

文章编号: 1001-098X(2003)02-0059-04

放射性核素在关节炎治疗中的应用

刘 彧

摘要: 放射性治疗关节炎包括全身放疗和局部治疗。全身放疗由于不良反应较大,现已很少使用。本文重点介绍放射性滑膜切除术治疗关节炎的作用原理、适应证、操作方法,以及不同核素的临床应用、疗效和减少不良反应的方法。

关键词: 放射性核素;关节炎;放射性滑膜切除术

中图分类号: R817.5

文献标识码: A

The application of radionuclide therapy in arthritis

LIU Yu

(Department of Rheumatology and Immunology, Changhai Hospital, The Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

Abstract: General irradiation and local radionuclide therapy can be used in arthritis. Because of its great adverse effect, general irradiation is now less used. The mechanism, indication and method of the radiation synovectomy are reviewed. The clinical application and effects of various radionuclides and the method to reduce the adverse effect of the radiation synovectomy are also discussed.

Key words: radionuclide; arthritis; radiation synovectomy

关节炎的放射性治疗包括全身和局部治疗。全身放射性治疗主要是应用全身外照射或将核素注入静脉,由于不良反应较大,现已很少使用;而局部放射性核素治疗近年来在国内外都有广泛的应用,特别是放射性滑膜切除术因其操作简便、疗效肯定、不良反应小,越来越受到重视。

1 全身放射性治疗

20世纪50年代,通过对强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)病人进行全脊柱和骶髂关节外照射治疗来缓解脊柱僵硬、减轻炎症反应,被认为是一种行之有效的办法,曾经风行一时。但是,后来的长期随访发现,接受放疗的病人急性白血病和肿瘤的发生率显著增高,更为严重的是,继发于

放疗的恶性肿瘤发生时间可以相当晚。国外报道一例53岁女性AS患者,曾在1968年接受脊柱放疗,直至1997~1999年间才沿着脊柱出现多发性基底细胞癌和黑色素瘤^[1]。另有报道,对静脉注射²²⁴Ra(发射 α 射线)治疗AS的患者(绝大部分为21岁以下,每周静脉注射1MBq的²²⁴Ra,连续治疗10周)随访20年发现,白血病、恶性骨肿瘤和乳腺癌的发生率均较对照组增加^[2,3]。

全身性淋巴放射治疗(total lymphoid irradiation, TLI)最早用于治疗霍奇金和非霍奇金淋巴瘤,20世纪70年代开始应用于包括类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、系统性红斑狼疮在内的自身免疫病的治疗^[4]。TLI治疗难治性RA的原理是对淋巴结进行外照射,抑制T细胞活性,使机体处于长期的免疫抑制状态(可持续达10年),表现为淋巴细胞减少,因而能减轻炎症反应,显著改善晨僵、关节疼痛和肿胀等临床症状。TLI治疗的短期不良反应很少,主要包括带状疱疹等感染、可逆性骨髓抑制和淋巴细胞减少等。对TLI的远期并发症尚有不同看法,有研究认为,TLI对总体死亡率无影响^[4]。

收稿日期: 2002-07-15

作者简介: 刘 彧(1967-),男,第二军医大学附属长海医院风湿免疫科(上海,200433)博士研究生,主治医师、讲师。主要从事类风湿关节炎、血清阴性脊柱关节病等风湿病的临床研究。

审校者: 第二军医大学附属长海医院风湿免疫科 韩星海,孟济明
华西医科大学附一院核医学科 匡安仁

另有人对 TLI 治疗 RA 的 10 年随访发现, 死亡率和并发恶性肿瘤的机会都高于药物治疗组^[6]。

随着新一代抗风湿药物(如来氟米特、生物制剂等)的出现和应用, 目前, 全身放射性治疗在关节炎治疗中的应用越来越少, 仅适用于对当前常规药物治疗效果不佳的病人, 而且在应用前必须充分权衡利弊。

2 放射性滑膜切除术

2.1 概述

慢性滑膜炎是 RA、骨性关节炎(osteoarthritis, OA)和其他关节炎的常见临床表现, 主要表现为滑膜增厚、肿胀及关节软骨和骨质的破坏。当重度滑膜炎严重影响关节功能时, 往往需要借助外科手术来切除病变的滑膜。但是, 手术有一定的难度, 创伤大、术后易复发, 且需住院治疗, 费用也较高, 多数病人难以接受。国外自 20 世纪 60 年代即开展放射性滑膜切除术(radiation synovectomy)的研究, 即将放射性核素注入关节腔内, 使之均匀地分布在滑膜表面, 利用核素发射的 β 射线抑制滑膜中的炎性细胞增生、减轻滑膜充血, 使病变的滑膜变性、坏死直至纤维化, 达到“滑膜切除”的目的。它既能减轻乃至消除滑膜炎症, 又能减少炎症所致的软骨及骨质破坏。用于放射性滑膜切除术的核素很多, 国内外先后选用的有 ^{198}Au (金)、 ^{90}Y (钇)、 ^{186}Re (铼)、 ^{169}Er (铒)、 ^{165}Dy (镱)、 ^{32}P (磷)、 ^{166}Ho (钬)和 ^{153}Sm (钐)等。该法操作简便、无创伤、不需住院、疗效确切、不良反应小。此法在国外已广泛应用于临床, 国内在这方面的研究和应用起步较晚, 目前只有一部分医院在临床应用。

