

文章编号: 1001-098X(2003)01-0035-03

日本东海村核转化工厂临界事故:患者B、C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。本文主要介绍事故病人B和C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 B and C 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 B and C.

Key words: Criticality accident; Radiation injury; Acute radiation syndrome

1 患者B的临床治疗

1.1 受照概况及初期症状

患者B, 39岁, 男性。事故发生时, 正从梯子的顶端向沉淀槽内倾倒高浓度的铀溶液, 右脸颊、右前臂的背侧以及左前臂的尺侧与事故发生位置的距离很近, 故受到大量的中子及 γ 射线照射。患者先被送到国立水户医院接受最初的治疗(吸氧、静脉输液、血液检测以及体格检查)。事故后5 h被转送到国立放射科学研究所进行了剂量评估。鼻分泌物涂片结果显示患者无体内污染。

受照后最初症状为60 min内出现呕吐, 这提示患者受到近4 Gy 或者更大剂量的中子照射; 根据外

周血淋巴细胞的下降速率、染色体畸变以及血 ^{24}Na 的水平, 受照剂量应相当于 γ 射线6~10 Gy。

1.2 骨髓衰竭导致的急性放射病的治疗

事故后的几天内, 患者出现明显的逐渐加重的全血细胞减少。在事故后立即开始使用选择性肠道灭菌以及G-CSF(粒细胞集落刺激因子), 并且同时联合应用层流室的隔离技术。以双手及双足为主的急性皮肤放射性烧伤在逐渐恶化。从胸骨及髂骨中取样并重复进行骨髓检查, 结果显示其病程仍在进展, 骨髓呈极度的增生不良, 即使在髂骨后嵴所处的位置较远而受照剂量相对较少的部位, 也仅能看到很少量的成熟中性粒细胞而几乎见不到造血祖细胞。通过反复进行骨髓穿刺, 骨髓涂片和剂量测定的结果确定病人骨髓造血功能没有自身恢复的可能。在急性放射病病程中, 暂时性植活的干细胞移植对于渡过粒细胞减少期是非常必要的, 但是患者的亲属中缺乏合适的骨髓或者外周血供体, 寻找非血缘性骨髓移植供者需要花费很长的时间, 而进行移植的最佳时间是在照后一周之内。另外, 根据切尔诺贝利核事故的经验, 对于核事故患者进行骨髓移植的可行性和有效性还不明确。GVHD(移植物抗宿主病)的发生率, 在非血缘性骨髓移植中要比

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。

急性放射病时进行脐带血移植高得多。由于患者没有与其HLA(人类白细胞相关抗原)相合的同胞供体,因此采用HLA不全相合的亲属供体、HLA相配的非血缘关系的供体以及脐带血作为供体,以获得进行造血细胞移植的干细胞来源。从日本几家脐带血库中最终选定了一份HLA单一位点不相合的脐带血(表1)。供受体性别及ABO血型均不相同,所选定的脐带血的冻存细胞数为 $2.08 \times 10^7/\text{kg}$ 。选择一个脐带血样本作为移植来源首先考虑的并不是细胞总量,而是供受体之间HLA不相合位点的数量。在事件发生后的第10天患者进行了脐带血干细胞移植。移植前预处理仅使用了ATG(抗胸腺细胞球蛋白)及甲基强的松龙,后者是预防前者的免疫反应。ATG的剂量为 $2.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,共用2 d,这一剂量相当于标准造血细胞移植所用常规剂量的一半。预防移植抗宿主病主要使用环孢菌A [$3 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]以及甲基强的松龙 [$1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$],两种药物均从准备阶段开始连续给药,随后剂量逐渐减小。为了避免对患者的器官以及残余的自身造血干细胞造成额外损伤,没有使用带有细胞毒性的药物,如环磷酰胺或氨甲蝶呤。为了促进造血功能的快速恢复并使移植失败的可能性降到最小,在脐带血移植前后连续使用 $5 \sim 10 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 的G-CSF,随后使用EPO(促红细胞生成素) $6000 \text{ IU}/\text{d}$ ($1 \text{ IU}=16.67 \times 10^{-9} \text{ mol}/\text{s}$)以及 $5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 的TPO(血小板生成素)。

表1 脐带血供体和受体的特点

	脐带血供体	受体
HLA		
A	11, 24	11, 24
B	52, 62	52, 62
CW	3, 11	9
DRB1	1 302, 1 502	1 406, 1 502
血型	O Rh+	A Rh+
性别	女	男
冻存的有核细胞计数		
总数		13.70×10^8
按受体体重计算		$2.08 \times 10^7/\text{kg}$

