接受放射治疗,包括根治性和姑息性治疗。在免疫治疗时代,放疗与免疫治疗协同作用,为更多患者带来希望。射线在杀灭肿瘤细胞的同时对照射野内的正常组织不可避免地造成一定的损伤。随着现代放疗技术的进步,放射性损伤的发生率和严重程度明显下降,但是仍有一定比例的患者出现不同程度的损伤。放射性肠损伤是腹盆腔放疗常见的损伤,包括小肠损伤和结直肠损伤,直肠由于位置相对固定,因此,盆腔放疗引起放射性直肠损伤更常见。盆腔放疗常见于直肠癌、肛管癌、前列腺癌、宫颈癌和子宫内膜癌,以及盆腔的复发和转移病灶的放疗等。

放射性肠损伤准确的发病率很难计算,不同的肿瘤部位和照射模式会出现不同的发病率。有文献报道,约有 70%~80% 的患者出现不同程度的急性放射性直肠损伤,晚期损伤的发生率大概为 2%~20%^[1-3]。放射性肠损伤的发生率差异较大,主要与放疗技术、剂量和同步用药有关。早期放疗患者接受的 2D 放疗技术,正常肠道组织无法明确限定体积,肠损伤的比率明显比现代精确放疗要高。前列腺癌和宫颈癌因为放疗剂量较高出现放射性直肠损伤的比率较高。在外照射联合高剂量的近距离放疗患者中,多项研究报道的后期直肠损伤的发生率 >20%,甚至 >40%^[4]。一项宫颈癌外照射联合腔内近距离放疗的回顾性研究显示,541 例患者经过中位 9.8 年的随访,

5 年累积直肠损伤发生率在近距离放疗剂量 7.2 Gy 和 4.8 Gy 组中分别达到 49.7% 和 32.7%,10 年时分别为 50.5% 和 32.7%,其中严重损伤发生率分别为 8% 和 7%^[5]。在美国肿瘤放射治疗协作组(Radiation Therapy Oncology Group, RTOG) 0126 关于前列腺癌的一项 III 期研究中,763 例患者接受 79.2 Gy 的外照射放疗,采用三维适型放疗(3D conformal radiation therapy, 3D-CRT) 或者调强放疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT) 技术,3D-CRT 和 IMRT 的急性 2 级以上肠损伤发生率分别为 15.2% 和 9.7%,晚期 2 级以上肠损伤分别为 22% 和 15.1%^[6]。直肠癌的放疗剂量一般在 45~50.4 Gy,或者大分割短程放疗,剂量一般低于宫颈癌和前列腺癌,发生放射损伤的概率也相应降低。随机对照研究显示,直肠癌长程放疗联合 5-FU 化疗对比短程 25 Gy/5Fx 放疗,后期毒性无明显差异,3~4 级毒性分别为 8.2% 和 5.8%^[7];另一项波兰 III 期随机对照研究也同样显示短程放疗和长程放疗后期毒性相似,3~4 级严重毒性分别为 10.1% 和 7.1%,其中肠道损伤的不良反 应分别为 5.1% 和 1.4%^[8]。需要指出的是,只有极少数患者进行了单纯的放疗,大多数是联合化疗、靶向治疗、手术治疗和免疫治疗的综合治疗,因此,文献里报道的放射性损伤的发生率并非单纯由放疗引起,而是综合性治疗的损伤。

2 发病机制

放射性肠损伤的发病机制复杂,急性和慢性放射性肠损伤的发生机制存在差异。射线对细胞的损伤是以 DNA 为靶点,抑制转录并阻止细胞复制,直接或间接导致组织的损伤。通过直接机制,射线直接损伤 DNA 或细胞膜,导致 DNA 双链断裂,损伤磷脂双分子层的刚性和细胞膜的电位差^[9]。间接机制涉及水分子产生的自由基,导致氧化应激损伤。在辐射损伤的

DOI:10.16073/j.cnki.cjcp.2023.05.01

通信作者:章真

E-mail:zhen_zhang@fudan.edu.cn

通信作者:袁双虎

E-mail:yuanshuanghu@sina.com

同时,DNA的修复机制激活,在低剂量照射时,能有效修复DNA损伤。但是受到高辐照剂量时,损伤大于修复,导致细胞凋亡或抑制有丝分裂,有丝分裂率高的细胞,如干细胞和肿瘤细胞,受辐射影响最大^[10]。

胃肠道黏膜是快速增殖的组织,肠隐窝内的干细胞极易受到辐射损伤。射线先引起黏膜的损伤,随后是晚期惰性结缔组织生长和重塑,最后是组织对持续缺血反应^[11]。射线损伤隐窝干细胞,隐窝干细胞的耗竭导致隐窝退化、黏膜损伤,使下层的固有层暴露于肠道细菌,产生急性炎症反应,通常涉及T淋巴细胞、巨噬细胞和中性粒细胞,酶和活性氧自由基导致细胞外基质、黏膜和黏膜下层的继发性损伤^[12]。在早期损伤中黏膜的直接放射损伤或继发的黏膜损伤释放炎症介质,导致炎症细胞浸润和活化,毛细血管通透性增加,增加肠道损伤的程度。急性损伤主要是炎症反应引起局部水肿和黏膜炎症,肉眼可见早期损伤表现为黏膜水肿、充血和溃疡^[13]。急性期最明显的光镜下特征是上皮性巨核细胞增多症,缺乏有丝分裂活性和固有层成纤维细胞增生^[14-15]。最新的一项研究显示,发生急性放射性直肠炎的小鼠跟正常小鼠相比,PI3K/AKT/NF- κ B/血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)途径发生明显变化,PI3K/AKT通路导致NF- κ B活化,促进VEGF和Bcl-2的转录,促进血管生成和诱导凋亡^[16]。

放疗后数小时内便可见组织学上的变化,在随后的2~4周出现白细胞浸润和隐窝脓肿,随后可见进行性闭塞性血管炎,伴有内膜泡沫细胞浸润和小动脉中膜透明增厚,导致闭塞性动脉内膜炎,使肠壁全层增厚缺血。放疗停止后,急性炎症过程消退,隐窝细胞再生。射线也可以直接损伤血管和内皮细胞,导致肠壁全层缺血。慢性损伤主要由肠壁小血管的缺血和肠壁纤维化引起。在晚期损伤中,存在严重的血管变化,内膜下纤维化导致小动脉狭窄,毛细血管和毛细血管后小静脉扩张,内皮变性和血小板血栓形成。这些变化与固有层严重纤维化和隐窝变形有关^[14-15]。在后期损伤中很少有炎症细胞的浸润。细胞因子在放射性肠损伤中发挥了重要的作用,晚期损伤中转化生长因子 β (transforming growth factor beta, TGF- β)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α)和白介素-6(interleukin-6, IL-6)等明显升高^[17]。在损伤的早期,主要是DNA损伤反应通路,p53信号通路和代谢通路的细胞和分子改变,在亚急性和慢性期,主要是组织重塑的改变^[18]。基质金属蛋白酶8(matrix metalloproteinase, MMP-8)和尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase-type plasminogen activator, uPA)降解细胞外基

质和基底膜,促进血管生成,血管生成素和成纤维生长因子(fibroblast growth factor 1, FGF1)促进内皮细胞增殖,内皮素诱导血管形成,最终导致血管生成^[19]。Huang等^[20]在大鼠的放射性肠纤维化模型中分析蛋白的表达,发现主要是细胞外的蛋白改变比较明显,细胞外基质的合成、降解和重塑的失衡在纤维化进程中发挥了重要作用。动物模型研究显示,射线诱导的纤维化严重程度与骨盆区域脂肪库的受损相关,脂肪细胞分泌脂肪因子脂联素,保护成纤维细胞免受辐射诱导的细胞死亡、肌成纤维细胞形成和衰老的影响^[21]。

3 临床表现

根据症状发生的时间分为急性损伤和晚期损伤,RTOG定义急性损伤为放疗开始的第1天到第90天^[22],>90d则为晚期损伤,症状主要表现为腹泻、便急、疼痛、里急后重、粘液便和轻微出血等^[3,13]。这些症状多为自限性,放疗结束后逐渐恢复,少数患者症状严重,导致放疗中断或者不能完成。对于直肠术后,特别是低位保肛术后的患者,术后肛门功能较差的患者,放疗过程中出现严重腹泻和大便失禁更常见。治疗前存在症状和合并内科疾病加重相关症状,如治疗前存在痔疮,放疗后可能加重患者的肛门疼痛症状。放射性肠损伤重在预防,现代的精确定放疗技术降低了急性反应的发生^[23-24]。慢性放射性肠损伤发生于首次放疗后3个月以上,可由急性反应迁延而来,也可为新出现的症状,可在放疗后数月或数年出现^[3,25]。它包含所有急性损伤的临床症状,但是直肠出血比急性期更多见,还包括急性期基本不出现的表现,如狭窄、梗阻和瘘形成。慢性症状出现的中位时间为1年左右。影响微血管循环的疾病,如糖尿病和外周动脉炎等,会增加慢性放射性肠损伤的发病风险。放疗后数年或数十年出现的症状,必须与感染性疾病和肿瘤复发等相鉴别。

4 风险因素

放射性直肠损伤的风险因素包括放疗相关、患者本身和联合治疗方案等因素。

4.1 放疗相关因素

直肠照射的剂量和体积是导致放射性直肠损伤最主要的因素^[26],高剂量直肠壁的受照体积越大,患者出现损伤的程度越重,症状出现的时间越早。直肠的受照剂量<45 Gy时很少发生长期的损伤,而>70 Gy时往往容易发生明显的损伤^[27]。直肠的安全剂量建议限制为 $V_{50} < 50\%$, $V_{60} < 35\%$, $V_{65} < 25\%$, $V_{70} < 20\%$, $V_{75} < 15\%$,以减少 ≥ 2 级直肠毒性的发生率^[28]。也有学者认为评估直肠的绝对体积更可靠,直肠D5cc

≥60 Gy 与晚期 1 级直肠出血明显相关^[29]。因此,在日常放疗工作中,一定要仔细评估直肠的受照剂量和体积,避免高剂量的体积过大。此外,除了外照射的剂量,宫颈癌后期补充的近距离放疗也会导致临近直肠的剂量增高,直肠损伤的概率升高。照射技术和剂量分割模式等,对放射性直肠损伤也会造成影响。

