

# 急性放射性肠炎的发生机制、病理表现及临床药物研究进展

张琳琳<sup>1</sup>, 鞠芳<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>青岛大学医学部, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛大学附属青岛市中心医院, 山东 青岛

<sup>3</sup>青岛大学第二临床医学院肿瘤科, 山东 青岛

收稿日期: 2022年3月22日; 录用日期: 2022年4月16日; 发布日期: 2022年4月25日

## 摘要

急性放射性肠炎是腹盆腔恶性肿瘤患者放疗最常见的并发症之一, 不仅影响患者疗效, 增加其治疗费用, 而且延长治疗时间, 甚至中断放疗, 严重时致患者死亡。目前国内外学者针对急性放射性肠炎的发生机制和防治等方面进行了大量的研究, 本文通过对急性放射性肠炎的发生机制、病理表现、药物预防和治疗现状等相关问题进行综述, 为临床应用药物预防和治疗急性放射性肠炎提供决策思路和药物方案。

## 关键词

放射性肠炎, 肠道屏障, 发生机制, 药物治疗

# The Pathogenesis, Pathological Manifestation and Progress in Clinical Drug Research of Acute Radioactive Enteritis

Linlin Zhang<sup>1</sup>, Fang Ju<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>The Affiliated Qingdao Central Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>3</sup>Department of oncology, The Second Affiliated Hospital of Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Mar. 22<sup>nd</sup>, 2022; accepted: Apr. 16<sup>th</sup>, 2022; published: Apr. 25<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Acute radiation enteritis is a common complication after radiotherapy for patients with abdomi-

nopelvic malignancies. It not only affects the efficacy of patients and increases their treatment cost, but also prolongs the treatment time and even interrupts treatment, lead to death in serious cases. At present, scholars have conducted a lot of research on the pathogenesis, drug prophylaxis and treatment of acute radioactive enteritis. In this paper, we review the pathogenesis, pathological manifestation, drug prophylaxis and treatment of acute radioactive enteritis, in order to provide decision-making ideas and medication options for the drug prophylaxis and treatment of acute radioactive enteritis.

## Keywords

Radioactive Enteritis, Intestinal Barrier, Pathogenesis, Drug Therapy

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

腹盆腔恶性肿瘤的治疗方式以手术、同步放化疗、单纯放疗和全身化疗为主,约70%的患者需行放射治疗[1]。放射性肠炎是放疗时周围正常肠道组织受电离辐射损伤后常见的并发症,是一种非特异性的炎症反应,临床以放射性小肠炎和放射性直肠炎最常见,前者主要表现为恶心、呕吐、腹痛、腹胀等小肠梗阻症状,严重时可出现完全性肠梗阻,甚至肠穿孔、肠痿;后者则以排便习惯改变为主,如腹泻、便中带血及肛门区疼痛不适等[2]。根据发生时间不同,可分为急性放射性肠炎和慢性放射性肠炎,急性放射性肠炎多发生于放疗过程中或放疗后2个月内,≤1级(RTOG急性放射损伤分级标准[3])的放射性肠炎可完全自愈,无需特殊治疗;≥2级的放射性肠炎需给予保护肠道黏膜、静脉补液、抗菌药物以及激素类药物等对症支持治疗,症状严重者需中断放疗[4]。慢性放射性肠炎病程持续3个月以上或放疗后半发生,急性放射性肠炎治疗不及时或病情反复发作可发展为慢性放射性肠炎[5]。急性放射性肠炎对腹盆腔放疗患者生活质量和远期预后的不良影响,已在临床上引起广泛重视,但是急性放射性肠炎的发生机制以及影响因素仍不明确,暂无标准的药物预防和治疗方案,本文将对急性放射性肠炎的发生机制、病理表现、药物预防和治疗现状等相关问题进行综述。

