

国际放射防护委员会第 118 号出版物

**关于组织反应的声明及  
正常组织器官的早期和晚期辐射效应  
——辐射防护中的组织反应阈剂量**

刘 强 李峰生 高 玲 徐 畅 刘长安 译  
刘长安 王继先 樊飞跃 叶常青 校

中国原子能出版社

## 图书在版编目(CIP)数据

关于组织反应的声明及正常组织器官的早期和晚期辐射效应：辐射防护中的组织反应阈剂量 / 刘强等译. — 北京：中国原子能出版社，2014. 7

ISBN 978-7-5022-6337-9

I. ①关… II. ①刘… III. ①辐射防护 IV. ①TL7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 173847 号

## 内 容 简 介

ICRP 第 118 号出版物详尽地评述了人体各个器官、组织或系统对电离辐射早期和晚期反应及其剂量阈值，是对电离辐射确定性效应（组织反应）二十多年的发展变化的更新、整合和总结。该书第一部分编入了 ICRP 2011 年 04 月发布的“关于组织反应的声明”。第二部分从组织/器官的辐射反应、正常组织反应的修饰和组织/器官与辐射敏感性相关的剂量阈值等四个方面详细阐述了电离辐射生物作用机制的最新进展，同时给出了各器官和组织阈剂量更新的依据和理由。特别对电离辐射致心血管疾病和眼晶状体损伤诱发放射性白内障的剂量-效应关系做了系统评估。ICRP 首次在该书中评述前苏联发生的慢性放射病的剂量-效应关系。该书还总结了缓解和加剧辐射组织反应的药物，包括抗氧化剂、自由基清除剂、抗炎药、细胞因子、代谢物、烷化剂和抗血管生成药等，便于辐射防护和辐射增敏工作实践中参考和应用。对放射性疾病诊断标准的制修订有重要的参考价值。

## 关于组织反应的声明及正常组织器官的早期和晚期辐射效应 ——辐射防护中的组织反应阈剂量

---

出版发行 中国原子能出版社(北京市海淀区阜成路 43 号 100048)

责任编辑 肖 萍

装帧设计 马世玉

责任校对 冯莲凤

技术编辑 潘玉玲

印 刷 保定市中画美凯印刷有限公司

经 销 全国新华书店

开 本 787 mm×1092 mm 1/16

印 张 17.75 字 数 443 千字

版 次 2014 年 7 月第 1 版 2014 年 7 月第 1 次印刷

书 号 ISBN 978-7-5022-6337-9 定 价 68.00 元

---

网址：<http://www.aep.com.cn> E-mail：[atomep123@126.com](mailto:atomep123@126.com)

发行电话：010-68452845 版权所有 侵权必究

# 译者的话

ICRP 第 118 号出版物是评述人体确定性效应(组织反应)剂量-效应关系的专题出版物,是 1984 年的 ICRP 第 41 号出版物的更新版本,内容更加详尽。经由 20 多位科学家多年共同编写,并且经过一年多的网络公开征求意见,才于 2012 年 2 月推出 ICRP 第 118 号出版物的正式版本。

ICRP 第 118 号出版物详尽地评述了人体各个器官、组织或系统对电离辐射早期反应和晚期反应及其剂量阈值,是对电离辐射的确定性效应(组织反应)二十多年的发展变化的更新、整合和总结。该书第一部分编入了 ICRP 2011 年 4 月发布的“关于组织反应的声明”。第二部分从组织/器官的辐射反应、正常组织反应的修饰和组织/器官与辐射敏感性相关的剂量阈值等 4 个部分详细阐述了电离辐射生物作用机制的最新进展,同时给出了各器官和组织阈剂量更新的依据和理由。特别对电离辐射致心血管疾病和眼晶状体损伤诱发放射性白内障的剂量-效应关系做了系统评估。ICRP 首次在该书中评述苏联发生的慢性放射病的剂量-效应关系。该书还总结了降低和提高辐射组织反应的药物,包括抗氧化剂、自由基清除剂、抗炎药、细胞因子、抗代谢物、烷化剂和抗血管生成药等,便于辐射防护和辐射增敏工作实践中参考和应用。

白光研究员提议将 ICRP 第 118 号出版物译成中文,得到潘自强院士的大力支持,刘华总工程师联系获得了 ICRP 中文版权。中国医学科学院放射医学研究所樊飞跃所长在白光研究员协助下组建了翻译组。翻译组由中国医学科学院放射医学研究所刘强研究员、徐畅博士、王继先研究员,中国疾病预防控制中心辐射防护与核安全医学所的高玲博士、刘长安研究员,第二炮兵总医院李峰生博士组成,由刘强研究员任组长。为了便于统一用词,先由高玲博士和李峰生博士译出(叶常青研究员和刘长安研究员校)名词术语,发给译者。各译者译出初稿后译者交换互校,再由王继先研究员和刘长安研究员分别校对,最后由刘长安和王继先研究员通校全书。潘自强院士抽审部分译稿。

译校者本着充分尊重英文原意,并尽可能以通俗易懂的措辞进行中文表达的原则,但译校者专业水平和能力所限,难免错漏,欢迎批评指正。

该出版物对放射医学、辐射防护和放射学相关专业人员、科研人员,以及大专院校相关专业师生具有重要的参考价值。

译者

2014 年 6 月 16 日



# 国际放射防护委员会(ICRP)年报

## 国际放射防护委员会出版

### 目标与范围

国际放射防护委员会(ICRP)是电离辐射防护领域的主要国际机构。ICRP 是正式注册的非官方独立公益组织,于 1928 年在国际放射学代表大会上成立,其目的在于使公众受益于放射防护领域的科学进展。国际放射防护委员会对于与电离辐射相关的危险提出防护的建议和指南,辐射来源包括在医学、一般工业及核工业领域被广泛应用的人工辐射源,以及天然辐射源。这些报告和建议书大约每年以期刊《国际放射防护委员会年报》的方式出版 4 期。每期均会对某一特定领域进行深入的阐述。

订购者在每期报告出版后即可收到,以便尽快获取这个重要领域中的最新进展。尽管很多读者倾向于获得一整套 ICRP 的报告和建议书,但是对于某些个人和组织,也可提供他们所感兴趣的某一领域的单行本。请从书商、期刊订阅机构,或者直接从出版商处订购。

ICRP 由 1 个主委员会、1 个科学秘书和 5 个分委会组成。5 个分委会分别为:辐射效应、照射剂量、医学防护、ICRP 建议书的应用和环境保护委员会。主委员会由一位主席和 12 位委员组成。一个分委会通常包括 10~15 名成员。现在的委员构成主要是生物学家和医生,物理学家也占到相当比例。

ICRP 由工作会议形成意见,任务组准备报告的方式来工作。一个任务组通常由 1 名 ICRP 委员主持工作,包括多名非 ICRP 成员的专家。可见,ICRP 是一个由放射防护各个领域专家组成的独立的国际网络。在任何时候都有大约 100 名知名的科学家和政策制定者为 ICRP 工作。任务组负责起草各个领域的文件,然后交由主委员会审订,最终由主委员会批准通过后,以《国际放射防护委员会年报》的形式出版。

### 国际放射防护委员会

科学秘书:C. H. Clement, ICRP, Ottawa, Ontario, 加拿大; sci.sec@icrp.org

主席:Dr. C. Cousins, Department of Radiology, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, 英国

副主席:Dr. A. J. González, Argentina Nuclear Regulatory Authority, Buenos Aires, 阿根廷

### 2010—2013 ICRP 主委员会成员

#### 名誉委员

J. D. Boice Jr, Rockville,  
MD, 美国

O. Niwa, Chiba, 日本

R. H. Clarke,  
Hampshire, 英国

J. R. Cooper, Didcot, 英国	潘自强, 北京, 中国	B. Lindell, Stockholm, 瑞典
J. Lee, Seoul, 韩国	R. J. Pentreath, Cornwall, 英国	C. D. Meinhold, Brookhaven, NY, 美国
J. Lochard, Fontenay-Aux-Roses, 法国	R. J. Preston (至 2011 年 10 月), F. A. Mettler Jr., Research Triangle Park, NC, 美国	Albuquerque, NM, 美国
H.-G. Menzel, Genève, 瑞士	N. Shandala, Moscow, 俄罗斯	W. K. Sinclair, Escondido, CA, 美国
W. Morgan (自 2011 年 11 月), E. Vañó, Madrid, 西班牙 Pacific Northwest National Laboratory, 美国		C. Streffer, Essen, 德国

准备此报告的任务组成员：

正式成员

F. A. Stewart (主席)

A. V. Akleyev

M. Hauer-Jensen

J. H. Hendry

N. J. Kleiman

T. J. MacVittie

通讯成员

B. M. Aleman

A. B. Edgar

K. Mabuchi

C. R. Muirhead

R. E. Shore

W. H. Wallace

# 目 录

客座编辑的话	1
国际放射防护委员会(ICRP)关于组织反应的声明	5
正常组织器官的早期和晚期辐射效应——辐射防护中的组织反应阈剂量	7
前言	9
执行要点	11
术语	15
<b>1 引言</b>	25
1.1 报告目的	25
1.2 电离辐射组织反应的定义和性质	25
1.3 细胞和组织辐射效应一般原理	28
1.4 参考文献	37
<b>2 组织和器官对辐射的反应</b>	41
2.1 造血和免疫系统	41
2.2 消化系统	51
2.3 生殖系统	58
2.4 皮肤	63
2.5 心脑血管系统	68
2.6 眼	84
2.7 呼吸系统	101
2.8 泌尿道	106
2.9 肌肉骨骼系统	113
2.10 内分泌系统	115
2.11 神经系统	119
2.12 参考文献	125
<b>3 正常组织反应修饰剂</b>	171
3.1 术语	171
3.2 作用机制	171
3.3 修饰剂对组织辐射反应的影响	177
3.4 参考文献	210
<b>4 与器官和组织辐射敏感性有关的阈剂量</b>	237
4.1 引言	237
4.2 造血和免疫系统	237
4.3 消化系统	239
4.4 生殖系统	239

4.5 皮肤 .....	240
4.6 心脑血管系统 .....	240
4.7 眼 .....	242
4.8 呼吸系统 .....	250
4.9 泌尿道 .....	250
4.10 肌肉骨骼系统.....	250
4.11 内分泌系统.....	251
4.12 神经系统.....	251
4.13 结论.....	251
4.14 参考文献.....	252
附录 A 辐射照射与晶状体浑浊或白内障研究摘要 .....	257
缩略语表.....	273

# 客座编辑的话

## 漫漫长路

1928 年,国际 X 射线和镭防护委员会(IXRPC)的第一份建议书告诫“应该防范的已知效应为:(a)浅表组织损伤;(b)内脏器官功能紊乱和血液学改变”(ICR,1929)。当时推荐的防护措施包括限制工作时间、避免不必要照射以及在一些情况下使用屏蔽措施。在当时以及之后出版的 IXRPC 建议书中,关注的焦点是与生物效应有关的防护,而当时推测这些生物效应仅仅在受到高于某阈剂量的照射时才会出现。

1950 年,在英国伦敦举行的国际放射学会议期间,将 IXRPC 改组为国际放射防护委员会(ICRP),与此同时,主要依据第二次世界大战期间积累的科学证据,将 1928 年给出的辐射效应范围广泛扩展。ICRP 1950 年建议书(ICRP,1951)中考虑的辐射效应包括:(1)浅表损伤;(2)对机体的一般效应,尤其是血液和造血器官,例如发生贫血,白血病;(3)诱发恶性肿瘤;(4)其他有害效应,包括白内障、肥胖,生育力受损以及寿命降低;(5)遗传效应。

1950 年建议书中还发表了下列有重大意义的声明:

鉴于我们作出判断所依据的许多证据的实质尚不完全清楚,加之已知某些辐射效应是不可逆且可积累的,因此强烈建议要尽所有努力将各类电离辐射照射降低到尽可能低的水平。

由于提到了比之前认定的水平要低很多的辐射照射也可能会引起有害效应,该声明已成为辐射防护发展的出发点,逐渐促使 ICRP 采纳了构建当前辐射防护体系的原则。

在 20 世纪 60 年代采纳该声明的第一项成果就是将辐射效应分为“急性”效应和“晚期”效应两类。另一项成果是在 70 年代中期被详细阐述的最优化原则,就是要协调以下两方面,既由于低剂量与晚期效应之间关系的不确定性而保持必要的谨慎,又要考虑由活动带来收益给出的社会正当性从而希望活动得以延续。

题名为《国际放射防护委员会建议书》的第 9 号出版物(ICRP,1966),首次针对将辐射效应分列成现在称之为“组织反应”和“随机性效应”的两类进行了认真讨论。虽然这种分类反映了可能的生物学机制不同,但是其理念主要在于实用性,以便用简单的方式来定义辐射防护目标:“防止急性辐射效应,并将晚期效应的危害限制在一个可接受的水平”。

在随后的数十年中,委员会在这一分类基础上不断丰富和巩固其防护体系,并反映了由于流行病学和放射生物学的进展而带来的有关辐射效应知识的积累。随着时间的推移,该术语虽有改变,但是其基本的防护途径未发生根本性改变。第一次演变是引入非随机性效应和随机性效应之区分,以替换急性和晚期这种分类方法(ICRP,1977),并将非随机性效应进一步区分为早期和晚期效应(ICRP,1984)。接下来的一步是引入术语“确定性”以替代术

语“非随机性”(ICRP, 1991)。最近,委员会采用术语“组织反应”替代术语“确定性效应”(或用作同义词)(ICRP, 2007)。

正如本书所反映的那样,在过去的十年中,人们对辐射生物效应机制的理解已有了较大进展。本书对辐射引起的眼晶状体效应提供了最新见解,并审查了辐射引起循环系统效应的最佳可用资料。令人欣慰的是,没有发现其他器官和组织会出现前所未知的有害效应的证据。本书也未引入任何新的信息来改变保护人类健康的两个互补目标:“管理和控制电离辐射受照,以防止确定性效应(组织反应)的发生,并将随机性效应的危害降低到可合理达到的程度”(ICRP, 2007)。

本出版物中包含的有关组织反应的声明,反映了我们对辐射效应掌握的最新科学信息。为防止急性照射和迁延照射诱发白内障,依据其名义阈剂量为 0.5 Gy 的假定,新推荐了与此相当的用于眼晶状体所受职业照射的剂量限值。虽然如此,本出版物还是明确地建议实行防护最优化,不仅使受照剂量处于名义阈剂量以下,还要考虑将名义阈剂量应用于人群时的不确定性,以及阈剂量数值大小甚至阈剂量是否存在等不确定性。

委员会未就眼晶状体所受公众照射推荐新的剂量限值,因为委员会认为现有的限值对眼晶状体已有足够的防护,且降低该限值可能会带来不必要的限制。考虑到使用的有效剂量限值仅为 1 mSv/a,在任何明显时段眼晶状体优先受照的可能性都很低,以及眼晶状体受照剂量低于相应限值时的防护最优化等因素,在计划照射情况下公众中任何人员的眼晶状体的终身所受照射剂量超过名义阈剂量 0.5 Gy 是不太可能的。

与辐射诱发白内障相比,有关辐射引发循环系统效应的科学证据还不是很确定。现已明确的是高剂量照射时存在循环系统效应,但是引发这类效应的风险是否会扩及到可能诱发这类效应的高剂量医疗照射外的其他照射,以及远高于公众和职业照射剂量限值和参考水平的照射,对此还不清楚。本出版物认为循环系统疾病的吸收剂量阈值可能低至 0.5 Gy,该剂量可使约 1% 的受照个体在照射后 >10 年时发生心脑血管疾病。然而还不清楚急性照射、迁延照射和慢性照射的阈剂量是否相同,还缺乏证据,目前只能假定所有照射情况下的阈剂量是相同的。此外,循环效应的诱发机制仍不是很清楚,甚至连关键靶器官都不是很确定。因此,委员会只是在组织反应的声明中谨慎地写入了有关循环系统效应的陈述,而不是引入新的剂量限值。

本出版物在完全认识辐射健康效应的漫漫长路上无疑是一个里程碑。ICRP 将继续对新的科学研发和发展趋势进行系统而充分的评述。在更多地认识了辐射健康效应的原本机制、尤其是阈剂量的存在与否时,就可能需要研究防护体系如何朝着更加凸显防护最优化作用的方向发展,以便将我们对组织反应的更为广泛的认识考虑在内。

**Christopher Clement**  
ICRP 科学秘书

**Jacques Lochard**  
ICRP 主委员会委员  
ICRP 第四分委员会主席

## 参考文献

- ICR, 1929. International Recommendations for X-ray and Radium Protection. A Report of the Second International Congress of Radiology. P. A. Nordstedt & Sörner, Stockholm, pp. 62-73.
- ICRP, 1951. International recommendations on radiological protection. Revised by the International Commission on Radiological Protection and the 6th International Congress of Radiology, London, 1950. Br. J. Radiol. 24, 46-53.
- ICRP, 1966. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 9. Pergamon Press, Oxford.
- ICRP, 1977. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 26. Ann. ICRP 1(3).
- ICRP, 1984. Nonstochastic effects of ionizing radiation. ICRP Publication 41. Ann. ICRP 14(3).
- ICRP, 1991. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. Ann. ICRP 21(1-3).
- ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37(2-4).

