

## • 综述 •

## 中子急性放射病治疗研究现状与展望

李明 邢爽 罗庆良

随着中子在能源、医疗卫生和工农业等国民经济领域中的广泛应用,以及中子弹的出现,中子急性放射病(acute radiation sickness, ARS)的防治研究逐渐引起了人们的重视。虽然现代医疗卫生事业蓬勃发展,新的辐射损伤治疗药物不断涌现,但中子 ARS 治疗研究进展缓慢,文献报道鲜见。随着人工基因重组等生物高新技术的发展,近年来的研究进展主要集中在造血生长因子(hemopoietic growth factor, HGF)和(或)造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)等措施上,给中子 ARS 的救治带来了新的希望和启示。

## 一、造血生长因子的治疗作用

大量动物实验结果证实,机体在受到大剂量电离辐射照射后,只要体内残留有少量的造血干/祖细胞,就可以应用 HGF 刺激其增殖、分化,加速骨髓造血功能的重建,减少造血功能衰竭所致死亡,提高存活率。近年来,随着分子生物学和人工基因重组技术的迅猛发展,粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、白细胞介素-3(IL-3)、白细胞介素-11(IL-11)、血小板生成素(TPO)和红细胞生成素(EPO)等 HGF 已成功应用于肿瘤患者大剂量放、化疗后造血抑制和 $\gamma$ 射线事故照射所致 ARS 患者的临床救治<sup>[1]</sup>。虽然 HGF 治疗骨髓型 ARS 已成为当前研究的热点,但这方面的研究多限于低传能线密度(linear energy transfer, LET)辐射(如 X 射线、 $\gamma$ 射线)损伤,有关中子(高 LET 辐射)照射的防治报道较少。由于 HGF 的作用靶点为辐射损伤后体内残存的造血干/祖细胞,理论上对于中子 ARS 同样具有治疗作用。

20 世纪 90 年代 MacVittie TJ 实验室应用 AFRRI TRIGA 反应堆进行了一系列细胞因子对 4.5 Gy 中子- $\gamma$ 射线( $n/\gamma = 1/1$ )混合照射恒河猴的实验治疗研究<sup>[2-4]</sup>。结果表明,IL-3 和 GM-CSF 可以促进亚致死剂量中子- $\gamma$ 射线混合照射猴中性粒细胞和血小板的恢复,二者复合应用效果更好;IL-6、IL-3 和白血病抑制因子(LIF)能够促进照射动物血小板的恢复,但对中性粒细胞作用不明显。此后国外在细胞因子治疗中子放射损伤方面的实验研究报道较少,国内也只有少数科研单位开展该方面的研究。

自 2000 年以来,韩瑞刚等<sup>[5]</sup>观察了 rhIL-11 对 90% 中

子照射小鼠骨髓损伤的治疗作用及相关机制研究,结果表明照射后给予 rhIL-11 对 4.0 Gy 中子照射所致小鼠外周血白细胞、红细胞、血小板数以及骨髓有核细胞数降低均有一定抑制作用,可能通过受体 $\alpha$ (R $\alpha$ )及 gp130 信号通路而起作用。2009 年,邓文斌等<sup>[6]</sup>采用 hGM-CSF 基因活体电转染技术处理可使 0.6 Gy 中子照射小鼠造血免疫细胞凋亡率明显下降,提示其对中子辐射损伤具有潜在治疗前景。此外,由于胃肠道是中子照射的敏感靶器官,为此王瑞娟等<sup>[7]</sup>和王欣茹等<sup>[8]</sup>还重点观察了 rhIL-11 对 3.5 和 4.0 Gy 中子照射小鼠肠道损伤的治疗作用。结果表明, rhIL-11 可减轻其损伤程度,增加存活隐窝细胞数量和绒毛高度,并促进其再生,有利于肠黏膜恢复。这可能由于 IL-11 上调特异性配体结合亚基 IL-11 R $\alpha$  和信号转导亚基 gp130<sup>[9]</sup>,激活了 JAK/STAT 信号通路<sup>[10]</sup>。另外,体外实验表明 rhIL-2 可减少 4.0 Gy 中子照射所致大鼠空肠上皮细胞株 IEC-6 的凋亡,促进其增殖,具有一定的抗辐射作用, IL-2R $\beta$ /JAK1 通路可能参与了 rhIL-2 对中子照射 IEC-6 细胞生长的调控<sup>[11]</sup>。

