

放射性胃、十二指肠损伤的研究进展

郭小陪, 魏华琳, 张夏璐, 周平

■背景资料

随着放疗技术的发展, 越来越多的证据证明对放疗敏感的肿瘤已显示出较好的存活率, 胃及十二指肠放射性损伤的有关研究对于放疗后生活质量的评估具有重大意义。近年来, 越来越多的文献报道了其影响因素, 医源性损伤已引起了众多学者的关注。

郭小陪, 魏华琳, 张夏璐, 周平, 中国人民解放军空军总医院肿瘤放疗科 北京市 100142

郭小陪, 在读硕士, 主要从事消化系统肿瘤的临床研究。

首都卫生发展科研专项基金资助项目, No. 2011-5041-04

作者贡献分布: 此文章选题由周平设计并完成文章审阅; 文献收集及资料查阅由郭小陪、魏华琳及张夏璐共同完成; 撰写由郭小陪完成。

通讯作者: 周平, 主任医师, 博士生导师, 100142, 北京市海淀区阜成路30号, 中国人民解放军空军总医院肿瘤放疗科。
zhouping4946@163.com
电话: 010-68410099-6354

收稿日期: 2015-07-25

修回日期: 2015-10-21

接受日期: 2015-11-03

在线出版日期: 2015-12-08

Research status of radiation induced gastroduodenal injury

Xiao-Pei Guo, Hua-Lin Wei, Xia-Lu Zhang, Ping Zhou

Xiao-Pei Guo, Hua-Lin Wei, Xia-Lu Zhang, Ping Zhou, Department of Radiotherapy, Air Force General Hospital, Beijing 100142, China

Supported by: Capital Health Development Research Fund, No. 2011-5041-04

Correspondence to: Ping Zhou, Chief Physician, Department of Radiotherapy, Air Force General Hospital, 30 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China. zhouping4946@163.com

Received: 2015-07-25

Revised: 2015-10-21

Accepted: 2015-11-03

Published online: 2015-12-08

Abstract

With the development of modern radiotherapy

techniques, such as three dimensional conformal radiotherapy, Gamma-knife treatment, and tomotherapy, patients who have abdominal tumors like liver cancer, pancreatic cancer, and colon cancer can live longer. The wide use of radiation therapy increases the incidence of gastroduodenal radioactive injury. This article reviews the pathogenesis and pathological characteristic of radiation induced gastroduodenal injury, factors influencing the injury, and the diagnosis and treatment of radiation induced gastroduodenal injury. Currently, there have been few studies on the mechanism of radiation induced gastroduodenal injury. The optimal timing of endoscopic examination after radiotherapy is still inconclusive. V25 for the stomach, V35 for the duodenum and aV55 Gy for the duodenum are predictive factors for gastroduodenal toxicity (>grade 2, CTCAE3.0). There has been no treatment standard for curing radiation induced gastroduodenitis. Traditional Chinese medicine has unique advantages in the prevention and control of radiation induced gastroduodenal injury.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastroduodenal; Radiation injury; Mechanisms; Predictors; Electric endoscope; Treatment; Literature review

Guo XP, Wei HL, Zhang XL, Zhou P. Research status of radiation induced gastroduodenal injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(34): 5472-5478
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5472.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5472>

■同行评议者

姚登福, 教授, 南通大学附属医院;
迟雁, 副教授, 北京大学第一医院;
李宁, 主任医师, 中国人民解放军南京军区南京总医院(金陵医院)普通外科

摘要

随着三维适形、伽马刀、螺旋断层放疗等现代放疗技术的发展, 肝癌、胰腺癌、肠癌等腹部肿瘤患者显示出更多的生存时间. 腹部肿瘤放疗的广泛应用使胃、十二指肠放射性损伤越来越引起临床医生的重视, 现有关放射性胃、十二指肠损伤发生机制的研究较少. 本文对放射性胃、十二指肠损伤的发生机制及病理特点、影响因素、诊疗进展等进行总结, 指出放疗后行内镜检查的最佳时间仍无定论, 胃V25、十二指肠V35、十二指肠aV55 Gy等物理因素与大于2级(CTCAE3.0)胃、十二指肠损伤相关, 放射性胃、十二指肠炎现在无确定的诊断、治疗标准, 而祖国医学在防治放射性胃、十二指肠损伤中具有独特的地位.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃十二指肠; 放射性损伤; 机制; 预测因素; 电子内镜; 治疗; 综述文献

核心提示: 胃及十二指肠作为腹部放疗的主要剂量限制器官往往会发生不同程度的放射性损伤, 严重影响了患者的生活质量. 本文旨在描述放射性胃、十二指肠损伤的临床表现, 总结影响放射性胃、十二指肠损伤的危险因素及诊疗技术.

