

- quency in lymphocytes predicts the risk of cancer: results from a pooled cohort study of 22 358 subjects in 11 countries. *Carcinogenesis*, 2008, 29(6): 1178-1183.
- [8] 赵琰. X 射线对介入放射工作人员染色体畸变的影响. *职业与健康*, 2009, 25(4): 365-366.
- [9] 邢艳. 南京市放射工作人员外周血淋巴细胞染色体畸变和微核率分析. *中国辐射卫生*, 2010, 19(2): 176-178.
- [10] 中华人民共和国职业病防治法. 2011-12-31.
- [11] 中华人民共和国卫生部. 国家职业卫生标准管理办法. 2002-03-28.
- [12] 中华人民共和国卫生部. 放射工作人员职业健康管理暂行办法. 2007-06-03.
- [13] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局. GB18871-2002 电离辐射防护与辐射源安全基本标准. 北京: 中国标准出版社, 2002.
- [14] 中华人民共和国卫生部. GBZ235-2011 放射工作人员职业健康监护技术规范. 北京: 中国标准出版社, 2011.
- [15] 国家技术监督局. GB/T12715-91 染色体畸变分析估算生物剂量. 北京: 中国标准出版社, 1991.
- [16] 中华人民共和国卫生部. WS/T204-2001 用稳定性染色体畸变估算职业受照者剂量的方法. 北京: 中国标准出版社, 2001.
- [17] World Health Organization. *Methods for the analysis of human chromosome aberrations*. Geneva: World Health Organization, 1973.
- [18] International Atomic Energy Agency. *Cytogenetic Analysis for radiation Dose Assessment*. Technical report series No.405. Vienna: IAEA, 2001: 21-72.
- [19] 王继先. 放射生物剂量学. 北京: 原子能出版社, 1997: 19-26.
- [20] 张钦富, 杨晓发, 程晓军, 等. 电离辐射与防护. 郑州: 河南医科大学出版社, 1999: 87-139.
- [21] 白玉书, 陈德清. 人类辐射细胞遗传学. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 52-103.
- [22] 陈德清, 刘青杰. 人体染色体畸变检测应用手册. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 55-76.
- [23] 白玉书. 细胞遗传学指标在慢性放射损伤诊断中的意义. *中华放射医学与防护杂志*, 2000, 20(6): 444-446.
- [24] 王喜爱, 韩林, 吕玉民. 外周血淋巴细胞染色体标本制备的质量控制. *中国工业医学杂志*, 2009, 22(3): 228-229.
- (收稿日期: 2012-05-29)

《放射性肝病诊断标准》解读

刘丽波 王剑峰 程光惠 王铁君 朴春姬 陈大伟

【摘要】 国家职业卫生标准——《放射性肝病诊断标准》已经放射性疾病诊断标准委员会通过, 并报送卫生部待批准发布。此标准是在广泛调研国内外文献的基础上、依据相关法律法规制定的。此标准主要用于事故性照射所致肝病的诊断, 对医疗照射引起肝病的诊断也有指导意义。为更好地贯彻执行这一标准, 并能正确诊断和及时治疗放射性肝病, 该文对标准的相关内容进行了解读。

【关键词】 肝脏; 辐射损伤; 职业卫生标准

Explanation of Diagnostic Criteria for Radiation-Induced Liver Diseases LIU Li-bo*, WANG Jian-feng, CHENG Guang-hui, WANG Tie-jun, PIAO Chun-ji, CHEN Da-wei. *Staff Room of Radiation Injury, School of Public Health, Jilin University, Changchun 130021, China

Corresponding author: WANG Tie-jun, Email: wtg640103@tom.com

【Abstract】 National occupational health standard—*Diagnostic Criteria for Radiation-Induced Liver Diseases* has been passed by the committee of diagnostic criteria for radiation disease and in line for approval by the Ministry of Health. Based on the extensive research of literature, this standard was enacted according to the relevant laws and regulations. It is mainly used for diagnosis of radiation-induced liver diseases, and it

DOI: 10. 3760 / cma. j. issn. 1673-4114. 2012. 04. 015

基金项目: 卫生部标准研究课题(2008-09-06)

作者单位: 130021 长春, 吉林大学公共卫生学院放射损伤临床教研室(刘丽波, 朴春姬), 放射防护教研室(陈大伟); 130021 长春, 吉林大学第三临床医学院放疗科(王剑峰, 程光惠); 130021 长春, 吉林大学第二临床医学院放疗科(王铁君)

通信作者: 王铁君(Email: wtg640103@tom.com)

also can serve as a guide to diagnose liver disease induced by medical radiation. To implement this standard, and to diagnose and treat the radiation-induced liver diseases patient correctly and promptly, the contents of this standard were interpreted in this article.

