

放射性直肠炎一般概况及防治

夏耀雄, 杨 梅, 李文辉, 卢玉波, 李康明, 夏 群

中图分类号: R818.8 文献标识码: A 文章编号: 1004-714X(2009)04-0509-02

放射性直肠炎是盆腔恶性肿瘤放疗后的常见并发症, 根据临床症状的轻重程度, RTOG将其分为 4 级。部分患者症状较轻能自愈, 但一些患者症状迁延并持续较长时间, 同时治疗较为困难给患者带来了很大的痛苦和不便。放射性直肠损伤的发生机制目前还不是十分清楚, 可能是放射线作用引起细胞内一系列生理生化改变, 最终导致细胞死亡。笔者就放射性直肠炎的发生机制、临床表现以及目前的预防和治疗措施进行简要综述。

1 发生机制和临床表现

1.1 发生机制 文献报道放射性直肠炎的发生与放射治疗的总剂量、放射野的大小、疗程时间以及分割方式有关^[1-3]。放射性直肠炎的主要病理特征是肠壁间质纤维化和进行性闭塞性血管炎。随着肠壁组织血管炎和纤维化不断加重, 受累肠管肠壁增厚, 可出现溃疡、直肠狭窄、瘘管形成、坏死, 甚至穿孔^[4]。Kini^[5]动物试验证实辐射诱导直肠炎和微血管的内皮细胞损伤有直接关系。20 世纪 90 年代多家肿瘤中心研究报道 NO 可能是放射性直肠损伤重要炎性介质, NO 合酶的活性增高从而导致 NO 大量产生与炎性疾病的发生有关。Indaram^[6]对诊断为放射性直肠炎的患者肠粘膜组织免疫组化检查发现患肠粘膜中 IL-1、IL-6 和 IL-8 水平明显高于正常组织, 说明直肠炎的发生与细胞因子有密切关系。

1.2 临床表现 放射性直肠炎分为急性期和慢性期, 急性期发生于放疗开始 1~2 周后, 主要表现为乏力、恶心呕吐, 肠鸣音增强或亢进、痉挛性腹痛、腹泻和里急后重; 慢性期一般指发生于放疗后数月至数年的放射性直肠炎, 可出现腹痛、便血、腹泻, 直肠感染后出现粘液血便, 肛门坠胀、里急后重、排便困难等症状。

2 放射性直肠炎的预防

2.1 放疗技术的改进 Cho 等^[7]对 101 例前列腺癌患者放疗发现直肠损伤与直肠受照剂量有明显关系, 直肠剂量 $> 5\text{Gy}$ 时, 直肠炎发生几率明显增加。Wang 等^[8]对 202 例宫颈癌患者分析提示放射野大患者放射性直肠炎发生率明显增加。因此避免照射野过大和降低直肠剂量可以预防直肠炎的发生。Kuban^[9]的研究发现直肠受到 $\geq 70\text{Gy}$, 直肠的照射体积百分比 $> 26\%$ 时, 其放疗后 5 年发生 ≥ 2 级的直肠毒性反应的发生率为 51%, 而 $< 26\%$ 时发生率仅为 13%。传统的盆腔放疗方式为盆腔大野照射 + 腔内后装治疗, 这种放疗方式直肠的受照体积和剂量过大, 导致了直肠炎的发生几率较高。中山大学肿瘤防治中心陈昆田^[10]等回顾性分析了 235 例宫颈癌患者根治性放疗后副反应情况, 外照射配合腔内近距离放疗, 急性直肠炎发生率高达 20% (47/235), 慢性放射性肠炎发生率为 6.8% (16/235)。

随着医学影像、医学生物、计算机技术和高精度放疗技术等现代技术的发展, 尤其是三维适形放疗 (3D-CRT)、MRT 以及 IGRT 技术的逐渐推广应用, 提高肿瘤靶区剂量的同时能够有效的避开周围重要器官和组织, 减轻了正常组织和器官的放射损伤。Schwarz^[11]报道 3D-CRT 治疗前列腺癌的局部控制率优于常规外照射, 同时辐射诱导的直肠损伤发生率显著降低。Zelefsky 等^[12]对 772 例未转移的前列腺癌患者给予 MRT 中位随访 24 个月 (6~60 个月), 2 级急性放射性直肠损伤为 15%, 没有发现 ≥ 3 级者; 中位随访 3 年后期放射性直肠损伤 2~3 级为 4%, 未发现 4 级损伤。因此精确放疗技术的应用是降低放射性直肠炎的有效方法, 值得临床推广和应用。

