

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.21.024

## 口服爱维治治疗急性放射性食管炎的病理研究

高莹<sup>1</sup>, 陈河润<sup>1</sup>, 朱向高<sup>1</sup>, 蒲卫军<sup>1</sup>, 郑红芳<sup>2</sup>, 陈亚林<sup>1</sup>, 朱广迎<sup>3</sup>

(北京大学人民医院:1. 放疗科;2. 病理科, 北京 100044;3. 北京大学临床肿瘤学院放疗科, 北京 100142)

**摘要:**目的 探讨口服爱维治治疗急性放射性食管炎的可行性, 比较口服用药与腹腔用药治疗急性放射性食管炎的疗效。方法 将 30 只 13 周龄的雄性 C57 小鼠单次照射上段食管 30 Gy 后, 随机分为 1 组(对照组)、2 组(口服组)和 3 组(腹腔注射组)。记录每周小鼠体质量变化, 于第 1 周、第 2 周和第 4 周分批处死小鼠, 取食管组织进行 HE 染色及 TGF- $\beta$  免疫组化染色。比较 3 组体质量变化情况、黏膜损伤分级和 TGF- $\beta$  染色分级。结果 食管黏膜损伤 2、3 组比较差异无统计学意义( $P=0.318$ ), 但是均好于对照组( $P<0.05$ )。腹腔注射小鼠实验期间体质量较对照组有改善( $P=0.030$ )。结论 口服爱维治可以减轻食管黏膜组织损伤, 一定程度上减轻了食管炎症状, 腹腔应用爱维治可以改善急性放射性食管炎小鼠营养状况。

**关键词:**放射损伤;放射性食管炎;小牛血清去蛋白提取物

中图分类号:R818.05

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)21-2759-03

## Pathological research about taking Actovegin orally to cure acute radiation esophagitis

Gao Ying<sup>1</sup>, Chen Herun<sup>1</sup>, Zhu Xianggao<sup>1</sup>, Pu Weijun<sup>1</sup>, Zheng Hongfang<sup>2</sup>, Chen Yaling<sup>1</sup>, Zhu Guangying<sup>3</sup>

(1. Department of Radiotherapy, People's Hospital of Peking University, Beijing 100044, China;

2. Department of Pathology, People's Hospital of Peking University, Beijing 100044, China;

3. Department of Radiotherapy, Peking University of Oncology, Beijing 100142, China)

**Abstract:** Objective To evaluate the feasibility and effect of taking Actovegin orally in curing acute radiation esophagitis, and to compare the curative effect of oral drugs and abdominal cavity medicine. Methods Thirty male mice were randomly divided into three groups after upper moiety esophageal radiation: the control group (irradiation only), the oral group (take Actovegin orally), and the celiac injection group. The weight change was tracked record weekly, and the mice were killed in batches at the seventh day, the fourteenth day, and the twenty eighth day. The grade about esophageal breakage, inflammation and immunochemical colouration by TGF- $\beta$  were analysed. Results Esophageal breakage in the oral group and the celiac injection group had not significantly difference ( $P=0.318$ ), but they had better than the control group ( $P<0.05$ ); The celiac injection group had less weight decrease than the control group ( $P=0.030$ ). Conclusion The mice's cacotrophia with acute radiation esophagitis can be improved by Actovegin mainline. Taking Actovegin orally can reduce esophageal damage.

**Key words:** radiation injuries; radiation esophagitis; calf serum protein extracts

放射性食管炎是胸部肿瘤放疗最常见的不良反应之一。据报道, 接受胸部放疗的患者中有 2/3 发生食管炎症状, 依据 RTOG/EORTC 评分标准, 2 级食管炎的发生率 12%, 3 级食管炎发生率 3%。当食管接受总剂量达 50 Gy 以上时, 可导致所有患者发生 1 级以上放射性食管炎<sup>[1-2]</sup>。急性放射性食管炎可导致患者生活质量下降, 疗程中断, 严重影响放疗的进程和疗效, 是胸部肿瘤放疗计划顺利完成的主要限制因素之一。因此, 寻找能够有效防治放射性食管炎的理想药物, 对肿瘤治疗的顺利完成尤为重要。本科在临床工作中发现静脉滴注小牛血清去蛋白提取物治疗急性放射性损伤有一定的作用, 但是应用程序复杂, 急性食管炎患者依从性差; 对部分早期急性放射性食管炎患者进行口服途径治疗亦有明显疗效, 而且使用方便, 患者依从性好。作者拟通过本实验为口服小牛血清去蛋白提取物治疗急性放射性食管炎提供基础研究依据。

