

· 综述与译文 ·

放射性间质性肺炎的研究状况

北京放射医学研究所 白蕴红综述 王德文 徐在涛 孙世则*审

摘要:放射性间质性肺炎是胸部肿瘤放疗、骨髓移植预处理后一个严重的并发症。严重者往往危及病人的生命。国内外许多学者做了大量的研究。本文从组织病理、病理生理、生化、发病机理以及防治措施等方面对其研究状况做一综述。

早在1893年,人们便开始了放射性肺损伤的研究。1922年, Hines 最先描述辐射继发肺泡及毛细血管纤维化的病变; 1923年, Desjardins提出了放射性肺胸膜炎; 1955年, Chu才对放射性肺炎作了定义。之后,许多学者开始对此有了更多的兴趣,积累了大量放射性间质性肺炎(RIP)临床和实验资料。Winti曾提出,对胸部肿瘤放疗后间质性肺炎这一临床并发症应给予足够的重视。特别是骨髓移植工作开展以来,预处理照射后间质性肺炎的发病率已达50%。其中有一半患者将因此死去。可见,放射性间质性肺炎在临床胸部肿瘤放疗及骨髓移植预处理中,已成为越来越棘手的问题,严重者已危及了病人的生命。

一、研究材料和方法

用于放射性间质性肺炎实验研究最常用的动物是小鼠、大白鼠,其次用犬,个别还有用豚鼠和猴。照射剂量包括小剂量(1Gy),大剂量(30~50Gy)。采用胸部肿瘤放疗及骨髓移植预处理的照射方式。也有采用一次大剂量,模拟核事故发生时状况。照射源:以X射线、 ^{60}Co 、 γ 射线、Cs源、 ^{239}PuO 等。照射部位:全身、胸部(上到锁骨,下到剑突,身体其它部位据射线种类不同而采用不同厚度的铅屏蔽,分半胸及全胸,屏蔽纵膈

及不屏蔽纵膈两种)。动物大多在清醒状态下,也有在麻醉状态下,对照射肺脏以在体和离体照射。观察时间:长短不一,间隔不等,短者几小时、几天,长者几年。

二、对放射性间质性肺炎病理形态研究

光镜电镜一直是病理学家主要的研究手段,对放射性间质性肺炎大多也是在这一方面加以阐述的。60年代初期, Jennings等用SD雌性大鼠以一次30Gy,分次30Gy(6Gy/周,连续5周),连续10Gy/50天的照射方式,分别在4天、12天、17天、45天、60天、1年间隔做了光镜研究。发现第一组在照射后17天,少量纤维素开始在肺泡间隔沉积,30天便有中度增厚,45天明显,60天间隔则由于进一步水肿,网状纤维积聚和细胞增生而更为显著增厚。Jennings次年又做了放射性肺炎时间剂量因素的研究。从美国芝加哥临床医科大学3600例(1951~1980年)尸检中选出215例胸部肿瘤放疗患者肺标本,从肺泡上皮、肺泡间隔增厚和纤维化、血管的变化等方面加以分析,发现早期在肺泡内有富含纤维蛋白的水肿液积聚,并常在肺泡内形成纤维膜,晚期肺泡间隔由于细胞增生和纤维组织增加而增厚,邻近组织对照射也有继发性增生反应。

Theodore等分别在大鼠和犬作了电镜

* 陕西四一七医院

观察。发现肺照射后Ⅱ型上皮细胞即刻损伤,24小时血管周围和间质水肿。在1周内可见到血管小血栓、管腔阻塞和内皮细胞空泡样变;1个月后可观察到血管内皮细胞破裂、分解、毛细血管基底膜增厚,肺泡隔含有浆细胞、巨噬细胞和成纤维细胞。往往在照射后3个月,受照射区域显示胶原聚集,肺实质细胞减少,微血管进行性消失,上述改变随时间延长而加重^[1-4]。

