

# 单次大剂量放疗对猪胰腺及胰周组织的损伤作用

The Injury of High Fractional Dose Radiotherapy to the Pancreas and the Adjoin Tissue  
XU Hui-jun, CHEN Xiao-fang, LIU Chao-xing, et al.

许会军,陈晓芳,刘朝兴,刘鹏,马志乾,张红娟,李慧杰,安召伟,  
张振平,乞国艳  
(石家庄市第一医院,河北 石家庄 050011)

**摘要:**[目的] 观察不同单次大剂量外放疗对猪胰腺及胰周组织的损伤作用。[方法] 12 头家猪分为 7Gy、10Gy、13Gy 和 16Gy 共 4 组,每组 3 头进行单次大剂量外放疗,取仰卧位,前后对穿照射,射野面积为 10cm×10cm 方野,照射后 7d 处死动物后取材,取受照胰腺组织及胰周组织进行常规切片 HE 染色,光镜下病理观察。[结果] 单次大剂量照射后猪胰腺组织的损伤呈明显的剂量依赖性,损伤形式由点状凋亡坏死向大片状坏死转变。[结论] 提高单次照射剂量在增加胰腺组织损伤的同时也明显增加了胰周组织的损伤。因此,应采用调强适形放疗技术加强对胰周组织的保护。提高单次剂量后引起的胆道损伤应引起注意。

**关键词:**猪;胰腺;单次大剂量;外照射;损伤

**中图分类号:**R730.55 **文献标识码:**B **文章编号:**1671-170X(2017)12-01150-04

**doi:**10.11735/j.issn.1671-170X.2017.12.B022

放射治疗在肿瘤的治疗中占有重要地位,但是对于胰腺肿瘤的放射治疗效果欠佳,主要原因目前认为与周围组织限量、放射线的敏感性差及早期诊断困难等因素有关,如何提高胰腺放疗中靶区剂量并减少周围组织损伤,是当前研究的热点。本实验通过使用不同单次大剂量照射猪胰腺并进行病理观察,以了解不同单次分割放疗剂量对猪胰腺及胰周组织的损伤作用,为胰腺单次提高大剂量放疗提供基础数据。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

普通家猪 12 头,体质量 50±5kg,雌雄不限,普通喂养方式。由具有实验动物饲养合格证的养殖场提供及饲养。分组:分为 7Gy、10Gy、13Gy 和 16Gy 共 4 组,每组 3 头。放疗机采用 Varian 公司生产的 21EX

型直线加速器,能量 6MV,剂量率 300cGy/min。

### 1.2 实验方法

实验动物采用腹腔注射 2%戊巴比妥 2mg/kg 诱导麻醉,麻醉成功后耳缘静脉建立液路,2%戊巴比妥静脉维持麻醉。麻醉后,取仰卧位,负压成形垫固定。用 GE 公司生产的 Logic5 型 B 超机确定胰头位置并体表标记,以此标记为中心量出 10cm×10cm 方野,源皮距对穿照射。生物效应剂量(biological effective dose, BED)根据线性二次模型(LQ)公式计算:  $BED=nd[1+d/(\alpha/\beta)]$ ,其中 n 为治疗分次数, d 为分次剂量,  $\alpha/\beta$  为线性模型参数,胰腺组织为晚反应组织,取值为 3。计算不同单次大分割放疗剂量对应的等效生物剂量,1、10、13、16Gy 对应剂量分别为 11.9、20、29 和 41.6Gy。

**组织取材及病理:**实验完成 1 周后,采用 2%戊巴比妥过量麻醉的方法处死实验动物,剖腹取胰腺及胰头周围胃、肠组织,10%甲醛固定,HE 染色光镜下进行病理观察。根据光镜下病理表现,将损伤程度分为 4 度:0 度为正常,病理表现为胰腺细胞及组织结构正常;1 度为轻度改变,病理表现为点状或小片状细胞变性,组织结构改变,伴炎细胞浸润;2 度为中度改变,病理表现为大面积细胞变性,组织结构改

