

## 照射后血管内凝血

Сушкевич ГН: Мед Радиол (4): 60, 1981 (俄文)

血管内凝血(IC)的发生是止血系统对各种不同因素(感染、内毒素、低温、高温和外伤等)作用的规律性的应答反应。IC发生与否取决于止血系统各成分的功能状态,包括血液抗凝系统,血液纤维蛋白溶解系统,还有血液动力学和血管壁的完整性。IC的最严重程度是发生播散性血管内凝集(DIC)(DIC综合征或血栓性出血综合征)。DIC的特征为错综复杂的临床症状,除了IC(血栓和局部缺血以及器官组织梗塞)外,还可观察到出血增加的征象,甚至有危及生命的出血。DIC综合征时出血的发病机制是:纤维蛋白溶解的活性过高以及在IC的过程中血小板、纤维蛋白原和其它血液凝固因子消耗过多。另外血管内还出现纤维蛋白降解产物,后者具有强大的抗凝和抑制血小板功能的作用。DIC可以是局部的和全身性的。DIC的发生可使许多疾病(如感染-变态反应性疾病、心血管疾病、产科疾病、一些毒剂中毒、蛇咬伤、癌症、白血病、血栓形成的血小板减少性紫斑和外伤等)本身的发病过程复杂化。DIC的诊断依据除临床症状外还有血液中纤维蛋白降解产物、纤维蛋白单体、可溶性纤维蛋白单体复合物含量增加以及微循环血管和内皮上纤维蛋白原和血小板的沉积增多。最近几年,用DIC综合征的观点卓有成效的研究了多种疾病时出血的发病学和治疗,以及损伤器官形态功能变化和各种病理情况下血液动力学改变等问题。但是,在放射医学和放射生物学中尚未见到这个学术观点的应用。这可能由于文献中已证实了放射病有出血的缘故。虽然有个别资料指出放射损伤时有的血管内有血栓或血凝块形成,但对这些资料未能很好分析。另外人们主要是寻找放射损伤时止血系统中最明显受影响的因素,这个因素的数量不足和功能不全可以成为放射病出血综合征发病学中的主要环节。急性放射病临床症状中,首先出现的是易出血性的提高,其发病机制在很大程度上与血小板减少有关,这是由于放射损伤所致的巨核-血小板造血系统再生障碍的结果。因此,长期没有想到讨论“辐射和DIC”这样的问题。然而这一问题的讨论,是非常必要的,因为放射损伤和放射治疗时的治疗原则在很多方面与对IC的正确处理有关。P.

Вирхов首先提出引起IC和血栓形成的三个基本因素是:1)血管壁损伤;2)血流紊乱(停滞和缓慢);3)血液理化性质变化(血液的可凝固性增加)。

许多研究指出,局部(10戈瑞或以上)或者全身(LD<sub>50/30</sub>或以上)照射可导致结缔组织基质中的拟粘蛋白肿胀,内皮细胞损伤、内皮脱落和裸露、血管壁的基底膜断裂,同时呈现血流缓慢、停滞,红细胞聚集,全身外周循环阻力增高血液循环改变。也就是说照后机体出现了Вирхов的三因素中的两个。照后血液凝固性变化特点决定于照射剂量、放射病的程度和时期。但是,在所有放射损伤时都有激活血液凝固过程的原因和条件(血管壁损伤)。除上述的血流障碍以外,中、重度急性放射病时所发生的红细胞凝集、被破坏的细胞和组织中释放出来的凝血质和抗肝素物质进入血液循环、抗凝血系统的活性降低、致敏作用以及内毒素血症也是血液凝固激活条件。Klir等证明,照后周身循环中Ⅱ因子活性的提高可以“启动”血液凝固中从酶原到酶的阶式反应过程。此外,中等和绝对致死剂量照射后早期几小时或几天,可以观察到血凝增快,血浆再钙化加速、血小板聚集过程增强,血液的抗肝素活性提高,纤维蛋白降解产物,纤维蛋白单体、可溶性纤维蛋白单体复合物在血流中出现。照后最初的数小时,当尚未发生明显的骨髓造血变化时,则常见到外周血的血小板数降低。这时血小板数的降低可能与微凝块形成时血小板的消耗有关。根据光学和电子显微镜所见,在微循环小血管内发现聚集的血小板和纤维蛋白凝块,它妨碍血流,破坏血管壁的完整性,这就促使IC转变为血栓形成。通常,在照射的器官和组织内,可以发现有的部位血管内血栓形成和出血同时存在。在全身照射所致的急性放射病极期血小板明显减少时,发生肉眼可见的出血增加的症状,这时凝血明显延迟并发生典型放射性出血综合征。但是,在此同时还有IC的征象,如血中有纤维蛋白单体、可溶性纤维蛋白单体复合物和纤维蛋白降解产物的存在,标记的血小板和纤维蛋白原循环时间缩短,血小板和纤维蛋白原沉积在微血管中和内皮上。已知照射动物动脉血中的可溶性纤维蛋白浓

