

盆腔放疗后放射性直肠损伤的研究进展

靳云泽

华中科技大学同济医学院附属同济医院 湖北 武汉 430000

【摘要】：放射性直肠损伤（RRI）是指盆腹腔肿瘤患者在放疗后出现的炎症性肠道并发症，主要包括腹泻、腹痛、里急后重、便血等症状。目前 RRI 的诊断仍然依靠影像学检查、内镜检查及实验室检查。RRI 的临床因素包括处方剂量、肿瘤大小、放疗方式及患者自身因素。RRI 的治疗方式有外科治疗、内科治疗、高压氧疗法以及粪便微生物群移植治疗等。

【关键词】：盆腔肿瘤，放射疗法，放射性损伤，研究进展

DOI:10.12417/2705-098X.26.08.042

在中国，接受放疗的肿瘤患者占比接近三分之一。RRI 是盆腹部肿瘤患者放疗过程中常见的炎症性并发症。RRI 按病程可分为急性 RRI (≤ 3 个月) 和慢性 RRI (> 3 个月)。急性 RRI 可出现腹泻、腹痛、血便等，慢性 RRI 可出现直肠-阴道瘘、肠梗阻，最终发展为直肠癌变。无论是急性还是慢性 RRI 均可使患者生活质量大大降低，乃至使放疗中断，影响疗效。

1 RRI 的发生机制

1.1 肠道上皮细胞的破坏

首先，放疗产生的高能射线会破坏 IEC 完整性，导致肠道上皮屏障的通透性大大增加。Morini 等实验发现，当 RRI 发生时，咬合蛋白、闭合蛋白-1、闭合蛋白-2 会重组或断裂，直接导致肠道屏障的破坏。Gupta 等研究发现^[1]，经过红外线照射后，小鼠肠上皮细胞间的黏附连接迅速发生破裂、解体 and 扩张。而通过摄入人体必需氨基酸，可减少上述情况的发生。

1.2 肠道干细胞损伤

IEC 通常更新一次的时间是 4~5 天，而这种长期自我更新的能力只能由隐窝中的肠道干细胞来维持。因此，当 ISC 死亡，会使得肠道关键细胞的丢失，并破坏其隐窝结构^[2]。噻唑烷盐酸盐由姜酮合成，经预处理后能够有效减少对肠腺的破坏，增加 Lgr5+ISC 的数量，从而大大降低射线对肠道屏障的损伤。

1.3 肠道微血管变化

慢性 RRI 主要由内皮损伤后，导致细胞外基质暴露，在血小板止血的同时，过度分泌的凝血因子激活下游的一系列级联反应，从而使受照的肠段缺血。除此之外，Rotolo 等报道电离辐射激活内皮酸性鞘磷脂酶，催化神经酰胺形成，导致细胞凋亡^[3]。Shao 等研究发现阿魏酸通过调节血栓蛋白的形成，能够将辐射造成的氧化损伤降到最低。

1.4 肠道微生物群失调

Touchefeu 等研究发现，在放疗患者的肠道菌群中，梭状芽孢杆菌、双歧杆菌、粪大肠埃希菌减少，肠杆菌科增加，因而大大增加了黏膜炎、菌血症和腹泻发生的概率^[4]。UroA 能通过调节肠道菌群结构，降低肠杆菌科的丰度，逆转肠道炎症，预防 RRI 发生。此外，Zhang 等发现尿石蛋白 A 能很好的促进

电离辐射后大鼠肠道上皮的存活和再生。

2 RRI 的影响因素

2.1 放疗方面的因素

(1) 放疗的总剂量：随着放疗剂量增大，RRI 发病风险成倍提高。通过尝试不同剂量的射线照射后，在内镜下观察肠道状况；8 Gy 开始轻微充血水肿；10~13 Gy 为多灶性水肿伴出血；14~16 Gy 发展为弥漫性水肿及片状出血；17~22 Gy 可见弥漫性出血糜烂及黏膜损伤；24~26 Gy 形成大面积肠道溃疡；28-30 Gy 可见黏膜大量剥脱以及血管结构的丧失^[5]。

(2) 放疗方式：三维适形放射治疗能够根据肿瘤的大小、位置和形状设计出最合理的放疗方案。而调强放疗根据剂量梯度，通过算法来优化射束的强度分布，在增加肿瘤区域剂量分布的同时大大降低邻近器官组织的剂量分布，保护了直肠和膀胱等重要器官^[6]。随着受照部位的体积和长度的增加，RRI 发生的概率也相应地提高。

