

放射性肺炎与肺纤维化

哈尔滨医科大学放射病研究室 杨品清综述

1922年, Groover首次论述了放射治疗对肺和胸膜的不利效应, 随即Hines报告了辐射诱发肺脏损伤的病例⁽¹⁾。之后在这60年的过程中许多学者深入地研究了实验性及放射治疗后的放射性肺炎与肺纤维化。Rajewsky报告1例从事配制放射性发光涂料的实验室工作人员, 历时三年后发生了致命性放射性肺炎。Rall亦曾观察到15例甲状腺癌肺转移病人用大剂量放射性碘治疗而引起严重肺损伤, 其中2例死于本病, 另4例有肺纤维化的X线所见。为了增加对放射性肺损伤的注意, 采取预防及治疗措施, 现将近年来有关文献综述如下。

一、辐射生物学方面的研究

电离辐射对分子的作用主要是引起电离和激发, 从而形成具有高度反应性能的自由基而产生包括破坏化学结合的化学反应及生物效应。某些化学改变是可逆的, 但是如若有氧分子存在时, 它能与自由基作用产生有机过氧化物引起不可恢复的化学损伤。因此当组织有氧存在时, 电离辐射可导致更多的生物损伤。在生物组织中至少认为有二个辐射靶: 遗传物质

DNA和非遗传的大分子如蛋白质和多糖类。辐射对遗传物质DNA和非遗传的大分子损害的时间和表现的类型是不同的。遗传物质的致死性损伤是在细胞进入下次有丝分裂时期表现出来, 多数染色体的畸变而导致分裂后期停止或无活动能力的子细胞。损害非遗传物质可引起更为直接和广泛影响的生物物理改变, 增加膜的通透性和结缔组织的断裂。晚期效应可出现肺基底膜破坏, 妨碍组织结构的再建, 并在后期产生功能紊乱和疤痕形成等⁽¹⁾。

二、病理所见

早年就了解到放射性肺损伤的病理改变在于肺泡及血管部位。近年来由于细胞动力学研究的进展, 给辐射损伤肺泡的研究提供了进一步的认识。肺泡上皮有二个类型: I型细胞(扁平状细胞), 它覆盖肺泡表面的大部分。其主要功能与气体交换有关。II型细胞(立方形细胞), 其功能与上皮的修复有关^(1,2)。II型细胞分裂后总数并不增加, 因其转变为I型上皮细胞。损伤的I型上皮细胞的补充置换是由II型细胞的增殖所完成⁽⁴⁾。故认为II型细

- ogic Effects of Radiation Therapy" (Dubois JB et al Ed), P.399, Raven, New York, 1981.
34. Moroson H et al: in "Immunopharmacologic Effects of Radiation Therapy" (Dubois JB et al Ed), P.181, Raven, New York, 1981.
35. Strober S et al: in "Clinical Immunosuppression" (Salaman JR Ed), P.151, Grune and Stratton, New York, 1980.
36. 佐渡敏彦, 放射线科学 23:214, 1980.
37. Müllbacher A et al: Immunology Today 3:329, 1982.
38. Melchner HV: Blut 46:1, 1983.
39. King DP et al: J Immunol 126:1140, 1981.
40. King DP et al: J Exp Med 154:13, 1981.
41. Okada S et al: J Exp Med 156:522, 1982.
42. Tutschka PJ et al: Transplantation 32:321, 1981.
43. Kruisbeek ADA M et al: J Exp Med 155:1864, 1982.
44. Duprez V et al: J Exp Med 156:844, 1982.
45. Coico RF et al: J Immunol 128:1590, 1982.
46. Maestroni GJM et al: Immunol 46:253, 1982.
47. Hill SW et al: J Immunol 128:2704, 1982.
48. Beschorner WE et al: Transplantation 33:393, 1982.

