

# 放射性肺炎的研究进展

徐 钢综述,李先明审校

关键词:放射性肺炎;生物学指标;剂量学参数;临床诊治

中图分类号:R730.55 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2005)04-0251-03

## 0 引言

在肺癌、食管癌等胸部肿瘤的放射治疗中,部分肺组织因不可避免地受到一定剂量的射线照射而造成不同程度的放射损伤。根据放射治疗肿瘤协作组(Radiation Therapy Oncology Group, RTOG)的评价标准,将发生在放射治疗开始后 90 天内的损伤称为急性放射性损伤,发生在 90 天以后的损伤称为后期放射性损伤。肺的放射性损伤在临床上通常称之为放射性肺炎(Radiation Pneumonitis, RP),其中急性放射性肺炎通常发生在放射治疗后 1~3 个月。肺的后期放射性损伤主要表现为肺组织纤维化,多发生于照射后 6 个月左右。RP 是临床上较常见的放疗并发症,严重影响着患者的生活质量甚至危及生命,因而一直受到学者们的普遍关注,本文就其研究的现状作一综述。

## 1 发病机制

目前认为,电离辐射可引起肺内效应细胞即肺泡巨噬细胞、Ⅱ型肺泡上皮细胞、成纤维细胞和血管内皮细胞产生释放多种细胞因子,启动成纤维细胞的增殖分裂,导致胶原蛋白的大量合成,最终形成肺间质的胶原沉积,血管壁增厚闭合进而发生肺组织的纤维化<sup>[1]</sup>。转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor, TGF- $\beta$ )、白介素-6 (interleukin-6, IL-6)等细胞因子在 RP 发生中的作用是近年来研究的热点。

1.1 TGF- $\beta$  TGF- $\beta$  在胚胎发育和组织损伤修复再生过程中发挥着重要作用。TGF- $\beta$  的主要作用表现为:趋化并促进成纤维细胞分裂增殖及成熟分化;刺激成纤维细胞大量合成胶原蛋白;趋化炎细胞及单核巨噬细胞,合成释放 PDGF、IGF、TNF、IL-1、IL-6 等细胞因子,扩大生物效应。TGF- $\beta$

目前被公认是与放射性肺纤维化发生和发展密切相关的介导因子。大量研究证实 RP 的发生与血浆 TGF- $\beta$  的基础浓度有关,发生 RP 的患者血浆 TGF- $\beta$  含量在放疗结束时持续升高<sup>[2,3]</sup>。因而提出 TGF-

可作为 RP 的危险预测因子,也提出了通过降低血浆的 TGF- $\beta$  浓度来减轻肺组织的损伤的研究思路。

1.2 表面活性剂蛋白 (surfactant proteins, SP) 现已确认有 4 种肺表面活性剂蛋白,即 SP-A、SP-B、SP-C 及 SP-D,而最具临床意义的为 SP-A 和 SP-D。SP-A 通过调制肺泡巨噬细胞的功能参与机体的防御机制。SP-D 同样具有肺的主动防御功能并参与细胞外肺表面活性剂的重组和更新。Sasaki 等<sup>[4]</sup>测定了胸部肿瘤病人在放疗前、放疗过程中及放疗后随访期的血清 SP-A 和 SP-D 含量的变化,发现在发生 RP 的病人中血清 SP-A 和 SP-D 水平在放疗开始后约 3 周 (30~40 Gy) 开始升高,5~6 周 (50~60 Gy) 达到最高水平;而在未发生 RP 的患者中未见类似相关性。作者认为血清 SP-A 和 SP-D 检测是早期发现 RP 的一个实用有效的指标,且 SP-D 水平比 SP-A 水平对监测 RP 的发生更加敏感。

1.3 IL-6 IL-6 是由 T 淋巴细胞、成纤维细胞和单核细胞合成释放的糖蛋白,作为一种急性期炎症因子,血浆中 IL-6 的含量能反映肺的炎症状态。Chen 等<sup>[5]</sup>人研究发现胸部肿瘤放疗患者,在放疗后血浆 IL-6 水平较放疗前下降。但发生 RP 患者,其血浆 IL-6 水平在放疗前后均显著高于未发生 RP 的患者。在这项研究中,尤其有意义的是其后发生 RP 患者与未发生 RP 的患者在放疗前的 IL-6 水平有显著差异 (80.7 pg/ml vs. 0.4 pg/ml,  $P = 0.01$ )。研究提示放疗前高水平的 IL-6 与 RP 的相关性,因而放疗前 IL-6 含量的测定是一个预测发生 RP 危险性的有效指标。

1.4 甘露糖-6-磷酸/胰岛素样生长因子 2 受体 (mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor 2 receptor, M6P/IGF2R) TGF- $\beta$  1 无活性的前体分子需要与 M6P/IGF2R 结合才能被血浆中的酶切割,释放出有活性的 TGF- $\beta$  1。故 M6P/IGF2R 在 TGF- $\beta$  1 活化的过程中起着重要的作用。Kong 等<sup>[6]</sup>对 35 名行胸部放疗的肺癌患者的血浆 TGF- $\beta$  1 水平和 M6P/IGF2R 基因位点杂合现象进行分析发现,有基因位点杂合现象的缺失的患者中有 92% (12/13) 合并 TGF- $\beta$  1 水平的升高,而没有基因位点

