

医学参考报

放射医学与防护频道

Radiological Medicine and Protection

Number 05

中国放射复合伤研究概况

第三军医大学全军复合伤研究所 冉新泽 栗永萍 程天民

放射复合伤是指机体在遭受放射损伤的同时复合有其它性质致伤因素作用引起的损伤。如放射损伤复合烧伤、放射损伤复合创伤、放射损伤复合冲击伤等。放射复合伤主要发生于核爆炸、核事故、DU弹伤害、核恐怖脏弹袭击,以及核设施遭袭击后发生的次生伤害等情况。

国内外对放射复合伤研究十分重视。国外研究较多的有俄罗斯(前苏联)、美国、法国、南斯拉夫、日本等国,但以俄、美最多。后由于停止核试验以及转入相对平时时期后,其研究显著减少,直至2007年3月,由于应对核恐怖的严峻形势,美国又开始启动并由NIH牵头召开了复合伤国际研讨会。因应国际形势和社会发展的变化,除研究放射、放创、烧创等复合伤外,新的复合伤类型受到重视,如创伤复合毒剂伤(战时的化学战剂与平时的化学毒物,如杀虫剂、有害重金属等),创伤复合失重或过载,核化生复合伤(其中2类或3类损伤复合,如放射损伤复合炭疽病、放射损伤复合化学战剂伤等),电离辐射复合非电离辐射(电磁辐射)伤害,躯体损伤复合精神创伤等。

国内复合伤研究始于20世纪50年代后期,主要研究单位有军事医学科学院、第三军医大学等,随后中国医学科学院放射医学研究所、卫生部工业卫生实验所、第二军医大学等也进行了复合伤研究。研究的主要伤类是放烧复合伤和放射损伤复合骨折等。至20世纪80年代后期,复合伤研究主要集中于第三军医大学,该校在复合伤研究室的基础上于1997年成立了全军复合伤研究所。主要研究放射、放创和烧创复合伤的复合效应机制与救治原则,制订了复合伤诊治的国家与军用卫生标准,编辑出版了《复合伤》专著,获得了以国家科技进步一、二等奖为代表的

一大批重要研究成果。

放射复合伤发病过程比较

复杂。通常两伤复合后伤情更严重、救治更困难,其显著特点是发生复合效应,其关键科学问题包括休克发生更早更多更重,成为早期死亡的重要原因,使得失去后续救治机会;造血与免疫损伤异常突出,并贯穿病程始终;肠道(包括肠上皮机械屏障和肠粘膜免疫屏障)损害非常严重,引起吸收、分泌功能障碍及其严重的肠源性感染;复合的局部创面或伤口组织修复不良,使愈合显著延缓等。本研究旨在为应对此类核突发事件提供技术储备。

一、早期抗休克和心功能保护

单纯放射损伤一般很少直接引起休克,仅在大剂量照射后可发生休克样变化;但复合伤后,休克发生早,发生率增加、程度加重。以钴-60 γ 射线6Gy全身照射大鼠复合5kW溴钨灯光辐射致30%三度烧伤,发现早期休克发生的重要原因在于心功能损害和有效循环血量的降低。心肌功能损害主要由于心肌能量代谢障碍、心肌线粒体钙超载、伤后血清成分和内生性一氧化氮抑制心肌收缩功能,以及心肌细胞膜 β -肾上腺素能受体受抑。临床补液有一定疗效,但伍用钙拮抗剂维拉帕米效果更好。

全身照射12Gy复合15%三度烧伤后,小鼠出现2个死亡高峰,伤后24h前后的第1高峰的主要原因是烧伤早期休克;经补液抗休克后,动脉压明显升高,休克发生率下降,平均存活时间延长,基本未再出现第1个死亡高峰。

因此,对早期休克的防治,一方面需要补液,另一方面需保护内脏、特别是心脏功能。无论早期补液或用维拉帕米预防及治疗,对复合伤动物心脏功能均有明显保护作用,并为后续治疗赢得时间,且以补液与维拉帕米联合使用最好。

二、造血功能损伤与重建

放射复合伤的造血损害包括粒系、红系、巨核细胞系、

淋巴细胞系及造血微环境等。大鼠受5Gy或6Gy全身照射复合15%三度烧伤后,外周血白细胞和骨髓有核细胞等明显受抑,红系重于粒系。复合伤后,骨髓基质细胞周期、DNA含量和形态、骨髓微环境基质细胞粘附功能受损非常严重。骨髓巨核细胞凋亡、变性坏死、增殖抑制程度均较单一伤重,并下调IL-3、IL-6、GM-CSF等巨核细胞增殖正性调控因子表达,上调TGF- β 等负性调控因子表达。由于复合伤后造血微环境受到严重损伤,故须采取造血保护,促进造血修复等措施:①抗放防护药:主要有WR2721、E838、盐酸胱胺、炔雌醇、茜草、雌三醇等。如照前给药,几种药物均能提高复合伤的存活率,延长动物的平均存活日。照后给药仅E838和茜草显示了疗效;联合用药以WR2721防+E838治较好。②细胞因子和生长因子:研究了IL-3、rhGM-CSF、TNF- α ,及烧伤与复合伤大鼠血清或腹腔灌洗液提取物,对复合伤均有较好的造血促进作用。新研制的升血小板融合蛋白新型剂型,具有骨髓靶向分布特性,无明显免疫原性,生血小板作用明显。③骨髓移植:对8Gy全身照射复合15%三度烧伤的极重度复合伤进行异体骨髓移植,同时输注经处理后的低淋巴细胞血,能有效促进异体骨髓移植的成功。④干细胞移植:真皮多能干细胞(dMSCs)移植后4周,复合伤动物存活率由对照的53%提高到79%;创面愈合好,且成纤维细胞与毛细血管数量显著高于对照;白细胞数、骨髓有核细胞数、CFU-GM和CFU-F集落数恢复较快,实现了促进创伤愈合和造血恢复的双重作用。

三、免疫紊乱与感染控制

复合伤时影响免疫功能的主要因素是放射损伤,而严重烧伤、创伤则加重了免疫紊乱,包括皮肤和黏膜屏障破坏、组织和血管通透性增高,粒细胞

和巨噬细胞数量减少、功能降低,非特异性体液免疫因素削弱等。大鼠受6Gy全身照射复合15%三度烧伤时,早期胸腺细胞和脾抗体细胞形成反应的受抑程度明显重于单一伤。如伤后24h切痂自体植皮,其胸腺细胞自发掺入率、脾抗体细胞形成反应量、胸腺和脾细胞数的下降程度均较对照明显减轻。

放射复合伤时,感染发生早而重,常在休克被纠正时或与休克重叠发生,既有外源性感染,又有内源性感染。大鼠6Gy全身照射复合15%三度烧伤后24h,细菌仅限于痂上和痂内,伤后3d已侵入痂下,细菌阳性率为44%,伤后7~10d达100%,内脏细菌感染发生率和感染的严重程度为肺>肝>心血,菌类与痂下细菌感染相一致。但经伤后24h切痂自体植皮,因消除了创面和内脏细菌感染,使动物存活率由对照组的30%提高到90%。

大鼠受12~16Gy放射损伤复合15%~25%皮肤三度烧伤,待渡过休克期后,肠上皮修复反而比单纯放射损伤快。小鼠8Gy全身照射复合15%三度烧伤后,用IL-4蛋白调控后,血浆内毒素水平和肝、脾、肠系膜淋巴结细菌检出率明显下降,即减轻减少了肠源性感染的发生。用胰高血糖素样肽2修饰后的基因和肠抗菌肽-防御素5(HD-5)基因克隆导入多基因表达载体中,以壳聚糖纳米微粒包裹,经口服转染治疗10Gy全身照射复合15%三度烧伤大鼠,其血浆内毒素明显降低,肠道细菌移位受到抑制,肠上皮增殖活性增强。研究获得了重组人HD-5的多肽产物。

综上所述,对复合伤几个关键环节的研究虽取得了一定成绩,但因复合伤的复合效应,既不同于放射病,因有创面、伤口等;也不同于烧伤或创伤,因合并有辐射,救治面比单一伤要广,难度大、矛盾多,除借鉴单一伤经验外,更要及时能动并综合性用于复合伤的救治,努力在复合伤研究领域做出更大贡献。

执行主编介绍



冉新泽

国务院政府特殊津贴
总后优秀中青年专家

第三军医大学防原医学国家重点学科、全军复合伤研究所书记,文职级别2级、专业技术四级。

1974年参军,1980年第三军医大学毕业,其后一直从事复合伤发病机制与救治措施研究,多次参加我国核试验等现场效应研究,发表论文296篇,获科技成果奖17项,其中国家二等奖1项,省部一等奖2项、二等奖7项。主编《公共卫生与预防医学词典》,参编《复合伤》等专著教材17部、参与制定国标军标4项。荣立二等功1次、三等功1次、嘉奖20次,获国务院政府特殊津贴,军队优秀专业技术人才岗位津贴,解放军总后勤部优秀中青年专家,学校首届“三名(明)教师”,优秀书记,科技先进个人,全军后勤重大科技成果奖章。学术兼职中华放射医学与防护学会、中国放射毒理学专业委员会、中华预防医学会放射卫生学专业委员会委员;《中华放射医学与防护杂志》和《中国辐射卫生》编委等。

导读

- 放射复合伤创面处理与创伤促愈研究 **2版**
- 辐射损伤及放射复合伤血小板减少与生成调控的研究展望 **3版**
- 放创复合伤难愈机制与干细胞治疗的实验研究 **4版**
- DU粉尘的特性及对肺部影响研究 **7版**
- 研究所简介 **8版**

