

· 综述与译文 ·

迟发性放射性心脏病

湖南医科大学附二医院心内科 余国龙综述 陈千仁 孙世则* 审校

摘要:迟发性放射性心脏病是继发于胸部放疗的常见并发症。本文就迟发性放射性心脏病的发生率、影响发病因素、发病机理、临床表现、诊断、治疗及其预防等方面作较详细的介绍。

胸部放疗是治疗纵膈淋巴瘤、肺癌、乳腺癌、食道癌等恶性肿瘤的重要措施之一。传统认为,心脏对放射线具有较高的抵抗力和耐受力^[1]。近20年由于放射治疗技术的改善,尤其大剂量放射治疗的应用,恶性肿瘤患者生存时间延长,而迟发性放射性心脏病发现率增高,受到临床医师的重视。

一、发病率及影响发病的因素

关于迟发性放射性心脏病发病率的情况文献报道不一,Pohlola-Sintinen等^[2]报道发病率为67.9%,Applefeld等^[3]报道高达96%,而Strender及Lederman等^[4,10]两篇文献报道仅为3%~5%,认为胸部放疗不增加心脏病的发病率。但多数文献报道发病率为6.6%~29%。

影响发病的因素有:

1. 照射总剂量及每次照射剂量^[1,5]:照射总剂量<30Gy时,极少引起心脏损伤。总剂量>40Gy时,随照射剂量增加,心脏病发病率增高。每次照射剂量>2Gy时心脏病发病率会增高。

2. 心脏受照射面积和部位^[5,9]:自前胸部照射,纵膈肿瘤邻近心脏部位及照射时气管分叉下无心脏保护装置时,心脏发病率增高^[1]。心包最易受照射,其发病率最高且心包壁层病变一般比脏层严重。右心室、右心房位于前胸部,

较左心易受照射,故右心病变多见。

3. 合用化疗^[5]:化疗、放疗合用时对心脏损伤有协同作用。放疗同时合用阿霉素、环磷酰胺、自力霉素、正定霉素等化疗,增加心脏病发病率及其严重程度。

4. 随访时间和随访措施:一般认为放疗后每年随访一次,随访时间宜长,少数病例放疗后20年以上才出现临床表现,但多数在0.5~10年内发病^[3,5]。随访观察项目宜全面,要包括病史、体查及其有关辅助诊断措施。Pohlola-Sintinen等随访28例何杰金氏病胸部放疗后患者,除病史、体查外,同时用心电图、超声心动图、胸片、心脏运动负荷试验、心导管、冠状动脉造影及尸检等检查,其结果心脏病发生率为68%^[2]。而Lederman等随访124例精原细胞瘤胸部放疗患者,发现心脏病发生率为5%^[10]。

5. 其他^[5,6]:高脂血症、放疗前外周血淋巴细胞>1500/mm³,血沉增快,儿童、年龄>40岁、嗜酒及甲状腺功能低下等因素,可增加放射性心脏病发病率。

二、发病机制与病理改变

放射线直接对心肌细胞损伤的发病机制不能解释本病的临床过程^[5]。多数文献认为其发病机制为:

