

全淋巴结照射慢性多关节炎

——一个新的治疗概念——

Herbst M et al; Strahlentherapie und Onkologie 162 (1):25~30, 1986(德文)

11例难治性慢性多关节炎患者接受20 Gy剂量的全淋巴结照射。11例中的4例在治疗过程中临床症状已经不断好转,其余的在最后两个月,临床症状继续改善。1例患者关节积液持续到治疗后的26个月。4例死亡,两例死于全身淀粉样变性病中肾功能不全和手术后心源性休克。第3例患者由于多发性关节积液,死于败血症及中毒性左心衰竭。另外一例,脓肿发展到卡波济氏综合征术后,患者死于急性左心衰竭。治疗使淋巴细胞减少,在T-抑制细胞数不变时,T-辅助细胞减少。这个免疫调节的改变大概是原发性慢性多关节炎经过全淋巴结照射继续不断的治疗结果。

全淋巴结照射是治疗何杰金氏病患者的一个有效和安全的治疗方法。它使各种免疫学参数降低,没有出现细菌感染的危险或增加血液继发恶性肿瘤。Brobove及Fuks等证明,在全淋巴结照射后,细胞免疫性降低。经全淋巴结照射的大鼠显示明显延迟皮肤移植排斥反应,并在骨髓移植后未出现移植体抗宿主反应。

全淋巴结照射的免疫抑制效应被证实后,对自身免疫疾病进行了研究。Kotzin等在同对照组比较中观察到,患有红斑狼疮疾病的小鼠肾小球肾炎退化,全淋巴结照射后较对照组存活延长。Schurman等认为全淋巴结照射后的治疗结果明显优于单独照射关节。全淋巴结照射和关节照射的联合应用对关节的缓解和功能的晚期结果良好。

慢性多关节炎应用消炎药、氯奎衍生物、金盐和D-青霉胺等非甾体激素治疗,但并不满意。应用免疫抑制剂和细胞抑制剂,如环磷酰胺,在个别情况下只能控制一下疾病的

活动。

Strober等在难治性慢性多关节炎患者中照射膈下淋巴,包括脾脏,照射总剂量达到40Gy。他们在6例患者的4例中进行了观察,发现慢性多关节炎的关节(关节肿胀、早晨僵硬、运动性)临床症状有明显改善,而没因照射而加重副作用(疲倦和恶心)。

在以后的研究中,Strober等对11例患者用总剂量20Gy的全淋巴照射的效应进行了研究,Trentham等对12例患者进行30Gy的全淋巴照射。Stanford组认为20Gy的病灶总剂量足够。此后,Gottlieb又观察到了全淋巴照射后心脏移植动物(狗、猴子)的生存期延长。临床结果证明,20Gy的病灶剂量进行全淋巴照射对于免疫抑制已经足够。少于20Gy的剂量是否有同样的效应,在临床上还没进行过研究。

病 例

在纽伦堡大学的放射治疗医院,近年来接收了11例患者(10例女性,1例男性),平均年龄66岁(56~75岁)。根据不同次数和风湿病发作强度,患者的既往病史延续到7~30年。研究开始就有关节肿胀、滑膜炎和关节畸型的多发关节受损,严重妨碍着患者的自身护理和工作。

Stanford和Boston所用的选择标准为:

1. 用非类固醇抗风湿病药、氯奎衍生物、D-青霉胺和金盐长期治疗后还在进展的顽固病例。一些患者经用化疗而未见成效。

2. 按照美国风湿病联合会的标准,患典型的慢性多关节炎的患者。

50岁以下和一般情况不佳及抵抗力弱、有严重内科疾病（结核病、代偿失调性心功能不全）的患者，一般不作全淋巴结照射。

照前进行详细的临床和风湿病学检查。除了做血像及生化检查，还进行了风湿病学评价，包括免疫综合征分析。用单克隆抗体明确周围血液中的淋巴细胞亚群，用分裂原刺激淋巴细胞转换试验中，继续检查淋巴细胞的试管内功能。在治疗中和治疗后一段时间至18个月，要重复做类似的检查。并进行了下列临床、生化和免疫学单独检查：

临床：发作的频率、涉及的关节数、药物消耗、自身护理指数、早晨僵直、关节肿胀、关节运动。

实验室：红细胞沉降率、肝血清学（谷草转氨酶、谷丙转氨酶、 γ -球蛋白试验、胆红素）、肾血清学（尿素、尿酸、肌酐、电解质）、硷性磷酸酯酶、甲状腺功能实验（ T_3 、 T_4 ）、血像和血像分类。

免疫学：风湿因素（瓦-罗二氏试验，绝对淋巴细胞数，T细胞及其亚群（T辅助细胞，T抑制细胞），应用单克隆抗体，玫瑰花结技术，B细胞，循环免疫综合征。

照射技术

全淋巴照射在6或10V光子的直线加速器上，根据Kaplan治疗何杰金氏病确定的技术进行。在全淋巴照射中，脾和脾蒂，但不把肺门包括在照射容量（积）中。首先用外被区技术，治疗膈上淋巴部位，然后不间断地照射膈下淋巴部位。分次照射5次，每周2 Gy，总剂量达20 Gy。

活动指数确定

疾病的临床范围是按美国风湿病联合会制定的活动指数评价。如早晨僵直的持续时间、关节肿胀的范围、波及的关节数和实验化学参数，红细胞沉降率和血红蛋白含量。总的点最大可达到30点。

