

## ·临床放射医学·

## 极重度骨髓型与肠型急性放射病的救治进展

胡绪勋 艾辉胜

【摘要】 极重度骨髓型与肠型急性放射病(ARS)一直是医学难以攻克的热点问题。本文从 4 个方面概括 ARS 治疗的新进展:① WR-2721 作为细胞防护剂的机制和早期应用,可能阻断组织器官的不可逆性放射损伤;② 细胞因子治疗放射病的新进展,提出重视造血恢复后患者的免疫重建;③ 造血干细胞移植的适应证,骨髓间充质干细胞对放射病有重要治疗意义;④ 放射病的抗感染防护和治疗,临床真菌感染症状出现前,抗真菌用药的适应证。

【关键词】 辐射防护剂;细胞因子类;造血干细胞;急性放射病

【中图分类号】 R818.71 【文献标识码】 A 【文章编号】 1673-4114(2006)01-0056-04

### The progress in treatment of severe hematopoietic and intestinal form of acute radiation syndrome

HU Kai-xun, AI Hui-sheng

(Department of Hematology, Affiliated Hospital of Academy of Military Medicine Science, Beijing 100071, China)

【Abstract】 The acute radiation syndrome (ARS) is hard to be overcome as the hot medical problem. This article presents the recent advances in the treatment: (1) The amifostin (WR-2721) mechanism and earlier periods of the cell protection to apply may interrupt organize harm. (2) New directions for therapy are stressed, using cytokines to enhance recovery of hematopoiesis and immune reconstitution. (3) The article presents guidelines for the use of hematopoietic stem cell transplantation and the mesenchymal stem cells (MSCs) have the importance treatment meaning to the ARS. (4) Indications of preemptive therapy of fungal infection in patients are described.

【Key words】 Radioprotective drug; Cytokine; Hematopoietic stem cell; Acute radiation syndrome

随着核技术在军用和民用领域的广泛使用,战争中的核武器、核废料与核电站泄漏事故、工业探伤机与工业放射源机器故障和医疗性辐射损伤,使急性放射病(acute radiation syndrome, ARS)患者数量不断增加。目前,极重度骨髓型与肠型 ARS 是放射病专家研究的重点。本文从辐射防护剂、细胞因子、造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)和抗感染治疗等 4 个方面对 ARS 治疗的新进展作简要概述。

#### 1 辐射防护剂

氨磷汀(amifostin, WR-2721)是一种磷酸化硫基胺,它不仅具有化疗药物的细胞毒保护作用,而且是目前最有效的辐射防护剂<sup>[1]</sup>。其保护细胞的分子机制是:① WR-2721 在体内水解为 WR-1065

(water reed 1065)以及 WR-33278(water reed 33278),释放出巯基,清除放、化疗后诱导产生的氧自由基;② WR-1065 替代细胞内 DNA 和 RNA 与烷化剂、铂类分子结合,并且能够补救已经结合铂或烷化剂的 DNA;③ WR-1065 活化 p53 基因,促进了受损 DNA 的修复;④ WR-33278 可抑制拓扑异构酶,与 DNA 核蛋白结合,加固核小体之间结构,减少放、化疗引起的细胞凋亡。Galanopoulos 等<sup>[2]</sup>单纯使用 WR-2721 治疗原发性骨髓增生异常综合征,44%患者外周血网织红细胞、中性粒细胞和血小板增加幅度>50%,造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)集落培养粒细胞巨噬细胞集落生成单位和红细胞集落生成单位增加,多数患者输血数量减少或不依赖输血。Rick 等<sup>[3]</sup>用紫杉醇、环磷酰胺和粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)进行外周血干细胞动员时联合使用 WR-2721,10 d 后检测外周血 HSC 数量有所增加。WR-2721 的常见副作用有低血压、呕吐、嗜睡、喷嚏、颜面

基金项目:国家“863”计划资助项目(2002AA216081)

作者单位:100071 北京,解放军 307 医院血液科

通讯作者:胡绪勋(E-mail: hukaixun@tom.com)