1. 放射线损伤血管内皮细胞、心肌细胞细

* 陕西417医院职业病科

胞膜致隐性抗原暴露,诱发淋巴细胞介导自身免疫反应,致微血管损伤、闭塞、微循环障碍、进行性纤维化^[5,7]。

2. 放射线损伤淋巴管上皮细胞、淋巴管阻塞致淋巴液外溢^[7]。

3. 冠状动脉损伤:放射线损伤冠状动脉内皮细胞,与高血脂症、化疗药物等协同作用诱发或加重动脉粥样硬化^[8]。

4. 放射线损伤局部纤溶活性,局部纤维蛋白降解受限^[1,5]。

迟发性放射性心脏病病理改变无特异性^[1]。心包病变最常见,尤以壁层严重^[1,5]。肉眼可见心肌增厚、心包积液。积液可为浅黄色、透明,亦可为血性液体。心包腔内无粘连带。显微镜下可见心包增厚和纤维化,纤维组织取代心包外层脂肪,心包表面、纤维间质中纤维素渗出,还可见较大的异形成纤维细胞,少量淋巴细胞,一般无粒细胞浸润。心肌病变以弥漫性纤维化为主^[1,5],多呈片状分布,大小由几毫米到几厘米不等。还可见纤维束包裹单个或成束的心肌细胞,毛细血管减少,无白细胞浸润。心内膜和瓣膜受累时病理改变心纤维化、增厚多见。亦可呈片状分布^[5,9]。冠状动脉放射损伤与冠状动脉粥样硬化病理改变不同^[5,11]。

1. 放射性冠状动脉损伤为局限性,常发生于邻近心包中有疤痕的部位。

2. 动脉内膜增厚,以纤维化为主,可见较大的异形成纤维细胞及浆细胞。纤维组织增生可侵犯动脉壁中层,脂肪极少。

3. 动脉外膜亦常有纤维化改变。

三、迟发性放射性心脏病临床表现

1. 迟发性心包炎:临床最常见,可表现为①迟发性急性心包炎^[1,5]:一般发生于放疗后一年内。发热、胸痛、心包摩擦音、心电图QRS波低电压、ST-T改变。少数无症状性心包积液通常可自愈;②迟发性慢性心包炎^[7,12]:隐匿起病或急性心包炎迁延,多发生放疗后2年内,以心包积液为主,10%~30%病例有心包填塞征。多

数治愈或自行缓解,20%病例进展为缩窄性心包炎和渗出-缩窄性心包炎。少数隐匿起病表现为无症状性缩窄性心包炎。

2. 心肌病、心瓣膜病:一般心肌病患者无临床症状,常伴有心包炎^[12]。其诊断主要依靠辅助诊断发现心脏收缩功能和舒张功能减退,或活检、尸检。少数文献报道放射性心肌病表现为扩张性、缩窄性、肥厚性心肌病^[6,13]。起搏传导系统受累可表现为病窦综合征^[14]、各种程度房室传导阻滞^[15]、束支传导阻滞^[5]。主动脉瓣、二尖瓣易受累及,一般发生在放疗后10年以上。常表现主动脉瓣关闭不全或狭窄、二尖瓣关闭不全。Carson等总结1990年以前文献发现,无症状性瓣膜病发展为有症状性瓣膜病一般需5年时间^[9]。

3. 冠状动脉疾病:发生率18%~24%,仅次于心包炎^[1]。临床表现发生最早者为放疗后2个月,最迟者为放疗后10年以上^[11]。临床表现可为劳累性心绞痛、变异性心绞痛、隐性心肌梗塞。急性心肌梗塞以广泛前壁、下壁多见^[8,11,16]。少数病例猝死。

四、诊断

凡是接受胸部放疗患者在随访中有心功能不全、心包炎、心律失常、心绞痛及心肌梗塞等临床表现,胸片、心电图、超声心动图等检查发现心功能或心脏器质性改变时,无论放疗结束时间长短,排除病毒感染、肿瘤转移、风湿热等可能因素时均应考虑迟发性放射性心脏病。诊断中常需进行以下辅助检查:

1. 血清学检查:Donnel等^[6]诊断一例何杰金氏病放疗后出现放射性心肌病,观察了几种可疑病毒抗体滴度变化,结果排除了病毒性心肌炎的可能性。

2. 心电图^[2,4,5]:常规检查项目。常见ST-T非特异性改变、右束支传导阻滞、房室传导阻滞、低电压。少数见左房异常、病窦综合征。室性早搏和房性早搏不多见。

3. 胸片^[5,12]:常规随访项目。心包积液者心

影增大、呈烧瓶状;缩窄性心包炎患者则心影不增大、心脏轮廓消失。胸片无异常可认为无心包和心肌等病变。

4. 超声心动图^[2,13]:常规随访项目。常见心包积液、心包增厚,左室舒张末期直径减少、左室后壁厚度减少、二尖瓣关闭速度减慢、左室射血分数减低。少数有室间隔活动幅度减少、主动脉瓣或二尖瓣增厚、关闭不全。