脐带血移植后第9天,骨髓染色体分析确定移植植物已植活。在脐带血移植后,中性粒细胞的数量超过 $0.5 \times 10^9/\text{L}$ 所需的时间是16 d,而网织红细胞总数超过2.0%以及血小板的数量超过 $50 \times 10^9/\text{L}$ 所需的时间则分别为22 d及26 d。

通过对从胸骨及髂骨骨髓以及外周血中所提取的性染色体进行连续荧光原位杂交分析的结果

显示,在接受了脐带血移植后很短时间内就形成了混合嵌合体。患者自身造血细胞逐渐增高,同时移植植物所占比例逐渐下降,到脐带血移植3个月后则完全消失。然而,通过对患者进行G显带染色体分析,发现了数量较多的受体来源的单细胞畸变(见表2)。尽管也看到了具有正常核型的受体来源的细胞但是这些单细胞畸变无疑是由于辐射所造成的损伤,并且会在整个临床病程中持续存在。供体来源的通常称为倒位9的染色体异常被看作是一种正常的畸变。

表2 胸骨骨髓的染色体分析

	PHA(-)/G 显带
46, XY, add(4)(q21)	1/20
46, XY, ?t(13;20)(p10;q10)	1/20
46, XY, -2, -4, +2mar	1/20
46, XY, -2, -8, +2mar	1/20
46, XY, t(1;11)(p36;p11), add(6)(q13), add(11)(p11)	1/20
46, X, -Y, -5, -7, -10, +4mar	1/20
46, XY, -1, -4, -6, add(9)(p24, -10, +4mar)	1/20
46, XY, -4, -6, -9, -14, -14, +5mar	1/20
46, XY, add(1)(q32), -2, add(3)(p13), add(10)(q22), Add(12)(q24), -15, +2mar	1/20
45, X, -Y, -4, -6, -7, +3mar	1/20
92, XXYY, add(4)(q21)×2, -7, -7, -8, +10, -12, -12, -14, -14, -20, +7mar	1/20
46, XY,	8/20
46, XX, inv(9)(p11; q13)	6/20

尽管自身造血功能不断恢复,但患者其他器官的辐射损伤进一步恶化。在事故后的5个月内,患者躯体前、侧面出现严重的皮炎及全消化道的黏膜炎,但是没有发生严重感染和药物副作用。经多次皮肤及胃的组织活检,没有发现任何移植植物抗宿主病的临床及病理征象。

1.3 皮肤辐射损伤的临床病程及治疗

(1)初始期:图1列出了在整个病程中皮肤辐射损伤发展的时间进程。在事故发生后的最初数日内,仅仅在患者的脸部以及右前臂的一小块区域内看到有轻度的红斑以及水肿,到第5天红斑及水肿均已消失。10月5日,患者B被转送至东京大学附属医院,接受脐带血干细胞移植后10 d,体内白细胞的数量开始逐渐升高。

(2)假愈期:患者出现了为期14 d的假愈期,在此期间没有表现出任何明显的皮肤损害。

(3)在10月20日(事故后3周),患者自诉指尖、手部以及足底出现锐痛。同时双侧足跟均出现紫斑及

发红的现象。10月30日(事故后4周),患者的前臂、手指、脸部以及下肢再次出现红斑并形成水泡。11月15日(事故后6周),水泡已经扩展到全身(躯干、双上肢、双下肢、脸部以及颈部)。事故后第7周,这些症状明显加重,尽管进行了保守治疗,但是在躯干、颈部以及脸部仍出现了湿性的上皮脱屑以及溃疡。12月10日(事故后11周),上皮脱屑的区域变得更大并逐渐恶化。皮肤活检的结果显示,上皮的基底膜发生了损伤,这种损伤在整个体表面积67%的区域能够观察到,尤其是在双侧前臂以及双侧大腿的部位,发展成为难愈性溃疡并出现了感染性糜烂,其程度相当于三度至深二度烫伤所造成的损伤。12月20日(事故后12周),对患者双臂以及手背的难以愈合的区域进行了血型相合的CAG(库藏同种异体皮肤的移植),随后又进行了CCA(培养的同种异体皮肤的移植)。两处皮肤的移植均获得了成功(95%),并且直到移植后的120 d几乎没有出现任何排斥迹象。在2000年1月28日(事故后17周),对患者的脸部难愈性溃疡区域进行了经培养的自体皮肤移植,并获得了成功(90%)。

