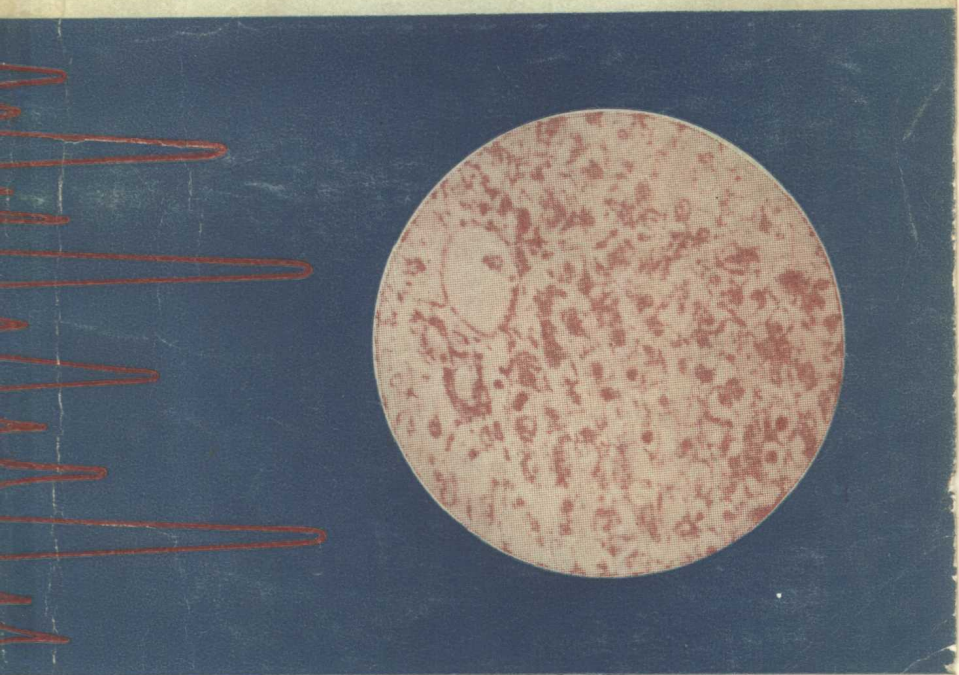


2

急性放射病出血综合征

[苏] T. K. 扎拉克扬 主编



原子能出版社

急性放射病出血综合征

[苏] T. K. 扎拉克扬 主编

金为翘 王洪复 陈思白 译

盛民立 黄振东

金为翘 杨家宽 校

原子能出版社

Геморрагический синдром острой лучевой болезни

Под редакцией проф. Т. К. Джаракьяна

Ленинград «Медицина»

Ленинградское отделение, 1976

急性放射病出血综合征

[苏] Т. К. 扎拉克扬 主编

金为翘 王洪复 陈思白 译

盛民立 黄振东

金为翘 杨家宽 校

原子能出版社出版

(北京 2108 信箱)

北京印刷一厂印刷

(北京市西便门)

新华书店北京发行所发行·新华书店经售

☆

开本 $787 \times 1092 \frac{1}{32}$ ·印张 $5 \frac{7}{16}$ ·字数 122 千字·彩色插页 1

1983 年 3 月第一版 · 1983 年 3 月第一次印刷

印数 001—3,900 · 统一书号: 15175·427

定价: 0.80 元

内 容 简 介

本书综合了现代文献与作者们大量的实验资料。这些资料阐述了出血综合征在急性放射病过程和预后中的意义；详细地叙述了人与不同种类实验动物急性放射病出血综合征的临床表现及其病理解剖发现；描述了血管壁脆性增加的组织变化。作者分析了急性放射病出血的发生机理（包括凝血过程紊乱、血管和血液流变学改变、微循环障碍等）。最后，对其预防和治疗问题进行了介绍。

本书可供放射生物学、病理生理学、血液学和治疗学工作者参考。

序 言

实验和临床研究表明，出血综合征是急性放射病加剧和恶化的表现之一，根据它，可以在很大程度上判断放射病的严重程度、病程特征，并且往往可以判断放射病的结局。很多研究人员分析了这种情况，并撰写了不少评论、综述、指南和专题报告^[69,79,125,146,220,334,335,472]。

