

进脑血液循环,防止血栓形成和抗血小板聚集,改善红细胞变形能力,降低血液黏度,清除氧自由基生成、改善脑细胞代谢等作用。与此同时银杏叶胶囊药效成分浓度较高,临床研究和安全性研究的证据等级更高,疗效确切,耐受性良好。在用药安全性方面,观察组不良反应发生率略低于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$),体现了其治疗安全性^[7]。本研究就该治疗方案及效果进行观察,但患者少、随访时间有限,可能有所偏倚,后续仍需大样本研究,挖掘其临床价值,更好的服务于临床。

综上所述,针对颈动脉粥样硬化斑块患者给予阿托伐他汀联合银杏叶制剂治疗,对患者斑块面积改善作用显著,且具有降血脂、改善血流变的作用,有利于减轻炎症反应,安全性高。

〔参考文献〕

(1) 任蓓,张爱香,沙娟娟,等.不同剂量阿托伐他汀钙对脑梗死患者血清炎症因子及颈动脉斑块的影响(J).药物评

价研究,2017,40(6):812-815.

- (2) 郭玮,张京兰,杜朋,等.益气活血法对脑梗死合并代谢综合征患者血脂和颈动脉粥样硬化斑块的影响(J).云南中医学院学报,2017,40(6):40-43.
- (3) 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国头颈部动脉粥样硬化诊治共识(J).中华神经科杂志,2017,50(8):572-578.
- (4) 徐庶,吴秋义,郭刚,等.阿托伐他汀对动脉粥样硬化性脑梗死患者的调脂效果及颈动脉粥样硬化斑块的影响(J).中国现代神经疾病杂志,2015,15(11):904-908.
- (5) 罗祥敏,雷芳,彭俊超,等.基于网络药理学探究银杏叶提取物治疗脑血管痉挛的作用机制(J).化学试剂,2021,43(5):604-609.
- (6) 李焰,岳稳,李婷,等.复方银杏叶对免疫应激仔猪生长性能和血清代谢组学特征的影响(J).动物营养学报,2021,33(4):2311-2320.
- (7) 张建容,周瑜,杨清武.探讨阿托伐他汀钙对脑梗死患者血流血脂及颈动脉斑块的影响(J).中国实用神经疾病杂志,2016,19(1):40-42.

〔文章编号〕 1007-0893(2022)06-0125-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.06.038

hGM-CSF 联合传统药物保留灌肠治疗 子宫内膜癌患者 CRP 的效果

金俊 郭凤虬

(昆山市第一人民医院,江苏 昆山 215300)

〔摘要〕 **目的:**探讨重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(hGM-CSF)联合传统药物保留灌肠治疗子宫内膜癌(EC)患者慢性放射性直肠炎(CRP)的效果。**方法:**选择昆山市第一人民医院2019年1月至2020年12月期间接受治疗的114例EC伴CRP患者,按便利抽样法分为对照组和观察组,各57例。对照组患者给予常规用药方案保留灌肠,观察组患者在对照组的基础上增加hGM-CSF辅助治疗。比较两组患者的灌肠疗效、CRP症状积分、CRP严重程度、局部不良反应。**结果:**观察组患者的治疗总有效率为91.23%,高于对照组的75.44%,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后观察组患者腹痛或不适、大便频率、大便形状、排便异常、黏液便的积分均低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后观察组患者的CRP严重程度轻于对照组,差异具有统计学意义($Z = 2.028$, $P < 0.05$)。治疗期间对照组患者无局部不良反应出现,观察组患者有6例(10.53%)在用药时出现局部疼痛,但均可耐受。两组患者不良反应发生率比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**相较于传统药物保留灌肠治疗EC伴CRP,联合hGM-CSF可降低患者CRP严重程度,促进临床症状缓解,灌肠效果好,且安全性高,局部不良反应可耐受。

〔关键词〕 子宫内膜癌;慢性放射性直肠炎;保留灌肠;重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子

