

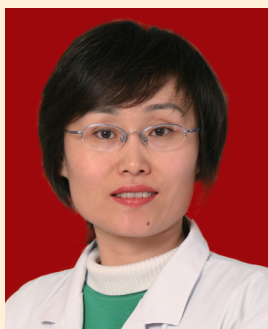
医学参考报

放射医学与防护频道

Radiological Medicine and Protection

Number 03

执行主编介绍



梁莉 博士

副主任医师，北京大学第三医院肿瘤化疗与放射病科副主任，国家核事故医学急救基地临床部副主任。现任卫生部放射性疾病诊断鉴定专家指导委员会委员，《中华放射医学与防护杂志》编委，《国际放射医学核医学杂志》编委，《医学参考报，放射医学与防护频道》编委及技术开发部主任，北京市突发公共卫生及卫生应急专家咨询委员会委员，中华医学会北京分会放射医学与防护专业委员会委员，北京医学会职业病分会委员会委员，北京市劳动能力鉴定委员会医疗卫生专家，北京市肿瘤治疗质量控制与改进中心委员会委员，北京市抗癌协会中西医结合专业委员会委员，北京中西医结合学会第三届呼吸专业委员会常委。承担科研课题4项，发表学术论文18篇，SCI 7篇。参加编译著作4部。

导读

《造血刺激因子在外照射急性放射病治疗中的应用指南》解读

2版

放射性小肠疾病的最新进展和临床指导

3版

放射源铯-192用途及其对人体伤害

4版

放射致皮炎、黏膜炎和口干燥症的预防与处理

5版

放射性肺损伤动物模型的建立

6版

GBZ242《放射性肝病诊断标准》解读

7版

ICRP118关于辐射诱导组织反应的总结报道

8版

人间充质干细胞治疗重症急性放射病潜能

北医三院肿瘤化疗与放射病科 贾廷珍

当今核能的和平利用已十分广泛，特别是核电站建设。尽管前苏联和日本由于不同原因所造成个别核电站灾难性事故，给人类社会和公众带来了难以忘却的核恐惧阴霾，致使个别国家不再发展核电。但是也有不少国家仍然看好这一绿色能源的核电建设，我国核电建设速度已步入世界前列。因此，保障核事业有力地发展和更好地造福国民，是放射医学与防护专业人员不可推卸的历史责任。

目前国际社会核安全形势并非乐观，核威胁依然严峻，恐怖活动异常活跃，大大增加了核突发事件发生的概率。这就使得各国政府必须制定反映当代高新技术的应对预案。这对专业人员提出了更高要求。

我国放射病学科的建设已走过了大半个世纪，在保障放射工作人员健康做出了重要贡献，在救治辐射事故导致的急性放射病患者的临床实践中积累了丰富经验，制定并修订了急性放射病的诊断与治疗标准。随着基础医学和临床医学不断发展，加深了专业人员对放射病本质的认识，在大量实验研究的基础上，治疗措施和策略都有所创新。现就人间充质干细胞在救治重症急性放射病可能扮演的角色做概要介绍。

1、我国骨髓移植救治重症急性放射病回顾

重症急性放射病 (severe acute radiation sickness, SARS) 即机体遭受来自体外的 r、x、中子大剂量照射，产生的极重度骨髓型以上程度的急性放射病。

1990年“6.25”辐射事故中2人“万”、“市”分别受到11Gy和12Gy相对均匀全身照射，均诊断为极重度骨髓型急

性放射病。“万”与“市”分别于照后不同时间接受HLA半相合骨髓造血干细胞移植(HSCT)治疗(供者分别为其18岁女儿和其54岁的胞弟)。但2例均未存活，分别死于肺间质性肺炎和肺部严重感染。

2004年山东“10.21”Co-60源辐射事故，“A”和“B”分别接受20~25Gy和9~15Gy照射，“A”诊断为肠型急性放射病(ARS)，“B”为极重度骨髓型急性放射病。2人都接受半相合和全相合外周血HSCT，“A”于HSCT治疗后第14天加用了骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)。“A”出现移植成功的指征，“B”移植成功。2例均未发生移植物抗宿主病(GVHD)。但都没有存活，“A”于照后33天死于败血症和多器官功能衰竭，“B”于照后75

专家介绍



贾廷珍 研究员

曾任北医三院党委书记、常务副院长兼科主任、中华医学会放射医学与防护分会副主任和该学会杂志副主编、卫生部放射性疾病诊断标委会副主任和市肿瘤姑息治疗委员会顾问等。

现为国家辐射、化学、生物热线服务专委会成员、医学参考报放射医学与防护频道专委会副主任、国家核事故损伤治疗中心临床部顾问等。

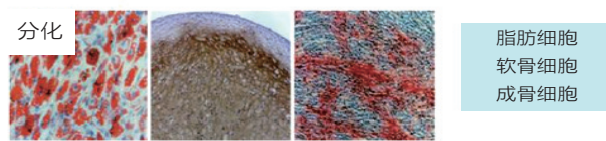
天死于多器官功能衰竭。

2008年山西太原事故，1人受到12~17Gy照射，诊断肠型ARS，给予HLA单倍体移植治疗，也加用了BMSCs，移植成功，未发生GVHD。但患者于移植后61天死于肠道放射损伤和感染。

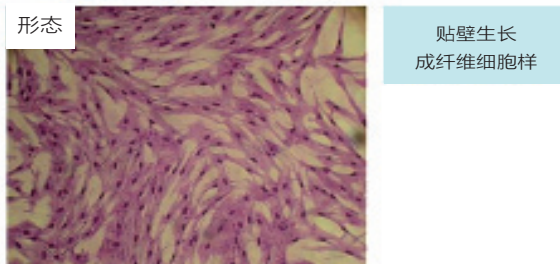
以上5例均为SARS，均

给予了异体HSCT治疗，都出现可喜的移植治疗效果，然而都于照后不同时间死于感染、多器官功能衰竭和严重的放射性肺及肠损伤。2004年、2008年各一例患者都接受HSCT和BMSCs治疗，都没有发生GVHD，说明BMSCs发挥了重要作用。

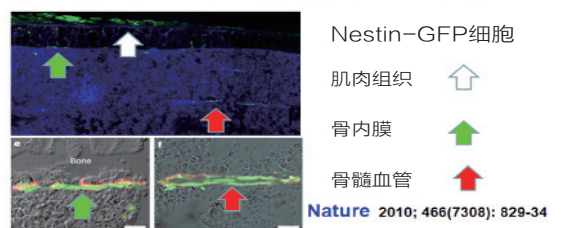
体外培养人间充质干细胞的鉴定标准：分化



体外培养人MSC的鉴定标准：形态



骨髓间充质干细胞的体内存在部位



2、人间充质干细胞来源和生物学特性

90年代末，人们才成功地从骨髓分离出一种具有成骨、成软骨成脂肪细胞能力的细胞，称其为间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)。随后人们还发现MSC存在于人体发生、发育过程中的多种组织中。MSC可以从骨髓、脂肪、肌肉、肺、胎盘、脐带等组织分离、培养和扩增。MSC是干细胞家族的成员之一，为非造血组织的干细胞，具有自我复制能力和多向性分化潜能的成体细胞，来源于发育早期中胚层和外胚层。在特定的诱导条件下，可分化为骨、软骨、脂肪、肌肉、肌腱、心肌等组织细胞。典型的人MSC可成为纤维母细胞样，呈贴壁生长，在体外扩增多代，其形态和生物学特性不发生改变，表达间质细胞CD73(SH3、4)、CD90、CD105(SH2)、不表达CD34、

下转第7版

《造血刺激因子在外照射急性放射病治疗中的应用指南》解读

中国医学科学院放射医学研究所辐射效应研究室 邢志伟

随着全世界和平利用原子能事业快速发展,尽管各国不断制定一系列安全防护法规,但放射事故时有发生。另外,核威胁、核恐怖也潜在威胁着人类生存和健康。急性放射病(acute radiation syndrome, ARS)的治疗是核辐射事故应急医学处理十分重要的环节,亦是放射医学的重要研究内容,一直受到各国学者的高度重视,造血损伤是ARS的基本损伤,改善和促进受照机体造血功能的恢复是治疗ARS一项带根本性的措施。随着分子生物学技术的快速发展,人们对造血调控有了更深入的认识,利用基因重组技术研制出了多种造血生长因子,治疗造血功能障碍性疾病取得了良好的临床疗效,为造血生长因子在ARS治疗中的应用积累了经验。

1987年巴西¹³⁷Cs辐射事故患者首次应用了尚在临床试用中的GM-CSF。8例ARS病人除1例无明显反应外,其

他病人的白细胞数均有升高。1989年的萨尔瓦多辐射事故和1990年以色列索万(Sor—Wan)辐射事故中也应用了造血生长因子,对急性放射损伤所致的造血障碍有促进恢复的作用,表现为造血恢复提前,粒细胞缺乏期可缩短7天左右,这对放射病的治疗是十分有益的。我国应用粒细胞—巨噬细胞集落刺激因子(GM—CSF)于1992年山西忻州事故病例及同年武汉事故病例,细胞集落刺激因子(G—CSF)于1996年吉林事故病例。均取得缩短粒细胞减少期约一周疗效。根据美国REAC/TS的登记资料,28名辐射事故患者使用GM—CSF治疗后,其中25名患者中性粒细胞加速恢复。于是造血刺激因子在国内、外的辐射事故被广泛使用起来,但在用药对象、剂量、时机及合理的配伍应用等方面存在问题,疗效并非尽善尽美,短效、无效者绝非罕见,甚至出现滥用现象。

在这样的背景下开展了职业卫生标准《造血刺激因子在急性放射病治疗中的应用规范》的立项和相关起草工作。

该标准的编制依据是IAEA在《辐射损伤的诊断和治疗》2004年修订版、美国国家战略储备辐射工作组(SNSRWG)对ARS使用造血因子提出的建议、ARS分拣与治疗欧洲25国共识和国内外的放射事故资料。

