

- 580
- 6 Bessho M, Hirashima K. Acta Haematol Jpn, 1982; 46: 1295-1306
- 7 Monchoux G et al. Environ Health Perspec, 1994; 102: 64
- 8 Smith PG et al. Br Med J, 1982; 284: 449-460
- 9 Morlier JP et al. Radiat Prot Dos, 1994; 56: 93-97
- 10 Ootsuyama A, Tanooka H. Radiat Res, 1988; 115: 488-494
- 11 Ootsuyama A, Tanooka H. Radiat Res, 1993; 134: 244-246
- 12 Ames BN et al. Proc Natl Acad Sci USA, 1993; 90: 7915-7922
- 13 Liu SZ. Cellular and molecular basis of the stimulatory effects of low dose radiation on immunity. In《High Levels of Natural Radiation 1996》(Editors Wei, Luxin; Sugahara, Tsutomu and Tao, Zufan). Elsevier Science BV., Amsterdam. 1997, 341-353
- 14 Wei LX. High background radiation area—an important source of exploring the health effects of low dose ionizing radiation, in《High Levels of Natural Radiation 1996》(Editors Wei, Luxin; Sugahara, Tsutomu and Tao, Zufan). Elsevier Science BV., Amsterdam. 1997, 1-14

(收稿日期: 1997-07-03)

## 急性放射病临床诊治研究进展

北京北太平路医院(北京, 100039) 叶根耀

**摘要:** 对近年来国外重大核辐射事故,如前苏联切尔诺贝利(CNB)核电站事故或巴西、萨尔瓦多、以色列、白俄罗斯、爱沙尼亚等放射事故临床诊治结合国内经验进行分析介绍。照后早期分类中注意到呕吐开始时间更多地与照射剂量率关系密切以及和腮腺肿大的意义。淋巴细胞染色体畸变发展核型自动分析装置提高工效,微核率(CB阻滞法)较简便。早熟染色体凝集可6小时后出结果。治疗中探讨了造血干细胞(骨髓、脐血)移植和造血因子(如GM-CSF)特别是TPO(血小板生成素)应用的前景。

**关键词:** 急性放射病 临床诊治

近年来国内外核辐射或放射事故不断发生<sup>[1-6]</sup>,特别是1986年前苏联切尔诺贝利(CNB)核电站辐射事故<sup>[7,8]</sup>和1990年我国上海<sup>60</sup>Co源放射事故,都动用了大量的人力和物力。1994年爱沙尼亚<sup>137</sup>Cs放射事故<sup>[9,10]</sup>和类似的1996年我国吉林<sup>192</sup>Ir放射事故均具有极不均匀全身照射和肢体局部剂量特大的特点。

急性放射病的救治是核武器损伤和核事故医学应急处理的重要环节,受到国内外学者的重视。近年来由于基础医学、生物高新技术和临床治疗学的进展和相互渗透,加上上述不断发生的重大核事故的救治经验,使辐射或放射事故的救治、认识和处理水平有所提高。平时辐射或放射事故病人,因放射性性质和强度不同、照射方式各异,短时间或迁延

性、比较均匀或极不均匀,常不似教科书上描述者典型,兹概述近年进展如下。

### 1 CNB核电站辐射事故医学处理的特点<sup>[7,8]</sup>

(1)复合的致伤因素: CNB特大辐射事故中,事故现场以及扑灭火灾人员受到不同来源照射的复合致伤因素,主要是电离辐射,部分病例有热烧伤和机械伤。

(2)复合伤或混合伤: 在145例确诊为急性放射病(ARS)中,有58例复合放射性烧伤和(或)热烧伤、机械伤,以及除了2例因有广泛的蒸汽烧伤而使放射性核素较多地通过创面进入体内(<sup>137</sup>Cs和<sup>134</sup>Cs活性分别为40和80MBq,<sup>131</sup>I分别为450和100MBq,全身内照射剂量分别估算为1Sv和2Sv,都伴有少

量的核素吸入,最大的<sup>137</sup>Cs和<sup>134</sup>Cs活性为7.4MBq)

