

- 4 Kawata T, Durante M, Furusawa Y, et al. Rejoining of isochromatid breaks induced by heavy ions in G2-phase normal human fibroblasts [J]. *Radiat Res*, 2001, 156(7): 598-602.
- 5 Durante M, George K, Yang TC. Biological dosimetry by interphase chromosome painting[J]. *Radiat Res*, 1996, 145(1): 53-60.
- 6 Durante M, Furusawa Y, Majima H, et al. Association between G2-phase block and repair of radiation-induced chromosome fragments in human lymphocytes[J]. *Radiat Res*, 1999, 151(6): 670-676.
- 7 George K, Durante M, Willingham V, et al. Biological effectiveness of accelerated particles for the induction of chromosome damage measure in metaphase human lymphocytes[J]. *Radiat Res*, 2003, 160(5): 425-435.
- 8 George K, Wu H, Willingham V, et al. High- and low-LET induced chromosome damage in human lymphocytes: a time-course of aberrations in metaphase and interphase[J]. *Int J Radiat Biol*, 2001, 77(2): 175-183.
- 9 Kanda R, Hayata I, Lloyd DC. Easy biodosimetry for high-dose radiation exposures using drug-induced prematurely condensed chromosomes[J]. *Int J Radiat Biol*, 1999, 75(4): 441-446.
- 10 Prasanna PCS, Escalada ND, Blakely WF. Induction of premature chromosome condensation by a phosphatase inhibitor and a protein kinase in unstimulated human peripheral blood lymphocytes: a simple and rapid technique to study chromosome aberrations using specific whole-chromosome DNA hybridization probes for biological dosimetry[J]. *Mutat Res*, 2000, 466(2): 131-141.
- 11 Pantelias GE, Iliakis GE, Sambani CD, et al. Biological dosimetry of absorbed radiation by C-banding of interphase chromosome in peripheral blood lymphocytes[J]. *Int J Radiat Biol*, 1993, 63(3): 349-354.
- 12 Turai I, Veress K, Gunalp B, et al. Medical response to radiation incidents and radionuclear threats[J]. *BMJ*, 2004, 328(7439): 568-572.
- 13 Dainiak N, Waslenko JK, Armitage JO, et al. The hematologist and radiation casualties[J]. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*, 2003: 473-496.
- 14 Hayata I, Kanda R, Minamihisamatsu M, et al. Cytogenetical dose estimation for 3 severely exposed patients in the JCO criticality accident in Tokai-mura[J]. *Radiat Res*, 2001, 42(3): 149-155.

(收稿日期: 2005-03-01)

文章编号: 1001-098X(2005)06-0289-04

高压氧与肿瘤放射治疗

陈洪雷 彭勇

摘要 高压氧可抑制肿瘤生长和转移, 提高肿瘤组织氧合, 并诱导肿瘤细胞周期同步化, 是一种安全、有效的放射增敏措施, 与放疗联合应用可提高疗效。同时, 高压氧也是治疗晚期放射性损伤的主要方法之一, 但对放射并发症的预防作用尚需进一步研究。

关键词 高压氧; 肿瘤; 辐射敏感性; 放射性损伤

中图分类号 R730.58 **文献标识码** A

Hyperbaric oxygenation and radiation therapy

CHEN Hong-lei, PENG Yong

(Department of Radiation Oncology, the 88th Hospital of PLA, Tai'an City, Shandong 271000, China)

Abstract Hyperbaric oxygenation could inhibit the growth and progression of malignant tumor. It could increase the oxygen delivery to tumors and induce cell cycle synchronization of tumor cells. As a safety and effective radiosensitive protocol, it can be used with radiation therapy to enhance the efficacy of clinical treatments. At the same time, hyperbaric oxygenation was also a main treatment of late radiation injuries. But its prophylactic effect on radiation complications requires further studies.

