

复合性放射损伤的临床与发病机制

Василенко ИЯ, Мед Радиол 7:70~75, 1984 (俄文)

本文就复合性放射损伤的临床特点及发病机制作一综述,并对内外照射的远期生物学作用进行了讨论。

当 γ 射线全身照射剂量超过1~2戈瑞就可引起急性放射病。由于吸收剂量的分布特点可产生不同的放射综合症,而放射病的临床过程和结局取决于吸收剂量的大小和照射野内器官的特点。

内外 γ 射线复合作用(复合放射核素)可在机体内产生复杂的病理过程, γ 射线全身外照射一次作用是短暂的,相对地其吸收剂量分布亦均匀;而内照射的剂量形成时间较长,其剂量分布特点和剂量形成的强度决定于进入体内的放射性核素的理化特性,被储积的总剂量亦不均匀,所储积的核素量又同时要进行分析,因此剂量强度呈规律性降低,这就导致恢复过程。

复合性放射病的临床经过、恢复过程和远期病理形式,具有内外照射分别作用的特点。复合性放射损伤的临床综合征是内外照射作用所致放射病的一种复杂症候群,由于其性质表现形式多种多样,早期症状常反复出现,恢复过程极为困难,功能破坏的修复十分缓慢。

在复合性放射损伤的实验中,最常采用生物学作用与核裂产物类似的如 ^{131}I 、 ^{90}Sr 、 ^{144}Ce 等作为内

照射源。尤其是 ^{131}I ,被广泛应用于临床诊断与治疗。

当 γ 射线外照射与 ^{131}I 复合作用时,在早期疾病的严重性主要取决于外照射。甲状腺能选择性地吸收放射性碘,因此甲状腺是一个重要的临界器官,即甲状腺的损伤是发病过程的特征。复合性放射损伤的变化特点取决于具体核素的绝对吸收量和分配过程的时间,例如,给大白鼠外照射3Gy,同时注射 ^{131}I $1.48 \times 10^{-3}\text{MBq}$,碳水化合物、脂肪、蛋白质和酶代谢的改变主要是甲状腺被 ^{131}I 损害所致。心血管系统、外呼吸的功能变化、氧利用率减小,同样与甲状腺的内分泌活性降低有关。血液细胞成分改变则与外照射剂量有关。有的学者给大白鼠外照射6Gy,同时分别注射 ^{131}I 7.4×10^{-3} 、 3.7×10^{-3} 及 $18.5 \times 10^{-3}\text{MBq}$,发现血液白细胞含量比单纯受 γ 射线外照射的动物为高。也有一些实验表明,复合性放射损伤的动物表现白细胞和血小板数升高,而较多的材料认为内外照射复合损伤时,表现血液细胞数降低。

γ 、 β 射线外照射与 ^{131}I 共同对机体的作用引起复杂的反应。在疾病开始阶段主要是外照射的作用;在极期主要是 β 射线的作用,少部分是 γ 射线和 ^{131}I 的影响,而恢复期主要是 β 射线和 ^{131}I 的共同作用。

^{90}Sr 是一种亲骨的放射性最大的核素,是核裂产

和 Np , I , Sr 和 Cs 仍是放射性沉降物、核事故和废物排放所导致剂量的主要贡献者^[8]。应重视事故释出条件的研究机会,因为可能收集到较高活性水平的转移资料。当前,环境转移及生物蓄积所包含的不肯定性比放射生物学的剂量-效应关系所包含的不肯定性(除很低剂量外)大得多。

参考文献

1. ICRP Pub.43, 1985.
2. ICRP Pub.29, 1978.
3. 张永兴:辐射防护 (3):72, 1981.
4. 赵生华:辐射防护通讯 (1):38, 1982.
5. Eisenbud M:in "Environmental Activity"

- 1972.
6. Middleton LJ:in "Agricultural and Public Health Aspects of Radioactive Contamination in Normal and Zmergency Situations" P.123 Sponsored jointly by FAO, WHO and IAEA, 1964.
7. 住谷みさ子:放射線科学 23:170, 1965.
8. Whicker FW:Radiat Res 94:135, 1983.
9. UNSCEAR 1982.
10. Menzel RG:Health Phys 11:1325, 1965.
11. Mistry KB:Health Phys 19:535, 1970.
12. 高本底调查协作组:高本底地区居民食品中放射性核素水平(内部资料)197.
13. 诸洪达等:辐射防护通讯(1):23, 1982.