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

1 目的和背景

尽管很早就有人指出可能存在肝脏的辐射损伤,但在20世纪60年代中期以前,人们却一直认为肝脏是抗辐射的器官。1965年,Ingold等^[1]首次报道40例肝脏受照的临床病例,研究结果彻底改变了肝脏是抗辐射器官的传统看法。肝脏是辐射较敏感的器官之一,当照射达到一定剂量时,可引起肝细胞坏死。腹部肿瘤的放射治疗以及骨髓移植前辐射预处理都可诱发肝脏的放射损伤^[2-3]。另外,核辐射事故以及核恐怖袭击时腹腔部位过量照射也可引起肝脏的放射损伤。因此,无论在核辐射事故还是临床医疗中,放射性肝病都是较常见的并发症。为了提高人们对放射性肝病的认识水平,能够对该病做出正确的诊断和处理,需要编制放射性肝病的诊断标准。

2 基础和依据

《放射性肝病诊断标准》依据《中华人民共和国职业病防治法》、《中华人民共和国职业病诊断管理办法》等相关法律法规以及放射性疾病有关诊断标准,通过广泛调研和分析国内外相关文献资料,结合我国的实际情况,形成了《放射性肝病诊断标准》征求意见稿。经过征求卫生部放射性疾病诊断标准专业委员会全体委员、有关卫生监督机构、疾控机构、职业病防治机构、医疗机构、科研院所和核工业系统的同行专家的意见后,进一步修改形成了《放射性肝病诊断标准》送审稿,于2011年获标准委员会通过,报卫生部待批准颁布实施。

3 内容解读

3.1 疾病定义

放射性肝病(radiation-induced liver disease)又称放射性肝损伤(radiation-induced liver injury)或放射性肝炎(radiation hepatitis),是由于肝脏受到大剂量的射线照射而引起的损伤。腹部肿瘤的放射治疗、骨髓移植前辐射预处理以及核辐射事故中腹部

过量照射时均可引起肝脏的放射性损伤。

3.2 病理学改变

放射性肝病的病理学改变表现为肝静脉闭塞病(hepatic veno-occlusive disease),特征为肝小叶中央区淤血,镜下可见损伤区的肝窦内淤血伴中心区域坏死,疾病进程可分为4个阶段:①急性放射性肝炎期:多发生于受照后1个月内,肝内小静脉及肝窦扩张、充血及出血,电镜下可见肝窦血浆蛋白渗出,间隙水肿。②肝纤维化前期:受照后1~3个月,可见汇管区、肝窦及中央静脉周围成纤维细胞增多,呈条索状排列,肝细胞点状坏死,窦壁网状纤维增多,枯否细胞增多,电镜下可见肝窦壁增厚,基膜样物质出现。③肝纤维化期:常见于受照后半年,大体可见肝体积缩小,肝细胞片状变性及坏死,窦壁及小血管壁增厚,电镜下可见肝细胞内、间隙内和肝窦内大量成片、成束的胶原纤维。④肝硬化期:多发生于受照后9~12个月,小血管壁和窦壁网状纤维、Ⅲ型和Ⅳ型胶原蛋白明显增加,肝细胞大面积坏死,电镜下见内皮细胞脱落、肝窦出血等^[4-6]。

3.3 临床表现

放射性肝病的发生多呈亚急性过程,最常发生在受照后的4~8周,可出现右上腹部不适或疼痛、肝肿大、腹水等症状和体征,但很少出现黄疸。部分放射性肝损伤患者在临床上可表现为慢性过程,出现症状时间较晚,可在受照后一年出现腹水、门脉高压及呕血,症状类似肝硬化,但在病理上仍可见与急性患者类似的特征性改变^[6-7]。

3.4 肝功能改变

放射性肝病最明显的变化为碱性磷酸酶水平显著升高(可比正常值高出3~10倍),天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶水平亦有一定程度的升高(多在正常值的2倍以内)^[8-9]。

3.5 影像学表现

①放射性核素扫描:图像显示肝脏受照区域的放射性核素稀疏或缺损。该项检查较灵敏,可在临床症状出现前即有所表现^[10-11],是诊断放射性肝病

的重要手段。

②CT: CT平扫显示界限清晰的低密度改变,改变的范围与照射野相对应,而与肝脏解剖结构无关。这种影像学改变在很大程度上是可逆性的。低密度带范围及其周围没有异常强化表现,可与肝脏肿瘤扩散、进展相鉴别^[12-15]。

③MRI: 改变多在受照后4周出现,表现为与照射范围完全一致的T2信号增强,而与肝小叶的解剖范围无关,T1信号则无明显改变或可能减弱。此改变可能与受照的肝细胞发生水肿,组织含水量增加有关^[16-20]。