## 1 材料与方

**1.1 实验动物** C57 小鼠 32 只, 13~15 周龄, 均为雄性, 体质量 25 g 左右, 来源于军事医学科学院实验动物中心, 合格证 Scxk-(军)2007-004。

**1.2 仪器与药品** CT 模拟定位机 Hispeed(美国 GE 公司出品); 直线加速器 Clinac 600C/D(美国 Varian 公司出品); 治疗

计划系统 Focus(美国 CMS 公司出品); 人体组织等效材料 MT-CB-410S(MED-TEC 公司出品); 有机玻璃固定架自行设计定制。小牛血清去蛋白提取物(爱维治)由奥地利奈科明有限公司出产, 规格 10 mL: 400 mg, 证号: H20030623; 3% 戊巴比妥钠由上海新华化工厂生产。

## 1.3 方法

**1.3.1 实验模型及分组** 取 2 只小鼠做未照射对照。其余 30 只小鼠称质量后腹腔注射 2% 戊巴比妥钠 0.05 mL 麻醉, 分别仰卧位并排固定在有机玻璃固定架上。照射范围选择自小鼠颌下 0.3 cm 处开始, 向远端照射 2 cm, 照射野大小 20 cm $\times$ 2 cm, 等效物厚度 4.3 cm, 源皮距 100 cm, 连续照射 Dt 量 30 Gy, 剂量率每分钟 300 跳。将小鼠随机分成 3 组。1 组(对照组)10 只, 正常饲养; 2 组(口服组)10 只, 于照射当天开始口服 10% 爱维治溶液; 3 组(腹腔注射组)10 只, 于照射当天开始腹腔注射 10% 爱维治溶液, 每天 1 次, 每次 1 mL。

**1.3.2 食管黏膜形态学观察** 分批于照射后第 1、2、4 周末断髓处死小鼠, 取上段食管, 固定后石蜡包埋, 切片后 HE 染色, 光镜观察。参考 Trowers 的食管炎病理分级评定食管炎损伤等级<sup>[2]</sup>。放射性食管炎病理变化程度为组织损伤及炎细胞浸润积分之和。

**1.3.3 食管黏膜免疫组织化学观察** 石蜡包埋后的组织块切片后,进行 TGF- $\beta$  染色,评定显色级别以及显色部位。

**1.4 统计学处理** 用 SPSS13.0 统计软件进行数据处理,组间分析采用方差分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

第 1 周小鼠上段食管充血水肿并与周围组织粘连,自然死亡 1 组 3 例,2 组 1 例,3 组 1 例;第 2 周小鼠上段食管充血水肿明显并有出血与周围组织粘连,自然死亡 1 组 1 例,2 组 2 例,3 组 1 例;第 4 周小鼠皮肤表面脱毛增厚,上段食管充血水肿明显并与周围组织粘连严重,自然死亡 1 组 2 例,2 组无死亡,3 组无死亡。3 组体质量减轻中位值分别为:2.9、1.9、0.7 g。方差分析显示,腹腔注射爱维治可以改善急性放射性食管炎小鼠的生存质量,腹腔注射小鼠实验期间体质量较对照组有改善( $P = 0.030$ )。

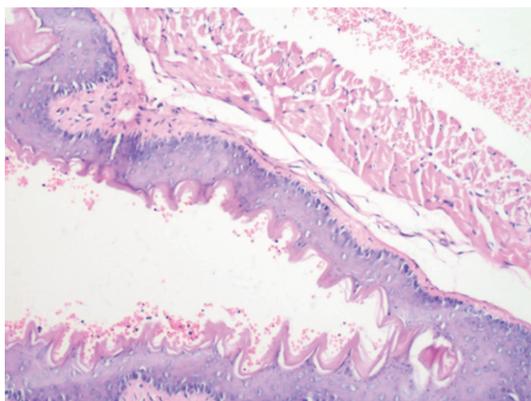


图 1 急性放射性食管炎 1 级病理表现(HE 染色  $\times 100$ )