Homeira等(1977年)在做电镜研究的同时也对照射后肺纤维化数量和时间、剂量的直接关系做了研究。虽然肺泡壁渐进性纤维化在实验动物和人都已被描述过,然Homeira首次观察到胸膜下和肺实质两者纤维化方式不同。对这种现象的解释:可能由于成纤维细胞在正常胸膜和肺实质的血管周围区域存在,而正常肺泡壁很少或缺乏,因此胸膜下和血管周围部位可能是纤维化最先开始的部位。Watanabe等(1974年)发现一次胸部照射30Gy组,发生严重的放射性肺炎且导致弥漫性纤维化。同时对肥大细胞作了研究,该细胞颗粒的异质性通过各种粘多糖组化研究来实现。肥大细胞明显进入水肿的肺泡间隔确是这一学者的重要发现。由此得出,肥大细胞与肺泡间质细胞共同在纤维化变化中起一定的作用。

肺是放射中度敏感器官,其中血管内皮细胞和肺Ⅱ型上皮细胞可能是主要的靶细胞。特别是Ⅱ型细胞在放射性间质性肺炎的研究中已引起学者的注意。照射后,肺Ⅱ型上皮细胞可发生早期损伤,表现出生物特性、形态、数量等方面的变化^[5,2]。Ⅱ型上皮细胞是肺组织干细胞,在肺损伤中起增殖修复作用。电镜研究表明在放射性肺炎中,Ⅱ型细胞增生,有双核或多核出现,且板层小体数目增多。但也有人报道Ⅱ型细胞数目减少。肺受照射后,肺泡腔内含有大量表面活性物质,认为是Ⅱ型细胞损伤和过度分泌所致。照射离体培养的Ⅱ型上皮细胞,

发现肺泡表面活性物质早期增高主要是放射对Ⅱ型肺泡上皮细胞的直接作用,而不是肺血管或其它肺细胞损伤后的继发效应。但这种由射线所致表面活性物质增加是损伤性释放增加,还是射线刺激交面活性物质合成增加尚难以定论^[7]。Rubin认为照射后肺泡表面活性物质含量的变化,可作为肺损伤的早期指标^[7,8]。

Homeria等曾对早期放射性肺损伤作了定性、半定量研究,分别寻找出了照射后,内皮细胞肥大增生、肺泡壁纤维化、肺泡Ⅱ型上皮细胞增生的时间与剂量之间的关系。又在照射后肺胸膜下及肺实质深部的不同部位取材作电镜照片,随机选取350个肺Ⅱ型上皮细胞,将板层小体体积与肺Ⅱ型上皮细胞胞浆体积之比作为进一步定量研究的指标。由于发生不可逆的晚期纤维化,一直是人们极为关心的问题,一些学者曾用形态测定法、羟脯氨酸含量测定法进行定量研究。随着体视学发展,又给放射性间质性肺炎的研究提供了更为准确的方法。Juan等对放射性肺炎和纤维化中肺形态和细胞数目变化作了超微结构定量研究^[9],将半侧胸部一次30Gy照射后,在12周和26周二个时间点对大白鼠的肺病理变化作电镜照片。结果表明,在照射后12周:Ⅰ型、Ⅱ型肺泡上皮细胞,毛细血管内皮细胞整个数目减少50%~70%,整个Ⅰ型上皮细胞和毛细血管表面积减少55%~60%,间质细胞和基质加起来计算比周围肺组织(包括肺泡)多9%,比对照多了3%。间质细胞的数密度为对照值的3倍。肥大细胞的数密度增加了150倍,其它炎性细胞和免疫细胞增加较少。而在照射后26周:Ⅰ型上皮细胞,毛细血管内皮细胞的数目、体积表面积减少到只有对照值的5%~10%,整个Ⅱ型细胞的数目减少75%,间质细胞和基质总共比周围肺组织超过77%,比对照多了6%。肥大细胞和浆细胞构成分别是所有周围细胞的11%和19%,而

这些细胞的密度分别是对照值的540倍和180倍。应用 Quantimat 970型图像分析仪对胸部照射后肺泡壁的厚度、肥大细胞嗜碱性颗粒含量测定结果表明,随照射后的时间延长,肺泡壁渐增厚,颗粒含量于照射后1~2个月一过性降低,3个月后恢复正常状态〔22-25〕。