郭小陪, 魏华琳, 张夏璐, 周平. 放射性胃、十二指肠损伤的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(34): 5472-5478 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5472.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5472>

0 引言

在腹部肿瘤的放疗中, 照射野内的胃、十二指肠难免会受到一定的放射剂量, 患者可表现为恶心、呕吐、腹痛、便血等症状. 放射相关的胃、十二指肠黏膜损伤、溃疡被定义为: 在放射区域新发生, 或在原有胃、十二指肠疾病基础上加重的黏膜损伤, 在放射性炎症基础上发生的溃疡. 具有如下情况之一称之为放射性胃、十二指肠并发症: (1)放疗后内镜检查可见胃、十二指肠黏膜破损、放射性溃疡直径>3 mm, 破损深度明显可见; (2)照射区域因黏膜损伤, 并出现自发的、活动性出血, 需要内镜下止血治疗; (3)放疗后行内镜检查或X线片、螺旋断层摄影发现的放射相关的胃肠穿孔^[1,2]. 如出现大量出血或者穿孔, 需立即介

入、外科手术治疗, 或其症状相当于3-4级的胃、十二指肠毒性, 为严重的放射性胃、十二指肠并发症^[3,4]. 当前肝癌、胰腺癌的常规放疗处方剂量在60-70 Gy^[5-7], 因往往受胃、十二指肠的毒性限制, 肿瘤局控与后期并发症成为治疗矛盾之一. 因此, 及时的内镜下诊断及胃肠动力检查可对药物支持治疗及内镜下治疗提供可靠依据, 致损伤相关因素分析对放射防治同样关键.

1 放射性胃、十二指肠损伤的发病机制

万芝清等^[8]首次建立了小鼠的放射性十二指肠炎模型, 利用⁶⁰Co对小鼠上腹部进行一次性照射, 在照射3.5 d后处死小鼠发现, >12 Gy的照射组小鼠肠管与未照射组小鼠肠管相比较, 大体观察呈暗红色、肠腔扩张、充血, 镜下见十二指肠绒毛高度降低($P<0.05$)、稀疏, 隐窝深度变浅、数目减少($P<0.05$)、隐窝腔变大, 上皮不完整、腺体裸露, 形成糜烂, 并有大量炎性细胞浸润, 照射组白介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-1 β 、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等促炎性因子较对照组明显升高($P<0.05$), 参与炎症反应. 射线对黏膜细胞、血管上皮细胞的损伤机制考虑辐射致DNA损伤、DNA链断裂、细胞膜破坏, 使细胞增殖、分化受影响, 细胞裂解、死亡^[9-11]. 在临床中, 胃、十二指肠接受>40 Gy的照射剂量便会出现不同程度的胃肠道反应, 胃肠黏膜的机械屏障、免疫屏障、化学屏障及生物屏障均可能受射线的影响而受到破坏, 发生如下改变: 组织渗出、水肿; 血管通透性改变、硬化, 致黏膜供血不足, 进而发生糜烂、纤维化; 胃肠道微环境改变致细菌、病毒侵入等^[12-15].

2 症状及内镜下表现

放射性胃、十二指肠损伤的症状可表现为厌食、恶心、呕吐、腹痛、便血等, 需要与原发肿瘤相关症状相鉴别, 胃镜检查、药物干预的时机建立在临床医生潜心观察患者症状、体征的基础上. 在一项研究^[16]中, 156例局部进展期胰腺癌放射性胃肠损伤的患病率达57.7%, 19.2%的患者表现出不同程度的腹痛或者消化不良, 3.2%的患者表现出厌食, 恶心、呕吐发生率为2.5%, 25.6%的患者有胃肠道出血, 其中, 22.5%表现为呕血, 52.5%表现为黑便, 共有11.5%发生了3-4级的胃肠道出血, 5.1%的患者

■ 研究前沿

目前国内外有关放射性胃、十二指肠损伤的机制研究较少, 缺乏统一的内镜下诊断标准, 严重的并发症仅限于个案报道. 因此, 有关其机制、内镜下表现及诊疗需要大样本量的前瞻性研究, 以尽力改善腹部肿瘤放疗后患者的生活质量.

■ 相关报道

Yoon等对90例肝癌行放疗的研究对象均行放疗前后胃镜检查, 将胃、十二指肠受照剂量做ROC曲线分析, 得出胃V25>6.3%、十二指肠V35>5.4%与>2级(CTCAE3.0)胃、十二指肠毒性损伤有关, 进一步Logistic分析显示其为有意义的预测因素, 提出有必要通过减少胃、十二指肠受量来提高患者的生活质量。

