

文章编号: 1001-098X(2005)06-0272-07

急性放射病的分度和治疗

——介绍美国国家战略储备辐射工作组关于急性放射病治疗的建议之二

闵锐 潘真 李雨

摘要 根据受照剂量和生理反应所制定的造血综合征治疗方案包括造血因子治疗、输血以及选择病例的干细胞移植。其他医学治疗措施根据临床征兆和症状的发展而定,包括使用抗生素(奎诺酮,抗滤过性病原体治疗和抗真菌制剂),止吐剂和止痛剂。由于辐射造成的强烈的心理冲击,无论照射剂量多大,对于那些受照者以及家属和朋友都要给予社会心理支持。孕妇的医学处理必须考虑对胎儿的危害。在涉及放射性碘的恐怖袭击和偶然事故中,预防照射引起的甲状腺恶性病变的措施也包括在建议之中,儿童和青少年更是重点预防对象。

关键词 急性放射病;治疗;心理支持;甲状腺

中图分类号 R818.05 **文献标识码** A

Degree and therapy of acute radiation syndromes

——Introduction of a suggestion on acute radiation sickness therapy made by strategic national stockpile radiation working group of USA. Part 2

MIN Rui, PAN Zhen, LI Yu

(Department of Radiation Medicine, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

Abstract Recommendations based on radiation dose and physiologic response are made for treatment of the hematopoietic syndrome. Therapy includes treatment with hematopoietic cytokines, blood transfusion, and stem-cell transplantation in selected cases. Additional medical management based on the evolution of clinical signs and symptoms includes the use of antimicrobial agents (quinolones, antiviral therapy, and antifungal agents), antiemetic agents, and analgesic agents. Because of the strong psychological impact of a possible radiation exposure, psychosocial support will be required for those exposed, regardless of the dose, as well as for family and friends. Treatment of pregnant women must account for risk to the fetus. For terrorist or accidental events involving exposure to radioiodines, prophylaxis against malignant disease of the thyroid is also recommended, particularly for children and adolescents.

Key Words acute radiation syndrome; therapy; psychosocial support; thyroid

1 急性放射病的分度

根据造血损伤程度、临床症状和表现,急性放射病分为轻、中、重和极重(即:1, 2, 3, 4)四度,见表1。

可以看出,外周血细胞质和量的改变是指示损伤严重程度的灵敏指标。表2根据各种临床反应给出脑血管、胃肠道和皮肤系统损伤的分级系统。出现恶心、呕吐、疲劳和食欲减退症状表明受到大剂量照射,尤其是这些症状发生在照后数小时之内。物理检查应注意与生命有关的体征改变(如发热,低

血压和 orthostasis);皮肤检查应注意是否有红斑、指甲脱离、水泡、脱皮和斑点;神经学检查应注意是否存在运动、感觉缺陷,是否有视神经乳头水肿和共济失调,以及精神意识状态的评估;腹部检查应注意是否有腹痛和腹部压痛。

2 急性放射病治疗

2.1 造血综合征的治疗

造血综合征者的医学处理依受照剂量、受照情节和表现出的症状不同而不同。在受照剂量较低时(<3Gy),短期的细胞因子治疗是可行的;当受照剂量较高(>7Gy)或伴有创伤和烧伤时,应考虑长期细胞因子治疗,以及输注血液成分甚至干细胞移

表1 急性放射病造血损伤的分度

症状或征兆	1度	2度	3度	4度
淋巴细胞改变 [†]	$\leq 1.5 \times 10^9/L^{-1}$	$(1 \sim 1.5) \times 10^9/L^{-1}$	$(0.5 \sim 1) \times 10^9/L^{-1}$	$< 0.5 \times 10^9/L^{-1}$
粒细胞改变 [‡]	$\leq 2 \times 10^9/L^{-1}$	$(1 \sim 2) \times 10^9/L^{-1}$	$(0.5 \sim 1) \times 10^9/L^{-1}$	$< 0.5 \times 10^9/L^{-1}$
血小板改变 [§]	$\leq 100 \times 10^9/L^{-1}$	$(50 \sim 100) \times 10^9/L^{-1}$	$(20 \sim 50) \times 10^9/L^{-1}$	$< 20 \times 10^9/L^{-1}$
出血	瘀斑, 易擦伤, 血色素水平正常	轻微出血, 血色素 下降水平小于10%	可观察到的出血, 血 色素下降10%~20%	自发出血或血色 素下降大于20%

