

辐射损伤后的

骨髓移植和其他治疗

[荷] H. 巴尔纳 著

FUSHE
SUNSHANG
HOU DE
GUSUI YIZHI
HE QITA
ZHILIAO

原子能出版社

辐射损伤后的骨髓移植 和其他治疗

[荷] H. 巴尔纳 著
程文英 杨家宽 丁志圣 译

张鸿寿 审校



原子能出版社

Bone Marrow Transplantation
and Other Treatment
after Radiation Injury

H. Balner
Publication arranged by
Commission of the European Communities, 1977

辐射损伤后的骨髓移植和其他治疗

[荷] H. 巴尔纳 著

程文英 杨家宽 丁志圣 译

张鸿寿 审校
原子能出版社出版
(北京2108信箱)
北京印刷一厂印刷
(北京西便门)

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 $2 \frac{3}{4}$ ·字数 60 千字

1983年8月第一版·1983年8月第一次印刷

印数1—2,500 · 统一书号: 15175·493

定价: 0.37元

内 容 简 介

本书叙述了急性辐射损伤后骨髓移植治疗的现代概念, 以及由辐射引起的人和动物的骨髓综合征。骨髓综合征的最适疗法是骨髓移植配以常规的支持疗法。骨髓移植的主要并发症是移植物抗宿主病(GVHD)和受体免疫系统恢复缓慢。供体的选择、干细胞分离新技术与储存、有效的屏障护理和抗微生物感染等研究使骨髓移植在骨髓抑制(包括过量照射所致的骨髓造血抑制的治疗)中取得很大的进展。

目 录

一、引言	1
二、辐射生物效应	2
物理因素	2
生物因素	4
三、辐射损伤的简要分类	6
局部效应	8
头部区域照射	8
腹部区域照射	9
皮肤照射	9
其他局部效应	11
全身效应	11
辐射损伤的主要综合征	20
大脑综合征	22
肠综合征	22
骨髓综合征	24
四、骨髓综合征的治疗	27
实验资料	27
影响骨髓移植结局的因素	28
主要组织相容性复合体	28
影响骨髓移植的其他因素	33
移植抗宿主 (GVH) 反应	35
移植抗宿主病的病因和病理	35

移植物抗宿主病的分型·····	36
移植物抗宿主病的症状、组织学和临床过程·····	36
预防或减轻移植物抗宿主病的方法·····	39
供体的选择·····	39
改进移植物的质量·····	41
移植前后受体的处理·····	42
支持治疗和其他保护性措施·····	44
临床资料·····	45
事故照射后的骨髓移植·····	45
骨髓移植的其他适应症·····	47
五、人重度辐射损伤的治疗方针·····	55
一般原则·····	56
各不同医疗机构的早期措施·····	57
一个可行的骨髓移植计划及其后勤问题·····	59
初始期·····	59
中间观察期·····	60
骨髓移植的后勤问题·····	61
骨髓库·····	63
参考文献·····	67

一、引 言

在过去数十年期间，曾对人的急性辐射损伤作过广泛评论^[1-8]。这些评论的资料主要来自广岛和长崎的经验^[3]、核试验和核能应用所致的放射性事故的经验^[9-13]以及主要为了治疗恶性肿瘤或是为了移植而对病人进行的有计划照射^[14-20]；然而，大部分资料是得自动物实验，而这些资料可以谨慎地外推到人^[14]。

1962年，联合国原子辐射效应科学委员会(UNSCEAR)发表了关于辐射对人早期躯体效应的详细评论^[2]。1969年增补了一个类似的报告，主要论及辐射诱发染色体畸变、辐射对神经系统的效应和核试验引起的环境放射性污染^[21]。在最近出版的联合国原子辐射效应科学委员会的报告(1972)中，主要论述了遗传效应、致癌作用和辐射对免疫反应的影响^[22]。1967年，美国国立研究委员会的报告中专门和广泛地评论了辐射对人的早期效应^[23]。

过去十年来，几乎所有关于人的辐射损伤方面的科学阐述没有重大改变。但是，在可能致死剂量范围内①辐射事故后的造血组织替换方面有了可喜的进展，可以预料不久将有更加引人注目的变化。幸好，迄今需要施行骨髓移植那样的辐射事故为数很少。可是，鉴于核能的更加广泛的应用和核研究工作的日益发展，可以预计辐射事故的数量将会有所增