2.2 患者相关的因素

(1) 自身危险因素及共同致病因素：对于盆腹部肿瘤，吸烟是一个至关重要的独立危险因素。而与其他疾病不同的是，肥胖在这里具有一定的积极意义，而过低的体重指数反而会增大 RRI 发生的概率。对糖尿病患者以及有肠道慢性病史的患者来说 5 年内 RRI 发生的概率增加至少 2 倍。而患有自身免疫疾病如红斑狼疮或硬皮病的患者，其肠道反应发生率增加了至少一倍。

(2) 手术史和治疗史：术后直肠的剂量体积参数的改变，以及腹膜粘连导致肠袢位置的固定，使 RRI 的风险显著增加。同样的，如果在放疗时同步伴随着化疗、生物治疗或靶向治疗，RRI 的发生率和严重程度都会大幅提高。尤其在宫颈癌的治疗中，相较于单独放疗，放疗联合化疗使 RRI 的发生率增加了 3 倍以上。

3 RRI 的诊断

3.1 影像学检查

(1) CT 检查：在 CT 上，肠壁均匀增厚约 5-10 mm，分

层强化；肠系膜因水肿导致中央高密度，边缘区低密度，可见靶征；盆腔脓肿：盆腔区域内为低等密度影，脓肿壁边缘不规则并伴有环形强化，有时出现液-气平面^[7]。增强CT不仅能准确定位肠道受累的部位，并可确定其对周围器官的影响，甚至检测并发症，如瘘管或脓肿。

(2) MRI 检查：随着 RRI 的进展，在 MRI 上的表现也逐渐变化。^[8]急性期，放疗后 6 个月左右，在 T2 WI 上，受照肠段的黏膜及浆膜层为低信号，而黏膜下层由于水肿增厚为高信号，并且由于炎症性的水肿和渗出，肠腔还会出现积液和扩张现象。慢性期：在放疗后 18 个月左右，肠管壁僵硬伴有狭窄，肠肠间距增宽，且位置固定，蠕动性大大降低。若进一步发展，可形成瘘管，造成腹腔积液。

(3) 超声：RRI 在超声下的表现也因急性和慢性的不同而不同：急性期损伤肠壁，黏膜下层水肿明显而黏膜层平整，层次清楚，回声较低，血流信号较正常增多；慢性期肠壁狭窄僵硬，蠕动消失，溃疡形成，血流信号较正常减少。

3.2 内镜检查

(1) 胶囊内镜 (CE)：CE 的最大优势在于对直肠进行整体性评估，肠黏膜血管扩张、充血、水肿、糜烂，带有少量分散白色绒毛的萎缩且不规则的黏膜为其特征。生理条件下，较双气囊肠镜，CE 能更容易且清晰地捕捉到这种特征。CE 的风险在于，当通过狭窄部位时，内镜容易滞留引起阻塞，只有在进行通畅测试之后，方可使用 CE。

(2) 双气囊肠镜 (DBE)：在 DBE 下，RRI 表现为位于直肠末端的多发性溃疡伴表面白斑。比较而言，DBE 安全性更高，有时能发现 CE 遗漏的病变部位，并能同时进行止血、活检、息肉切除等操作，往往被称为金标准。但由于受到腹部粘连的影响，逆行 DBE 深插入回肠时容易引起并发症。

3.3 实验室检查

放疗后肠黏膜屏障受损，通透性增加，血中 D-乳酸、二胺氧化酶等物质升高，可用于 RRI 早期识别。而超氧化物歧化酶、过氧化氢酶等抗氧化酶的活性则反映了肠道的氧化应激状态。Wang 等的研究表明，某些体内微生物可以引发肠上皮炎症和屏障功能障碍，这一过程中一些特异性的炎症因子出现表达上调。

4 RRI 的治疗

4.1 内科治疗

内科治疗包括：①收敛解痉：如阿司匹林、山莨菪碱，缓解肠道痉挛。②局部镇痛与粪便软化：2%苯唑卡因棉籽油或石蜡油灌肠，氢化可的松加温盐水，对里急后重有效。④止血：低位出血宜行内镜下止血，高位出血常用肾上腺素或凝血酶加温盐水灌肠。⑤抗感染：常用诺氟沙星、盐酸环丙沙星。

