

· 临床论著 ·

安肠组方灌肠治疗急性放射性肠炎临床疗效及对血清 IL-2、IFN- γ 、IL-10 的影响

何新颖¹ 高志远² 孙云川¹

摘要 **目的** 观察安肠组方灌肠治疗急性放射性肠炎的临床疗效及其对血清 IL-2、IFN- γ 、IL-10 的影响。**方法** 将 93 例急性放射性肠炎患者采用随机数字表法分为治疗组(48 例)和对照组(45 例),治疗组给予中药安肠组方保留灌肠,对照组给予生理盐水、地塞米松、蒙脱石散保留灌肠,14 天为 1 个疗程。观察两组临床总体疗效、肠镜疗效及治疗前后中医症状积分以及患者血清中 IL-2、IFN- γ 、IL-10 水平变化。**结果** 治疗组临床总体疗效[93.7% (45/48)]、肠镜疗效[89.58% (43/48)]均优于对照组[68.89% (31/45), 62.22% (28/45), $P < 0.05$];两组治疗后中医症状积分及 IL-2、IFN- γ 水平均较治疗前降低,IL-10 水平较治疗前升高($P < 0.05$, $P < 0.01$),治疗组改善程度优于对照组($P < 0.05$)。**结论** 安肠组方保留灌肠治疗急性放射性肠炎具有较好疗效,可调节细胞因子水平改善 T 细胞稳态。

关键词 急性放射性肠炎;安肠组方;保留灌肠;白介素-2;干扰素- γ ;白介素-10

Clinical Efficacy of Anchang Formula for Treating Acute Radiation Enteritis and Its Effects on Serum Expressions of IL-2, IFN- γ , and IL-10 HE Xin-ying¹, GAO Zhi-yuan², and SUN Yun-chuan¹ 1 Department of Radiotherapy, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hebei (061001); 2 Department of Gastroenterology, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hebei (061001)

ABSTRACT **Objective** To observe clinical efficacy of Anchang Formula (AF) for treating acute radiation enteritis and its effects on serum expressions of IL-2, IFN- γ , and IL-10. **Methods** Totally 93 patients with acute radiation enteritis were assigned to two groups by random digit table, the treatment group (48 cases) and the control group (45 cases). Patients in the treatment group received retention enema of AF, while those in the control group received retention enema of normal saline, dexamethasone, and montmorillonite powder. The treatment course was 14 days. The total clinical efficacy, enteroscope efficacy, scores for TCM symptoms, and changes of serum IL-2, IFN- γ , and IL-10 were observed in the two groups. **Results** The total clinical efficacy and enteroscope efficacy were superior in the treatment group [93.7% (45/48) vs. 89.58% (43/48)] to those in the control group [68.8% (31/45) vs. 62.22% (28/45), $P < 0.05$]. Compared with before treatment in the same group, serum levels of IL-2 and IFN- γ , and scores for TCM symptoms decreased in the two groups after treatment, but the IL-10 level increased in the two groups after treatment ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The improvement of the treatment group was better than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Retention enema of AF had better effects on acute radiation enteritis. It could regulate the level of cytokines and improve homeostasis of T cells.

KEYWORDS acute radiation enteritis; Anchang Formula; retention enema; IL-2; IFN- γ ; IL-10

放射性肠炎是因放疗引起的以腹痛、腹泻、脓血

便、肠道狭窄、肠梗阻、瘘管形成、低热为主要临床表现的一种难治性疾病。本病的发生与患者自身的营养状态、手术方式、化疗方案以及放疗过程中给予的放射线剂量等多种因素有关。炎症因子对放射性肠炎的影响成为近年来其作用机制研究的热点^[1,2]。本院以自制安肠组方(原名安肠方)治疗急性放射性肠炎,取得了

基金项目:河北省沧州市科技厅课题项目(No.141302162)

作者单位:1.河北省沧州中西医结合医院放化疗科(河北 061001); 2.河北省沧州中西医结合医院消化科(河北 061001)

通讯作者:孙云川, Tel: 0317-2078210, E-mail: sunyunchuan@163.com

DOI:10.7661/j.cjim.20171207.296

较好临床疗效^[3]。本研究观察安肠组方治疗急性放射性肠炎患者的临床总体疗效、肠镜疗效、用药前后的中医症状积分及血清中 IL-2、IL-10 和 IFN- γ 表达,以探讨其作用机制。