胞可能是损伤的Ⅰ型上皮细胞的储备细胞^[3,5]。成长期小鼠的Ⅰ型细胞周期时间(100%置换)为28~35天。毛细血管内皮细胞像Ⅰ型细胞一样具有自身更新的连续过程,其周期为8周,肺巨噬细胞周期为1周,支气管上皮细胞为1~3周。从而得知辐射诱发染色体的损害以支气管上皮细胞、毛细血管内皮细胞和肺泡Ⅰ型细胞为最明显,因其有最高的丝状分裂率^[1]。当然这些数据是来自于动物实验,可能与人并不十分相同。

有关辐射对肺脏损伤早期效应的许多信息是从动物研究中获得的。1893年Bergonié首次实验观察了豚鼠的肺和胸膜的炎症。Warren及Spencer详述了病理改变包括肺泡内透明膜的形成和纤维化。Jennings及其同事报道了照射胸腔后鼠肺的改变:于肺泡内有纤维索性渗出物,上皮增生以及肺泡间隔的增厚,但缺乏细胞炎症性改变。这些所见提示了损伤毛细血管是最基本的^[6]。Phillips亦曾报道鼠肺接受2000rad照射后所出现的超微结构的改

变,其最初改变部位是在肺泡毛细血管的内皮,并认为毛细血管的损伤是放射性肺损伤的基本改变。Kurohara^[7]观察X线照射鼠单侧胸腔的效应,其组织病理学改变与Jennings等所报道的相同。Travis^[8]观察鼠肺经X线8~12Gy双侧胸腔照射后,在26周前杀死的小鼠其肺脏显示以巨噬细胞、气腔水肿和肺泡壁中单核细胞浸润为特征的放射性肺炎,在52周主要改变是肺泡壁灶性胶原增加,上皮细胞的部分剥脱以及存在一些泡沫样细胞等,并提出早期的组织病理学改变(3~6月)是与水肿性肺炎有关,晚期(超过9个月)是以纤维化为特征。

文献上通常将肺脏放射性损伤的病理改变分为三期:辐射后2个月内肺脏损害为早期,2~9个月为中期,9个月以上为晚期。每期的主要病理改变摘要于表1^[1]。

从上述组织病理学所见,可以看出辐射对所有肺组织都具有急性损伤效应。肺泡壁的早期再生是经由Ⅰ型细胞发生的。故Ⅰ型细胞显

表1 动物胸腔照射后主要的组织病理学异常

部 位	立即和早期 (0~2月)	中期 (2~9月)	晚期 (9个月以上)
毛细血管	2小时:内皮细胞改变,毛细血管通透性增加	毛细血管明显异常,伴有血小板纤维素和胶原引起的广泛阻塞	许多毛细血管破坏,新的毛细血管再生
	2~7天:明显的内皮细胞改变,并从基底膜分离,以及脱落引起管腔的阻塞	毛细血管的再生,毛细血管通透性降低	毛细血管通透性降低
	1个月:许多毛细血管肿胀和阻塞		
肺泡Ⅰ型细胞	变性改变或正常	数目减少	数目进一步减少
肺泡Ⅱ型细胞	非常早的变性改变,并随时间而趋于显著,或正常	大小和数目大量增加,外形异常	大小和数目恢复到正常
基底膜	早期肿胀、模糊,晚期极不规则	折叠和增厚	折叠和增厚
组织间隙	水肿和碎屑,炎性细胞和嗜硷性细胞浸润,结缔组织轻度增加	单核细胞、柱状细胞、炎性细胞和结缔组织浸润	几乎没有炎性细胞,胶原大量增加
肺泡腔	纤维素,出血和碎屑,肺泡的巨噬细胞数增加	变 小	小或缺如,结构的异常
支气管上皮	早期暂时性炎症性反应,纤毛破坏,杯状细胞增加、或正常	上皮增生	

