

文章编号:1001-098X(2003)01-0031-04

日本东海村核转化工厂临界事故:患者A的临床综合治疗

陈肖华,毛秉智,张军权

摘要:1999年9月30日日本茨城县东海村核转化工厂发生了临界事故,事故经过和剂量估算已经在相关文章中进行了详细的介绍。本文主要介绍事故患者A的临床综合治疗。

关键词:临界事故;放射损伤;急性放射病

中图分类号:R818.05 文献标识码:A

Clinical management of patient A of the criticality accident in Tokaimura Japan

CHEN Xiao-hua, MAO Bing-zhi, ZHANG Jun-quan

(Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medical Science, Beijing 100850, China)

Abstract: A criticality accident occurred on September 30, 1999 at the uranium processing plant in Tokaimura Japan. An overview of the accident and dose estimation was discussed elsewhere. Here we discuss clinical management of patient A.

Key words: criticality accident; radiation injury; acute radiation syndrome

1 既往病史

患者A(即前文中的工作人员A),男,35岁,日本东海村核转化工厂的“特殊操作人员”。既往病史:16年前有胃溃疡病史,10年前有头部外伤病史。因上述两种疾病住院进行了将近一个月的治疗,均没有遗留任何后遗症。在其数年前的常规体检中曾发现血尿酸升高以及肝功能的轻度紊乱,但没有进行任何药物治疗。

2 早期症状和初始治疗

1999年9月30日10时35分(第0天),患者受到含有中子的大剂量 γ 射线照射,受照剂量为16~23 Gy。

受照不久,患者有一次短暂的意识丧失过程,受照后10 min内出现呕吐,70 min出现腹泻。被送往国立水户医院进行了首次诊治,并在事故后90 min开始了治疗。用担架送入医院时患者意识清楚,面部皮肤呈红棕色,眼结膜充血并伴眼睑水肿。2 h以后白细胞计数为 $22\ 000/\text{mm}^3$ (淋巴细胞占3%) (见图1)。

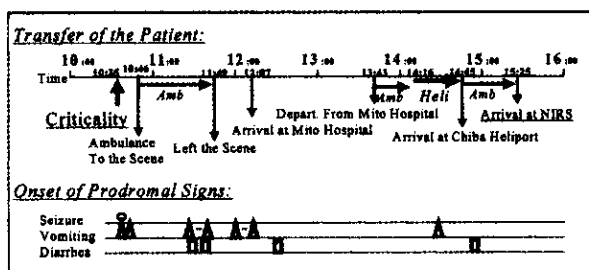


图1 患者A转送以及早期症状出现的时间表

由于临床症状以及淋巴细胞的数量提示患者受到了大剂量的照射,直升飞机将患者送到日本NIRS(国立放射科学研究所),在事故后5 h患者开始接受针对高剂量照射的治疗。入院治疗时,患者主诉口渴、下颌疼痛和下腹疼痛。入院时,收缩期血压为86 mmHg(1 mmHg=133.322 Pa,下同),脉搏为

收稿日期:2002-10-14

作者简介:①陈肖华(1958-),男,军事医学科学院放射医学研究所放射病实验治疗研究室(北京,100850)副研究员,硕士生导师,主要从事放射病的实验治疗研究。

②毛秉智(1940-),男,军事医学科学院放射医学研究所放射病实验治疗研究室(北京:100850)研究员,博士生导师,主要从事放射病的实验治疗研究。

③张军权(1967-),男,军事医学科学院放射医学研究所(北京,100850)博士研究生,主要从事放射病的实验治疗研究。

90次/min, 节律规整, 体温为38.5℃; 身体皮肤呈红棕色, 面部水肿; 白细胞计数为25 900/mm³, 淋巴细胞占1.6%。立即进行的治疗和检查包括: (1) HLA (人类白细胞相关抗原) 配型; (2) 骨髓活检; (3) SOD (选择性消化道灭菌); (4) 使用G-CSF (粒细胞集落刺激因子); (5) 己酮可可碱; (6) 输液治疗。由于出现少尿以及氧代谢的下降, 10月2日(第2天)下午患者被转到东京大学附属医院进行重症监护和外周血干细胞移植。

