

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.07.027

药物保留灌肠防治放射性直肠炎的研究现状*

何汶峰, 丁瑞麟 综述, 文庆莲[△] 审校

(西南医科大学附属医院肿瘤科, 四川泸州 646000)

[摘要] 盆腔肿瘤放疗后放射性直肠炎的出现, 严重降低了患者的生活质量, 目前尚无标准的治疗方法, 保留灌肠在放射性直肠炎的治疗中显示出了良好的前景。本文总结了近年来药物保留灌肠防治放射性直肠炎的临床研究, 并对各个研究进行了对比分析, 以期为患者找到合理的灌肠药物及正确的使用方法。

[关键词] 灌肠; 放射性直肠炎; 预防; 治疗

[中图分类号] R730.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)07-0962-05

放射性直肠炎是盆腔恶性肿瘤在放射治疗期间或放射治疗之后出现的肠道并发症, 主要表现为里急后重、腹泻、黏液便、血便、直肠疼痛等, 常见于宫颈癌、直肠癌、前列腺癌、子宫内膜癌等恶性肿瘤。根据发病时间的缓急, 分为急性和慢性, 急性放射性直肠炎(acute radiation proctitis, ARP)通常具有自限性, 持续时间约 3 个月; 慢性放射性直肠炎(chronic radiation proctitis, CRP)可持续存在几个月, 甚至几年^[1]。ARP 的发病率约为 4%~75%^[2-4], CRP 的发病率约为 2%~20%^[5-7]。放射性直肠炎的出现, 降低了患者的生活质量, 甚至导致放射治疗的中断, 影响患者放射治疗的连续性, 致使最初的最佳治疗计划无法完成, 使盆腔肿瘤的控制率降低。因此对放射性直肠炎的防治显得十分重要。

目前对放射性直肠炎的防治方法有局部药物治疗、口服药物治疗、内镜下治疗、手术治疗等。保留灌肠治疗是局部药物治疗方法中的一种, 它是利用灌肠管将药液直接灌入患者直

肠, 使药物直接作用于病变部位, 便于肠黏膜吸收利用, 可延长药物在病变部位的作用时间, 且局部药物浓度高, 用药量少, 不良反应少^[8]。灌肠治疗时药物不经过胃和小肠, 避免了酸、碱、消化酶等对药物的影响, 亦可减轻药物对胃肠道的刺激^[9]。因此, 保留灌肠可显著提高药物的生物利用度。本文将综述近年来以保留灌肠为主的治疗方法防治放射性直肠炎的研究进展, 并对其发展进行展望。

1 ARP 的治疗

在 ARP 的临床研究中, 药物保留灌肠显示出了较好的治疗效果及可耐受的不良反应。目前, 丁酸盐、三乙醇胺乳膏、复方苦参注射液、康复新液、蒙脱石散、“云香精”、中药煎剂等药物广泛应用于 ARP 的临床研究, 各研究中灌肠液量为 15~200 mL 不等, 多为每天灌肠 1 次, 治疗时间为 10~21 d 不等, 疗效评价各异。见表 1。

表 1 保留灌肠治疗 ARP 的研究对比

参考文献	n		治疗方案		治疗周期	灌肠药量	治疗效果
	试验组	对照组	试验组	对照组			
TANG 等 ^[2]	48	—	云香精	—	14 d	30 mL	6 例(12.5%)患者症状完全缓解, 28 例(58.3%)患者从急性 II 度降低为急性 I 度。
VERNIA 等 ^[10]	10	10	丁酸盐	生理盐水	6 周	80 mL	试验组 95% CI、OR、P 值均明显优于对照组
HILLE 等 ^[12]	31	—	短链脂肪酸	—	22 d	40 mL	23 例(74.0%)患者 ARP 症状缓解, 20 例(64.0%)患者未出现 CRP 症状
SEO 等 ^[13]	23	—	美沙拉嗪	—	4 周	1 g	患者出血评分明显降低(2.10 降至 1.70, $P=0.002$), 黏膜破损评分从 1.35 降至 1.00($P=0.005$)
王成双等 ^[16]	38	34	复方苦参+	无复方苦参	14 d	45 mL	试验组有效率 89.5%, 对照组 70.1%
杨秀娥等 ^[17]	40	—	复方苦参、康复新+	—	14 d	80 mL	有效率高达 90.0%
范伊晓等 ^[18]	36	36	中药煎剂	甲硝唑	20 d	200 mL	试验组 KPS 评分明显高于对照组(79.0±1.9 vs. 63.0±2.2, $P<0.05$)
戴光照等 ^[21]	30	—	康复新+蒙脱石散	—	14 d	60 mL	总有效率为 86.7%