2.2 辐射防护剂的使用 辐射防护剂通过阻止自由基对 DNA 的损伤, 促进损伤细胞的恢复防止从而降低正常组织的损伤。目前临床常用的有以下几类。

2.2.1 前列腺素类 在动物试验中, 米索前列醇被认为是最好的辐射防护剂, 而且没有肿瘤的保护作用。Khan 等^[13]在一项随机试验中, 16 例 T₂~T₃ 期前列腺癌患者, 随机分为两组, 试验组 9 例, 放疗前 1 h 米索前列醇栓剂 (400 mg) 塞肛, 对照组 7 例, 放疗前 1 h 给予安慰剂, 急性和慢性放射性直肠损伤试验组均明显少于对照组。但是一项美国随机对照双盲试验^[13]结果显示每日放疗前米索前列醇肛塞并不能降低急性放射性直肠炎的发生率, 反而有可能导致出血的发生。所以米索前列醇在预防直肠炎发生方面的使用应该进一步的探讨。

2.2.2 阿咪福汀 阿咪福汀 (Amifostine) 是目前备受放疗学家关注的辐射防护剂, 通过清除体内的自由基和提供修复 DNA 损伤所需要的氢而起放射防护作用。直肠内给药和静脉给药均能降低放射性直肠炎的发生率^[15, 16]。多项临床试验^[17, 18]已经明确阿咪福汀直肠给药可以预防放射性直肠炎的发生, 而且有效性与用药剂量成正相关。美国食品药品监督管理局已经批准将阿咪福汀作为放射性直肠炎的有效药物。

2.2.3 中药类 早在 1960 年苏联科学家曾经报道了人参提取物可以明显提高小鼠的生存时间。20 世纪 90 年代我国科学家在动物实验中发现, 黄芪提取物黄芪总黄酮 (TFA) 具有显著清除 O 和 OH 等多种自由基的功能, TFA 浓度为 0.6mg/ml 时即对 DNA 损伤有保护作用^[19]。随之先后发现当归、茜草、石花等中药有抗辐射作用。我中心在动物实验中发现, 小鼠接受 ^{60}Co 射线 6Gy 全身照射后外周血白细胞、红细胞和血小板明显降低, 但照射后给予宽筋藤, 可促使辐射损伤小鼠外周血恢复正常^[20]。虽然近年来中药抗辐射研究得到了大家的广泛认可和重视, 而且也发现很多中药有抗辐射作用, 但是具体有效成分没有进一步研究, 而且大多局限于动物试验, 没有应用于临床。

3 放射性直肠炎的治疗

放射性直肠炎的治疗以局部治疗为主, 以缓解症状为目的, 根据患者的全身状况给予适当的支持治疗。对疼痛、腹泻、里急后重采取局部抗炎和对症治疗。症状严重者需要给予特殊治疗。现就目前常用方法给以介绍如下。

作者单位: 云南省肿瘤医院 (昆明医学院第三附属医院) 放疗中心, 云南昆明 650118

作者简介: 夏耀雄, 从事肿瘤防治研究。
通讯作者: 李文辉

3.1 甲醛治疗 这种方法简单易行, 价格便宜, 易于得到患者的接受。Vyasa^[21] 等报道了 30 例出血性放射性直肠炎患者用 4% 甲醛溶液保留灌肠, 随访 5~36 月 (中位时间 18 月) 后, 63.3% (19/30) 的患者完全治愈, 23.3% (7/30) 的患者部分缓解, 只有 4% (1/30) 的患者无效。Parikh^[21] 回顾性分析了 36 例 4% 甲醛溶液治疗出血性放射性直肠炎患者, 其中 88% (29/36) 的患者症状完全缓解, 而且没有出现并发症。

