

## 辐 射 对 纤 溶 系 统 的 影 响

军事医学科学院放射医学研究所 邱丽玲综述 张仰西 麦智广\* 审

纤溶系统是机体内重要的生理系统之一，除了直接参与血液凝固并保持体内血液正常流动外，还与细胞生长、转化、游走、排卵、腺体管道的通畅以及组织重建修复等有关，因此受到临床和基础医学工作者的重视〔1~3、11、16〕。

放射病出血综合症的研究，以往主要致力于凝血过程中具有重要作用的血小板变化方面〔18、23、27〕。随着对纤溶系统生理及病理意义了解的日益深入，近年来人们对纤溶系统在放射病出血综合症中的作用也有进一步认识，现将有关资料概述如下：

### 一、纤溶系统的正常生理

#### (一) 组成：

1. 血浆素原：血浆素原是纤溶系统的重要组成部分之一，不仅存在于血浆中，而且也存在于其它组织中。生物半衰期约为2天〔5〕。肝病时血中血浆素原含量减少以及肝移植后受体的血浆素原为供体型的事实，提示在肝脏合成。尽管对血浆素原的分子结构及某些理化性质了解得比较清楚，然而它在正常和病理过程中的准确作用尚未完全查明。不过，迄今已发现的先天性血浆素原分子异常的仅有的二个家族中全部病人都患有血栓栓塞病的事实〔4〕，对人们认识血栓病的发病机理和血浆素原的病理意义颇有一些启发。

2. 血浆素：它是血浆素原在特异激活因子作用下生成的一种丝氨酸蛋白水解酶。它的作用远不同于凝血系统中的其它丝氨酸蛋白

酶，它不仅对纤维蛋白原和纤维蛋白有相等的亲和力和降解能力，而且还能水解Ⅱ、Ⅴ、Ⅵ、Ⅷ和Ⅸ等凝血因子，此外还能激活补体系统〔6、8、9〕。血浆素的这些作用不仅直接影响血液的正常凝固，而且还使血管通透性增加，血管扩张等。

3. 激活因子：促使血浆素原变为血浆素的各种因子称为血浆素原激活因子。目前较公认的激活血浆素原的途径有三条〔7〕：①内激活途径：主要通过内源凝血系统的激活；②外激活途径：通过组织、血管内皮细胞或血液中的活化物质；③外源性激活途径：由注入体内的尿激酶或链激酶激活。活化因子也可分为三大类：即①来自组织细胞溶酶体颗粒和内皮细胞或血液中的活化因子；②各种分泌液如唾液、尿和精液中的活化因子；③胰蛋白酶、链激酶等。除肝脏外，所有正常组织都含有血浆素原激活因子。机体运动、精神紧张、肝硬变、静脉栓塞、炎症、肿瘤以及外科手术后，激活因子浓度均可增加〔8〕。

4. 纤溶系统的抑制因子：目前比较公认的纤溶系统抑制因子有两类〔1〕：即血浆素原激活因子的抑制因子和血浆素抑制因子。前者又分内源性和外源性两种：内源性的抑制因子有 $\alpha_2$ -抗血浆素、抗凝血酶Ⅲ和C<sub>1</sub>抑制因子等。外源性抑制因子有 $\alpha_2$ -抗血浆素、抗凝血酶Ⅲ等。至今较肯定的两个抑制因子是： $\alpha_2$ -抗血浆素和 $\alpha_2$ -巨球蛋白。先天性 $\alpha_2$ -抗血浆素缺乏患者都有出血性素质的事实进一步证明该抑制因子在出血性疾病中具有一定意义〔12〕。

## (二) 纤溶产物及其意义:

凝血酶作用下纤维蛋白原所生成的不溶性纤维蛋白既是止血栓子中必不可少的组成部分,亦是血浆素降解作用的主要对象之一。由于被降解的不仅有交联的纤维蛋白,也有非交联的纤维蛋白和纤维蛋白原等,因此降解产物不尽相同。纤维蛋白原的降解产物除了X、Y、E、D外还有小分子的A、B肽(见图)[9、14、15]。非交链的纤维蛋白的降解产物则为D碎片的二聚体和E碎片。