终校	排版设计	年 月 日	经营监管部	年 月 日
	编辑出版	年 月 日	总编室	年 月 日

放射复合伤创面处理与创伤促愈研究

第三军医大学全军复合伤研究所 冉新泽 程天民

放射复合伤是核爆炸、核事故、贫铀(DU)弹伤害、及核恐怖袭击等情况下所发生的主要伤类。两伤复合后伤情更为严重、救治更加困难。前节已对复合伤时早期抗休克与心功能保护、造血功能损伤与重建、免疫紊乱与感染控制等3部分内容进行了回顾,本节主要对复合放射损伤的烧伤创面处理和创伤难愈与促愈措施进行整理,为应对此类核突发事件提供技术储备。

一、复合放射损伤的烧伤创面处理

临床上对单纯烧伤的创面处理有很多成熟经验,但在合并放射损伤的情况下,创面处理要困难的多。早期研究以碘剂保痂为主、度过极期后再行切痂自体植皮,10只受3.5 Gy γ 射线全身照射复合25%三度烧伤犬,7只存活;采用榆树皮酞剂处理创面,加用3种抗放药物,15只受3.5 Gy 全身照射复合10%二度烧伤犬全部存活。大鼠用钴-60 γ 射线6 Gy 全身照射复合15%三度烧伤,伤后24 h 给予切痂自体植皮,术后30 d 存活率由对照的32%提高到95%,皮片全部存活,并长出新毛;主要因痂下细菌感染前消除了创面、避免了感染,极有利于机体的恢复,从而使疗效提高。伤后7 d 切痂植自体皮时伤情恶化、降低疗效,术后3 d 皮片即变黑、坏死。创面应用磺胺嘧啶银或锌,虽经早期抗感染、抗休克和较长时间的支持疗法,但30 d 动物存活率(50%)仍明显低于24 h 手术组(95%),半数动物因肺感染出血死亡;但磺胺嘧啶银涂抹15 d 存活者给予自体植皮,手术成功率较高,创面愈合较好。大鼠4 Gy 全身照射复合15%三度烧伤后,用20%苯

妥英钠液和5%碘伏涂抹,也具有明显的抗感染和促进创面愈合作用,两者无拮抗,且伍用效果优于单用。大鼠5 Gy 全身照射复合15%三度烧伤后24 h 切痂,用0.4 μ g 重组bFGF 盐水湿敷,60 d 创面完全愈合率较对照提高28%,50%创面愈合时间较对照提前9 d。

创面植自体皮,虽没有排斥,容易成功,但取自体皮特别是大面积自体取皮会加重损伤,极期来临时取皮区创面难以愈合,因此异体皮移植成为重要的治疗措施。大鼠受5 Gy 全身照射复合15%三度烧伤,伤后3 h 输异体照射血1 ml,伤后24、48和72 h 分别切痂同种异体植皮,显示24 h 植皮组效果最好,30 d 动物存活率由对照的32%提高到71%;术后20 d 皮片存活率100%,术后9~14 d 已建立较好血循环,上皮增殖;术后24~29 d,皮片上皮及附件显示正常结构,并长出新毛。此时不输血的伤后24 h 异体植皮组也有较好作用,术后10 d 异体皮存活率64%;但伤后72 h 植异体皮组于术后20 d 皮片全部排斥;单纯烧伤组术后10 d 全部排斥。研究发现,照射剂量、植皮时间、输血种类,均为影响异体皮存活的主要因素,并提供了重要的免疫学依据。

极重度放烧复合伤的治疗,早期主要采用抗生素、维生素和输血或血液有形成分的“两素一血”疗法,伍用抗放药物,结合临床烧伤病人的创面处理方法等。后期结合中、重度复合伤创面处理的研究进展,并吸取临床急性放射病的救治成果,对8 Gy 全身照射复合15%三度烧伤的极重度复合伤,通过早期异体骨髓移植、植异体皮和输异体处理血等组合,不治疗动物于伤后3~7 d 全部死亡,综合治疗组30 d 存活92%、100 d 存活67%,250

d 以上仍健康存活。其关键机制是利用复合的放射损伤和低淋巴细胞抑制了免疫排斥反应,实现了异体骨髓和皮肤移植成功,促进了机体整体功能的恢复。

综上所述,对复合伤的深度创面处理可以考虑:①创面不很大,整体伤情允许,作切痂植自体皮。②复合的放射损伤达一定剂量使免疫功能显著下降时,可作切痂植异体皮。③切痂和植皮(自体或异体)时间应在创面细菌侵入性感染发生以前。④植异体皮时,伍用输处理异体血(低淋巴细胞血)可提高疗效。⑤同时加强其他全身治疗。

二、复合放射损伤的创伤难愈与促愈

创伤愈合是一复杂的病理生理过程,包括多种炎性细胞、修复细胞、细胞外基质(ECM)和细胞因子等的协同反应。复合伤时因愈合诸因素受到放射等损害而变得更为复杂。以小香猪、兔、大鼠、小鼠为实验动物,用钴-60 γ 射线全身或局部照射,或直线加速器局部照射,复合皮肤全层创伤,或切割伤、长骨骨折等,可见辐射延缓愈合的基本原因有炎症反应削弱、细胞增殖受抑,生长因子表达减少,ECM反应减弱,局部出血感染水肿和局部缺血缺氧等。研究获得1~8 Gy 8种剂量全身照射对皮肤软组织创伤愈合延缓的系列量效时效变化数据。合并4~6 Gy 全身照射时差异非常显著,影响愈合的时效主要在伤后7~20 d。用牵张强度综合评价伤口愈合质量,大鼠全身照射复合皮肤全层切割伤,伤后13 d 的牵张强度,5 Gy 照射比单纯创伤降低13%,6 Gy 降低39%;合并局部照射20 Gy 的切割伤后13 d 比6 Gy 全身照射降低

12%,比单纯创伤降低44%。大鼠皮肤局部创口合并5~55 Gy 局部照射,随照射剂量加大,伤口愈合过程越来越难以启动,愈合时间越来越长。

用钴-60 γ 射线6 Gy 全身照射复合皮肤全层创伤后,中性粒细胞(Neu)、巨噬细胞(M Φ)等炎性细胞,成纤维细胞(Fb)、血管内皮细胞(VEC)等修复细胞数量明显减少、功能显著降低。Neu肌动蛋白作用受抑,对FMLP反应性减弱;巨噬细胞膜表面C3b受体表达减少。Neu通过激活Fb和VEC胞膜酪氨酸蛋白激酶的途径促进Fb、VEC增殖迁移的作用受抑,致使Neu吞噬运动和分泌功能降低。皮肤伤口中与细胞增殖密切相关的增殖性细胞核抗原(PCNA)、细胞周期素E(cyclin E)、细胞周期素依赖性激酶4(CDK4)显著降低,以伤后3~10 d 最为显著,说明放射损伤抑制早期细胞周期G1期向S期的过渡,影响正常的细胞周期进程,细胞增殖受到抑制。与凋亡密切相关的Bcl-2(抗凋亡)和Bax(促凋亡)基因,在合并6 Gy 全身照射后,伤口局部Fb的Bax表达显著增加,Bcl-2含量和Bcl-2/Bax比值显著降低,遂使Fb凋亡增加。同时,Fb表达ECM和生长因子(TGF β 1和PDGF等)显著减少;骨形态发生蛋白(BMP)、TGF β 1和胞质内钙(Ca²⁺)含量受到抑制;TGF、FGF、PDGF、EGF、VEGF、TNF、NGF等活性显著降低。通过对炎性细胞、修复细胞、ECM及细胞因子在放射复合伤时的变化特点及其间的关系,提出“以细胞损害为关键环节的愈合诸因素失调”的创伤难愈机制理论。对粉防己碱、苯妥英钠、W11-a12(由美洲大蠊提取的多元醇类化合物)和神经生长因子(NGF)等几种药物进行促愈研究,发现粉

防己碱仅能促进单纯创伤的愈合,对合并放射损伤的创伤无效,主要因其不能增强复合伤伤部的细胞反应;而苯妥英钠、W11-a12和NGF能在放射损伤造血抑制和外周血WBC减少的情况下,通过局部用药,吸引Neu和M Φ 向伤部趋化,增加数量、增强功能,启动修复细胞反应,从而发挥促愈作用。

考虑到严重创伤组织广泛毁损,难以完全依靠机体自身组织细胞修复,进而进行成体干细胞促进创伤愈合的研究。小香猪用6 MeV 直线加速器20 Gy 局部照射(照射野20 cm \times 8 cm)复合直径3.67 cm 皮肤全层创伤,移植自体(伤前获取)或异种(人)骨髓间充质干细胞(MSC),结果见移植组创面于术后15~17 d 愈合,未移植组于22~23 d 愈合,较对照组提前6~7 d,且愈合质量好,羟脯氨酸含量、Fb和毛细血管显著增多,胶原合成旺盛。大鼠皮肤全层创伤复合5 Gy 全身照射,经静脉全身移植皮肤真皮多能干细胞,不仅使创口愈合加快,而且促进了受损骨髓造血功能的重建。移植4周后,动物存活率由53%提高到79%;外周血WBC和骨髓细胞数(BMNC、CFU-GM和CFU-F)比未移植组明显升高,Fb和毛细血管数显著增加,创面残留面积显著减少。其机制主要由于损伤部位高表达SDF-1、趋化干细胞向伤部迁徙定植,而干细胞表达此基因的唯一受体CXCR4,与SDF-1结合促进输入体内的干细胞优势分布到损伤部位(创面与骨髓),干细胞到达损伤部位后未被排斥而长时间留存,通过干细胞与损伤局部微环境相互作用,促进了创面愈合和造血重建。将防御素2基因修饰真皮多能干细胞,也起到了抗创面感染与促愈作用。

医学参考报		放射医学与防护频道							
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	名誉主编: 吴祖泽 主编: 马力文 副主编: 姜恩海 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 高林峰 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 邬家龙 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 龚诒芬 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						
社址: 北京宣武区红莲南路30号4层B0403 邮编: 100055 总机: 010-63265066									