## 2. 急性放射性肠炎的发生机制及影响因素

现有研究表明急性放射性肠炎的发生与肠管受照剂量体积明显相关,Simpson [6]研究发现,盆腔放疗患者≥2级急性放射性肠炎的发生率随着小肠V45(小肠接受放射剂量≥45 Gy的体积)的增加明显升高,并且,小肠V45每减少100 cm<sup>3</sup>,急性放射性肠炎的发生率可降低约50%;Kasibhatla [7]研究发现,腹部肿瘤术后的患者急性放射性肠炎的发生率明显高于无手术史的患者,这可能与手术增加了肠道与肠道、肠道与腹膜间的粘连性,导致肠粘连,肠道活动受限,放疗过程中局部肠管累积受照剂量明显增加有关。另外,越来越多的研究表明,肠道黏膜屏障功能的破坏是急性放射性肠炎发生和发展过程中的重要影响因素,肠道黏膜屏障主要包括肠道机械屏障、免疫屏障、化学屏障以及生物屏障[8]。

### 2.1. 急性放射性肠炎与肠道机械屏障损伤

肠道机械屏障由肠道上皮细胞及其细胞间连接和血管内皮细胞共同组成,是肠道黏膜屏障的基础防

线, 在阻止致病菌与肠道黏膜接触、消化酶对肠道细胞损伤中发挥重要作用[9]。肠道上皮细胞来源于肠道干细胞, 放疗时, 放射线一方面可直接作用于肠道上皮细胞的 DNA、膜蛋白等结构, 使肠道上皮细胞发生裂解、凋亡, 肠道机械屏障完整性破坏; 另一方面由于肠道干细胞对放疗敏感性高、耐受性差, 放疗导致肠道干细胞增殖分化为肠道上皮细胞的过程受阻, 肠道上皮细胞数量急剧减少, 肠道机械屏障的损伤进一步加重[10]。同时, 放射线能增加 p50/p65、RelB/p52 亚基与肌球蛋白轻链激酶活性, 使肌球蛋白轻链发生磷酸化, 细胞骨架收缩, 细胞间紧密连接的结构和功能被破坏, 紧密连接断裂, 肠道黏膜通透性增加, 降低肠道上皮细胞膜上的  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$  酶活性, 导致肠道吸收功能下降, 肠道中的水、电解质及蛋白质分子漏出至肠腔内, 临床表现为腹泻症状[11][12]。另外, 放疗还可造成微血管内皮损伤、DNA 损伤、表达与释放促炎症和纤维化细胞因子, 韦燕梅[13]等发现放射线能增加一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)的活性, 使组织中一氧化氮的含量增加, 而电离辐射促使血管内皮细胞发生凋亡, 降低了对一氧化氮及其他生物信号分子的利用, 血管舒张和收缩功能受损, 血管壁通透性增加, 肠道组织充血水肿, 并激活机体炎症反应, 加重肠道炎症的发展[14]。血管内皮细胞损伤还可导致肠道隐窝干细胞功能障碍, 通过抑制内皮细胞凋亡可预防肠道隐窝损伤, 减轻放射性肠损伤[15]。放射线还能与组织细胞中的水发生作用生成氧自由基(ROS)等物质, 通过氧化应激反应使 DNA 链发生断裂, 抑制细胞增殖, 破坏肠上皮细胞完整性, 并促进促凋亡基因 P53 的表达, 激活促凋亡通路, 诱导细胞发生凋亡; 通过调节 NF- $\kappa$ B、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinases, MAPK)、细胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)等信号传导通路, 使白介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等细胞因子表达水平增加, 激活机体黏膜炎症的级联瀑布效应[16]。肠道机械屏障完整性破坏, 导致肠道黏膜通透性增加, 肠道吸收能力下降, 水电解质发生紊乱, 增加肠道致病菌与肠道上皮细胞接触机会, 细菌发生移位, 激活体内免疫炎症反应, 进一步加重急性放射性肠炎的发生。

