

中华医学会北京分会放射治疗学继续教育推荐教材

放射治疗损伤

申文江 王绿化 主编



中国医药科技出版社

中华医学会北京分会放射治疗学继续教育推荐教材

放射治疗损伤

申文江 王绿化 主编

中国医药科技出版社

登记证号：(京) 075 号

内 容 提 要

本书主要论述放射损伤的机制、临床表现、评价方法，并介绍不同器官的耐受剂量、急性反应分级标准和晚期正常组织损伤评价指标。对放射损伤的预防、诊断及合理治疗有指导意义，对提高临床放射治疗水平将会起到良好的作用。适于放射治疗从业医师、物理师、研究人员阅读参考。

图书在版编目 (CIP) 数据

放射治疗损伤 / 申文江, 王绿化主编. —北京: 中国医药科技出版社, 2001.3

中华医学会北京分会放射治疗学继续教育推荐教材

ISBN 7-5067-2417-0

I. 放… II. ①申…②王… III. 放射损伤—终生教育—教材 IV. R818.74

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2001) 第 04950 号

中国医药科技出版社 出版
(北京市海淀区文慧园北路甲 22 号)
(邮政编码 100088)

世界知识印刷厂 印刷
全国各地新华书店 经销

*

开本 787×1092mm^{1/16} 印张 17

字数 402 千字 印数 1—4000

2001 年 3 月第 1 版 2001 年 3 月第 1 次印刷

定价：30.00 元

作者名单

(以文章顺序为序)

殷蔚伯	教授	中国医学科学院肿瘤医院
申文江	教授	北京大学第一医院
王绿化	教授	中国医学科学院肿瘤医院
杨伟志	研究员	中国医学科学院肿瘤医院
王俊杰	副主任医师	北京大学第三医院
贾廷珍	教授	北京大学第三医院
朱广迎	副主任医师	徐州医学院肿瘤研究所
房 彤	副主任医师	北京铁路总医院
欧广飞	副主任医师、博士	中国医学科学院肿瘤医院
李 平	硕士	北京大学第一医院
罗京伟	副主任医师、博士	中国医学科学院肿瘤医院
朱丽红	硕士	北京大学第一医院
李先明	副主任医师	济南大学医学院附属二院
徐 池	副主任医师	江苏省肿瘤医院
徐晓娜	副主任医师	北京大学临床肿瘤学院
吴令英	副主任医师	中国医学科学院肿瘤医院
田 野	主任医师	苏州医学院第二医院
徐 博	主任医师	北京大学临床肿瘤学院
蔡 勇	副主任医师	北京大学临床肿瘤学院
于大海	硕士	徐州第四医院
刘跃平	硕士	中国医学科学院肿瘤医院
黄晓东	博士	中国医学科学院肿瘤医院
王淑莲	硕士	中国医学科学院肿瘤医院

前 言

在治疗肿瘤的四种有效手段中，放射肿瘤治疗学是从业人员最需要严格训练的专业，这已得到国际肿瘤学专家的公认。肿瘤放射治疗和良性病的放射治疗从理论到实践都在迅速发展，放射治疗的设备在不断更新，放射治疗物理学和放射生物学的内容不断深入，都使得放射治疗从业医生、物理师、研究人员及技术人员感到迫切需要知识更新，掌握新的技术与方法。

放射治疗的疗效与治疗计划的设计有密切关系，包括照射野、总剂量、分次剂量、分割方法等内容。专家们逐步认识到放射治疗可使肿瘤或病灶周围的正常组织受到放射线的损伤。这些放射损伤轻重程度不等，发生时间也大相径庭。放射治疗出现的急性反应，多在放射治疗中或放射治疗后几个月之内；而在放射治疗后几个月到几年出现正常组织的晚期反应或晚期损伤，此时会有某一部分身体结构与功能的改变，还会在治疗成功的肿瘤患者身上有放射线诱发癌症的可能，随着时间的进展，晚期损伤发病率会不断增加。从上述事实可以得到两点结论：①放射治疗的患者需长期密切随访，观察晚期放射损伤也是一项随访的重要内容；②晚期放射反应肯定会影响患者的生存质量，严重的放射损伤有致命的危险，因而影响了患者的生存率，影响了治疗方案的5年生存率指标。

放射治疗的进展之一是提高肿瘤区域的放射剂量；放射治疗的另一进展是用联合放、化疗的综合治疗。目的都是为了提高局部控制率，进而提高生存率。这两种治疗策略，结果都会造成急性和晚期反应增加。最恰当的治疗应当是外科手术根治切除，必须完全切除肿瘤连同周围若干正常组织，才能达到根治要求，否则会有很高的复发率。外科手术必然破坏正常组织和器官的结构和功能，实际上造成正常组织相当显著的晚期损伤。为了尽可能保存正常组织和器官的组织功能，可以充分利用放射治疗消灭肿瘤周围的浸润性播散与亚临床病灶。所以，也很难避免因此而发生的正常组织损伤。放射治疗学家十分重视记录和研究正常组织的损伤，避免它的发生。

