

·临床放射医学·

中子辐射致骨髓损伤及治疗研究进展

常公民 彭瑞云

【摘要】 中子相对生物效应较高,能对机体产生十分严重的损伤。骨髓是中子辐射高度敏感的器官,低剂量中子照射即可对骨髓造成严重的辐射损伤,产生骨髓型急性放射病,出现外周血象改变、造血细胞和骨髓基质细胞损伤等一系列改变。中子辐射致骨髓损伤治疗的难度大,以综合对症治疗为基础,细胞因子的适时应用及对极重度中子骨髓型放射病则实施造血干细胞移植。

【关键词】 中子;骨髓;辐射损伤;综合疗法;细胞因子类

【中图分类号】 R818.71, R818.05 【文献标识码】 A 【文章编号】 1673-4114(2007)03-0185-04

Advances on the injury effects and therapy of bone marrow induced by neutron radiation

CHANG Gong-min, PENG Rui-yun

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

【Abstract】 The relative biological effect of neutron is high. Therefore, neutron radiation injures body quite seriously. Bone marrow is the most sensitive organ to neutron radiation. Low-dose neutron can injure bone marrow badly and lead to bone marrow form acute radiation sickness. There are a series of lesions in hematopoiesis system, such as peripheral blood hemogram change, hematopoietic cell damage and bone marrow stromal cell injury. It is very difficult to cure neutron-induced damage of bone marrow. The primarily curable method is comprehensive symptomatic treatments. Cytokines are used at the right moment. Hematopoietic stem cell transplant is enforced to cure the very serious bone marrow form acute radiation sickness.

【Key words】 Neutron; Bone marrow; Radiation injury; Combined modality therapy; Cytokines

中子属于高传能线密度 (linear energy transfer, LET) 电离辐射射线,相对生物效应较高,能对机体产生比 X、 γ 射线更为严重的损伤。骨髓是中子辐射最敏感器官,较小剂量的中子照射即可对骨髓造成严重的损伤,产生骨髓型急性放射病,出现造血功能下降、感染、出血等临床症状;而较大剂量中子照射后可导致极重度骨髓型急性放射病,造血功能严重损伤。

1 中子辐射致骨髓损伤特点

1.1 中子辐射后外周血血象的改变

中子照射后外周血淋巴细胞、白细胞、血小板等检测指标数量的变化,是骨髓损伤病情最直观、最灵敏的反映,也是治疗效果和造血功能恢复的判断标准^[1]。

1.1.1 中子辐射致外周血淋巴细胞的损伤

Heimers 等^[2]研究发现,用平均能量为 200 keV、剂量为 3.0 Gy 的 X 射线和平均能量为 2.1 MeV、剂量为 0.5 Gy 的中子分别照射体外培养人外周血淋巴细胞,照射后 48 h、56 h 和 72 h 观察淋巴细胞染色体的变化,发现各时间点淋巴细胞内染色体均出现明显的畸变,出现较多的双着丝粒和环状着丝粒染色体,并且发现淋巴细胞出现明显的有丝分裂延迟,有丝分裂延迟的发生率与受照细胞数量及射线剂量呈正相关。另有学者研究发现,部分从事核职业人群长期暴露于中子和 γ 射线的辐射,该人群的外周血淋巴细胞内出现大量永久性的复杂染色体畸变,并且出现复杂染色体的数量与受照剂量和照射时间成正相关^[3]。

1.1.2 中子辐射致外周血白细胞和血小板的损伤

中子辐射后,外周血象见白细胞和血小板明显减少。陈建魁等^[4]用 2.5~5.5 Gy 90% 中子照射 BALB/c 小鼠后发现,小鼠外周血白细胞于照射后 6 h 明

基金项目:全军“十一五”医药卫生专项基金项目(06Z064)

作者单位:100850 北京,军事医学科学院放射与辐射医学研究所实验病理学研究室

通讯作者:彭瑞云(E-mail: Pengry@nic.bmi.ac.cn)

