

文章编号: 1001-098X(2003)04-0178-04

中子急性放射病的特点及治疗研究进展

王欣茹, 罗庆良, 王宝勤, 董书魁

摘要: 中子可对机体造成多种损伤而导致 ARS (急性放射病)。中子 ARS 胃肠道症状重, 早期死亡率高, 缺乏特异性治疗方法, 综合对症治疗是救治的基本手段, 细胞因子可改善造血功能。分子生物学技术的快速发展和研究工作的不断深入, rhIL-11 (重组人白细胞介素 11) 等一批促进胃肠黏膜再生的细胞因子的出现, 为中子 ARS 的临床救治带来了新的希望。

关键词: 中子; 急性放射病; 重组人白细胞介素 11; 治疗

中图分类号: R18.05, R818.71 **文献标识码:** A

The characters and developments of therapy and research of neutron-induced acute radiation sickness

WANG Xin-ru, LUO Qing-liang, WANG Bao-qing, DONG Shu-kui

(Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

Abstract: Neutron radiation will exert seriously lesions on body and lead to acute radiation sickness (ARS). Neutron-induced ARS is characterized by complicated symptoms of gastrointestinal, high earlier death rate and lacking of specially therapeutic approaches. The primarily curable method is to treat patients with comprehensive means such as anti-infection, anti-bleeding and blood infusion, et. Cytokines can improve the hematopoietic functions of bone marrow. With the rapid development of the molecular biology and the emergence of cytokines such as recombinant human interleukin-11 that could help the regeneration of the gastrointestinal mucosa, neutron-induced ARS will be treated with new methods.

Key words: neutron; acute radiation sickness; recombinant human interleukin-11; therapy

自中子被发现以来, 对它的研究就没有停止过, 但多集中于对 RBE (相对生物效应) 的研究^[1,2], 而对中子照射所致 ARS (急性放射病) 的救治尚缺乏广泛和深入的研究。事实上, 无论是核战争或核恐怖还是核事故, 均可招致大量的中子 ARS 病人。

虽然中子 ARS 的基本特点与 γ 射线引起的 ARS 有相似之处, 但胃肠道损伤重、早期死亡率高又有其独特性, 因此, 深入开展中子 ARS 治疗研究具有重要的战略和现实意义。

1 中子损伤的特点

中子是高 LET (传能线密度) 辐射, 可使被照射物产生感生放射性, 与组织作用时, 形成大量的电离粒子, 产生高密度电离, 引起生物介质的损伤。裂变中子的 RBE 值随着动物个体的增大而降低, 而低能中子的 RBE 值高于裂变中子的 RBE 值^[3]。中子照射后可使机体在分子、细胞水平上发生改变从而导致多系统损伤。

1.1 对 DNA 的损伤

中子所致 DNA 损伤主要是链断裂, 中子辐射所致 DNA 单链断裂数比 γ 射线少, 而双链断裂数

收稿日期: 2003-03-06

基金项目: 全军十五指令性课题 (01L019)

作者简介: ①王欣茹 (1968-), 女, 军事医学科学院放射医学研究所 (北京, 100850) 实验师, 硕士研究生, 主要从事急性放射病治疗研究。

②罗庆良 (1952-), 男, 军事医学科学院放射医学研究所研究员, 主要从事急性放射病治疗研究。

③王宝勤 (1941-), 男, 军事医学科学院放射医学研究所副研究员, 主要从事急性放射病治疗研究。

④董书魁 (1953-), 男, 第二炮兵总医院检验科 (北京, 100088) 主任, 主要从事急性辐射损伤生物效应研究。

审校者: 军事医学科学院放射医学研究所 毛秉智

要远远多于 γ 射线, DNA双链断裂是细胞死亡的致死性损伤因素。利用彗星电泳技术观察单能中子照射的人外周血淋巴细胞, 看到包含大量细小DNA碎片的长长的彗尾。用原子显微镜观察到中子照射后DNA双链短小, 片段增加, 聚集存在, 称之为DNA簇集损伤。

1.2 对细胞形态的改变

裂变中子0.5~4.5Gy照射小鼠后, 在透射扫描电镜下观察到小鼠淋巴细胞表面绒毛消失, 表面变光滑; 细胞质内出现大小、形状各异的突起; 细胞器和核膜也有改变。热中子照射人红细胞后, 损伤的红细胞由饼形变为球形。