放射性反应分为急性和晚期两类。急性放射反应大部分可以修复，临床易于发现；而晚期损伤却很难早期发现，难以修复，影响器官、组织的结构与功能，因此晚期损伤更受到人们重视。

放射治疗的临床需要明确正常组织器官，特别是内脏对放射治疗剂量的阈值，因为放射治疗时选择照射野和肿瘤剂量必须考虑这些组织晚期损伤的阈值。实际上这些阈值都是在临床实践中得到的数据。近年来，由于分子生物学的发展，这些资料得以完善和补充。要得出不同部位正常组织的完整的剂量、耐受曲线是十分困难的。如果能得到这个数据，就可以做到理想的放射治疗优化选择，但因为有众多的影响因素，使正常组织的剂量耐受阈值难以完全确定。

分割方案对剂量耐受曲线有很大影响，用超分割或加速超分割方案可以观察到临界的阈值剂量。照射全部或部分组织，也会影响晚期并发症发病率。发生5%~50%并发症

($TD_5 \sim TD_{50}$) 时, 耐受的放射治疗剂量, 是有价值的指南, 可以做为设计治疗计划的参考。但放射治疗同时或相继使用化疗或其他治疗方法, 如加温治疗、生物反应修饰剂、高剂量率近距离治疗及“放射手术”, 都会改变放射治疗的耐受曲线。

临床工作者亟需放射治疗对正常组织发生急性和晚期反应的统一记录标准。1988 年美国的放射治疗学专家在 Baltimore 举行会议, 制定了标准化的有效的常见毒性标准 (common toxicity criteria), 由 NCI 发布后, 周期性再评价完善这一标准。1992 年 7 月 RTOG 和 EORTC 在 San Francisco 举行会议, 对正常组织的晚期反应 (late effects normal tissues, LENT) 制定了统一标准的记分系统, 由 Rubin 为首的与会专家认为, 会议结论和推荐方案的原则是: ①最终得到一致同意的毒性记录标准, 为评价器官晚期反应, 特别是对重要的生命器官, 应当包括放射治疗、化疗、手术等多种治疗方法所产生的毒性反应; ②明确规定最终产生和存在于身体、遗传和继发恶性肿瘤上的毒性反应的记录系统时间量表; ③建立纵向研究方案, 关键是限制正常组织和器官的剂量, 用统计学方法确认新的分级系统; ④开创保险危险报告方法, 检查长期生存者, 选择生存 2 年以上的患者; ⑤公布常规方案的治愈率, 并记录标准的毒性与晚期反应和肿瘤反应率。

LENT 记分系统简单, 覆盖面广, 适用, 可重复。精确的设计出以放射治疗并发症和化疗毒性严重程度为升序排列的记分系统。制定标准所用的语言经过精心设计修饰, 而且标准化。LENT 的毒性分为 4 级, 包括无毒性反应的 0 级, 共 5 级。毒性反应则按轻、中、重、威胁生命及致死分为 4 级。某些较低级的反应, 如“口腔干燥”, 只分到 3 级, 因为这一反应本身不会威胁生命, 设计最高值就是 3 级。症状或体征的发生频度, 包括偶然 = 每月, 间断 = 每周, 持续 = 每天, 顽固 = 持久。疼痛的强度依使用止痛剂的强度而定。

对 LENT 还可以用其主观 (subjective)、客观 (objective)、处理 (management)、分析 (analytic) 进行记录, 简称 SOMA, 其意义为: ①主观, 描述症状的程度、频率, 一般由患者主诉, 例如疼痛。②客观, 即体征, 通过体检、影像学检查及实验室检查得到结果, 对其程度进行评估, 如水肿、体重减轻等。③处理, 如果症状、体征是可逆的和能治疗的, 明显影响的记分较低; 如果症状、体征顽固持久, 需外科手术处理, 分级较高。④分析, 用影像学及实验室检查可迅速计量, 供进行分级记分用。

多药化疗方案的毒性和与放疗联合时的相互作用, 已导致美国国家协作组成立专门委员会, 评价晚期反应, 制定不同的标准和毒性等级, 设计记录方法。放射治疗后的毒性反应与化疗晚期作用的记分和等级不同, 放射记分是晚期反应有特殊的病理病灶, 放射反应一般是持久的; 而化疗毒性作用与之不同, 一般的反应是功能或生理上的作用, 在医疗条件下是可逆的。当放、化疗联合使用时, 正常组织晚期亚临床损伤会表现出“回忆现象” (recall phenomena)。最近放射生物学研究指出, 放、化疗联合, 常使晚期损伤增加。单化疗也可引起晚期并发症, 而且没有明显的急性期。