〔中图分类号〕 R 737.33; R 574.63 〔文献标识码〕 B

〔收稿日期〕 2022-01-24

〔作者简介〕 金俊,男,主治医师,主要从事肿瘤放疗科工作。

子宫内膜癌 (endometrial cancer, EC) 好发于女性围绝经期和绝经后, 放疗是治疗该病的有效方法之一, 直肠与子宫的解剖位置相近, 极易受到放射线的损害, 研究表明是直肠组织发生组织学改变^[1], 产生慢性放射性直肠炎 (chronic radiation proctitis, CRP), 导致患者便血、腹泻等, 可增加病死率^[2]。临床通常给予抗菌药物行保留灌肠治疗, 但患者的直肠黏膜存在溃烂损害, 常规抗菌药物仅能一定程度抑制炎症, 对于受损的黏膜无促进修复作用, 效果存在一定局限^[3-4]。重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (human granulocyte-macrophage colony stimulating factor, hGM-CSF) 在临床主要用于烧伤创面修复、放射性口炎创面修复^[5-6], 其用于治疗 EC 伴 CRP, 可能会有助于直肠黏膜的修复, 降低 CRP 的严重程度, 以缓解患者的临床症状。基于此, 本研究将纳入 114 例 EC 伴 CRP 患者, 探讨 hGM-CSF 联合传统药物保留灌肠的治疗效果, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择昆山市第一人民医院 2019 年 1 月至 2020 年 12 月期间接受治疗的 114 例 EC 伴 CRP 患者, 按便利抽样法分为对照组和观察组, 各 57 例。其中对照组年龄 58 ~ 65 岁, 平均年龄 (60.50 ± 3.43) 岁; 放疗 1 ~ 5 月, 平均放疗 (3.55 ± 0.61) 月; 体质量指数 (body mass index, BMI) 22 ~ 28 kg · m², 平均 BMI (25.36 ± 2.18) kg · m²; CRP 分度: II 度 16 例 (28.07%), III 度 21 例 (36.84%), IV 度 20 例 (35.09%); CRP 出现时间: 放射治疗后 8 ~ 16 月, 平均出现时间 (12.56 ± 2.50) 月。观察组年龄 57 ~ 65 岁, 平均年龄 (61.42 ± 3.29) 岁; 放疗 1 ~ 5 月, 平均放疗 (3.62 ± 0.64) 月; BMI 22 ~ 28 kg · m², 平均 BMI (25.49 ± 2.30) kg · m²; CRP 分度: II 度 14 例 (24.56%), III 度 23 例 (40.35%), IV 度 20 例 (35.09%); CRP 出现时间: 放射治疗后 8 ~ 16 月, 平均 (12.73 ± 2.40) 月。两组患者的年龄、放疗时间、CRP 分度等一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 病例选择

1.2.1 纳入标准 (1) 患者有不规则阴道流血、子宫增大等临床表征及体征, 经子宫内膜活检诊断为 EC^[7], 行放疗患者, 伴有 CRP^[8]; (2) 对本研究所用抗菌药物敏感; (3) 对本研究使用药物无过敏反应。

1.2.2 排除标准 (1) 直肠恶性肿瘤; (2) 直肠阴道瘘; (3) 依从性差。

1.3 方法

所有患者均接受同步放疗: 行盆腔外照射, 设定照

射野: 上界平 L5 椎体上缘, 下界平闭孔下缘, 左右界与上下界垂直, 包括股骨头内 1/2。如有腹主动脉旁淋巴结转移, 增加腹主动脉延伸野, 总剂量 DT 30 Gy, 盆腔中央挡铅 4 cm × 10 cm, 全盆腔总量 DT 45 Gy。体外照射每周 5 次, DT 2.0 Gy · d⁻¹。

1.3.1 对照组 给予常规用药方案保留灌肠, 使用 16 × 10⁴ U 的庆大霉素 (河南天方药业股份有限公司, 国药准字 H41020289) + 10 mg 地塞米松 (广州白云山天心制药股份有限公司, 国药准字 H44022090) + 0.5 g 云南白药 (云南白药集团股份有限公司, 国药准字 Z53020798) 与 100 mL 0.9% 氯化钠注射液混合后, 进行保留灌肠。每日接受 2 次灌肠治疗, 连续接受 3 周治疗。

1.3.2 观察组 在对照组基础上增加 150 μg 的 hGM-CSF (厦门特宝生物, 国药准字 S10980037) 辅助治疗, 将 hGM-CSF 与对照组的药液混合后行保留灌肠。每日接受 2 次灌肠治疗, 连续接受 3 周治疗。

