

沙利度胺预防宫颈癌放疗所致急性放射性肠炎的效果及对 IL-6 水平的影响

罗艳红, 张颖, 郑春艳, 李宇鑫, 张辉

(南华大学附属邵阳医院血液肿瘤科, 湖南 邵阳 422000)

摘要:目的 观察沙利度胺预防宫颈癌放疗所致急性放射性肠炎(ARP)的效果及对患者血清 IL-6 水平的影响。方法 选择 2019 年 1 月~2020 年 2 月我院收治的局部晚期宫颈癌患者 90 例,随机分为试验组与对照组,各 45 例。两组均采用同步放化疗,试验组在对照组的基础上口服沙利度胺直至放疗结束,比较两组放疗期间 ARP 的发生率,放疗前后血清 IL-6 水平及不良反应发生情况。结果 试验组 I~II 级 ARP 发生率(24.44%)低于对照组(42.22%),差异有统计学意义($P<0.05$);对照组中出现 3 例 III 级 ARP,试验组未发生 III 级 ARP;试验组肌酐增高发生率低于对照组,嗜睡发生率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);放疗后两组血清 IL-6 水平均高于放疗前,且对照组高于试验组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 沙利度胺可降低局部晚期宫颈癌放疗所致急性放射性肠炎患者血清 IL-6 水平,从而预防急性放射性肠炎发生,安全性良好。

关键词:沙利度胺;急性放射性肠炎;宫颈癌;放疗;IL-6

中图分类号:R737.33

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2020.21.044

文章编号:1006-1959(2020)21-0143-03

The Effect of Thalidomide in Preventing Acute Radiation Enteritis Caused by Radiotherapy of Cervical Cancer and Its Effect on IL-6 Level

LUO Yan-hong,ZHANG Ying,ZHENG Chun-yan,LI Yu-xin,ZHANG Hui

(Department of Hematology and Oncology,Shaoyang Hospital,Nanhua University,Shaoyang 422000,Hunan,China)

Abstract:Objective To observe the effect of thalidomide in preventing acute radiation enteritis (ARP) caused by radiotherapy of cervical cancer and its effect on patients' serum IL-6 levels.Methods 90 patients with locally advanced cervical cancer admitted to our hospital from January 2019 to February 2020 were selected and randomly divided into experimental group and control group, with 45 cases in each group. Both groups were treated with concurrent chemotherapy and radiotherapy. The test group was given thalidomide until the end of radiotherapy on the basis of the control group. The incidence of ARP, serum IL-6 levels before and after radiotherapy and the occurrence of adverse reactions were compared between the two groups during radiotherapy.Results The incidence of grade I - II ARP in the experimental group (24.44%) was lower than that in the control group (42.22%), the difference was statistically significant ($P<0.05$); there were 3 cases of grade III ARP in the control group, and no grade III ARP in the experimental group The incidence of increased creatinine in the test group was lower than that of the control group, and the incidence of lethargy was higher than that of the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$); the serum IL-6 levels of the two groups after radiotherapy were higher than those before radiotherapy, and the control group was higher in the experimental group, the difference was statistically significant ($P<0.05$).Conclusion Thalidomide can reduce the level of serum IL-6 in patients with acute radiation enteritis caused by radiotherapy for locally advanced cervical cancer, thereby preventing the occurrence of acute radiation enteritis, with good safety.

Key words: Thalidomide;Acute radiation enteritis;Cervical cancer;Radiotherapy;IL-6

宫颈癌(cervical cancer)是女性最常见的恶性肿瘤之一,2018 年全球宫颈癌的发病率及死亡率在女性中均居于第 4 位^[1]。大多数局部晚期宫颈癌患者需要接受盆腔放疗,而超过 81%接受盆腔放疗的患者会发生急性放射性肠炎(ARP)^[2]。ARP 常发生在放疗 3 个月内,表现为腹痛、腹泻以及黏液血便等消化道不适症状,从而中途导致患者中断放疗计划,影响放疗效果。对于急性放射性肠炎进行预防日益重要。2018 版中国放射性直肠炎诊治专家共识中^[3]推荐通过新的放疗技术,如调强放射治疗(SBRT)及物理防护预防 ARP 的发生,但是在临床中 ARP 的发生率仍比较高,因此寻找安全、经济、有效的预防药物至关重要。有研究显示,沙利度胺能够改善放疗引起的炎性损伤。基于此,本研究对局部晚期宫