+: 有多种药物; -: 资料未提供; KPS 评分: 功能状态评分

VERNIA 等^[10]对 20 例 ARP 患者进行了一项随机交叉试验, 用以评价局部丁酸盐灌肠的疗效。20 例患者被分为丁酸盐组($n=10$)和生理盐水组($n=10$), 丁酸盐组患者前 3 周每晚睡前接受 80 mmol/L 的丁酸盐 80 mL 灌肠 1 次, 生理盐水组患者接受等量的生理盐水灌肠, 后 3 周 2 组患者灌肠药物交

叉; 试验发现在统计分析了临床症状、内镜改变、组织学变化后, 丁酸盐灌肠组患者的 95% CI、OR、P 值均明显优于生理盐水组。但 MAGGIO 等^[11]进行的 II 期多中心随机对照研究, 发现丁酸钠灌肠没有明显降低患者 ARP 的发病率、疾病分度、持续时间。在未来的研究中, 需要进行大样本量的随机对照试

验,明确丁酸钠灌肠在 ARP 治疗中的确切疗效。

HILLE 等^[12]对 31 例 II 度 ARP 患者进行了一项前瞻性试验,31 例患者接受含丁酸钠 80 mmol/L 的短链脂肪酸溶液 40 mL 灌肠,每天灌肠 2 次,灌肠时间为 22 d(5~50 d)。灌肠 8 d(4~13 d)后,23 例(74%)患者 ARP 症状缓解,通过 50 个月(16~57 个月)随访,20 例(64%)患者未出现 CRP 症状,试验发现丁酸钠灌肠治疗 ARP 是有效的,但未降低 CRP 的发病率和疾病分度。

SEO 等^[13]对 23 例首次出现放射性直肠炎的患者进行了一项临床试验,23 例患者每天接受美沙拉嗪 1 g 灌肠和 3 g 口服联合治疗,连续治疗 4 周,试验发现患者的出血评分明显降低(2.10 分降至 1.70 分, $P=0.002$),毛细血管扩张评分从 1.80 分降至 1.45 分($P=0.005$),出血点评分从 1.60 分降至 1.05 分($P<0.001$),黏膜破损评分从 1.35 分降至 1.00 分($P=0.005$),无 1 例患者出现不良反应。研究证明美沙拉嗪灌肠和口服联合治疗放射性直肠炎是安全且有效的,但需进一步的大样本量随机对照试验。

SANGUINETI 等^[14]进行了一项随机临床试验,用以评价硫糖铝、美沙拉嗪、氢化可的松在 ARP 中的预防效果。134 例患者被分为 3 组,硫糖铝组($n=63$),美沙拉嗪($n=8$),氢化可的松($n=63$),分别予 3 g 硫糖铝稀释成 15 mL 悬液灌肠,4 g 美沙拉嗪凝胶灌肠,100 mg 氢化可的松灌肠,从放疗第 1 天开始每天灌肠治疗 1 次。3 组患者的急性直肠毒性累积发病率分别为(61.9±6.1)%,(87.5±11.7)%,(52.4±6.2)%,美沙拉嗪组与硫糖铝组疗效差异明显($HR=2.5,95\%CI:1.1\sim 5.7,P=0.03$),硫糖铝组与氢化可的松组疗效无明显差异($HR=0.7,95\%CI:0.5\sim 1.2,P=0.20$)。试验证明硫糖铝对 ARP 的预防效果好。

李洪涛等^[15]进行了一项临床试验,89 例 ARP 患者被随机分为试验组($n=60$)和对照组($n=29$),试验组予比亚芬 10 g、维生素 B₁₂ 2 mg、地塞米松 5 mg、庆大霉素 16 MU、蒙脱石散 3 g、温生理盐水 50 mL,每天灌肠 2 次,10 d 为 1 个疗程。对照组患者灌肠药物缺少三乙醇胺乳膏,其余药物类型、剂量、频次相同。结果发现试验组患者有效率高于对照组(93.3% vs. 72.4%, $P<0.05$),试验证明三乙醇胺乳膏联合常规药物保留灌肠治疗 ARP 效果显著。