不少作者认为,纤溶过程产生的X、Y、E和D等碎片具有多种作用,能从不同环节干扰机体的正常凝血系统。迄今认识比较一致的作用有[9、13]: ①干扰纤维蛋白单体聚合: X、Y碎片能和纤维蛋白单体形成可溶性纤维蛋白单体复合物,使之不能形成不溶性纤维蛋白,影响血液凝固。②具有不同程度的抗凝血酶作用: 主要是碎片X、Y和D,其中X的抗凝活性为Y和D的2倍[16]。③干扰血小板功能: 由于X、Y、E、D碎片对血小板膜都有程度不等的亲和力并结合在血小板膜上,因而影响血小板的粘附、聚集和释放反应,高分子碎片的抑制活性更强。④对心血管系统的影响: 低分子产物能增强缓激肽、血管紧张素、肾上腺素和5-HT的作用,及增加皮肤毛细血管通透性。⑤在某些情况下还可引起高热。从上述不难看出,无论是影响纤维蛋白单体聚合作用、抗凝血酶作用,还是对血小板功能的抑制作用,其结果都将加重凝血障碍,进而导致出血。

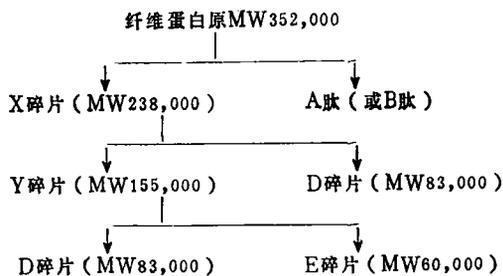


图 血浆素作用下纤维蛋白原的降解产物

## 二、辐射对纤溶系统的影响

### (一) 纤维蛋白原改变[18]

较早曾有学者认为受照家兔、狗血中纤维蛋白原没有变化,但大多数研究者认为照射后血中纤维蛋白原含量增高。Гордеева KB等观察了引起中度和重度急性放射病的剂量照射后,5~20天期间狗血中纤维蛋白原明显增高。家兔400~1200rad照射后1~7天,纤维蛋白原含量均明显增加;照后10天,800和1200rad组亦比对照高( $P < 0.01$ );照后14天800rad组仍明显高于对照[28]。600R照射大鼠和800R受照狗血中纤维蛋白原不仅数量改变,而且耐热性减低;与正常狗相比,受照动物血中分离的纤维蛋白原对紫外光的透光率增高,结合染料能力减弱,凝结过程减慢,TT延长并形成较粗的絮状物凝块。照后1天纤维蛋白原结构已出现多孔,结构变短、变粗,照后第7天多孔性增加,多次牵拉定形时易于拉断。值得注意的是不仅照射动物血中分离的纤维蛋白原结构、功能有改变,试管内的纤维蛋白溶液经50,000~600,000R照射后,溶液粘度随照射剂量而增加,加入凝血酶时凝固时间也延长,在缓冲液中,血栓弹力图的最大振幅进行性地减少。更为特别的是干的纤维蛋白原经照射后溶解度降低,沉淀性能等亦改变。说明纤维蛋白原分子对辐射是相当敏感的。迄今这些变化的机理虽尚未完全清楚,但照后纤维蛋白原数量和质量的改变不仅直接影响血液凝固,而且由于血液粘度等增加将加重微循环损伤,进而使凝血障碍更趋恶化。因此,深入了解以照后早期为主的纤维蛋白原的变化规律,对认识凝血因子I的变化在放射病中的作用是有益的。

### (二) 纤溶活性的变化:

关于辐射对纤溶活性影响的研究,已进行了相当一段时间。50年代一些学者曾观察到山羊、猪和狗照射后血清和尿中纤溶活性增加,尤以死前3~5天更为明显[19]。60年代期间对纤溶系统的研究更为活跃,不仅实验动物种