(高 玲译;刘长安审校)



# 国际放射防护委员会(ICRP) 关于组织反应的声明

ICRP 第 118 号出版物,第一部分

委员会 2011 年 4 月 21 日批准

(1) 委员会 2007 年发布了新的放射防护建议书 (ICRP,2007), 正式代替委员会 1990 年建议书 (ICRP,1991a)。修订后的建议书包括了对辐射所致非癌症健康效应危害的考虑。这些效应,以前称为确定性效应,由于日益认识到其中有些效应并不是仅仅在受照时决定,在受辐射照射之后也可被诱发,因此,现在被称为组织反应。从前,委员会曾从不同角度评议了非癌症健康效应:第 41 号出版物针对低传能线密度(LET)电离辐射 (ICRP,1984),第 58 号出版物针对高 LET 辐射 (ICRP,1990),第 59 号出版物关于皮肤 (ICRP,1991b),第 85 号出版物针对皮肤和眼 (ICRP,2000)。

(2) 当前,委员会对近期流行病学证据的评议提示,有些组织反应,尤其是那些很晚才会表现出来的效应,阈剂量低于或可能低于以前的考虑。对于眼晶状体,以吸收剂量表示的白内障的阈值现在考虑为 0.5 Gy。

(3) 对于计划照射情况下职业照射的眼晶状体当量剂量限值,委员会现在建议:规定的连续 5 年期间,年平均当量剂量,20 mSv;任何 1 年中的当量剂量,50 mSv。

(4) 虽然仍存在不确定性,应该让执业医师认识到心脏或脑循环疾病的吸收剂量阈值可能低至 0.5 Gy。一些复杂的介入放射学程序中,患者剂量可达到这一水平,因此,此类情形下需要对防护最优化予以特别重视。

(5) 委员会继续建议,防护最优化适用于所有照射情况类型和照射分类。基于最近的证据,委员会进一步强调,不仅对全身照射的防护应最优化,而且对于特定组织(特别是眼晶状体、心脏和脑血管系统)的防护也应实现最优化。

## 参考文献

- ICRP,1984. Nonstochastic effects of irradiation. ICRP Publication 41. Ann. ICRP 14 (3).  
ICRP,1990. RBE for deterministic effects. ICRP Publication 58. Ann. ICRP 20 (4).  
ICRP,1991a. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. Ann. ICRP 21 (1-3).  
ICRP,1991b. Radiation effects on the skin. ICRP Publication 59. Ann. ICRP 22 (2).  
ICRP,2000. Radiopathology of skin and eye and radiation risk. ICRP Publication 85. Ann. ICRP 30 (2).

ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37 (2-4).

(刘长安,白光泽)

# 正常组织器官的早期和晚期辐射效应

## ——辐射防护中的组织反应阈剂量

ICRP 第 118 号出版物, 第二部分

委员会 2011 年 10 月批准

**摘要:**本报告从辐射防护的角度对正常组织和器官的早期和晚期辐射效应进行了综述。本报告起始于第 103 号出版物(ICRP, 2007)中的建议,按发生率为 1% 水平来定义组织损伤的“实用”阈剂量,并为此提供了最新的评估。阈剂量的评估是以发病率和死亡率为终点,对受到急性照射、分割照射或慢性照射后的所有器官系统进行的。器官系统包括造血系统、免疫系统、生殖系统、循环系统、呼吸系统、肌肉骨骼系统、内分泌系统和神经系统,以及消化道和泌尿道、皮肤和眼。

因为最近有证据表明,在较低剂量辐射照射后循环系统疾病和白内障的发生率高于预期,因而其阈剂量似乎比先前的推荐值要低,所以对这两者给予了特别关注。发生率升高的主要原因是由于受照后直到作出评估的时间有所延长。从防护的角度来说,基于很长随访期评估得到的阈剂量与职业人员或公众最为相关,例如,原子弹爆炸幸存者有着 40~50 a 的随访期。由于癌症患者有竞争性死亡诱因,因此由他们提供的放射治疗数据通常只是使用了较短的随访期,因而在那种情况下由较早时候评估得到的辐射诱导循环系统疾病的危险是较低的。

已有各种生物响应的修饰剂被用于减缓许多组织的晚期效应。这些修饰剂包括抗氧化剂、自由基清除剂、凋亡抑制剂、抗炎剂、血管紧张肽转换酶抑制剂、生长因子和细胞因子。这些修饰剂的剂量修饰因子,在很多情况下为 1.1~1.2, 少数情况下为 1.5~2, 表明这些修饰剂可能会使已知受照情况的阈剂量提高。与之相反,以前曾被熟知为细胞毒素的一些药物能够增加辐射响应,例如代谢物、烷化剂、抗血管生成药物和抗生素,以及遗传和并存疾病因素。

大部分组织对分割照射都有宽容效应,以至于为达到某指定终点采用分割照射时的总剂量要高于采用单次照射时的剂量。然而在受到总剂量较低的照射之后,反应的显现很晚,尤其是对于白内障和循环系统疾病,辐照所用剂量率似乎并不会改变其低发生率。这提示在低剂量水平时,这些病例中的损伤是由不可修复的单击事件引起的。对于这两种组织来说,不管辐射照射所用的剂量率如何,都建议将阈剂量定为 0.5 Gy 以供实际应用,将来研究可能会进一步阐明此判断。

**关键词:**正常组织;组织反应;阈剂量;正常组织辐射响应;生物响应修饰剂

**ICRP 作者代表**

F. A. STEWART ,A. V. AKLEYEV, M. HAUER-JENSEN, J. H. HENDRY, N. J. KLEIMAN, T. J. MACVITTIE, B. M. ALEMAN, A. B. EDGAR, K. MABUCHI, C. R. MUIRHEAD, R. E. SHORE, W. H. WALLACE

**参考文献**

ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37(2-4).

(高 玲译;刘长安,王继先审校)

# 前　言

本书由 ICRP 第一分委员会的一个任务组按照以下议题范围起草：综述和评价电离辐射引起正常组织发生非癌性效应的相关文献，其中既涉及癌症病人放疗时或在事故中受到的高剂量照射，也涉及事故期间和职业照射中或其他等级不明的事件中所受到较低剂量的持续照射。该综述起始于第 103 号出版物 (ICRP, 2007) 中的建议，而低剂量辐射照射后白内障和循环系统疾病发生率高于预期的近期报道也突出了该书的必要性。

本书无意于提供一篇详尽无遗的文献综述，只是想提供关于辐射损伤阈剂量评价的详尽证据，并将其应用于辐射防护中的剂量限值。基于实验系统信息支持的有关人体数据的分析，将人体所有主要组织和器官受急性照射、分割照射和慢性照射所致辐射损伤的发生率，作为可量化的终点来考虑。探讨了可能的修饰剂对正常组织固有辐射敏感性的影响，这涉及能加剧或减轻辐射损伤的化合物，及其改变基本阈剂量的能力。本报告特别关注白内障和循环疾病的最新信息，这些信息表明在长期随访后确定的阈剂量似乎比早先考虑的阈剂量要低很多。

任务组成员如下：

F. A. Stewart(主席)

M. Hauer-Jensen

N. J. Kleiman

A. V. Akleyev

J. H. Hendry

T. J. MacVittie

通信成员：

B. M. Aleman

K. Mabuchi

R. E. Shore

A. B. Edgar

C. R. Muirhead

W. H. Wallace

收到了来自 J. Cooper, J. W. Hopewell, M. P. Little, A. Real, M. Robbins, T. Seed 和 E. Vanó 很多有用的意见。

本报告撰写期间的第一分委员会成员：

J. Preston (主席)

A. Akleyev (至 2009)

T. Azizova (2009 起)

M. Blettner (至 2009)

R. Chakraborty

S. Darby (2009 起)

J. Hendry (秘书)

W. Morgan

C. Muirhead (至 2009)

N. Nakamura (2009 起)

O. Niwa (至 2009)

D. Preston (至 2009)

E. Ron (至 2009)

W. Ruhm

S. Salomaa (2009 起)

A. Sigurdson (2009 起)

R. Shore (至 2009)

F. Stewart

D. Stram (2009 起)

M. Tirmarche

R. Ullrich (至 2009)

R. Wakeford (2009 起)

P. K. Zhou

## 参考文献

ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37(2-4).

(高 玲译; 刘长安, 王继先审校)

# 执行要点

(1) 委员会对第 103 号出版物(ICRP, 2007)中的辐射防护体系发布了修改建议,包括对辐射所致非癌性效应带来的健康危害的考虑。这些效应以前称为“确定性效应”,但是由于人们越来越认识到这些效应不完全决定于受到辐射的时刻,许多类型的组织反应在受辐射照射后可以被修饰,因此现在称这些效应为“组织反应”。之前,委员会在第 41 号出版物(ICRP, 1984)、第 58 号出版物(ICRP, 1990)、第 59 号出版物(ICRP, 1991)以及第 85 号出版物(ICRP, 2000)中分别对低 LET 辐射、高 LET 辐射、皮肤,以及皮肤和眼的非癌性健康效应的各个方面进行了综述。

(2) 最近,委员会对低 LET 辐射所致非癌性健康效应的可用信息进行科学综述。ICRP 声明应该对眼晶状体和心血管系统的辐射效应给予特别关注,因为最近发表的文献表明,这些系统在受到比之前报道水平(ICRP, 2007)低很多的剂量照射后就可以观察到辐射效应的发生。本篇详尽综述是依据公开文献中可查阅的科学论文而撰写的。同时也参考了其他组织机构较多的评述,尤其是联合国原子辐射影响问题科学委员会(UNSCEAR, 2006)的评述。

(3) 本报告的主要重点是提供阈剂量的估算,实用的阈剂量是指仅能导致 1% 受照个体发生指定的组织或器官反应的剂量(ICRP, 2007)。估算的证据来自于放疗照射的效应、辐射突发事件和事故的效应,以及职业人员或其他人群的慢性照射效应。因为随着照后时间的延长,大部分晚期反应的发生率都会增加,阈剂量也随之降低,因此认识到对晚期反应病例的随访时间是非常重要的。本报告同时考虑了发病率终点和死亡率终点。因为缺少新的数据资料,以前的许多估算并未改变,但是有一些估算需要更改。第 2 章专注于各器官系统,首先考虑人体证据,随后使用来自临床前实验系统的证据为其提供支持。第 3 章关注已被用于修饰辐射响应的各种生物反应修饰剂。第 4 章讨论与急性照射、迁延照射和慢性照射的阈剂量有关的所有信息,以便为职业人员和公众推荐剂量限值。针对有关辐射诱发白内障的每篇早期出版物,附录 A 给出了一系列的关键表格,从而为剂量限值的修改提供合理的参考基础。

(4) 对造血抑制推荐的阈剂量值仍为急性照射阈剂量约 0.5 Gy 和慢性照射剂量率约 0.4 Gy/a。死亡率的急性照射阈剂量还与 ICRP 早先的推荐值保持不变,即未得到医疗救治时大约为 1 Gy,得到良好医疗救治时大约为 2~3 Gy。人体似乎可以耐受 1 周内 4~8 Gy 或 1~3 个月内累积 10~14 Gy 的迁延照射。骨髓受照后,采用生长因子治疗有助于提高存活率,临床前研究表明,给予良好的临床支持和采用生长因子治疗可能会使阈剂量升高到 2 倍。

(5) 在肠道照射后 6~9 d 患者早期死亡的急性照射阈剂量约为 6 Gy,妥善的医疗救治预计可使该阈剂量增加。迟发性肠道辐射毒性的发生率以及严重程度取决于辐射剂量、受照肠道的容积、分割照射方案、伴随的化疗,以及并存病和其他患者因素。照射后晚期损伤的阈剂量表明,腮腺和肝脏的辐射敏感性更高(与辐射敏感性较低的直肠比较)。最有希望

用于对肠道辐射损伤起保护作用的肠道营养策略可能包括一些细胞因子、胃肠肽激素和各种营养素。

(6) 男性和女性生殖系统的急性照射、分割照射/迁延照射和慢性照射的阈剂量,以及得出这些剂量值的依据,与先前的推荐信息实际上是一致的。对于男性生育力,分割照射/迁延照射的阈剂量与单次照射相比有减小的趋势(逆分割效应)。激素治疗对生精恢复的影响研究已在临床开展,然而疗效非常有限。已经进行了临床前研究的不同生物响应修饰剂包括激素、抗氧化剂和自由基清除剂,以及一些天然化合物。然而目前还不能认定某种化合物就一定优于其他化合物的临床效果。对于女性,由于女性卵母细胞库的容量随着年龄的增长而减少,因此生殖系统的辐射敏感性也随之增加。虽然在接受化疗(和放疗)的女性患者中进行的多项研究表明,促性腺激素释放激素(GnRH)类似物可能对卵巢功能有保护作用,但是还没有任何一项研究预期可进入随机临床试验,因此还缺乏有说服力的证据。