王成双等^[16]进行的临床研究证明,复方苦参联合地塞米

松保留灌肠对 ARP 的疗效好。72 例患者被分为治疗组($n=38$)和对照组($n=34$),治疗组予复方苦参注射液 5 mL、地塞米松 5 mg、庆大霉素 16 MU、生理盐水 40 mL 灌肠,对照组予地塞米松 5 mg、庆大霉素 16 MU、生理盐水 45 mL 灌肠,每晚灌肠 1 次,14 d 为 1 个疗程。研究发现治疗组患者总有效率明显高于对照组(89.50% vs. 70.06%, $P<0.01$)。杨秀娥等^[17]进行的临床试验同样证明,复方苦参注射液联合康复新液保留灌肠治疗 ARP 疗效好。

范伊晓等^[18]对 72 例 ARP 患者进行了一项临床试验,患者被分为治疗组($n=36$)和对照组($n=36$),治疗组由中药煎剂 200 mL 灌肠,对照组由甲硝唑 500 mg、生理盐水 200 mL 混合液灌肠,每晚睡前灌肠 1 次,10 d 为 1 个疗程,治疗 2 个疗程。结果发现治疗组患者功能状态评分(KPS 评分)明显高于对照组(79.0±1.9 vs. 63.0±2.2, $P<0.05$),患者的黏膜状况和症状评分均优于对照组($P<0.05$),试验证明自拟中药煎剂灌肠对 ARP 疗效显著。有学者进行的荟萃分析也肯定了中药保留灌肠对放射性直肠炎的疗效^[19-20]。

戴光照等^[21]对 30 例 ARP 患者进行了一项临床试验,发现康复新联合蒙脱石散保留灌肠对 ARP 疗效满意。患者每天接受由康复新 50 mL、蒙脱石散 3 g、地塞米松 5 mg、利多卡因 100 mg 配制灌肠液 60 mL 灌肠 1 次,药物温度为 38~42℃,14 d 为 1 个疗程,研究发现显效 11 例,有效 15 例,患者总有效率为 86.7%。

TANG 等^[2]对 48 例 II 度 ARP 患者进行了一项临床试验,患者每天接受 30 mL“云香精”灌肠,连续灌肠 2 周,6 例(12.5%)患者 ARP 症状完全缓解,28 例(58.3%)患者从急性 II 度降低为急性 I 度,没有患者出现 III 度及以上毒性症状,患者的生活质量得到明显改善($P<0.05$),随访 2 年,仅有 2 例患者出现了慢性 I 度毒性症状。试验证明“云香精”可用于 ARP 的治疗。

2 CRP 的治疗

通过对比发现,各研究中用于 ARP 治疗的药物,在 CRP 的治疗中仍有运用,但使用方法,治疗频次及周期等不尽相同。目前,福尔马林、铝镁加、比亚芬、硫糖铝、云南白药、瑞巴派特、康复新、中药煎剂等药物广泛应用于 CRP 的防治研究,各研究中灌肠液量为 4.5~100.0 mL 不等,多为每天灌肠 2 次,治疗时间为 7 d 至 6 周不等,疗效评价各异。见表 2。

表 2 保留灌肠治疗 CRP 的研究对比

参考文献	n		治疗方案		治疗周期	灌肠药量	治疗效果
	试验组	对照组	试验组	对照组			
NELAMANGALA 等 ^[22]	51	51	福尔马林	强的松、硫糖铝	7~10 d	—	试验组提高了患者的 ORR(90% vs. 74.5%, $P=0.038$)
YUAN 等 ^[23]	59	—	铝镁加	—	12 d	30.0~50.0 mL	90%患者直肠出血完全消失或明显缓解,直肠出血症状评分降低(2.17 降至 0.83, $P<0.001$)
MCELVANNA 等 ^[24]	23	—	硫糖铝糊剂	—	6 周	4.5 mL	16 例(73%)患者临床症状缓解,其中 7 例(32%)患者所有症状均缓解
KIM 等 ^[25]	15	—	瑞巴派特	—	14 d	60.0 mL	患者的出血评分降低,疼痛、里急后重、大便频率评分降低,内镜观察的各项指标评分降低
刘跃等 ^[26]	18	18	比亚芬、云南白药、康复新+	地塞米松、庆大霉素+	7~10 d	100.0 mL	试验组总有效率明显高于对照组(94.44% vs. 66.67%, $P<0.05$)
贾克良等 ^[27]	25	25	中药煎剂	复方普鲁卡因	14 d	100.0 mL	试验组有效率明显高于对照组(96.00% vs. 76.00%, $P<0.05$),且复发率低