颈癌患者使用沙利度胺预防急性放射性肠炎,旨在观察其预防效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月~2020 年 2 月在邵阳市中心医院经组织病理学确诊的需行放疗的 90 例中晚期宫颈癌患者作为研究对象。根据计算机随机数字分组将患者分为试验组和对照组,各 45 例。两组年龄、宫颈癌分期、KPS 评分、CTV 剂量等比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。本研究经我院伦理委员会审批通过,患者及其家属对本研究知情同意且已签署知情同意书。

1.2 纳入标准及排除标准 纳入标准:①病理证实为宫颈鳞癌;②国际妇产科联盟(FIGO)2009 分期标准分期为 II B~IV A 期;③年龄 18~80 岁;④预计生存时间大于 3 个月;⑤卡氏评分(KPS) ≥ 70 分;⑥治疗前血常规、肝肾功能、心电图等检查无明显异常。排除标准:①存在胃肠道疾病患者;②沙利度胺过敏者;③神经精神系统异常者;④妊娠及哺乳期妇女;

作者简介:罗艳红(1995.8-),女,湖南邵阳人,硕士研究生,主要从事放射肿瘤研究

通讯作者:张辉(1964.1-),男,湖南邵阳人,本科,主任医师,硕士生导师,主要从事血液肿瘤的临床研究

⑤新近发生血栓事件;⑥严重感染性疾病、免疫性疾病、血液系统疾病、心肝肾等系统的器质性障碍者。

表 1 两组一般资料比较($\bar{x}\pm s, n$)

指标	试验组(n=45)	对照组(n=45)	统计值	P
年龄(岁)	56.36±4.90	58.31±8.03	t=-1.394	0.167
分期			$\chi^2=1.460$	0.692
II B 期	26	25		
III A 期	4	6		
III B 期	7	4		
IV A 期	8	10		
KPS 评分(分)	88.33±8.72	91.00±8.83	t=-1.441	0.153
CVT 剂量(GY)			$\chi^2=0.241$	0.624
45	10	12		
50	35	33		

1.3 方法

1.3.1 放射治疗 所有患者按照放疗靶区勾划前 1 h 排空膀胱及直肠,然后饮水憋尿充盈膀胱,取仰卧位,体膜固定后行 CT 扫描,范围从 L1 水平至坐骨结节下缘,扫描后图像传输至 XIO 计划系统进行靶区勾画。靶区勾画范围参考《宫颈癌诊断与治疗指南第四版》^[9],由两名主任医师勾画讨论后再统一修改靶区范围,由同一物理师采用 XIO 计划系统对患者设计逆向 IMRT 计划。处方剂量 95%PTV 45-50 Gy/25F/5w,外照射剂量达到 30 Gy 后开始后装治疗。外照射危及器官(OARS)的限制:直肠 V50<40%或 V40<50%,膀胱 V50<50%,股骨头 V50<5%,小肠 V50<10%。后装治疗:两组均采用 192Ir 后装治疗机,根据患者的宫腔深度、两侧阴道深度及宫颈口外肿瘤的具体情况设计个性化的施源器大小,所有患者采用纱布条填塞前后阴道,X 线模拟定位机摄取正交 X 线定位,腔内后装治疗每周 1 次,治疗当日不进行外照射,A 点剂量为 30 Gy/5F。

1.3.2 化学治疗 放疗期间两组均同步给予顺铂周疗方案,放疗第 1、8、15、22、29 和 36 天应用。

1.3.3 沙利度胺治疗 试验组于放疗第 1 天开始每晚睡前口服沙利度胺(常州制药厂有限公司,国药准字 H32026129,规格:25 mg/片)100 mg,直至放疗结束。

1.4 观察指标 比较两组放疗期间 ARP 发生率、放疗前、放疗第 20 天 IL-6 变化水平及不良反应。放疗前及放疗第 20 天时,抽取静脉血 3 ml,离心后,用 ELISA(上海抚生实业有限公司)检测 IL-6 水平,并每隔 7 d 进行 1 次 WBC 及肾功能随访。WBC 采用 XT-2000i 血细胞分析仪及其配套试剂检测;肾功能采用化学发光免疫分析方法检测。不良反应包括骨髓抑制、便秘、嗜睡、乏力、肌酐增高等,按照美国国立癌症研究所常见不良反应术语标准 V4.0(CT-CAE4.0)对各种不良反应进行分级。