三、从病理生理、生化、分子生物学免疫组化等方面研究放射性间质性肺炎

如果说六十、七十年代,人们更多注意的是放射性间质性肺炎的组织病理形态方面的改变,那么从八十年代起开始进一步将形态和功能联系起来。放射性间质性肺炎可在临床上最终出现呼吸衰竭的后果。已有学者证实间质性肺炎发生时,会有不同程度肺顺应性下降、肺体积减小、气体交换受损、呼吸频率增加。遗憾的是,这些研究对早期(肺炎)和晚期(纤维化)的不同阶段还缺少系统完整的数据结果。Travis则通过单次X射线胸部照射后,直到52周呼吸频率的测定,不仅获得了剂量-效应曲线,还将16周、32周、52周照射后呼吸频率加以比较,得出呼吸频率的增加和组织学变化范围的严重程度有直接关系〔10〕。

评价肺功能损伤的另一个常用指标是动脉血气值。Dietmar等对小鼠胸部单次照射11Gy,从1~4个月对动脉血氧分压(P_{a-O_2})、二氧化碳分压(P_{aCO_2})进行连续观测〔11〕。结果发现16周以后, P_{aO_2} 降低, P_{aCO_2} 增高。由此得出将气体交换 P_{aO_2} 不能作为肺损害后功能变化的早期指标,但对晚期肺功能分析有意义。

Miller用半定量探针和分子生物学方法,在分子水平上也进行了研究。实验结果提示,肺组织中I型胶原蛋白与放射性肺纤维化有关,且与其发展一致〔12〕。随着免疫组化工作的广泛开展,用抗纤维连结蛋白抗体(FN)、抗层粘连蛋白抗体(LN)对胸

部单次、分次照射后不同时间肺组织进行了免疫组化研究。发现早期(渗出期)位于肺泡壁及肺泡腔呈颗粒样结构的水肿液对FN显示阳性,纤维化早期,FN在肺泡壁内较多,LN则主要在肺泡壁基底膜、血管及支气管基底膜呈花边状不同程度增多。可见基质成分FN、LN在放射性间质性肺炎中的改变也是不容忽视的。

毛细血管内皮细胞可产生肺血管紧张素转换酶(ACE)和肺前列环素(PGI_2),前者有调节血管紧张,增加肺血流的功能。小鼠全肺照射后剂量-效应曲线表明,一定剂量范围内,每增加1Gy照射量,ACE活性下降4.2%。肺ACE活性降低可能是辐射对肺血管内皮的直接损伤结果,也可能是肺其它辐射效应的继发结果。 PGI_2 由肺血管内皮细胞合成,它能舒张血管,有效抑制血小板聚集,参与血小板-血管壁相互作用和血管紧张调节。肺单次照射后24小时, PGI_2 产生降低到正常值的一半,然后逐步上升,照射后6个月, PGI_2 值是未照射的2~3倍。推测早期 PGI_2 下降是对肺充血的代偿反应。 PGI_2 量和动脉灌流量成负相关小鼠肺受不同剂量射线照射后结果表明:在10~30Gy范围内每增加1Gy的照射剂量,肺动脉灌流量下降2.7%〔13〕。

四、有关放射性间质性肺炎发病机理的几种观点

多年来,许多学者对放射性间质性肺炎一直进行着不懈的研究,作了大量工作,但至今对其发病机理尚未阐明,某些观点还有争论。

1. 血管损伤学说〔13, 14〕 肺照射后,血管通透性增高,大量纤维蛋白原渗入间质,并激活形成纤维蛋白。这些纤维蛋白在因照射后机体低纤维蛋白溶解状态下可长期存在,持续刺激纤维母细胞增生并分泌胶原,致纤维化形成。毛细血管内皮细胞在放射性

肺损伤中起引发作用。内皮细胞功能衰竭导致间质纤维化这一结论被William所提出和验证^[13]。肺血管受到照射后,可发生内皮细胞空泡变性,血小板性血栓形成,导致毛细血管循环障碍,从而妨碍代谢物质运输,造成局部梗死性坏死,实质细胞崩解,引起纤维组织增生。