终校	排版设计	年 月 日	经营监管部	年 月 日
	编辑出版	年 月 日	总编室	年 月 日

辐射损伤及放射复合伤血小板减少与生成调控的研究展望

第三军医大学全军复合伤研究所 王军平



王军平 研究员

第三军医大学全军复合伤研究所副所长, 创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室功能单元主任, 获军队优秀专业技术人才岗位津贴, 总后勤部科技新星, 中华医学会放射医学与防护学会委员、中国毒理学会放射毒理学专委会委员、重庆市药学会生物制药专业委员会委员等。

骨髓造血系统对电离辐射极为敏感, 大剂量电离辐射可引起骨髓多系造血功能障碍, 包括红系、粒系、巨核系等造血细胞减少, 并由此造成外周血红细胞、白细胞及血小板水平显著降低。人或动物受到大剂量辐射损伤后会引发出血、感染、物质代谢紊乱等多种症状, 其中由造血功能障碍引起的血小板减少是导致出血、感染乃至死亡的一个主要原因。因此, 血小板减少的发生机制与防治一直是辐射损伤及放射复合伤研究的一个重要课题。

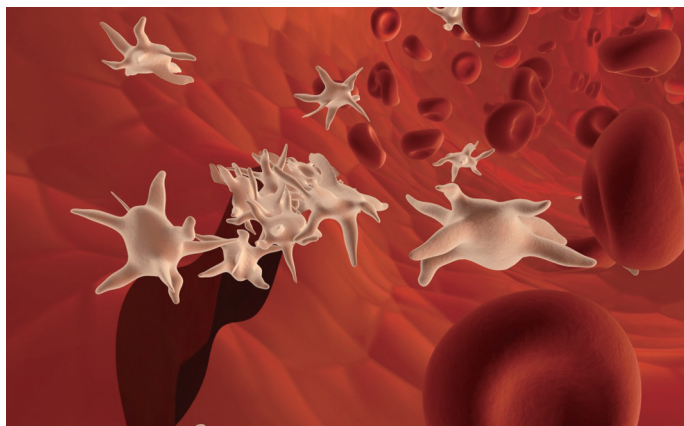
1. 血小板的生成调控机制

血小板由骨髓巨核细胞产生, 其生成需经历一个复杂的过程, 包括: 位于成骨龛的造血干细胞增殖及其向巨核系祖细胞分化, 形成原巨核细胞、成熟巨核细胞、血小板前体并

向血管龛移行, 血小板前体向血管龛内伸出并释放血小板等多个阶段。在血小板生成的整个过程中, 不同阶段都有相应的细胞因子对其进行调控: 如血小板生成素(TPO)能够调控造血干细胞向巨核系祖细胞定向分化以及巨核祖细胞的增殖、分化和成熟; 白细胞介素-3(IL-3)、IL-6、IL-11、粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、干细胞因子(SCF)等能单独或协同其他细胞因子作用于早期阶段巨核细胞, 促进巨核祖细胞增殖和分化; 干细胞趋化因子(SDF-1)、纤维连接蛋白(FN)等可以促进巨核细胞从骨髓成骨龛向血管龛的移行。此外, 巨核细胞和血小板的生成过程还受到其他负调控因子影响, 如血小板因子4(PF-4)。

2. 辐射损伤及放射复合伤后血小板减少的发生机制

处于增殖期的细胞对射线比较敏感。受到大剂量电离辐射后, 骨髓巨核系祖细胞和原巨核细胞的增殖受到抑制, 凋亡增多, 细胞数量显著减少, 由此导致血小板的生成减少, 外周血小板水平显著下降。此外, 我们研究发现, 射线能通



过损伤骨髓基质细胞, 干扰IL-3、IL-6、TPO等细胞因子的分泌, 间接抑制巨核细胞的增殖、分化; 同样, 骨髓基质细胞受到大剂量电离辐射后, 其分泌SDF-1、MCP-1等细胞趋化因子的能力也显著下降, 从而影响巨核细胞的黏附和迁移, 阻碍巨核细胞的成熟和血小板的生成。除电离辐射可直接损伤骨髓有核细胞外, 其它因素还可造成巨核细胞的进一步减少, 如在早期研究单纯放射损伤、放烧复合伤时, 我所曾观察到大鼠和犬的骨髓巨核细胞可被中性粒细胞吞噬的现象, 并将其命名为“巨核细胞被噬”(megakaryocytopenia), 在一定程度上解释了放射损伤及放射复合伤后血小板水平显著降低的原因。

3. 急性放射损伤及放射复合伤血小板减少症的救治

急性放射损伤的救治原则是“狠抓早期、主攻造血、兼顾极期”, 其主攻造血的一个重要手段是对受大剂量照射的患者或伤员尽早实施造血干细胞移植(HSCT)。但HSCT存在寻找配型难、易错失HSCT最佳时机以及免疫物抗宿主病(GVHD)和大量免疫抑制剂的

使用可能会导致患者病情进一步恶化, 致使近年来人们开始反思和寻找急性放射损伤救治的新策略, 并提出急性放射损伤“生物救治”的概念: 即早期联合使用多种造血生长因子和免疫调节因子, 通过刺激体内残存造血干/祖细胞, 达到促进骨髓造血功能恢复和免疫功能调节的目的。实验结果表明, 早期联合应用造血生长因子和免疫调节分子, 可显著提高急性放射损伤与放射复合伤的存活率。细胞因子组合包括: SCF+FL+TPO+IL-3, IL-3+GM-CSF+IL-11+IL-2, TPO+G-CSF+EPO等多种方案。其中促进巨核细胞和血小板生成的细胞因子主要是重组人TPO和IL-11。但相对于rhG-CSF、rhGM-CSF和rhEPO在升白细胞和红细胞方面的显著疗效, rhTPO和IL-11在升血小板方面存在起效慢、副作用明显等不足。

4. 基于TPO的血小板生成调控药物研发历程与展望

TPO是调控体内巨核细胞生长、发育和产生血小板的重要细胞因子(又称巨核细胞发育生长因子, MGDF)。1994年TPO基因被成功克隆后, 人们认为已经拿到了开启救治血小板减少症的金钥匙, 因此, 迅速启动了第一代血小板生长因子基因工程药物rhTPO和rhMGDF的研制, 其中通过大肠杆菌表达制备并经聚乙二醇化的PEG-rhMGDF在动物身上显示出显著的升血小板效果, 对大剂量一次性全身照射小鼠造成的血小板减少具有突出疗效。然而, 临床试验发现该药具有诱导产生TPO中和性

抗体的副作用, 一些受试者用该药后血小板不升反降, 后证实与TPO具有较强的免疫原性有关, 故美国FDA于1998年对PEG-rhMGDF进行了叫停。随后开始启动第2代血小板生长因子药物的研制: 即寻找和制备与TPO功能相似, 但又与其序列完全不同源的TPO模拟物或类似物, 并对其修饰以满足体内应用要求。2008年一种基于TPO模拟肽的肽体分子Romiplostim(罗米司亭)及2009年一种TPO的非肽模拟物Eltrombopag(艾曲波帕)分别获得美国FDA和欧盟批准进入临床试验。已有临床试验证实这2种药物均具有显著的升血小板作用, 对血小板减少性紫癜患者疗效显著, 且不会诱发机体产生TPO中和性抗体。

由于急性放射损伤及临床上放疗患者不仅血小板水平显著降低, 而且常伴有白细胞以及红细胞的严重减少。故国内外学者一直在尝试研制具有同时促进骨髓多系造血活性的重组融合蛋白, 如IL-3/GM-CSF和SCF/TPO等。本所在国家“863”计划和重大新药创制科技专项等课题的资助下, 新近研发出一种TPO模拟肽与生长激素的重组融合蛋白, 动物结果表明其不仅具有快速升高血小板的特点, 且具有显著升白和升红的作用, 显示出很好的开发应用前景。

展望未来, 人们期望能够从增强靶向、延长半衰期、提高疗效以及降低副作用等方面, 研发出更加安全、有效的升血小板药物, 以进一步提高包括急性放射损伤及放射复合伤所致血小板减少症的救治水平。

栗永萍 全军复合伤研究所所长介绍

1954年8月出生, 研究员, 医学博士, 技术一级、文职一级, 博士生导师。1977年毕业于重庆医学院临床医学专业, 1981—1984年在第三军医大学攻读硕士学位, 1991年获博士学位, 师从程天民院士, 长期从事防原医学研究。获全国优秀科技工作者,

中国科协“求是工程奖”, 总后勤部“科技金星”, 重庆市首届学术技术带头人; 全国“三八”红旗手, 党的“十五”大代表, 第十一届全国人大代表。目前承担十二五国家科技支撑计划课题“核事故辐射损伤医学处置新技术研究”等5个研究项目。获

国家科技进步一、二等奖各1项、军队科技进步一、二等奖各2项、重庆市自然科学奖和科技进步奖各1项; 获授权发明专利7项; 第一作者或通讯作者发表论文400余篇, SCI论文85篇, 单篇最高因子6.233。主编专著和科普教材各1部, 参编6部。现兼

任中华放射医学与防护学会副主任委员、中国毒理学会理事、放射毒理专业委员会副主任委员、中国体视学会理事和生物医学分会委员, 全军辐射医学专业委员会副主任委员, 中国疾控中心重点实验室学术委员会副主任委员等。(冉新泽报道)



栗永萍 研究员

放创复合伤难愈机制与干细胞治疗的实验研究

第三军医大学全军复合伤研究所 史春梦 粟永萍 冉新泽 程天民



史春梦 教授

第三军医大学全军复合伤研究所副所长, 创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室功能单元主任, 获教育部“长江学者特聘教授”, 全军院校“育才银奖”, 军队优秀专业技术人才岗位津贴, 总后勤部科技新星, 中华医学会放射医学与防护学会青年委员会副主任委员, 中国生物医学光子学专业委员会青年工作组副组长等。

