

急性放射性肠炎模型研究——两种造模方法的对比与评价

王英杰 王顺金 龚良庚 吴海龙

330006 南昌大学第二附属医院肿瘤科(王英杰、王顺金),磁共振室(龚良庚、吴海龙)

通信作者:王顺金,Email:wangshunjin1950@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.06.000

【摘要】 **目的** 探索可靠的急性放射性肠炎造模方法及判断造模成功的标准。**方法** 98 只大鼠随机分为 7 各组,即正常对照 A 组、分次给量 B 组(4 Gy/次3 次)、分次给量 C 组(4 Gy/次4 次)、分次给量 D 组(4 Gy/次5 次)、单次给量 E 组(12 Gy/次1 次)、单次给量 F 组(16 Gy/次1 次)、单次给量 G 组(20 Gy/次1 次)。腹部照射,观察照射后大鼠体重、排便等的改变。照射后第 3~5 天行 MR,第 4 天解剖测水肿小肠长度、采血测内毒素、取小肠标本观察病理改变。组间比较行成组 *t* 检验。**结果** D、E、F 和 G 组照射后发生不同程度腹泻,且内毒素检测结果为阳性。水肿小肠长度占比 D 组比 C 组增高($P=0.00$),E 组与 D 组相近($P=0.46$)。E 组、F 组与 G 组 MRI 见肠管扩张积液,F 组与 G 组腹腔内见片状积液信号。F 组与 G 组小肠发生不同程度坏死,照射后 14 d 内全部死亡。**结论** 当照射剂量为 33~46 Gy (BED)时,单次给量与分次给量两种造模方法均可成功复制急性放射性肠炎模型,但后者更利于把控。

【关键词】 动物模型; 急性放射性肠炎; 放射性肠损伤

Models of acute radiation enteritis; a comparison and evaluation of two modeling methods Wang Yingjie, Wang Shunjin, Gong Liangeng, Wu Hailong

Department of Oncology (Wang YJ, Wang SHJ), Department of MR (Gong LG, Wu HL), Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China

Corresponding author: Wang Shunjin, Email: wangshunjin1950@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the reliable methods for establishing models of acute radiation enteritis (ARE) and the criteria used to judge whether the model is successfully established. **Methods** A total of 98 rats were randomly divided into normal control group (group A), fractionated dose group B (4 Gy/fraction for 3 fractions), fractionated dose group C (4 Gy/fraction for 4 fractions), fractionated dose group D (4 Gy/fraction for 5 fractions), single fraction group E (12 Gy in a single fraction), single fraction group F (16 Gy in a single fraction), and single fraction group G (20 Gy in a single fraction). Abdominal irradiation was performed for all rats, and the changes in body weight and defecation were observed. Magnetic resonance imaging (MRI) was performed on days 3-5 after irradiation, and on the 4th day, anatomy was performed to measure the length of small intestine with edema, blood samples were collected to measure endotoxins, and the specimens of small intestine were collected to observe pathological changes. The independent-samples *t*-test was used for comparison between groups. **Results** After irradiation, groups D, E, F, and G experienced varying degrees of diarrhea and had positive results from endotoxins test. Group D had a longer length of small intestine with edema than group C ($P=0.00$) and had a similar length as group E ($P=0.46$). Groups E, F, and G showed dilation and dropsy in the intestinal canal on MRI, and groups F and G showed patchy signals of dropsy in the abdominal cavity. Groups F and G showed varying degrees of necrosis in the small intestine and died within 14 days after irradiation. **Conclusions** When the radiation dose is 33-46 Gy (biologically equivalent dose), both single dose and fractionated dose can successfully establish the model of ARE, while fractionated dose can be better controlled.

【Key words】 Animal model; Acute radiation enteritis; Radiation-induced intestinal injury

急性放射性肠炎是腹-盆腔放疗常见并发症,接受腹-盆腔放疗患者 90% 会发生终生排便习惯改变,

15%~20% 腹-盆腔放疗患者因不良反应严重而被迫改变治疗计划,目前临床尚缺乏有效预防和治疗手

段^[1-2]。

急性放射性肠炎相关研究主要以动物模型为基础,但目前尚无统一造模方法。全身照射造模可能导致多器官、组织放射性损伤,产生复杂的病理生理影响。而腹部照射损伤局限,以 20 Gy 以下剂量照射不会引起肝脏和(或)肾脏急性衰竭^[3-7],因而被广泛应用于造模^[8-10]。肠黏膜具有自我修复能力,在临床上总剂量分次给予情况下发生急性放射性肠炎是放射性损伤与组织自我修复反复进行的结果;而目前广泛运用的一次性大剂量照射(单次给量)造模方法^[11-13],所引发的急性放射性肠损伤是否与其一致还存在疑问。有关分次给量造模方法报道较少^[14-15],但其更类似放疗过程。目前尚无将这两种造模方法进行对比研究的报道。本研究将单次给量与分次给量两种造模方法进行比较,以期探索出比较可靠的造模方法及判断造模成功的标准。