物的主要活性成分。急性作用有效剂量：家兔和 大白鼠 是 $1.1 \times 10^4 \sim 3.7 \times 10^{-8}$ MBq，狗为 $0.011 \times 10^{-4} \sim 3.7 \times 10^{-8}$ MBq，猴 为 $1.8 \times 10^{-4} \sim 7.4 \times 10^{-8}$ MBq。临床上急性损伤的主要表现为造血抑制，动物死亡前表现骨髓荒芜，在远期表现骨、造血系统及血管系统方面的改变。 ^{90}Sr 诱发动物骨恶性肿瘤的诱发期：狗为2~4.5年，家兔7~15个月，大白鼠180~250天。白血病发生率比骨肿瘤低， ^{90}Sr 还能诱发内分泌器官的肿瘤。

动物按每克体重0.037MBq的量长期摄入放射性铯可引起慢性损伤作用，其特点是造血、骨骼系统的损伤为主。后期可诱发内分泌器官和甲状腺的恶性肿瘤。

复合伤的动物在急性期主要是血液系统的严重损伤，而在远期主要是发生骨肉瘤和白血病。

^{144}Ce 是一种亲肝性放射性核素， ^{144}Ce 的吸收量很低(0.05%)，被吸收的 ^{144}Ce 主要沉积于肝脏和骨骼中。

当放射性铯由口进入时，则胃肠道可产生强烈的照射作用，并越往胃肠远端损伤越为严重。由口进入的放射性铯，其毒性相对较低，大白鼠 $\text{LD}_{50/30}$ 为0.111 MBq/克，亚急性毒性有效剂量($\text{LD}_{50/120}$)为0.074 MBq/克。 ^{144}Ce 损害远期的危险性是发生恶性肿瘤，多局限于大肠。

放射性铯经呼吸道进入时， ^{144}Ce 可长时间停留在肺组织内，此时肺内可产生坏死灶和小片炎症灶，进一步发展为纤维化。大白鼠经气管进入的急性毒作用，其剂量为 8.1×10^{-8} MBq/克，亚急性毒作用剂量($\text{LD}_{50/180}$)为 5.3×10^{-8} MBq/克，慢性毒作用剂量($\text{LD}_{50/360 \sim 480}$)为 $2.2 \times 10^{-8} \sim 1.6 \times 10^{-8}$ MBq/克。 ^{144}Ce 的慢性损伤特点同样为肝、肾组织纤维化，局部可发生良、恶性肿瘤和组织增生。

复合性损伤的动物，其急性期生物学作用主要取决于 γ 射线外照射的剂量。 ^{144}Ce 作用的严重性随进入的途径不同，可表现严重的胃肠道或肺的损伤，动物死亡率增高，在远期出现硬化过程和肿瘤。

核裂产物在体内所致的复合性放射损伤的有关文献不多，使人们注意的是马绍尔群岛居民和遭受1954.3.1.在比基尼岛核爆炸放射性产物污染的日本渔民的观察材料。当时，马绍尔群岛居民所受的 γ 射线外照射总剂量为0.14~1.75Gy，包括皮肤接触 γ 、 β 射线和产物进入体内的剂量。据统计，进入体内的核裂产物可达11.1MBq，甲状腺吸收 $^{131}\text{I} \sim ^{135}\text{I}$ 所致的剂量成人可达1.5Gy，儿童达15Gy。

Rongellap岛上居民受照的最大剂量为1.75Gy，当时受难居民有2/3在头两天出现恶心，10%的受难者有呕吐和腹泻的症状，但全部消化道症状于三天内消失。部分居民受难的第一天就出现皮肤烧灼和痒、眼睛灼热感、流泪，进一步出现典型的 β 射线损伤的皮肤改变。部分居民在第27~42天的观察期间出现上呼吸道刺激症状(咽炎、气管炎)。作者认为，消化、呼吸系统方面的改变首先是由于放射性产物进入体内所致。白细胞和血小板数可轻度减少，个别受害者血液粒细胞数可下降到 $1000 \sim 700/\text{mm}^3$ ，血小板数可下降到正常的30%，并且上述血液指标恢复缓慢。

