

放射性肝炎

目前较多单位已采用大面积照射和全身照射治疗恶性淋巴瘤及其它癌肿。对于肝脏的安全照射剂量和效应的估计,便成为人们十分关注的问题。兹将国外近年有关肝脏经放射线照射后的损伤即放射性肝炎的文献,扼要综述如下。

1965年Ingold等^[1,2]明确指出:人类肝脏并不是放射抵抗性器官,肝脏的放射敏感性仅次于骨髓、淋巴组织、生发组织(germinal tissue)和肾脏。而且第一次阐述了放射性肝炎的概念,即放射性肝炎并不是肝脏的炎性反应,其涵义如放射性肺炎,放射性肾炎。

一、肝功能和同位素扫描在诊断放射性肝炎方面的作用

无论全肝或半肝经照射后,皆可发生放射性肝炎。放射治疗结束后,1~4周内可出现黄疸,腹水,胸水,肝脏进行性肿大,伴有右上腹不适或疼痛等急性症状^[1~4]。临床上类似Budd-Chiari Syndrome(肝静脉阻塞性疾病)^[2,5,8]。

Ingold^[1]等发现7例临床无症状的患者,肝功能显示不正常,肝穿刺活检证实有肝放射性损伤。多数作者^[2,4,7,8]认为肝功能试验和血清酶试验,包括SGPT、SGOT、LDH(乳酸脱氢酶)、BSP、AKP(碱性磷酸酶)、5-核苷酸酶,尤其是AKP的变化,是早期放射性肝炎最敏感的生化指标。Poussin-Rosillo^[8]报告23例何杰金氏病Ⅲ期患者,全肝照射后3~12个月出现不正常的肝功能者78%,其中以AKP最敏感,SGPT升高占34.78%,血清LDH也可升高,总胆红素可正常。Teff^[7]报导115例儿童肿瘤肝脏照射,急性期的放射性肝损害、肝功能不正常者达60.8%,慢性期为58%。

所以Phillips也认为:血清胆色素,5-核苷酸酶和AKP,是随访肝脏放射性损害的最有效的指标。

文献报导^[2,8,11,12],肝扫描比临床症状及肝功能试验更为敏感,常常在肝功能测定异常之前,在肝扫描图上就清晰地显示出一个与放射野一致的缺损或稀疏区。所以把肝扫描列为判断放射性肝炎的一项重要指标。Concanon^[11]6例肝照射病人,放疗后扫描肝照射区域都有充盈缺损,其中仅1例出现肝功能不正常,而无临床症状。Usselman^[10]5例照射肝左叶的病人,治疗前肝扫描皆正常,治疗后肝扫描皆显示照射区域缺损。Teff认为照射剂量大于3500拉德时,就可产生放射性同位素浓缩功能的减低。他在115例儿童肝脏照射病例中,于放射性肝损伤的急性期作肝扫描,其中64.4%显示肝照射区域同位素分布不正常;慢性期有58.5%。Lansing二例放射性肝炎,治疗四周后肝扫描显示缺损,9周后重复肝扫描,发现照射区域同位素分布恢复正常。

关于放射性同位素在经过放疗的肝脏中分布异常的机理,目前尚未完全清楚。但有的作者^[11]认为是放射线直接作用于吞噬胶体金微粒的枯否氏细胞所致。

二、放射性肝损害的病理变化^[1,5,8]

放射性肝损害,其病理组织变化,与放射治疗剂量和照射间隔时间有关,而与放射线的种类关系不大。一般将放射性肝损害的病理变化,分为急性期和慢性期。

急性期:照射剂量3000~4000拉德,放射治疗后1~6个月。

巨检可见肝脏照射区域肿大,充血和变硬。未照射部分基本正常。

镜下可见肝窦和整个肝小叶呈现剧烈的

充血、肿胀。特别是在肝小叶中央静脉周围更为明显。偶尔发现出血性坏死。肝细胞严重损伤，肝细胞索变薄，肝小叶细胞明显萎缩。但没有细胞核破裂或溶解，也没有单核细胞浸润。在充血的肝细胞群中发现散在的脂肪空泡。在小的肝静脉分枝有胶原纤维沉着，管腔闭塞，没有发现血栓。Lewink观察到以前文献没有报告过的特征：肝窦内外的网状组织增生。

总之急性期病理变化，主要是肝窦充血，水肿，肝细胞实质萎缩，肝中央静脉内壁纤维性增厚。

慢性期：照射后4~6个月以上。

巨检可见照射区域肝脏纤维化、收缩、变小。

镜下可发现肝细胞结构正常，肝窦没有出血或充血，肝小叶中央和肝细胞索皱缩。肝血管受损，肝小叶崩溃和变形，在门脉和胆管中心周围部分纤维化。

有的作者主要依照照射后间隔时间长短将放射性肝损害分为三期，即急性期，中间期和慢性期。从病理上急性期和中间期很难有特征性的界限，Lewink认为放射性肝损害的病理变化类型没有统计学意义，仅与照射剂量和照射后生存期间有关。

Reed发现，罹患放射性肝炎的患者，若生存四个月以上，肝静脉循环可以重建。急性放射性肝炎，少数可因肝功能衰竭死亡。大多数在放射治疗后100天左右，病理组织学变化可以恢复。但有的作者报导放疗后1年，肝脏损伤仍有小的发展。

三、放射性肝炎诊断标准 [1,2,4,5]