## 2.2. 急性放射性肠炎与肠道微生物屏障损伤

肠道微生物屏障主要由正常肠道菌群及其代谢产物组成, 肠道菌群是人体中细菌数量和丰度最高的器官, 其中以拟杆菌门、厚壁菌门、放线菌门及少部分变形杆菌门为主, 细菌总量约为人体细胞总量的 10 倍, 种类高达 1000 多种[17], 在人体生长发育、肠道黏膜屏障组成、肠道功能维持、机体免疫调节以及营养物质代谢等方面发挥重要作用。正常肠道菌群能够竞争性地与肠道上皮细胞表面受体结合, 降低致病菌群与肠道上皮细胞的黏附作用, 减少接触与细菌移位, 从而抑制致病菌的生长、繁殖, 减少肠道上皮细胞损伤[18]。姜海红[19]利用 16s rRNA 技术分析急性放射性肠炎患者粪便样本中微生物的种类和数量变化时发现, 急性放射性肠炎低级别症状组(RTOG  $\leq 1$  级)放疗前肠道菌群的  $\alpha$ -多样性高于急性放射性肠炎高级别症状组(RTOG  $\geq 2$  级); Blatt [20]研究发现肠道菌群失调增加细胞因子白介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )的表达水平, 诱发机体炎症反应; Wang 等[21]发现放射性肠炎患者肠道菌群发生明显改变, 且不同放射性肠损伤分级, 其肠道菌群变化程度不同, 均证实了肠道菌群的组成改变对急性放射性肠炎的发生有重要影响, 并且与放射性肠损伤分级相关。而 Winter 等[22]发现放射性肠炎患者肠道内产生大量硝酸盐, 使肠道内兼性厌氧菌大量生长繁殖, 进一步加重了肠道菌群失调。综合目前研究发现, 放疗造成肠道菌群间平衡被破坏, 致病菌大量繁殖, 肠道菌群发生紊乱, 诱导急性放射性肠炎的发生, 而急性放射性肠炎通过激活机体免疫炎症反应, 又可加重肠道菌群紊乱, 二者间相互作用, 促进急性放射性肠炎的发生与发展。

## 2.3. 急性放射性肠炎与肠道化学屏障损伤

肠道是人体内消化食物和吸收营养物质的重要部位, 其内包含多种消化液和化学物质。肠道上皮内

杯状细胞可分泌多种黏液蛋白覆盖于上皮细胞表面, 与肠道内的消化液、溶菌酶以及其他化学物质在肠道表面形成一道化学屏障, 能够阻止肠道内的消化酶和其他有害物质与肠道上皮细胞接触, 有利于维护肠上皮细胞的稳定, 减少对肠道上皮细胞损伤, 降低患者肠道感染的危害[23]。放疗过程中放射线可引起肠道上皮内杯状细胞出现水肿、坏死, 分泌功能下降, 黏液蛋白分泌减少, 黏膜层变薄, 肠道中致病菌与肠上皮细胞接触机会增加, 造成肠黏膜损伤; 另一方面, 放射线损伤肠道其他具有分泌功能的细胞, 导致肠道内各种化学物质大量减少, 化学屏障受损, 肠道内的消化酶与肠道上皮细胞接触, 加重肠道机械屏障损伤, 增加肠源性感染机会, 使放射性肠炎进一步加重[24]。

#### 2.4. 急性放射性肠炎与肠道免疫屏障损伤

肠道免疫屏障主要包括黏膜层及黏膜下层中的相关淋巴细胞组织和胃肠道中分泌型免疫球蛋白 (Secretory immunoglobulin A, sIgA), 其中肠道上皮内淋巴细胞 (Intraepithelial lymphocyte, IELs) 在维护肠道免疫屏障中至关重要, 由肠道上皮细胞介导 IL-7/IL-7R 信号通路分化而来, 其主要成分为 CD8+ T 细胞 (约 85%) 和 CD4+ T 细胞 (约 5%) [25]。放射线一方面可直接破坏肠黏膜相关淋巴组织和肠道上皮细胞, 使其合成和分泌的 IL-7 减少, IELs 增殖、分化被抑制, IELs 数量急剧减少, 免疫效应细胞的数量及 sIgA 的分泌减少, 免疫保护能力下降, 进而引起肠道损伤[26]。另一方面, 放疗可引起 IELs 表达和分泌细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、干扰素- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ), 激活炎症反应, 诱导和活化 CD4+ T 细胞辅助 CD8+ T 细胞发生免疫应答, 介导细胞毒性反应, 促进急性放射性肠炎发生[27]。另外, 肠上皮细胞中的潘氏细胞与致病菌细胞壁的胞壁酰二肽结合后, 激活 IL-22Rct/IL-10R $\beta$ /Stat3 信号通路, 分泌抗菌肽类物质, 调节肠道固有免疫反应, 维持肠道内稳态; 提供多种信号分子的配体, 维持肠道干细胞分化为肠道上皮细胞的功能, 稳定肠道微生物屏障的功能[28]。另外, 革兰阴性细菌表面的脂多糖可通过 TLR4/NF- $\kappa$ B/COX-2 信号通路, 诱导机体单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞等免疫细胞活性增加, 促进 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、基质金属蛋白酶、黏附分子等炎症相关因子的表达和释放, 并诱导下游 COX-2 的表达, 激活肠道免疫炎症反应[29]。