本研究室自 2000 年以来利用清华大学试验核反应堆裂变中子- $\gamma$ 混合辐射场系统观察了 rhIL-11 和(或)rhG-CSF 对不同剂量中子- $\gamma$ 射线( $n/\gamma = 10.6/1$ )混合照射比格犬的治疗作用。结果表明, 2.0 Gy 中子照射对照组动物死亡率为 43%,死亡动物平均存活 15 d,动物损伤程度为中度骨髓型 ARS。连续小剂量 rhIL-11 或 rhG-CSF 加上积极的对症支持治疗可使 2.0 Gy 照射动物全部存活,两者复合应用效果更好,可以明显提高中子照射犬外周血白细胞、血小板数最低值,加速其恢复,可明显地促进 2.0 Gy 中子照射比格犬的骨髓造血重建<sup>[12-13]</sup>。2.3 Gy 中子照射比格犬死亡率达 75%,死亡动物平均存活 10.8 d,动物损伤程度属于重度骨髓型 ARS;连续 21 d 小剂量 rhG-CSF 以及照射后 0.5 和 24 h 各 1 次大剂量 rhG-CSF 联合对症支持治疗可使 2.3 Gy 照射动物全部存活,减轻照射后早期的感染症状,外周血白细胞最低值提高,造血功能恢复加快。2.8 Gy 中子照射犬平均存活 9.2 d,死亡率为 100%,根据动物的临床症状判断其损伤程度属于极重度骨髓型 ARS,经连续小剂量 rhIL-11 和 rhG-CSF 联合对症治疗处理后,4 只动物中有 2 只得以长期存活(2 只死亡动物中 1 只由于胃肠道反应较重,照射后 5 d 死亡,另 1 只在实验过程中由于麻醉过量意外死亡)。4 只 3.0 Gy 中子照射对照组比格犬除 1 只存活 7 d 外,另 3 只均在 6 d 内死亡,与肠型放射病动物的 3~6 d 存活时间相似;本课题组按中子骨髓型急性放射病治疗方案对其进行治疗,结果表明在该照射剂量下,细胞因子治疗未显示出任何优势,与

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2011.03.035

基金项目:全军“十一五”医药卫生科研项目(06Z064)

作者单位:215123 苏州大学放射医学与公共卫生学院(李明);军事医学科学院放射与辐射医学研究所(邢爽、罗庆良)

通信作者:罗庆良,Email:luoqingliang52@yahoo.com.cn

单纯对症治疗效果相当,两组均仅有 1 只(25%)动物存活,在提高外周血细胞方面同样未显示出优势。对以上实验进行总结,初步可以得出连续小剂量的 rhIL-11 和 rhG-CSF 联合积极的对症支持治疗对中子骨髓型急性放射病治疗效果十分显著,但损伤程度达到肠型放射病时则需要进行造血干细胞移植等更为先进的治疗手段。

国外文献报道,前苏联切尔诺贝利核电厂事故之前发生的核反应堆临界事故较多,该类事故均为中子- $\gamma$ 射线混合照射,但由于当时重组 HGF 尚未问世,因此没有该方面临床应用的实例。此后仅 1999 年的日本东海村事故涉及中子照射,其中 2 例患者在病程的不同时期应用了 rhG-CSF、rhTPO 和 rhEPO<sup>[14]</sup>,但由于同时进行了 HSCT,无法评价单纯 HGF 的治疗作用。

### 二、造血干细胞移植的治疗作用

已有研究表明自体骨髓移植对中子极重度骨髓型和轻度肠型 ARS 比格犬和恒河猴的造血免疫系统损伤具有良好的治疗效果,但对于肠道损伤的治疗作用不明显。Chapel 等<sup>[15]</sup>用造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSC)与间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)共移植治疗中子- $\gamma$ 射线混合照射( $n/\gamma = 1/1$  或  $1/9$ )所致恒河猴多脏器功能损伤的研究,结果提示,接受扩增的 HSC 和 MSC 或仅接受扩增的 HSC 较接受未处理的骨髓移植治疗效果要好。MSC 与 HSC 共移植对造血恢复的治疗效果与单独 HSC 移植相当,但照射后 82 d 在多种损伤组织仍可观察到 eGFP 标记的 MSC,尤其是对辐射敏感的器官如空肠,提示 MSC 具有多脏器损伤修复的作用。此后,大量研究表明 MSCs 对  $\gamma$ 射线照射所致皮肤<sup>[16]</sup>、胃肠道<sup>[17]</sup>、肺<sup>[18]</sup>损伤及放烧复合伤<sup>[19]</sup>均具有很好的治疗作用,这为中子急性辐射损伤的治疗提供了新的治疗手段。除此之外,由于 MSC 具有免疫调节作用,在同种异体间应用不会引起免疫排斥反应,因此与 HSC 共移植可以预防移植植物抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)的发生,并有促进造血恢复的作用<sup>[20]</sup>。