[†] 参考值: $(1.4 \sim 3.5) \times 10^9/L^{-1}$ [‡] 参考值: $(4 \sim 9) \times 10^9/L^{-1}$ [§] 参考值: $(140 \sim 400) \times 10^9/L^{-1}$

表2 急性放射病脑血管、胃肠道和皮肤系统损伤的分度

症状	1度	2度	3度	4度
脑血管系统				
恶心	轻	中	重	极重
呕吐	偶尔(1次/d)	间歇(2~5次/d)	持续(6~10次/d)	难控制(>10次/d)
食欲减退	能吃	饭量下降	最低限度摄入	肠外营养
疲劳综合征	能工作	工作能力下降	需要帮助	日常生活不能自理
体温(°C)	<38	38~40	持续24h>40	24h以上>40
头疼	轻度	中度	重度	极重度
血压过低	心率>100跳/min; 血压>100/170mmHg	血压>100/170mmHg	血压<90/60mmHg; 短暂	血压<80/不定mmHg; 持续
神经学缺陷 [†]	几乎测不到	容易测到	突出	生命威胁, 意识丧失
认知缺陷 [‡]	轻度障碍	中度障碍	严重损害	完全损害
胃肠道系统				
腹泻频率(次/d)	2~3	4~6	7~9	≥ 10
稠度	粗大	松散	稀松	水样
出血	隐性	间歇式出血	持续出血	持续大量出血
腹部绞痛或疼痛	微弱	中度	强烈	极度
皮肤系统				
红斑 [§]	暂时, 低度	中度(<10%体表面积)	显著(<10%~40%体表面积)	严重(<40%体表面积)
感觉或瘙痒	瘙痒症	轻微间歇性疼痛	中度持续性疼痛	严重持续性疼痛
肿胀或水肿	出现, 无症状	症状出现, 张力增大	继发功能紊乱	整个功能紊乱
起泡	生泡, 液体无菌	生泡, 出血	大水泡, 液体无菌	大水泡, 出血
脱皮	少	干性, 斑驳脱皮	湿性斑驳脱皮	湿性融合性脱皮
溃疡或坏死	仅表皮	真皮	皮下	肌肉或骨
脱发	稀疏, 不明显	斑块, 可见	完全可逆性脱发	完全不可逆性脱发
指甲脱离	少见	部分	部分	完全

[†] 反射状态(包括角膜反射), 视神经乳头水肿, 癫痫发作, 共济失调和其他运动和感觉征兆。

[‡] 记忆, 推理或判断损害。

[§] 累积范围是决定性的, 所有皮肤变化应该被记录。

植。如果伤亡人数很多, 治疗必须区分先后次序(见表3)。

2.1.1 细胞因子治疗

至今, 批准上市治疗嗜中性白细胞减少症的造血刺激因子是重组形式的粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocytemacrophage colony stimulating factor, GM-CSF)、粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)和Pegylated化的G-CSF。目前, 美国FDA尚未批准上述细胞因子用于治疗辐射诱导的再生造血障碍。考虑CSFs用于辐射损伤治疗是基于以下三方面的事实: 癌症患者CSFs治疗增强中性粒细胞恢复; 接受CSFs治疗的少量辐射事故伤员粒细胞减少症期明显缩短; 用CSFs

处理的受照犬类和灵长类动物存活明显改善。

在哺乳动物实验中, 尚无证据证实早期(24h以内)使用细胞因子对于达到理想的治疗效果是必要和充分的。不过对于受到存活剂量的全身照射, 以及受到发生造血综合征危险剂量照射(年龄<60岁的成人, 剂量>3Gy, <10Gy; 未成年儿童和年龄≥60岁的成人, 剂量>2Gy, <10Gy)的受照者, CSFs治疗开始得越早越好。对于那些中性粒细胞明显降低的受照者(绝对值计数<0.500×10⁹L⁻¹)也应该接受CSFs治疗。Pegfilgrastim最近在美国批准上市, 在化疗诱导的髓细胞抑制的治疗中效果类似G-CSF^[1]。在辐射恒河猴的前临床实验研究表明, 单次注射Pegfilgrastim后可见中性粒细胞恢复, 其效果相当