1.3 对胃肠道的损伤

动物实验表明, 受亚致死、致死剂量中子或中子/ γ 混合照射可引起ARS, ARS的严重程度与中子的剂量或中子/ γ 的比值有关, 中子的剂量越大, 所占比例越高, 对机体的损伤就越重。小肠细胞的损伤是肠道损伤的基础, 中子照射后, 引起小肠绒毛损伤、小肠平滑肌结构和小肠壁神经丛的改变以及小肠细胞的丢失、隐窝细胞完整性的改变, 导致胃肠道症状严重, 如胃肠道出血、食欲减退、恶心、呕吐、腹泻及电解质紊乱^[4], 动物早期死亡增加。

1.4 对造血系统的损伤

造血系统对辐射敏感, 不同比例的中子/ γ 混合照射小鼠, 造血祖细胞的辐射敏感性随中子比例的增大而升高, 造血祖细胞的数量减少, 导致外周血白细胞、血小板数等迅速下降, 多在一周左右降至最低值, 比等效的 γ 射线早一周左右。在1999年日本东海村临界核事故^[5]中, 病例A、B和C受到大剂量中子/ γ 混合照射(中子剂量分别为5.4、2.9和0.8Gy, γ 射线剂量分别为8.5~13、4.5~6.9、1.3~2.0Gy), 其中病例A属轻度肠型ARS, 受照后数分钟出现恶心和呕吐, 10~20s的抽搐并伴有意识丧失, 1h后出现腹泻并持续两天, 照后100min外周血白细胞数为 $23 \times 10^9/L$, 淋巴细胞数为 $0.7 \times 10^9/L$; 另外二人在受照后1h开始呕吐, 分别在第3和7天淋巴细胞数降到零, 同时出现了血液浓缩的特征。3例病人的面部和手掌都出现红斑, 且红斑具有明显的边界, 同时皮肤敏感性升高。由此可见, 与低LET辐射引起的ARS相比, 中子ARS病情重、发展快, 预防和

治疗相对困难。

2 中子骨髓型ARS的预防和治疗

中子ARS与 γ 射线ARS有相似的特征, 又有其自身特点, 因而对 γ 射线ARS有效的药物和措施应用中子ARS的预防和治疗上有一定的局限性。因此, 中子ARS的预防和治疗原则是在与 γ 射线ARS基本相同的基础上, 又有其特殊要求。

2.1 中子ARS的预防

自从1949年Patt HM报道半胱氨酸能够预防急性辐射损伤以来, 人们都在积极研究更加有效的化学防护药物。Grachev SA等^[6]给受0.85MeV裂变中子照射小鼠联合使用巯基丙磺酸钠、胱胺和AET(异硫脲溴化氢化物), 可提高防护作用10%~20%; 中国仓鼠卵巢细胞接受热中子或超热中子照射前15min使用二甲基亚砷, 能够降低细胞染色体的突变率和缺失率。WR-1065和WR-33278不仅对 γ 射线诱导的DNA损伤有较好的保护作用, 对快中子诱导的DNA损伤同样有效。

2.2 中子ARS的治疗

2.2.1 综合对症治疗

中子骨髓型ARS的综合对症治疗原则包括抗感染和防治出血, 基本上与 γ 射线ARS的治疗相同, 但根据中子骨髓型ARS不同于 γ 射线ARS的特点, 对 γ 射线ARS的综合治疗措施需进行相应的修改和完善。感染是中子ARS的主要并发症和致死原因之一, 控制感染是治疗中的重要环节。针对中子ARS早期胃肠道症状严重, 照后早期应用肠道灭菌药和广谱抗生素。呕吐和腹泻可导致体液大量流失, 应及时补充液体以纠正呕吐和腹泻引起的水、电解质和酸碱失衡。根据病情建立不同等级的消毒隔离制度, 以对抗外源性感染。输注新鲜全血或血小板悬液仍是目前最有效的止血措施。输注HLA(人白细胞抗原)相合供体血液的效果较无关供血者好, 血小板供者应尽量固定, 以减少血小板抗体的形成机会。为了预防移植抗宿主病的发生, 输注的全血或血小板悬液须经 $20Gy^{60}Co$ 照射。使用安络血、维生素C、维生素P、维生素K、对氨基苯酸等, 可改善毛细血管功能及纠正凝血障碍。中子ARS出血往往加重贫血, 贫血又促进感染, 重要脏器的出血可导致死亡, 因此中子ARS早期积极的综合对症支持治疗是防止病人早期死亡