对急性和晚期损伤做出正确的评估, 有利于纵观全局, 制定可行的研究计划。临床上必须重视晚期损失带来的副作用, Rubin 等在评价研究晚期损伤意义时曾举例说明。RTOG83-02 方案, 对脑神经胶质瘤行超分割治疗, 剂量范围 $1.2 \sim 1.6\text{Gy}$, 每日 2 次,

总剂量 72Gy，结果生存率比常规治疗有所降低，原因是部分患者的晚期致命损伤降低了生存率。

RTOG/EORTC 的晚期反应分类已经使用多年，且覆盖了全部系统。但是在不断引入新的治疗技术与方法时，晚期反应分类仍需不断完善。但就新方法（或方案）与旧方法（或方案）比较时，尚且够用，可用比较两种方法的晚期反应，评估治疗方案的毒性。美国和欧洲使用局部剂量逐级提升的临床实验治疗方案，就用毒性反应记录评估方案的可行性及安全性。

照射体积是影响放射毒性作用的另一重要因素。用剂量－体积直方图和 3D TPS 很容易证明部分体积的耐受剂量，但很多研究者认为这种方法得出的结果并不理想，而且需画出一条剂量－反应曲线。

较好的了解晚期反应的病理生理学，可以改善和预防晚期反应。急性反应是迅速更新的系统，而晚期反应是通过缓慢的更新系统，特别是内皮与结缔组织，晚期损伤严重程度还取决于部位，可用不同策略减少和避免晚期损伤。用新的分子生物学作为工具，检测基因表达和细胞因子可以预知放射治疗后的晚期反应是否发生。通过细胞信号的自分泌、旁分泌和内分泌通路，经由细胞网络，可能得知晚期反应的病理生理改变。解码和调变细胞因子的信息，也可能使晚期反应改善。晚期损伤早期预防及适当干预，有望制止晚期损伤发展，在全身照射骨髓损伤时行骨髓移植及使用生长因子，使骨髓尽早恢复；皮质醇可以减少炎症反应，但预防和减少纤维化上作用有限；活血化瘀类中药可用于减轻晚期皮肤和结缔组织的纤维化。

在多学科参与肿瘤治疗的综合治疗方案中，放射治疗、化疗及外科手术，都对患者的生存质量产生不同程度的影响，因而在记录与处理晚期反应时，仍应由各学科分析与记录，讨论处理方法。在治疗恶性肿瘤时，治愈率和局部控制率与治疗方法产生的晚期反应、损伤形成强烈的矛盾，这就要求临床医务工作者权衡利弊，采用综合治疗的方法，尽可能减少晚期反应、损伤，而且还要提高局部控制率和生存率。如果能达到既有较高的生存率，又有较好的生存质量，将是肿瘤治疗的最高、最完美的境界，面对这个挑战，肿瘤专业各学科都应尽力而为，放射治疗专家更是义不容辞。

为使广大放射治疗专业同仁熟悉放射治疗的损伤、LENT 及 SOMA，北京医学会放射肿瘤专业委员会组织了一批年轻的医师，汇编了这本参考书。目的是使大家在临床工作中有所借鉴。因为这在国内是首次集中探讨的话题，更因为编撰者基本都是年轻人，加上所搜集资料有限，所以肯定挂一漏万，偏颇在所难免，尚祈专家不吝赐教与见谅，我们会在再版中补充与更正。

本书出版得到北京医学会学术会务部的指导，得到许多前辈谆谆教诲，并得到中国科学院大恒医疗设备有限公司、灵顿公司、深圳海王药业有限公司、科霖众公司、山东新华医疗器械公司、中国医药集团华颐公司、瓦里安公司等单位支持，表示感谢！

申文江 王绿化

2000 年 11 月

序

放射治疗是肿瘤治疗的主要手段之一；也是主要的根治手段之一。放射线是一把双刃剑，它既能杀灭肿瘤细胞同时又可能造成正常组织的损伤。因此在肿瘤放射治疗中，认识和掌握放射线对正常组织的损伤作用与认识和掌握放射线对肿瘤细胞的杀伤作用同等重要。

从理论上讲，只要给予足够的放射剂量，放射治疗是能够完全控制肿瘤的。但在临床实际中，肿瘤周围的正常组织对放射线的耐受限制了对肿瘤部位的照射剂量。也就是说，我们在肿瘤放射治疗中给予的照射剂量往往是肿瘤周围的正常组织所能够耐受的最大限度，而不是完全杀灭肿瘤所需要的剂量。放射治疗是在放射控制肿瘤的作用（治疗益处）和放射对正常组织损伤（危害）之间寻找平衡点。忽视任何一方，就可能达不到放射治疗所应达到的治疗效果，还可能因治疗给患者带来损害。

