

糖皮质激素短期冲击治疗急性中重度放射性胃炎的疗效

张兰芳¹, 陈佩娟¹, 胡亚萍¹, 郭昭泽²

1. 南方医科大学南方医院放疗科, 广东 广州 510515;

2. 南方医科大学南方医院乳腺科, 广东 广州 510515

摘要: **目的** 观察糖皮质激素在急性中重度放射性胃炎治疗中的应用及疗效。**方法** 回顾性分析 2012 年 1 月至 2015 年 4 月因不能手术而接受单纯根治性放疗的 51 例胸下段食管癌患者的临床资料, 根据治疗方法的不同分为对照组 ($n=20$) 和观察组 ($n=31$)。对照组采用常规的抑酸、止吐及黏膜保护剂治疗, 观察组在对照组治疗的基础上给予地塞米松短期冲击治疗(地塞米松磷酸钠 10 mg 静脉注射, 1 次/d, 连续 5 d; 5 mg 静脉注射, 第 6~10 天; 之后改用醋酸波尼松 20 mg, 口服, 1 次/d, 第 11~13 天; 10 mg 口服, 1 次/d, 第 14~16 天; 最后 5 mg, 1 次/d, 连续口服 5 d 后停药)。观察时间从冲击治疗当天开始至口服激素停药后 2 个月, 根据治疗 23 d 内症状改善与否及改善的程度, 将疗效分为治愈、显效、有效、无效。**结果** 治疗后观察组治愈、显效、有效、无效分别为 19、9、3、0 例, 对照组分别为 3、12、5、0 例, 观察组疗效显著优于对照组 ($Z=3.104, P<0.01$); 观察组治疗起效时间为 (1.0 ± 0.0) d, 对照组起效时间为 (7.0 ± 1.3) d, 观察组治疗起效明显早于对照组 ($P<0.01$); 观察组与对照组不良反应总发生率比较差异无统计学意义 ($6.5\% vs 10.0\%, P>0.05$)。**结论** 在具有强力抑酸护胃治疗的前提下, 短期糖皮质激素冲击治疗急性中重度放射性胃炎可获得显著疗效, 但尚需大样本、多中心的临床试验进一步明确。

关键词: 放射性胃炎, 急性, 中重度; 糖皮质激素; 地塞米松; 醋酸波尼松; 短期冲击; 疗效

中图分类号: R 818.05 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)10-1369-03

放射性胃炎是上腹部肿瘤放射治疗引起的的最常见并发症之一; 其主要临床表现为恶心、呕吐及上腹部胀痛, 进食后加重, 严重者可表现为胃黏膜出血^[1]。随着放疗技术的发展, 放射治疗在肿瘤综合治疗甚至根治性治疗中的地位越显重要。然而, 放射治疗常导致放疗靶区周围正常组织的放射性损伤, 如在食管癌、胆管癌、胰腺癌等上腹部肿瘤的根治性放疗中, 胃组织不可避免地要接受一定剂量的照射^[2-3]。由于根治性放疗所需放疗剂量普遍高于辅助性放疗剂量, 因此, 中重度放射性胃炎在根治性放疗患者中更为常见。严重的放射性胃炎不仅给患者带来极大痛苦, 影响进食, 甚至导致放射治疗的中断, 从而增加肿瘤复发的机会。因此, 寻找针对急性中重度放射性胃炎的有效治疗具有重要的临床意义。

胃肠道可耐受的放射性剂量为 45 Gy, 因此急性放射性胃炎常在患者放疗过程的后期出现, 此时肿瘤细胞多处于加速增殖期, 中断放疗可能增加肿瘤残留者复发的机会。急性放射性胃炎的早期表现为胃黏膜的急性炎症, 黏膜充血、水肿, 伴片状渗血。目前针对急性放射性胃炎的治疗主要有抑酸、止吐、保护黏

膜、促进黏膜修复等, 然而这些治疗措施对于中重度放射性胃炎效果往往不佳。

研究发现急性放射性损伤伴随着类花生酸类物质(前列腺素、前列环素、血栓素和白三烯等)的过度生成, 这些内源性介质增加了微血管通透性、血栓形成及炎症细胞浸润, 参与放射性炎症反应。而糖皮质激素能通过干扰磷脂酶 A2 抑制类花生酸的合成, 通过抑制环氧合酶阻碍前列腺素/血栓素的生成。因此, 糖皮质激素可明显减轻放射相关的炎症反应, 已被应用于治疗多种放射性损伤^[4-5]。为了探讨糖皮质激素是否对急性放射性胃炎存在明确疗效, 我们在具有强力抑酸护胃治疗的基础上, 采用糖皮质激素短期冲击治疗急性中重度放射性胃炎患者 31 例, 取得满意的疗效。