(4)后果期:从受照后的5个月开始,无论是同种异体还是培养的自体移植均生长得很好,没有出现任何排异以及移植失败的迹象。然而,腹部、双腿以及双臂逐渐出现了皮肤硬化以及纤维化,整个身体逐渐发生皮肤硬化。

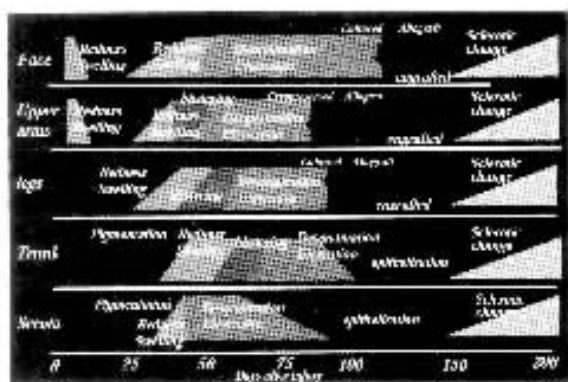


图1 整个病程期间放射性损伤的时间进程

1.4 其他器官损伤的临床病程及治疗

持续的胃肠道出血:由于发生伴有溃疡和血凝块的口腔炎而不能进食,病人营养状况恶化。经口和胃肠道外应用左旋谷氨酰胺并不能保护患者的胃肠道。患者在事故后139 d潜血试验从阴性转为阳性,血红蛋白水平在自身造血恢复以后接近8g/

dL。然而,在证实了胃肠道出血以后,反复进行了纤维胃镜和纤维结肠镜检查,在患者的胃窦部发现了急性胃黏膜病变,而在结肠并没有任何的阳性发现。胃肠道外使用 H_2 受体阻滞剂或者离子泵抑制剂并不能改变患者的血红蛋白水平,也不能抑制患者的胃肠道出血。

OSAS(阻塞性睡眠呼吸暂停综合征),吸入性肺炎:在整个治疗过程中使用抗生素,以避免来源于损伤的皮肤或者胃肠道的感染。然而,从患者皮肤渗出物中检出了VRSA(耐万古霉素的金黄色葡萄球菌),其逐渐扩展并累及患者的咽喉以及全身的皮肤。患者在开始治疗后就频繁地出现睡眠呼吸暂停,被诊断为OSAS。伴随着口腔炎症的进一步加重,患者睡眠呼吸暂停症状出现的频率逐渐增多,以致OSAS成为呼吸障碍明显的危险因素。在事故后153d,患者由于吸入了咽喉部的渗出物而导致吸入性肺炎,并继发ARDS(急性呼吸窘迫综合征)。气管切开以及2 mg/kg体重的甲基强的松龙的使用,并没有使患者的一般状况得到改善。

患者在事故后210 d因多器官功能衰竭而死亡。

2 患者C的临床治疗

2.1 患者概况及受照情况

患者C,54岁,男性。既往史:高血压约5年、曾出现时间不详的高尿酸血症、尿糖阳性2年以及右束支传导阻滞1年,没有被诊断为高血压病或糖尿病。家族史:父亲曾被诊断为高血压病。

当事故发生时,他坐在与沉淀槽有薄墙相隔的另一房间的办公桌旁,其位置距离沉淀槽数米,由于其身后控制面板的反射,他也看到了蓝色闪光,并呆在事故现场大约5 min,还进入走廊并向房间内窥视过两次,在去NIRS途中,他在直升机内仅感觉到轻微的恶心。在NIRS住院期间,他的皮肤上出现轻微弥散的红斑,除此之外,没有任何其他异常体征。采用多种辐射剂量测定方法测定,结果为:受照剂量相当于 γ 射线1~4.5 Gy。

2.2 临床经过

患者的血液学参数见表3所示。中性白细胞计数升高是对G-CSF的初期反应,而后开始成阶梯样下降,直至第21天时达最低值。在粒细胞减少期间,患者住进逆向隔离室。此后,他的中性粒细胞

(下转第41页)

lating factor (GM-CSF) receptor transgenic mice injected with human GM-CSF [J]. Blood, 1997, 90: 1031-1038.

[4] Muench MO, Laurent H, Bettina P, et al. Differential effects of interleukin-3, interleukin-7, interleukin-15, and granulocyte macrophage colony-stimulating factor in the generation of natural killer and B cells from primitive human fetal liver progenitor[J]. Exp Hematol, 2000, 28: 961-973.