+:有多种药物; -:资料未提供; ORR:整体反应率

NELAMANGALA 等^[22]进行的前瞻性试验,发现在 CRP 的治疗上,4%福尔马林比硫糖铝类固醇效果更理想。试验将 102 例患者随机分为福尔马林组($n=51$)和硫糖铝类固醇组($n=51$),分别予浸有 4%福尔马林里的纱布覆盖出血区域,100 mg 强的松龙和 1 g 硫糖铝灌肠,每天 2 次,治疗 7~10 d。福尔马林组患者的整体反应率明显高于对照组(90.0% vs. 74.5%, $P=0.038$),患者的症状评分和内镜评分均比对照组明显降低($P=0.000$)。一项回顾性研究同样发现在 CRP 的治疗上,4%福尔马林局部处理是安全且有效的。

YUAN 等^[23]对 59 例 CRP 患者进行了一项临床研究,患者每天接受 15 mL 铝镁加混悬液灌肠治疗 2 次。结果发现 90%(53/59)的患者直肠出血症状完全消失或明显缓解,直肠出血的症状评分明显降低(2.17 降至 0.83, $P<0.001$),没有出现不良反应。长期随访发现,铝镁加灌肠对直肠出血的成功控制率为 69%,患者生活质量得到明显提高($P=0.001$)。试验发现对于 CRP 的治疗,铝镁加灌肠是一种新颖、有效、能耐受的治疗方法。

MCELVANNA 等^[24]对 23 例 CRP 患者进行了一项临床试验。患者接受硫糖铝糊剂灌肠,每天 2 次,持续治疗 6 周。结果发现 16 例(73%)患者临床症状缓解,其中 7 例(32%)患者所有症状均缓解。试验结果为硫糖铝糊剂灌肠治疗出血性放射性直肠炎的前瞻性研究奠定了基础。一项前瞻性临床试验同样发现,在 CRP 的治疗上,硫糖铝灌肠是有效的。

KIM 等^[25]进行了一项临床试验,用以评价瑞巴派特灌肠对 CRP 的疗效。15 例患者接受瑞巴派特(150 mg)灌肠,每天早晚灌肠 2 次,持续治疗 2 周。结果发现患者的出血评分从 2.67 降至 0.53($P<0.01$),患者的疼痛评分、里急后重评分、大便频率评分均降低,通过内镜观察的毛细血管扩张评分、出血点评分、黏膜破损评分均明显降低($P<0.01$),无不良反应发生。试验证明瑞巴派特灌肠是一种有效且安全的治疗方法。

刘跃等^[26]对 36 例 CRP 患者进行了一项临床研究,证明三乙醇胺乳膏联合云南白药、康复新保留灌肠治疗 CRP 的疗效较好。患者被分为观察组($n=18$)和对照组($n=18$),观察组予比亚芬 10 g、云南白药 1 g、康复新 20 mL、2%利多卡因 10 mL、温生理盐水 100 mL 灌肠;对照组予地塞米松 5 mg、庆大霉素 8 MU、维生素 B₁₂ 针剂 0.5 mg、2%利多卡因 10 mL、温生理盐水 100 mL 灌肠,每天 1 次,7~10 d 为 1 个疗程。结果发现观察组总有效率明显高于对照组(94.44% vs. 66.67%, $P<0.05$)。

贾克良等^[27]对 50 例 CRP 患者进行的一项临床研究,证明中药保留灌肠对 CRP 是有效的。研究分为治疗组($n=25$)予中药方煎剂 100 mL 灌肠,对照组($n=25$)予复方普鲁卡因 100 mL 灌肠,药物温度 40℃,每晚灌肠 1 次,2 周为 1 个疗程,研究发现治疗组有效率明显高于对照组(96% vs. 76%, $P<0.05$),随访 6 个月,治疗组患者 CRP 复发率低于对照组($P<0.05$)。

TAKEMOTO 等^[28]对 64 例 CRP 患者进行了一项临床研究,患者接受类固醇栓剂或类固醇灌肠,根据患者出血症状的严重性,每天灌肠 1 次或 2 次,其中 12 例患者接受了氩离子凝固术治疗。18 例患者出血症状缓解,直肠出血评分从(4.1±1.0)降至(3.0±1.8),其中 9 例患者出血停止;试验发现合适剂量的类固醇栓剂或灌肠,短期治疗 CRP 是有效的。