因大量出血而终末。

放射性胃炎多在接受放疗后2-9 mo产生, 急性期(3 mo)多表现为黏膜的急性渗出性炎症, 或形成动脉内膜炎, 使血管闭塞, 导致黏膜缺血、溃疡形成, 晚期则表现出黏膜僵硬、纤维化、瘢痕形成。Yoon等^[17]所分析的90例胰腺癌放疗患者出现放射性胃、十二指肠损伤的中位时间为3 mo(1-6 mo), 侵蚀性胃炎、胃溃疡的发生率分别为16%、9%, 侵蚀性十二指肠、十二指肠溃疡发生率分别为17%、16%。Takatori等^[2]研究认为胰腺癌放疗出现的放射性溃疡多位于胃远端(51%)与十二指肠水平段(39%)。另一项研究^[18]统计了31例肝癌放疗后不同时期的放射性胃炎的内镜下表现: (1)22例患者发展为胃、十二指肠溃疡, 13例同时表现出放射性十二指肠炎, 30例患者的炎症位于胃窦; (2)有8例患者在急性期(<3 mo)行内镜检查, 提示4例出现红色征, 4例有暗红色出血, 其中1例有毛细血管扩张; (3)后期(>3 mo)内镜显示出不同程度、形态各异的黏膜损伤; (4)急性期主要表现为黏膜淤血、活动性炎症, 后期以闭塞性动脉内膜炎的继发改变为主。

发表在《New Zealand Medical Journal》一篇文章^[19]报道了1例新的医源性疾病-钇微球体诱发的放射性胃炎: 1例不能手术的结肠癌肝转移患者接受了选择性介入放射治疗, 治疗过程中患者出现了上腹部不适、恶心、呕吐等症状, 2 mo后胃镜下示胃远端浅表溃疡形成, 17 mo后胃镜下进一步活检提示胃窦黏膜溃疡、活动性慢性炎症、多个紫色的钇-90微球体位于黏膜固有层。作者认为钇-90微球体通过变异的肝右动脉进入胃右动脉异位致黏膜固有层, 成为放射源, 进一步说明了活检的必要性。

3 放射性胃、十二指肠损伤的影响因素

3.1 化疗与放射性胃、十二指肠损伤 Didolkar等^[20]有关胰腺癌放疗的研究中, 图像引导下立体定向放疗对大于3级胃肠道损伤与前期有无化疗无关。Takatori等^[2]在吉西他滨联合质子放疗治疗胰腺癌的研究中证实, 放疗前是否行化疗(吉西他滨或S-1)与发生放射相关性溃疡差异无统计学意义($P = 0.174$)。在一项放疗联合吉西他滨、5-氟尿嘧啶(5-fluorouridine, 5-Fu)、吉西他滨和5-Fu治疗胰腺癌的研究中^[16],

3组的胃、十二指肠溃疡总发生率为45%, 此3组放射性损伤发病率差异无统计学意义。当前尚无大样本研究证实化疗与胃、十二指肠放射性损伤有关联, 并缺乏将不同的化疗药物进行对比的研究, 放射性胃、十二指肠损伤的严重程度与化疗药物的种类及化疗药物的使用方式、剂量的相关性不甚清楚。

3.2 靶向治疗与放射性胃、十二指肠损伤 1例个案^[21]报道了放射性出血性十二指肠炎与服用靶向药物索拉菲尼有关, 在停药后7 wk后, 患者的出血症状改善, 内镜下黏膜损伤、出血消失, 考虑索拉菲尼通过抑制细胞内多种丝/苏氨酸激酶和酪氨酸激酶的活性, 在抑制肿瘤细胞生长和血管生成的同时, 使胃肠道黏膜的损伤修复能力减弱, 增加了出血的风险。也有研究^[22]报道了1例厄洛替尼所致的辐射召回效应: 胰腺癌患者在放疗后服用厄洛替尼2 mo时出现了与放射性胃炎表现一致的胃体、胃窦渗血, 建议若观察到放射性、出血性胃炎时应及时停药。此处辐射召回效应指由放疗后化疗、靶向治疗激发的相关性炎症, 该类药物还包括蒽环类、紫杉烷类及抗代谢类药物, 如吉西他滨、卡培他滨等。

3.3 放疗剂量、体积等物理因素与放射性胃、十二指肠损伤 物理因素与放射性胃、十二指肠损伤的相关研究主要包括: 超过某剂量照射的体积百分数(the percentage of volume receiving more than the indicated dose, Vdose)、超过某剂量照射的绝对体积(absolute volume receiving more than the indicated dose, aVdose)、平均剂量(mean dose, Dmean)、最高剂量(maximum dose, Dmax)等。Yoon等^[17]在90例肝癌放疗中, 以每5 Gy为剂量等级分别设置了胃、十二指肠V10-V40的7个剂量参数, 并进行受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析, 得出胃的V25>6.3%、十二指肠V35>5.4%与大于2级(CTCAE3.0)胃、十二指肠损伤有关, 进一步Logistic回归分析显示其为有意义的预测因素, 提出有必要通过减少胃、十二指肠受量来提高患者的生活质量。Huang等^[23]也认为最有价值的预测指标为十二指肠的V35, 当其<20%时可明显减少大于3级的胃肠毒性。一项研究^[24]中, γ -刀治疗胰腺癌剂量分别为51 Gy(10例)、48 Gy(3例)、45 Gy(2例), 发生胃、十二指肠总病变率为90%

vs 100% vs 100%, 3组结果分别比较 $P < 0.0167$, 认为随着病灶放疗剂量的增加, 胃、十二指肠黏膜出现了不同程度的损伤. 另一项结果^[25]来自对106例局部进展期胰腺癌行放疗致十二指肠损伤的多因素研究, 证明超过55 Gy照射的绝对体积(aV 55 Gy) $> 1 \text{ cm}^3$ 为十二指肠损伤大于2级(CTCAE4.0)的唯一预测因素($P = 0.002$). 也有研究^[26]建议全胃的受照剂量应 $< 45 \text{ Gy}$, 将Dmax作为迟发性放射胃炎的最佳预测因素. 因此在腹部肿瘤放射治疗中, 尽量采用图像引导调强放射治疗, 减少胃、十二指肠的受照剂量, 避免因摆位、肿瘤变化、饮食因素等带来的误差, 降低其发生严重并发症的风险.