材料与方 法

1.材料:清洁级 SD 大鼠,雌性,9~10 周龄,购自江西中医药大学,实验动物质量合格证号:JZDWN0:2014-0176。在清洁级动物房饲养,室温 20~22℃,自然昼夜变化,自由饮水,标准鼠粮喂养。直线加速器 23EX 并实时影像验证系统(美国瓦里安);GE Signa HDxt 3.0T 超导型 MR 成像系统(美国 GE);显色基质鲎试剂盒(厦门市鲎试剂实验厂有限公司)。

2.分组:98 只大鼠适应性喂养 1 周后称重,体重为 210~240 g,随机分成 7 个组(14 只/组):设正常对照 A 组,予假照射;分次给量组 3 个(B 组、C 组、D 组),4 Gy/次,1 次/d,连续腹部照射,使累积剂量分别达到 12、16、20 Gy;单次给量组 3 个(E 组、F 组、G 组),一次性腹部照射,剂量为 12、16、20 Gy。以上大鼠随机分成 2 批,一批(6 只/组)用于大体观察与 MR 扫描,另一批(8 只/组)用于解剖。

3.造模:大鼠照射前禁食 12 h,称重后用戊巴比妥(40 mg/kg)腹腔内注射,取仰卧位固定于木板上,并在大鼠体表画线,避开照射野边缘的半影区,予 6 MV X 射线照射(测得大鼠仰卧位时腹部体厚约 4.0~4.5 cm,6 MV X 射线的建成点深度约 1.5 cm)。单野照射,照射范围为剑突下 2~3 cm 至耻骨联合(肝下缘在剑突下约 2~3 cm),关闭半侧钨门以屏蔽身体其余部位。剂量率 600 cGy/min,剂量时间比 1:1。源皮距 100 cm,大鼠腹部垫 3 mm Bolus,照射完毕等待大鼠苏醒后再送返动物房继续饲养。

4.大体观测与 MR 扫描:观察各组排便和进食等一般状况改变,观察终点为“病情”不再加重(或死亡)。照射后第 3~5 天行 MR 扫描,第 7 天称重,进行照射前后体重比较。

5.解剖与标本处理:照射后第 4 天解剖,解剖前禁食 12 h,用戊巴比妥麻醉,常规消毒,打开腹腔,掀起肝叶暴露肝门深处门静脉,无菌真空管门脉采血 3 ml。沿幽门至回盲部游离出小肠,测量其全长及水肿长度,沿回盲部向头侧 5~10 cm 处切取回肠 1 cm,生理盐水冲洗后用无菌滤纸吸干表面水液。切取肝脏下缘组织及肾脏,小肠及肝肾标本均以 10% 福尔马林固定。血液标本置于 4℃ 离心机中 1000 r/min 离心 10 min,取上清液存于 -20℃ 冰箱中备用。小肠及肝肾组织标本不连续切片后行 HE 染色,光镜下观察病理改变并测量小肠绒毛高度、隐窝深度和肠壁厚度。测量时遵循以下原则:小肠绒毛高度指某一绒毛垂直于肠壁的最远点至黏膜层与黏膜下层分界的垂直距离;显著代偿性异型增生的隐窝不纳入统计。

6.内毒素检测:鲎试剂偶氮基质显色法测定门脉血内毒素浓度,实验器材为厂家提供的去热原无菌材料,严格遵循无菌原则,按产品说明书操作。

7.统计方法:使用 SPSS 16.0 软件对多组间比较行方差分析,组间比较行成组 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.大体改变:照射后第 2 天开始出现明显改变,F 组与 G 组处于濒死状态,全身沾满秽物,进食不足原食量 1/5(G 组几乎不进食),发生持续性脓血便。E 组活动量明显减少,秽物局限于肛周,食量约为原来 1/2,发生持续性稀便伴间歇性脓血便。D 组发生间歇性稀便,进食量稍减少。B 组与 C 组未发生腹泻,一般状况改变不明显。D 组照射后第 5 天出现自愈趋势,稀便逐渐减少,进食量逐渐恢复。E 组照射后第 7 天才出现自愈趋势,脓血便逐渐减少,至照射后第 14 天已无明显脓血便,但个别大鼠仍排泄稀便。F 组与 G 组在照射后 14 d 内陆续死亡。D 组体重较 C 组明显减少,单次给量组体重减少尤其明显,但组间差异无统计学意义(死亡大鼠体重纳入统计)(表 1)。

