

·综述·

## 放射性肠损伤血管病变基础及其诊疗进展

陈代词 钟清华 陈颢

广东省结直肠盆底疾病研究重点实验室 中山大学附属第六医院胃肠病学研究所, 广州 510655

通信作者:陈代词,Email:chenc3@mail.sysu.edu.cn



扫码阅读电子版

**【摘要】** 放射性肠损伤是腹盆腔放疗最常见的并发症之一,严重影响患者生活质量。放射性肠损伤根据发生部位可分为放射性小肠炎、结肠炎及直肠炎。放射性肠损伤的病理特征主要包括间质纤维化、黏膜水肿、溃疡、炎性细胞浸润等,且存在显著的血管病变。其在内窥镜下表现为毛细血管扩张出血,超声下具有肠壁弥漫性增厚、血流信号增多的表现。此外,放射性肠损伤还具有乙状结肠远端和直肠壁厚度增加、骶前间隙宽度的增加等其他影像学表现。放射性肠损伤发生发展中的关键因子包括血管抑素、血小板衍生生长因子和CXCL16等,待明确的机制包括异常升高的血管抑素通过哪些信号通路影响血管内皮细胞,进而抑制血管生成和导致稳态失衡,以及巨噬细胞表达的CXCL16如何作用于相应受体促进成纤维细胞和血管平滑肌细胞转变为肌成纤维细胞等。针对放射性肠损伤血管病变,进行靶向治疗,将是令人期待的研究方向。

**【关键词】** 放射性肠损伤; 放射性直肠炎; 血管病变; 血管抑素

**基金项目:**国家自然科学基金面上项目(31970703)

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200511-00270

### Basics of vascular damage and progress of diagnosis and treatment in radiation intestinal injury

Chen Daici, Zhong Qinghua, Chen Si

Guangdong Provincial Key Laboratory of Colorectal and Pelvic Floor Diseases, Guangdong Institute of Gastroenterology, the Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510655, China

Corresponding author: Chen Daici, Email: chenc3@mail.sysu.edu.cn

**【Abstract】** Radiation intestinal injury is one of the most common complications after abdominal pelvic radiotherapy, which seriously affects the quality of life for patients. According to the site of occurrence, it is divided into radiation enteritis, colitis and proctitis. The pathological characteristics of radiation intestinal injury mainly include interstitial fibrosis, mucosal edema, ulcers, and inflammatory cell infiltration, and significant vascular lesions as well. It showed telangiectasia and hemorrhage under endoscopy. Under ultrasound examination, it

showed diffusive thickening of the intestinal wall and increased blood flow signals. In addition, it also has other features such as increased thickness of the distal sigmoid colon and rectal wall, and increased width of the presacral space. The key factors in the incidence and development of radiation intestinal injury include angiostatin, PDGF, CXCL16, etc. The mechanisms to be clarified include abnormally heightened angiostatin through which signal pathways specifically affect vascular endothelial cells and inhibit angiogenesis and vascular homeostasis, how CXCL16 expressed by macrophages interacting with receptor promotes the transformation of fibroblasts and vascular smooth muscle cells into myofibroblasts, etc. Therapy targeted on basics of vascular damage will be a promising field of radiation intestinal injury research.

**【Key words】** Radiation intestinal injury; Radiation proctitis; Vascular injury; Angiostatin

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (31970703)

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200511-00270

放射性肠损伤(或称为放射性肠炎、放射性肠病)是盆腔恶性肿瘤(如宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌、前列腺癌、直肠癌和膀胱癌)患者接受盆腔放疗最常见的并发症之一。根据病变部位,分为小肠、结肠及直肠损伤。根据起病时间和病程变化,分为急性期和慢性期,一般以3个月为界限,急性期发生于放疗期间或放疗结束后3个月内(通常发生于放疗结束后的2~4周),主要临床症状为腹痛、呕吐和腹泻等,大部分呈自愈性;症状迁延超过3个月或发生于放疗后3个月为慢性期,常见临床表现为腹泻、腹痛和出血,严重者出现大出血、梗阻、穿孔和瘘,严重影响患者的生活质量甚至威胁生命。

放疗是盆腔恶性肿瘤最主要的治疗手段之一,尽管随着放疗技术的不断进步,有效延长了患者的生存时间,但仍不可避免地对正常组织造成损伤。我国盆腔恶性肿瘤2015年新发病例数就超过50万,放射性肠损伤患者人数相应地在不断增加<sup>[1]</sup>。中山大学附属第六医院放射性肠病诊疗团队自2007年以来,收治了超过800例的放射性肠炎患者,围绕放射性肠炎开展了系列临床和基础研究,牵头制定了首部

