

的修复在各阶段可能不是同的；(2)前期(SC)和中期(D-MI)识别各种畸变类型的的能力不同；(3)减数分裂过程本身的参与，如干细胞受照和减数分裂前期受照，两者比例明显不同，这可能是干细胞受照，一些带有畸变的细胞很难通过前期进入中期，而被丢失；而减数分裂前期受照，多数带有畸变的细胞在被淘汰之前就已进入中期，故减数分裂过程对SC和D-MI结果有一定的影响。总之，SC方法可以提供一些新的、常规方法不可能得到的细胞遗传学证据。

四、展 望

自SC技术问世以来，在细胞遗传学研究领域已取得令人瞩目的成绩。虽然SC技术在辐射细胞遗传学中的应用刚刚起步，但已取得许多成绩。国外已逐渐重视这方面的研究，而国内目前尚未开展这方面工作，需要我们及时赶上。由于SC技术的灵敏性高，且可以将光镜和电镜结合，使畸变断裂点的识别精确性大为提高。因此预期，随着SC技术的不断改进，其在辐射细胞学中的应用将会有广阔的前景。

参 考 文 献

1 Heyting C et al. Eur J Cell Biol,

- 1985;36(2): 307-314
- 2 Moses MJ et al. Symp Soc Exp Biol, 1984; 38(3): 245-270
- 3 Carpenter ATC. Bioessays, 1987; 6(5): 232-236
- 4 Dietrich AJ et al. Chromosoma, 1981; 83(5): 409-418
- 5 张传善.东北师范大学学报, 1985; 4: 73-78
- 6 施立明.生物科学动态, 1986; 5: 5-11
- 7 史庆华等.动物学研究, 1989; 10(2): 85-87
- 8 Solari AJ. Chromosoma, 1980; 81(4): 315-337
- 9 Dresser ME. The synaptonemal complex and meiosis, an immunocytochemical approach. In: Moens PB eds. Meiosis, New York: Academic Press, 1987; 245-274
- 10 Heyting C et al. Eur J Cell Biol, 1987; 43(1): 148-154
- 11 Haaf T et al. Cytogenet Cell Genet, 1989; 50(1): 6-13
- 12 Cawood H et al. Mutat Res, 1983; 122(2): 149-154
- 13 Kalinskaya EI et al. Mutat Res, 1986; 174(1): 59-65
- 14 Saadallah N et al. Human Genet, 1985; 71(4): 312-320
- 15 Backer LC et al. Radiat Res, 1991; 125(2): 187-196
- 16 Wennstrom J. Commentationes Biologicae, 1971; 45(1): 1-60

放 射 损 伤 的 内 分 泌 改 变

第二军医大学 葛 勇 张家庆综述 麦智广审

摘 要:放射损伤可以直接或间接地引起内分泌腺和内分泌细胞的功能及形态改变，导致下丘脑神经内分泌功能损伤和垂体-肾上腺、垂体-甲状腺、垂体-性腺轴的损伤及功能紊乱；垂体生长激素分泌减少，催乳素分泌增加；胰岛素、前列腺素、肠道激素分泌减少。

内分泌系统作为维持机体内环境稳定的一个重要系统，对外界环境的变化和损害的反应极为迅速、灵敏，在受放射线直接或间接损伤后，某些内分泌腺或内分泌细胞有极其敏感的功能和形态改变，这些变化可以用来判断病情、指导治疗、估计预后。

一、放射损伤时内分泌改变的特点

全身外照射损伤时会相应地损害内分泌系统，内分泌系统肿瘤或内分泌腺体附近肿瘤的放射治疗均可直接损伤相应内分泌腺的功能。由于内分泌腺DNA、RNA含量丰富，

蛋白质代谢旺盛,又有着特殊的摄取、合成、分泌的生理过程,所以误吸、误服、误注射某些放射性物质,可以造成特定内分泌腺体的内照射损伤,如放射性碘可以特异性地损伤甲状腺。给犬静脉注射 ^{238}Pu 后,发现内分泌腺放射性Pu的分布率为每克组织 $0.7 \times 10^{-3}\% \sim 7.5 \times 10^{-3}\%$,低于骨骼、脑、骨髓,但高于淋巴结和肠道蛋白^[1]。