2.MRI 发现:E 组、F 组及 G 组 MR 平扫可见肠管明显扩张积液,管壁增厚,呈分层状,F 组与 G 组腹腔内见片状长 T_1 长 T_2 积液信号。分次给量组与

空白组 MRI 未见明显异常(图 1)。

表 1 42 只雌性 SD 大鼠分组腹部 X 线照射后第 7 天各组体重变化($\bar{x}\pm s$)

组别	样本量	照射后第 7 天体重(g)
A 组	6	235.38±5.24
B 组	6	218.38±7.60 ^a
C 组	6	213.00±7.75 ^b
D 组	6	204.75±6.65 ^c
E 组	6	176.50±8.00 ^d
F 组	6	171.50±7.80 ^e
G 组	6	174.75±9.16 ^f

注:^b与^a相比 $P=0.18$;^c与^b相比 $P=0.04$;^d与^c相比 $P=0.00$;^e与^d相比 $P=0.23$;^f与^e相比 $P=0.46$

3.解剖发现:B组与C组小肠呈节段性充血,水肿不明显。D组小肠呈弥漫性充血,部分肠段水肿、肠壁张力增大。E组呈全肠充血,肠壁张力明显增大,部分肠段鼓胀,呈节段性水肿。F组小肠呈弥漫性水肿,肠壁张力极大,壁薄质脆,触之易破,部分肠段有坏死倾向。G组呈全肠水肿,可见不同程度的节段性肠坏死,肠壁张力极大(图 2),触之即破,流出褐色粥样物质,散发出腥臭味。此外,F组和G组胃囊内发现大量未消化鼠粮,消化功能明显障碍。

4.水肿小肠长度占比:B组与C组小肠水肿不明显,D组与E组水肿小肠长度占比差异无统计学意义,F组水肿小肠长度占比很高,G组呈全肠水肿(表 2)。

表 2 8 只雌性 SD 大鼠分组腹部 X 线照射后第 4 天各组水肿小肠长度占比($\mu\text{m}, \bar{x}\pm s$)

组别	隐窝深度	肠壁厚度	绒毛高度
A 组	64.31±10.44	198.16±13.02	153.89±9.22
B 组	49.14±11.66 ^a	183.73±18.89 ^a	137.26±13.23 ^a
C 组	41.65±9.98 ^b	183.64±19.65 ^b	133.18±12.19 ^b
D 组	24.40±7.13 ^c	137.78±13.48 ^c	99.53±11.27 ^c
E 组	21.25±7.68 ^d	121.93±12.43 ^d	97.53±14.15 ^d
F 组	15.31±5.89 ^e	94.78±16.25 ^e	72.68±11.92 ^e
G 组	10.15±1.95 ^f	58.11±10.03 ^f	38.76±5.43 ^f

注:^b与^a相比 $P=0.43$;^c与^b相比 $P=0.00$;^d与^c相比 $P=0.46$;^e与^d相比 $P=0.00$;^f与^e相比 $P=0.00$

5.小肠黏膜病理改变:B组和C组肠黏膜病理改变轻微。D组与E组呈典型的 ARE 肠黏膜病理改变:绒毛水肿、倒伏,部分绒毛糜烂脱落,绒毛高度与隐窝深度降低,绒毛、肠腺及肠黏膜基本结构仍然存在。F组黏膜糜烂严重,腺体结构破坏。G组肠黏膜结构已完全破坏(表 3、图 3)。

6.内毒素水平:A组、B组及C组内毒素检测结果均为阴性,阳性诸组间比较差异无统计学意义

($F=0.47, P=0.704$) (表 4)。

表 3 8 只雌性 SD 大鼠分组腹部 X 线照射后第 4 天各组小肠组织病理改变($\bar{x}\pm s$)

组别	小肠长度(cm)	水肿小肠长度(cm)	水肿小肠长度比
A 组	90.25±3.50	0	0
B 组	91.75±3.88	13.75±4.43	0.150±0.05 ^a
C 组	90.88±2.90	15.25±3.58	0.168±0.04 ^b
D 组	91.12±2.75	29.50±5.78	0.324±0.07 ^c
E 组	91.50±2.93	32.12±6.96	0.351±0.08 ^d
F 组	91.12±3.64	68.50±7.33	0.752±0.08 ^e
G 组	89.00±3.51	89.00±3.51	1.000±0.00 ^f