显降低, 12 h 出现一过性升高, 之后又进行性降低, 4.0~5.5 Gy 剂量组未见恢复; 2.5~5.5 Gy 剂量组于照射后 1~3 d 血小板降低, 5 d 时进一步降低, 10 d 时降至最低, 3.0~4.0 Gy 照射后 6 h 时血小板降低, 10 d 时降至最低值, 表明 2.5~5.5 Gy 中子照射可引起外周血白细胞和血小板明显降低。

1.2 中子辐射致造血细胞的损伤

造血细胞是骨髓发挥造血功能的主要成分, 根据其发育的不同阶段可分为造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)和造血祖细胞, 中子照射后, 骨髓造血干/祖细胞的损伤程度以及两者的恢复情况是骨髓造血功能重建的关键。

1.2.1 中子辐射致 HSC 的损伤

HSC 是造血组织中一类特殊的细胞, 具有自我更新和自我复制能力, 能分化为各类血细胞的原始细胞。HSC 对中子辐射极为敏感, Riom 等^[9]利用中子和 γ 射线混合射线照射小鼠, 发现随着中子含量的增加(33%~95%), HSC 的 DO (平均致死剂量)值从(3.30 \pm 0.22)Gy 降至(0.85 \pm 0.04)Gy; 发现混合射线中的中子比例越高, HSC 对辐射敏感性就越强, HSC 的损伤越重, 导致造血系统功能越难恢复, 照射后残留 HSC 的数量和质量是中子辐射后骨髓得以重建的关键。研究发现, 中子辐射不但可以导致急性的骨髓造血功能抑制, 还可以引起长期的残余 HSC 的损伤, 后者可以导致 HSC “老化”, 进而使 HSC 的自我更新能力严重受损; 进一步研究发现, p21、p19、p16 基因在辐射致 HSC “老化”的过程中起着重要的调控作用^[6,7]。

1.2.2 中子辐射致造血祖细胞的损伤

造血祖细胞是由 HSC 分化形成的分化方向确定的干细胞, 根据其分化方向不同可分为粒系、红系和巨核系造血祖细胞。中子辐射对各系造血祖细胞的损伤特点目前国内未见文献报道, 由于中子和 γ 射线同属于电离辐射, 有人基于以往对 γ 射线损伤效应的研究来探讨对中子损伤效应的研究。宫立众等^[8]用 7.5 Gy γ 射线照射 BALB/c 小鼠, 于照后 0, 2, 4, 8, 12, 24, 48 和 72 h 观察体外培养体系中外周血各系造血祖细胞的变化, 发现 0~12 h 小鼠血中粒-巨噬细胞集落形成单位、红系祖细胞水平显著升高, 4 h 可达到基础水平的 30 倍, 24~72 h 降到检测不到水平, 表明辐射对血中各系造血祖细胞有“动员作用”, 使血中造血祖细胞一过性升高,

而后迅速降低。

1.3 中子辐射致骨髓基质细胞 (bone marrow stromal cell, BMSC) 的损伤

BMSC 是产生造血活性物质所必需的结构基础, 同时也能分泌多种造血因子如巨噬细胞集落刺激因子、粒细胞集落刺激因子、粒-巨噬细胞集落刺激因子、白细胞介素 1(interleukin-1, IL-1)、IL-4、IL-11、干细胞因子(stem cell factor, SCF)等^[9,10]。电离辐射对骨髓造血细胞损伤的特点有较多的研究, 但对 BMSC 损伤的研究较少, 中子辐射后 BMSC 损伤的研究更为少见。Domaratskaya 等^[11]用总吸收剂量为 1.5 cGy 的 γ 射线和总吸收剂量为 0.2 cGy 的中子分别照射小鼠, 发现 γ 射线照射组小鼠骨髓基质成纤维细胞集落形成单位(fibroblastic colony forming unit, CFU-F) 数量增加为对照组的 1.5~4.5 倍, 中子照射组小鼠骨髓基质 CFU-F 数量增加为对照组的 1.5~3.0 倍, 说明产生相同辐射损伤效应的中子剂量低于 γ 射线的剂量; 低剂量辐射可能刺激骨髓基质祖细胞数量的增加, 整体照射后 BMSC 的集落刺激能力也可能会增高, 说明 BMSC 损伤可能是一种刺激性反应, 有利于维持照射后较低数量 HSC 的存活。