关于适应症:急性放射病多大剂量适用造血因子治疗?IAEA在《辐射损伤的诊断和治疗》2004年修订版中指出,当受照射后48小时内淋巴细胞 $< 1.5 \times 10^9 / L$,并伴有照射后5小时内发生呕吐、腹泻、厌食、虚弱无力等症状时,应考虑使用造血因子,估计吸收剂量 $> 2Gy$ 时,应尽早使用G—CSF或GM—CSF及EPO,联合使用造血因子可有更好的效果。2004年美国国家战略储备辐射工作组(SNSRWG)对ARS使用造血因子提出以下

建议:全身或身体大部分吸收剂量 $> 3 \sim 10Gy$;合并其它损伤时吸收剂量 $2 \sim 6Gy$;青少年和 > 60 岁的老年患者吸收剂量 $2Gy$ 即可使用;受照当天尽早使用;ARS分拣与治疗欧洲25国共识认为:造血干细胞移植对ARS的治疗并非必需,细胞因子有利于促进血液系统重建,应尽早应用。参考以上标准,我们的适应症包括三方面内容:其一是:依据受照剂量,特殊人群剂量适当降低;其二是可依据临床症状,多数情况下剂量不能很快得到,为了不耽误治疗当受照后5小时内出现腮腺肿大、乏力、恶心、呕吐、腹泻等症状时首选G—CSF治疗,其次GM—CSF;当上述症状较严重或者上述症状出现在1小时内时,联合使用造血刺激因子效果更好;其三是强调造血刺激因子应于24小时内使用。

关于造血刺激因子的选择及联合应用:IAEA在《辐射损伤的诊断和治疗》应尽早使用G—CSF或GM—CSF及EPO,

联合使用造血因子可有更好疗效。美国国家战略储备辐射工作组推荐使用G—CSF或GM—CSF,出现贫血时也可使用EPO。欧洲25国推荐尽早予粒细胞集落刺激因子(G—CSF)+角质化细胞生长因子(KGF)治疗。G—CSF、GM—CSF、EPO及TPO在血液科及其他科室应用较多,IL-11在急性放射性疾病治疗也有应用,1991年白俄罗斯⁶⁰Co辐射事故1例肠型ARS联合使用了IL3与GM—CSF治疗,使骨髓造血得以恢复,虽然在标准《外照射事故受照人员的医学处理和治疗方案》中也列入IL3,但因为目前没有相关药品,我国对角质化细胞生长因子研究不多且没有制成药品,因此IL3和角质化细胞生长因子均未列入其中,G—CSF或GM—CSF可促进粒系恢复,IL-11或TPO促进血小板恢复,而EPO促进红系恢复,因此联合应用造血刺激因子应结合具体情况选择。

病例报道:胶囊内镜诊断放射性小肠炎

【据《BMJ》2014年3月报道】题:胶囊内镜诊断放射性小肠炎(作者John Schembri等)

马耳他卫生署医学部的John Schembri等报道的这例患者为一中年妇女,其被诊断为子宫平滑肌瘤。她首先接受了经腹全子宫及双输卵管、卵巢切除术,随后接受了盆腔辅助放疗,45Gy/20F/4w,平均每次放射量225cGy。此后,针对局部复发,又进行了2疗程的进一步盆腔放疗。手术1年后,该患者出现了稀便、腹痛,并因此导致严重的输血依赖性贫血。腹部CT及食道胃十二指肠镜检查正常,结肠镜检查显示在盲肠及升结肠的正常黏膜表面有大片的新鲜血迹及小的血凝块。因此,作者考虑出

血来源于小肠,于在使用探路胶囊确定没有滞留后,计划对该患者进行胶囊内镜摄像检查(VCE)。VCE显示患者小肠存在斑块状分布的黏膜萎缩及绒毛水肿(图1)、部分肠道狭窄(图2)及回肠末端弥漫性出血(图3)。胃肠道黏膜的增殖速度快,这使得它比周围组织更容易受到放射性损伤。放射性肠炎有急性及慢性,后者通常在二次放射性暴露后8~12个月发生,

表现为动脉闭塞。黏膜和绒毛的水肿会导致淋巴管阻塞,进而小肠增厚。毛细血管扩张及黏膜溃疡则会导致小肠黏膜萎缩、出血。溃疡愈合后会形成纤维化,导致肠腔狭窄。该患者具有以上所有临床表现,加之其之前的放射治疗病史,于是诊断其慢性放射性肠炎明确。

本文作者对本病例进行了相关分析讨论:目前报道VCE应用于小肠炎症诊断的文章数量

比较少。最大的一项研究入组了15例患者,该研究显示VCE可以安全有效的诊断放射性小肠炎,没有发生胶囊滞留事件。最常见的放射性小肠炎表现是黏膜及绒毛水肿。而在其他病例的报告中,有胶囊滞留事件,通常需要外科解决。所以,一些研究者建议腹部或盆腔放疗史应该作为VCE的相对禁忌证。放射性小肠炎的诊断应谨慎,这是一种狭窄性肠道疾病,采取适当的检查协助诊断,以期获得有力的证据。在该病例中,我们采取了先使用探路胶囊的措施,经定时观察确认探路胶囊可顺利通过后才使用胶囊内镜检查。该例患者经短疗程的甲强龙治疗后,临床反应良好,输血的次数明显下降。这种特殊病例

的治疗经验主要来自小型的临床试验及一些病例报道,外科手术应尽量避免采用。有些研究者认为内镜下消融技术可有效对出血灶进行止血治疗,但作者认为该患者肠道内出血弥漫,并不是单一出血灶,故无法采用该措施。

文章最后作者对病例进行了总结:(1)尽管有胶囊滞留的报道,但在其他检查手段无法明确诊断放射性小肠炎时,胶囊内镜仍是一个安全有效的检查方法;(2)放射性肠炎相关并发症可在接受放射治疗1年后发生;(3)放射性肠炎的治疗焦点通常为缓解临床症状及处理并发症,这种状况往往是渐进的,且预后与潜在的肿瘤复发相关。

(北医三院尹文璋 王墨培报道)



图 1

图 2

图 3

医学参考报

理事长兼总编辑: 巴德年
副理事长兼副总编辑: 曹雪涛
理事会秘书长: 周赞

社长: 魏海明
副社长: 吕春雷
副社长: 周赞

社址: 北京宣武区红莲南路30号4层B0403

邮编: 100055

总机: 010-63265066

放射医学与防护频道

名誉主编: 吴祖泽 潘自强
主编: 马力文
副主编: 姜恩海 罗庆良 邹跃 刘长安
常务编委:
陈英 郭亦超 江其生 金顺子 刘芬菊 吕慧敏
李君利 刘强 李蓉 刘英 陆毅 刘玉龙
吕玉民 冉新泽 尚兵 问清华 万玲 朱国英
张淑兰
编委:
崔凤梅 陈红红 陈肖华 崔勇 高峰 何玲
鞠永健 刘福东 梁莉 刘丽宏 凌光华 马庆录
任福利 吴锦海 邹家龙 赵丽娅 王墨培 王善强
肖德涛 谢萍 邢志伟 姚波 余长林 杨文峰

杨业鹏 尹在哲 赵超英 张继勉 张玉松 张照辉

专家委员会主任委员: 尉可道
专家委员会副主任委员: 贾廷珍

委员:

白光 龚守良 龚治芬 李开宝 施仲齐 童建
王桂林 王洪复 王继先 王文学 周湘艳

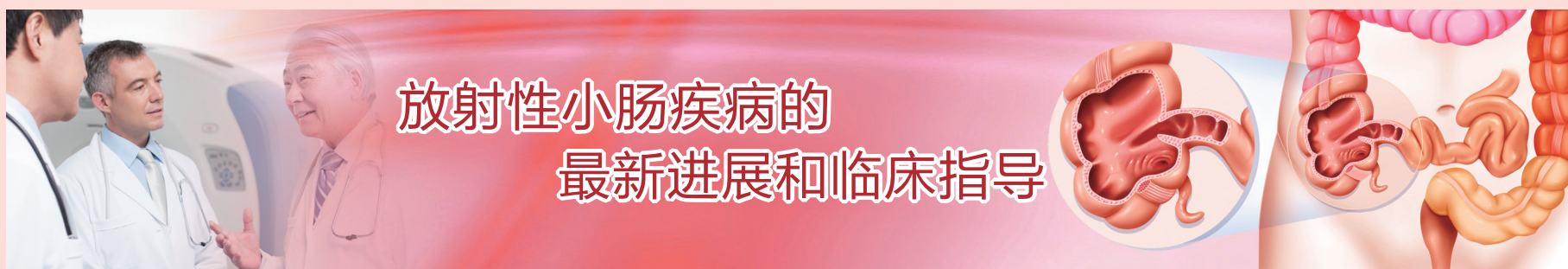
编辑部主任: 张照辉

编辑部副主任: 郭亦超 陆毅

编辑: 王墨培 肖宇 曹宝山 岳瑶

学术发展部主任: 梁莉

学术发展部副主任: 刘丽宏 刘强



放射性小肠疾病的最新进展和临床指导

【据《Therapeutic Advances in Chronic Disease》2014年1月报道】题：放射性小肠疾病的最新进展和临床指导（作者 Rhodri Stacey 等）

摘要

电离辐射通常用于治疗多种恶性肿瘤。虽然有效性及针对性增强，但是很多患者仍有副作用。随着癌症生存者的数量增加，有更多的患者出现因放射治疗导致的症状。放射损伤小肠组织可引起急性或慢性放射性肠炎，产生诸如腹痛、腹胀、恶心、里急后重、腹泻和直肠出血等症状，对患者的生活质量有明显影响。英国加的夫和谷大学卫生局 Llandough 医院消化内科登记处的 Rhodri Stacey 等概括了小肠辐射损伤的发病机理以及放射治疗的预防，预防措施包括改进放射治疗技术以及药物控制，如血管紧张素转换酶抑制剂、他汀类药物和益生菌等。本文还介绍了急性和慢性放射性肠炎通过各种医疗手段（包括高压氧）、饮食、内窥镜和手术进行治疗。