4.2 外科治疗

当内科治疗无效或出现严重并发症时使用包括：①肠切除吻合术：切除病变肠管后口对口吻合，适用于严重并发症者。②粪便转流术：减轻粪便流转带来的肠道压力，适用于不能行肠切除吻合者。③肠造口术：当病变累及整个肠道，通过造口排便，避免肠道进一步受损。④内镜治疗：包括含氩离子凝固治疗、激光治疗等。

4.3 高压氧治疗

通过吸入高浓度氧气，使放射损伤肠段的供氧大大增加，血管大量生成，加速损伤修复。Moreira 等研究显示，经过高压氧治疗后，93.7%的慢性 RRI 患者便血，里急后重等症状均有不同程度的缓解。但急性 RRI 或伴严重并发症如穿孔、大出血者则不宜采用高压氧治疗。

4.4 粪便微生物群移植

大量研究表明，辐射诱导的肠道微生物分布紊乱可使其对 RRI 的易感性大大提高。粪便微生物群移植是收集健康人群的粪便，经过一系列净化处理，在 1 h 内将有益微生物从供者输送至患者肠道^[9]。研究显示，FMT 不仅能有效改善肠道出血、腹泻、腹痛等症状，同时还能修复黏膜损伤，是应对 RRI 的又一法宝。

5 RRI 的预防

5.1 放疗中直肠的剂量限制

对于盆腔肿瘤患者，其直肠的受照剂量需根据个体化方案和相关临床研究进行计算。例如，在前列腺癌根治术后放疗中，RTOG0534 研究要求直肠的 V 65 Gy < 25%，V 40 Gy 需 < 45%；而 NRG 的 GU006 研究则规定直肠的 V 64.8~70.2 Gy 应 < 20%，V 50 Gy ≤ 50%。而对于宫颈癌放疗，RTOG1203 研究认为 V40 Gy < 80%，才能起到预防 RRI 的作用。

5.2 直接干扰辐射特异性损伤机制

活性氧是引起 RRI 的主要根源，因此抑制其效用也是策略之一。氢磷汀是自由基清除剂，超氧化物歧化酶及其模拟物是抗氧化剂，γ-生育三烯酚是已知最有效的细胞保护剂^[10]。然而，这些药物的不良反应和极为有限的治疗窗口大大限制了其在预防 RRI 上的应用。

5.3 调节放疗下游产生的病理生理反应

相较于前两种策略，调节下游反应在减轻病症的同时，并不会影响放疗疗效，似乎更具吸引力。这些药物包括免疫调节剂、肠营养剂等。通过提高辐射耐受性、缓解继发性损伤、加快组织修复等方式预防 RRI 的发生。

6 小结与展望

尽管放疗技术的飞速进步使 RRI 发病率有明显下降，但它仍是主要放疗不良反应之一。首先，放疗总剂量、肿瘤体积、

放疗方式及吸烟、肥胖、糖尿病和手术史这些高危因素需时刻警惕。其次，在治疗方面，外科、内科、高压氧治疗及粪便微生物群移植，仍是相对可靠的手段。最后，我们应该通过更加

全面、深入地研究 RRI 的发生机制，来寻找更有效的预防和治疗策略，尽可能地改善患者的生活质量。

参考文献:

- [1] Gupta R, Yin L, Grosche A, et al. An amino acid-based oral rehydration solution regulates radiation-induced intestinal barrier disruption in mice[J].
- [2] Wang ZQ, Wang QX, Wang X, et al. Gut microbial dysbiosis is associated with development and progression of radiation enteritis during pelvic radiotherapy[J].
- [3] Rotolo J, Stancevic B, Zhang JJ, et al. Anti-ceramide antibody prevents the radiation gastrointestinal syndrome in mice[J].
- [4] Herold DM, Hanlon AL, Hanks GE. Diabetes mellitus: a predictor for late radiation morbidity[J].
- [5] Xu WD, Chen J, Xu L, et al. Acute radiation enteritis caused by dose-dependent radiation exposure in dogs: experimental research[J].
- [6] Loge L, Florescu C, Alves A, et al. Radiation enteritis: diagnostic and therapeutic issues[J].
- [7] Xiao J, Li QD. Multi-slice spiral CT evaluation of chronic radiation colitis and rectitis[J].
- [8] 王屹. 放射性肠损伤的影像诊断与评估[J]. 中华胃肠外科杂志, 2023, 26(10): 929-93
- [9] Ding X, Li QQ, Li P, et al. Fecal microbiota transplantation: a promising treatment for radiation enteritis?[J].
- [10] 徐闵, 邓晓军, 张俊娜, 等. 氮氧自由基类化合物的辐射损伤防护作用研究进展[J].