在最近 15 至 20 年内，关于急性放射病的临床、发病机理与治疗问题的大量研究工作中，只有少量工作专讲出血问题。在苏联和国外的文献资料中，还没有系统地、全面地反映研究放射病出血综合征临床及其发病机理的著作。1969 年出版的由 И. А. Ойвин 教授主编的科学简评^[185]，主要是文献综述，在某种程度上反映了作者和他领导的实验室的经验。

为了研究急性放射病出血的发病机理，对于凝血障碍的研究，给予了很大的注意。但对于血管壁的情况，尤其是血管中的血液循环，在文献中尚未见到令人满意的阐述。公正地说，在研究其他原因引起出血的发病机理的工作中，也是如此。

出现这种状况的原因是由于在许多情况下难以全面地研究出血的发病机理。至今尚未找到适于研究的、在实验动物身上易于复制的出血模型。目前已有的用抗血小板血清造成的血小板减少模型，或实验性维生素 C 缺乏的出血模型，有着片面的缺点，而且只能在某些种类动物身上复制。

临床上在观察有病理性出血的病人时，对于全面研究血液凝固过程障碍的可能性是很大的，而对研究血管功能状态和结构的可能性则不大。这种途径足以用来研究某些出血类型（如原发性血小板减少症、纤维蛋白原减少、血友病等），但对其他类型的出血（包括急性放射病），则只能揭露出血发病机理的某一侧面。

动物实验给研究人员提供了多方面的条件。书中介绍的资料指出，放射病出血综合征差不多在各种实验动物上都可以复制。这就为用多种不同途径和研究方法全面研究出血的临床表现与发病机理，考验各种治疗病理性出血药物的疗效，开辟了广阔的前景。

本书叙述了作者有关急性放射病出血综合征的特殊临床表现和形态学表现、发病机理以及治疗措施和药物的实验资料。同时引用了大量文献资料，其中包括人急性放射病出血综合征的临床与病理解剖的材料。

一些研究者于 1960 年第一次综述了有关急性放射病出血综合征发病机理、临床与治疗方面的大量文献和他们自己的实验结果。在以后的 15 年中，积累了不少新的资料，极大地发展并加深了对问题实质的认识。本书包含有相当多的经过扩充和修改的资料。

作者希望本书不仅能引起放射生物学学者们的注意，而且能得到从事研究与治疗其他疾病引起的出血，其中包括血液系统疾病的专家们的关注。

[金为翹译 杨家宽校]

目 录

序言	1
第一章 急性放射病出血综合征的特点	1
1. 急性放射病出血综合征的临床表现	1
2. 实验动物急性放射病出血综合征的临床表现	8
第二章 急性放射病出血综合征的病理解剖	17
1. 人急性放射病出血综合征的病理解剖	17
2. 实验动物急性放射病病理解剖与出血综合征的特点	21
第三章 急性放射病时凝血过程的障碍	46
1. 凝血过程的现代概念	46
2. 凝血过程的障碍	52
第四章 急性放射病时血管的功能特性及 微循环状况	82
1. 急性放射病时微循环障碍	82
2. 血管通透性变化对出血的作用	92
3. 血管的抵抗力, 血管抵抗力减低对出血的作用	97
4. 血小板对维持血管抵抗力的作用	108
第五章 急性放射病出血综合征的预防和治疗	116
1. 急性放射病的一般治疗及其对出血综合征 病程的影响	116
2. 用于补偿或代偿血液中血小板数减少的措施和药物	122
3. 使用补偿个别时期凝血障碍的药物	125
4. 作用于血管壁药物的应用	132
5. 关于止血的措施	137
结论 关于急性放射病出血综合征发病机理的资料	140
参考文献	150

第一章 急性放射病出血综合征的特点

К. С. Мартиросов А. С. Мозжухин

1. 急性放射病出血综合征的临床表现

对日本原子弹受害者和事故受害者进行的临床观察，可以阐明放射病的临床特点^[62,79,414]。

业已证明，这种放射病与人进行X射线治疗以及在研究动物X射线生物学效应时所发生的放射病的临床表现类似。

根据对受害者和专门的动物实验的观察，阐明了剂量、照射时间与放射病临床表现之间的关系。在此基础上，可以将放射病分为两种类型——急性和慢性。急性放射病发生在短时间大剂量电离辐射作用时，而慢性放射病发生在长期较小剂量电离辐射作用时。