潮红。重度以上 ARS 造成组织器官损伤、凋亡、坏死,存在特定的自身发展过程,临床进行积极干预治疗却收效甚微,最终不可避免多脏器衰竭而死亡,早期应用 WR-2721 是否减缓和逆转损伤过程非常值得探讨。

## 2 细胞因子

细胞因子治疗放射病的研究主要有两个方面:

①多种细胞因子联合应用和细胞因子联合 HSCT; ②研究新的多功能细胞因子。G-CSF、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)对 2~10Gy 所致放射病的治疗效果已被普遍认可,早期应用可以促进粒细胞恢复和延长存活期<sup>[6]</sup>。但细胞因子治疗放射病仍存在许多问题,如细胞因子较好的联用方案和如何加强免疫恢复作用。辐射造成 T 细胞缺乏, CD4<sup>+</sup>细胞再生缓慢, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比率失衡和 T 细胞受体活性受抑制,使患者处于严重感染并发症的风险中。有利于 T、B 细胞分化成熟的细胞因子包括白细胞介素 11(interleukin, IL-11)、细胞分化抗原 40(cluster of differentiation 40, CD40)、fms 样酪氨酸激酶 3 受体配基(ligand of fms-like tyrosine kinase receptor, Flt-3L)等,成为近年研究热点。

### 2.1 CD40

CD40 主要表达在不同分化阶段的 B 淋巴细胞(除成熟浆细胞外)、单核细胞、树突状细胞等细胞上,而 CD40 配体(CD40 ligand, CD40L)则主要表达在活化的 CD4<sup>+</sup>T 细胞上和激活的 CD8<sup>+</sup>T 细胞上。CD40 和 CD40L 相互作用可以促进 B 细胞的增殖并维持其存活,参与抗体的分泌及其类型的转换,阻止生发中心的 B 细胞凋亡。CD40-CD40L 功能缺陷会导致 T 细胞功能受损,从而不能刺激巨噬细胞产生相应的细胞因子,杀灭胞内病原。Solaniila 等<sup>[9]</sup>发现,给骨髓移植小鼠注射可溶性 CD40L 可促进其粒细胞和血小板的恢复,促进骨髓基质细胞产生 Flt3L 和血小板生成素(thrombopoietin, TPO),从而刺激骨髓细胞生成。

### 2.2 重组人 IL-11(recombinant human IL, rhIL-11)

给 8Gy 和 9Gy <sup>60</sup>Co γ 射线照射小鼠连续 5d 注射 rhIL-11,可明显提高小鼠的存活率, rhIL-11 与 TPO 合用于 10Gy <sup>137</sup>Cs γ 射线照射小鼠,存活率明显高于 rhIL-11 或 TPO 单用; IL-11 可减少受照动物血浆中的纤维蛋白原,从而减少感染,合用抗生

素可延长存活期,但对生存率无改善, IL-11 合用骨髓移植明显提高受 15Gy 照射小鼠的存活率<sup>[6]</sup>。

### 2.3 Flt-3L

Flt-3 是促进早期 HSC 增殖分化的造血因子, Flt-3L 水平的升高可以推测辐射导致的骨髓造血障碍的严重程度。在促进大剂量照射引起的髓系免疫抑制的恢复中, Flt-3L 与 G-CSF 受体组成的嵌合体促粒细胞恢复的效果优于单一的 Flt-3L 或 G-CSF 治疗的效果<sup>[7]</sup>。Streeter 等<sup>[8]</sup>报道,在小鼠受 11Gy γ 射线照射前 24h 单次注射 Flt-3 和 G-CSF,发现有明显辐射防护作用:受照后 3 周,与对照组比较,血红蛋白高 3 倍,单核细胞高 10 倍,血小板高 3 倍;治疗组小鼠 T、B 细胞完全恢复。说明 Flt-3 和 G-CSF 有明显的辐射防护作用。

另外有报道显示,不同细胞因子联合也可产生负性作用。Hartong 等<sup>[9]</sup>报道,联用 Flt-3 和 TPO 治疗受 5Gy 照射的恒河猴,发现治疗效果差于单用 TPO 或不治疗组。Drygalski 等<sup>[10]</sup>联用 TPO、Flt-3、IL-11、IL-3 体外扩增 HSC 输入致死剂量照射小鼠,存活率和植入率均低于对照组。分析原因, TPO 与 Flt-3 可能有相互竞争作用。