皮肤损伤发生于一半以上的ARS病人,而且III度和IV度以上的ARS病人基本上都有皮肤损伤,这就对救治ARS带来很大的难度。在皮肤损伤发生的频度、体表部位和范围及其严重程度和ARS的严重程度之间具有确切的相互关系,二者又能相互加重。

### 2 照后早期分类与应急处理

简单的指标有利于基层第一线救治人员在72小时内进行快速分类诊断。

#### 2.1 最初反应

主要是呕吐出现的时间和严重性,在最严重的病人中,事故后15~30分钟就发生恶心和呕吐,其后24小时内的症状有疲乏、发热、腹泻等,体征有腮腺肿大,皮肤和粘膜出现充血、红斑、水肿等;数天及两周内皮肤变化可作为半定量指标。还要观察外周血淋巴细胞下降的程度与时间。有条件时观察骨髓细胞或外周血淋巴细胞的染色体畸变(以双着丝点为主)。

#### 2.2 早期分类指标的再认识和评价

CN B核电站事故与上海1990年事故经验均认为,呕吐开始时间(小时或分钟)不但与总剂量有关,更多地与照射剂量率关系密切,还可能与受照敏感部位有关,如图1图2所示<sup>[8]</sup>。

图2中的  $T_p = 2.48P^{-0.50}$ ,  $T_p$ 为呕吐开始时间(h),  $P$ 为照射剂量率(Gy/h),如该病人所受剂量率为10Gy/h,则呕吐开始时间  $T_p = 2.48 \times 10^{-0.50} = 0.78h$ ,与图2三条曲线的中间粗线所表示的时间相符。1990年上海放射事故,总剂量分别为12Gy、11Gy、5.2Gy、4.1Gy的4例,由于受到短时间内一次性比较均匀的高剂量率0.2~4.7Gy·min<sup>-1</sup>的全身照射,均于1小时内开始呕吐。

受照后数小时内出现的初期皮肤红斑,是受照约12~20Gy后影响到皮肤生发层的

阈反应现象,约在24小时后达高峰,一般在数天后消退,是破坏毛细血管的后果:扩张和通透性增加。在CNB辐射事故中可能由中能至高能的β射线所致,如由γ射线引起,在24h或24h内出现者,表明接受了致死或接近致死剂量6Gy以上的照射。在CNB事故中最可能由热能引起。早期热能引起疼痛,而电离辐射不引起疼痛,二者可鉴别。