根据计算，日本渔民所受照射剂量为1.7~7.0 Gy，大部分剂量是受害的第一天获得。由于渔民的衣服和身体暴露部位受污染，经过呼吸道和消化道进入体内。而内照射剂量不清楚，仅有个别报道沉积于骨骼内的放射性核素在1天内约为6mCi，在体内受到的照射剂量约1.11MBq/克左右。受害渔民于第一天就诉有不舒服、头痛、恶心、食欲不振、双眼刺痛，同时伴有呕吐和腹泻，于第二天出现皮肤发红，提示皮肤被灼伤，受害后一周，某些渔民出现脱发和牙龈出血。

受害渔民于两周后住院观察中，全部受害者表现皮肤放射性损伤、体温升高、有时达 39°C 。有些诉有胃灼感，上腹部痛，几乎全部病人胃酸酸度升高、肠蠕动增强，有些便秘增多、肝肿大，约3/4病人出现黄疸，贫血和白细胞数减少，有的白细胞下降到 $800 \sim 2000/\text{mm}^3$ ，贫血很难通过输血恢复，或恢复极为缓慢。有一例受害后七个月，死于肝昏迷。受害者痊愈后表现嗜酸性白细胞增高，出现无颗粒白细胞、骨髓增生低下或增强，周围血液淋巴细胞的染色体畸变率，经20年后仍超过正常水平。

由于受难者的临床观察不及时，治疗也不够正规，对内外照射的剂量估算不够准确，因此，实验研究复合性放射损伤的意义就显得重要。

复合性放射损伤给狗一次外照射剂量5Gy，同时注射核裂产物2.22和1.11MBq/kg，于12~24天时观察动物损伤的严重度和死亡情况。实验狗的平均存活期为 17.4 ± 2.7 天，主要症状是由 γ 射线外照射引起的急性放射病的特征。早期反应于受照后一小时即开始表现软弱、无力、不吃食物，经过4~6天的隐蔽期，很快进入极期，表现出严重胃肠道症状，不食，大便水样可伴血便、里急后重、尿量减少、皮肤和粘膜出血。血液指标出现严重变化，在假愈期狗的白细胞就降至 $3600 \pm 400/\text{mm}^3$ ，淋巴细胞数降至 $800 \pm$

200/mm³, 动物临死前白细胞急剧下降至200~700/mm³。接受5戈瑞外照射和2.22MBq/kg核素的狗, 白细胞总数以每天18%的速率降低, 而接受5戈瑞和1.11 MBq/kg的动物, 白细胞每天下降的速率为28%。在急性放射病极期, 血液细胞质的变化也很典型, 红细胞数降至400万/mm³, 血小板降至11~16万/mm³。

实验狗出现心搏过速、血管充盈度和脉压降低、心音低沉、心动冲击减弱, 动物死于严重的心力衰竭。动物尸解表现多部位大块出血灶、坏死灶和严重的胃肠道损伤。单一外照射5Gy的动物, 急性放射病的临床经过几乎相同。10条狗受照后第12~25天死亡9条, 平均存活期为16.3±1.3天, 出现综合征的严重程度相似, 白细胞数下降速率每天为21%, 但尸解发现胃肠道的损害较轻。

核裂产物影响的严重程度很大程度上表现在小剂量γ射线的外照射。当狗受2Gy·照射时, 60%表现轻度放射病, 40%为放射反应。当狗外照射2Gy同时再注射核裂产物1.11MBq/kg, 此动物40%表现为中度放射病、40%为轻度放射病、20%为放射反应。当给外照射2Gy同时注入2.22MBq/kg的核裂产物, 则80%表现为中度放射病、20%为轻度放射病。

中度复合性放射损伤的特点表现为中等度的征候群, 受照后1~2周开始即进入放射病极期, 表现抑郁, 诱食性降低, 胃肠功能紊乱, 血液指标轻度变化。

实验动物血液指标的恢复明显地迟于症状的改善, 血细胞成分恢复极慢, 例如受2Gy外照射的狗, 经过3个月白细胞数恢复到开始水平的137%, 而受复合作用的狗(2Gy外照射+2.22MBq/kg核裂产物), 经过3~6个月, 白细胞数仅恢复到开始水平的82~89%。

