·专题论坛·

放射性肠纤维化的病理学评估与药物预防

陈致奋　刘准
福建医科大学附属协和医院结直肠外科，福州 350001
通信作者：陈致奋，Email：chenzhifen@fjmu.edu.cn

【摘要】 虽然放疗可以提高肿瘤的局部控制率、延长患者的生存期，但放疗后易发生放射性肠纤维化，治疗难度大，作为一种远期不良反应，对患者的生活质量带来严重影响。本文结合国内外研究及本中心经验，主要讨论了放射性肠纤维化的病理学改变、病理学评估和药物预防的现状和挑战。当前，尚无确切方法可逆转纤维化病理改变，因此，预防纤维化是当前亟待解决的重要课题，并且临床上尚缺乏理想的评估手段和有效的预防药物。故应加强基础和临床研究，深入研究该病的发病机制，寻找有效干预靶点，以推动放射性肠纤维化的诊疗工作。

【关键词】 放射性肠纤维化；　诊断；　病理学评估；　药物预防
基金项目：福建省自然科学基金项目（2022J01726）；福建省科技创新联合资金项目（2019Y9101）

Radiation-induced intestinal fibrosis: pathological assessment and pharmacological prevention

Chen Zhifen, Liu Zhun
Department of Colorectal Surgery, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China
Corresponding author: Chen Zhifen, Email: chenzhifen@fjmu.edu.cn

【 **Abstract** 】 Although radiotherapy can improve the local control rate of tumors and prolong the survival period of patients, it can also lead to long-term adverse effects such as radiation-induced intestinal fibrosis. Radiation-induced intestinal fibrosis has a high incidence and poses significant challenges to treatment, severely impacting the quality of life of patients. Combining findings from domestic and international research, along with experiences of our center, this article mainly discusses the pathological changes of radiation-induced intestinal fibrosis, as well as the current status and challenges of pathological assessment and pharmacological prevention of this condition. At present, there is no definitive method to reverse the fibrotic pathological changes. Thus, the prevention of fibrosis is a crucial issue to be resolved. In the meantime, there is a lack of ideal assessment methods and effective preventive medications in clinical practice. It is necessary to enhance both basic and clinical research, thoroughly investigate the pathogenesis of the disease, and identify effective intervention targets to promote the diagnosis and treatment of radiation-induced intestinal fibrosis.

【 **Key words** 】 Radiation-induced intestinal fibrosis; Diagnosis; Pathological assessment; Pharmacological prevention
Fund programs: Natural Science Foundation of Fujian Province (2022J01726); the Joint Scientific and Technology Innovation Fund of Fujian Province (2019Y9101)

放疗是盆腔恶性肿瘤的常用治疗方法之一。据统计，我国每年新增盆腔恶性肿瘤73万，其中60%需行盆腔放疗[1]。盆腔放疗可提高肿瘤的局部控制率，延长患者的生存期，是多种盆腔恶性肿瘤综合治疗的重要组成部分。然而，在接受盆腔放疗的患者中，超过75%可发生急性放射性直肠损伤，有5%~20%发展为慢性放射性直肠损伤[2-4]。临床上常见的放射性肠损伤部位常发生在小肠和

DOI：10.3760/cma.j.cn441530-20230816-00050
收稿日期　2023-08-16　　**本文编辑**　朱雯洁
引用本文：陈致奋, 刘准. 放射性肠纤维化的病理学评估与药物预防[J]. 中华胃肠外科杂志, 2023, 26(10): 935-939. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230816-00050.

直肠。盆腔放疗引起的肠损伤包括急性和慢性。几乎所有患者都会出现急性肠损伤,但通常在3个月内可自愈。慢性放射性肠损伤可能源自急性期,也可能在没有急性损伤的情况下,直接发展为晚期损伤,中间存在数月或数年的时间为无症状潜伏期[5]。研究显示,慢性放射性肠损伤多发生在放疗后8~13个月间,潜伏期最长者可能持续30年[6-7]。放射治疗引起的慢性肠损伤主要是由严重的黏膜损伤、慢性炎性反应和促纤维化基因激活而导致的。