注:^b与^a相比 $P=0.05, 0.99, 0.37$;^c与^b相比 $P=0.00, 0.00, 0.00$;^d与^c相比 $P=0.24, 0.00, 0.70$;^e与^d相比 $P=0.03, 0.00, 0.00$;^f与^e相比 $P=0.00, 0.00, 0.00$

表 4 雌性 SD 大鼠分组腹部 X 线照射后第 4 天各组内毒素水平($\bar{x}\pm s$)

组别	样本量(只)	内毒素浓度(EU/ml)
A 组	8	-0.003±0.000
B 组	8	-0.003±0.000
C 组	8	-0.003±0.000
D 组	8	0.971±0.009
E 组	8	0.947±0.014
F 组	5	0.103±0.019
G 组	4	1.100±0.061

讨 论

不同文献报道的造模剂量值跨度很大,出现这种情况除了实验动物与辐照设备差异外,没有可靠的造模标准也是其中重要原因。这里所说的没有可靠造模标准有 3 种情况:第 1 种是直接采用文献报道的照射剂量,没有造模标准^[16-18]。因实验动物与设备(主要是射线特性和建成点深度)等方面差异,同样照射剂量产生的放射性损伤可能截然不同。第 2 种是对(模型)肠黏膜损伤程度进行了评分和分级^[19-21],或以典型病理改变作为造模标准^[22-23]。肠黏膜病理改变是判断急性放射性肠炎的重要条件,但并非充分条件,照射野内肠损伤程度并不均一,病理更多反映的是局部改变而非整体改变,且病理半定量研究也往往带有一定程度主观偏倚。而小肠病理改变与实验动物“病情”轻重之间关系是很难准确把握的,何种程度病理改变代表肠黏膜屏障完整性已被破坏?何种程度病理改变代表实验动物损伤过重(濒死或死亡)?单纯依靠病理证据是无法作出准确判断的。第 3 种是以实验动物出现腹泻和(或)血便作为造模标准^[24-25]。急性放射性肠炎发病机制复杂,以某一症状作为造模标准明显是不可