1.4 观察指标与评价标准

(1) 灌肠疗效^[9]: 于治疗 3 周后评价疗效。疗效评价标准为, 治愈: 便血、腹泻等临床症状消失, 粪常规及隐血检查正常, 直肠镜检查见肠黏膜正常, 无水肿、糜烂或充血。好转: 临床症状基本缓解, 粪常规检查正常, 直肠镜检查见黏膜有轻微充血或水肿, 糜烂及溃疡面积较治疗前缩小。无效: 患者的临床症状无改善, 粪便隐血检查阳性, 直肠镜检查见黏膜充血、水肿、糜烂。总有效率 = (治愈 + 好转) / 总例数 × 100%。(2) CRP 症状积分: 评价患者腹痛或不适、大便频率、大便形状、排便异常、黏液便进行评分, 0 分为无大便次数及性状改变, 无排便异常; 1 分为偶尔, 有约 1/4 的时间大便次数或性状改变; 2 分为经常, 1/4 ~ 1/2 的时间出现大便次数或性状改变; 3 分为持续出现大便次数或性状改变^[10]。(3) CRP 严重程度, 0 级: 无明显肠道症状; 1 级: 轻微腹泻及轻微痉挛, 或每日大便在 5 次以内, 或轻微直肠黏膜出血; 2 级: 中度腹泻或腹痛, 每日大便多于 5 次, 直肠黏膜过多或间接出血; 3 级: 需外科处理的肠梗阻或出血; 4 级: 肠壁坏死, 穿孔, 瘘道^[11]。(4) 记录两组患者在治疗期间出现的局部不良反应。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验, 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的治疗总有效率比较

观察组患者的治疗总有效率为 91.23%, 高于对照组的 75.44%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者的灌肠疗效比较 (n = 57, n (%))

组别	治愈	好转	无效	总有效
对照组	16(28.07)	27(47.37)	14(24.56)	43(75.44)
观察组	21(36.84)	31(54.39)	5(8.77)	52(91.23) ^a

注：与对照组比较，^aP < 0.05。

2.2 两组患者治疗前后 CRP 症状积分比较

治疗前两组患者的 CRP 症状积分比较，差异无统计学意义 (P > 0.05)；治疗后观察组患者腹痛或不适、大便频率、大便形状、排便异常、黏液便的积分均低于对照组，差异具有统计学意义 (P < 0.05)，见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 CRP 症状积分比较 (n = 57, $\bar{x} \pm s$, 分)

组别	时间	腹痛或不适	大便频率	大便形状	排便异常	黏液便
对照组	治疗前	1.78 ± 0.30	1.85 ± 0.40	1.92 ± 0.49	1.74 ± 0.45	1.65 ± 0.34
	治疗后	0.67 ± 0.18	0.76 ± 0.22	0.86 ± 0.21	0.85 ± 0.21	0.67 ± 0.14
观察组	治疗前	1.84 ± 0.25	1.81 ± 0.37	1.86 ± 0.53	1.80 ± 0.42	1.70 ± 0.40
	治疗后	0.45 ± 0.12 ^b	0.58 ± 0.13 ^b	0.53 ± 0.10 ^b	0.50 ± 0.11 ^b	0.40 ± 0.11 ^b

注：CRP 一慢性放射性直肠炎。与对照组治疗后比较，^bP < 0.05。

2.3 两组患者治疗前后 CRP 严重程度比较

治疗前两组患者的 CRP 严重程度比较，差异无统计学意义 (P > 0.05)；治疗观察组的患者 CRP 严重程度轻于对照组，差异具有统计学意义 (Z = 2.028, P < 0.05)，见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 CRP 严重程度比较 (n = 57, n (%))

组别	时间	0 级	1 级	2 级	3 级	4 级
对照组	治疗前	0(0.00)	21(36.84)	31(54.39)	5(8.77)	0(0.00)
	治疗后	17(29.82)	19(33.33)	20(35.09)	1(1.75)	0(0.00)
观察组	治疗前	0(0.00)	19(33.33)	34(59.65)	4(7.02)	0(0.00)
	治疗后	26(45.61)	19(33.33)	11(19.30)	1(1.75)	0(0.00)