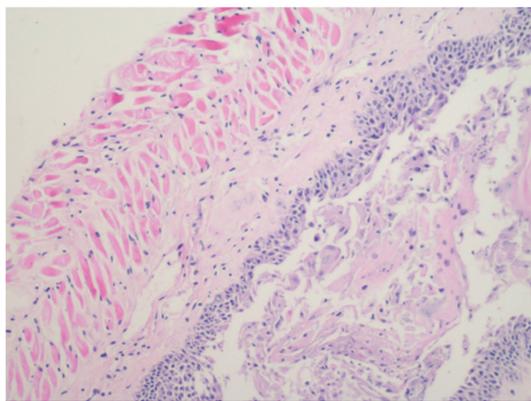


图 2 急性放射性食管炎 2 级病理表现(HE 染色  $\times 100$ )

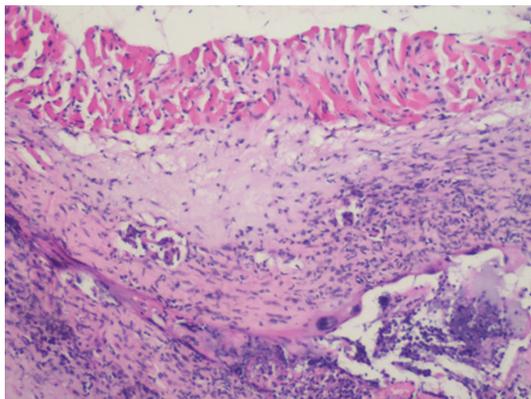


图 3 急性放射性食管炎 3 级病理表现(HE 染色  $\times 100$ )

2 级以上急性放射性食管炎的发生率 1、2、3 组小鼠分别为 40%、30%、20%,3 级以上急性放射性食管炎的发生率分别为 30%、10%、10%。方差分析显示,食管黏膜损伤 2 组与 3 组差异无统计学意义( $P = 0.318$ ),但均好于 1 组( $P < 0.05$ ),见图 1~3。2、3 组炎性浸润分级、TGF- $\beta$  免疫组化染色与 1 组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见图 4~6。

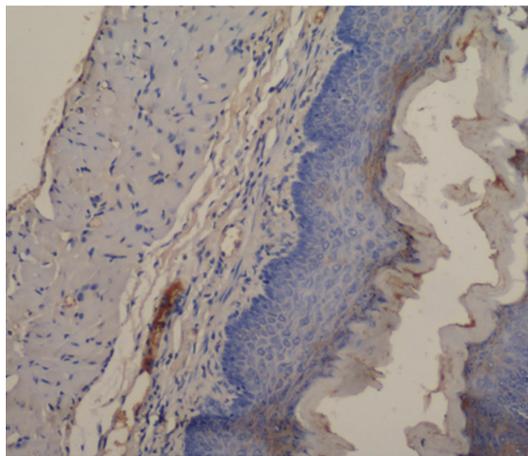


图 4 TGF- $\beta$  染色 1 级染色表现( $\times 100$ )

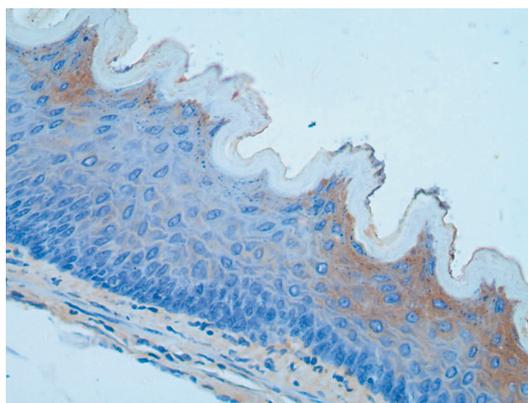


图 5 TGF- $\beta$  染色 2 级染色表现( $\times 200$ )

