

• 实验研究 •

多抗甲素对放射性肺损伤影响的实验研究

西安医科大学第一附属医院放射科(710061) 杜红文 钱致中 王争鸣

提要 通过小白鼠右胸照射引起肺和胸腺组织的变化,观察到多抗甲素有减轻放射性肺损伤的作用,放射性肺损伤发生的机理是血管内皮细胞损伤引起的,肺损伤的轻重与胸腺免疫功能有关。

关键词 多抗甲素 放射损伤

胸部肿瘤放射治疗过程中,常会导致肺组织损害。目前对此研究的文献报道较多,但对其发生机理还存在着分歧,防治也无较好的方法。为此我们采用动物实验方法对以上问题进行探讨,并选用平阳霉素、多抗甲素进行防护,为临床用药提供实验依据。

材料与方法

多抗甲素注射液 成都利华制药厂生产
批号: 850305

平阳霉素 天津河北制药厂生产,批号: 870103

用昆明种雌性小白鼠,体重在18—24克之间,80只,随机分为四组:

1组、空白对照组

2组、单纯照射组

3组、加用平阳霉素组,照射后28天给药,20 mg/kg,一周二次,共四周。

4组、加用多抗甲素组,照射前20天给药,0.2 mg/kg,隔日一次,共十次。

用异戊巴比妥钠以100 mg/kg腹腔注射,将小鼠麻醉后固定于自制的架中。右胸暴露,身体其它部位用3 mm厚的铅板遮盖,以180 kV、12 mAs、300 mm距离,剂量率为103 rad/分,总剂量为2024 rad对右胸局部照射。分别于照射后十天、一月、

三月及六个月处死小白鼠,解剖胸腔,取右肺和胸腺,常规固定脱水,制成组织切片和肺的超薄切片,光镜和电镜下观察其结构变化。

结 果

一、肺组织学改变

1. 空白对照组 各期小白鼠肺组织结构清晰,肺泡隔毛细血管无扩张充血,肺泡腔内无渗出。仅个别小鼠支气管、血管周围有粒细胞、淋巴细胞浸润,表现为小叶周围炎症。

2. 单纯照射组 照射后十天肺泡隔毛细血管扩张瘀血,肺泡腔内有液体和少量红细胞渗出,并可见脱落的肺泡上皮细胞(图1-I)。电镜下,毛细血管内皮细胞有空泡形



Fig 1.

I. Lung of a mouse recived radiation alone, 10 days after radiation, there were liquid effusion, inflammatory cells, and a few of falling off epithelia in alveolar space. HE×10.

II. Lung of a mouse recived Polyactin A before radiation, 10 days after radiation. The capillaries expanded lightly. There was a little of effusion in alveolar space. HE×10.

成(图2-I)。一个月时,肺泡隔有断裂、洞 时显著。



Fig. 2

I. Capillary epithelium. 10 days after radiation (mouse recived radiation alone). Many of the vacuoles formed in capillary epithelium. $\times 10000$

II. Lung of a mouse recived Polyactin A before radiation. 6 months after radiation, the lamellar body and mitochondria of type 2 pneumocytes increased. There was no visible lesion in the capillary epithelia. $\times 6000$

隔增厚。支气管血管周围有大量的淋巴细胞浸润。肺泡腔出现巨噬细胞,部分细胞胞浆呈泡沫状。电镜下,肺泡Ⅱ型上皮细胞体积增大,胞浆内板层小体和线粒体增多。三个月。六个月时,肺泡隔仍厚,肺泡腔内仍有少量的巨噬细胞、泡沫状细胞和淋巴细胞。少数肺泡已恢复正常。肺泡Ⅱ型上皮细胞增多增大,并见板层小体排出现象,以三个月

3. 加用平阳霉素组 照射后三个月仍见毛细血管扩张瘀血,肺泡腔中有大量巨噬细胞和少量的脱落上皮细胞、红细胞。支气管周围有淋巴细胞浸润。电镜下,血管内皮细胞有空泡,肺泡Ⅱ型上皮细胞体积增大,板层体及线粒体较少,未见板层小体排出。六个月时肺组织改变与单纯照射组三个月时相似。

4. 加用多抗甲素 照射后十天肺泡隔毛细血管轻度扩张瘀血,肺泡腔内无明显渗出(图1-II)。个别小鼠可见少量淋巴细胞浸润。电镜下,血管内皮细胞无明显空泡形成。一个月后,肺泡腔内有巨噬细胞和少量淋巴细胞。肺泡Ⅱ型上皮细胞增大、增多,胞浆内板层小体和线粒体增多明显,并有多量的板层小体排出(图2-II)。

二、胸腺组织改变

胸腺的观察主要测定二个指标:(1)用光学显微镜目镜测微尺,测量不同时期胸腺皮质厚度。每一胸腺切片选择四个不同部位测量,计算出平均值。(2)计算五个高倍视野下(10×40)胸腺小体数的总和(见表1)。

Table 1 The cortex thick and number of Hassall's corpuscles of the thymus in different groups

time after radiation	cortex thick (μ)				number of Hassall's corpuscles			
	group 1	2	3	4	1	2	3	4
10 days	325.4	237.3	91.5	301.3	14	4	4	11.5
1 month	225.9	279.6	164.2	274.5	8	2.2	5	3.8
3 months	325.4	237.3	91.5	301.3	15	4.3	3.6	6.5
6 months	253.6	110.0	114.2	300.0	10.5	1.5	2.4	7.7

Group 1. Mice were control animals, Group 2. Mice were given radiation alone, Group 3. Mice were given Pingyingmycin after radiation, Group 4. Mice were given Polyactin A before radiation.