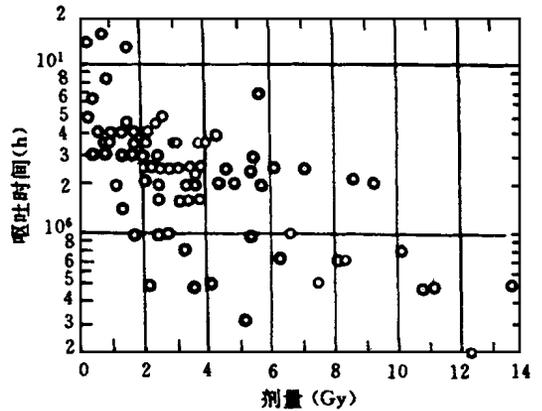


图1 切尔诺贝利事故中急性放射病病人呕吐开始的时间与所受剂量之间的关系

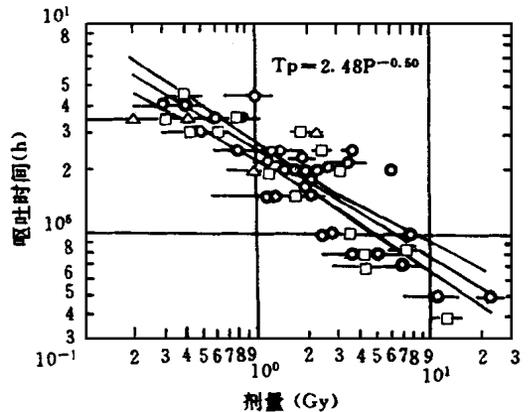


图2 切尔诺贝利事故中急性放射病病人呕吐开始的时间与所受剂量率之间的关系

2.3 照后3~4天可得到生物剂量初步估算。淋巴细胞染色体畸变(CA),以非稳定性畸变(Cu)如双着丝粒和环为主,Poisson分

布检验可提示不均匀度。80年代发展起来的核型自动分析装置(Cytoscan),可提高工效及快速提供大量人群剂量。淋巴细胞微核率(CB阻滞法)较为简便,但有干扰因素。美军放射生物研究所等经常提供培养的中国仓鼠细胞(M-CHO),通过早熟染色体凝集(PCC)技术,可在取血后6h得出结果( $1 \sim 10\text{Gy}$ )。

#### 2.4 照后对症处理及运输

消呕宁止吐效果较好;照后1天尤以6h内应用雌激素药物复合辐射防治药物,对中、重度骨髓型ARS有效;此外,早期低分子右旋酞酐静滴等改善微循环措施也很有效。CNB事故中,通过车辆和飞机输送伤员,即使是最重的,也未使病情恶化<sup>[8]</sup>。

#### 2.5 可疑病例的诊断

在照射史不明或未考虑到接触放射源情况下,要避免漏诊,延误抢救时机和效果。国内外都有这类经验教训<sup>[8]</sup>。可疑病例取血查淋巴细胞CA,常可获得确诊。

### 3 辐射后造血等损伤的机理和临床表现

除注意电离辐射对造血干细胞的损伤和调控外,也应重视对骨髓血窦造血微环境的损伤。在早期,凝血系统激活,一过性纤维蛋白原升高,血小板聚集功能增强,出现高凝状态;后期减弱,加上血小板量与质的变化,发生出血,乃至播散性血管内凝血。免疫与造血密切相关,骨髓造血干细胞是淋巴系祖细胞前体,T细胞亚群变化,CD4/CD8比值下降,原有过敏体质者,IgE明显上升。此外,免疫功能低下与紊乱,粒-巨噬细胞系量与质的减弱,也是急性照射后发生感染的主要原因。

### 4 有分类诊断意义的放射生物剂量计

#### 4.1 淋巴细胞CA

除Cu外,另一类缺失、易位、倒位等稳定性畸变(Cs),可推测原先照射剂量。

#### 4.2 染色体彩涂或荧光原位杂交(FISH)

为细胞遗传学的前沿技术,能快速识别

人类第124与其他染色体间易位,在荧光显微镜下快速计数。

#### 4.3 体细胞基因突变检测技术

T淋巴细胞次黄嘌呤磷酸核酸转移酶(HPRT)位点突变测定<sup>[11]</sup>,突变频率与辐射剂量呈正相关,但一般需数周培养方出结果,多用于远后效应;血型糖蛋白(GPA)基因突变技术检测,突变频率与辐射剂量呈正相关,主要缺点是只适用于占人群约50%的M/N杂合子;T淋巴细胞受体(TCR)基因突变测定,也多用于远后效应观察。

#### 4.4 顺磁共振(ESR)技术的应用

曾用于1982年挪威事故病人裤袋中硝酸甘油片<sup>[8]</sup>、1986年CNB核电站事故病人牙釉、1994年爱沙尼亚病人内衣测定<sup>[10]</sup>。

### 5 国际事故性放射病数据库与咨询系统的建立

80年代后期,西德与前苏联合作,收集了546例事故性ARS病例,建立了计算机数据库与咨询系统,便于事故时使用<sup>[12]</sup>。

### 6 治疗方面新进展

#### 6.1 造血干细胞移植在ARS中的重新认识

至今尚无一次大于10Gy高剂量率全身事故性ARS进行骨髓移植或造血因子后成活的临床病例报道。CNB核电站事故中对6例合并严重烧伤的病人进行了胎肝细胞移植,全部死亡,难以对其效果作出评价,仅1例63岁妇女受照8~10Gy,移植1个18周男性胎肝,照射后30天(移植后17天)死亡,在荒芜的骨髓涂片上,出现众多的女性核分裂相,表明病人骨髓开始再生。对13例(4.4~13.4Gy)照后4~16天进行了异基因骨髓移植(BMT),除2例(各为5.6Gy、8.7Gy)骨髓自身恢复存活外,余11例均死于并发的皮肤或肠道损伤、间质性肺炎(IP)或BMT并发的急性慢性抗宿主病(GVHD)等,后者占4例<sup>[13]</sup>。Guskova等<sup>[7]</sup>在对比骨髓移植组和