5. 心包积液检查^[5]:积液外观多为浅黄色、透明,少数为血性。蛋白质含量高,细胞计数一般为80~1 000/mm³,以淋巴细胞为主。同时应作病理学检查、细胞培养,排除肿瘤转移和传染性疾病。

6. 心导管检查:Applefeld等^[5]对41例胸部放疗后患者进行右心导管检查,27%诊断为缩窄性心包炎,32%为右室舒张压正常,快速输液后明显增高,诊断为隐匿性缩窄性心包炎。同时测定肺动脉毛细血管嵌顿压估测左室功能。

7. 冠状动脉造影^[17]:仅适用于有冠心病临床表现者。常见左冠状动脉主干、冠状动脉开口狭窄,回旋支受损少见。有文献报道^[11,17],放疗后患者有典型心绞痛或心肌梗塞,但冠状动脉造影正常,推测与冠脉痉挛有关。

8. 活检、尸检^[6,11]:心包、心内膜活检或死后对心脏病理检查对诊断有明确意义。

五、治疗与预防

迟发性放射性心脏病治疗主要为对症治疗。

1. 迟发性心包炎^[5,7]:迟发性急性心包炎发热、胸痛、心包积液,用肾上腺皮质激素或水酸类药物有助于症状改善和积液吸收。慢性心包积液伴有心包填塞者行心包穿刺抽液。反复心包积液和积液量多的患者则行心包开窗引流术。缩窄性心包炎伴有心包填塞的患者保守治疗无效时,行心包剥离术。对无症状者无需治疗,宜继续随访。

2. 心肌病和心瓣膜病:伴有充血性心力衰竭的患者,用洋地黄、利尿剂及血管扩张剂治

疗^[6,9]。伴有高度房室传导阻滞、病态窦房结综合征的患者,可置入永久性心脏起搏器^[13]。严重瓣膜病伴有血流动力学异常者行换瓣术。

3. 冠状动脉疾病:有心绞痛者用硝酸酯类、 β -阻滞剂、钙拮抗剂治疗^[7,8]。Yahalom等报道一例心包炎伴有变异性的心绞痛的患者,常规治疗无效后改用强的松治疗,心绞痛缓解^[16]。有急性心肌梗塞者,按常规处理。冠状动脉病变一般局限、多发生于主干近端,可用冠状动脉搭桥术和冠状动脉成形术治疗^[11,17]。

既然迟发性放射性心脏病尚无有效治疗措施,那么预防其发生的意义就重大了。预防的主要措施有①照射剂量不宜超过心脏耐受量:一般认为心脏大面积受累时,心脏耐受总剂量为40Gy,4周内分20次照射。当心脏小面积受累时,心脏耐受总剂量为60Gy,6周内分30次照射;②改善照射技术,尽可能减少心脏受累面积及照射剂量^[1,5,11]:放疗前胸片、CT确定肿瘤位置、范围,照射“热点”尽可能远离心脏。照射时心前区放置铅板等保护装置,以免心脏受照。摒弃单一前胸照射,交替胸前、胸后两个方向照射,减少同一心脏部位接受的照射剂量;③适当选择化疗药物:尽可能不选择对心脏毒性大的自力霉素和阿霉素等化疗药物,若必需用此类药物,则照射剂量、化疗药物剂量相应减少。

值得注意的是,恶性肿瘤患者没有得到充分治疗时容易复发,甚至危及生命,故不可盲目地减少照射剂量、照射范围及化疗。

参 考 文 献

- 1 Stewart JR et al. Prog Cardiovasc Dis, 1984; 27(3): 173-194
- 2 Pohlola-Sintonen S et al. Cancer, 1987; 60(7): 31-37
- 3 Applefeld M et al. Am J Cardiol, 1983; 51(6): 1679-1681
- 4 Strender L et al. Cancer, 1986; 57(3): 929-934
- 5 Michael A. Prog Cardiovasc Dis, 1991; 33(5): 299-312
- 6 Donnel L et al. Postgraduate Medical Journal, 1986; 62: 1055-1058