度比静脉血高,所以,照后动-静脉血中可溶性纤维蛋白浓度梯度增加,这可能因为纤维蛋白储留在微循环中所致。有的作者还发现急性放射死亡的、和极期活杀的猪,除存在有明显的出血症状外,还在许多血管中发现血块和血栓。放射病人尸检中也有类似的发现。这时常见到器官内有与血栓形成有关的形态改变(肾脏、脾脏和心肌梗塞,梗塞性肺炎)。血管中不一定都能发现血栓和血凝块。因为急性放射病纤溶活性增强,血栓可能在死后被溶解。照后溶纤维蛋白活性增高有利于证明IC的发生,因为纤维蛋白溶解是继发于血内所出现的纤维蛋白并被后者所增强、照后组织的纤维蛋白溶解活化也是继发性,它取决于纤维蛋白在血管外间隙的出现,而血管壁对纤维蛋白原通透性的增高可能是后者发生的有利因素。以10~40戈瑞局部X线照射大鼠耳部证明血管壁通透性升高。纤维蛋白原离开血管床外渗到组织间隙内并蓄积在那里。作者认为这种现象在受照射组织发生纤维化的机制上起重要作用。还有些资料间接证明照后有凝血酶原生成和血凝固过程的活化,例如在照后动物血中储积有舒血管素前体(Прекалликреин)、激肽原、自由激肽和补体系统的活性成分。这些因子与血液凝固系统有密切关系。舒血管素和高分子的激肽原是血液凝固过程的接触期活化所必需的。补体的活化成分( $C_3$ ,  $C_5$ )能增强一系列凝血因子的活性,造成血小板聚集,放出凝血酶原因子。

由此可见,有充分材料证明,急性放射病时具有凝血酶原生成被激活和发生DIC综合征的迹象。不仅在放射病的早期,而且在极期也发生这种变化。在受照射机体所发生各种病理过程的发病机制中,DIC可能起到不小的作用。在血液凝固增加的IC时期形成的微血栓和血小板凝集块损伤血管内皮,造成微循环的障碍及由此而带来的后果。如果抑制照后的IC,防止血小板粘附性和聚集作用的增强,就可以防止微循环障碍发生。这种可能性已被Bicher等在 $^{60}\text{Co}$ 照射35天,总剂量46戈瑞的狗的试验所证实。每次照射前注射低分子多糖的狗,血小板的粘附-聚集作用的增强比对照差,微循环的变化也明显减轻。有根据推测,急性放射病出血综合征的发生不仅是由于辐射损伤了巨核-血小板系统的再生能力而致血小板减少,而且还因为DIC综合征和血循环中出现纤维蛋白降解产物,它们有强有力的抗凝血作用,能抑制血小板的止血作用。抗菌素治疗能明显减轻放射病出血程度的事实就可证明,这与防止了急性放射病时发生IC的危险因素之一的细菌性内毒素血症可能有关。还有些支持放