对照组的活存或死亡原因(表1)后指出,死于皮肤和肠道损伤者两组相似,而BMT组则反而多4例死于GVHD等,活存数下降,因而前苏联学者审慎地认为,在类似CNB核电站事故情况下,同种异基因骨髓移植(Allo-BMT)的作用是有限的,并认为小于9Gy的一次性全身照射,造血损伤有可能恢复。

在临床治疗学上,Allo-BMT倾向于建立无亲缘关系的人类白细胞抗原(HLA)相合的骨髓供者库,对高危放射工作人员建立HLA档案资料。以粒细胞集落刺激因子(G-CSF)等动员的9例同种异基因外周血干祖细胞移植(Allo-PBPCT)采用新药FK506(facrolimus)预防GVHD,比甲基强的松龙(MP)更为有效<sup>[18]</sup>。通过CD34<sup>+</sup>免疫吸附从骨髓或外周血浓集干祖细胞,去除T细胞的Allo-CD34<sup>+</sup>细胞移植成为热点。据美、德、法、日等137例初步结果提示,Allo-PB(外周血)或BM的CD34<sup>+</sup>细胞移植在迅速诱导稳定造血重建的同时,可降低急、慢性

GVHD的发生率和严重程度<sup>[19]</sup>。脐带血具有抗原性能弱、GVHD少、来源易得的优点,因而在ARS中的治疗前景受到注意,自1988年首例成功以来,约有200例儿童和较小成人的恶性血液病或遗传性疾病患者进行了HLA相合的同胞脐带血移植,最初44例移植成功率90%,与Allo-BMT相比,造血重建稍延迟,GVHD发生率及程度均较低,白血病复发率相近(GVL作用弱)。法国巴黎1995年计划建立20000例脐带血库<sup>[9]</sup>,纽约血液中心自1992年至1996年9月,库存已达6500单位以上<sup>[18]</sup>。此法缺点是不能提供大个子成人移植所需的细胞,有传递遗传性疾病危险;脐带血被母体细胞污染能导致致命的GVHD,母体细胞的安全阈值还不很清楚,尚须研究确定病人体重和年龄限度,虽有少数较大儿童和成人移植成功的报道。体外扩增CD34<sup>+</sup>细胞及早期祖细胞可能扩大应用于成人的范围。

表1 骨髓移植组和对照组的活存或死亡原因比较

照射量范围 (Gy)	骨髓移植组				对照组		
	病人数	死亡原因		活存数	病人数	死亡原因	
		(1)	(2)			(1)	活存数
< 6.5	4	0	3	1	5	0	5
6.5~ 9	3	2*	0	1	4	3	1
> 9	6	5	1	0	5	5	0
合计	13	7	4	2	14	8	6

(1)皮肤和肠道损伤;(2)骨髓排异(GVHD)和感染;\* :尸检组织学检查有GVHD

## 6.2 造血因子的应用

这是ARS治疗中的一条新战线,并有巨大的应用前景。除粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)较早面市外,重组的G-CSF、促红素(EPO)、白细胞介素1~17(IL1~17)、肿瘤坏死因子(TNF)、干扰素(IFN)等不少通过小鼠、犬、猴从实验室至临床的研究。EPO对改善贫血有效,GM-CSF、G-CSF

已大量应用于临床肿瘤放化疗后及BMT中,对缩短粒细胞减少期有明显疗效。GM-CSF应用于巴西<sup>[1,4]</sup>、萨尔瓦多<sup>[2]</sup>、以色列<sup>[3,5]</sup>、白俄罗斯等<sup>[6]</sup>放射事故,我国用于山西圪州事故来京病例及同年武汉事故病例。1996年吉林病例取得在重度以下骨髓型ARS改善病情及缩短粒细胞减少期疗效。值得一提的是,美军放射生物研究所的80年代

