

文章编号: 1001-098X(2005)01-0030-03

·放射医学·

放射损伤对创面愈合的影响

史春梦 程天民

摘要 放射损伤合并创伤称为“放创复合伤”, 主要见于核爆炸、核事故和核恐怖活动, 也可见于临床放疗等病例, 其中创面或伤口愈合显著延缓是一个突出的医学问题。电离辐射延缓创面愈合的机制是“以细胞损害为关键环节的愈合诸因素调控失调”, 其中“细胞”同时包括造血细胞和修复细胞, 而“损害”则同时包括数量和功能的损害。对放创复合伤创面促愈的一个重要原则是要同时考虑增加创伤局部造血细胞和修复细胞的数量, 促进其功能。已经筛选获得了数种对放创复合伤具有促愈作用的药物和生长因子。成体多能干细胞的应用为放创复合伤等严重创伤的救治提供了新的思路和途径

关键词 辐射损伤; 创面愈合; 生长因子; 多能干细胞

中图分类号 R818.74 文献标识码 A

Effects of radiation injury on wound healing

SHI Chun-meng, CHENG Tian-min

(Institute of Combine Injury, State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract Combined radiation and wound injury (CRWI) often occurs under the conditions of nuclear explosions, severe nuclear accidents, radiological terrorism and radiotherapy accidents. A prominent medical problem is that this kind of skin wound is very complex and difficult to heal. The quantity and function damage of cellular components in the wound sites including hematopoietic cells and repairing cells plays key roles in the healing delay process. For the treatment of CRWI, promoting wound healing and the hematopoietic recovery should be considered simultaneously. Several chemical or natural drugs and growth factors have shown promoting effects on the wound healing in CRWI. Application of adult multipotent stem cells may provide a new promising way for the management of CRWI.

Key words radiation injury; wound healing; growth factors; adult multipotent stem cells

放射损伤合并创伤称为“放创复合伤”(combined radiation and wound injury, CRWI), 平时均可发生, 主要见于核爆炸和核事故, 也可见于临床放疗等病例。特别是随着核技术和放射性材料的扩散, 使恐怖分子制备粗制核武器和“脏弹”(常规爆炸物中混有放射性物质)等放射性物质散步装置(radiological dispersal device, RDD)成为可能^[1], 以攻击破坏核设施和使用粗制核武器与放射性物质散步装置为主要途径的核恐怖活动正在成为威慑人类社会安宁的危险手段。而在这些核与辐射突发事件对人员造成的伤害中, 放创复合伤是一种重要的创伤, 其中一个突出的问题是放射损伤导致创面或伤口愈合显著延缓, 成为“难愈性创伤”, 同时这也

是导致外源性感染和影响整体救治的重要因素。因此, 研究放射损伤对创面愈合的影响与机制以及有针对性的促愈措施是创伤医学和放射医学领域中的重要课题。

1 放射损伤对创面愈合的影响与机制

机体不同组织细胞对电离辐射的敏感性不一致。根据 Bergonie J 和 Tribondeau L 提出的细胞辐射敏感性与细胞的增殖能力成正比, 而与细胞的分化程度成反比的理论, 造血细胞对放射损伤敏感, 皮肤细胞次之。电离辐射对创伤愈合的作用与射线的种类、照射剂量、照射方式和照射时间等因素密切相关。通常, 照射剂量越大、照射时间越长, 其延缓愈合的程度也越重。对于局部照射, 相同剂量的软 X 射线对愈合的延缓作用强于 γ 射线和硬 X

射线。这与软 X 射线波长较长、电离密度相对较大、穿透能力较弱有关,大部分射线被浅层皮肤吸收,加重皮肤损伤^[2]。对于全身放射损伤,局部创伤的愈合情况与机体的整体情况相互影响。综合已有文献,2Gy 以下全身照射对创面愈合基本上没有影响;4Gy 以下可延缓创面愈合;超过 4Gy,创面愈合则显著延缓;而 7Gy 以上全身照射后由于造血功能的明显损害,如不给予治疗,通常未待创面愈合,动物已经死亡。在此基础上获得了较为系列的电离辐射延缓创面愈合的量效与时效关系公式,可为群体判估放创复合伤伤情发展提供重要的基础数据^[3,4]。

创伤愈合是一个复杂有序的过程,涉及造血细胞反应、修复细胞反应和细胞外基质与生长因子反应等过程,其中细胞反应是整个修复过程中的关键环节。大剂量电离辐射作用明显延缓创伤愈合的病理过程主要表现为:造血功能受抑,炎症反应削弱,特别是创伤局部浸润的巨噬细胞和中性粒细胞等炎性细胞显著减少,创伤启动过程延迟;血管损害,内皮细胞变性、坏死,出血较明显;肉芽组织形成和成熟均明显减缓,成纤维细胞数量和功能受损;再上皮化过程延迟,愈合时间延长。近年从分子层面的研究进一步深化了对电离辐射延缓创面愈合机制的认识^[5-9]。研究表明,造血细胞来源减少和射线引起的凋亡增加是导致创伤局部炎性细胞数量减少的重要原因,而射线作用致细胞增殖受抑和凋亡增加是成纤维细胞数量减少的重要原因。与细胞增殖密切相关的增殖性细胞核抗原(proliferate cell nuclear antigen, PCNA)、细胞周期素 E(cyclin E)、细胞周期素依赖性激酶 4(cyclin-dependent kinase 4, CDK4)等分子表达降低,抑制细胞周期 G₁ 期向 S 期的过渡是造成细胞增殖受抑的重要机制;而 bax 等促凋亡基因的表达增加和 bcl-2 等抗凋亡基因的表达下降是造成细胞凋亡增加的重要机制。进一步研究还发现,除细胞数量减少外,细胞功能也受到了明显影响,突出表现为胶原、纤维粘连蛋白等细胞外基质分子和碱性成纤维细胞生长因子、转化生长因子 β 等生长因子的合成与分泌降低。