2.2 适应证

放射性滑膜切除术的主要适应证是慢性增生性滑膜炎。多种关节疾病(如 RA、OA、AS 等)出现明显滑膜炎时、在全身用药或关节腔内注射激素等常规治疗无效时, 均可选择放射性滑膜切除术作局部治疗; 以骨质未出现明显破坏、X 线摄片分期为 I~II 期的效果较好, III 期疗效较差, 一般不选择 IV 期患者。手术滑膜切除术后复发的滑膜炎, 也适合行放射性滑膜切除术。

2.3 操作方法及核素的应用剂量

操作相当简单, 于局麻下行关节腔穿刺术, 尽量抽尽关节腔积液, 然后注射放射性核素, 完毕后

嘱患者伸屈几次关节, 卧床 1~2d 以达到关节制动。操作过程需严格遵守无菌操作原则。为防止核素对环境的污染, 操作宜在同位素室进行。

以 ^{153}Sm 为例, 目前临床上应用的核素平均剂量为: 膝关节 185~370 MBq(5~10 mCi); 肘关节、腕关节和踝关节 92.5 MBq(2.5 mCi); 掌指关节 27.75 MBq(0.75 mCi); 指间关节 18.5 MBq(0.5 mCi)。

2.4 各种放射性核素的应用及疗效

一般来说, 放射性滑膜切除术后 3~6 个月即可见效, 表现为关节的肿胀和疼痛减轻, 关节活动度增加, B 超或 MRI 检查可见关节滑膜厚度变薄。近期一项研究统计显示, 151 例病人的 475 个关节接受放射性滑膜切除术后 6~18 个月后, RA 疗效最好, 达 73.4%, 银屑病关节炎和反应性关节炎为 48.8%, 以骨质破坏为主而滑膜病变较轻的 OA 疗效最差, 仅为 33.9%^[6]。

^{198}Au 是最先(1963 年)使用的核素, 其对膝关节滑膜炎和并发 Baker 囊肿的膝关节腔积液都有较好疗效。但是, 由于 ^{198}Au 半衰期短、 β 射线能量较低、在组织内的平均射程较短, 而放射出的 γ 射线穿透力强、辐射范围较大、关节外泄漏较多、易造成邻近器官的损伤, 这增加了操作和护理工作不便, 故多废弃不用。另外, 组织穿透力达不到大关节滑膜也限制了其应用。

^{90}Y 治疗大关节比 ^{198}Au 更为有效, 对膝关节滑膜炎的疗效可达 75%, 46% 的膝关节症状在 12 个月内得到明显改善, 37% 在以后的 3~4 年内未再注射类固醇^[7]。另有报道, 利用 ^{90}Y 治疗色素沉着绒毛结节性滑膜炎, 经随访, 临床症状明显改善, 血清及滑液中白细胞介素-2 受体水平下降, 显示较好的疗效。但是也有报道认为, ^{90}Y 滑膜切除术与关节腔内注射激素和安慰剂比较, 无明显差异^[8]。 ^{90}Y 的缺点为组织穿透力过强, 可能损伤软骨及骨, 关节外泄漏亦较多。

^{32}P 是近年来才被推广应用的核素。用 ^{32}P (胶体磷酸铬) 对胶原诱导大鼠关节炎的踝关节进行注射, 可明显减轻滑膜细胞的增生和炎症细胞的浸润。 ^{32}P 对 RA 的局部治疗, 总有效率达 84%。此外, ^{32}P 对血友病性关节炎亦有确切疗效。 ^{32}P 的优点在于它的稳定性, 因其发射纯 β 射线, 软组织平均穿透率适中(2.6 mm), 且有较长的半衰期($T_{1/2}=14.3\text{d}$), 有利于运输和保存, 但长半衰期是否对机体产生潜

在危害(如染色体畸变),则需进一步研究。

^{186}Re 组织穿透力较弱,临床上常用于治疗小关节,如腕关节、踝关节炎等,但关节外泄漏较大^[9]。

^{162}Er 为纯 β 射线,也常用于小关节的治疗,如掌指关节、近指关节等,其关节外泄漏较少^[9]。

^{166}Ho 标记的聚氨基葡聚糖复合物治疗对药物治疗无效的 RA 膝关节滑膜炎,3个月后关节疼痛、肿胀和活动度都明显改善,血和尿中几乎测不到放射性^[10]。

