

腹部放疗对小肠的损伤

北京放射医学研究所 瞿成奎综述 李元敏 孙世则*审

提 要: 小肠是电离辐射作用最为敏感的器官之一, 往往在腹部肿瘤的放疗后引起严重的并发症。本文对此并发症的发生机理、病理变化、临床症状、预防措施等从其放射生物学反应、放疗动物模型中的损伤、临床资料三方面进行了综述。

许多腹部及盆腔恶性肿瘤患者虽然通过放疗收到了明显的疗效, 但放疗不可避免地也要引起肿瘤周围正常组织的损伤, 其中最敏感、后果最严重的就是肠道^[1]。由于这些严重并发症的临床治疗效果差, 甚至是致死性的, 因此, 肠特别是小肠就成为限制照射剂量的最关键器官。尽管许多年来, 随着放射剂量学、放射生物学及放射治疗学的发展, 人们一直致力于其发生机理、预防及处理措施的研究, 在仪器设备、技术手段、治疗方案等方面有了许多改进, 但这一问题却仍未能得到很好的解决。

放射生物学反应

在整个消化道中, 以小肠的放射敏感性最高, 其次是大肠^[2]。隐窝是小肠放射损伤最敏感的部位, 其内部的干细胞及处于增殖状态的过渡期细胞是其作用的主要靶细胞。由于隐窝干细胞的细胞周期分布的变化, 在不同年龄^[3]的动物及在一天中不同时间^[4], 隐窝具有明显不同的放射敏感性。其放射生物学反应可概括为:

分裂延迟及细胞死亡: 辐射损伤对细胞的作用首先是分裂延迟, 其主要延迟在 G_2 期^[5], 延迟时间长短随照射剂量及细胞所处隐窝中位置的不同而不同, 越接近隐窝底部的细胞, 其分化程度越低, 相同剂量照射引起的延迟时间越长。隐窝底部的细胞延长时

间是顶部的2.5倍, 后者大约1 Gy延迟1小时^[6]。引起分裂延迟的原因是辐射导致的细胞DNA合成抑制。分裂延迟的表现为隐窝分裂象、分裂指数及 3H -TdR标记细胞比例均于照射后立即减少。

比分裂延迟更严重的就是细胞死亡。依赖于照射剂量大小, 细胞死亡可以在细胞周期的任何一个时相^[7], 表现为隐窝细胞核肿胀、碎裂, 细胞裂解成脱落小体等。这些脱落小体先出现在隐窝底部, 以后出现在较高的位置。

亚致死性损伤的修复: 隐窝增殖细胞有较强的修复亚致死性损伤的能力^[8], 在剂量存活曲线上表现为较宽的肩区。这种现象是细胞内的修复, 发生较早, 又叫“早期修复”, 常在照射后3~6小时内完成。

补偿性增殖(即再群体化): 隐窝对电离辐射的另一种修复反应是通过隐窝细胞的快速增殖^[9], 在补偿性增殖中, 干细胞周期明显缩短, 并且可能达到和过渡期增殖细胞的周期一样长短, 但倍增时间却比周期时间更长, 因为有许多干细胞不断分化进入过渡期细胞群^[10]。在干细胞严重减少后, 其倍增时间大约为24小时^[11]。补偿性增殖时, 过渡期细胞周期也显著缩短, 可以从正常的10~12小时缩短到6小时。此外, 还可以通过非周期内干细胞进入活跃的增殖周期而起部分代偿性增殖作用^[12]。

隐窝的丢失与补充：小肠放射损伤后一个明显指标是粘膜内隐窝数量的减少，但其又具有强大的修复再生能力。中等剂量照射后几天就开始出现隐窝内分裂指数、隐窝内细胞数回升。如果剂量再大，则隐窝细胞受损严重，不能修复或来不及修复则发生绒毛表面上皮供应缺乏，导致绒毛和粘膜表面裸露现象。

对分次照射的反应：将总剂量进行分次照射，对正常组织的损伤作用大大减少，且同一种射线剂量率越高，这种效应越明显^[13]，认为此现象是由于发生了细胞内修复即Elkind修复的缘故，其他修复机制如补偿性增殖取决于分次间隙大小，因为它比Elkind修复需要的时间更长。Rao^[14]等将11 Gy总剂量等分两次，以不同时间间隙于照射后72小时测定空肠隐窝存活率，当分次间隙为3小时时，隐窝存活分数最大，继续增加间隙时间，存活分数并不再增加。可见对第一次剂量的亚致死性损伤的修复是在照后3小时内完成的，分次间隙延长，亚致死性损伤的修复却无增长，如果间隙时间更长，直到24小时，隐窝存活率较间隙为3小时组又显著增高，这是由于发生了补偿性增殖再生的缘故。可见，补偿性增殖在分次照射的修复中也起了重要作用，由于分次照射给修复与再生提供了充分的机会，故其对小肠损伤作用明显减轻。