Key Words hyperbaric oxygenation; neoplasm; radiosensitive; radiation injury

放射治疗是肿瘤治疗的3大常规治疗手段之一, 近年来随着放射生物学、放射物理学研究的深入和医学影像学、计算机技术的发展, 放疗效果有了较

大幅度的提高, 但肿瘤的辐射敏感性差异和正常组织的放射性损伤始终是放射肿瘤学界面临的两大难题。高压氧医学(hyperbaric oxygenation, HBO)利用机体吸入高压氧时所产生的各种反应, 可对某些急、慢性缺血缺氧性疾病和因缺氧引起的继发性疾

病起到有效的治疗作用。早期有研究认为 HBO 可促进肿瘤的生长和转移,因此肿瘤曾被视为 HBO 治疗的禁忌证。但后来的研究发现, HBO 对多种肿瘤细胞的生长和转移有抑制作用,而且可提高肿瘤的放疗敏感性,与放疗联合应用可提高疗效,同时, HBO 也是治疗晚期放射性损伤的主要方法之一。

1 HBO 对肿瘤生长和转移的抑制作用

研究证实, HBO 在创伤修复中的主要作用是促使创面周围的成纤维细胞、上皮细胞增生和血管生成,加速创伤修复过程。正因如此,人们也对其是否会促使恶性肿瘤细胞的生长、增殖和肿瘤组织内的血管生成存有疑虑。

2003年, Feldmeier J 等^[1]用循证医学的方法系统回顾了数十年来与 HBO 和肿瘤治疗有关的离体、在体及临床研究资料,明确指出 HBO 并无促进肿瘤生长和转移的作用,相反,大多数研究认为 HBO 可抑制肿瘤的形成和发展,如 HBO 可通过诱导染色体置换对小鼠淋巴瘤细胞有明显的致突变效应,使其失去无限增殖的能力^[2]。同时,在创伤修复和肿瘤生长的血管生成过程中,其参与的主要血管生成因子和终止过程均明显不同, HBO 对肿瘤的新生血管生成并无明显的刺激作用。因此,近年来 HBO 与放疗联合治疗恶性肿瘤的研究逐渐增多。

2 HBO 的放射增敏作用机制

2.1 提高肿瘤组织氧合,降低乏氧细胞含量

人类肿瘤组织内约有 1/3 以上的乏氧细胞群对射线有很强的抗拒性,即使有 1% 的乏氧细胞,为达到治愈而需增加的放疗剂量远远超出正常组织的放射耐受量,因此常规的放疗剂量不能将其杀死,而且在乏氧环境下生长的肿瘤细胞更易发生突变而成为治疗抗拒性基因型,恶性程度更高,更有侵袭性和转移性。大量研究也证实,乏氧细胞群的存在是导致放疗后肿瘤复发和转移的主要原因之一。

实验表明, HBO 可明显提高荷瘤鼠肿瘤组织内的氧分压,增加组织含氧量,促进氧扩散,使乏氧细胞转变为富氧细胞,在一定时间内给予放疗可明显延迟肿瘤生长,增强其辐射敏感性,氧增强比可达 1.5~1.6^[3,4]。Kinoshita Y 等^[5]用 MRI 比较了 HBO 治疗后荷瘤鼠正常组织和肿瘤组织内的氧含量变化,结果表明,治疗后肌肉内氧含量迅速下降,并

在 40 min 内恢复到治疗前水平,肿瘤组织内的氧含量下降则较缓慢,60 min 后仍维持在较高水平,而常压下吸氧后肿瘤内的氧含量则无明显提高。

临床研究也证实,头颈部鳞癌患者用 HBO 治疗前肿瘤组织内的平均氧分压为 (8.6 ± 5.4) mm Hg ($1\text{mmHg}=133\text{Pa}$),治疗中可迅速提高至 (550 ± 333) mmHg, 10~33 min 时达到峰值,治疗结束时仍高达 (282 ± 196) mm Hg,治疗 5~25 min 后仍可维持在 (138 ± 128) mm Hg 的较高水平^[6]。因此, HBO 是提高肿瘤组织氧合、降低肿瘤组织内乏氧细胞含量的有效手段,可作为一种辐射增敏方法与放疗联合应用以提高疗效,但两者的间隔时间是影响辐射敏感性的重要因素。