近年来的临床和基础研究对放射损伤的认识有很大进展。对放射损伤的机制有了新的认识。对不同组织器官的耐受剂量、放射损伤的器官特性（并联器官或串联器官）、体积耐受剂量、放射损伤的临床表现和程度（分级标准）有了系统的评估方法，在国外已广泛应用于临床实践和临床研究。

申文江、王绿化等教授组织撰写了《放射治疗损伤》一书，对放射损伤的机制、不同器官的放射损伤机制、耐受剂量、临床表现和评价方法进行了详细的阐述，并介绍了急性反应分级标准，RTOG/EORTC 晚期正常组织损伤（late effects normal tissues, LENT）评价指标，即 SOMA 分级（SOMA Scales）方法。该书对放射损伤的预防、早期诊断和合理治疗具有很大的指导意义。在临床研究中，应用统一的分级方法，有助于提高临床研究质量，便于交流以及不同研究中心之间结果的比较。该书是临床放射肿瘤学医生的参考书，对推动和提高临床放射治疗水平将会起到良好的作用。在此，谨向申文江教授等著者祝贺，祝贺他们对放射肿瘤学工作的贡献。

殷蔚伯

2001 年 2 月 15 日

目 录

正常组织晚期损伤的病理生理机制——分子 vs 经典概念	杨伟志 (1)
正常组织的体积耐受剂量	杨伟志 (6)
化学药物和放射治疗的相互作用	王俊杰等 (12)
中枢神经系统放射损伤	朱广迎 (21)
脑的放射损伤	房 彤 (33)
放射性脑损伤与智能减退	欧广飞 (38)
放射治疗对神经内分泌系统的影响	王俊杰 (43)
眼睛和附属器的放射损伤	李 平 (50)
头颈部肿瘤放疗的晚期并发症	罗京伟 (66)
皮肤的放射损伤	朱丽红 (82)
乳腺的放射损伤	罗京伟 (90)
肺的放射性损伤	王绿化 (95)
心脏的放射损伤	李 平 (104)
食管的放射反应和放射损伤	李先明 (115)
胃肠道的放射反应和放射损伤	李先明 (120)
肝脏的放射损伤	徐 池 (128)
肾脏的放射损伤	徐晓娜 (134)
膀胱、尿道、输尿管的放射损伤	朱丽红 (142)
女性生殖道的放射损伤	吴令英 (154)
睾丸、前列腺、膀胱放疗的毒副作用	申文江 (159)
外周神经和肌肉组织的放射性损伤	田 野 (168)
放射对生长骨骼和成熟骨骼的影响	徐 博等 (174)
放射对造血系统的影响	于大海 (185)
儿童肿瘤放射治疗的晚期作用	申文江 (191)

儿童肿瘤患者放射治疗后继发肿瘤的研究	申文江 (215)
常用毒性标准：2.0 版，肿瘤治疗中急性反应分级的改良规范：对放射 治疗的影响	刘跃平等 (228)
放射肿瘤治疗协作组 (RTOG) 和欧洲癌症研究治疗中心 (EORTC) 的放射治疗毒性标准	王淑莲等 (256)

正常组织晚期损伤的病理生理 机制——分子 vs 经典概念

杨 伟 志

细胞损伤后（如照射），正常组织晚期效应表达的病理生理机制是一个整体问题，它包括机体和组织器官成分的相互作用和动力学。随着对正常细胞结构和功能的认识不断深入，使我们在一定程度上了解到放射细胞病理学的复杂性以及放射病理学的一些更宏观的表现。

以哺乳动物培养细胞存活实验为基础的传统观念认为，放射可以诱发细胞核 DNA 双链断裂和（或）阻断有丝分裂，最终导致周期细胞的死亡。一般认为成熟正常组织是处于静止态的，因此它的效应与肿瘤内的增殖细胞完全不同，这点在估计治疗比时应考虑到。

急性或晚期反应组织的分类是根据组织放射损伤表达时间的不同构成的。早反应组织主要有口腔粘膜、上皮、睾丸、骨髓和脾，特征是 α/β 比值较高（ >6 ），说明对分次剂量的变化不太敏感。晚反应组织有肺、肾、心脏、脊髓和脑，这些组织的 α/β 比值低（ $2\sim 3$ ），对分次剂量的变化很敏感，随分次剂量的不同等效总剂量变化很大。

经典概念对细胞毒性药物和放射损伤的认识是，假设正常组织中的靶细胞（target cell）决定事件（如照射）的临床过程。事件发生后，最初是潜伏期，此期早于急性期反应；急性期在慢性期反应出现之前退去，特别是更新快组织或结构等级组织（hierarchical tissues）。对更新慢或灵活组织（flexible tissues）而言，潜伏期时常很长，急性期可以不出现而以慢性的晚期损伤为主，即在放、化疗后超过 3~6 个月，甚至数年以后。这取决于受累细胞周期的长度以及细胞群耗竭（population's depletion）所需的时间。