资料与方法

1 诊断标准 参照国内外急性放射性肠炎相关标准制定^[4,5]:(1)肠道受到电离辐射超过该器官耐受剂量在半年内所引起的急性肠道炎症。(2)肠道受分次照射或等效一次照射直肠累积剂量范围为 45~60Gy。(3)盆腔器官肿瘤,采用腔内照射或外照射治疗或直肠局部大剂量外照射后数日出现里急后重、排黏液便、腹痛等,数周甚至在半年内,临床上出现肠道功能紊乱(便秘或腹泻),不同程度的腹痛,便血、肛门刺痛、大便时坠痛等肠道反应。(4)纤维肠镜检查:黏膜水肿、充血、出血灶、糜烂乃至坏死。

2 纳入标准 (1)符合急性放射性肠炎诊断标准;(2)KPS 评分 >60 分;(3)患者及家属均签署了知情同意书。

3 排除标准 (1)合并严重心肺原发性疾病者;(2)肠道癌症转移和复发者;(3)排除炎症性肠病、缺血性肠病、慢性阿米巴痢疾等其他肠道疾病者。

4 剔除标准 有以下情况之一者应退出试验:(1)试验过程中出现其他严重并发症或病情急剧恶化需采取紧急处理措施者;(2)因病情需要暂停治疗和(或)转用其他治疗措施者;(3)因各种原因未完成中医症状评分表填写者。

5 一般资料 2010 年 10 月—2015 年 12 月沧州中西医结合医院放疗科门诊及病房收治的急性放射性肠炎患者 93 例,按随机数字表法分为治疗组和对照组,治疗组 48 例,男 20 例,女 28 例,年龄 30~68 岁,平均(49.12±10.28)岁,其中妇科肿瘤 24 例,直肠癌患者 13 例,前列腺癌患者 6 例,膀胱癌患者 5 例;对照组 45 例,男 19 例,女 26 例,年龄 31~66 岁,平均(49.45±11.31)岁,其中妇科肿瘤患者 21 例,直肠癌患者 15 例,前列腺癌患者 5 例,膀胱癌患者 4 例。两组患者在性别、年龄、病种分布等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。该研究经本院伦理委员会审核并通过(审批号:2014055)。

6 治疗方法 治疗组给予安肠组方为基本方保留灌肠,组成为:生地榆 30 g 白头翁 15 g 黄连 5 g 白术 15 g 茯苓 15 g 仙鹤草 30 g 木香 9 g 炒

白芍 12 g 甘草 6 g。大便黏液多者加薏苡仁、枳壳;大便血多者加三七粉、五倍子;腹痛明显者加乌药、元胡。水煎,过滤浓缩至约 100 mL。对照组给予 0.9% 氯化钠注射液 100 mL、地塞米松 5 mg、蒙脱石散 2 袋混匀保留灌肠,每天 2 次,14 天为 1 个疗程。

入组患者在治疗期间根据临床表现均给予抗炎、止血、支持等对症处理。患者血常规提示白细胞升高,或持续发热,肠镜提示肠道有炎症表现者给予抗炎治疗;大便隐血试验阳性/大便带血、血色素低者,根据病情轻重给予口服或静脉止血、补血治疗;大便次数多、体质弱者给予补充电解质、营养支持等对症处理。饮食以富含营养、易消化少纤维素的食物为主,忌食辛辣刺激食物。治疗前及停药后行肠镜检查。

7 疗效评定标准 参照 Fan S 等^[6]的相关标准制定。痊愈:症状消失,大便化验正常,肠镜复查肠黏膜正常,大便 1~2 次/天;显效:主要临床症状基本消失,肠镜检查肠黏膜轻度水肿、糜烂或溃疡面缩小,大便 2~3 次/天;有效:临床症状好转或肠镜检查肠黏膜病变好转,大便 3~4 次/天;无效:主要症状无改善,结肠镜检查肠黏膜病变无明显改善,大便次数无明显改善。

8 肠镜疗效评定标准 参照急性放射性肠炎中肠镜疗效评价^[5]的相关标准制定。痊愈:肠黏膜病变恢复正常;有效:肠黏膜轻度水肿;无效:肠黏膜仍有溃疡、糜烂,病变无明显改善。

9 中医症状积分 参照《胃肠疾病中医症状评分表》^[7]中放射性肠炎相关症状进行评分,根据症状的无、轻、中、重分别记为 0、1、2、3 分,治疗前后各评价 1 次。

10 细胞因子水平 IL-2、IFN- γ 、IL-10 测定 应用放射免疫分析法检测细胞因子 IL-2、IFN- γ 、IL-10 含量,试剂购自福州麦新生物技术开发有限公司,按说明书方法检测。