表3 放射性伤员治疗指南*

变量	建议细胞因子治疗的 辐射剂量范围(Gy)	建议抗生素治疗的 辐射剂量范围 [†] (Gy)	推荐 SCT 治疗的辐射 剂量范围(Gy)
小规模伤员情况(伤亡人数≤100)			
健康容貌,没有其他伤害	3~10 [‡]	2~10 [§]	异源 SCT 的剂量为 7~10Gy;如果照前有自体干细胞储存或可得到同源供体, SCT 的剂量为 4~10Gy
多种损伤或烧伤	2~6 [‡]	2~6 [§]	NA
大规模伤员情况(伤亡人数>100)			
健康容貌,没有其他伤害	3~7 [‡]	2~7 [§]	异源 SCT 的剂量为 7~10Gy;如果照前有自体干细胞储存或可得到同源供体, SCT 的剂量为 4~10Gy
多种损伤或烧伤	2~6 [#]	2~6 ^{##}	NA

‡ 根据全身和重要部位局部照射剂量阈值建议的治疗指南。设想放射性播散装置爆炸导致≤100名伤员,简单核装置爆炸产生>100名伤员的事件。这些参数可作为伤员临床检查所见的补充。NA=不适用;SCT=干细胞移植。

† 当伤员中性粒细胞绝对值计数 $<0.500 \times 10^9 L^{-1}$ 时,预防疾病的抗生素包括氟喹诺酮(fluroquinolone),无环鸟苷(如果病人疱疹单纯病毒血清阳性或有这种病毒的医疗史)和富康啶。

‡ 非青少年儿童和老年伤员在受到低剂量照射时即可考虑开始治疗。中性粒细胞绝对值计数 $<0.500 \times 10^9 L^{-1}$ 的伤员和没有接受克隆刺激因子的伤员可开始用粒细胞克隆刺激因子或粒-巨细胞克隆刺激因子治疗。

§ 中性粒细胞绝对值计数 $<0.500 \times 10^9 L^{-1}$ 伤员的抗生素治疗应该持续到中性粒细胞开始恢复。当伤员服用预防药的同时发烧,发烧性中性粒细胞减少症伤员的治疗依照美国感染病协会的治疗指南进行。

如果资源允许。

于常规每日注射重组人粒细胞集落刺激因子(filgrastim)^[2]。

表4总结了根据受照剂量进行治疗的各种建议。对于任何全身或重要部位局部受到超过3Gy照射的成人,或临床征候和症状表明造血损伤在3度或4度水平时,应立即使用CSFs治疗。CSFs的使用剂量可根据其他证据(如染色体畸变分析)重新调整。当嗜中性粒细胞显著减少后可能出现粒细胞增生时,粒细胞治疗应该继续进行。在中性粒细胞绝对值计数从最低值恢复到 $1.0 \times 10^9 L^{-1}$ 以上时,可以撤销CSFs的使用。在受照者出现间断性中性粒细胞下降

($<0.05 \times 10^9 L^{-1}$)后,应该考虑利用CSFs重建治疗。尽管重组红细胞生成素和Darbepoetin在辐射治疗中的效果尚未确定,在受照者出现贫血时应该可以考虑用这些制剂进行治疗。这些试剂的应答时间较长(3~6周),使用过程中可考虑补铁。

年龄 <12 岁的儿童和 >60 岁的老人对辐射更敏感,LD_{50/60}值较低。因此,在这些年龄人群以及在伴有较多外伤或烧伤人群考虑使用CSFs治疗的阈值剂量为2Gy(见表3)。如果简易核装置或小型核武器爆炸,伤者可达上百人,外照射剂量在6~7Gy的伤者预后较差,尤其是在伴有其他伤情的情况

