DOI:10.16016/j.1000-5404.1994.05.001

放射损伤及放烧复合伤对小肠上皮损害的量效研究*

论著

栗永萍 程天民 刘贤华 (第三军医大学预防医学系防原医学教研室) 630038

提 要 用287只小鼠分别以变动照射剂量(8～26 Gy,8个剂量)和固定烧伤深度(15%Ⅱ°),变动烧伤面积(5%、10%、25%Ⅱ°)和固定照射剂量(12 Gy)致放烧复合伤(放烧),与同剂量单纯放射损伤(单放)相对比,以小肠隐窝计数和氚-胸腺嘧啶脱氧核苷(^{3}H-TdR)参入量为基本指标,结果说明放烧和单放时肠上皮效应与致伤因素间存在肯定而显著的量效关系,提出了系列数据和公式。照射剂量是决定效应的主要因素。发现12～16 Gy照射复合15%Ⅱ°烧伤和12 Gy复合3种烧伤伤情,均显示放烧的肠上皮修复较同剂量单放为好,剂量修饰系数(DMF)为1.20,进一步证实了一定程度烧伤有促进放射损伤肠上皮再生期的修复作用。18～26 Gy照射后,几乎无存留肠上皮干细胞对烧伤因素产生反应,故未显示上述效应。

关键词 放烧复合伤;量效关系;肠上皮
中图法分类号 R818.74

小肠上皮对电离辐射十分敏感,特别在肠型放射病时,成为主要的危象器官。我们以往研究发现小鼠12Gy照射复合15%Ⅲ°烧伤后,肠上皮再生期的修复较单纯12 Gy照射者为好[1]。本文进一步研究不同照射剂量、不同烧伤面积与肠上皮变化之间的量效关系,探讨肠上皮变化规律,为深入研究复合效应及机理提供基础。

1 材料与方法

昆明种健康雄性小鼠287只,体重28±2 g。

分设正常对照组(正常组)、8个剂量的单纯放射损伤组,即8、8.5、12、15、16、18、20、26 Gy(单放组)以及放烧复合伤组,即上述8个照射剂量分别复合15%Ⅱ°烧伤和固定12 Gy照射,分别复合5%、10%、15%和25%Ⅱ°烧伤。共20个组,每组7～10只动物。放烧组于烧伤后每只鼠立即腹腔注射生理盐水1.5 ml,每天2次,共注射2 d,以抗烧伤早期休克。为便于对照,对单放组动物也同样注射生理盐水,实验证明,单放组经此处理与未作处理者并无显著差异。

致伤条件:放射损伤用^{60}Co γ线全身一次照射,照射距离1.5 m,照射量率0.44～0.56 Gy/min。放烧动物背部剪毛后,用3%凝固汽油燃烧7 s致Ⅱ°烧伤(经病理检查证实。烧后30 min内与单放组动物同时照射。所有实验动物,致伤前后均自由饮水进食。

致伤动物于伤后48和(或)72 h颈脱臼活杀取材。活杀前1 h,双侧腹股沟注射氚-胸腺嘧啶脱氧核苷(^{3}H-TdR)7 μCi/只。取全小肠的近端1/2肠段制成卷肠切片[2],光镜观察,作隐窝计数;远端1/2肠段作放射性液体闪烁计数测定(液闪)。

定量结果经医用统计程序包作方差分析,多重比较(FLSD法-F保护下的最小差值法,即以$P<0.05$作为显著界线)以及线性拟合。

2 结果

2.1 小肠形态观察及隐窝计数

小鼠受8、8.5 Gy照射的单纯放射损伤和放烧复合伤后小肠即发生一定程度损伤,但未见典型畸形细胞形成,突出的病理变化是,与正常组比较,小肠绒毛明显缩短,隐窝段明显增高($P<0.05$)。

12～26 Gy单放组及相应的放烧组动物,肠上皮均发生典型放射病的病理变化。所不同的是12～16 Gy单放及相应的复合伤在伤后72 h,肠上皮出现不同数量的再生隐窝,而18～26 Gy单放及相应的复合伤则极少或全无再生隐窝出现;对卷肠切片的隐窝进行逐一计数,结果表明,12～16 Gy单放各剂量组的隐窝数量显著少于相应的放烧组($P<0.05$),18～26 Gy单放组与相应的放烧组之间差异不显著。结果列于表1。

表1 伤后72 h小肠隐窝计数

Tab 1 The number of intestine crytes 72 h post-injury

Doses (Gy)	Radiation $\bar{x}\pm s$(个)	Percentage of normal control %	Radiation-burn $\bar{x}\pm s$ (个)	Percentage of normal control %
0	(4073±58 as nornal control)			
12	2153±39	52.86△	2971±44※	72.94△※
15	1345±32	33.02△	2045±21※	50.21△※
16	1219±20	29.03△	1844±16※	45.27△※
18	103± 8	2.53△	129± 7	3.17△
20	27± 5	0.07△	34± 4	0.08△
26	5±0.2	0.01△	6±0.3	0.01△

※: the radiation groups compared to the radiation burn group at the same doses, $P<0.05$;

△: the two injury groups compared to the normal control group, $P<0.05$.

