

参 考 文 献

- 1 Holm LE et al. N Engl J Med, 1980; 303: 188-191
- 2 Kazakov V S et al. Nature, 1992; 359: 21
- 3 Barverstock K et al. Nature, 1992; 359: 21-22
- 4 Likhtarev IA et al. Environ Biophys, 1994; 33: 149-66
- 5 Ito T et al. Lancet, 1994; 344: 259
- 6 Fugazzola L et al. Cancer Res, 1995; 55: 5617-5620
- 7 Klugbauer S et al. Oncogene, 1995; 11: 2459-2467
- 8 Likhtarev et al. Nature, 1995; 375: 365
- 9 Harach HR et al. B J Cancer, 1995; 72: 777-783
- 10 De Groot L J. Endocrinol Metab Clin North Am, 1993; 22(3): 607-615
- 11 Ron E et al. Radiation Res, 1995; 141: 259-277
- 12 Nagataki S et al. J Amer Med Assoc, 1994; 272(5): 364-370
- 13 Ron E et al. Radiat Res, 1989; 120: 516-531

(收稿日期: 1997-06-30)

电离辐射对肝脏的损伤

第三军医大学新桥医院全军肿瘤中心(重庆, 630037) 傅尚志综述 张楚毅 张景源审校

摘 要: 电离辐射可引起肝功能及肝酶学的一系列变化, 从而引起肝脏物质代谢的改变, 并产生放射性肝炎甚至肝纤维化, 损伤程度存在着量效关系, 其发生机制有许多观点, 目前尚未完全阐明, 缺乏有效的途径阻断纤维化发生, 亦无有效的药物进行治疗。

关键词: 电离辐射 肝损伤

尽管很早就有人指出可能存在有肝脏的辐射损伤, 但在本世纪六十年代中期以前人们却一直认为肝脏是抗辐射的器官。肝脏的辐射损伤可见于恶性肿瘤的放疗, 平时核事故及战时核辐射和骨髓移植射线预处理。六十年代以来由于临床放射肿瘤学的进展, 许多学者关注肝脏的辐射损伤。自从 1965 年 Ingold 等首次报道 40 例肝脏照射的临床病例, 研究结果彻底改变了人们认为肝脏是抗辐射器官的看法, 现人们普遍认为, 肝脏是放射较敏感的器官之一, 其放射敏感性仅次于骨髓、淋巴组织、小肠、性腺、胚胎和肾, 作者就电离辐射引起肝脏损伤造成的病理形态改变、发生机制、肝功及肝酶学、物质代谢的改变、肝微循环的影响、影像学表现等方面进行综述

1 电离辐射引起肝脏损伤的病理形态及机制

电离辐射对肝脏的损伤病理研究人们从

两个方面入手, 一是临床放射性肝炎尸检标本的病理观察, 二是从实验动物由短期的动态观察到长期的动态观察, 并探索放射性纤维化的发病机制。

1.1 临床剖检研究

早在 1973 年 Lewin 等指出在照射后 2 ~ 3 个月, 肝窦及中央静脉充血、扩张, 肝细胞进行性萎缩, 在许多小静脉及中央静脉腔内可见有胶原纤维附着于内膜, 逐渐变密、互相连接、管腔狭窄, 6 个月以后, 中央静脉与汇管区间隔缩短, 中央静脉缩小, 并被胶原纤维取代。而在 1980 年 Fajardo 等认为, 射线对肝脏的特征性损伤是肝静脉闭塞症 (VOD)。Janjan 等^[1]对 3 例多病灶复发性肝细胞癌病人进行超分割照射 150Gy / F, 2 次 / 日, 对 2 例病人进行全肝及肝门区放疗 30Gy, 而后再用 1.8Gy / F 给予肝门区放疗至 D_r 45Gy, 所有病人尸检时均有巨大肿瘤, 有 2 例病人在完成超分割后 1~ 2 个月有 VOD 改变, 另 1 例则无 VOD 改变。