示明显异常。肺泡Ⅰ型细胞并不分裂，因而仅显示急性损伤的效应。许多作者并认为：毛细血管的损伤可能是后来病理起源的主要因素^[1]。

关于人的肺脏放射性损伤的资料多来自胸部恶性肿瘤放射治疗病人，放射性肺损伤一般分二个阶段：早期的放射性肺炎及晚期肺纤维化。放射性肺炎的特征是在照射的肺野部位出现急性渗出性炎症。其组织病理学主要表现为肺泡上皮及血管内皮的病变。Bennett^[9]提出急性放射性肺炎最重要改变之一是肺泡内存在嗜曙红性的透明膜。Jennings等亦报告在尸检病例于照射肺的41%中可见到这种改变。透明膜对辐射并不是特异的，而且它们也见于化学性和病毒性肺炎中。但Bennett等依据他们的经验认为透明膜虽然也偶见于非照射肺中，但它可高度提示为辐射效应。此外，肺泡间隔的增厚亦是放射性肺炎的一种重要所见。早期还可见肺泡上皮细胞的显著增生，并脱落到肺泡腔内。但肺泡内缺乏炎性细胞是引人注目的，此亦为放射性肺炎病理改变特点之一。总之肺泡上皮细胞的组织病理学改变有如下特点：（1）肺泡上皮细胞（Ⅰ型细胞？）损害，如肿胀、增生、脱落；（2）肺泡内透明膜形成；（3）肺泡内及间质水肿^[1]。

放射性肺炎另一主要特点是肺血管的改变。最早是毛细血管和小动脉壁的充血、水肿及血栓形成，继之是内膜增生和中层损害，以及血管壁特有的透明样变性。此外放射性血管炎的病理形态改变之一是存在泡沫样细胞斑，其内膜下堆积充满脂肪的巨噬细胞。电镜下可见毛细血管的损伤及随后的闭塞性改变^[9]。但急性放射性肺炎还缺乏独特的病理形态所见，需依据显微镜下所见，肺泡间隔增厚、增生和非典型间隔细胞的脱落、透明膜形成和肺血管的改变综合做出诊断^[9]。Rall所报道的由于使用大剂量¹³¹I治疗甲状腺癌转移而引起致命性放射性肺损伤的病例，其肺部组织病理学所见与上述相似。White^[10]曾概括提出早期渗出性放射性肺炎的组织病理学诊断标

准是：（1）内皮细胞的肿胀致间隔毛细血管的阻塞，并可能形成纤维素性血栓；（2）小动脉壁不同程度的透明纤维素性增厚；（3）肺泡间隔水肿及一些微胶原纤维的增生；（4）间隔细胞的增生，并移行至肺泡内，由于它们的浸润最终可阻碍空气通道，有时并可浸及肺门淋巴结；（5）肺泡上皮明显肿大及变形，并常丧失其与基底膜的粘着力；（6）肺泡管和肺泡充满渗出液，并坚固地压迫肺泡壁而形成典型的透明膜。

放射性肺炎与肺纤维化是肺脏放射性损伤的二个不同阶段。放射性肺炎可以恢复到正常结构和功能状态，许多病例这种早期反应甚至是严重的，但将是暂时的和自然消退的。然而更重要的是由于深部组织的损伤，持续退行性改变，延迟最终出现肺纤维化，形成了血管壁的增厚和不同程度的间隔纤维化^[10]。约6个月或以后于晚期可见到致密的纤维化和肺泡壁的增厚^[1]。Whitfield记述了放射治疗后死于肺呼吸功能衰竭病人的尸检组织病理学所见：肺泡间隔由于增厚、淋巴细胞浸润、透明膜形成、肺泡壁的纤维化、肺泡上皮细胞的肿胀和变形以及肺泡内存在渗出物、透明膜、泡沫样巨噬细胞等多种因素而破坏，并有弹力纤维增厚与断裂，支气管和大血管周围纤维组织增生等。Rajewsky所报道的1例从事制备放射性发光涂料的人员，由于镭中毒而发生致命性肺纤维化。其主要病理改变为肺脏弥漫性硬化，肺动脉中度纤维化，支气管肌细胞肥大、伴有管腔增宽，胸膜亦同样增厚及纤维化。White^[10]并概括了晚期放射性肺纤维化的组织病理学改变：（1）结缔组织增生继之纤维化，并累及组织间隙及肺泡间隔；（2）由于进行性纤维化使微血管受压而闭塞及血栓形成，最终循环减少及组织缺血；（3）支气管及肺泡周围的组织纤维化，小叶间隙增宽及小梁形成，胸膜下区亦可纤维化；肺泡、肺泡管甚至细支气管最终孤立存在于致密纤维化之中；（4）血管进行性硬化，尤以中及小动脉为甚。管腔持续性压缩，组织缺血及坏死；（5）