### 3. 急性放射性肠炎病理表现与临床诊断

急性放射性肠炎的主要病理改变为肠道隐窝干细胞的死亡、黏膜下层充血、水肿, 伴有大量中性粒细胞、嗜酸性粒细胞等炎性细胞浸润, 出现颗粒样改变, 血管通透性增加, 肠道上皮细胞水肿、坏死, 腺体结构紊乱、萎缩等[30]。急性放射性肠炎的诊断主要依据患者放疗病史、临床表现、影像学检查以及组织病理学等, 无特异性诊断手段[31], 缺乏对疾病严重程度评估标准的有效指标。急性放射性肠炎患者 CT 可见肠壁水肿、黏膜面溃疡, 肠内积气、积液等急性期改变, 增强扫描时可见肠壁出现分层强化, 以黏膜层和浆膜层强化表现最明显, 而黏膜下层强化弱; MRI 可表现“同心圆”形状的分层状高信号, 强化后表现为分层状环形强化, 与矢状位影像结合对比可提高对肠道穿孔、肠瘘等并发症的诊断; 内镜下表现为肠道黏膜的充血、水肿及颗粒样改变, 黏膜脆性较前增加, 触之易出血, 黏膜血管出现“血管簇”表现, 黏膜下小血管网减少或消失, 而周围小血管异常扩张, 局部肠壁出现苍白、僵硬[32] [33]。其他检查手段包括超声、超声内镜、胶囊内镜、钡剂造影、肠系膜血管造影等, 在临床较少应用。临床暂无特征性实验室检查手段用于急性放射性肠炎的诊断, 现研究方向聚焦于肠道微生物和血清细胞因子在放疗过程中的变化[34]。

### 4. 急性放射性肠炎药物预防与治疗进展

目前临床预防和治疗急性放射性肠炎主要以给予保护肠黏膜、静脉输液、抗菌药物以及激素类药物

等对症支持治疗为主, 暂无标准治疗方案。现研究发现通过给予益生菌制剂、肠黏膜保护剂、生长抑素、抗炎类及抗菌类药物、中药制剂等药物改善肠道微生态、降低肠道上皮细胞损伤、减少细胞因子表达和释放, 在预防和治疗急性放射性肠炎中取得良好疗效。

益生菌制剂是一种微生态制剂, 临床常用药物包括双歧杆菌三联活菌胶囊、双歧杆菌四联活菌片、地衣芽孢杆菌活菌胶囊、酪酸梭菌活菌片、枯草杆菌二联活菌颗粒等。多项研究发现盆腔放疗患者预防性口服益生菌制剂可有效降低急性放射性肠炎的发生率, 且腹泻、腹痛症状明显轻于未口服益生菌组[35][36]; 《中国放射性直肠炎诊治专家共识(2018版)》[37]中也肯定了益生菌在治疗急性放射性直肠炎腹泻症状中的疗效(推荐等级 1B)。益生菌可通过与肠道上皮细胞结合, 限制致病菌与肠道上皮细胞的接触、黏附和定植, 减少其产生的内毒素对肠黏膜的刺激作用, 从而减轻放射性肠损伤, 但是益生菌制剂在急性放射性肠炎中的具体作用机制尚不清楚, 与其他药物联合用药在急性放射性肠炎中的效果还有待进一步研究。

康复新液能提高巨噬细胞的活性和吞噬能力, 增加免疫球蛋白 IgA、IgG、IgM 的表达, 增强机体免疫功能。康复新液联合中药制剂、肠黏膜保护剂、奥曲肽等药物在放射性肠炎的预防和治疗中显示出良好疗效, 且未报道明显不良反应[38]。许真真等[39]发现康复新液联合血清去蛋白能降低急性放射性直肠炎分级, 减轻患者疼痛; 孟晔等[40]发现给予急性放射性直肠炎患者口服康复新液联合中药制剂一般灌肠能显著改善患者症状; 江英强等[41]发现给予蒙脱石散联合康复新液保留灌肠能降低盆腔放疗患者急性放射性直肠炎的发生; 张浩[42]等发现宫颈癌患者应用奥曲肽联合康复新液灌肠能减少消化液的丢失, 调节机体免疫功能, 显著降低急性放射性肠炎的发生率, 但是 Sun 等[43]综合多项研究发现, 奥曲肽更是适用于治疗放疗所致腹泻, 不推荐预防使用。