后期工作表明,通过控制感染、抗生素、输注经 15Gy照射后的新鲜血小板等临床支持疗法,使实验犬的  $LD_{50/30}$  从 2.60Gy 增至 3.38Gy(中线剂量)。G-CSF或 GM-CSF加入临床支持疗法后,能使 3.5Gy和 4.0Gy照射后 60%和 100%死亡转至 100%活存,并缩短中性粒细胞减少期,感染易于控制。

1991年白俄罗斯 1例放射事故病人,全身比较均匀受照 12~15Gy<sup>[6]</sup>。国际上出现过进行造血干细胞移植,以德国 Fliedner为一方<sup>[8]</sup>认为,在此剂量下(如 1946年 Los Alamos和 1975年 Brescia病例)从粒细胞反应格局计算机计算模式得出的残留完整的干细胞几乎近于 0,不进行外源性干细胞植入不可能恢复;以前苏联学者加上美国的 Gale教授为一方,基于 CNB核事故 BMT的负经验,决定只用细胞因子之间的争论。该例第 3~6天和 16~39天用了 GM-CSF,6~31天加用 IL-3,第 20天白细胞上升,60~100天波动于  $10 \times 10^9/L \sim 50 \times 10^9/L$  之间,但血小板未增加,靠输血小板悬液维持,至 100天仍在  $10 \times 10^{10}/L$  以下,照后 113天死于双侧肺炎和内出血,比 CNB辐射事故中进行 BMT后的病例(受照 10.2Gy)在照后 91天死于 IP和 GVHD者为长。上面的白俄罗斯病例和临床上 BMT病例,一般血小板均较难恢复,国际上进行了促血小板生成细胞因子的研究。1994年后陆续出现 flit3/flk2配体和 C-mpl配体[商品名分别为巨核细胞生长发育因子(MGDF)和血小板生成素(TPO)],其中 TPO对巨核细胞的生成和血小板产生有明显作用<sup>[14~17]</sup>,据 1996年第 38届美国血液病学会资料<sup>[18]</sup>,TPO已大量应用于肿瘤和白血病化疗后血小板的提升;对再障和 MDS及特发性血小板减少性紫癜病人,可使血小板增多。此外,IL-6单用或伍用 G-CSF、IL-3能加速化疗后血小板提升。

### 6.3 并发症的治疗

事故性一次性高剂量率全身照射常并发

IP而死亡,虽有机理研究进展,尚缺乏有效治疗措施,曾有人提出肺移植<sup>[9]</sup>,但 ARS极期中难以做到。另一并发症为局部极高剂量照射,如爱沙尼亚、吉林事故,照射在四肢者,可以早期截除,如在躯干则难以处理。

6.4 静脉输注 合理胃肠外营养为主的提供从烧伤、创伤等临床治疗上的进展,提供碳水化合物、脂肪双能源和必需蛋白质,必需维生素及微量元素在吉林事故病例中获得正氮平衡及体重增加等良好疗效,顺利渡过全身照射、大面积局部放射损伤及手术截肢等干预,国外 ARS中未见类似描述。

### 6.5 感染的防治

全环境保护超净技术应用,大量丙种球蛋白依病情需要输注;各类新型抗生素,包括抗真菌药伊曲康唑、两性霉素乙,抗病毒药如无环鸟苷、丙氧鸟苷等的使用。我国一些事故中用过胎肝细胞移植或输注,起过增强免疫和抗感染作用,也可能有部分一过性植入,受到国外同行较好评价<sup>[8]</sup>。

总之,从日本 1945年原爆病例处理、1952年美国 9个病例详尽报道、近年一系列事故包括 CNB特大辐射事故救治,虽在基础研究、临床救治骨髓型 ARS上取得不少进展,但对并发症如 IP防治、肠型和脑型 ARS仍是今后研究的难点。

### 参考文献

- 1 Brandao-Mello CE et al. Health Phys, 1991; 60: 31
- 2 REAC/TS Responds to EI Salvador Accident, REAC/TS Newsletter Spring, 1989. 1
- 3 Shimon S et al. REAC/TS, 1990 1-4
- 4 Olivera AR et al. The goiania radiological accident personal communication, 1993. 1
- 5 IAEA The radiological accident in soREQ, Vienna, Austria, 1993. 1
- 6 REAC/TS Newsletter. Summer, 1993. 1
- 7 Guskova AK et al. Appendix of sources, effects and risks of ionizing radiation UNSCEAR 1988 Report to the general assembly with annexes United Nations, New York, 1988. 613-647.