3 放射性直肠炎的预防

国内外学者注意到,对盆腔恶性肿瘤行放射治疗的患者,早期予以药物干预,可以降低放射性直肠炎的发病率,减轻放射性直肠炎相关毒性症状的严重程度,提高患者的生活质量,

保证患者更好地完成原始治疗计划,提高肿瘤控制率,可见对放射性直肠炎预防的重要性。

STOJCEV 等^[29]进行了一项前瞻性临床试验,患者分为预防组($n=9$)和治疗组($n=10$),运用含有丁酸钠的复合灌肠液 150 mL 灌肠。从放疗后的第 2~14 天开始,每周灌肠 1 次,持续治疗 3 个月,经过 4~7 个月的随访,试验发现以丁酸钠为主的复合灌肠液,对放射性直肠炎的预防效果较好。

FUCCIO 等^[30]进行了一项随机双盲对照研究,用以评价二丙酸倍氯米松对放射性直肠炎的预防作用。120 例患者被随机分为试验组($n=60$)和安慰剂组($n=60$),在放疗期间,两组患者每天分别予 3 mg 二丙酸倍氯米松或安慰剂灌肠;放疗结束后,每天分别予 3 mg 二丙酸倍氯米松栓剂或安慰剂塞肛 2 次,持续 4 周以上。试验组患者的直肠出血症状明显缓解($P=0.02$)。试验发现局部应用二丙酸倍氯米松,明显降低了患者的直肠出血风险和放射引起的直肠黏膜损伤。

赵慧玲等^[31]对 98 例宫颈癌放疗患者进行了一项临床研究,证明黏膜保护剂保留灌肠,可有效预防宫颈癌放疗后 ARP 和 CRP 的发生,患者被分为对照组($n=52$)和观察组($n=46$),观察组在每日放疗前 1 h,予蒙脱石散 3 g、地塞米松 5 mg、生理盐水 50 mL 保留灌肠,随访 1 年,结果发现观察组在治疗第 5 周 ARP 发病率明显低于对照组(14.3% vs. 83.3%, $P<0.01$),治疗 1 年后 CRP 发病率明显低于对照组(4.8% vs. 33.3%, $P<0.01$)。

聂冬等^[32]对 140 例宫颈癌放疗患者进行了一项临床试验,证明三乙醇胺乳膏保留灌肠可有效预防宫颈癌放疗后放射性直肠炎的发生。140 例患者被随机分为治疗组($n=70$)和对照组($n=70$),自放疗开始,治疗组每晚睡前 1 h,予三乙醇胺乳膏 10 g、地塞米松 5 mg、2%利多卡因 10 mL、维生素 B₁₂ 1 mg、生理盐水 100 mL 保留灌肠,对照组灌肠药物无三乙醇胺,其余同治疗组。试验发现治疗组急性慢性放射性直肠炎发病率均低于对照组(急性,7.1% vs. 20.0%, $P=0.026$;慢性,5.7% vs. 17.1%, $P=0.034$)。

董晶等^[33]进行了一项临床试验,86 例宫颈癌放疗患者被随机分为试验组($n=40$)和对照组($n=46$),试验组予中药煎剂 150 mL 灌肠,药温 37~40℃,自放疗后 1 周起,3~4 次/周,连续灌肠至放疗结束,对照组不予处理;结果发现试验组放射性直肠炎发病率明显低于对照组(7.5% vs. 28.2%, $P<0.05$)。试验说明中药保留灌肠可明显降低宫颈癌患者放疗后放射性直肠炎的发病率。

4 展 望

放射性直肠炎是盆腔恶性肿瘤放疗后的并发症,保留灌肠以其局部药物浓度高、不良反应少、疗效好,受到研究者的重视。通过上述研究发现,复方苦参注射液、三乙醇胺乳膏、硫糖铝、康复新、中药等在放射性直肠炎的防治中显示出较好的效果。但目前用于保留灌肠的药物众多,且治疗剂量、频次、周期、药物温度、灌肠方法、保留时间、疗效评价等不统一,使得保留灌肠无法进行临床推广。相信在未来的临床研究中,通过进行大样本量的前瞻性随机对照试验,明确最佳灌肠药物及其使用方法,药物保留灌肠将会在放射性直肠炎的防治中显示出更重要的地位。

参考文献

- [1] LEIPER K, MORRIS A I. Treatment of radiation proctitis [J]. Clin Oncol, 2007, 19(9): 724-729.
- [2] TANG Y, HUANG Y, MO X, et al. Efficacy and safety of Yunxiangjing derived from Chinese herbal medicine ad-