4.2 患者自身因素

患者自身因素包括患者的一般情况、合并的基础疾病、生活方式和基因差异等。合并胃肠道功能紊乱、年龄(>60 岁)、痔疮、吸烟等增加放射性肠损伤的风险^[26]。服用抗凝剂和肝硬化的患者增加直肠出血的风险^[30]。患有胶原血管疾病的患者,如系统性红斑狼疮、硬皮病、类风湿性关节炎等也更容易出现放射性直肠损伤^[31]。患者基因多态性也是发生毒性反应的内在因素^[32-34]。

4.3 联合治疗方案

单纯放疗的患者较少,大多数是多种治疗方式结合的综合治疗,联合治疗相关的风险因素包括手术、化疗、靶向和免疫治疗等^[35-36]。术后的放疗反应较术前放疗大,低位直肠前切的患者放疗过程中出现不良反应的程度更重。同步化疗以及放疗前后的化疗,会明显增加放疗的反应,靶向药物如西妥昔单抗增加黏膜炎的发生。对于大多数肿瘤,放疗为综合治疗的一部分,很少单纯使用,因此,放疗后出现的不良反应也需

认识到是综合治疗的整体反应。

专家推荐 1:放疗开始前从患者自身因素和治疗相关因素评估患者发生放射性肠损伤的风险。患者自身风险因素主要包括:一般情况、吸烟、年龄、基因多态性以及合并胃肠道功能紊乱等(Ⅱ~Ⅲ级推荐)。治疗相关因素主要包括:放疗技术、照射范围、分割模式以及合并用药和手术等(Ⅰ级推荐)。

5 评级标准

为了更好地理解和评估放射性直肠损伤的程度,方便比较,制定了许多分级标准,常用的毒性反应评价标准有 RTOG 和欧洲癌症治疗研究组(European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC)^[22](表 1)。正常组织晚反应效应/主观-客观-治疗-分析量表(late effects normal tissue/subjective objective management analytic, LENT/SOMA)^[37](表 2)也常用于晚期毒性的评估。此外,美国国家卫生研究院的国家癌症研究所发布了不良事件的标准定义,也就是不良事件通用术语标准(common terminology criteria for adverse events, CTCAE)分级系统,用来描述肿瘤治疗的毒性严重程度^[38](表 3)。内镜下病变的严重程度是评估病情的重要参考指标,目前应用最多的内镜评分体系是维也纳直肠镜评分。见表 4 和表 5。

表 1 RTOG/EORTC 放射性肠损伤分级

分级(级)	定义
1	大便频率增加和性状改变,不需要用药,或者排便不适不需要用止痛药
2	腹泻需要止泻药,粘液排出不需要卫生垫,直肠或腹痛需要止痛药
3	腹泻需要肠外营养支持;粘液或者便血严重需要卫生垫;腹胀
4	急性或亚急性肠梗阻;瘘或穿孔;严重出血需要输血;腹痛或里急后重需要胃肠减压或者造瘘

注:RTOG. 肿瘤放射治疗协作组;EORTC. 欧洲癌症治疗研究组。

6 诊断

在做出正确的处理方案之前重要的是诊断。对观察到的症状进行客观的诊断和分级是临床医生做出正确治疗决策的前提。在患者出现可疑的放射性肠损伤相关症状时,要仔细询问放射治疗史,包括放疗的时间、剂量、照射的范围、肠道的受照体积和剂量、同步的综合治疗方案,以及其他相关的风险因子。同时也需排除其他可能导致肠炎的因素,包括近期使用导致肠炎表现的抗生素、超剂量使用非甾体抗炎药物、PD-1 抑制剂等免疫治疗,以及细菌和病毒感染等。特别是晚期放射性损伤的患者,需要仔细排除其他因素导致的肠炎的表现。并非既往有肠道放疗史的患者出现肠

炎相关表现就可诊断为晚期放射性肠损伤。

对于高度怀疑放射性肠损伤的患者需要结合相关的检查方式评估,包括完善体格检查,肛门指诊判断是否有肠道狭窄和瘘,血液学检查是否有贫血等。最直接的检查方法是肠镜检查,内镜下可见急性期的黏膜充血水肿的反应,后期的表现为黏膜苍白、质脆、血管扩张和肠道狭窄。病变部位的内镜下活检非必需,但是可以辅助排除其他的病变,例如炎症性肠病和恶性病变。内镜下怀疑肠损伤谨慎活检,易造成穿孔、瘘等不良反应的发生。内镜下也可对损伤程度进行分级。粪钙蛋白和乳铁蛋白是肠道炎症的 2 个主要标志物,由迁移的肠道中性粒细胞释放。研究显示,盆腔放疗过程中粪钙蛋白和乳铁蛋白的水平上升,与非结直肠

癌的放射性肠损伤相关^[39-40]。结直肠癌中粪钙蛋白和乳铁蛋白水平的升高限制了它们在结直肠癌患者中作为放射性肠损伤诊断性标志物的应用。另外一个标志物是上皮细胞损伤脱落进入粪便的DNA浓度。这些因素是监测黏膜的急性损伤和改进治疗方案的有利工具。

放射性肠损伤的诊断根据症状出现的时间,分为

急性损伤和慢性损伤,一般以放疗开始的3个月为界限。因为这两种损伤有着不同的症状、发生率和组织病理学表现,因此处理方案也不同。严重的急性损伤可持续时间较长,延续至相应的晚期损伤,有些晚期损伤可在没有急性损伤的情况下,直接发展为晚期损伤,可能中间数月或者数年的时间无症状潜伏期。

表2 LENT/SOMA 评分

	1级	2级	3级	4级
Subjective(主观)				
里急后重	偶尔	间歇性	持续性	顽固性
黏膜脱落	偶尔	间歇性	持续性	顽固性
括约肌控制不好	偶尔	间歇性	持续性	顽固性
大便频率	2~4次/d	4~8次/d	>8次/d	不能控制
疼痛	偶尔,轻微	间歇性,可耐受	持续性,强烈	顽固,很痛苦
Objective(客观)				
出血	隐血	偶尔,>2次/周	持续每天	肉眼出血
溃疡	≤1 cm ²	>1 cm ²	深溃疡	穿孔,瘘管
狭窄	>2/3 正常直径伴扩张	1/3~2/3 直径伴扩张	<1/3 直肠直径	完全梗阻
Management(处理)				
里急后重 & 大便频率	偶尔,≤2次止泻药/周	经常,>2次止泻药/周	多发,>2次止泻药/d	手术干预/永久性造瘘
疼痛	偶尔,非麻醉剂控制	经常,非麻醉剂控制	经常,麻醉剂控制	手术干预/永久性造瘘
出血	大便软化剂,补铁	偶尔输血	经常输血	手术干预/永久性造瘘
溃疡	饮食调节,大便软化	偶尔类固醇药	类固醇灌肠,高压氧	手术干预/永久性造瘘
狭窄	饮食调节	偶尔扩张术	经常扩张术	手术干预/永久性造瘘
括约肌控制不好	偶尔使用垫子	间歇使用垫子	持续使用垫子	手术干预/永久性造瘘
Analytic(分析)				
钡剂灌肠		评估肠腔和蠕动		
直肠镜		评估肠腔和黏膜表面		
CT		评估肠壁厚度,窦道,瘘形成		
MRI		评估肠壁厚度,窦道,瘘形成		
肛门测压法		直肠顺应性		
超声		评估肠壁厚度,窦道,瘘形成		

注:LENT/SOMA. 正常组织晚反应效应/主观-客观-治疗-分析量表。

表3 CTCAE 5.0 放射性直肠损伤分级

分级(级)	定义
1	直肠不适,不需要干预
2	出现需要药物干预的症状(如直肠不适,便血或粘液排出),日常的工具性活动受影响
3	严重症状,便急或失禁,影响生活自理
4	威胁生命的症状,需要紧急干预
5	死亡

注:CTCAE. 不良事件通用术语标准。

7 预防

放射性损伤一旦发生,治疗棘手,影响患者的生活质量和治疗耐受性,所以重在预防,减少发生率和减轻严重程度。主要从患者宣教、放疗技术的优化、物理防护措施和药物防护等方面进行预防。

7.1 患者宣教

患者自接受腹盆腔放疗方案时即应该了解放疗在

治疗肿瘤的同时也不可避免出现一定比例和程度的放射性肠损伤。症状和出现的时间多样化,可以从无症状到危及生命,可由放疗后数天开始出现到数十年出现。患者应充分知情和同意,减少出现症状后的紧张和焦虑,出现症状后及时找医生咨询和治疗。放疗期间放松身心、合理安排作息和饮食、进食高蛋白营养饮食、避免辛辣刺激、禁食烟酒和减少危险因素的刺激。

表 4 维也纳直肠镜评分

评分	黏膜充血	毛细血管扩张	溃疡	狭窄	坏死
0	1 级	无	无	无	无
1	2 级	1 级	无	无	无
2	3 级	2 级	无	无	无
3	任何	3 级	1 级	无	无
4	任何	任何	2 级	1 级	无
5	任何	任何	≥3 级	≥2 级	有

表 5 维也纳直肠镜评分具体标准

表现	内镜所见
毛细血管扩张	
0 级	无
1 级	单个毛细血管扩张
2 级	多个不融合毛细血管扩张
3 级	多个融合毛细血管扩张
黏膜充血	
0 级	无
1 级	局限性的黏膜变红且水肿
2 级	弥漫非融合的黏膜变红且水肿
3 级	弥漫且融合的黏膜变红且水肿
溃疡	
0 级	无
1 级	面积 < 1 cm ² 的微小溃疡
2 级	面积 > 1 cm ² 的溃疡
3 级	深溃疡
4 级	深溃疡形成瘘或穿孔
狭窄	
0 级	无
1 级	> 2/3 原肠腔直径
2 级	1/3 ~ 2/3 原肠腔直径
3 级	< 1/3 原肠腔直径
4 级	完全闭塞
坏死	
0 级	无
1 级	有