- 7 Applefeld M et al. *Annals of Internal Medicine*, 1981;94(3):338-341
- 8 Joensuu H. *Chest*, 1989;95(2):388-390
- 9 Carson R et al. *Chest*, 1991;99(3):538-544
- 10 Lederman G et al. *Cancer*, 1989;60(8):772-776
- 11 Dunsmorel et al. *Journal of American Coll Cardiology*, 1986;8(1):239-244
- 12 Tofferman KJ et al. *Chest*, 1983;83(6):875-877
- 13 Goffdiener J et al. *The New England Journal of Medicine*, 1983;308(10):569-572
- 14 Pohjola-Sintonnem S et al. *Cancer*, 1990; 65(11): 2494-2496
- 15 Kerelake D et al. *American Journal of Cardiology*, 1983;51(10):1233-1234
- 16 Yahalom J et al. *Cancer*, 1983;52(4):637-641
- 17 Mceniery P et al. *The American Journal of Cardiology*, 1987;60(12):1020-1024

来自氡的危险

Do11 R

摘要:受天然氡照射人群危险度的目前最好估算,是利用氡照射井下矿工观察结果外推到各种建筑物中而得到的。美国科学委员会提出的剂量效应关系提示,英国目前发生肺癌终生危险度的6%归因于氡的照射。对某些住房内居民而言,此值将会高得多。只有对生活在各种建筑物内居民进行直接观察,才能得到可靠的结果。氡可能也引起其它癌,例如白血病,但此种危险的可能性很小,今后几年进行的研究将会对氡照射致癌危险度提出可靠的估算。

氡是一种在全世界普遍存在的天然放射性气体。大鼠实验和对矿井下吸入大量空气中氡的矿工观察已证明氡引起肺癌。由于环境空气中氡浓度一般很低,以前人们认为它不会构成对公众的危害,直到12年前才认识到。由于房屋的结构与所在地理位置不同,室内氡浓度至少可上下波动近百倍,其上限值与引起矿工职业危害的浓度相近。目前,尚未发现肺沉积和吸入的极少量氡能引起其它器官癌症。虽然最近研究发现氡可能引起粒细胞性白血病,但证据不足。

肺癌危险度

氡诱发肺癌危险度大小不易估计。氡及其子体衰变所产生的辐射几乎全部来自于 α 粒子,而 α 粒子只能穿过几个微米的组织,并在细胞内释放其大部分能量(即所谓的高传能线密度或称为高LET辐射)。对这种效应理论估计的准确性取决于对几个复杂生物过程的认识程度,为此必须认识到:(1)发生肺癌敏感细胞部位大多数仅在气管中而非整个肺;(2)空气和吸入携带氡放射衰变产物的微粒在呼吸道中的分

布;(3)低LET辐射(X和 γ 射线)和高LET辐射(中子和 α 粒子)的致癌相对能力。根据现有的呼吸生理学知识,日本原爆和医用X射线所产生的低LET辐射效应,以及低LET辐射和高LET辐射的低剂量照射动物效应的比较,估算英国来自氡全身照射的年有效剂量当量为1.2mSv,即全部肺癌的7%是由氡引起。然而,这只是一种间接估算危险度的方法。由矿井下受大剂量氡照射的矿工观察结果外推直接估算危险度将优于间接估算。

1. 目前最好的估算

美国电离辐射生物效应委员会的报告(BEIR N)提供了目前氡危险度最好的估算。该委员会搜集了已发表文献之外的几个重要研究资料,即由观察受氡照射的矿工人群所得的详细资料。根据这些研究结果,他们认为,加拿大、美国科罗拉多铀矿及瑞典铁矿等四个男性矿工队列研究的资料,提供了估算不同暴露量所产生的效应是令人信服的证据。同时,在估算过程中,委员会剔除了累积暴露量超过2000个工作水平月(WLM)的科罗拉多矿工,因为危