## 3 HSCT

### 3.1 HSCT 在 ARS 的作用

受高剂量照射患者由于受照部位分布不均和混有多种电离损伤,难以准确估算受照剂量和自身造血是否能够恢复,使应用 HSCT 难以决断。1999 年日本东海村事故中 1 例患者受到 8~10Gy 中子和 γ 射线混合照射,接受单一位点人类白细胞抗原-DRB1 位点不和的不相关供者脐带血移植,自身造血很快恢复,但免疫功能恢复严重受损,照后 120d 混合淋巴细胞反应极弱,内源性免疫球蛋白极低,最终死于成人呼吸窘迫综合征和严重感染并发症;此事故中 2 例行异基因 HSCT 治疗的受照患者,短暂性供者细胞植入后出现完全自身造血恢复,最终死于其他脏器衰竭和并发严重感染,但存活期比预期明显延长<sup>[11]</sup>。

极重度骨髓型与肠型 ARS 患者经 HSCT 后,即使造血恢复,仍然存在许多其他致死原因。受 7~8Gy 照射患者可以通过细胞因子治疗长期存活,大于 10Gy 多并发其他组织脏器严重损伤而致命。放射性复合伤中,烧伤、出血、感染等都是致死原因, HSCT 不可能修复所有损伤。

### 3.2 目前比较认可的 HSCT 应用条件

① 如果受照 6d 后患者中性粒细胞  $>0.5 \times 10^9/L$ 、血小板  $>100 \times 10^9/L$  和骨髓中明显有造血组织残存, 可不移植; ② 如果有合适供者, 受到 7~10Gy 照射并且没有严重烧伤和其他主要脏器损伤的患者应该考虑移植; ③ 如患者有同基因型供者或自身骨髓保存, 受照剂量大于 4Gy 就可以考虑移植<sup>[1]</sup>。受照剂量应通过多种检测方法尽量准确估算, 如淋巴细胞微核率、顺磁共振技术和早熟染色体凝集技术等<sup>[13]</sup>。

### 3.3 间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs) 在 ARS 中的应用

大剂量照射除直接和间接杀死造血细胞、免疫细胞外, 也会杀伤、损害和破坏细胞赖以生存的微环境。MSCs 不仅可以促进移植的 HSC 归巢和残存造血祖细胞增殖分化等, 改善造血微环境, 而且可被定向诱导到受损伤的组织器官进行修复。Chapel 等<sup>[14]</sup>对 8Gy 照射非人灵长类联合输注用绿色荧光蛋白标记的 MSCs 与 HSC, 照后 82d 在受损的肌肉、皮、骨髓中皆发现绿色荧光蛋白标记的细胞, 证明体内 MSC 定位与受照组织器官的损伤程度有关, 并在多组织中起到修复作用。

## 4 抗感染治疗

感染是极重度骨髓型与肠型 ARS 患者的重要致死原因之一。辐射使黏膜皮肤损伤, 肠道上皮细胞坏死和免疫功能低下是严重感染的主要因素。细菌感染的控制和治疗效果较明显, 但播散性的真菌感染仍是最棘手和急需解决的问题。

### 4.1 几种新近上市的抗真菌药

(1) 伏立康唑: 广谱抗真菌药, 2004 年 12 月在我国批准上市, 可用于念珠菌、新生隐球菌、耐氟康唑的白色念珠菌治疗, 对曲霉菌疗效与伊曲康唑相似, 强于两性霉素 B, 对耐两性霉素 B 的曲霉菌仍有效。另外还可用于荚膜组织胞浆菌、皮炎芽生菌、足分支霉属等。

(2) 卡泊芬净和米卡芬净: 抑制  $\beta$ -1,3-葡聚糖合成酶, 阻断真菌细胞壁合成。可用于治疗对其他药物耐药的曲霉菌, 对念珠菌疗效优于两性霉素 B, 副作用明显低于两性霉素 B; 对若干丝状菌也有效, 但对荚膜组织胞浆菌、新型隐球菌、链孢菌属、毛霉属、皮癣菌属和结合菌亚纲无效。

