

放射性心脏损伤诊断标准解读

张照辉 贾廷珍 张淑兰 梁莉 马力文 毛节明

【摘要】 国家职业卫生标准——《放射性心脏损伤诊断标准》已经卫生部批准并发布。此标准是在广泛调研国内外文献、系统学习相关法律法规,进一步明确了制定此标准的依据和原则的基础上制定的。此标准主要用于事故性照射所致心脏损伤的诊断,对医疗照射引起心脏损伤的诊断也有指导意义。为更好地贯彻执行这一标准,也为了能正确诊断和及时治疗放射性心脏损伤患者,该文对标准的相关内容进行解读。

【关键词】 心脏;辐射损伤;职业卫生标准

Explanation of diagnostic criteria for radiation heart injury ZHANG Zhao-hui, JIA Ting-zhen, ZHANG Shu-lan, LIANG Li, MA Li-wen, MAO Jie-ming. Department of Tumor Chemotherapy and Radiation Sickness, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding author: JIA Ting-zhen, Email: jiatingzhen@sina.com

【Abstract】 National occupational health standards—*Diagnostic Criteria for Radiation Heart Injury* has been approved and issued by Ministry of Health. On the basis of the extensive research literature, systematic study of the relevant laws and regulations in the criterias, further explicitly formulating the basis and principles of this criteria to guide the development of criteria. This criteria is mainly used for diagnosis of heart injury caused by radiation accident and medical radiation. To be better for using this criteria and to diagnosis correctly this disease and prompt treatment, the criteria-related content is interpreted in this article.

【Key words】 Heart; Radiation injuries; Occupational health criteria

1 目的和背景

当今国际社会的安全面临着核扩散和核恐怖突发事件的威胁,存在着放射工作人员和公众受照射的潜在危险。在国内,随着核与辐射技术广泛应用于国民经济的各个领域和相关部门,特别是核电站建设进入了快速发展时期,放射工作人员的数量大大增加。在其从业实践中,由于防护意识不够强,技术操作不规范,安全防护机构不完善和监管力度不够,时有意外事故发生,致受照者全身或胸部重要器官——心脏损伤^[1]。例如1963年的安徽三里庵事故,2例急性肠型放射病患者死后尸检均发现其心脏不同部位的放射性损伤,主要表现为渗出、出血、纤维化等病理变化^[2]。此外,对胸部相关部位肿瘤(包括食管下段、贲门、下纵隔恶性肿瘤)实施放疗,对左侧乳腺癌瘤床放疗,对恶性淋巴瘤斗篷式放疗以及恶性血液病骨髓移植前清髓预处理

都会诱发不同程度的心脏损伤^[3-8]。

因此,有必要编制《放射性心脏损伤诊断标准》。制定本标准也是完善放射性疾病诊疗体系建设的一部分,拓展放射病临床医生诊疗各类放射损伤的新知识和新技能,以便更有效地对由各种情况诱发的放射性心脏损伤患者进行诊断和治疗。

2 基础和依据

《放射性心脏损伤诊断标准》依据《中华人民共和国职业病防治法》、《中华人民共和国职业卫生标准管理办法》等相关法律法规以及放射性疾病有关诊断标准,并通过临床实践总结和查阅大量文献以及国际权威组织的资料,如分度标准根据1995年美国肿瘤放射治疗协作组(Radiation Therapy Oncology Group, RTOG)的急性放射损伤分度标准和RTOG/欧洲癌症研究治疗组织(European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC)晚期放射损伤分度方案^[9]进行分度判断;分级标准依据美国卫生部所属国家卫生学院2003年出版的常用不良反应标准(common terminology criteria for

adverse events v3.0,CTCAEv3.0)^[3]等,形成《放射性心脏损伤诊断标准》征求意见稿。经过卫生部放射性疾病诊断标准委员会多位专家审修,在此基础上又进一步修改形成了《放射性心脏损伤诊断标准》送审稿,于2009年获得标准委员会通过。定于2012年3月15日颁布,8月1日实施。

3 内容解读

3.1 疾病分类

放射性心脏损伤按其组织损伤的不同部位分为^[3,6,8,10,11]:①心包损伤:包括急性心包炎、心包纤维化及缩窄性心包炎;②心肌损伤:包括心肌炎性病变、心肌纤维化;③冠状动脉损伤:包括冠状动脉狭窄等;④心脏内膜损伤:包括心脏内膜炎、瓣膜损害和心脏传导异常。

考虑到不同部位分期和分级比较繁琐,不利于职业性放射性心脏损伤诊断的实际操作,而且临床上常常不是单一部位出现损伤,经标准委员会讨论后合并写成一个总体的诊断标准,其中包括以上4种放射性心脏损伤的分类。