① “可能致死”表示能够造成致死结果的外照射剂量。这和决不会致死的亚致死剂量有所不同，也有别于必定致死的超致死剂量（见后，表1）。

加,从而对人进行有效的骨髓移植的需要也将增长。不消说,在核战争情况下,对这种治疗的需求将是很大的。但是,在这种不幸事件中,大多数受害者可能受到冲击伤和烧伤或放射性落下灰迁延效应的伤害,而不是需要骨髓移植治疗的急性过量照射。况且,目前所实行的骨髓移植还需要精心准备,需要许多专家的紧密合作以及高度专门化的医疗设备(见本书第五部分)。核战争中可能发生的混乱状况和正常医务的瓦解,也难以指望提供骨髓移植的合适环境。

本书目的是评论人和动物辐射损伤早期效应的现行治疗的可能性。由于上述评论^[2, 21, 22, 24]发表以来放射生物学的成就尚未获得重大突破,故本文对此只作粗略介绍。但是,为了临床读者的需要,放射生物学的某些原理和辐射损伤的最普通的简要分类,也将在本书的第二和第三部分予以扼要评述。

[杨家宽译]

二、辐 射 生 物 效 应

显然,本书不是详细讨论辐射类型、来源以及影响生物效应诸因素的场所,对这些问题曾反复地详细地作过评述^[25, 26]。唯有物理和生物学因素,因与第三、四部分所写的临床和实验资料有关,将在下面作些简要讨论。

物 理 因 素

电离辐射的一个重要特征是导致原子电离和化学键断裂,

并集中释放相当大的能量。沿粒子径迹形成的离子对簇及其空间分布是决定生物效应的一个重要因素。所形成的离子对簇的密度取决于每单位长度径迹上沉积的能量,通常把这个量称作 LET 或传能线密度^[27,28]。本文中未加特别说明的剂量是指一次急性低 LET 辐射的剂量。这就是普通临床 X 线机 (200—300 kVp 值) 或 γ 源,如钴源 (^{60}Co) 和铯源 (^{137}Cs) 给出的所谓一般高强度辐射。辐射损伤后的修复机制^[29]、剂量率和剂量分次情况在决定生物效应时是很重要的。

一般说来,某种辐射在一生物系统中产生一定效应的能力随 LET 而变化。随着 LET 的增加,相对生物效应系数或 RBE 值亦增高。RBE 可解释为标准辐射 (通常是 250 kVp X 线) 剂量与相同条件下产生同等生物效应所需实验所用辐射的剂量成反比。RBE 值并非固定不变,它随细胞类型、组织、观察指标等的不同而变化,关于这个问题可参见文献 [22, 25]。

确定急性辐射损伤最重要的一个物理因素是吸收剂量。将要讨论的早期辐射效应需要相当高的剂量,且与剂量率密切相关,并有明确的剂量阈值。而且症状的严重程度与剂量的增加呈非线性关系^[23]。本书显然不能对计算吸收剂量的方法作详细介绍,但需提一下剂量主要以吸收剂量拉德而不是以表面照射量伦琴 (Roentgen) 或空气中线剂量 (R) 来表示。^①

辐射损伤后的修复机制^[29],剂量率和剂量分次情况在决定生物效应中是很重要的。但是因讨论的早期辐射效应主要是急性或高强度辐射照射所致 (见上述),我们就不详述慢性照射或分次照射问题了。但在讨论皮肤和某些其他组织局部

① 国际单位制规定吸收剂量新的国际公认单位是 Gy (格雷) ($1\text{Gy}=1\text{J/kg}$)。但目前来说,拉德作为吸收剂量的单位还是允许的 ($100\text{rad}=1\text{Gy}$)。

照射时，将列举分次剂量对特殊效应影响的一些例子。

当希望估计辐射损伤程度时，辐射的空间分布也是一个颇为重要的参数。在许多报告中已注意到了只照射某些解剖部位或身体某些部位的后果，也注意到了辐射贯穿力和辐射分布的影响等^[2, 21, 22]。事故中，即使在小心地模拟意外照射后，所受辐射空间分布的变化实际上还是很大的，而且关于分布模式的资料也常常是含糊不清的^[15]。为了便于确定辐射事故时剂量与损伤的关系，一些作者提出以上腹部直径为26 cm球形的组织的吸收剂量(rad)来表示剂量，该部位在“前驱症状”方面是最敏感的(见后)。在动物实验中给予全身照射时和病人骨髓移植前有目的地照射时，剂量的空间分布通常应尽可能地均匀。