④B超: B超提示低回声,可发现轻症或病变早期查体不易发现的少量腹水及轻度肝肿大。特别是全肝受照者,在受照后的短时间内即可出现腹水^[32]。

3.6 肝活检

可观察到肝静脉闭塞病病理改变。

3.7 影响因素

3.7.1 照射剂量

一般认为照射剂量越高,放射性肝病发生率越高,反之亦然。Ingold等^[1]报告40例恶性淋巴瘤和卵巢癌患者行全肝照射,发生放射性肝炎13例,其中,受照30 Gy以下者未发生放射性肝炎,受照30.0~34.5 Gy者发生放射性肝炎1例,受照35~40 Gy者发生5例,受照40 Gy以上者发生7例。Dawson等^[22]研究发现,当正常肝脏的平均剂量(mean dose to normal liver, MDTNL)小于30 Gy时,未发生放射性肝损伤;MDTNL每增加1 Gy,放射性肝损伤的发生率增加4%;当MDTNL为43 Gy时,放射性肝损伤的发生率为50%。多数研究表明,全肝受照达到30 Gy,即可引起放射性肝损伤^[23-25]。我国核安全局核安全法规专题报告中关于全肝照射引起肝功能减低的剂量阈值为30 Gy^[26]。国际放射防护委员会第41号出版物(草稿)中报告,常规分割全肝照射在2周至3个月内引起肝肿大、腹水的剂量阈值为30 Gy。因此,本标准将肝脏照射累积剂量 ≥ 30 Gy作为引起放射性肝病的剂量阈值。根据放疗中Ellis经验公式新模型^[27] $CRE = D \cdot n^{-0.24} \cdot T^{-0.11}$,式中:CRE为累积反应剂量;D为总照射剂量;n为实际的治疗次数;T为总治疗时间,由分次照射累积剂量计算出等效一次照射剂量为11 Gy。

3.7.2 受照体积

照射剂量相同时,受照体积越大,放射性肝病

的发生率越高,肝脏损伤程度越重。Liang等^[2]认为,受照的肝脏体积越大,其辐射耐受剂量就越低。Emami等^[29]的研究结果显示,1/3体积肝脏、2/3体积肝脏、全肝脏受照时的最小耐受剂量 $TD_{5/5}$ (指在标准治疗条件下,照射后5年内放射并发症发生率不超过5%所对应的剂量)分别为50、35、30 Gy(1.8~2 Gy/次,每周5次)。

3.7.3 分割次数和完成照射时间

一定剂量的照射如果在较长时间分次进行,放射性肝病的发生率明显降低。分次照射间隔时间越长、剂量越小、剂量率越低,则放射性肝病的发生率越低^[3]。

3.7.4 联合化疗加重放射性肝病

使用对肝脏有损害的药物,特别是联合化疗的患者,肝脏损伤严重^[8,25]。

3.8 鉴别诊断

放射性肝病需要与病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、原发性肝癌及复发性肝癌相鉴别。

放射性肝病与病毒性肝炎的鉴别主要根据放射线受照史、流行病学史、症状、体征及实验室检查结果等综合分析,并参考病毒性肝炎诊断标准做出鉴别诊断。

放射性肝病与自身免疫性肝炎的鉴别主要根据放射线受照史、生化、免疫学、影像学和组织病理学等特点进行鉴别。

放射性肝病与原发肝癌的鉴别可通过受照史、肿瘤标志物如甲胎蛋白水平、影像学检查或组织病理学检查结果等综合分析做出鉴别诊断。

放射性肝病与复发性肝癌的鉴别除了参考常规的肿瘤标志物如甲胎蛋白水平外,MRI增强扫描的结果也明显不同。复发性肝癌在动脉期强化,静脉期及延迟期迅速廓清,强化持续时间短;而放射性肝病在动脉期强化,强化持续时间长,静脉期及延迟期也持续强化^[28-29]。

4 小结

本文对《放射性肝病诊断标准》研制的目的和背景、基础和依据、标准内容(包括疾病定义、病理学改变、临床表现、肝功能改变、影像学表现、影响因素和鉴别诊断)等方面进行了解读,对临床医生进一步认识和理解这一标准,并在临床实践中正确运用该标准将会有一定的帮助。