3.2 分期和分级

放射性心脏损伤程度与受照部位、面积和深度有明显关系。因此,没有单一部位和深度损伤的明确分级和分度。依据1995年美国RTOG的放射性心脏损伤的分期分为:急性放射性心脏损伤和慢性放射性心脏损伤两种类型。急性和慢性期根据其不同临床表现又分为6度^[9]。但损伤部位分期有一定的局限性。在诊断心脏损伤的部位时,开始曾引用美国卫生部所属国家卫生学院2003年出版的CTCAE v3.0中有关心血管系统损伤标准分级和心脏损伤用主观(subjective)、客观(objective)、处理(management)、分析(analytic)(简称SOMA)分级,在评审过程中考虑到其操作性差,故予以删除。只保留了1995年美国RTOG公布的急性放射损伤分级标准和RTOG/EORTC晚期放射损伤分度方案。在反复讨论中,该项分度的0度和5度也因为不适合职业性应用给予删除。

3.3 发病机制

电离辐射以直接和(或)间接作用引起心包、心肌、心内膜的毛细血管内皮细胞损伤、毛细血管闭塞、小血管壁增厚、管腔狭窄、微循环障碍、局部缺血,继而发生炎性渗出,或引起心包淋巴管狭窄

或闭塞,而导致心包回流障碍,产生心包积液^[12-13]。从其发病机制来看,电离辐射对心脏的损伤不是单一的部位,而是整个心脏各个部位的综合结果,只是个体表现可能会有不同侧重。因此,不管是心包或心肌损伤,还是心内膜或冠状动脉损伤,都是心脏损伤的一部分。因此,制定《放射性心脏损伤诊断标准》较制定《放射性心肌损伤诊断标准》更具有实际和科学价值。

化学治疗药物能加重放射性心脏损伤^[7,14],并使发病提前。但在本标准中未能体现这一因素在辐射导致的心脏损伤中的显著作用。但是这一因素也是不可忽视的。

3.4 病理特点

放射性心脏损伤的每一部位都有其独特的病理特点,但心脏损伤的患者并不是只出现一个部位损伤的病理改变。

放射性心脏损伤中最常见的是心包损伤。在急性期,心包通透性增高,纤维蛋白渗出,而炎性细胞浸润较少见。心包积液渗出较慢,不会导致心包填塞,但有部分患者会由于心包积液渗出迅速而导致心包填塞。部分急性心包炎患者心包壁最终发生不同程度的纤维化,脏层心包亦发生纤维化,引起心包膜明显增厚,一般在放疗后2~20年发展成缩窄性心包炎^[15]。

放射性心肌损伤较心包损伤发生率低,但一旦受累则损害严重,表现为弥散灶性纤维化,常见于左室前壁,而右室前壁少见。纤维化由胶原纤维网组成,分隔心肌细胞或心肌细胞群。在晚期几乎没有心肌细胞增生,而被纤维组织所取代。心肌内的毛细血管内皮细胞是放射损伤的靶细胞,在电离辐射的作用下出现肿胀变性,形成微血管血栓或造成微血管破裂,继而造成心肌微血管网的堵塞或破坏;由于内皮细胞增生缓慢而导致严重的局部缺血,最终发生纤维化;大范围的心脏受照,损伤广泛,致心肌收缩无力,心脏功能异常,甚至发生心力衰竭。

放射性冠状动脉损伤的病理学特点与自发的动脉粥样硬化没有区别,均为动脉壁的纤维化、内膜增厚及管腔狭窄。射线所致心肌梗死的形态学特点与成人一般的心肌梗死亦无区别。冠状动脉对放射最敏感的部分是内皮细胞,由于内膜损伤及内膜被成纤维细胞所取代、血小板聚集以及所有通常出现

于动脉粥样硬化的其他事件共同作用导致冠状动脉狭窄及心肌梗死^[12]。

放射性心内膜损伤主要指瓣膜损害和心脏传导异常。表现为瓣膜内散在或弥漫性纤维化,瓣膜增厚,瓣膜结构变形,导致瓣膜狭窄或关闭不全。受累心瓣膜以左房室瓣、右房室瓣为常见,其次为大动脉瓣膜。局部缺血所致的心肌纤维化影响了心脏传导系统。