3.2 氩激光束血浆凝固治疗 (APC) APC 是通过探针将粘膜表面加热和局部血管凝固的方法减轻出血症状, 有效率可以达到 80%~90%, 是一种安全有效的方法。Ben Soussan^[23] 给予 27 例伴有直肠出血的放射性直肠炎患者进行 APC 治疗, 其中治疗前有 8 例患者需要输血治疗, 1 例患者伴有严重的血小板减少症, 治疗后随访其中 92% (25/27) 未见出血再发, 治疗没有发现直肠狭窄等并发症的发生。

3.3 高压氧治疗 Clark^[24] 报道了高压氧治疗 226 例难治性放射性直肠炎患者, 其中部分患者给予 2 个大气压, 另一部分患者给予 1.1 个大气压治疗, 取得了良好的效果, 而且给予 2 个大气压治疗的患者疗效接近后者的 2 倍。高压氧作为放射性直肠炎的治疗手段, 目前机理不是十分清楚, 可能与提供充足的氧气, 增加组织代谢有关^[25]。

3.4 外科治疗 当出现严重的直肠狭窄、肠梗阻发生或者瘘管形成时, 适时采取外科治疗可以减轻患者痛苦, 明显改善生活质量。因为放疗对肠道的损伤, 手术方式的选择尤为重要, 如果吻合口一端正常, 另一端有放射损伤时, 吻合口可能是安全的, 但是如果两端都有放射损伤, 肯定会发生吻合口漏^[26]。

3.5 中药治疗 中医理论虽然没有放射性直肠炎, 但放疗对肠粘膜的损伤为热毒或湿热伤肠, 根据不同的症状可辩证施治, 通常给予保留灌肠或者水煎服, 临床常用药物有党参、黄芩、葛根、甘草等, 而且因为中药组方施治方便, 价格便宜, 疗效满意得到了广大医务人员的认可。胡岳然^[27] 等在放疗同期给患者口服参苓白术散, 放疗后 69.4% (34/49) 的患者没有发生放射性直肠炎, 仅有 4% (2/49) 的患者发生 3 度以上放射性直肠损伤, 取得了良好效果。

3.6 硫糖铝治疗 国内外曾有文献报道硫糖铝能有效预防和放疗放射性直肠炎。但是 Hødenak^[28] 报道了 51 例放射性直肠炎患者硫糖铝灌肠并不能减轻症状, 反而因为 44 例患者腹泻症状加重而停止了试验。一项 86 例患者的随机双盲对照研究也得出了同样的结论^[29]。因此, 在放射性直肠炎治疗中, 硫糖铝的使用需谨慎。

4 小结

放射性直肠炎是盆腔肿瘤放疗后最常见的并发症, 尤其是慢性放射性直肠炎病程长, 症状多样, 严重影响患者生活质量, 而且没有很好的治疗方法, 放疗中减少直肠的受照剂量和体积、以及使用辐射防护剂预防是降低放射性直肠炎的发生几率是关键, 使用多种方法是治疗成功的必要条件, 尤其中药的使用值得我们推广和发扬。

参考文献:

- [1] Van Halteren HK, Gortzak E, Taal BG, et al. Surgical intervention for complications caused by late radiation damage of the small bowel: a retrospective analysis [J]. *Eur J Surg Oncol* 1993; 19: 336—341.
- [2] Carraro R, Secondulfo M, de Magistris L, et al. Assessment of small intestinal damage in patients treated with pelvic radiotherapy [J]. *Oncol Rep* 1998; 5: 635—639.
- [3] Saclarides TJ. Radiation injuries of the gastrointestinal tract

