

复方芍根口服液修复放射性食管炎免疫功能损伤的实验研究

沈莉, 单保恩, 张莉, 卢付河, 郭秀娟

中图分类号: R818.052 文献标识码: A 文章编号: 1004-714X(2007)02-0137-03

【摘要】 目的 研究复方芍根口服液对大鼠急性放射性食管炎免疫功能损伤的修复作用。方法 将 128 只 Wistar 大鼠随机分为 8 组。以 $43\text{Gy}^{60}\text{Co}-\gamma$ 射线诱导大鼠放射性食管炎的发生, 并用不同方法进行治疗。用流式细胞术检测各实验点大鼠外周血 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+ T 淋巴细胞的绝对值与百分率, 用血细胞仪检测大鼠外周血白细胞及分类的变化, 用免疫浊度法检测大鼠血清 IgG 及补体 C3 的含量。结果 辐射导致放射性食管炎大鼠白细胞总数、淋巴细胞百分率及计数、 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+ T 淋巴细胞绝对值、IgG 及补体 C3 水平降低。与单纯放射组相比, 中药口服液处理组可提高大鼠淋巴细胞百分数。大剂量中药口服液预防用药可明显提高大鼠淋巴细胞计数, 而西药治疗组大鼠的白细胞总数、淋巴细胞百分率及总数却有所降低 ($P < 0.05$)。中药大剂量预防及治疗组均可显著提高大鼠外周血中 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+ T 淋巴细胞的绝对值 ($P < 0.001$)。与单纯放射二组相比西药治疗组 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+ T 淋巴细胞的绝对值明显降低 ($P < 0.001$)。与单纯放射二组相比, 中药口服液大剂量预防组可以提高大鼠血清补体 C3 的含量 ($P < 0.05$)。西药治疗后 IgG 及补体 C3 却降低了 ($P < 0.01$)。结论 复方芍根口服液具有修复放射性食管炎大鼠损伤了的细胞免疫及体液免疫的功能。

【关键词】 放射; 食管炎; 免疫损伤; 修复

The Study on the Immunity Restoring Function of QWPROL in Treating Experimental Radiation Esophagitis SHEN Li, SHAN Bao-en, ZHANG Li et al Research Center, the fourth hospital of Hebei medical university, Shijiazhuang 050011 China

【Abstract】 Objective To study the restorative function of compound white peony root oral liquids (QWPROL) in treating rats' experimental acute radiation-induced esophagitis from the aspect of immunodeficiency. Methods 128 Wistar rats were divided into eight groups. The radiation esophagitis was induced by $43\text{Gy}^{60}\text{Co}$. Then the rats were treated with medicine in different ways. On every experimental point the absolute number and percentage of T lymphocyte subsets were analyzed by flow cytometry. The changes of the leukocyte in number and differential count were detected by haemocytometer. IgG and C3 in rats' serum were analyzed by immunological turbidimetry. Results Radiation brought on decrease of experimental rats' leukocyte count, the lymphocyte differential count, absolute count and absolute T lymphocyte subsets in the blood and the content of IgG and C3 with radiation esophagitis. QWPROL could increase the lymphocyte percentage compared that in with the radiated group 2. The preventive (high dose) could increase lymphocyte count while Western medicine decreased rats' leukocyte count, lymphocyte percentage and absolute count ($P < 0.05$). The absolute T lymphocyte subsets in rats' peripheral blood increased in the group infused with QWPROL (high dose) ($P < 0.001$). Compared with the radiated group 2, the absolute T lymphocyte subsets decreased significantly ($P < 0.001$), and the content of complement C3 increased in the group infused with QWPROL (high dose) ($P < 0.05$) but decreased in the group infused with Western medicine ($P < 0.01$). Conclusion QWPROL plays the role of restoring the cytotoxicity and immunity damaged by radiation in rats with radiation esophagitis.