核爆炸、核事故和核恐怖袭击是国际安全最具挑战性的威胁之一。核武器的扩散和战术性核弹的发展增加了使用核武器的可能性, 核电站与其它核设施也可能成为恐怖分子袭击破坏和军

事攻击的目标。防控新形势下的核恐怖事件是保障国家安全的重要内容。2008年, 美国国家工程院将“应对核恐怖(Prevent nuclear terror)”列为人类在21世纪面临的14大科技挑战之一。

放创复合伤(放射损伤复合伤)是核爆炸、核设施被毁、核事故以及临床手术放疗等条件下发生的主要伤类和救治的主要对象。如前苏联切尔诺贝利核事故死亡病例大多为放射复合伤。放创复合伤不同于相应单一伤, 伤者既有射线引起的全身性损伤, 又有外力作用造成的局部组织创伤, 全身与局部损伤相互影响, 产生复合效应, 创伤愈合显著延缓, 使伤情更加危重, 伤死率和伤残率大大增加, 临床治疗极其困难。单纯依靠自身组织细胞和常规措施难以修复。既往对放射损伤合并创伤后的剂量效应关系尚缺乏系统研究, 亦无有效的救治措施。干细胞被认为是极具前景的治疗策略, 特别是多潜能干细胞由于具有多向分化能力和强大的营养支持和广泛的炎症免疫调节

活性, 可望在放射复合伤后多个组织器官损害的救治中发挥重要作用。骨髓是多潜能干细胞的来源途径之一, 但是在放射损伤的条件下, 骨髓本身受到损害, 将其作为干细胞的来源严重受限, 需要寻找新的途径; 此外, 人们对干细胞移植后的长期转归和生物安全性, 尤其是成瘤性尚存在疑虑, 目前尚缺乏高效灵敏的靶向检测手段和方法。因此, 发展适用于复合伤救治评价的动物模型, 深入探讨放创复合伤的难愈机制, 创建干细胞治疗新方法, 对放创复合伤的救治具有重要的科学价值和研究意义。

本研究瞄准国家重大需求, 在国家“973”计划、自然科学基金和军队指令性课题的支持下, 围绕放创复合伤伤情分级原则和代表性致伤模型、创伤难愈的发生机制、干细胞的来源途径与促进复合伤组织修复的作用与机制, 以及干细胞在体内长期转归和安全性评价等多个方面开展了系列研究, 形成了创新策略和技术方案, 为

临床转化奠定了坚实基础, 为应对核与辐射伤害, 维护国家核安全做好技术储备, 同时也为解决严重放创复合伤的共性问题做出了重要贡献, 促进了放射医学、创伤医学及相关学科发展。取得的主要研结果包括: (1) 确立了放创复合伤的伤情分级原则和代表性致伤模型; 揭示了多种细胞和细胞外愈合因素在放创复合伤后的变化特点, 提出了炎症细胞和修复细胞损伤为关键环节愈合因素失调的难愈机制; 牵头制订了本领域的国家和军队卫生标准, 为临床治疗提供了指导和依据; (2) 率先开展成体多能干细胞促进放创复合伤组织修复的研究, 提出皮肤真皮组织是成体多能干细胞来源的新途径, 揭示了皮肤真皮干细胞促进创面修复和造血损伤恢复的作用与机制, 应用基因捕获技术鉴定获得多个干细胞增殖分化调控相关的新基因, 并建立了干细胞标记和示踪的新方法, 明确了干细胞长期植入后体内转归特点, 创建了干细胞恶性转化和成瘤性

预警的新技术; (3) 建立了真皮干细胞全身移植和增强其靶向损伤部位归巢的全身治疗新策略, 阐明了多靶位归巢特征及机制, 建立了促进难愈创面修复的新技术, 取得显著实验性治疗效果。

本研究发表SCI收录论文75篇, 并应邀为《Int J Low Extrem Wounds》杂志撰写了“Radiation Injuries”的专题述评(Guest editorial), 为《Radiation Research》等杂志撰写进展综述; 获得授权国家发明专利和实用新型专利5项。在42次学术会议报告, 相关内容被编入16部教材与专著; 研究成果被比利时Katholieke大学附属医院等国内外43家医院应用和证实, 为临床分型与疗效评价提供了依据和参考; 英国学者参考本研究, 提出了放射性脏弹袭击后复合伤外科治疗的指导建议等。

该系列研究获得2012年度中华医学科技奖一等奖, 这是我国医药卫生行业最高科技奖, 颁奖大会于2013年1月27日在北京国家会议中心举行。

EUK-207 促进放创复合伤大鼠创伤愈合与减轻放射性皮炎

第三军医大学全军复合伤研究所 王涛译 冉新泽 审

【据《Journal of Investigative Dermatology》2013年4月报道】题: EUK-207 促进放创复合伤大鼠创伤愈合与减轻放射性皮炎研究(作者 Doctrow SR 等)

皮肤放射综合征(cutaneous radiation syndrome)常见于贯穿能力强的大剂量 γ 射线照射和穿透能力较弱的高能 β 射线的受照者。如何有效应对放射事故救治或恐怖袭击中受照伤员的皮肤放射综合征, 仍是医疗卫生部门的一项重要课题。来自于前苏联切尔诺贝利核电站事故的经验表明, 大概有一半受照伤员伴有皮肤放射综合征, 其中又有一半死于其并发症。而放射性皮炎(radiation dermatitis)作为肿瘤放疗常见的并发症, 临床表现为迁延数月的皮肤萎缩、纤维化和毛细血管扩张等受照皮肤局部变化。同时, 诸多证据显示急性辐射后的皮肤损伤与氧化应激密切相关。由此, 研究者提出

适宜的抗氧化处理将有利于急性慢性皮肤放射损伤防治这一假说。EUK-207是新一代的环化Salen Mn复合物, 其催化特性与已有复合物相当, 但稳定性更好且体内半衰期明显增长。研究表明EUK-207可减轻大鼠肺、肾等脏器的迟发放射损伤, 保护小鼠心肌的缺血-再灌注损伤, 并可改善小鼠年龄相关的认知功能减退。在这些研究中, Salen Mn复合物可通过直

接抑制自由基对蛋白、脂质和核酸的修饰作用, 保护线粒体等实现保护功能。

不同于以往常被提及的全身放创复合伤模型, 美国马萨诸塞州波士顿大学医学院的Doctrow SR等之前已建立了大鼠局部(全身体表面积10%)大剂量照射复合皮肤创伤的放创复合伤模型。该模型大鼠表现出放射性剂量依赖性的急性放射性皮炎, 依剂量呈现暂时性红斑至不愈性

溃疡以及创伤愈合显著削弱等表现。通过该模型, 研究者验证了EUK-207用于减轻放射性皮炎并促进皮肤创伤愈合且改善慢性氧化应激的作用。

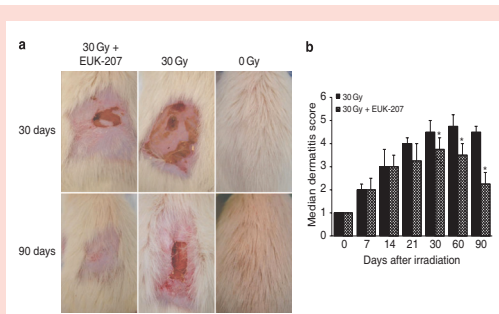
研究结果显示, 大鼠皮肤局部照射30 Gy, 可在照后17~21d引致严重的放射性皮炎, 其溃疡在90d内仍未愈合。但照后以EUK-207皮下注射给药治疗后, 放射性皮炎得到改善, 皮肤损伤评分显著低于对

照大鼠, 表明EUK-207对减轻放射性皮炎有效。

大鼠放创复合伤后21d, 用EUK-207处理组残留创面显著小于对照组($P<0.05$)。EUK-207处理组创面完全愈合于 35 ± 4 d, 而对照组至90d时仍未完全愈合。新生血管密度分析显示, 放创复合伤创面相对于正常皮肤创面, 伤后7 d即显著降低, 且随时间推移呈持续降低趋势。用EUK-207处理组伤后30 d血管密度显著高于对照组。病理形态学显示, 处理组皮肤损伤减轻趋于正常皮肤结构, 伤后30 d和90 d的真皮厚度降低($P<0.005$), 伤后30 d表皮厚度增加($P<0.005$), 同时毛囊结构明显增多($P<0.03$)。结果表明EUK-207可促进放创复合伤皮肤创面愈合。

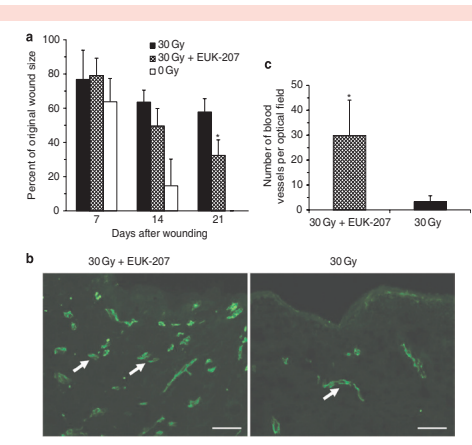
慢性氧化应激常通过潜在的激活或抑制重要信号通路相

下转第7版



▲ 图1 EUK-207 可有效减轻放射性皮炎

► 图2 EUK-207 促进放创复合伤创面血管新生和愈合



放烧复合伤对远交系小鼠免疫系统表型的影响

第三军医大学全军复合伤研究所 刘登群 译 冉新泽 审

【据《Radiation Research》2013年1月报道】题:放烧复合伤对远交系小鼠免疫系统表型的影响(作者Tajima G等)

