

放射性事故中确定临床处理策略的血液学指标

Fliedner TM, et al

提 要: 本文讨论了五个方面的问题: ①对事故照射人员的临床处理时, 临床医生的作用 and 职责; ②在辐射事故处理中, 血液学指标的决定性作用; ③事故照射后所观察到的血液学反应形式; ④受照后造血系统的恢复与造血干细胞池损伤的程度和性质有直接关系; ⑤哪些血细胞的早期变化适合或不适合自发性造血恢复。通过对这些问题的分析, 将决定受放射性事故照射后的最初几天或几周内临床处理的策略。

一、辐射事故中的临床处理: 医生的作用和职责

一般来说, 在公开发表的很大一部分文献资料中, 精确的辐射剂量开始都是未知的, 只有仔细地重建事故当时的情况, 才能做出有意义的剂量估计, 这就产生了如下情况: 医生面对一个已知受照的病人, 还知道此次照射是X射线、 γ 射线、或是 α 和 β 射线, 安全工程人员或保健物理学家根据可能有的剂量计, 给出一个很宽的范围值。例如, 50~500cGy。然而, 作为医生则必须依靠自己的诊断手段来确定损伤的程度, 由此来确定短期或长期治疗策略。而且, 即使有了比较准确的物理剂量估计, 我们还要从医生的

角度明确该受照剂量对于受照者本人意味着什么, 如根据个体的生物剂量计如何推断预后。只有这样, 才能得出对病人有益的治疗方案。由于以上种种原因, 我们重点评价了事故性全身照射后血液学反应形式。必须强调, 这不是以物理剂量的估计为临床处理的基础, 而是利用事故照射后早期的(如6天以内)血液学参数预测病人的临床过程, 并为建立有意义的疗法提出可靠的病理生理学基础, 正如我们将要看到的, 这都归结到干细胞池能否自发恢复的问题上。首先需要跨越一过性造血衰竭的时间, 其次, 干细胞增殖也许是唯一可以挽救病人生命的方法, 找到这一答案完全是医生的职责, 而且只有他们可以完成这项工作。



← 确定是否介入 → ← 确定事故类型 → ← 处 理 →

①除沾染 ②处理伤口, 恢复重要器官功能 ③促排 ④顺序诊断和疗法

图1 辐射事故受害者临床处理的决策树

二、临床处理决策树：建立顺序诊断的合理方法

如图1所示,在实际辐射事故情况下,医生面对一位据说是受电离辐射照射的病人,第一个问题总是:此人是否确实受照?在灾难性事故中,涉及数百人,总有一些人到诊所或医院声称他们受到照射,或许也有一些人只是在一个核设施中受到常规的理化损伤而未受电离辐射照射,因此必须要求医生选择出真正的受照射者。下一个问题是病人是否接触放射性核素和已被污染,或放射性物质进入体内。在此情况下,医生需依靠保健物理学家以适当的方法确定放射性污染进入体内的类型,与保健物理人员合作进行局部、区域或全身性除污染。第三个问题是要确定病人是单纯受照还是有其它物理、化学或热损伤。无疑,如有可能,判断和稳定危及生命的症状和体征是非常重要的。受照剂量超过几千cGy会出现医学不能处理的休克症状。对广泛皮肤烧伤的病例,必须进行针对性临床处理。如单纯理化或热损伤的病人已预后不佳,则无必要将辐射损伤(骨髓衰竭)的处理置于首位,而必须集中精力对症治疗。用置换疗法保证造血功能的完整(红细胞功能衰竭输入红细胞,血小板功能衰竭输入血小板,粒细胞衰竭输入抗生素和/或粒细胞),直到消除物理、化学或热损伤对生命的威胁。在这些诊断过程中,很有必要尽早和按规定检查(对可疑严重的病历,于前6天内6~12小时一次,其它病历12~24小时一次)其它各种血细胞数:粒细胞、淋巴细胞、血小板和红细胞(如可能,也包括网织红细胞),仅检查白细胞总数是不够的,在常规应用的血液学参数中,分别检查粒细胞和淋巴细胞很关键。总之,由于造血系统对辐射的反应形式很一致,而且急性放射病的急性期可能持续几周,故采用“顺序诊断”的名称来描写判断事故照射的临床进