收稿日期:2004-04-19;修回日期:2004-11-15

作者单位:518020 广州,暨南大学医学院附属二院

杂合现象的缺失的患者中只有 25 % (3/12) 合并 TGF- $\beta$  1 水平的升高;并且有基因位点杂合现象的缺失的患者 (7/13, 54 %) 发生 RP 的人数是没有基因位点杂合现象的缺失的患者 (1/12, 8 %) 的 7 倍。

## 2 放射治疗因素与放射性肺炎的关系

三维 (three-dimensional, 3D) 适形放疗技术目前已在临床上得到广泛应用, 3D 放射治疗的优势主要在两个方面, 一是靶区定位更加精确; 二是分散对正常组织的照射剂量, 降低正常组织并发症的发生率<sup>[1]</sup>。应用 3D 治疗计划剂量体积直方图 (dose-volume histograms, DVH) 等参数可评估靶区及周围正常组织的照射剂量及照射体积, 从而评价治疗计划的优劣。目前认为对 RP 的发生具有预测意义的剂量学参数有如下方面。

2.1 肺接受大于 20 Gy 照射的体积与总体积之比 (V20) V20 作为评价 3D 治疗计划、预测 RP (2 级) 发生率的指标已得到了普遍的认可。Graham 等<sup>[7]</sup>的研究显示: 非小细胞肺癌患者在接受放疗时, 当 V20 分别为 < 22 %、22 % ~ 31 %、31 % ~ 40 % 及 > 40 % 时, 2 年 RP 发生率分别为 0 %、7 %、13 % 及 36 %。而 Tsujino 等<sup>[8]</sup>研究了同期接受放疗和化疗的患者, 当 V20 20 %、21 % ~ 25 %、26 % ~ 30 % 及 31 % 时, 6 个月 RP 发生率分别为 8.7 %、18.3 %、51 % 及 85 %。学者们推荐为避免发生重度 RP, V20 应 < 25 %。

2.2 全肺的平均剂量 (mean lung dose, MLD) 目前的研究显示, MLD 与 RP 的发生有统计学意义, 并且 MLD 与 V20 呈显著正相关<sup>[9]</sup>。Hernando 等<sup>[10]</sup>分析了 318 名行 3D 放射治疗的肺癌患者, 结果发现 MLD 在 < 10 Gy、10 ~ 20 Gy、21 ~ 30 Gy 及 > 30 Gy 时, RP 发生率分别为 10 %、16 %、27 % 及 44 %。Graham 等<sup>[7]</sup>得到了相似的结果, 即 MLD 在 < 10 Gy、10 ~ 20 Gy、21 ~ 30 Gy 及 > 30 Gy 时, RP (2 级) 的发生率分别为 0 %、9 %、24 % 及 25 %。

## 3 放射性肺炎的影像诊断

RP 发生后, X 线可表现为渗出及间质性改变<sup>[11]</sup>。CT 在显示放射性肺损伤的影像征象上较胸片更为敏感, 根据病灶出现的早晚, RP 在 CT 上的表现可分为四型<sup>[12]</sup>。Ⅰ型: 磨砂玻璃型, 见于放疗结束后 4 周 ~ 4.5 月。表现为在放射野内的渗出性病灶。Ⅱ型: 补丁实变型, 见于放疗后 25 天 ~ 1.3 年后。主要为可超出放射野内的实变。Ⅲ型: 含气不全型, 见于放疗后 11 周 ~ 8 年内。在放射野内, 但超越肺段、肺叶分布的三角形影, 其内见支气管征,

小叶间隔增厚, 支气管肺泡束及血管束增厚。Ⅳ型: 浓密的纤维化型, 见于放疗后 5.8 月 ~ 8 年, 表现为局灶性机化性肺炎或纤维化, 放射野内在正常肺和照射野之间常形成锐利的边缘, 出现“刀切状的边缘效应”。

近来有些学者将<sup>67</sup>Ga 的单光子发射计算机断层摄影 (signal photo emission computer tomography, SPECT) 应用于 RP 的早期诊断<sup>[13]</sup>。研究发现, 患者在胸部的放疗后, 不仅在原发癌和继发癌部位会出现异常<sup>67</sup>Ga 摄取, 且在有放射性肺损伤者的双肺出现<sup>67</sup>Ga 的摄取增加。