**基金项目:**河北省卫生和计划生育委员会指令计划(20160167);石家庄市科技计划项目(131461073);石家庄市科技计划项目(12146703)

**通讯作者:**刘朝兴,副主任,副主任医师,硕士生导师,博士;石家庄市第一医院肿瘤二科,河北省石家庄市长安区方北路 9 号(050011);E-mail:mylxx88@163.com

**收稿日期:**2016-12-15; **修回日期:**2017-01-04

变伴炎细胞浸润;3度为重度改变,病理表现为大面积细胞凋亡坏死,失去正常组织结构 (Table 1,Figure 1~4)。

## 2 结果

### 2.1 不同放疗剂量对胰腺组织的影响

主要病理改变为组织的损伤和炎症反应。组织损伤表现为组织细胞的变性和坏死、凋亡。炎症反应主要表现为炎细胞浸润。损伤的表现随剂量增加而增加,呈明显的剂量依赖性。

在 7Gy 组,3 例实验动物均出现轻度胰腺组织损伤改变,表现为点状及小片状坏死,伴炎细胞浸润。10Gy 剂量组中,2 例为轻度改变,1 例为中度改变。在 13Gy 及 16Gy 组中,均有 2 例出现重度改变,表现为广泛的大片状组织坏死,伴明显炎细胞浸润。16Gy 组中 1 例实验动物放疗 1 周后死亡,病理表现为胰腺重度改变,伴有胰周肠道及胆道的水肿、粘连改变。见 Table 2。

### 2.2 不同单次放疗剂量对胰腺周围组织的影响

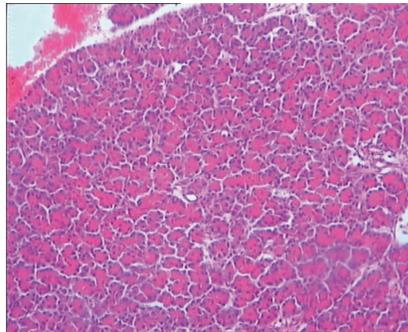
胰周组组织主要为胃肠道及胆道,组织损伤的病理表现主要为胃肠道黏膜绒毛的脱失及明显的炎细胞浸润,各剂量组均可发现,各组之间病理表现无明显差异,16Gy 组胆道损伤较明显,出现明显结构异常改变(Figure 5~7)。

## 3 讨论

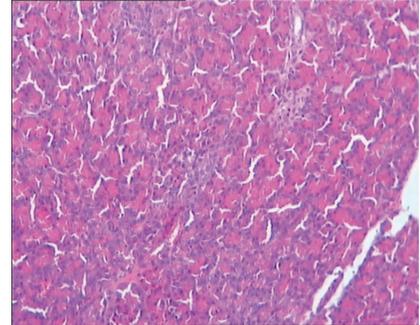
胰腺癌据报道 5 年生存率不足 3%, 早期发现

**Table 1 Pathological representation of pancreas injure**

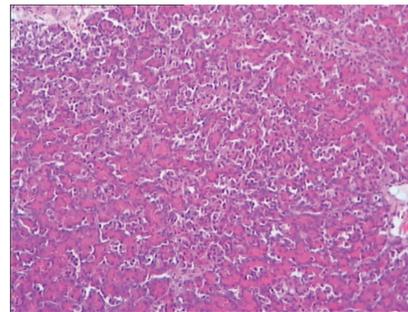
Grade	Pathological representation
Normal	Normal
Mild	Localized or patchy areas with reactive/swollen cells or with subtle structural differences
Moderate	Large areas with reactive/swollen cells with subtle structural differences and/or localized or patchy areas of cell damage
Serious	Large areas of cell damage or major structural changes. Significant damage to tissue



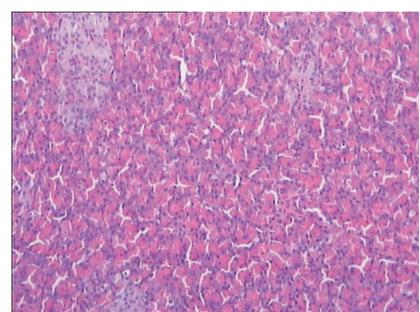
**Figure 1 Normal pancreatic tissues (x200)**



**Figure 2 Mild injure to the pancreatic tissues(x200)**



**Figure 3 Moderate injure to the pancreatic tissues(x200)**



**Figure 4 Serious injure to the pancreatic tissues(x200)**

**Table 2 The results of the injure to pancreas of different single dose**

Group	Normal	Mild	Moderate	Serious
7Gy	0	3	0	0
10Gy	0	2	1	0
13Gy	0	1	0	2
16Gy	0	0	1	2

并手术治疗为主要根治手段,但因其解剖学特点,临床上很难早期发现,绝大多数患者确诊时已属晚期丧失了手术切除的机会,报道确诊时仅有 15%的病例可完全切除,对于不可切除的胰腺癌一般给予放疗治疗,中位生存期 5.7~14.5 个月<sup>[1,2]</sup>。放射治疗在胰腺癌的非手术治疗中占有重要地位。有研究表