《中国放射性直肠炎诊治专家共识(2018版)》<sup>[2]</sup>;提出了创新性的扩大左半切除术——“天河术”,为放射性结肠炎的临床诊治实践提供了一定的指导和借鉴<sup>[3]</sup>。

便血是放射性直肠炎患者就诊的最常见原因,而这类患者在内镜下以毛细血管扩张出血为主要表现,因此血管病变在放射性肠损伤中可能起着重要的作用。本文以放射性直肠炎为例,借鉴不同组织放射性损伤的相关研究,来探讨血管病变在放射性肠损伤中的作用、病理和分子机制,并提出针对血管病变来治疗放射性肠损伤的依据、可能性和挑战。

### 一、血管损伤是放射性肠损伤的病理基础

在接受了放疗且存活时间长的头颈部肿瘤和乳腺癌患者中,放疗对心血管系统的不良反应尤其明显<sup>[4]</sup>。放疗能够损伤血管,但放射剂量、血管损伤及组织器官的不良反应并非存在简单的线性关系。毛细血管是人体内分布最广、数量最多的血管,仅由一层血管内皮细胞组成,直径为 8~10  $\mu\text{m}$ 。在正常肠道中,毛细血管一般分布至黏膜下层,为组织和细胞输送养分,同时也是免疫细胞到达作用点的主要途径。组成毛细血管关键的血管内皮细胞,对放射射线非常敏感<sup>[5,6]</sup>。

急性放射性肠损伤以肠黏膜上皮细胞死亡和凋亡为主,至于是有丝分裂性的细胞死亡,还是程序性细胞凋亡,则与细胞分化程度、射线类型和所接受的剂量等因素有关;而慢性放射性肠损伤,除了细胞死亡和凋亡,还有其他复杂的细胞改变参与,比如细胞衰老、细胞转变(间质细胞向成纤维细胞转变)、巨噬细胞的募集等<sup>[5,7,8]</sup>。血管内皮细胞对放射线的反应也与肠上皮细胞类似,急性期损伤以细胞死亡或凋亡为主,而慢性期损伤除了血管内皮本身的改变,也涉及整个微环境,比如细胞与细胞之间的粘连、凝集状态和免疫反应等的改变<sup>[5]</sup>。

在慢性放射性结肠炎患者的病理组织切片中,可以发现明显的黏膜层毛细血管扩张、透明样胶原蛋白纤维沉积、血管狭窄、黏膜水肿、炎性细胞浸润和溃疡形成等<sup>[9]</sup>。不论是利用人体组织标本(内镜下可浅表取材)还是动物建模组织,关于放射性结肠炎的病理和基因表达谱分析,多集中在黏膜层改变的比较<sup>[6,10-12]</sup>。但正常肠段中的毛细血管一般分布在黏膜下层及固有层,因此对肠段全层结构的病理分析,能帮助了解毛细血管的数目和形态。本团队利用手术切除肠段的组织进行全层病理分析,验证了弥散性胶原沉积和进行性闭塞性血管内膜炎是放射性结肠炎的组织病理学特征<sup>[9,13]</sup>。利用 CD34 作为血管标记物进行免疫组织化学染色显示,在相对正常肠段(未接受放疗肠癌患者近端切缘)中,毛细血管一般均匀分布于黏膜下层及固有肌层,血管呈规则的圆形且数目相对稳定<sup>[9]</sup>。而在肠炎病变组织中,可以观察到黏膜层明显的毛细血管生成与扩张<sup>[9,13]</sup>;但生成的毛细血管均为内皮细胞异常增殖形成的形态异常、不具有功能性且十分脆弱的代偿性血管(内镜下表现为接触性出血)<sup>[14-15]</sup>;且与正常肠段相比,黏膜下层的微血管密度明显降低<sup>[9,13]</sup>。同时由于病变部位更倾向于微栓塞的形成,因此可能造成了组织的

供血不足。

虽然在其他组织中,炎症反应可能会刺激血管内皮细胞增殖以生成微血管促进供血供氧,有利于组织的恢复<sup>[16]</sup>。但如果血管内皮细胞在放射治疗中首先被破坏,造成血管损伤或者新生血管形态和功能异常,那么所引起的供血不足可能进一步导致其他病变进程的发生。

