

- 2001;30-43
- 6 Tomtitchong P, Onda M, Matsukura N, Tokunaga A, Kato S, Matsuhisa T, Yamada N, Hayashi A. *Helicobacter pylori* infection in the remnant stomach after gastrectomy: with special reference to the difference between Billroth I and II anastomoses. *J Clin Gastroenterol* 1998;27(Suppl 1): S154-158
- 7 Nagahata Y, Kawakita N, Azumi Y, Numata N, Yano M, Saitoh Y. Etiological involvement of *Helicobacter pylori* in "reflux" gastritis after gastrectomy. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2130-2134
- 8 Kawai Y, Tazuma S, Inoue M. Bile acid reflux and possible inhibition of *Helicobacter pylori* infection in subjects without gastric surgery. *Dig Dis Sci* 2001;46:1779-1783
- 9 李晓波, 刘文忠, 戈之铮, 冉志华, 陈晓宇, 徐蔚文, 萧树东. 胃大部切除术后患者幽门螺杆菌感染诊断方法的评估. *中华消化杂志* 2002;22:608-610
- 10 Schilling D, Adamek HE, Wilke J, Schauwecker P, Martin WR, Arnold JC, Benz C, Labenz J, Riemann JF. Prevalence and clinical importance of *Helicobacter pylori* infection in patients after partial gastric resection for peptic ulcer disease. A prospective evaluation of *Helicobacter pylori* infection on 50 resected patients compared with matched nonresected controls. *Z Gastroenterol* 1999;37:127-132
- 11 曾锦章, 张万岱, 张洪海, 彭武和, 张振书, 周殿元. 关于胆汁反流性胃炎诊断标准的探讨. *中华消化内镜杂志* 1997;14:287
- 12 王伯军. 胆汁反流性胃炎的病因分析及与幽门螺杆菌关系. *中华消化杂志* 2004;24:298-299
- 13 Valle J, Kekki M, Sipponen P, Ihmaki T, Siurala M. Long-term course and consequences of *Helicobacter pylori* gastritis: results of a 32-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:546-550
- 14 Farsakh NA, Rowley E, Steitieh M, Butchoun R, Khalil B. Prevalence of *Helicobacter pylori* grow in patients with gall stone before and after cholecystectomy: a longitudinal study. *Gut* 1995;36:675-678
- 15 Johannesson KA, Hammar E, Stael von Holstein C. Mucosal changes in the gastric remnant: long-term effects of bile reflux diversion and *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:35-40
- 16 Lee Y, Tokunaga A, Tajiri T, Masuda G, Okuda T, Fujita I, Kiyama T, Yoshiyuki T, Kato S, Matsukura N, Yamada N. Inflammation of the gastric remnant after gastrectomy: mucosal erythema is associated with bile reflux and inflammatory cellular infiltration is associated with *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol* 2004;39:520-526
- 17 Robles-Campos R, Lujan-Mompean JA, Parrilla-Paricio P, Bermejo-Lopez J, Liron-Ruiz R, Torralba-Martinez JA, Morales-Cuenca G, Molina-Martinez JA. Role of *Helicobacter pylori* infection and duodenogastric reflux in the pathogenesis of alkaline reflux gastritis after gastric operations. *Surg Gynecol Obstet* 1993;176:594-598
- 18 Niemela S, Karttunen T, Heikkila J, Maentausta O, Lehtola J. Relationship of *Campylobacter pylori* and duodenogastric reflux. *Dig Dis Sci* 1989;34:1021-1024
- 19 Han SW, Evans DG, el-Zaatari FA, Go MF, Graham DY. The interaction of pH, bile, and *Helicobacter pylori* may explain duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1135-1137
- 20 许国铭. 胆汁反流相关性疾病. 上海: 上海科学技术出版社, 2002: 194-208