2.2 诱导肿瘤细胞周期同步化

HBO 对肿瘤细胞周期的影响也是其辐射增敏效应的原因之一。Kalns JE 等^[7]研究表明, HBO 可阻碍肿瘤细胞的 DNA 合成过程,引起 DNA 损伤并抑制细胞分裂,使细胞停留在对射线相对敏感的 G_2/M 期,同时可促使静止细胞进入细胞周期并在 G_2/M 期蓄积。这种细胞周期的同步化不仅有潜在的抗肿瘤效应,而且可使肿瘤细胞对放疗的敏感性提高,因此认为 HBO 可作为放疗的辅助治疗以提高疗效。

3 HBO 与放疗联合应用的临床研究

目前, HBO 与放疗联合应用的临床研究主要是针对乏氧细胞含量较高、放疗效果不佳、失败原因以局部复发为主的恶性肿瘤,如恶性脑胶质瘤、晚期头颈部鳞癌、宫颈癌等。

Kohshi K 等^[8]比较了 29 例恶性脑胶质细胞瘤患者单纯放疗与联合治疗的效果,联合治疗组 15 例先行 HBO 治疗后 15~30 min 内接受放疗,治疗结束时有 11 例(73%)肿瘤缩小 50%以上,而单纯放疗组 14 例仅有 4 例(29%)可见肿瘤缩小,两组患者的中位生存期分别为 24 个月和 12 个月,均有显著性差异。Beppu T 等^[9]也对 35 例幕上型恶性脑胶质瘤患者进行了 HBO 联合放、化疗的临床 II 期研究,结果表明,胶质母细胞瘤、间变性星形细胞瘤治疗有效率和总有效率(完全缓解率+部分缓解率)分别为 50%、30%和 43%,平均肿瘤进展时间则分别为 38 周、56 周和 43 周,而且 HBO 治疗未增加放、化疗毒性,认为 HBO 可作为放化疗较抗拒的恶性脑胶质细胞瘤尤其是低分化者的辅助治疗,以提

高治疗效果。

局部晚期头颈部鳞癌因其局部控制困难也成为验证 HBO 的辐射增敏效应的肿瘤类型之一。Haffty GB 等^[10]随机对 48 例局部晚期头颈部鳞癌患者进行了单纯放疗与放疗+HBO 联合治疗, 结果联合组的临床完全缓解率明显高于单纯放疗组(21/25 vs 13/25), 联合组的 5 年局部控制率亦明显提高(29% vs 16%), 均有显著性差异, 而两组的 5 年生存率、远处转移率及第二肿瘤发生率则无明显差异; 尤其对于局部晚期喉癌患者, 联合治疗有更大的优势, 临床完全缓解率可达 87%, 总 10 年局部控制率为 58%, 总 10 年生存率 27%, 55% 的患者发音功能正常, 而且急性黏膜和皮肤反应轻微, 显示了良好的应用前景^[11]。

也有作者认为, HBO 并不能提高放疗效果, Dische C 等^[12]对 327 例 II b、III 期宫颈癌患者的随机对照研究表明, 联合治疗未能提高肿瘤的局部控制率。这种不同的结论可能与肿瘤类型、临床分期、治疗方案及两种治疗的间隔时间等因素有关。

4 HBO 对放射性损伤的治疗作用

肿瘤周围正常组织的放射性损伤也是临床上影响放疗效果的重要限制因素, 即使在常规的放疗剂量范围内, 仍有部分患者在放疗过程中或治疗后出现可逆或不可逆的放射性损伤, 轻者影响患者的生活质量, 严重者可使患者致残或死亡。其发生的主要机制是电离辐射所致的动脉闭塞性内膜炎使照射区血管发生变化, 引起局部血流灌注量下降, 组织缺氧, 从而发生皮肤、黏膜破溃及骨坏死等的可能性增加。

HBO 可诱导放疗后组织内的胶原形成和血管生成, 改善局部微循环, 促进缺血组织恢复, 对于晚期放射性损伤有确切的治疗作用。目前, 骨与软组织晚期放射性损伤已被列为 HBO 治疗的 13 种适应证之一。