### 二、放射性血管损伤的表现

1. 放射性血管损伤的内镜表现:消化道出血是放射性结肠炎患者就诊时的主诉症状。结肠镜能够评估病变累及的范围及严重程度,是诊断放射性肠损伤最重要的辅助检查。内镜典型表现包括黏膜充血水肿、毛细血管扩张、溃疡、狭窄和坏死<sup>[17]</sup>。扩张的毛细血管被认为是导致出血的直接原因。根据毛细血管扩张情况将放射性直肠损伤程度分级,包括毛细血管扩张范围(距肛缘距离)及面积(50%为界线)。有结果显示,内镜判断的严重程度与血红蛋白水平有一定的相关性( $r=0.58$ )<sup>[18]</sup>。Lee 等<sup>[19]</sup>研究发现,早期内镜检查(中位时间 9 个月)中出现的毛细血管扩张与直肠癌术后接受放疗的患者发生慢性放射性直肠损伤显著相关( $P<0.001$ )。本团队研究也发现,毛细血管扩张面积 $>50\%$ 和溃疡面积 $>1\text{ cm}^2$ 是内镜下氩离子凝固术(argon plasma coagulation, APC)治疗放射性直肠损伤效果不佳的危险因素,并且溃疡面积超过  $1\text{ cm}^2$  是 APC 治疗出现严重并发症的危险因素<sup>[20]</sup>。

2. 放射性血管损伤的超声表现:结肠镜只能观察肠壁黏膜,不能评估肠壁全层的情况。经直肠超声(endorectal ultrasound, ERUS)能清楚显示直肠壁的 5 层结构,并且可以通过能量多普勒成像评估直肠壁的血流的情况。马腾辉和王磊<sup>[21]</sup>对 52 例慢性放射性直肠损伤患者 ERUS 的特点进行分析,发现放射性直肠损伤肠管的典型特征为肠壁弥漫性增厚、血流信号增多,肠壁厚度与血流信号存在相关性。进一步分析 ERUS 表现与临床症状的相关性,结果显示,ERUS 分级与放射性直肠损伤的严重程度具有良好的相关性(特异性为 66.7%,敏感性为 86.4%)<sup>[22]</sup>。值得注意的是,该研究还发现 ERUS 显示的黏膜下、固有肌层血流信号未必是有效供血,部分患者 ERUS 血流表现为串珠样或火海样的特异改变,与严重出血症状相符<sup>[2]</sup>。

3. 放射性血管损伤的影像学表现:CT 与 MRI 均是诊断放射性肠损伤的重要检测手段,检测表现类似,均可见病变肠壁明显增厚、分层强化,能反映组织水肿变化;CT、CT 小肠成像及消化道造影可以帮助明确梗阻、瘘管部位及范围。但这些检查对微血管变化不敏感,只能间接反映微血管变化。王磊团队研究表明,直肠癌术前放疗引起的放射性肠损伤,除了乙状结肠远端和直肠壁厚度增加,骶前间隙宽度的增加也是放射性直肠损伤的一个典型特征<sup>[23]</sup>。

### 三、放射性血管损伤的分子机制

只有一层血管内皮细胞的毛细血管,在受到物理射线的打击后,除了细胞膜、线粒体等亚细胞结构的完整性和功能受影响,其遗传物质 DNA 链也将遭到破坏。分化的血管内皮细胞受到电离辐射时,发生有丝分裂性的细胞死亡还是程

序性细胞死亡,取决于不同剂量辐射下其纺锤体和DNA损伤的程度<sup>[24]</sup>。死亡的血管内皮细胞必须由血管内皮前体细胞(endothelial progenitor cell, EPC)分化并更新,而EPC本身也会受到射线的损伤<sup>[25]</sup>。

理论上,在>10 Gy的电离辐射下,内皮细胞和EPC中的DNA损伤被ATM蛋白、Polo蛋白激酶感应后通过P53-P21-Bax或者鞘磷脂神经酰胺途径启动细胞凋亡,这在脑放射性损伤、放射性动脉硬化中尤其明显<sup>[26-27]</sup>。血管内皮细胞也可能启动细胞衰老过程,而细胞衰老所产生的长远效应比细胞死亡和凋亡更加深远,与慢性放射性炎症反应的发生发展更相关<sup>[5,28]</sup>。放射引起的细胞衰老,与细胞复制或者原癌基因诱导的衰老,有本质区别:前者并不涉及与衰老相关的表观遗传特异性改变<sup>[29]</sup>。血管内皮细胞受到照射后,主要通过分泌一些蛋白和细胞因子,包括HIF-1、白介素(IL)-1、IL-6、IL-8、IGFBP-5、CD44、JAG1、纤溶酶原激活因子等,影响邻近细胞的功能,介导慢性炎症反应,从而改变自身和微环境模拟一种近似自然“衰老”的过程<sup>[5,30]</sup>。其他信号通路和分子,比如Akt/PI3K/mTOR、NEMO/NF- $\kappa$ B、胰岛素生长因子(insulin like growth factor, IGF)、XIAP等在内皮细胞受到照射后也参与启动这些过程<sup>[31-32]</sup>。内皮细胞受到照射后,也会上调选择蛋白(selectins)、整合蛋白(integrins)、细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)等细胞黏连相关蛋白的表达,从而改变内皮细胞之间的黏附力、促进巨噬细胞的募集,进而影响血管通透性和局部炎症反应<sup>[33-35]</sup>。放射引起的活性氧上调肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$ 、IL-1、纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)等基因的水平,这些基因会下调能抑制血栓形成的血栓调节蛋白表达,从而促进血栓的形成<sup>[36-38]</sup>。活性氧不仅破坏DNA的完整性,也会直接影响蛋白质的功能。而上述这些都可能在下游引起血管的结构、通透性、新生等方面的紊乱和失衡,血管功能失调又会加重炎症反应以及纤维化的发生发展,从而造成局部微环境的恶化。