生物因素

于1906年提出著名的Bergonie-Tribondeau定律阐明了细胞和组织的辐射敏感性^[30]。该定律指出，对辐射最敏感的细胞是分化最差、分裂速度最快的细胞。自那时以来，几十年的实验生物学工作充分证明了这种古典的假设。哺乳动物中对辐射最敏感的组织(以细胞死亡为指标)确实具有高的分裂速度^①，如造血组织、生殖上皮、肠内膜、皮肤附属器上皮等。按照同样的标准，最不敏感的细胞是高度分化的器官实质细胞、神经细胞、骨细胞等。所有这些细胞在体内都表现出低的分裂活性，但是在细胞培养研究中，受照射的哺乳动物细胞的存活曲线证明，包括肿瘤细胞在内的许多不同类型的细胞，其辐射敏感性的变化是很小的^[26]。因此，体内

① 淋巴细胞可能是对这定律的唯一例外者。尽管他们的再生特征是缓慢的，但却是高度辐射敏感的，这可归因于通常所说的间期死亡^[14]。

的生长速度缓慢的肾脏实质细胞是耐辐射的，而这种相同类型的细胞，在体外一旦获得高的生长速率时，如同其它任何增生的细胞一样，结果就变成辐射敏感的了。尽管有这种外表的差异，把细胞或组织分为辐射敏感的和耐辐射的还是很方便的。例如致死剂量范围全身照射后，最早出现的早期效应显然是处于临界状态的、辐射敏感的组织，如造血干细胞和肠上皮所产生的即时损伤(见后)，在本书不必进一步讨论细胞辐射敏感性方面错综而有争议的那些基本观点，有兴趣的读者可参看该主题有关的一些文献[31, 32]。

另一个饶有兴趣的和生物学上重要的问题是个体对辐射损伤的抗性。当讨论骨髓症候群 LD_{50} 时，将证明不同的动物种族对全身照射的反应是有限的，但却是有明显差别的。有意义的是当研究辐射对同一种族甚至是纯种啮齿类动物①的效应时，也看到了这种差异。很多报道表明，实验动物中某些病原体的存在对全身照射的 LD_{50} 值有很大的影响^[14]，而无菌动物的 LD_{50} 值比同血统或同种族的普通动物要稍高^[33]。但与防御微生物侵袭的抵抗力不是特别有关的一些因素也可能对某一动物的辐射敏感性有所贡献，这些因素大概包括个体的一般健康情况、营养状况和某些生命攸关组织的再生能力。很明显，当机体受到“超致死”剂量范围的全身照射时，这些比较小的个体差别对辐射敏感性不起决定性的作用。

[程文英译]

① 属于特殊纯种动物的遗传相似性可与人的同卵双生相比较。

三、辐 射 损 伤 的 简 要 分 类

辐射损伤发生于照射的当时。但机体可见的或可测得的效应需要经历一定潜伏期后才表现出体征或症状。成群的症状往往称为综合征或疾病(如放射病)。简略地叙述辐射损伤的主要类型以及可能影响其出现时间和严重程度的各种因素,对我们进一步的讨论或许有所帮助。

辐射损伤可以是局部的,即仅影响那些受到足够高的剂量而引起可见损伤的组织或器官。在人,最多见于肿瘤放射治疗(通常照射肿瘤的局部区域)和少数辐射事故^[34-36]。在实验工作中,局部照射已广泛地用于研究动物身体某些部位受到照射后发生的损伤(常需屏蔽身体的其余部分)。局部照射是不致死的,除非生命攸关器官(脑、心、食管、肺、肠)受到超致死水平的剂量而不能恢复(见下述)。如果整个身体或几乎整个身体受到照射,则损伤是全身性的。显然,继而发生的体征和症状取决于很多因素,例如受照剂量、辐射性质、剂量率、剂量分布等。这些损伤按其严重程度的一般分类列于表3。虽然局部损伤也可再分为能否引起致死效应的剂量水平,但一般分为超致死、可能致死和亚致死水平(通常指全身照射)。表1简要地介绍了关于人的这些剂量水平及其最常见的体征和症状。可以看出,一般所指的致死水平又可分为必定致死水平和超致死水平($>1000\text{rad}$)和可能致死水平($200-1000\text{rad}$)。这种人为分类的根据是:可能致死水平的剂量所引起的损伤,往往可以有效地治疗,而超致