前言

放射治疗是各种恶性肿瘤的主要治疗手段，通常对胃肠道（GI）、泌尿及妇科癌症患者的腹部和骨盆区域进行放射治疗。患者随后会出现一系列的胃肠道副作用。这些症状都是由在初级保健和医院中遇到这些患者的各种医疗专业人员进行处置。本综述概括了放射性肠炎的病理生理，讨论了如何降低其发生率，以及当前控制急性和慢性放射性肠炎的详细情况。

1. 什么是放射诱发的小肠疾病？

小肠放射损伤可分为急性和慢性两种。

放射诱发的急性小肠疾病通常表现为在放射治疗期间或一个疗程放射治疗后不久即出现腹部绞痛、腹胀、食欲不振、恶心、腹泻和里急后重。几乎所有接受盆腔或腹部放射治疗的患者都发生某种形式的胃肠道症状，患者通常在治疗第2周时症状明显（这时组织损伤和炎症很可能为最明显），第4-5周时达到峰值（这时组织

学改变达到稳定或改善）。严重程度各不相同，约15%~20%的患者需要改变治疗计划。它通常是自限性的，在3个月内消除，一般仅需要支持性治疗。

慢性小肠放射病通常在完成一个放疗疗程后18个月至6年出现，但据报道，也可在完成放疗后30年出现。它比许多医生认为的更常见：90%接受盆腔放疗患者的排便习惯永久性改变。50%接受盆腔放疗的患者描述他们的生活质量已经受到各种胃肠道症状的不良影响，20%~40%（取决于肿瘤类型）患者将对生活质量的影响评定为中度或重度。慢性肠病表现为多种形式，包括餐后疼痛、急性或间歇性小肠梗阻、恶心、厌食、体重减轻、腹胀、腹泻、脂肪泻和选择性或多种营养素吸收不良。这些可能源自小肠本身受损或相关的表现，例如胆盐吸收不良、细菌过度生长或乳糖不耐受。

2. 发病机理

电离辐射引起几种典型的肠组织变化。特征是炎症或细胞死亡，包括粘膜细胞损伤、固有层急性炎症、嗜酸性粒细胞浸润、肠壁水肿和小动脉内皮肿胀。这些变化导致组织缺血，粘膜脆性增加和新生血管形成以及进行性纤维化。症状严重程度与接受的辐射剂量相关。在分割放疗中仅5~12 Gy后即可出现症状，但通常发生在更高剂量。举例说明，皇家放射科医师学会推荐前列腺癌

可接受的治疗剂量是前列腺部位74~78 Gy，在7.5~8周内分37~39次进行放射治疗。肠损伤也与放射治疗方案、治疗区域大小和部位、正常肠道的暴露区域、同时使用的化疗和是否存在辐射植入物等相关。其他影响症状严重度的因素包括腹部或骨盆的既往手术、憩室或盆腔炎症性疾病、高血压、吸烟、糖尿病和营养不良。这些都可能减少肠壁血流，增加辐射损伤风险。

3. 临床评估

肿瘤学家可诊断和控制急性放射性小肠疾病，但需要排除诸如感染等其他原因。如果检查发现患者有慢性腹部症状，对其生活质量有不良影响，或有“警示”特征，诸如直肠出血或体重减轻，那么他们应转诊胃肠病专家以及时评估。专业人员应考虑使用皇家 Marsden 算法并根据症状指导检查。认识到每个症状可能有几个潜在病因以及不同患者有不同症状非常重要。同样重要的是，需要考虑癌症复发或不同部位恶性肿瘤的可能性。外科医生还应该知道，先前的放射治疗也是狭窄和粘连的风险因素，可表现为亚急性或间歇性小肠梗阻。胃肠道损伤引起的症状，会有放射治疗相关的继发现象。例如，可因大肠和/或小肠的肠运输时间相对放射治疗前缩短这一功能障碍而发生腹泻。此外，腹泻可能原因有：小肠细菌过度生长、回肠

末端受损导致的胆盐吸收不良、乳糖或其他可发酵糖吸收不良、胰腺外分泌功能不全或结肠炎。这些也可能因结直肠癌的先前治疗和一系列其他原因造成，包括腹部疾病、炎症肠道疾病、甲状腺功能亢进、心理问题、药物副作用和饮酒过量等。

4. 放射诱发的小肠疾病的预防：临床指导原则

利用现代成像和放射治疗技术，尽量减少对正常组织的辐照暴露。

考虑昼夜节律的影响和采用晚上放疗。

继续血管紧张素转换酶抑制剂和他汀类药物治疗，或考虑增加此种治疗（若适用）。

考虑使用益生菌。

考虑外科手术，以尽量减少对小肠的辐照暴露（视手术团队的经验和技能而定）。

5. 放射诱发的急性小肠疾病的治疗

支持性治疗

止泻药用于放射诱发的急性腹泻的一线治疗，如洛哌丁胺或苯乙哌啶。水杨酸铋也被推荐用于治疗腹泻和恶心。

也有新出现的证据表明，在急性期可发生胆汁酸吸收不良，医生应予以考虑。

饮食疗法

不含乳糖、低脂肪、低残渣的膳食可能对缓解患者症状有益。但是，从评估限制乳糖膳食对放射诱发腹泻的影响等其他试验的结果提供了相反的结论。

奥曲肽

在化疗诱发的腹泻和放射诱发的小肠疾病的治疗中，使用生长抑素类似物奥曲肽。奥曲肽是一种模仿天然生长抑素和减少肠蠕动的辛肽。一项比较醋酸奥曲肽和盐酸地芬诺酯加硫酸阿托品（2.5mg 每天四次）治疗放射诱发的急性小肠疾病的随机对照试验表明，奥曲肽治疗组腹泻消除的更快和需要中止盆腔放疗的患者例数更少。

5-氨基水杨酸

没有证据表明5-氨基水杨酸（5-ASAs）对急性或慢性放射诱发的小肠疾病有益，但有证据显示5-ASAs可能会增加急性疾病的症状。

手术

急性肠炎很少需要手术治疗。只要可能，应尽量避免手术，因为担心伤口愈合不良和手术吻合口漏，当然有些近期接受放射治疗的患者必须进行手术，但外科医生应警惕和谨慎进行这种手术。

6. 放射诱发的慢性小肠疾病的治疗

患者可能需要间歇性或定期的对症药物治疗，这包括解痉剂、止痛剂和止吐剂治疗。一项评估洛哌丁胺在放射诱发的慢性小肠疾病患者中疗效的小型试验表明，肠道运输时间、胆盐、吸收和腹泻获得改善。

结论

目前仍不清楚预防辐射导致的小肠损伤以及有效治疗所有患者的最佳方法。新的放疗技术不断降低邻近正常组织的不慎暴露，预防性药物包括ACE抑制剂和他汀类是今后研究的兴奋点。放射诱发的小肠疾病的治疗在急性期主要是支持性治疗。对于那些在放射治疗后数年出现胃肠问题的患者，关键是识别和转诊对该领域有兴趣的胃肠病专家寻求专业意见。表1中概括了临床指南。患者需要有针对性地整理他们出现的每种症状，因为其中许多症状有几种可能的病因。同时应考虑其他医疗专业人员例如营养师的宝贵意见。新兴的治疗例如高压氧很有希望。需要手术缓解症状的小部分患者应咨询经验丰富的外科医生。

（北医三院 肖宇 马力文 报道）

表1 放射诱发的小肠疾病的临床治疗指导原则

患者
<ul style="list-style-type: none"> - 全面的临床评估，包括转诊胃肠病专家 - 考虑到每种症状的不同诊断和胃肠道症状的次要病因，例如SBO和BAM - 支持性治疗，例如止泻药和止吐药等（美国国立癌症研究所指南的共识意见） - 营养评估和支持（美国国立癌症研究所指南的共识意见）
放射诱发的急性小肠疾病
<ul style="list-style-type: none"> - 在修改治疗方案情况下需要联络放疗提供商 - 支持性治疗和让患者放心症状会在放疗疗程完成后消除（美国国立癌症研究所指南的共识意见） - 考虑使用奥曲肽治疗持续性腹泻症状（RCT数据） - 避免使用5-ASA化合物（RCT数据）
放射诱发的慢性小肠疾病
<ul style="list-style-type: none"> - 转诊胃肠病专家 - 检查和治疗放射诱发的小肠疾病的继发效应 - 监测营养缺乏和补充营养 - 如果有肠衰竭证据，考虑TPN - 高压氧治疗难治性症状（RCT数据） - 考虑己酮可可碱和维生素E（非RCT数据） - 考虑内镜下治疗（如果有症状），例如复发性贫血和/或出血（RCT数据） - 可以考虑在专科中心为难治性病例进行手术，但是应慎重

5-ASA, 5-氨基水杨酸;BAM, 胆汁酸吸收不良;GI, 胃肠道;RCT, 随机对照试验;SBO, 小肠细菌过度生长;TPN, 全胃肠外营养。

放射源铱-192 用途及其对人体伤害

北医三院 王文学

近来南京发生了一起铱-192 (^{192}Ir 或 ^{192}Ir) 放射源丢失事故, 期间曾有两个工人捡到, 其中一人放在裤兜里长达3个多小时, 导致辐射损伤, 造成不良的社会影响。此次事故定为严重的放射事故。引起人们的广泛关注, 网上炒作的沸沸扬扬。为了对铱-192 放射源有个正确的了解和认识, 作一简介, 与大家交流。

一 基本简介

铱: 音同“衣”, 是一种非常稀有的金属, 化学符号是Ir, 在自然界中存在两种稳定性同位素铱-191和铱-193, 铱-191经中子辐照后获得放射性的同位素铱。铱的放射性同位素是人工合成的, 其放射性同位素有38种, 质量数从171-198不等, 铱-192仅是其中之一, 是一种放射性金属。

二 铱-192 辐射特点

铱-192, 原子序数77, 半衰期74天。铱-192通过 β 衰变放出 γ 射线, γ 射线主要能量有0.30MeV、0.31MeV、0.47MeV、0.60MeV等, 效能为400KeV。可以穿透10~100mm厚钢板, 2为二类放射源, 属于高度危险源。