3.4 肿瘤相关因素与胃、十二指肠放射性损伤 Chon等^[27]将123例肝癌放疗同步化疗后的胃、十二指肠损伤做多因素分析发现, 肝硬化与放射性胃、十二指肠溃疡的发生相关($P = 0.043$), 原因考虑门静脉高压致胃远端、十二指肠局部血管扩张、黏膜脆性增加. 在另一项对156例局部进展期胰腺癌同步放化疗致胃肠出血的研究中^[16], 作者认为, 最常见的3-5级胃肠毒性为出血(发生率为65%), 原因多为: 胃溃疡(37.5%)、十二指肠溃疡(37.5%)、放射性胃炎(15%), 单变量分析相关危险因素, 有意义的独立预测因素为肿瘤位置-位于胰体部($P = 0.007$)和肿瘤大小-直径 $> 3 \text{ cm}$ ($P = 0.042$), 但胃肠出血患者的中位生存时间与无出血患者无差异性.

3.5 其他 文献^[28]报道了1例腹膜后髓外浆细胞瘤放疗在4 mo后出现了胃远端毛细血管扩张, 无活动性出血, 接下来的1、5 mo后内镜检查可见弥漫的、活动性出血、部分黏膜及血管修复性改变, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染呈阳性. 考虑致出血的因素不仅为迟发性放疗反应, 还包括*H. pylori*感染、既往慢性萎缩性胃炎病史、口服非甾体类抗炎药、反复的内镜下活检操作相关. Bae等^[29]对40例放射性胃、十二指肠损伤中6例严重的放射性损伤患者做单因素分析, 得出放疗前溃疡病史为有意义的临床预测因素. 进一步认为, 放疗有关的某种因素往往不能说明一切问题, 多方面的临床因素综合考虑将提高放射性出血性胃、十二指肠损伤的风险评估.

4 放射性胃、十二指肠的治疗

4.1 药物治疗 研究^[24]表明, 放疗期间预防使用抑酸剂(奥美拉唑、雷贝拉唑或泮托拉唑等)+

胃肠黏膜保护剂(康复新液、硫糖铝或胶体果胶铋等)的患者与未预防用药的患者相比, 胃、十二指肠黏膜损伤的总病变率为68.7% vs 100%($P = 0.04$). 氨磷汀是一种有机硫化磷酸化合物, 因巯基具有清除组织中自由基的作用, 从理论上可以成为正常细胞保护剂预防放射性胃、十二指肠炎, 但现有研究证实氨磷汀对其保护作用仍不确定^[24].

中医认为辐射线具有“火热毒邪”的特点, 放疗后热毒伤阴, 耗气伤血, 以致肝肾亏损, 脾胃失调, 治疗以补正为主. 在范丽华对60例放射性胃炎疗效观察中^[30], 中药组(麦冬、南沙参、天花粉、玉竹等)比常规组(胃复安、吗丁啉、氢氧化铝凝胶等)对放射性胃炎疗效更显著($P < 0.05$), 中药组患者均能坚持到放疗结束, 很少需静脉滴注抗生素、营养液, 而且精神状态好、痛苦小、费用少. 同样在刘永新^[31]的研究中, 将 γ 刀所致的58例急性放射性胃损伤患者分为对照组与观察组, 对照组给予胃复安+蒙脱石散, 观察组在对照组的基础上加用清胃散合芍药甘草汤, 观察组II级、III级胃损伤发生率显著低于对照组($P < 0.05$), 观察组发生放射性胃损伤的中位时间为11 d, 对照组为8 d($P < 0.01$). 另一项小鼠十二指肠放射性损伤模型的实验^[32]表明: 六君子汤合左金丸治疗急性放射性十二指肠炎除能调节机体免疫、抑制急性损伤、促进局部组织修复外, 还具有抗辐射导致的肠道纤维化等不良反应潜力, 其中调节炎性因子释放是疗效产生机制之一.