11 统计学方法 采用 SPSS 19.0 计算机统计软件,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,并进行正态分布和方差分析检验。计量资料采用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组患者临床总体疗效比较(表 1) 治疗组总有效率为 93.75%,对照组总有效率为 68.89%,治疗组优于对照组($\chi^2 = 10.356, P < 0.05$)。

表 1 两组患者临床总体疗效比较 [例(%)]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗	48	35(72.92)	8(16.67)	2(4.12)	3(6.25)	45(93.75)*
对照	45	24(53.33)	6(13.33)	1(2.22)	14(31.11)	31(68.89)

注:与对照组比较, *P<0.05

2 两组肠镜疗效比较(表 2) 治疗组肠镜疗效优于对照组($\chi^2 = 12.628, P < 0.05$)。

表 2 两组肠镜疗效比较 [例(%)]

组别	例数	痊愈	有效	无效	总有效
治疗	48	34(70.83)	9(18.75)	5(10.42)	43(89.58)*
对照	45	24(53.33)	4(8.89)	17(37.78)	28(62.22)

注:与对照组比较, *P<0.05

3 两组患者治疗前后 IL-2、IL-10 及 IFN- γ 水平比较(表 3) 两组治疗后 IL-2、IFN- γ 水平较治疗前降低,IL-10 水平较治疗前升高($P < 0.05, P < 0.01$); 两组治疗后比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 3 两组治疗前后 IL-2、IL-10 及 IFN- γ 水平比较 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	IL-2	IFN- γ	IL-10
治疗	48	治疗前	34.93 \pm 1.26	38.38 \pm 4.83	8.49 \pm 1.38
		治疗后	23.56 \pm 0.68* Δ	22.87 \pm 3.23** Δ	14.22 \pm 2.12** Δ
对照	45	治疗前	35.29 \pm 1.31	37.95 \pm 4.62	8.31 \pm 1.45
		治疗后	27.84 \pm 1.42*	28.61 \pm 3.75*	10.69 \pm 1.97*

注:与本组治疗前比较, *P<0.05, **P<0.01; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

4 两组患者治疗前后中医症状积分比较(表 4) 两组治疗后中医症状积分较治疗前均降低($P < 0.05, P < 0.01$); 治疗后治疗组较对照组降低($P < 0.05$)。

讨 论

急性放射性肠炎发病率高达 50%~70%^[8], 若不及时治疗易发生肠道不可逆性损伤,严重影响患者生活质量。本病早期处理预后较好,目前西医治疗以抗生素以及肠黏膜营养和保护药物为主要治疗手段,但临床显示效果欠佳且不良反应大,病情易反复。中药治疗急性放射性肠炎具有不良反应小、并发症少等优点,越来越受到临床重视。同时中医治疗放射性肠

炎疗效的 Meta 分析显示,中医中药可以提高放射性肠炎的临床治疗效果^[9]。

国内外多项研究表明急性放射性肠炎的发生与炎症因子的表达相关。研究显示 Th1 型细胞因子包括 IFN- γ 、IL-2 等,主要参与造血反应、抗体及肿瘤监视,主要效能是增强巨噬细胞介导的抗感染机制。Th2 细胞因子包括 IL-10 等,主要参与免疫反应。Liu B 等^[10] 研究结果提示急性放射性肠炎大鼠 IL-2 水平明显高于正常对照组和用药组。Linard C 等^[11] 研究表明有效化疗有助于机体抗肿瘤免疫的增强,抗炎因子 IL-10 在放疗后降低,用药后表达升高。

根据长期临床经验总结而出的自制安肠组方在治疗急性放射性肠炎中取得了较好的临床效果,其组方具体分析如下:生地榆具有清热凉血止血、活血生肌的作用,治便血症疗效颇佳,且体外抑菌试验表明,地榆对金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、伤寒杆菌、溶血性链球菌、枯草杆菌、志贺痢疾杆菌、福氏痢疾杆菌均有强大的抗菌效能^[12,13]。白头翁清热解毒、凉血消肿,动物实验证实,白头翁醇提取物治疗结肠炎大鼠后,其结肠黏膜糜烂、溃疡显著减轻,炎性细胞浸润显著减少,毛细血管、小血管扩张明显减弱,疾病活动指数及黏膜损伤积分值明显下降^[14]。地榆与白头翁合用,凉血消肿、解毒抗炎共为君药;白术、茯苓健脾除湿止泻,黄连善除脾胃大肠湿热,木香健脾理气消滞,改善局部血液循环,促进组织修复^[15],为臣药;炒白芍缓急止痛兼有养血之功,仙鹤草、三七粉收敛涩血,为佐药;甘草缓急和中、调和诸药,为使药,全方合用则起到清热解毒,活血化瘀,收敛止血,消肿生肌的作用。