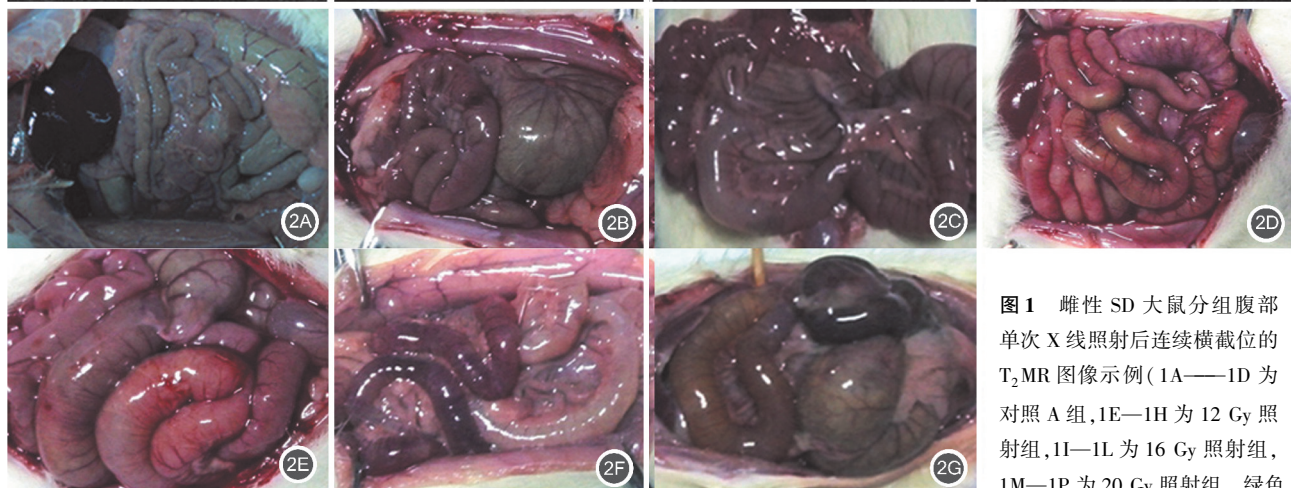
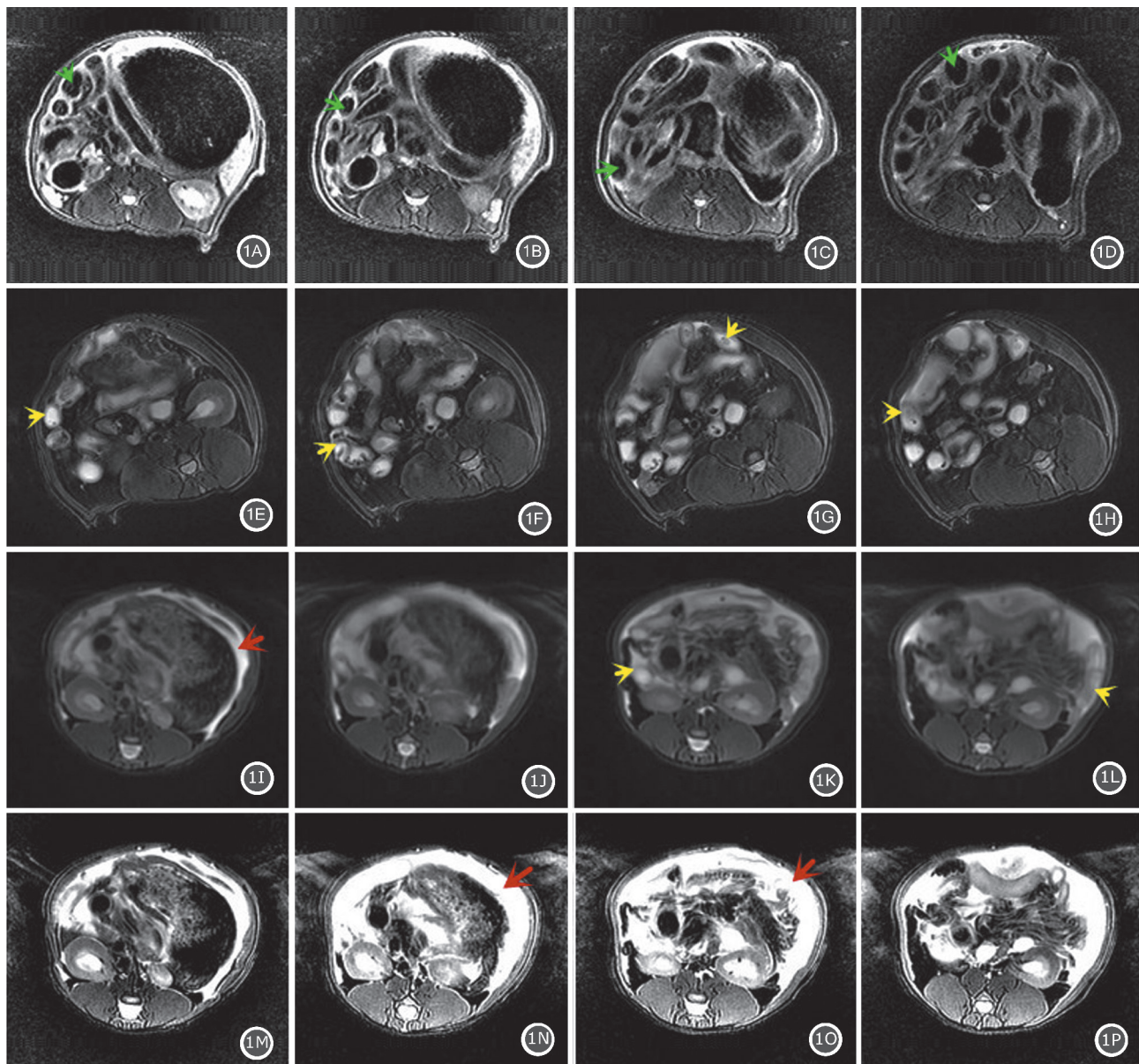


图1 雌性SD大鼠分组腹部单次X线照射后连续横截位的T₂MR图像示例(1A—1D为对照A组,1E—1H为12 Gy照射组,1I—1L为16 Gy照射组,1M—1P为20 Gy照射组。绿色箭头示正常肠管,黄色箭头示肠管扩张积液,红色箭头示肠腔积液)

图2 雌性SD大鼠分组腹部X线照射后小肠解剖标本示例[2A为对照;2B、2C、2D分别为分次照射12、16、20 Gy(4 Gy/次,1次/d),2E、2F、2G分别为单次照射12、16、20 Gy。绿色箭头示正常肠管,黄色箭头示肠管扩张积液,红色箭头示肠腔积液]