- [J]. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 261—268.
- [4] 沈历宗, 华一兵, 吴文溪, 等. 慢性放射性肠炎外科治疗探讨 [J]. *中国实用外科杂志*, 2004; 24 (8): 490—492.
- [5] Kim KT, Chae HS, Kim JS. Thalidomide effect in endothelial cell of acute radiation proctitis [J]. *World J Gastroenterol* 2008; 14(4): 4779—4783.
- [6] Indaram AV, Visvalingam V, Locke M. Mucosal cytokine production in radiation-induced proctosigmoiditis compared with inflammatory bowel disease [J]. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1221—1225.
- [7] Cho KH, Lee CK, Levitt SH. Proctitis after conventional external radiation therapy for prostate cancer: importance of minimizing prostatic rectal dose [J]. *Radiology* 1995; 195 (3): 699—703.
- [8] Wang CJ, Leung SW, Chen HC, et al. The correlation of acute toxicity and late rectal injury in radiotherapy for cervical carcinoma: evidence suggestive of consequential late effect (CQLE) [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40 (1): 85—89.
- [9] Kuban D, Pollack A, Huang E, et al. Hazards of escalation in prostate cancer radiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 1260.
- [10] 陈昆田, 何智纯, 曹新平. 近距离放射治疗宫颈癌 (II、III) 期的远期疗效 [J]. *中华放射肿瘤杂志*, 1996; 5 (12): 237—239.
- [11] Schwarz R. Curative radiotherapy of localized prostate cancer. Treatment methods and results [J]. *Urologia* 2003; 42: 1212—1220.
- [12] Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 1111—1116.
- [13] 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]. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1961—1966.
- [14] Hille A, Schmidberger H, Hermann RM, et al. A Phase III randomized placebo-controlled double-blind study of misoprostol rectal suppositories to prevent acute radiation proctitis in patients with prostate cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1488—1493.
- [15] Ben-Josef E, Han S, Tobin M, et al. Intrarectal application of amifostine for the prevention of radiation-induced rectal injury [J]. *Semin Radiat Oncol* 2002; 12: 81—85.
- [16] 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: 1154—1160.
- [17] Simone NL, Menard C, Soule BP, et al. Intrarectal amifostine during external beam radiation therapy for prostate cancer produces significant improvements in quality of life measured by EPIC score [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 7: 90—95.
- [18] Singh AK, Menard C, Guion P, et al. Intrarectal amifostine

- suspension may protect against acute proctitis during radiation therapy for prostate cancer: a pilot study [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006 65: 1 008—1 013.
- [19] 汪德清, 沈文梅, 田亚平, 等. 黄芪总黄酮对 γ 射线所致 V70 细胞 DNA 链断裂损伤防护作用的试验研究 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 1995 15(2): 106—107.
- [20] 段伟, 毕良文, 李文辉. 宽筋藤对辐射损伤小鼠造血功能的影响 [J]. 中国辐射卫生, 2008 17(2): 138—140.
- [21] Vyas FL, Mahai V, Selvamani B, et al. Endoluminal formalin application for haemorrhagic radiation proctitis [J]. Colorectal Dis 2006 8: 342—346.
- [22] Parikh S, Hughes C, Salvati EP, et al. Treatment of hemorrhagic radiation proctitis with 4 percent formalin [J]. Dis Colon Rectum 2003 46: 596—600.
- [23] Ben Soussan E, Antonietti M, Savoye G, et al. Argon plasma coagulation in the treatment of hemorrhagic radiation proctitis is efficient but requires a perfect colonic cleansing to be safe [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004 16: 1 315—1 318.
- [24] Clarke RE, Tenorio IM, 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: 134—143.
- [25] 丁云霞. 放射性直肠炎的预防与治疗 [J]. 国外医学肿瘤学分册, 2001 (5): 394—396.
- [26] Meissner K. Late radiogenic small bowel damage: guidelines for the general surgeon [J]. Dig Surg 1999 16: 169—174.
- [27] 胡岳然, 刘雅洁, 吴超权, 等. 参苓白术散对直肠放射性损伤的临床防治效果 [J]. 中华放射肿瘤杂志, 2005 14 (4): 304—306.
- [28] Hovdenak N, Sorbye H, Dahl O. Sucralfate does not ameliorate acute radiation proctitis: randomised study and meta-analysis [J]. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2005 17: 485—491.
- [29] O'Brien PC, Franklin CI, Poulsen MG, et al. Acute symptoms not rectally administered sucralfate predict for late radiation proctitis: long-term follow-up of a phase III trial—Trans-Tasman Radiation Oncology Group [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 54: 442—449.