三 主要用途

1 工业探伤

放射性同位素铱-192源, γ 射线能量适中, 放射源比活度高, 因而在常见的材料厚度下具有较高的探伤灵敏度, 由于铱-192 γ 探伤机可实现360

度一次全景曝光, 因而大大提高了探伤效率, 节省了人力、物力和财力, 是其他无损检测手段所无法取代的。使便携式 γ 探伤机在铱-192广泛应用于工业探伤, 如航空、造船、冶金、原子能、石油化工、油田测井、高压容器、燃气管道、机械制造等行业。设计最大活动3.7TBq (100Ci), 屏蔽材可用铅、贫铀等。

关于铱-192 γ 探伤机的制造和使用, 国家有明文规定其制作和操作规范。探伤机出厂时, 要经过严格的检验, 各项指标合格后方可出厂。只要按操作规范工作, 安全是没问题的。

2 医疗应用

医疗用的铱-192后装机, 可从插入人体自然腔道的恶性肿瘤

瘤治疗(如宫颈癌、食道癌、支气管癌、胆道肿瘤等)、组织间插植术治疗乳腺癌、前列腺癌、甲状腺癌, 敷贴治疗皮肤癌等。

四 对人的危害

铱-192 γ 探伤机如按操作规范作业, 及时检查、维修, 是安全的。常因违法操作规程, 机械故障等原因, 使铱-192放射源脱落, 或卡源, 处理不当, 酿成 γ 放射事故, 导致人员的伤害。此次南京的丢源事故, 因机械故障, 没能将放射源收回, 源脱落在地。作业人员误认为源已收回, 便携铱-192探伤机回公司。次日当维修人员维修时, 才发现内部没有放射源。

依据《放射事故管理规定》事故分责任事故、技术事故和

其他事故共三类。在过去的几十年里, 由于领导失职、防护安全管理制度和措施不健全、工作人员缺乏安全防护知识、违法操作等, 事故时有发生, 平均每年发生约数十起, 其中责任事故占80%以上。事故又以放射源的丢失和被盗为主。

我国参照国际原子能机构有关规定, 按照放射源对人体健康和环境的潜在危害程度, 从高到低将放射源分为I、II、III、IV、V类。

I类放射源为极高危险源。没有防护的情况下, 接触这类源几分钟到1小时就可导致人死亡;

II类放射源为高危险源。没有防护的情况下, 接触这类源几小时至几天可以导致人死亡;

III类放射源为危险源。没有防护的情况下, 接触这类源几小时就可对人造成永久性损伤, 接触几天至几周也可致人死亡;

IV类放射源为低危险源。基本不会对人造成永久性损伤, 但长时间、近距离接触这些放射源的人可能造成可恢复的临时性损伤。

V类放射源为极低危险源。不会对人造成永久性损伤。

没有防护的情况下, “铱-192” γ 射线对人进行体长时间较均匀的大剂量照射, 可导致外照射急性放射病; 出现头痛、头晕、恶心呕吐、睡眠障碍等症状。白细胞、血小板、红细胞减少, 皮肤黏膜出血, 骨髓造血功能下降, 淋巴细胞染色体畸变和淋巴细胞微核率增高等。

下面是铱-192探伤机事故的例子:

1. 2005年6月中旬, 在黑龙江省哈尔滨市的一个居民小区, 同住一栋楼的两家人相继得上一怪病: 红细胞、白细胞、血小板减少。10月20日, 一人死亡。后经黑龙江省辐射监督管理站的专家检测, 住在一层的住户捡回铱-192, 使住户受到大剂量外照射所致。此外, 居住在放射源周围的18户居民也被划为处于辐射范围, 有6人的血项和染色体检测出现异常。

2. 1996年1月5日吉化公司建筑安装公司在用铱-192探伤机探伤时, 铱-192源脱落在工地上, 被一名工人捡起类似“钥匙链”“白色金属链, 放入右裤兜里, 达4小时之久。全身剂量约3Gy。局部达3738.8Gy。导致外照射急性放射病和局部严重损伤, 失去了两下肢和一只胳膊, 造成终身残疾。

3. 2014年5月7日, 南京中石化第五建设有限公司院内进行探伤作业期间, 丢失于探伤的放射源铱-192一枚。被一名工人捡起放入右裤兜里, 达3小时之久。一周后局部皮肤出现红肿、溃破, 伴有全身症状, 表现为外照射轻度放射病。仍在医院诊治中。

五 铱-192 辐射防护

铱-192放射源为密封源, 是一种放射性金属, 一般放在铅罐屏蔽容器内保存。左面是手提式 γ 探伤机的示意图。铱-192探伤机是有源容器和源辫及附件组成, 源容器由铅、钨合金或贫铀作屏蔽, 内装源辫。铱-192装在源辫中心处, 源辫是可弯曲的金属软管, 呈S形, 防止射线外泄。使用时只要严格的按操作, 安全是没有问题的。



Tr-192型 Co-60型 Se-75型



图2 脱出的“源辫”, 铱-192源在其间

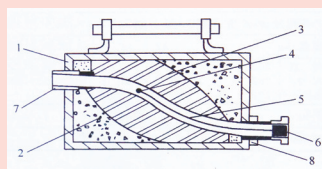
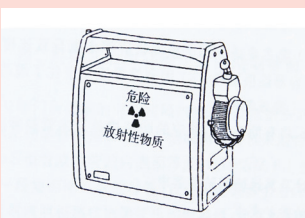
图3 S通道 γ 射线机源容器的基本机构示意图
1-外壳; 2-聚氨酯填料; 3-贫化铀屏蔽层; 4- γ 源(源组件); 5-源托; 6-安全接插器; 7-快速连接器; 8-密封盒

图4 便携式照射容器(剖面图示出S型管)和附件

依据铱-192放射源活度大小分为五类

核素名称	I类源 (Bq)	II类源 (Bq)	III类源 (Bq)	IV类源 (Bq)	V类源 (Bq)
铱-192	$\geq 8 \times 10^{13}$	$\geq 8 \times 10^{11}$	$\geq 8 \times 10^{10}$	$\geq 8 \times 10^8$	$\geq 1 \times 10^4$

B 细胞易位基因 2 的表达水平对肿瘤细胞放射敏感性的影响

【据《International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine》2013年3月报道】题: B细胞易位基因2的表达水平对肿瘤细胞放射敏感性的影响(作者樊赛军等)。

B细胞易位基因2 (B-cell translocation gene 2, BTG2) 是细胞增殖抑制蛋白家族 TOB/BTG 的成员之一。目前的研究发现, BTG2 参与包括肿瘤细胞在内的细胞分化、发育、凋亡等功能调节。中国医学科学院放射医学研究所的樊赛军

等最近研究发现, 人为提高BTG2的表达可以提高人乳腺癌T-47D细胞的放射敏感性, 且可能与诱导细胞凋亡有关。该研究通过提高和降低肿瘤细胞中BTG2的表达水平进一步了解BTG2在肿瘤细胞放射敏感性调节中的关键作用及其机制。

该研究通过pcDNA3-BTG2脂质体转染的方法提高人乳腺癌细胞和人肺癌细胞的BTG2表达水平, 利用噻唑蓝和细胞克隆形成实验研究细胞放射敏感性的改变, 应用Western blot

方法研究蛋白表达水平的变化。研究结果发现BTG2高表达也可以提高乳腺癌MCF-7和MDA-MB-231细胞的放射敏感性, 而且相对于MCF-7细胞(p53基因野生型的细胞)来说, BTG2对放射治疗不敏感的MDA-MB-231细胞(p53基因畸变型的细胞)的放射敏感性的提高程度更大。这在临床上具有更重要的意义, 因为70%以上的中晚期乳腺癌患者的肿瘤细胞都发生了p53基因畸变, 变得对放射治疗不敏感。因此,

肿瘤细胞BTG2的检测可能对放射治疗的疗效和预后具有一定的意义和临床价值。

采用IP-Western blot方法发现BTG2蛋白与抗氧化蛋白乳腺癌易感基因1 (BRCA1) 蛋白之间确实存在相互作用, 并形成了一个复合体。而且增加BRCA1的表达水平明显抑制了BTG2对肿瘤细胞放射敏感性的影响, 降低BRCA1的表达水平明显增加了BTG2对肿瘤细胞放射敏感性的影响。更进一步的研究发现, BTG2与肺癌放射敏感性成正相

关, 而BRCA1表达水平与肺癌放射敏感性成负相关。肿瘤抑制基因BRCA1是DNA损伤修复的重要蛋白, 同时也是一种抗氧化基因, 提高细胞BRCA1表达水平可以明显地防护细胞对抗过氧化氢所导致的损伤。

总之, 该研究为深入了解BTG2作为一种新放射增敏蛋白在肿瘤放射治疗中的功能提供了研究基础和理论依据。(该研究由国家自然科学基金资助)。

(中国医学科学院放射医学研究所 宋娜玲 报道)

放射致皮炎、黏膜炎和口干燥症的预防与处理

【据《Am J Health - Syst Pharm》2013年1月报道】题：放射致皮炎、黏膜炎和口干燥症的预防与处理（作者 AruenJ. Radvansky 等）

放射治疗伴有的副反应通常被分为急性、亚急性和慢性三种类型。急性副反应可以发生在放疗过程中，而典型的损伤表现是在结束放疗后1至2周出现。常见的急性副反应有放射性皮炎、放射性黏膜炎和放射性口干燥症。美国俄亥俄州立大学的 AruenJ. Radvansky 等着重强调了对采取的药物预防和干预治疗。

放射性皮炎

放射导致的皮肤改变自1902年已有报道。这些皮肤的变化常归类为放射性皮炎。接受放射治疗的肿瘤患者中出现皮肤不同程度的损伤变化者高达95%。

放射治疗导致皮炎的严重程度与患者接受多种治疗和患者个体因素有关。放疗的因素包括照射总剂量、分割照射方案、外照射射线的种类、容积剂量和照射的体表面积。患者个体因素也许包括吸烟、营养不良、先前就有瘢痕（结