有人采用长寿命(10~14天)核裂产物作复合性放射损伤的实验, 发现放射性产物的毒性随产物寿命的延长而增加, 因为长寿命产物内相对地像⁸⁹Sr、¹³⁷Cs、¹⁴⁴Ce等的比例较高。大白鼠受3Gy照射, 同时注入寿命为10天的放射性核素0.185和1.85 MBq, 观察临床症状、生物化学、免疫和细胞形态学等指标, 以评价内外照射复合的作用效应。结果复合作用组动物比单一因素作用的动物死亡为早, 并且前者死亡率也增高。研究认为动物作用后的早期变化在很大程度上是由于γ射线全身作用所致, 而晚期变化是放射性核素内照射作用的结果。大白鼠死亡的基本原

因是各种类型的感染并发症。

有人指出, γ射线外照射同时给¹³¹I, 此时受损伤动物急性期的症状较轻。大白鼠单一γ射线外照射的LD_{50/30}为425rads(373~478rads), 而复合性内外照射时, 甲状腺受¹³¹I的作用剂量超过γ射线全身照射的3~10倍, 则LD_{50/30}为545rads(442~647rads)。两组统计上有显著差别。

有人给大白鼠注射¹³¹I 0.148和0.407MBq, 发现动物的发病症状轻, 此时总的照射剂量为1600rads, 50%的动物死于晚期作用时。

小量¹³¹I配合γ、β射线外照射, 根据生存期和周围血液指标的变化, γ射线的照射量近似于LD_{50/30}, 所以致病因素没有减少, 而疾病的表现则减弱。推测甲状腺受放射性碘损伤后, 甲状腺机能降低, 此时全身代谢水平亦降低, 即所谓¹³¹I内照射的“防御”机制。

有人给大白鼠气管内注入¹⁴⁴Ce 3.7×10⁻⁴MBq/g, 同时外照射1Gy, 发现实验组动物比单纯给放射性铈的动物死亡率低。

上述实验还不能作为基本依据, 复合性损伤时全部临床症状表现较轻, 全身反应缺乏。但反应的表现形式取决于内外照射的剂量水平和具体作用的连贯性。复合性损伤动物的恢复较缓慢, 其远期病理过程变化多样, 随剂量的增加, 能反映总的损伤因素的临床症状也明显。

核裂产物作用下的复合性放射损伤的临床表现是, 消化功能紊乱征候持续时间延长、假愈期缩短、较长时间的肠道功能、造血和代谢过程破坏, 出现出血综合征, 感染并发症和痊愈缓慢。内照射同样也有其远期病理变化类型, 核素敷贴皮肤或经呼吸道吸入结果, 早期表现粘膜和结膜刺激反应(流泪、烧灼感、发痒、喉痒、喷嚏、咳嗽), 进一步出现皮肤损伤(β性皮炎、色素形成障碍、脱毛), 有时发生支气管炎肺炎。有人认为吸入的放射性核素表现得比经口进入的为高, 这与呼吸系统吸收核素能力较强有关, 同时低吸收的放射性核素在肺内停留时间长, 肺的接触面积亦较大。

重度放射性核素内照射引起损伤的急性期临床表现, 当经口进入时, 则胃肠道的损伤较重, 当吸入时, 呼吸系统和消化系统都可损伤。在早期表现与这些器官接触β射线的强度有关。放射性核素进入体内后, 在头1~2天内的最初几个小时剂量即形成, 肠道和呼吸器官的损伤在很大程度上取决于局部受照量的大小。