- 8 Ricks RC, Fry SA. The medical basis for radiation accident preparedness II, clinical experience and follow-up since 1979, New York, Elsevier, 1990 3-12
- 9 IAEA. Report at the 5th WHO RAMPAM meeting, Paris, 1994 1
- 10 Igor A. Gusev et al. Report of the sixth coordination meeting of WHO collaborating centres in REM PAN, Hiroshima, Japan. 23-25, Oct, 1995 85-94
- 11 Park MS et al. Radit Res, 1995; 14: 11-18
- 12 Kindler H et al. Radit Res, 1995; 14: 10
- 13 Baranov A et al. N Engl J Med, 1989; 32: 205
- 14 Kaushansky K et al. Nature, 1994; 369 568
- 15 Wage S et al. Nature, 1994; 369 574
- 16 Metcalf D. Nature, 1994; 369 519
- 17 Sauvage FJ et al. Nature, 1994; 369 533
- 18 Przepiorka D et al. Blood, 1996; 88 (suppl): 395a(1568)

(收稿日期: 1997-07-11)

## 辐射危害评价的概念与进展

中国辐射防护研究院(太原, 030006) 孙世荃

**摘要:** 对辐射危害评价的概念、发展、框架结构、研究内容进行介绍,指出它是放射医学研究的一个新领域,是联结放射医学与辐射防护的桥梁。还介绍了辐射遗传效应及辐射致癌效应危险评价的新进展。

**关键词:** 辐射危害评价 辐射致癌 辐射遗传

### 1 辐射危害评价与放射医学

辐射危害评价是放射医学研究中的一个新领域。放射医学研究辐射照射引起的健康影响及辐射损害防治的原理与手段。放射医学研究的对象随着人类对射线与核能应用的发展而有所变迁。

早年放射医学主要研究射线临床应用引起的局部放射损伤和肿瘤放射治疗的生物学原理,这是放射医学发展的第一阶段,被称为医学放射生物学。1895年伦琴发现X射线,时过一年就报道操作人员手部皮肤放射损伤96例,因此,应该说放射医学从这时就开始了。二次大战末期核能被用于战争,原子弹爆炸的高剂量全身照射引起的急性放射病受到人们极大关注,出现了原子医学,这是放射医学发展的第二阶段。50年代中期之后,核大国相继进行大当量大气层核试验,国际社会和公众深切关注核试验落下灰以及辐射源与核能广泛应用后引起的长期低剂量照射。从此人们对辐射健康危害的研究不断从高剂量照射向低剂量照射,从近期效应向远期效应,

从确定性(必然性)效应向随机性效应,从个体分析向群体分析,从定性评价向定量评价方面扩展。扩展的主要目的是希望通过辐射照射特别是低剂量照射危害的定量评价为制定辐射防护剂量限值提供医学证据。这是放射医学发展的第三阶段。这个阶段可以从1955年针对核试验健康评价成立UNSCEAR(联合国原子辐射效应科学委员会)时算起,但是放射医学界多数人是从1977年ICRP第26号出版物发表后开始认识的。近年ICRP第60号出版物和UNSCEAR BEIR(电离辐射生物效应委员会)一系列新报告为发展与完善辐射危害评价体系做出了重要贡献。

放射医学发展的上述三个阶段并不是相继取代而是相继补充。在辐射危害评价逐渐形成自己相对独立的学术体系的同时,放射生物学与放射损伤仍是当今放射医学研究中的重点。

### 2 辐射危害评价的框架结构与研究内容

辐射危害评价以辐射剂量学、放射生物