放疗诱导的肠纤维化是一种发生在盆腔放疗后的慢性不良反应,是肠道受损胶原蛋白和细胞外基质积聚导致的以进行性、不可逆为特征的病理改变[8]。由于细胞外基质过度沉积,引发慢性透壁炎性反应和损伤愈合失调,形成瘢痕组织,放射性肠纤维化可导致肠道狭窄,造成肠道功能异常,严重者甚至发生肠梗阻。部分直肠癌保肛术后患者因肠纤维化导致“新直肠”的肠管顺应性下降,术后出现低位直肠前切除综合征甚至肠梗阻等临床表现,严重影响了患者的生活质量[9]。目前认为,放射性肠纤维化一旦发生,将无法逆转纤维化过程。因此,如何预防纤维化是当前亟待解决的重要课题。目前,放射性肠纤维化的病理学评估及药物预防仍处于探索阶段,尚无统一意见。本文就现有研究作一总结,以供同道参考。

一、放射性肠纤维化的病理学改变及其机制

放射性肠损伤是由肠道经历放疗辐射后出现的炎性改变,由肠道内微生物组变化、上皮细胞损伤和修复、血管内皮细胞损伤和重塑、纤维组织增生、干细胞损伤和肠神经系统变化等动态相互作用引起。放射性肠损伤基本病理变化包括两个方面:肠黏膜损伤和血管内皮细胞损伤血管结缔组织[10]。辐射可直接或通过活性氧(reactive oxygen species, ROS)间接损伤DNA,引发一系列可能导致细胞死亡的事件。急性损伤在开始放疗后1~2周内开始,通常是炎性反应或反映快速生长的上皮细胞数量减少。慢性损伤通常表现为纤维化和血管损伤,其中终末器官损伤可能在治疗后数年显现[6,11-12]。

放射性肠纤维化的致病机制很复杂,其组织病理学是一个长期的动态过程,是肠壁内间质细胞、细胞因子(转化生长因子-β、肿瘤坏死因子-α、干扰素-γ等)及炎性细胞间复杂的相互作用的结局。肠道发生纤维化主要病理生理过程如下:(1)放射治疗导致肠道发生损伤,肠道细胞死亡引发炎性反应,导致细胞外基质降解和组织损伤;(2)肠壁内的成纤维细胞活化成肌成纤维细胞,肌成纤维细胞活化和增殖,导致受损组织的再生和修复;(3)肌成纤维细胞未及时凋亡,反而表现为持续激活和增殖异常,从而促进细胞外基质沉积和瘢痕形成,导致肠纤维化[13]。笔者团队通过构建大鼠的放射性肠纤维化模型,通过蛋白质组学研究发现,在放射性肠纤维化过程中,主要是纤维化肠壁组织的细胞外蛋白改变比较明显,其中细胞外基质的合成、降解和重塑的失衡在纤维化进程中发挥了重要作用[14]。动物研究结果显示,射线诱导的纤维化严重程度与盆腔区域的脂肪库受影响情况相关;Kosmacek和Oberley-Deegan[15]研究发现,脂肪细胞对放射性损伤有影响,脂肪细胞可通过分泌脂联素来保护成纤维细胞免受辐射诱导的细胞死亡、成肌成纤维细胞及衰老的损伤;该发现为脂联素或其下游通路提供了新的放疗辅助治疗的靶点,可用于减轻因放疗引起的一系列并发症。笔者团队既往研究也发现,直肠癌新辅助放化疗后行保肛手术的患者中,有一部分出现严重盆壁及肠管纤维化合并肠梗阻,这些患者存在体质指数偏低的情况,这可能与盆腔区域脂肪组织较少有关系[16-17]。这些相关机制的研究,为防治放射性肠纤维提供了理论基础。

二、放射性肠纤维化的病理学评估

对于放射性肠纤维化的评估,目前临床上缺乏理想的评估手段,也缺乏具有临床指导意义的病理学评估方案。CT重建和MRI在放射性肠损伤诊断中可量化直肠壁增厚程度,但均不能准确评估直肠壁纤维化的严重程度[18-19]。在众多的评估方法中,组织病理学评估是评估肠纤维化严重程度最直接的方法。肠纤维化的病理学评估在克罗恩病(Crohn disease, CD)方面已有较多研究[20-21]。CD肠纤维化严重程度的评估常用肠纤维化分级(intestinal fibrosis grading, IFG),该方法是一种半定量评估工具,见表1[20]。