2. 肺泡上皮损伤学说 肺泡上皮对肺间质纤维组织增生有调节作用。当放射严重损伤肺Ⅱ型上皮细胞后,可丧失代替Ⅰ型细胞的修复功能,导致成纤维细胞增生活跃和肺纤维化形成。

3. 肺泡巨噬细胞生长因子(AMDGF)学说 间质纤维化是通过伴随巨噬细胞和中性白细胞基质成分的丢失而开始的^[15]。Rennard等主张早期纤维化的关键因素是脯糖蛋白(Proteoglycan)的丢失^[16, 17]。基质成分的丢失往往通过成纤维细胞分泌FN和AMDGF(18kDa肽)加以补充。成纤维细胞对AMDGF有增生反应,可能因此而导致胶原纤维开始形成和正常结构的继发紊乱。

4. 免疫反应学说^[18] 淋巴细胞被抗原激活后可释放一种易扩散因子,此因子可能使巨噬细胞、成纤维细胞聚集。用抗巨噬细胞血清能延缓纤维化产生。故照射是否可引起肺细胞变性坏死后成为一种“异己抗原”而导致免疫反应,形成间质纤维化还不清楚,尚待研究。

5. 肺淋巴管受累学说^[5] Walklin对淋巴瘤患者照射纵膈和右肺,活检发现左肺与右肺具有同样明显放射性肺炎病变,提示放射性肺炎早期阶段发病机制的关键是肺输出淋巴管的开放。

6. 巨细胞病毒(CMV)学说^[6] 骨髓移植病人由于受到大剂量全身整体照射(TBI),在移植后有30%~40%病人发生巨细胞病毒感染,5%病人也检出单纯疱疹病毒,10%~20%发生卡氏肺囊虫感染,这

种感染和放射性间质性肺炎的关系尚不清楚,可能是其诱发和加重因素。

7. 综合因素 在机体复杂内环境下,放射性间质性肺炎不可能是单一因素所致,而是多种因素,如肺泡上皮细胞(尤其肺Ⅱ型上皮细胞)与成纤维细胞之间,内皮细胞与成纤维细胞之间^[13],肥大细胞、浆细胞与成纤维细胞之间,肺内细胞与细胞间基质之间,射线使肺间质成分的改变(射线照射小鼠胸部后,肺胶原积聚是由于前胶原合成增加,而不是胶原降解减少或胶原类型变化^[5])等综合作用的结果。

五、对放射性间质性肺炎的防治研究

临床上对放射性间质性肺炎的有效治疗措施很少,治疗困难,疗效也不理想。故许多学者开展了这方面的研究。为了控制骨髓移植后间质性肺炎的发生,一些研究表明,改进照射预处理的方法,如全身照射时屏蔽肺部的TBI,并选用低剂量率等,这样可明显降低其发病率。William等(1979年)实验研究指出,D-青酶胺对放射性肺纤维化有对抗和延缓作用。 β -氨基丙晴、 α -氨基丙晴也有类似的作用。WR-2721对放射性肺纤维化的晚期保护作用强于早期^[20]。中药764-I、764-II对Ⅱ型上皮细胞放射损伤有较好的改善作用^[21]。治疗中也可用激素及针对各种病原体药物阿糖腺苷、高效价CMV血清、大剂量广谱抗菌素以减少肺实质的损伤程度等。

综上所述,放射性间质性肺炎的研究可概括两个方面:1、病理变化主要有肺间质性水肿、肺间隔肿胀增厚,肺泡内有纤维蛋白性渗出物,或透明膜形成。肺间质有炎性细胞浸润(包括较多的淋巴细胞、浆细胞、肥大细胞、成纤维细胞等组织细胞)。慢性病例有不同程度肺间质纤维化;2、肺功能变化、呼吸频率增加,血氧分压(PaO_2)下降,二氧化碳分压增加等。对放射性间质性