编辑 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 临床经验 •

## 血液低剂量辐射刺激疗法在消化系统癌症综合治疗中的应用研究

范士怀, 彭京凤, 龚立鹏, 葛来增

范士怀, 彭京凤, 龚立鹏, 葛来增, 山东省泰山医学院附属医院肿瘤中心  
山东省泰安市 271000

山东省科技厅、卫生厅计划资助课题, No. 022130175

通讯作者: 范士怀, 271000, 山东省泰安市泰山大街 706 号, 山东省泰山医学院附属医院肿瘤中心, fanshihuai@163.com

电话: 0538-6236830

收稿日期: 2005-01-25 接受日期: 2005-02-16

### 摘要

**目的:** 探讨血液低剂量辐射刺激疗法(BLIT)在消化系统癌症综合治疗中的作用。

**方法:** 235 例确诊的消化系统癌症, 随机分研究组-BLIT+综合治疗(117 例)、对照组-单纯综合治疗(118 例), 观察两组血象变化、免疫功能变化、急性放射性炎症防治、癌痛及肝癌治疗情况。

**结果:** WBC 降低 I - II 级者, 研究、对照两组发生率分

别为 65.8%(77/117)、49.2%(58/118)( $P<0.01$ ); III - IV 级者, 两组发生率分别为 17.1%(20/117)、42.4%(51/118)( $P<0.05$ )。研究组 82.5%(80/97)的血象(WBC、PLT)降低者在 1-3 d 内恢复正常, 对照组 73.4%(80/109)的血象降低者在 3-10 d 内恢复。BLIT 前后, T 细胞亚群及 IL-2 显著改善( $P$ 均 $<0.01$ )。研究、对照两组急性放射性消化系统炎症发生率分别为 6.84%(8/117)、21.2%(25/118)( $P<0.01$ );发生炎症时两组放疗耐受量为  $4928 \pm 809$ (CGY)、 $2516 \pm 298$ (CGY)( $P<0.01$ );两组呕吐率分别为 10.3%(12/117)、58.5%(70/118)( $P<0.005$ );严重腹泻者, 两组分别为 0.85%(1/117)、8.5%(10/118)( $P<0.005$ )。研究、对照两组癌痛完全缓解率分别为 70%(28/40)、11.1%(5/45)( $P<0.005$ );4 例肝癌行 BLIT 治疗, 存活 9-12 mo。

**结论:** 在消化系统癌症综合治疗中, BLIT 可显著防治骨髓抑制引起的血象降低并可保护胃肠黏膜功能, 防治急性放射性炎症, 减少严重胃肠反应;BLIT 的显著提高机体免疫功能

能,是BLIT发挥作用的重要物质基础.在缓解癌痛、治疗肝癌方面,BLIT作用也很显著.

范士怀,彭京凤,龚立鹏,葛来增.血液低剂量辐射刺激疗法在消化系统癌症综合治疗中的应用研究.世界华人消化杂志 2005;13(11):1355-1358  
http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1355.asp

## 0 引言

BLIT-血液低剂量辐射刺激疗法,是我们率先应用的防治癌症放、化疗副作用的新疗法<sup>[1-2]</sup>,为了探讨BLIT在消化系统癌症放、化疗综合治疗中的防治放、化疗毒副作用等诸作用,自1996-05-02/-2003-11-02,我们对235例确诊的消化系统癌症进行了前瞻性随机对照研究,获得了预期疗效,报告如下.

## 1 材料和方法

1.1 材料 235例病理/细胞学确诊的消化系统癌症,用信封抽签法随机分研究组-BLIT+综合治疗,117例;对照组-单纯综合治疗,118例;两组资料详见表1.

表1 两组临床资料

项目	研究组	对照组
性别(男/女)	88/29	89/29
年龄(平均)岁	6-80(59.5)	17-82(58.3)
病种:食管癌	56	55
(例) 胃癌	10	11
肝癌	10	8
直肠癌	30	30
结肠癌	11	14
合并疼痛者(例)	40	45
KPS评分(mean ± SD)	70 ± 10	70 ± 10

### 1.2 方法

1.2.1 BLIT 用200 mL血袋(上海市血液中心提供),在严格无菌条件下采患者鲜血200 mL(年龄≤15岁,采100 mL),将血袋热合封闭后,送<sup>60</sup>Co室用 $\gamma$ 射线照射,源皮距75 cm,吸收剂量35CGY(空气量)即26S(<sup>60</sup>Co  $\gamma$ 射线),输出剂量率为80.77(CGY/min);然后一次经静脉回输给患者;一般1次/wk,直至放、化疗结束.升血、止痛治疗者,即刻行BLIT,一般隔日1次或2-3次/wk,直至临床满意.研究组117例共行BLIT 527次,平均4.5次/例.

1.2.2 综合治疗方案 235例均行Varian(美国)2300C/D医用直线加速器6-10 MV X线外照射(放疗),DT40-60Gy/4-6 wk,常规放疗.同时行PF方案化疗:HD-PDD80-100 mg/m<sup>2</sup>(或L-OHP 130 mg/m<sup>2</sup>)+5-FU 0.5-0.75 g/(m<sup>2</sup>·d)×5 d,3-4 wk/次,3-4次/总疗程;并予五联止呕方案<sup>[3]</sup>(胃复安、VitB<sub>6</sub>、Dxm、安定、654-2)抗放化疗胃肠反应.住院期间,两组病例均完成

1-2次化疗;两组均有1/3的病例完成由L-OHP+5-FU组成的PF方案化疗.