2 中子辐射致骨髓损伤的治疗措施

与 X 射线、 γ 射线照射后损伤的治疗相比, 中子辐射后损伤程度重、恢复差、难治愈。中子辐射所致骨髓损伤的治疗措施, 以往的研究大多基于对 X 射线、 γ 射线辐射损伤的治疗措施上, 针对中子辐射后骨髓损伤的病情轻重程度不同采取相应的治疗措施, 如以抗感染、抗出血为主的综合治疗, 及时应用细胞因子, 在这两种措施基础上对极重度骨髓型放射病采取造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)术等。

2.1 综合治疗

中子辐射致骨髓损伤的治疗主要原则采取以抗感染、抗出血、改善和促进造血功能恢复为主的综合治疗。感染是中子辐射致骨髓损伤的主要并发症和死亡原因之一, 控制感染主要采取的措施有消毒隔离和无菌护理、及时应用抗生素以及应用提高机体免疫力的药物; 针对出血及时采取输注血小板悬液或新鲜全血、改善血管功能和纠正凝血障碍等措施; 改善和促进造血功能恢复一般采取供给造血所

需的营养成分如铁剂、ATP、辅酶 A、多种氨基酸等,以及在造血功能有恢复趋势的时候应用促进造血药物如维生素 B₁₂ 和叶酸;另外,维持机体营养和水、电解质平衡也是综合治疗中必要的措施^[12]。中子辐射致骨髓损伤早期的综合治疗是后期治疗的关键和基础,但其治疗难度大、措施复杂、疗效不稳定。

2.2 细胞因子的应用

随着分子生物学与基因重组技术的发展,细胞因子作为一种新型辐射防护剂应用于辐射损伤治疗成为近年来的研究热点,许多造血因子应用于 X 射线、 γ 射线辐射损伤的防治取得了明显的疗效,但应用于中子辐射后的治疗疗效差或无效^[13]。

IL-11 是目前研究较多、疗效确定的治疗辐射损伤的一种重要的细胞因子。韩瑞刚等^[14]采用 4.0 Gy 中子全身照射 BALB/c 小鼠,于照射前 3 d 和照射后 3 d 分别经皮下注射重组人 IL-11 (recombinant human IL-11, rhIL-11),照射后 6 h、1 d 和 2 d 活杀取材,通过外周血与骨髓有核细胞计数、流式细胞术及 DNA 凝胶电泳检测骨髓细胞凋亡等技术检测 IL-11 受体 α 及糖蛋白 130 (glycoprotein 130, gp130) 的表达,发现照射前应用 rhIL-11 对 4.0 Gy 中子照射后小鼠外周血白细胞和血小板的降低有一定的抑制作用,照射后应用 rhIL-11 则对小鼠外周血白细胞、红细胞、血小板及骨髓有核细胞的降低均有一定的抑制作用;与对照组比较,照射后给 rhIL-11 组的 IL-11 受体 α 及 gp130 的表达均明显增强,表明 IL-11 可能通过受体 α 及 gp130 信号通路,促进中子辐射损伤后造血功能恢复,从而发挥其对骨髓辐射损伤的防治作用。