经典学说主要强调的是特异性靶细胞的存在以及靶细胞的放射损伤修复和再群体化能力。许多学者因此认为，最初的放射效应是由实质细胞或血管内皮细胞结缔组织产生的。在更新快的早反应组织假设是由实质细胞决定临床反应过程，而在更新慢组织主要效应器是血管-结缔组织以及晚反应细胞的耗竭。Travis 最近对“晚期效应”的定义是：晚期效应是指实质细胞耗竭后无力再生而最终导致的纤维化。这是对晚期效应的笼统性比喻，晚期效应被看作是纤维母细胞的直接效应，它所产生的晚期效应被假设包括纤维母细胞的内

在敏感性, 血管损伤, 纤维母细胞激活, 产物过度和胶原降解下降。应注意的是, 不一定先有急性效应然后才发生纤维化。

为了说明靶细胞对决定晚期效应临床过程的重要性, Rubin 以肺损伤为例进行了研究。致死剂量照射以后, II 型肺泡上皮细胞在 24 小时内即受到影响。II 型肺泡上皮细胞是一种产生和分泌表面活性物质的功能性细胞, 同时也是逐渐变薄的 I 型肺泡上皮细胞的前体细胞。在正常情况下, II 型肺泡上皮细胞虽然数量很大但它仅覆盖着肺泡表面的 4%, 而剩下的 96% 则为 I 型肺泡上皮细胞所覆盖。肺上皮损伤之后, II 型上皮细胞增生分化进行损伤组织的再群体化。在一系列以不同小鼠和兔为模型的实验中, 通过对支气管肺泡灌洗液和血液样品的分析, 都显示了高水平的表面活性物质, 表明表面活性物质被同时释放到肺泡腔和血清中。此结果在动物实验已被用来预测 100~200 天的晚期死亡。早期表面活性物质的增加与晚期死亡的剂量-效应曲线是吻合的。这些实验结果也被引入有限的临床实验研究, 但结果与动物实验相反。

归纳上述的研究结果, II 型肺泡上皮细胞及与其相关的表面活性物质的分泌决定肺炎的过程。放射性肺炎被认为是一种肺泡炎 (alveolitis)。正常情况下, II 型肺泡上皮细胞是一种静止态细胞, 更新周期是 1~2 个月。一旦发生耗竭, 在损伤后的 1~7 天内即可见到放射诱发的放射性肺炎, 这在囊性肺纤维化中已被观察到。已证实这些孩子因缺乏表面活性物质而导致完全性通气衰竭。

在动物实验, 放射性肺炎发生在照射后的 90~120 天 (这与实验所采用的小鼠品系有关), 存活的小鼠多在 120~130 天死于放射性肺纤维化。这使人们认识到, 需要有另外的靶细胞来解释远期的死亡现象 (即纤维化)。起初, 人们以为放射性肺炎和放射性肺纤维化是由两个不同的靶细胞群体 (II 型肺泡上皮细胞和纤维母细胞) 所引起的独立的晚期效应, 病理和临床过程的表达时间与它们的细胞周期和恢复时间 (代表着发生有丝分裂性死亡前的一大段时间) 有关。另外 Travis 等用放射性肺炎和肺纤维化动物呼吸频率增加指标所绘制的 roller-coaster 曲线增加了肺远后临床过程走向的证据。随着分子生物学技术的不断引入, 使我们对放射和化疗所诱发的临床病理过程认识从靶细胞学说扩展到靶细胞间的通讯——主要是细胞间细胞因子的对话 (cytokine conversation), 从而使我们能更好地了解细胞毒所诱导的晚期效应的机制。目前认识的重点已从靶细胞本身深入到自分泌 (autocrine), 旁分泌 (paracrine), mRNA 信息以及贯穿细胞之间的蛋白。靶器官受到照射以后, 由于它是多细胞的, 因此导致细胞因子级联效应 (cytokine cascades) 的产生, 相信这就是那些使存活细胞得以恢复和/或表达晚期效应信息的扩增载体。下面分五部分简述目前从分子生物学角度对晚期放射损伤的一些认识和实验依据。

一、放射诱发的长久性细胞因子级联效应

照射后即刻, 由于细胞成分 (如膜、胞浆体和 DNA 等) 的损伤便启动了细胞间的对话, 从而使基因表达发生了改变。反应的过程时常是立即释放 mRNA 并立即到达各自相邻细胞的受体, 通过信号传导受体细胞被激活, 从而导致少量的或一系列细胞因子的表达并最终导致细胞增生或细胞外基质蛋白的产生, 这取决于受体细胞的品系。在特定情况下