泼尼松龙作为肾上腺皮质激素类抗炎药物被广泛应用于炎症性疾病的治疗, 普遍认为低剂量维持治疗更有利于控制炎症. 在1例肝癌腹膜后淋巴结转移灶放疗致出血性胃炎的治疗中^[33], 静脉给予泼尼松龙每日40 mg, 3 d后患者呕血和便血得到改善, 随后改为口服25 mg/d, 并逐渐减量至5 mg/3 d, 服用15 d后停药. 但是, 在停药2 wk后患者再次出现黑便, 内镜下仍表现为胃窦部弥漫的、多发的出血点, 经再次静脉给药3 d后, 患者症状改善, 巩固治疗每日口服10 mg, 30 d后复查内镜下示残余的病变无出血征象时才予停药. 另有研究^[34]报道了1例胆管癌术后根治性放疗的放射性出血性胃炎, 因水肿、渗血区域广泛, 氩离子凝固术不可实现, 肾上腺素局部注射治疗失败, 经给予口服泼尼松龙, 并逐渐减量维持2 mo治疗后取得了满意

■ 创新盘点

本文对胃、十二指肠放射性损伤的研究进展做了多方面的总结, 对肿瘤放疗研究人员认识该损伤及相关诊疗具有一定的指导意义, 望对读者有所启发.

应用要点

目前, 祖国医学在防治该疾病中具有疗效好、费用少的特点, 激素治疗、氩离子凝固术、内镜下结扎治疗、高压氧疗, 必要时手术治疗对出血、穿孔等严重并发症的治疗效果较理想。

疗效。因此在内镜下治疗不理想时, 可将泼尼松龙作为首选, 治疗存在致命性出血风险的放射性胃、十二指肠炎。

最新的研究^[35]表明, 特别的益生菌及其分泌物、细菌衍生物对胃肠道黏膜有着独一无二的防辐射作用。放、化疗诱导的胃肠炎患者往往显示出肠道菌群失调, 特别是双歧杆菌属、梭状芽孢杆菌属、柔嫩梭菌群等明显减少, 间接增加了黏膜炎、腹泻、菌血症的发生率, 部分临床实验证明了调节肠道菌群治疗放、化疗相关性消化系黏膜损伤取得了令人满意的结果^[36-38]。Ki等^[39]的小鼠实验也证明, 剂量<15 Gy的放射性肠黏膜损伤在益生菌的治疗下表现出形态学上的症状减轻。

4.2 内镜下治疗 氩离子凝固术(argon plasma coagulation, APC)作为非接触性电凝技术应用用于放射性胃肠炎的治疗已较成熟, 凝固深度的限制(2-3 mm)在一定程度上降低了穿孔的风险, 可有效治疗血管损伤。Toyoda等^[40]成功治疗了1例肝癌淋巴结转移灶放疗致出血性十二指肠炎的患者, 该患者在放疗后9 mo出现黑便, 内镜下证实为十二指肠球部及降部多发的毛细血管扩张、破裂, 于第1、2、4、6、8、11周给予APC治疗(氩气流量为1.5 L/min, 高频电功率为50 W), 3次治疗后黑便消失, 6次治疗结束复查内镜示毛细血管扩张基本消除, 随后8 mo的生存期血红蛋白处于稳定状态。另1例食管癌术后行放疗同步化疗的患者在治疗几周后出现放射性胃炎, 内镜下示黏膜弥漫性充血、水肿伴多发毛细血管扩张, 在高压氧疗治疗失败后给予广泛受损处黏膜APC治疗(氩气流量为2 L/min, 高频电功率为60 W), 2 mo后再次重复, 3 mo后充血、水肿消失, 黏膜部分萎缩, 较少毛细血管扩张^[41]。同样在另1例胰腺癌放疗致广泛、弥漫的胃出血中, APC取得了甚好的效果^[42]。

Staiano等^[43]第1次报道了1例在胃-空肠吻合术后行放疗致出血性胃炎的内镜下结扎治疗, 该患者胃镜下示多发的毛细血管扩张、闭塞、出血。因考虑残余胃反常的黏膜、黏膜下脉管系统, 作者应用多频带结扎器对6根血管进行结扎, 结扎深度控制在7 mm内以避免穿孔, 3 mo后复查胃镜见极少数的扩张血管残留, 并无出血征象, 修复组织被纤维瘢痕所替代。在之前有对照研究^[44,45]证实了内镜下结扎比电

凝疗法治疗上消化道出血更安全、简单、有效。当前, 内镜止血夹作为损伤小、止血成功率和安全性高的治疗方法已被广泛应用于急性上消化道大出血。

4.3 高压氧疗 高压氧疗(hyperbaric oxygen therapy, HBO)对血管有收缩作用, 可减少血管渗出, 同时刺激组织新的血管生成, 在迟发性放射损伤中, 10次治疗后即可有新的微、小血管生成, 20-30次治疗后血管基本可完全生成^[46]。Kernstine等^[47]报道了2例经内镜下证实的出血性、放射性胃炎给予30次高压氧疗, 2例患者分别在2 wk、3 d后停止活动性出血, 并分别保持了6、18 mo的无出血征象期, HBO被认为安全有效的治疗出血性胃炎的方法。