1.2 实验研究

Geraci等^[2]用¹³⁷Cs γ 射线对鼠进行全肝照射 0~75Gy,在照射后 0~155天观察,全肝照射 15Gy产生肝脏缩小和轻微的组织学变化,在 25Gy以上有显著的组织学变化,即中央静脉及肝窦扩张、充血、内皮细胞肿胀、肝细胞变性坏死、纤维组织增多。Yan等^[3]用⁹⁰Y玻璃微球经肝动脉灌注家兔观察对肝脏的损伤,6只家兔肝吸收剂量 114.1~845.2Gy,组织学显示,术后 1~3个月部分肝细胞血肿,羽毛状变性,有些病变较广且伴点状坏死,坏死区内可见炎性细胞浸润,汇管区有淋巴细胞浸润,胆管增生及不同程度纤维化,术后 1~5个月除上述改变外,汇管区纤维化更明显伸入小叶间,形成包裹趋势,而彭瑞云等用⁶⁰Co γ 射线照射 130只大鼠肝区,于照射后 0.5 1 2 3 6 9及 12个月分批活杀,动态地观察照射后肝纤维化的发生过程,结果表明:30Gy组动物在照射后 1年内逐渐发生放射性肝纤维化病变,并将其分为 4个阶段,即急性放射性肝炎期、肝纤维化前期、肝纤维化期及肝硬化期,在肝纤维化发生过程中,胶原及网状纤维含量增加,或纤维细胞增多,肝细胞浆内糖元颗粒含量进行性减少,肥大细胞增多,并见脱颗粒,贮脂细胞增多,其荧光强度增加

1.3 发病机制

放射性肝纤维化的发生机制,目前尚未完全阐明。概括起来有以下观点,早在 1980年 Fajardo及 Hebard等认为肝放射性纤维化与血管和结缔组织损伤及自身免疫反应被激活等因素有关。而彭瑞云等指出肝放射性纤维化的发生不可能是单一因素,而是多个因素,成纤维细胞、贮脂细胞及肝细胞合成和分泌胶原,它们是放射性肝纤维化形成的主要效应细胞,其次,肥大细胞、胶原及网状纤维在纤维化发生过程增多,提示肥大细胞及间质中的细胞参与纤维化的形成,再次,枯否氏细胞及某些基质成分如纤维连接蛋白,层

粘连蛋白及胶原等改变均参与放射性纤维化的形成。Anscher等^[4]认为肝脏受 30Gy以上的照射后肝细胞内转化生长因子(TGF β)含量增加,当肝细胞坏死、崩解时释放 TGF β ,刺激纤维结缔组织及纤维细胞增生,从而使肝脏发生纤维化。而 Walden等^[5]认为肝脏受照射后由物质分子能量的传递,产生激活的分子、原子并发生解离,产生过多的自由基(O \cdot 、H $_2$ O $_2$ 等),引起生物大分子破坏,肝细胞癌变或坏死,释放生物活性物质,并刺激成纤维细胞增生。因此放射性肝纤维化的发生,不可能是单一因素所致,肝实质细胞和间质细胞及其它因素相互作用、相互影响,共同决定纤维化的发生、发展,但它们究竟如何启动和相互作用,尚需深入研究。

2 电离辐射对肝功及酶学的影响

电离辐射可引起肝细胞一系列的病理改变,从而影响肝功及肝酶学的变化

2.1 电离辐射对肝功能的影响

Geraci等^[2]采用¹³⁷Cs γ 射线 0~75Gy对小鼠进行全肝照射,15Gy并不产生玫瑰 bengal滞留或碱性磷酸酶(AKP)升高,20Gy以上有明显的肝功能损伤,即玫瑰 bengal滞留和 AKP 谷丙转氨酶(GPT) 谷草转氨酶(GOT)升高,且最迟发生肝功能损伤是在照射后 35~42天。而 Yan等^[3]报道用⁹⁰Y玻璃微球通过肝动脉治疗原发性肝癌的实验和临床研究结果。6只家兔肝吸收剂量 114.1~845.2Gy,全血计数,胆红素和 AKP均正常,有 2只家兔 GPT轻度升高,但 1周后恢复正常,总蛋白在第 1周开始下降,第 2~3周降至最低,治疗后 1月恢复正常,18例原发性肝癌病人,肝组织中位吸收剂量为 30.33Gy,而在癌组织为 88Gy,最高达 186.26Gy,结果血常规、胆红素、AKP均正常,有 8例病人 GPT暂时升高,白蛋白水平降低,2周后恢复正常。