表 1 人的全身照射: 剂量水平、症状、治疗及结局的简要分类^①

照射② (高强度, 一般X线 或 γ 照射)			前驱症状 (恶心、呕吐等)		临 床 特 征		可能的治疗、临床过程和结局					
剂量 水平	剂量 (rad)	发生率	持续时间	主要累 及的器 官系统 (综合征)	特征性症状	照射 危险 时期	治疗方式	恢复 时间	预后	死 亡 率	假使损伤是致命的 死亡发 生时间	死亡的一 般 原因
致死或 超致死 (>1000 rad)	>5000	100%	数分钟	中枢神 经和心血 管 (大脑 综合征) (肠综合 征)	痉挛、震 颤、昏迷、 协调能力损 害、昏迷、 腹泻、发 热、电平衡 失调	1—48 h	姑 息	—	无望	100%	1—48h	脑水肿 (或)心 血管衰竭 失调 小肠结 肠炎、休 克
可能致 死或可治 性致死 (200— 1000rad)	500— 1000 200—500	100% 100% (>300 rad)	1 h 2 h	造血组织 (骨髓 综合征)	血小板减 少、白细胞 减少、出血、 感染、脱毛 (>300 rad)	2—6 WK	合理护理 (隔离、抗 菌素、补液 等)输注白 细胞、血小 板 骨髓移植	数周、 数月、 数年	不一定 (取决于 治疗与 成功否)	0— 90%	数周或 数月	出血 感染
亚致死 (0—200 rad)	100—200	50% (>200 rad) 5% (>100 rad)	3 h	造血组织	轻度白细胞 减少和血小 板减少	—	观察、镇静	数周	良好	—	—	—
	0—100	—	—	—	—	—	镇静	—	良好	—	—	—

① 根据人的事故性性和治疗性照射的综合资料以及实验动物资料的外推。

② 高强度、一般X线或 γ 照射, 见本书第3页的定义。

选自联合国秘书长给联合国大会的报告, 文件A/6858, 1967年10月10日。

死剂量水平引起的损伤则不能治愈。

早期效应可在照后数分钟内见到，但大多数的早期体征和症状发生在头几周内，直到60d。限定60d为终点是任意选择的，但是有根据的，因为在这一期间不会出现的症状，通常在数月或数年之后也不再出现^[23]。晚期效应是照后数月或数年发生的症状，包括遗传效应、寿命缩短、致癌作用以及不同组织和器官的许多退行性变化，对此已作过广泛的讨论^[22]。由于本书主题是有关造血组织的替换治疗(骨髓移植)，而且还不了解这种治疗对辐射晚期效应是否有益，故下面的辐射损伤分类仅限于早期躯体效应。

局 部 效 应

业已指出，辐射损伤可以是局部的，即仅影响那些受到足够高剂量而引起可见损伤的组织或器官。对人来说，局部效应最多见于照射肿瘤局部区域的放射治疗以及辐射事故所致^[34,35,36]。

头部区域照射

头和脑的损伤能否属于局部效应，尚有争论，因为超致死剂量水平的全身照射可以产生同样的急性体征和症状。很多实验已经表明，仅对头部进行强烈照射，即可在数分钟或数小时内导致死亡^[37,38]。其症状的出现和存活时间，显然与受照剂量、辐射性质及其强度有关。100000—200000rad的照射，可能由于髓质中心受到损伤几乎即刻就死亡^[39]。5000—100000rad产生的症状主要和中枢神经系统损伤有关，在一、二天之内死亡。给猴子头部照射数千拉德 γ 射线，可见到脑电描记的变化，但未引起死亡^[40]。六十年代初期已对引起致死损伤的头部区域的最低剂量进行过讨论：小鼠^[41]和大

鼠^[42]的头、颌或舌照射 1500 rad X 线于 2 WK 之内发生死亡。这种死亡机制可能是由于妨碍了正常摄食（由于舌的感染性溃疡），而不是由于中枢神经系统的特殊效应^[14]。在类似的实验中，狗的头颈部区域可耐受 1750 rad^[43]。脑辐射损伤后出现的体征和症状将在“全身效应”部分作进一步讨论。

腹部区域照射

业已阐明，胃肠综合征主要由于对辐射高度敏感的肠上皮损伤所致。在大多数情况下，发生在超致死剂量水平（表 1）。不管这种剂量是腹部区域局部照射（如肠的大段受照射），或是全身照射给予，其症状没有多大差别^[44-47]。综合征的出现时间及严重程度，在一定限度内取决于受照剂量、剂量率和辐射的性质。致死剂量照射后，死亡的直接原因是体液和电解质耗竭，而若截除受损肠段或屏蔽部分的十二指肠或回肠（不是盲肠）可使损伤稍有减轻。这和屏蔽部分骨髓有所不同（见后），所见到的这种保护作用可能是由于部分小肠功能的局部性恢复，而不是由于肠上皮一般的再生加速^[48]。低于某一临界剂量（哺乳动物大都在 1000 rad 左右），由于体液和电解质的大量补充也能延长存活时间^[14, 49]。