肺炎的晚期功能变化是否由于纤维化所造成, 还有争议。Down已提出了否定的看法, 认为是由于胸膜渗出所致^[19]。总之, 对放射性间质性肺炎发病机理、发病规律及有效的防治措施等方面的研究还有待深入开展。

参 考 文 献

- 1 Philip R et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1984; 10(1):5-34
- 2 Ts'ao CH et al. *Radiat Res*, 1983; 96(2):284-293
- 3 Ts'ao CH et al. *Radiat Res*, 1983; 96(2):301-308
- 4 William W et al. *Radiat Res*, 1983; 96(2):294-300
- 5 Walklin CM et al. *Radiat Res*, 1987; 112(2):341-350
- 6 Barbara LC et al. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1985; 21(1):43-51
- 7 Philip R et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1983; 9(11):1669-1673
- 8 Philip R et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1986; 12(4):469-476
- 9 Juan AV et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1987; 13(5):723-732
- 10 Travis EL et al. *Radiat Res*, 1980; 84(1):133-143
- 11 Dietmar WS et al. *Radiat Res*, 1980; 81(2):303-310
- 12 Miller G et al. *Radiat Res*, 1986; 105(1):76-83
- 13 William FW et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1985; 11(11):1985-1990
- 14 Marilyn PL et al. *Radiat Res*, 1985; 103(1):60-76
- 15 Rennard SI et al. Current concepts of the pathogenesis of fibrosis; Lesson from pulmonary fibrosis. In *myelofibrosis and the biology of connective tissue*. Liss. New York. 1984:359-377
- 16 Rennard SI et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1981; 78(11):7147-7151
- 17 Bitterman PB et al. *J Cell Biol*, 1983; 97(6):1925-1932
- 18 Hidefumi O et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1985; 11(2):285-289
- 19 Down JD et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1984; 46(2):597-602
- 20 Travis EL et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1984; 10(2):243-251
- 21 詹启敏等. 辐射研究与辐射工艺学报. 1987; 5:24-27
- 22 白蕴红等. 第三届全国自由基生物学与自由基医学学术会论文摘要汇编. 厦门, 1991:522
- 23 白蕴红等. 中国体视学会图像分析技术交流会(CSSIA'91)论文集. 中国, 舟山. 1991:169
- 24 王德文等. 计量学在形态学研究中应用学术研讨会论文集, 四川, 重庆. 1991:138
- 25 Bai Yun-hong et al. 3rd International pathological conference of Pakistans. Lahore. 22-25. Nov. 1991:100

(上接第96页)

1例在股骨头中上部分显示小区域摄取减少, 照片显示出关节积液, MRI亦证明积液无血管性坏死, 随诊3个月小儿保持良好。在血池和/或骨活性扫描中4例髌部呈弥漫性增强, 证明为滑膜炎。3例股骨近端摄取异常, 2例照片可供利用, 1例正常, 另1例最初照片正常, 但骨扫描2个月后, 照片可见局限性透明区, 此透明区渐愈合未做活检。膝部异常包括3例股骨远端与胫骨近端弥漫性摄取增加, 证明为滑膜炎。胫腓骨异常包括2例胫骨压力性损伤(照片正常), 1例胫骨Toddler's骨折(随访照片证明胫骨中段广泛骨膜反应符合骨折), 1例腓骨远端摄取异常可能为Salter I型骨折。16例

跗骨异常中, 1例为跗跭关节, 4例为跟骨, 9例在骰骨或其骨缘, 2例为多处跗骨。虽下肢某个部位均有照片, 但仅9例脚部照片可作比较, 所有4例骰骨照片为阴性, 1例跟骨后部异常照片显示压力性骨折, 1例跟骨前部异常与2例多处跗骨异常者照片为阴性。跟骨异常者年龄从2岁6个月~4岁2个月(平均2岁9个月), 骰骨异常者的年龄从1岁7个月~4岁5个月(平均3岁3个月)。

研究指出, 学龄前儿童下肢疼痛与步态异常, 骨扫描常有改变, 骨扫描异常多见于脚部, 且常与跟骨或骰骨外伤(压力性损伤)有关。

(赵德明摘 洪元康校)