【Key words】 Radiation; Esophagitis; Immunodeficiency; Restore

头颈部^[1]、胸部及其他部位^[2]肿瘤患者放疗后, 与放疗前相比 T 淋巴细胞绝对值下降, T 淋巴细胞亚群的动态平衡也发生了变化, 造成机体免疫功能降低, 常发生放射性食管炎。癌症患者放疗后细胞、体液免疫功能降低的情况会持续数月或数年, 该现象在经 $^{60}\text{Co}-\gamma$ 射线照射的小鼠实验中也进一步证实^[3]。这可能是由于放射性射线作用于机体免疫系统, 从而抑制了免疫系统的功能, 该现象可能与放射性食管炎长期难以治愈有关。复方芍根口服液是治疗放射性食管炎的效果较好的中药制剂, 但其作用机制不明确。本研究主要分析了经复方芍根口服液治疗的放射性食管炎大鼠白细胞及细胞和体液免疫指标的变化, 从对免疫系统的影响上阐明复方芍根口服液可能通过对放射性射线损伤的免疫修复作用从而防治放射性食管炎。

1 材料和方法

1.1 实验动物 128 只清洁级 Wistar 大鼠, 180~220g 雌雄

基金项目: 河北省科技厅科研基金资助项目 (04236101D-252004-2005)

作者单位: 河北医科大学第四医院, 河北 石家庄 050011

作者简介: 沈莉 (1973~), 女, 满族, 上海青浦人, 主管检验师, 从事临床检验诊断工作。

通讯作者: 单保恩, Email: baoben.shan@yahoo.com.cn

各半。由河北省实验动物中心提供 (动物合格证号为 DK0512053)。

1.2 药物 复方芍根口服液采用中药药方制备, 主要成分为白芍、山豆根、白芨等 14 味中药。首先用单提法, 后采用少量分次蒸发浓缩法制备中药口服液—复方芍根合剂, 该制剂生药浓度为 2.88g/ml , 相对密度约为 1.18 并采用理化鉴别法及薄层色谱法鉴别控制其内在质量。西药治疗药物为盐酸利多卡因 (2%, 上海复星朝晖药业公司)、地塞米松 (5mg/g 支, 浙江仙琚制药股份有限公司)、硫酸庆大霉素 (4万 U/ml , 华北制药集团制剂有限公司) 和生理盐水 (250ml , 石家庄四药有限公司)。

1.3 主要试剂 FITC 标记小鼠抗大鼠 CD_3 单克隆抗体 (克隆号 1F4)、小鼠抗大鼠 CD_4 FITC- CD_8 RPE 双标记单克隆抗体 (克隆号 W3/25 CD_8 克隆号 OX8) (美国 Serotec 公司产品)、免疫浊度法血清免疫球蛋白 IgG 补体 C3 试剂盒 (批号 717007) (上海太阳生物技术公司)。

1.4 主要仪器 BECKMAN Coulter ACT diff 型血细胞记数仪 (美国 Beckman Coulter 公司), DR-HW-I 型电热恒温水箱 (北京西城区医疗器械厂生产), EPics-XLII 型流式细胞仪 (美国 Beckman Coulter 公司), 紫外可见分光光度计 (北京普析通用仪器有限责任公司), Labofuge 400R 低温高速离心机 (德国), -80°C 超低温冰柜 (德国 Hettich 公司)。

1.5 放射性食管炎动物模型的制作^[4] 大鼠经 $^{60}\text{Co}\gamma$ 射线

43Gy局部照射后第 7天和 14天,所有雌性及雄性大鼠均可出现食管炎病理损伤。

1.6 实验动物的分组及给药方法 将放射性食管炎动物模型随机分为预防组、治疗组、单纯照射组并以正常大鼠(不做任何处理)作为对照。预防组和治疗组分别连续用药 14d和 8d。预防组分为复方芍根口服液正常剂量及大剂量预防组(从放射结束开始给药)。治疗组分为复方芍根口服液正常剂量及大剂量治疗组(从放射结束后第 7天给药)和西药治疗组(从放射结束后第 7天给药)。单纯照射组分为照射一组和照射二组(从大鼠放射结束后不经任何处理分别于第 7和 14天处死)。复方芍根口服液正常剂量和大剂量给药量生药浓度分别为 0.475 g/ml和 1.425 g/ml。大鼠口服西药治疗药物由临床上普遍应用的药物根据药理学用量标准调整用药量^[5,6]。大鼠西药口服液浓度为:人用药(NS 250ml 2%利多卡因 20 ml地塞米松 10mg硫酸庆大霉素 32万 U)浓度的 0.16倍。大鼠灌药量为 2 ml/次,3次/日,间隔 6h给药。大鼠服药后,禁食禁水 30min。