在临床应用方面,1999 年日本东海村临界事故中,2 名照射剂量较大的患者接受了当时最先进的治疗措施,1 例受照剂量为 16~23 Gy(中子剂量约为  $1/3$ )的患者在照射后第 6、7 天接受了其姐 HLA 相合的外周血干细胞移植,照射后 16 d 外周血中性粒细胞数  $>0.5 \times 10^9/L$ ,各项检测结果显示供体细胞已植入到受者体内,最终于照射后 82 d 死于多脏器功能衰竭<sup>[21]</sup>。另一受照剂量为 6~10 Gy 的患者由于找不到合适的供体,而在照射后第 9 天进行了单一位点不相合的脐带血干细胞移植,脐带血起到了一过性的替代作用,此后自身造血功能恢复,该患者在照射后 180 d 因黏膜炎及吸入性肺炎而出现多器官功能衰竭,最终于事故后 210 d 死亡<sup>[22]</sup>。该起事故患者临床救治过程表明,外周血干细胞移植或脐带血干细胞移植对于治疗骨髓辐射损伤是成功的,然而患者终因其他脏器(尤其是皮肤、肠道、肺)的严重损伤而死亡。

### 三、存在问题与展望

纵观中子生物学效应的研究历程,远不如对  $\gamma$ 射线和 X 射线生物学效应的研究深入。究其原因,一是对中子生物效应的研究仅有 60 多年的历史。其次,裂变中子照射源价格昂贵、剂量测量等研究条件要求高等因素严重制约了研究工作的深入开展。尽管如此,在中子损伤效应及其防治研究方面仍然取得了一定的进展,积累了宝贵的经验,同时也存在诸多问题。

首先,研究表明随 LET 增加,水射解反应产生的主要自由基(如  $OH \cdot$ 、 $e_{aq}^-$  和  $H \cdot$ )数量减少,显示了中子辐射的间接作用在原初反应中的作用不如低 LET 辐射明显。在高 LET 辐射情况下,化学增敏剂和防护剂(如自由基清除剂)的效果明显下降是另一佐证。因此根据中子 ARS 的自身特点,应给予针对性治疗。

其次,在治疗方面,HGF 和 HSCT 对中子损伤都有一定效果,但其有效治疗剂量一般在亚致死剂量或近致死剂量中子照射范围内。当中子照射剂量提高到致死剂量时,即使是 HSCT 也因严重的胃肠道损伤而治疗效果欠佳。因而寻找治疗胃肠损伤的有效措施是提高救治中子肠型 ARS 的重要环节。此外,皮肤的大面积损伤也不容忽视。目前,MSC 及诱导多能干细胞(iPS)的研究进展为中子所致皮肤和肠道损伤的治疗带来了新的希望。

第三,关于中子照射所引起的早期死亡以及白细胞下降迅速,目前仍无有效的治疗对策,开展相关的机制研究十分必要。此外,中子照射后动物的胃肠道症状十分严重,即使度过肠型死亡期动物的饮食状况仍不能恢复正常,因此除开展动物肠上皮细胞损伤修复规律的研究外,需进一步深入开展肠上皮功能修复的研究。

综上所述,尽管中子辐射损伤的治疗研究进展缓慢,但相信随着基础研究的不断深入,可以揭示中子所致原初过程的分子机制,为中子 ARS 的防治开辟新的途径。

### 参 考 文 献

- [1] Hérodin F, Drouet M. Cytokine-based treatment of accidentally irradiated victims and new approaches. *Exp Hematol*, 2005, 33(10): 1071-1080.
- [2] Farese AM, Williams DE, Seiler FR, et al. Combination protocols of cytokine therapy with interleukin-3 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in a primate model of radiation-induced marrow aplasia. *Blood*, 1993, 82(10): 3012-3018.
- [3] MacVittie TJ, Farese AM, Patchen ML, et al. Therapeutic efficacy of recombinant interleukin-6 (IL-6) alone and combined with recombinant human IL-3 in a nonhuman primate model of high-dose, sublethal, radiation-induced marrow aplasia. *Blood*, 1994, 84(8): 2515-2522.
- [4] Farese AM, Myers LA, MacVittie TJ. Therapeutic efficacy of recombinant human leukemia inhibitory factor in a primate model of radiation-induced marrow aplasia. *Blood*, 1994, 84(11): 3675-3678.