核事故和核爆炸会使大量人员受到辐射、烧伤和冲击波所形成的复合性损伤,即放射复合伤,已有资料表明核事件中有高达70%的人员发生放射复合伤。由于照射剂量和烧伤、冲击伤程度等均会有显著的不同,因此放射复合伤的救治及预后非常复杂,给核事件后续处理带来了更多的困难。放射复合伤患者发生机会性感染的敏感性水平同照射水平及合并创伤的严重程度密切相关,但目前尚缺乏对放射复合伤后继感染治疗的有效措施,主要原因在于对放射复合伤后免疫调节机制并不明确,因而必须探讨放射损伤和放射复合伤后免疫系统的功能与表型变化,以促进研发相应救治手段。

由于核事故或核爆炸会引起不同背景的人员受伤,因此美国波士顿哈佛医学院

布里格姆和妇女医院外科部的Tajima G等建立了一种远交系小鼠模型来尽可能模拟放射损伤和放射复合伤对人员存活率、免疫系统表型和免疫功能的潜在影响。研究中,作者用远交系小鼠CD-1品系来模拟人群对放射损伤和放射复合伤的反应性,用铯-137 γ 射线对小鼠进行全身照射,并用前期已建立的小鼠烧伤模型,来建立不同剂量照射复合25%三度烧伤的放烧复合伤模型。

存活率方面,作者检测了第1至28d小鼠的存活率和免疫系统表型变化,同时测定了单一损伤或放射复合伤小鼠对盲肠结扎穿孔(CLP)所诱导脓毒症存活率的影响,并在此期间给予抗生素治疗。放射复合伤小鼠较不同剂量放射损伤更容易死亡,单一放射损伤只有在达到10Gy时才表现出明显的死亡率差异,放射复合伤在6Gy照射时就表现出明显的死亡率差异。照射剂量增加时,复合伤较单一放射损伤具

有更高的致死率。复合4Gy照射的烧伤小鼠较单一照射小鼠存活率显著下降,表明复合伤可因严重免疫功能障碍而导致更严重的脓毒症死亡率。

辐射暴露对免疫细胞亚群的影响具有明显的量效关系。放射损伤引起各种免疫细胞缺失,4Gy照射放射复合伤在第1天可引起比单一照射更严重的细胞缺失,复合伤小鼠第30天淋巴结免疫细胞数量增加,说明复合伤早期能加重其造血损伤,后期能促进其造血恢复。放射损伤和放射复合伤能够显著影响小鼠伤后外周血、淋巴结和脾脏中免疫细胞亚群比例。作者发现B细胞和T细胞对辐射更加敏感,而巨噬细胞、树突细胞和NK细胞对射线相对具有抵抗性。总体而言,烧伤能够在所有时相点增加循环中的免疫细胞数量,这一效应在照射剂量小于4Gy时更明显。烧伤在第7天时能增加8Gy照射小鼠循环中单核细胞和CD8 T细胞水平。

研究显示,放射损伤能够在2Gy以下所有时相点引起脾脏和淋巴结中NK细胞增多,而其他剂量时均引起NK细胞比例下降。CD₄ T细胞在各时相点相对稳定,而CD₈ T细胞和B细胞在放射损伤和放射复合伤动物中直到14d时都会下降减少。放射损伤和放射复合伤确实可以引起显著的CD₄阳性调节性T细胞和GR-1阳性巨噬细胞比例的增加。放射损伤对这些主要免疫细胞亚群比例变化具有主导性影响,但放射复合伤会引起中性粒细胞比例显著增加,属于例外。此外,我们发现放射、烧伤和放射复合伤可增加CD₄阳性Treg细胞比例。2Gy以下的单独放射损伤不会引起Treg细胞显著增加,单一烧伤引起淋巴结中Treg细胞比例增加,但不会引起脾脏中该细胞增加。

免疫系统表型分析显示,较单一放射损伤和烧伤而言,放烧复合伤小鼠脾细胞可产生更高水平的促炎细胞因子,

低剂量照射时这一效应更加明显。放射、烧伤和放射复合伤对天然免疫和获得性免疫也可产生显著影响。例如0.5Gy~1Gy的放射损伤可显著增加LPS等诱导的IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、IL-12、IL-10含量,烧伤能增加LPS诱导的IL-1 β 、IL-6和IL-12表达。放射损伤能够引起T细胞因子水平普遍增加,但是对Th1或Th2型细胞因子表达谱的影响没有显著差异。有趣的是,放射复合伤中升高的促炎表型能够维持到伤后第28天。

该结果首次证实单一放射损伤和放射复合伤之间在动物存活率、脓毒症存活率、天然免疫和获得性免疫相关的免疫细胞亚群和免疫细胞表型反应等方面均表现出显著差别,这些数据为比较放射损伤、烧伤和放射复合伤在动物模型上的免疫学影响提供了有用信息,为今后寻找相应治疗措施提供了基础,为今后缓解放射损伤和放射复合伤患者所受致命损伤提供了临床前研究结果。

放烧复合伤对肾素-血管紧张素系统的影响

第三军医大学全军复合伤研究所 张二龙 译 冉新泽 审

【据《Wound Repair Regeneration》2013年1-2月报道】题:放烧复合伤对肾素-血管紧张素系统的影响(作者Jadhav SS等)

核事故时,事发地人群易受到放射损伤和间接/或直接烧伤。当亚致死剂量放射损伤复合非致死剂量皮肤烧伤,致死率较单纯放射损伤或烧伤有明显升高,但目前对放射损伤复合烧伤(放烧复合伤)时的病理生理学问题仍未阐明清楚。

肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)负责调节血压和体液平衡。血管紧张素II(A-II)调节血管收缩、体液平衡及促醛固酮分泌。A-II通过受体AT1和AT2发挥作用。Takeda等曾用阻断AT1信号传导发现创伤修复的血管生成受抑,AT2则可以通过逆转该信号通路从而促进创伤修复。已有研究证实,血管紧张素[angiotensin-(1-7), A(1-7)]是由7个氨基酸组成的短肽,是RAS成员,可在肾功能和

创伤修复过程中发挥重要的调节作用。A(1-7)的主要受体为G蛋白偶联受体Mas, A(1-7)激活Mas后可导致NO的释放,并通过增加创面上皮再生以及促进毛囊滤泡底部的干细胞增殖从而促进创伤修复。

本实验采用C57BL/6雌性小鼠,6~8周龄,用双铯-137放射源全身一次性照射1Gy和6Gy致单纯放射损伤,用75℃热水烫伤小鼠致10%皮肤烧伤,同剂量放烧复合小鼠于照后1h进行烧伤处理。伤后0.2h(早期反应期),1d(急性炎症期),2d(炎症消退开始期),5d(上皮再生开始期),7d(角质细胞增生及迁移期)和10d(皮肤重塑开始期)时麻醉处死动物,取致伤处皮肤固定于福尔马林中,然后进行免疫组化或RT-PCR实验以检测基因表达水平等。

研究结果显示,不同损伤情况下RAS受体的表达水平是不同的。单纯烧伤后7d的AT1a表达水平相对于6Gy放烧复合伤组有明显升高;在早期

(2h内)除AT1a外,RAS受体显著升高,以Mas最为明显;与正常对照组比较,mRNA升高达20倍。此时单纯1Gy放射损伤组RAS受体表达也有升高,5天Mas升高5倍;而6Gy放射损伤组AT1b和AT2在5天升高2~5倍,10天Mas升高12倍。放烧复合伤组与单纯烧伤组比,RAS受体表达则有明显差异。在1Gy复合伤组与烧伤组比较,损伤当天和第2天AT1b和Mas即有显著升高;但6Gy复合伤组RAS受体表达升高延迟,第2天AT1b、AT2和Mas升高6倍。

RAS受体蛋白表达结果显示,与烧伤组比较,6Gy复合伤组AT1、AT2和Mas阳性的成纤维细胞减少,同时创缘胶原沉积降低、成熟度下降。浸润至伤口的角质细胞表达AT1、AT2和Mas受体,与烧伤组相比,复合伤组动物创伤部位增生性上皮和上皮化均明显降低。此外,复合伤组皮下细胞AT2和Mas受体阳性细

胞相对较少,但与烧伤组无显著差别。而6Gy复合伤组中的AT1阳性皮下细胞则明显减少,创伤后2d毛囊面积有明显减少。创伤部位各处理组的血管生成没有明显变化。

本研究结果提示,6Gy复合伤组的RAS受体AT1b、AT2和Mas的表达延迟,且其受体表达水平和变化情况较烧伤组均有降低。美国南加州大学药学院的Stecklings等研究显示A-II与AT1、AT2在人类皮肤中有表达且在皮肤创伤愈合中发挥重要作用。Takeda等人发现AT1抑制后角质细胞在上皮化和肌成纤维细胞复原受抑,而抑制AT2则正好效果相反。上述研究提示创伤修复过程由AT1和AT2两条信号通路所调控。

IHC的结果验证了复合伤组中RAS受体在不同时间点时的表达情况,即AT1、AT2和Mas阳性的成纤维细胞数量明显降低。与烧伤组比较,复合伤组中创伤部位的成纤维细胞数量和胶原沉积的延迟和降低

以及角质细胞的在上皮化减少可能由于成纤维细胞和角质细胞的交互作用所致。复合伤组中的RAS受体表达降低可能是其较烧伤组创伤愈合延缓的原因。

毛囊在创伤后再上皮化过程中发挥着重要作用,因此复合伤组中毛囊面积的减少导致其愈合延缓。同时,复合伤组皮下AT1阳性细胞减少可能与其炎症反应延迟有一定的相关性。

已有研究发现骨髓前体细胞在皮肤创伤时可定植于创伤部位参与修复过程。放射可以损害间充质干细胞的增殖和分化能力,同时降低内皮前体细胞的功能导致血管受损。而放烧复合伤可严重抑制骨髓造血功能,从而导致创伤延缓。用A-II和A(1-7)处理辐照小鼠可加速其造血恢复,造血祖细胞增多,外周血白细胞增加。本研究发现放烧复合伤后肾素表达和RAS受体表达降低可能是创伤愈合延缓的机制,为深入研究复合伤的治疗措施提供了新的思路。