3 在东京大学附属医院的临床治疗

3.1 入院时的一般状况

患者身高174 cm, 体重75.9 kg (事故前身高174 cm, 体重为74 kg); 神志基本清楚, 血压120/70 mmHg, 脉搏90~100次/min, 节律规整, 体温37.3℃, 呼吸17次/min, 眼球结膜充血, 面部、躯干、双上肢红肿, 胸部听诊未闻及心脏杂音及肺部罗音, 腹部平软, 肠鸣音亢进, 存在弥漫性的轻度腹痛并伴触痛, 无腹膜刺激征存在; 患者右上肢显著肿胀, 前/后筋膜室压力为50~60 mmHg, 桡动脉搏动存在, 毛细血管充盈良好, 未出现感觉或运动的损害; 神经方面检查基本正常。患者主诉口渴。入院时的实验室检查结果:

(1) 全血细胞计数: 白细胞 $22.3 \times 10^3/\text{mm}^3$, 红细胞 $413 \times 10^4/\text{mm}^3$, 平均红细胞容积 96.9 fL, 平均红细胞血红蛋白量 32.4g/dL, 红细胞平均血红蛋白 33.5pg, 血红蛋白 13.4g/dL, 红细胞容积 40.0%, 血小板 $18.0 \times 10^3/\text{mm}^3$ 。

(2) 血液生化: 血尿素氮 19.0 mg/dL, 肌酐 0.9mg/dL, 天冬氨酸氨基转移酶 24 IU/L (1IU=16.67 $\times 10^{-9}$ mol/s, 下同), 丙氨酸氨基转移酶 27 IU/L, 乳酸脱氢酶 195 IU/L, 淀粉酶 301 IU/L, 肌酸磷酸激酶 225 IU/L, 碱性磷酸酶 143 IU/L, 总胆红素 1.1mg/dL, 直接胆红素 0.2 mg/dL, 总蛋白 5.4 IU/L, 白蛋白 3.3 IU/L, 无机磷 3.4 mg/dL, 钙 7.5 mg/dL, C反应蛋白 4.5 mg/dL, 心肌型肌酸激酶同功酶 7%, 肌红蛋白 72ng/mL, 钠 141 mmol/L, 钾 3.4mmol/L, 氯 106 mmol/L, 尿酸 7.9 mg/dL, γ -谷氨酰胺转移酶 121 IU/L。

(3) 动脉血气分析(50%氧气面罩吸氧, 10 L/min): pH7.453, 二氧化碳分压 37.7 mmHg, 氧分压 125.4 mmHg, 碱剩余 2.4mmol/L。

3.2 主要临床问题

受照剂量超过10 Gy患者特征性综合征包括:

(1) 造血障碍综合征: 免疫抑制状态(第2天~), 贫血、凝血异常和血液吞噬细胞综合征(第64天~)。

(2) 胃肠道综合征: 腹泻(第24天~), 大量胃内容物的呕出(第9天~), 胃肠道出血(第48天~)。

(3) 皮肤综合征: 皮肤剥脱, 大量渗出(第27天~), 横纹肌溶解或者筋膜室综合征(第2天~)。

由射线照射所继发的功能失调和损害综合征包括呼吸衰竭, 肺水肿(第3天~), 肝功能不全(第24天~), 肾功能不全(第22天~)。

3.3 症状出现时间及病程

病程第一阶段: 从受照开始至第3周, 造血障碍为主要临床问题, 并且伴有皮肤病损, 例如皮疹、肿胀和水疱, 进而并发呼吸衰竭。病程第二阶段: 从第3周至第58天, 出现心脏停搏、胃肠道症候群明显的胃肠道渗出和严重的皮肤损伤。病程第三阶段: 从第59天及心脏停搏复苏以后。

3.3.1 病程第一阶段

入院第2天, 患者外周血淋巴细胞计数已基本为零, 除了进行选择性的消化道灭菌外, 全身应用了抗生素、抗真菌以及抗病毒药物。在第5天, 患者血小板数减少到26 000/mm³, 遂开始输注血小板。在第6天和第7天, 进行了外周血干细胞移植, 供体为与他HLA相合的姐姐, 受体所获得的CD34⁺细胞数共为 1.84×10^{10} , 相当于 $2.3 \times 10^8/\text{kg}$ 。在第6天, 白细胞数接近为零, 为此应用G-CSF, 简易清洁室单独隔离。为预防GVHD(移植物抗宿主病), 使用了免疫抑制剂FK506(tacrolimus hydrate)。通过TDM(治疗药物监测)调节药物剂量。白细胞数第15天开始升高(从200/mm³升至1 000/mm³)。从患者胸骨及左髂后上嵴中抽取的骨髓标本中均发现有再生的造血细胞灶和少量的有核红细胞岛, 其中含有各种不同阶段的有核红细胞; 巨核细胞数略升高并伴有一过性噬红细胞现象。细胞遗传学分析显示, 每一个标本中所检测的30个细胞, 均为46, XX核型。XY-荧光原位杂交法对髂骨骨髓标本进行检测的结果显示, 在300个细胞中有291个(97%)具有XX染色体, 而另外的9个细胞(3%)具有XY染色体, 这一点证实了供体细胞已经植入到受体体内。一种近乎完全的供体型嵌合体持续存在于整个临床病程。