Bui QC 等^[13]研究表明, HBO 对多种类型的晚期放射性损伤均有不同程度的治疗作用, 其中以盆腔放疗后的出血性膀胱炎、直肠炎效果最佳, 治疗后缓解率可达 100%, 放射性骨损伤的缓解率则为 81%; 头颈部放射性损伤治疗后也有 75% 的缓解率, 尤其对于放射性喉坏死可避免全喉切除术, 保留患者的发音和吞咽功能; 软组织和黏膜损伤的缓

解率约为 50%, 而腺体、神经系统及上呼吸道损伤则对 HBO 治疗较为抗拒, 缓解率分别为 11%、17% 和 22%。乳腺癌术后接受根治性放疗的患者常发生患肢的慢性淋巴水肿和纤维化, 有疼痛、红斑、水肿等症状, 影响生活质量, HBO 治疗能使其症状明显缓解, 患肢质地变软, ⁹⁹Tc^m-微胶体的清除率提高^[14]。Feldmeier JJ 等^[15]对 13 例难治的因软组织肉瘤或皮肤癌放疗导致的晚期照射区坏死也试用了 HBO 治疗, 结果 11 例完全治愈, 避免了手术。

另外, 头颈部肿瘤患者放疗后需行拔牙术或手术者, 应先予 HBO 治疗, 可有效预防骨坏死的发生^[16]。放疗区域的骨移植术失败率较高, 术前辅助性 HBO 治疗可将移植失败率由 53.7% 降低至仅 8.1%^[17]。但 HBO 与放疗同步应用对于放射性损伤的发生有无预防作用尚不明确, 临床应用 HBO 作为放疗同步辅助治疗的主要目的是提高放疗效果, 因此常忽视了其对放射并发症, 尤其是晚期放射性损伤发生率及严重程度的影响, 需要前瞻性随机分组研究和密切随访加以证实。

5 结语

HBO 是一种简便、有效且安全的辐射增敏措施, 可提高肿瘤的放疗效果, 但因条件的限制和认识的不足, 临床应用较少, 其合理的病例选择及最佳的联合应用方案尚需进一步研究。同时, HBO 与放疗的同步应用能否延缓或减轻放射并发症的发生也需要深入的研究和探讨。

参 考 文 献

- 1 Feldmeier J, Carl U, Hartmann K, et al. Hyperbaric oxygen: does it promote growth or recurrence of malignancy?[J]. Undersea Hyperb Med, 2003, 30(1): 1-18.
- 2 Rothfuss A, Merk O, Rademacher P, et al. Evaluation of mutagenic effects of hyperbaric oxygen (HBO) in vitro. II. Induction of oxidative DNA damage and mutations in the mouse lymphoma assay[J]. Mutat Res, 2000, 471(1-2): 87-94.
- 3 Hartmann KA, van der Kleij AJ, Carl UM, et al. Effects of hyperbaric oxygen and normobaric carbogen on the radiation response of the rat rhabdomyosarcoma R1H [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 51(4): 1037-1044.
- 4 Kunugita N, Kohshi K, Kinoshita Y, et al. Radiotherapy after hyperbaric oxygenation improves radioresponse in experimental tumor models[J]. Cancer Lett, 2001, 164(2): 149-154.
- 5 Kinoshita Y, Kohshi K, Kunugita N, et al. Preservation of tumour oxygen after hyperbaric oxygenation monitored by magnetic resonance imaging[J]. Br J Cancer, 2000, 82(1): 88-92.
- 6 Becker A, Kuhnt T, Liedtke H, et al. Oxygenation measurements in head and neck cancers during hyperbaric oxygenation[J]. Strahlen-