内分泌腺体的主要功能是维持机体内环境的稳定,所以当机体其它系统或器官受到放射损伤时,内分泌系统也有相应的反应。内分泌系统在急性放射性损伤时可能有几个方面的变化:①直接受辐射能量损伤所表现出来的形态和功能变化;②为维持机体内环境平衡而出现的形态和功能变化,以上两种改变常因照射部位和照射剂量的不同而不同程度地合并存在;③急性放射病治疗中应用雌激素和大量糖皮质激素等治疗,使内分泌系统的改变更加复杂。

二、下丘脑-垂体

动物实验发现,下丘脑受照射后其神经分泌核(视上核、室旁核)功能发生改变。照射最初1~2天内,神经分泌核显著增大,细胞核增大,分泌颗粒增多,通过垂体门脉系统促进促肾上腺皮质激素(ACTH)、促甲状腺激素(TSH)等促激素的分泌;3天以后则神经分泌细胞分泌颗粒减少,空泡形成,细胞变小甚至死亡。垂体、肾上腺、甲状腺内分泌活动出现降低现象。对临床脑垂体直接受照患者观察发现,垂体激素中生长激素(GH)、促性腺激素(GnH)最易受累,垂体功能低下可以持续8年以上,其发展及恢复速度与患者所患疾病、年龄、性别、受照组织体积、累积剂量和放疗前是否接受手术有关^[2]。

照射还引起下丘脑植物神经中枢功能异常,大鼠($7.8 \times 10^9 \text{Bq/kg}$)照射1小时后,脑灰质内多巴胺和去甲肾上腺素分别增加11%

及60%,提示放射损伤使中枢神经递质的早期释放率下降。用氯化钾去极化研究突触小体膜,发现对照组鼠神经递质早期释放率和最大释放率均增加,而照射鼠仅最大释放率增加,多巴胺早期释放率无变化,去甲肾上腺素释放率虽有增加,但明显低于对照组。照射后突触小体对多巴胺的摄取提高2.6倍,而去甲肾上腺素的摄取降低。另外,中枢神经系统皮质内碱性磷酸酶、胆碱酯酶、乙酰胆碱酯酶等酶的活性在超致死量照射后先是升高,经4~24小时后降低^[3]。以上均是中枢神经系统特别是下丘脑内的重要神经递质和代谢酶,其异常改变造成了中枢神经系统信息传递异常和代谢障碍,临床上表现出多个系统功能异常,尤以植物神经系统功能紊乱突出。

大剂量照射的急性放射病患者数小时内会出现头晕、恶心、呕吐、食欲不振、腹泻等植物神经功能紊乱症状。交感神经中枢受损表现为交感张力过低、副交感张力相对过高,出现心律不齐、心跳缓慢、血管扩张、血压下降等症状。

全脑X线治疗后数年,病人可以出现下丘脑功能异常,表现为个性改变、性欲异常、食欲异常、睡眠节律紊乱等,以后还会出现识别功能障碍和痴呆。几乎都有高催乳素血症,作TRH(促甲状腺激素释放激素)试验提示有下丘脑和垂体功能紊乱。这类患者中,CT未发现下丘脑部位有肿瘤和坏死,但发现第三脑室扩大、脑皮质萎缩^[4]。急性放射病后期是否出现类似情况尚无明确报道。

动物受 LD_{50} 的剂量照射时,会出现垂体功能改变。照射初期垂体前叶分泌细胞增大、数量增多。其中嗜酸细胞首先受到影响,细胞中的颗粒消失、核仁胀大,然后是嗜碱细胞改变。照射后早期,垂体分泌功能短时间增高,这时机体的防御功能有一定意义,数天后,分泌细胞开始退变、崩解,导