第3天,患者胸部平片主要表现为肺充血,使用速尿并没有达到利尿的效果。

第5天,胸部CT显示双肺背段基底部出现肺不张、胸腔积液以及肺充血。当晚,患者的呼吸仍在恶化,开始使用无创伤性的正压通气治疗。

第9天,患者胸腔穿刺抽出830 mL浆液性胸水。由于患者的呼吸状态进一步恶化,在第10天开始使用气管插管和机械性辅助呼吸。

从右前臂到前胸部位的皮肤逐渐由水疱形成铺路石样外观,水疱内含有浆液性液体和纤维化的血块。按照三度烧伤对患者进行治疗和护理。

第15天,进行了结肠镜检查,观察大、小肠的基本情况及肠黏膜上皮是否脱落。在此期间患者每日腹泻一次,但其他胃肠道症状不明显。镜下肠蠕动明显增强,回肠末端黏膜和结肠肠黏膜完整但粗糙不平,肠黏膜明显萎缩,绒毛消失。整段结肠都可见到类似胆汁样绿色水性肠内容物。

3.3.2 病程第二阶段

第21天至第58天,皮肤和肠道的渗出以及出血为临床最主要问题(见表1)。除了皮肤移植,主要是进行补液,以及应用动脉注射垂体加压素进行药物栓塞止血。造血综合征的治疗、预防性抗GVHD以及早期检测也是临床重点。

第24天,肾功能出现恶化(血尿素氮76 mg/dL,肌酐1.7 mg/dL,肌酐清除率46 mL/min),因此更换了免疫抑制剂的类型。由于从皮肤和肠道的渗出以及出血加重,尽管进行了各种不同的治疗,仍不能控制病情,仅动脉内注射垂体加压素似乎还有效。

第26天,出现水性腹泻,腹泻量约500~1000 mL/d。结肠镜镜检结果:肠蠕动依然明显增强。在

回肠末端,覆盖着一层白色黏膜,冲洗掉表面的白色黏膜后露出红色的肠壁。从阑尾到横结肠的肠黏膜皆萎缩不平,其间可见一些散在的咖啡色瘀点。从乙状结肠到直肠黏膜完整,但已萎缩。

第35天,腹泻严重,约2000 mL/d。回肠末端结肠袋消失,镜下可见铅管样的肠管,从阑尾到横结肠整段肠黏膜都已消失。降结肠到直肠这一段肠黏膜基本保存完整,但表面粗糙不平且已萎缩。

第44天,上消化道内窥镜镜检查显示上消化道出血(此前为避免严重的口腔损伤一直没有进行上消化道内窥镜检查),镜下十二指肠球部可见黏膜萎缩和细小毛细血管扩张,幽门处亦可见毛细血管扩张。胃黏膜粗糙不平、萎缩。幽门部和胃体部可见具有出血倾向的线条状糜烂。

第49天,结肠镜镜检发现下消化道出血,血性腹泻量约800 mL/d。回肠末端黏膜层仅在某些部位尚可见到一些白色的黏膜。从阑尾到横结肠黏膜完全丢失,肠壁呈红色、糜烂。降结肠的上半段可见到类似回肠末端的圆形环绕的白色黏膜。从乙状结肠到直肠,黏膜完整但粗糙不平。可见来自回肠末端的血性粪便,估计主要出血部位位于小肠。

第52天,来自低位胃肠道的出血越来越严重,血性肠道排泄物多于1000 mL/d。在末端回肠和横结肠见到来自扩张毛细血管的血性渗出物。

第53天,通过上消化道内窥镜进行了十二指肠置管,把肠黏膜保护剂如硫糖铝(sucralfate)、藻酸盐(alginate)等直接送到小肠。镜下:胃幽门部可见到散在的出血性糜烂,胃黏膜粗糙不平、萎缩;在胃体部,多发性线条状糜烂处可见血性渗出物。