中子和 γ 射线同属于电离辐射,中子属于高 LET 电离辐射,相对生物效应较 γ 射线高,损伤较 γ 射线重。因此,鉴于中子照射动物模型复制难度较大,在研究中子损伤的治疗过程中可以借鉴 γ 射线损伤治疗的研究成果。Drouet 等^[15]提出联合应用 4 种细胞因子治疗骨髓型辐射病的“4F (Factor)”疗法,即联用 SCF、酪氨酸激酶受体 3 配体、IL-3、巨核细胞生长发育因子治疗经 5 Gy γ 射线全身照射后的恒河猴,于照射后 2 h 按 50 mg/kg 剂量经静脉给猴同时注射 4 种细胞因子,照射后 5 d 观察发现治疗组猴无一例出现血小板减少,仅有 1 例出现一过性的白细胞减少,而对照组猴则全部出现

了血小板和白细胞减少的症状;照射后 3 个月内,治疗组猴外周血白细胞、红细胞计数始终明显高于对照组;根据照射后 15 个月的骨髓长期培养起始细胞,发现骨髓造血功能状态和干细胞池未见明显损伤,表明联合应用 4 种细胞因子能较好地治疗 γ 射线照射后动物骨髓损伤,并能促进造血功能的恢复。

2.3 HSCT

HSCT 已成为极重度骨髓型急性放射病的根本性治疗措施。HSCT 包括骨髓移植、脐带血和外周血 HSCT 三种。多年来,骨髓移植用于治疗极重度骨髓型急性放射病的疗效已被公认,但这种移植要求供体和受体之间人类白细胞抗原必须相合,并且骨髓移植后出现排斥反应等一系列并发症,使得骨髓移植治疗骨髓型急性放射病受到一定限制。1999 年在日本的一次核事故中,其中 1 例患者受到 8~10 Gy 中子和 γ 射线混合照射,照射后 9 d 患者接受了脐带血 HSCT,90 d 后患者自身造血功能有明显恢复,但免疫功能严重受损,患者于照射后 210 d 死于多器官功能衰竭综合征和严重感染并发症,但该患者的存活时间比预期存活时间明显延长,说明患者能在严重感染和多器官损伤的情况下存活 7 个月与脐带血 HSCT 的作用是分不开的^[16]。另有学者研究表明,相对于骨髓移植,外周血 HSCT 用动员剂后可以获得更多的干细胞和 T 细胞,有更好的治疗效果和更多的临床适应证^[17]。

3 展望

目前,国内外对中子照射后骨髓损伤特点及治疗措施的研究远不如对 X 射线、 γ 射线照射后骨髓损伤研究的深入与广泛。因此,在现有对中子辐射致骨髓损伤和防治研究成果的基础上,借助先进的分子生物学等一系列新技术更加深入地从分子和基因水平揭示中子辐射致骨髓损伤的发病机制,可更好地为中子辐射致骨髓损伤在诊断方面提供依据,在治疗方面开辟新的途径、寻找新的突破口。

参考文献

- 1 Flidner TM, Graessle D, Meineke V, et al. Pathophysiological principles underlying the blood cell concentration responses used to assess the severity of effect after accidental whole-body radiation exposure: an essential basis for an evidence-based clinical triage. *Exp Hematol*, 2007, 35(4 Suppl 1): 8-16.
- 2 Heimers A, Brede HJ, Giesen U, et al. Chromosome aberration