7.2 放疗技术优化

随着放疗技术的进步,如 3D-CRT、IMRT、质子重离子放疗、图像引导放疗 (image-guided radiation therapy, IGRT) 和 MR 引导放疗等,相较早期的二维放疗大大减少了不良反应^[41-43]。IMRT 较 3D-CRT 减少小肠、膀胱和尿道等盆腔正常器官的受照剂量,一定程度上减少了放射性肠损伤的发生率和严重程度,在局部进展期宫颈癌中,IMRT 联合内照射与 3D-CRT 联合内照射相比,晚期放射性直肠损伤的发生率由 48% 降低到 19%^[44]。前列腺癌中 IMRT 治疗以及 MRI 加速器放疗减少了直肠的照射体积,减少放射性肠损伤的发生率和发生程度^[45]。质子放疗除了有更好的物理学优势,在肿瘤组织中更好的剂量学分布外,同样还具有生物学优势,使肿瘤得到更好控制的同时降低正常组织的反应^[46]。但是对于直肠癌的放疗,直

肠几乎都在照射范围内,IMRT 不能减少照射野内的直肠体积,因此不能减轻直肠损伤,可能减轻盆腔内小肠的照射体积。照射剂量和分割模式是影响放射性损伤的重要因素,在制定放疗计划时,除了考虑对肿瘤的控制作用,还需要考虑对正常的危及器官可能带来的不良反应,根据照射野内正常的肠道体积制定合理的放疗方案。此外,放疗过程中的小细节,也可能对正常组织的受照体积带来影响。一些患者采用俯卧位可减少小肠的照射体积。膀胱的充盈程度对前列腺癌和妇科肿瘤放疗中直肠的受照体积有一定的影响。进食易产气食物和排便前后等对直肠的充盈状态也有一定的影响。

7.3 物理防护

物理防护主要是在肠道周围给予物理的屏障保护,包括在直肠周围脂肪中注射透明质酸和胶原,以及在直肠中插入充气球囊填充器,保持直肠合适的体积,降低直肠壁的照射剂量,从而减轻放射性直肠损伤^[47]。

7.4 药物防护

药物防护是预防放射性肠损伤研究的重点,在放疗前后使用对正常组织有保护性作用的药物可减轻放射性肠道损伤。常见的药物有氨磷汀、米索前列醇、氨基水杨酸化合物、激素、黏膜保护剂和益生菌等。

7.4.1 氨磷汀 氨磷汀是超氧化物的强清除剂。临床前的研究显示,氨磷汀通过减少自由基保护肠道细胞,减轻放射性直肠损伤。放疗前 30 min 静脉给予氨磷汀可减轻放射性肠损伤,也有研究报道直肠内和皮下给予氨磷汀可预防放射性肠损伤^[48]。但是因为氨磷汀用药的不便利性以及本身的药物毒性使它在临床应用上受到限制,氨磷汀可能导致严重的低血压^[49]。

7.4.2 米索前列醇 米索前列醇是一种前列腺素 E1 类似物,是另一种急性放射性直肠损伤的放射防护剂,但其相关研究结果好坏参半,有研究显示在前列腺癌放疗患者中,放疗前 1 h 给予米索前列醇栓剂可显著减轻急性和慢性放射性直肠损伤的症状,但样本量较小,只有 16 例,需要进一步研究证实^[50]。

7.4.3 氨基水杨酸化合物 氨基水杨酸化合物包括前药(柳氮磺胺吡啶、巴柳氮和巴沙拉嗪)和活性成分(美沙拉嗪),由于其抑制炎性介质和炎性细胞的作用而有抗感染特性。口服巴沙拉嗪(即巴柳氮)后通过肠道菌群的作用转化为活性形式,全身吸收较小。与其他口服药物如美沙拉嗪相比,由于其活性成分在远端结肠的浓度最高,因此对远端结肠的疾病效果更好。有研究显示,从放疗第 5 天开始每天预防性服用巴柳氮(2250mg, 2 次/d)直到放疗结束后 2 周,能减少前

列腺癌患者放射性直肠损伤的症状^[51]。

7.4.4 硫糖铝 硫糖铝是不可吸收的蔗糖硫酸盐碱性铝盐,有细胞保护、血管生成、改善上皮增殖、保护黏膜和结合胆汁酸的作用,有随机对照研究显示硫糖铝有预防放射性直肠损伤的作用^[52]。但是也有研究并没有显示口服或者硫糖铝直肠给药可减轻急性放射性直肠损伤^[53-55],可能与用药频率较低有关。

7.4.5 植物和中成药 植物和中成药也有类似研究。有研究显示接受盆腔放疗的患者给予芦荟软膏局部预防,2次/d,每次1g,持续6周,较对照组腹泻症状改善^[56]。

7.4.6 益生菌 益生菌是活的微生物,对机体健康有益。有研究显示益生菌对于放射性肠损伤有预防作用,作用机制是益生菌通过合成超氧化物歧化酶、谷胱甘肽和胞外多糖增强抗感染活性^[57]。一项随机、双盲、安慰剂对照的临床研究评估每天摄入益生菌对急性放射性直肠炎的作用,前列腺癌放疗的患者预防性给予益生菌和安慰剂,益生菌组直肠炎的症状减轻,粪钙蛋白表达水平低,但是这项研究的样本量只有20余例,需要进一步的研究证实^[57]。

7.4.7 透明质酸 透明质酸是一种粘多糖,有研究结果显示透明质酸可以减少上皮细胞的死亡,对放射性肠损伤有保护作用^[58]。

基于目前的结果,不建议临床上预防性使用硫糖铝、米索前列醇、透明质酸、巴沙拉嗪和益生菌等。

专家推荐2:对于有放射性肠损伤高危因素的患者,在放疗开始或者前期即采取预防措施,加强患者宣教(I级推荐),选择合适的照射技术和剂量分割模式(I级推荐),有些高危患者中可使用物理防护措施(II~III级推荐),药物防护的证据级别较低,高危患者中可考虑使用(III级推荐)。

8 治疗

放射性肠损伤的治疗需多学科团队的协作,包括营养、护理、内镜、泌尿、妇科、放疗和外科等多学科的评估和治疗。治疗方案主要包括观察、药物治疗、高压氧治疗、内镜治疗和外科治疗^[12,59-63]。因为缺乏各种治疗方式之间的随机对照研究,目前没有办法明确最优的治疗方式,并且很多治疗来自于小样本的研究,仍缺乏强有力的证据支持^[64]。急性放射性肠损伤虽然发生率高,但大多数是轻度的,具有自限性,放疗结束后逐渐恢复,可以不予治疗,或者给予对症治疗缓解症状,严重无法缓解者需要暂停或者终止放疗。少数患者放疗结束后损伤未恢复,蔓延成慢性肠损伤。慢性放射性肠损伤发生率低,一旦发生,治疗棘手,恢复较

慢,药物治疗是常用的治疗方法,配合饮食、锻炼、生活习惯和心理疏导等进行长期管理。对于症状明显的患者药物治疗可一定程度缓解临床症状,减轻痛苦,但是目前为止缺乏非常有效的标准药物,大多为各中心根据自身经验进行治疗。临床上可供参考的治疗指南包括“美国结直肠外科协会(The American Society of Colon and Rectal Surgeons, ASCRS)慢性放射性直肠炎临床实践指南”^[65]和“中国放射性直肠炎诊治专家共识(2018版)”^[66]及中国放射性直肠损伤多学科诊治专家共识(2021版)”^[67],但这些指南或共识的证据绝大多数来自于小样本的单中心、回顾性研究及少量的小样本前瞻性研究,有高质量研究证据支持的治疗方法并不多。

专家推荐3:对于出现肠损伤的患者按照时间界限定义急性损伤和慢性损伤,并根据临床表现和辅助检查进行分级,对于1级的急性损伤,进行心理和饮食指导等一般性治疗,对于2~3级损伤,给予全身或局部药物对症治疗,4级损伤患者需要暂停放疗,给予药物对症治疗,较长时间不能恢复者,需要终止放疗(I级推荐)。慢性损伤推荐早期治疗,1~2级损伤可给予局部或者全身药物对症治疗,或中医中药治疗,3~4级损伤药物治疗效果不佳者可考虑内镜、多聚甲醛灌肠或手术治疗(I级推荐)。

8.1 一般治疗

一般治疗主要为营养和心理指导。便急和失禁可以通过饮食调节得到改善。肿瘤患者大多伴有营养不良,消化道肿瘤更易出现营养不良问题。慢性放射性肠损伤患者肠道出血和狭窄导致营养丢失和吸收障碍,营养不良的发生风险较高^[68]。甚至有文献报道约10%~20%肿瘤患者死于营养不良而非肿瘤本身^[69]。因此,患者在肿瘤治疗和放射性肠损伤治疗过程中的全程营养评估非常重要。同时一些不良的生活习惯如有烟酒史也可能导致放射性肠损伤的加重,因此,要向患者宣教,养成良好的生活习惯^[70]。

肿瘤患者易出现焦虑和抑郁等精神心理障碍,而心理状态也会引发或加重躯体症状^[71]。患者的精神心理状态评估在临床上常常被忽略,或者没有被规范地评估和干预,患者在经历了多次抗肿瘤治疗后又出现严重的放射性肠损伤症状甚至严重的晚期并发症,对患者的身心产生巨大的影响^[72]。应积极多次与患者沟通,治疗前和治疗过程中应反复告知患者及家属治疗过程中及治疗后可能出现的常见不良反应,使患者和家属充分了解,缓解患者和家属在出现放射性肠损伤后的紧张和焦虑,配合治疗,避免不良心理状态的出现和加重,顺利完成放疗疗程。临床上可采用精神

障碍患者健康问卷的初级护理评估(The Primary Care Evaluation of Mental Disorders Patient Health Questionnaire, PRIME-MD PHQ)量表和 7 个条目的广泛性焦虑障碍量表(7-item Generalized Anxiety Disorder scale 7, GAD-7)评估患者的精神心理状态及躯体症状,以准确规范地评估患者的心理状态,及时地进行干预^[73-74]。

8.2 药物治疗

药物治疗是放射性肠损伤治疗的常用方式,临床常用的对症治疗药物包括全身用药和局部灌肠治疗^[75]。全身药物主要包括益生菌、抗生素类、非甾体类抗炎药物和激素等。给药途径包括口服和静脉。激素、抗生素、非甾体类抗炎药也可用于灌肠,另外,促进肠道黏膜修复的生长因子和谷氨酰胺灌肠有利于促进肠道损伤修复的速度。放射性肠损伤患者常合并有多种症状,单一药物治疗往往不能控制多种症状,上述灌肠药若联合应用疗效可能会更佳。临床上常使用多种药物混合的复合灌肠药物,但配方不近相同。