(3) 两性霉素脂质体制剂: 与两性霉素 B 有相同的疗效, 而毒性明显减少, 尤其肾毒性明显减少。

### 4.2 抗真菌的用药原则

在出现明显临床症状前抢先使用抗真菌药物, 治疗效果明显提高。其依据有 3 点: ① 呼吸道分泌物或肺泡灌洗液培养出曲霉菌, 提示大于 50% 的风险会继发或已经发生侵入性感染, 是提前用药的适应证; 如培养出念珠菌, 则不必提前用药; ② 高清晰分辨率的 CT 肺扫描, 肺损害的特殊形态学为“晕轮征”, 提示有曲霉菌的侵入, 诺卡放线菌和毛霉菌等机会感染菌也可造成“晕轮征”; ③ 检测真菌抗原或真菌代谢产物能提供更早期的诊断证据, 包括: 曲霉菌半乳甘露聚糖检测的, 血清 1,3- $\beta$ -D-葡聚糖检测等。真菌聚合酶链反应检测较其他方法提前 5~8d, 对无真菌感染史的患者灵敏度为 100%, 特异度为 73%。出现以上早期真菌感染证据可使用两性霉素 B、脂质体两性霉素和伊曲康唑等抗真菌药物治疗。因极重度骨髓型与肠型 ARS 导致播散性、顽固的罕见真菌感染, 基于我院放射病中心对此种患者的救治经验, 建议在严密监测各重要组织器官功能的前提下, 联用多种抗真菌药物并且使用剂量可适当超过常规药物最大剂量。近年来医院中侵袭性曲霉病发病率已超过念珠菌排首位, 医院空气及饮用水中都可培养出曲霉菌, 因此除抗生素的早期足量使用, 患者的全环境保护也同样重要。

### 参 考 文 献

- 1 Komaki R, Lee JS, Milas L, et al. Effects of amifostine on acute toxicity from concurrent chemotherapy and radiotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer: report of a randomized comparative trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58(5): 1369-1377.
- 2 Galanopoulos A, Kritikou-Griva E, Gligori J, et al. Treatment of patients with myelodysplastic syndrome with amifostine. *Leuk Res*, 2001, 25(8): 665-671.
- 3 Rick O, Schwella N, Beyer J, et al. PBPC mobilization with paclitaxel, ifosfamide, and G-CSF with or without amifostine: results of a prospective randomized trial. *Transfusion*, 2001, 41(2): 196-200.
- 4 Farese AM, Casey DB, Vigneulle RM, et al. A single dose of pegylated leridistim significantly improves neutrophil recovery in sublethally irradiated rhesus macaques. *Stem Cells*, 2001, 19(6): 514-521.
- 5 Solanilla A, Dechanet J, El Andaloussi A, et al. CD40-ligand stimulates myelopoiesis by regulating flt3-ligand and thrombopoietin production in bone marrow stromal cells. *Blood*, 2000, 95 (12): 3758-3764.
- 6 Van der Meeren A, Mouthon MA, Vandamme M, et al. Combinations of cytokines promote survival of mice and limit acute radiation damage in concert with amelioration of vascular damage. *Radiat Res*, 2004, 161(5): 549-559.
- 7 Drouet M, Mourcin F, Grenier N, et al. Single administration of stem cell factor, FLT-3 ligand, megakaryocyte growth and development