表4 使用细胞因子的推荐剂量*

细胞因子	成人	儿童	孕妇 [†]	注意
G-CSF 或 Filgrastim	每日皮下给予 5μg/kg, 持续到 ANC 计数 $>1.0 \times 10^9 L^{-1}$	每天皮下给予 5μg/kg, 持续到 ANC 计数 $>1.0 \times 10^9 L^{-1}$	C类(同成人)	镰状细胞血红蛋白病, 严重冠状动脉疾病, ARDS 情况下; 如果在中性粒细胞恢复时发生肺部浸润可考虑停药
多聚化 G-CSF 或 Pegfilgrastim	1 个皮下剂量, 6mg	体质量 >45 kg 的青少年给予 1 个皮下剂量, 6mg	C类(同成人)	镰状细胞血红蛋白病, 严重冠状动脉疾病, ARDS
GM-CSF 或重组 GM-CSF	每日 250μg/m ² 皮下剂量, 直到 ANC $>1.0 \times 10^9 L^{-1}$	每日 250μg/m ² 皮下剂量, 直到 ANC $>1.0 \times 10^9 L^{-1}$	C类(同成人)	镰状细胞血红蛋白病, 严重冠状动脉疾病, ARDS 情况下; 如果在中性粒细胞恢复时发生肺部浸润可考虑停药

* 表中, ANC=绝对嗜中性粒细胞计数; ARDS=急性呼吸压迫症; G-CSF=粒细胞克隆刺激因子; GM-CSF=粒细胞-巨细胞克隆刺激因子。

† 必须请教生物剂量专家。任何受到照射的怀孕妇女都应该由健康物理学家和母胎专家评估对胎儿的危害。C类指美国FDA的怀孕类别C,即在动物研究中显示畸形或胚胎缺陷,但在妇女中尚未有足量对照研究,或没有怀孕动物和人的研究。

下。在大量伤员的情况下,根据医疗护理基本设施的状态和资源的可用量,决定对严重烧伤或多处外伤者是否停用CSFs应该十分谨慎。由于CSFs是一种必须长期使用的紧急资源,尤其对于那些同时伴有多样性损伤,如外伤和烧伤者,因此决定谁优先使用CSFs很困难,这意味着CSFs最好用于那些没有多发损伤的伤员,因为这些人有更高的存活机会(年龄<60岁的成人,受照剂量在3~7Gy;儿童或年龄 \geq 60岁的成人,受照剂量在2~7Gy范围)。推荐用于辐射剂量事故的CSFs剂量参照了治疗粒细胞减少症的CSFs标准用量(见表3)。

2.1.2 输血

对于那些严重骨髓损伤者需要输注红细胞、血小板等细胞成分。典型的骨髓损伤不会在照后2~4周发生(骨髓损伤发生的时间很大程度上取决于受照剂量大小——编者注),因此有时间迅速准备动员献血者。为防止患者发生与移植物相关的移植物抗宿主病,所有细胞制品必须去除白细胞和经过25Gy剂量照射。鉴别辐射诱导的器官毒性和移植相关的移植物抗宿主病较困难,他们的症状包括发烧、全血细胞减少、皮肤皮疹、脱皮、严重腹泻和肝功异常(尤其是高胆红素血症)等。

白细胞减少被认为减轻发热性非溶血性反应和输血后的免疫抑制效应^[3,4]。此外,白细胞减少有助于抵抗血小板同种异体免疫,但也易受到获得性巨细胞病毒感染。理想的急救用血液产品应该去除白细胞和经过辐照。

2.1.3 干细胞移植

干细胞移植是治疗某些血液系统恶性疾病患者的有用方法。为克服辐射诱导的造血再生障碍,少量辐射事故伤员尝试从各种各样的供者获得异源干细胞进行移植治疗。许多报道表明,几乎所有进行部分组织相容性干细胞移植的伤员可重建自身造血。然而,细胞虽短暂植活,但受烧伤、外伤或其他辐射相关的器官毒性的影响,最终结果却较差^[5]。回顾最近29名受到照射后发展为骨髓障碍的异源骨髓细胞移植者的结果表明,所有伴有烧伤者都死亡,29名伤员中仅3名伤员存活超过1年。在1999年日本Tokaimura辐射事故中^[6],3名伤员中的两名进行了异源干细胞移植。两名伤员都证明已完全同源造血为特征的暂时供体细胞植活,但最终死于辐射引起的其他器官损伤或感染。这些伤员的