(7) 皮肤的早期和晚期辐射响应的主要特征与 ICRP 早先就此专题发表相关的报告相比没有变化。辐射响应取决于受照皮肤面积、剂量分割效应,以及只是表皮受照还是表皮和真皮均受照。在人体水平,可减轻早期反应的最有效试剂是抗炎剂,多不饱和脂肪酸的使用也已经在临床前系统中显示出希望。超氧化物歧化酶、成纤维细胞生长因子、卡托普利、多不饱和脂肪酸、 $\alpha$ -生育酚以及转化生长因子  $\beta$  信号通路抑制剂则在人体水平和临床前系统内都显示有希望能减轻晚期反应,剂量修正因子(DMF)为 1.1~1.2,最大 DMF 约为 1.5。

(8) ICRP 此前并未将循环系统疾病列为器官和组织受照后产生的健康危害,因为只在最近几年才有这类专题的证据引起较多关注。证据来自于放疗实践,以及核和其他放射活动后的流行病学研究。至于心血管疾病的超额相对危险是否高于卒中或脑血管疾病,目前还没有明确的研究结果。根据当前的证据可以判断出心、脑血管疾病两者的急性照射阈剂量均为 0.5 Gy(或 500 mSv,见下面关于单位的说明)。在此基础上,0.5 Gy 照射可导致受照个体在照射后  $>10$  a 时的发病率约为 1%。该发生率是附加在这些疾病的高自然发生率(在大部分发达国家,循环系统疾病死亡占所有疾病死亡的比例是 30%~50%)之上的。在一些复杂的介入程序中,心脏和脑血管系统的受照剂量可能达到 0.5 Gy。因此有关医务人员必须知晓这一新的阈剂量,并且保证对辐射防护最优化给予特别重视。然而需要强调的是,在该辐射照射剂量水平判断这些疾病的风险时还有明显的不确定性。根据现有的证据还无法判断急性照射、分割照射和慢性照射的阈剂量是否相同。就当前的目的而言,假定所有这 3 种照射的阈剂量是相同的(即约为 0.5 Gy)。

(9) 对于急性照射诱发的眼晶状体白内障,最近一些研究在长期随访后对其阈剂量进行了正式评估,这些研究表明该阈剂量约为 0.5 Gy,90%~95%置信区间包含零剂量。这比早先研究的推导值低了 10 倍。当时那些研究的随访期通常比较短,没有考虑到潜伏期随剂量的减少而有所延长,也未能用足够灵敏度的技术来检测晶状体的早期改变,剂量低于数 Gy 以下的受试者数量相对较少。根据最近的研究推导出分割照射和迁延照射的阈剂量同样约为 0.5 Gy。然而,关于后一种照射的证据主要是指晶状体浑浊,而不是指损伤视力的白内障,因为这些研究的随访时间较短。对于持续数年乃至更多年的慢性照射,多数证据都是指微小的晶状体浑浊。即使如此,也并不能说明慢性照射的累积阈剂量高于其他照射类型。目前还没有能减缓晶状体辐射损伤向浑浊或白内障发展的缓解剂,但是晶状体置换已经是一个很成熟的手术操作。

(10) 肺炎的阈剂量来自于对全肺放疗患者的研究(通常为5 a的随访期),急性照射的阈剂量为6.5 Gy,分割照射(每次照射2 Gy)的阈剂量为<18 Gy,均与之前的推荐值非常相似。甾体化合物可以缓解肺炎症状,但是还不清楚它们是否能防止晚期肺纤维化的发生。通过对乳腺癌和肺癌患者的研究,有证据表明在放疗期间给予己酮可可碱可以减轻早期和晚期肺毒性,但是血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂无显著作用。

(11) 在泌尿道中,肾是最敏感的器官,膀胱和输尿管的抗性较强(根据放疗经验推知,且随访期通常为5 a)。人体肾脏的阈剂量为:急性照射约7~8 Gy,按每次照射2 Gy的多次分割照射的阈剂量接近20 Gy。对于膀胱和输尿管的晚期反应,分割照射(每次照射2 Gy)的累积阈剂量为≤50 Gy。在临床研究和动物实验中抗炎剂均显示出不甚明确的疗效。目前最有希望用于缓解放射性肾病的临床前药物是ACE抑制剂和血管紧张肽II(A II)受体拮抗剂。临床前研究显示,照射前预防给药的DMF为1.2~1.5。

(12) 在骨骼肌肉系统,辐射照射可引起3种不同类型的非癌性骨病:放射性骨坏死、自发性骨折或无外伤骨折和骨生长异常。按每次照射2 Gy的分割照射时,股骨头坏死和肋骨骨折(5 a后)的累积阈剂量约为50 Gy,骨骼肌的累积阈剂量约为55 Gy。与成熟骨不同,生长发育中的骨对辐射更敏感,对于每次照射2 Gy的分割照射的阈剂量,通常建议的一个关键值是25 Gy。高压氧治疗仍然被认为是目前唯一能缓解这些临床反应的治疗方法。

(13) 脑部受辐射照射会对甲状腺和垂体产生直接的辐射效应,同时对下丘脑-垂体-肾上腺轴以及下丘脑-垂体-性腺轴也会产生不明显的辐射效应。所有这些信息均来自于通常用每次照射2 Gy的分割照射治疗的放疗患者。下丘脑比垂体对辐射更敏感。儿童的辐射效应包括生长激素(GH)缺乏、性早熟(较低剂量照射后)或青春期延迟(较高剂量照射后)、垂体功能减退、甲状腺功能亢进。成人的辐射效应包括高泌乳素血症、性腺功能减退、肥胖、甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进和促肾上腺皮质激素缺乏。减缓内分泌系统辐射效应的治疗策略包括:对辐射诱导GH缺乏的患儿应用GH替代品、对甲状腺激素缺乏的患者应用甲状腺激素替代治疗、对垂体受损后促性腺激素分泌减少的患者周期性重复注射GnRH。

(14) 对于按每次照射2 Gy的分割照射,脊髓损伤症状(脊髓炎)的累积阈剂量为50 Gy。该损伤高度依赖于分割照射的单次剂量,并且当脊索髓受照体积非常小(<1 cm 脊索长度)时阈剂量更大。就坏死而言,成人脑组织被认为有较强的抗性,但是在约10 Gy的更低剂量照射时就已经可以检测到细微的影响,且有着明显的容积效应。对处于发育状态的儿童脑组织进行低剂量(1~2 Gy)照射可引起长期的认知和行为缺陷,婴儿在出生后18个月内受到>0.1 Gy剂量的照射到了成年时更易患认知障碍。目前还没有公认的缓解剂可以用于治疗人体辐射所致脊髓损伤。临床前研究显示抗炎药物、ACE抑制剂和A II受体拮抗剂、一些生长因子以及多不饱和脂肪酸(PUFAs)最有应用前景。

(15) 与103号出版物(ICRP,2007)相比,本报告对组织反应的阈剂量做出了一些修改。首先,急性照射和分割照射所致白内障的阈剂量现在认为是约0.5 Gy,这和最近各项流行病学研究结果相符。其次,无论从死亡率还是发病率的角度来看,循环系统疾病都被认为是一种重要的辐射晚期效应。基于0.5 Gy剂量可能导致受照个体循环系统疾病的发生率为1%,因此将这一剂量作为急性照射、分割照射和迁延照射的近似阈剂量,虽然该剂量水平的危险估算有一定的不确定性。再次,慢性照射的阈剂量取决于照射持续时间以及照

射后的随访周期。不同研究中这两种时间上的差别使得估算的阈剂量有着更大的不确定性。对晶状体和循环系统疾病估算阈剂量时假定,工作期间所受照射无论是急性照射还是慢性照射,在 $>15\sim20$  a 的随访周期中有着相同的损伤发生率。将来的研究可能会进一步阐明这一点。最后,减缓组织反应的生物反应修饰剂,有着修饰阈剂量的作用,对此会有越来越多的可用信息。这些修饰剂具有药物特异性、组织特异性以及治疗方案的特异性,随着科学和医学知识的丰富,将来可能会有更多的影响。

(16) 最后,仍然维持此前 ICRP 的判断,即约 0.1 Gy 以下的急性照射不会对组织功能产生影响。因此在绝大多数情况下,将 ICRP 的建议应用于职业照射或公众照射时,辐射诱发癌症和遗传效应的随机性危害仍是需要考虑的主要危险。然而,在受到急性照射或累积剂量 $>0.5$  Gy 的照射之后,组织反应(确定性效应)的危害变得越来越重要,尤其是在照射后很长时间才发生的眼晶状体和循环系统的组织反应。

### 关于单位的说明

(17) 按照 ICRP 惯例,导致组织反应(确定性效应)的剂量应该用以戈瑞(Gy)为单位的吸收剂量或用相对生物效能(RBE)加权剂量 RBE • D (Gy)表示,而不是用希沃特(Sv)表示,后者主要用于表示明确的随机性效应。ICRP 声明:以专用名称希沃特(Sv)为单位的当量剂量和有效剂量等物理量,不应在引起组织反应的情况下用于辐射剂量的定量或需要作出处置时的决策。一般来讲,这时的剂量应当用以戈瑞(Gy)为单位的吸收剂量给出,假若涉及高 LET 辐射(例如中子或  $\alpha$  粒子),则可采用 RBE 加权剂量 RBE • D (Gy)(ICRP, 2007)。ICRP 承认,由于以往习惯或是许多同行更熟悉 Sv 的原因,文献中的许多剂量都以 Sv 或 mSv 表示。此外,以白内障和循环系统疾病作为特定终点的阈剂量模型所用单位仍不明确,这是现实。对于低 LET 辐射,无论用哪种单位,其前面的数值实际上是相同的。

### 参考文献

- ICRP, 1984. Non-stochastic effects of irradiation. ICRP Publication 41. Ann. ICRP 14(3).
- ICRP, 1990. RBE for deterministic effects. ICRP Publication 58. Ann. ICRP 20(4).
- ICRP, 1991. Radiation effects on the skin. ICRP Publication 59. Ann. ICRP 22(2).
- ICRP, 2000. Radiopathology of skin and eye and radiation risk. ICRP Publication 85. Ann. ICRP 30(2).
- ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37(2-4).
- UNSCEAR, 2006. Effects of Ionizing Radiation. Annex D: Effects of Ionizing Radiation on the Immune System. Report to the General Assembly. United Nations, New York.

(高 玲译;刘长安,王继先审校)

# 术 语

## **$\alpha/\beta$ 比 ( $\alpha/\beta$ ratio)**

细胞存活曲线曲度的度量和组织对剂量分次照射灵敏度的度量。在此剂量时,细胞致死的线性项和二次项是相等的。

## **绝对危险 (Absolute risk)**

某一不良健康效应发生的危险,它不依赖于导致相同健康效应的其他因素。

## **吸收剂量 (Absorbed dose)**

电离辐射给予处于某特定点的单位质量物质的能量。吸收剂量的国际单位制单位是焦耳/千克(J/kg),其专用名称是戈瑞(Gy)。

## **加速分割 (Accelerated fractionation)**

照射经历的总时间减少,但每次分割剂量或总剂量无显著改变。

## **活性(红)骨髓 [Active (red) bone marrow]**

器官系统骨髓,包含血细胞生成的细胞系统,从多能造血干细胞到成熟的血液细胞。

## **急性辐射综合征 (Acute radiation syndrome, ARS)**

又称“放射病”,是整个机体或机体大部分在受到大剂量急性或亚急性照射后的一个应答谱,它包括造血、胃肠道、心血管以及中枢神经系统反应。急性放射综合征表现为剂量依赖的临床过程,分为疾病初期、假愈期和极期。

## **适应性反应 (Adaptive response)**

在受到初次剂量照射后,细胞或组织的辐射抗性增加,或是对辐射的调节性反应,它能使机体在慢性照射的条件下保持生存能力并维持生育力和所有组织、器官和系统的正常功能。辐射适应性的基本标准是机体及其重要器官细胞的辐射抗性(耐受性)增强。

## **血管生成 (Angiogenesis)**

由肿瘤血管生成因子介导的新血管生成。

## **细胞凋亡 (Apoptosis)**

照射后细胞快速死亡的一个模式,在此过程中,细胞核呈特征性的深染小泡,并且至少有部分DNA随后断裂为核小体。往往认为是“程序性的”,因而也是潜在可控的过程。

## **自身免疫病 (Autoimmune disease)**

对自身分子、细胞或组织的免疫应答而导致抗体生成。这样的免疫应答是由于免疫系统不能区别自体和异体抗原而引起的,一些疾病被认为是自身免疫性疾病,例如关节炎、硬皮病、系统性红斑狼疮、也许还包括糖尿病。

## **雪崩 (Avalanche)**

细胞死亡诱导的细胞增殖率加速。

## **基线发病率 (Baseline disease rates)**

在未受到所研究因素暴露的人群中观察到的年疾病发生率。

## **心律失常 (Cardiac arrhythmias)**

心脏搏动异常的慢(心动过缓)或快(心动过速),常常是由于协调心脏 4 个房室搏动的电信号异常导致的。

## **心瓣膜病 (Cardiac valve diseases)**

各种心瓣膜异常,包括二尖瓣狭窄和三尖瓣回流。

## **细胞死亡 (Cell death)**

在放射生物学领域中,通常将细胞死亡等同为能导致克隆能力永久性丧失的任何过程。

## **克隆原细胞 (Clonogenic cells)**

具有能扩展成子代细胞族(通常至少 50 个细胞)的细胞。也被称为“克隆形成细胞”或“克隆源”。

## **克隆存活 (Clonogenic survival)**

受到致细胞死亡因素暴露或处理后存活的细胞分数。只有能形成克隆的细胞(克隆原细胞)才被认为是经此处理后能存活的细胞(见细胞死亡)。

## **克隆 (Colony)**

来自于单个克隆原细胞的细胞族。

## **复合组织 (Complex tissues)**

功能和增殖出现在相同细胞的细胞群体(或称为“柔性组织”或“条件更新组织”)。

## **条件更新(复合或柔性)组织 [Conditional renewing (complex or flexible) tissues]**

由既能分裂又具有功能的细胞群体构成的组织。

## **置信限或置信区间 (Confidence limits or intervals)**

与数据统计学相容的参数的最低和最高估计值之间的区间。对于 95% 置信区间来说,相当于此区间包含的参数概率为 95%。

## **结缔组织 (Connective tissue)**

将躯体各结构组合并支撑在一起的身体组织。例如骨骼、软骨和肌肉。

## **继发性延迟效应 (Consequential late effects)**

正常组织的晚期并发症,它受到同一组织或器官早期反应的程度(即严重程度和/或持续时间)的影响。

## **冠心病/充血性心脏病 (Coronary heart disease/congestive heart disease)**

因心脏血管狭窄导致心脏血流阻塞,限制了对心脏的血液和氧供应。轻度阻塞时,可导致心绞痛,即血流减少导致不适。当阻塞严重时,可出现心肌梗死(心脏病发作),导致急性心力衰竭。