程和后果所必需的步骤。

三、全身照射后的血液学反应形式及其病理生理学

下面以病理生理为基础(不是基于回顾性的物理剂量估计),对照后粒细胞反应类型作一描述。

类型V:开始一、二天出现粒细胞增多,超过 $10\,000\sim 20\,000/\text{mm}^3$,然后在照后5~7天急剧下降,并没有任何恢复的迹象。这是典型的胃肠型放射病的特征。其最终的结果与处理有关:如脱水、10天内粒细胞及严重血小板减少引起的感染和出血、以及在适当免疫抑制条件下干细胞移植的成功与否。

设想的粒细胞更新系统的结构如图2所示:它由7个细胞池和两个调节池(Reg-I, Reg-II)构成,(1)一个多能干细胞池

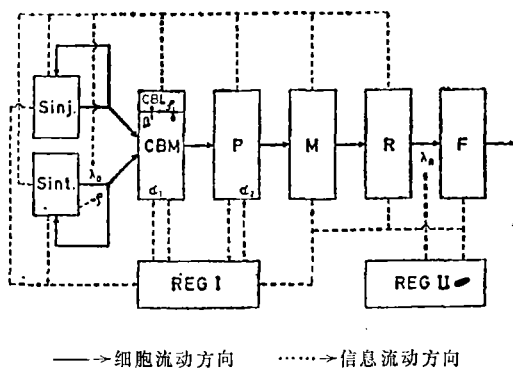


图2 粒细胞增生模型

[S]。(2)两个祖细胞池,一个在骨髓(CBM),一个在外周血(CBL),两者始终维持动力学平衡。(3)粒系前体细胞池(P)(骨髓涂片为大小不同的原粒细胞、早幼粒细胞和中幼粒细胞。(4)成熟细胞池(M)(骨髓中为晚幼粒细胞和幼稚粒细胞)。(5)粒细胞储存池(R),在调节池II(Reg-II)中刺激物的刺激下,随时可释放入血。(6)循环性功能粒细胞池(F)。显然,机体尽可能保持循环池中细胞浓度不变,似乎所有调节机制均参与此效应的调节。上述形

式在如下假设条件下，保持着这种稳定：干细胞池中大约10%的细胞处于细胞周期中，如果细胞周期时间为20小时，则相对周转率 $\lambda_0 = 0.005h^{-1}$ ，它与骨髓内所有的细胞数有关。干细胞池自我更新的几率是该池容量的函数，成年人中，其稳定条件下为0.5，在受刺激时可达0.63。在祖细胞池（CBM）中，假设有5个细胞周期，细胞周期时间为25小时，经过时间为125小时，这个连锁的细胞周期的放大因子为32。这个池的生成率 α_1 受调节池I中体液因子的调节。在稳定条件下，任何时间都有激活和抑制因子的平衡。在前体细胞池（P）中有4次分裂，因此放大因子为16，池经过时间为 $4 \times 25 = 100$ 小时。生成率 α_2 受调节池I内激素的控制。从成熟池到储存池的经过时间为 $[M + R] = 40$ 小时，后者的相对周转率受调节池Reg-Ⅱ中调节性物质调节。Reg-Ⅰ中激素调节物质的实际量受造血系统中所有细胞池中细胞实际量的控制。调节池-Ⅱ中调节性物质的合成受功能池F中细胞数的影响。假设两组激素的 $T_{1/2}$ 为7小时。

如果用此模型模拟全身照射后粒细胞的变化型式，而且如下假设成立，则模拟曲线大体上符合所观察到的资料：照后S池，CBM，CBL及P池中细胞含量降低的 D_0 值为100cGy，干细胞池中有一个完整的和一个有潜伏期的迟发受损的细胞群体。（如图2）两者区别在于，前者有正常的分裂能力（实质是无限的），后者的分裂能力是有限的。

如果这样处理，按如下假设，所观察到

的材料就可以模拟：最初的粒细胞峰是由于储存池中的细胞动员引起，第二个粒细胞峰则是由于血液更新时间延长引起。早期的研究表明：照后早期粒细胞增多被认为是一种“应激”现象，并与骨髓内成熟粒细胞空虚和血窦内血流的周期性变化有关，由于红细胞渗入到受辐射损伤的细胞群体中，引起骨髓出血，破坏了这种周期性变化。对这两个病人，粒细胞的急剧降低与正分裂的祖细胞几乎完全消失有关。所有的干细胞都受到损伤，仅存留0.0006%（ $= 7.7 \times 10^3$ ）（表1），可以设想，这个细胞群体经过每次有丝分裂仅有5%的干细胞仍为“干细胞”，其余的95%发生分化。这样看来不足以发生自发性恢复，后果是干细胞池发生了不可逆的损伤。