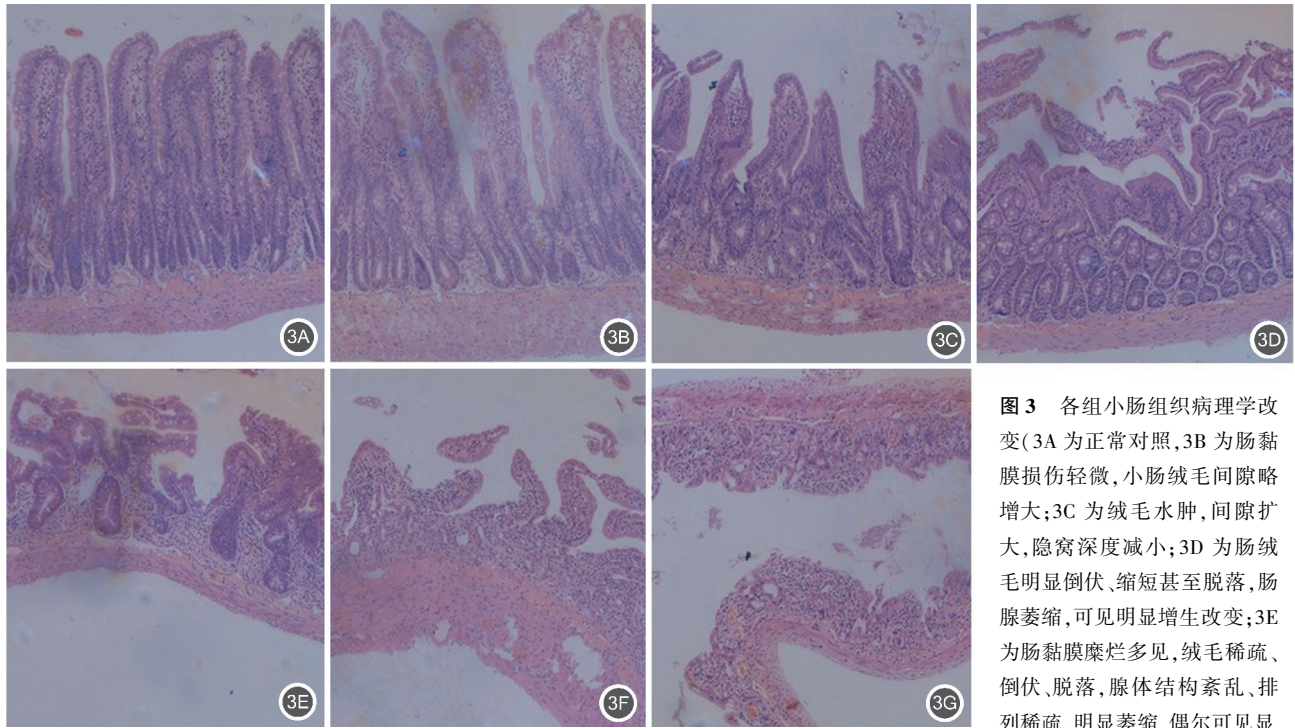


图3 各组小肠组织病理学改变(3A为正常对照,3B为肠黏膜损伤轻微,小肠绒毛间隙略增大;3C为绒毛水肿,间隙扩大,隐窝深度减小;3D为肠绒毛明显倒伏、缩短甚至脱落,肠腺萎缩,可见明显增生改变;3E为肠黏膜糜烂多见,绒毛稀疏、倒伏、脱落,腺体结构紊乱、排列稀疏、明显萎缩,偶尔可见显著代偿性增生的隐窝;3F为肠黏膜呈多灶性溃疡,绒毛稀疏、倒伏、脱落,腺体结构破坏,呈空泡样改变;3G为肠黏膜结构已完全破坏)

著代偿性增生的隐窝;3F为肠黏膜呈多灶性溃疡,绒毛稀疏、倒伏、脱落,腺体结构破坏,呈空泡样改变;3G为肠黏膜结构已完全破坏)

靠的。绝大多数学者都接受以肠黏膜屏障完整性被破坏作为判断急性放射性肠炎的标准,但这一标准却需要其他证据证明,单一证据易受其他因素干扰,出现假阳性和(或)假阴性。因此,急性放射性肠炎造模标准应包括定量(如血液内毒素检测等)与定性(如症状、解剖学证据等)两种证据,并至少具备3项以上证据。此外,损伤太轻或损伤过重(持续性脓血便、肠黏膜弥漫性出血、动物死亡或濒死)都不适合作为急性放射性肠炎模型。

B组与C组未发生腹泻,小肠水肿及肠黏膜病理改变不明显,且内毒素阴性,提示肠黏膜屏障完整性未被破坏。D组与E组分别发生间歇性稀便和持续性稀便伴间歇性脓血便,体重、肠黏膜病理改变及水肿小肠长度占比与C组比较差异有统计学意义,且门脉血内毒素检测阳性,多项证据证明肠黏膜屏障完整性已经被破坏。E组与D组比较,腹泻更严重,MRI可见明显肠管扩张积液和肠壁水肿表现,且两组在体重及肠黏膜病理改变上E组损伤程度较D组稍重。F组与G组照射后陆续死亡,MRI示肠壁严重水肿、肠管明显扩张积液并腹水,可见损伤过重。值得注意的是,F组与G组相比,腹水较少,仍可少量进食(可见胃肠功能呈不完全性障碍),且G组小肠坏死程度更高,两组在水肿小肠长度占比及肠黏膜病理改变上不同。