皮肤照射

脑和肠局部辐射损伤的资料多来自动物实验，而皮肤的局部辐射效应主要来自人。美国国立研究委员会空间科学部在 1967 年就这一论题发表了很好的评论^[23]。关于人皮肤辐射反应的大部分资料来源于临床放射治疗。初期皮肤反应按其严重程度的递增顺序为：红斑、干性脱屑、湿性脱屑、皮肤层脱落和慢性溃疡形成。除慢性溃疡形成阶段外，上述各种皮肤反应均可恢复到接近正常状态。在干性脱屑之后可遗留持久的看得见的变化。图 1 为人皮肤红斑和湿性脱屑的剂量

与发生率之间关系的图解(干性脱屑的剂量-效应曲线应画在图中两线之间)。主要皮肤损伤的简单表示、50%病例产生这些皮肤损伤的受照剂量及其远期后果扼要列于表2。

表2 X线急性照射和人皮肤损伤之间的关系^①

症 状	50%病例产生反应的近似剂量 ^②	远 期 后 果	治 疗
红 斑 干性脱屑	600rad 1200rad	没 有 影响不大, 但多需 行美容术。	不需要
湿性脱屑、皮肤层 脱落和慢性溃疡形成	2000rad	严重的慢性皮肤损伤	常规的皮肤科护理 和敷药; 可能时施行 整形手术(皮肤移植)

① 引自参考文献[23]。

② 单次照射, “一般”的200 kVp X线, 剂量率30rad/min或更高。

人们已经注意到不同受照解剖部位敏感性的差别很大。手背和足背(特别是甲床)以及头皮似乎稍为敏感^[23, 50]。关于

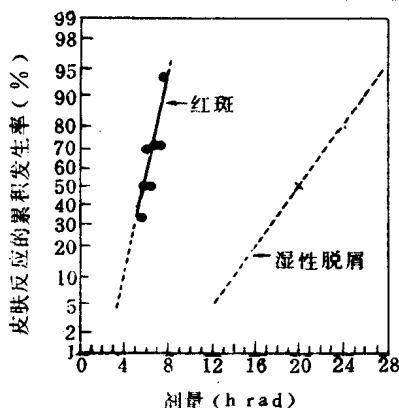


图1 200 kVp X线急性照射引起的极微红斑^[135]和湿性脱屑(临床耐受反应)的剂量与发生率的关系

引自参考文献[23]第63页。

皮肤辐射损伤的治疗，文献中未能提供特殊的处理方法。一般推荐常规的皮肤科护理。在慢性、残废损伤情况下可以采用整形手术，包括自体皮肤移植^[51]。

其他局部效应

显然，身体任何部分受到极高剂量的照射，将会引起某种组织或器官(如心、肾、肺、食管、肌肉、眼等)明显的早期效应。但是，这种局部损伤一般不会发生，除非与其他的生命攸关器官一起受到损伤。

关于男性生殖腺的单独的早期效应已有描述。辐射对精原细胞(精子的原始细胞或干细胞)的效应，在照后3—6 h内即可见到组织学的变化。这种效应在大约50—70 d之后由精子计数减少反映出来，并往往和生育力减低有关。一次大剂量照射的大致的剂量-效应关系描述如下^[2]：150 rad左右可引起暂时性生育力降低；250 rad左右可引起1—2年暂时不育；500—600 rad引起暂时性或永久性不育；800 rad左右实际上可使所有病例永久不育。有关辐射损伤对胚芽组织的遗传效应已在别处作过评论^[22]。

全身效应

全身效应主要由外部辐射源对个体的有计划照射或事故性照射(全身照射)所引起，偶尔由有计划地或事故性摄入放射性物质而引起。就人而言，资料主要来自X线或 γ 线的临床应用(恶性肿瘤治疗和移植准备)、核工业工作人员的事故性照射，当然还有对核爆炸及其落下灰受害者研究后所提供的资料。表3介绍了过去30年间的主要事故及其临床结果。在美国^①，已经出版了有关过去数十年所有事故的详细资料

① 美国能源研究发展署生物医学和环境规划部，华盛顿。