病理学变化是临床异常表现的基础,了解放射性心脏损伤的病理学变化对正确认识其临床特点并给予及时诊断和治疗显得十分重要。

3.5 影响因素

放射性心脏损伤与照射剂量、受照体积、剂量率以及先前是否接受过细胞毒性药物的治疗有密切关系。

3.5.1 照射剂量

全身相对均匀照射剂量超过 10 Gy,即出现不同程度的心脏损伤,而局部一次或多次照射剂量超过 45~55 Gy 时,心脏也会出现不同程度的损伤。

3.5.2 分次照射剂量与剂量率

分次照射的剂量也是心脏放射损伤的重要相关因素。随着分次剂量的增加,心包炎发生的危险性也随之增高,当总剂量增加至 41 Gy 或更高剂量时,其相对危险性系数为 3.25,放疗后 10 年心包炎的累积发生率为 9.5%。3.3 Gy/周,共 3 周的放疗比 2.5 Gy/周,共 4 周的放疗并发症发生率有所增加。2.5 Gy/次照射,19%的患者发生纵隔炎,而 3.3 Gy/次照射,纵隔炎的发生率为 56%,心包炎发生率由无升至 9.5%。

放射所致心脏损伤存在剂量-效应关系,提高分次照射剂量会增加心脏晚期损伤危险。

3.5.3 受照体积

心脏损伤的发生率和严重程度与其受照体积、分次受照剂量和受照总剂量呈正相关,存在着剂量-体积效应关系。心脏受照体积越大,总剂量越高,损伤发生率就越高。当心脏体积 >50% 受到照射时,其损伤发生率为 1.5%~5%;当累积剂量达到 55 Gy 时,则损伤发生率上升为 25%~50%^[16]。

心脏对射线的耐受剂量与其受照体积亦密切相关。胸部邻近心脏部位按常规分次照射后 5 年内心包炎发生率以 <5% 估计,1/3 体积受照时为 60 Gy,2/3 体积受照时为 45 Gy,全心受照时为

40 Gy;心包炎发生率以 <50% 估计,则 1/3 体积受照时为 70 Gy,2/3 体积受照时为 55 Gy,全心受照时为 50 Gy^[16]。

本标准给出急性照射剂量阈值为 10 Gy,分次局部照射累积剂量阈值为 45 Gy。由于患者之间存在着个体差异;在考虑剂量这一因素时也要体现个体化特点。

3.5.4 联合化疗加重放射性心脏损伤

蒽环类、紫杉类和肿瘤血管抑制剂是目前应用于临床最常见的心脏毒性化疗药物和分子靶向药物。放、化疗联合应用或多种治疗措施不适当的结合应用都会明显增加心脏的不良反应^[7,10,14]。

3.6 鉴别诊断

各种非放射性致病因素引起心脏损伤的临床表现和机械及实验室检查结果均显示与放射性心脏损伤没有不同。因此,放射性心脏损伤患者的受照史和受照剂量便成为其与非放射性致病因素所致心脏损伤相鉴别的主要依据。

4 小结

通过对《放射性心脏损伤诊断标准》研制的目的和背景、基础和依据、标准的内容(包括疾病分类、分期和分级、发病机制、病理特点、影响因素和鉴别诊断)等方面进行了解读,对临床医师进一步认识和理解这一标准,并在临床实践中正确运用将会有一定帮助。

参 考 文 献

- [1] 艾辉胜,余长林,乔建辉,等.山东济南⁶⁰Co 辐射事故受照人员的临床救治.中华放射医学与防护杂志,2007,27(1):1-5.
- [2] 李国民,刘雪桐,吴在东.两名急性放射病死亡病例的病理解剖学报告//赵相,梁德明,叶维新.23 例急性放射病人临床研究论文集.北京:原子能出版社,1985:211-237.
- [3] 李平.心脏的放射损伤//申文江,王绿化.放射治疗损伤.北京:中国医药科技出版社,2001:104-114.
- [4] 马建新,金同法.放射性心包炎 24 例分析.中华放射肿瘤学杂志,2003,12(增刊):56-58.
- [5] 孙艳,邓珊明,陈克能,等.50 例恶性胸腺肿瘤放疗对心脏损伤研究.中华放射医学与防护杂志,2002,22(6):428-429.
- [6] 邓珊明,陈克能,孙艳,等.胸部放射治疗对心血管的影响.中华放射医学与防护杂志,2002,22(4):307-309.
- [7] 梁莉,张淑兰,张照辉,等.联合放、化疗与单一化疗对乳腺癌患者心电图的影响.中华放射医学与防护杂志,2005,25(3):262-264.
- [8] 胡玉林,杨开华,张岩.肺癌放疗对心脏影响因素分析.肿瘤

防治研究, 2007, 34(4): 315.