抗炎类药物主要包括非甾体消炎类和类固醇类, 非甾体消炎类药物柳氮磺胺吡啶、巴柳氮在肠道黏膜中有抗炎和抑制免疫功能的作用, 类固醇类药物有布地奈德、曲安奈德、倍氯米松及地塞米松[44], 可通过抑制机体免疫炎症反应减轻急性放射性肠炎症状, 临床常与肠黏膜保护剂联合应用, 邹长鹏等[45]发现应用中药联合蒙脱石散及地塞米松可有效治疗急性放射性肠炎, 改善症状。抗菌类药物在临床中的研究较少, 其作用机制和治疗效果尚不明确, 可能与改善肠道菌群、抑制促炎因子释放有关, Sahakitrungruang、Pui 等[46][47]研究发现口服环丙沙星和甲硝唑联合一般灌肠可明显减轻出血性放射性直肠炎患者便血、腹泻症状; 李宏宇等[48]发现给予抗生素预处理的小鼠, 其放疗后肠道中肠道菌群重建能力显著优于未预处理小鼠, 急性放射性肠炎发生率降低。目前仍缺乏抗菌类药物在预防与治疗急性放射性肠炎方面的研究, 但临床中高度怀疑急性放射性肠炎患者有合并肠道感染时, 应尽早经验性给予抗菌药物治疗, 减少患者肠道感染的风险。

谷氨酰胺是体内重要氮质来源, 能合成具有调节代谢和抗氧化功能的谷胱甘肽, Vidal-Casariago [49]发现放疗期间口服复方谷氨酰胺胶囊能减轻组织细胞的损伤, 保护胃肠道黏膜, 减少 3、4 级急性放射性肠炎的发生; 陈莲[50]等发现应用还原性谷胱甘肽联合蒙脱石散在治疗放射性肠炎中显示出很好的疗效, 谷氨酰胺与肠黏膜保护剂联合应用能促进肠道黏膜损伤后的修复, 治疗放射性肠炎效果明显, 但是研究发现谷氨酰胺对急性放射性肠炎的预防作用不佳[51]。

近年来, 许多学者针对中医治疗在急性反射性肠炎中的作用进行了大量的研究, 陈十昔[52]等通过给予白头翁汤保留灌肠联合 rhGM-CSF 治疗急性放射性直肠炎疗效明确; 房文瑞[53]等发现给予中药制剂保留灌肠能显著减轻患者急性放射性肠炎症状; 许志辉[54]发现给予口服中药制剂联合蒙脱石散、谷氨酰胺胶囊能显著降低急性反射性肠炎患者腹泻、腹痛、便血以及里急后重等症状。目前研究表明中药制剂联合其他药物在预防和治疗急性放射性肠炎中显示出较好的疗效, 但是中医治疗的作用机制及可能不良

反应仍需进一步研究, 暂不推广应用。

## 5. 结论

综上所述, 放射线通过损伤肠道上皮细胞、血管内皮细胞, 产生氧自由基等物质, 激活氧化应激反应; 促进组织细胞及肠上皮内淋巴细胞表达和分泌多种细胞因子、信号分子等物质, 激活体内免疫炎症反应; 改变肠道微生态, 破坏肠道菌群间平衡并发生细菌移位等多种作用途径诱导和促进急性放射性肠炎的发生。放疗过程中除降低肠管受照剂量体积、改进放疗技术外, 维持肠道黏膜屏障功能完整性在预防和治疗急性放射性肠炎中至关重要。虽然临床应用益生菌制剂、康复新液、肠黏膜保护剂、抗炎类药物、生长抑素、抗炎类药物、谷氨酰胺、中药制剂等药物在预防和治疗急性放射性肠炎中显示出较好疗效, 但仍无标准治疗方案, 探索有效预防和治疗的用方方案仍是亟需解决的问题, 这将对改善恶性肿瘤患者的生活质量和预后有重要意义。