然而,CD是一种自身免疫性疾病,其病理评分标准不完全适用于放射性肠损伤。放射性肠损伤是肠壁穿透性损伤,损伤表现复杂,包括严重的小血管损伤、内皮损伤、慢性炎性反应、缺血和坏死;同时伴有水肿、黏膜及黏膜下层炎性反应和溃疡,

表 1　克罗恩病的肠纤维化分级[20]

分级	纤维化病理学表现
0	无纤维化
1	黏膜下层或浆膜下层少量纤维化
2	黏膜下层纤维化增加,隔膜进入固有肌层
3	纤维化通过固有肌层,浆膜下胶原蛋白增加
4	显著透壁瘢痕,浆膜下胶原蛋白增加

表 2　笔者团队对放射性肠纤维化的分级[26]

分级	纤维化病理学表现
0	无纤维化
1	黏膜下层或浆膜下胶原纤维增加
2	胶原纤维取代部分固有肌层
3	胶原纤维隔膜通过肌肉固有层,浆膜下胶原蛋白明显增加
4	显著透壁瘢痕和浆膜下胶原蛋白增加

在损伤的晚期常表现为肠壁纤维化[22-23]。笔者团队曾报道,行新辅助放化疗后的直肠癌患者盆壁和术后吻合口近端肠管出现严重纤维化合并肠梗阻,影像表现为“肠管铅管样改变”,病理提示肠壁纤维组织明显增生以及胶原化,呈玻璃样变性[16]。但目前,直接量化放射性肠纤维化的严重程度的研究仍屈指可数。Langberg 等[24]在大鼠盆腔放射模型中,根据直肠病理特征对肠纤维化的严重程度进行评分,但大鼠的组织学评分系统不完全适用于人类。Qin 等[25]在直肠癌手术后吻合口漏的直肠切缘研究中,对肠壁内的固有层及黏膜下层进行了纤维化的评分,并通过分析近切端和远切端标本的病理学改变发现,放射性直肠损伤与术后发生吻合口漏的风险密切相关;但其研究主要内容是放射性肠损伤,对纤维化的评估仅是其中一部分内容。整体而言,这些评估肠纤维化严重程度的半定量方法的临床意义均未得到充分验证,肠纤维化严重程度是否与直肠癌术后吻合口不良事件有关也有待进一步研究。因此,亟待一种可靠的半定量评估方法,为盆腔放疗引起的肠纤维化的诊断和预防提供可靠的组织病理学工具。

笔者团队结合放射性肠纤维化的病理学特点,在 CD 肠纤维化分级的基础上对肠纤维化分级进行了改良,见表 2[26]。本中心研究发现,该评分可以很好地体现放射性肠纤维化的严重程度,严重放射性肠纤维化是新辅助放化疗后保肛患者出现术后吻合口狭窄的独立预测因子;且基于该评分标准构建的列线图模型,可以很好地预测行新辅助放化疗后保肛患者出现术后吻合口狭窄的风险(AUC=0.876,95%CI:0.816~0.937,未发表数据)。该放射性肠纤维化评分系统的临床意义还需要进一步验证。

目前现有的放射性肠纤维化病理评估多基于苏木精-伊红染色,缺乏实时性,对手术的指导意义有限。临床上需要一种可在术中实时评估肠管纤维化的工具,以方便术中判断病变肠管切除范围。“多光子光学活检技术”可很好地判断结缔组织内的胶原纤维形态和显微结构,有望成为术中实时判断放射性肠纤维化的工具[27-28]。

三、放射性肠纤维化的药物预防

如何预防放射性纤维化是临床上一大难题。减轻肠道的放射性损伤是放射性肠纤维的根本预防措施[29]。通过优化放疗技术和物理防护等方法来减少放射野中靶区以外的肠管体积,理论上可以减少急性放射性肠损伤,对于预防包括放射性肠纤维化在内的慢性放射性损伤也可能有益。然而,目前的证据表明,这些优化后的放疗技术可能在减少放疗相关的胃肠道毒性方面没有作用,还需要更多的随机对照试验来证明其优势[30]。

