

大剂量照射后的放射性肺炎

军事医学科学院放射医学研究所 朱新华综述 毛秉智 杨品清*审

近年来,随着放射治疗学的进展,大剂量全身或上半身照射已用于某些恶性肿瘤的临床治疗。进行骨髓等造血细胞移植的急性白血病、再生障碍性贫血等病人,大剂量照射是经常采用的免疫抑制预处理方法。许多临床观察表明^[1],大剂量全身或上半身照射后常发生严重的放射性肺炎。由于其发生率高,往往造成病人死亡,是影响疗效的重要因素,因此成为临床上十分关注的和迫切需要解决的问题。下面就放射性肺炎的发病因素、临床表现、病理改变及防治等问题的近况作一简介。

一、发病因素

1. 照射剂量和剂量率

临床资料表明,放射性肺炎的发生与全身和上半身照射剂量,尤其与肺组织的吸收剂量有密切的关系。在一次大剂量上半身照射肿瘤病人的临床观察中发现,放射性肺炎一般在肺部吸收剂量为750rad左右时开始发生^[2];820rad左右时,发生率约5%,930rad和1060rad时,发生率为50%和95%。在全身照射(TBI)预处理的同种骨髓移植病人中亦观察到类似情况。keane等对几家具有骨髓移植经验的主要移植中心已发表资料的分析表明^[3],100例经1000radTBI+cy预处理的急性白血病病人,其肺的吸收剂量为920~1270rad,发生致死性放射性肺炎44例(44%);54例经500~1000radTBI+cy预处理的骨髓移植病人,其肺的吸收剂量为400~950rad,结果仅5例(9.3%)发生肺炎。根据Neiman等人的资料,经1000radTBI+cy预处理的同种骨髓移植病人,放射性肺炎的发生率为40~53.7%,死亡率约为

65~70%^[4,5]。这些资料表明,随着肺吸收剂量的增加,放射性肺炎的发生率明显升高。除全身照射总剂量外,照射剂量率也是影响放射性肺炎发生的不可忽视的因素。放射生物学研究已证明,照射总剂量一致,而照射剂量率不同时,其放射生物效应也不同。高剂量率照射时,持续时间短,单位时间内受照剂量大,损伤效应重;低剂量率照射时,使照射时间延长,单位时间内的受照剂量降低,损伤效应随之减轻。Bortin等^[6]分析了176例急性白血病人人在 ≥ 800 rad全身照射和同种骨髓移植后放射性肺炎的发病因素,结果表明,TBI剂量率为2.3~5.7(平均2.5)rad/min时,放射性肺炎的发生率为6%(4/69);而剂量率在6~30(平均7.5)rad/min时,发生率为30%(32/107);两组差异非常显著($P=0.00011$)。上述临床观察结果表明,大剂量照射是引起放射性肺炎的主要因素。已证明采用屏蔽肺部的TBI或全淋巴照射(TLI)的预处理方法可基本防止放射性肺炎的发生。

2. 放射性肺炎的病原体

许多临床资料表明,放射性肺炎常合并各种病原体感染^[3,4,7,8]。Neiman等对43例放射性肺炎病人进行了连续病毒培养、巨细胞病毒(CMV)补体结合抗体测定、开放性肺活组织和尸解检查,结果表明,大约40%的病人合并有病原体感染。其中CMV感染47%,卡氏肺囊虫和单纯疱疹病毒(HSV)感染分别为21%和7%;有部分病人存在CMV和卡氏肺囊虫或CMV和HSV混合感染。上述病原体中,CMV感染最为多见。Thomas的资料表明^[9],大约40%的放射性肺炎并发CMV感染;10%合并卡氏肺囊虫感染。另有学者报道,CMV