类多,而且观察时间亦较长,但所得结果并不完全一致。Балуда ВП等报道大鼠照射600rad后血液纤溶活性呈时相性变化:即初期和潜伏期活性增加,极期和恢复期活性降低。300R照射狗血液纤溶活性亦具有时相性变化(见表)。也有报道狗和兔经500R照射后30天内,纤溶活性除照后7天升高外始终降低,有时甚至消失。Sise等观察到一例事故患者血液纤溶活性增高。这些结果的差异估计可能与测定方法等不尽相同有一定关系。而照射后狗血中纤溶酶与纤溶酶原激活剂含量逐渐升高,抗纤溶酶含量降低的事实进一步表明,照后纤溶活性的增加是必然的。

表 受照狗血液纤溶活性的变化

指标	统计指标	照前	照射后(天)			
			5	10	15	20
纤溶活性 (%)	n	60	31	33	30	22
	M±m	23±8	51±4	40±4	15±2	26±5
	P		<0.005	<0.005	<0.05	
优球蛋白溶解时间 (分)	n	60	37	35	46	21
	M±m	68±5	65±7	77±7	137±9	101±13
	P				<0.001	<0.05

近十多年来,照射对纤溶活性影响的研究又有所深入。伊藤要子等<sup>[28]</sup>报道家兔400~1200rad照射后即刻、1天血中胞浆素活性明显降低,照射后3天胞浆素原活性明显增加,提示胞浆素原变成胞浆素受到损害。Henderson等<sup>[20]</sup>观察了局部分次照射总剂量达4,600rad的狗,在照后1.5~2.5年肝脏全部血管纤溶活性严重降低。而腹部一次受到2,000~4,300rad照射的15名肿瘤患者,照后5~13周(13例)或2.5年(2例)腹壁浅静脉血管壁纤溶活性亦明显降低(P<0.001),其中15周内纤溶活性下降程度与取样的间隙时间成正比,而照后2.5年检查的2例血管壁纤溶活性仍相当低。大鼠全身照射1,000rad后2个月,髂静脉、主动脉和冠状动脉壁纤溶活性亦明显降低<sup>[21]</sup>。上述资料表明,尽管照射方式和剂量不同,照射后人、大鼠和狗的大血管壁纤溶活性

都明显降低,反映了照后血管壁纤溶活性损伤变化的一致性以及损伤的持久性。近来,Ts'a-aoCH等<sup>[29]</sup>报道体外培养的三株小牛主动脉内皮细胞经γ线10.0Gy照射后3天,二个内皮细胞株纤溶活性虽明显高于对照,但释放到培养液中的纤溶活性却明显降低。既说明照射后体外培养内皮细胞的纤溶活性的改变比较早,也提示照后早期血管内皮细胞释放的胞浆素活化因子的降低在照后脏器纤溶活性变化中起一定作用。大鼠腹部X线照射3,000rad后1、3天,胃和结肠粘膜中纤溶活性明显增加<sup>[23]</sup>。Ts'aoc等<sup>[31]</sup>观察到全身2500rad照射大鼠肺纤溶活性明显降低。这可能反映了组织的纤溶活性与血管壁不尽相同。以上资料对了解照后组织纤溶系统功能紊乱在放射病出血综合症中的作用有一定意义。

随着对放射病时纤溶系统功能紊乱认识的不断增加,一些学者曾进行了以改善照后纤溶功能障碍为目的的有益尝试。Stenberg等观察了大鼠腹部一次照射3,000rad后,经胃管给予抗纤溶环酸(AMCHA)组,胃粘膜纤溶活性明显比对照低,这对胃、肠道抗出血可能有一定意义<sup>[22]</sup>。大鼠照射1,000rad后,AMCHA组出血时间不同程度缩短,总失血量减少<sup>[23]</sup>。据梁德明等报道<sup>[24]</sup>,照后6、24小时口服六氨基己酸(EACA),可提高900rad照射小鼠活存率16.0%。照射狗口服EACA后,对凝血障碍也有部分改善作用;大鼠、兔、狗全身照射后,给药组出血时间明显缩短、血凝作用良好<sup>[23]</sup>。照前口服EACA,不仅对补体C<sub>3</sub>成分和凝血影响较好,而且照射动物活存率也有所提高<sup>[25]</sup>。小鼠分次照射累积剂量为17.23Gy<sup>[30]</sup>。EACA不仅减轻受照小鼠血清蛋白浓度的降低,而且提高活存率35%。有趣的是如果照射时,受照对象处于高压氧<sup>[26]</sup>或高山适应状态下<sup>[27]</sup>,都可使受照对象的纤溶系统得到不同程度的保护。综上所述,照射后纤溶活性的变化是相当明显而广泛的。不仅血液中的纤溶活性有变化,而且组织及血管壁的纤溶活性也有改变。照射后纤溶系统的变化在放射病出血