1.7 血液标本的采集 实验大鼠于各实验点用 2%戊巴比妥钠经腹腔麻醉给药(45mg/kg)后采集眼球流出的血液收集入 EDTA-K₂·2H₂O抗凝管中,迅速混匀,用于 T淋巴细胞亚群分析及血液分析。从股静脉采血 3ml,3 000 r/min离心 10min,留取血清, -80℃保存,用于血清 IgG及补体 C₃的测定。

1.8 免疫荧光染色 取大鼠 EDTA-K₂抗凝血 100μl于两个试管底部,加入 FITC标记小鼠抗大鼠 CD₃单克隆抗体及小鼠抗大鼠 CD₄(FITC)-CD₈(RPE)双标记单克隆抗体各 10μl,充分混匀,室温避光染色 30min,进行流式细胞术检验。应用 EX-PO32 ADC软件分析并报告出 T淋巴细胞(CD₃⁺)、Th细胞(CD₃⁺CD₄⁺CD₈⁻)和 Tc细胞(CD₃⁺CD₄⁻CD₈⁺)百分率和绝对

对数, Th/Tc (CD₃⁺CD₄⁺CD₈⁻/CD₃⁺CD₄⁻CD₈⁺)细胞比值。

1.9 外周血白细胞分析 取各实验点大鼠 EDTA-K₂抗凝血进行白细胞的检测。

1.10 大鼠血清 IgG和补体 C₃含量测定 用免疫浊度法检测大鼠血清中的 IgG及补体 C₃含量。

1.11 数据的统计学处理 数据均采用 SPSS13.0软件包进行统计学分析。数据比较用 One Way ANOV分析,均数的两两比较采用 Student-Newman-Keuls检验。数据结果均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, P<0.05有统计学差异。

2 结果

2.1 各实验点大鼠外周血白细胞数的分析 如表 1 结果所示,与正常组大鼠相比经 43Gy射线局部照射后第一周大鼠外周血白细胞总数明显下降(P<0.001),第二周与正常组相比差异无显著性(P>0.05)。中药预防及治疗组大鼠外周血白细胞数也在正常范围(P>0.05),但西药治疗组白细胞数明显低于正常(P<0.05)。大鼠受到放射性射线照射后一周时中性粒细胞百分率显著升高(P<0.01),至第二周时中性粒细胞百分数和绝对值比一周更为增加(P<0.05)。放射后大鼠外周血淋巴细胞百分率及绝对值均显著降低(P<0.01),淋巴细胞百分率至放射后第 14天时降至最低点。经西药治疗后,与放射 2组相比大鼠中性粒细胞百分率明显增加(P<0.05),淋巴细胞百分数、绝对值均明显下降(P<0.01)。中药预防组及治疗组与放射二组相比,淋巴细胞的百分率明显增加(P<0.05),中药口服液大剂量预防组大鼠淋巴细胞绝对值明显增加(P<0.05)。

表 1 各实验组大鼠外周血白细胞

分组 ¹⁾	WBC	GRAN		LYM	
	(×10 ⁹ /L)	(%)	(×10 ⁹ /L)	(%)	(×10 ⁹ /L)
1	8.42±1.29	24.44±5.24 ²⁾	2.09±0.49	71.38±6.6 ²⁾	6.03±1.16
2	4.88±1.66 ^{2,3)}	54.50±7.22 ⁴⁾	2.72±1.54	43.19±7.87 ^{3,4)}	2.06±0.63 ^{3,4)}
3	12.07±4.63	69.25±8.68 ³⁾	8.37±3.54 ²⁾	25.81±8.55 ³⁾	3.14±1.61 ³⁾
4	8.90±2.72	63.56±6.52 ³⁾	5.65±1.91 ³⁾	33.13±7.37 ^{3,4)}	3.18±1.63 ³⁾
5	11.39±3.56	60.63±12.80 ³⁾	7.00±2.98 ³⁾	37.56±12.52 ^{3,4)}	4.15±1.65 ^{3,4)}
6	9.31±2.17	62.69±10.18 ³⁾	5.90±1.84 ³⁾	36.00±9.70 ^{3,4)}	3.29±0.93 ³⁾
7	8.84±2.08	57.31±3.06 ³⁾	5.17±1.90 ³⁾	41.56±12.96 ^{3,4)}	3.57±0.97 ³⁾
8	5.63±2.45 ⁵⁾	80.06±3.09 ^{3,4)}	4.65±2.38 ⁵⁾	17.56±11.53 ^{3,4)}	0.88±0.63 ^{2,3)}