2.2 电离辐射对肝酶学的影响

Bushma^[6]用鼠单次全身 γ 射线照射8.5Gy后5天发现NADPH(还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸)细胞色素p450和NADPH细胞色素b5还原酶活性下降,细胞色素p450和b5含量降低。Khakimov^[7]采用鼠全身照射8Gy后3天、6天发现氨基比林脱甲基酶,苯胺羟化酶,NADPH细胞色素C还原酶活性受到抑制,而肝微粒体蛋白,细胞色素p450和b5含量下降。Savitskii^[8]研究雄鼠单次 γ 射线照射30Gy后,13624和48小时后发现肝线粒体中核苷酸酶活性升高,而鸟苷酸酶活性下降。Sharma等^[9]对7~8周白化鼠用0.05Gy/秒剂量率的 γ 射线照射0~25Gy,在照射后3天和6天发现在0.5Gy照射后,乙二醛酶I的活性增加,随着照射剂量加大,乙二醛酶系统活性逐渐下降。而郑辉等观察经369和12Gy照射后小鼠肝细胞浆生物氧化酶活性的变化,结果显示:照射剂量逐渐增加,肝细胞浆内总超氧化物歧化酶(SOD),铜锌SOD,谷胱苷肽过氧化物酶和过氧化氢酶活力明显降低,而锰SOD含量没有明显变化,肝细胞浆内脂质过氧化物在受大剂量照射时明显增加。

3 电离辐射对肝物质代谢的影响

肝脏是机体的重要代谢器官,在屏障解毒机能和保证门静脉循环等方面都起着十分重要的作用,由于电离辐射对肝功能及酶学的影响,从而必将引起肝细胞物质代谢的改变,Nagiev等^[10]采用⁶⁰Co γ 射线单次剂量28.5Gy/kg照射鼠肝区,0.513624小时后发现尿苷、胞苷、核苷磷酸盐的含量均明显下降,而在照射后24小时嘧啶核苷单磷酸盐增加。Litskevish^[11]报道鼠肝照射后灌注外源性可的松观察其代谢的变化,发现在照射2~4Gy后类固醇代谢无明显变化,照射81012Gy后,肝脏对可的松的吸收逐渐降低,而熊业等用⁶⁰Co γ 射线全身照射小鼠6Gy后,肝线粒体脂质过氧化物在照后1~7天逐

渐升高,第7天达峰值,这是线粒体膜不饱和脂肪酸受到自由基攻击的结果,呼吸控制率在照后5天明显升高,第9天则明显降低,磷氧化值在照后第1天明显升高,第3天至9天逐渐降低,第7天和第9天明显降低,分别为对照组的87%和57%。

4 电离辐射对肝微循环的影响

电离辐射作用于肝脏,肝微循环可发生不同程度的变化。早在1979年田牛等利用墨汁灌注透明标本的方法观察8~25Gy照射后肝微循环的改变,在照射后2~3小时有半数肝窦轻度舒张,粗细不等及墨汁轻度渗出,边缘不清,照射后3~7天半数动物部分肝窦充盈不完全,墨汁、朱砂双重灌注证明是来自门静脉的灌注不足,因而作者认为影响肝微循环血管的辐射敏感性有5个因素,包括基底膜、微血管构型,内皮细胞结构、淋巴管和内皮外腔血管屏障。而吴龙岗等观察小鼠15Gy照射后肝微循环的变化,10分钟至1小时肝微血管的主要改变是一过性收缩,血流加快,6小时后肝窦明显舒张伴轻度渗出,24小时至3天则肝窦充盈不良,此外在照射后6小时,血流开始减慢,白细胞明显增加,出现红细胞聚集和白色微小血栓,照射后3天血流减慢尤为明显。