(收稿日期: 2009—06—25)

【工作报告】

医院放射卫生管理中常见问题及对策

罗薇, 刘志华, 王乐元, 施学娅, 彭豪豪, 魏飞

中图分类号: R141 文献标识码: D

近年来, 随着卫生事业的发展和医疗水平的提高, 放射技术越来越广泛地被应用于临床诊断和治疗, 放射工作的种类从单一的 X 影像诊断发展为放射治疗、核医学、介入放射学等多个类别, 放射工作场所也不再局限于放射科, 拓展到核医学科、放疗区、口腔科、骨科、泌尿外科等多个科室, 从事放射工作的人员除集中在放射科、核医学科、放疗区等科室外, 也广泛存在于心血管内科、骨外科、泌外科等多个临床科室。临床放射技术的快速发展和广泛运用, 对疾病的诊断和治疗起到了极大的作用, 但同时日常放射卫生管理中 also 暴露了一些问题, 使患者、工作人员和公众受到了不正当的照射, 必须引起足够的重视, 并积极采取切实可行的措施加以解决^[1]。

1 常见问题

1.1 技术原因导致的不适当照射 ① 投照条件不恰当, 曝光条件过高导致病人过量照射, 医务人员接受的散射线也相应增加。② 图像质量不合格, 重新拍片, 导致重复照射, 病人及医务人员均接受了重复照射。

1.2 意外照射 ① 机器、防护门、指示灯联锁装置不规范。机房曝光指示红灯未与机器联锁或联锁装置出现故障, 机器曝光时未能给予提示, 导致医务人员或病人及家属误闯误入; 联锁装置不科学, 机器曝光时可从机房外随意推开机房门, 主要依靠工作人员来管理门的开启和关闭, 没有通过合理的联锁装置来控制。② 由于机器故障, 钴机、后装机等在使用过程中卡源, 导致医务人员和病人受到意外照射。

1.3 个人防护措施不到位

1.3.1 医务人员自我防护措施不到位 ① 医务人员自我防护意识不够。部分医务人员觉得工作人员接受的散射线极少, 而机房墙、防护门、窗等设备均有较好防护效果, 加之射线损伤的近期效应并不明显, 认为自身采不采用防护用品没有太大关

系, 忽视了对自身的个人防护。② 医务人员嫌麻烦不使用个人防护用品。因铅衣、铅围裙等防护用品较为笨重, 穿戴起来进行操作较为不方便。同时由于工作忙, 病人多, 穿戴铅衣、铅围裙等笨重防护用品影响了工作速度。主要表现为拍片技师不使用个人防护用品, 介入操作人员不使用铅眼镜、铅围脖, 骨科医师在射线下正骨扶位时不使用铅手套等。

1.3.2 对病人防护措施不到位 ① 未对病人非照射区域进行有效遮蔽, 甚至对未对生殖腺等敏感部位进行有效防护。② 使用的照射野过宽。对照射野未精心选择, 只满足于将照射部位拍摄出来, 没有考虑到尽量缩小照射范围以减少患者不必要的照射。

1.3.3 防护用品配备不足。医、患防护用品配备不足, 铅衣、铅围裙等防护用品不能满足日常工作需要。

1.4 场所防护设施不合要求

(1) 由于历史、环境等原因, 医院放射工作场所不集中, 未能集中设置于独立建筑内, 或未能设置在综合楼的底层或盲端, 增加了对周边环境的放射。

(2) 机器更新, 性能指标增加, 如过去 200mA X 光机更新为 500mA X 光机, 但机房由于场所限制不能扩建, 面积达不到 500mA X 光机标准机房要求。

(3) 机房防护门、窗在使用中出现松动、边框不密合等现象, 导致射线漏射, 达不到防护目的。

(4) 未在放射工作区域进行放射提示, 如没有放射警示标识, 没有对孕妇等特殊人群进行照射提示等。

1.5 工作人员个人剂量监测徽章佩戴不规范

(1) 工作时不佩戴个人剂量监测徽章。工作人员因为更换工作服等原因未及时将个人剂量监测徽章佩戴于工作服上, 致使个人剂量监测徽章未能监测到工作时所接受的全部射线剂量。

(2) 佩戴个人剂量监测徽章部位及方式不正确。工作人员未按规定将监测徽章佩戴于胸前, 而是放置于工作服口袋等处, 监测的射线剂量不能很好地反映工作人员所接受的射线剂