胸腺皮质的变化 由表1可见,用平阳霉素组的小鼠在照射后三个月胸腺皮质薄,细胞数减少($P<0.05$)。照射后六个月的单纯照射组和用平阳霉素组的胸腺皮质均薄($P=0.05$),而用多抗甲素组的小鼠在照射后

皮质厚度无明显变化($P>0.05$),细胞数也无减少(图3)。

胸腺小体的变化 照射后,单纯照射组、平阳霉素组不同时期胸腺小体均有减少($P<0.01$),多抗甲素组照射后十天保持正常



Fig 3. Ten days after radiation, invisible changes were seen in thymus of mice given Polyactin A before radiation. HE×10

水平,一个月时降至最低($P<0.01$),以后逐渐回升,到六个月时达正常,与空白对照组比较无差别($P>0.05$)。

讨 论

一、多抗甲素对放射性肺损伤的作用

多抗甲素是我国首创的一种新型免疫增强剂,它可增强机体免疫活性,提高应激能力和防御能力^[1],有预防小鼠致死性放射损伤的作用^[2]。

照射前给小鼠腹腔注射多抗甲素,照射后发现小鼠的一般状况好,体重增长较单纯照射组快,死亡率低。肺组织内液体渗出轻,血管扩张充血不明显,持续时间短,炎细胞消失早。肺泡Ⅱ型上皮细胞增多,体积变大,胞浆内板层小体和线粒体增多较单纯照射组显著。结果说明多抗甲素有减轻放射性肺损伤,促进损伤修复的作用。

二、放射性肺损伤的发生机理

文献中对放射性肺损伤发生机理的解释存在着两种看法,一种认为血管内皮细胞是射线损伤的靶细胞。Philips 和 Law 等人观察到照射后肺的血管内皮损伤,血管通透

性增加,以及放射标记的血浆蛋白漏入肺间质和肺泡中等变化而使此理论成立^[8,4]。另一种则认为血管内皮损伤是第二位,关键在于肺泡Ⅱ型上皮细胞的损伤。损伤的Ⅱ型上皮细胞表面活性物质释放增加,肺泡灌洗液磷脂分析等都支持第二种学说^[5,6]。实验中,我们选用对放射损伤加重的平阳霉素和减轻的多抗甲素两种作用完全不同的药物。发现平阳霉素组小白鼠肺毛细血管内皮细胞损伤重,持续时间长;肺泡Ⅱ型上皮细胞虽有增加,但胞浆内线粒体、板层小体增多不明显。而多抗甲素组的小白鼠肺毛细血管内皮细胞损伤轻,肺泡腔中渗出液少。肺泡Ⅱ型上皮细胞体积增大、数量增多,胞浆内线粒体及板层小体多,并有较多的板层小体排出现象。从而认为放射性肺损伤的发生关键在于血管内皮细胞的损伤,引起血管通透性增加所致。肺泡Ⅱ型上皮细胞释放的表面活性物质可改善损伤造成的肺萎陷,缩短肺修复时间。肺泡Ⅱ型上皮细胞增多增大,释放增加的改变可能是一种对损伤的保护性反应。

三、胸腺免疫功能与放射性肺损伤的关系

胸腺是细胞免疫的中枢器官,参与T淋巴细胞的成熟过程,分泌多种胸腺因子参加机体免疫反应。小鼠在右胸照射后,胸腺体积缩小,皮质变薄,细胞数和胸腺小体数减少。用多抗甲素组的胸腺皮质变薄不显著,细胞数、胸腺小体数虽有减少,但短期内很快恢复。此组小鼠肺损伤也轻、修复较快。文献报道,小鼠全身照射前用多抗甲素,照射后胸腺的重量较对照组重,死亡率也低^[2]。沈氏等人实验结果为小鼠全身致死剂量照射后,立即移植同系幼鼠胸腺组织,有利于损伤恢复,提高其存活率^[7]。结合文献和我们的实验观察,认为机体免疫功能高低与射线损伤轻重有关,胸腺免疫功能参与了损伤的修复过程。

参 考 文 献

- [1] 庄镇华等, 抗生素 1982, 7:249.
- [2] 张文禄等, 西安医科大学学报 1987, 8:396.
- [3] Phillips TL et al, Front Radiat Ther Oncol 1972, 6:21
- [4] Law MP. Adv Radiat Biol 1981, 9:37
- [5] Penney DP. Int J Radiat Oncol Biol

Phys 1977, 2:1123

- [6] Rubin P et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1980, 6:75
- [7] 沈世人等, 中华放射医学与防护杂志 1985, 5:11.

致谢: 本文得到张文禄、孙继鹏及西安医科大学电镜室同志的大力支持, 一并表示感谢。

Experimental Study of the Influence of Polyactin A on Radiation Lung Injury

Dong Hongwen Qian Zhizhong Wang Zhengming

(Department of Radiology, First Affiliated Hospital, Xian Medical
University, Xian 710061)

Abstract

The changes of lung and thymus in mice after radiation on their right thorax were studied. Microscopic pulmonary and thymus abnormalities developed sooner and progressed more rapidly in animals given control and given pingingmycin than in those given polyactin A. Ultrascopic pulmonary abnormalities were more serious in control animals. The results indicated that polyactin A can relieve radiation-induced lung injury and the key of occurrence of radiation lung injury lies in capillary endothelial cells damage. The aggravating and relieving of radiation lung injury is related to the thymus immunity.

Key word Polyactin A Radiation injury