利用慢性放射性直肠炎全层组织进行差异表达因子的筛选,我们发现,血管生成相关的两个关键因子的表达趋势相反:在放射性肠损伤的病变组织中,能抑制血管生成的血管抑素表达显著升高;而能促进血管生成的血管生成素显著降低;这表明病变组织中血管生成受抑制<sup>[9]</sup>。血管抑素的表达水平还与肠道损伤程度显著相关:距离放射部位越近,放射性肠损伤越严重,血管抑素的表达水平就越高<sup>[9]</sup>。血管抑素是纤溶酶原的酶解产物,其累积水平的升高,可能与纤溶酶原激活因子,以及纤溶酶原基因本身的上调都有关系。除了表达水平的差异,血管抑素在分布模式上也有差异,表现为在放射性肠损伤组织黏膜下层和黏膜层呈现弥散性分布,在非放射性肠损伤组织中则主要聚集在黏膜下层的血管内部<sup>[9]</sup>。血管抑素的主要功能为抑制血管生成,结合血管抑素的表达异常升高与分布模式紊乱,以及放射性肠损伤组织中

血管生成明显减少的现象,推测血管抑素有可能在放射性肠损伤的发生发展中起着关键的作用。异常升高的血管抑素具体通过与哪些信号分子和信号通路的相互作用来影响血管内皮细胞,从而抑制血管生成和稳态失衡,尚待进一步研究。同样,异常升高、巨噬细胞表达的CXCL16也是放射性肠损伤发生发展的重要因子,CXCL16基因敲除鼠发生放射性肠炎的可能性降低,而中和性抗体则可以缓解小鼠放射照射肠段的胶原沉积和纤维化进展,但CXCL16如何作用于相应受体促进成纤维细胞和血管平滑肌细胞转变为肌成纤维细胞等机制,也有待深入发掘。

#### 四、放射性肠损伤治疗的研究进展和展望

放射性肠损伤急性期的严重程度是慢性损伤的预测指标,预防或减轻急性放射性肠损伤是减少放射性肠道并发症的重要措施,而关键在于减少受照射肠管的剂量和体积<sup>[39]</sup>。一方面可以通过优化放疗方案和放疗技术,另一方面可以通过改变体位、使用挡板、膀胱充盈、外科手术等物理方法减少受照射肠管的体积<sup>[40-42]</sup>。药物用于预防急性放射性肠损伤尚缺乏高质量的循证医学证据。氨磷汀为抗辐射细胞保护剂,对正常细胞起到选择性保护作用。2014年肿瘤支持治疗跨国协会国际口腔肿瘤学会(MASCC/ISOO)的胃肠道黏膜炎性反应病变治疗指南推荐静脉使用氨磷汀 $\geq 340$  mg/m<sup>2</sup>预防急性放射性肠损伤<sup>[43]</sup>。氨磷汀在放疗过程中对血管起保护作用的机制可能为促血管内皮细胞生长,从而增加微血管数目<sup>[44]</sup>。急性放射性肠损伤主要临床表现为腹泻,相应病理变化主要为黏膜炎性反应,治疗上多采用对症和营养支持治疗。放射性肠损伤患者治疗的全程容易发生营养不良,特别是合并肠痿、梗阻、出血等并发症者<sup>[45]</sup>。因此,营养支持是治疗慢性放射性肠损伤的重要组成部分之一,也是外科治疗的基础。应首选肠内营养,低渣、等渗配方有助于减少粪便容积及对肠黏膜的刺激,不仅让全身营养得到改善,也可以让肠道得到休息修复肠黏膜。

出血是慢性放射性直肠炎的主要临床表现,我们根据患者血红蛋白、出血量、内镜下表现等将慢性出血性放射性直肠炎分为轻、中、重三级,总结出分级治疗的经验:(1)间歇少量出血、未引起贫血患者侧重心理疏导及饮食营养管理,帮助患者克服对出血的紧张、恐惧心理;(2)以黏膜保护剂为基础的复方制剂保留灌肠可较好地缓解轻中度放射性肠炎患者的出血症状、减轻炎性水肿并重建黏膜屏障,若合并其他症状可选择其他配伍药物<sup>[46]</sup>;(3)药物保留灌肠效果欠佳的中重度顽固型出血患者,可根据内镜下病变情况选择APC治疗或4%甲醛局部灌注止血法<sup>[20,47]</sup>;(4)重度顽固性出血患者可选择造口转流治疗<sup>[14,15]</sup>。可见,止血为主、重建黏膜屏障的对症治疗是治疗慢性放射性肠损伤的有效方法<sup>[2,48-49]</sup>。