本研究发现,以清热解毒,活血化瘀,收敛止血,消肿生肌立法的安肠组方在治疗急性放射性肠炎方面作用突出;安肠组方可以显著改善放射性肠炎患者的临床症状,提高生活质量;它可能是通过降低 IFN- γ 、V2,提高 IL-10 含量,进一步改善 T 细胞稳态,从而起到修复肠上皮屏障,治疗放射性肠炎的作用。该项研究为安肠组方治疗急性放射形肠炎的临床应用提供了更为可靠的理论依据。

表 4 两组治疗前后中医症状积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	腹痛	腹泻	黏液脓血便	里急后重	症状总得分
治疗	48	治疗前	1.92 \pm 1.21	1.76 \pm 0.73	1.65 \pm 0.91	1.68 \pm 1.31	6.99 \pm 1.25
		治疗后	0.36 \pm 0.52** Δ	0.63 \pm 0.71* Δ	0.54 \pm 0.67* Δ	0.84 \pm 0.92* Δ	2.36 \pm 0.87** Δ
对照	45	治疗前	1.91 \pm 1.30	1.77 \pm 0.82	1.62 \pm 1.03	1.69 \pm 1.24	6.97 \pm 1.28
		治疗后	0.82 \pm 0.59*	1.35 \pm 0.59*	1.22 \pm 1.06*	1.20 \pm 1.17*	4.58 \pm 0.71*

注:与本组治疗前比较, *P<0.05, **P<0.01; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

参 考 文 献

[1] Abobakr K Shadad, Frank J Sullivan, Joseph D Martin, et al. Gastrointestinal radiation injury: symptoms, risk factors and mechanisms [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(2): 185 - 198.

[2] 陈晓, 万芝清, 韩根成, 等. 六君子汤合左金丸治疗小鼠急性放射性十二指肠炎的疗效及机制研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(2): 278 - 284.

[3] 何新颖, 孙云川, 袁香坤, 等. 安肠方保留灌肠治疗急性放射性肠炎的临床疗效观察[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2015, 23(1): 31 - 35.

[4] 中华人民共和国卫生部. 国家职业卫生诊断标准[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 475.

[5] Sarin A, Safar B. Management of radiation proctitis [J]. Gastroenterol Clin North Am, 2013, 42(4): 913 - 925.

[6] Fan S, Ni X, Wang J, et al. Low triiodothyronine syndrome in patients with radiation enteritis: Risk factors and clinical outcomes. An observational study [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(6): e2640.

[7] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 胃肠疾病中医症状评分表[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2011, 19(1): 66 - 67.

[8] Tas S, Ozkul F, Arik MK, et al. The effect of amifostine on bacterial translocation after radiation

induced acute enteritis[J]. Acta Circ Bras, 2016, 31(3): 156 - 160.

[9] 冯玉霞, 张仁诚, 胡文平, 等. 中医治疗放射性肠炎的 Meta 分析[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2015, 23(4): 253 - 256.

[10] Liu B, Li X, Ai F, et al. The influence of radiotherapy on IL-2 and IL-6 secretions of mucous membrane epithelial cells of Wistar small intestine[J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 71(1): 35 - 38.

[11] Linard C, Marquette C, Mathieu J, et al. Acute induction of inflammatory cytokine expression after gamma-irradiation in the rat: effect of an NF-kappaB inhibitor [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 58(2): 427 - 434.

[12] 陈红宇, 沈洪. 地榆活性成分及抗炎作用研究进展[J]. 中医药导报, 2017, 23(17): 110 - 113.

[13] 高佩华. 自制“地榆膏”防治痔疮术后皮缘肿瘤的临床研究[J]. 辽宁中医药杂志, 2015, 42(4): 793 - 795.

[14] 谭朝晖, 刘荣火, 邹丽华, 等. 白头翁汤对溃疡性结肠炎黏膜愈合的影响及部分机制研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(7): 30 - 34.

[15] 刘海荣, 马露, 唐方, 等. 木香对溃疡性结肠炎大鼠干预作用的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(33): 4467 - 4473.

(收稿: 2016 - 05 - 13 在线: 2018 - 01 - 09)

责任编辑: 李焕荣
英文责编: 张晶晶

中国中西医结合杂志社微信公共账号已开通

中国中西医结合杂志社已经开通微信公共账号, 可通过扫描右方二维码或者搜索微信订阅号“中国中西医结合杂志社”加关注。本杂志社将通过微信不定期发送《中国中西医结合杂志》、*Chinese Journal of Integrative Medicine* 的热点文章信息, 同时可查看两本期刊的全文信息, 欢迎广大读者订阅。