类型Ⅳ代表了病情较轻的病人，此类型与类型Ⅴ的主要区别在于前者观察到了自发性骨髓再生，表现为在大约30~35天时，粒细胞开始出现回升。此资料显示最初的粒细胞增多和更为严重的是在第12和25天到第30天内的顿挫性粒细胞恢复。如果做如下假设，这种粒细胞反应形式（实线）可以用我们的模型来模拟：在此病历中，完整的干细胞为0.0008%，受损伤但有一定分裂能力的细胞为2.4%（表1），这意味着97.6%的干细胞遭到破坏，然而残存的干细胞（ $1.0 \times 10^4 / 1.25 \times 10^9 = 0.0008\% = 8 / 10^8$ 干细胞）已足以最终恢复造血细胞更新系统，同时，残存受损的干细胞（2.4%）也可能使粒细胞暂时恢复。

类型Ⅲ的主要反应形式：最初粒细胞增

表1 计算机模拟的干细胞池大小

放射反应类目	保存完整干细胞(%) (细胞数)	残存受损干细胞(%) (细胞数)	被破坏干细胞 (%)	物理剂量估算 (cGy)
类型Ⅰ病人4、5、38	0.008 (1.0×10^5)	24.0 (3.0×10^8)	76	127~236
类型Ⅱ病人1、3	0.0024 (3.0×10^4)	4.8 (6.0×10^7)	95	339~365
类型Ⅳ病人11、12、13	0.0008 (1.0×10^4)	2.4 (3.0×10^7)	97.6	323~426
类型Ⅴ病人17、37	0 (0)	0.0006 (7.7×10^3)	99.9994	1114~1200

多, 然后是一过性的粒细胞恢复, 第20~30天下降到最低值, 随后恢复。如果假设95%的干细胞受到破坏, 4.8%的干细胞受到损伤但可以继续分裂, 而只有0.0024% ($24/1 \times 10^6$ 干细胞, 为类型Ⅳ中的3倍)的干细胞仍完整(表1), 这些资料就可以用我们的模型模拟(实线)。假设每次有丝分裂后10%的受损伤的干细胞仍留在干细胞池中, 而90%分化为祖细胞, 则模拟结果与此假设一致。

归入类型Ⅰ和Ⅱ的病人本文没有说明, 因为前者所受的照射并不足以损伤造血系统, 后者病人因受致死剂量的照射, 在照后3天内死亡。

对于那些文献报道受到超过5天到9天长时间大剂量照射的病人, 用我们的模型也可以预测粒细胞的反应形式。例如, 9天内(累积剂量达到第一个900 cGy后, 第12天死亡)受到8000cGy照射的粒细胞反应形式, 有可能符合所模拟的模型; 受900cGy照射后第一天足以使干细胞池中的细胞降到正常的2%以下, 故随后追加的辐射剂量不会以主要方式改变事故的过程。另一病人9天内受到600cGy的照射, 照后存活, 用我们的模型来模拟他的反应形式设想为: 剂量率为2.78cGy/h, D_0 值为61cGy, 相对细胞杀

伤率为0.045/h, 则表明受照后0.014%的干细胞完整(也就是 $140/1 \times 10^6$ 干细胞), 足以产生自发性恢复。一个病人的剂量分配在5天内, 在累积剂量达到第一个8000cGy后第10天死亡, 正如所预料的那样, 第5天粒细胞减少已很严重, 他的粒细胞反应形式可能已有计算机模拟曲线的特点。对于此例, 必须假设: 干细胞损伤超过99%, 受照结束后无干细胞残存。在5天内, 以6.67cGy/h的剂量率接受了8000cGy的总剂量, 假设相对杀伤率为0.09, 正在分裂的细胞 D_0 值为74cGy来模拟粒细胞反应形式。在这种情况下, 自发性恢复与计算的结果一致, 0.0037%的干细胞完整, 并完成恢复($37/1 \times 10^6$ 干细胞)(表2)。

另一个放射性事故也可用计算机模拟, 事故中4个病人在38天内受到1000cGy照射, 以8小时工作制计算, 剂量率为3.3cGy/h, D_0 值为50cGy, 相对杀伤率为0.066/h。按照假设, 照后 $6/1 \times 10^6$ 干细胞存活(0.0006%)(表2), 自发性粒细胞恢复是可以解释的。