缔组织）体质或自身免疫性疾病、皮肤皱褶多和遗传相关因素等。放射性皮炎的病理生理学变化包含放射的直接损伤和炎症反应两个方面，影响到上皮、真皮细胞和血管的分布。

放射性皮炎通常在放疗开始后的几天到几周出现临床表现。早期皮肤改变有红斑、干性脱屑和湿性脱屑。晚期改变包括皮肤色素沉着、毛细血管扩张、脱毛、萎缩、纤维化和溃疡。放射性皮炎有很多不同的分级标准，目前的分级标准是以美国国家癌症研究所根据皮肤损害事件所制定的普通名词术语的标准（NCI-CTCAE v4.03），对急性放射性皮炎来说也显示其优越性。

处理放射性皮炎的措施首先是预防，包括注意个人卫生。指导患者在开始放疗前，仔细用温和的中性清洗剂（例如多芬，露得清等清洁用品）清洗照射野的皮肤并使其处于干燥状态。应当建议患者避免使用对局部皮肤有刺激性的用品，比如香水、除臭剂、含酒精的洗剂；也要避免阳光暴晒、勿抓挠受损皮肤区域。在放疗前短期内避免使用强刺激性洗剂和局部用药，以免皮肤较快的

出现放射反应，以免局部接受较大的表面剂量。目前尚没有证据显示远比保持放射野内清洁干燥更加有效的预防或减轻炎症的措施。

放射性黏膜炎

放射治疗也诱发黏膜损伤。当损伤到口腔、口咽、咽喉部位的黏膜时，则总称为口腔黏膜炎。头颈部、腹部、盆腔肿瘤患者接受了放射治疗，其中有50%以上患者产生由中度到重度的口腔黏膜炎或胃肠黏膜炎。产生口腔黏膜炎的普遍性与放射治疗模式和患者个体因素有关。放疗的相关因素包括放射总剂量、容积剂量、分割照射方案、治疗部位、同步化疗和手术。容易发生黏膜炎的患者可能见于营养状态差、牙齿卫生差、龋齿、牙托不合适、假牙和烟酒嗜好者。

目前有关黏膜炎的分级标准主要根据WHO推荐的标准和美国国家癌症研究所按一般口腔损伤事件制定的分级标准。

治疗口腔黏膜炎包括基础口腔护理、预防、缓解症状。首先做好基础口腔护理：包

括一日两次用软毛牙刷刷牙、每日一次牙线清除牙缝间食物残渣、经常用温和洗剂和保湿剂洗漱口腔，保持口腔湿润、避免烟酒刺激，禁用刺激性食物。温和洗剂主要包括生理盐水、碳酸氢钠溶液和水。不应该使用含酒精的洗剂。其次是应重视预防：许多局部用药可以预防放疗导致的黏膜炎，包括蔗糖铝、洗必泰、抗生素。第三是缓解症状：包括使用阿片类药物、非阿片类药物镇痛。剂量及使用频率应当根据疼痛的评分及时进行调整。总之，应当遵循WHO的推荐指南进行口腔黏膜炎的疼痛控制。使用阿片类药物镇痛的患者也应当同时使用大便软化剂预防便秘保证每日排便习惯。

放射性口干燥症

研究发现64%的头颈部放疗的患者都有中到重度口干燥症。放疗相关的口干燥症是由涎腺受损引起。通常出现于治疗早期，唾液流量在放疗后第一周下降50%~60%，第7周下降80%。放疗后6~8个月，涎腺功能持续受损，许多患者甚至在12个月后期功能仍未恢复。对于一些患者，口干燥症可能

会成为不可逆的一种永久性疾病。

治疗方法主要有：涎腺移植、调强放疗、氨磷汀治疗。前两种均不在本文的讨论范围之内。氨磷汀是一种有机硫代磷酸盐细胞保护剂，它的活性代谢产物可以清除自由基。氨磷汀与它的活性代谢产物均可以在唾液腺中高浓度蓄积。美国临床肿瘤协会推荐在单独放疗期间使用氨磷汀预防口干燥症，同步放化疗期间不推荐使用。此外还包括一些缓解症状的处理措施，包括保证口腔卫生，人工唾液或者唾液刺激剂加湿化剂、催涎剂（盐酸毛果芸香碱、西维美林）。

小结

放射治疗导致的皮炎、黏膜炎和口干燥症的发生率很高，严重影响患者的生活质量。对这些放射性损伤部位应给予药物预防和干预治疗。放射性皮炎的局部可用涂抹剂：采用洗漱口腔的各种制剂、镇痛剂、重组角化细胞生长因子预防和干预治疗黏膜炎；预防和干预治疗口干燥症以阿米福啶、唾液代用品和毛果芸香碱为宜。

（北医三院 李倩 贾廷珍 报道）

亚急性放射性皮炎的个案报道

【据《Cutis》2013年5月报道】题：亚急性放射性皮炎的一个特例（作者 John P. Minni 等）

美国佛罗里达州斯图尔特水边皮肤科的 John P. Minni 等报告了一名亚急性放射皮肤炎的特例。该58岁的男患者在行心导管检查7周后，其背部出现了边界清晰的矩形不规则皮肤色素变化。该部位有红斑，萎缩，色素沉着及毛细血管扩张（图1）。进一步调查发现，该病人发病的位置恰好是在X线透视期间与放射源相对的部位。因此，其主要需与接触性皮炎固定性药疹相鉴别。患者否认接触到新的药物和其他外源性创伤导致的皮损。

组织学检查显示接触性皮炎的特点是表皮萎缩，轻度正比例过度角化症基底层空泡样改变，轻度乳头样色素沉积及少许真皮浸润（图2A）。同时还观察到表皮细胞角化不良和周围淋巴细胞（卫星细胞坏死）（图2B）。

并没有观察到嗜酸性粒细胞和真皮硬化。高碘酸-Schiff染色和粘蛋白染色没有显示基底膜增厚或真皮层粘蛋白增多。综合临床表现和组织

学检查结果所见及近期血管造影史，被诊断为亚急性放射性皮炎。

亚急性放射性皮炎于1989年 LeBoit 在文献中描述过。

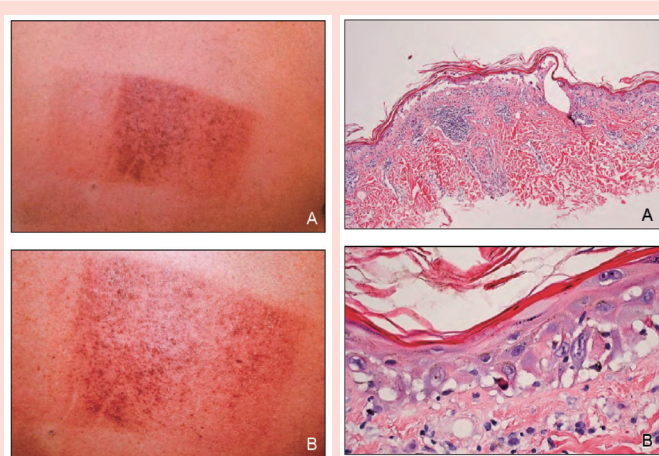


图1

图2

图1 在受照部位的反方向呈现出边界清晰的、不规则的矩形药疹，(A)。不规则的皮肤变化包含的萎缩，毛细血管扩张，色素沉着异常(B)
图2 活检显示亚急性皮炎界面。高倍视野下空泡界面浸润呈轻度萎缩，角化过度，和上层真皮血管周围间质性淋巴细胞浸润(A)(H&E, 原来的放大倍数×10)。更高的放大倍率显示明显的表皮基底层空泡样改变和角蛋白细胞与周围淋巴细胞(卫星细胞)坏死(B)(H&E, 原来的放大倍数×40)。

亚急性放射性皮炎是放射性皮炎的一种类型，通常出现在受照后的几个星期到几个月，其表现特征是在急性和慢性放射性皮炎二者之间。其临床表现类似接触性皮炎、固定性药疹或结缔组织疾病，如皮肤肌炎，硬斑病，亚急性皮肤型红斑狼疮。组织形态上，亚急性放射性皮炎是基底层空泡形成和明显角质形成细胞坏死性皮炎。其卫星细胞坏死在亚急性放射性皮炎期间急性移植抗宿主病是一个标志性特征。这可能是难以与移植抗宿主病和固定药疹鉴别。临床资料、射线接触史和组织学特征是鉴别亚急性放射性皮炎与上述提到其他情况的条件。

X线透视检查过程中通常在直接受照的部位引起放射性皮炎，但是该文报道的这例放射性皮炎，不是直接在受照射的部位。已经知道辐射损伤可能会发生在从头、颈部至臀部身体的任何部位。依据荧光镜

或射线束的方向，它们可以位于受照部位的向后、向前或侧方。与我们的病例情况类似的是，在文献中描述的辐射损伤的边界清楚，可以是矩形或正方形。作者报道的病例是个特例，因为患者表现为皮肤的变化是远离射线束直接通过的位置。主要鉴别诊断是依据患者的受照史及组织病理结果显示棘细胞层（无海绵样）水肿和卫星细胞坏死，排除了接触性皮炎。作者推测，接触辐射光束折射的部位，局部电离辐射剂量增加。

亚急性放射性皮炎应考虑病变与辐射有关，以区分接触性皮炎，固定药物反应，或结缔组织病。随着越来越多的利用X线透视检查和其他各种形式的电离辐射用于相关疾病的诊断和治疗日趋增多，应关注皮肤受累的后果。要降低放射性皮炎的发病率，尽可能降低射线照射的参数是至关重要的。

（北医三院 岳瑶 张淑兰 报道）



放射性肺损伤动物模型的建立

【据《Journal of Radiation Research》2014年2月20日报道】题：立体定向放射治疗引起照射中心区域和外周区域肺损伤动物模型的建立（作者 Zhen-Yu HONG 等）

鉴于立体定向放射治疗（SBRT）的巨大应用潜力，对其引起正常组织损伤的相关潜在放射生物学机制的研究，显得尤其重要。韩国延世大学医学院放疗科的 Zhen-Yu HONG 等建立了动物模型，来模拟临床中 SBRT 引起的照射中心区域和外周区域的肺损伤。

该模型采用 C57BL/6 10 周龄雄性小鼠。为了模拟 SBRT 照射非常小的肺体积，采用 3mm 的光栅对左肺行单束 X 线照射，剂量为 90Gy。影像引导下的照射野位于左肺主支气管处，直径 3mm，作为研究中所指定的临床中心区域。选取照射路径上距中心区域尽可能远的部位，作为研究