^{165}Dy 治疗 RA 病人后,经 MRI 检查显示滑膜厚度明显减小,1周减小24%,1年减小42%;关节疼痛减轻、炎性渗出减少、关节活动度增加,临床有效率为69%;未见关节软骨损伤^[11]。

^{153}Sm 的半衰期为46.3h, β 射线能量为0.81MeV,软组织穿透力为2.5mm^[12]。国内已有 ^{153}Sm -Citrate-HA(^{153}Sm -柠檬酸-羟基磷灰石)治疗膝关节滑膜炎的报道,总有效率为75.6%,对RA的疗效优于OA,早期RA疗效要好于晚期。

2.5 不良反应

注射核素后2周内常有关节肿痛加重现象,此为放射性滑膜炎所致,肿痛可逐渐减轻直至消失。放射性滑膜切除术的主要问题是核素可能会有关节外泄漏,扩散至身体其他部位如心、肝、脾等脏器,导致相应脏器的放射性损伤,特别是经淋巴管引流造成淋巴细胞的放射性损伤,严重的可致染色体畸变。

放射性核素关节外泄漏剂量与核素颗粒的大小相关,核素颗粒越大,通过淋巴扩散的照射剂量也较少,对机体的损伤也就越小;反之,颗粒越小对机体的损伤相对越大。研究发现,选用纯 β 射线、半衰期短、能量适中的核素,并将其附着于较大颗粒的载体,即可减少核素的关节外泄漏。例如,核素 ^{165}Dy 以氢氧化铁聚集物(FHMA)为载体泄漏率极低, ^{166}Ho 以左旋乳酸聚合体为载体泄漏亦明显减少; ^{188}Re -硫化物胶体比 ^{188}Re -HA(^{188}Re -羟基磷灰石)更稳定,关节外泄漏也较少,对关节注射后5d,测得滑液内活性仍达93%^[13]。 ^{90}Y -FHMA 和 ^{90}Y -HA 几乎无关节外泄漏^[14]。国内有人报道, ^{153}Sm -Citrate-HA 在关节腔内分布均匀,关节外泄漏量极少,治疗满2年的患者染色体未见异常。另外,注射后严格限制受注射关节的活动,可减少关节滑膜血液循环,也可减少放射性核素关节外的扩散;而关节

不制动者,核素关节外泄漏较多,以淋巴结吸收最多^[15]。所以,治疗后应让关节制动。

总之,放射性滑膜切除术作为关节局部治疗方法,与手术滑膜切除比较有其优点,它不但避免了开放性手术出血、感染机会增多及恢复时间长等缺点,而且滑膜切除率高,并可防止滑膜炎对软骨及骨质的破坏,从而解除病人痛苦,防止残疾。其操作简便,疗效确切,不良反应小,对RA和OA等滑膜炎,不失为一种有效且安全的关节局部治疗方法,某种程度上可替代手术滑膜切除,值得在临床推广应用。

参考文献:

- [1] Beswick SJ, Garrido MC, Fryer AA, et al. Multiple basal cell carcinomas and malignant melanoma following radiotherapy for ankylosing spondylitis [J]. Clin Exp Dermatol, 2000, 25(5): 381-383.
- [2] Wick RR, Nekolla EA, Gossner W, et al. Late effects in ankylosing spondylitis patients treated with ^{224}Ra [J]. Radiat Res, 1999, 152(6 Suppl): S8-S11.
- [3] Nekolla EA, Kellerer AM, Kuse-Isingschulte M, et al. Malignancies in patients treated with high doses of radium-224 [J]. Radiat Res, 1999, 152(6 Suppl): S3-S7.
- [4] Uhrin Z, Wang BW, Matsuda Y, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with total lymphoid irradiation: long-term survival[J]. Arthritis Rheum, 2001, 44(7):1525-1528.
- [5] Westhovens R, Verwilghen J, Dequeker J. Total lymphoid irradiation in rheumatoid arthritis. A ten-year followup[J]. Arthritis Rheum, 1997, 40(3):426-429.
- [6] Kampen WU, Brenner W, Kroeger S, et al. Long-term results of radiation synovectomy: a clinical follow-up study[J]. Nucl Med Commun, 2001, 22(2): 239-246.
- [7] Taylor WJ, Corkill MM. A retrospective review of yttrium-90 synovectomy: biodistribution data for chronic knee synovitis [J]. Br J Rheumatol, 1997, 36(10): 1100-1105.
- [8] Heuft-Dorenbosch LL, de Vet HC, van der Linden S. Yttrium radiosynoviorthesis in the treatment of knee arthritis in rheumatoid arthritis: a systematic review [J]. Ann Rheum Dis, 2000, 59(8): 583-586.
- [9] Manil L, Voisin P, Aubert B, et al. Physical and biological dosimetry in patients undergoing radiosynoviorthesis with erbium-169 and rhenium-186[J]. Nucl Med Commun, 2001, 22(4): 405-416.
- [10] Song J, Suh CH, Park YB, et al. A phase I/IIa study on intra-articular injection of holmium-166-chitosan complex for the treatment of knee synovitis of rheumatoid arthritis [J]. Eur J Nucl Med, 2001, 28(4): 489-497.
- [11] Pirich C, Schwameis E, Bernecker P, et al. Influence of radiation synovectomy on articular cartilage, synovial thickness