的关键措施。

2.2.2 适时应用细胞因子

造血细胞生长因子可促进造血细胞的增殖和分化,并对造血细胞系的作用有一定的特异性。一些细胞因子可以调节胃肠道干细胞对照射剂量的敏感性,降低胃肠道黏膜损伤的严重性。日本东海村临界核事故中,1例受到大剂量中子和 γ 射线混合照射患者接受了重组人粒细胞集落刺激因子、重组人促红细胞生成素和重组人促血小板生成素的治疗,照射后15d中性粒细胞计数达到 $0.5 \times 10^9/L$,23d时网织红细胞数上升到1%,27d时血小板数为 $50 \times 10^9/L$,造血因子的应用明显加快了自体造血功能的恢复^[7]。动物实验证明: β -3转移因子、IL-11(白细胞介素11)和角化生长因子按照相似原则给予接受放疗的癌症患者,可使小肠干细胞数量提高3~4倍^[8];照射前3h给予成年小鼠BB-10010(一种巨噬细胞炎症蛋白-1的类似物)200 $\mu g/kg$,可显著提高小鼠肠隐窝的数量^[9]。给肠炎HLA-B27小鼠每48h口服IL-11(500 $\mu g/kg$)一次,连续2周,能够抑制肠炎症状,调节肠平滑肌的功能^[10]。系统给予肠缺血小鼠IL-11,能够明显提高肠缺血小鼠对糖类和氨基酸的吸收能力^[11]。

2.2.3 造血干细胞移植

造血功能损伤是ARS的主要病理改变。目前有效的治疗措施,除综合对症治疗、输血和给予细胞因子外,造血干细胞移植已成为极重度ARS的根本性治疗措施,包括骨髓、脐带血和PBSC(外周血造血干细胞)移植。日本东海村临界核反应事故中,病例A照射后6、7d接受了其姐HLA相合的PBSC移植,经严格无菌隔离和造血因子、输血及抗生素等综合对症治疗后,PBSC植入,照射后16d外周血中性粒细胞超过 $0.5 \times 10^9/L$,胸骨及髂骨骨髓细胞培养出现造血灶,每个样品中30个细胞遗传学分析均为46,XX核型,移植植物抗宿主病与放射性皮炎并存,49d白细胞总数始终保持在 $10 \times 10^9/L$ 以上,但最终于照射后82d死于多脏器功能衰竭,该病人是首例接受HLA相合PBSC移植的ARS病例,也是此剂量照射后存活时间最长的一例;病例B属重度骨髓型ARS,因为没有与其HLA相合的同胞供体而首次接受了脐血干细胞移植治疗,在照射后9d给病人输注了5/6HLA位点相合的女性脐血,照后22d受者体内供者细

胞表型达47.9%,形成嵌合体,经造血因子、抗生素及局部植皮等综合对症治疗后,自身造血功能恢复,脐血移植起到了一过性的替代作用,该病人因为严重的放射性烧伤而接受了三次植皮手术,伤后180d因黏膜炎及全身一般情况进一步恶化、吸入性肺炎而出现多器官功能衰竭,最终于事故后210d死亡^[7]。

综上所述,由于中子照射后全身组织系统损伤,尤其是胃肠道症状突出而导致病人早期死亡。由此看来,控制早期胃肠道症状、促进胃肠黏膜的再生和修复是中子ARS救治的重点,目前对于中子ARS治疗的经验主要来源于 γ 射线ARS的治疗,相信随着分子生物学技术的发展和研究工作的不断深入,重组人白细胞介素11等一批促进胃肠黏膜再生的细胞因子的出现,必将为中子ARS的临床救治带来新的希望。

参考文献:

- [1] Holl V, Coelho D, Weltin D, et al. Ex vivo determination of the effect of whole-body exposure to fast neutrons on murine spleen cell viability and apoptosis [J]. Radiat Res, 2000, 154(3): 301-306.
- [2] Schmid E, Regulla D, Guldbkke S, et al. Relative biological effectiveness of 144 keV neutrons in producing dicentric chromosomes in human lymphocytes compared with ^{60}Co gamma rays under head-to-head conditions[J]. Radiat Res, 2002, 157(4): 453-460.
- [3] Tanaka K, Gajendiran N, Endo S, et al. Neutron energy-dependent initial DNA damage and chromosomal exchange[J]. Radiat Res(Tokyo), 1999, 40: 36-44.
- [4] Somosy Z, Horvath G, Telbisz Z, et al. Morphological aspects of ionizing radiation response of small intestine [J]. Micron, 2002, 33(2): 167-178.
- [5] Hirohiko TSUJII, Makoto AKASHI. International Symposium on The Criticality Accident in Tokaimura—Medical Aspects of Radiation Emergency Proceedings [M]. Japan: National Institute of Radiological Sciences, 2000.
- [6] Grachev SA, Sverdlo AG, Nikanorova NG, et al. Increased efficacy of radiation protection against fission neutrons using unithiol[J]. Radiat Biol Radiocool, 1999, 39: 258-260.
- [7] Nagayama H, Misawa K, Tanaka H, et al. Transient hematopoietic stem cell rescue using umbilical cord blood for a lethally irradiated nuclear accident victim[J]. Bone Marrow Transplant, 2002, 29(3): 197-204.
- [8] Booth D, Pitten CS. Protection against mucosal injury by growth factors and cytokines [J]. Natl Cancer Inst Monogr, 2001, 29: 16-20.

- [9] Arango D, Ettarh RR, Holden G, et al. BB-10010, an analog of macrophage inflammatory protein-1 α , protects murine small intestine against radiation [J]. Dig Dis Sci, 2001, 46(12): 2608-2614.
- [10] Greenwood-Van Meerveld B, Venkova K, Keith Jr. Re-combinant human interleukin-11 restores smooth muscle function in the jejunum and colon of human leukocyte antigen-B27 rats with intestinal inflammation[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2001, 299(1): 58-66.
- [11] Kuenzler KA, Pearson PY, Schwartz MZ, et al. Interleukin-11 enhances intestinal absorptive function after ischemia-reperfusion injury [J]. Pediatr Surg, 2002, 37(3):457-459.

文章编号: 1001-098X(2003)04-0181-03

放射性食管炎的研究概况

韩冰, 刘丽波, 陈大伟*

摘要: 放射性食管炎是常见于食管癌及胸部头颈部恶性肿瘤受照射后引起的一种继发证, 其发生发展受许多因素影响, 可以采取一定的治疗, 减少照射是预防的主要措施。

关键词: 放射性食管炎; 食管镜; 影响因素; 治疗

中图分类号: R818.05 **文献标识码:** A

Research survey of radiation esophagus toxicity

HAN Bing, LIU Li-bo, CHEN Da-wei

(School of Public Health Jilin University, Changchun 130021, China)

Abstract: Radiation esophagitis is a complication caused by radiation on esophagus cancer, chest, cephalic or cervical malignant tumors, whose occurrence and development are affected by many factors. Certain treatments can be taken, among which the reduction of radiation is the main step of prevention.

Key words: radiation esophagitis; esophagoscopy; influence factor; therapy

放射性食管炎是常见于食管癌及胸部、头颈部恶性肿瘤受照射后引起的一种继发证, 其发生发展受许多因素影响, 随着临床放疗的发展, 放射性食管炎的治疗和预防受到了人们的关注。

收稿日期: 2002-12-29

作者简介: ①韩冰 (1970-), 女, 吉林大学公共卫生学院 (长春, 130021) 硕士研究生, 主要从事临床放射治疗研究。

②刘丽波 (1963-), 女, 吉林大学公共卫生学院放射损伤教研室副教授, 硕士, 主要从事辐射细胞遗传学研究。

③陈大伟 (1962-), 男, 吉林大学公共卫生学院辐射防护学教研室副教授, 硕士, 主要从事辐射剂量学研究。

* 通讯联系人

审校者: 吉林大学公共卫生学院 金玉珂

1 剂量-效应关系

Maguire PD 等^[1]对 91 例 NSCLC (非小细胞肺癌) 接受高剂量放疗的资料进行了分析: 患者男性 53 例, 女性 38 例, 年龄中值 64 岁 (46~82 岁), 其中 I 期 16 例, II 期 3 例, III_a 期 40 例, III_b 期 30 例, IV 期 2 例, 放疗前吞咽困难者 6 例; 治疗参数中间剂量为 78.8 Gy (64.2~85.6 Gy), 急性与晚期食管损伤按 RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) 标准分级。病人特征、治疗因素与慢性食管机能异常的数据间相关性用单变量和多变量逻辑回归法分析, 结果表明, 10 例患者 (11%) 有 3 级急性损伤, 在临床单变量分析中, 放疗前吞咽困难与 3 级急性食管炎有很大相关性。