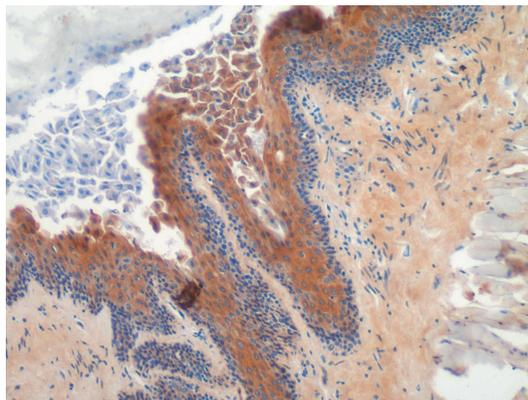


图 6 TGF- $\beta$  染色 3 级染色表现( $\times 100$ )

## 3 讨论

放射性食管炎的发生机制是放射线对生物体产生电离作用,破坏组织细胞。病理表现为:在照射后几天之内上皮层可发生变性,细胞分裂抑制,其下血管充血;照射后第 2 周可见上皮变薄、坏死,黏膜下有充血、水肿等炎症反应;照射后第 3 周上皮坏死、脱落更为严重,出现上皮再生,黏膜下可出现慢性炎症,黏膜下结缔组织增生;照射后第 4 周,上皮再生完全,

所有接受 30 Gy 照射的小鼠均出现了放射性食管炎,其中

但局部仍可出现小溃疡,黏膜下纤维化<sup>[3]</sup>。

国内外对于急性放射性食管炎的治疗目前是以缓解症状为主。一般以庆大霉素、地塞米松、利多卡因等自制的口服液减少患者吞咽疼痛的症状<sup>[4]</sup>。这种方法麻痹了人体的自我保护,有可能使损伤加重。目前不少研究进行了针对减少黏膜损伤及促进修复的尝试,如重组人表皮细胞生长因子(rhEGF)、氨基硫醇类化合物、消化道黏膜保护剂蒙脱石散、钙离子通道阻滞剂等<sup>[5-9]</sup>。

爱维治是以新生 6 个月以内的小牛血用膜过滤技术制成相对分子质量小于  $6\ 000 \times 10^3$  的去蛋白血液提取物。这种蛋白质血液提取物含有 70% 无机物质,如电解质和微量元素的必需元素,以及 30% 有机物质,如寡糖、核酸衍生物、氨基酸、低分子多肽、糖脂类及糖和脂类代谢的中间产物等。其主要成分之一磷酸肌醇寡糖被认为起胰岛素受体后第二信使的作用。其主要作用有:(1)可促进葡萄糖的摄取和利用,同时能抑制乳酸合成,在缺氧状态下有保护细胞的功效,尤其是对神经细胞及血管内皮的保护疗效显著;(2)能促进细胞线粒体的氧化代谢活性,活化细胞功能,增加黏膜的血液供应,促进肉芽组织增生,有修复溃疡的作用。目前主要应用于脑血管疾病、糖尿病性多发神经病变、外周动脉和静脉血流紊乱,以及各种黏膜皮肤损伤的治疗<sup>[10]</sup>。

目前研究已经证实,静脉输入爱维治对于放射性皮肤黏膜损伤有效。Wu 等<sup>[11]</sup>的一项三期临床随机研究也证实放疗期间每天静脉输入爱维治可以明显减轻鼻咽癌患者 3 度放射性黏膜炎的发病率( $P=0.002$ )。孙力军等<sup>[12]</sup>对 70 例急性放射性食管炎患者进行爱维治静脉滴注治疗,取得了明显的疗效。也有临床研究显示,爱维治局部应用对放射性皮肤黏膜损伤也有效。张罗生等<sup>[13]</sup>对随机分组的 120 例鼻咽癌患者进行每日爱维治雾化吸入治疗,实验组 3 度黏膜损伤明显低于对照组( $P<0.05$ ),C 反应蛋白和 TGF- $\alpha$  的增长速度明显减慢( $P<0.05$ )。刘林林等<sup>[14]</sup>应用爱维治加生理盐水保留灌肠治疗盆腔肿瘤放疗引起的急性放射性肠炎,能明显延缓放射性肠炎的发生时间,减轻放射性肠炎的严重程度。