- analysis and the influence of mitotic delay after simulated partial-body exposure with high doses of sparsely and densely ionizing radiation. *Radiat Environ Biophys*, 2006, 45(1): 45–54.
- 3 Hande MP, Azizova TV, Burak LE, et al. Complex chromosome aberrations persist in individuals many years after occupational exposure to densely ionizing radiation: an mFISH study. *Genes Chromosomes Cancer*, 2005, 44(1): 1–9.
- 4 陈建魁, 彭瑞云, 高亚兵, 等. 2.5~5.5Gy 中子辐射对小鼠白细胞和血小板损伤的实验研究. *解放军检验医学杂志*, 2002, 1(1): 50–53.
- 5 Riom N, Laugier J, Galle P. In vivo sensitivity of murine haemopoietic progenitor cell populations to mixed gamma-rays-neutron irradiation at different gamma/n ratios. *Cell Mol Biol*, 1997, 43(6): 873–880.
- 6 Wang Y, Schulte BA, Zhou D. Hematopoietic stem cell senescence and long-term bone marrow injury. *Cell Cycle*, 2006, 5(1): 35–38.
- 7 Wang Y, Schulte BA, LaRue AC, et al. Total body irradiation selectively induces murine hematopoietic stem cell senescence. *Blood*, 2006, 107(1): 358–366.
- 8 宫立众, 孙士红, 程天民, 等. 小鼠全身照射后血中造血祖细胞水平变化. *第三军医大学学报*, 2004, 26(4): 363–364.
- 9 Liu YJ, Lu SH, Xu B, et al. Hemangiopoietin, a novel human growth factor for the primitive cells of both hematopoietic and endothelial cell lineages. *Blood*, 2004, 103(12): 4449–4456.
- 10 Herodin F, Drouet M. Cytokine-based treatment of accidentally irradiated victims and new approaches. *Exp Hematol*, 2005, 33(10): 1071–1080.
- 11 Domaratskaya EI, Tsetlin VV, Bueverova EI, et al. Continuous gamma and neutron irradiation at low doses can increase the number of stromal progenitor cell (CFU-F) in mouse bone marrow. *Adv Space Res*, 2005, 36(7): 1334–1339.
- 12 陈家佩, 毛秉智, 辐射血液学 – 基础与临床. 北京: 军事医学科学出版社, 2002. 204–206.
- 13 罗庆良, 从玉文, 郝静, 等. 造血因子与急性放射病. *解放军医学杂志*, 2005, 30(3): 186–190.
- 14 韩瑞刚, 彭瑞云, 高亚兵, 等. 重组人 IL-11 对中子照射小鼠骨髓损伤防治作用及机制研究. *辐射研究与辐射工艺学报*, 2006, 24(1): 48–52.
- 15 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.
- 16 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.
- 17 Sohn SK, Kim JG, Kim DH, et al. Diverse clinical applications using advantages of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Int J Hematol*, 2004, 79(5): 457–461.

(收稿日期: 2007-02-05)

放射性粒子永久植入治疗非小细胞肺癌的研究

田素青

【摘要】放射治疗是肺癌治疗的重要手段之一, 放射性粒子永久植入内照射疗法对大部分中晚期肺癌患者提供了一种新的、有效的姑息性治疗方法, 并在非小细胞肺癌治疗中显示出可喜的前景, 为此探讨放射性粒子在非小细胞肺癌治疗中的研究进展及应用前景。

【关键词】近距离放射疗法; 癌, 非小细胞肺; 放射性粒子

【中图分类号】R730.5 【文献标识码】A 【文章编号】1673-4114(2007)03-0188-04

Progress of placement of radioactive seeds permanent implants in the treatment of non-small cell lung cancer

TIAN Su-qing

(Department of Cancer Center, The Third Hospital of Peking University, Beijing 100083, China)

【Abstract】Radiotherapy is one of the important means for the treatment of lung cancer, radioactive seeds permanent brachytherapy treatment for advanced lung cancer with a new majority and effective palliative methods in the treatment of non-small cell lung cancer and it has been shown encouraging prospects, this paper discusses the progress of the radioactive seeds in the treatment of non-small cell lung cancer.

【Key words】Brachytherapy; Carcinoma, non-small cell lung; Radioactive seeds

放射治疗是肿瘤治疗的重要手段之一, 根据国际抗癌联盟统计, 约 70% 肿瘤患者需要借助放疗达到根治或姑息治疗的目的^[1]。放射性粒子植入治

疗是肿瘤微创外科与放疗相结合的一项新兴肿瘤治疗方法。肺癌是一种严重威胁人类健康和生命的恶性肿瘤, 其中非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 约占肺癌总数的 75%~80%^[2], 由

作者单位: 100083, 北京大学第三医院肿瘤治疗中心