8.2.1 全身药物治疗

(1) 益生菌 肠道内有种类繁多的菌群构成了肠道的微环境。动物和人体的研究显示,肠道放疗后菌群发生了显著改变,与放射性肠损伤的发生有明显相关性。益生菌可维持肠道菌群平衡,恢复肠腔正常 pH 值,缓解放疗急性期腹泻等症状。现有的临床研究显示,使用益生菌能够降低患者放疗期间腹泻、腹部疼痛并改善生活质量,临床上常用的益生菌包括乳杆菌、双歧杆菌、肠球菌和乳酸菌^[76-77]。

(2) 抗生素 射线损伤肠道黏膜屏障可能导致肠道菌群易位,引起肠道感染,导致患者腹痛腹胀加重,因此,加入抗生素治疗可缓解症状。Cavčić 等^[78]将 60 例放射性直肠炎患者随机分为美沙拉嗪(1 g, 3 次/d)和倍他米松灌肠(1 次/d, ×4 周),加或不加口服甲硝唑(400 mg, 3 次/d)治疗,结果显示,甲硝唑组直肠出血、黏膜溃疡、腹泻和黏膜水肿的发生率降低。另一项研究将 50 例出血性放射性直肠炎患者随机分为灌肠加口服甲硝唑(500 mg, 3 次/d)加口服环丙沙星(500 mg, 2 次/d)1 周,或通过直肠镜下 4%多聚甲醛给药 3 min,2 组直肠出血和便频的症状均有改善,但甲硝唑加环丙沙星组直肠出血、尿急和腹泻改善更明显^[79]。另外在临床工作中,全身应用激素+抗生素也常用于放射性损伤的治疗,包括直肠损伤和其他放射性损伤,患者症状有一定程度的缓解,但一般不长期使用。症状严重难以缓解时可以考虑局部或全身加入抗生素,当然,目前都是小样本的研究和临床经验,需要大样本的研究加以验证。

(3) 非甾体类抗炎药 柳氮磺胺吡啶、巴柳氮、美沙

拉嗪、奥沙拉嗪等 5-氨基水杨酸(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)类非甾体类抗炎药,能有效抑制炎症介质的形成和释放,减少前列腺素的产生,从而抑制肠黏膜炎症反应,减轻肠道损伤,5-ASA 是肠道特异性氨基水杨酸盐,全身不良反应小,是治疗溃疡性结肠炎和克罗恩病的常用药物。Seo 等^[80]报道了一项 23 例小样本的非随机研究,患者口服美沙拉嗪(3 g, 1 次/d)加直肠内美沙拉嗪栓剂(1 g, 睡前)持续 4 周,大便次数、疼痛、里急后重没有明显变化,但是出血、毛细血管扩张、黏膜易脆评分均得到改善,且未发现明显不良反应。Kilic 等^[81]的一项 31 例样本的前瞻性随机对照双盲研究发现,盆腔肿瘤患者放疗期间口服柳氮磺胺吡啶(500 mg, 2 次/d)和安慰剂对比,胃肠道毒性明显降低,≥2 级胃肠道毒性分别为 20% 和 63% ($P=0.017$)。Jahraus 等^[81]的 27 例样本的研究显示,接受盆腔放疗的前列腺癌患者放疗前 5 天至放疗结束后 2 周服用巴柳氮(2.25 g, 2 次/d)对比安慰剂,肠道不良反应的症状(腹泻、体质量下降、乏力、恶心呕吐)明显减轻,直肠损伤的发生率分别为 35.3% 和 74.1%。上述研究显示,非甾体类抗炎药有较明显的减轻放射性肠损伤的作用,但均为较早期的小样本研究,后续还需大样本研究证实。

(4) 激素 糖皮质激素是治疗放射性损伤常用的药物,它能抑制炎症介质和细胞因子的产生和释放。临床研究显示,糖皮质激素对放射性肠损伤有一定的缓解效果,目前还缺乏大样本的证据证实其在治疗放射性肠损伤中的作用^[82]。但在临床过程中激素的静脉和局部灌肠仍在使用,能一定程度缓解患者症状,尤其是肛门疼痛症状,但由于长期使用激素可能带来不良反应,一般不推荐长期使用。

专家推荐 4:对于 2 级以上急性损伤和 1~3 级慢性损伤的患者,可以给予全身的药物或者全身药物配合局部灌肠治疗,全身药物可使用益生菌(Ⅲ级推荐)、抗生素(Ⅱ~Ⅲ级推荐)、非甾体类抗炎药(Ⅲ级推荐)和激素(Ⅲ级推荐)治疗,但是需要警惕抗生素和激素的长期全身用药带来的不良反应,一般建议短期使用。

8.2.2 局部药物治疗 慢性放射性肠损伤一旦发生,需要较长时间的治疗,长时间的全身用药增加患者的负担和不良反应。局部灌肠治疗被认为是放射性肠损伤最有效的给药方式之一,局部药物浓度高,全身不良反应轻,可在家中自行操作,是临床使用最广泛的治疗方式之一。灌肠的药物种类繁多,有止血药、激素、抗生素、黏膜保护剂、非甾体类抗炎药和生长因子等。多聚甲醛虽然也是局部治疗,但属于特殊的局部治疗,难以在家里自行操作,需要专业医生的参与。

(1) 硫糖铝灌肠 硫糖铝是高度硫酸化的多聚阴离子二糖,通过在肠黏膜表面形成保护层的物理作用来保护肠黏膜以及通过增加血管生成来刺激黏膜损伤的愈合^[83]。硫糖铝作为常用的肠黏膜保护剂,被广泛用于治疗放射性直肠损伤,是国内外指南均推荐的治疗放射性肠损伤的药物,不良反应小,效果肯定。硫糖铝不仅可用于治疗急慢性放射性肠损伤,还能预防放射性肠损伤的发生。Kochhar 等^[84]报道了一项随机对照双盲研究,对照组患者接受 4 周的口服柳氮磺吡啶(3.0 g/d)治疗和泼尼松(20 mg, 2 次/d)灌肠,试验组接受硫糖铝(2 g, 2 次/d)灌肠和口服安慰剂治疗,结果显示,硫糖铝组有更好的治疗耐受性和更好的治疗效果。长期的随访结果显示,停止出血维持的中位时间达到 45.5 个月^[85]。硫糖铝使用 4 周后 77% 的患者出血症状改善,16 周后出血控制达到 92%,且没有治疗相关并发症。另外也有随机对照研究显示,口服硫糖铝联合内镜氩等离子体凝固(argon plasma coagulation, APC)治疗没有控制出血的效果,因此更推荐硫糖铝直肠给药的治疗方案^[86]。对于难以行保留灌肠的活动期患者,可以自制低体积的糊剂(2 g 硫糖铝+15 mL 水混合)使药物更好地作用于受损伤的肠道黏膜^[87]。

(2) 抗氧化剂 自由基引起的氧化损伤被认为在放射性损伤中起到重要作用,抗氧化剂有望治疗放射性损伤。有 2 项研究评估了抗氧化剂在放射性肠损伤中的作用。第 1 项随机双盲试验研究了口服视黄醇棕榈酸酯(维生素 A, 1 000 IU)和安慰剂在 19 例放射性直肠损伤患者中的作用,维生素 A 组有效率为 70%,高于安慰剂组的 20%^[88];第 2 项研究为非对照试验,20 例放射性直肠损伤患者接受口服维生素 E(400 IUs, 3 次/d)和维生素 C(500 mg, 3 次/d)治疗,10 例完成 1 年治疗的患者出血、腹泻及便急症状明显改善,直肠疼痛症状没有明显改善,由于样本量较小,又缺乏对照,很难明确得出结论^[89]。

(3) 丁酸盐/短链脂肪酸 丁酸盐是独特的短链脂肪酸,是结肠细胞的主要能量来源,可促进上皮细胞的增殖和分化。2000 年《柳叶刀》上报道对 20 例急性放射性直肠损伤的患者进行随机交叉安慰剂对照的研究,显示丁酸盐灌肠 3 周在临床症状、内镜和组织学上均有明显疗效^[90]。另一项非随机的在前列腺癌放疗患者中的前瞻性研究也显示了丁酸盐灌肠治疗急性放射性直肠损伤的效果^[91]。但也有研究显示不一致的结果,一项较大样本量(166 例)的随机对照试验研究了放疗期间和 2 周后每天丁酸盐灌肠(1、2、4 g 或安慰剂组)对预防急性放射性直肠损伤的效果,结果显示,

这种干预并不能降低急性放射性直肠损伤的发病率、严重程度和持续时间^[92]。一项 19 例样本的研究显示,短链脂肪酸灌肠 5 周可显著减轻慢性放射性肠损伤的出血症状,但是长期的随访没有显示比安慰剂有优势,可能需要长期持续用药^[93]。另一项随机安慰剂对照的交叉试验也没有显示丁酸盐对慢性放射性直肠损伤的疗效^[94]。丁酸盐治疗急性放射性直肠损伤的推荐剂量为 80 mL 灌肠,1 次/d,或者 40 mL 灌肠,2 次/d。

(4) 粒细胞巨噬细胞集落刺激因子灌肠 重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子有抗感染和促进黏膜修复的作用,在放射性口腔黏膜炎中已经纳入治疗指南^[95]。有研究显示,粒细胞巨噬细胞集落刺激因子灌肠或者联合传统药物灌肠对放射性直肠炎也有效果,灌肠后便血、腹泻、里急后重和腹痛等症状均能得到改善^[96]。

(5) 其他药物 其他的一些临床上用到的灌肠药物还有康复新液、小檗碱、利多卡因、蒙脱石散、云南白药、庆大霉素和地塞米松等,放射性肠损伤患者常合并有多种症状,单一药物治疗往往不能控制多种症状,上述灌肠药若联合应用疗效可能会更佳,临床上常使用多种药物混合的复合灌肠药物,但配方不近相同。如康复新联合复方小檗碱灌肠治疗放射性直肠损伤^[97],益生菌培菲康联合复方小檗碱预防急性放射性直肠损伤^[98]。