## 参考文献

- [1] 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.
- [2] 黄子健, 李纪强. 放射性肠炎的诊疗进展[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(21): 1121-1125.
- [3] 朱丽娜, 武文辉, 廖玮浩, 等. 放射性肠炎的发病机制及其治疗进展[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(7): 196-198.
- [4] Loge, L., Florescu, C., Alves, A. and Menahem, B. (2020) Radiation Enteritis: Diagnostic and Therapeutic Issues. *Journal of Visceral Surgery*, **157**, 475-485.
- [5] Tabaja, L. and Sidani, S.M. (2018) Management of Radiation Proctitis. *Digestive Diseases and Sciences*, **63**, 2180-2188. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5163-8>
- [6] Simpson, D.R., Song, W.Y., Moiseenko, V., Rose, B.S., et al. (2012) Normal Tissue Complication Probability Analysis of Acute Gastrointestinal Toxicity in Cervical Cancer Patients Undergoing Intensity Modulated Radiation Therapy and Concurrent Cisplatin. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **83**, E81-E86. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.12.012>
- [7] Kasibhatla, M., Clough, R.W., Montana, G.S., et al. (2005) Predictors of Severe Gastrointestinal Toxicity after External Beam Radiotherapy and Interstitial Brachytherapy for Advanced or Recurrent Gynecologic Malignancies. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **65**, 398-403. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.12.008>
- [8] 王中秋, 王清鑫, 袁智勇. 放射性肠炎肠黏膜屏障损伤及其相关机制的研究进展[J]. 胃肠病学, 2018, 23(7): 440-443.
- [9] Suzuki, T. (2020) Regulation of the Intestinal Barrier by Nutrients: The Role of Tight Junctions. *Animal Science Journal*, **91**, e13357.
- [10] 张子琪, 龙伟, 徐文清. 肠道干细胞在放射性肠损伤防护中的作用[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2021, 41(8): 579-586.
- [11] Mihaescu, A., Santen, S., Jeppsson, B. and Thorlaciuc, H. (2010) p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Signalling Regulates Vascular Inflammation and Epithelial Barrier Dysfunction in an Experimental Model of Radiation-Induced Colitis. *The British Journal of Surgery*, **97**, 226-234. <https://doi.org/10.1002/bjs.6811>
- [12] Bourgier, C., Haydont, V. and Vozenin-Brotans, M.C. (2005) Inhibition of Rho Kinase Modulates Radiation Induced Fibrogenic Phenotype in Intestinal Smooth Muscle Cells through Alteration of the Cytoskeleton and Connective Tissue Growth Factor Expression. *Gut*, **54**, 336-343. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.051169>
- [13] 苏旭春, 韦燕梅, 孔嘉欣, 等. 肠和煎液对大鼠放射性肠炎小肠组织的抗氧化损伤作用[J]. 广东医学, 2014, 35(14): 2162-2163.
- [14] Stewart, F.A., Hoving, S. and Russell, N.S. (2010) Vascular Damage as an Underlying Mechanism of Cardiac and Cerebral Toxicity in Irradiated Cancer Patients. *Radiation Research*, **174**, 865-869. <https://doi.org/10.1667/RR1862.1>
- [15] Paris, F., Fuks, Z. and Kolesnick, R. (2001) Endothelial Apoptosis as the Primary Lesion Initiating Intestinal Radiation Damage in Mice. *Science*, **293**, 293-297. <https://doi.org/10.1126/science.1060191>
- [16] 唐昱婷, 汤加勇, 赵华. 鼠李糖乳杆菌对肠道屏障功能的影响机制研究进展[J]. 四川农业大学学报, 2021, 39(4): 427-432.