第56天,十二指肠的降部见有大量的血凝块,

表1 第21天至第58天患者A的临床病程

照后天数	症状	治疗
24	肾功能不全	FK506→环孢菌素A
25~	从皮肤丢失大量的液体	FFP(新鲜冷藏血浆)
26, 27	大量腹泻	肠道充气 冲击性应用类固醇激素
28	输注浓缩的人红细胞	EPO(红细胞生成素)
36~	胃大量内容物呕出,血小板下降	TPO(血小板生成素)
45	胃出血	胃镜
48~	GVHD	ATG(抗胸腺细胞球蛋白)
49~	黑便	培养的同种皮肤移植
55~		垂体加压素(动脉注射)
58	心肺功能停止	CPR(心肺复苏)

多处出血性毛细血管扩张,此处出血比胃部、回肠末端和结肠的出血严重,估计在整段小肠都有严重的毛细血管扩张性出血。胃体线条状糜烂处血性渗出物有所增加。

第58天,早晨7时零分,出现了由于呼吸系统并发症而导致的心肺功能骤停。经过1h的复苏,又出现了心脏的搏动。

3.3.3 病程第三阶段

第59天,以后因无尿,持续使用CVVHDF(静脉-静脉血液透析),脑电图显示低电压,但不平坦。

第60天,肝功能障碍进行性恶化并出现了肝衰竭。

第67天,血液动力学变得不稳定,且血压波动较大。胃肠道仍继续大量出血,出血量2 000~3 000 mL/d。镜下十二指肠球部可见大量的血液逆流而上,胃内有大量血凝块,可见血性渗出物从多处扩张的胃黏膜毛细管中渗出。

第69天,酸中毒加重,用去甲肾上腺素维持血压。下消化道出血减至1 000 mL/d,但上消化道出血增加至3 000~6 000 mL/d。

第81天,开始持续应用肾上腺素维持血压。第82天23时21分,患者出现了心脏停搏,临床死亡。

根据以往事故的相关报道,当辐射剂量超过10 Gy时,立即出现初期症状,随后出现造血障碍以及胃肠道并发症,并在2~6周内死亡。在本次事故中,患者的病情在第58天出现心脏停搏,以后就迅速恶化,但存活到第82天(12周),在相似的条件还没有其他的病例能够存活如此长的时间。过去,对受照射超过10 Gy者主要采用防治感染和替代补偿疗法为主的对症治疗。对于造血障碍阶段,外周血干细胞移植和细胞因子治疗仍具有争议。同时,也在尝试使用一些试用性药物,然而,这些治疗措施仅部分有效。本病例采用的治疗措施见表2。

表2 患者A所使用的强化治疗措施

功能障碍	防治措施	疗效
骨髓	外周血干细胞移植,粒细胞集落刺激因子,红细胞生成素,血小板生成素,预防移植物抗宿主疾病	(+)
胃肠道	胃肠道外使用谷氨酰胺, H ₂ -阻滞剂,离子泵抑制剂,全肠道外营养	(+)-(±)
皮肤	垂体加压素(动脉注射)	(+)
	大剂量的维生素C	(-)
肺	培养的皮肤移植物	(-)
	Pentoxifylline,维生素E	(+)
感染	辅助通气支持治疗,活动床	(+)
	无菌隔离	(+)
	选择性消化道灭菌,频繁细菌培养	(+)
	实时聚合酶链反应监测,抗细菌、抗真菌、抗病毒的药物	(+)

从整个病程中6个主要临床问题的治疗来看,外周血干细胞移植对于治疗造血障碍综合征是成功的。使用四种类型的细胞因子可以维持白细胞的数量,直到第9周发生心脏停搏。无菌隔离和谨慎有计划地预防性使用抗生素是临床以及病理均未发现感染病灶最可能的原因。胃肠道出血未能被有效控制,但是动脉注射垂体加压素作为药理栓塞剂仍然显示出一定的疗效。活动床对于维持身体的持续活动以及呼吸管理是有用的。根据以往的报告我

们认为:类似患者A的这类伤口的修复是不可能的,不需要进行外科治疗;更新治疗措施和重症监护管理的进一步发展对于严重受照患者的治疗是非常必要的。

参考文献:

- [1] Hirohiko TSUJII, Makoto AKASHI. International symposium on the criticality accident in Tokaimura medical aspects of radiation emergency proceedings[C]. Chiba(Japan): NIRS14-15, 2000. 135-198.