明,放射治疗的疗效与剂量成正比,但由于胰腺周围组织剂量限量,常规外照射放疗仅为 45~50Gy,难以

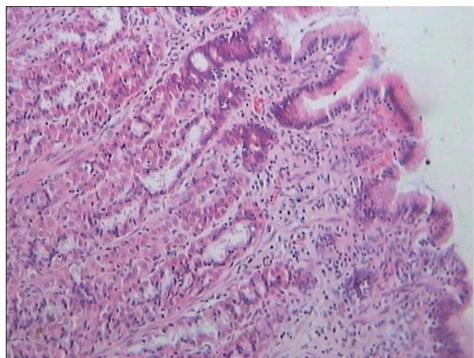
达到有效剂量,术中放疗虽可单次给予大剂量照射,但对技术、设备均有特殊要求,临床实施不便,且效果并不理想<sup>[3,4]</sup>。

以往常规照射,为保护周围正常组织,单次分割剂量多为 1.8~2.0Gy,单次分割剂量过低不能达到有效杀伤肿瘤细胞的目的。Xia 等<sup>[5]</sup>报道以调强适形放疗为基础的立体定向体部放疗技术(SBRT)通过提高单次分割剂量在早期肺癌的治疗取得了较理想的效果。因此有越来越多的研究开始关注大分割放疗在胰腺癌的临床应用<sup>[6-8]</sup>。多数报道认为应用适形调强放疗技术对于胰腺癌提高单次分割剂量是安全的,但是大剂量放疗对于胰腺周围危及器官的损伤尚缺乏研究数据,对于胰腺组织的病理放射损伤分级也缺乏标准,我们根据先前的研究结果对胰腺放射损伤制定了病理分级标准,并根据这一分级标准对剂量-损伤结果进行分析评判<sup>[9]</sup>。

本研究结果表明单次放疗剂量与胰腺组织的损伤呈明显的剂量依赖关系,表现为随剂量的提高坏死凋亡增加;对于胰腺周围组织,较低的大分割剂量即可出现损伤反应,但不同的分割剂量之间并无明显病理表现上的差异,考虑可能与胃肠道黏膜对于损伤的修复作用较强有关,在施行大剂量放疗时应加强对胰周组织的保护。大剂量放疗对于胆道的损伤应引起重视。

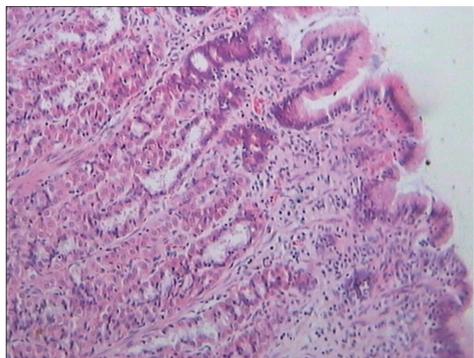
对于单次大剂量放射照射的损伤作用有多篇文献报道均有类似结论,王志震等<sup>[10]</sup>报道利用裸鼠移植瘤模型观察不同单次大剂量照射对肿瘤生长的影响,结果显示单次 10Gy 以上的剂量表现出很好的生物学效应,随单次剂量增加可大幅度提高有效生物剂量,改善临床效果。丁田贵等<sup>[11]</sup>报道应用肝癌大鼠模型,分为 0、16、24、32 及 40Gy 进行照射,结果显示肿瘤缩小与放疗剂量呈正相关。对于胰周组织单次大剂量放疗损伤显示为肠绒毛陀螺、黏膜缺损、炎细胞浸润等,与临床报道接受放疗的胰腺癌患者可出现恶心、厌食、个别可出现腹泻等并发症,严重的可出现消化道溃疡、胰腺炎表现<sup>[12]</sup>等是一致的。

由于实验条件所限,本研究未采用调强适形技术,单次剂量受到限制,也未能直接观察到调强适形技术对胰周组织的保护。本实验未与常规分割剂量进行对比研究,且观察的是对正常胰腺组织的损伤作用,因此尚需进一步设计实验进行研究。



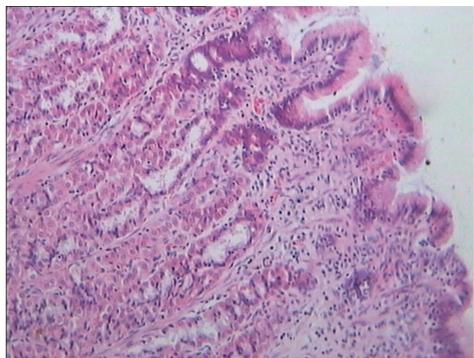
(A pathological change in 13Gy group of localized areas with reactive/swollen cells, inflammation cells infusion with major structural changes)