- ministered as an enema in the management of acute radiation-induced proctitis in patients with pelvic malignancy [J]. *J Tradit Chin Med*, 2016, 36(1): 45-50.
- [3] NASCIMENTO M, AGUILAR-NASCIMENTO J E, CAPOROSSI C, et al. Efficacy of synbiotics to reduce acute radiation proctitis symptoms and improve quality of life: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 90(2): 289-295.
- [4] GRODSKY M B, SIDANI S M. Radiation proctopathy [J]. *Clin Colon Rectal Surg*, 2015, 28(2): 103-111.
- [5] LENZ L, ROHR R, NAKAO F, et al. Chronic radiation proctopathy: a practical review of endoscopic treatment [J]. *World J Gastrointest Surg*, 2016, 8(2): 151-160.
- [6] VANNESTE B G, VAN DE VOORDE L, DE RIDDER R J, et al. Chronic radiation proctitis: tricks to prevent and treat [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2015, 30(10): 1293-1303.
- [7] CUNHA T R, COLAIACOVO W, OLIVEIRA C Z, et al. Comparison between two different parameters of argon plasma coagulation in the treatment of chronic radiation proctopathy [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2016, 31(9): 1657-1658.
- [8] 吴华, 陈莉, 沈颖洲, 等. 小剂量地塞米松联合 L-谷氨酰胺颗粒灌肠治疗溃疡性结肠炎 72 例疗效观察 [J]. *实用医技杂志*, 2013, 20(7): 774-775.
- [9] 潘晓玉, 瓮占平, 王波. 口服西药配合中药或西药灌肠治疗慢性盆腔炎的近期疗效观察 [J]. *新医学*, 2006, 37(11): 764-765.
- [10] VERNIA P, FRACASSO P L, CASALE V, et al. Topical butyrate for acute radiation proctitis: randomised, crossover trial [J]. *The Lancet*, 2000, 356(9237): 1232-1235.
- [11] MAGGIO A, MAGLI A, RANCATI T, et al. Daily sodium butyrate enema for the prevention of radiation proctitis in prostate cancer patients undergoing radical radiation therapy: results of a multicenter randomized placebo-controlled dose-finding phase 2 study [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 89(3): 518-524.
- [12] HILLE A, HERRMANN M K, KERTESZ T, et al. Sodium butyrate enemas in the treatment of acute radiation-induced proctitis in patients with prostate cancer and the impact on late proctitis. A prospective evaluation [J]. *Strahlenther Onkol*, 2008, 184(12): 686-692.
- [13] SEO E H, KIM T O, KIM T G, et al. The efficacy of the combination therapy with oral and topical mesalazine for patients with the first episode of radiation proctitis [J]. *Dig Dis Sci*, 2011, 56(9): 2672-2677.
- [14] SANGUINETI G, FRANZONE P, MARCENARO M, et al. Sucralfate versus mesalazine versus hydrocortisone in the prevention of acute radiation proctitis during conformal radiotherapy for prostate carcinoma. A randomized study [J]. *Strahlenther Onkol*, 2003, 179(7): 464-470.
- [15] 李洪涛, 王梦, 付国权, 等. 比亚芬联合常规药物保留灌肠治疗放射性直肠炎的疗效对比研究 [J]. *首都食品与医药*, 2015(8): 49.
- [16] 王成双, 柳卜华, 梁朝辉, 等. 复方苦参注射液保留灌肠治疗宫颈癌急性放射性直肠炎的临床研究 [J]. *国际妇产科杂志*, 2016, 43(5): 542-543.
- [17] 杨秀娥, 戴光照. 复方苦参注射液联合康复新混合液保留灌肠治疗急性放射性直肠炎 40 例 [J]. *医学信息*, 2016, 29(12): 75-76.
- [18] 范伊晓, 田同德, 蒋立峰, 等. 中药煎剂灌肠治疗急性放射性直肠炎临床研究 [J]. *中医学报*, 2016, 31(7): 937-939.
- [19] 王馨曼, 安颂歌, 张磊, 等. 中药保留灌肠治疗放射性直肠炎疗效的系统评价 [J]. *护理研究*, 2016, 30(1): 59-62.
- [20] 邹文爽, 安颂歌, 熊壮, 等. 中药保留灌肠治疗放射性直肠炎疗效的 Meta 分析 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2015, 24(21): 2311-2315.
- [21] 戴光照, 吴亚丛, 宋一雪, 等. 康复新液联合思密达混合液保留灌肠治疗急性放射性直肠炎的临床疗效 [J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2014, 21(10): 1259-1261.
- [22] NELAMANGALA V P, JAVALI T D, DHARANIPRAGADA K, et al. Formalin dab, the effective way of treating haemorrhagic radiation proctitis: a randomized trial from a tertiary care hospital in South India [J]. *Colorectal Dis*, 2012, 14(7): 876-882.
- [23] YUAN Z X, MA T H, ZHONG Q H, et al. Novel and effective alginate enema for hemorrhagic chronic radiation proctitis and risk factors for fistula development [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(2): 631-638.
- [24] MCELVANNA K, WILSON A, IRWIN T. Sucralfate paste enema: a new method of topical treatment for hemorrhagic radiation proctitis [J]. *Colorectal Dis*, 2014, 16(4): 281-284.
- [25] KIM T O, SONG G A, LEE S M, et al. Rebampide enema therapy as a treatment for patients with chronic radiation proctitis: initial treatment or when other methods of conservative management have failed [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2008, 23(6): 629-633.
- [26] 刘跃, 李懿, 王永刚, 等. 比亚芬联合云南白药及康复新混合液保留灌肠治疗放射性直肠炎 [J]. *西南国防医药*, 2015, 25(7): 748-750.
- [27] 贾克良, 辛学知. 自拟中药方保留灌肠治疗慢性放射性直肠炎疗效观察 [J]. *北京中医药*, 2014, 33(10): 754-756.
- [28] TAKEMOTO S, SHIBAMOTO Y, AYAKAWA S, et al. Treatment and prognosis of patients with late rectal bleeding after intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer [J]. *Radiat Oncol*, 2012(7): 87.
- [29] STOJCEV Z, KROKOWICZ L, KROKOWICZ P, et al. Early treatment and prevention of the radiation proctitis-composite enemas containing sodium butyrate [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2013, 28(12): 1731-1732.
- [30] FUCCIO L, GUIDO A, LATERZA L, et al. Randomised clinical trial: preventive treatment with topical rectal beclomethasone dipropionate reduces post-radiation risk of bleeding in patients irradiated for prostate cancer [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 34(6): 628-637.
- [31] 赵慧玲, 林高娟, 吴冬梅, 等. 黏膜保护剂保留灌肠预防宫颈癌放射性直肠炎的效果 [J]. *护理学杂志*, 2015, 30(14): 36-37.
- [32] 聂冬, 常学智. 三乙醇胺乳膏保留灌肠降低宫颈癌放射性直肠炎的效果分析 [J]. *实用妇产科杂志*, 2016, 32(10): 795-796.