4.4 预防性胃、十二指肠动脉栓塞在结、直肠癌肝转移瘤内照射的治疗中, 预防性胃十二指肠动脉、胃右动脉栓塞因可有效阻止微球沉积, 被认为是减少放射性胃、十二指肠损伤的安全、有效方法之一^[48,49]。1例个案报道了直肠癌肝转移瘤进行了选择性内照射, 在预防性栓塞之后仍出现胃局部缺血、穿孔, 但作者并不否认预防性栓塞的有效性, 考虑该严重并发症与伊立替康、贝伐珠单抗的应用相关不排除^[50]。

5 结论

胃及十二指肠作为上腹部放疗的主要剂量限制器官, 放射性胃、十二指肠损伤一直是腹部放疗的主要并发症, 图像引导下放疗使减少胃、十二指肠损伤成为可能。现有关放射性损伤的机制有待进一步去研究, 更有必要建立放射性胃、十二指肠损伤的内镜下分级, 协助临床医生诊疗。严重的放射性、出血性胃、十二指肠损伤虽少见, 但其防治值得每个放疗科医生牢记在心, 药物防治、内镜下治疗, 必要时外科治疗可降低致命性出血的风险, 是我们的重要对策。

6 参考文献

- Yeomans ND, Naesdal J. Systematic review: ulcer definition in NSAID ulcer prevention trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 465-472 [PMID: 18194499 DOI: 10.1111/j.1365-2036]
- Takatori K, Terashima K, Yoshida R, Horai A, Satake S, Ose T, Kitajima N, Kinoshita Y, Demizu Y, Fuwa N. Upper gastrointestinal complications associated with gemcitabine-concurrent proton radiotherapy for inoperable pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 2014; 49: 1074-1080 [PMID: 23846547]