5 电离辐射对肝损伤的影像学表现

肝损伤后不同时期影像学上有不同表现。Unger等^[12]描述了2例放射性肝炎病人用CT和MRI检查结果,CT示放射性肝炎区与邻近正常肝脏区呈明显低密度区,在经门静脉CT血管造影术时放射性肝炎区灌注流量明显降低,MRI显示在CT呈高信号而在T加权像呈低信号,质子分光镜显示有较高的含水量。Garra等^[13]报道3例放射性肝炎的影像结果,在放射性损伤区,B超呈低回声区,CT呈低密度区,MRI在T加权呈弱信号。Yankelevitz等^[14]报道2例何杰金氏病

放疗后肝区 MRI信号强度改变的动态过程,在腹部照射 36Gy后第 4周, T加权信号降低,在照射后 60天 MRI信号恢复正常,因此作者认为 MRI扫描对放射性肝炎是一种非创伤性的动态观察方法。

6 电离辐射对肝脏的致癌作用

关于辐射致肝癌问题,文献上报道极少, Maja等^[15]用 1-7Gy对 CBA/Cne系小鼠进行照射,发现辐射可诱导小鼠肝肿瘤,中子比γ射线有较高的致癌性,并在不同品系小鼠,不论低剂量还是高剂量均可引起肝细胞癌。

7 结语

电离辐射对肝脏损伤主要的并发症是放射性肝炎及其纤维化,但其发生机制尚未完全阐明,放射性肝炎一旦发生,往往不可逆转,因此预防其发生就十分重要。随着分子生物学、免疫组织化学、自由基生物学等的发展,细胞因子、基因等在电离辐射对肝损伤的进一步深入研究,有理由相信在不久的将来,肝纤维化的机制可能被阐明,从而利用更有效的方法进行阻断和更有效的药物进行治疗。

参 考 文 献

- 1 Janjan NA et al. Am J Clin Oncol, 1994; 17 (2): 129-133
- 2 Geraci JP et al. Radiat Res, 1991; 125(1): 65-72
- 3 Yan ZP et al. Cancer, 1993; 72(11): 3210-3215
- 4 Anscher MS et al. Radiat Res, 1990; 122 77
- 5 Walden TL et al. Farzanch, 1990; 36 125
- 6 Bushma MI. Radiobiologia, 1988; 28(3): 426-429
- 7 Khakimov ZZ. Radiobiologia, 1989; 29(4): 492-494
- 8 Savitskii IV. Ukr, Biokhim ZH, 1990; 62(2): 110-114
- 9 Sharma R et al. Int J Radiat Biol, 1993; 63 (2): 233-238
- 10 Nagiev ER et al. Ukr, Biokhim ZH, 1989; 61 (1): 89-91
- 11 Litskevich LA. Probl Endokrinol Mosk, 1991; 37(5): 47-50
- 12 Unger EC et al. J Comput Assist Tomogr, 1987; 11(2): 264-268
- 13 Garra BS et al. J Ultrasound Med, 1988; 7 (11): 605-609
- 14 Yankelevitz DF et al. Clin Imaging, 1992; 16 (2): 89-92
- 15 Majo VD et al. J Natl Cancer Inst, 1986; 77: 933-939

(收稿日期: 1997-04-19)

读者·作者·编者

● 关于举办第二届优秀译作者评选活动的通知

在我刊总 100期出版之际,编辑部继 1989年后将第二次举办优秀译作者评选活动。本届评选范围: 1989年第四期至 1997年第四期在我刊发表“文摘”稿的全部译作者(编辑部所属单位的译作者不参加,以示公正)。从中评选出“最佳”译作者两名(放射医学与核医学专业各一名)、“优秀”译作者 10名(两个学科各 5名)。有关事宜将于 9月 1日前专函通知各译作者,望积极参与。

· 本刊编辑部 ·