DOI:10.16016/j.1000-5404.2001.12.030
第23卷第12期 第三军医大学学报 Vol. 23, No. 12
1450 2001年12月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Dec. 2001

论著

文章编号:1000-5404(2001)12-1450-03

高原缺氧条件下急性放射损伤造血系统变化特点的研究

高京生,史春梦,李 蓉,郭朝华 (第三军医大学预防医学系防原医学教研室、全军复合伤研究所,重庆 400038)

提 要:目的 探讨高原缺氧条件下,急性放射损伤小鼠存活率和造血系统的变化特点。方法 小鼠模拟5 000 m高原缺氧3 d后,接受6 Gy一次性γ射线全身照射,照后继续在缺氧条件下饲养,观察其存活率。外周血指标、骨髓有核细胞数、血清TGF-β_1和EPO的含量、CFU-GM和CFU-E集落形成能力的改变、实验动物血清对CFU-GM和CFU-E集落形成的影响。结果 发现模拟高原缺氧条件下可提高急性放射损伤小鼠的存活率;并在照射后第3天,表现为外周血红细胞和骨髓红系造血损伤较平原照射损伤为轻,但外周血白细胞和骨髓粒系造血损伤则有所加重。结论 模拟高原缺氧条件,可使小鼠红系造血功能对急性放射损伤的抗性有所增强。

关键词:高原缺氧;急性放射损伤;存活率;造血;小鼠
中图法分类号:R594.3;R818.71 文献标识码:A

Response of hematopoietic activity to acute radiation in mice at high altitude

GAO Jing-sheng, SHI Chun-meng, LI Rong, GUO Chao-hua (Department of Radiation Medicine, Institute of Combined Injury of PLA, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To explore the response of survival rate and the characteristics of hematopoietic system to acute radiation injury at high altitude. Methods A total of 180 mice were randomly and equally divided into 4 groups, that is, plain control group (C), plain + radiation group (R), high-altitude group (H) and high-altitude + radiation group (HR). After 3 d at plain or the simulated high altitude of 5 000 m, the rats of the 2 radiation groups were inflicted with 6 Gy total body irradiation of γ-ray from ^{60}Co. The rats were kept living at plain or the simulated high altitude, and their survival rate was evaluated for 18 d. Blood cell count, Hb concentration, bone marrow nucleated cell (BMC) count, serum TGF-β_1 and EPO concentrations, and the effects of serum on CFU-E and CFU-GM were determined in half of the animals 3 d after radiation. Results The survival rate of mouse with acute radiation injury was higher in those at the simulated high altitude 5 000 m than those at plain. On the 3rd day after radiation, the mice of HR group had higher RBC and Hb counts and better erythropoiesis, but lower WBC and BMC count and worse granulopoiesis in comparison with those of R group. Conclusion Simulated high altitude can protect the erythropoiesis of mice against acute radiation injury.

Key words: simulated high altitude; acute radiation injury; survival rate; hematopoietic; mice

随着西部开发步伐的加快,高原地区核资源利用的日趋广泛,高原急性放射损伤的发生机率有可能增加。因此,研究高原缺氧条件下急性放射损伤发病特点,具有重要的现实意义。目前,国内外对高原地区放射损伤均缺乏系统研究。本实验观察了模拟5 000 m高原缺氧条件下,6 Gy γ线全身受照后小鼠的存活率、外周血细胞、血清有关因子的变化,及对造血系统功能的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组

健康昆明种小鼠180只,雌雄各半,体重20~30 g,由第三军医大学实验动物中心提供。动物随机分为4组,每组15只:①平原对照组(C)。②平原放射组(R):小鼠装入有机玻璃盒内,置于距放射源中心1.5 m处,^{60}Co γ射线一次性全身照射,照射总剂量为6 Gy,照射剂量率为0.638 Gy/min。③高原缺氧组(H):小鼠始终置于低压氧舱模拟5 000 m高原缺氧环境中饲养。④高原放射组(HR):缺氧条件同上,3 d后进行照射,照射剂量和方法同上。照后动物继续于缺氧环境中饲养。每24 h清洁舱内卫生,动物自由进水进食,照射3 d后进行如下实验。

1.2 观察指标

平原对照组和高原缺氧组于实验第6天,平原放射组和高原放射组于照射后第3天取外周血进行血白细胞、红细胞计数和血红蛋白测定;无菌分离股骨骨髓行有核细胞(MBC)计数和单个核细胞CFU-GM、CFU-E培养;取外周血分离血清,用ELISA法测定TGF-β_1和EPO含量;并将20%浓度不同组别的血清作为刺激物加入培养体系中,按常规方法进行粒系祖细胞(CFU-GM)和红系祖细胞(CFU-E)的体外培养,实验方法见文献[1]。