放射病是由于电离辐射作用所引起的局部变化以及在发病机理和疾病的转归中起着重要作用的一般表现为神经-营养不良特点的全身性疾病^[140]。

不同严重程度的急性放射病取决于照射量以及受照机体的状况。一般来说，人体接受外照射时，100—200伦贯穿辐射（X射线、 γ 射线、中子）引起轻度急性放射病（Ⅰ度），250—400伦引起中度急性放射病（Ⅱ度），400—600伦引起重度急性放射病（Ⅲ度）。照射量达1000伦时，引起极重度急性放射病（Ⅳ度）。

均匀外照射引起的急性放射病的临床表现以重度和中度最为明显。

急性放射病的病程可分为四期。疾病开始时称为初期(第一期),出现恶心、呕吐、胃肠道功能紊乱、全身衰弱和头痛。这一期的时限由照射后几小时至1—2天。此时可能出现白细胞增多。

初期反应以后进入第二期,称为潜伏期。这时尽管临床症状消失,但疾病继续发展,可能观察到白细胞的变化,包括进行性白细胞减少伴有绝对和相对的淋巴细胞减少。潜伏期的长短与疾病的严重程度有关,时间愈短病情愈重,平均为1—2周,病情极重时可能没有潜伏期。潜伏期以后进入第三期——极期。极期开始时就出现体温升高,毛发脱落与出血。这一期的特征是出血、胃肠道功能紊乱、全血细胞减少、坏死、感染并发症以及发热。极重度急性放射病时,外周血中的白细胞和血小板可以完全消失。出血的表现除血小板减少外,还伴有微血管脆性增加、出血时间长达15—30分和凝血时间延长。病情严重时可能凝血不完全。极期的时限为2—3周。当结局良好时,在疾病的第5—6周进入第四期——恢复期或痊愈期。这一期的特征是极期症状消失和残留一些现象(贫血和白细胞减少),也可能有感染并发症。其时限可能由数周到数月。

有些作者^[333]将急性放射病的表现分为几个综合征:即全血细胞减少综合征、出血综合征和胃肠道综合征。显然,这样的分类是相对的,因为例如全血细胞减少综合征和出血综合征在某些发生机理上是有密切联系的。全血细胞减少综合征表现之一——血小板减少在出血综合征的发生中起着重要作用。同样,出血综合征也影响到贫血的加重,而贫血又是全血细胞减少综合征的表现之一。

上面列举的几种综合征对详细说明急性放射病的临床表

现、研究其病理机理和拟订合理的治疗方案是有帮助的。

出血综合征是广岛、长崎原子弹受害者急性放射病的主要综合征之一，且早在X射线治疗动物恶性肿瘤时作为併发症描述过^[440]。

如上所述，出血综合征是发生在第Ⅱ度和第Ⅲ度急性放射病的极期，并且出血综合征愈明显，病情也愈严重。如广岛的受害者中处在离爆心近5公里的幸存者，有0.5%出现紫癜，而离爆心1公里以内有49%出现紫癜^[414]。但也有人认为^[140]，病情严重时于最初几天就可能发生口腔粘膜、上呼吸道以及眼结膜出血。

极重度急性放射病由于早期死亡而来不及出现出血综合征。

根据 Shirabe Raisuke (1953) 的资料^[446]，长崎原子弹受害者中出血综合症出现在第1和第4周。出血综合征最常见的表现是紫癜、血性腹泻、齿龈出血、鼻出血、血尿和呕血。于死亡前2—3天出血尤为明显。血性腹泻最为特殊，广岛和长崎的受害者看上去像患细菌性痢疾一样。Oughterson 和 Warren (1956) 指出^[414]，在日本原子弹爆炸时受到照射并于3—6周死亡的受害者，几乎全部出现皮肤紫癜。

Kusano(1953)认为出血现象在疾病的第2至第5周见到^[386]，在第4周最明显，表现为皮肤瘀点和齿龈出血。出血现象随疾病的严重程度而发展，最严重时出现鼻出血、血性腹泻、血尿和呕血。

Clark 和 Lynch(1952)观察了33例日本原子弹受害者^[320]，发现遭受致死剂量照射的病人，死亡前未出现紫癜和瘀斑；遭受小于致死剂量照射的病人，于疾病的第25—