存活要比预期的长。如果资源允许,在有恰当供体条件下,应考虑给受到7~10Gy剂量照射、没有严重烧伤或其他重要器官毒性的伤员进行移植。伤员在照射后第6日,粒细胞计数超过 $0.5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、血小板计数多于 $100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,表明有残存的造血,这类伤员可以不考虑骨髓移植^[6]。在可以得到同源供体或照前储存有自体骨髓的特殊情况下,照射剂量超过4Gy的伤员也可考虑干细胞输注(见表3)。

2.1.4 其他并发症的医学处理和特殊考虑

下列推荐的处理方法依临床和实验室分类结果,以及与表现出的急性放射病相关的临床征候和症状来确定。

2.1.4.1 支持措施

支持措施包括给予抗生素、止吐剂、止泻剂、止痛剂、补充水和电解质,局部使用烧伤乳膏。20年前进行的实验就证明,包括系统使用直接抗革兰阴性菌的抗生素和输注新鲜辐照过的血小板在内的支持治疗的有效性。

对于严重烧伤、血容量减少、低血压和多器官衰竭的伤员,其早期体液恢复要予以特别关注。对于在照射后数小时内出现多器官衰竭的伤员,由于他们的受照剂量会很高($>10\text{Gy}$),应予以期待关心(社会心理学安慰治疗)。可能的医药资源、常规的紧急护理治疗应该提供给照射后数日到数周发生多发性器官衰竭的伤员,因为他们只受到中等剂量照射。治疗措施包括器官内插管,给予抗痉挛药,根据需要审慎使用肠外止痛剂、抗焦虑药和镇静剂。

2.1.4.2 感染

易感性源自皮下或黏膜屏障,以及淋巴细胞减少导致的免疫抑制。动物实验表明,给予抗生素可减低实验犬的死亡率($\text{LD}_{50/30}$)。在粒细胞减少的危急期,控制感染是救治成功的一个主要限制因素。对于未见粒细胞减少者,抗生素治疗应直接面对感染病灶和最可能的病原体。氟代奎洛酮已经广泛被用于中性粒细胞减少者的感染预防。对于严重粒细胞减少症(中性粒细胞绝对值计数 $<0.5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$)者,在中性粒细胞减少期应给予广谱预防性抗生素。预防措施包括使用针对由链球菌导致的感染的氟代奎洛酮,或非链球菌感染的氟代奎洛酮加青霉素(或青霉素同类抗生素),或加抗滤过性病原体药(无环鸟苷或类似物),以及抗真菌剂(氟康唑)。奎洛酮在辐射动物模型中的效果以及无环鸟苷和氟康唑的

使用指导参见附录。

抗生素应该持续使用,直至没有效果(如出现中性粒细胞减少性发热)或用到直至中性粒细胞绝对值计数恢复(绝对值计数 $\geq 0.5 \times 10^9/L$)。在中性粒细胞低下期,局部感染控制需要全程抗菌治疗。接受氟代奎洛酮治疗者若出现发热,应该停止用药,治疗应该直接针对革兰阴性菌(尤其是铜绿色假单胞菌),这类细菌的感染致命非常快。具有中性粒细胞减少症和发热者的治疗可参考美国感染疾病协会推荐的指南进行^[7,8]。其他抗生素的使用可根据治疗关心的焦点进行(即发生在腹部外伤的厌氧球菌和杆菌,或除烧伤外的革兰阳性菌感染,如葡萄球菌和链球菌)。辐射动物肠道厌氧菌的改变会使结果恶化,因此,建议除非临床指征出现,否则不要凭经验使用肠道预防药(如有腹部伤者或梭状芽胞杆菌难治性小肠结肠炎)。

2.2 胃肠道综合征治疗

恶心和呕吐是受到照射者的常见症状。呕吐发生的时间具有临床剂量判断意义^[9],但必须与其他方法评估的生物剂量联合应用。鉴于发生呕吐在确定受照剂量方面的重要性,早期不希望采用预防呕吐的措施,因为具有临床重要意义的照射,发生呕吐时间很短,预防是不切实际的^[9]。低剂量照射情况下,呕吐通常在48~72h后减轻,在这种情况下长期止吐治疗没必要。在接受放疗的患者中,5-羟色胺受体拮抗剂是一种非常有效的呕吐预防剂。支持性措施包括补液,抗生素治疗,预防胃肠道溃疡。由于肠道黏膜易脆,在机械操作后易脱落和出血,胃肠道检查仪器应慎用或不用。