* 原文为200Gy, 可能为2Gy之误——校者

核裂产物损伤的特征是代谢过程破坏(酶、脂肪、蛋白质、酶代谢障碍),主要是储积放射性核素的组织器官的细胞结构破坏和神经内分泌调节障碍。

甲状腺受 ^{131}I 和肝受 ^{144}Ce 引起的损伤具有特别的发病机制作用。甲状腺受放射性核素 $^{131}\sim^{135}\text{I}$ 强烈作用后,在甲状腺小叶内可形成约20%核裂产物的子体活性,放射性核素浓度占首位,甲状腺所受的剂量比其它的组织器官高数个数量级。甲状腺的损伤是体内内分泌障碍的启动机制,因此,甲状腺损伤在核裂产物急性损伤的发生,恢复过程和远期后作用等环节中具有重要意义。在马绍尔群岛居民中,甲状腺癌发病率增高。

肝脏是储积放射性铯、钼、碲、铷、钡和碘等核素的器官之一。这些核素能储积在肝脏达15%,有人调查蒙难者的肝功能受破坏,实验研究也证明复合性

放射损伤的各个发病阶段都显示肝脏严重损伤。

复合性放射损伤的又一特点是免疫反应障碍,表现为非特异性免疫抑制、免疫发生障碍、自身抗体形成增高,主要是同位素储积量大的一些器官(甲状腺、肝、肾、骨髓)。实验动物血液内自身抗体可长期存在。由于机体免疫功能降低可促使发生感染并发症,这是动物在极期死亡的主要原因。由于免疫反应性的改变使损伤的恢复延缓、远期病理过程的发生。

当单个核裂产物进入机体引起的复合性放射性损伤时,其病理生理和临床特点取决于该核素的理化特性、趋向性和活性大小,同时也取决于该同位素的放射剂量、电离密度、强度和辐射的物理参数。复合性放射损伤远期的最大危险性是致癌作用。

(金性江节译 王贻琮 麦智广审校)

早期和晚期放射损伤发展的 放射生物学分析

Курлешев ОК; Мед Радиол 3:54~64, 1984 (俄文)

恶性肿瘤病患者的放射治疗,对人体伴有两种平行的有害并发症:在照射剂量不足时,肿瘤的治疗不彻底;在超剂量照射时,周围正常的组织可能发生明显的损伤。放射治疗以后患者寿命的提高,导致晚期放射损伤的发生率的增加。因此,研究放射损伤的各个方面(发病机制、发生放射损伤与照射剂量的相关性)和相应的治疗和预防方法是当前迫切的任务。

本文目的是提供文献资料的分析,并探索早期放射损伤和晚期放射损伤综合性放射生物学概念的关系。

细胞和组织的放射敏感性与放射损伤的发病机制。众所周知,受照射组织损伤时,在某种程度上包括组织结构的所有成份:主质、神经末梢、结缔组织的细胞和纤维结构。因此难以判断在组织发生放射损伤中哪种结构起主要作用。放射敏感性按下述细胞种类分析(顺序减少):无性有丝分裂间期,分化间期有丝分裂,多潜能性结缔组织细胞,逆转后期有丝分裂细胞,生理性分裂后期细胞。植物性间期分裂细胞辐射十分敏感。固定后期有丝分裂细胞最有抗放射性,在任何条件下都不分化,形态和功能都已高度分化。

在电离辐射作用下,组织的放射反应的特点是靶细胞增殖性能的反应。含有无性间期有丝分裂细胞和分化间期有丝分裂细胞,对放射的反应是急性放射反应,而作为含有其它细胞的组织的放射反应在早期很少表现出来或者完全没有表现。这时放射性改变的表现取决于组织类型。

Rubin和Casare根据放射敏感性和发生放射损伤的机制区分为五种组织(见表)

从表可看出,具有高度放射敏感性的组织内,主质本身的损伤在放射性变化中起主导作用。在其他组织中,血管的损伤是原发性的,而主质细胞的发育不全却是辐射对它们很少直接作用的结果。

辐射作用于皮肤后,属于无性间期有丝分裂细胞的干细胞数减少。根据Kogel, Sissig的观点,神经基质成份参与放射性脊髓炎的发生。甲状腺放射损伤始见于血管继向滤泡上皮变性。放射性肾硬化的发生可能是以血管损伤,肾小球,肾小管的损伤为基础。在判断晚期放射性肺炎的发病机制时,有一些研究认为血管内皮细胞损伤有意义,在组织学研究时,剂量为20戈瑞以上照射肺部后曾观察到放射损伤的时相经过。第一个时相在细胞实质成份发生改变,而血管和