我们团队还发现,直肠癌新辅助放疗后所行的常规全直肠系膜切除手术,其手术切缘普遍存在放射性损伤,且在被预判为放射性直肠炎的患者中表现更明显,手术切缘的放射性损伤与术后的吻合口漏、吻合口狭窄、直肠肛门功能障碍密切相关<sup>[50-51]</sup>。根据直肠癌术前放疗所照射的区域,对中

低位直肠癌,常规切除距离肿瘤近侧的 10 cm 不足以保证手术近切缘无放射性损伤,因此,本团队于 2016 年在国际上率先提出了直肠癌新辅助放化疗后的创新性术式——“天河术”,并注册临床试验开始随机对照研究(注册号:NCT02649647)。该术式将有望降低直肠癌新辅助放化疗后带来吻合口漏、吻合口狭窄的风险,并进一步减少放疗带来的肛门直肠功能的损害<sup>[52,53]</sup>。一端健康肠管进行吻合,就意味着至少一侧的血管是正常的,从而带动受损端的恢复,这个创新术式,正是基于血管病变是放射性肠损伤的病理基础的认识,并付诸实践。

放射性肠炎至今无特异的靶向药物。本团队研究发现,血管抑素是放射性肠炎较好的标志物<sup>[9,53]</sup>。血管抑素是一种纤溶酶原的蛋白水解切割 N 端产物,具有抗血管生成的活性,可以特异性抑制血管内皮细胞的正常增殖与生长,还会导致血管内皮细胞的凋亡。针对其异常升高的特点,是否可以通过靶向抑制血管抑素从而使血管生成正常化,或在放射前对患者局部靶向抑制血管抑素从而预防放射性肠炎的发生,都是非常值得探讨、也是我们正在努力的方向。我们所筛选出来的其他一些差异表达的因子,利用基因敲除鼠模型建模,发现相应的基因敲除鼠发生放射性肠炎的机会大大降低;同时特异性的小分子抑制剂或者中和性抗体也可以保护正常小鼠减轻放射性肠炎的发生(结果未发表)。在这些模型中,血管生成正常化也是放射性肠炎缓解的特征之一。

必须注意的是,血管抑素具有一定的抗炎活性,具体表现为可以抑制炎症细胞因子 IL-1 $\beta$  诱导的炎症反应,对机体可能是保护机制之一<sup>[54]</sup>。同时,靶向血管抑素结合放疗在肿瘤治疗中的作用具有一定的协同效果<sup>[55,57]</sup>。因此,在研究靶向血管抑素抑制放射性肠炎的同时,要严谨考虑对作用位点的特异性。相比因血管损伤导致的不可逆纤维化,NF- $\kappa$ B、TGF- $\beta$  等引起的炎症反应在发生后更易控制。合适的动物模型和细胞研究模型,特别是人体组织来源的类器官模型,对于阐明相关作用机制至关重要。