- and enhancement as evidenced by MRI in patients with chronic synovitis[J]. J Nucl Med, 1999, 40(8): 1277-1284.
- [12] Clunie G, Lui D, Cullum I, et al. Samarium-153-particulate hydroxyapatite radiation synovectomy: biodistribution data for chronic knee synovitis[J]. J Nucl Med, 1995, 36(1): 51-57.
- [13] Grillenberger KG, Glatz S, Reske SN. Rhenium-188 labeled hydroxyapatite and rhenium-188 sulfur colloid. In vitro comparison of two agents for radiation synovectomy [J]. Nuklearmedizin, 1997, 36(2): 71-75.
- [14] Pandey U, Mukherjee A, Chaudhary PR, et al. Preparation and studies with ^{90}Y -labelled particles for use in radiation synovectomy[J]. Appl Radiat Isot, 2001, 55(4): 471-475.
- [15] Gratz S, Gobel D, Behr TM, et al. Correlation between radiation dose, synovial thickness, and efficacy of radiosynoviorthesis[J]. J Rheumatol, 1999, 26(6): 1242-1249.

文章编号: 1001-098X(2003)02-0062-04

腔内近距离放射治疗食管癌的特点和作用

张可领 魏 怡

摘要: 食管癌腔内近距离放疗是将放射源置于食管腔内进行放射治疗的一种方法, 它可以作为表浅性食管癌或复发性食管癌的主要治疗手段, 但更多的是将其作为局限性中晚期食管癌外照射后追加剂量照射的方法, 这样可以提高肿瘤控制率和患者的生存率, 对病变长度小于 5cm 或肿瘤局限于肌层的患者疗效更为明显。只要降低单次剂量、控制总剂量, 腔内近距离放疗的早期反应可以耐受, 后期并发症也可以得到控制。

关键词: 食管癌; 放射疗法; 腔内近距离治疗

中图分类号: R817.5 **文献标识码:** A

The characteristics and effects in the treatment of esophageal cancer with intraluminal brachytherapy

ZHANG Ke-ling, WEI Yi

(Department of Radiation Oncology, Changhai Hospital, the Second Military University, Shanghai 200433, China)

Abstract: Intraluminal Brachytherapy(ILBT) is one method of radiotherapy by delivering the radiation resource into the Intralumen of esophagus. ILBT has been proposed as the effective method in the treatment for superficial cancer of the esophagus. More frequently, it has been utilized as a boost after external beam radiotherapy (EBRT) in inoperable patients with localized esophageal carcinoma. ILBT with EBRT may improve local control and survival. The effect were found to be strongly correlated with tumor less than 5 cm in length or tumor confined to esophageal wall. The patients may tolerate in acute effects, and late complications may be controlled with lower single dose and reasonable total dose.

Key words: esophageal cancer; radiation therapy; intraluminal brachytherapy

不能手术治疗的局限性中晚期食管癌, 放射治疗是有效的方法之一, 多数患者接受各种形式的放疗, 包括外照射和腔内近距离治疗(intraluminal

brachytherapy, ILBT)。在美国的食管癌患者, 20.3%采用单纯放疗, 54%采用放化疗, 21%采用手术前或手术后放化疗, 仅有 8.5%的患者进行了 ILBT^[1]; 在日本, 也只有 8.8%的患者接受 ILBT^[2], 由此可见, ILBT 并未被临床上广泛接受。由于 ILBT 放射源的物理特性具有肿瘤剂量较高, 而食管周围正常组织放射剂量较低的特点, ILBT 成为提高食管癌局部照射剂量的有效方法, 但能否提高疗效临床上尚无定论, ILBT 的照射方法、剂量、疗效、并发症

收稿日期: 2002-06-24

作者简介: ①张可领(1963-), 男, 第二军医大学长海医院放疗科(上海, 200433)主治医师, 主要从事癌症放射治疗研究。

②魏怡(1960-), 女, 第二军医大学长海医院放疗科(上海, 200433)主管技师, 主要从事近距离放射治疗研究。

审校者: 第二军医大学长海医院放疗科 金泊宇

上海仁济医院核医学科 黄 钢