综合症中有一定作用。因此某些作用于纤溶系统的药物能不同程度地减轻凝血障碍。

### 三、结束语

纤溶系统主要由血浆素原、血浆素、血浆素原活化因子和纤溶系统抑制因子所组成。迄今对血浆素原和血浆素的结构、功能、代谢等了解也较清楚。血浆素的主要功能是溶解纤维蛋白或纤维蛋白原，主要的降解产物X、Y、E、D等碎片对凝血过程几个环节都有程度不等的抑制作用。照射后纤溶系统的变化相当明显，持续时间也较长，某些影响纤溶的药物对改善出血综合症有一定效果，可见纠正照射后纤溶系统的紊乱亦是寻找抗出血措施的又一条途径。

### 参 考 文 献

1. 甄文莹 陆道培：血液学进展 陈文杰 陆道培主编，科学出版社，P137，1978。
2. 杨晓光等：国外医学 输血及血液学分册 2:96, 1980。
3. Brommer EFP et al; in Recert Advances in Blood Coagulation, ed. by Poller L, Churchill Livingstone, p125, 1981.
4. Mannen EF; Semin Thromb Hemostas 9: (1)50, 1983.
5. Robbins KC; in CRC Handbook Series in Clinical Laboratory Science, Sect. 1: hematology Vol, ed. by Schmidt RM, CRC Press p257, 1980.
6. Robbins KC; ibid, p259, 1980.
7. 王振义; 实用内科杂志 4:237, 1984.
8. Bauer JD; Clinical Laboratory Methods 9th ed, The C.V. Mosby Comp, p257, 1982.
9. Bick RL; Semin Thromb Hemostas 8(4): 302, 1982.
10. Messmore HJJ; ibid, p267, 1982.

11. Lijnen HR et al; Semin Thromb Hemostas 9: 1, 1982.
12. Mannen EF; ibid, 9(1):52, 1983.
13. Henschen A; Thromb Res (Supp 15):27, 1983.
14. Forbes CD et al; in Blood and its Disorders, ed. by Hardisty RM et al, Blackwell, p1075, 1982.
15. Nossel HL; in Disseminated Intravascular Coagulations, ed. by Abd Yamanaka M, Karger, p151, 1983.
16. Belitser VA et al; Thromb Res 27:261, 1982.
17. Lane DA et al; Brit J Haematol 56(2): 251, 1984.
18. 金为翘等; 急性放射病出血综合症 p66, 1983.
19. Herderson BW et al; Radiat Res 95(3): 646, 1983.
20. Svanberg L et al; Acta Obstet Gynecol Scand 55:49, 1976.
21. Astedt BE et al; Experientia 30:1466, 1974.
22. Stenbeig B et al; Eur J Clin Invest 10:139, 1980.
23. 詹正富; 国外军事医学资料 二分册 3:22, 1977.
24. 梁德明; 内部资料 1982.
25. Chlebovska K et al; Bratisl Lek Listy 79 (2):181, 1983.
26. Danivarov SB et al; Радиобиология 18: 26, 1978.
27. 崔金竹等; 国外医学 放射医学分册 1: 11, 1985.
28. 伊藤要子等; 日本医学放射线学会杂志 44:73, 1984.
29. Ts'ao CH et al; Radiat Res 101:394, 1985.
30. Chlebovska Christine et al; Radiobiol Radioter 25:703, 1984.
31. Ts'ao C et al; Radiat Res 96:301, 1983.