致垂体功能减退。对颞叶照射也可影响垂体功能。全脑或垂体疾病接受照射治疗总剂量在20Gy以上,5年后垂体TSH、ACTH、GnH均出现与照射剂量平行的下降^[5]。脑CT甚至会出现类似胶质瘤和转移瘤的征象,这时内分泌功能的检查有助于临床上把放射损害与肿瘤加以区别^[6]。

三、垂体-肾上腺皮质轴

垂体-肾上腺皮质轴在照射后反应极为敏感,同时也是影响预后的一个重要因素。在肾上腺中,以肾上腺皮质功能特别是糖皮质激素变化最为明显。照射后急性放射病的最初2天,ACTH分泌明显增多,照后4小时,皮质醇分泌增多,出现第一个高峰,此高峰维持几小时至十几小时后下降^[7]。动物实验还发现肾上腺皮质的反应与照射剂量呈平行关系,照射后25小时,皮质激素含量出现第一个高峰;照射后2~4天,出现第二个高峰,最高值出现在第三天。

犬与大鼠照射后发现皮质激素水平明显升高,与此同时,皮质激素与皮质激素结合球蛋白的结合力下降。照射或急性放射病引起机体的应激反应,一般认为照射后早期的垂体-肾上腺轴功能亢进是一种有利于机体的防御反应,而皮质激素第二个高峰多提示病情加重,在动物实验中第二个高峰多持续到动物死亡。

人垂体受外照射后,发现尿游离皮质醇减少,血皮质醇水平下降,ACTH亦降低,用ACTH或皮质醇治疗均可以减轻患者症状。有些作者认为,皮质功能低下不是由于垂体-肾上腺轴引起,而是下丘脑放射损伤所致^[8]。人垂体受照射后,多数患者ACTH下降且持续较长时间。随访发现照射后5年,77%的患者ACTH下降,8年后增加为84%^[2]。

肾上腺盐皮质激素受ACTH调节作用较弱,但由于患者血压下降而造成的灌流量

不足会激活肾素-血管紧张素系统,同时恶心、呕吐、腹泻造成的体液丢失,电解质紊乱以及肾上腺直接照射等均影响了盐皮质激素的分泌。肾素-血管紧张素-醛固酮系统的活性与照射剂量呈相关关系,血管紧张素Ⅰ的升高与血管紧张素Ⅱ的升高也相平行。肾上腺髓质儿茶酚胺的变化情况报告很少,一般认为其变化不大,因其与下丘脑无直接关系。

四、垂体-甲状腺轴

引起甲状腺功能改变所需的全身辐射剂量比引起组织形态学改变所需的甲状腺局部辐射剂量还要小。中等致死量全身照射早期出现甲状腺功能亢进,接着是功能低下。相应的摄碘率、甲状腺中甲状腺激素的形成也在2小时内增加,24小时后下降。研究照射后的Wistar鼠的甲状腺含碘量和血内甲状腺激素,发现照射细胞中合成甲状腺激素的原料与对照组相同,所以照射后甲状腺激素减少不是由于合成原料不足造成的。

在人体中,放射线对甲状腺的影响也取决于很多因素:照射方式和剂量、照射后的时间间隔、身体因素,如年龄、性别、遗传情况等。低剂量(0.1~1Gy)照射后主要后果是后期恶性肿瘤,大剂量(>15Gy)照射后则早期功能改变十分明显^[9]。甲状腺直接受到照射后会引引起甲减性痴呆,并增加甲状腺癌和甲状腺结节的发生率。急性甲状腺炎多是由于¹³¹I内照射引起,但甲状腺外照射也可以引起甲亢型无痛性良性甲状腺炎^[10]。

照射后垂体TSH升高也是与颈部接受照射剂量有关,在30Gy、30~39Gy、40~49Gy和50Gy以上时,TSH升高的程度比例分别是0%,24%,47%及47%。直接照射垂体也可以在1~2天内出现TSH升高的现象^[11]。对165名接受垂体或垂体周围肿瘤放疗患者的观察表明,后期TSH会下降,照