注:1)1:正常对照组;2:放射一组;3:放射二组;4:中药正常剂量预防组;5:中药大剂量预防组;6:中药正常剂量治疗组;7:中药大剂量治疗组;8:西药治疗组。与放射二组比较:2)P<0.01;4)P<0.05;与正常对照比较:3)P<0.01;4)P<0.05。

2.2 复方芍根口服液对γ射线照射后大鼠外周血 T细胞亚群的影响

2.2.1 大鼠经γ射线局部照射后 T细胞亚群的变化 实验大鼠经 43Gy⁶⁰Co-γ射线局部照射后第 7、14天,T细胞、Th细胞和 Tc细胞绝对值均下降(P<0.01)。实验大鼠经γ射线照射

后第 7天时,T细胞、Th细胞和 Tc细胞百分率有暂时升高的现象(P<0.05),至 14天时与正常组差异无显著性(P>0.05)。放射 1、2组大鼠与正常组大鼠相比 Th/Tc细胞比值差异无显著性(P>0.05)。

表 2 各实验组大鼠血 T细胞亚群

分组	CD ₃ ⁺ T cell		CD ₄ ⁺ T cell		CD ₈ ⁺ T cell		CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺
	(×10 ³ /μl)	(%)	(×10 ³ /μl)	(%)	(×10 ³ /μl)	(%)	
1	3.76±0.69	62.02±5.84	2.81±0.53	46.43±4.03	0.90±0.20	14.89±2.62	3.19±0.50
2	1.47±0.42	69.17±5.39	1.08±0.33	51.23±5.12	0.31±0.14	16.73±4.58	3.35±1.26
3	1.82±0.75	64.22±11.26	1.3±0.54	47.35±8.97	0.44±0.16	15.68±3.18	3.04±0.50
4	2.23±0.83	70.02±7.07 ¹⁾	1.52±0.58	50.07±8.15	0.58±0.27	17.58±2.42 ¹⁾	2.93±0.69
5	2.89±1.06 ²⁾	67.37±8.76	2.05±0.82 ²⁾	48.17±6.78	0.73±0.34 ²⁾	16.94±3.56	2.92±0.54
6	2.20±0.65	67.08±7.45	1.54±0.45	47.79±5.79	0.52±0.16	16.31±2.84	3.00±0.51
7	2.56±0.63 ²⁾	72.82±8.11 ²⁾	1.79±0.44 ²⁾	51.39±7.75	0.61±0.17 ¹⁾	16.8±1.96	3.10±0.66
8	0.62±0.49 ²⁾	65.62±7.42	0.51±0.43 ²⁾	52.25±7.76 ¹⁾	0.11±0.08 ²⁾	12.22±2.49 ¹⁾	4.47±1.14 ²⁾

注:与放射二组对照 1)P<0.05 2)P<0.01(实验分组同表 1)。

2.2.2 复方芍根口服液预防组大鼠 T细胞亚群的变化 如表 2 结果所示,经复方芍根口服液预防性治疗后第 14天时,正常

剂量预防组与放射二组相比,T细胞、Th细胞和 Tc细胞绝对值差异无显著性(P>0.05),但 T淋巴细胞百分率明显提高了(P

<0.05)与正常组相比,Tc细胞百分率明显提高($P<0.05$)。中药大剂量预防组大鼠T细胞、Th细胞和Tc细胞绝对值明显增高($P<0.001$)。

2.2.3 复方芍根口服液治疗组大鼠外周血T细胞亚群的变化 经复方芍根口服液针对性治疗8d后,大剂量治疗组与放射二组相比($P<0.01$)T淋巴细胞数量明显增高,差异有非常显著性($P<0.01$)。Th和Tc细胞绝对值($P<0.05$)明显增高。

2.2.4 西药治疗组大鼠外周血T细胞亚群的变化 西药治疗组与放射二组相比,虽然大鼠外周血中T淋巴细胞、Th细胞和

表 3 实验各组大鼠血清 IgG 和补体 C3 含量 (g/L)