受体细胞是纤维母细胞，可以在受损伤后 24 小时之内看到胶原基因的活化，并能持续数天、数周、甚至数月，时间跨度可以持续到病理或临床损伤的出现。

细胞初始损伤以后所激发的细胞因子级联效应是立即发生的，并通过细胞信号引发一系列的继发事件。在肺，一个潜在的反应是Ⅱ型肺泡上皮细胞和（或）内皮细胞释放促炎性细胞因子，即 IL-1 β ，IL-6，TNF- α 。这些物质的表达立刻诱导巨噬细胞释放促纤维化细胞因子，即 TGF- β ，PDGF。然后反过来通过一系列的自分泌、旁路分泌刺激纤维母细胞产生细胞基质蛋白。Rubin 等采用分子生物学技术和体内/体外分析的方法观察照射体积内的效应，如果单独照射体外培养的Ⅱ型肺泡上皮细胞可以见到白细胞介素（IL-1，IL-6）的释放，反之如果单独照射巨嗜细胞则见不到任何细胞因子的释放，而联合培养时在相同的条件下照射诱导Ⅱ型肺泡上皮和巨嗜细胞都表达 TGF- β 。于是提出，首先受激发的促纤维化细胞因子可刺激纤维母细胞，随着时间的推移导致晚期纤维化。这个过程大致可分三个阶段：①即刻（损伤后最初的 24 小时）；②早期（损伤后数天到大约 8 周）；③晚期（损伤后 3~6 个月或更长）。从中可以看出病理和临床过程的大致概况。因此，与经典的靶细胞理论相反，新理论认为没有潜伏期的存在，而是照射后促炎性和促纤维化细胞因子即刻同步表达，而且不论是在早期还是晚期都是如此。另外正如以前描述的胶原基因的表达也是在早期即可看到的（尽管晚期胶原基质蛋白的实际表达是在原位的）。新理论还认为细胞因子和生长因子的识别是一个即刻事件，同时也是双向的，提示某些细胞因子结合物的抑制或扩增最终将决定临床事件的过程。另外 Rubin 推测，死亡的靶细胞决定临床过程的方向，但存活着的细胞通过细胞因子的级联效应决定晚期可观察到的临床表现。

综合以上两个假说可以认为，在任意一个时间点，细胞因子表达与剂量效应和体积效应都有关联。因此看来，细胞因子和生长因子不仅可看成是病因的构成因素而且可以用来预测或监测细胞毒性疗法的毒性效应。

二、由遗传异质性所支配的宿主反应和剂量效应

长期以来已认识到遗传因素是影响放射治疗后不同晚期效应的因素之一。许多学者研究了宿主差异，如采用纤维母细胞分析法得到的许多资料显示，相同剂量的分次方案照射后不同患者个体间反应差别很大。Tursson 等关于乳腺癌患者的一组长期观察资料表明，以相同方式治疗的患者其毛细血管扩张的表现差别很大。Hall 的资料也显示，在患有毛细血管扩张症的患者，特征是皮肤对阳光过敏，这些患者同时也对放射线敏感。

Rubin 等对两个不同品系的小鼠进行了研究，观察到由于照射以后细胞因子表达不同，对放射性肺纤维化的耐受性也不同。他将这两个品系的小鼠分别称为纤维化敏感的（C57BL/6）和纤维化耐受的（C3H/HeJ）。给予同样剂量的照射以后，它们显示不同水平的细胞因子表达。推测，两个品系的小鼠，一些或全部细胞的初始细胞因子反应可能是相似的，但存在着另外的因素导致了品系依赖性效应，如细胞介素的基础水平，和（或）其他的下游事件导致品系在细胞因子最终沉积的差别。例如，C57BL/6 小鼠的 IL-1 α （interleukin-1 α ）基础表达水平就高，在照射后 56，112 和 182 天 IL-1 α 明显升高，而

C3H/HeJ 小鼠则相反它是基础 IL-1 β 高, 照射后 56 和 182 天介素表达呈波动性增高。与更耐受的 C3H/HeJ 小鼠相比, C57BL/6 小鼠的 TGF- β 和 PDGF 升高主要发生在照射后的 1~8 周。相似的情况也见于 I, II, III 型胶原和纤维结合素 (fibronectin)。细胞因子表达的品系依赖性差异也存在于药物博来霉素诱导的肺纤维化。这些证据充分说明化疗和放射治疗共享通常的细胞因子途径。这也可解释记忆现象和为什么患者在使用了看似安全剂量的联合治疗后会出现我们所不愿看到的毒性。