* 哈尔滨医科大学附二院放射病研究室

感染率高达58%^[10]。病原体感染与放射性肺炎的关系尚不清楚,从病原体检出率高来看,前者有可能是放射性肺炎的诱发或加重因素。

3. 免疫抑制

免疫器官和免疫细胞对射线高度敏感,全身或上半身大剂量照射使机体处于免疫功能低下状态。肿瘤和血液病患者除照射外,尚需肿瘤化疗或免疫抑制治疗,使免疫抑制更加严重。临床资料的分析表明,免疫抑制程度对放射性肺炎的发生率似乎有一定影响。Neiman等报道经系统抗肿瘤治疗,并在骨髓移植前进行TBI+cy预处理的急性白血病患者,放射性肺炎(尤其是CMV性放射性肺炎)的发病率明显高于仅用化疗后移植的再障病人^[8]。免疫缺陷可使发生病原体感染的危险性增加。Meyers和Schey等人的资料表明,骨髓移植后头4个月,CMV感染率达58%;头6个月,卡氏肺囊虫感染率为9%,而此期间病人正处于免疫抑制状态。

4. 其它因素的影响

除上述几种因素外,病人的全身状况,输血或血液有形成分、同种骨髓移植后的移植抗宿主病(GVHD)等因素,对放射性肺炎的发生也有一定的影响,临床观察到,照射前CMV抗体滴度阳性的病人,照射后发生CMV感染者比照射前阴性者高3倍。调查资料表明,CMV可通过血源途径由潜在感染的供体传播给受体。Diosi等人^[11]对32例健康供血者进行了CMV补体结合试验,结果有21人(66%)为阳性。他们还发现,在供体新鲜外周血白细胞培养中发现CMV。因此,粒细胞输注后可使CMV感染增加^[12]。骨髓供体为CMV抗体滴度阳性的病人,发生放射性肺炎者多于供体CMV抗体滴度阴性者^[7]。多数学者认为,同种骨髓移植后的GVHD对放射性肺炎的发生和病情也有一定的影响。

放射性肺炎的发病因素是多方面的。目前,肺组织受到大剂量照射,造成肺间质的严重损伤可能是引起放射性肺炎的主要因素;感染、免疫抑制治疗、GVHD等可能为放射性

肺炎的诱发或加重因素。

二、临床表现

1. 症状和体征

放射性肺炎多发生在照后1~7个月内。照后2~3个月为发生高峰时间。平均发病时间约为50天^[1~2]。其主要表现为突发性咳嗽,一般是干咳,或有少量非脓性痰液,呼吸急促或进行性呼吸困难,发绀(缺氧),肺部啰音,有或无发热等。致死性病例病情常急剧地恶化,多在发病后10~20天死亡。本病死亡率很高,约为50~85%^[2,13];如合并感染,加重病情,增高死亡率。呼吸衰竭为放射性肺炎主要的直接致死原因。非致死性病例的临床症状可较快改善,少数病例的临床症状不明显,只是在胸部X光片见到改变,通常不需治疗即可痊愈,无后遗症。

2. 化验和检查

发病早期即可出现动脉血氧分压降低,一般可由95~100mmHg降至70mmHg以下^[7]。合并CMV感染者可从呼吸道分泌物或尿液中培养出CMV。血清间接血凝试验和CMV的补体结合(Complement-fixing, CF),抗体检查可出现阳性。约有一半合并感染的病人,肺、肝培养CMV阳性;从脑、淋巴结及骨髓中也能分离出CMV。HSV感染可通过口腔分泌物或皮肤损伤部位的培养阳性而确定。合并卡氏肺囊虫感染者,利用补体结合试验可在血清中查到有关抗体。X线胸透检查的主要特征是双肺弥漫性间质浸润,有时还同时见有散在的蜂窝状影象。X线胸片改变消退得较慢,一般持续一个月以上。

3. 病理学改变

放射性肺炎时肺的宏观主要改变有:肺脏重量增加,常出现橡胶样变,呈暗红色且充气不良。显微镜观察见到:①肺间质性水肿,肺泡间隔水肿或纤维变性样增厚;②肺泡内见有纤维蛋白样渗出物或纤维蛋白膜形成;③肺间质性细胞浸润(淋巴细胞、浆细胞、组织细胞等);④慢性病例可见程度不同的间质纤维