- [5] 韩瑞刚,彭瑞云,高亚兵,等. 重组人 IL-11 对中性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): 47-52.
- [6] 邓文斌,陈刚,庄利东,等. hGM-CSF 基因活体电转染小鼠中性辐射损伤后细胞凋亡流式分析. 四川医学, 2009, 30(8): 1205-1207.
- [7] 王瑞娟,彭瑞云,韩瑞刚,等. IL-11 对中性辐射小鼠肠道损伤保护作用的定量病理研究. 中国体视学与图像分析, 2006, 11(2): 139-143.
- [8] 王欣茹,余祖胤,黄海潇,等. rhIL-11 对中性照射小鼠肠损伤的治疗作用. 解放军医学杂志, 2005, 30(3): 201-203.
- [9] Wang RJ, Peng RY, Fu KF, et al. Effect of recombinant human interleukin-11 on expressions of interleukin-11 receptor  $\alpha$ -chain and glycoprotein 130 in intestinal epithelium cell line-6 after neutron irradiation. World J Gastroenterol, 2006, 12(19): 3055-3059.
- [10] 王瑞娟,彭瑞云,高亚兵,等. IL-11 保护中性照射后肠上皮损伤的 Jak/STAT 信号转导机制研究. 细胞与分子免疫学杂志, 2009, 25(1): 27-30.
- [11] 付凯飞,彭瑞云,高亚兵,等. IL-2 对中性照射后肠上皮细胞生长和凋亡的影响及其机制. 细胞与分子免疫学杂志, 2007, 23(8): 723-726.
- [12] 王欣茹,黄海潇,熊国林,等. rhIL-11 + rhG-CSF 对中性急性放射病狗的治疗作用. 解放军医学杂志, 2005, 30(3): 204-207.
- [13] 王欣茹,黄海潇,熊国林,等. 造血因子治疗中性急性放射病的实验研究. 中华放射医学与防护杂志, 2006, 26(3): 221-224.
- [14] Hiram T, Tanosaki S, Kandatsu S, et al. Initial medical management of patients severely irradiated in the Tokai-mura criticality accident. Br J Radiol, 2003, 76(904): 246-253.
- [15] Chapel A, Bertho JM, Bensidhoum M, et al. Mesenchymal stem cells home to injured tissues when co-infused with hematopoietic cells to treat a radiation-induced multi-organ failure syndrome. J Gene Med, 2003, 5(12): 1028-1038.
- [16] Bensidhoum M, Gobin S, Chapel A, et al. Therapeutic effect of human mesenchymal stem cells in skin after radiation damage. J Soc Biol, 2005, 199(4): 337-341.
- [17] Kudo K, Liu Y, Takahashi K, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells to prevent radiation-induced intestinal injury in mice. J Radiat Res (Tokyo), 2010, 51(1): 73-79.
- [18] Kursova LV, Konoplyannikov AG, Pasov VV, et al. Possibilities for the use of autologous mesenchymal stem cells in the therapy of radiation-induced lung injuries. Bull Exp Biol Med, 2009, 147(4): 542-546.
- [19] Hao L, Wang J, Zou Z, et al. Transplantation of BMSCs expressing hPDGF-A/hBD2 promotes wound healing in rats with combined radiation-wound injury. Gene Ther, 2009, 16(1): 34-42.
- [20] Ning H, Yang F, Jiang M, et al. The correlation between cotransplantation of mesenchymal stem cells and higher recurrence rate in hematologic malignancy patients: outcome of a pilot clinical study. Leukemia, 2008, 22: 593-599.
- [21] Ishii T, Futami S, Nishida M, et al. Brief note and evaluation of acute radiation syndrome and treatment of a Tokai-mura criticality accident patient. J Radiat Res (Tokyo), 2001, 42(Suppl): S167-S182.
- [22] Nagayama H, Misawa K, Tanaka H, et al. Transient hematopoietic stem cell rescue using umbilical cord blood for a lethally irradiated nuclear accident victim. Bone Marrow Transplant, 2002, 29(3): 197-204.

(收稿日期:2010-06-12)

## • 短篇论著 •

# 痰热清对比抗生素注射治疗咽喉部急性放射损伤的临床分析

翁欣然 吴剑 戴慧 卢晓红

2007 年 1 月至 2009 年 1 月温州医学院定理临床学院放疗科应用痰热清静脉滴注对比抗生素联合地塞米松治疗头颈部肿瘤的咽喉部急性放射损伤,取得满意疗效,现报道如下。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2011.03.036

作者单位:325000 温州医学院定理临床学院温州市第二人民医院放疗科

## 一、资料与方法

1. 临床资料:将 100 例在放疗中出现 2 级咽喉部急性放射损伤的头颈部恶性肿瘤的患者随机分为 2 组,治疗组:男性 31 例,女性 19 例;对照组:男性 28 例,女性 22 例。两组患者年龄 14~70 岁,中位年龄 40 岁。其中治疗组患者鼻咽部淋巴瘤 4 例,鼻咽癌 23 例,扁桃体癌 5 例,喉癌 3 例,颈部淋巴结转移癌 10 例,下咽癌 4 例,舌癌 1 例。对照组鼻咽部淋巴瘤 3 例,鼻咽癌 27 例,喉癌 4 例,颈部淋巴结转移癌 10