1965年,Ingold等首次命名放射性肝炎，其诊断要点如下：

- 1. 照射野包括全肝或半肝，剂量接近3000或3000拉德以上；
- 2. 照射后几周内出现黄疸、腹水、胸水，右上腹不适或疼痛等急性症状；
- 3. 与放射治疗前比较，肝脏进行性肿大，且肝功能（特别是AKP）明显升高；

4. 与放疗前比较，肝照射野内扫描显示充盈缺损或稀疏区；

5. 肝活组织检查证实有肝组织充血和肝细胞损伤的放射性改变。

在诊断放射性肝炎的时候，要除外病毒性肝炎，肝脏肿瘤转移，以及肿瘤或血块等引起的腔静脉和肝静脉血栓。Panahan报告117例恶性淋巴瘤全腹腔照射（包括肝），仅二例发生放射性肝炎，其临床症状皆发生在放疗后4周。所以一般认为，放射治疗后4周出现的临床症状，是放射性肝炎的特征发作时间。

四、影响放射性肝炎的因素 [1,4,5,7,8,10]

放射性肝炎与放射性肺炎和放射性肾炎一样，与照射剂量、面积、照射时间和分割次数有关。一般认为照射剂量高，照射面积越大，分割次数少，照射疗程长，放射性肝炎发生率就高，反之亦然。

Ingold等1965年报告40例恶性淋巴瘤和卵巢癌全肝照射，发生放射性肝炎13例。其发生率与剂量之关系见下表：

13例放射性肝炎与剂量关系

剂量(拉德)	治疗例数	发生放射性肝炎例数
3000以下	5	0
3000~3450	8	1
3500~4000	9	5
4000以上	18	7
总数	40	13

Wharton1973年报告65例卵巢癌术后用钴-60移动条技术(Moving strip technique)全腹腔照射(包括全肝)，2450~2900拉德/2½周，其中14例发生放射性肝炎。他认为用此法全腹腔照射，全肝的安全剂量没有确定，部分肝可以安全接受2600~2800拉德/2½周。Teff报告115例儿童肿瘤，全肝照射，发生急性放射性损害者占

68.4%；肝右叶发生损害者占63%；肝左叶为31.1% ($P=0.001$)。

Ingold等认为部分肝可耐受5500拉德；也有报告部分肝照射2400拉德，肝扫描显示肝照射区域缺损。

儿童肝脏照射耐受剂量低，1200拉德以下也有肝放射性损害。

总之，放射性肝炎与放射剂量，时间和面积有关，但目前没有一个绝对的肝照射的安全剂量标准，虽然有人认为肝脏照射6000拉德/6~8周，不易发现其功能损害。可是大多数作者认为，全肝照射3500拉德/4周，是相对安全剂量。

除上述因素外，细胞毒素，肿瘤浸润，肝细胞的再生能力，以及病人的营养情况和个体差异，也是影响放射性肝炎损害的因素。某些抗肿瘤的化学药物可以加重肝放射性损害，但是放疗合并化疗与单纯放疗的肝损害，临床试验中并未能确定任何明显的差别。不同年龄的肝脏，对放射线的耐受性不同，儿童比成人差，但临床观察8个月到6岁一组，并无明显统计学意义的差异。

五、治疗与转归 [1,3,4,11]

关于放射性肝炎的发病机制，目前尚不清楚，可能是放射线直接作用于肝实质细胞，或间接改变血液供应引起。panahon认为，放射性肝炎是一种自身免疫反应。

故放射性肝炎的治疗，与一般病毒性肝炎的治疗方法一样，即绝对卧床休息，摄取高蛋白食物，低盐。有腹水和胸水的患者，服用利尿剂，严重者可穿刺放液。类固醇的作用尚不肯定。

经上述治疗后，一般在4个月后临床症状多数能好转，肝功能及肝扫描亦能恢复到治疗前的水平，肝穿刺活检证实肝组织修复与

再生。但是少数放射性肝损害不可逆转，往往肝功能进一步恶化，最终因肝功能衰竭或充血性心力衰竭死亡。wharton 65例全肝照射，其中8例发生放射性肝炎，于治疗后10个月死亡者5例。Ingold等40例全肝照射病人，13例发生放射性肝炎，其中3例因严重肝放射性损害死亡。Panahon 117例恶性淋巴瘤全腹腔照射的病人（包括肝），仅二例发生放射性肝炎，6周后临床症状消失，肝功能恢复正常，无1例死亡。所以有的作者认为放射性肝炎是暂时的，经治疗后有恢复的机会。

参 考 文 献

1. Ingold JA, et al; Amer J Roentgenol 9: 200~208, 1965.
2. Lansing AM, et al; Arch Surg 96: 878~882, 1968.
3. Wharton JT, et al; Amer J Roentgenol 117: 73~80, 1973.
4. Panahon AM, et al; Clin Radiol 127: 449~453, 1976.
5. Lewin K, et al; Arch Path 96: 21~26, 1973.
6. Reed G B, et al; Amer J Path 48: 597~607, 1966.
7. Teff M, et al; Amer J Roentgenol 108: 365~385, 1970.
8. Poussin-Rosillo H, et al; Radiology 121: 461~464, 1976.
9. Pack G T, et al; Tumor of the Liver P. 272~276, New York, 1970.
10. Usselman J A; J Nucl Med 7: 761~772, 1966.
11. Concannon J P, et al; Radiology 89: 136~139, 1967.
12. Johnson P M, et al; Amer J Roentgenol, 99: 453~461, 1967.

（重庆医学院一院 孙世良综述 王静波校）