2.3 安慰治疗

受到大剂量照射的受照人员后果严重,必须进行鉴别以便进行适当处理。由于受到大于10~12 Gy剂量照射的受照人员存活机会几乎没有,最后撤销对这类受照人员的照顾并非不恰当。这类受照人员并不需要进行非常积极地救治,而是要为他们提供一些缓解和安慰措施。这些措施包括注意疼痛的处理,一般痛苦缓解,以及止吐和止泻处理。在这种灾难性情形下,心理支持不仅对受照人员而且对家庭和朋友都是重要的。

2.4 特殊考虑

对于受到照射的孕妇,必须考虑评估胎儿的危害。受到放射性碘照射者应该接受碘化钾预防。

儿童和青少年特别易发恶性甲状腺疾病。附录中提供有受照孕妇的处理和甲状腺癌的预防。

2.5 医务工作者的预防

卫生工作者个人防护设备的使用细则可参见参考文献^[10]和橡树岭联合大学(Oak Ridge Associated Universities)的网址(www.orau.gov/reacts)。提供卫生服务的人员应该注意严格的隔离和预防,包括在评估和处理受照人员时工作服、面罩、帽子、双层手套和鞋套的穿戴。外层手套应频繁更换以避免交叉污染。只要坚持遵守指南,工作人员就不会被污染。放射性探测仪可轻易确定医院设备被污染的部位,便于指导除污染。防护服在使用后应该脱掉,并放在标记清楚的密封塑料容器内。

3 结论

受到故意或意外辐射损伤人员的医学处理十分复杂,要求很多。医院工作人员和其他卫生护理机构应对理想的处理结果负主要责任。医学分类需要详细的临床征兆和症状记录,以及对受照人员辐射剂量的估计。尽管在一次核爆炸中死亡人员的数量可能是巨大的,现代支持治疗对于提高受照者的存活具有非常重要的意义。只有认真执行完备的灾难救助计划,才能有效开展对伤员的支持治疗和护理。灾难救助计划应该包括设定基础设施被破坏的意外事故计划。国家动员对于成功对抗放射性恐怖袭击是十分有帮助的。

4 附录

4.1 造血重建

在身体局部照射达到10~12 Gy的情况下造血重建也是可能的。造血重建源于辐射抗性干细胞的增殖和分化,或者源于各种原因没有受到照射的细胞。如一受照者局部受到大剂量照射,但右臀部骨盆接受的最低剂量只有1.5 Gy,且背部脊髓、肋骨和盆骨都是具有造血活力的区域,由于存在活性骨髓区,该受照者具有潜在存活能力。的确,该受照者存活于急性辐射损伤,死于17年后的肝炎。

照射剂量低于5 Gy者可能出现粒细胞计数的短暂增加,接下来的1~4周时间之间便会降到最低值。受到低剂量或低剂量率照射后,中性粒细胞下降到最低值需要较长时间,但最低值持续的时间也会延长,治疗也需要更长时间。

4.2 使用抗生素的基本原理

细菌生长并通过损伤的肠壁和组织间隙转移到血流可导致致命的菌血症。奎诺酮可有效控制照射后系统性内源革兰阴性菌的感染。由于链球菌感染及癌症患者经历过中性粒细胞减少症的相关治疗,青霉素补充预防治疗无效。奎诺酮在预防克雷白杆菌属和假单胞菌类菌也是有效的。

如果单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)血清学测试阳性,应给予无环鸟苷或类似物治疗。阳性血清结果者在严重免疫抑制期特别容易 HSV 感染复发,表现出类似辐射口腔炎的临床症状。而经历局部放疗的头颈部癌患者没有表现出显著的 HSV 复发危险,接受免疫抑制治疗的骨髓移植患者有很高的 HSV 复发的概率,这种复发可加重口腔损伤的严重性。如果不知道血清学检测结果,可根据口腔和生殖器感染的医疗史进行 HSV 预防性治疗。患严重黏膜炎的患者应该被认为 HSV 复发的可能。