1.2.3 血象指标观察 用日本东亚Sysmex产F-820血液分析仪,采患者鲜血0.02 mL,稀释至10 mL,用F-820计数.每周查1-2次血象,低者即刻行BLIT,直到恢复正常.放、化疗结束前,统计血象变化(按RTOG标准),研究BLIT对血象降低即对骨髓抑制的防治作用.研究组用BLIT升血象;对照组用升白胺等常规方法升血象.

1.2.4 免疫功能检测 研究组中,对50例患者行BLIT前、后的T细胞亚群及IL-2进行监测,评价BLIT对机体免疫功能的影响.T细胞亚群:用APAAP法检测,细胞亚群检测盒由军事医学科学研究所提供.IL-2:用放射免疫即RIA法检测;仪器由262厂产2008P型全自动计算,自动拟合作图;试剂由上海原子能研究所提供;标本要求分离血液-20℃冷冻保存.

1.2.5 急性放射性消化系统炎症(食管及胃肠炎) 按美国RTOG<sup>[4]</sup>标准进行诊断、定级.研究放疗合并化疗时,BLIT对消化系统的影响;同时,重点观察BLIT对呕吐发生率的影响.

1.2.6 疼痛指标及治疗作用观察 观察BLIT癌痛影响;同时研究4例对放、化疗疗效不明显的肝癌患者,BLIT对其治疗作用的初步观察.

**统计学处理** 采用 $t$ 检验和 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

## 2 结果

2.1 放疗DT20Gy及一次化疗后,两组病例血象中的WBC降低情况见表2. I-II级者,研究、对照两组发生率分别为65.8%(77/117)、49.2%(58/118);III-IV级者,研究、对照组发生率分别为17.1%(20/117)、42.4%(51/118),两组相比均有显著性差异( $P<0.01$ , $P<0.05$ ).

表2 两组WBC降低情况

分级	研究组( $n=117$ )	对照组( $n=118$ )
0	20	9
I	32	18
II	45	40
III	20	41
IV	0	10

2.2 两组放疗、化疗副作用发生情况,见表3.其中,发生严重腹泻并放弃继续放疗者,研究组1例,发生率为0.85%;对照组10例,发生率为8.5%;两组比较差异非常显著( $P<0.05$ ).

2.3 研究组骨髓抑制者行BLIT前、后24-72 h内血象恢复情况(表4),研究组82.5%(80/97)患者血象在1-3 d内升至正常水平,未影响综合治疗;对照组73.4%(80/109)在3-10 d内恢复,平均中断治疗1 wk左右.

表3 两组放疗、化疗副反应发生情况

项目	n	放射性炎症	放疗剂量(mean ± SD CGY)	化疗次数(次/例)	呕吐发生率(≥ 3次/d)
研究组	117	6.84%(8/117) <sup>b</sup>	4928 ± 809 <sup>b</sup>	1.8	10.3%(12/117) <sup>c</sup>
对照组	118	21.2%(25/118)	2516 ± 298	1.5	58.5%(70/118)

<sup>b</sup>P<0.01 vs 对照组, <sup>c</sup>P<0.005 vs 对照组.

表4 研究组BLIT前后WBC、PLT恢复情况

	WBC(mean ± SD)	PLT(mean ± SD)
BLIT前	3.17 ± 0.72	98.52 ± 4.60
BLIT后	5.32 ± 0.89 <sup>b</sup>	228.50 ± 36.20 <sup>b</sup>

<sup>b</sup>P<0.001 vs BLIT前.

2.4 BLIT对细胞免疫及IL-2的影响(表5), BLIT后T细胞亚群及IL-2水平,可维持7-10 d不降,与BLIT前相比显著性差异(P<0.001)

表5 BLIT对机体免疫系统的影响(n = 50例)

项目	BLIT前(mean ± SD)	BLIT后(mean ± SD)
CD3(%)	0.42 ± 0.02	0.61 ± 0.09
CD4(%)	0.21 ± 0.03	0.34 ± 0.09
CD8(%)	0.29 ± 0.02	0.18 ± 0.06
CD4/CD8	1.06 ± 0.38	1.62 ± 0.87
IL-2(ng/L)	4.02 ± 1.18	7.65 ± 1.45

2.5 BLIT对疼痛的影响,两组放疗DT40Gy时,研究组疼痛完全缓解及加剧的患者例数与对照组相比均具有统计学差异(表6).

表6 BLIT对疼痛的影响

项目	n	部分缓解	完全缓解	加剧
研究组	40	30%(12/40)	70%(28/40) <sup>a</sup>	0 <sup>c</sup>
对照组	45	44.4%(20/45)	11.1%(5/45)	4.4%(20/45)

<sup>a</sup>P<0.005, <sup>c</sup>P<0.005 vs 对照组.