放烧复合伤诱导未成熟髓系细胞的生成研究

第三军医大学全军复合伤研究所 陈石磊 译 冉新泽 审

【据《Shock》2012年11月报道】题：放烧复合伤诱导未成熟髓系细胞生成分析研究(作者Mendoza AE等)

2011年日本福岛核电站事故使我们深刻认识到，放射性灾难发生后，我们能够采取的治疗措施非常有限。即便是低剂量(1Gy)辐射，人体造血细胞生成也会发生很大改变。因此，研究核辐射之后(无论是否有复合伤)机体所产生的各种变化显得更为重要。已有研究发现，放射复合伤后，生存率下降，同时，损伤还可导致骨髓细胞抑制、败血症和多器官功能衰竭等多种疾病的发生。

美国北卡罗莱纳大学教堂山分校外科部的Mendoza AE等采用C57BL/6小鼠，雌性，体重18~24g，8~12周龄；用铯137放射源照射小鼠，照射剂量率1.28Gy/min，受照剂量分别为0、2、5、6、9Gy，随后立即给予20%TBSA烧伤和假烧伤处理。伤后3和14d采集其血清、脾脏和外周淋巴结，用流式细胞仪检测相应的新生细胞组分。

结果发现，从小鼠体重变化情况看，与其他处理组相比，处理后3d单纯辐射组和放射复合伤组体重下降最多，随后存

活小鼠体重逐步恢复，并于伤后14d左右回到基线水平，说明辐照暴露可致体重迅速下降，但这些改变可能是暂时的。

与单纯辐射损伤相比，放烧复合伤后，小鼠死亡率显著增加，尤其是辐照剂量大于5Gy时死亡率更高。如2Gy致放射损伤合并烫伤小鼠无死亡，但受到5Gy照射所致放射损伤复合20%TBSA烧伤时，伤后21d内小鼠死亡率为20%~30%，9Gy照射所致放射损伤复合烧伤死亡率达50%($P < 0.05$)。由于5Gy辐照组小鼠死亡率与预想情况一致，故后续试验模型均采用5Gy放烧复合伤模型。

流式分析外周淋巴结细胞时发现，在所有实验组中可检测到一群表达有Gr-1和CD11b的细胞，在辐照剂量为5Gy或9Gy时，与其他组相比，复合伤组在损伤后14d，该群细胞的比例显著升高。

与单纯烧伤和放射损伤相比，放射复合伤3d，促炎因子IL-1 β 显著升高，均值为 33.13 ± 8.921 pg/mL。IL-6水平变化显示，假处理组和单纯辐照组IL-6水平为 2.370 ± 1.369 pg/mL和 2.529 ± 1.699 pg/mL，但烧伤组和放射复合伤组显著升

高，分别达 22.79 ± 8.351 pg/mL和 29.32 ± 9.624 pg/mL。在假处理组中，IL-10和IL-12水平分别为 290.4 ± 114.1 pg/mL和 38.40 ± 5.655 pg/mL，放射复合伤后，IL-10水平则升高至 757.5 ± 128.7 pg/mL，但IL-12水平则降低为 8.305 ± 1.926 pg/mL。至伤后14d时，各组血清IL-1 β 、IL-6和IL10水平无任何差异，而单纯放射和放射复合伤组小鼠血清IL-12水平显著升高。研究同时发现，在放射复合伤动物中有一些独特的细胞因子，如TH2细胞因子IL-5，趋化因子IP-10和MCP-1于伤后3和14d显著升高，它们有可能是放射复合伤的主要标志分子，提示放烧复合伤可能与促炎和抗炎因子的紊乱密切相关。同时发现放射复合伤还可导致小鼠出现严

重的白细胞减少症。

放射复合伤能促进淋巴器官中Gr-1⁺CD11⁺细胞显著增加，作者认为该群细胞的增加是髓系细胞生成增加的结果。放射复合伤后，脾脏和骨髓Gr-1⁺CD11b⁺细胞中CD31(PECAM-1，髓系祖细胞和爆式髓细胞标志)由中度表达变为高度表达。提示Gr-1⁺CD11⁺细胞由一群不成熟的异质细胞组成，并能诱导髓细胞生成。而从放射复合伤小鼠纯化到的Gr-1⁺CD11b⁺细胞与CD4/CD8⁺细胞体外培养时，T细胞的增殖显著增加，且促炎因子IFN- γ 的生成也显著增加，但抗炎因子IL-10水平显著降低，提示放射复合伤组的Gr-1⁺CD11⁺细胞不能在体外抑制T细胞的增殖。

在研究菌血症与Gr-1⁺CD11⁺

细胞的关系时显示，应用 1×10^7 CFUs 鲍氏不动杆菌对小鼠进行肺部感染处理后，脾脏和肺部未成熟髓细胞的数量显著增加；因此认为Gr-1⁺CD11b⁺可能是一群免疫效应细胞，它们能够防止促炎因子的过度分泌。但炎症性髓细胞分化和运输的机制尚不明确。髓细胞表达有趋化因子(C-C模体)受体2(CCR2)，能与单核细胞化学吸引蛋白类(MCP-1和MCP-3)发生反应，进而在感染刺激后，从骨髓中募集炎症性单核细胞。作者认为这可能就是放射复合伤后Gr-1⁺CD11b⁺细胞增加的机制，从而促进其复合伤后先天性免疫反应的功能和效应。目前，通过运用反式维生素，OK432及其他化学治疗药物，已成功实现了单核细胞向效应细胞的分化，今后需要进一步阐明其杀菌机制，并研究放射复合伤后Gr-1⁺CD11⁺细胞是否具有向先天性效应细胞分化成熟的能力；Gr-1⁺CD11b⁺细胞是否具有对先天性免疫反应进行重组，实现保护机体免受入侵病原体损伤的效应。研究其Gr-1⁺CD11b⁺细胞的增殖可能会成为烧伤和放射复合伤治疗的重要靶点之一。

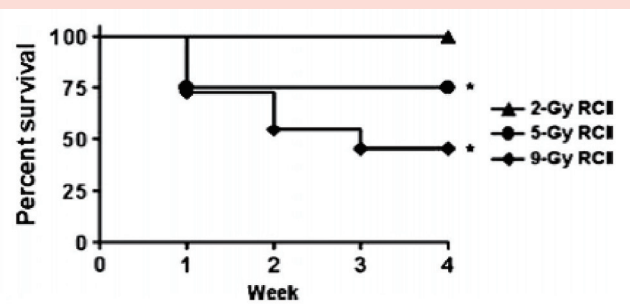


图1 放烧复合伤小鼠伤后存活率比较

放烧复合伤对小鼠摄取氟-18 荧光脱氧葡萄糖的影响

第三军医大学全军复合伤研究所 郝玉徽 译 冉新泽 审

【据《Journal of Burn Care & Research》2012年11-12月报道】题：放烧复合伤对小鼠摄取氟-18 荧光脱氧葡萄糖的影响(作者Carter EA等)

既往已有放射损伤或烧伤可改变体内葡萄糖利用的实验报道，美国波士顿马萨诸塞州总医院儿科的Carter EA等主要用氟-18 荧光脱氧葡萄糖(^{18}F 2-fluoro-2-deoxy-d-glucose, ^{18}F FDG)探索放烧复合伤对小鼠体内葡萄糖代谢的影响。

实验选取体重约30g的10周龄雄性小鼠，随机分为单纯放射损伤组(放射源 ^{137}Cs ，小鼠受照9Gy)、单纯烧伤组(25%TBSA三度烧伤，伤后立即腹注2ml生理盐水)、放烧复合伤组(照射后10分钟复合烧伤)和正常对照组等4组。伤后23h，各组小鼠静脉注射 ^{18}F FDG 50 μCi ，注射后1h处死小鼠并测定其生物分布。观察各实验组与对照组血培养微生物生长阳性结果，及不

同时间各组死亡率变化。

结果显示，伤后10d内，单纯烧伤组与正常对照组小鼠(12只/组)无死亡，9Gy单纯放射损伤组第8d开始死亡，伤后10d死亡率为20%；放烧复合伤组死亡率明显增加，伤后6d即达90%。经统计学分析，放射组和放烧复合伤组10d存活率均明显低于单纯烧伤组和正常对照组($P < 0.01$)；血培养微生物生长情况显示，阳性率依次为正常对照组0/6例，烧伤组2/6例，单纯放射损伤组3/6例，放烧复合伤组6/6例，分析认为这与放烧复合伤小鼠更容易发生菌血症有关，其菌种为金黄色葡萄球菌。

心脏 ^{18}F FDG的蓄积情况分析显示，烧伤、放射损伤、放烧复合伤组心脏 ^{18}F FDG蓄积量均明显高于正常对照组($F_{3,23}=10.09$, $P < 0.0003$)。与正常对照组相比，放射损伤组和烧伤组的 ^{18}F FDG蓄积量虽分别提高44.02%和52.33%，但无统计学意义，而

放烧复合伤组则与单纯处理组相比， ^{18}F FDG蓄积量提高高达1095.44%，差异非常显著($P < 0.001$)。表明放烧复合伤更能促进心脏 ^{18}F FDG的蓄积，这也可能反映了复合伤时对心脏刺激增大，从而导致死亡率增加，同时会导致心血管严重血液动力学紊乱，大大增加了心脏的负荷，从而使心肌细胞对葡萄糖的摄取大大增加。

脂肪组织 ^{18}F FDG的蓄积情况显示，烧伤、放射损伤、放烧复合伤处理后 ^{18}F FDG蓄积量也明显高于正常对照组($F_{3,29}=23.15$, $P < 0.00001$)。与对照组相比，单纯放射损伤组和烧伤组脂肪组织 ^{18}F FDG蓄积量分别提高346.56%和1100.94%($P < 0.01$)；而与单纯放射损伤组相比，烧伤组 ^{18}F FDG蓄积量提高了170.70%($P < 0.05$)；但放烧复合伤组与单一损伤组相比， ^{18}F FDG蓄积量提高了2417.83%($P < 0.001$)。