参 考 文 献

- [1] Ingold JA, Reed GB, Kaplan HS, et al. Radiation hepatitis. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med, 1965, 93: 200-208.
- [2] Liang SX, Zhu XD, Xu ZY, et al. Radiation-induced liver disease in three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma: the risk factors and hepatic radiation tolerance. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 65(2): 426-434.
- [3] 申文江, 王绿化. 放射治疗损伤. 北京: 中国医药科技出版社, 2001: 128-133.
- [4] Reed GB Jr, Cox AJ Jr. The human liver after radiation injury. A form of veno-occlusive disease. Am J Pathol, 1966, 48(4): 597-611.
- [5] 彭瑞云, 王德文, 杨德彪, 等. 放射性肝纤维化过程的定量研究. 军事医学科学院院刊, 1996, 10(1): 36-38.
- [6] Shulman HM, McDonald GB, Matthews D, et al. An analysis of hepatic venoocclusive disease and centrilobular hepatic degeneration following bone marrow transplantation. Gastroenterology, 1980, 79(6): 1178-1191.
- [7] 孙世良. 放射性肝炎. 国外医学放射医学分册, 1979, 3(3): 169-171.
- [8] Lawrence TS, Ten-Haken RK, Kessler ML, et al. The use of 3-D dose volume analysis to predict radiation hepatitis. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1992, 23(4): 781-788.
- [9] Trotti A, Byhardt R, Stetz J, et al. Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 47(1): 13-47.
- [10] 曾昭冲. 腹盆部肿瘤放射治疗学. 上海: 复旦大学出版社, 2007: 36-37.
- [11] Johnson PM, Grossman FM, Atkins HL. Radiation induced hepatic injury; its detection by scintillation scanning. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med, 1967, 99(2): 453-462.
- [12] Jeffrey RB Jr, Moss AA, Quivey JM, et al. CT of radiation-induced hepatic injury. AJR Am J Roentgenol, 1980, 135(3): 445-448.
- [13] Ahmadi T, Itai Y, Onaya H, et al. CT evaluation of hepatic injury following proton beam irradiation: appearance, enhancement, and 3D size reduction pattern. J Comput Assist Tomogr, 1999, 23(5): 655-663.
- [14] 伍少鹏, 陈彬璞. 局限性放射性肝损伤的 CT 诊断. 中国医学影像技术, 2002, 18(12): 1277-1278.
- [15] Yamasaki SA, Marn CS, Francis IR, et al. High-dose localized radiation therapy for treatment of hepatic malignant tumors: CT findings and their relation to radiation hepatitis. AJR Am J Roentgenol, 1995, 165(1): 79-84.
- [16] Stiskal M, Demsar F, Mühler A, et al. Contrast-enhanced MR imaging of two superparamagnetic RES-contrast agents: functional assessment of experimental radiation-induced liver injury. J Magn Reson Imaging, 1999, 10(1): 52-56.
- [17] Unger EC, Lee JK, Weyman PJ. CT and MR imaging of radiation hepatitis. J Comput Assist Tomogr, 1987, 11(2): 264-268.
- [18] Onaya H, Itai Y, Yoshioka H, et al. Changes in the liver parenchyma after proton beam radiotherapy: evaluation with MR imaging. Magn Reson Imaging, 2000, 18(6): 707-714.
- [19] Kawamoto S, Soyer PA, Fishman EK, et al. Nonneoplastic liver disease: evaluation with CT and MR imaging. Radiographics, 1998, 18(4): 827-848.
- [20] Yankelevitz DF, Knapp PH, Henschke CI, et al. MR appearance of radiation hepatitis. Clin Imaging, 1992, 16(2): 89-92.
- [21] Garra BS, Shawker TH, Chang R, et al. The ultrasound appearance of radiation-induced hepatic injury. Correlation with computed tomography and magnetic resonance imaging. J Ultrasound Med, 1988, 7(11): 605-609.
- [22] Dawson LA, Normolle D, Balter JM, et al. Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 53(4): 810-821.
- [23] Dawson LA, Ten Haken RK. Partial volume tolerance of the liver to radiation. Semin Radiat Oncol, 2005, 15(4): 279-283.
- [24] Minsky BD, Leibel SA. The treatment of hepatic metastases from colorectal cancer with radiation therapy alone or combined with chemotherapy or misonidazole. Cancer Treat Rev, 1989, 16(4): 213-219.
- [25] Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991, 21(1): 109-122.
- [26] 国家核安全局. 辐射确定性效应(HAZ1900). 北京: 国家核安全局, 1990: 2-32.
- [27] 胡逸民. 肿瘤放射物理学. 北京: 原子能出版社, 2003: 8.
- [28] 陈大朝, 陈龙华, 金吴东, 等. 三维适形放疗后放射性肝损伤的 MRI 表现. 南方医科大学学报, 2007, 27(2): 181-187.
- [29] Onaya H, Itai Y, Ahmadi T, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma versus radiation-induced hepatic injury: differential diagnosis with MR imaging. Magn Reson Imaging, 2001, 19(1): 41-46.

(收稿日期: 2012-05-12)