对爱维治治疗放射性黏膜炎的相关研究较少。王文闻<sup>[15]</sup>通过对大鼠放射性肠炎模型的研究证实,爱维治对大鼠放射性肠炎肠上皮细胞有很好的修复作用。本实验通过对急性放射性食管炎模型小鼠进行爱维治不同用药途径的干预,从病理的方面证实:与对照组相比,口服用药和腹腔注射可以减轻 2、3 度急性放射性食管炎的发生率( $P<0.05$ );口服与腹腔注射差异无统计学意义( $P=0.318$ )。而口服组没有达到改善小鼠营养状况的目的,分析原因有:(1)小鼠口服给药途径用量没办法保证;(2)各组小鼠数目较少;(3)口服用药作用深度浅,对较重的食管炎疗效不明显,而本组小鼠模型食管炎较重。

通过本次实验可以得出结论,腹腔应用爱维治确实可以改善急性放射性食管炎小鼠营养状况,而口服爱维治虽然不能起到改善营养状况的作用,但是可以减轻食管黏膜组织损伤,一定程度上减轻了食管炎症状。

#### 参考文献:

[1] 申文江,王绿化.放射治疗损伤[M].北京:中国医药科技

出版社,2001:116-117.

- [2] Trowers E, Thomas C, Silverstein FE. Chemical and radiation induced esophageal injury[J]. *Gastrointest Endosc Clin North Am*, 1994, 4(4): 657-675.
- [3] 陈振东,孙燕,王肇炎.实用肿瘤并发症诊断治疗学[M].合肥:安徽科学技术出版社,1997:268.
- [4] Rajiv S, Adrian C, Chiang G. Radiot herapy basics for family physicians: potent tool for symptom relief[J]. *Can Fam Physician*, 2005, 51(11): 1496-1501.
- [5] 廖英,朱苏雨,肖莲,等.重组人粒细胞集落刺激因子治疗头颈部肿瘤放射性黏膜炎的疗效观察[J]. *中国现代医生*, 2010, 48(22): 27-28.
- [6] Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, et al. Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(30): 3339-3345.
- [7] Bardet E, Martin L, Calais G, et al. Preliminary data of the GORTEC 2000-02 phase III trial comparing intravenous and subcutaneous administration of amifostine for head and neck tumor treated by external radiotherapy[J]. *Semin Oncol*, 2002, 29(6): 572.
- [8] Antonadou D, Coliarakis N, Synodinou M, et al. Randomized phase III trial of radiation treatment +/- amifostine in patients with advanced stage lung cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51(10): 915-922.
- [9] 晋刚,邢月明.康复新液联合蒙脱石散治疗放射性食管炎的临床疗效观察[J]. *中国辐射卫生*, 2012, 21(2): 231-232.
- [10] 潘晓锋,林晓丽,叶潇雨.爱维治的临床新用[J]. *药学实践杂志*, 2006, 24(5): 275-277.
- [11] Wu S, Cui T, Zhao C, et al. A prospective, randomized, multi-center trial to investigate Actovegin in prevention and treatment of acute oral mucositis caused by chemoradiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. *Radioth Oncol*, 2010, 97(1): 113-118.
- [12] 孙力军,张燕慧,王慧礼,等.爱维治联合康复新液治疗急性放射性食管炎的临床观察[J]. *中国实用医药*, 2013, 8(23): 152-153.
- [13] 张罗生,何本夫,罗显荣,等.小牛血清去蛋白提取物对急性放射性黏膜损伤防治的临床研究[J]. *医学研究杂志*, 2012, 41(9): 52-55.
- [14] 刘林林,王红勇,杨建征,等.小牛血去蛋白提取物治疗急性放射性直肠炎的近期疗效观察[J]. *癌症进展杂志*, 2008, 6(3): 316-319.
- [15] 王文闻.放射对小肠黏膜上皮细胞 IL-2 和 IL-6 分泌的影响[J]. *实用癌症杂志*, 2013, 28(4): 335-337.

(收稿日期:2014-01-11 修回日期:2014-03-14)