后5年,42%的患者出现TSH下降,8年后为49%〔2〕。动物实验发现全身照射后3天, T_4 明显下降,TSH与 T_3 明显上升。用mRNA杂交分析,发现TSH β 亚基的mRNA在照射后无明显变化,而TSH的贮备量下降,这说明TSH的升高是由于照射导致TSH释放增多造成,是反译后水平的变化〔12〕。颈部照射后,Graves病的发病率也明显升高,10年后的发病率女性为3.3%,男性为1%〔13〕。

日本广岛、长崎原爆幸存者中,发现照射剂量在1 Gy以上者,甲状腺结节发生率明显高于对照组,甲状腺癌的发生率也明显高于对照,血浆内TSH与甲状腺球蛋白水平无明显差别〔14〕。苏联切尔诺贝利核电站事故后,由于周围居民儿童吸入放射性碘,故引起甲状腺功能低下〔15〕。后期改变有待进一步随访。

五、垂体-性腺轴

人体分次接受照射可引起与睾丸区域照射剂量相关的LH(促黄体生成素)、FSH(促卵泡素)升高,6个月后达高峰,12个月后接近正常。照射剂量小于0.5 Gy的患者,FSH在12个月后完全恢复,而>0.5 Gy者则12个月后仍然有一个缓慢的恢复期,照射剂量>2 Gy的患者,LH升高可持续30个月〔16〕。动物实验发现,雄性大鼠照射后睾酮明显下降至正常的30%,9个月后睾酮恢复正常,而LH仍然较高,睾丸切面曲细精管数目减少。大鼠睾丸照射后8周内,LH升高为原来的385%,FSH为200%〔17〕。人和小鼠睾丸细胞染色质分析发现,照射剂量达15 Gy时,发生双倍体精细胞的可能性是正常情况下的25倍〔18〕。幼年时男童睾丸照射后,可以引起睾酮明显下降,并对人体绒毛膜促性腺激素兴奋试验无反应。以上情况说明睾丸照射时,不仅影响了精细胞和曲细精管的生精能力,同时也影响了睾丸间质细胞

分泌睾酮的内分泌功能〔19〕。有些研究亦发现雄性激素结合蛋白水平下降,反映出曲细精管滋养细胞功能受损。有些作者认为,富含蛋白质的食物对脑和睾丸的放射损伤有保护作用〔20〕。对垂体区域的直接照射可以导致促性腺激素的明显下降,长期随访发现,37.5~42.5 Gy,分次垂体区域照射后5年,90%的患者出现促性腺激素缺乏,8年后为96%〔2〕。国内报道人经非均匀多次照射,总剂量在1.9 Gy时尚可生育〔21〕,剂量在8~15 Gy时,照射后5个月即出现精子缺如,失去生育能力〔22〕。

六、垂体其它激素

(一)生长激素

虽然脊椎疾患直接放射治疗可以造成生长障碍,幼年时因脑部肿瘤或急性淋巴细胞性白血病(ALL)脑浸润接受放射治疗,可以造成身材矮小。在下丘脑-垂体诸激素中,GH往往是首先受累的一个激素,垂体部位照射可以引起生理状态下的GH降低,长期随访发现全部患者均出现GH缺乏,持续到8年以上〔2〕。但低剂量照射后,GH对GRF(生长激素释放因子)、药物、运动等兴奋试验还是有反应的〔23〕。提示下丘脑GRF较垂体GH更易受到放射损害。所以,有人主张用GRF来治疗放射病和放射治疗引起的身材矮小,而不是象以往那样主要用GH〔24〕。对由于放射性肠炎腹泻引起的幼年患者发育生长不良,改善其营养状况可以使其身高增加,用静脉营养(TPN)可使患者身高、体重、特征均有所改善〔25〕。

(二)催乳素(PRL)

生理状态下垂体PRL处在高度抑制状态,其抑制因素是下丘脑的催乳素释放抑制因子(PIF),目前公认其为多巴胺。下丘脑对照射的敏感性明显高于垂体,所以当脑部受到照射后,首先是下丘脑受损和多巴胺释放受到影响,突触对其摄取增加,造成垂