肺实质进行性硬化,导致分泌和渗出物的积聚和停滞,并发生坏死性支气管及细支气管炎。

三、剂量及临床表现

辐射的总剂量与发生放射性肺炎之间的关系是一复杂问题^[9],放射性肺损伤的发生率和严重性与许多因素有关,包括照射的总剂量、剂量率、照射的方式、照射的面积、感染、附加的治疗药物以及个体情况等^[1,6,11~12]。其损伤程度一般取决于吸收剂量。全肺照射800rad一般不产生放射学上的改变^[13]。临床上明显的放射性肺炎很少见于受照剂量在1500rad以下^[12]。一般以3000rad分次照射肺部的25%,将很少产生症状;而以同样的剂量、同一方式照射双侧肺脏则将出现致命性反应^[1]。给4000~6000rad分次进行照射4~6周以上,则几乎每1例均出现放射性改变。随着剂量的增加发生放射性肺炎的可能性就越大,但远非是直线关系。Jennings及Arden曾报告典型的放射性肺炎剂量低至500rad,并认为在一定限度内,总剂量和病变的严重性之间几乎无关^[9]。Braun^[12]亦曾报道1例受照剂量低于2000rad而发生放射性肺炎并导致死亡。但总剂量超过2000rad放射性肺损伤的发生率将更为明显^[9]。Evans并提出照射剂量<5500rad,照射时间>60天,照射野<150cm²,将不会发生明显的放射性肺炎^[9]。

恶性肿瘤放射治疗后可引起放射性肺损伤,Rajewsky还报道过一例从事配制放射性发光涂料的实验室技术员,工作约3年才出现呼吸困难和衰弱无力的症状,并于2年后死于放射性肺纤维化。Rall所观察的应用大剂量放射性碘治疗甲状腺癌肺转移15例病人中,就有2例发生致死性放射性肺损伤,其应用¹³¹I的总剂量各为300、212mCi,提示放射性核素内照射所致肺脏损伤的危害性。

肺脏放射性损伤的临床表现不一,一般将临床经过分为二个时期:急性放射性肺炎,发生在放疗后1~2或2~6个月;晚期放射性肺纤

维化,在6个月以后及至数年后^[1,11~12]。

放射性肺炎的症状多为隐匿性发展。症状开始时间通常在完成放疗后1~3个月^[1,14];但亦有延迟至6个月^[1,6]。Whitfield曾观察到短至2周,长达4个月。

早期部分病例可无症状^[16]。而最常见的早期症状之一是使人苦恼的咳嗽^[1,12,14]。呈刺激性,初为干咳,后期可呈粉红色系出血所致,但大咳血不常见,可有少量痰。另一主要症状为呼吸困难。开始仅见于劳力后,而重症病例可迅速进展,休息时亦呈严重的呼吸困难^[1]、呼吸加速^[12]。可有发热以及胸痛等症状^[1,14]。胸部理学检查体征通常缺如,仅在少数严重病例出现异常;即使在这些病例呼吸音亦为正常,无罗音,而最明显的体征是呼吸困难与紫绀^[1]。亦可于受照区域闻及水泡音及实变理学体征,以及胸膜摩擦音或胸膜渗液^[1,14]。在最严重病例中出现急性呼吸性痛苦或衰竭,偶有急性肺心病所见,预示致死性结果^[1]。实验室检查有中性粒细胞轻度增加、血沉加快,以及肺功能异常:肺容量降低、气体交换障碍、潮气量降低、肺顺应性下降等^[1,8]。胸部X线所见在诊断放射性肺损伤上比起理学检查更为有意义。于受照区呈模糊阴影示网状结构,似原发性非典型肺炎(间质性肺炎),其中最为重要之点是病变边缘有时象划线一样平直,与照射野边缘完全一致,而不与肺的解剖境界相符合。如为多野交叉照射或旋转照射,则肺部病变出现于较高剂量处。少数病例可观察到照射野以外的广泛改变,甚至在对侧肺脏出现病变^[1]。

临床放射性肺炎的急性期,持续时间较短,约1~2周,后即消退;亦有历时1个月或更长些而逐渐消退者。急性反应消退后可无临床症状及X线改变,但大多进展至不可逆性纤维化^[1,6,11]。而严重病例,从轻度呼吸困难进展到呼吸衰竭而死亡,可在数日内发生^[1,6,12]。