## **细胞因子 (Cytokines)**

最初被定义为由淋巴细胞释放,并参与免疫系统维持的多肽。这些因子对造血细胞和许多其他类型细胞具有多向性效应。

## **$D_0$ ( $D_{\alpha}$ )**

多靶方程中的一个参数:在存活曲线的指数部分将存活分数缩短至其既往数值的  $e^{-1}$ (即 0.37)的辐射剂量。

## **确定性效应 (Deterministic effect)**

以存在阈值剂量并且反应严重程度随剂量增加而加重为特征的细胞群体的损伤。也被

称为“组织反应”。在有些情况下,这些效应可通过包括生物反应修饰剂在内的照后程序进行修饰。

### **危害 (Detriment)**

由于辐射源引起的群体照射的结果,是对受照射群体及其后代产生的总体健康伤害。危害是一种多维性概念。其主要成分是一些随机量:归因于致死性癌症的概率、归因于非致死性癌症的加权概率、严重遗传效应的加权概率,以及如果存在伤害时寿命损失的时间长短。

### **危害调整后的危险 (Detriment-adjusted risk)**

为了表述后果的严重程度,对危害的不同组分进行修正后某随机性效应出现的概率。

### **剂量修正因子 (Dose modification factor)**

在有和无修正因素存在的情况下导致同一水平生物效应所需剂量的比值。

### **剂量率 (Dose rate)**

在单位时间内释放的辐射剂量,例如可用每小时戈瑞数来量度。

### **剂量率效应 (Dose-rate effect)**

随着辐射剂量率的下降,放射反应随之下降。

### **正常组织早期反应 (Early normal tissue responses)**

受到照射后数周至数月出现的辐射诱发的正常组织损伤(根据定义,在放疗开始后大约 90 d 内)。 $\alpha/\beta$  比值会增大( $>6$  Gy)。

### **ED<sub>50</sub>**

估计可在 50% 受照射者中产生某一特定(正常组织)效应的辐射剂量(“效应剂量—50%”)。

### **上皮 (Epithelium)**

位于皮肤、黏膜或任何导管表面的一个细胞薄层,可通过细胞分裂替换老化细胞。

### **促红细胞生成素 (Erythropoietin)**

调节红细胞水平并刺激晚期红系祖细胞形成红细胞小集落的细胞因子。

### **超额绝对危险 (Excess absolute risk)**

暴露人群的发病率发生或死亡率减去非暴露人群的相应发病率。超额绝对危险通常表示为每 Gy 或每 Sv 的附加超额率。

### **超额相对危险 (Excess relative risk)**

暴露人群的发病率除以非暴露人群的发病率,减去 1.0。通常表示为每 Gy 或每 Sv 的超额相对危险。

### **指数生存曲线 (Exponential survival curve)**

无阈值或肩区而在半对数坐标上为直线的存活曲线。

### **外推数 (Extrapolation number)**

多靶方程中的一个参数,是从存活曲线直线部分外推到存活坐标轴上的点。

### **射野尺寸效应 (Field-size effect)**

正常组织损伤对照射面积大小的依赖性(特别是皮肤);在现代文献中,通常被称为“容积效应”。

## **柔性组织(Flexible tissues)**

功能和增殖出现在同类细胞的细胞群体(目前常被称为“复合组织”)。

## **分割(Fractionation)**

将总剂量分开为特定次数的(通常)每日治疗,所得出的每日辐射剂量。

## **分割敏感性(Fractionation sensitivity)**

等效辐射剂量对每次分割剂量的依赖性。一般通过  $\alpha/\beta$  比值来衡量高分割敏感性的特征为低  $\alpha/\beta$  比值(见  $\alpha/\beta$  比值)。

## **功能亚单位(Functional subunits)**

组织的功能亚单位(如肾脏的肾单位,肺脏的肺泡)。

## **胃肠道(Gastrointestinal)**

与消化道有关的器官,包括口腔、食管、胃和肠道。

## **胃肠道综合征(Gastrointestinal syndrome)**

肠道衰竭的症状和体征。

## **移植物抗宿主病(Graft vs host disease)**

在移植时,供体免疫活性细胞对宿主细胞抗原的反应。在人类骨髓移植时经常遇到的致命情况。

## **粒细胞集落刺激因子(Granulocyte colony-stimulating factor)**

刺激祖细胞向粒细胞分化的细胞因子。

## **粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)**

刺激祖细胞向粒细胞、巨噬细胞和嗜酸粒细胞分化的细胞因子。

## **戈瑞(Gy)(Gray ,Gy)**

吸收剂量国际单位制单位的专用名:1 Gy=1 J/kg。

## **生长因子(Growth factor)**

当与细胞表面受体结合时,可刺激细胞分裂的一种血清蛋白质。

## **生长分数(Growth fraction)**

活性细胞分裂中活细胞的比例。

## **生长激素[Growth hormone (somatotropin)]**

由垂体前叶分泌的激素,主要作用于骨骼和肌肉生长。可由佛波醇酯处理后的淋巴细胞分泌,并可能参与淋巴细胞生长。

## **分层组织(Hierarchical tissues)**

由干细胞、过渡(扩增)细胞和有丝分裂后(分化或成熟)细胞层构成的组织。

## **高传能线密度(High linear energy transfer)**

高传能线密度的辐射(如  $\alpha$  粒子、重离子和与快中子相互作用后产物)。沿辐射轨迹的电离密度较高。

## **激素(Hormones)**

由内分泌腺合成的因子,释放后具有调控和介导多细胞机体的功能。

## **高压氧(Hyperbaric oxygen)**

在放疗时用于增强组织氧利用率的高氧压力(2~3 个大气压)。

### **高分割 (Hyperfractionation)**

每次分割剂量降低至 1.8~2.0 Gy 常规水平以下。

### **肥厚型心肌病 (Hypertrophic cardiomyopathy)**

心脏肌肉密度的增加,它导致有效血泵能力下降。

### **低分割 (Hypofractionation)**

所用的分割剂量高于常规的 2 Gy/次。

### **发育不全 (Hypoplasia)**

组织中细胞数量的减少。例如,辐射诱发的早期反应组织增殖的损害。

### **免疫系统 (Immune system)**

保护机体免遭细菌和病毒等外来物侵袭的躯体防御系统。

### **发病率 [Incidence (incidence rate)]**

某一特定时间段内人群中某种疾病的出现率,通常表示为每年每 10 万人中某种疾病的新发生例数(或每 10 万人年)。

### **起始斜率 (Initial slope)**

细胞生存曲线起始部分的陡度,通常用线性平方模型的  $\alpha$  值表示。

### **间期死亡 (Interphase death)**

受照射细胞在进入有丝分裂前的死亡。有时被用作凋亡的同义词。

### **等效应绘图 (Iso-effect plots)**

等效应剂量(如 ED<sub>50</sub>)对应每次分割剂量或剂量率作图。

### **正常组织晚期反应 (Late normal tissue responses)**

受到照射后经数月至数年表现出来的辐射诱发的人体正常组织损伤(根据定义,在放疗开始后大约 90 d 后)。 $\alpha/\beta$  比值变小(<5 Gy)。

### **潜伏时间/潜伏期或潜伏间隔 (Latent time/period or latency interval)**

自开始受到照射至临床显现辐射效应的时间。

### **LD<sub>50/30</sub>**

在 30 d 内导致群体中 50% 的个体死亡的辐射剂量;类似的还有 LD<sub>50/7</sub> 等。

### **终生危险 (Lifetime risk)**

在人的一生中发病或死于某种特定原因的风险。

### **线性剂量响应 (Linear dose response)**

表达某种效应(如疾病或畸形)的风险(发生率)与剂量成比例的一种统计模型。

### **传能线密度 (Linear energy transfer)**

能量沿电离粒子轨迹的损失率,通常表示为 keV/m。

### **线性无阈模型 (Linear-non-threshold model)**

基于下列假设的一种剂量-响应模型,在较低剂量范围内当辐射剂量大于零时癌症和/或遗传疾病在高于本底水平以上风险的增高将以一种简单成比例的方式表现。

### **线性平方剂量响应 (Linear-quadratic dose response)**

一种统计模型,它表示某种效应(如疾病、死亡或畸形)的风险是两种组分的总和,一种组分是与剂量成正比(线性项),另一种组分是与剂量的平方成正比(平方项)。

## **线性-平方模型 (Linear-quadratic model)**

在此模型中,效应( $E$ )为剂量( $d$ )的线性—平方函数: $E = \alpha d + \beta d^2$ 。对于细胞存活, $S = \exp(-(\alpha d + \beta d^2))$ 。

## **神经综合征 (Neurological syndrome)**

在 48 h 内导致中枢神经系统衰竭损伤的症状和体征。

## **低传能线密度 (Low linear energy transfer)**

低传能线密度的辐射(如电子、X 射线)。

## **淋巴系统 (Lymphatic system)**

收集来自整个躯体的组织液体,并将这些液体输送回血液的精细淋巴管网络。被称为“淋巴结”的淋巴细胞积聚,沿淋巴管分布。

## **巨噬细胞集落刺激因子 (Macrophage colony stimulating factor)**

刺激多能造血细胞形成巨噬细胞的细胞因子。

## **减缓 (Mitigation)**

在暴露期间或暴露之后短期内,以及在临床症状显现前(即在潜伏期)进行的用于减轻辐射副反应严重程度或危险的干预措施。

## **发病 (Morbidity)**

疾病、副作用和一种治疗措施或疾病的症状。

## **多靶方程 (Multitarget equation)**

假设细胞内存在多个关键靶点的一种模型,需全部灭活这些靶点才能杀死细胞。一个细胞群体的存活分数用下列公式求得: $SF = 1 - [1 - \exp(-D/D_0)]^n$ 。

## **坏死 (Necrosis)**

与细胞膜完整性破坏有关的细胞死亡。出现在肿瘤的缺氧区域,也是射线照射后细胞死亡的原因。

## **神经血管综合征 (Neurovascular syndrome)**

全身受到 10~20 Gy 的照射后,在 1~72 h 内诱发这种综合征,在数日内导致死亡。早期症状包括恶心和呕吐。这些和其他症状,如低血压、发热、头痛、神经和认知缺陷,以及心血管衰竭,出现在胃肠道和造血系统毒性发生之前。

## **非癌症疾病 (Non-cancer diseases)**

癌症之外的躯体疾病(如心血管疾病、白内障)。

## **正常组织并发症概率 (Normal tissue complication probability)**

通常用于正常组织辐射反应模式化的一个术语。

## **职业照射 (Occupational exposure)**

工作人员在工作期间受到的所有照射,不包括:(a) 来自涉及辐射或豁免源的豁免活动引起的照射;(b) 任何医疗照射;和(c) 正常的当地天然本底照射。

## **水肿 (Oedema)**

液体的异常蓄积;例如,肺水肿是指肺脏内液体的蓄积。

## **心包炎 (Pericarditis)**

围绕心脏的心包膜的炎症,最常归因于感染性致病原,但也可由高剂量辐射所致。

## **咽(Pharynx)**

上起自鼻腔和口腔,下至喉和食管的解剖学部位。

## **血小板衍生生长因子(Platelet-derived growth factor)**

可诱导成纤维细胞生长,参与创伤愈合的一种蛋白质。还可作用于一些上皮和内皮细胞,以及作用于间充质细胞。

## **泊松分布(Poisson distribution)**

当事件发生概率较小,但观测数量较大时适用的一种分布。概率的分布从零至无穷,该分布的一个重要特征是平均数等于方差。

## **前驱期(Prodromal phase)**

照射后最初48 h内的体征和症状,是局部或全身照射后反应的一部分(“放射病”)。

## **预后(Prognosis)**

预测或可能的结局。

## **程序性细胞死亡(Programmed cell death)**

由细胞内分子执行的活性过程所导致的细胞死亡。例子包括凋亡、自噬、衰老,甚至一些情况下的坏死。

## **预防(Prophylaxis)**

预防性措施或药物治疗。

## **防护量(Protection quantities)**

由本委员会为放射防护目的而提出的剂量学量,这些量能够定量描述全身和局部外照射以及摄入放射性核素的电离辐射对人体照射的大小。

## **公众照射(Public exposure)**

公众成员受到的来自辐射源的照射,不包括任何职业或医疗照射,以及正常当地天然本底辐射。

## **准阈值剂量(Quasi-threshold dose)**

多靶生存曲线的指数部分回推至存活分数为1时的剂量点。

## **辐射修饰剂(Radiation modifier)**

本身不引起细胞或组织效应,但可改变辐射效应的一种物质(如药物)。

## **辐射响应性(Radioresponsiveness)**

组织对辐射的响应率。对一疗程放疗的临床响应性。这依赖于多种因素,据推测其中之一为细胞辐射敏感性。

## **辐射增敏剂(Radiosensitiser)**

一般来说,可增加细胞辐射敏感性的任何制剂。一般是指在修复自由基损伤过程中能模拟氧的电子亲和性化学品,尽管这些化学品应更准确称为“低氧性细胞增敏剂”。

## **细胞辐射敏感性(Radiosensitivity, cellular)**

细胞在体外对电离辐射的敏感性。通常用2 Gy 存活分数(即 SF<sub>2</sub>)来表示,或者用线性-平方或多靶方程的参数来表示。

## **恢复(Recovery)**

在细胞水平上:作为剂量分割照射之间时间函数的细胞存活的增加,或在低剂量率照射期间细胞存活的增加。在组织水平:随着每分割剂量的减少,组织等效总剂量增加,或随着

照射剂量率水平的降低,组织等效总剂量增加。

#### **相对生物效能(Relative biological effectiveness)**

产生相同生物效应的低传能线密度参考辐射剂量相对于所考虑的辐射剂量之比。随剂量、剂量率和所考虑生物学终点的不同,其数值有异。

#### **相对危险(Relative risk)**

相对于作为基础的基线危险的危险表示法。如果总体危险为基线危险的 2 倍,相对危险就是 2。

#### **群体恢复(Repopulation)**

用于描述分割放疗过程中存活的肿瘤克隆原细胞的增殖。治疗期间肿瘤克隆原细胞的快速群体恢复是治疗耐受性的一种重要因素。还用于描述早期反应组织对分割放疗的再生反应,随着总体治疗时间的延长,再生反应可导致辐射耐受性增加。

#### **再生完整性(Reproductive integrity)**

细胞分裂多次,并因此“形成集落”的能力。

#### **衰老(Senescence)**

随着分化、老化或细胞损伤,细胞分裂永久停止。

#### **希沃特(Sv)**

当量剂量、有效剂量和辐射防护中实用剂量的国际单位制单位的专用名称。该单位是焦耳/千克(J/kg)。以 Gy 表示的剂量乘以一个品质因子(取决于特定损害)可求得希沃特。希沃特不应被用于辐射剂量的定量,或在引起组织反应时确定任何治疗需求的一个量。一般来说,在此类情况下,应采用吸收剂量戈瑞(Gy)表示剂量,如果涉及高传能线密度辐射(如中子或  $\alpha$  粒子),可采用相对生物效应加权剂量 RBE • D(Gy)。

#### **缓慢修复(Slow repair)**

以数周至数月为时间尺度而发生的长期修复,经常涉及长期的细胞内修复。

#### **干细胞(Stem cells)**

具有无限增殖能力,能够自我更新,分化为一系列各种细胞类型的细胞。

#### **辐射的随机性效应(Stochastic effects of radiation)**

恶性肿瘤和遗传效应,这种效应的发生概率,而非其严重程度,是剂量的函数,无阈值。

#### **卒中(Stroke)**

由于血管阻塞或破裂,导致脑部血供的中断。局部缺乏血氧供应可导致细胞死亡,并因此导致永久性脑功能障碍。两种主要类型的卒中得到公认:局部血凝块形成导致的缺血性卒中(血栓性卒中),或远隔部位血凝块碎片堵塞脑血管导致的卒中(栓塞性卒中)。