三、由照射体积外免疫细胞的大量涌入所致的照射体积内的急性、自发免疫样反应

正如上面所提到的, 放射性肺炎是一种淋巴细胞性肺泡炎, 很可能是一种超敏反应的部分结果。有研究提示, 照射体积外循环的免疫细胞在引起照射后的急性和晚期效应方面很可能和靶细胞同样重要。经典的靶细胞理论认为, II 型肺泡上皮细胞和纤维母细胞是照射体积内受损伤的细胞, 因此在照射后损伤的临床表达中起重要作用; 主要理由是照射以后临床上放射性肺炎和肺纤维化的范围与照射体积的几何形状吻合。然而, 肺细胞对放射线的反应与药物、乏氧等对肺细胞的损伤一样, 受损伤的间质细胞是通过产生促炎因子起反应。这些化学因子召集照射体积外的循环淋巴细胞进入受损伤的照射体积, 这些活化的细胞产生介导物质并直接改变了 II 型肺泡上皮细胞、间质纤维母细胞的增殖和 (或) 基质基因表达的状况。最重要的是: 照射后有细胞因子的长久存在, 并最终导致一个漫长的持续性放射性肺炎过程这样一个事实。一个不能解释的现象是放射性肺炎的持续过程要比细胞因子的表达延后一段时间。推测这是由于放射诱发的淋巴细胞性肺泡炎造成的, 因其具有类似于自发免疫样反应的特征。有研究资料表明, 在胸部恶性肿瘤的治疗中时常可以看到由于区域纵隔淋巴结和间质巨噬细胞同时受到照射, 导致照射后持续数月的巨噬细胞数量下降和淋巴细胞减少。当淋巴细胞群体恢复时, 这些细胞被趋化性地吸进受过照射的肺组织, 通过克隆的扩增产生淋巴细胞性肺泡炎, 从而出现促炎因子的过度表达。

四、放射的远地伴随效应 (abscopal effect)

放射的远地伴随效应是由于激活的巨嗜细胞的迁徙造成的, 它可以产生某种物质敏化其他细胞。

在一些用兔做的实验中, 单侧肺照射后 8 周在对侧肺存在远地伴随效应。大剂量照射以后双侧肺的灌洗液中均可看到以下情况: ①照射后 1 周, 受照射侧肺巨噬细胞数量下降, 在恢复正常水平之前, 大约在 4 周左右出现超过正常水平的峰; ②照射侧肺的所有时间点都存在着活化的巨噬细胞, 而对照侧肺在照射后 8 周出现。这些证据有力地支持单核细胞/巨噬细胞可从照射侧迁徙到未受照射的对侧。这个发现与 Roberts 等报道的受单侧照射的乳腺癌患者出现双侧淋巴细胞性肺炎是一致的。出现晚期肺反应的患者比未出现晚期肺反应的患者具有更严重的淋巴细胞浸润和细胞因子的激活。

五、晚期效应的改善逆转和（或）预防

晚期效应可被抗细胞因子、细胞因子合成抑制剂和受体阻滞剂所修饰、改善、逆转和（或）预防。例如 IL-6 是一种多向性细胞因子，在调节免疫和炎症反应上起重要作用。它可由多种类型的细胞产生，包括淋巴细胞、巨噬细胞和内皮细胞等，据信在肺纤维化中起重要作用。肺纤维母细胞也产生 IL-6，这已被许多文献所证明，然而，尚不清楚到底是所有鼠的肺纤维母细胞都产生 IL-6，还是只有某些类型产生。有人对 IL-6 依赖性杂交瘤进行分析，发现在培养的鼠肺纤维母细胞培养液的上清中可检测到 IL-6 的活性，通过加入中性的抗小鼠 IL-6 抗体可使杂交瘤的增生受到抑制。表明 IL-6 与增生活性有关。由于肺细胞的细胞表面有 IL-6 受体因此可用流式细胞术检测。

应强调的是细胞因子和生长因子是多向性的，且在反应过程中可被激活或抑制，且在复合作用中可被协同或中和。于是当损伤发生时，在自然情况下，许多自泌效应可被保护。例如碱性纤维母细胞生长因子（basic fibroblast growth factor, bFGF）是由内皮细胞所分泌的。受照射以后它的作用之一是作为一种内皮细胞保护剂起保护内皮细胞的作用，并刺激再内皮化（re-endothelialization）。Fuks 等，最近提供了低剂量 bFGF 可以保护和防止放射性肺炎的实验证据，表明内皮细胞在放射性肺损伤中起重要作用。

另外 Rubin 研究小组提供了解释细胞介素作用的实验依据，指出 β -干扰素在肿瘤治疗中所具有的放射增敏作用是通过调控细胞周期实现的，而其对正常肺组织的防护作用是通过下调巨噬细胞释放的 PDGF 而达成的。以某种方式利用细胞因子的潜力改变治疗比是临床医生设计治疗方案时所感兴趣的。

正常组织的体积耐受剂量

杨 伟 志

一般来说,临床放射治疗中所能耐受的总剂量取决于照射野的体积。耐受剂量被定义为:产生临床可接受的综合征的剂量。这个定义包括有关放射生物学的客观指标以及主观指标(如社会经济的和医学伦理的)。