**Figure 5 A pathological representation of radiation injury to the gastric wall(×100)**



(A pathological change in 7Gy group of inflammation cells infusion with major structural changes)

**Figure 6 A pathological representation of radiation injury to the descending part of duodenum(×100)**



(A pathological change in 16Gy group of inflammation cells infusion with major structural changes)

**Figure 7 A pathological representation of radiation injury to the common bile duct(×100)**

## 参考文献:

- [1] Beger HG, Rau B, Gansauge F, et al. Treatment of pancreatic cancer: challenge of the facts [J]. World J Surg, 2003, 27(10): 1075-1084.
- [2] Gutt R, Liauw SL, Weichselbaum RR. The role of radiotherapy in locally advanced pancreatic carcinoma [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2010, 7(8): 437-447.
- [3] Lu NN, Jin J, Li YX, et al. Clinical analysis of three dimensional conformal (3D-CRT) or intensity modulated radiation therapy (IMRT) for 41 patients with locally advanced inoperable pancreatic cancer [J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2009, 18 (2): 120-123. [卢宁宁, 金晶, 李晔雄, 等. 41 例局部晚期不可手术胰腺癌三维适形或调强放疗的临床分析 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2009, 18(2): 120-123.]
- [4] Nagai S, Fujii T, Kodera Y, et al. Prognostic implications of intraoperative radiotherapy for unresectable pancreatic cancer [J]. Pancreatol, 2011, 11(1): 68-75.
- [5] Xia T, Li H, Sun Q, et al. Promising clinical outcome of stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable Stage I/II non-small-cell lung cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 66(1): 117-125.
- [6] Schellenberg D, Kim J, Christman-Skieller C, et al. Single-fraction stereotactic body radiation therapy and sequential gemcitabine for the treatment of locally advanced pancreatic cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 81(1): 181-188.
- [7] Shi YS, Deng XG, Yan WP, et al. High dose fractionation conformal radiotherapy of locally advanced pancreatic cancer for 43 cases report [J]. Guangdong Medical Journal, 2007, 28(6): 938-940. [石玉生, 邓晓刚, 闫卫平, 等. 低分割适形放疗治疗局部晚期胰腺癌 43 例 [J]. 广东医学, 2007, 28(6): 938-940.]
- [8] Yu JM, Yu YH, Yin Y, et al. X-ray stereotactic radiotherapy of pancreatic head carcinoma for 13 cases report [J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2001, 10(2): 125. [于金明, 于甬华, 尹勇, 等. X 射线立体定向放射治疗胰头癌 13 例分析 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2001, 10(2): 125.]
- [9] Liu CX, Gao XS, Xiong LL, et al. A preclinical in vivo investigation of high-intensity focused ultrasound combined with radiotherapy [J]. Ultrasound Med Biol, 2011, 37(1): 69-77.
- [10] Wang ZZ, Yuan ZY, Wang P. Different single dose X-ray irradiation effects on nude mouse transplantation tumor growth [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2010, 37(17): 974-977. [王志震, 袁智勇, 王平. 不同单次剂量 X 线照射对裸鼠移植瘤生长的影响 [J]. 中国肿瘤临床, 2010, 37(17): 974-977.]
- [11] Ding TG, Yin LJ, Peng ZX. An experimental study of stereotactic radiotherapy for tumor-burdened liver cancer in rats [J]. Journal of Practical Oncology, 2003, 17(2): 88-89. [丁田贵, 尹立杰, 彭兆祥. 肝癌荷瘤大鼠立体定向放射治疗的实验研究 [J]. 实用肿瘤学杂志, 2003, 17(2): 88-89.]
- [12] Li G, Zhang XM. Radiotherapy of pancreatic cancer [J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2004, 24 (5): 273-275. [李光, 张晓萌. 胰腺癌的放射治疗 [J]. 中国实用外科杂志, 2004, 24(5): 273-275.]

## 启 事

每期杂志出版后,本刊都将给作者/通讯作者通过邮局,以印刷品挂号形式寄赠当期杂志 2 册。如未能及时收到杂志,请登录 <http://www.chinaoncology.cn>

⇒ 点击肿瘤学杂志

再点击

信息公告

MORE

查找 2017 年第 X 期《肿瘤学杂志》

杂志作者邮寄名单,按“挂刷号”可在当地邮局查询。