四、造血恢复或衰竭是干细胞池损伤的函数

在为受照病人的临床治疗制定处理方案时, 必须提出的问题是: 是否有足够的造血干细胞保存完整, 使造血功能自发性恢复。

表2 计算机模拟的干细胞池大小

辐射反应类目		保存完整干细胞(%) (细胞数)	破坏的干细胞(%)	物理剂量估算(cGy)
急性照射	类型Ⅰ(病历4、5、38)	0.008 (1.0×10^5)	76	127~236
	类型Ⅰ(病历1、3)	0.0024 (0.3×10^5)	95	339~365
	类型Ⅳ(病历11、12、13)	0.0008 (0.1×10^5)	97.6	323~426
	类型Ⅴ(病历17、37)	0 (0)	99.9994	1.114~1.200
长时间照射	病历53	0.016	99.9840	600 (9天)
	病历52	0.0037	99.9963	800 (5天)
	病历63、64、65、66	0.0006	99.9994	1000 (38天)
	病历51	0	100.0	4000 (5天)
	病历50	0	100.0	8000 (9天)

表2表明,如果保存完好的干细胞超过 $8/1 \times 10^6$ 干细胞(或0.0008%),就可预期造血恢复。在所有病历中,若存在着这个分数的或高达 $80/1 \times 10^6$ 的干细胞,就可以观察到一个典型的反应形式:即前3天内通常有粒细胞增多,其数量与辐射剂量有关,如1958年Los Alamos事故中所观察到的粒细胞明显升高,达到 $28\,000/\text{mm}^3$ 。大约10天之后,粒细胞降低至最低值,但其中最高的也能达到正常的10~20%,在所有病历中,10~25天均有一个“顿挫性粒细胞回升”,这种现象与有一个受损的干细胞群体但有有限的分裂能力的假设相符(图2)。在所有最终恢复前存在“顿挫性恢复”的病历中,“受损干细胞池”的细胞达到干细胞池细胞的2.4%~24%。这个比例越大,顿挫性回升越明显。然而,即使98%的干细胞池遭破坏,自发性恢复也是可能的。应该记住,粒细胞、红细胞和血小板由分布于全身的骨髓中产生,这意味着骨髓干细胞池分布于全身骨骼中。在实际情况下,即使全身处于辐射场中,其剂量分布也是不均匀的。有许多实际的例子表明,剂量分布是很不均匀的,这种不均匀性也许是身体某一部分的干细胞池完全破坏,而其它部分却保持完好或只是受到损伤。Mol事故就是这种全身受照极不均匀的良好例子:身体下部分受照,骨髓遭破坏,而在颈部棘突却能很好地增生。

超过5天、9天甚至38天的长时间照射的辐射事故支持下述概念:如果残存干细胞的比例超过 $6/1 \times 10^6$, (此模型中正常干细胞数为 1.25×10^9) (表2),就可以产生自发性造血恢复。

为了设计临床处理方案,重点应放在全身照射后血细胞反应形式的评价上,没有多少报道的病人的反应形式落在类型Ⅳ和Ⅴ之间。但是在可能地自发性恢复与干细胞衰竭之间的间隙一定很小。如果残存受损的干细胞降到2%以下,完整干细胞降到 $6 \sim 8/1 \times$

10^6 正常干细胞以下,在10~12天内(表1和表2)就可能发生衰竭,从而有可能将这些病历归于类型Ⅴ中。干细胞移植是唯一恢复造血的途径,即便如此,病人肯定需要免疫抑制疗法,为同种组织移植准备条件,如果在冷库中有自体干细胞(来源于骨髓或外周血)提供,那就可能扩大应用于类型Ⅲ和Ⅳ中的病人,以缩短一过性造血衰竭的时间。(否则应用抗生素疗法,粒细胞及血小板输注和较少应用的红细胞输注来渡过该期。)

五、根据治疗结果对早期造血反应的解释

对送到医院来的受未知剂量全身照射的病例来说,哪些血液学指标可用于并以什么方式用于建立一种合理的治疗方案呢?目前计算残存的干细胞数来作为决策的最适用数据是不可能的。但有这个基础,最终可以利用这种生物数学的方法。将来的工作是发展“专家系统”,为放射性事故处理中的临床决策服务。

但是当前,在放射性事故发生的最初几天里,可以用已经证明可靠的血细胞反应形式来预测造血干细胞自发性恢复是否可能发生。所有那些最终可以发生自发性造血恢复的病历,均在发病初期有以下的血液学特征:最初1~3天,血液粒细胞计数正常或增加,与正常人相比第6天或第7天已降低的粒细胞数仍高于正常值的10~20%。前6天内血小板浓度正常,至第10天左右决不会进行性降低至最低值(低于 $20\,000/\text{mm}^3$)。在这些自发性恢复的病历中,淋巴细胞浓度在第3天降到正常值的20~30%,由于红细胞寿命较长(~120天),只要不出现其它原因(理化损伤)引起的失血,红细胞数在5~8天的初期内保持正常水平。