综上所述,基于已有研究成果,和本团队在放射性直肠癌临床与基础方面的探索,我们认为,血管病变是放射性肠损伤的重要病理基础,针对出血情况采取的对症治疗也是行之有效的临床实践策略。未来研发针对向血管病变的靶向药物,将是放射性肠损伤诊治领域令人期待的方向之一。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66 (2) : 115 - 132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [2] 中国医师协会外科医师分会,中华医学会外科学分会结直肠外科学组.中国放射性直肠炎诊治专家共识(2018版)[J].中华胃肠外科杂志,2018,21(12):1321-1336. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.12.001.
- [3] 王磊,马腾辉,汪建平.慢性放射性直肠病单中心十年系列研究荟萃[J].中华胃肠外科杂志,2018,21(1):29-32. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.01.006.
- [4] Vaidya JS, Bulsara M, Wenz F. Ischemic heart disease after breast cancer radiotherapy [J]. N Engl J Med, 2013, 368 (26) : 2526-2527. DOI:10.1056/NEJMc1304601.
- [5] Venkatesulu BP, Mahadevan LS, Aliru ML, et al. Radiation-induced endothelial vascular injury: a review of possible mechanisms [J]. JACC Basic Transl Sci, 2018, 3 (4) : 563-572. DOI:10.1016/j.jacbs.2018.01.014.
- [6] Paris F, Fuks Z, Kang A, et al. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice [J]. Science, 2001, 293 (5528) : 293 - 297. DOI: 10.1126/science.1060191.
- [7] Hauer - Jensen M, Denham JW, Andreyev HJ. Radiation enteropathy -- pathogenesis, treatment and prevention [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2014, 11 (8) : 470-479. DOI:10.1038/nrgastro.2014.46.
- [8] Hendry JH, Booth C, Potten CS. Endothelial cells and radiation gastrointestinal syndrome [J]. Science, 2001, 294 (5546) : 1411. DOI:10.1126/science.294.5546.1411a.
- [9] Wu P, Li L, Wang H, et al. Role of angiogenesis in chronic radiation proctitis: new evidence favoring inhibition of angiogenesis *ex vivo* [J]. Dig Dis Sci, 2018, 63 (1) : 113-125. DOI: 10.1007/s10620-017-4818-1.
- [10] Vozenin - Brotons MC, Milliat F, Linard C, et al. Gene expression profile in human late radiation enteritis obtained by high-density cDNA array hybridization [J]. Radiat Res, 2004, 161 (3) : 299-311. DOI:10.1667/rr3128.
- [11] Sheth S, Bleibel W, Thukral C, et al. Heightened NTPDase-1/CD39 expression and angiogenesis in radiation proctitis [J]. Purinergic Signal, 2009, 5 (3) : 321-326. DOI: 10.1007/s11302-009-9154-2.
- [12] Karamanolis G, Delladetsima I, Kouloulis V, et al. Increased expression of VEGF and CD31 in postradiation rectal tissue: implications for radiation proctitis [J]. Mediators Inflamm, 2013, 2013 : 515048. DOI: 10.1155/2013/515048.
- [13] 钟清华,吴培煌,陈代词,等.直肠癌术前放疗造成手术切缘放射性肠炎的病理学研究 [J]. 中华外科杂志, 2017, 55 (7) : 507-514. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2017.07.007.
- [14] Yuan ZX, Ma TH, Wang HM, et al. Colostomy is a simple and effective procedure for severe chronic radiation proctitis [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22 (24) : 5598-5608. DOI: 10.3748/wjg.v22.i24.5598.
- [15] Yuan ZX, Qin QY, Zhu MM, et al. Diverting colostomy is an effective and reversible option for severe hemorrhagic radiation proctopathy [J]. World J Gastroenterol, 2020, 26 (8) : 850-864. DOI: 10.3748/wjg.v26.i8.850.
- [16] Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases [J]. Nature, 2000, 407 (6801) : 249-257. DOI: 10.1038/35025220.
- [17] Lee JK, Agrawal D, Thosani N, et al. ASGE guideline on the role of endoscopy for bleeding from chronic radiation proctopathy