结果

以临床、实验化学和免疫学检验，衡量照射后效应。

11例患者中的2例在治疗中活动指数升高，3例停留在同样的水平，4例下降。治疗后两个月在所有患者中都下降。在临床上没有观察到慢性多关节炎的再活化。第3号患者在18个月后算出了较高的值，可能是由于红细胞沉降率再次升高之故。

实验检验证明红细胞沉降率作为很敏感的参数，并且同慢性多关节炎的临床过程相关最为密切。治疗后，9例患者中的7例患者，治疗前升高的值未返正常范围时，在开始的6个月中就下降。在3例患者中，沉降率于18个月后再没有相关的临床关联情况下升高。这种现象的意义至今还不清楚。

在多次血清学试验中，风湿病因素（凝胶瓦-罗二氏试验），肝功（SGPT，SGOT， γ -GT，胆红素），肾血清学（尿素、尿酸、电解质），硷性磷酸酯酶，血清和免疫电泳以及甲状腺功能指数继续保持不变，仅血红蛋白升高。

为了评价免疫活性，用单克隆抗体和玫瑰花结技术检查了周围血像中的淋巴细胞和它们的亚群（T-辅助/T-抑制细胞）。在治疗时，所有患者的淋巴细胞绝对值几乎下降到原始值的一半，并在治疗结束后再升高到原始值。相反，治疗后T-淋巴细胞下降仅出现轻微的再升高。T-辅助细胞同样下降到约原始值的一半，并在对照过程中继续下降。T-抑制细胞在对照时仍保持不变。因此，T-辅助细胞同T抑制细胞的比例由2:1下降到1:1，首先是由于T-辅助细胞的下降。

副作用和并发症

所有患者均耐受放射治疗。每次照射后都出现乏力、困倦和恶心。这些症状仅在照射何杰金氏病患者时才暂时出现，但患者在

结束治疗后恢复很快。一位女患者在外套场照射的最后,出现十二指肠溃疡,复发出血而住院。该患者未作膈下淋巴部位的照射治疗,由于淀粉样变性病在肾功能不全后三个月死亡。未能确定这例死亡病例就是照射治疗的直接后果。这同样适用于全淋巴照射后两年的第二个死亡病例。女患者由于胆石穿孔作胆囊切除和胃楔,在有成效的手术后,病人在淀粉样变性病中死于心源性休克。另一女患者在急性胃出血后,尾骨区长了溃疡,并且因关节积液而致败血症,这些都是不可控制的,她最终死于左心衰竭。另一女患者须作卡波济氏肉瘤手术,术后局部脓肿发生蜂窝织炎,经用抗生素疗法和引流脓肿后,炎症治愈。三个月后患者死于左心衰竭。

讨 论

全淋巴照射在难治性慢性多关节炎中减轻了患者的痛苦。这个主观效应随着临床症状的改善,使血沉反应和免疫试验下降更具体化。

在不随机一组的11例患慢性多关节炎病人,在无成效的基础疗法后进行了全淋巴照射。11例中的4例,在治疗情况下出现了临床症状改善。治疗结束后两个月,观察到所有患者的病情都得到持续性改善。风湿性发作频率减少,参与关节发作的数字也减少。早晨僵硬、关节紧张和肿胀已消退,在同时改善活动性情况下,六个月后得到稳定。患者的止痛药和类固醇消耗量也减少。

全淋巴结照射按Stanford组的方案,用20Gy(5次,2Gy/周)的病灶剂量,在外被区和Y区之间不间断的照射。而Bostoner组在外被区、带脾脏的主动脉旁区和骨盆淋巴结区用30Gy的剂量照射。三者之间休息两周。

通过两组在同样方式下用20及30Gy照

射,都达到了免疫抑制效应。在观察过程中用30Gy治疗,发病率是否没有增高,在不同的两个病人组还不能准确地判断。

副作用是照后乏力,衰弱和恶心。它们是暂时性的并能耐受。2例患者死于治疗结束后三个月;1例死于淀粉样变性病的肾功能不全,另1例死于糖尿病、恶病质、尾骨溃疡病及左心机能不全,以及由于关节积液而无法治疗的败血症。1例患者在照射结束后两个月,胆石穿孔后手术,而死于淀粉样变性病的心源性休克。第4例患者死于左心衰竭,在排除伴有创伤感染和关节积液的卡波济氏综合征后三个月,创伤感染和关节积液已被抗生素控制。另1例患者在全淋巴照射后4和26个月,发展了肩和膝关节积液,肩和膝关节积液经抗生素治愈。

致死的原因,对全淋巴照射及其适应证要重新考虑,并提出严格的有准备的选择标准。为了避免意外,在这样的治疗后还需严密控制病人,并且查清他们存在的免疫衰竭和传染易感性。

所有病人在治疗时和治疗后,都出现淋巴细胞数减少。当T细胞的百分率下降时,B细胞的百分率却上升。在T抑制细胞不变的数字中,由于T辅助细胞减少,T淋巴细胞的抑制,说明全淋巴照射后免疫活性改变。它在一些病人中持续到18个月。Stanford和Boston组也做了同样的观察。

治疗结果证明,在病程进展和难治状态下的慢性多关节炎的全淋巴照射可导致免疫抑制。在治疗时和治疗后,临床症状不断好转,生命力改善。在慢性多关节炎的全淋巴照射中还涉及到实验治疗。为了在有成效地进行治疗后排除较高的发病率,大量的和严格选择病人进行随机研究是必要的。

[任志珍节译 凌智广校]