由于个体反应差异和统计学波动的影响,这里只论及损伤的可能性。应该注意的是,任何使受照射组织产生5%、50%或95%反应的剂量统计都有相当大的统计学上的不肯定性。但放射治疗学家的实际经验有可能对放射治疗中的体积耐受阈值剂量做出估计。这一术语的意思是指该并发症是否严重。如截瘫即使是5%的可能性也是不能接受的,而对一些不太影响生存质量的并发症则有较大的考虑余地。同理,不能冒造成脊髓神经或大脑系统损伤的风险,但损伤若发生在脑的不重要部位还是可以接受的。在放射治疗中“可接受的危险性”的概念是指必须考虑预期从放射治疗得到的利益,以及接受其他疗法的可能性。如手术能切除的乳腺癌就不能接受放射治疗后引起的胸壁硬化和挛缩,反之相似的损伤在骨肉瘤或单纯性骨转移的患者中是可以允许的。另外,年龄也起重要作用,照射大脑可引起不能接受的儿童智力下降,而在成人则没有明显的精神效应。

瞬时耐受剂量概念的意义不甚明确的一个原因是早、晚期反应之间的差别,二者之间不平行而且结局也不相同。如对肾和膀胱的照射即可说明这一点。50~60Gy照射后几周可出现非常疼痛的急性膀胱炎,但消退以后没有任何后遗症;而低剂量的全肾照射虽无明显的早期临床反应,但肾实质细胞的进行性萎缩可导致肾功能的丧失。实际上晚期反应更为重要,因为它往往是不可逆的,有时甚至是致命的。此外,慢性损伤可导致死亡或潜伏下来,这取决于环境状况。

早期反应和晚期反应对分次方案的依赖性不同,因此必须根据具体情况选用合适的分次剂量和分次数以避免严重的晚期反应的发生。

在过去15~20年中,来自放射生物学方面的最注目的信息是,在不同时间内给予不同剂量的照射,不同组织类型的正常组织的放射反应是完全不同的。这对理解放射治疗中的正常组织损伤和体积效应是非常重要的。下面从两个方面对这个问题进行简要阐述,并

附常规放射治疗条件下的正常组织体积耐受剂量参考表。

一、正常组织的结构组分

一般来说，组织中有三种不同分化层次的细胞：

（一）干细胞（Stem cells）

指可以分裂很多次并形成有一定分化特征的可辨认的干细胞和即将分化的细胞。干细胞具有自我繁殖能力，它能避开细胞分裂和分化之间的联系，即其他细胞在每次有丝分裂后就会失去部分分化潜能而最终分化成不分裂的功能性细胞。正常情况下大部分干细胞都处于 G_0 期，但刺激以后可很快进入周期。

克隆源性细胞（clonogenic cells）是用于描述在体外细胞培养中，具有产生包含 50 个以上细胞集落或克隆能力的细胞。严格地讲，干细胞和克隆源性细胞不是同义词，因后者是用于描述所起的作用而前者是概念性的，但实际上有时二者很接近。

（二）分化或功能细胞（differentiated or functional cells）

是与干细胞完全不同的另一层次的细胞。如血循环中的粒细胞和小肠黏膜绒毛细胞。这些细胞通常没有分裂能力最后因衰老而死亡。某一即定类型的所有细胞都具有相似的寿命，但不同类型的细胞之间寿命差别很大，如红细胞的寿命为 120 天而粒细胞则不到 1 天。

（三）正在成熟的细胞（maturing cells）

在干细胞和分化细胞之间存在着一个由正在成熟的细胞组成的中间层次。在这个层次中，分化的干细胞后代在分化进程中倍增。如骨髓中的幼红细胞（erythroblasts）和成粒细胞（granuloblasts）就是中间层次的细胞。在有些情况下，能从形态学上辨认出几种连续的细胞类型。

层次内细胞的转化时间（transit time）是指细胞进入某个层次和离开这个层次（因分化或死亡）的时间间隔。它可用标记的方法来测量。放射主要影响干细胞而对分化细胞的寿命无太大修饰作用。当转化时间长时放射损伤就表达的晚。

二、组织效应的模式

理解不同组织的放射效应必须明了细胞的放射敏感性取决于细胞的类型和每型细胞的分化程度。在所有细胞中，干细胞最为放射敏感。一般干细胞的 D_0 值是 1Gy 左右，但某些类型的干细胞可低至 0.1Gy。正在成熟的细胞放射敏感性较低，且随分化的完成继续降低。不再分裂的充分分化了的细胞是非常放射抗拒的。因此，照射以后分化最差的细胞层次损伤最重，特别是那些细胞数量最少的细胞层次。对含有相同放射敏感性干细胞的组织以相同剂量的照射，损伤的表达和修复时间却不相同，这是由于子代细胞的固有特性决定