F组照射剂量接近致死剂量临界点,G组已达超

致死剂量,而D组照射剂量则临近引起大鼠急性放射性肠炎的阈剂量。因此,本实验的造模剂量窗口以BED表示为33~46 Gy(其 α/β 为6.0~8.3 Gy,D组BED值为29.64~33.33 Gy,E组为29.35~36.00 Gy,F组为46.84~58.67 Gy)。D组与E组BED值相近,两组均成功引起急性放射性肠炎,可见当照射剂量为33~46 Gy(BED)时,单次给量与分次给量两种造模方法均可成功复制急性放射性肠炎模型。但在总剂量大、分次剂量小情况下,单次给量BED增幅明显高于分次给量,容易因BED增加太快而突破亚致死剂量,而分次给量因BED增加较慢可边照射边观察,更利于把控。

总之,分次给量腹部照射造模方法制作的急性放射性肠炎模型放射性损伤局限,损伤程度易把控,且制作简单可大量复制,值得推荐。随着精准放疗技术进步,新的造模方法有待探索。

参考文献

- [1] Matthews MA, Watkins D, Darbyshire A, et al Heparin-binding EGF-like growth factor (HB-EGF) protects the intestines from radiation therapy-induced intestinal injury [J]. J Pediatr Surg, 2013, 48(6): 1316-1322. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2013.03.030.
- [2] Stacey R, Green JT. Radiation-induced small bowel disease: latest developments and clinical guidance [J]. Ther Adv Chronic Dis, 2014, 5(1): 15-29. DOI: 10.1177/2040622313510730.
- [3] Wang TJ, Liu ZS, Zeng ZC, et al. Caffeine does not enhance radiosensitivity of normal liver tissue *in vivo* [J]. Mol Biol Rep, 2011, 38(7): 4359-4367. DOI: 10.1007/s11033-010-0563-7.
- [4] Cameron S, Schwartz A, Sultan S, et al. Radiation-induced damage