(6) 多聚甲醛局部治疗 多聚甲醛接触组织时导致凝固性组织坏死,使血管硬化关闭,用于治疗放射性直肠损伤出现的出血症状。多项研究显示其治疗出血的作用显著,应答率达 70%~100%^[99]。使用浓度为 4%~10%,使用方法为直接灌注、内镜下灌注或纱布直接覆盖。内镜下 50 mL 多聚甲醛溶液与受损黏膜接触 30 s 后,盐水冲洗清除,每次重复 5~6 遍,或者多聚甲醛浸泡的纱布直接覆盖接触受损黏膜处。但是使用时也可能带来严重的不良反应,如严重疼痛、结肠炎、瘘、肛门/直肠狭窄、便失禁和肠坏死,严重并发症发生率为 1%~7%,限制了其在临床中的应用。Luna-Pérez 等^[100]研究了 20 例类固醇或美沙拉嗪治疗难治性出血性放射性直肠损伤患者,给予 500 mL 多聚甲醛直肠治疗,止血成功率达到 90%,其中 85% 的患者治疗 1 次即停止出血,5 例患者出现中度骨盆疼痛,1 例出血结肠坏死,2 例出现直肠阴道瘘,1 例骨盆脓肿。de Parades 等^[101]评估了麻醉下多聚甲醛局部治疗难治性出血性直肠损伤的疗效和安全性,33 例患者中,有效率达 70%,出现 6 例肛门/直肠狭窄,4 例肛门功能失禁,5 例肛门失禁恶化,在肛门癌中不良反应更

大,需谨慎选择。

专家推荐 5:局部直肠灌肠给药是治疗放射性直肠损伤的有效治疗方式,局部药物浓度高,全身不良反应轻,可居家长期使用。硫酸铝是国内外指南推荐的黏膜保护剂(I~II级证据),抗氧化剂例如维生素 A 和维生素 E 目前证据级别较低(III级推荐),丁酸盐/短链脂肪酸在急性肠损伤中显示一定效果,在慢性损伤中未显示疗效(III级推荐),粒细胞巨噬细胞集落刺激因子在头颈肿瘤的放射性黏膜炎中写入推荐指南,在放射性肠损伤中也显示一定疗效(III级推荐),多聚甲醛局部治疗是比较特殊的局部治疗,主要用于治疗放射性肠损伤出现的出血症状,治疗出血的应答率较高,但是不良反应的发生率较高,特别是有出现一定比例严重不良反应的可能性,对于常规药物治疗无效的患者,可在有经验的治疗中心使用,同时注意禁忌证和不良反应(I~II级推荐)。

8.2.3 中医中药治疗 中医中药治疗在中国有几千年的历史,是中国传统文化的宝贵财富,中医治疗放射性肠损伤的方法包括中药内服、中药保留灌肠、针灸、艾灸、中药栓剂纳肛、穴位注射和穴位按摩及敷贴等。中药保留灌肠是中医药治疗放射性直肠损伤的有效方法之一。在一项系统评价中,比较了中药灌肠和西药灌肠,以及中西药结合灌肠对比西药灌肠,显示中药灌肠和中西药结合灌肠较西药灌肠更有优势^[102]。中成药灌肠液主要为康复新液、复方血竭灌肠液、平溃散和复方岑柏颗粒等,中药复方灌肠液主要包括地榆、黄连、白及、黄柏、甘草、败酱草和白头翁等,起到清热解毒、敛疮生肌、祛湿化浊之效。中药在调整肠道菌群中有一定效果。针对放射性肠损伤普遍存在的肠道微生物生态失衡,运用白头翁汤、乌梅丸和四君子汤等方剂治疗,可改善肠道菌群和抑制炎症细胞因子水平,从而减轻肠道损伤的症状^[103]。非成品制剂可以因人而异和根据病情变化加减药方,但是制备过程繁琐、缺乏程序化的制备工艺和质控,且保存困难,难以大范围推广。一些中药被制成成品制剂,利于临床应用,如康复新液、苦参凝胶、复方云南白药灌肠液等^[104]。近年来针灸和推拿疗法的应用日益增多,针灸畅通经络,促进局部血液循环,改变组织营养状况和促进炎症因子吸收,常用的穴位有关元、天枢、足三里和脾胃俞等。艾灸有温热功效,能缓解腹痛腹泻症状。中药和西药各有优势,联合治疗可以优势互补,使患者症状缓解更快速和持久。总之,采用中医药治疗放射性肠损伤有一定疗效,值得进一步研究。

专家推荐 6:中医中药是中国特色,中药保留灌肠是治疗放射性肠损伤的有效方法之一(I~II级推

荐),针灸、推拿一定程度缓解症状(III级推荐),但是规范化和标准化很难统一。

8.3 内镜治疗

内镜也是治疗直肠出血和狭窄的有效措施,内科治疗后症状持续无好转的,可以考虑内镜下治疗^[99]。包括 APC、双极烧灼/加热探头、内镜下激光治疗、射频消融和内镜下直肠结扎术等,是慢性放射性直肠损伤的有效方法,球囊扩张用来治疗直肠狭窄。

8.3.1 氩等离子体凝固 APC 为非接触热凝固的止血方法,可控制穿透深度(<23 mm),提高治疗安全性,利用高压火花将氩气电离成等离子体,在附近组织中沉积热能,达到止血目的。Sato 等^[105]研究发现,功率为 40 W,单脉冲 2 s,可充分实现黏膜下毛细血管扩张的治疗而不会影响深层肌肉,对 65 例患者进行前瞻性治疗,98.5% 的患者治疗成功。有报道其并发症的发生率为 5%~20%,主要为疼痛和溃疡,并且有少部分瘘的风险,严重不良反应的发生率低,应使用合适的治疗参数提高治疗安全性^[106]。有一项随机对照研究比较 27 例随机接受 APC 治疗或者多聚甲醛局部治疗直肠出血的疗效,2 组的治疗成功率相似,均为 92% 左右,不良反应也相似,均有 $>20%$ 的轻度不良反应^[107]。在另外一项随机研究中,也得出了类似的结论,APC 和多聚甲醛局部治疗都是有效的治疗方法,有效率和不良反应相似^[108]。

8.3.2 双极烧灼探针 双极烧灼探针通过加热使组织凝固,起到止血作用,加热探头的深度不受控制,可以进行深层凝固,但也因此更容易发生穿孔等严重并发症。Jensen 等^[109]报道了一项随机前瞻性试验评估内镜下双极或加热探头凝血治疗出血性毛细血管扩张症的疗效,21 例药物治疗失败的患者,在 4 个疗程内出血停止,未出现严重并发症。另有一项随机研究比较 APC 治疗和双极电凝对慢性放射性肠损伤出血的治疗效果,30 例患者被随机分配到 2 组,结果显示 2 种治疗方式的治疗效果相同,治疗次数、复发率和轻微/严重并发症也没有明显差异,但是双极电凝组总的并发症发生率更高,APC 似乎比双极电凝更安全,但需要更多人群的进一步研究^[110]。

8.3.3 激光治疗 内镜下的激光治疗也能有效治疗直肠出血^[111-112],但与其他内镜治疗相比,成本较高,且无法控制深度增加穿孔的风险,特别是对于严重出血的患者,因此临床应用不多。

8.3.4 射频消融 内镜下射频消融(radiofrequency ablation, RFA)通过变频电流加热,使电极区的细胞坏死。Rustagi 等^[113]报道了一项 39 例患者的回顾性研究,平均随访 28 个月,患者出血均完全停止;常见的不

不良反应为轻中度疼痛,暂时性大便失禁和肛周溃疡,无重大不良反应,目前缺乏随机对照研究验证。

8.3.5 直肠结扎术 对于严重和难治性的出血,治疗困难。近期一项研究显示,内镜下直肠结扎术(rectal band ligation,RBL),使用多带结扎器对病变肠黏膜进行结扎,对于严重或复发性出血性肠炎的患者有较好的疗效,不良反应轻微,为轻度里急后重和骨盆疼痛^[114]。

8.3.6 球囊扩张 内镜下通过球囊机械扩张是治疗直肠狭窄的简单有效方法,患者症状改善明显,治疗并发症一般较少,但对于长的或者成角的狭窄有穿孔的风险^[115]。

专家推荐 7:内镜治疗属于有创性治疗方案,APC治疗对于放射性肠损伤出血有较好的止血效果,对于药物治疗无效的患者,可考虑APC治疗(Ⅱ级推荐),选择合适的参数,减少不良反应,双极烧灼探针和激光治疗与APC治疗出血效果类似,不良反应发生概率更大(Ⅲ级推荐),射频消融和直肠结扎术的证据较少(Ⅲ级推荐),球囊扩张对于轻中度狭窄的患者是有效的缓解狭窄的方法,并发症较少,但是病灶较长或成角的患者有穿孔风险(Ⅲ级推荐)。

8.4 高压氧治疗

高压氧治疗(hyperbaric oxygen therapy,HBOT)也是一种治疗放射性损伤的方法,数周内每天在高压氧舱内通过吸入100%浓度的氧气,增强机体内在修复能力而达到治疗目的。高压氧诱导内皮细胞再生,提高抗氧化酶活性,从而减少自由基的损伤。慢性放射性直肠损伤由小血管病变介导,继发黏膜下纤维化,高压氧有望修复受损血管。Clarke等^[116]报道了120例接受2.0个大气压的高压氧和1.1大气压的假治疗,高压氧组患者的症状改善,生活质量提高。Glover等^[117]2016年在《Lancet Oncology》上发表了一项Ⅲ期随机对照双盲的HOT2研究,84例患者随机接受2.4大气压100%氧气治疗和1.3大气压21%氧气治疗,每天治疗90 min,每周5次,共8周,没有发现慢性放射性胃肠道症状的改善,包括直肠出血。对多项研究的荟萃分析显示,具有伤口并发症的患者似乎从HBOT中获益更多^[118]。高压氧的不良反应一般是轻微和短暂的,如焦虑、耳气压伤和暂时性近视,价格比较昂贵,设备的可及性困难,一般作为常规治疗失败的替代方案。

专家推荐 8:HBOT的研究结果不一致,治疗时间长,价格昂贵,可作为常规治疗失败的替代方案(Ⅲ级推荐)。

8.5 菌群移植

越来越多的证据表明肠道微生物的种类和数量发生变化与放疗相关^[119-121]。粪菌移植(fecal microbiota

transplantation,FMT)是将特定人群粪便菌群通过一定方式转移到患者体内,进而调节患者肠道菌群以达到治疗目的的方法。菌群移植被用于多种疾病的治疗,包括消化道疾病和非消化道疾病,例如炎症性肠病和自闭症等。中国学者Ding等^[122]报道了5例放射性肠损伤患者在接受FMT治疗后,3例患者的症状得到了明显改善,且治疗安全性高,无明显不良反应。李宁等^[123]报道了2010例肠道疾病的菌群移植治疗效果,其中127例为放射性肠损伤患者,接受FMT治疗3、12和36个月后,临床改善率和治愈率分别达到80%、70%和60%。FMT用于治疗放射性直肠损伤的研究显示有较好的效果,但是还处于初步阶段,研究较少,菌群供体的选择、给药途径、不良反应以及治疗的稳定性需要更多的研究。