脾脏 ^{18}F FDG的蓄积情况显

示，各处理组均显著高于对照组($F_{3,23}=7.42$, $P < 0.002$)。与对照组相比，单纯放射损伤组和烧伤组 ^{18}F FDG蓄积量分别提高26.64%和27.01%，但统计学无显著性差异；而单纯放射损伤组 ^{18}F FDG蓄积量稍高于烧伤组；放烧复合伤组则显著高于烧伤组($P < 0.001$)和对照组($P < 0.01$)。

脑 ^{18}F FDG的蓄积情况显示，各处理组与正常对照组之间均有显著性差异($F_{3,23}=13.40$, $P < 0.0001$)，3个损伤组脑 ^{18}F FDG蓄积量与对照组相比，分别降低39.55%、48.57%和47.71%($P < 0.001$)；但放射损伤组、烧伤组、放烧复合伤组3组间无统计学差异，因此复合伤组与单一损伤组相比并未出现加成效应，3种损伤都是以同一种途径来影响脑中葡萄糖的代谢，一旦该途径被辐射损伤所致，那么烧伤致伤将不会产生加成效应。

综上所述表明，放烧复合伤小鼠处理6d后的生存率及处

理后24h一些组织中 ^{18}F FDG蓄积量显著下降。这些组织或器官中 ^{18}F FDG蓄积量的改变至少可以解释或反映动物烧伤、照射或放烧复合伤后的急性速发型改变。这些资料提示，无论是烧伤或射线照射刺激均可改变机体主要器官的代谢，而放烧复合伤则会导致更强烈的应激反应。同时，与对照组相比，放射损伤组和放烧复合伤组显著提高了对 ^{18}F FDG的摄取；放烧复合伤组脂肪组织 ^{18}F FDG蓄积量也显著高于其他单纯损伤组。由于葡萄糖是巨噬细胞重要的能量来源，葡萄糖摄取减少可直接反应其代谢活性的降低。烧伤可以促进肾上腺素和去甲肾上腺素的分泌， γ 射线可改变海马去甲肾上腺素的释放。本研究则利用荧光标记的 ^{18}F 正电子发射示踪剂，可帮助我们更好的了解放烧复合伤对葡萄糖代谢的影响，并有望应用于对放烧复合伤病人的临床治疗。

DU 粉尘的特性及对肺部的影响研究

第三军医大学全军复合伤研究所 李蓉



李蓉 教授

第三军医大学全军复合伤研究所副所长, 创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室功能单元主任, 获全军院校“育才银奖”, 军队优秀专业技术人才岗位津贴。兼任中华预防医学会放射卫生学专委会常委, 中国毒理学会放射毒理学专委会委员, 中华医学会放射医学与防护学分会青年委员会委员、《中华放射医学与防护杂志》编委等。

贫铀 (depleted uranium, DU) 是天然铀经浓缩提取了 ^{235}U (作为核武器的装料和核电站的燃料等) 后的“下脚料”, 其 ^{235}U 含量低于天然铀 (^{235}U 占 0.72%), 故称“贫铀”。因 DU 密度高 ($19.3\text{g}/\text{cm}^3$), 强度大, 韧性好, 穿透力强, 军事上用于 DU 弹、DU 坦克, 二者合称为 DU 武器。自 1991 年海湾战争首次应用以来, 以美国为首的北约在数次战争中多次使用 DU, 导致广大的参战人员出现海湾战争综合征 (Gulf War syndrome), 大范围的战区环境受到 DU 长期污染。DU 武器攻击的军事目标多, 可使用的战场范围广, 产生的伤员多、伤类伤情复杂, 是救治的重要对象。吸入粉尘被认为战争和非战争形势下 DU 暴露的主要方式。

1. DU 粉尘的形成及特性

美军对吸入 DU 气溶胶引起的急性损伤非常重视, 近年进行了“顶点” (Capstone) DU 气溶胶系列试验, 通过发射大口径的 DU 穿甲弹, 击中通风不良的装甲车 (如 Abrams 坦克和 Bradley 战车), 在其内部产生了 DU 气溶胶。研究表明, 一

枚由 Abrams 坦克发射出的 120 mm、重约 4kg 的 DU 弹, 可生成 900g 到 3,100g 的 DU 粉尘。他们收集了这些气溶胶, 研究了特征参数, 随后使用这些资料分析了暴露于 DU 气溶胶人员的健康危险度, 但没有如何去除肺内气溶胶的报道。穿甲时气溶胶形成的量很大程度上取决于目标的坚固性。装甲越硬, 气溶胶形成越多, 当穿甲弹耗费动能穿孔装甲时, 穿甲弹碎裂并溶解, 气溶胶的形成增强。在车辆内部形成的大部分粒子依附于内壁, 在打开车门的过程中部分可逃逸到周围外部大气中, 对于在穿甲现场人员或者事发后进入被袭击车辆内的人员来说, 将吸入大量的气溶胶, 故当进入被污染的车辆内时应当给予特殊的防护。此时, 铀氧化物的低溶解性使其放射性大于化学毒性。

对 DU 粉尘的溶解性, 美军的研究表明, 当 DU 弹击中目标后, 在密闭环境空气中 DU 瞬间浓度达到 $1,800\text{mg}/\text{m}^3$, 20%~70% 的弹头被氧化成小颗粒, 即为 DU 尘; 其中 50%~96% 为可吸入性, 后者的 17%~48% 为可溶性的, 52%~83% 为不溶性。吸入粒子核素构成 ^{238}U 占 99.79%, ^{235}U 的特性是 LET 高 (释放 α 粒子)、半衰期长 (4.5 亿年)、溶解度很低。

对 DU 粉尘的主要成分研究表明, DU 进入人体, 以铀金属碎片和铀氧化物的形式 (氧化物形成在撞击坚固目标之后), 主要的氧化物形式有 U_3O_8 、 UO_2 、 UO_3 , 这三种铀氧化物为相对难溶性, 在体液中溶解缓慢 (UO_3 为几周、 U_3O_8 和 UO_2 为几年)。依据溶解性分为 F (UF₆)、M (UO_3)、S (剩余两种) 三类, U_3O_8 的类别居于 M 和 S 之间, 也可划为 M 类。在体液中溶解为铀酰离子, 体内和生物分子结合。铀吸收后血后被携带分布于身体各组织和器官, 一旦吸收, 将和碳酸氢盐、柠檬酸盐、蛋白质等形成可溶性化合物。

粉尘粒径大小对 DU 进入肺部的部位有重要影响。当 DU

武器击中目标, 可形成小的粉尘并遗留大量碎片, 及由大量直径在 $0.2\sim 15\mu\text{m}$ 的颗粒和氧化物组成的烟雾。粉尘粒子大小变化很大, 从肉眼可见的大到可吸收的能到达肺部较低部位的粒子。被吸收入血以及分布到组织器官的铀含量依赖于粒子大小和溶解性。经呼吸道进入体内的 DU 微粒, 大于 $5\mu\text{m}$ 者几乎全部沉积于鼻咽部和上呼吸道; 而 DU 弹攻击目标形成的粉尘 90% 粒子小于 $5\mu\text{m}$, 可由呼吸道吸入体内, $1\sim 5\mu\text{m}$ 者到达支气管树的外围分支, 大部分被阻滞在鼻咽部、气管和支气管内; 粒径在 $0.2\sim 1\mu\text{m}$ 的微粒大部分沉积在肺部 (包括细支气管、肺泡管、肺泡、肺泡囊), 部分吸收入血。经呼吸道进入体内的难溶性 DU 粉尘则主要沉积在肺部, 部分可缓慢溶解, 进入血液或附近的淋巴。肺泡吸收发生在两个时期, 第一个是早期快速上升相, 导致血浆铀水平的峰值; 第二个铀水平下降, 紧跟着持续时间很长的稳定吸收。不清楚什么原因促成了这一两相模式, 可能归因于 DU 粒子特殊的化学特性 (一些化合物相对易溶), 或可能归因于吸入粒子的不同大小 (那些有较大表面积与体积比的化合物可快速溶解), 也可能归因于肺组织的炎症反应 (其可以在几天后延缓吸收)。粒子的溶解性取决于机体从肺内吸收的快速性和有效性。溶解的铀粒子在数天内吸收, 未溶解的铀粒子在数月到数年内吸收。化学毒性可能和溶解形式、放射毒性和非溶解性形式等多个因素有关, 比如分布于肺和肺部淋巴结的粒子, 可存在很长时间。无论机制如何, 吸入的 DU 粒子在肺部表现为 4 年的半衰期。

2. DU 粉尘对肺脏和肾脏的危害

DU 属于因军事战争而致的一种新的环境污染物。与天然铀相比, 虽然 DU 放射性低, 但是依然保持与原始成分相关的所有化学毒性。

DU 粉尘中的水溶性微粒在局部溶解后吸收较快, 而肺泡表面的难溶性微粒, 无论被吞噬与否, 均可进入肺间质, 有的长期滞留局部, 有的进入淋巴结。急性暴露情况下, DU 气溶胶通过呼吸道进入肺脏, 大量巨噬细胞、炎细胞浸润, 间质纤维包裹, 形成结节, 严重者出现肺脓肿、肺出血甚至严重支气管炎。长期积存在肺组织内的 DU 微粒则形成辐射病灶, 可导致支气管上皮增生、化生, 肺组织和肺淋巴结纤维增生, 并可发生肺出血、感染、炎症、萎陷等病变。