分组	1	2	3	4	5	6	7	8
IgG	1.85±0.28	1.38±0.27 ¹⁾	1.52±0.39 ¹⁾	1.47±0.44 ¹⁾	1.56±0.30 ²⁾	1.41±0.16 ¹⁾	1.60±0.43 ²⁾	1.19±0.18 ¹⁾³⁾
C3	0.16±0.02	0.11±0.04 ¹⁾	0.13±0.02 ¹⁾	0.11±0.03 ¹⁾	0.15±0.02 ²⁾⁴⁾	0.11±0.04 ¹⁾	0.13±0.03 ¹⁾	0.09±0.02 ¹⁾³⁾

注:与正常组对照 1) $P<0.05$ 2) $P<0.05$ 与单纯放射二组对照, 3) $P<0.01$ 4) $P<0.05$ 。(实验分组同表 1)。

3 讨论

大量临床资料表明,恶性肿瘤患者细胞免疫低下^[7]、体液免疫功能紊乱^[8]。放疗虽然是可抑制肿瘤细胞生长的有效方法,但会进一步抑制免疫功能^[9]。本实验中,Wistar大鼠经射线照射后第14天,淋巴细胞百分率明显降低。与Fearon^[9]报导一致,本实验中单次 $43\text{Gy}^{60}\text{Co}-\gamma$ 射线诱导出的放射性食管炎大鼠与正常组大鼠相比,T细胞、Th细胞和Tc细胞绝对值均显著下降($P<0.001$),这可能是由于大剂量辐射可造成 CD3^+ T细胞中 CD28 的表达下降、Fas表达上升,进而使T细胞DNA断裂增加,导致细胞凋亡增加,进而影响免疫功能^[10]。机体在抗肿瘤免疫中,T细胞免疫起着主导作用,主要由 CD4^+ 和 CD8^+ T细胞完成。 CD4^+ 和 CD8^+ T细胞的数量对于机体杀伤癌细胞至关重要。由于T细胞是辐射最敏感的细胞之一,放射线对其也容易造成破坏。本研究中,动物实验结果显示,放射性食管炎大鼠细胞免疫功能明显受损,但经大剂量复方芍根口服液预防性治疗及出现食管炎病理变化之后的针对性治疗后,与单纯放射二组相比,T细胞、Th细胞和Tc细胞绝对值显著提高了。正常剂量复方芍根口服液预防组与放射二组相比,T细胞百分率明显增高。以上结果提示,复方芍根口服液与细胞免疫的提高具有一定量效比。复方芍根口服液使得细胞免疫的提高有助于放射性食管炎的尽快恢复和增强机体抗肿瘤作用。免疫球蛋白是体液免疫的主要分子,Ig在血清中含量最多是反应机体体液免疫水平的重要指标。补体C3是具有酶活性的球蛋白,在肿瘤的非特异性体液免疫中具有杀伤肿瘤细胞的作用,而且能协助抗体和免疫细胞共同杀伤肿瘤细胞^[11,12]。受到辐射损伤的放射性食管炎大鼠食管粘膜上皮脱落,炎细胞浸润,免疫球蛋白IgG及补体C3水平低下,会导致继发性的细菌感染。本实验结果显示,大鼠经局部 $^{60}\text{Co}-\gamma$ 射线照射后IgG及补体C3水平均较正常对照组明显下降,经复方芍根口服液预防性和针对性治疗后,大鼠IgG水平与放射二组相比差异无显著性,但大剂量预防组补体C3水平明显提高,提示复方芍根口服液可能通过加强体液免疫,对抗食管条件致病菌的致病性。糖皮质激素、抗生素与粘膜麻醉剂为临床上常用的治疗放射性食管炎、缓解疼痛的药物,联合治疗好转率为72%^[13]。西药虽通过抗菌、治疗局部粘膜继发感染、减轻渗出、水肿,通过使食管粘膜内感觉神经末梢麻痹缓解症状,但本实验结果显示,西药治疗组大鼠外周血白细胞总数、淋巴细胞百分数、绝对值明显下降。西药可能是通过对机体免疫细胞数量和功能的抑制,抑制炎细胞的趋化,进而控制炎症反应,促进组织修复。从实验结果提示,西药的长期应用有可能影响癌症患者抗肿瘤作用。近年来,随着国家对预防性抗生素使用的严格限制,除放、化疗白细胞数低于 $1.0\times 10^9/\text{L}$ 和放射性溃疡外,预防性抗生素的使用被视为不合理的使用。