综合上述研究,电离辐射延缓创面愈合的机制是“以细胞损害为关键环节的愈合诸因素调控失调”,其中“细胞”同时包括造血细胞和修复细胞,而“损害”则同时包括数量和功能的损害。这与由

于感染等因素引起的以局部修复细胞损害为主的慢性溃疡和难愈性创面明显有别。

2 放射损伤致难愈创面的治疗

对于单纯创伤的治疗目前已有多种成熟的方法和措施,但由于合并放射损伤的创伤与其他难愈创伤在愈合延缓机制上的不同,对这些在单伤中应用有效的方法和措施在放创复合伤中的效果需要重新评价。根据其创伤难愈机制,对放创复合伤创面愈合的一个重要原则是要同时考虑增加创伤局部造血细胞和修复细胞的数量,促进其功能。

通过对多种化学药物和天然药物的研究,已经筛选获得了数种对放创复合伤具有促愈作用的药物。我们的研究^[4]表明,苯妥英钠对合并全身放射损伤的皮肤软组织创伤也具有明显的促愈作用,同时对造血功能恢复也有一定的促进作用。从美洲大蠊体内提取的一种特殊的多元醇类化合物 W11-a12 也对放创复合伤具有良好的促愈作用。粉防己碱能降低血管通透性,具有抗炎作用,对单纯皮肤损伤和烫伤有一定促愈作用,有研究表明,其可减轻单纯放射性局部皮肤炎症反应^[10],但对于放创复合伤的创面愈合则无促愈作用。此外,维生素 C 可以显著促进合并 γ 射线全身照射后皮肤创面的愈合,提高肉芽组织中的胶原含量,并增加成纤维细胞和毛细血管数量^[11]。姜黄素也可显著促进合并放射损伤创面的愈合,提高局部组织中胶原合成、DNA、一氧化氮、成纤维细胞与毛细血管的含量^[12,13]。

生长因子已成为促进创伤愈合的重要手段。有报道,血小板源性生长因子(platelet derived growth factor BB, PDGF-BB)和神经生长因子(nerve growth factor, NGF)对合并放射损伤的创面愈合有促进作用^[14,15],对其促愈机制研究发现,PDGF-BB 对 25Gy 局部照射的创面具有促愈作用,但对 8Gy 全身照射后的无炎细胞反应的创面则不能发挥促愈作用,这一结果提示 PDGF-BB 主要通过趋化造血细胞向创伤局部聚集来促进放创复合伤创面的愈合^[16];而 NGF 不仅可促进肉芽组织的生成,还可通过同时促进放射损伤后造血恢复,提高外周血白细胞数量来发挥促愈作用^[14]。生长激素能显著增加放疗后肠吻合术大鼠吻合口的牵张强度,减少术后并发症的发生,降低手术死亡率,提示其也可用于电离辐射所致的难愈创伤的治疗^[17]。但是生长因子活性维持时间较短,

基因转染则可望为难愈创伤治疗提供新方法。将PDGF基因直接导入大鼠皮肤或将基因转染大鼠皮肤成纤维细胞再植入局部创面均可促进创伤修复^[18]。

对于组织毁损严重的创伤,单纯药物和生长因子治疗难以达到理想效果,从根本上考虑必须补充健康的外源细胞以促进修复。单纯细胞移植、细胞转染外源基因后移植或细胞联合生物材料制备组织工程皮肤在促进严重损伤创面的修复中显示出良好前景。对受照后的皮肤深度创面直接注射自体成纤维细胞和骨髓基质细胞可明显促进愈合,提高愈合组织的牵张强度^[19]。对于细胞成分的选择,以往多集中于成纤维细胞和表皮细胞,但考虑到细胞培养周期和移植后的免疫排斥反应,近来干细胞的研究受到了广泛的重视,特别是存在于多种成体组织中的多能干细胞具有很强的增殖潜能和向多种组织细胞分化的能力,是组织修复细胞的理想来源。有研究将骨髓来源的间充质干细胞直接移植用于合并放射损伤创伤的促愈,结果显示了明显的促愈作用,创面成纤维细胞和毛细血管数增多,羟脯氨酸含量增高,创面愈合加快,进一步将其附载于无细胞的羊膜基质覆盖创面,显示了更好的促愈效果^[4]。另有研究发现,对放创复合伤全身移植多能干细胞同时促进了动物的存活率、全身造血恢复和局部创面愈合,表现出了多重治疗效果。这一结果为放创复合伤等严重创伤的救治提供了新的思路和途径^[20]。