1 对象与方法

1.1 对象 回顾性分析 2012 年 1 月至 2015 年 4 月因无法手术而在我科行下段食管癌根治性放疗期间出现中重度放射性胃炎的 51 例患者的临床资料。根据治疗方法的不同分为对照组 ($n=20$) 和观察组 ($n=31$)。入选标准: 中晚期下段食管癌行单纯根治性放疗(放疗期间不进行同期化疗)的患者, 年龄选择 45~60 岁, 放疗剂量达到 45 Gy 以上, 生存质量卡氏

评分(KPS)为30~60分,出现胃部症状(恶心、呕吐、上腹部疼痛),不能进食,需行胃肠外营养支持。

1.2 放射治疗情况 两组患者均为胸下段食管癌患者,采用适形(包括三维适形放疗和调强放疗)放射治疗。放疗靶区勾画方法:食管癌靶区勾画及剂量给予同时参考 RTOG 1010 及 0436。具体如下。(1)大体肿瘤靶区(GTV):GTV_p 原发肿瘤,GTV_n 阳性淋巴结。(2)临床靶区(CTV):CTV_p 为 GTV_p 向上下分别外扩 4 cm,四周外扩 1.0~1.5 cm;CTV_n 为 GTV_n 外扩 1.0~1.5 cm。CTV 范围需包括食管旁、4区、5区、7区和胃左、贲门周围的淋巴引流区。(3)计划靶区(PTV):CTV 外扩 0.5~1.0 cm;PTV_{boot}:GTV_p 及 GTV_n 外扩 0.5~1.0 cm。剂量设定:分两段照射,第一段照射 PTV,50 Gy(2 Gy×25 F),第二段照射局部推量 PTV_{boot},10 Gy(2 Gy×5 F)。放疗单次剂量为 2 Gy,累积总剂量 60 Gy/30 F。患者在放疗后期均出现中重度的放射性胃炎,表现为恶心、呕吐,上腹部疼痛,因进食后疼痛剧烈加重而拒绝进食。

1.3 针对放射性胃炎的治疗 两组患者均在放疗至 50 Gy 后即行胃肠外静脉营养支持。

1.3.1 对照组 对照组采用抑酸(奥西康 40 mg 静脉滴注,1次/d)、托烷司琼葡萄糖注射液(100 ml 静脉滴注,1次/d)及口服磷酸铝凝胶(洁维乐 1包,3次/d)。

1.3.2 观察组 观察组在上述治疗基础上,于照射 50 Gy 剂量后开始行地塞米松短期冲击治疗,具体剂量:地塞米松磷酸钠 10 mg 静脉注射,1次/d,连续 5 d;地塞米松磷酸钠 5 mg 静脉注射,1次/d,第 6~10 天;之后改用醋酸波尼松 20 mg,口服,1次/d,第 11~13 天;10 mg 口服,1次/d,第 14~16 天;5 mg,1次/d,连续口服 5 d 后停药。观察时间从冲击剂量当天开始至口服激素停药后 2 个月。

1.4 疗效评价 评价标准:治愈,23 d 内症状完全消失,并能正常进食;显效,23 d 内症状(腹痛、腹胀、恶心、呕吐)明显缓解,能进食半流质食物;有效,23 d 内症状有缓解,能进食少量流质食物;无效,23 d 内症状无缓解,仍需全胃肠外营养。

1.5 不良反应评价指标 不良反应包括观察期间发生的感染、胃肠道穿孔、胃出血、电解质紊乱、痤疮及精神症状。

1.6 统计学方法 用 SPSS 13.0 软件进行统计分析。等级资料比较采用 Mann-Whitney *U* 检验,生存分析用 Kaplan-Meier 法,计数资料以频数(%)描述,其比较采用 χ^2 检验和校正 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较 对放射性胃炎行不同治疗后,观察组治愈 19 例,显效 9 例,有效 3 例,无效 0 例;对照组治愈 3 例,显效 12 例,有效 5 例,无效 0 例;观察组疗效显著优于对照组,差异有统计学意义($Z = 3.104, P = 0.002$)。见表 1。

2.2 两组治疗起效时间比较 从地塞米松冲击治疗当天开始观察患者症状,对照组治疗有效出现时间多在放疗 1 周以后,起效时间(7.0 ± 1.3)d;2 例患者因上腹痛症状加重而中断放疗 5 d。观察组多数患者在用药当天症状出现缓解,起效时间(1.0 ± 0.0)d。两组治疗起效时间比较有统计学差异($P < 0.01$)。

2.3 副反应评估 观察组和对照组不良反应总发生率比较无统计学差异(6.5% vs 10.0%, $P > 0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者疗效比较 (例)

组别	例数	治愈	显效	有效	无效
对照组	20	3	12	5	0
观察组	31	19	9	3	0
Z 值				3.104	
P 值				0.002	

表 2 两组不良反应比较

组别	例数	感染	胃穿孔	胃出血	电解质紊乱	痤疮	精神症状	总发生率(%)
对照组	20	0	0	2	0	0	0	10.0
观察组	31	2	0	0	0	0	0	6.5
χ^2 值								0.005
P 值								>0.05