1.5 评价标准 急性放射损伤分级标准参考美国对急性肠道反应进行分级:①0 级:无变化;②I 级:排便次数增多或排便习惯改变或直肠不适,无需用药;③II 级:腹泻,需用抗副交感神经药,直肠或腹部疼痛需镇痛药;④III 级:腹泻,需肠胃外支持,重度黏液或血性分泌物增多;⑤IV 级:急性或亚急性肠梗阻,瘘或穿孔,胃肠道出血需输血,腹痛或里急后重需置管减压,肠扭转。

1.6 统计学方法 应用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析,进行正态分布检验,符合正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以(%)表示,行 χ^2 检验等。采用双侧检验,P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组放疗期间 ARP 发生率比较 试验组 I~II 级 ARP 发生率低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05);对照组中出现 3 例 III 级 ARP,经治疗后好转,试验组未发生 III 级 ARP,两组均未见放疗中断,见表 2。

表 2 两组放疗期间 ARP 发生率比较[n(%)]

组别	n	I - II	III - IV 级
试验组	45	11(24.44)	0
对照组	45	19(42.22)	3(6.67)

注:两组比较, $\chi^2=6.887, P=0.032$

2.2 两组不良反应发生情况比较 两组主要不良反应有白细胞减少、便秘、乏力,均无因严重不良反应而终止放疗。其中试验组肌酐增高发生率低于对照组,嗜睡程度高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),见表 3。

表 3 两组不良反应发生情况比较[n(%)]

不良反应	试验组(n=45)	对照组(n=45)	χ^2	P
白细胞减少	28(62.22)	31(68.89)	0.443	0.506
便秘	16(35.56)	11(24.44)	1.323	0.25
嗜睡	21(46.67)	7(15.56)	10.161	0.001
乏力	23(51.11)	22(48.89)	0.044	0.833
肌酐增高	6(13.33)	17(37.78)	7.067	0.008

2.3 两组 IL-6 水平比较 放疗前,两组血清 IL-6 水平比较,差异无统计学意义(P>0.05);放疗后,两组血清 IL-6 水平均高于放疗前,且对照组高于试验组,差异有统计学意义(P<0.05),见表 4。

表 4 两组 IL-6 水平比较($\bar{x}\pm s, g/L$)

组别	n	放疗前	放疗后
试验组	45	0.495±0.016	0.525±0.022
对照组	45	0.492±0.016	0.567±0.022

3 讨论

宫颈癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,2018 年全球宫颈癌发病人数约为 570,000,死亡人数约为

311,000, 宫颈癌的发病率及死亡率在女性中均居于第 4 位^[1]。本研究通过观察对比沙利度胺组和对照组预防局部晚期宫颈癌放疗所致急性放射性肠炎发生率和血清 IL-6 水平变化, 发现沙利度胺可降低局部晚期宫颈癌放疗所致急性放射性肠炎患者血清 IL-6 水平, 从而预防急性放射性肠炎发生。

放射性肠炎是盆腔、腹腔及腹膜后肿瘤放疗常见的并发症之一。早期研究表明使用沙利度胺可降低宫颈癌放疗过程中 ARP 发生率, 且严重程度下降^[5,6]。在本研究中, 试验组患者放疗期间发生 I ~ II 级 ARP 有 11 例, 发生率为 24.44%, 而对照组中有 19 例, 发生率为 42.22%, 试验组 I ~ II 级 ARP 的发生率低于对照组, 对照组中出现 3 例 III 级 ARP, 经治疗后好转, 而试验组未发生 III、IV 级 ARP, 两组均未见放疗中断。因此推测使用沙利度胺可预防急性放射性肠炎的发生。

同步放化疗是局部晚期宫颈癌患者标准治疗方案, 其中以铂类作为最主要的化疗药物, 其主要作用是提高放疗的增敏作用, 一方面抑制放疗中肿瘤细胞损伤修复, 另一方面促进肿瘤细胞同步化, 提高放疗的直接杀伤作用。但是以铂类(顺铂)为主的化疗方案往往会引起骨髓抑制程度增加及肾功能损伤。相关研究发现, 沙利度胺可通过降低组织中促炎细胞因子肿瘤坏死因子- α 、IL-6 的水平、升高抗炎细胞因子 IL-10 的水平^[7], 从而减轻肾功能损害。肾功能损伤最重要表现为肌酐增高, 本研究中试验组肌酐增高发生率为 13.33%, 对照组肌酐升高发生率为 37.78%, 试验组肌酐增高发生率低于对照组, 提示沙利度胺可减轻化疗所致肾功能损害, 但这一结果可能仍需更大的研究样本量进一步验证。沙利度胺的常见副作用有便秘、乏力、嗜睡、周围神经病变、皮疹以及深静脉血栓形成等。本研究使用的沙利度胺剂量为 100 mg/d, 观察到的主要不良反应有白细胞减少、便秘、乏力、嗜睡, 均为轻度, 对治疗未造成影响, 提示口服沙利度胺相对安全。

