

# 辐射所致的生长缓慢

Shalet SM

生长障碍所致的矮小可使恶性疾病的治疗受到干扰。所以有必要强调,幼年时期脑部肿瘤、颅外肿瘤及白血病治疗后的矮小并非由于放射治疗引起生长激素(GH)的缺乏所致,可能还有其它有害因素参与,如脊柱照射、肿瘤复发、化疗和早熟等。

## 一、动物实验资料

新生大鼠头部X线大剂量照射( $\geq 3.5$  Gy)可致大鼠体重、尾长、胫骨长度等下降,垂体大小亦有减小;但垂体GH含量、血清生长介素(SM)活性、胫骨骺宽度测定,GH治疗均未提供GH缺乏所致生长障碍的证据。

Mosier等的研究显示,二日龄雄性大鼠接受6Gy X线照射后, GH正常分泌曲线依然存在,但高峰和浓度曲线下区面积下降。在观察的64天中,大鼠体重和尾长有明显降低,脑细胞数目亦有较大幅度减少,但心、肝、肾和腓肠肌细胞数仅轻微下降。认为这些动物存在脑部照射所致的GH缺乏,但并不引起生长缓慢。

对猴子下丘脑-垂体区域照射(24或40 Gy)后, GH对低血糖反应迟缓,加大胰岛素用量可纠正迟缓反应。GH对精氨酸和L-Dopa反应正常,24小时GH分泌下降。提示GH生理性分泌及对刺激反应的异常均源于下丘脑部位的损伤。

## 二、人体研究资料

40~50Gy外照射下丘脑-垂体区域的占位病变,4~5周可引起GH缺乏。幼儿期该区域肿瘤患者83%在治疗前至少缺乏一种

下丘脑垂体激素,约半数较同龄儿矮小,多数生长缓慢。故只能研究非下丘脑-垂体区域的恶性疾病中放疗对GH分泌影响的作用。

1966年报道了第一例外照射远离下丘脑-垂体肿瘤后的垂体功能低下,以后陆续有病例报道。数年前曾因颅内肿瘤进行手术、放疗和化疗的幸存者中,身体矮小和GH缺乏的比例很大。脑部肿瘤患儿手术后即刻和放疗前均有正常的下丘脑-垂体功能,以后下丘脑-垂体轴受辐射剂量与GH对低血糖反应间有相关性。有人指出,即使颅外肿瘤进行放疗,如下丘脑-垂体轴受大剂量照射,患儿出现GH缺乏的几率亦较大。

目前对引起GH缺乏的下丘脑-垂体受照剂量的临界值尚无明确划分,然而,患儿GH对低血糖反应迟缓至少需25~30Gy(分16次,3周)。应当指出所研究的患儿并非实际都接受这个剂量。达到下丘脑-垂体区域的有效放射生物剂量是根据总剂量、治疗持续时间等计算的,公式推导并非来自对神经系统辐射的研究。所以,25~30Gy易造成GH缺乏,在临床上仅是个粗略的估计。

除有效放射生物剂量的因素外,有人还认为年长儿童不易出现下丘脑-垂体的辐射损伤。成人垂体瘤患者放疗后数年不出现垂体激素的缺乏,而儿童脑部肿瘤放疗三周后,多数在2~3年内出现GH分泌障碍,但亦有不同意见。

早期回顾性研究认为,患儿下丘脑-垂体轴受低于35~40Gy的照射,8~32年内可保持除GH外的正常垂体前叶功能,如剂量显著增大,可缺乏垂体多种激素。但有研

究发现,大于40Gy剂量照射后,约一半出现垂体功能低下和下丘脑损伤。成人垂体瘤患者受37.5~42.5Gy照射后三周,可出现多种激素的缺乏。

### 三、急性淋巴性白血病(ALL)

#### 患儿的生长

白血病及其治疗对患儿生长的影响近来还有争论。Robison等对187例患儿的调查表明,初诊时其身高分布与理论值无明显差异。在受颅脑或颅脑+脊柱的中枢神经系统深部X线照射治疗(DXT)和2~3年的联合化疗中,治疗第一年患儿生长速度较差,体重过分增加,有人认为这是由于暂时性GH缺乏所致。作者本人比较了曾接受颅脑DXT的ALL患儿血清GH对低血糖和精氨酸刺激试验的反应,至疗程结束并未发现有明显差别,亦无异常反应。用生物法测定SM活性,发现患儿就诊时SM活性下降,临床缓解后与正常人无多大差别,在以后的治疗过程中,SM活性无变化,似乎不支持有GH暂时性缺乏的假说。作者认为细胞毒药物和类固醇激素是影响白血病患者在治疗第一年生长的主要因素。

治疗停止后,患儿身高与正常相比有一定下降。有人发现下降比例男性增加3倍,女性4.2倍;受颅脑+脊柱+腹部DXT的患儿,下降幅度增加5倍,身高分布明显移动;而受颅脑+脊柱或仅颅脑照射+鞘内注射氨甲喋呤的患儿,身高分布无大差异。目前对这些现象的发生机理还不清楚。

Shalet等报道,14/17例患儿受颅脑DXT(25Gy,16天,分10次),出现GH对低血糖的轻度异常反应;停止化疗和临床完全缓解后,其生长速度、血清SM活性及骨骼的生长均正常。提示尽管GH对某些刺激反应减弱,而GH分泌仍可满足正常生理需要。亦有人报道中枢神经系统受照射治疗的ALL患儿,GH波动性分泌障碍,而对刺