国内有学者曾模拟战时条件下 DU 武器的发射对大鼠吸入 DU 气溶胶进行长期观察, 探讨 DU 气溶胶对机体的影响。结果显示: ①肺组织有严重淋巴细胞浸润, 严重支气管炎, 肺出血、脓肿, 肺囊泡、肺大泡样病变等。②肾组织的皮质小管、乳头小管扩张, 平均直径、体积和表面积明显增大; 管型零星分布, 间质炎细胞浸润, 纤维组织增生, 以及肾乳头小管上皮异常增生。③脾组织白髓面积减少, 白髓区域内的淋巴小结相对暗淡, 细胞稀疏; 红髓区晚期有大量陈旧性出血, 并且胞浆内存有退变细胞的核碎屑; 脾组织巨核细胞的细胞数及核分裂相减少。

为探讨铀对肺部损伤的机制, Periyakaruppan A 研究了铀对大鼠肺上皮细胞的毒性, 发现铀可诱导大鼠肺上皮细胞发生显著的氧化应激并伴随细胞抗氧化能力降低; 培养 72h 后增殖活性降低。也有学者用 NR8383 细胞株研究了铀对巨噬细胞合成 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 和 IL-10 的影响。发现铀可诱导 $\text{TNF-}\alpha$ 的分泌增加, 但其他金属如钆 (Ga) 却不能诱导。经铀处理不会影响 $\text{IL-1}\beta$ 和 IL-10 的分泌, 但可通过检测蛋白激酶活性来评价铀诱导的 $\text{TNF-}\alpha$ 产生机制, 表明铀处理后可诱导 c-Jun N-末端激酶和 p38 有丝分裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK) 活化。

吸入的 DU 粉尘还可通过血液循环等, 进入全身, 对肾

脏、骨骼、生殖系统、免疫系统、神经系统等产生影响, 并已确证 DU 长期蓄积机体, 可产生致癌变、致畸变、致突变等效应。因此, 应加大对 DU 生物学效应及其防护的研究。

当吸入肺部的 DU 粉尘吸收入血后, 血液中近 47% 的铀与碳酸氢盐形成化合物, 32% 结合到血浆蛋白上, 20% 结合到红细胞上。可溶性 DU 与体液中的生物分子发生反应, 形成铀酰离子。进入血液的铀 25%~50% 到达器官, 早期主要滞留于肾, 晚期在骨骼中的滞留明显增加, 还可沉积于性腺、肝脏和脾脏等处。血液中的可溶性铀在单次暴露后最初几天被清除率高达 90%, 剩余 10% 分布于骨骼、肾脏和其他器官, 在体内很长时间从这些器官之间转移。铀主要通过尿的排泄, 这使得肾易受铀的损伤以及肾内聚集高水平的铀。依据美国的一项研究, 大约 6.4% 吸入的可溶性铀和 0.3% 吸入的不溶性铀最终转移到肾脏。肾脏是铀化学损伤的关键器官。

大剂量铀急性暴露较可能发生在战争、工业和实验室事件中, 无论哪种化合物形式, 如大量吸入或吸入将导致因肾小管引起的急性肾功能衰竭。铀对人体的半数致死量约为 $14\text{mg}/\text{kg}$ 。若大鼠暴露于醋酸铀酰, 可发生肾小管坏死以及血液化学的改变, 这均反映肾脏受到了损伤。急性摄入大剂量或吸入 DU 都会导致尿铀增高, 伴随高质量分数铀肾内蓄积, 可以出现急性肾小管坏死, 导致肾功能衰竭。肾脏中 DU 质量分数超过 $50\mu\text{g}/\text{g}$, 可能导致肾脏衰竭, 而在短期内急剧性地摄入而致肾脏中 DU 质量分数超过 $1\mu\text{g}/\text{g}$, 将导致轻微肾功能紊乱, 肾小球损伤, 肾小管扩张, 出现蛋白尿, 尿中过氧化氢酶活性、氨基酸与肌酐比值、非蛋白氮及尿素氮含量、碱性磷酸酶活性、氨基酸及低分子蛋白浓度等增高, 血钾升高、血钠降低等变化。这些变化与其他重金属化学中毒所致急性肾衰竭的表现相似。

上接第 4 版

关基因引致放射远期效应发生, 但放射诱导皮肤损伤的特定基因仍不确定。因此研究者通过基因芯片的方法研究了大鼠正常皮肤与受照皮肤 30 d 的基因表达变化情况。结果显示, 放

射处理皮肤导致包括自由基产生与清除相关的 15 个基因表达上调。而这些变化在 EUK-207 处理组大鼠皮肤被消除。表明 EUK-207 可使受照皮肤基因表达模式正常化。

基因表达分析数据显示,

放射可诱导氧化应激反应基因表达失调, 研究者检测了蛋白与核酸的氧化修饰变化, 以确认受照皮肤存在慢性的氧化应激。对受照大鼠皮肤提取物蛋白电泳分析表明, 照后 30 d 和 90 d 样本出现明显增多的蛋白

羰基化产物, 而 EUK-207 处理组该产物条带显著降低。与慢性氧化损伤蛋白的情况一致, 代表 DNA 氧化程度的 8-羟基鸟苷染色显示, 照后 90 d 其水平显著升高, 而 EUK-207 处理后其显著降低。表明

EUK-207 能够减轻蛋白与核酸的氧化。

综上所述, 研究者认为超氧化物歧化酶 (SOD) 与过氧化氢酶模拟物 EUK-207 可以有效缓解放射诱导的皮肤损伤, 促进皮肤放射复合伤的愈合。

终校	排版设计	年 月 日	经营监管部	年 月 日
	编辑出版	年 月 日	总编室	年 月 日



军事预防医学国家重点学科(防原医学) 创伤烧伤与复合伤国家重点实验室 第三军医大学全军复合伤研究所 简介

第三军医大学全军复合伤研究所的前身为1955年成立的医学防护教研室和1979年成立的复合伤研究室,1997年经总后勤部批准成立中国人民解放军复合伤研究所。其学科任务是研究战时核爆炸与平时核事件,以及其他来源电离辐射所致伤害的医学防护;重点研究复合伤的发病机制与救治措施。

复合伤研究所所在的防原医学学科,1978年为国家首批硕士学位授权学科,1986年成为博士学位授权学科,1989年被评为国家首批重点学科(防原医学),2001年、2006年和2011年再次评为国家重点学科(军事预防医学)。其复合伤研究一直处于国内领先、国际先进水平,1993年和2000年先后

被评为全军重点实验室、“重中之重”实验室;1999年批准为博士后流动站,2005年成为军队首家国家重点实验室(复合伤分室)。该团队于1965至1980年间,先后

41人116人次赴戈壁滩参加了我国17次不同当量、不同爆炸方式的核武器试验生物效应研究,对我国防原医学的发展做出了重大贡献。承担《防原医学》、《放射卫生

学》和《军事预防医学概论》3门课程教学,其中《核武器损伤防治学》为军队首批国家精品课程。迄今已培养研究生和博士后175人。承担国家“九七三”、“八六三”、

国家自然科学基金重点项目、军队指令性攻关课题等78项。获国家科技进步一等奖1项、二等奖2项,军队(省部)科技进步一等奖4项、二等奖18项;国家教学成果一等奖1项、二等奖2项,军队教学成果一等奖3项。发表学术论文1,300余篇,SCI论文百余篇;主编了我国第一部《核武器损伤与防护》、《防原医学》、《创伤战伤病理学》、《军事预防医学》和《复合伤》等专著教材21部,副主编6部,参编25部。主持制订了“复合伤诊断处理原则”等首部国家标准和军用标准4部。目前,该所已发展成为全国全军学术领先、国际知名的军事医学研究机构,为国家军事医学的发展做出了重大贡献。

(冉新泽报道)



前进中的第三军医大学全军复合伤研究所(部分人员合影)

·人物风采

程天民 中国工程院院士介绍

程天民,江苏省宜兴市人,1927年12月生。技术一级,文职特级,教授,博士生导师。我国著名的防原医学与病理学家,中国工程院医药卫生学部与工程管理学部院士。1951年毕业于第六军医大学。曾任第三军医大学校长兼党委书记、中华医学会创伤学会主任委员、重庆市科协和学位委员会副主席、全军医学科学技术委员会副主任委员、国务院学位

委员会公共卫生与预防医学学科评议组召集人等职。现任第三军医大学专家咨询委员会主任委员、全军复合伤研究所名誉所长,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室学术顾问。

程院士从事医学教育与科学研究60多年,先后评为全国优秀教师、全军院校育才奖金奖、总后勤部“一代名师”;他培养了大批学生,很多毕业研究生已成为新一

代学科学术带头人。多次主持国家与军队的重大科研任务,曾14次参加我国核试验,并进行了大量实验室工作,阐明了核武器的杀伤作用与防护原则。对放射复合伤研究提出了创新的理论认识和有效的救治原则与措施,成为我国防原医学的主要开拓者之一。发表学术论文380篇,主编了我国第一部《核武器损伤及其防护》、《防原医学》、《创伤战伤病理学》、

《军事预防医学》等专著,副主编、参编17部。获国家科技进步一等奖2项,二、三等奖各1项;国家教学成果一等奖1项、二等奖2项;军队科技教学成果一等奖8项。并获何梁何利基金科技进步奖、光华工程科技奖、全军专业技术重大贡献奖、重庆市首届科技突出贡献奖。被评为建军80周年全军英模、新中国成立60周年重庆市杰出英模、全国优秀共产党员。由中央军委

授记一等功。

程院士坚持治学与修身相融,科技与人文结合,始终以其人格魅力和学术魅力教育影响一代又一代年轻人。现虽已86岁高龄,仍不懈地为培养德才兼备超过自己的接班人而努力。他立愿要在身后留下繁茂森林,而不是一片荒漠,使所从事的军事医学崇高事业后继有人,持续发展。

(冉新泽报道)



终校	排版设计	年 月 日	经营监管部	年 月 日
	编辑出版	年 月 日	总编室	年 月 日