#### **综合征(Syndrome)**

作为一种疾病或异常的特征而一起出现的一组体征或症状。

#### **靶细胞(Target cell)**

其死亡可导致组织功能下降的一种(更新中)细胞。

#### **毛细血管扩张症(Telangiectasia)**

与迟发辐射效应有关的,可在全部受照射组织和器官出现的毛细血管和极小动脉的病理性扩张。

### **组织反应阈剂量(Threshold dose for tissue reactions)**

可导致指定组织反应仅为1%发生率的估计剂量。

### **时间因子(Time factor)**

用于描述治疗全过程中出现的局部肿瘤控制和正常组织并发症的等效总剂量的变化。

### **组织拯救单元(Tissue-rescuing unit)**

能够拯救一种组织不出现衰竭的组织单元。

### **耐受剂量(Tolerance dose)**

与可接受的低并发症概率(通常为1%~5%)有关的分割放疗最高辐射剂量或强度。其实际数值取决于治疗方案、受照射体积和伴随的治疗等,也取决于器官/患者的状态。

### **转化生长因子(Transforming growth factor)**

可调控胚胎发育和组织稳态过程中的许多重要生物学过程,并因此在组织愈合中起作用的一种生长因子。效应依所涉及组织而不同,例如,转化生长因子 $\beta$ 可抑制上皮细胞的增殖,但可刺激成纤维细胞的增殖。

### **过渡细胞(Transit cells)**

在分级组织中能扩增细胞的、正在分化中的有增殖能力的细胞。

### **容积效应(Volume effect)**

辐射损伤对受照射组织容积和器官内辐射剂量解剖学分布的依赖性。

### **口干燥症(Xerostomia)**

唾液腺功能障碍导致的口腔干燥。

## **参考文献**

- AGIR,2009. High Dose Radiation Effects and Tissue Injury. Report of the Independent Advisory Group on Ionising Radiation. Doc. HPA, RCE-10. The Health Protection Agency, Chilton, UK.
- AGIR,2010. Circulatory Disease Risk. Report of the Independent Advisory Group on Ionising Radiation. Doc. HPA, RCE-16. The Health Protection Agency, Chilton, UK.
- Hall, E. J. , Giaccia, A. J. , 2006. Radiobiology for the Radiologist. Lippincott, Williams and Wilkins, New York.
- ICRP,2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37(2-4).
- Joiner, M. , Van der Kogel, A. (Eds. ), 2009. Basic Clinical Radiobiology. Hodder Arnold, London. Thames, H. D. , Hendry, J. H. , 1987. Fractionation in Radiotherapy. Taylor and Francis, London.

(高 玲,李峰生译;叶常青,刘长安审校)



# 1 引言

## 1.1 报告目的

(6) 本报告的目的是综述电离辐射的组织和健康效应,尤其是这些效应在辐射防护中对剂量限值以及事故或治疗性照射后健康危险评估的意义。本报告由 ICRP 第一分委员会任务组基于以下议题范围起草:综述和评价与电离辐射引起正常组织发生非致癌效应相关的文献,既包括放疗癌症病人或事故受照者所受高剂量照射,也包括事故或职业照射过程中的持续较低剂量照射,或其他等级不明的事件中所受到的持续较低剂量照射。本报告更新了 41 号出版物(ICRP,1984)提供的信息,包括心血管效应的新数据以及辐射诱发白内障的危险(第 2 章)。本报告还将考虑正常组织基本辐射敏感性的潜在修饰剂(可加剧或减轻辐射损伤的化合物)的影响(第 3 章)。

(7) 虽然本报告涵盖了以上所考虑的内容,但并不代表它是一篇详尽无遗的文献综述。几篇已发表的文献对正常组织(Potten 和 Hendry, 1983; UNSCEAR, 1988; Scherer 等, 1991; AGIR, 2009; Shrieve 和 Loeffler, 2011)和特定器官系统[例如皮肤(Potten, 1985; ICRP, 1991)、肠(Potten 和 Hendry, 1995)、骨髓(Hendry 和 Lord, 1995)以及免疫系统(UNSCEAR, 2006)]的辐射效应进行了广泛综述。实际上,本报告从辐射防护的角度出发,基于相关的人类数据和实验室数据对每一组织的辐射响应进行严格的危险性评估(章节 4),尤其是那些被认为是最重要的组织和器官。选择此种报告格式是为了能在第 2 章、第 3 章和第 4 章中对各器官系统辐射响应的不同方面进行序贯描述。由于高传能线密度(LET)辐射照射和出生前(胚胎和胎儿)照射的效应已在 ICRP 58 号(ICRP, 1990)和 90 号(ICRP, 2003)出版物中分别做了详细讨论,因此本报告不再对该部分内容进行叙述。

## 1.2 电离辐射组织反应的定义和性质

(8) 高剂量辐射后可能会出现大量的细胞杀伤,足以导致出现可检测到的组织反应。这些反应可能发生在照射后早期(几天),也可能发生在照射后晚期(几个月到几年),取决于受照的组织。更新性实质细胞群(受基质因素的调节)的耗竭在早期组织反应的发生中起着重要作用。导致可检测损伤发生所需的剂量取决于损伤的具体水平和损伤检测方法的敏感性。

(9) 在 41 号出版物(ICRP, 1984)中,当引入“随机性”这一术语来描述单细胞效应(例如突变作用)时,由细胞群体损伤引起的效应则被称为“非随机性”。后来认为“非随机性”并不是一个合适的术语,并在 60 号出版物(ICRP, 1991)中替换为“确定性”,意思是“根据之前

的事件通过因果关系而确定”。目前认识到早期和晚期组织反应都不一定是预先决定的，在照射后能够通过使用各种生物反应修饰剂而改变它们。因此认为将这些效应称为早期或晚期组织或器官反应更为贴切。在 60 号出版物(ICRP, 1991)中，重点关注与组织损伤相关的辐射诱导的细胞杀伤。后来，人们越来越清晰地认识到辐射的细胞毒性并不能解释所有的组织反应，辐射对细胞和组织的非致死效应(导致分子细胞信号失调)也是组织辐射反应的重要决定因素。在 1.3.7 节将对其进行进一步的阐述。

(10) 一种组织与另一组织中的组织损伤表现不同，这取决于细胞的构成、增殖速率以及对辐射的反应机制，这些因素可能具有高度组织特异性。例如眼晶状体的白内障，皮肤的非恶性损伤，骨髓细胞衰竭导致的造血功能低下，生殖腺细胞损伤导致的生殖能力受损，在第 2 章中将对这些实例进行更加详细的讨论。机体绝大部分器官的组织反应，尤其是晚期反应，也取决于机体的血管或细胞外基质成分的损伤。

(11) 早期组织反应(照射后几个小时到几周)可能具有炎症性质，其发生是细胞渗透性改变和炎症介质释放的结果。随后的组织反应通常是细胞丢失(例如，表皮组织黏膜炎和脱皮)的结果，尽管组织的非细胞毒性效应也会在该早期反应中起一定作用。晚期组织反应(照射后几个月到几年)如果是由于靶组织直接损伤(例如分割照射后血管阻塞导致的深层组织坏死)引起的就称为“一般的”，如果是由严重早期反应(例如作为大面积表皮剥蚀或慢性感染的真皮坏死和严重黏膜溃疡导致的小肠狭窄的结果)引起的就称为“结果性的”(Dorr 和 Hendry, 2001)。然而重要的是，我们要认识到这两种情况并不相互排斥，常常是同时存在。

(12) 人们越来越认识到组织和器官的结构在其辐射响应中起重要作用。成对的器官(例如肾脏和肺)或功能性亚单位(FSUs)并行排列的器官(例如肝脏)能够在许多功能性亚单位失活的情况下而无临床损伤迹象，这是由于这些器官有很大的功能储备能力以及器官内剩余功能亚单位的补偿能力，这是功能性损伤存在阈剂量的重要原因之一，更是局部器官受照时(此时器官的重要部分可能免受照射)耐受性增加的重要原因之一。超过这个阈剂量后，功能性损伤的严重程度随照射剂量的增加而增加。相比之下，连续结构的器官(例如脊髓)只有很少或没有功能储备，耐受剂量对照射容积的依赖性也低得多。在这些器官的受照剂量超出阈值后，看到的功能性损伤本质上倾向二元性质响应，而非随着剂量增加严重性增加(参见 1.3.6 节)。

(13) 某一给定效应的阈剂量是指当低于此剂量时该效应不会发生的剂量值。此剂量常常很难确定。一种方法是对阈剂量的流行病学证据进行评估，通过对剂量-响应呈显著正相关的最小剂量进行检查来确定此阈剂量。但是该方法受样本量的限制并且取决于所用的特定数据拟合模型。在本报告中，“阈剂量”定义为  $ED_1$ (1%发生率的估算剂量)，指导致仅 1% 受照个体出现某特定的、可观察到的效应所需的辐射剂量(ICRP, 2007:附录 A, 图 1.1)。尽管  $ED_1$  不是效应完全不发生意义上的真正的阈剂量，但是出于辐射防护的目的，这里实际使用的是  $ED_1$ 。使用比  $ED_1$  更低的剂量值将势必需要对响应频率进行更大的外推，以得到甚至更低的剂量，这会使得该剂量值的不确定性更大。使用一个更高的剂量值会使该值的不确定性降低，这对实际情况中的某些效应终点而言是可能和可行的，但对其他效应终点而言是行不通的。而且更高的剂量值会更加远离“真正的”阈剂量。例如在 2.4 节中讨论的皮肤红斑，单次照射的  $ED_1$  大约是 5~6 Gy，该值高于暂时性脱毛的  $ED_1$ (4 Gy)，但低于脱皮

和坏死的 ED<sub>1</sub>(6~10 Gy)。一些特定组织效应或疾病的实际基线水平在无射线照射时也会随年龄的增长而发展(例如白内障和循环系统疾病),这可能使得 ED<sub>1</sub> 的定义更加复杂。在所有这些情况下,ED<sub>1</sub>是指开始高于未受照且年龄匹配个体的基线水平的效应,就循环系统疾病而言,ED<sub>1</sub>是指使得业已很高的自然发病率或死亡率仅增加 1% 的照射剂量。ED<sub>1</sub>并不意味在更低剂量时无生物学效应发生;它仅仅是定义了一个剂量,高于该剂量时,有一小部分受照个体的某个特性效应在临幊上会显现出来。

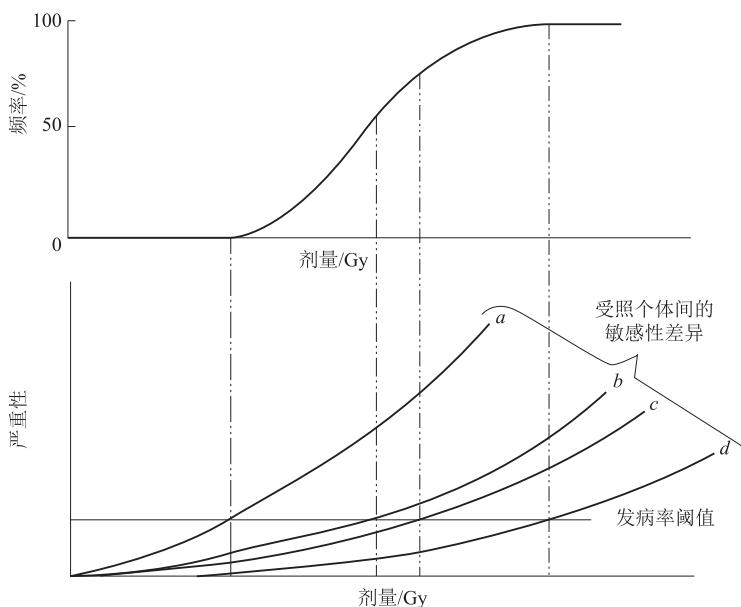


图 1.1 剂量和组织反应频率或严重程度间的关系

上图:由不同敏感性个体组成人群的发病率(频率)-剂量函数曲线;下图:总人群中 4 个不同辐射敏感性亚群的剂量-反应严重程度关系曲线(“a”对辐射最敏感,“d”对辐射最不敏感)。改编自(ICRP, 1991; Hendry 等, 2006)

(14) 与 ED<sub>1</sub> 相比,术语“耐受剂量”是指几个百分点以上受照个体的某个组织在无临床损伤症状前提下所能耐受的最大辐射剂量。术语“临床显著性”用来指既可检测到又与观察到的功能损伤症状或体征相关的严重程度。有关人体组织或器官反应剂量效应关系方面的已知认识,大部分来自于放疗实践,这些放疗实践勾画出在几个百分点的病人中产生或不产生不良副作用的辐射剂量和条件。经常采用 1%~2% 的水平作为标准,但该值也随损伤的严重性而变化。就引起瘫痪而言,该值为<1% 的,然而对其他严重程度较轻和可治愈的损伤而言,该值可能达几个百分点。然而,这些效应的评分通常依靠相对粗略的严重度检测方法(即肉眼可见的临床表现)。因此,本报告中所用的术语“耐受性”指在不出现所述损害效应前提下,组织承受辐射的能力。这并不意味严重程度较轻的效应(例如亚临床的)也不出现。同时还应该认识到大部分晚期辐射效应会随着时间而进展。因此某一特定水平损伤的耐受剂量并非绝对的,而是随着随访时间的延长而降低,应该引述为照射后特定时间的耐受剂量(例如 5 a)。一篇对许多不同的临幊数据集的综述认为,正常组织晚期损伤发生率以近似指数动力学进展,可以将其量化为每年中有发生某个特定效应危险的患者百分比

(Jung 等,2001)。直肠癌患者接受术前放疗后,某特定晚期效应的该危险百分比数值保持相对恒定,不受时间影响,但是各种组织之间有差异(例如真皮为每年 5%,膀胱和回肠为每年 12%~14%)(Jung 等,2001)。综述的大部分数据为连续长达 10 a 的每年随访所得数据,但是一些研究表明,某些组织的晚期损伤能持续显现达 20、25 和 30 a。这提示就工作人员和公众的防护而言,需要进行长期随访,以评估一生中显现出的累积损伤。

## 1.3 细胞和组织辐射效应一般原理

### 1.3.1 细胞存活

(15) 细胞缺失在受照后上皮组织的早期脱皮反应中有着非常重要的作用。在几种类型的细胞和组织中,受照后快速细胞丢失由细胞凋亡介导,例如淋巴细胞和唾液腺的腺泡细胞。在其他组织中,细胞死亡主要由再生性干细胞增殖失败引起,再生性干细胞可能在尝试进行有丝分裂之前或之后发生凋亡,或是变为短暂增殖(分化)细胞。非增殖性的成熟类型细胞大部分不是死于辐射而是自然的衰老。早熟衰老可能促进某些晚期辐射效应的发生。