另外，有些作者还发现，以前的照射可以影响隐窝对以后照射的反应性和敏感性^[15]，使之对电离辐射更加耐受，其原因尚不清楚，可能是由于先前的照射引起肠壁血管的改变，从而导致隐窝缺氧，放射敏感性降低；或者由于靶细胞的细胞生长动力学改变而致，即过渡期细胞增加而致。

过热及细胞毒药物能明显加重肠辐射损伤；过热与化疗药物除本身能直接杀死细胞外，还能明显增加放射的细胞毒作用，当全身过热或细胞毒药物与辐射联合作用于小肠

时，其损伤程度显著增加，这已为动物实验^[16~17]证实。

放疗动物模型中的损伤

小肠对模拟放疗方案的每天腹部照射有较好的耐受性。其一方面有放射损伤的表现，另一方面，照射间隙中粘膜上皮发生积极的修复和补偿性增殖，以抵抗辐射损伤。Maison^[18]等的实验表明，小肠每日受2 Gy照射，隐窝干细胞池是增加的，在照后4~6周约为正常值的1.4倍。增殖期细胞周期也明显缩短，主要以G₁期的缩短为主，S期缩短较少。由于上述干细胞池增加及分裂周期缩短等补偿机制，小鼠一直能耐受6周的照射，如果改为3.5 Gy/天，则补偿机制不能再进行补偿，动物在第3周就死亡。

腹部放疗对小肠的破坏分为急性期效应与晚期效应。急性期效应表现为隐窝上皮细胞数、分裂指数、³H-TdR标记指数均明显降低^[19]，隐窝细胞核固缩、碎裂，绒毛萎缩、变短、减少，严重者绒毛裸露，粘膜浅表糜烂、出血等，固有膜、粘膜下层水肿，炎症细胞浸润等。晚期效应表现较晚，其损伤程度随剂量、治疗方案等不同而不同^[20]，在总剂量及每次剂量不变时，分次间隙越长，晚期效应表现越轻^[21]。分次间隙不变，每次剂量大小不同对晚期效应的影响较其对急性期效应更大^[22]。Hauer-Jenson^[23]等研究表明，每天一次以上的超分次照射较每天一次的标准化照射（总剂量不变）明显增加了肠辐射损伤晚期并发症的发生率。

许多作者^[20, 21, 24]的研究结果均证明，小肠放射损伤的晚期效应表现为：腹内粘连，大量纤维蛋白渗出，受累肠壁增厚、变硬、外表灰白相间、肠腔狭窄，甚至发生完全梗阻，近端肠段扩张。严重者，肠袢间、肠与膀胱、阴道间形成瘘管，还可穿孔形成局部腹膜炎。镜下粘膜溃疡可深达肌层，甚至浆膜层。绒毛扭曲、萎缩，隐窝绒毛比下

降、上皮异型性变、隐窝排列不规则，固有膜、粘膜下层甚至肌层胶原纤维沉积、纤维化。间质血管壁纤维化、透明变，严重者管腔阻塞，有时还可见粘膜骨化、局部梗死等现象。

对于晚期效应的发生机理，大多数作者如Trott^[25]，Dewit^[20]等认为微血管的损伤在晚期效应中起重要作用。辐射引起血管损伤、管壁增厚、持续纤维化，引起血液循环障碍，从而造成肠壁的纤维化，粘膜溃疡乃至肠壁的整层坏死。另一些作者^[24]则认为晚期改变是由于继发于急性期的病变，如溃疡后继发疤痕化导致肠壁增厚纤维化，因为他们发现，肠壁纤维化程度与血管硬化程度并不存在正相关关系。

临床资料

第一例放射导致腹部症状的病例是1897年报道的，之后，就有许多有关放射引起胃肠道病变的报道，其症状的发生是由于肠道粘膜更新体系的内环境稳定状态被打破，绒毛表面得不到充足的上皮细胞供应而出现裸露，导致水、电解质及蛋白质的丢失，同时可并发感染，甚至播散全身，临床上表现为恶心、呕吐、腹部痉挛性疼痛、水样泻等。虽然有时症状比较严重，但有一定的自限性，经过治疗，一般不致引起放疗中断，并常在疗程结束后6周内缓解，粘膜病变一般在疗程结束后6个月内恢复^[26]。

在急性期症状之后，经过一段无症状的潜伏期，晚期并发症多发生在疗程结束后3~18个月，也有更晚才出现的^[27]。Berthrong^[28]统计的小肠晚期并发症发生率表明，接受50~60Gy总剂量的腹部放疗患者，其发生率为20~30%，60Gy以上者，可达到1/3或更高。小肠的病理变化同实验观察所得^[28, 29]，以肠梗阻为晚期并发症的最常见表现^[27]。临床症状有腹部绞痛、恶心、呕吐、血性腹泻、脂肪痢、营养障碍、消瘦等。