- factor, and interleukin-3 in combination soon after irradiation prevents nonhuman primates from myelosuppression: long-term follow-up of hematopoiesis. *Blood*, 2004, 103(3): 878-885.
- 8 Streeter PR, Dudley LZ, Fleming WH. Activation of the G-CSF and Flt-3 receptors protects hematopoietic stem cells from lethal irradiation. *Exp Hematol*, 2003, 31(11): 1119-1125.
- 9 Hartong SC, Neelis KJ, Wagemaker G. Co-administration of Flt-3 ligand counteracts the actions of thrombopoietin in myelosuppressed rhesus monkeys. *Br J Haematol*, 2003, 121(2): 359-367.
- 10 Drygalski A, Xu G, Constantinescu D, et al. The frequency and proliferative potential of megakaryocytic colony-forming cells (Meg-CFC) in cord blood, cytokine-mobilized peripheral blood and bone marrow, and their correlation with total CFC numbers: implications for the quantitation of Meg-CFC to predict platelet engraftment following cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2000, 25(10): 1029-1034.
- 11 Chiba S, Saito A, Ogawa S, et al. Transplantation for accidental acute high-dose total body neutron- and gamma-radiation exposure. *Bone Marrow Transplant*, 2002, 29(11): 935-939.
- 12 Dainiak N, Waselenko JK, Armitage JO, et al. The hematologist and radiation casualties. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*, 2003, 473-496.
- 13 叶根耀. 核辐射事故的医学处理新进展. 国外医学·放射医学核医学分册, 2003, 27(3): 123-128.
- 14 Chapel A, Bertho JM, Bensidhoum M, et al. Mesenchymal stem cells home to injured tissues when co-infused with hematopoietic cells to treat a radiation-induced multi-organ failure syndrome. *J Gene Med*, 2003, 5(12): 1028-1038.

(收稿日期: 2005-06-06)

## ·临床放射医学·

## 低剂量辐射与糖尿病

赵红光 蔡露 龚守良

【摘要】 低剂量辐射(LDR)诱导免疫兴奋效应及适应性反应的机制可能与 LDR 诱导的保护性蛋白和抗氧化物质有关,并在糖尿病(DM)及其他疾病中具有明显的治疗效果。主要综述 LDR 对 DM 发生发展及其并发症的作用和可能的机制,并讨论 LDR 应用于临床及 DM 并发症的前景。

【关键词】 剂量效应关系,辐射;糖尿病;兴奋效应;适应性反应

【中图分类号】 Q691.3,R587.1 【文献标识码】 A 【文章编号】 1673-4114(2006)01-0059-04

## Low dose radiation and diabetes mellitus

ZHAO Hong-guang<sup>1</sup>, CAI Lu<sup>2</sup>, GONG Shou-liang<sup>1</sup>

(1. Ministry of Health, Radiobiology Research Unit, School of Public Health, Jilin University, Changchun 130021, China; 2. Department of Medicine, University of Louisville School of Medicine, 511 South Floyd Street, Louisville, KY 40202, USA)

【Abstract】 Induction of hormesis and adaptive response by low-dose radiation (LDR) has been extensively indicated. Its mechanism may be related with the protective protein and antioxidants that LDR induced, which take effects on the diabetes mellitus (DM) and other diseases. This review will summarize available data with emphasis on three points: the preventive effect of LDR on the development of diabetes, the therapeutic effect of LDR on diabetic complications and possible mechanisms by which LDR prevents the development of diabetes and diabetic complications. Finally, the perspectives of LDR clinical, diabetes-related implication are discussed.

【Key words】 Dose-response relationship, radiation; Diabetes mellitus; Hormesis; Adaptive response

在过去的 20 年,国内外一些学者对低剂量辐射(low-dose radiation, LDR)诱导的兴奋效应进行了广泛的研究<sup>[1, 2]</sup>。LDR 对细胞的兴奋效应可以阻止

体内和体外细胞发生基因突变、DNA 损伤以及减轻随后的较大剂量辐射或化学毒物引起的损伤,即所谓的适应性反应。近来,Calabrese 等<sup>[3]</sup>将 LDR 诱导的辐射兴奋效应或适应性反应应用于医疗或其他方面进行了系统的探讨。

氧化应激以产生过多的活性氧(reactive oxygen species, ROS)或活性氮(reactive nitrogen species,

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(39870312)

作者单位: 1.130021 长春,吉林大学公共卫生学院卫生部放射生物学重点实验室(赵红光、龚守良); 2. 美国,路易斯维尔 KY40202,美国路易斯维尔大学(蔡露)

通讯作者: 龚守良 (E-mail: gongsl@163.com)