(16) 本报告上下文中所讨论的术语“细胞存活”是指一个细胞的无限增殖和形成子细胞克隆的能力。破坏一个细胞增殖完整性所需的平均剂量一般比破坏其代谢或功能活性所需的平均剂量要低。因此,这里所用的“细胞死亡”是指细胞增殖完整性的丧失,细胞的自身存活活性或其他功能不一定丧失。

(17) 对于器官中(例如肠)一个特定水平的组织损伤,组织靶细胞存活与早期组织损伤水平之间有明显的关联,这阐明了靶细胞存活对这些类型组织反应的重要性(Thames 和 Hendry,1987)。对于发展缓慢的晚期组织反应,靶细胞存活和损伤之间的关联性要弱得多。

(18) 从 60 号出版物(ICRP,1991)开始合并使用线性-平方(LQ)模型将细胞存活描述为剂量函数,并用该模式对由剂量率或每一分次剂量变化引起的总等效剂量变化进行比较(图 1.2)。

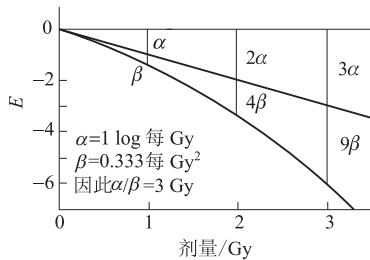


图 1.2 半对数图[ $(-\log S=E)$ —剂量]上细胞存活( $S$ )的剂量-效应关系

用线性二次方程  $S^0 = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$  或  $E = (\alpha D + \beta D^2)$  来描述(Fowler,2006)。 $\alpha$  和  $\beta$  分别是辐射损伤的不可修复部分和可修复部分的系数。 $\alpha$  是每 Gy 所杀伤细胞的对数值(e), $\beta$  是每 Gy<sup>2</sup> 所杀伤细胞的对数值。 $\beta$  部分以数分钟至数小时的半衰期逐渐消失;因此非常低的剂量率照射时,细胞存活曲线几乎就是  $\alpha$  曲线

(19) 在线型-平方公式: $S = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$  中,常量  $\alpha$  描述在细胞存活(log)/剂量(线性)的半对数图中细胞对杀伤敏感性的线性部分, $\beta$  描述细胞对更高剂量辐射增加的敏感性。 $\alpha/\beta$

比率是细胞杀伤的线型(不可修复)部分和二次方(可修复)部分相等时的剂量。此比率是对存活曲线曲度的一种度量。对于增殖较慢的均质性细胞群(例如像肾脏和脊髓这样更新缓慢的器官系统), $\beta$ 部分往往较大,因此 $\alpha/\beta$ 比率较低,半对数曲线的曲度更加明显。对于增殖较快的异质性细胞群(例如口腔黏膜和肠内的再生性靶细胞群), $\beta$ 部分相对较小,因此 $\alpha/\beta$ 比率较高,存活曲线也更直些。曲线变直的一个原因是可用于损伤修复的时间(即照射和有丝分裂之间的间隔时间)相对短较。另一个可能的因素是不同辐射敏感性细胞亚群的存在,细胞辐射敏感性与细胞周期相密切相关。对于早期反应组织, $\alpha/\beta$ 比率一般在7~20 Gy范围内(一般以10 Gy作为均值),对晚期反应组织, $\alpha/\beta$ 比率一般在0.5~6 Gy间(一般以3 Gy作为均值)。LQ模型的应用不包括时间因素,因此未考虑总治疗时间增加过程中存活细胞的再增殖。

(20) 修复的半衰期一般是1~2 h,因此第二部分损伤的修复通常较慢。这意味着急性受照后,细胞要经历数小时才能近似完成彻底修复。当给予分割照射时(参见下文),不完全修复变得很重要。当剂量率低于约0.10 Gy/min时,在受照过程中存在一些辐射损伤修复。这会引起 $\beta$ 部分降低,在非常低的剂量率时, $\beta$ 部分会达到零。 $\alpha$ 部分不随剂量率的变化而改变。一些类型细胞的特异性特征是对<0.5 Gy的剂量有超敏性。这种超敏性细胞辐射生存曲线在低剂量率区的坡度比高剂量效应外推法预测的坡度更陡一些。目前认为的原因是当细胞受到>0.2~0.3 Gy的照射时,诱导了足够多的DNA双链断裂,从而启动了损伤修复信号,导致损伤修复程序被激活(Joiner等,2001)。因此,这是在这些低剂量照射区使用LQ方法的一个局限。在人体早期皮肤反应和实验动物皮肤反应、肾脏损伤以及体外研究中均观察到了该现象。此超敏性现象与组织损伤阈剂量之间的关系还不清楚。当高LET辐射时,可修复损伤较少,因此 $\beta$ 部分和剂量率效应较小或没有。高LET辐射后的细胞存活曲线不存在超敏性部分。

(21) 在放射生物学表现上,在早期几天内,剂量效应曲线半对数图上有一个起始肩区,之后是直线或者近乎直线的部分。以3个参数中的2个来表示曲线的特征: $D_0$ (曲线指数区存活率降低到37%所需的照射剂量)和存活率对数轴上的外推数 $n$ ,或是 $D_q$ (拟阈剂量,指数曲线在剂量轴上的外推)。存活曲线参数的关系为 $\log_e n = D/D_0$ 。目前已认识到,尽管后来的响应曲线形式能很好代表高剂量单次照射时的响应,但LQ模型更适合描述临床应用的分割照射,此过程中每分割的剂量仅在非常小的范围内变动。该范围在细胞存活曲线的肩区,很难用 $D_0/n$ 描述清楚。

### 1.3.2 组织动力学

(22) 组织构成细胞的正常更新速率以及这些细胞增殖、分化、衰老和丢失赖以发生的群体动力学有很大的不同。因为辐射诱导的细胞死亡通常到有丝分裂的时候才显现,所以这些差异会影响不同组织辐射效应的表现速度。快速增殖的组织具有确定的干细胞池(具有无限的细胞更新能力),它们能够产生增殖细胞池以及分化性和功能性有丝分裂后细胞群。辐射诱导损伤的时间取决于辐射抗性相对较强的成熟细胞的寿命,因此对辐射剂量依赖性相对较低。在分割和迁延照射过程中,干细胞的增殖可能会补偿细胞杀伤和减轻辐射损伤。快速增殖组织包括肠黏膜上皮细胞、骨髓和表皮等。

(23) 其他组织类型可能也有干细胞,但它们挽救急性照射后组织衰竭的作用机制可能

不同于清晰分层组织中的干细胞。它们也有数量巨大的功能性成熟细胞群,这些细胞仍然能够进行数次分裂,因而能够在一些细胞丢失后帮助功能恢复。这些组织被称为“柔性组织”,目前更普遍的命名为“复合组织”。它们一般具有非常低的细胞增殖活性,对辐射的响应时间呈剂量依赖性,但是可能在受照后很长时间才会显现。这种类型的组织在受到分割和迁延照射时,通过细胞再生或代偿性增殖产生的保护作用预计会很少;例如实质细胞更新较低的肝脏,或上皮细胞更新也较低的血管(Michalowski,1981;Wheldon等,1982)。

(24) 因为组织和器官是由各种增殖速率不同的细胞构成,因此某一特定组织中各细胞群的辐射损伤不会同时显现。在分割和迁延照射中,细胞的代偿性增殖和其他改变细胞动力学的自平衡过程使得辐射损伤的呈现也趋于复杂。

(25) 虽然射线对靶细胞的杀伤没有阈剂量,但在组织水平,由于各种机制的作用致使组织功能损伤存在阈剂量。这些机制包括存活细胞的增殖;干细胞分化、成熟和形成功能性细胞在一定程度上补偿损伤的能力;组织为维持分化细胞的供给而进行代偿性改变的能力;器官功能贮备能力。这些可能解释为何有时需要相对大的剂量才能导致显著的组织功能丧失,以及为何此阈值取决于组织类型和认定的功能参数。

### 1.3.3 分割和迁延照射效应

(26) 当将照射剂量进行两次或更多次分割时,其生物学效应一般会降低。导致此效应的两个主要因素是亚致死损伤修复和致死性损伤细胞被再生细胞所取代。其他类型的细胞内修复,潜在的致死性损伤和慢修复,可能同样促进存活率的增加。未损伤区域的未受照细胞也可能迁移至损伤区域替换受损细胞。

(27) 与细胞内修复和细胞替换效应相反,在一定条件下,当某一既定剂量的照射被分割时,存活细胞群向辐射敏感周期相的再分布会导致该剂量的细胞毒性效应增强(Withers 和 Elkind,1969;UNSCEAR,1982)。

#### 亚致死损伤修复

(28) 低 LET 辐射时,低剂量区单位剂量的效应通常低于高剂量区单位剂量的效应,这提示细胞在丧失再增殖完整性前能够积累一定量的亚致死损伤。如果将单次连续照射的剂量分割为数小时内的分次照射,分次照射的致死效应之和低于单次连续照射的致死性效应,这在一定程度上解释了亚致死性损伤修复的发生;换句话说,当一定剂量的低 LET 辐射被分割为两次照射时,杀伤给定比例细胞所需的剂量随两次照射间隔时间的延长而增加,即所需剂量为间隔时间(在数小时内)的函数。可根据  $\alpha/\beta$  比率对某个组织的修复潜能进行评估,该比率不但是靶细胞存活曲线曲度的衡量标准,而且还是组织分割敏感性的指征。组织的  $\alpha/\beta$  比率越低,亚致死性损伤的修复潜能越大。

(29) 当多次分割照射时,每次连续照射后都会发生亚致死损伤修复,多次分割照射的存活曲线的形式如图 1.3 所示。当将某一照射剂量以小幅度增加时,由起始不可修复损伤导致的致死损伤部分随之增加。最终,当每分割剂量  $\leq 0.3$  Gy(对于晚期反应)或低剂量照射的剂量率  $\leq 0.2$  Gy/min 时,所有的亚致死性损伤都被修复,只剩下最初的致死性损伤。此时,仅用  $\alpha$  部分就可以描述存活曲线斜率(图 1.4 中加粗实线)。在某一剂量率使细胞堆积于辐射敏感的 G<sub>2</sub> 期时,会出现“反向剂量率效应”,这使得细胞群的辐射敏感性轻度增加。

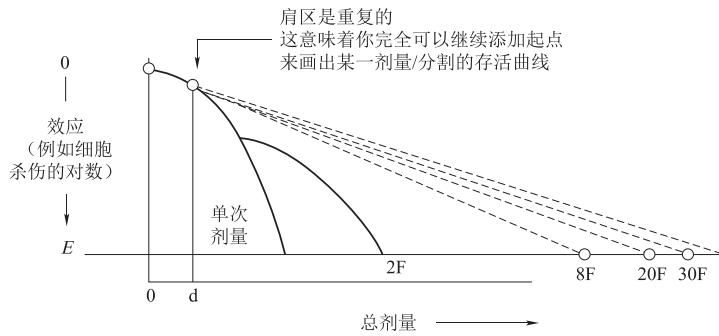


图 1.3 多次分割治疗的有效剂量-响应曲线近似于多次照射的剂量指数函数  
有效剂量-响应的关系是一条直线,起始于横轴上的相应点,中间经过每日分割剂量  
(通常 2 Gy)在单次剂量存活曲线上的对应点(Hall 和 Giaccia,2006)

### 增殖

(30) 辐射可导致细胞有丝分裂发生剂量依赖性延迟,之后,快速更新组织中的细胞将会重新增殖,增殖速度甚至更快。图 1.4 中加粗实线上方最顶端的线代表不同剂量率射线连续照射时,细胞替换能对细胞杀伤的超额补偿程度。不同组织中,细胞替换可完全平衡细胞丢失的照射剂量率不同,这取决于该细胞的增殖能力。例如,大鼠小肠内的干细胞有非常高的增殖能力,在限定的时间内,该组织能耐受高达 4 Gy/d 的照射(Quastler 等,1959)。相比之下,当增殖较慢的狗睾丸一生中每日受照时,仅仅能够耐受 0.0017~0.005 Gy/d 的剂量(Casarett 和 Eddy,1968;Fedorova 和 Markelov,1978,1979)。

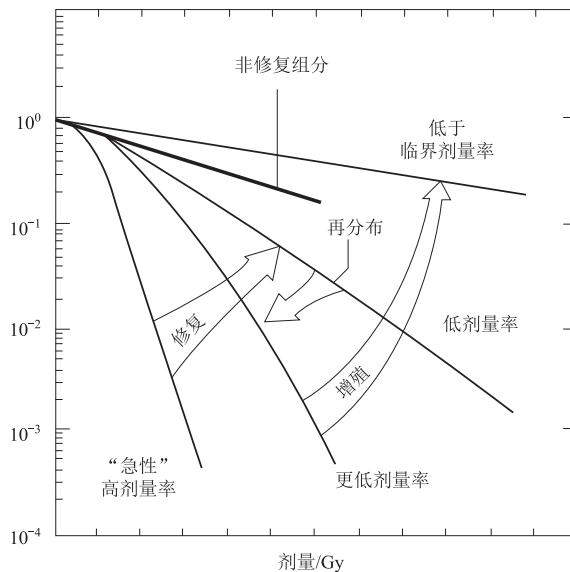


图 1.4 亚致死辐射损伤修复、细胞周期再分布和细胞增殖导致的剂量率效应

急性照射剂量效应曲线的特征是有宽的起始肩区。当剂量率降低时,由于更多的亚致死损伤得到修复,存活曲线逐渐变得更浅,但细胞被“冻结”于其所处的细胞周期相,不会进入下一周期相。当剂量率在限定的范围内进一步降低时,由于细胞能通过细胞周期相继进入并阻滞在辐射敏感的 G<sub>2</sub> 期而不能分裂,因此存活曲线再次变陡。当再进一步将剂量率降至临界剂量率以下时,细胞可避免发生 G<sub>2</sub> 期阻滞,因此可以进行分裂;因而在迁延受照期间细胞可进行增殖,有丝分裂产生的细胞抵消了辐射所致的细胞杀伤,因而使得存活曲线变的更浅(Hall 和 Giaccia,2006)

(31) 对于细胞增殖速率较低的组织,受照后较长时间才开始增殖,临界剂量率很难把握。辐射后组织再生障碍可能会引起这些组织的纤维化和(或)功能的长期丧失。

#### 慢性辐射照射和效应

(32) 与急性单次照射相比,实验动物和人能够耐受累积剂量较高的慢性低剂量率辐射(Fliedner 等,2002)。这是由于细胞、器官和机体会产生适应性反应以及上文描述的亚致死损伤修复。因此,组织对慢性低剂量辐射响应表现为细胞损伤和适应性过程同时发生(Rigaud 和 Moustacchi,1996; Wolff,1996)。

(33) 辐射适应性是指机体辐射响应的改变,这种改变使机体在慢性辐射受照过程中能保持其存活力、繁殖力以及正常功能的稳定性。辐射适应性表现为辐射抗性增加;因此,慢性照射时,无可见损伤效应发生的剂量显著高于急性照射(Smirnova 和 Yonezawa,2004)。照射剂量越高,对适应性反应的诱导作用越低,高于 0.5 Gy 时,几乎没有该作用(Fliedner 等,2002)。没有足够的证据能证明高 LET 辐射可引起适应性效应。