中所指定的照射外周区域。照射过程中，小鼠被麻醉，四肢被固定。照射后的 1 周、2 周和 4 周，处死小鼠。每 3 只 1 组，每个实验重复 2 次。组织切片染色后，判断肺炎炎症采用评分制（0~5 分）：0 分，无肺炎炎症，5 分，组织完全实变，之间分为 5 个等级。对肺间质纤维化采用 Ashcroft 评分法进行半定量评估（0~8 分），评估依据为肺泡壁增厚，肺结构的纤维化损伤和纤维性的病变。并且对小鼠进行肺功能和肺 CT 检查。

结果：肉眼检查明确显示出左肺照射的中心区域和外周区域存在局部肺损伤。照射 1 周后，在中心区域和外周区域均未观察到肺表面较对照组有形态学异常；2 周后，外周区域的肺表面出现炎症改变，特征为黑变并环绕有白色边界，中心区域的损伤则呈白色卵形；4 周后，修复过程明显，在损伤组织和正常组织间形成明显

的分界。

上述临床表现的相应区域可以观察到典型的组织病理学改变。中心区域和外周区域的病理表现呈同步性变化：照射 1 周后，观察到轻度的炎症细胞肺间质浸润；2 周后，观察到肺泡内透明物质，大量泡沫状巨噬细胞聚集在照射区域的远端，吞噬了含铁血黄素的巨噬细胞出现在照射区域的中心；4 周后，透明物质一定程度上碎裂并消失，纤维性渗出和炎性细胞出现在气腔中。照射 2 周后的炎症指数（ 4.8 ± 0.16 ）显著高于照射后 1 周和 4 周后（ $P < 0.05$ ）。照射 1 周后未发现胶原形成，2 周后可以观察到肺泡内和间质内形成少量胶原，4 周后可以观察到大量胶原，符合晚期纤维化表现。照射 4 周后的纤维化评分（ 7.16 ± 0.44 ）显著高于 1 周和 2 周后（ $P < 0.05$ ）。

微 CT 是在显微镜水平进

行的 CT，类似于用在人身上的 CT 检查。采用冠状位来观察主支气管。照射 1 周后，中心区域和外周区域的 CT 影像表现没有明显改变；2 周后，可以观察到中心区域和外周区域均出现磨玻璃样不透明影；4 周后，可以观察到中心区域和外周区域出现边界清楚的实变影。受到 90Gy 照射的左主支气管自始至终未出现气道阻塞。中心区域和外周区域肺组织的密度，在照射 2 周和 4 周后均较对照组有显著增加，但这两组间没有显著差异。通过 CT 测算的肺体积，在照射 2 周后较对照组有所缩小但未达显著差异，照射 4 周后肺体积恢复到接近对照水平。总之，微 CT 的结果与组织病理学的发现相符。

采用测量肺的强迫振荡力学来评估肺功能。外周区域的吸气能力在照射 2 周和 4 周后较对照组显著下降。

中心区域的呼吸系统回弹率在照射 4 周后较对照组显著增加。滞后效应反映肺组织的可恢复性，该效应在照射 4 周后的中心区域和外周区域均出现下降。组织阻尼反映肺组织内的能量耗散，该指标在照射 4 周后的中心区域较对照组和外周区域显著增加。总之，通过强迫振荡力学测得的肺组织参数显示，和对照组相比，照射后 4 周的小鼠存在呼吸困难的迹象。此外，呼吸系统回弹率和组织阻尼是从功能上对照射中心区域和外周区域进行鉴别的潜在指标。

根据上述组织病理学、放射学和功能分析结果，该动物模型成功模拟了拟 SBRT 引起的中心区域和外周区域肺损伤。该模型增加了我们对 SBRT 引起的中心区域和外周区域肺损伤的认识，并且对今后的放射治疗可能带来改进。

（北医三院 顾阳春 曹宝山 报道）

维生素 E 和己酮可可碱联合可预防放射导致的肺纤维化

【据《Medical Science Monitor》2014年2月报道】题：维生素 E 和己酮可可碱联合可以降低放射性肺纤维化的发生（作者 Vildan Kayaetal 等）

放射诱发的肺损伤包括放射性肺炎和放射性肺纤维化，目前肺纤维化尚无有效的治疗手段。来自“Medicine science monitor”的报道，维生素 E 和己酮可可碱联合应用可以有效预防放射导致的肺纤维化。土耳其德米雷尔大学医学院放疗科的 Vildan Kayaetal 等以放射诱发肺纤维化的大鼠为研究对象，研究氧化/抗氧化状态和肺纤维化的关系，以及己酮可可碱、维生素 E 和维生素 C 在肺纤维化治疗中的抗氧化效果。实验大鼠被分为 5 组，第 1 组：胸部放疗+维生素 E+己酮可可碱，第 2 组：胸部放疗+维生素 C+己酮可可碱，第 3 组：胸部放疗+维生素 C+维生素 E+己酮可可碱，

第 4 组：胸部放疗+己酮可可碱，第 5 组：对照组。胸部放疗剂量为 14Gy/1f，抗氧化药物在

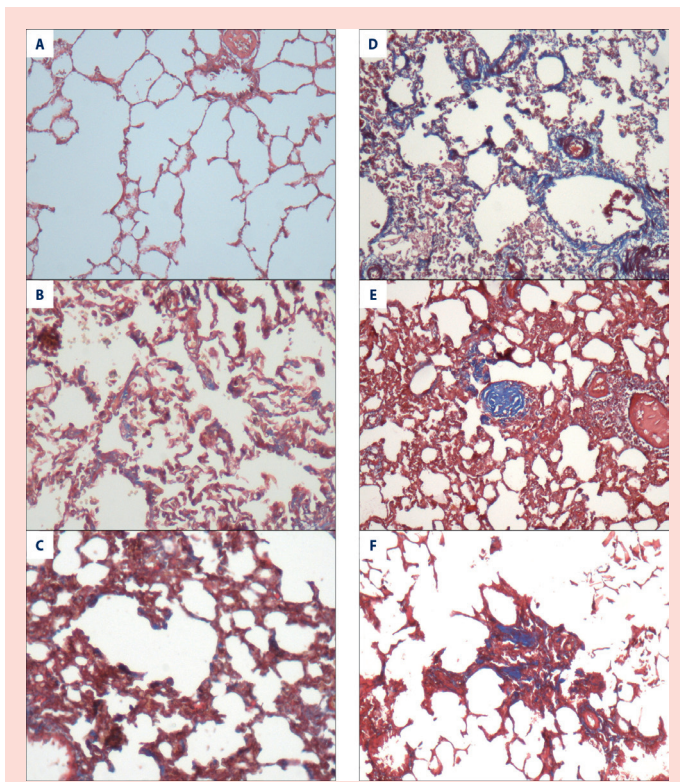
放疗后第 1 天开始通过管饲用药，每周 1 次，共 12 周，其中己酮可可碱剂量为 3.4mg/d，维

生素 E 剂量为 20mg/kg/d，维生素 C 剂量为 75mg/kg/d。结果显示，第 1 组和第 2、4、5 组肺纤维化评分均有显著性差异（ P 值分别为 0.002、0.002 和 < 0.001 ）。第 1 组和第 3 组肺纤维化评分没有显著性差异（ $P = 0.161$ ）。第 2 组和第 3、4、5 组肺纤维化评分均没有显著性差异（ P 值分别为 0.105、0.645 和 0.234）。第 4 组和第 5 组肺纤维化评分没有显著性差异（ $P = 0.645$ ）。本研究认为，

图 1 (A) 0 级：正常肺（马松三色染色 *100）；(B) 1 级：伴纤维化改变的孤立肺泡隔（马松三色染色 *200）；(C) 2 级：肺泡隔纤维化改变伴结样形成（马松三色染色 *200）；(D) 3 级：肺泡隔形成连续的纤维壁（马松三色染色 *100）；(E) 4 级：单个纤维结节（马松三色染色 *100）；(F) 5 级：融合的纤维结节（马松三色染色 *100）。

维生素 E 和己酮可可碱联合用于预防放射诱导的肺纤维化是有效的。在此基础上加用维生素 C 并不能带来额外的获益。转化生长因子 β (TGF- β) 水平的提高在放射诱导的肺损伤中起主要作用，有研究表明维生素 E 和己酮可可碱联合可以减轻放射引起的肠道症状的严重程度，而这可能是由于 TGF- β 基因表达受到抑制。在维生素 E 和己酮可可碱基础上加用维生素 C 并没有起到抗纤维化的效果，可能是因为这种抗纤维化的效果不是通过抗氧化通路来完成的。但是，Pan 等人的研究表明，重组蛋白超氧化物歧化酶可以提高肺的抗氧化能力，预防放射诱导的肺纤维化。因此提示研究维生素 E、己酮可可碱和其他非酶抗氧化剂的联合抗氧化作用是否有减少放射性肺损伤的价值还需要进一步研究。

（北医三院 易福梅 梁莉 报道）



GBZ242《放射性肝病诊断标准》解读

吉林大学公共卫生学院 刘丽波

国家职业卫生标准《放射性肝病诊断标准》已经国家卫计委颁布实施。此标准是在广泛调研国内外文献的基础上、依据相关法律法规制定的。此标准主要用于事故性照射所致肝病的诊断,对医疗照射引起肝病的诊断也有指导意义。为更好地贯彻执行这一标准,并能正确诊断和及时治疗放射性肝病,本文就标准相关内容进行解读。

1. 目的和背景

尽管很早就有人指出可能存在有肝脏的辐射损伤,但在本世纪六十年代中期以前人们却一直认为肝脏是抗辐射的器官。1965年Ingold等的研究结果彻底改变了人们认为肝脏是抗辐射器官的看法。肝脏是放射较敏感的器官之一,当照射达到一定剂量时可引起肝细胞坏死。腹部肿瘤的放射治疗以及骨髓移植辐射预处理都可诱发肝脏的放射损伤,另外,核辐射事故以及核恐怖袭击时腹腔部位过量照射也可引起肝脏的放射损伤。因此,无论在核辐射事故还是临床医疗中放射性肝病都是较常见的并发症。为了提高人们对放射性肝病的认识水平,能够对该疾病做出正确的诊断和处理,需要研制放射性肝病诊断标准。