细胞因子 IL-6 已被证实在放射性肠炎的发生中起着关键作用^[8,9]。正常情况下 IL-6 在血清中表达量较低, 当放射性肠炎发生时^[8], 血管内皮细胞损伤, DNA 损伤, NF- κ B 触发激活, 从而导致炎症细胞通过释放大量的自由基, 诱导 COX-2 等物质产生, 同时引起释放促炎性因子(包括 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8)表达迅速上调, 从而导致炎症信号在细胞内或细胞间被不断放大, 引起肠壁损伤, 溃疡形成。Ong YZ 等^[9]通过对大鼠进行分割照射腹部后病理切片, 发现空肠及结肠黏膜的 IL-6 和 TNF- α 的表达明显高于未行放疗组, 且其升高程度与粘膜炎症严重程度相一致。大量研究^[10]发现 TNF- α 可刺激其他细胞引起 IL-6 等炎症细胞升高, 而沙利度胺能够抑

制 TNF- α 生成。另一方面沙利度胺可通过 CD8⁺ T 细胞的刺激而发生作用^[11], 使 IL-2、IL-12、IFN- α 水平上升, 从而增强放疗的疗效。同时, 尹卫华等^[12]研究发现沙利度胺组相较于地塞米松组和单纯光照组, IL-6 水平明显降低, 且病理组织水肿明显减轻。本研究中试验组放疗后第 20 天血清 IL-6 水平较对照组下降, 表明沙利度胺可能通过阻断相关通路进而下调血清 IL-6 等促炎因子水平表达, 减轻放疗后微血管的炎症反应, 对放射性肠炎的微血管损伤起到保护作用, 从而减少放射性肠炎的发生。

综上所述, 沙利度胺可以降低患者放疗期间 ARP 的发生率, 对化疗引起的肾功能损害可能也有一定的积极作用, 安全性良好。同时, 沙利度胺能够降低局部晚期宫颈癌放疗所致 ARP 患者的 IL-6 水平, 达到抑制 ARP 炎症反应的作用。

参考文献:

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.
- [2] Gami B, Harrington K, Blake P, et al. How patients manage gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2003(18):987-994.
- [3] 马腾辉, 秦启元, 王怀明, 等. 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.
- [4] 周琦, 吴小华, 刘继红, 等. 宫颈癌诊断与治疗指南 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(6):613-622.
- [5] 于娇, 雷雨, 靳荣辉, 等. 沙利度胺防治急性放射性直肠炎的临床观察 [J]. 肿瘤防治研究, 2017, 44(5):351-355.
- [6] 程奇乐, 王年飞, 孙彤, 等. 小剂量沙利度胺预防宫颈癌放疗所致急性放射性肠炎的临床观察 [J]. 安徽医学, 2018, 39(9):1102-1105.
- [7] Amirshahrokhi K, Khalili A. Thalidomide ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity by inhibiting renal inflammation in an experimental model [J]. Inflammation, 2015, 38(2):476-484.
- [8] 张希梅, 王佩国, 袁智勇, 等. 对放射性肠炎的认识及其可能的机制探讨 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2017, 26(9):1099-1102.
- [9] Ong YZ, Rachel GJ, Bowen JM, et al. Pro-inflammatory cytokines play a key role in the development of radio-therapy induced gastrointestinal mucositis [J]. Radiation Enteritis, 2010(5):22.
- [10] Tracey KJ, Lane F, Hilkens CM, et al. Introduction of tolerance by TNF-treated dendritic cells [J]. Lancet, 1990, 8648(1):1721-1728.
- [11] Eun SH, Lim SM, Jang SE, et al. Lactobacillus sakei K17, an inducer of IL-10 expression in antigen-presenting cells, attenuates TNBS-induced colitis in mice [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2016, 38(6):447-454.
- [12] 尹卫华, 夏红梅, 钱小军, 等. 沙利度胺对放射性肺损伤大鼠免疫功能的影响 [J]. 广东医学, 2017, 38(6):842-845.

收稿日期: 2020-05-18; 修回日期: 2020-06-04

编辑/成森