- [17] Wang, Z.Q., Wang, Q.X., Wang, X., *et al.* (2019) Gut Microbial Dysbiosis Is Associated with Development and Progression of Radiation Enteritis during Pelvic Radiotherapy. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **23**, 3747-3756. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14289>
- [18] Kumagai, T., Rahman, F. and Smith, A.M. (2018) The Microbiome and Radiation Induced-Bowel Injury: Evidence for Potential Mechanistic Role in Disease Pathogenesis. *Nutrients*, **10**, Article No. 1405. <https://doi.org/10.3390/nu10101405>
- [19] 姜海红, 李小凡, 陈亚林, 等. 妇科肿瘤放射治疗对患者肠道微生物的影响及其与放射性肠炎的关系研究进展[J]. 中国妇产科临床杂志, 2021, 22(2): 207-209.
- [20] Gerassy-Vainberg, S., Blatt, A., Danin-Poleg, Y., *et al.* (2018) Radiation Induces Proinflammatory Dysbiosis: Transmission of Inflammatory Susceptibility by Host Cytokine Induction. *Gut*, **67**, 97-107. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-313789>
- [21] Hale, M.F. (2020) Radiation Enteritis: From Diagnosis to Management. *Current Opinion in Gastroenterology*, **36**, 208-214. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000632>
- [22] Winter, S.E., Winter, M.G., Xavier, M.N., *et al.* (2013) Host-Derived Nitrate Boosts Growth of *E. coli* in the Inflamed Gut. *Science*, **339**, 708-711. <https://doi.org/10.1126/science.1232467>
- [23] 李荣富, 孙涛. 放射性肠炎发生机制的研究进展[J]. 医学综述, 2011, 17(2): 257-259.
- [24] 吴振东, 倪楚燕, 于涛, 等. 放射性肠炎的发病机制及治疗进展[J]. 岭南急诊医学杂志, 2019, 24(6): 596-597.
- [25] Maria-Aggeliki, K.S., Nikolaos, K.L. and Vassilis, K.E. (2009) The Potential Clinical Impact of Probiotic Treatment for the Prevention and/or Anti-Inflammatory Therapeutic Effect against Radiation Induced Intestinal Mucositis. A Review. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*, **3**, 195-200. <https://doi.org/10.2174/187221309789257432>
- [26] 罗彬予, 张琴, 张朝军, 等. 在肠缺血再灌注下骨形成蛋白-4下调 IL-7/IL-7R 信号促进肠上皮间淋巴细胞凋亡的研究[J]. 西部医学, 2018, 30(6): 803-808.
- [27] 邱霞, 王发合, 秦益民, 等. 岩藻多糖对肠道屏障的保护作用研究[J]. 中国疗养医学, 2021, 30(10): 1039-1044.
- [28] 龙振昼, 聂青和. 潘氏细胞及其抗微生物肽与肠道黏膜免疫[J]. 世界华人消化杂志, 2017, 25(3): 209-219.
- [29] Riehl, T.E., Alvarado, D., Stenson, W.F., *et al.* (2019) *Lactobacillus rhamnosus* GG Protects the Intestinal Epithelium from Radiation Injury through Release of Lipoteichoic Acid, Macrophage Activation and the Migration of Mesenchymal Stem Cells. *Gut*, **68**, 1003-1013.
- [30] Gasteiger, G., Fan, X. and Rudensky, A.Y. (2015) Tissue Residency of Innate Lymphoid Cells in Lymphoid and Non-lymphoid Organs. *Science*, **350**, 981-985. <https://doi.org/10.1126/science.aac9593>
- [31] 张仙海, 高明勇, 周新韩, 等. MRI 诊断妇科盆腔恶性肿瘤放疗后的放射性肠炎[J]. 中国医学影像技术, 2012, 28(9): 1695-1698.
- [32] 王吕斌, 钱军, 陈杰, 等. 放射性肠炎内镜与影像诊断进展[J]. 肿瘤学杂志, 2018, 24(10): 1008-1013.
- [33] 谢静, 李长政. 放射性肠炎的内镜特点和治疗[J]. 中华胃肠内镜电子杂志, 2018, 5(3): 124-126.
- [34] Zhao, Z., Cheng, W. and Qu, W. (2020) Antibiotic Alleviates Radiation-Induced Intestinal Injury by Remodeling Microbiota, Reducing Inflammation, and Inhibiting Fibrosis. *ACS Omega*, **5**, 2967-2977. <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b03906>
- [35] Demers, M., Dagnault, A. and Desjardins, J. (2014) A Randomized Double-Blind Controlled Trial: Impact of Probiotics on Diarrhea in Patients Treated with Pelvic Radiation. *Clinical Nutrition*, **33**, 761-767. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.10.015>
- [36] Linn, Y.H., Thu, K.K. and Win, N.H.H. (2019) Effect of Probiotics for the Prevention of Acute Radiation-Induced Diarrhoea among Cervical Cancer Patients: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, **11**, 638-647. <https://doi.org/10.1007/s12602-018-9408-9>
- [37] 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.
- [38] 张楠. 康复新液联合思密达混合液保留灌肠治疗对急性放射性肠炎效果及免疫指标分析[J]. 首都食品与医药, 2019, 26(9): 59.
- [39] 许真真, 焦红军, 任明. 康复新联合小牛血清去蛋白治疗直肠癌术后放疗致急性放射性直肠炎的临床疗效及其对血小板功能的影响[J]. 中国全科医学, 2017, 20(6): 684-688.
- [40] 孟晔, 刘珂. 康复新液口服结合中药口服灌肠治疗宫颈癌放疗后急性放射性直肠炎临床观察[J]. 中国中医急症, 2015, 24(12): 2213-2215.