2. 基础和依据

《放射性肝病诊断标准》依据《中华人民共和国职业病防治法》、《中华人民共和国职业卫生标准管理办法》等相关法律法规以及放射性疾病有关诊断标准,通过广泛调研和分析国内外相关文献资料,结合我国的实际情况,起草了《放射性肝病诊断标准》。经过征求卫生部放射性疾病诊断标准专业委员会全体委员、有关卫生监督机构、疾控机构、职业病防治机构、医疗机构、科研院所和核工业系统的同行专家的意见后,进一步修改形成了《放射性肝病诊断标准》送审稿,于2011年获标准委员会通过,2013年5月由卫计委颁布,2013年7月1日开始实施。

3. 内容解读

3.1 放射性肝病的定义

放射性肝病(radiation induced liver disease, RILD)又称放射性肝损伤(radiation induced liver injury, RILI)或放射性肝炎(radiation hepatitis),是由于肝脏受到大剂量的射线照射而引起的损伤。腹部肿瘤的放射治疗、骨髓移植辐射预处理以及核辐射事故腹部过量照射时均可引起肝脏的放射损伤。

3.2 放射性肝病的病理学改变

表现为肝静脉闭塞性病(hepatic veno-occlusive disease, HVOD),特征为肝小叶中央区淤血,镜下可见损伤区的肝窦内淤血伴中心区域坏死。可分为四个阶段:①急性放射性肝炎期:多发生于照后1个月内,此期肝内小静脉及肝窦扩张、充血及出血,电镜下肝窦血浆蛋白渗出,间隙水肿。②肝纤维化前期:照后1~3个月,可见汇管区、肝窦及中央静脉周围成纤维细胞增多,呈条索状排列,肝细胞点状坏死,窦壁网状纤维增多,枯否细胞增多,电镜下可见肝窦壁增厚,基膜样物质出现。③肝纤维化期:常见于受照后半年,大体可见肝体积缩小,肝细胞片状变性及坏死,窦壁及小血管增厚,电镜可见肝细胞内、间隙内和肝窦内大量成片、成束的胶原纤维。④肝硬化期:多发生于照射后9~12个月,小血管壁和窦壁网状纤维、Ⅲ和Ⅳ型胶原蛋白明显增加,肝细胞大面积坏死,电镜下见内皮细胞脱落、肝窦出血等。

3.3 放射性肝病的临床表现

放射性肝病的发生多呈亚急性过程,最常发生在照后的4~8周。可出现右上腹部不适或疼痛、肝肿大、腹水等症状

和体征,但很少有黄疸。部分放射性肝损伤患者可表现为慢性过程,出现症状时间较晚,可在照后一年后出现腹水、门脉高压及呕血,症状类似肝硬化,但病理上仍可见到与急性患者相似的特征性改变。

3.4 肝功能改变

放射性肝病最明显的变化为碱性磷酸酶(ALP)的显著升高(可高于正常的3~10倍),天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)亦有一定程度的升高(多在正常值的2倍以内)。

3.5 影像学表现

①放射性核素扫描:图像显示肝脏受照射区域的放射性核素稀疏或缺损。该项检查较敏感,可在临床症状出现前即有所表现,是诊断放射性肝病的重要手段。

②电子计算机X射线体层显像(CT):CT平扫显示界限清晰的低密度改变,改变的范围与照射野相对应,而与肝脏解剖结构无关。这种影像学改变在很大程度上是可逆性的。低密度带范围及其周围没有异常强化表现,可与肝脏肿瘤扩散、进展相鉴别。

③核磁共振成像(MRI):改变多在照射后4周出现,表现为与照射范围完全一致的T2信号增强,而与肝小叶的解剖

范围无关,T1信号则无明显改变或可能减弱。此改变可能与受照射的肝细胞水肿,组织含水量增加有关。

④B型超声:为低回声。可发现轻症或病变早期查体不易发现的少量腹水及轻度肝肿大。特别是全肝受照者,可在受照后的短时间内即可出现腹水。

3.6 肝活检:可观察到肝静脉闭塞性病病理改变。

3.7 放射性肝病的影响因素和

阈剂量:放射性肝损伤与照射剂量、受照射体积、剂量率以及是否使用过对肝脏有损害的药物治疗有关。全肝受照累积达到30Gy或一次照射11Gy,即可引起放射性肝损伤。据此将肝脏一次照射 ≥ 11 Gy或累积照射 ≥ 30 Gy作为引起放射性肝病的剂量阈值。

3.8 诊断原则:根据受照史、受照剂量、临床表现及辅助检查并排除其他疾病,加以综合分析方可做出诊断。

3.9 鉴别诊断:放射性肝病需要与病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、原发性肝癌及复发性肝癌相鉴别。主要根据放射线受照史、流行病学史、症状、体征、实验室检查、影像学检查或组织病理学检查等综合分析做出鉴别诊断。

◀ 上接第1版

CD45和HLA-DR。目前应用比较多的是骨髓MSC,但因其取材为创伤性、其数量随年龄的增加而减少且增殖能力也随之减低以及伦理等方面的问题,使其应用具有局限性。因此,国内学者韩忠朝等开始研究来自胎盘和脐带组织的MSC生物学特性,发现其含量较人的骨髓和外周血多并仍保留其特性。随后建立了胎盘和脐带组织MSC库。这为我国基础医学研究和临床应用提供了有力的保证和广阔前景。

3. MSC在临床医学的应用

随着对MSC来源、生物学特性和功能的深入认识,对其分离、纯化、培养、表型鉴定等方法日趋成熟,它已被广泛应用于临床医学相关学科领域。

目前,国内外临床学家已采用不同来源的MSC培养扩增后,以不同剂量、不同途径治疗HSCT治疗所发生的GVHD、心肌梗死、严重肝硬化症、肌萎缩侧索硬化症、慢性皮肤溃疡和成骨不全及骨缺损症。尽管学科领域不同,用其治疗的疾病不同,但都获得了不同程度的治疗效果。其治疗作用机制共认为:(1)MSC具有向损伤部位趋向、迁移和定植的生物学特性,并在定植部位的内环境诱导下分化成为机体需要的细胞类型,由此获得“种子细胞”美名;(2)刺激损伤部位残存的正常干细胞增殖、分化、成熟,以修复病变的组织;(3)分泌多种细胞因子调节机体免疫;抑制炎症因子和胶原沉积以防病损部位组织纤维化,阻止树突状细胞对外源性物质的呈递作用,在病损部位

呈现出良好的免疫平衡的内环境;(4)容易进行外源某种基因的转染,成为很好的细胞载体,发挥着双重作用。

4. MSC治疗重症急性放射病的潜能

如前所述,我国放射病临床工作者采用相应措施挽救了不少事故性重度以下的骨髓型急性放射病患者。但是继续采用既往累积的救治经验和HSCT治疗SARS都未能使患者存活,国外也处于相同水平。救治SARS是放射病学家所遇到的十分棘手的临床难题。借鉴国内外其他临床医学广泛应用MSC治疗不同学科领域的疾病所取得的经验和大量用其治疗放射损伤临床前期的大小动物实验研究成果及我国救治重度以下骨髓型急性放射病可

取的方案,有望MSC在治疗重症急性放射病能有所突破。

10年前我国年轻的放射病专家艾辉胜、余长林等已将MSC用于预防HSCT治疗所产生的GVHD,并获得满意的效果。极望在此基础上,对由胎盘、脐带组织分离、纯化、培养的MSC进行大动物实验研究。研究其最佳治疗时机:在HSCT的治疗前?治疗后?还是同时?研究是各自输注还是联合输注?采用最佳的MSC用量是多少?什么样的治疗频度?输注途径如何选择?怎样保证用其治疗的安全性?在体内究竟发挥什么作用?相关基因转染的MSC作用效果和机制是什么?等诸多未解的问题。相信在不久的将来,以获得大量实验研究成果为依据,MSC和基因转染的MSC在救治由于多器官功能衰竭而导致患者死

亡的重症急性放射病将显示出巨大潜力和特色。

5. 小结

20世纪90年代末以来,特别是近几年来,国内外学者对MSC的研究产生了极大兴趣,开启了对其研究的热潮,取得了重要研究成果。

有的实验研究结果也显示出相互矛盾的一面:发现长期传代,MSC数量减少,体内植入能力和存活能力下降,并非其生物学特性不变,安全性也受到挑战。有学者认为它仅存在于骨内膜和微血管外膜,而不是多种组织。它在体内治疗疾病的主要作用是被趋化一旁分泌趋化作用。看来,日后应针对以上矛盾的问题进行深入探索,才能提高MSC在相关临床医学和再生医学的应用价值。

ICRP118 关于辐射诱导组织反应的总结报道

中国医学科学院放射医学研究所 刘强

国际辐射防护委员会 (International Commission on Radiological Protection, ICRP) 在 2012 年发布了一系列放射防护的修订建议, 建议中提到了辐射的非致癌因素对健康的损害, 并称之为组织反应。在此之前, ICRP 分别在 41、58、59 和 85 号出版物中修订了低和高线性能量传递电离辐射致皮肤和眼睛的非致癌因素损伤的部分内容。ICRP 在其最新发布的 118 号建议书中非常关注低剂量辐射所引起的非致癌因素对健康的影响, 并指出应对眼晶体和心血管系统给予特别的关注, 因为最近发表的数据表明, 导致这些器官和系统影响的辐射剂量比先前报道的剂量更低。

新发布的 118 号建议书主要关注了组织反应的剂量阈值。该剂量阈值定义为特定的组织和器官反应发生率为 1% 的剂量。新的修订建议提到急性剂量阈值为 0.5Gy, 慢性剂量率为 0.4Gy/年, 仍然是造血抑制的建议剂量。对于病死率的评估, 急性照射的剂量阈值分别为 1Gy (无医学保护) 和 2~3Gy (有较好的医学保护), 这些与先前 ICRP 的建议相比没有改变。在一周内间隔接受