注：CRP 一慢性放射性直肠炎。

2.4 两组患者的不良反应比较

治疗期间对照组患者无局部不良反应出现，观察组患者有 6 例 (10.53 %) 在用药时出现局部疼痛，但均可耐受。两组患者不良反应发生率比较，差异具有统计学意义 (P < 0.05)。

3 讨论

EC 的主要治疗方式为放疗，调强放疗的照射视野及剂量分布虽较为精确，但仍有约 10 % ~ 20 % 的患者会出现 CRP^[12]，严重者可中断放疗，故应积极治疗 CRP。目前临床尚无统一的治疗标准，多应用多种抗菌药物进行保留灌肠治疗，研究表明^[13]，由于患者的直肠黏膜有浅表溃烂等病理改变，常规治疗仅能一定程度改善炎症，对肠黏膜病变的修复作用有限，患者的 CRP 及便血、腹痛等临床症状仍未得到有效缓解。hGM-CSF 是一种具有多种潜能的生长因子，可促进细胞增殖、分化及成熟，其用于辅助常规治疗方案治疗 EC 伴 CRP，可能会有效促进黏膜愈合，缓解 CRP，进一步促进患者的症状改善。

放射线作用于人体后，造成肠黏膜组织发生不同程

度的放射性损伤，光镜下可见黏膜上皮细胞脱落、浅表糜烂等表现，症状表现为腹痛、腹泻或便血^[14]。本研究结果显示：治疗后观察组的总有效率高于对照组 (91.23 % > 75.44 %)，差异具有统计学意义 (P < 0.05)。观察组的 CRP 严重程度轻于对照组，差异具有统计学意义 (P < 0.05)。说明 hGM-CSF 联合传统药物保留灌肠可提高治疗 EC 伴 CRP 的效果，有效缓解 CRP 严重程度。经分析认为，首先，地塞米松可抑制巨噬细胞、白细胞等炎症细胞在肠黏膜处聚集，并减少溶酶体酶及炎症化学介质的释放，同时可减少纤维组织的增生，减轻肠黏膜水肿，庆大霉素有较强的杀菌、抑菌作用，可抑制大肠杆菌、绿脓杆菌等革兰阴性菌，云南白药有活血止痛、化瘀消肿的作用；hGM-CSF 是骨髓源性生长因子，可作用于巨噬细胞与树突状细胞、角质细胞、皮肤黏膜细胞，从而发挥促进创面愈合、调节免疫力等作用。多种药物直接作用于肠道表面病变部位，发挥抗菌、消炎、减轻水肿、调节免疫力等作用，从而促进黏膜的再生修复，缓解 CRP，提高灌肠疗效。

既往研究表明，相较于传统药物保留灌，其联合 rhGM-CSF 治疗子宫颈癌、EC，患者直肠黏膜充血、水肿、溃烂恢复更好，临床有效率更高 (观察组总有效率为 90.63 %，高于对照组的 79.69 %) ^[15]。本研究结果显示：治疗后观察组腹痛或不适、大便频率、大便形状、排便异常、黏液便的积分均低于对照组，差异具有统计学意义 (P < 0.05)。这一结果与既往研究类似。此外，本研究发现，对照组无局部不良反应出现，观察组仅有 6 例患者在用药时出现局部疼痛，但均可耐受，说明 hGM-CSF 联合传统药物保留灌肠治疗 EC 伴 CRP 可有效促进患者的临床症状缓解，且安全性高，局部不良反应可耐受。放射线会损伤黏膜屏障，引起肠道菌群紊乱。经分析，庆大霉素 + 地塞米松 + 云南白药可有效改善

CRP 的引起的炎症渗出与水肿,降低毛细血管的脆性。hGM-CSF 刺激巨噬细胞等免疫细胞迁移至黏膜损伤、溃烂处,改善黏膜的免疫屏障,改善肠道菌群紊乱;并通过释放创面愈合相关生长因子,刺激肠黏膜上皮细胞、成纤维细胞及血管内皮细胞增殖、分化与迁移,促进肠黏膜再上皮化;加速内皮细胞增殖与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)释放,加速新生血管,同时促进胶原纤维的分泌,与新生血管共同形成肉芽组织,填补溃烂组织,修复黏膜屏障,促进黏膜愈合^[16]。常规药物方案联合 hGM-CSF 进行保灌肠,通过缓解 CRP,促进创面愈合,从而缓解腹泻、便血等症状。