- [41] 江英强, 钟惠, 黎明, 等. 蒙脱石散联合康复新液保留灌肠预防急性放射性直肠炎的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 20(10): 933-936. <https://doi.org/10.1111/ajco.12055>
- [42] 张浩, 常文龙, 陈斌, 等. 奥曲肽联合康复新对宫颈癌急性放射性肠炎防治的效果观察[J]. 医学理论与实践, 2020, 33(1): 98-99.
- [43] Sun, J.X. and Yang, N. (2014) Role of Octreotide in Post Chemotherapy and/or Radiotherapy Diarrhea: Prophylaxis or Therapy? *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, **10**, e108-e113. <https://doi.org/10.1111/ajco.12055>
- [44] Kiliç, D., Egehan, I., Ozenirler, S. and Dursun, A. (2000) Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effectiveness of Sulphasalazine in Preventing Acute Gastrointestinal Complications Due to Radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, **57**, 125-129.
- [45] 邹长鹏, 郑峥, 赵迎春, 等. 中西医结合治疗急性放射性肠炎疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(3): 80-82.
- [46] Pui, W.C., Chieng, T.H., Siow, S.L., et al. (2020) A Randomized Controlled Trial of Novel Treatment for Hemorrhagic Radiation Proctitis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, **21**, 2927-2934. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.10.2927>
- [47] Sahakitrungruang, C., Patiwongpaisarn, A., Kanjanasilp, P., et al. (2012) A Randomized Controlled Trial Comparing Colonic Irrigation and Oral Antibiotics Administration versus 4% Formalin Application for Treatment of Hemorrhagic Radiation Proctitis. *Diseases of the Colon & Rectum*, **55**, 1053-1058. <https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e318265720a>
- [48] Fuccio, L., Guido, A. and Bazzoli, F. (2011) Randomised Clinical Trial: Preventive Treatment with Topical Rectal Beclomethasone Dipropionate Reduces Post-Radiation Risk of Bleeding in Patients Irradiated for Prostate Cancer. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **34**, 628-637. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04780.x>
- [49] Vidal-Casariago, A., Hernando-Martín, M. and Ballesteros-Pomar, M.D. (2015) Tissue Effects of Glutamine in Rectal Cancer Patients Treated with Preoperative Chemoradiotherapy. *Nutricion Hospitalaria*, **31**, 1689-1692.
- [50] 苗士建, 张焯, 黄瑛, 陈莲. 谷氨酰胺对内毒素血症新生幼鼠肠道功能保护作用的研究[J]. 中国循证儿科杂志, 2012, 7(6): 459-464.
- [51] Membrive Conejo, I., Reig Castillejo, A., Rodríguez de Dios, N., et al. (2011) Prevention of Acute Radiation Enteritis: Efficacy and Tolerance of Glutamine. *Clinical and Translational Oncology*, **13**, 760-763. <https://doi.org/10.1007/s12094-011-0729-3>
- [52] 陈十昔, 赵彦, 韩宁宁, 等. 白头翁汤保留灌肠联合 rhGM-CSF 治疗 II~III 期宫颈癌盆腔放疗所致急性放射性直肠炎疗效及对患者炎症反应的影响[J]. 陕西中医, 2020, 41(1): 46-49.
- [53] 房文瑞. 艾灸联合中药保留灌肠在盆腔肿瘤患者放疗后肠道反应的效果观察[J]. 西藏医药, 2020, 41(1): 151-152.
- [54] 许志辉, 周娟. 中西药合用治疗放射性肠炎疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2022, 38(2): 223-224.