[33] 董晶,赵西侠,舒瑾. 中药保留灌肠预防宫颈癌放射性直肠炎的临床观察[J]. 现代肿瘤医学,2012,20(7):1421-1423.

(收稿日期:2017-09-03 修回日期:2017-11-12)

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.07.028

戊型肝炎病毒感染慢性化机制及临床诊治进展

邓超超 综述,杨 春[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院感染科 400016)

[摘要] 急性戊型肝炎病毒(HEV)感染可发展为慢性,甚至进展为肝纤维化、肝硬化。HEV 慢性化主要发生于免疫抑制及免疫缺陷患者,其发病机制与宿主免疫及基因型密切相关,HEV RNA 持续阳性 6 个月或以上,可确诊 HEV 慢性化感染。利巴韦林抗病毒治疗是该病的主要治疗策略,对合并慢性 HEV 感染的免疫抑制或缺陷患者,需加强免疫抑制剂的管理。目前慢性戊肝感染无统一的诊疗标准,需进一步深入探讨该病的发病机制及规范化的治疗方案。

[关键词] 戊型病毒性肝炎;慢性化;发病机制;治疗策略

[中图分类号] R512.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)07-0966-03

戊型肝炎病毒(hepatitis E virus, HEV)感染通常被认为是一种急性、自限性、水源性感染性疾病,易导致发展中国家的大流行。目前已有报道,部分特殊人群感染 HEV 后,可发展为慢性化,甚至进展为肝硬化,HEV 慢性化主要发生于免疫抑制及免疫缺陷的人群^[1]。HEV 感染的慢性化与宿主免疫和其基因型密切相关,进一步研究表明,其慢性化过程可能与 T 细胞免疫应答、干扰素系统的激活和病毒变异相关^[2]。通过调整免疫抑制剂的剂量及使用利巴韦林,可使大部分慢性感染者达到持续病毒学应答,但对于其发病机制及用药机制需进一步的分子及基因学研究。