- DOI: 10.1007/s00535-013-0857-3]
- 3 Breiter N, Trott KR, Sassy T. Effect of X-irradiation on the stomach of the rat. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 779-784 [PMID: 2777667 DOI: 10.1016/0360-3016(89)90066-7]
 - 4 Sell A, Jensen TS. Acute gastric ulcers induced by radiation. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1966; 4: 289-297 [PMID: 5920641 DOI: 10.3109/02841866609133149]
 - 5 费振乐, 胡宗涛, 芦东徽. 伽马刀治疗肝转移癌患者疗效与临床剂量学的关系研究. *实用肝脏病杂志* 2014; 17: 420-421
 - 6 任刚, 王竞, 夏廷毅. 胰腺癌综合诊治中国专家共识(2014年版)放射治疗部分的解读. *临床肝胆病杂志* 2014; 30: 1249-1252
 - 7 吴伟章, 朱夫海, 常冬姝. 胰腺癌伽马刀和螺旋断层放疗治疗计划剂量学比较. *中国医疗器械杂志* 2013; 37: 232-233
 - 8 万芝清, 陈晓, 周平, 韩根成, 王济东, 夏廷毅. 小鼠放射性十二指肠炎模型的建立. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 2267-2274
 - 9 Hall EJ. *Radiobiology for the radiologist*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 165-167
 - 10 Bismar MM, Sinicrope FA. Radiation enteritis. *Curr Gastroenterol Rep* 2002; 4: 361-365 [PMID: 12228037 DOI: 10.1007/s11894-002-0005-3]
 - 11 Nguyen NP, Antoine JE, Dutta S, Karlsson U, Sallah S. Current concepts in radiation enteritis and implications for future clinical trials. *Cancer* 2002; 95: 1151-1163 [PMID: 12209703 DOI: 10.1002/cncr.10766]
 - 12 李荣富, 李欣, 吴珊珊. 伽马刀放疗腹膜后淋巴结转移癌对肠道菌群的影响. *东南大学学报: 医学版* 2012; 31: 72-78
 - 13 Wang H, Zhang W, Zuo L, Dong J, Zhu W, Li Y, Gu L, Gong J, Li Q, Li N, Li J. Intestinal dysbacteriosis contributes to decreased intestinal mucosal barrier function and increased bacterial translocation. *Lett Appl Microbiol* 2014; 58: 384-392 [PMID: 24354719 DOI: 10.1111/lam.12201]
 - 14 Geuking MB, McCoy KD, Macpherson AJ. The function of secretory IgA in the context of the intestinal continuum of adaptive immune responses in host-microbial mutualism. *Semin Immunol* 2012; 24: 36-42 [PMID: 22138187 DOI: 10.1016/j.smim.2011.11.005]
 - 15 Mantis NJ, Rol N, Corthésy B. Secretory IgA's complex roles in immunity and mucosal homeostasis in the gut. *Mucosal Immunol* 2011; 4: 603-611 [PMID: 21975936 DOI: 10.1038/mi.2011.41]
 - 16 Lee KJ, Kim HM, Jung JW, Chung MJ, Park JY, Bang S, Park SW, Lee WJ, Seong JS, Song SY. Gastrointestinal hemorrhage after concurrent chemoradiotherapy in locally advanced pancreatic cancer. *Gut Liver* 2013; 7: 106-111 [PMID: 23423146 DOI: 10.5009/gnl.2013.7.1.106]
 - 17 Yoon H, Oh D, Park HC, Kang SW, Han Y, Lim DH, Paik SW. Predictive factors for gastroduodenal toxicity based on endoscopy following radiotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Strahlenther Onkol* 2013; 189: 541-546 [PMID: 23703401 DOI: 10.1007/s00066-013-0343-0]
 - 18 Chao CJ, Shin JS, Hsu WC, Wang PM. Endoscopic features of radiation gastritis after irradiation of hepatocellular carcinoma. *Endoscopy* 2013; 45 Suppl 2 UCTN: E280-E281 [PMID: 24008466 DOI: 10.1055/s-0033-1344421]
 - 19 Stiven P, Frizelle FA. The importance of anatomy in a new iatrogenic disease: yttrium microsphere-induced gastritis. *N Z Med J* 2013; 126: 65-66 [PMID: 23831879]
 - 20 Didolkar MS, Coleman CW, Brenner MJ, Chu KU, Olexa N, Stanwyck E, Yu A, Neerchal N, Rabinowitz S. Image-guided stereotactic radiosurgery for locally advanced pancreatic adenocarcinoma results of first 85 patients. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 1547-1559 [PMID: 20839073 DOI: 10.1007/s11605-010-1323-7]
 - 21 Yanai S, Nakamura S, Ooho A, Nakamura S, Esaki M, Azuma K, Kitazono T, Matsumoto T. Radiation-induced hemorrhagic duodenitis associated with sorafenib treatment. *Clin J Gastroenterol* 2015; 8: 116-119 [PMID: 25832768 DOI: 10.1007/s12328-015-0566-y]
 - 22 Graziani C, Hegde S, Saif MW. Radiation recall gastritis secondary to erlotinib in a patient with pancreatic cancer. *Anticancer Res* 2014; 34: 7339-7343 [PMID: 25503169]
 - 23 Huang J, Robertson JM, Ye H, Margolis J, Nadeau L, Yan D. Dose-volume analysis of predictors for gastrointestinal toxicity after concurrent full-dose gemcitabine and radiotherapy for locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: 1120-1125 [PMID: 22099048 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.09.022]
 - 24 薛安静, 周平, 王济东, 夏廷毅. 胰腺癌放疗对胃、十二指肠黏膜损伤的胃镜观察31例. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 2023-2030
 - 25 Kelly P, Das P, Pinnix CC, Beddar S, Briere T, Pham M, Krishnan S, Delclos ME, Crane CH. Duodenal toxicity after fractionated chemoradiation for unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85: e143-e149 [PMID: 23200173 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.09.035]
 - 26 Kavanagh BD, Pan CC, Dawson LA, Das SK, Li XA, Ten Haken RK, Miften M. Radiation dose-volume effects in the stomach and small bowel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: S101-S107 [PMID: 20171503 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.05.071]
 - 27 Chon YE, Seong J, Kim BK, Cha J, Kim SU, Park JY, Ahn SH, Han KH, Chon CY, Shin SK, Kim do Y. Gastroduodenal complications after concurrent chemoradiation therapy in patients with hepatocellular carcinoma: endoscopic findings and risk factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 1343-1351 [PMID: 20934268 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.07.1986]
 - 28 Abrunhosa-Branquinho A, Barata P, Vitorino E, Oliveira E, Bujor L, Jorge M. A case of post-radiotherapy gastritis: radiation does not explain everything. *Case Rep Oncol* 2015; 8: 9-14 [PMID: 25759654 DOI: 10.1159/000371653]
 - 29 Bae SH, Kim MS, Cho CK, Kang JK, Lee SY, Lee KN, Lee DH, Han CJ, Yang KY, Kim SB. Predictor of severe gastroduodenal toxicity after stereotactic body radiotherapy for abdominopelvic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: e469-e474 [PMID: 23078899 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.06.005]

同行评价

放射性胃、十二指肠损伤是肿瘤腹部放疗的主要并发症,随着放疗技术的发展,多种腹部肿瘤显示出更多的生存时间。如何在治疗过程中尽可能减少相关的后期并发症成为放射治疗经常必须面对的问题。本文对这一问题的综述对临床有较好的借鉴参考意义。