在所有已建立起来的事故照射后5~8天内有这种血细胞反应形式的受照病历中,临床处理必须进行一过性造血衰竭的治疗。在所有本文已确定了血液反应类型的受意外

照射的病例, 临床处理应提供隔离以防止外源性感染的发生, 应用抗生素, 有必要时输注粒细胞和血小板, 而红细胞输入(置换疗法)应用较少。在这些病人中, 一过性造血衰竭的发生和持续时间取决于残存完整的干细胞和受损干细胞的百分数, 但在至今所观察到的病历中, 骨髓造血恢复在第20天开始, 在第30~35天通过血细胞的回升而表现明显。以造血系统不能恢复为特征的最初血细胞反应形式是明显的, 其粒细胞开始(1~3天)明显增多, 这与成熟粒细胞从边缘区域向循环池动员, 从贮存池向外周动员和血液经过时间延长的设想相符合。典型的情况是: 粒细胞在4~6天内从正常或已升高的水平进行性下降至低于正常的10~20%, 这种情况发生于足以使全身各处骨髓都不存在造血前体细胞岛的严重照射(在增生池P, CBM, CBL和S池中细胞破坏)。造血不可逆损伤的预后可被血小板进行性下降的模型证实, 血小板浓度在第10天已降低至低值($<20\,000/\text{mm}^3$), 在这种病历中, 辐射引起的巨核细胞/血小板祖细胞池遭到破坏,

与造血衰竭一致的细胞反应形式表现出淋巴细胞进行性下降, 在1~2天内低于正常的10%, 这种形式不仅是由辐射诱发的细胞增生受损所引起, 而且与再循环的干扰有关。

正是在这些病历中(存活5~6天, 患典型的胃肠型放射病), 异体干细胞移植是唯一可能挽救病人生命的办法, 由于不易确定免疫系统是否被充分抑制, 以允许植入, 因此必须严格遵守如为再生障碍性贫血病人异体干细胞移植的治疗方案(移植前应用化疗使病人处于免疫抑制状态, 以及移植组织相容性, 相关的干细胞群)(替代疗法)。

由于当今在超低温(-196°C)条件下已可能无期限地贮存从骨髓和外周血分离出来的(用连续流动离心的方法)造血干细胞, 就应该考虑在核设施中的“危险人群”中, 能否将他们的造血干细胞从他们的骨髓或外周血中分离出来, 低温保存, 以便在万一出现造血危象时, 用自体干细胞输入进行“干细胞救援”。

[ICBER 1988; (英文)陈东泉节译]

王仁芝审]

第七届IRPA大会及IAEA核能辐射防护会议简讯

第七届IRPA(国际辐射防护协会)大会(4月10日~17日)和IAEA(国际原子能机构)核能辐射防护会议(4月18日~22日)相继在澳大利亚的悉尼召开。出席会议者来自65个国家和地区, 共约800位代表, 我国的潘自强、李德平、叶常青、曹淑媛、马秀曾、王恒德、诸洪达和陈为立先生(台湾)出席了会议。

从会议交流内容, 个人体会当前国际辐射防护领域出现以下发展趋势:

一、非电离辐射已引起相当重视: 许多报告涉及到电磁波、超声波、微波、射频辐射、激光、热辐射、紫外光及光学仪器(包括计算机)终端辐射的调查的研究, 看来这一领域正处于发展阶段, 预期今后将引起更多重视。

二、环境放射性经食物链向人的转移得以进一步完善: 关于这方面的模式化研究过去已进行, 而切尔诺贝利反应堆事故提供了验证和完善模式的良好机会。

三、关于室内氡的肺癌危险度: Jacobi W在IRPA大会的Sievert演讲时报告: 通过分析, 大约10%所观测到的肺癌可归因于氡及其短寿命子体的室内辐射。

四、今后一段时间内, 辐射防护将着重于对实际可能出现的问题的研究: ICRP26号出版物是一个贯彻新剂量限制体系的基本建议书, 在原则提出之后, 总是有一个具体应用于有关各方面和在应用中完善的过程。切尔诺贝利事件的深刻教训之一就是在大的核事故应急措施和防护上, 明显缺乏准备。

[诸洪达供稿]