1 简介

1.1 流行病学 1938 年, BALAYAN 通过免疫电镜在一个被感染志愿者的大便中发现了 HEV 病毒颗粒^[3]。HEV 为单股正链 RNA, HEV 病毒分为 4 种基因型。1 型和 2 型主要通过水源性传播,没有动物宿主,主要发生于亚洲、非洲及北美洲等发展中国家,通过不良的卫生条件传播。3 型和 4 型主要通过动物感染人类,例如猪、鸡、鹿、兔子及其他动物。3 型分布广,4 型主要发生于亚洲,一般导致散发的流行,主要通过食用感染的肉类传播。虽然 HEV 感染主要通过粪-口途径传播,但关于血液传播及垂直传播的报道逐年增加^[4]。英格兰的一项研究发现,62 份感染的血制品导致输血人群中 26 例(42%)感染 HEV^[5]。器官移植的人群,也有 HEV 传播的报道^[6]。研究显示,与哺乳动物密切接触人群,如兽医、猪饲养员、屠宰场居住者等人群有很高的 HEV 血清抗体阳性率^[4]。故 HEV 也可能通过接触动物传播。所以对于与动物密切接触人群,应警惕 HEV 感染的发生;对于输血及器官移植患者,特别是疫区,应该加强对 HEV 感染的监测。

1.2 临床表现 HEV 感染后症状表现多态性,约 60% 感染人群是无症状的^[7],有症状者主要表现为乏力、腹泻、黄疸、关节痛、腹痛等。除此之外,还有一些较少见的临床表现,表现为肝外受损的症状。HEV 病毒可直接侵及脑组织导致神经系统损伤^[8]。在有神经系统症状人群的脑脊液中可检测到 HEV RNA,经正规的抗病毒治疗后,HEV 被清除,神经系统症状有很大程度可以恢复,甚至可完全缓解。

HEV 感染可能激发易感人群中的自身免疫,从而使致免疫的病毒抗原和自身抗原之间发生交叉反应,故目前已有肾脏损害及风湿病的相关报道^[1],如由 HEV 感染导致的膜性增生性肾小球肾炎、肾病综合征、冷球蛋白血症、皮疹等。肝外表现可出现在感染期间,也可能出现在 HEV 感染清除后;但肝外损伤的表现是由 HEV 感染所致还是原发免疫疾病所致的免疫缺陷导致 HEV 感染的慢性化,有待进一步的调查及研究。

1.3 诊断 慢性 HEV 感染者均有酶学指标的异常^[5],但相较于急性感染,升高程度较小,波动于正常值至 300 U/L 之间。但低水平的肝酶升高可能导致 HEV 感染不能及时诊断,甚至可能被误诊为药物性肝损伤。已有研究显示,将 HEV 感染误诊为药物性肝炎的概率分别为 3% 和 13%^[9]。

慢性感染者临床表现缺乏特异性,诊断主要依赖于 ELISA 抗体及 HEV RNA(RT-PCR 技术)的监测。免疫抑制的患者,免疫应答反应弱,抗体产生少,间接诊断的敏感性明显降低,需要直接诊断的测定,主要依靠血清或粪便中 HEV RNA 的测定。在 HEV RNA 阳性的免疫抑制人群随访过程中,HEV 病毒在前 6 个月可自行清除,若 6 个月后 HEV RNA 持续阳性,则提示慢性化感染的存在^[10]。然而, KAMAR 等^[11]报道称,器官移植患者在 3~6 个月随访期间,没有患者发生 HEV 病毒自行清除;故对于器官移植的患者,3 个月后的 HEV RNA 阳性结果也可诊断慢性化感染。HEV RNA 除用于诊断外,也可用于评估抗病毒的疗效。

2 慢性化机制

既往认为,HEV 导致的肝炎主要为急性感染,自 2008 年后,有关 HEV 慢性化感染报道陆续出现^[12]。慢性化感染多发生于免疫抑制人群中,以 HEV-3 型多见,已有相关报道接受实体器官移植者、HIV 患者或是正接受化疗的血液系统疾病的患者 HEV 感染慢性化可能性大^[1]。KAMAR 等^[12]报道器官移植后的患者术后每年有 3.2% 感染 3 型 HEV,其中 60% 可能进一步进展为慢性肝炎,如若不及时抗病毒治疗,则很快进展为肝硬化。HEV-3 型在猪群中广泛流行,毒力较弱,猪是其宿主,偶尔感染老年患者引起重症感染^[13]。

HEV-3 型所致的慢性化感染与机体免疫力密切相关。有

作者简介:邓超超(1992—),住院医师,硕士,主要从事病毒性肝炎肝硬化、各种肝病的诊断治疗、肝衰竭的发病机制和治疗的研究。

[△] 通信作者, E-mail: chunyang678@163.com.