* 国家自然科学基金资助项目,No. 39100119

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

2.2 小肠^{3}H-TdR 参入量测定

单放组或放烧组均当照射剂量增大时，小肠^{3}H-TdR 参入量减少，呈非常显著负相关 $P<0.01$（图1，2）。伤后72 h，对单放各剂量组^{3}H-TdR 参入值作线性拟合，$y=-5809.44+162770/x$，$r=0.9980$；放烧组为$y=52028.3-16054.2$ LNX，$r=0.9884$（y 为^{3}H－TdR 参入量，x 为照射剂量）。

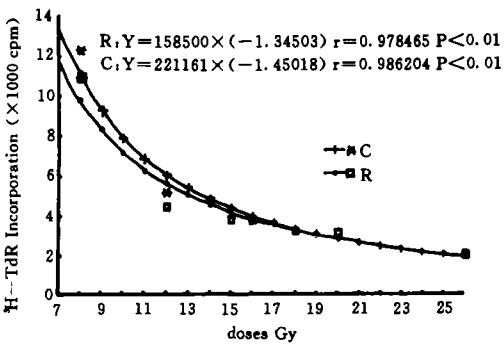


图1 伤后48 h 时小肠^{3}H－TdR 参入量与照射剂量的关系

Fig 1 Correlate ^{3}H-TdR inncorporation number of intestine with irradiated dosage in 48 h post injury

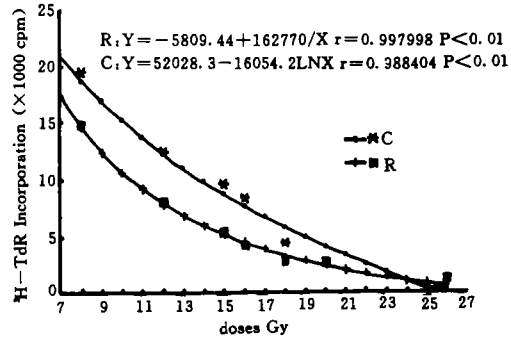


图2 伤后72 h 时小肠^{3}H－TdR 参入量与照射剂量的关系

Fig 2 Correlate ^{3}H-TdR incorporation number of intestine irradiated dosage in 72 h post injury

值得注意的是，在不同剂量段，复合效应有不同表现（表2）。单放组参入量达正常组50%所需的照射剂量为14.1 Gy，放烧组为16.9 Gy，比单放组提高了2.8 Gy，剂量修饰系数（DMF）为1.20。与前述的隐窝剂量效应结果相同。这也进一步证实了烧伤减轻了射线对肠上皮损伤的剂量效应。

表2 各伤组^{3}H－TdR 参入量为正常组的百分率（%）

Tab 2 The ^{3}-TdR incorporation number in percentage of the contol

Doses	48 h post-injury		72 h post-injury	
	Radiation	Radiation-burn	Radiation	Radiation-burn
0	（以正常组11893±304 cpm 为100%）			
8	90.53	102.40※	123.16△	162.00△※
8.5	80.81△	88.04△※	112.44△	143.61△※
12	36.92△	43.00△※	65.65△	103.41※
15	32.31△	33.77△	43.04△	78.10△※
16	31.86△	32.28△	33.48△	67.91△※
18	27.08△	26.96△	22.60△	27.39△
20	26.02△	24.54△	2.88△	21.21△
26	18.81△	22.63△	7.86△	8.53△

△：two injuried groups compared to the normal control groups, $P<0.05$;

※：radiation groups compared to the radiation burn groups at the same doses, $P<0.05$.

2.3 12 Gy 合并不同烧伤伤情的复合效应

12 Gy 复合5%、10%、15%、及25%烧伤后，各组小肠隐窝数和^{3}H-TdR参入量（图3）均显著高于单放12 Gy组（$P<0.05$），^{3}H-TdR 参入量的变化与隐窝数一致，以所复合的烧伤面积与^{3}H-TdR 参入量作线性拟合，当复合烧伤面积在25%以下范围内，随烧伤面积增大而^{3}H-TdR参入量增加，$y=16219.5x^{0.142931}$，$r=0.9987$，$P<0.01$（y 为^{3}H-TdR 参入量，x 为烧伤面积）。

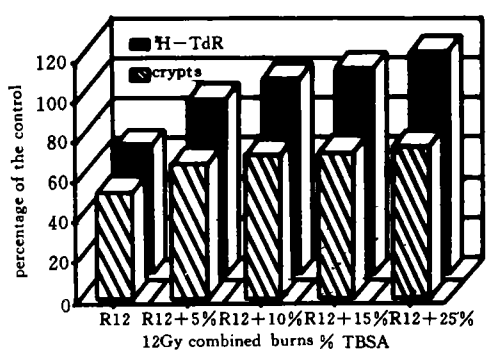


图3 12 Gy 复合不同面积烧伤后小肠隐窝及^{3}H-TdR 参入量的变化

Fig 3 Changes of ^{3}H-TdR incorporation of intestinal crypts of mice inflicted with 12 Gy radiation combined burns