1.3 统计学分析

实验数据以$\bar{x}\pm s$和率表示,采用t检验和χ^2检验。

2 结果

2.1 各组动物的存活率

在实验观察的18 d内平原对照组动物100%存活;高原缺氧组为94%。高原放射组在6 Gy全身照后第3、7和15天的存活率均高于平原放射组,尤以照后第15天为明显,平原放射组仅为13%,而高原放射组为36%。

2.2 各组动物实验第6天(即照后第3天)外周血白细胞、红细胞计数和血红蛋白浓度的变化,见表1

高原缺氧组外周血红细胞和血红蛋白数量显著高于平原对照组,但外周血白细胞低于平原对照组。照后第3天,平原

作者简介:高京生(1944-),男,北京市人,教授,主要从事急性高山病的研究,发表论文30余篇。电话:(023)68752279

收稿日期:2001-03-27;修回日期:2001-05-18

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

放射组与高原放射组的外周血血红蛋白和红细胞数量均分别低于平原对照组和高原缺氧组, 高原放射组的外周血血红蛋白和红细胞数量的下降水平较平原放射组轻。平原与高原条件下放射损伤后血红蛋白下降率分别为 16.30%和 8.87%, 红细胞下降率为 18.83%和 7.58%。但外周血白细胞在高原缺氧条件放射损伤后其下降率为 68.48%, 明显高于平原放射后的下降率。

表 1　6 Gyγ 射线全身照射后 3 d 小鼠外周血指标的改变(n=15)

Tab 1　Parameters of the peripheral blood of the mice from 4 groups 3 d after radiation(n=15)

	Hb(g/L)	RBC(10^{12}/L)	WBC(10^9/L)
C	124.40±14.84	8.39±0.82	4.28±1.08 *
R	104.12±12.45	6.81±0.93	2.4±2.27
H	157.33±12.69 **	10.68±1.10 *	3.87±0.94 *
HR	143.38±18.62 **	9.87±1.34 **	1.22±0.79

*: P<0.05 *vs* Radiation group; **: P<0.01 *vs* C

2.3　各组动物实验第 6 天(即照后第 3 天)骨髓有核细胞数和 CFU-GM、CFU-E 集落形成的变化, 见表 2

表 2　6 Gyγ 射线全身照射后 3 d 小鼠骨髓有核细胞数和成集落能力的改变(n=15)

Tab 2　BMC count and CFU-E and CFU-GM abilities of the mice from 4 groups 3 d after radiation(n=15)

Group	EMC	CFU-E	CFU-GM
C	264.83±26.23 **	119.10±7.2 **	78.50±0.35 **
R	35.13±15.11	70.47±4.94	26.75±2.41
H	415.17±47.39 **	117.86±8.45 **	76.67±1.13 **
HR	71.64±14.12 **	70.73±1.68	14.42±1.53 **

**: P<0.01 *vs* R

高原缺氧组骨髓有核细胞数明显高于正常对照组, 但骨髓单个核细胞 CFU-E 和 CFU-GM 成集落数与平原对照无明显差异。照后第 3 天, 高原放射组骨髓有核细胞数较高原缺氧组下降 82.74%, 与平原放射组较平原对照组的下降率(86.73%)基本相同。高原放射组与平原放射组骨髓单个核细胞 CFU-E 成集落数均较高原缺氧组和平原对照组有所下降, 且下降率基本相同。但高原放射组 CFU-GM 成集落数显著低于平原放射组, 高原放射组的 CFU-GM 较高原缺氧组的下降率(81.19%)明显高于在平原条件下放射损伤后的下降率(65.92%)。

2.4　各组动物照后第 3 天血清 TGF-β_1 和 EPO 的含量, 见表 3

表 3　6 Gyγ 射线全身照射后 3 d 血清 TGF-β_1 和 EPO 的含量(n=15)

Tab 3　Serum TGF-β_1 and EPO concentrations of the mice from 4 groups 3 d after radiation(n=15)

Group	TGF-β_1(pg/ml)	EPO(mU/L)
C	704.5±97.91	34.09±13.16
R	698±139.45	35.07±15.18
H	831.75±33.08 **	81.19±23.81 **
HR	755.75±25.46 *	81.13±24.26 **