2.6 BLIT对4例肝癌的治疗作用 行BLIT2-4次后,CT证实:肿块缩小1-3 cm;BLIT后24-48 h,疼痛、乏力、腹胀、食欲均明显改善,AFP及肝功能明显改善.4例带瘤生存:12 mo 1例,11 mo 2例,9 mo 1例,均超过自然生存期1-4 mo<sup>[5]</sup>.

### 3 讨论

消化系统癌症的综合治疗中,放、化疗同时进行消灭肿瘤作用最强,但正常组织(骨髓、消化道上皮细胞等)的毒性反应更明显,肯定重于二者应用的毒性,有时被迫中断综合治疗或不得不减量治疗<sup>[6]</sup>;更甚者可导致患者死亡<sup>[7]</sup>.

为此,我们设计了针对消化系统癌症放、化疗综合治疗中减毒作用的前瞻性研究课题-BLIT,旨在通过BLIT诱发机体产生全身适应性反应<sup>[1-2, 8]</sup>,来防治放、化疗的毒性反应,提高患者生存质量,保证患者完成综合治疗.我们曾用BLIT观察其在食管癌放疗中的作用<sup>[9]</sup>,发现BLIT可提高食管癌患者抗辐射功能,即BLIT提高了食管癌患者正常组织对放疗的耐受量而不对肿瘤组织起保护作用,证实了BLIT对消化系统癌症综合治疗中的毒副反应有一定防护作用.

消化系统癌症的综合治疗中,BLIT不但可有效地预防WBC下降,保护骨髓造血功能,而且可在1-3 d内短时间恢复血象,解除骨髓抑制,使放化疗不至中断而影响疗效.本组结果显示BLIT研究组WBC下降65.8%发生在I-II级;对照组42.4%发了较严重WBC下降,即III-IV级;BLIT在1-3 d内使WBC、PLT恢复迅速、显著,82.5%(80/97)可恢复正常;对照组73.4%(80/109)要在3-10 d内亦可恢复,但使放、化疗中断1 wk左右,影响综合治疗进行,延长了住院时间,最终影响疗效.

消化系统癌症综合治疗中,BLIT还可保护胃肠功能,降低放疗+化疗引起的更严重的急性炎症,克服了呕吐、腹泻、腹痛等毒副反应,保障了消化系统癌症患者综合治疗顺利进行,提高了生存质量.众所周知,常规放疗DT30Gy时,肯定会发生放射性胃炎(几乎100%),肝脏放射性反应也很剧烈,直肠炎发生也很频繁<sup>[10]</sup>.还有人发现<sup>[11]</sup>,DT50GY时,可发生5-10%的严重胃肠并发症;放+化疗(5-FU)中,24%可发生严重腹泻;更有甚者,放疗+化疗同时进行时可发生持续的肠功能恶化,56%的患者偶尔发生大便失禁<sup>[12]</sup>.我们发现,BLIT组急性放射性炎症反应为6.84%,对照组也只有21.2%,均低于文献报道,可能与应用五联止吐方案有关;同时,BLIT发生急性放射性炎症时,平均放疗剂量为DT4928 ± 809CGY,对照组在剂量DT2516 ± 298CGY时就发生急性炎症,充分证明了BLIT降低放射性炎症同时,也大大提高了放疗剂量耐受性,提高了胃肠黏膜抗辐射能力,保护了胃肠功能.更有价值的是,BLIT组只有0.85%(1/117)发生了严重腹泻,对照组则为8.5%(10/118)发生严重腹泻;BLIT组只有10.3%(12/117)发生较重呕吐,而对照组则为58.5%(70/118);两组有非常显著性差异(P<0.005);大便失禁者,两组均无1例发生,我们认为也与应用五联止呕方案有关.

消化系统癌症综合治疗中,BLIT配合放、化疗,

能够非常显著地提高机体免疫水平,这具有很重要的应用价值;我们认为这可能是BLIT发挥作用的重要物质基<sup>[2]</sup>.本组结果显示,BLIT前、后(间隔24-48 h),T细胞亚群(CD<sub>3</sub>, CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub>, CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub>)显著改善,IL-2显著提高,维持7-10d;不仅克服了常规肿瘤患者免疫功能低下和化疗药物可抑制IL-2的产生<sup>[7, 13]</sup>,还大大诱导了机体自身内在的IL-2产生,增强了细胞的免疫功能;这与BLIT可全面防治放、化疗毒副反应有重要关系.另外,BLIT可使70%(28/40)癌痛完全缓解,对照组仅11.1%(5/45)癌痛完全缓解, $P<0.005$ ,具有非常显著性差异;并且BLIT组无一例癌痛加剧,对照组高达44.4%(20/45)癌痛加剧;这可能也于BLIT可调节机体免疫水平、提高细胞免疫机能有关.