目前,已有大量研究探讨药物预防急性放射性损伤,包括氨磷汀、米索前列醇、5-氨基水杨酸、硫糖铝、谷氨酰胺、皮质类固醇灌肠剂、胆汁酸螯合剂、抗氧化剂等,但由于药物不良反应或缺乏高质量的循证医学证据,限制了这些药物的使用[30-31]。理论上,上述这些药物可能会减轻放射性肠损伤,但某些药物没有在后续人体研究中得到验证,甚至对患者有害。例如,初步研究最初认为,柳氮磺吡啶对放射性肠损伤有一定的保护作用;但一项随机双盲安慰剂对照试验在中期分析时被中止,因为数据显示,与安慰剂相比,接受柳氮磺吡啶治疗的严重腹泻患者明显增多[32]。基于目前的研究结果,临床上尚无可靠的药物被推荐用于盆腔放疗患者的预防性使用[15,30]。

对于放射性肠纤维化的药物预防,还需要针对其发病机制的重要环节进行干预[33]。放射性肠纤维化的发生发展是一个动态的、多步骤的过程,该过程受许多趋化因子和细胞因子介导,涉及多种信号通路,其中 TGF-β1 介导的 SMAD 调节的 CTGF 表达是主要信号通路[34-35]。针对不同的信号通路可以寻找潜在的干预放射性肠纤维化的药物[36-37]。针对 TGF-β1/Smad/CTGF 信号通路,笔者团队设计了一项临床试验用于预防直肠癌患者的放射性肠纤维

化,该试验利用具有抑制该信号通路的吡非尼酮用于预防放射性肠纤维化。吡非尼酮是一种用于治疗特发性肺纤维化的抗纤维化药物,前期研究表明,其对放射性肠纤维化有一定预防作用[34-35]。该试验已经在中国临床试验中心注册(注册号:ChiCTR2100044973),目前正在进行中。期望该研究能为预防放射性肠纤维化提供循证医学证据。

目前有研究探讨肠道菌群对于放射性肠纤维化的防治,认为肠道微生物群可能是该疾病的潜在生物标志物。益生菌、抗生素、粪便微生物群移植等治疗方法是纠正微生物群的方法,可能是预防和治疗放射性肠损伤的有效方法[38-39]。也有研究探讨间充质干细胞对放射性肠纤维化的作用,Kim 等[40]发现,局部间充质干细胞注射治疗可减轻大鼠放射性直肠炎的效果,并可减少大鼠黏膜纤维化并增加正常黏膜细胞的增殖。然而,现有的研究大多基于动物模型或人类患者的小样本,并且很多研究缺乏对照组,其有效性及安全性尚未得到验证。

四、小结

放射性肠纤维化是一种严重影响患者生活质量的疾病,目前尚未建立起可靠的病理学评估标准,用以准确测量其纤维化严重程度及对临床的影响,亟须在这方面进行更多深入研究。

尽管放射性肠纤维化的药物预防备受期待,但缺乏充分的循证医学证据来支持推荐有效药物。应该加强基础和临床研究,深入探究该病的发病机制、寻找有效干预靶点,以验证各种潜在药物及疗法预防干预的可行性及其效果,为预防该疾病提供新的思路和方法。我国人口基数庞大,需要进行盆腔放射的患者众多,期待积极开展多中心合作,快速推进放射性肠纤维化的防治工作。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.

[2] 中华医学会外科学分会结直肠外科学组, 中国医师协会外科医师分会结直肠外科医师委员会, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会. 中国放射性直肠损伤多学科诊治专家共识(2021 版)[J]. 中华胃肠外科杂志, 2021,24(11):937-949. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20210927-00387.

[3] 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.

[4] Lefevre JH, Mineur L, Kotti S, et al. Effect of interval (7 or 11 weeks) between neoadjuvant radiochemotherapy and surgery on complete pathologic response in rectal cancer: a multicenter, randomized, controlled trial (GRECCAR-6)[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(31): 3773-3780. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.6049.

[5] Andreyev J. Gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy: a new understanding to improve management of symptomatic patients[J]. Lancet Oncol, 2007, 8(11): 1007-1017. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70341-8.