异源骨髓移植患者口服氟康唑 400mg/d,可降低真菌入侵感染的严重性,减低死亡率,对曲霉菌、霉菌、克鲁斯念珠菌和抗性念珠菌无效。

辐射引起的长期免疫抑制可导致巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)复发卡氏肺包子虫肺炎,但以前有感染血清学证据的患者照射后 CMV 复发率还不太清楚。从有关骨髓移植的文献外推,受照后头 100d 内是感染的最大危险期,如果条件允许,应该进行 CMV 血清学测定:对那些以前有 CMV 感染史的患者,照射后 30d,每两周进行一次抗原或聚合酶链反应测定,直到照后 100 d。由于 CMV 感染在日后有可能发生,后面的检查则根据临床进展而定。

对于那些以前有或现在表现出的辐射相关淋巴细胞减少症者,应该在照后 30d 进行 CD4 细胞绝对值计数。对于卡氏肺包子虫肺炎高易感者,CD4 细胞绝对计数低于 $0.2 \times 10^9 L^{-1}$ 。甲氧苄定-新诺明应该在白细胞计数超过 $3.0 \times 10^9 L^{-1}$ 或中性粒细胞绝对值计数超过 $1.5 \times 10^9 L^{-1}$ 才考虑使用。替代治疗包括使用 Atovaquone、氨苯砞、雾状戊双咪,预防应该持续进行到 CD4 绝对值计数增加到 $0.2 \times 10^9 L^{-1}$ 水平或更高。CD4 细胞增加不可能在数月内发生。

4.3 孕妇治疗和甲状腺癌预防指南

任何受照剂量高于 0.25Gy 的孕妇应该评估胎儿受到的剂量。除非受到放射性碘的照射(因为胎儿甲状腺摄碘能力强于成年人甲状腺)和母亲膀胱尿道内

污染(由于胎儿离放射性较近,累积剂量增加),胎儿的剂量一般低于母亲的剂量。为估计辐射对胎儿的危害,应该请健康物理学家和母-胎医学会诊。确保胎儿存活的最重要的因素是母亲存活,母亲应该接受与其他成人一样的支持看护。孕妇使用抗生素需要有安全观,用药前必须向孕妇解释药物对母亲和胎儿的益处和危险。

胎儿、儿童和青少年的甲状腺是容易恶性转换的辐射敏感器官。甲状腺浓聚碘的能力很强,放射性碘(^{131}I 、 ^{125}I)可在甲状腺内蓄积从而诱发甲状腺癌。辐射诱导的甲状腺癌比通常情况下生长的甲状腺癌更具侵略性。放射性碘进入体内的主要途径是在战场附近的吸入和远离战场地区通过污染的食品和饮料(特别是牛奶)的摄入。用非放射性碘(碘化钾)饱和(封闭)甲状腺可防护放射性碘对甲状腺的损伤(受到照射后 4h 内服用非放射性碘化钾可减少 50%放射性碘的摄取)。

但是,碘化钾不是一般意义的抗放药,如果污染和照射不涉及放射性碘就不必使用碘化钾。比如,放射性碘的半衰期为 8.5 d,因此放射性碘非常不可能被放进放射性播散装置或“脏弹”。

碘化钾(片或卢戈尔溶液)应尽快在事故后($\leq 6h$)口服。对碘过敏的患者服用碘化钾后应注意观察,留心过敏反应。孕妇的甲状腺防护对母亲和胎儿都是重要的,稳定性碘在爆炸后头 3 个月可保护战场附近受到照射母亲的甲状腺,远离战场孕妇的防护主要是避免食用污染的食品和饮用污染的牛奶。胎儿甲状腺大约在妊娠第 12 周开始具有功能,因此,为了保护母亲和胎儿的甲状腺,临近现场和远离现场受到放射性碘威胁的孕妇在第 2 和第 3 个月周期内仍应该服用非放射性碘化钾。

表 5 不同危险人群碘化钾阈值剂量和推荐剂量*

患者	预测甲状腺受照剂量(Gy)	每日碘化钾用量(mg)
40 岁以上成人	≥ 5	130
18-40 岁成人	≥ 0.1	130
孕妇或哺乳期妇女	≥ 0.05	130
12-18 岁青少年	≥ 5	65
3-12 岁儿童	≥ 5	65
1 个月~3 岁儿童	≥ 5	32
出生~1 个月婴儿	≥ 5	16