26 天出现瘀斑和紫癜，并持续一周。

根据 Oughterson 和 Warren 的资料(1956)^[414]，脱发和紫癜是急性放射病最特殊的表现。他们阐述了出血综合征各种表现发生率和离爆心距离之间的关系。根据他们的资料，出血综合征的最常见表现是紫癜。受害者紫癜多见于疾病的第 20—40 天。

根据他们的观察，放射病的皮肤出血主要局限在头面部、上臂和上胸部。在手掌和足趾未见到出血。皮肤出血点由大头针头样至豆样大小，有时呈手掌大。许多原子弹受害者发生视网膜出血^[306,437]。Cronkite 等(1952)断言，照射后 2 周内死亡的极重度急性放射病患者几乎见不到出血^[334,335]。

照射后生存 2 周以上的病人，出现某种出血综合征，其中以弥漫性紫癜和溃疡性齿龈炎出血尤为多见。实验室检查发现血小板减少和凝血不良，出血时间延长和毛细血管脆性增加。广岛和长崎原子弹受害者照射剂量与急性放射病伴出血综合征发生率之间的关系见表 1。A 至 E 组是依辐射剂量减少的顺序排列的。

表 1 广岛和长崎原子弹受害者照射量与急性放射病伴出血综合征发生率之间的关系(据 Cronkite 等资料,1952)

组 别	广 岛		长 崎	
	检 查 人 数	伴出血综合征的病人%	检 查 人 数	伴出血综合征的病人%
A	550	96.0	248	66.0
B	485	43.0	610	42.0
C	227	12.5	385	24.0
D	137	8.5	93	13.0
E	52	7.0	36	6.0

Duncham 等(1951)认为,紫癜是最多见和最特征性的出血综合征的表现^[345]。根据他们的资料,紫癜很少在疾病的第3周前发生且平均在第24天开始出现。一般说来,也常看到皮肤紫癜的病人有其他出血综合征的表现。

Keller(1946)叙述了广岛和长崎原子弹受害者的出血表现^[378]。大多数患者的出血综合征表现为齿龈出血、瘀点、瘀斑和鼻出血。出血和溢血见于原子弹爆炸后第25天。齿龈出血为最常见,其次是皮肤出血和鼻腔及扁桃体出血。

Beck 和 Meissner(1946)对18例病人在原子弹爆炸后第6—7周测定了血小板数^[304]。这些病人的血小板数在29000—165000之间。其中有3例低于50000,有8例低于100000。

Oughterson 和 Warren(1956)指出^[414],广岛受害者出现血小板减少是重度急性放射病的主要征候之一。曾对12例在第3—6周死亡的患者进行血小板计数,其中有10例血小板数低于25000。同时对24例生存的患者进行计数,血小板数低于25000的不过5例(表2)。

表2 广岛原子弹爆炸后第3—6周死亡的12例和痊愈的
24例重度急性放射病患者的血小板数
(据 Oughterson 和 Warren 资料, 1956)

血小板数	12例中的 患者例数	24例中的 患者例数	血小板数	12例中的 患者例数	24例中的 患者例数
<25000	10	5	100100—150000	—	5
<50000	1	11	150000—200000	—	1
50100—100000	1	—	>200000	—	2

大多数重度放射损伤患者的凝血和出血时间试验有明显改变,部分患者压脉带试验为阳性(表3)。

表 3 22 例重度放射损伤患者(长崎)出血综合征的某些指标
(据 Oughterson 和 Warren 资料, 1956)

白细胞数/ 毫米 ³	患者总数	出血时间(秒) (Дука 法) $X \pm m$	凝血时间(秒) (Сали-Фонио 法) $X \pm m$	压脉带试验 阳性症状 (例数)
<1000	14	1260 $\pm$ 113	823 $\pm$ 54	6
1000—2000	5	588 $\pm$ 108	758 $\pm$ 31	0
>2000	3	410 $\pm$ 56	700 $\pm$ 82	0

注: 健康人的出血时间为 180—300 秒, 凝血时间为 360—600 秒, 压脉带试验阴性。

Pendic(1962)对遭受 γ 射线-中子照射的 6 例患者进行了观察^[416], 发现当血小板数下降到 25000—50000/毫米³时凝血时间延长。有的患者血液凝血酶原活性降低, 凝血第 V 因子、凝血第 VII 因子活性和血栓弹力图出现变化。