*: P<0.05, **: P<0.01 *vs* R

照后第 3 天, 高原缺氧组和高原放射组血清 TGF-β_1 含量和 EPO 含量均显著高于平原各组。高原放射组血清 TGF-β 含量略低于高原缺氧组。

2.5　各组动物照后第 3 天血清对骨髓有核细胞数和成集落能力的影响, 见表 4

表 4　6 Gyγ 射线全身照射后 3 d 血清对骨髓有核细胞成集落能力的影响($\bar{x}\pm s$)

Tab 4　Effects of serum on CFU-E and CFU-GM of the mice from 4 groups 3 d after radiation($\bar{x}\pm s$)

Group	CFU-E/0.5×10^5	CFU-GM/10^5
C	51.44±1.34	28.88±0.92
R	47.19±3.77 *	30.63±2.59
H	68.31±3.65 **	28.19±0.69
HR	56.81±1.66 *	28.01±2.65

*: P<0.05, **: P<0.01 *vs* C

3　讨论

缺氧与放射损伤关系的研究既往大多集中于肿瘤的放射治疗方面。研究结果表明局部缺氧是肿瘤的特点之一, 肿瘤缺氧环境及乏氧细胞与放射治疗的抗拒性有关。对于缺氧条件特别是高原缺氧条件下急性放射损伤后的发病过程的整体效应的研究尚未见系统报道。

本研究表明, 在模拟 5 000 m 高原缺氧环境下, 6 Gy γ 射线全身照射小鼠的发病表现明显有别于正常环境下的表现[3]。高原缺氧条件下, 受照小鼠的存活率明显高于平原放射组。根据以往研究结果, 高原缺氧后 3 d, 机体适应性反应达峰值。因此我们选择在缺氧 3 d 后给予照射, 结果发现, 高原缺氧条件下外周血红细胞数和血红蛋白值、骨髓有核细胞数明显增加, 而外周血白细胞及 CFU-E、CFU-GM 有所下降。平原放射组与高原放射组动物所观察的各项指标均较平原对照组和高原缺氧组有所降低, 但高原放射组动物的外周血红细胞、血红蛋白和骨髓有核细胞数的降低程度明显轻于平原放射组, 而外周血白细胞的降低程度明显高于平原放射组。高原放射损伤对骨髓有核细胞数的 CFU-E 的影响程度受高原缺氧条件的影响不明显, 但在高原缺氧条件下放射对 CFU-GM 的影响明显强于平原条件的放射作用。研究还发现: 高原缺氧可使血清 TGF-β_1 含量和血清 EPO 水平升高, 复合照射后, 血清 TGF-β_1 含量虽仍保持较高水平, 但较缺氧组却有所下降, 而急性放射损伤对血清 EPO 水平影响不大。放射损伤后的血清对 CFU-GM 的刺激活性稍有升高, 但缺氧血清则使 CFU-GM 的刺激活性下降, 缺氧复合照射时下降更为明显; 缺氧血清使 CFU－E 的刺激活性明显升高, 但复合放射损伤后对 CFU-E 的刺激活性影响不大。

EPO 是红系造血特异性调控因子, 对缺氧反应敏感。有研究表明, EPO 在缺氧早期应答明显。本实验

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

的实验发现，急性放射损伤对血清 EPO 影响不大，缺氧复合照射后仍维持缺氧后 EPO 较高水平，这可能是缺氧复合照射时红系造血改变仍较活跃的原因之一。TGF-β_1 是广泛存在于体内的一种多效能造血调节细胞因子，对造血干细胞和定向祖细胞有明显的抑制作用[4]。缺氧复合放射损伤后，血清 TGF-β_1 升高可能与造血抑制、CFU-GM 和 CFU-E 生成数量相对减少有关。

通过上述结果分析，高原缺氧条件从整体效应上对急性放射损伤有一定减轻作用，主要表现在外周血红细胞和血红蛋白值及骨髓单个核细胞数上，且在伤后 3 d 对骨髓红系造血的影响不大。可能是通过调控 EPO 的表达而实现红系造血的功能维持；而造血抑制因子水平升高可能是造血抑制的重要原因之一。在本文的实验条件下，高原缺氧表现出加重放射损伤对粒系造血功能的损害，表现为高原缺氧复合放射损伤无论外周血白细胞数还是骨髓 CFU-GM 成集落能力均明显低于平原放射组，而高原缺氧组和平原对照组上述指标无明显差别。因此，高原缺氧条件对急性放射损伤效应的影响是比较复杂的，既表现有减轻作用，也有加重作用。由于本文实验观察的仅是照射后第 3 天的表现，因此对照射后不同时间的效应特别是对骨髓造血功能损害的影响还需要进一步研究。

参考文献：

[1] 罗成基，郭朝华，周燕虹，等. 白细胞介素-3 对放烧复合伤小鼠造血功能的影响[J]. 中华放射医学与防护杂志，1996，16(1)：28－30.
[2] Hockel M, Schlenger K, Mitze M, *et al*. Hypoxia and Radiation Response in Human Tumors[J]. Semin Radiat Oncol, 1996, 6(1): 3－9.
[3] 魏相德. 高原神经毒中毒研究概况[J]. 卫生毒理学杂志，1997，11(1)：23－24.
[4] 程天民 主编. 防原医学[M]. 上海：上海科学技术出版社，1986. 144－155.
[5] 王红美. TGF-β_1 与造血[J]. 国外医学：儿科学分册，1998，25(4)：185－188.