专家推荐 9:菌群移植作为新的治疗方法,目前还在研究过程中,安全性问题无法保障,不作为临床推荐,对于严重腹泻患者,可考虑参加菌群移植的临床研究。

8.6 手术治疗

外科手术是有创伤性的治疗方式。在内科药物治疗和内镜治疗无效,症状持续的患者才考虑外科干预;或者患者出现一些急症情况,如急性大出血、穿孔和阻塞性狭窄等,需要立即手术干预,<10%的放射性肠损伤的患者需要手术治疗^[124]。主要的手术方案包括转流造瘘术、局部切除/皮瓣重建和肠段切除等^[125]。放射性直肠损伤的患者,粪便的排出加重疼痛、里急后重和感染。临床造瘘通过减少粪便的刺激减轻肠损伤症状,也能减少出血^[126-127]。慢性放射性肠损伤是小血管病变引起,通过理论上局部切除供血不良组织,用灌注好的皮瓣重建可以达到治疗目的,但是也出现一些长期不可接受的并发症和皮瓣坏死^[128]。病变肠管损伤不可逆且持续进展者,需要切除病变肠段,但是在慢性放射性肠损伤的患者中常合并盆腔粘连和纤维化,结构不清晰,组织愈合能力差,而导致切除困难和并发症较高。

专家推荐 10:手术治疗的创伤最大,也最有效,对于内科治疗无效或者急症的患者可考虑手术治疗(Ⅰ级推荐),手术治疗本身也可能出现一定的并发症,特别是对于慢性损伤盆腔纤维化和粘连的患者,手术治疗前需充分知情同意,评估手术风险和术式。

结 语

对放射性肠损伤的发病率、风险因素和临床症状的了解,有利于临床选择合适的治疗方案。对发病机制的探讨,有利于找到有效预防和治疗放射性肠损伤的方案。有效的预防措施使患者生活质量提高,更好地完成抗肿瘤治疗。对于已经出现症状的患者,进行

充分准确的评估,制定整体的和个体化的治疗方案,早期进行干预。对于放射性肠损伤的治疗方式,目前的证据级别均较低,需要更大样本量和精心设计的研究,来证实目前一些治疗方案的可靠性,探讨更多新的和有效的治疗方案。

指导专家

于金明 山东第一医科大学附属肿瘤医院

专家组(按姓氏拼音排序)

陈伟庆 重庆大学附属肿瘤医院
 陈晓钟 中国科学院大学附属肿瘤医院
 程 艳 郑州大学第一附属医院
 冯 梅 四川省第三人民医院
 高力英 甘肃省肿瘤医院
 高献书 北京大学第一医院
 高远红 中山大学肿瘤防治中心
 何 侠 江苏省肿瘤医院
 胡 漫 山东第一医科大学附属肿瘤医院
 黄晓波 中山大学孙逸仙纪念医院
 李宝生 山东第一医科大学附属肿瘤医院
 李贵玲 华中科技大学同济医学院附属协和医院
 李 杰 山西省肿瘤医院
 李金高 江西省肿瘤医院
 林 勤 厦门大学附属第一医院
 刘 芳 中国人民解放军总医院
 刘 青 空军军医大学第三附属医院
 刘 孜 西安交通大学第一附属医院
 马腾辉 中山大学附属第六医院
 牛书怀 河北医科大学第四医院
 乔 俏 中国医科大学附属第一医院
 邱剑光 中山大学附属第六医院
 石 梅 空军军医大学西京医院
 王 晖 湖南省肿瘤医院
 王 军 河北医科大学第四医院
 王奇峰 四川省肿瘤医院
 王仁生 广西医科大学第一附属医院
 王若崢 新疆医科大学附属肿瘤医院
 吴三纲 厦门大学附属第一医院
 徐 沁 福建省肿瘤医院
 易俊林 中国医学科学院肿瘤医院
 袁双虎 山东第一医科大学附属肿瘤医院
 袁响林 华中科技大学同济医学院附属同济医院
 张大昕 哈尔滨医科大学附属第一医院
 张福泉 北京协和医院
 张力元 苏州大学附属第二医院
 张云艳 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
 章 真 复旦大学附属肿瘤医院
 郑安平 安阳市肿瘤医院
 朱 莉 天津医科大学肿瘤医院
 庄洪卿 北京大学第三医院

邹冬玲 重庆大学附属肿瘤医院

执笔人

张 慧 复旦大学附属肿瘤医院

利益冲突 无

参考文献

- [1] Weiner JP, Wong AT, Schwartz D, et al. Endoscopic and non-endoscopic approaches for the management of radiation-induced rectal bleeding [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(31): 6972-6986.
- [2] Tagkalidis PP, Tjandra JJ. Chronic radiation proctitis[J]. *ANZ J Surg*, 2001, 71(4): 230-237.
- [3] Dahiya DS, Kichioo A, Tuma F, et al. Radiation proctitis and management strategies[J]. *Clin Endosc*, 2022, 55(1): 22-32.
- [4] Tohidinezhad F, Willems Y, Berbee M, et al. Prediction models for brachytherapy-induced rectal toxicity in patients with locally advanced pelvic cancers: a systematic review[J]. *J Contemp Brachytherapy*, 2022, 14(4): 411-422.
- [5] Wang CJ, Huang EY, Sun LM, et al. Clinical comparison of two linear-quadratic model-based isoeffect fractionation schemes of high-dose-rate intracavitary brachytherapy for cervical cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 59(1): 179-189.
- [6] Michalski JM, Yan Y, Watkins-Bruner D, et al. Preliminary toxicity analysis of 3-dimensional conformal radiation therapy versus intensity modulated radiation therapy on the high-dose arm of the Radiation Therapy Oncology Group 0126 prostate cancer trial [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 87(5): 932-938.
- [7] Ngan SY, Burmelster B, Fisher RJ, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01. 04 [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(31): 3827-3833.
- [8] Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer[J]. *Br J Surg*, 2006, 93(10): 1215-1223.
- [9] Morris KA, Haboubi NY. Pelvic radiation therapy: between delight and disaster[J]. *World J Gastrointest Surg*, 2015, 7(11): 279-288.
- [10] Haboubi NY, El-Zammer O, O'Dwyer ST, et al. Radiation bowel disease: pathogenesis and management[J]. *Colorectal Dis*, 2000, 2(6): 322-329.
- [11] Williams JM, Duckworth CA, Burkitt MD, et al. Epithelial cell shedding and barrier function: a matter of life and death at the small intestinal villus tip[J]. *Vet Pathol*, 2015, 52(3): 445-455.
- [12] Grodsky MB, Sidani SM. Radiation proctopathy[J]. *Clin Colon Rectal Surg*, 2015, 28(2): 103-111.
- [13] 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.
- [14] Haboubi NY, Schofield PF, Rowland PL. The light and electron microscopic features of early and late phase radiation-induced proctitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 1988, 83(10): 1140-1144.

- [15] Hasleton PS, Carr N, Schofield PF. Vascular changes in radiation bowel disease[J]. *Histopathology*, 1985, 9(5): 517-534.
- [16] Li Y, Ding Q, Gao J, et al. Novel mechanisms underlying inhibition of inflammation-induced angiogenesis by dexamethasone and gentamicin via PI3K/AKT/NF- κ B/VEGF pathways in acute radiation proctitis[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 14116.
- [17] Okunieff P, Cormelison T, Mester M, et al. Mechanism and modification of gastrointestinal soft tissue response to radiation: role of growth factors[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 62(1): 273-278.
- [18] Zeng Q, Cheng J, Wu H, et al. The dynamic cellular and molecular features during the development of radiation proctitis revealed by transcriptomic profiling in mice[J]. *BMC genomics*, 2022, 23(1): 431.
- [19] Takeuchi H, Kimura T, Okamoto K, et al. A mechanism for abnormal angiogenesis in human radiation proctitis: analysis of expression profile for angiogenic factors[J]. *J Gastroenterol*, 2012, 47(1): 56-64.
- [20] Huang S, Wang X, Sun Y, et al. TMT-labelled quantitative proteomic analysis to identify the proteins underlying radiation-induced colorectal fibrosis in rats [J]. *J Proteomics*, 2020, 223: 103801.
- [21] Kosmacek EA, Oberley-Deegan RE. Adipocytes protect fibroblasts from radiation-induced damage by adiponectin secretion[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 12616.
- [22] Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31(5): 1341-1346.
- [23] 曹新平. 精确放疗时代下的放射性肠损伤[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 23(8): 734-736.
- [24] Ng SY, Colborn KL, Cambridge L, et al. Acute toxicity with intensity modulated radiotherapy versus 3-dimensional conformal radiotherapy during preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2016, 121(2): 252-257.
- [25] 周云, 黄鹤, 万挺, 等. 盆腔恶性肿瘤辅助放疗后放射性直肠损伤的发生现状: 一项基于三期随机临床试验的报告[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2021, 24(11): 962-968.
- [26] Spampinato S, Jensen NBK, Pötter R, et al. Severity and persistence of late gastrointestinal morbidity in locally advanced cervical cancer: lessons learned from EMBRACE- I and implications for the future [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2022, 112(3): 681-693.
- [27] Cola LR, Myerson RJ, Tepper JE. Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31(5): 1213-1236.
- [28] Michalski JM, Gay H, Jackson A, et al. Radiation dose-volume effects in radiation-induced rectal injury[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76: S123-129.
- [29] Kotabe K, Nakayama H, Takashi A, et al. Association between rectal bleeding and the absolute dose volume of the rectum following image-guided radiotherapy for patients with prostate cancer[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(2): 2741-2749.
- [30] Kim TG, Park B, Song YG, et al. Patient-related risk factors for late rectal bleeding after hypofractionated radiotherapy for localized prostate cancer: a single-center retrospective study[J]. *Radiat Oncol*, 2022, 17(1): 30.
- [31] Yang TJ, Oh JH, Son CH, et al. Predictors of acute gastrointestinal toxicity during pelvic chemoradiotherapy in patients with rectal cancer [J]. *Gastrointest Cancer Res: GCR*, 2013, 6: 129-136.
- [32] Zhang H, Wang M, Shi T, et al. Genetic polymorphisms of PAI-1 and PAR-1 are associated with acute normal tissue toxicity in Chinese rectal cancer patients treated with pelvic radiotherapy [J]. *OncoTargets Ther*, 2015, 8: 2291-2301.
- [33] Zhang H, Wang M, Shi T, et al. TNF rs1799964 as a predictive factor of acute toxicities in Chinese rectal cancer patients treated with chemoradiotherapy[J/OL]. *Medicine*, 2015, 94(45): e1955 [2022-11-20]. www.md-journal.com. DOI: 10.1097/MD.0000000000001955.
- [34] Schirmer MA, Mergler CP, Rave-Fränk M, et al. Acute toxicity of radiochemotherapy in rectal cancer patients: a risk particularly for carriers of the TGFBI Pro25 variant[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83(1): 149-157.
- [35] Zhu J, Liu A, Sun X, et al. Multicenter, randomized, phase III trial of neoadjuvant chemoradiation with capecitabine and irinotecan guided by UGT1A1 status in patients with locally advanced rectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(36): 4231-4239.
- [36] Oreilly M, Mellotte G, Ryan B, et al. Gastrointestinal side effects of cancer treatments [J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2020, 11: 2040622320970354.
- [37] LENT SOMA scales for all anatomic sites[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31(5): 1049-1091.
- [38] Freitas-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, et al. Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE - Version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies[J]. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*, 2021, 112(1): 90-92.
- [39] Hille A, Schmidt-Giese E, Hermann RM, et al. A prospective study of faecal calprotectin and lactoferrin in the monitoring of acute radiation proctitis in prostate cancer treatment [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2008, 43(1): 52-58.
- [40] Hille A, Rave-Fränk M, Christiansen H, et al. Faecal calprotectin and lactoferrin values during irradiation of prostate cancer correlate with chronic radiation proctitis: results of a prospective study [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2009, 44(8): 939-946.
- [41] Ferini G, Pergolizzi S. A ten-year-long update on radiation proctitis among prostate cancer patients treated with curative external beam radiotherapy[J]. *In Vivo*, 2021, 35(3): 1379-1391.
- [42] Wortel RC, Incrocci L, Pos FJ, et al. Acute toxicity after image-guided intensity modulated radiation therapy compared to 3D conformal radiation therapy in prostate cancer patients[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 91(4): 737-744.
- [43] Wortel RC, Incrocci L, Pos FJ, et al. Late side effects after image-guided intensity modulated radiation therapy compared to 3D-conformal radiation therapy for prostate cancer: results from 2 prospective cohorts[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 95(2): 680-689.