出血综合征能明显地加重放射病的病程。Cronkite 和他的同事(1952)认为, 出血综合征是放射病的主要死亡原因之一^[334, 335]。Warren(1946)持同样的观点, 他介绍了在疾病第 3 和第 5 周之间因出血而致死的情况^[472]。

Гемпельман, Лиско 和 Гофман(1954), А. К. Гуськова 和 Г. Д. Байсоголов(1955, 1971)指出, 平时事故受害者的临床表现中, 出血综合征不如原子弹受害者明显^[78, 79]。Гемпельман 等叙述的 9 例受害者中, 仅 1 例照射后第 9 天死亡的患者有轻度出血。另一例患者于第 24 天死亡, 在临床上未发现出血综合征。遭受较小量照射而生存的其余 7 例受害者, 也未发现出血综合征。对 2 例死亡患者进行了解剖, 发现内脏器官出血, 并以第 9 天死亡的患者尤为明显。

A. K. Гуськова 和 Г. Д. Байсоголов(1955)曾报道了2例重度急性放射病的观察情况^[78]。一例于疾病的第 24 天,另一例于第 19 天开始病情恶化(极期),此时见到齿龈出血,躯干和四肢皮肤出现点状出血。这些出血综合征的表现持续了 20 天左右。作者认为,“从患者状况恶化开始,出血现象和感染并发症是对其生命的最大威胁。”

Howland 等(1962)曾描述过遭受不均匀照射(主要是上半身)的重度急性放射病患者的临床症状^[368]。尽管照射引起血小板数明显降低(达 35000—40000/毫米³),但除了照射后第 4 周在上颌粘膜和小腿部皮肤出现少数瘀点外,未见出血现象。

Jammet 等(1967)观察了主要下半身遭受不均匀照射的重度放射病病人^[376]。当血小板数降低到 15000/毫米³时,也未看到明显的出血表现。应该指出的是作者曾为之进行了治疗,以预防可能的出血。

Aendrews 等(1962)叙述了 5 例由于事故遭受 236—365 拉德 γ 射线-中子照射的放射病患者的临床表现。在照射后 25—26 天患者有轻度出血倾向^[295]。3 例出现少量齿龈出血和轻度血尿,出血时间和血小板数下降到最低值的时间相符合。2 例出现瘀斑。

Pendic(1962)报道了 6 例遭受 350—640 拉德 γ 射线-中子照射的患者的放射病临床表现^[416]。其中遭受最大剂量照射的 1 例患者死亡。该患者于照射后第 14 天开始出现出血综合征,表现为鼻腔和齿龈出血;第 5 周出现严重的胃和肺出血,并成为死亡的直接原因。解剖时发现胃肠道有弥漫性紫癜,胃壁尤为明显。其他患者病情很轻,出血综合征表现不明显。其中 1 例患者发生鼻和子宫出血,另 1 例出现小

腿部紫癜，其余 3 例有少量鼻出血和刷牙时齿龈容易出血。

A. К. Гуськова 和 Г. Д. Байсоголов (1971) 描述了因事故受到均匀和不均匀照射所致急性放射病的严重过程，两种情况皆有中度出血综合征的表现^[79]。

事故受照者的出血综合征与原子弹受害者的相比，较不明显。其原因大致可解释为受害者的个体差异，事故时大多数入受到的剂量较小，反应堆辐射谱特殊，受不均匀照射和事故照射的所有受照者都及时地得到了治疗。

2. 实验动物急性放射病出血综合征 的临床表现

各种实验动物的临床表现，包括急性放射病出血综合征的临床表现，并不一致。有些动物，如猴、狗和猪的临床表现最明显，它们和人的急性放射病的临床表现相似；而啮齿动物的表现最不明显。

像人一样，实验动物的出血综合征表现为内脏器官少量或大量出血、粘膜和皮肤出血、鼻腔、肠、膀胱出血、胸腔和腹腔出血，也表现为创伤、烧伤表面极易出血和止血后重新出血倾向。这些出血现象伴有血小板减少、出血和凝血时间延长。

实验动物中急性放射病的临床表现以狗研究得最多。众所周知，出血是狗最明显的急性放射病征候群之一^[68,70,293]。

根据 Н.В.Бутомо, В.И.Кузнецов, О.К.Махалова (1960) 的资料^[39]，狗急性放射病的初期和潜伏期未看到出血综合征的临床表现(易出血性)，但此时已经出现血小板减少。凝血时间、出血时间和负压试验没有变化(图 1)。