(34) 适应性效应的发展分为两个阶段:很快速的起始适应阶段,但属于不完全适应,随后是持久的适应性阶段。快速适应阶段在受照后立即发生,涉及之前已有的生理学机制,例如天然抗氧化剂水平的增加。持续适应性阶段逐渐发生,涉及的机制包括 DNA 修复的激活、G<sub>1</sub> 和 G<sub>2</sub> 检查点诱导、蛋白合成诱导、细胞增殖激发以及辐射防护系统(例如内源性应激蛋白或抗氧化剂)的激活(Nogami 等,1993; Ikushima 等,1996; Seed 等,2002)。小剂量辐射照射后细胞产生的谷胱甘肽对免疫反应也具有刺激效应(Kojima 等,2002)。

(35) 慢性辐射综合征(ChRS,又称慢性放射病)是指当每年全身受照剂量超出 0.7~1.0 Gy 且 2~3 a 内累积剂量超过 2~3 Gy 时,发生于人体的一种慢性综合征(Barabanova 等,2007)。慢性辐射综合征的特点是造血作用和免疫反应受到抑制,同时中枢神经、心血管和其他器官系统出现结构和功能紊乱。这些效应的严重程度取决于照射剂量率和总剂量。电离辐射暴露停止后,机体会发生修复过程,使得最初的功能改变得以快速恢复以及造血作用的缓慢正常化。恢复的速度和完整性取决于组织受损程度;其可能延迟到照射后数十年(Okladnikova 等,1993,1994; Akleyev 和 Kisselyov,2002)。

#### 1.3.4 等效应关系

(36) 在研究组织损伤严重性、总剂量、每次照射剂量、照射次数和照射总持续时间之间定量关系的工作过程中,人们得出了各种数学模型或等效公式。这些模型已经在放射治疗研究和临床肿瘤学中得到应用。然而,这些模型或公式在辐射防护中的实用性还很有限,这是因为它们可能仅在最大耐受水平(通过放疗后无严重并发症来判断最大耐受水平)时适用,并且它们不能等同地适用于全部的组织或一定组织中发生的所有反应。此外,采用外推法对长达数月或数年的多次照射或慢性照射进行计算会带来相当多的不确定性。尽管如此,这些关系在评估事故后可能会发生的慢性辐射 ED<sub>1</sub> 剂量时,可能具有一定价值。

(37) 最常用的方法是基于  $E = \alpha D + \beta D^2$  的存活曲线模式,公式中  $E$  是剂量  $D$  产生的效应。此公式未考虑处理时间的影响,该影响必须单独考虑。因为  $\beta D^2$  部分的影响取决于在细胞内彼此非常接近的时间和空间内发生的亚损伤,因此它很大程度上取决于剂量和剂量率。所以在低剂量和低剂量率照射时,辐射响应主要由难以测量的  $\alpha$  部分决定。尽管如此,在描述分割和低剂量率辐射效应时, $\alpha/\beta$  比率仍是一个有用的参数,它代表  $\alpha D$  和  $\beta D^2$  部

分损伤效应相等时的照射剂量。 $\alpha/\beta$  比率在约 1~15 Gy 间变动,其值取决于组织类型和具体的反应。总的来说,增殖速度缓慢的晚期反应组织,其  $\alpha/\beta$  比率较低(约 6 Gy 以下,通常以 3 Gy 作为通用值)。增殖速度快的早期反应组织,其  $\alpha/\beta$  比率较高(通常以 10 Gy 作为通用值)(Withers 等,1980;Barendsen,1982)。通过将公式中  $\beta D^2$  替换为  $g\beta D^2$ ,就可以把未完全修复的影响考虑在内了,此处的  $g$  值是分割照射间隔时间以及连续照射持续时间的函数(Thames 和 Hendry,1987;Steel,2002)。

(38) 如果将延滞期或“剔除期”( $T_k$ )之后的潜在组织细胞倍增时间  $T_{pot}$  计算在内,就可以考虑到治疗时间增加的影响:

$$E = nd(\alpha + b\beta) - (T - T_k)(\log_e 2)/T_{pot}$$

$$E/\alpha = nd[1 + d/(\alpha/\beta)] - (T - T_k)(\log_e 2)/\alpha T_{pot}$$

式中,生物学等效剂量是  $E/\alpha$ ,它是非常低的剂量率照射或高剂量率下多次小剂量分割照射时的等效累积剂量,即上方公式中的  $n \times d$  减去再增殖修正值(Fowler,1989)。不同类型更新组织的实际再增殖修正值(即每天由于细胞增殖而修复的剂量)有很大差异。当对黏膜进行 2 Gy/d 的剂量照射时,在经过<12 d 的迟滞期后,再增殖修正值能达到 0.8 Gy/d (Bentzen 和 Baumann,2002)。然而,除由早期反应引起晚期损伤的晚期反应组织外,其他所有的晚期反应组织的再增殖修正值实际上约等于零(Dorr 和 Hendry,2001)。

(39) 生物等效剂量的另一种表述形式是 EQD2(2 Gy 分割辐射的等效剂量),在参照方案中使用 2 Gy 作为每分割的剂量。因为能将局部照射累加在一起,因此生物学等效剂量或 EQD2 是很有用的概念,那些习惯于使用不同次数的 2 Gy 分割照射进行治疗的临床医师尤其认可 EQD2 这一概念。

(40) 由于上面公式的推导是为了用于分析不同放疗方案之间的关系,因此在对持续 6~7 周且每分割为 1~8 Gy 的放疗照射进行计算时,这些公式有相当的准确性。随着照射时间的延长(这是辐射防护所关注的),对这些公式的外推变得越来越不确定。

(41) 此公式未考虑不同组织受照容积的影响。举个最简单的例子,通过乘以系数 2 使得容积加倍,将导致组织(包含均匀分布的干细胞)中双倍数量的靶细胞处于危险中。然而,许多器官的立体组织结构排列使得体积和效应间的关系变得复杂化(参见 1.3.6 节)。

### 1.3.5 传能线密度

(42) 随着 LET 的增加,受照细胞的剂量存活曲线起始和最终斜率都变得更加陡(图 1.5),亚致死损伤积累引发的致死效应相对更低,发生在两次分割照射之间的亚致死损伤修复相应减少。随着 LET 的增加,潜在致死损伤的修复和缓慢修复也逐渐减少。这些因素最终导致高 LET 辐射的相对生物效能(RBE)随着剂量或每分割剂量的减少而增加(Field 和 Hornsey,1979)(图 1.6),低剂量(<0.5 Gy)和低剂量率(<0.2 Gy/min)照射(此时仅有单击事件起作用)时,RBE 趋于成为一个纯粹的常量。讨论这些原理也适用于碳离子照射,临床所用的碳离子具有与快中子近乎相同的 RBE,但它们具有更好的深部剂量特征。与随 LET 增加而减少的细胞内损伤修复相反,细胞再增殖似乎不依赖于 LET(UNSCEAR,1982)。

(43) 在组织和单一细胞中都观察到 RBE 随着每分割剂量的减少而增加。不同组织的 RBE 值也不同,主要取决于组织的修复能力。图 1.7 中显示了 RBE 的这些特征,包括 RBE

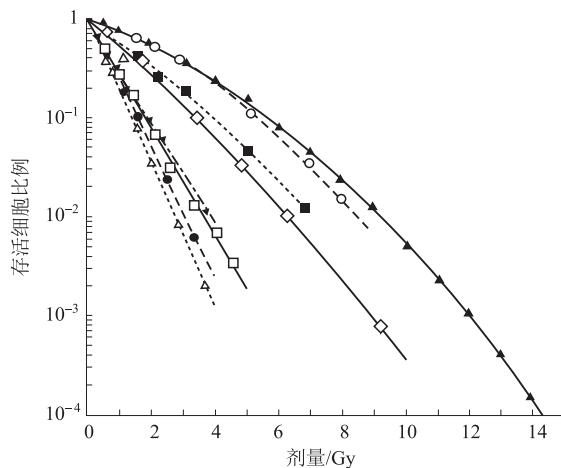


图 1.5 人肾脏细胞在体外受到 200 kV X 射线照射( $\blacktriangle$ )或 LET 递增辐射后的存活曲线[根据 Barendsen(1968)的报道重新绘制]

$\square$ —2.5 MeV  $\alpha$  粒子, 165 keV/ $\mu\text{m}$ ;  $\triangle$ —4.0 MeV  $\alpha$  粒子, 110 keV/ $\mu\text{m}$ ;  $\bullet$ —5.1 MeV  $\alpha$  粒子, 88 keV/ $\mu\text{m}$ ;  $\blacktriangledown$ —8.3 MeV  $\alpha$  粒子, 61 keV/ $\mu\text{m}$ ;  $\diamond$ —26.0 MeV  $\alpha$  粒子, 25 keV/ $\mu\text{m}$ ;  $\blacksquare$ —3.0 MeV  $\alpha$  氚核, 20 keV/ $\mu\text{m}$ ;  $\circ$ —14.9 MeV  $\alpha$  氚核, 5.6 keV/ $\mu\text{m}$

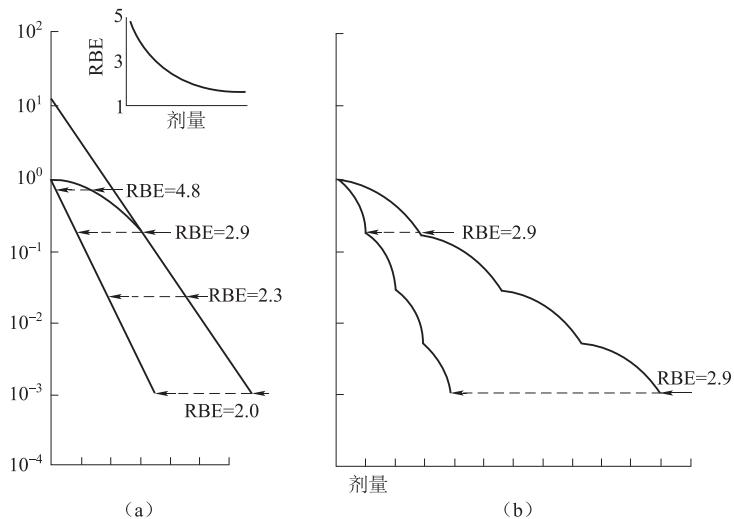


图 1.6 哺乳动物细胞受 X 射线或快中子照射后的典型存活曲线

(a) 单次照射。X 射线照射时，存活曲线具有一个大的起始肩区；快中子照射时，起始肩区小一些且末端坡度更陡一些。如该图中的插图所示，形状上的这种差异导致相对生物效应(RBE)在小剂量区更大，且其值随着剂量的增加而减少。

(b) 分割照射。显示四次等剂量 X 射线或快中子照射的效应，每次照射都产生 2.9 的 RBE[如图 1.6(a) 所描述]。由于每条存活曲线的肩区用每次分割治疗的肩区来表示(假如有足够的时间来进行亚致死损伤的完全修复)，因此四次分割照射的 RBE 与每分割剂量单次照射的 RBE 是相同的。所以，图 1.6(a) 中插入的 RBE—剂量关系曲线适用于单次照射，在分割照射的情况下，也适用于每分割照射(ICRP, 1984)

随每分割剂量的减少而增加，不同组织间 RBE 的差异，以及晚期反应组织(例如，脊椎，脑)的 RBE 高于早期反应组织(例如造血组织，皮肤)。RBE 在组织反应(确定性效应)中的这些特征以及许多其他细节之前已做过描述(ICRP, 1990)。

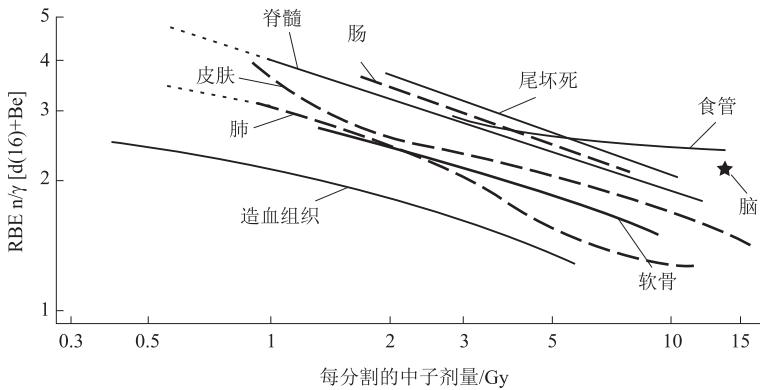


图 1.7 不同正常组织中子照射后相对生物效能(RBE)—每分割剂量之间的函数曲线(Field 和 Hornsey, 1979)

### 1.3.6 器官局部照射

(44) 受到高治疗剂量照射的组织容积会影响耐受性评估。区别好结构性组织耐受和临床或功能性组织耐受这两个概念对于理解容积效应非常重要。结构性耐受取决于单位容积或面积组织的辐射敏感性,无证据表明其会随受照容积的变化而变化。然而,受照组织或器官维持其功能的能力却在很大程度上因受照容积和组织结构的不同而变化。

(45) 成对的器官(例如肾脏或唾液腺)以及 FSUs 平行排列的器官(例如肺和肝脏)对全器官照射的耐受性低,但却能够耐受非常高剂量的小容积照射而不出现器官总体功能损伤。这是由于这些器官有相当大的功能储备能力。在这些器官中,仅需约 30% 的部分发挥作用就足以维持正常生理状态下的功能。对于这些组织而言,存在一个容积阈值,即使是在高剂量照射后,低于此容积阈值时也不会发生功能性损伤。高于此容积阈值时,损伤通常以连续响应的形式体现出来(即器官功能的损伤程度随剂量的增加而增加,而不是一个全或无的二元性质响应)。

(46) 相反,脊髓等器官是由更加连续的组织结构组成。在连续的组织结构中,一个重要的亚单位的失活可能会导致整个器官的功能丧失(Withers 等, 1988)。预计辐射对这种组织的损伤是二元的,低于某一剂量时,功能正常,高于此剂量时功能丧失(例如辐射诱导的骨髓病变或小肠梗阻)。同等剂量照射条件下,任一亚单位失活的可能性随着受照组织长度的增加而增加。对于这些组织,高剂量照射区域对并发症危险有很大影响。受到相同剂量照射的亚单位,其失活的可能性随着受照组织长度的增加而增加。对于那些组织,受高剂量照射的区域对并发症的危险有严重影响,哪怕是非均匀照射的一个小“热”区。

(47) 已建立了几个理论模型来对器官部分照射和非均匀性剂量分布下正常组织并发症概率(NTCP)进行评估。这些模型将复杂的剂量-容积分布简化成单剂量参数,并建立损伤危险的数学描述。这些模型至少包括 2 个参数,一个参数描述既定损伤概率(例如 50%)对应的照射剂量,另一个参数描述剂量效应关系的陡度。这种模型模拟最开始是用简单的指数公式(Lyman, 1985),随后使用了更具有生物物理学基础的模型(Kutcher 和 Burman, 1989)。其他一些模型试图将与组织内 FSUs 组织相关的参数,或是与组织“连续”程度相关