- [44] Yu K, Zhou L. Intensity-modulated radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy combined with intracavitary posterior radiotherapy for the treatment of medium-term and advanced cervical cancer: efficacy, safety and prognostic factors[J]. *Front Surg*, 2022, 9: 906117.
- [45] Podder TK, Fredman ET, Ellis RJ. Advances in radiotherapy for prostate cancer treatment[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1096: 31-47.
- [46] Beltran C, Schultz HL, Anand A, et al. Radiation biology considerations of proton therapy for gastrointestinal cancers[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2020, 11(1): 225-230.
- [47] Wu Y, Liu C, Wang W, et al. Study on appropriate rectal volume for external irradiation in patients with cervical cancer[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 814414.
- [48] Ben-Josef E, Han S, Tobi M, et al. Intrarectal application of amifostine for the prevention of radiation-induced rectal injury[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2002, 12: 81-85.
- [49] Athanassiou H, Antonadou D, Coliarakis N, et al. Protective effect of amifostine during fractionated radiotherapy in patients with pelvic carcinomas: results of a randomized trial[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 56(4): 1154-1160.
- [50] Khan AM, Birk JW, Anderson JC, et al. A prospective randomized placebo-controlled double-blinded pilot study of misoprostol rectal suppositories in the prevention of acute and chronic radiation proctitis symptoms in prostate cancer patients[J]. *The Am J Gastroenterol*, 2000, 95(8): 1961-1966.
- [51] Jahraus CD, Bettenhausen D, Malik U, et al. Prevention of acute radiation-induced proctosigmoiditis by balsalazide: a randomized, double-blind, placebo controlled trial in prostate cancer patients[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 63(5): 1483-1487.
- [52] Saei S, Sahebnaasagh A, Ghasemi A, et al. Efficacy of sucralfate ointment in the prevention of acute proctitis in cancer patients: a randomized controlled clinical trial[J]. *Caspian J Intern Med*, 2020, 11(4): 410-418.
- [53] Hovdenak N, Sørbye H, Dahl O. Sucralfate does not ameliorate acute radiation proctitis: randomised study and meta-analysis[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2005, 17(6): 485-491.
- [54] O'Brien PC, Franklin CI, Poulsen MG, et al. Acute symptoms, not rectally administered sucralfate, predict for late radiation proctitis: longer term follow-up of a phase III trial-Trans-Tasman Radiation Oncology Group[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 54(2): 442-449.
- [55] O'Brien PC, Franklin CI, Dear KB, et al. A phase III double-blind randomised study of rectal sucralfate suspension in the prevention of acute radiation proctitis[J]. *Radiother Oncol*, 1997, 45(2): 117-123.
- [56] Sahebnaasagh A, Saghafi F, Ghasemi A, et al. Aloe vera for prevention of acute radiation proctitis in colorectal cancer: a preliminary randomized, placebo-controlled clinical trial[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2022, 53(2): 318-325.
- [57] Nascimento M, Aguilar-Nascimento JE, Caporossi C, et al. Efficacy of synbiotics to reduce acute radiation proctitis symptoms and improve quality of life: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 90(2): 289-295.
- [58] Cosentino D, Piro F. Hyaluronic acid for treatment of the radiation therapy side effects: a systematic review[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(21): 7562-7572.
- [59] Araujo IK, Muñoz-Guglielmetti D, Mollà M. Radiation-induced damage in the lower gastrointestinal tract: clinical presentation, diagnostic tests and treatment options[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2020, 48-49: 101707.
- [60] Ali F, Hu KY. Evaluation and management of chronic radiation proctitis[J]. *Dis Colon Rectum*, 2020, 63(3): 285-287.
- [61] Porouhan P, Farshchian N, Dayani M. Management of radiation-induced proctitis[J]. *J Family Med Prim Care*, 2019, 8(7): 2173-2178.
- [62] Tabaja L, Sidani SM. Management of radiation proctitis[J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63(9): 2180-2188.
- [63] Bansal N, Soni A, Kaur P, et al. Exploring the management of radiation proctitis in current clinical practice[J]. *J Clin Diagn Res: JCDR*, 2016, 10(6): XE01-XE06.
- [64] Leiper K, Morris AI. Treatment of radiation proctitis[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2007, 19(9): 724-729.
- [65] Paquette IM, Vogel JD, Abbas MA, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Chronic Radiation Proctitis[J]. *Dis Colon Rectum*, 2018, 61(10): 1135-1140.
- [66] 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]. *中华胃肠外科杂志*, 2018, 21(12): 1321-1336.
- [67] 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.
- [68] Webb GJ, Brooke R, De Silva AN. Chronic radiation enteritis and malnutrition[J]. *J Dig Dis*, 2013, 14(7): 350-357.
- [69] Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, et al. ESPEN practical guideline: clinical nutrition in cancer[J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(5): 2898-2913.
- [70] Kim MJ, Shin R, Oh HK, et al. The impact of heavy smoking on anastomotic leakage and stricture after low anterior resection in rectal cancer patients[J]. *World J Surg*, 2011, 35(12): 2806-2810.
- [71] Wang YH, Li JQ, Shi JF, et al. Depression and anxiety in relation to cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis of cohort studies[J]. *Mol Psy*, 2020, 25(7): 1487-1499.
- [72] Gillespie C, Goode C, Hackett C, et al. The clinical needs of patients with chronic gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 26(4): 555-563.
- [73] Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. primary care evaluation of mental disorders. patient health questionnaire[J]. *JAMA*, 1999, 282(18): 1737-1744.
- [74] Moriana JA, Jurado-González FJ, García-Torres F, et al. Exploring the structure of the GAD-7 scale in primary care patients with emotional disorders: a network analysis approach[J]. *J Clin Psychol*, 2022, 78(2): 283-297.