- 30 范丽华. 口服中药治疗放射性胃炎30例疗效观察. 基层医学论坛 2011; 15: 945
- 31 刘永新. 清胃散合芍药甘草汤防治伽玛刀所致急性放射性胃损伤29例. 河南中医 2014; 34: 709-710
- 32 陈晓, 万芝清, 周平, 王济东, 赵智, 韩根成. 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. 中国中药杂志 2014; 39: P278-P284
- 33 Zhang L, Xie XY, Wang Y, Wang YH, Chen Y, Ren ZG. Treatment of radiation-induced hemorrhagic gastritis with prednisolone: a case report. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 7402-7404 [PMID: 23326152 DOI: 10.3748/wjg.v18.i48.7402]
- 34 Yun HG, Kim HY, Kim do Y, Lim YJ. Successful treatment of intractable bleeding caused by radiation-induced hemorrhagic gastritis using oral prednisolone: a case report. *Cancer Res Treat* 2015; 47: 334-338 [PMID: 25327495 DOI: 10.4143/crt.2013.114]
- 35 Toucheffeu Y, Montassier E, Nieman K, Gastinne T, Potel G, Bruley des Varannes S, Le Vacon F, de La Cochetière MF. Systematic review: the role of the gut microbiota in chemotherapy- or radiation-induced gastrointestinal mucositis - current evidence and potential clinical applications. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 409-421 [PMID: 25040088 DOI: 10.1111/apt.12878]
- 36 Gu J, Zhu S, Li X, Wu H, Li Y, Hua F. Effect of amifostine in head and neck cancer patients treated with radiotherapy: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *PLoS One* 2014; 9: e95968 [PMID: 24788761 DOI: 10.1371/journal.pone.0095968]
- 37 Johansson ME, Gustafsson JK, Sjöberg KE, Petersson J, Holm L, Sjövall H, Hansson GC. Bacteria penetrate the inner mucus layer before inflammation in the dextran sulfate colitis model. *PLoS One* 2010; 5: e12238 [PMID: 20805871 DOI: 10.1371/journal.pone.0012238]
- 38 Larsen A, Bjørge B, Klements B, Helgeland L, Wentzel-Larsen T, Fagerhol MK, Hovdenak N, Dahl O. Time patterns of changes in biomarkers, symptoms and histopathology during pelvic radiotherapy. *Acta Oncol* 2007; 46: 639-650 [PMID: 17562440 DOI: 10.1080/02841860601099241]
- 39 Ki Y, Kim W, Cho H, Ahn K, Choi Y, Kim D. The effect of probiotics for preventing radiation-induced morphological changes in intestinal mucosa of rats. *J Korean Med Sci* 2014; 29: 1372-1378 [PMID: 25368490 DOI: 10.3346/jkms.2014.29.10.1372]
- 40 Toyoda H, Jaramillo E, Mukai K, Saito T, Imai N, Naota H, Sase T, Mizuno T, Shiku H, Imoto I, Adachi Y. Treatment of radiation-induced hemorrhagic duodenitis with argon plasma coagulation. *Endoscopy* 2004; 36: 192 [PMID: 14765324]
- 41 Ross A, Kuppusamy M, Low D. Endoscopic management of postesophagectomy hemorrhagic radiation gastritis with radiofrequency ablation and argon plasma coagulation. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 1285-1286 [PMID: 21821253 DOI: 10.1016/j.gie.2011.06.004]
- 42 Shukuwa K, Kume K, Yamasaki M, Yoshikawa I, Otsuki M. Argon plasma coagulation therapy for a hemorrhagic radiation-induced gastritis in patient with pancreatic cancer. *Intern Med* 2007; 46: 975-977 [PMID: 17603236 DOI: 10.2169/internalmedicine.46.0076]
- 43 Staiano T, Grassia R, Iiritano E, Bianchi G, Dizioli P, Buffoli F. Treatment of radiation-induced hemorrhagic gastritis with endoscopic band ligation. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 452-453 [PMID: 20226458 DOI: 10.1016/j.gie.2009.11.018]
- 44 Wada S, Tamada K, Tomiyama T, Yamamoto H, Nakazawa K, Sugano K. Endoscopic hemostasis for radiation-induced gastritis using argon plasma coagulation. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 1215-1218 [PMID: 12974916 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2003.03149.x]
- 45 Matsui S, Kamisako T, Kudo M, Inoue R. Endoscopic band ligation for control of nonvariceal upper GI hemorrhage: comparison with bipolar electrocoagulation. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 214-218 [PMID: 11818925 DOI: org/10.1067/mge.2002.121337]
- 46 Marx RE, Johnson RP. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 64: 379-390 [PMID: 3477756]
- 47 Kernstine KH, Greensmith JE, Johlin FC, Funk GF, De Armond DT, Van Natta TL, Berg DJ. Hyperbaric oxygen treatment of hemorrhagic radiation-induced gastritis after esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 1115-1117 [PMID: 16122506 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2004.02.102]
- 48 Cosin O, Bilbao JL, Alvarez S, de Luis E, Alonso A, Martinez-Cuesta A. Right gastric artery embolization prior to treatment with yttrium-90 microspheres. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30: 98-103 [PMID: 17031727 DOI: 10.1007/s00270-006-0028-5]
- 49 Yamagami T, Terayama K, Yoshimatsu R, Matsumoto T, Miura H, Nishimura T. Embolisation of the right gastric artery in patients undergoing hepatic arterial infusion chemotherapy using two possible approach routes. *Br J Radiol* 2010; 83: 578-584 [PMID: 20442280 DOI: 10.1259/bjr/51736762]
- 50 Shukla PA, Ahuja J, Kurli V, Patel RI, Kozuch PS. Gastric Perforation Following Prophylactic Embolization of Right Gastric and Gastroduodenal Arteries Prior to Selective Internal Radiation Therapy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015; 38: 1645-1648 [PMID: 26071106 DOI: 10.1007/s00270-015-1139-7]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