3 讨论

放射性胃炎是上腹部恶性肿瘤常见的放疗并发症。随着放射治疗技术的快速发展及放疗效果的提高,越来越多的中晚期恶性肿瘤患者接受根治性放疗。由于根治性放疗所需的剂量通常高于辅助性放疗,因此,肿瘤周围正常组织放射性损伤的发生率明显上升。放射性胃炎是上腹部肿瘤放疗中出现的主要并发症。早期放射性胃炎主要表现为胃黏膜的急性炎症,黏膜的充血、水肿伴片状渗血,病变常为弥漫性。随着损伤的进一步加重,黏膜下血管也发生病变,最终发展为闭塞性动脉内膜炎、血管炎及内皮增生,导致黏膜缺血、溃疡、毛细血管扩张和纤维化^[6-7]。

急性放射性胃炎多发生在放疗开始后的 2~8 周,并且随着放疗剂量的累积,症状表现得越加明显。严重者将导致放疗的中断,影响放疗的疗效。放

射性胃炎的症状并无特异性,多表现为恶心、呕吐及上腹部疼痛,进食后加重,严重者往往需要实施胃肠外营养。

放射性胃炎的治疗主要以抑酸、消炎、保护黏膜、促进黏膜修复及营养支持为主,然而临床获得的效果往往不理想。据报道,口服以庆大霉素、地塞米松、利多卡因为主的自制复合溶液对急性放射性胃炎有较好的疗效。此外,也有用内镜下氩气等离子电凝技术、动脉或静脉内注入激素治疗广泛、弥漫的出血性放射性胃炎的报道^[8-10]。目前尚无关于激素对放射性胃炎具有明确疗效的证据。我们在强力抑酸护胃治疗的基础上,应用静脉注入地塞米松,进行激素短期冲击治疗需胃肠外营养的中重度放射性胃炎,获得明显疗效,可显著减轻患者的疼痛,让患者顺利完成放疗所需剂量,且加快恢复患者的正常进食,提高患者的生活质量。观察组患者尽管出现感染的病例略高于对照组,但差异并无统计学意义;此外,初步显示地塞米松治疗有可能具有降低放射性胃炎胃出血风险的作用。

综上所述,本研究结果为糖皮质激素在临床上治疗急性中重度放射性胃炎提供了参考,初步显示激素短期冲击治疗在放射性胃炎中的疗效确切。需要指出的是,在具有强力抑酸护胃治疗的基础上,糖皮质激素治疗放射性胃炎不仅未增加胃溃疡及胃出血的风险,且可能对放射性胃炎所致的胃黏膜糜烂渗血有一定的治疗作用,但本研究并未显示用和未用激素在治疗胃黏膜糜烂渗血方面的差异有统计学意义,因此,尚需大样本、多中心的研究进行进一步探讨。

参考文献

[1] Chao CJ, Shin JS, Hsu WC, et al. Endoscopic features of radiation

gastritis after irradiation of hepatocellular carcinoma [J]. *Endoscopy*, 2013, 45 Suppl 2 UCTN: E280 - E281.

- [2] Das P, Abboud MT, Haque W, et al. Gastric bleeding after radiation therapy for intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Pract Radiat Oncol*, 2013, 3(4): 344 - 348.
- [3] Zhang J, Peng F, Li N, et al. Salvage concurrent radio-chemotherapy for post-operative local recurrence of squamous-cell esophageal cancer [J]. *Radiat Oncol*, 2012, 7: 93.
- [4] 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.
- [5] Yun HG, Kim HY, Kim DY, et al. Successful treatment of intractable bleeding caused by radiation-induced hemorrhagic gastritis using oral prednisolone; a case report [J]. *Cancer Res Trea*, 2014, 47(2): 334 - 338.
- [6] DeCosse JJ, Rhodes RS, Wentz WB, et al. The natural history and management of radiation induced injury of the gastrointestinal tract [J]. *Ann Surg*, 1969, 170(3): 369 - 384.
- [7] Grover N, Johnson A. Aminocaproic acid used to control upper gastrointestinal bleeding in radiation gastritis [J]. *Dig Dis Sci*, 1997, 42(5): 982 - 984.
- [8] Staiano T, Grassia R, Iiritano E, et al. Treatment of radiation-induced hemorrhagic gastritis with endoscopic band ligation [J]. *Gastrointest Endosc*, 2010, 72(2): 452 - 453.
- [9] Inaba K, Sakurai Y, Furuta S, et al. Hemorrhagic radiation gastritis after chemoradiation therapy for peritoneal lymph node metastasis of esophageal carcinoma successfully treated with repeated intraarterial steroid infusions [J]. *Esophagus*, 2007, 4(2): 67 - 72.
- [10] Zhang L, Xia WJ, Zhang ZS, et al. Growth hormone used to control intractable bleeding caused by radiation-induced gastritis [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(31): 9453 - 9456.

收稿日期: 2017-06-20 修回日期: 2017-07-23 编辑: 王国品