射损伤时发生DIC综合征及其在确定放射病程度、予后的发病学意义等观点的资料。这些资料指明,阻断血液凝固则放射病出血综合征表现轻,放射病的病情也轻。例如,照射前给动物注射肝素可起到防护剂的作用。这是因为肝素不仅能抑制DNA酶活性,而且能抗凝血。狗在适应了高山条件下在血凝固性低的基础上,照射10ЭКл/公斤\*不发生出血。在早期使用葡聚右旋糖溶液治疗放射病动物也得到相似的结果。近年来认为这种药物属于血栓形成的对抗剂。另一方面,不能排除这种可能性——急性放射病中所发生的IC是以下措施使放射病出血加重的主要原因之一:输血、输大量红细胞、输氯化钾溶液、维生素K以及纤维蛋白溶酶抑制剂ε-氨基己酸。因为这时照射机体的血管内出现参与血凝反应的新成分或抑制抗凝的物质。问题是为什么目前最有效的抗出血措施仍然是血小板悬液?血小板在血液凝固和血栓形成中起关键作用是十分清楚的。血小板的治疗作用主要依靠它具有使血管壁维持正常坚固性的能力,即血小板有支持血管内皮的功用,而不是由于血小板含有多种凝血酶原因子。此外,血小板中增强血栓形成和防止血栓形成的作用是平衡的。血小板能提供给血管壁内皮细胞一些环状内过氧化物(Циклические Эндоперекиси)以合成一种最有力抑制血小板在血管内聚集的天然产物——前列腺循环素 $I_2$ (Простаглицлин  $I_2$ )。这一点可能与血小板防止血栓形成的作用有关,因为前列腺循环素 $I_2$ 有很高的抗血栓形成作用。因而,给照射机体注射健康供体的血小板,结果能提高内皮细胞维持血管壁不形成血栓的能力。同时,血小板对放射病的有效作用可能与血小板其它固有作用有关。已明确,血小板对微生物和病毒有吞噬作用,在维持微循环功能完整性方面也起重要作用。血小板能抗放射病出血,不能仅用血小板含有凝血作用的止血因子来解释。已证明只有在血浆中具有生物活性的新鲜血小板悬液才表现出明显的抗出血作用,并对血管壁抵抗力有良好作用。如果给照射动物注射破坏后的血小板或其脂蛋白,则凝血可加速,但此时出血并不减轻。文献中有相反的资料,补充血中所缺少的小血小板因子3,抗纤维蛋白溶酶和其它前凝血质的制剂对放射病出血也有良好作用。这种资料相互矛盾的原因可能是:止

• 原文可能有误。查作者引的文献为照射400拉德,剂量率为18拉德/小时,应为 $10 \times \text{СКл/кг}$  ( $10 \times 10^{-2}$ 库伦/公斤),而不应为 $10 \times 10^{18}$ 库伦/公斤。

——译者注

血系统变化有时相性以及在不同阶段中,血液凝固性被活化、IC和微血栓形成和出血倾向是交替发生的。大概,应用与凝血有关制剂的最终疗效决定于照射机体在注射这些制剂时的血栓形成或出血的表现程度。但是根据急性放射病发生IC的报导,对所有急性放射病人在输注能激活凝血过程的药物时都应当十分谨慎,因止血药物很可能引起血栓形成的并发症。

放射复合伤(照射+创伤,照射+烧伤)或肿瘤和其它疾病进行放疗结合手术治疗时,IC现象也许比单纯放射损伤更明显,因为损伤的组织常释放出大量的凝血物质进入血流。IC还可能发生在放射损伤的远期,如Гембицкий等曾观察到病人躯干和下肢局部照后49天,出现了血小板降低。他认为,此时血小板数降低和造血受抑制关系不大,可能是自家免疫的缘故或者是由于发生IC的后果。