3 讨论

本实验以小肠隐窝计数和^{3}H-TdR 参入量作为形态和功能相结合的基本观测指标，用分别固定烧伤面积复合不同照射剂量和固定照射剂量复合不同烧伤面积，进行系统的量效研究。发现在放射损伤和放烧复合伤中，致伤因素与肠上皮变化之间存在明显的、肯定的量效关系。8种照射剂量单纯放射损伤及分别合并15%

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

Ⅱ°烧伤的放烧复合伤，均是随照射剂量增大而损伤加重，呈非常显著的正相关关系，其中照射剂量是决定肠上皮效应的主要因素。在本实验条件下，小鼠受8、8.5 Gy照射者发生极重度骨髓型放射病；12、15、16 Gy照射者为轻型肠型、18 Gy以上为重型肠型放射损伤。这三型放射损伤及相应的放烧复合伤的肠上皮剂量效应，有着重要的差别。

在12 Gy以上的6个剂量照射组，伤后72 h的小肠隐窝计数及^{3}H-TdR参入量，在16 Gy以下和18 Gy以上有着鲜明的差异。12～16 Gy照射量时，肠上皮干细胞有一定程度的保存，遂有以后的再生修复；而18、20及26 Gy 3组，尽管仍显示剂量增大而损伤有所加重，但其间的差异明显缩小，这是由于达18 Gy以上照射后，肠上皮干细胞几乎都已丧失殆尽的缘故。

复合烧伤后与单纯放射损伤相比较，发现15% Ⅲ°烧伤对12～16 Gy照射所致的肠上皮损伤有促进修复的作用，剂量修饰系数(DMF)为1.20，对18～26 Gy照射者未显示明显差异；复合25%以下Ⅲ°烧伤能促进12 Gy照射所致肠上皮损伤的修复，并随烧伤面积增大而益加显著。这些事实进一步扩展并证实了一定程度的烧伤，可促进尚保存有干细胞的损伤肠上皮进行再生修复，如干细胞全已丧失，就没有效应细胞对烧伤后的促进因素发生反应，也即显示不出这种促进修复作用。

一般认为，复合伤的复合效应多表现为相互加重，因此将复合伤称为“相互加重综合征”，这大多是基于死亡率等方面的实验结果得出的结论[3,4]。但我们以往的工作[1]，特别经本实验研究，反复证实了一定程度的烧伤可促进放射损伤肠上皮再生期的修复。这是对复合效应的新的认识和补充。

参考文献

1 Su yongping, Cheng Tianmin. Effects of combined radiation-burn injury on intestinal epithelium in mice. Journal of Medical College of PLA, 1987, 2(1): 59～63

2 李元敏，胡凤华，刘雪桐. 小白鼠全小肠切片制作法及其在电离辐射效应研究中的应用. 中国人民解放军军事医学科学院院刊，1979，(1)：127～130

3 Valeriote FA. The combined effects of thermal trauma and X-irradiation on early mortality. Rad Res, 1964, 22: 693～702

4 Baker DG, Valeriote FA. Effects of thermal burn and X-irradiation early mortality. Pro. Soc. Exp. Biol Med, 1966, 121: 1275

(收稿：1993-11-16；修回：1994-04-13)

Studies of dosage-dependent effect of radiation and combined radiation-burn injuries on intestinal epithelium in mice

Su Yongping, Chen Tianmin, Liu Xianhua (Department of Radiation Medicine, Third military Medical College, Chongqiong, 630038)

Abstract Two hundred and eighty-seven were randomized into different groups and inflicted with whole body irradiation in 8 dosages from 8 to 26 Gy or a combined injury of radiation in 8 dosages same as those mentioned above and full thickness burns from 5% to 25% TBSA respectively to observe the dosage-dependent effects of the injuries on the intestinal epithelium. It was found that radiation, no matter when it was administered singly or combinedly with burns, played the main role to determine the injury severity of the intestinal epithelium and there was a singificant correlation of the severity of epithelial damages with the dosages of radiation, which implies that a definite dosage-effect relationship existed when the radiation injury on the intestinal epithelium was studied. The repair of the intestinal epithelium was significantly faster in the mice injured with the combination of radiation in 12 Gy, 15 Gy and 16Gy and 5%, 10%, 15% and 25% TBSA full thickness burns than in those mice injured with the same dosages of radiation alone ($P < 0.05$), which indicates that burn injury is able to promote the repair of intestinal epithelium. The dose modifying factor was 1.20. When radiation from 18 to 26 Gy was given, the stem cells of the intestinal epithelium were almost entirely destroyed. Thus the promoting effect of combined burn injury could not be observed.

Key words combined radiation-burn injury; dosage-dependent effect; intestinal epithelium

※ The Project Supported by the National Natural Science Foundation of China

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