- [J]. *Gastrointest Endosc*, 2019, 90(2): 171-182. e1. DOI: 10.1016/j.gie.2019.04.234.
- [18] Karamanolis G, Triantafyllou K, Tsiamoulos Z, et al. Argon plasma coagulation has a long - lasting therapeutic effect in patients with chronic radiation proctitis [J]. *Endoscopy*, 2009, 41(6): 529-531. DOI: 10.1055/s-0029-1214726.
- [19] Lee J, Han HJ, Min BS, et al. The role of endoscopic evaluation for radiation proctitis in patients receiving intermediate - dose postoperative radiotherapy for rectal cancer [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2018, 48(11): 988-994. DOI: 10.1093/jco/hyy126.
- [20] Zhong QH, Liu ZZ, Yuan ZX, et al. Efficacy and complications of argon plasma coagulation for hemorrhagic chronic radiation proctitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(13): 1618-1627. DOI: 10.3748/wjg.v25.i13.1618.
- [21] 马腾辉, 王磊. 慢性放射性直肠炎经直肠超声表现 [J]. *中国医学影像技术*, 2016, 32(10): 1536-1539. DOI: 10.13929/j.1003-3289.2016.10.016.
- [22] Cao F, Ma TH, Liu GJ, et al. Correlation between disease activity and endorectal ultrasound findings of chronic radiation proctitis [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2017, 43(10): 2182-2191. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2017.06.025.
- [23] Ma T, Zhong Q, Cao W, et al. Clinical anastomotic leakage after rectal cancer resection can be predicted by pelvic anatomic features on preoperative MRI scans: a secondary analysis of a randomized controlled trial [J]. *Dis Colon Rectum*, 2019, 62(11): 1326-1335. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001481.
- [24] Kirsch DG, Santiago PM, di TE, et al. p53 controls radiation-induced gastrointestinal syndrome in mice independent of apoptosis [J]. *Science*, 2010, 327(5965): 593-596. DOI: 10.1126/science.1166202.
- [25] Doyle B, Metharom P, Caplice NM. Endothelial progenitor cells [J]. *Endothelium*, 2006, 13(6): 403-410. DOI: 10.1080/10623320601061656.
- [26] Mendonca MS, Chin-Sinex H, Dhaemers R, et al. Differential mechanisms of x-ray - induced cell death in human endothelial progenitor cells isolated from cord blood and adults [J]. *Radiat Res*, 2011, 176(2): 208-216. DOI: 10.1667/rr2427.1.
- [27] Seideman JH, Stancevic B, Rotolo JA, et al. Alpha particles induce apoptosis through the sphingomyelin pathway [J]. *Radiat Res*, 2011, 176(4): 434-446. DOI: 10.1667/rr2472.1.
- [28] Wang Y, Boerma M, Zhou D. Ionizing radiation - induced endothelial cell senescence and cardiovascular diseases [J]. *Radiat Res*, 2016, 186(2): 153-161. DOI: 10.1667/RR14445.1.
- [29] Lowe D, Horvath S, Raj K. Epigenetic clock analyses of cellular senescence and ageing [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(8): 8524-8531. DOI: 10.18632/oncotarget.7383.
- [30] Kim KS, Kim JE, Choi KJ, et al. Characterization of DNA damage - induced cellular senescence by ionizing radiation in endothelial cells [J]. *Int J Radiat Biol*, 2014, 90(1): 71-80. DOI: 10.3109/09553002.2014.859763.
- [31] Jacinto E, Loewith R, Schmidt A, et al. Mammalian TOR complex 2 controls the actin cytoskeleton and is rapamycin insensitive [J]. *Nat Cell Biol*, 2004, 6(11): 1122-1128. DOI: 10.1038/ncb1183.
- [32] Yentrapalli R, Azimzadeh O, Sriharshan A, et al. The PI3K/Akt/mTOR pathway is implicated in the premature senescence of primary human endothelial cells exposed to chronic radiation [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e70024. DOI: 10.1371/journal.pone.0070024.
- [33] Prabhakarandian B, Goetz DJ, Swerlick RA, et al. Expression and functional significance of adhesion molecules on cultured endothelial cells in response to ionizing radiation [J]. *Microcirculation*, 2001, 8(5): 355-364. DOI: 10.1038/sj/mn/7800105.
- [34] Hallahan D, Clark ET, Kuchibhotla J, et al. E - selectin gene induction by ionizing radiation is independent of cytokine induction [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1995, 217(3): 784-795. DOI: 10.1006/bbrc.1995.2841.
- [35] Handschel J, Prott FJ, Sunderkötter C, et al. Irradiation induces increase of adhesion molecules and accumulation of beta2-integrin-expressing cells in humans [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 45(2): 475-481. DOI: 10.1016/s0360-3016(99)00202-3.
- [36] Sempoux C, Horsmans Y, Geubel A, et al. Severe radiation-induced liver disease following localized radiation therapy for biliopancreatic carcinoma: activation of hepatic stellate cells as an early event [J]. *Hepatology*, 1997, 26(1): 128-134. DOI: 10.1002/hep.510260117.
- [37] Krigsfeld GS, Kennedy AR. Is disseminated intravascular coagulation the major cause of mortality from radiation at relatively low whole body doses? [J]. *Radiat Res*, 2013, 180(3): 231-234. DOI: 10.1667/rr3321.1.
- [38] Abderrahmani R, François A, Buard V, et al. PAI-1-dependent endothelial cell death determines severity of radiation - induced intestinal injury [J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e35740. DOI: 10.1371/journal.pone.0035740.
- [39] Dörr W, Hendry JH. Consequential late effects in normal tissues [J]. *Radiat Res*, 2001, 61(3): 223-231. DOI: 10.1016/s0167-8140(01)00429-7.
- [40] Ahmad R, Hoogeman MS, Quint S, et al. Inter-fraction bladder filling variations and time trends for cervical cancer patients assessed with a portable 3 - dimensional ultrasound bladder scanner [J]. *Radiat Res*, 2008, 89(2): 172-179. DOI: 10.1016/j.radonc.2008.07.005.
- [41] Bayley AJ, Catton CN, Haycocks T, et al. A randomized trial of supine vs. prone positioning in patients undergoing escalated dose conformal radiotherapy for prostate cancer [J]. *Radiat Res*, 2004, 70(1): 37-44. DOI: 10.1016/j.radonc.2003.08.007.
- [42] Kim JY, Kim DY, Kim TH, et al. Intensity - modulated radiotherapy with a belly board for rectal cancer [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2007, 22(4): 373-379. DOI: 10.1007/s00384-006-0166-x.
- [43] Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy [J]. *Cancer*, 2014, 120(10): 1453-1461. DOI:

- 10.1002/encr.28592.
- [44] Polyatskaya Y, Nelson NS, Rodriguez JJ, et al. Prophylactic amifostine prevents a pathologic vascular response in a murine model of expander - based breast reconstruction [J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2016, 69(2): 234-240. DOI: 10.1016/j.bjps.2015.10.022.
- [45] Webb GJ, Brooke R, De Silva AN. Chronic radiation enteritis and malnutrition [J]. *J Dig Dis*, 2013, 14(7): 350-357. DOI: 10.1111/1751-2980.12061.
- [46] Yuan ZX, Ma TH, Zhong QH, et al. Novel and effective almagate enema for hemorrhagic chronic radiation proctitis and risk factors for fistula development [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(2): 631-638. DOI: 10.7314/apjcp.2016.17.2.631.
- [47] Ma TH, Yuan ZX, Zhong QH, et al. Formalin irrigation for hemorrhagic chronic radiation proctitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(12): 3593-3598. DOI: 10.3748/wjg.v21.i12.3593.
- [48] 王磊, 秦启元, 黄斌杰. 慢性放射性肠病的外科治疗 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(11): 1231-1235. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.11.005.
- [49] 李宁. 放射性结肠炎的病程和外科治疗 [J]. *中国实用外科杂志*, 2004, 24(7): 385-389. DOI: 10.3321/j.issn.1005-2208.2004.07.003.
- [50] 王磊, 秦启元, 潘子奇. 直肠癌新辅助治疗对患者生活质量的影响 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2018, 25(11): 1290-1293. DOI: 10.7507/1007-9424.201810041.
- [51] 王磊, 秦启元, 马腾辉. 重视慢性放射性直肠病的规范化治疗 [J]. *中华外科杂志*, 2017, 55(7): 500-503. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2017.07.005.
- [52] 秦启元, 邝颖仪, 马腾辉, 等. 近侧扩大切除手术治疗新辅助放化疗后局部进展期直肠癌疗效分析 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(11): 1256-1262. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.11.010.
- [53] Wu PH, Zhong QH, Ma TH, et al. To what extent should the intestinal be resected proximally after radiotherapy: hint from a pathological view [J/OL]. *Gastroenterol Rep*, 2019, In press. DOI: 10.1093/gastro/goz047.
- [54] Kawasaki Y, Yokobayashi E, Sakamoto K, et al. Angiostatin prevents IL-1 $\beta$ -induced down-regulation of eNOS expression by inhibiting the NF- $\kappa$ B cascade [J]. *J Pharmacol Sci*, 2015, 129(3): 200-204. DOI: 10.1016/j.jpsh.2015.10.001.
- [55] O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y, et al. Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma [J]. *Cell*, 1994, 79(2): 315-328. DOI: 10.1016/0092-8674(94)90200-3.
- [56] Gorski DH, Mauceri HJ, Salloum RM, et al. Potentiation of the antitumor effect of ionizing radiation by brief concomitant exposures to angiostatin [J]. *Cancer Res*, 1998, 58(24): 5686-5689.
- [57] Ito H, Rovira II, Bloom ML, et al. Endothelial progenitor cells as putative targets for angiostatin [J]. *Cancer Res*, 1999, 59(23): 5875-5877.

(收稿日期: 2020-05-11)

(本文编辑: 万晓梅)

**本文引用格式**

陈代词, 钟清华, 陈懿. 放射性肠损伤血管病变基础及其诊疗进展 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 23(8): 817-822. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200511-00270.

**2020 年第 2 期继续教育题目 (单项选择题)**

(授予 II 类学分, 答题二维码见活插页)

- 急性与慢性放射性肠损伤通常以放疗结束后、症状持续几个月为界限? ( )
  - A. 1
  - B. 3
  - C. 6
  - D. 24
- 慢性放射性肠损伤的典型组织病理学特征为 ( )
  - A. 弥散性胶原沉积
  - B. 进行性闭塞性血管内膜炎
  - C. 炎性细胞浸润
  - D. 以上全是
- 出血性放射性直肠损伤内镜下最典型表现为 ( )
  - A. 黏膜充血水肿
  - B. 毛细血管扩张
  - C. 溃疡
  - D. 狭窄
- 下面哪个表述是合理且较为广泛接受的 ( )
  - A. 氨磷汀可预防放射性肠损伤的发生
  - B. 优化放疗方案和放疗技术, 减少受照射肠管的体积, 可降低放射性肠道并发症的发生
  - C. 营养支持治疗在治疗慢性放射性肠损伤中的作用不大
  - D. 慢性出血性放射性直肠损伤患者都应采取保守治疗的策略
- 王磊教授团队等提出的“天河术”(扩大左半切除术)可能带来的临床获益依据是 ( )
  - A. 扩大切除提高肿瘤手术切缘阴性率
  - B. 扩大切除提高淋巴结切除数目
  - C. 扩大切除使得两端吻合肠管血供均正常
  - D. 扩大切除保证至少一侧的吻合肠管血供正常