激试验的反应正常,用GH治疗后其生长速度迅速增加。

曾接受治疗的恶性疾病患儿,应考虑到GH的治疗可能会导致肿瘤复发。有报道10例ALL患儿,GH缺乏而用替代治疗,其中2例复发,1例可能是巧合而出现麻疹。

近15年来,用异体骨髓移植治疗血液系统(良性或恶性)疾病逐渐增多,治疗中多有全身性照射(TBI)的应用。Seattle小组报道未用TBI,只用环磷酰胺治疗的再障患儿,其生长速度曲线正常;而采用TBI者生长曲线下降,虽骨龄与年龄相符,但肾上腺功能和GH含量在1/3的患者有轻度异常。

### 四、脑部肿瘤治疗的患儿生长

有研究显示,患儿因脑部肿瘤受照射治疗第一年生长缓慢,GH分泌正常和显示GH生化缺乏的患儿一样。所以,这种生长缓慢并非源于GH的缺乏,可能还有其它有害因素,如脊柱照射、化疗等。体外试验显示细胞毒药物对SM的合成及软骨对SM的反应有很大作用。另外,此类患儿第一年在手术和放疗后,食欲往往较差。

作者用GH治疗6例因脑部肿瘤受颅脑照射后3~10年的患儿,治疗前年平均生长速度是3.7厘米,治疗第一年增加到7.9厘米。类似结果亦有另外一些报道。遗憾的是目前尚缺乏长期疗效的研究。有人对21例患儿进行1~5年的GH治疗,单独受颅脑照射者对GH反应好(大部分下丘脑-垂体轴受 $\geq 35$ Gy照射,分16次,3周),而受颅脑+脊柱照射者反应不满意(剂量较小, $\leq 30$ Gy,分16次,3周)。后者生长受抑制的原因可用脊髓损伤且GH部分缺乏发生率高于单独颅脑照射者加以解释。

近来,Winter和Green用较大剂量GH治疗的5例,疗效都不理想,推测青春期末熟可能是原因之一,其中2例较早进入青春期。亦有人发现曾受颅脑照射的6/29例有青

春期早熟(6例接受剂量为24~45Gy),而认为早熟是颅脑照射所致。奇怪的是同样治疗方式在某些患者中致促性腺激素缺乏,而另一些则可致早熟。

作者对患儿GH生理性分泌和对刺激反应进行了比较,14例2~14年前曾接受颅脑照射的患儿均有GH对低血糖反应的异常,12例对精氨酸刺激反应有轻度异常。与正常相比,所有患儿GH24小时及睡眠头6个小时的分泌均有明显下降。GH对任何一种药物的刺激反应峰值与24小时GH分泌总量间无明确相关。认为GH对低血糖反应反映辐射所致GH缺乏较敏感,可供临床选择应用。

对于GH替代治疗是否可导致肿瘤复发,目前尚无足够证据支持这一假说。

### 五、生长激素释放因子(GRF)

自从GRF从胰腺肿瘤中分离和鉴定后,引起人们的极大兴趣。人工合成的44肽GRF(GRF-44)与人下丘脑GRF作用完全一样。有证据表明,下丘脑比垂体易受辐射损伤,导致功能丧失。

作者对21例GH缺乏伴有对低血糖和精氨酸反应的轻度异常患者进行GRF-44刺激试验(100 $\mu$ g, iv),9例GH无反应(<6mU/L),5例轻度异常(6~20mU/L)、

余7例GH反应正常。说明后7例是辐射损伤下丘脑导致内源性GRF缺乏;前14例可能由于垂体GH细胞受损,或由于较严重的、长期的内源性GRF缺乏,致单次分泌量GRF无法引起GH反应。区别下丘脑或垂体所致的GH缺乏,对将来的治疗有重要意义。用GRF治疗此类患者已有初步报道。

### 六、总结

矮小可干扰幼儿期脑部肿瘤、ALL的治疗。许多因素,如脊柱照射、营养不良、肿瘤复发,化疗、早熟和辐射所致GH缺乏均与此有关。下丘脑-垂体轴辐射损伤时,GH总是受影响的第一个垂体激素,更大剂量可致全垂体功能丧失。

部分患儿虽生理性GH分泌下降,但可有GH对刺激物的正常反应。怀疑有辐射所致的GH缺乏时,可选用较敏感的GH对胰岛素致低血糖的反应进行测定。

下丘脑对辐射较垂体敏感。很多GH缺乏的患者,损伤可能是在下丘脑水平,即内源性GRF缺乏,此时可用合成的GRF治疗。

最后,目前尚无证据支持GH替代治疗辐射所致GH缺乏患儿可致肿瘤或ALL复发的假说。

[Clin Endocrinol Metab 1986; 15(3): 591~606  
(英文)路超节译刘及校]

## 利用高剂量受照人群对辐射危险度的流行病学评价

Darby SC

### 一、引言

居民所受的辐射剂量多为低剂量长期照射,最理想的是直接估计低剂量和低剂量率的辐射危险度。来自天然辐射的剂量高于其它任何辐射源,而研究天然辐射效应的困难在于个体之间所接受的剂量差异不大。医用

诊断X线照射个体所受的剂量差异较大,但是发现辐射的有害效应和精确地估算危险度所需要的样本数量却大得不切实际。有些人进行了职业性照射辐射效应的研究,样本数量也合理,然而在这一人群中发现辐射效应的可能性还是很小。看来至少在可预见的未来一段时间内,必须继续利用高剂量受照人