- ther Onkol, 2002, 178(2): 105-108.
- 7 Kalns JE, Piepmeier EH. Exposure to hyperbaric oxygen induces cell cycle perturbation in prostate cancer cells[J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 1999, 35(2): 98-101.
 - 8 Kohshi K, Kinoshita Y, Imada H, et al. Effects of radiotherapy after hyperbaric oxygenation on malignant gliomas[J]. *Br J Cancer*, 1999, 80(1-2): 236-241.
 - 9 Beppu T, Kamada K, Nakamura R, et al. A phase II study of radiotherapy after hyperbaric oxygenation combined with interferon-beta and nimustine hydrochloride to treat supratentorial malignant gliomas[J]. *J Neurooncol*, 2003, 61(2): 161-170.
 - 10 Haffty BC, Hurley R, Peters LJ. Radiation therapy with hyperbaric oxygen at 4 atmospheres pressure in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck: results of a randomized clinical trial[J]. *Cancer J Sci Am*, 1999, 5(6): 341-347.
 - 11 Haffty BC, Hurley RA, Peters LG. Carcinoma of the larynx treated with hypofractionated radiation and hyperbaric oxygen: long-term tumor control and complications[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 45(1): 13-20.
 - 12 Dische S, Saunders MI, Sealy R, et al. Carcinoma of the cervix and the use of hyperbaric oxygen with radiotherapy: a report of a randomised controlled trial[J]. *Radiother Oncol*, 1999, 53(2): 93-98.
 - 13 Bui QC, Lieber M, Withers HR, et al. The efficacy of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radiation-induced late side effects [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 60(3): 871-878.
 - 14 Gothard L, Stanton A, MacLaren J, et al. Non-randomised phase II trial of hyperbaric oxygen therapy in patients with chronic arm lymphoedema and tissue fibrosis after radiotherapy for early breast cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2004, 70(3): 217-224.
 - 15 Feldmeier JJ, Heimbach RD, Davolt DA, et al. Hyperbaric oxygen in the treatment of delayed radiation injuries of the extremities[J]. *Undersea Hyperb Med*, 2000, 27(1): 15-19.
 - 16 Vudiniabola S, Pirone C, Williamson J, et al. Hyperbaric oxygen in the prevention of osteoradionecrosis of the jaws[J]. *Aust Dent J*, 1999, 44(4): 243-247.
 - 17 Granstrom C, Tjellstrom A, Branemark PI. Osseointegrated implants in irradiated bone: a case-controlled study using adjunctive hyperbaric oxygen therapy[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 1999, 57(5): 493-499.

(收稿日期: 2005-01-11)

文章编号: 1001-098X(2005)06-0292-06

俄罗斯海军放射卫生工作简介

李雨 闵锐 潘真

摘要 在长期大量的实践活动中, 俄罗斯海军已经形成一整套全面系统的辐射卫生学方法和规章制度, 根据作者在俄罗斯所闻, 简述俄罗斯海军放射卫生学的一些工作情况, 供领导和同志们研究和工作参考。

关键词 俄罗斯; 海军; 辐射防护

中图分类号 R141, R821.8 **文献标识码** R

Brief introduction about radiation hygiene in Russian navy

LI Yu, MIN Rui, PAN Zhen

(Department of Radiation Medicine in Navy Medicine Faculty, The Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

Abstract During long-time radiation working practice, there have been established comprehensive radiation hygiene system of technique and regulation in Russian navy. Brief introduction about radiation hygiene in Russian navy are as follows.

Key Words Russia; navy; radiation protection

当今世界上有 5 个国家能够独立制造并拥有核动力舰船(核潜艇, 核动力巡洋舰和航空母舰), 分别是美国、英国、法国、俄罗斯和中国。到 1990 年为止, 全世界共有 579 个运输核动力装置, 其中

511 个用于核潜艇, 68 个用于水面舰艇和非军用船只。1995 年资料显示全世界有 513 个船用堆, 407 个属于俄罗斯所有, 更新的统计显示俄罗斯海军仍然拥有 200 多艘核潜艇(近 400 个反应堆)。在长期大量的实践活动中, 俄罗斯海军已经形成一整套全面系统的辐射卫生学方法和规章制度, 并与海军核

基金项目: 国家自然科学基金资助(30270421)

作者单位: 200433 上海, 第二军医大学海医系放射医学教研室