BLIT治疗肝癌初探4例放、化疗无效的肝癌患者,试行单纯BLIT治疗,在短时间内(1-2 d),不但显著改善了严重不适的痛苦症状,而且AFP、肝功能也明显改善,还延长了患者生存期.这给我们一个重要启示:BLIT可治疗部分癌症(肝癌),值得深入研究.

#### 4 参考文献

1 范士怀,葛来增,贺方学,吕相坤,申源峰.小鼠自体血离体照射

回输提高机体抗辐射能力的实验研究.中华放射医学与防护杂志 1999;19:384-386

2 范士怀,葛来增,贺方学,吕相坤,申源峰.自体血离体照射回输提高机体抗辐射能力的临床研究.中华放射医学与防护杂志 1999;19:39-43

3 范士怀,葛来增,魏玉学,贾中跃,贺方学.五联止呕方案治疗大剂量顺铂化疗引起胃肠反应的临床应用研究.中国肿瘤临床与康复 1998;5:67-68

4 申文江,王绿化.放射治疗损伤.第1版.北京:中国医药科技出版社, 2001:121

5 殷蔚伯,谷铁之.肿瘤放射治疗学.第3版.北京:中国协和医科大学出版社, 2002:783

6 徐夔渊,俞受程,曾述闻,袁卓庭.肿瘤综合治疗学.第1版.北京:人民军事出版社, 2001:85-86

7 孙燕.内科肿瘤学.第1版.北京:人民卫生出版社, 2001:119-121

8 鞠桂芝,宋春华,刘树铮.低剂量辐射诱导免疫适应性反应的剂量效应.中华放射医学与防护杂志 1994;14:15-18

9 贺方学,范士怀,葛来增,申源峰,吕相坤.自体血照射回输提高食管癌患者抗辐射的作用.华人消化杂志 1998;6:867-868

10 于金明,殷蔚伯,李宝生.肿瘤精确放射治疗学.第1版.山东:山东科学技术出版社, 2004:975

11 Chao CKS, Perez CA, Brady LW.放射肿瘤学-治疗策略与实施.第1版.天津:天津科技翻译出版社, 2001:322

12 Kollmorgen CF, Meagher AP, Wolff BG, Pemberton JH, Martenson JA, Illstrup DM. The long-term effect of adjuvant postoperative chemeradiotherapy for rectal carcinoma on bowel function. Ann Surg 1994;220:676-682

13 唐发清,尹楚南,张慈英,贺明伟.五类肿瘤患者细胞免疫功能调查.湖南医科大学学报 1996;21:355-357

编辑 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 临床经验 •

## 轮状病毒肠炎伴病毒血症与微量元素的关系

姚英民,欧巧群,陈瑶

姚英民,欧巧群,中国人民解放军第一军医大学南方医院儿科  
广东省广州市 510515

陈瑶,中国人民解放军第一军医大学研究生队 广东省广州市 510515

通讯作者:姚英民,510515,广东省广州市,中国人民解放军第一军医大学南方医院儿科. yym52930@sina.com

收稿日期:2005-01-17 接受日期:2005-02-26

#### 摘要

**目的:**探讨轮状病毒(RV)肠炎患儿发生病毒血症与七种微量元素的关系.

**方法:**对60例轮状病毒肠炎患儿分取血浆及外周血单个核细胞,用套式RT-PCR检测RV双链RNA,采用电感耦合高频等离子发射光谱法,检测肠炎患儿血清锌、铁、

铜、铅、钙、锰、镁七种微量元素水平,比较病毒血症阴性者与阳性者,病毒血症阳性者与正常对照组之间微量元素水平的差异.

**结果:**60例患儿中,55例外周血检测RV双链RNA阴性,5例阳性.5例阳性者锌、钙、锰全部低于正常范围,其中4例铜低于正常范围,4例铅高于正常范围,铁、镁均正常范围.

**结论:**推测多种微量元素水平异常可能是导致RV全身扩散的诱发因素之一.

姚英民,欧巧群,陈瑶.轮状病毒肠炎伴病毒血症与微量元素的关系.世界华人消化杂志 2005;13(11):1358-1360

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1358.asp>