[5] Battaglia A, Fattorossi A, Pierelli L, et al. The fusion protein MEN11303 (granulocyte macrophage colony stimulating factor/ erythropoietin) acts as a potent inducer of erythropoiesis[J]. Exp Hematol, 2000, 28: 490-498.

[6] Escribano S, Cuenllas E, Gaitan S, et al. Delayed neutrophil apoptosis after total body irradiation in mice. The role of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in neutrophil function [J]. Exp Hematol, 1998, 26: 942-949.

[7] Chang CM, Elliott TB, Dobson ME, et al. Ionizing radiation and bacterial challenge alter splenic cytokine gene expression[J]. J Radiat Res (Tokyo), 2000, 41(3): 259-277.

[8] Fedorocko P, Egyed A, Vacek A, et al. Irradiation induces increased production of haemo-poietic and proinflammatory

cytokines in the mouse lung[J]. Int J Radiat Biol, 2002, 78 (4): 305-313.

[9] Nothdurft W, Kreja L, Selig C, et al. Acceleration of hemopoietic recovery in dogs after extended-field partial body irradiation by treatment with colony-stimulating factors : rhG-CSF and rhGM-CSF [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997, 37(5): 1145-1154.

[10] Nothdurft W, Selig C, Flidner TM, et al. Haematological effects of rhGM-CSF in dogs exposed to total-body irradiation with a dose of 2.4 Gy[J]. Int J Radiat Biol, 1992, 61(4) : 519-531.

[11] Patchen ML, Fischer R, Macvittie TJ, et al. Mast cell growth factor (C-kit ligand) in combination with granulocyte-macrophage colony stimulating factor and interleukin-3: in vivo hemato-poietic effects in irradiated mice compared to in vitro effects[J]. Biotherapy, 1993, 7(1): 13-26.

[12] Hartong SC, Neelis KJ, Visser TP, et al. Lack of efficacy of thrombopoietin and granulocyte-macrophage colony stimulating factor after total body irradiation and auto-logous bone marrow trans-plantation in Rhesus monkeys [J]. Exp

(上接第 37 页)

及血小板计数均开始渐进性恢复。血红蛋白的数值从大约 170 g/L 降至 100 g/L。血红蛋白的数量达到最低值后,网织红细胞数开始增加,并持续了大约 1 个月的时间。淋巴细胞下降到大约 500 时开始逐渐恢复。血清免疫球蛋白水平大致正常。第 1 天的骨髓穿刺检查显示增生下降,红系细胞减少,一些巨核细胞形态异常。

表 3 患者 C 的血液学参数

	9 月 30 日 *	10 月 20 日 **
血红蛋白(g/L)	175	116
淋巴细胞($\times 10^9/L$)	8.0	5.5
中性粒细胞($\times 10^9/L$)	12.2	1.05

* 入院当天; ** 中性粒细胞数降至最低值的时间

受照后第 2 天,患者的血清淀粉酶升高至 1 094 IU/L, 并且通过同功酶分析证实其主要来自唾液;尿酸值与他以前的数值相比,大约升高了 10 mg/L。虽然他在整个病程中基本上没有出现过明显的感染,但他的 CRP(C 反应蛋白)以及血沉的数值出现过一过性的升高,惟一可能的感染灶是牙龈。在事故当天出现了一过性的缺氧(氧分压: 62.6 mmHg, 1mmHg=133.322Pa),为此通过面罩给氧。缺氧可能

与其 CT 所见的肺间质性水肿有关。病人出现斑片状的脱发,胡须生长缓慢,口腔黏膜脆性增加,以至于出现局灶性、无痛性的口腔黏膜缺损。

2.3 治疗方案

患者 C 一直在 NIRS 住院治疗,并且没有接受造血干细胞移植治疗。最初所采用的治疗方案与另两例患者基本相同。为了维持他身体内体液的均衡,采用了在中心静脉压力监视器监测下静脉滴注电解质及血浆。使用了促进其骨髓功能恢复和预防感染的方法,包括应用 G-CSF、胃肠道灭菌(直至其粪便结果阴性为止),必要时预防性地使用抗真菌以及抗病毒的药物并采取逆向隔离措施。应用己酮可碱改善患者的微循环,并应用谷氨酰胺,以促进其肠上皮的修复。患者已于 1999 年 12 月 20 日出院,目前仍在门诊继续随诊治疗。

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. 211-276.