其发生率随放射野大小、总剂量、照射方案及病例选择的不同而不同。有文献^[27, 30]表明，女性、儿童、糖尿病患者、高血压、肠血管疾病及盆腔炎患者，尤其有过腹部手术史病人，其晚期并发症发生率大大增加。

放疗期间有明显急性期症状者，则有更大的晚期并发症发生率。Bourne^[31]的统计结果表明，有过早期并发症患者的晚期并发症发生率是没有早期并发症患者的2.7倍，但不出现急性期症状者也绝不能肯定不会出现晚期肠损伤症状。Klin^[32]统计的晚期肠损伤并发症患者中，53%未曾有过急性期肠损伤的表现。

综上所述，小肠在腹部放疗时，因其是辐射极为敏感的脏器，故常常出现严重的并发症，尤其是晚期肠损伤并发症，因而小肠便成为限制腹部放疗剂量的关键因素。近年来，电子计算机的广泛应用及其他技术的使用减少了小肠受照，放疗与热疗合并应用以减少放疗剂量^[33]及隐窝干细胞刺激因子的初步发现，都将为减少腹部放疗的肠损伤并发症提供可能。

参考文献

1. Smith DH, et al, World J Surg 1986, 10:189
2. Tucker SL, et al, Eur J Cancer Clin Oncol 1983, 19:433
3. Suznki N, et al, Radiat Res 1981, 87:459
4. Ijiri K, et al, Int J Radiat Biol 1988, 53:717
5. Muller VO, et al, Strahlentherapie 1983, 159:34
6. Chwalinski S, et al, Int J Radiat Biol 1986, 49:809
7. Joshi GP, et al, Int J Radiat Biol 1982, 42:283
8. Withers HR, et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 1975, 1:41

9. Hagemann RF, et al, Radiat Res 1971, 46:533
10. Potten CS, et al, Int J Radiat Biol 1988, 54:1041
11. Potten CS, et al, Int J Radiat Biol 1975, 27:413
12. Kinsella TJ, et al, Surg Gynecol Obstet 1980, 151:273
13. Huczkowski J, et al, Int J Radiat Biol 1984, 46:293
14. Rao KR, et al, Radiat Environ Biophys 1983, 21:247
15. Dethlefsen LA, et al, Radiat Res 1984, 100:157
16. Milligan AJ, et al, Br J Radiol 1985, 58:741
17. Dewit L, et al, Radiat Res 1987, 111:445
18. Maisin J, et al, Radiat Res 1977, 71:338
19. Becciolini A, et al, Acta Radiat Oncol 1986, 25:51
20. Dewit L, et al, Radiat Res 1987, 110:372
21. Hauer-Jenson M, et al, Acta Radiat Oncol 1986, 25:203
22. James DC, et al, Cancer 1985, 55:2105
23. Hauer-Jenson M, et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988, 14:1205
24. Hauer-Jenson M, et al, Acta Radiat Oncol 1983, 22:299
25. Trott KR, et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 1984, 10:907
26. Galland RB, et al, Br J Surg 1987, 74:742
27. Fischer L, et al, Acta Chir Scand 1989, 155:47
28. Berthrong M, et al, World J Surg 1986, 10:155
29. O'Brien PH, et al, Am Surg 1987, 53:501
30. James DC, et al, World J Surg 1986, 10:171
31. Bourne RG, et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 1983, 9:1445
32. Kline JC, et al, Radiology 1972, 105:413
33. 李鼎九等: 肿瘤热疗 湖南科学技术出版社, 长沙 1987, P.185

(上接第52页)

15. West GJ, et al, Int J Radiat Biol 1982, 42:481
16. Ahnström G and Erizon K, Int J Radiat Biol 1973, 23:285
17. van der Schans GP, et al, Int J Radiat Biol 1989, 55:747
18. Paules RS, et al, Proc Natl Acad Sci USA 1988, 85:2176
19. Liu PK and Hsu GS, Somat Cell Mol Genet 1990, 16:49
20. Bohr VA, et al, Cell 1985, 40:359
21. Leadon SA, Nucleic Acids Res 1986, 14:8979
22. Mitchell DL and Nairn RS, Photochem Photobiol 1989, 49:805
23. Mitchell DL and Rosenstein BS, Photochem Photobiol 1987, 45:781
24. Nairn RS, et al, Mutat Res 1989, 217:193
25. Mitchell DL, et al, Nucleic Acids Res 1990, 18:963
26. Edelson RL, et al, Clin Res 1983, 31:469
27. Hansen JB, et al, Biochemistry 1983, 22:4878
28. Xiao Yan Yang, et al, Cancer Res 1987, 47:2451
29. Schultz PG, Science 1988, 240:426
30. Miller III CA and Costa M, Mutat Res 1990, 234:97
31. Mori T, et al, Mutat Res 1988, 194:263