化,肺泡间质增厚。此外,尚可见肺泡斑状出血、肺泡水肿、肺泡上皮细胞增生或肺泡上皮脱落等。约有半数病例合并CMV感染,在肺泡上皮细胞见有CMV核内包涵体,而细胞浆内包涵体少见。部分病例的肺切片上可见到卡氏肺囊虫。

放射性肺炎的临床表现与病情轻重有关。致死性病例可出现大部分典型的临床症状,轻度病例症状可不明显,有的仅有发烧或只是在胸部X线片见到改变。

三、诊断

放射性肺炎的诊断主要依据病史、典型的临床表现及化验检查来确定。在全身或上半身大剂量(多>750rad)照射后头几个月内,病人出现咳嗽,进行性呼吸困难,发绀,发热等症状以及X线胸透见有双肺弥漫的间质性浸润,化验检查示动脉血氧分压降低,基本可诊断为放射性肺炎。呼吸道分泌物病毒培养、血清CMV的CF抗体检查或以病人支气管冲洗物为抗原的补体结合试验有助于病毒感染或卡氏肺囊虫感染的诊断。最后的确诊常常需要进行肺活组织检查,有的病例只有在死后尸检时才能确诊。放射性肺炎应与细菌性肺炎相鉴别。鉴别要点见附表。

表 放射性肺炎和细菌性肺炎的鉴别要点

	放射性肺炎	细菌性肺炎
病原体	CMV、卡氏肺囊虫 或查不到	细菌
发病时间	多在移植后1~3月	多在一个月內
发病率	30~50%	<10%
发 热	多为低热	多为高热
呼吸困难	严重	较轻
X线胸透	间质性浸润	大片阴影
抗菌治疗	无效	有效
病 理	肺间质水肿、浸润	肺实质炎症
后遗症	肺纤维化	无
预 后	极差	较差

四、治疗和预防

由于放射性肺炎是在对原有疾病治疗中发

生的合并症,除具有起病急、病情进展快、致死性病例的比例高等特点外,还受原有疾病的影响,因此给治疗造成很大困难。近些年来,各国学者在继续探讨更有效的治疗方法的同时,加强了预防措施的研究。如根据放射性肺炎的主要发病因素,改进全身照射方法,降低照射剂量率以及加强感染的防治等。这些预防措施在临床实践中已见到了良好的效果。

1. 治疗

(1) 对症治疗:当病人出现呼吸急促和发绀时,可采取坐位或半卧位,及时吸氧,严重者宜给予辅助换气。应用止咳剂。肾上腺皮质激素可能对减轻呼吸困难、改善病变等有一定作用,但其治疗效果尚不肯定。应用皮质激素时应注意,开始时用量稍大,以后逐渐减量并注意防止诱发或扩散感染。治疗中还应注意控制输液量和输液速度,防止诱发肺水肿和心衰。

(2) 针对病原体的治疗:如发现有CMV或HSV感染的表现,应及时给予抗病毒治疗。目前可用的抗病毒药物:阿糖腺甙(Vidarbaine, Adenine arabinoside)每天12mg/kg,一疗程10天左右;或用无环鸟苷(Acyclovir),每天用量30mg/kg或400mg/m²,可用10~20天;干扰素对造血重建有一定抑制作用,对严重病毒感染病例可在严密观察下试用^[14,15],每天6×10⁶u×3天;此外含高价CMV抗体的免疫血清(10ml/kg)对CMV感染有一定防治作用。中草药中的穿心莲、板兰根、大青叶、虎杖等具有一定的抗病毒作用,因其副作用不明显,亦可酌情使用。合并卡氏肺囊虫感染时,可用戊烷脒(Pentamidine isethionate),肌肉注射,3~5mg/kg,每日一次,10~15次为一疗程;或用5%葡萄糖注射液稀释后静滴,每天一次,15~20天为一疗程;此药肌注可引起局部硬结、血肿以及消化道或某些神经系统反应,应予以注意。复方新诺明^[8]有防治作用,每天TMP20mg+SMZ100mg/kg,分4次口服,共14天;严重者可同量静滴,7~10天后病情好转时改为同剂量口服,疗程