- [75] Huh JW, Tanksley J, Chino J, et al. Long-term consequences of pelvic irradiation: toxicities, challenges, and therapeutic opportunities with pharmacologic mitigators [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26 (13): 3079-3090.
- [76] 李春红, 周强. 复方黄柏液联合益生菌对放射性肠炎的作用[J]. *母婴世界*, 2016(20): 1-2.
- [77] Nascimento M, Caporossi C, Eduardo Aguilar-Nascimento J, et al. Efficacy of synbiotics to reduce symptoms and rectal inflammatory response in acute radiation proctitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial[J]. *Nutr Cancer*, 2020, 72(4): 602-609.
- [78] Cavcic J, Turcic J, Martinac P, et al. Metronidazole in the treatment of chronic radiation proctitis: clinical trial[J]. *Croat Med J*, 2000, 41(3): 314-318.
- [79] Sahakitrungruang C, Pati Wongpaisarn A, Kanjanasilp P, et al. A randomized controlled trial comparing colonic irrigation and oral antibiotics administration versus 4% formalin application for treatment of hemorrhagic radiation proctitis[J]. *Dis Colon Rectum*, 2012, 55(10): 1053-1058.
- [80] Seo EH, Kim TO, Kim TG, et al. The efficacy of the combination therapy with oral and topical mesalazine for patients with the first episode of radiation proctitis[J]. *Dig Dis Sci*, 2011, 56(9): 2672-2677.
- [81] Kilic D, Ozenirler S, Egehan I, et al. Sulfasalazine decreases acute gastrointestinal complications due to pelvic radiotherapy[J]. *Ann Pharmacother*, 2001, 35(7/8): 806-810.
- [82] Loiudice TA, Lang JA. Treatment of radiation enteritis: a comparison study[J]. *Am J Gastroenterol*, 1983, 78(8): 481-487.
- [83] Kochhar R, Sharma SC, Gupta BB, et al. Rectal sucralfate in radiation proctitis[J]. *Lancet*, 1988, 2(8607): 400.
- [84] Kochhar R, Patel F, Dhar A, et al. Radiation-induced proctosigmoiditis. Prospective, randomized, double-blind controlled trial of oral sulfasalazine plus rectal steroids versus rectal sucralfate[J]. *Dig Dis Sci*, 1991, 36(1): 103-107.
- [85] Kochhar R, Sriram PV, Sharma SC, et al. Natural history of late radiation proctosigmoiditis treated with topical sucralfate suspension[J]. *Dig Dis Sci*, 1999, 44(5): 973-978.
- [86] Chrusciewska-Kiliszek MR, Regula J, Polkowski M, et al. Sucralfate or placebo following argon plasma coagulation for chronic radiation proctitis: a randomized double blind trial[J/OL]. *Colorectal Dis*, 2013, 15(1): e48-55 [2022-11-30] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23006660/>. DOI: 10.1111/codi.12035.
- [87] Mcelvanna K, Wilson A, Irwin T. Sucralfate paste enema: a new method of topical treatment for haemorrhagic radiation proctitis [J]. *Colorectal Dis*, 2014, 16(4): 281-284.
- [88] Ehrenpreis ED, Jani A, Levitsky J, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of retinol palmitate (vitamin A) for symptomatic chronic radiation proctopathy[J]. *Dis Colon Rectum*, 2005, 48(1): 1-8.
- [89] Kennedy M, Bruninga K, Mutlu EA, et al. Successful and sustained treatment of chronic radiation proctitis with antioxidant vitamins E and C[J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96(4): 1080-1084.
- [90] Vernia P, Fracasso PL, Casale V, et al. Topical butyrate for acute radiation proctitis: randomised, crossover trial[J]. *Lancet*, 2000, 356(9237): 1232-1235.
- [91] Hille A, Herrmann MK, Kertesz T, et al. Sodium butyrate enemas in the treatment of acute radiation-induced proctitis in patients with prostate cancer and the impact on late proctitis. A prospective evaluation[J]. *Strahlenther Onkol*, 2008, 184(12): 686-692.
- [92] Maggio A, Magli A, Rancati T, et al. Daily sodium butyrate enema for the prevention of radiation proctitis in prostate cancer patients undergoing radical radiation therapy: results of a multicenter randomized placebo-controlled dose-finding phase 2 study [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 89(3): 518-524.
- [93] Pinto A, Fidalgo P, Cravo M, et al. Short chain fatty acids are effective in short-term treatment of chronic radiation proctitis: randomized, double-blind, controlled trial[J]. *Dis Colon Rectum*, 1999, 42(6): 788-795; discussion 795-796.
- [94] Talley NA, Chen F, King D, et al. Short-chain fatty acids in the treatment of radiation proctitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over pilot trial [J]. *Dis Colon Rectum*, 1997, 40(9): 1046-1050.
- [95] 中国肿瘤放射治疗联盟. 头颈部肿瘤放射治疗相关急性黏膜炎的预防与治疗指南[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2022, 29(2): 79-91.
- [96] 刘媛, 方珊珊, 李泉. 重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子联合传统药物保留灌肠治疗子宫颈癌、子宫内膜癌患者慢性放射性直肠炎效果观察[J]. *肿瘤研究与临床*, 2021, 33(5): 349-352.
- [97] 张菁, 官晨, 秦凯, 等. 康复新液联合复方小檗碱保留灌肠治疗急性放射性直肠炎 25 例[J]. *医药导报*, 2019, 38(8): 1030-1032.
- [98] 韩静, 官晨, 彭平, 等. 培菲康联合复方小檗碱保留灌肠预防急性放射性直肠炎的临床观察[J]. *肿瘤药学*, 2020, 10(1): 103-106.
- [99] Dalsania RM, Shah KP, Stotsky-Himelfarb E, et al. Management of long-term toxicity from pelvic radiation therapy[J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2021, 41: 1-11.
- [100] Luna-Pérez P, Rodríguez-ramírez SE. Formalin instillation for refractory radiation-induced hemorrhagic proctitis[J]. *J Surg Oncol*, 2002, 80(1): 41-44.
- [101] de Parades V, Etienney I, Bauer P, et al. Formalin application in the treatment of chronic radiation-induced hemorrhagic proctitis—an effective but not risk-free procedure: a prospective study of 33 patients[J]. *Dis Colon Rectum*, 2005, 48(8): 1535-1541.
- [102] 连雅君, 吴梦瑶, 赵德智, 等. 中药灌肠治疗放射性肠炎的系统评价[J]. *世界中医药*, 2021, 16(16): 2435-2444.
- [103] 张哲哲, 马力天, 赵参军, 等. 基于肠道微生态探讨中药治疗放射性肠炎研究进展[J]. *国际中医中药杂志*, 2022, 44(8): 959-961.
- [104] 陆伟佳, 高蕾, 李工, 等. 浅析中药成品制剂对放射性直肠炎的防治作用[J]. *中医肿瘤学杂志*, 2020, 2(2): 94-97.
- [105] Sato Y, Takayama T, Sagawa T, et al. Argon plasma coagulation treatment of hemorrhagic radiation proctopathy: the optimal settings for application and long-term outcome[J]. *Gastrointest Endosc*, 2011, 73(3): 543-549.
- [106] Weiner J, Schwartz D, Martinez M, et al. Long-term results on the efficacy of argon plasma coagulation for patients with chronic radiation proctitis after conventionally fractionated, dose-escalated radiation therapy for prostate cancer[J/OL]. *Pract Radiat Oncol*, 2017, 7(1): e35-e42 [2022-11-30]. www.practicalradonc.org. DOI: 10.1016/j.prro.2016.07.009.

- [107] Furtado FS, Furtado GB, Oliveira AT, et al. Endorectal formalin instillation or argon plasma coagulation for hemorrhagic radiation proctopathy therapy: a prospective and randomized clinical trial[J]. *Gastrointest Endosc*, 2021, 93(6): 1393-1400.
- [108] Yeoh E, Tam W, Schoeman M, et al. Argon plasma coagulation therapy versus topical formalin for intractable rectal bleeding and anorectal dysfunction after radiation therapy for prostate carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 87(5): 954-959.
- [109] Jensen DM, Machicado GA, Cheng S, et al. A randomized prospective study of endoscopic bipolar electrocoagulation and heater probe treatment of chronic rectal bleeding from radiation telangiectasia[J]. *Gastrointest Endosc*, 1997, 45(1): 20-25.
- [110] Lenz L, Tafarel J, Correia L, et al. Comparative study of bipolar electrocoagulation versus argon plasma coagulation for rectal bleeding due to chronic radiation coloproctopathy[J]. *Endoscopy*, 2011, 43(8): 697-701.
- [111] Barbatzas C, Spencer GM, Thorpe SM, et al. Nd:YAG laser treatment for bleeding from radiation proctitis[J]. *Endoscopy*, 1996, 28(6): 497-500.
- [112] Taylor JG, Disario JA, Bjorkman DJ. KTP laser therapy for bleeding from chronic radiation proctopathy[J]. *Gastrointest Endosc*, 2000, 52(3): 353-357.
- [113] Rustagi T, Corbett FS, Mashimo H. Treatment of chronic radiation proctopathy with radiofrequency ablation (with video)[J]. *Gastrointest Endosc*, 2015, 81(2): 428-436.
- [114] Lamonaca L, Auriemma F, Paduano D, et al. Rectal band ligation as a treatment for chronic radiation proctitis: a feasibility study [J/OL]. *Endosc Int Open*, 2022, 10(6): E787-E790 [2022-12-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35692922/>. DOI: 10.1055/a-1821-0776.
- [115] Triadafilopoulos G, Sarkisian M. Dilatation of radiation-induced sigmoid stricture using sequential Savary-Guiliard dilators. A combined radiologic-endoscopic approach[J]. *Dis Colon Rectum*, 1990, 33(12): 1065-1067.
- [116] Clarke RE, Tenorio LM, Hussey JR, 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(1): 134-143.
- [117] Glover M, Smerdon GR, Andreyev HJ, 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.
- [118] Geldof NI, Van Hulst RA, Ridderikhof ML, et al. Hyperbaric oxygen treatment for late radiation-induced tissue toxicity in treated gynaecological cancer patients: a systematic review[J]. *Radiat Oncol*, 2022, 17(1): 164.
- [119] Wang Z, Wang Q, Wang X, et al. Gut microbial dysbiosis is associated with development and progression of radiation enteritis during pelvic radiotherapy[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(5): 3747-3756.
- [120] Manichanh C, Varela E, Martinez C, et al. The gut microbiota predispose to the pathophysiology of acute pro-radiation diarrhea[J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(7): 1754-1761.
- [121] Reis Ferreira M, Andreyev HJN, 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.
- [122] Ding X, Li Q, Li P, et al. Fecal microbiota transplantation: a promising treatment for radiation enteritis? [J]. *Radiother Oncol*, 2020, 143: 12-18.
- [123] 李宁, 田宏亮, 陈启仪, 等. 菌群移植治疗肠道疾病 2 010 例疗效分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2019, 22(9): 861-868.
- [124] Pricolo VE, Shellito PC. Surgery for radiation injury to the large intestine. Variables influencing outcome[J]. *Dis Colon Rectum*, 1994, 37(7): 675-684.
- [125] Mccrone LF, Neary PM, Larkin J, et al. The surgical management of radiation proctopathy[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2017, 32(8): 1099-1108.
- [126] Ayerdi J, Moinuddeen K, Loving A, et al. Diverting loop colostomy for the treatment of refractory gastrointestinal bleeding secondary to radiation proctitis[J]. *Mil Med*, 2001, 166(12): 1091-1093.
- [127] Goldberg M, Aukett LK, Carmel J, et al. Management of the patient with a fecal ostomy: best practice guideline for clinicians [J]. *J Wound Ostomy Continence Nurs*, 2010, 37(6): 596-598.
- [128] Marks G, Mohiuddin M. The surgical management of the radiation-injured intestine [J]. *Surg Clin North Am*, 1983, 63(1): 81-96.

收稿日期: 2023-02-03 修回日期: 2023-02-10 本文编辑: 王璐

【本文文献著录格式】

张慧, 章真, 袁双虎, 等. 放射性直肠损伤的预防与治疗临床实践指南[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2023, 30(5): 245-259.

DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2023.05.01