[6] Loge L, Florescu C, Alves A, et al. Radiation enteritis: diagnostic and therapeutic issues[J]. J Visc Surg, 2020, 157(6):475-485. DOI: 10.1016/j.jviscsurg.2020.08.012.

[7] Stacey R, Green JT. Radiation-induced small bowel disease: latest developments and clinical guidance[J]. Ther Adv Chronic Dis, 2014, 5(1): 15-29. DOI: 10.1177/2040622313510730.

[8] Kumagai T, Rahman F, Smith AM. The microbiome and radiation induced-bowel injury: evidence for potential mechanistic role in disease pathogenesis[J]. Nutrients, 2018, 10(10):1405. DOI: 10.3390/nu10101405.

[9] Shadad AK, Sullivan FJ, Martin JD, et al. Gastrointestinal radiation injury: symptoms, risk factors and mechanisms[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(2): 185-198. DOI: 10.3748/wjg.v19.i2.185.

[10] 张慧, 章真, 袁双虎. 放射性直肠损伤的预防与治疗临床实践指南[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2023,30(5):245-259. DOI: 10.16073/j.cnki.cjcpt.2023.05.01.

[11] 李元新,王峰,徐田磊,等. 确定性手术治疗慢性放射性肠损伤的安全性分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2021,24(11):969-976. DOI:10.3760/cma.j.cn441530-20210814-00330.

[12] Hale MF. Radiation enteritis: from diagnosis to management [J]. Curr Opin Gastroenterol, 2020, 36(3): 208-214. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000632.

[13] Lenti MV, Di Sabatino A. Intestinal fibrosis[J]. Mol Aspects Med, 2019, 65:100-109. DOI: 10.1016/j.mam.2018.10.003.

[14] Huang S, Wang X, Sun Y, et al. TMT-labelled quantitative proteomic analysis to identify the proteins underlying radiation-induced colorectal fibrosis in rats[J]. J Proteomics, 2020, 223: 103801. DOI: 10.1016/j. jprot. 2020. 103801.

[15] Kosmacek EA, Oberley-Deegan RE. Adipocytes protect fibroblasts from radiation-induced damage by adiponectin secretion[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 12616. DOI: 10.1038/s41598-020-69352-w.

[16] 池畔, 陈致奋, 高源, 等. 直肠癌新辅助放化疗后盆壁及肠管纤维化并低位肠梗阻的诊治[J]. 中华胃肠外科杂志, 2015, 18(11): 1092-1097. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1671-0274. 2015.11.007.

[17] Dalsania RM, Shah KP, Stotsky-Himelfarb E, et al. Management of long-term toxicity from pelvic radiation therapy [J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2021, 41: 1-11. DOI: 10.1200/EDBK_323525.

[18] Cai Y, Ma T, Zhong Q, et al. Quantitative CT measurement of left colonic and pelvic mesenteric adipose volume in radiation proctitis[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(14): 882. DOI: 10.21037/atm-20-5102.

[19] 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.00 00000000001481.

[20] Adler J, Punglia DR, Dillman JR, et al. Computed tomography enterography findings correlate with tissue inflammation, not fibrosis in resected small bowel Crohn's disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2012, 18(5): 849-856. DOI: 10.1002/ibd.21801.

[21] Li XH, Fang ZN, Guan TM, et al. A novel collagen area fraction index to quantitatively assess bowel fibrosis in patients with Crohn's disease[J]. BMC Gastroenterol, 2019, 19(1):180. DOI: 10.1186/s12876-019-1100-3.

[22] Kuku S, Fragkos C, McCormack M, et al. Radiation-induced bowel injury: the impact of radiotherapy on survivorship after treatment for gynaecological cancers[J]. Br J Cancer, 2013, 109(6):1504-1512. DOI: 10.1038/bjc.2013.491.

[23] Zhou W, Xia L, Wang Z, et al. Transanal minimally invasive surgery for rectal anastomotic stenosis after colorectal cancer surgery[J]. Dis Colon Rectum, 2022, 65(8): 1062-1068. DOI: 10.1097/DCR.0000000000002361.

[24] Langberg CW, Sauer T, Reitan JB, et al. Tolerance of rat small intestine to localized single dose and fractionated irradiation[J]. Acta Oncol, 1992, 31(7): 781-787. DOI: 10.3109/02841869209083871.