IC不仅可发生在X线或丙线照射条件下,还可发生在其它射线作用下。文献上认为中子和 $\pi$ 介子对毛细血管内皮的损伤作用比丙线更严重,这一点还应进一

步研究证实。

以上文献资料分析证明,电离辐射能激活血液凝固过程并引起IC。IC可发生在局部和全身照射条件下,除发生IC外还有出血症状。局部照射时在辐射损伤部位出现小出血点。中、重度急性放射病IC的发生不仅在照后早期,而且在放射病极期出血的基础上也可发生,即所谓“放射性出血综合征”。“放射性出血综合征”这一术语仅在照后止血系统这方面反映了一些变化结果,不包括照后IC的发生和血栓形成。因此,我们认为“放射性血栓出血综合征”这个术语对这一类病理改变更为合适。它不仅能更完善的反应了受照机体由于止血系统功能破坏所致症状发生的本质,而且防止由于给放射病人使用提高血凝倾向的药物所引起的危险性。照后可能发生IC和血栓。肿瘤时凝血和血栓形成的倾向性大,所以在制订恶性肿瘤放射治疗原则时必须考虑到这一点。在受照肿瘤的血管内,局部大量血栓形成的危险性增加,这就可能提高组织缺氧的程度,提高肿瘤细胞的辐射耐受性。

(陈德政译 陈家佩校 张卿西 麦智广审)

## 来自烧煤发电厂的天然放射性对人的影响

Bauman A, et al, Sci Total Environ 17(1): 75~81, 1981(英文)

无论是火力发电还是核能发电都会增加一些污染物的发散。火力发电厂给环境带来的主要污染物是 $\text{SO}_2$ 、 $\text{NO}$ 、 $\text{NO}^*$ 、 $\text{CO}$ 、一些重金属和PCH'S以及铀、钍衰变系的放化污染物。核能发电从开始应用起就对它的环境影响问题加以严格控制,而火力发电厂却从未就其空气污染问题作出过严格的规定。

在烧煤发电厂化学污染的调查中,观察到的放射性比Eisenbnd和Petrov以前报道的还高。在南斯拉夫西部地区所调查的一些煤的放射性超过天然放射性的平均浓度,其中含有 $0.54\sim 1.35\text{ppmTh}$ 和 $0.11\sim 10.0\text{ppmU}$ 。本文所报道的个别发电厂里,无烟煤向环境扩散二种不同类型的污染物,铀及其衰变产物和硫黄。煤中硫黄的含量很高,在 $6\%\sim 10\%$ 之间,天然铀在 $14\sim 100\text{ppm}$ 间,个别样品甚至达到 $1500\text{ppm}$ ,比其它地方都高。

煤燃烧后,煤中的放射性物质按浓缩因子10浓缩

到煤灰和炉渣里。在不能燃烧的固体灰尘和微粒里含有铀、 $^{226}\text{Ra}$ 、 $^{210}\text{Pb}$ 和钍,它们与硫黄一起牢固地结合在矿物质里,在飞灰中还有诸如 $\text{SO}_2$ 、 $\text{NO}^*$ 、重金属、 $\text{CO}_2$ 的污染物以及作为重要放射性污染物的 $^{222}\text{Rn}$ 和 $^{220}\text{Rn}$ ,二者均随烟囱气体而排出。在燃烧煤和清除煤灰、炉渣的过程中,放射性衰变产物弥漫于工作区和电厂内工作场所,但要制定一个即使是大致的工作水平也还是有困难的。

现已制定的放射性辐照限制通常不包括天然本底照射,对一般人所受的电离辐射大多是不加控制的。然而由于工业发展,例如煤燃烧或磷肥工业引起天然放射性增加,使本底升高,为此,对天然本底的增加不得不作控制。

由于放射性灰尘到处扩散,工人和设备的表面污染不可避免,而要清除灰尘也是不可能的。目前尚缺少关于受到已增高的天然放射性本底照射的人的文献。