3 结语

合并放射损伤的创伤,既是防原医学的难题,也是创伤医学中难愈创伤的代表性伤类,由于放创复合伤的创面难愈机制涵盖了创伤修复过程的各个阶段,因此其是深入研究创伤难愈机制的理想模型;同时也为有针对性促愈措施的研发提供了良好的筛选和评价的技术平台。深入研究这类复合伤具有重要的理论与实际意义。

参 考 文 献

- 1 Timins JK, Lipoti JA. Radiological terrorism[J]. *N J Med*, 2003, 100(6): 14-21.
- 2 Lowe AS, Walker MD, Cowan R, et al. Therapeutic ultrasound and wound closure: lack of healing effect on x-ray irradiated wounds in murine skin[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2001, 82(11): 1507-1511.
- 3 Kumar P, Jagetia GC. Modulation of wound healing in Swiss albino mice by different doses of gamma radiation [J]. *Burns*, 1995, 21(3): 163-165.
- 4 程天民, 冉新译. 合并放射损伤的创伤难愈与促愈研究的进展

与思考[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2002, 22(3): 145-148.

- 5 Carnevali S, Mio T, Adachi Y, et al. Gamma radiation inhibits fibroblast-mediated collagen gel retraction[J]. *Tissue Cell*, 2003, 35(6): 459-469.
- 6 Keller PF, Verin V, Ziegler T, et al. Gamma-irradiation markedly inhibits the hydrated collagen gel contraction by arterial smooth muscle cells[J]. *J Investig Med*, 2001, 49(3): 258-264.
- 7 Braunhut SJ, Medeiros D, Lai L, et al. Tempol prevents impairment of the endothelial cell wound healing response caused by ionising radiation[J]. *Br J Cancer Suppl*, 1996, 27: S157-S160.
- 8 Qu J, Cheng T, Shi C, et al. A study on the activity of fibroblast cells in connection with tissue recovery in the wounds of skin injury after whole-body irradiation[J]. *J Radiat Res*, 2004, 45(2): 341-344.
- 9 Qu J, Cheng T, Shi C, et al. Reduced presence of tissue-repairing cells in wounds combined with whole-body irradiation injury is associated with both suppression of proliferation and increased apoptosis[J]. *Med Sci Monit*, 2003, 9(10): BR370-BR377.
- 10 Chen YJ, Dai YS, Chen BF, et al. The effect of tetrandrine and extracts of centella asiatica on acute radiation dermatitis in rats[J]. *Biol Pharm Bull*, 1999, 22(7): 703-706.
- 11 Jagetia GC, Rajanikant GK, Baliga MS, et al. Augmentation of wound healing by ascorbic acid treatment in mice exposed to gamma-radiation[J]. *Int J Radiat Biol*, 2004, 80(5): 347-354.
- 12 Jagetia GC, Rajanikant GK. Role of curcumin, a naturally occurring phenolic compound of turmeric in accelerating the repair of excision wound, in mice whole-body exposed to various doses of gamma-radiation[J]. *J Surg Res*, 2004, 120(1): 127-138.
- 13 Jagetia GC, Rajanikant GK. Effect of curcumin on radiation-impaired healing of excisional wounds in mice [J]. *J Wound Care*, 2004, 13(3): 107-109.
- 14 Shi CM, Qu JF, Cheng TM. Effects of the nerve growth factor on the survival and wound healing in mice with combined radiation and wound injury[J]. *J Radiat Res*, 2003, 44(3): 223-228.
- 15 Eming SA, Whitsitt JS, He L, et al. Particle-mediated gene transfer of PDGF isoforms promotes wound repair [J]. *J Invest Dermatol*, 1999, 112(3): 297-302.
- 16 Mustoe TA, Purdy J, Gramates P, et al. Reversal of impaired wound healing in irradiated rats by platelet-derived growth factor-BB[J]. *Am J Surg*, 1989, 158(4): 345-350.
- 17 Wheelless CR, Zanagnolo V, Bowers D, et al. The effect of growth hormone on the bursting strength of ileal anastomotic segments in radiation-injured rat bowel [J]. *Gynecol Oncol*, 1998, 70 (1): 121-122.
- 18 Breitbart AS, Mason JM, Urmacher C, et al. Gene-enhanced tissue engineering: applications for wound healing using cultured dermal fibroblasts transduced retrovirally with the PDGF-B gene[J]. *Ann Plast Surg*, 1999, 43(6): 632-639.
- 19 Dantzer D, Ferguson P, Hill RP, et al. Effect of radiation and cell implantation on wound healing in a rat model[J]. *J Surg Oncol*, 2003, 83(3): 185-190.
- 20 Shi C, Cheng T, Su Y, et al. Transplantation of dermal multipotent cells promotes survival and wound healing in rats with combined radiation and wound injury[J]. *Radiat Res*, 2004, 162(1): 56-63.