复方芍根口服液是一种防治放射性食管损伤效果较好的药物,组方中包含多种具有抗肿瘤和提高免疫力的单味中药。本实验结果显示,复方芍根口服液对放射性食管炎有预防和治疗的作用,其机制是通过辐射损伤大鼠细胞免疫及体液免疫的调节作用,如提高外周血淋巴细胞的百分率、绝对值,增加T

Tc细胞绝对值显著降低($P<0.001$),但是Th淋巴细胞百分率明显升高($P<0.05$),Tc细胞显著降低,进而显著提高了Th/Tc细胞比值。

2.3 复方芍根口服液治疗对大鼠血清IgG及补体C3含量的影响 实验大鼠经 $43\text{Gy}^{60}\text{Co}-\gamma$ 射线局部照射后第7天、第14天,血清中IgG及补体C3含量均明显下降($P<0.01$),但是经复方芍根口服液预防或治疗后,均不能升高大鼠免疫球蛋白IgG水平,只有复方芍根口服液大剂量预防组与放射组相比,提高了补体C3水平,但未恢复至正常水平。如表3所示。

IgG和补体 C3 含量 (g/L)

淋巴细胞(CD3^+)、Th细胞($\text{CD3}^+\text{CD4}^+\text{CD8}^-$)和Tc细胞($\text{CD3}^+\text{CD4}^-\text{CD8}^+$)绝对值,提高补体C3水平等。该制剂在临床放疗病人中的应用,不仅可防治放疗并发症,而且可促进机体的免疫功能,提高抗癌疗效。

参考文献:

[1] Kuss J, Hathaway B, Ferris RL, et al. Imbalance in absolute counts of T lymphocyte subsets in patients with head and neck cancer and its relation to disease[J]. Adv Otorhinolaryngol. 2005; 62: 161-172.

[2] Santin AD, Bellone S, Palmieri M, et al. Effect of blood transfusion during radiotherapy on the immune function of patients with cancer of the uterine cervix: role of interleukin-10[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002; 54(5): 1345-1355.

[3] Pecaut MJ, Nelson GA, Gridley DS, et al. Dose and dose rate effects of whole-body gamma irradiation on lymphocytes and lymphoid organs[J]. In Vivo. 2001; 15(3): 195-208.

[4] 沈莉,单保恩,张莉,等. 实验性放射性食管炎的研究[J]. 中华肿瘤防治, 2007; 14(1).

[5] 祝爱峰,闫向远,任军华,等. 中西医结合治疗放射性食管炎的体会[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2003; 12: 58.

[6] 施新猷,王四旺,顾为望,等. 比较医学[M]. 西安: 陕西科学技术出版社, 2003: 695-808.

[7] Lissoni P, Brivio F, Ferrante R, et al. Circulating immature and mature dendritic cells in relation to lymphocyte subsets in patients with gastrointestinal tract cancer[J]. Int Biol Markers. 2000; 15: 22-25.

[8] 成国建. 食管癌患者血清免疫球蛋白与补体C3测定对放疗治疗预后分析[J]. 肿瘤基础与临床, 2006; 19(1): 38-39.

[9] Kajjaka EH, Gheorghi C, Andres ML, et al. Effects of proton and gamma radiation on lymphocyte populations and acute response to antigen[J]. In Vivo. 1999; 13(6): 525-533.

[10] Walker LS, K. Maleod JD, Boulougouris G, et al. Down-regulation of CD28 via Fas (CD95): influence of CD28 on T-cell apoptosis[J]. Immunol. 1998; 94: 41-47.

[11] Fearon ER, Cho KR, Nigro M, et al. Identification of a chromosome 18q gene that is altered in colorectal cancers[J]. Science. 1990; 247(4938): 49-56.

[12] Saito T, Shimoda K, Kinoshita T, et al. Prediction of operative mortality based on impairment of host defense systems in patients with esophageal cancer[J]. J Surg Oncol. 1993; 52(1): 1-8.

[13] 杨海华,王建华,丁维军. 2级急性放射性食管炎治疗中抗生素的作用分析[J]. 浙江临床医学, 2006; 8(2): 205.

(收稿日期: 2007-01-15)