在极期，除白细胞明显减少($<1000/\text{毫米}^3$)、胃肠道功

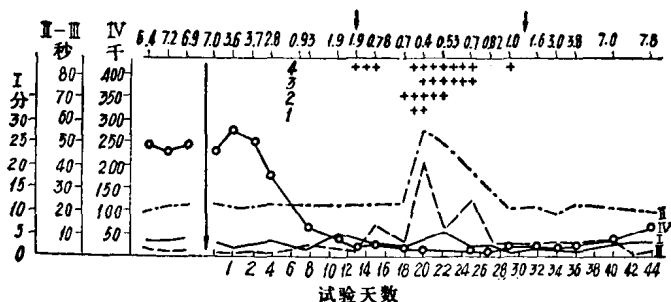


图 1 狗重度急性放射病 (400 伦) 的凝血时间 (Данилин-Пискунов 法) (I)、出血时间 (Лука 法) (II)、凝血酶原时间 (Туголуков 法) (III) 和血小板数 (IV) 的改变

注: 箭头表示疾病的分期。上面的数字为白细胞数 (千)。+ 表示出血:
1—鼻腔; 2—皮肤; 3—粘膜; 4—肠。

能障碍外, 还看到各种出血的表现。

皮肤和可见粘膜出血最早出现。口腔内齿龈充血、犬齿或个别白齿根部有出血缘, 出血缘围绕牙齿呈细线样。有时口腔粘膜有血液凝块, 粘膜上可见大量散在点状或融合成片的出血。眼结膜也常见到少量出血。

皮肤出血的特点呈细的瘀点, 或是面积有 0.5 或 2 厘米² 的瘀斑。出血部位多见于腹股沟、大腿内侧面、腹部和性器官。在狗颈圈引起的皮肤创伤部位和药物注射部位, 出血尤为多见。

直肠乙状结肠镜检查发现直肠粘膜出血。四肢肌肉常因出血形成血肿, 可持续 7—10 昼夜。粘膜和皮肤出血持续时间较短, 常于出现后 1—3 天消失 (见图 1)。

重度急性放射病常可见到鼻腔、直肠和泌尿道出血, 这常是死亡的直接原因。

苏联和国外学者的许多著作中都引用了类似上述放射病出血的临床表现^[67-69,216,220,313,347,348,422]。

出血的外部表现与病理解剖所见往往不一致，即动物临床出血症状不明显，而在很多内脏器官、腹腔和胸腔内却看到多发性大量出血。

动物死亡前 1—3 天，所有的病理性出血常加重。在恢复期，出血一般消失。但如极期拖长，可出现反复出血。

在出现明显出血综合征临床表现前以及与出血的同时，出血时间和凝血时间延长，且血小板数减少(表 4)。血栓弹力

表 4 狗急性放射病极期 (500 伦照射后第 12—15 天)

凝血时间、出血时间(秒)和血小板数的变化

统计指标	凝血时间 (Ли и Уайт 法)		出血时间 (Дука 法)		血小板数 (千/毫米 ³)	
	照射前	极 期	照射前	极 期	照射前	极 期
n	12	9	12	9	12	9
M	240.0	800.0	70.0	1370.0	418.0	56.0
±m	32	331	13	630	100	28

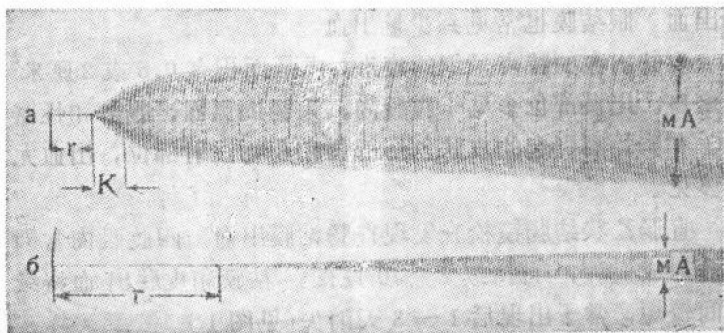


图 2 狗急性放射病时血栓弹力图的变化

a—健康狗，b—500 伦照射的狗，见文中解释。