- in different segments of the rat intestine after external beam irradiation of the liver [J]. *Exp Mol Pathol*, 2012, 92(2):243-258. DOI: 10.1016/j.yexmp.2011.11.007.
- [5] Chu J, Zhang X, Jin L, et al. Protective effects of caffeic acid phenethyl ester against acute radiation-induced hepatic injury in rats [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2015, 39(2):683-689. DOI: 10.1016/j.etap.2015.01.020.
- [6] Kanter M, Topcu-Tarlacalisir Y, Uzal C. Role of amifostine on acute and late radiation nephrotoxicity: a histopathological study [J]. *In Vivo*, 2011, 25(1):77-85.
- [7] Kucuktolu E. Protective effect of melatonin against radiation induced nephrotoxicity in rats [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(8):4101-4105. DOI: http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2012.13.8.4101.
- [8] 阎皓, 王辉, 张恒, 等. 白藜芦醇对急性辐射损伤小鼠的防护作用[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2014, 34(7):512-515. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098. 2014.07.008.
- Ge G, Wang H, Zhang H, et al. Protective effects of resveratrol on acute radiation injury in mice [J]. *Chin J Raiol Med Prot*, 2014, 34(7):512-515. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098. 2014.07.008.
- [9] 王瑜, 张再重, 陈少全, 等. N-乙酰半胱氨酸对大鼠辐射损伤相关肠屏障功能障碍的防护作用[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2010, 13(3):219-222. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274. 2010.03.016.
- Wang Y, Zhang ZCH, Chen SHQ, et al. Protective effect of N-acetyl cysteine on intestinal barrier dysfunction associated with radiation injury in rats [J]. *Chin J Gastrointest Surg*, 2010, 13(3):219-222. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274. 2010.03.016.
- [10] 常鹏宇, 姜新, 曲超, 等. 脂肪干细胞修复放射性肠上皮损伤的实验研究[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2014, 34(4):271-274. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098. 2014.04.008.
- Chang PY, Jiang X, Qu CH, et al. Experimental study on the repair of radiation-induced intestinal epithelial injury by adipose derived stem cells [J]. *Chin J Raiol Med Prot*, 2014, 34(4):271-274. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098. 2014.04.008.
- [11] Jang SY, Park JW, Bu Y. Protective effects of hominis placenta hydrolysates on radiation enteropathy in mice [J]. *Nat Prod Res*, 2011, 25(20):1988-1992. DOI: 10.1080/14786419.2010.513035.
- [12] Driák D, Osterreicher J, Reháková Z, et al. Expression of phospho-Elk-1 in rat gut after the whole body gamma irradiation [J]. *Physiol Res*, 2008, 57(5):753-759.
- [13] 杜傲男, 徐静, 何燕, 等. 神经源性分化因子对小鼠放射性肠损伤的治疗作用[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2015, 35(1):45-48. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098. 2015.01.008.
- Du AN, Xu J, He Y, et al. The therapeutic effect of neurogenic differentiation factor on radiation-induced intestinal injury in mice [J]. *Chin J Raiol Med Prot*, 2015, 35(1):45-48. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098. 2015.01.008.
- [14] Karliczek A, Zeebregts CJ, Benaron DA, et al. Preoperative irradiation with 5 x 5 Gy in a murine isolated colon loop model does not cause anastomotic weakening after colon resection [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2008, 23(11):1115-1124. DOI: 10.1007/s00384-008-0507-z.
- [15] Gremy O, Benderitter M, Linard C. Acute and persisting Th2-like immune response after fractionated colorectal gamma-irradiation [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(46):7075-7085. DOI: 10.3748/wjg.14.7075.
- [16] Wang R, Yuan W, Zhao Q, et al. An experimental study of preventing and treating acute radioactive enteritis with human umbilical cord mesenchymal stem cells [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2013, 6(12):968-971. DOI: 10.1016/S1995-7645(13)60173-X.
- [17] Song S, Chen D, Ma T, et al. Molecular mechanism of acute radiation enteritis revealed using proteomics and biological signaling network analysis in rats [J]. *Dig Dis Sci*, 2014, 59(11):2704-2713. DOI: 10.1007/s10620-014-3224-1.
- [18] Toklu HZ, Sehirli O, Ozyurt H, et al. Punica granatum peel extract protects against ionizing radiation-induced enteritis and leukocyte apoptosis in rats [J]. *J Radiat Res*, 2009, 50(4):345-353. DOI: 10.1269/jrr.08126.
- [19] Rubio CA, Jalnas M. Dose-time-dependent histological changes following irradiation of the small intestine of rats [J]. *Dig Dis Sci*, 1996, 41(2):392-401.
- [20] 于涛, 石柳, 邓娜, 等. 肠上皮干细胞标志分子在小鼠放射性肠炎中的表达[J]. *中华消化杂志*, 2011, 31(5):325-329. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432. 2011.05.010.
- Yu T, Shi L, Deng N, et al. Expression of intestinal epithelial stem cell marker in mice with radiation enteritis [J]. *Chin J Digest*, 2011, 31(5):325-329. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432. 2011.05.010.
- [21] Xu W, Chen J, Xu L, et al. Acute radiation enteritis caused by dose-dependent radiation exposure in dogs: experimental research [J]. *Exp Biol Med*, 2014, 239(12):1543-1556. DOI: 10.1177/1535370214533884.
- [22] 洪智攀, 武寒飞, 赵克, 等. 不同照射剂量下大鼠急性放射性肠炎模型的建立与比较[J]. *中华实验外科杂志*, 2012, 29(11):2317-2320. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030. 2012.11.077.
- Hong ZHP, Wu HF, Zhao K, et al. Establishment and comparison of acute radiation enteritis model in rats under different irradiation doses [J]. *Chin J Experiment Surg*, 2012, 29(11):2317-2320. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030. 2012.11.077.
- [23] 徐伟, 金晶. 直线加速器诱发大鼠急性放射性肠炎模型的建立[J]. *实用临床医药杂志*, 2013, 17(11):9-11. DOI: 10.7619/jcmp.201311003.
- Xu W, Jin J. Establishment of acute radiation enteritis model in rats induced by linear accelerator [J]. *J Pract Clin Med*, 2013, 17(11):9-11. DOI: 10.7619/jcmp.201311003.
- [24] 王玉, 周冬枝, 夏欣欣, 等. 大黄素对急性放射性肠炎肠黏膜屏障的保护作用[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2013, 34(2):248-252.
- Wang Y, Zhou DZH, Xia XX, et al. Protective effect of emodin on intestinal mucosal barrier in acute radiation enteritis [J]. *J Xi'an Jiaotong Univ (Med Sci Ed)*, 2013, 34(2):248-252.
- [25] Abbasoglu SD, Erbil Y, Eren T, et al. The effect of heme oxygenase-1 induction by octreotide on radiation enteritis [J]. *Peptides*, 2006, 27(6):1570-1576. DOI: 10.1016/j.peptides.2005.11.012.

(收稿日期:2015-05-04)