剂量 4~8Gy 或在 1~3 个月内累计接受剂量 10~14Gy 似乎是可以耐受的。该建议书认为加入生长因子对辐射暴露后的生存率的提高是有帮助的, 而且临床前的实验数据表明, 通过良好的临床支持和生长因子的应用可以使剂量阈值提高一倍。

1 各个器官的剂量阈值

急性肠道辐射后 6~9d 的早期病死率的剂量阈值是 6Gy, 良好的医学保护有望使该剂量阈值提高。迟发性肠道辐射损伤的发生与严重程度取决于辐射剂量、肠道受照面积、分割照射方案、联合化疗、合并症以及一些其他的患者因素。

急性、分次或持久、慢性暴露的男性和女性生殖系统的剂量阈值, 以及这些剂量的依据与之前所建议的几乎是相同的。另外, 皮肤的早期和晚期辐射反应的主要特征与早前 ICRP 的报道相比没有改变。

循环系统疾病之前没有在 ICRP 关于辐射引起的器官和组织损伤的列表中提到, 因为仅仅在最近几年才有一些可信的证据。这些证据来自放疗以及核事故和其他事件后的流行病学研究。从目前的证据看, 心血管系统疾病与脑血管系统疾

病的急性辐射剂量阈值可认为是 0.5Gy。对心脏和脑血管系统的 0.5Gy 的照射可以通过复杂的介入程序达到。因此, 医学从业人员应注意这个新的剂量阈值, 并保证剂量最优化。然而, 需要强调的是, 这些疾病在这个水平的辐射剂量的确定风险尚不清楚。从可用的证据中无法清晰地看到急性、分次或慢性受照的剂量阈值是否一样。为了目前的研究, 这 3 种受照方式的剂量阈值被假设为相同, 大约为 0.5Gy。

急性受照引起的眼晶体白内障, 通过长期的随访后估算剂量阈值为 0.5Gy。这比早前研究得出的结果降低了 10 倍。对于分次和持久照射, 通过最近的研究数据推导约为 0.5Gy。

肺炎的剂量阈值来自全肺的放疗照射 (通常随访 5 年), 急性照射的剂量阈值是 6.5Gy, 分次照射的剂量阈值为 < 18Gy (2Gy/次), 这与之前的判断结果几乎相同。

在泌尿系统中, 肾脏是对辐射最敏感的器官, 膀胱和输尿管对辐射更有抵抗力 (通过对放疗患者 5 年的随访得出)。人类肾脏的急性受照剂量阈值为 7~8Gy, 分次照射 (2Gy/次) 的剂量阈值接近 20Gy。膀胱

和输尿管分次照射 (2Gy/次) 的远期反应的总剂量阈值为 ≤ 50Gy。

在骨骼肌系统中, 辐射能产生 3 种不同的非癌性骨骼损伤: 放射性骨坏死、自发骨折或者轻于正常创伤的骨折和骨骼生长异常。分次照射 (2Gy/次) 所引起的股骨头坏死和肋骨骨折的剂量阈值为 50Gy, 骨骼肌损伤为 55Gy。相比成熟的骨骼, 生长期的骨骼是所有组织中对辐射最敏感的, 因此建议分次照射 (2Gy/次) 的剂量阈值为 25Gy。

分次照射 (2Gy/次) 所引起的脊髓损伤症状的剂量阈值为 50Gy。损伤程度依赖于分次照射的剂量, 当被照体积很小时 (<1cm³), 剂量阈值就会更高。成人的脑组织更具有辐射抗性, 但是大约 10Gy 照射后已经可以检测到轻微的影响。较低剂量照射 (1~2Gy) 对儿童发育中大脑的影响可致远期认知和行为障碍, 婴儿更易受影响, 在 18 个月以前受照剂量 >100 mGy, 在成年后可出现认知障碍。

2 小结

ICRP 的 118 号建议书与 103 号建议书相比, 组织反应的剂量阈值发生了一些改变。

首先, 通过目前很多的流行病学研究发现, 急性和分次照射诱导的白内障的剂量阈值约为 0.5Gy。其次, 从病死率和发病率方面考虑, 循环系统疾病都被认为是一个重要的辐射远期效应。急性、分次或持久照射导致循环系统疾病的剂量阈值大约为 0.5Gy。其依据是, 尽管在这个剂量水平上的风险估计尚不明确, 但在少数受照者中还是可能导致上述疾病。第三, 慢性照射的剂量阈值取决于暴露时间和暴露后的随访时间。不同的研究中时间变量的不同使得这些值更加不确定。晶体和循环系统引证的数值都是经过十多年的随访, 并假定损伤的发生率是相同的, 而不管在职业生活中是急性受照还是慢性受照。未来的研究可能会更深入地阐明这个问题。最后, ICRP 先前主张的 100mGy 急性照射不会产生组织功能损害的建议没有改变, 因此, 在 ICRP 为职业人员和公众提供的建议中, 引起肿瘤和遗传效应的随机性的风险继续成为首要的风险因素。然而, 急性受照或累积受照高于 500mGy 后, 组织产生确定性效应的风险变得更加重要, 特别是长时间暴露对眼晶体和循环系统的损害。

核与放射恐怖: 继续教育课题

【据《Journal of Pharmacy Practice》2013 年 3 月 14 日报道】题: 核恐怖主义: 继续教育 (作者 Peter D. Anderson 和 Gyula Bokor)

德国马尔堡大学放疗和放射肿瘤学系的 Peter D. Anderson 和 Gyula Bokor 讲述了电离辐射发生的物理学原理及其测量; 核与放射恐怖时常用的放射性物质, 如简陋的核爆炸装置, 放射装置 (RED), 食品源的放射性污染, 放射性物质散布装置 (RDD); 对核电站或放射性物质库、运载放射性车辆的攻击。回顾历史上著名的核与放射事故: 如 1945 年日本广岛核武器袭击, 1979 年美国三哩岛核事故, 1985 年巴西 (goiania) ¹³⁷Cs 放射事故, 1986 年前苏联切尔诺贝利核事故, 2011 年日本福岛核电站事故等。介绍了电离辐射的生物效应, 分随机效应 (如放射致癌) 和确定性效应 (急性放射病综合症 ARS); 急性放射病综合症的表现 (包括皮肤损伤、胃肠道损伤、造血组织的损伤, 以及更严重神经血管结构的损伤)、对急性放射损伤的评价

和治疗; 解释了迟发和慢性放射损伤和电离辐射造成的心理影响。介绍了核辐射恐怖事件常见几种放射性核素特点: 如氙、²⁴¹钷、¹³⁷铯、⁶⁰钴、¹³¹碘、²³⁸钚、²⁵²锎、¹⁹²铱、²³⁵铀、⁹⁰锶; 以及用于治疗放射损伤的药物; 如普鲁士蓝 (PB), 碘化钾 (KI)、喷替酸钙钠 (CaNa₃-DTPA)、喷替酸锌钠 (ZnNa₃-DTPA) 和其他螯合剂, 止吐药, 集落刺激因子, 抗生素, 电解质类药物在放射损伤中的应用。并展望了几种有希望的正在研究中的新的治疗药物。希望通过继续教育, 使读者了解: 1. 电离辐射的 4 种类型 (α 射线, β 射线, γ 射线, 中子辐射); 2. 电离辐射生物效应分随机效应和确定性效应; 3. 急性放射病综合症的 3 种亚综合症 (造血型、胃肠型和中枢神经型) 的区别; 4. 普鲁士蓝, 碘化钾、CaNa₃-DTPA 和 ZnNa₃-DTPA 使用适应症; 5. 涉及国家安全的几种放射性核素。有兴趣的读者可通过 <http://jpp.sagepub.com/content/26/3/171> 获取全文。

(北医三院 陈森 王文学 报道)

护士在核灾难中的作用

【据《International Nursing Review》2013 年 6 月报道】题: 护士在核灾难中的作用——来自福岛第一核电站事故的经验 (作者 Noto Y 等)

2011 年 3 月 11 日, 日本大地震引发了福岛第一核电站核泄漏事故, 影响到周围的居民正常生活。日本政府针对福岛县受到核及自然灾害影响的当地居民开展了一项大规模调查。为响应政府的要求, 日本弘前大学派出了辐射暴露研究团队前往福岛, 从 3 月 15 日到 7 月, 一共派遣了包括护理人员在内有 365 人。弘前大学健康科学研究所的 Noto Y 等主要任务是对撤离的居民进行污染的筛查, 在这项工作中护士的作用非常重要。主要体现在以下几方面: 1. 护士要照顾一些特殊人员, 如行动困难的老人, 视力、听

力障碍人员及智障人员。2. 护士可以早些发现行动不便人员, 并及时给予他们帮助, 例如辅助他们经过污染检测区域或者引导检测人员来到这些行动不便的人员面前进行污染检测。3. 儿童进行污染检测时, 也需要特殊的看护。为减少儿童焦虑与恐惧, 防止形成不良的记忆, 尽可能多给予其关心与照顾。“糖果策略”是有效缓解儿童焦虑的方法。4. 提供一些咨询服务, 缓解居民焦虑的心理。污染检测结果常常是符合标准的, 一部分人仅需要脱掉外衣便可以达到去污的效果。告诉人们辐射水平与自然辐射本底水平几乎一样, 多数居民表示理解, 随即如释重负。但有小部分人很生气和不满, 护士们尽可能倍加小心地与其沟通。甚至有些人非常担心, 提出“现在没

问题, 但我们未来的情况如何?”“我要外出工作, 明天是否可以再检测?”等问题, 对这种情况尽可能去解释, 给予他们更多的帮助。5. 在事故后期, 护士仍然起到很大的作用。虽然事故已经过去 2 年多了, 多数人仍然担心在事故中受到的辐射对他们未来健康会造成影响, 因此护士们一直在处理因持续暴露于低剂量辐射情况下的公众所产生的焦虑问题, 继续为他们提供帮助。

虽然核事故发生率低, 但是系统的辐射应急医学培训欠缺, 实践经验少。我们迫切需要培养护理专业人员在辐射急救中与医生一起发挥核心作用, 全方位地辅助当地居民的转运。做好辐射应急救援志愿者的人力资源储备。

(北医三院 陈雅玫 梁莉 报道)