[25] Qin Q, Zhu Y, Wu P, et al. Radiation-induced injury on surgical margins: a clue to anastomotic leakage after rectal-cancer resection with neoadjuvant chemoradiotherapy?[J]. Gastroenterol Rep (Oxf), 2019, 7(2): 98-106. DOI: 10.1093/gastro/goy042.

[26] Liu Z, Huang S, Xu M, et al. Development and assessment of a histological calculator for radiation-induced colorectal injury to predict anastomotic failure among rectal cancer patients treated with neoadjuvant chemoradiotherapy and sphincter-saving surgery [EB/OL]. (2022-11-23) [2023-08-01]. http://dx. doi. org/10.2139/ssrn.4282745.

[27] Li L, Chen Z, Kang D, et al. A new method of assessing the surgical margin in rectal carcinoma—using nonlinear optical microscopy[J]. Laser Physics Letters, 2016, 13(6): 065602.

[28] Jiang W, Wang S, Wan J, et al. Association of the collagen signature with pathological complete response in rectal cancer patients[J]. Cancer Sci, 2022, 113(7): 2409-2424. DOI: 10.1111/cas.15385.

[29] Andreyev J. Gastrointestinal complications of pelvic radiotherapy: Are they of any importance?[J]. Gut, 2005, 54(8):1051-1054. DOI: 10.1136/gut.2004.062596.

[30] Lawrie TA, Green JT, Beresford M, et al. Interventions to reduce acute and late adverse gastrointestinal effects of pelvic radiotherapy for primary pelvic cancers[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 1(1): CD012529. DOI: 10.1002/14651858.CD012529.pub2.

[31] Zhao M, Wang L, Wang M, et al. Targeting fibrosis, mechanisms and cilinical trials[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1):206. DOI: 10.1038/s41392-022-01070-3.

[32] Miller RC, Petereit DG, Sloan JA, et al. N08C9 (Alliance): a phase 3 randomized study of sulfasalazine versus placebo in the prevention of acute diarrhea in patients receiving pelvic radiation therapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016, 95(4): 1168-1174. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.01.063.

[33] Wang B, Wei J, Meng L, et al. Advances in pathogenic mechanisms and management of radiation-induced fibrosis [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 121: 109560. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109560.

[34] Sun YW, Zhang YY, Ke XJ, et al. Pirfenidone prevents radiation-induced intestinal fibrosis in rats by inhibiting fibroblast proliferation and differentiation and suppressing the TGF- β1/Smad/CTGF signaling pathway [J]. Eur J Pharmacol, 2018, 822: 199-206. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.01.027.

[35] Sun Y, Zhang Y, Chi P. Pirfenidone suppresses TGF-β 1-induced human intestinal fibroblasts activities by regulating proliferation and apoptosis via the inhibition of the Smad and PI3K/AKT signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2018, 18(4): 3907-3913. DOI: 10.3892/mmr. 2018.9423.

[36] Mohamed HA, Said RS. Coenzyme Q10 attenuates inflammation and fibrosis implicated in radiation enteropathy through suppression of NF-kB/TGF- β/MMP-9 pathways [J]. Int Immunopharmacol, 2021, 92: 107347. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107347.

[37] Cui Y, Wu H, Liu Z, et al. CXCL16 inhibits epithelial regeneration and promotes fibrosis during the progression of radiation enteritis[J]. J Pathol, 2023, 259(2):180-193. DOI: 10.1002/path.6031.

[38] Zhao Z, Cheng W, Qu W, et al. Antibiotic alleviates radiation-induced intestinal injury by remodeling microbiota, reducing inflammation, and inhibiting fibrosis [J]. ACS Omega, 2020,5(6):2967-2977. DOI: 10.1021/acsomega.9b03906.

[39] Ren H, Wu Q, Sun Z, et al. Research progress and treatment of radiation enteritis and gut microbiota[J]. Radiat Oncol J, 2023, 41(2): 61-68. DOI: 10.3857/roj. 2023.00346.

[40] Kim WH, Yoo JH, Yoo IK, et al. Effects of mesenchymal stem cells treatment on radiation-induced proctitis in rats [J]. Yonsei Med J, 2023, 64(3):167-174. DOI: 10.3349/ymj.2022.0342.