体PRL细胞分泌PRL增多,因此可以形成高催乳素血症。垂体区放疗后2年,73%的患者PRL可以从 $227 \pm 11 \text{ mU/L}$ 升高至 $369 \pm 66 \text{ mU/L}$,然后逐渐恢复正常。

七、其它内分泌激素

(一)胰岛素(IRI)

大鼠在致死剂量(12 Gy)照射后的1~3小时内,在高皮质醇血症背景下,胰岛素明显升高,证明胰岛 β 细胞功能正常。但24~72小时后,在皮质醇仍然很高情况下, β 细胞对葡萄糖的反应性却受到损害,血浆内IRI明显下降。这种情况产生的机理尚不清楚,可能是放射直接损伤了胰岛 β 细胞,也可能是放射损伤引起高度应激,使胰岛的拮抗激素大量分泌,导致胰岛 β 细胞功能衰竭。

(二)前列腺素(PG)

用内皮细胞培养的方法研究,发现电子辐射首先在组织内形成氧自由基,并通过影响花生四烯酸代谢过程引起内皮细胞 PGI_2 的合成减少, PGI_2 是内皮细胞防止血小板凝集的重要因子,它的减少造成了组织放射损伤的典型表现:血小板凝集、毛细血管血栓性闭塞、大血管硬化、组织炎性改变、后期产生组织纤维化。用维生素C、氧自由基清除剂也可以保护内皮细胞产生 PGI_2 的功能^[26]。

(三)肠道激素

肠道是内分泌细胞广泛分布的器官,也是最易受放射损伤的器官。用免疫染色和Grimelius银染色法发现,放射性肠炎患者大肠、小肠中的内分泌细胞增多,小肠为 67.5 ± 23.5 ,对照为 17.0 ± 6.1 个细胞/单位粘膜肌层长度;大肠为 49.9 ± 13.7 ,对照为 9.5 ± 4.1 个细胞/单位粘膜肌层长度。这是由于内分泌细胞增生还是潜在的内分泌细胞活动尚不十分清楚。这些内分泌细胞的增多可能与某些临床症状和肠道病变有关,在后期可能在放射性肠炎基础上引起肠道肿瘤的发生^[27]。

实验性动物放射损伤研究较多、较深入,但急性放射病由于病例极少,所以研究较少。特别是放射损伤时的内分泌改变及内分泌的放射损伤研究较少,很多临床现象有待进一步研究。

参考文献

- 1 Sokhranich AL et al. Med Radiol(Mosk), 1990; 35(7): 41-43
- 2 Little MD et al. Q J Med, 1989; 71(262): 145-160
- 3 Kamarad V. Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med, 1989; 121(1): 7-144
- 4 Mechanick JJ et al. J Neurosurg, 1986; 65(4): 499-449
- 5 Little MD et al. Clin Endocrinol, 1989; 31(3): 363-373
- 6 Woo E et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1988; 51(10): 1302-1307
- 7 俞爱程等. 中华放射医学与防护杂志, 1989; 9(6): 369-371
- 8 Tsatsoulis A et al. Clin Endocrinol, 1988; 28(2): 225-232
- 9 Maxon HR. Med Clin North Am, 1985; 69(5): 1049-1061
- 10 Blitzer JB et al. Arch Intern Med, 1985; 145(9): 1734-1735
- 11 早濑尚文·他. 癌の臨床, 1987; 33(10): 1146-1150
- 12 Litten RZ et al. Life Sci, 1990; 47(16): 1409-1417
- 13 Loeffler JS et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1988; 14(1): 175-178
- 14 Morimoto I et al. J Nucl Med, 1987; 28(7): 1115-1122
- 15 Benikova EA et al. State of the pituitary and thyroid system in children at various times after exposure to radiation as a result of the Chernobyl accident, Medical Aspects of the Chernobyl Accident, IAEA Vienna 1989; 298
- 16 Shapiro E et al. J Clin Oncol, 1985; 3(9): 1232-1239
- 17 Delic JJ et al. J Androl, 1986; 7(1): 32-41
- 18 Hacker KU et al. Acta Radiol Oncol, 1985; 24(6): 503-507
- 19 Shalet SM et al. J Endocrinol, 1989; 120(1): 161-165
- 20 Hasan SS et al. Strahlenther Onkol,