综上所述,相较于传统药物保留灌肠治疗 EC 伴 CRP,联合 hGM-CSF 可降低患者 CRP 严重程度的效果更好,促进的临床症状缓解,灌肠效果好,且安全性高,局部不良反应可耐受。本研究也有一定局限,未观察肠镜下患者肠黏膜的恢复情况,不足以全面评价 hGM-CSF 治疗 CRP 的效果。另外本研究纳入观察的样本量偏少,部分研究结果或可出现统计学偏差。在未来的研究中,可进行前瞻想、多中心的研究,并补充观察患者肠黏膜的改善情况。

[参考文献]

(1) 陈恩乐, 杨完, 顾佳乐, 等. 宫颈癌术后辅助 IMRT 中急性放射性小肠炎与改进型体质量指数相关性研究 (J). 中华放射肿瘤学杂志, 2019, 28(1): 23-26.

(2) 臧春宝, 吴爱林, 王慧妍, 等. 磷酸铝凝胶联合康复新液保留灌肠预防宫颈癌放疗后放射性肠炎的临床研究 (J). 蚌埠医学院学报, 2019, 44(8): 1004-1008.

(3) 张跃, 别文华, 马祖帅. 肠复康方联合西药灌肠治疗宫颈癌放疗后湿热蕴结下焦型放射性肠炎临床观察 (J). 现代中西医结合杂志, 2018, 27(32): 74-77.

(4) 丁琴, 芦莹, 宋建波. 保留灌肠对稳定宫颈癌患者直肠体积及防治放射性直肠炎的价值 (J). 中国妇幼保健, 2020, 35(13): 2369-2371.

(5) 杨祖贤, 李挺, 徐俊赐. 莫匹罗星联合重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子凝胶外用治疗深 II 度烧伤创面效果观察 (J). 河北医药, 2018, 40(12): 1845-1848.

(6) 田莹, 程永昌, 王生梅. 重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子辅助治疗急性髓系白血病诱导化学治疗并发口腔黏膜炎的效果分析 (J). 中国临床实用医学, 2020, 11(1): 47-50.

(7) 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 子宫内膜癌诊断与治疗指南 (第四版) (J). 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(8): 880-886.

(8) 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.

(9) 王磊, 那继文, 董晓红, 等. 中药保留灌肠对急性出血性放射性肠炎的疗效及护理观察 (J). 中国中医急症, 2018, 27(5): 842-845, 849.

(10) 刘善军, 刘孝伟, 刘海英, 等. 中西医结合治疗宫颈癌放疗患者放射性直肠炎的疗效观察 (J). 山东医药, 2014, 54(33): 40-41.

(11) 余建云, 李林均, 陈萍, 等. 重组人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子治疗放射性肠炎的临床分析 (J). 内蒙古医科大学学报, 2016, 38(1): 54-57.

(12) 侯来成, 王小芳, 卢桂梅, 等. 3 种方法治疗放射性直肠炎, 溃疡性结肠炎的对比研究 (J). 中国肛肠病杂志, 2018, 38(1): 32-33.

(13) 王娜. 参苓白术散加味口服联合保留灌肠治疗急性放射性肠炎的临床观察 (J). 中国民间疗法, 2020, 28(20): 75-77.

(14) 吴琴静, 彭小玉, 李志强, 等. 痔清消保留灌肠对急性放射性直肠炎的防治效果观察 (J). 湖南中医杂志, 2020, 36(4): 101-103.

(15) 刘媛, 方珊珊, 李泉. 重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子联合传统药物保留灌肠治疗子宫颈癌, 子宫内膜癌患者慢性放射性直肠炎效果观察 (J). 肿瘤研究与临床, 2021, 33(5): 349-352.

(16) 姚燕琴, 周芳, 严青春. 粒细胞集落刺激因子对急性白血病化疗后免疫功能的影响及感染预防价值的分析 (J). 贵州医药, 2021, 45(9): 1364-1365.