## 4 患者的临床因素

近年来, 一些学者发现患者肺功能的有关检测指标对 RP 的预测有一定价值<sup>[14-17]</sup>。放疗后, 患者的肺功能改变以一氧化碳的弥散功能 (DL<sub>CO</sub>) 降低为主<sup>[14, 15]</sup>, DL<sub>CO</sub> 降低一般在剂量超过 13 Gy 时出现; 而长期 (放疗 1 年后) 的观察发现, 患者 DL<sub>CO</sub>、第一秒用力呼气量 (FEV<sub>1</sub>) 及用力肺活量 (FVC) 均逐渐降低<sup>[16]</sup>。近来还有研究显示: 放疗前的肺功能与放疗后发生 RP 的几率有关; 若放疗前 FEV<sub>1</sub> > 2L, 则放疗后发生 RP 的几率明显降低<sup>[17]</sup>。

一些研究发现, 非小细胞肺癌患者在接受放化疗时给予氨磷汀 (amifostine) 可以显著降低 RP 的发生率<sup>[18]</sup>, 并保护肺功能。据 Gopai 等的研究显示: 给予氨磷汀的患者在剂量超过 36 Gy 时才出现 DL<sub>CO</sub> 降低<sup>[14]</sup>。另有研究显示, 放疗时使用携带 TGF- $\beta$  1 受体 基因的重组人腺病毒的载体能明显降低 RP 的发生率<sup>[19]</sup>。

## 5 结语

由于 RP 是胸部放射治疗的主要剂量限制性因素, 且无有效的治疗措施, 故目前强调处置 RP 的关键在于预防。TGF- $\beta$ 、IL-6 等因子及 V20、MLD 对 RP 的发生预测具有重要意义。采用细胞因子干预性治疗, 降低 V20、MLD 及使用放疗保护剂将有效降低 RP 的发生率。确切评估生物学、剂量学及临床指标在 RP 诊治中的价值还需进一步研究。

## 参考文献:

- [1] 殷蔚伯, 谷铎之. 肿瘤放射治疗学 [M]. 第 3 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2002. 667-683.
- [2] Rube CE, Uthe D, Schmid KW, et al. Dose-dependent induction of transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ) in the lung tissue of fibrosis-prone mice after thoracic irradiation [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 47 (4): 1033-1042.
- [3] Novakova-Jiresova A, Van Gasteren MM, Coppes RP, et al. Transforming growth factor-beta plasma dynamics and post-ir-

- radiation lung injury in lung cancer patients[J]. *Radiother Oncol*, 2004, 71(2):183-189.
- [4] Sasaki R, Soejima T, Matsumoto A, et al. Clinical significance of serum pulmonary surfactant proteins A and D for the early detection of radiation pneumonitis[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 50(2):301-307.
- [5] Chen Y, Rubin P, Williams J, et al. Circulating IL-6 as a predictor of radiation pneumonitis[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 49(3):641-648.
- [6] Kong FM, Anscher MS, Sporn TA, et al. Loss of heterozygosity at the mannose 6-phosphate insulin-like growth factor 2 receptor (M6P/IGF2R) locus predisposes patients to radiation-induced lung injury[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 49(1):35-41.
- [7] Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 45(2):323-329.
- [8] Tsujino K, Hirota S, Endo M, et al. Predictive value of dose-volume histogram parameters for predicting pneumonitis after concurrent chemoradiation for lung cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 55(1):110-115.
- [9] Jenkins P, Amico KD, Benstead K, et al. Radiation pneumonitis following treatment of non-small cell lung cancer with continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 56(2):360-366.
- [10] Hernando ML, Marks LB, Benel GC, et al. Radiation-induced toxicity: A dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51(3):650-659.
- [11] 芦春花, 袁俊. 放射性肺炎临床与 X 线分析[J]. *江西医学院学报*, 2002, 42(5):127-128.
- [12] 夏丽天, 李而周, 李莹, 等. 胸部肿瘤放疗后引起 RP 的相关因素及 CT 表现[J]. *实用放射学杂志*, 2002, 18(1):14-16.
- [13] Goethals I, Dierckx R, Meerleer GD, et al. The role of nuclear medicine in the prediction and detection of radiation-associated normal pulmonary and cardiac damage[J]. *J Nucl Med*, 2003, 44(9):1531-1539.
- [14] Gopai R, Tucker SL, Komaki R, et al. The relationship between local dose and loss of function for irradiated lung[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 56(1):106-113.
- [15] Gopai R, Starkschall G, Tucker SL, et al. Effects of radiotherapy and chemotherapy on lung function in patients with non-small-cell lung cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 56(1):114-120.
- [16] Miller KL, Zhou SM, Barrier RC, et al. Long-term change in pulmonary function tests after definitive radiotherapy for lung cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 56(3):611-615.
- [17] Robnett TJ, Machtay M, Vinnes EF, et al. Factors predicting severe radiation pneumonitis in patients receiving definitive chemoradiation for lung cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 48(1):89-94.
- [18] Antonadou D, Throuvalas N, Petridis A, et al. Effect of amifostine on toxicities associated with radiochemotherapy in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 57(2):402-408.
- [19] Rabbani ZN, Anscher MS, Zhang XW, et al. Soluble TGF- $\alpha$  type receptor gene therapy ameliorates acute radiation-induced pulmonary injury in rats[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 57(2):563-572.

[编辑:周永红;校对:贺文]