- 1988; 164(1):34-43
- 21 汉中钴原事故医学观察协作组, 中华放射医学与防护杂志, 1989; 9(2):73-75
- 22 黄士敏等, 中华放射医学与防护杂志, 1989; 9(2):82-84
- 23 Shalet SM. Clin Endocrinol Metab, 1986; 15(3):591-606
- 24 Oberfield SE et al. Am J Pediatr Hematol Oncol, 1987; 9(3):233-238
- 25 Flombaum CD et al. Am J Clin Nutr, 1989; 50(6):1341-1347
- 26 Eldor A et al. Semin Thromb Hemost, 1989; 15(2):215-225
- 27 Pietreletti R et al. Surg Gynecol Obstet, 1989; 169(2):127-130

以外周血淋巴细胞数做为评价急性放射病严重程度的标准

Суворова ЛА и др

摘要: 切尔诺贝利核电站事故病人外照射剂量与外周血淋巴细胞数间有一定的相关性。发现照后第1天无明显相关, 第2天有相关倾向, 第3至第6天相关性良好。但用3~6天的淋巴细胞平均数预测急性放射病严重程度的准确率仅50%~52%, 而配合相邻组病人临床表现预测的准确率达88%。因而, 推测人外周血淋巴细胞至少是由辐射敏感性不同的两部分组成, D_0 值分别为0.43Gy和5.47Gy。

众所周知, 外周血淋巴细胞数可作为辐射损伤受照剂量的早期生物指示剂之一, 并发现淋巴细胞数的变化与照射剂量相关。但同时也观察到用淋巴细胞实验评价剂量时, 差异性很大。造成这种差异的最主要原因是: 健康人本身淋巴细胞数的个体差异就很大, 其次是剂量估算不准确及观察例数少。

用外周血淋巴细胞数作为照射的生物指示剂继续以往的工作, 所不同的是对相同类型照射条件下观察例数较多。对照射后一周内(1, 2, 3, 4, 6天)的90个病例测定外周血淋巴细胞数, 照射剂量从0.1至13.7Gy。根据辐射剂量资料, 结合核电站事故现场情况, 以及原发性反应症候群的大量出现(恶心、腹泻、呕吐以及皮肤和粘膜充血), 推断罹难者主要是受相对均匀的 γ 辐射外照射作用, 并伴有 β 或 γ 放射性核素沾染皮肤, 以及这些核素进入体内造成小剂量的内照射。剂量判断主要依据外周血淋巴细胞培养的细胞遗传学研究结果。照射当天为零, 大多数患者都在照后1至6天内(除第5天)住院

验血, 做外周血形态学研究。

结果指出外周血淋巴细胞平均数的变化与患者受照剂量相关。另外还对照射后每天各个患者的淋巴细胞数与受照剂量做回归相关分析。结果表明, 照后第1天照射剂量与淋巴细胞数无明显相关。回归相关方程式 $N_1 = 815e^{-0.0976D}$, $r^2 = 0.118$, N_1 为照后1天淋巴细胞数/mm³, D 为照射剂量, r^2 为决定系数。照后第2天有回归相关的倾向, $N_2 = 925e^{-0.158}$, $r^2 = 0.43$ 。从第3天始至照后6天内, 淋巴细胞数与照射剂量的相关性良好, 各天相应的回归相关方程式为: $N_3 = 1307e^{-0.256D}$, $r^2 = 0.77$; $N_4 = 1194e^{-0.215D}$, $r^2 = 0.64$; $N_5 = 1200e^{-0.246D}$, $r^2 = 0.67$ 。

为评价结果的可信性做离散分析, 发现剂量0.1~8.0Gy照后2~6天, 各剂量组内淋巴细胞平均数无显著差异($\alpha > 0.5$)。唯一例外是患者遭受8Gy以上照射, 该组照后第2天淋巴细胞平均数高于照后3, 4, 6天的观察值($\alpha = 0.01$)。

本实验结果与以往工作略有不同, 以往