（编辑 王 红）

个案与短篇

文章编号：1000-5404(2001)12-1452-01

肝癌患儿血清甲胎蛋白极度增高 1 例

Report of extremly risen AFP in a child with liver cancer

邵丽丽，潘 瑾 （第三军医大学附属新桥医院检验科，重庆 400037）

成人肝癌患者血清甲胎蛋白(AFP)升高约占 80%，儿童患肝癌且 AFP 含量极高则非常少见。我们发现 1 例幼儿肝母细胞瘤患者血清 AFP 极高，报道如下。

病历摘要：患儿男性，2 岁 6 个月。因腹部包块 4 月，面色苍白 1 月，发热、呕吐 1 d 于 1999 年 9 月 5 日入院。患儿系第 1 胎第 1 产，足月顺产，无窒息及产伤。母乳喂养，阶段发育同健康月龄儿。父母体健，否认近亲结婚及遗传病传染病史。体检体温 37 ℃，心率 120 次/min，发育正常，营养中等，神志清，精神萎靡。全身浅表淋巴结不大。双肺呼吸音粗，心率齐。脐部见 1 cm × 1 cm 凸出物可返纳。腹软，肝达右髂窝，质硬，表面光滑。脾肋缘下 5 cm，质硬，表面光滑。B 超显示肝形态失常，可见 12.25 cm×12.0 cm 巨大肿块，边界清晰。肿块周边可见多个结节。实验室检查 血红蛋白 75 g/L，白细胞 6.6× 10^9/L，血小板 455× 10^9/L。血沉正常，肾功能正常，谷丙转氨酶正常，谷草转氨酶 112 IU/L，总胆红素 238.4 μmol/L，结合胆红素 173.2 μmol/L，碱性磷酸酶 575 IU/L，γ-谷氨酰转肽酶 383 IU/L，尿酸 681 μmol/L，透明质酸 171 μg/L，总蛋白 73 g/L，白蛋白 50 g/L，球蛋白 23 g/L，蛋白电泳分析在白蛋白与 α_1 球蛋白间可见 2.6% AFP 区带，经计算 AFP 含量 1.9 g/L，放免法精确稀释后测 AFP，计算结果为 1.21 g/L。

讨论

甲胎蛋白(AFP)是一种在电场中泳动于 α-球蛋白区带的糖蛋白，正常情况下，甲胎蛋白主要在胎儿肝中合成，分子量 6.9 万。妊娠 30 周达最高峰后逐渐下降，周岁接近成人水平(低于 30 μg/L)。60 岁以上老年人血浆中 AFP 含量略有上升趋势。在细胞发生恶性变化过程中，癌基因的活化，其代谢产物的作用，以及染色体畸变是细胞癌变的关键。体内癌基因在病毒、化学物质等刺激下被激活，产生大量的表达产物即癌性蛋白质，破坏各种酶的反应体系，使细胞增殖与分化失调，最终演变成癌细胞[1]。有研究认为肝组织 HBV 的 DNA 序列持续存在可能是肝癌的潜在危险因素，而血清 HBV 表达与肝癌发生无明显关系。此例患者 AFP 含量极高，本研究查阅近年资料仅 1 例高于此例为 3.86 g/L[2]。

关键词：甲胎蛋白；肝癌
中图法分类号：R735.7 文献标识码：B

参考文献：

[1] 史成章，范 筱. 小儿原发性肝癌的临床特点与病因探讨[J]. 临床肝胆病杂志，1997，13(3)：157－159.
[2] 刘均澄，李桂生，庄文权，等. 介入治疗在小儿腹部恶性肿瘤的应用[J]. 中华小儿外科杂志，1999，20(5)：283－285.

（编辑 薛国文）

作者简介：邵丽丽(1953－)，女，河北省望都县人，副主任技师，主要从事临床生化方面的研究，发表论文 30 篇。电话：(023)68755114－74702

收稿日期：2001-07-20；修回日期：2001-11-05

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net