至少14天。复方新诺明对骨髓造血可能有抑制作用,可同时给予叶酸,并定期检查血象变化。在发病期间给予抗菌素治疗可以防止合并细菌感染。一般可选用庆大霉素、先锋霉素和红霉素等^[4]。

2. 预防

(1)改进全身照射方法:屏蔽肺部的TBI。Gluckman等在采用800radTBI时屏蔽肺部,(实际照射剂量为400rad),结果11例病人中无一例发生放射性肺炎,7例活存;未屏蔽肺部的9人中有5例发生放射性肺炎,无一例活存。此种方法主要用于再障病人骨髓移植预处理。急性白血病人屏蔽肺部后,为防止白血病复发则采用电子束补充处理肺部(每次300rad,一天2次,共2天),对放射性肺炎亦有很好的预防作用。放射生物学研究证明,一定剂量在分次照射时由于间隔时间发生亚致死性损伤的修复,从而使照射效应减弱。Vitale等将1000rad分3天3次照射,18例病人仅一例发生非致死性放射性肺炎;而1次1000radTBI组12人中有7人发生放射性肺炎,6例死亡,差异非常显著($P=0.002$)^[18]。对急性白血病人,采用4天内照射11次,每次120rad,每天2~3次,间隔时间5小时,总剂量1320rad的多分次照射方法,可使放射性肺炎发生率降低45%左右,致死性病例由50%(1000rad)减少至18%;此方法将总剂量率提高,可杀灭更大量的白血病细胞,从而有利于复发的急性白血病人的活存^[17]。1000rad分5天5次照射,1200rad分6天6次照射等FTBI方法,也有一定预防效果。对骨髓移植病人采用全淋巴照射(TLI)方法,因不照射肺部,21例再障病人照后均未发生放射性肺炎^[18~20]。

(2)病原体感染的预防:检查骨髓、全血、粒细胞或血小板悬液的供体是否有病毒或卡氏肺囊虫潜在感染,选择阴性者作为供体。病人在照射前检查病原体,阳性者给予治疗,转阴后再照射。对照射病人预防性使用抗感染药物也是有益的。

参考文献

1. Borntin MM, *Experimental Hematol* 12: 201, 1984.
2. Dyk JV et al: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7:461, 1981.
3. Keane TJ et al: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7:1365, 1981.
4. Neiman PE et al: *J Infect Dis* 136: 754, 1977.
5. Neiman P et al: *Transplantation* 15: 478, 1973.
6. Bortin MM et al: *Lancet* 1(8269): 437, 1982.
7. Meyers JD et al: *Ann Intern Med* 82: 181, 1975.
8. Schey SA et al: *Br J Haematol* 56: 179, 1984.
9. Thomas ED et al: *Blood* 49: 671, 1977.
10. Meyers JD et al: *J Infect Dis* 142: 816, 1980.
11. Dunnill MS, in "Pulmonary Pathology", P.150, First Published, Churchill Livingstone, Edinburgh London Melbourne and New York, 1982.
12. Winston DJ et al: *Am J Med* 68: 893, 1980.
13. Fryer CTH et al: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 4:931, 1978.
14. Nissen C et al: *Lancet* 1(8004): 203, 1977.
15. Feuilhande F et al, in "Bone Marrow Transplantation in Europe II" (Ed, JL Touraine et al) *Excerpta Medica, Amsterdam-oxford-princeton*, P.80, 1981.
16. Vitale V et al: *Br J Haematol* 55: 547, 1983.
17. Shank B et al: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9: 1607, 1983.
18. Kim TH et al: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5: 993, 1979.
19. Jansen J, *Bull* 41: 163, 1980.
20. Ramsay NKC, *Blood* 55: 344, 1980.