* 碘化钾片或卢戈尔液必须在照后 4~6h 内服用才能阻止甲状腺摄取放射性碘。如果照射不涉及放射性碘,也就没有必要用碘化钾处理。只要照射在继续,治疗应该持续 7~10d。体质量 $\geq 70kg$ 的青少年应该接受成人剂量(130mg)^[11]。

参 考 文 献

- 1 Bedell C. Pegfilgrastim for chemotherapy-induced neutropenia [J]. Clin J Oncol Nurs, 2003, 7(1): 55-56.
- 2 Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S, et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2002, 20(3): 727-731.
- 3 Hebert PC, Fergusson D, Blajchman MA, et al. Clinical outcomes following institution of the Canadian universal leukoreduction program for red blood cell transfusions [J]. JAMA, 2003, 289(15): 1941-1949.
- 4 Blajchman MA. Immunomodulation and blood transfusion [J]. Am J Ther, 2002, 9(5):389-395.
- 5 Maekawa K. Overview of medical care for highly exposed victims in the Tokaimura accident [A]. Ricks RC, Berger ME, O'Hara FM, eds. The Medical Basis for Radiation Accident Preparedness: The Clinical Care of Victims [C]. New York: Parthenon, 2002. 313-318.
- 6 Flidner TM, Graessle D, Reimers K, et al. Stem cell transplantation in radiation accidents[A]. Medical Aspects of Radiation Emergency: The Criticality Accident in Tokaimura. Chiba [C]. Japan: National Institute of Radiological Sciences, 2000. 228-235.
- 7 Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer [J]. Clin Infect Dis, 2002, 34(6):730-751.
- 8 Hughes WT. Use of antimicrobial agents for treatment of infection in the neutropenic immunocompromised patient [A]. Ricks RC, Berger ME, O'Hara FM, et al. The Medical Basis for Radiation-Accident Preparedness. The Clinical Care of Victims [C]. Washington DC: Parthenon, 2002. 117-129.
- 9 Brook I, Elliott TB, Ledney GD, et al. Management of postirradiation sepsis [J]. Mil Med, 2002, 167(2 suppl): 105-106.
- 10 National Council on Radiation Protection and Measurements. Management of Terrorist Events Involving Radioactive Material. NCRP Report No. 138 [C]. Bethesda, MD, 2001. 125-134.
- 11 U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance: Potassium iodide as a thyroid blocking agent in radiation emergencies. December 2001. www.fda.gov/cder/guidance/4825fml.pdf.

(收稿日期: 2005-04-07)

文章编号: 1001-098X(2005)06-0278-04

环加氧酶与放射性胃肠道损伤

王涛 粟永萍

摘要 前列腺素是一类重要的类花生酸类化合物,它们具有多种生物功能。环加氧酶(COX)是前列腺素合成的限速酶,存在两个亚型:COX-1和COX-2。研究表明,前列腺素和COX对于胃肠道有积极的保护作用,本文就其在放射性胃肠道损伤中作用的研究进展兼其生物化学和生理作一综述。

关键词 前列腺素;环加氧酶;放射性胃肠道损伤

中图分类号 R818.74 **文献标识码** A

Cyclooxygenase and radiation-induced gastrointestinal injury

WANG Tao, SU Yong-ping

(State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Institute of Combined Injury, College of Preventive Medicine, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract Prostaglandins is a family of eicosanoids, which have many biological functions. Cyclooxygenase is the key enzyme of the prostaglandins' biosynthesis and it has two isoforms: COX-1 and COX-2. Many researchs indicate that prostaglandins and cyclooxygenase play positive protective role in gastrointestinal tract. In this review, the role of prostaglandins and cyclooxygenase in radiation-induced gastrointestinal injury, as well as their biochemistry and physiology is summarized.

Key Words prostaglandins; cyclooxygenase; radiation-induced gastrointestinal injury

前列腺素是机体内一组重要的二十碳酸类化合物,它们在生殖、发育、凝血、损伤修复和肿

瘤发生发展等众多生理、病理事件中都扮演了重要的角色^[1]。前列腺素的合成是一个复杂的多步酶促反应,环加氧酶(cyclooxygenase, COX),又名前列腺素内过氧化物 H 合成酶(prostaglandin endo-

作者单位: 400038 重庆,第三军医大学预防医学院全军复合伤研究所,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室