几乎全部患过放射性肺炎的病人,最后都发生放射性肺纤维化^[1,14]。但临床放射性肺

炎病人在之后的数月中,多数是无症状的^[1]。仅少数病人特别是在以前就有肺功能损害以及是严重肺炎的病人可有慢性呼吸困难或衰竭、劳力性呼吸困难、青紫、发热、慢性肺心病和杵状指、肺功能异常等^[1,8]。理学检查及胸部X线片可见气管、纵隔障的移位、脊柱侧弯、胸膜肥厚、隔肌抬高以及致密的纤维化所致肺段萎陷伴有邻近或对侧肺组织代偿性过度膨胀或肺气肿所见^[1]。

其结局及经过是不一的, X线的改变从肺炎直接逐渐地进展到纤维化为期约6个月或更长些。在临床上肺炎的症状可以直接进展到纤维化的症状,或较少见到有几个月间隔。有症状的肺纤维化的多数病人总是患过有症状的肺炎;但偶有病人仅于纤维化时期出现症状,且一旦出现放射性肺纤维化,则持续病人的一生;而在严重病例可发生呼吸衰竭而导致死亡^[1]。

四、治疗及预防

目前对放射性肺损伤尚缺乏有效措施,轻症仅为对症治疗;严重病例的一些治疗措施多为实验阶段,概括有如下几种:

1. 皮质类固醇:一些学者报道于放射性肺炎的急性期应用考的松可减少肺损害的严重性。然而有许多文献报告,皮质类固醇难于预防或改善严重型肺炎。但所有作者均同意皮质类固醇不拟用于晚期放射性肺纤维化的治疗^[1]。

2. 抗菌素:立野育郎^[16]曾提出应用抗炎症的预防治疗可明显降低放射性肺炎的发生率和严重性。但Gross^[1]综合实验研究及临床报道表明:盲目的抗菌素投与并不影响肺炎的病程,但当确定有继发感染,应适当给与抗菌素治疗。

3. 抗凝剂:鉴于辐射对血管系统的效应,可以应用抗凝剂进行治疗。虽然早期提示肝素等具有有益的作用,但Moss等则证明从照射

起每天应用肝素的治疗对本病无影响。在少数报告中亦提出口服抗凝剂并无益处^[1]。Ward^[16]企图用抗菌素、抗凝剂以及皮质激素等改善辐射诱发的肺脏放射损伤,但已证明无效。

4. D-青霉胺:Ward^[16]曾报道用抗胶原青霉胺可推迟鼠肺放射性肺纤维化的发生。还观察到青霉胺对辐射引起肺动脉灌注的缺陷具有有益的作用,似乎可以加速鼠肺辐射损伤的恢复^[17],在临床上亦有报道经用青霉胺治疗后可改善肺纤维化的自觉症状和肺功能,但Percarpio则证明青霉胺对小鼠辐射诱发肺损伤所致的死亡率并无影响^[18]。

鉴于目前对放射性肺损伤的治疗还缺乏有效的措施,因此在放疗中注意避免增加辐射损伤的因素;对核工业系统及应用放射性核素的治疗应加强防护,并尽可能地减少用量^[2],对预防肺脏的放射损伤可能是有益的。

参考文献

1. Gross NJ, Ann Intern Med 86:81, 1977.
2. Slauson DO et al, Am J Pathol 82:549, 1976.
3. Evans MT, Am J Pathol 70:175, 1973.
4. Adamson IYR et al, Lab Invest 30:35, 1974.
5. Adamson IYR et al, Lab Invest 32:736, 1975.
6. Margolis LW et al, Radiology 93:1173, 1969.
7. Kurohara SS et al, Radiat Res 52:263, 1972.
8. Travis EL et al, Radiat Res 84:133, 1980.
9. Bennett DE et al, Cancer 23:1001, 1969.
10. White DC, Cancer 37:1126, 1976.
11. Wara WM et al, Cancer 32:547, 1973.
12. Braun SB et al, Cancer 35:1322, 1975.
13. Prato FS, Cancer 39:71, 1977.
14. Littman P et al, Cancer 33:1520, 1974.
15. 立野育郎, 临床放射线 25:277, 1980.
16. Ward WF, Radiology 131:751, 1979.
17. Ward WF, Radiology 139:201, 1981.
18. Percarpio B et al, Radiology 131:791, 1979.