- [9] Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31 (5): 1341-1346.
- [10] Hendry JH, Akahoshi M, Wang LS, et al. Radiation-induced cardiovascular injury. *Radiat Environ Biophys*, 2008, 47(2): 189-193.
- [11] Tamura A, Takahara Y, Mogi K, et al. Radiation-induced valvular disease is the logical consequence of irradiation. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 55(2): 53-56.
- [12] 顾文栋, 冯炎. 放射线诱发心脏损伤的病理学机制. *中华放射肿瘤学杂志*, 2004, 13(2): 110-112.

- [13] 范风云, 石梅, 张内芳. 放射性心脏损伤及防护的研究进展. *心脏杂志*, 2006, 18(6): 721-723.
- [14] De Graaf H, Dolsma WV, Willems PH, et al. Cardiotoxicity from intensive chemotherapy combined with radiotherapy in breast cancer. *Br J Cancer*, 1997, 76(7): 943-945.
- [15] Lee PJ, Malik R. Cardiovascular effects of radiation therapy: practical approach to radiation therapy-induced heart disease. *Cardiol Rev*, 2005, 13(2): 80-86.
- [16] 黎功, 于益民, 申文江. 心血管的放射损伤及防护. *中华放射肿瘤学杂志*, 1999, 8(4): 249-251.

(收稿日期: 2012-01-17)

(上接第 93 页)

TNF- α 1 作为辅助性 T 细胞分泌的重要的免疫调节因子, 在辅助性 T 细胞功能增强的前提下, 其水平出现了显著升高^[2]。而动物实验证实, TNF- α 1 对下丘脑-垂体-甲状腺轴有直接影响作用, TNF- α 1 通过抑制下丘脑分泌促甲状腺激素释放激素, 抑制垂体促甲状腺激素的合成和释放, 使垂体中促甲状腺激素 β 亚基的 mRNA 和循环中促甲状腺激素水平降低^[4]。研究证实, 高碘摄入、毒性多结节性甲状腺肿和毒性腺瘤所致甲亢与免疫因素无关^[3], 因此 TNF- α 1 水平无异常变化, 这与本研究的结果一致。

有研究发现, GD 和 HD 所致甲亢患者血浆中 IL-2 水平降低, 这与本研究结果一致^[5,6]。GD 和 HD 所致甲亢患者血浆中 IL-2 水平的降低可能与细胞免疫因子调节网络存在明显缺陷和紊乱有关。有文献报道, IL-2 是促使 T 细胞增殖的真正信号, 它能激活淋巴因子激活的杀伤细胞, 促使 B 细胞分泌抗体, 促进 T 细胞的杀伤作用及提高自然杀伤细胞的活性^[7-8]。当 IL-2 分泌减少时, 将直接导致机体免疫监视功能降低, 最终导致 GD 和 HD 的发生和发展。其他病因组的 IL-2 水平与正常对照组差异无统计学意义, 如前所述与其非免疫性

病因相符。

综上所述, TNF- α 1 和 IL-2 的水平变化与 GD 和 HD 的发生和发展具有密切的相关性, 而与高碘摄取致甲亢、毒性多结节性甲状腺肿和毒性腺瘤致甲亢则无明显的相关性。因此, 动态监测 TNF- α 1 和 IL-2 的水平变化对 GD 和 HD 的诊断、治疗和疗效评价具有重要的临床价值。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会内分泌分会《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺功能亢进症. *中华内科杂志*, 2007, 46(10): 876-882.
- [2] 叶任高, 陆再英. 内科学, 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 725.
- [3] 施秉银, 马秀萍. 现代甲状腺疾病诊断与治疗. 西安: 陕西科学技术出版社, 1998: 103.
- [4] 腾云, 林汉华. 肿瘤坏死因子、白细胞介素-1 对鼠甲状腺激素的影响. *放射免疫学杂志*, 1999, 12(3): 129-130.
- [5] 杨宝中, 孙君江. Graves 病患者外周血 IL-2 水平探讨. *放射免疫学杂志*, 1998, 11(3): 184-185.
- [6] 朱学文. 甲亢患者治疗前后血清 FT3、FT4 和 IL-2 水平的变化及临床意义. *放射免疫学杂志*, 2011, 24(1): 21-22.
- [7] 尹伯元. 放射免疫分析在医学中的应用. 北京: 原子能出版社, 1991: 419-421.
- [8] 徐芳, 吴澄, 何浩明. 婴幼儿感染性疾病患儿 TNF、IL-2 水平及其临床意义. *放射免疫学杂志*, 1999, 12(4): 242-243.

(收稿日期: 2012-01-12)