的参数包含在模型中(Withers 等,1988;Kallman 等,1992)。然而实际上,器官并非被简单地组织为一个功能单位链,也不存在纯粹地连续组织。此外,连续组织和平行组织这一简单分类方法未能考虑来自受照区域外部的细胞迁移和再生的影响,或器官内各区域辐射敏感性的差异,也未能考虑器官内支撑性血管网络引发的损伤在晚期辐射损伤发展中的主要作用。因此应该谨慎看待可根据受照容积预测组织耐受性变化的模型。还应当利用来自剂量升高试验(通过降低高剂量照射区域的正常组织容积来研究调强放疗)的新临床数据对这些模型不断地重新评估。之前已对器官局部照射的临床数据进行过综述(Ten Haken,2001;Marks 等,2010)。

### 1.3.7 辐射的非细胞杀伤效应

(48) 根据靶细胞模型对辐射效应进行了典型描述,在该模型中,损伤严重程度以及辐射与损伤显现之间的间隔时间取决于对靶细胞的杀伤、靶细胞的特性(辐射敏感性,修复能力,增殖速率等)和器官的组织结构。然而,现在已经明确发现细胞杀伤并不能解释在受照组织中观察到的所有效应,尤其是晚期效应。除了损伤细胞 DNA 外,在受照组织中产生的活性氧(ROS)和活性氮也会改变蛋白、脂类、糖类和其他复杂分子,并启动信号传导途径。细胞死亡可继发引起其他变化。例如,纤维化(一种放疗后常见的晚期副作用)不是由于细胞杀伤引起的,而是由细胞早熟性衰老和加速的有丝分裂后分化引起的,两者导致受照的间充质细胞(成纤维细胞,肌成纤维细胞,平滑肌细胞)产生大量的胶原。此时,晚期辐射效应的范例就从一个主要基于靶细胞杀伤的例子变为一个基于组织联合响应(包括来自损伤细胞的细胞因子和其他介质的释放)的例子,从而导致了细胞功能改变和细胞杀伤(Denham 等,2001;Bentzen,2006;Brush 等,2007)。这些组织响应(例如,细胞因子级联反应)可能在显著的细胞杀伤发生和明显组织损伤显现之前就已经启动,并且可能长期存在。然而,相关机制始终还不完全清楚。

(49) 临床放射治疗中正常组织毒性的另外一个特征与剂量分割有关。组织在数周的时间内受到一连串损伤,经历了损伤、修复、炎症和代偿反应的动态过程。因此,在分割放射治疗过程中,细胞和分子反应将被加重、抑制或改变,在治疗过程后期受照的“正常”组织与治疗开始时受照的正常组织实际上是不同的(Denham 和 Hauer-Jensen,2002)。

(50) 概括地说,将器官和组织辐射反应看作 3 种不同损伤过程的累加是有意义,这 3 种不同损伤过程相互作用并共同引发辐射后可见的病理生理表现。这 3 种损伤过程为:(a) 辐射的细胞杀伤效应(由克隆细胞死亡和/或凋亡导致的靶细胞死亡);(b) 功能性(非细胞杀伤性)辐射效应;和 (c) 继发性(回应性)效应(Denham 等,2001)。

### 1.3.8 响应的不均一性

(51) 群体中个体间的辐射响应存在不均一性。部分原因是由于遗传因素,不同的个体具有不同的基因表达谱,后者影响辐射响应。仅有很少个体(不超过 1%)是重要修复基因突变体的纯合子,它们比正常个体敏感 2~3 倍。剩余个体是这些基因和许多其他相关基因的杂合子,对辐射的敏感性较低。总群体的辐射敏感性在一个区间范围内,该区间范围决定了组织或器官损伤的剂量-发病率曲线斜度。另外,也存在一些导致并发症发生的后天因素,例如在人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者中能观察到更大的响应。在各器官系统的章节

中对这些效应有描述。

## 1.4 参考文献

- AGIR,2009. High Dose Radiation Effects and Tissue Injury. Report of the Independent Advisory Group on Ionising Radiation. Doc. HPA, RCE-10. The Health Protection Agency, Chilton, UK.
- Akleyev, A. V. , Kisselyov, M. F. , 2002. Medical-Biological and Ecological Impacts of Radioactive Contamination of the Techa River. Fregat, Chelyabinsk.
- Barabanova, A. V. , Baranov, A. E. , Bushmanov, A. , et al. 2007. Chronic Radiation Sickness due to Uniform Irradiation. Slovo, Moscow, pp. 85-101.
- Barendsen, G. W. , 1968. Responses of cultured cells, tumours and normal tissues to radiations of different linear energy transfer In: Current Topics in Radiation Research, vol. 4. Ebert and Howard, Amsterdam, pp. 293-356.
- Barendsen, G. W. , 1982. Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 8, 1981-1997.
- Bentzen, S. M. , 2006. Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology. Nat. Rev. Cancer 6, 702-713.
- Bentzen, S. M. , Baumann, M. , 2002. The linear-quadratic model in clinical practice. In: Steel, G. G. (Ed. ), Basic Clinical Radiobiology. Arnold, London, pp. 134-146.
- Brush, J. , Lipnick, S. L. , Phillips, T. , et al. , 2007. Molecular mechanisms of late normal tissue injury. Semin. Radiat. Oncol. 17, 121-130.
- Casarett, G. W. , Eddy, H. A. , 1968. Fractionation of dose in radiation-induced male sterility. In: Brown, D. G. , Cragle, R. G. , Noonan, T. R. (Eds. ), Dose Rate in Mammalian Radiation Biology, U. S. Atomic Energy Commission Report CONF-680410, Washington, DC, pp. 14. 1-14. 10.
- Denham, J. W. , Hauer-Jensen, M. , 2002. The radiotherapeutic injury-a complex ‘wound’. Radiother. Oncol. 63, 129-145.
- Denham, J. W. , Hauer-Jensen, M. , Peters, L. J. , 2001. Is it time for a new formalism to categorize normal tissue radiation injury? Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 50, 1105-1106.
- Dorr, W. , Hendry, J. H. , 2001. Consequential late effects in normal tissues. Radiother. Oncol. 61, 223-231.
- Fedorova, N. L. , Markelov, B. A. , 1978. Functional activity of the testes of dogs exposed to chronic gamma irradiation over a 3-year course. Kosm. Biol. Aviakosm. Med. 12, 42-47.
- Fedorova, N. L. , Markelov, B. A. , 1979. Spermatogenesis in dogs after cessation of 3 years of chronic gamma-irradiation. Radiobiologia 19, 81-85.
- Field, S. B. , Hornsey, S. , 1979. Neutron RBE for normal tissues. In: Barendsen, G. W. , Broerse, J. J. , Breur, K. (Eds. ), High LET Radiations in Clinical Radiotherapy. Pergamon Press, New York, pp. 181-186.
- Fliedner, T. M. , Graessle, D. , Paulsen, C. , et al. , 2002. Structure and function of bone marrow hemopoiesis: mechanisms of response to ionizing radiation exposure. Cancer Biother. Radiopharm. 17, 405-426.
- Fowler, J. F. , 1989. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. Br. J. Radiol. 62, 679-694.
- Fowler, J. F. , 2006. Development of radiobiology for oncology-a personal view. Phys. Med. Biol. 51, R263-R286.

- Hall, E. J. , Giaccia, A. J. , 2006. Radiobiology for the Radiologist. Lippincott, Williams and Wilkins, New York.
- Hendry, J. H. , Lord, B. I. (Eds. ) , 1995. Radiation Toxicology: Bone Marrow and Leukaemia. Taylor and Francis, London.
- Hendry, J. H. , Jeremic, B. , Zubizarreta, E. H. , 2006. Normal tissue complications after radiation therapy. Rev. Panam. Salud. Publica. 20,151-160.
- ICRP,1984. Non-stochastic effects of irradiation. ICRP Publication 41. Ann. ICRP 14(3).
- ICRP,1990. RBE for deterministic effects. ICRP Publication 58. Ann. ICRP 20(4).
- ICRP, 1991. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. Ann. ICRP 21(1-3).
- ICRP,2003. Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus).ICRP Publication 90. Ann. ICRP 33(1/2).
- ICRP,2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37(2-4).
- Ikushima, T. , Aritomi, H. , Morisita, J. , 1996. Radioadaptive response: efficient repair of radiation-induced DNA damage in adapted cells. Mutat. Res. 358,193-198.
- Joiner, M. C. , Marples, B. , Lambin, P. , et al. , 2001. Low-dose hypersensitivity: current status and possible mechanisms. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 49,379-389.
- Jung, H. , Beck-Bornholdt, H. P. , Svoboda, V. , et al. , 2001. Quantification of late complications after radiation therapy. Radiother. Oncol. 61,233-246.
- Kallman, P. , Agren, A. , Brahme, A. , 1992. Tumour and normal tissue responses to fractionated nonuniform dose delivery. Int. J. Radiat. Biol. 62,249-262.
- Kojima, S. , Ishida, H. , Takahashi, M. , et al. , 2002. Elevation of glutathione induced by low-dose gamma rays and its involvement in increased natural killer activity. Radiat. Res. 157,275-280.
- Kutcher, G. J. , Burman, C. , 1989. Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation:the effective volume method. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 16,1623-1630.
- Lyman, J. T. , 1985. Complication probability as assessed from dose-volume histograms. Radiat. Res. 8 (Suppl. ),S13-S19.
- Marks, L. B. , Yorke, E. D. , Jackson, A. , et al. , 2010. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 76,S10-S19.
- Michalowski, A. , 1981. Effects of radiation on normal tissues:hypothetical mechanisms and limitations of in situ assays of clonogenicity. Radiat. Environ. Biophys. 19,157-172.
- Nogami, M. , Huang, J. T. , James, S. J. , et al. , 1993. Mice chronically exposed to low dose ionizing radiation possess splenocytes with elevated levels of HSP70 mRNA, HSC70 and HSP72 and with an increased capacity to proliferate. Int. J. Radiat. Biol. 63,775-783.
- Okladnikova, N. D. , Pesternikova, V. S. , Sumina, M. V. , et al. , 1993. Occupational diseases from radiation exposure at the first nuclear plant in the USSR. Med. Radiol. 38,24-28.
- Okladnikova, N. D. , Pesternikova, V. S. , Sumina, M. V. , et al. , 1994. Occupational diseases from radiation exposure at the first nuclear plant in USSR. Sci. Total Environ. 142,9-17.
- Potten, C. S. , 1985. Radiation and Skin. Taylor and Francis, London.
- Potten, C. S. , Hendry, J. H. (Eds. ) , 1983. Cytotoxic Insult to Tissue: Effects on Cell Lineages. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Potten, C. S. , Hendry, J. H. (Eds. ) , 1995. Radiation and Gut. Elsevier, Amsterdam. Quastler, H. , Bensted,

- J. P. , Lamerton, L. F. , et al. , 1959. Adaptation to continuous irradiation; observations on the rat intestine. Br. J. Radiol. 32,510-512.
- Rigaud, O. , Moustacchi, E. , 1996. Radioadaptation for gene mutation and the possible molecular mechanisms of the adaptive response. Mutat. Res. 358,127-134.
- Scherer, E. , Streffer, C. , Trott, K. R. , 1991. Radiopathology of Organs and Tissues. Springer-Verlag, Berlin.
- Seed, T. M. , Fritz, T. E. , Tolle, D. V. , et al. , 2002. Hematopoietic responses under protracted exposures to low daily dose gamma irradiation. Adv. Space Res. 30,945-955.
- Shrieve, D. C. , Loeffler, J. S. (Eds. ) , 2011. Human Radiation Injury. Lippincott, Wilkins and Williams, Philadelphia.
- Smirnova, O. A. , Yonezawa, M. , 2004. Radioresistance in mammals induced by low-level chronicirradiation: modeling and experimental investigations. Health Phys. 87,366-374.
- Steel, G. G. , 2002. The dose-rate effect: brachytherapy and targeted radiotherapy. In: Steel, G. G. (Ed. ) , Basic Clinical Radiobiology. Arnold, London, pp. 192-216.
- Ten Haken, R. K. , 2001. Partial organ irradiation. Semin. Radiat. Oncol. 3,181-268.
- Thames, H. D. , Hendry, J. H. , 1987. Fractionation in Radiotherapy. Taylor and Francis, London.
- UNSCEAR, 1982. Ionizing Radiation: Sources and Biological Effects. Report to the General Assembly with Annexes. United Nations, New York.
- UNSCEAR, 1988. Report Annex G: Early Effects in Man of High Doses of Radiation. Table 19. Report to the General Assembly. United Nations, New York.
- UNSCEAR, 2006. Effects of Ionizing Radiation. Annex D: Effects of Ionizing Radiation on the Immune System. Report to the General Assembly. United Nations, New York.
- Wheldon, T. E. , Michalowski, A. S. , Kirk, J. , 1982. The effect of irradiation on function in self-renewing normal tissues with differing proliferative organisation. Br. J. Radiol. 55,759-766.
- Withers, H. R. , Elkind, M. M. , 1969. Radiosensitivity and fractionation response of crypt cells of mouse jejunum. Radiat. Res. 38,598-613.
- Withers, H. R. , Peters, L. J. , Kogelnik, H. D. , 1980. The pathobiology of late effects of radiation. In: Meyn, R. F. , Withers, H. R. (Eds. ) , Radiation Biology and Cancer Research. Raven Press, New York, pp. 439-448.
- Withers, H. R. , Taylor, J. M. , Maciejewski, B. , 1988. Treatment volume and tissue tolerance. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 14,751-759.
- Wolff, S. , 1996. Aspects of the adaptive response to very low doses of radiation and other agents. Mutat. Res. 358,135-142.

(高 玲译;刘长安,王继先审校)



## 2 组织和器官对辐射的反应

### 2.1 造血和免疫系统

#### 2.1.1 解剖特点和增殖的组织

(52) 造血系统无论是从结构上还是功能上,都与免疫系统相联系,维持外周血细胞数的稳定和免疫稳态。免疫系统包括一级器官骨髓和胸腺,以及二级和三级淋巴组织。造血干细胞(HSCs)是保持造血、胸腺生成和辐射引起骨髓抑制后实现多谱系重建的核心。大多数造血干细胞都在造血龛中,但也能在整个成年期内随血流持续迁移。胸腺、淋巴结、脾、扁桃体、派尔氏斑(集合淋巴结)和黏膜孤立淋巴结组成中枢和外周淋巴系统,所有这些都属于造血系统。胸腺不能保持长期的自我更新,依赖于骨髓衍生的早期T细胞祖细胞的迁移和/或造血干细胞,继续生产新的T细胞。

(53) 造血功能主要在位于骨髓和胸腺的特殊部位(龛)实现,生成所有血细胞谱系(Ladi等,2006;Scadden,2006)(图2.1)。为了保持止血功能,一个成年人每天产生约 $2\times10^{11}$ 个红细胞、 $1\times10^{11}$ 个白细胞和 $1\times10^{11}$ 个血小板。因此,造血组织每天产生约 $4\times10^{11}$ 个血细胞。造血系统由不同层次的多向和多能干/祖细胞组成,这些细胞会逐渐失去一个或多个发育方向,成为某一谱系的定向祖细胞,然后继续分化成成熟的外周血细胞。HSCs是一种数量较少的具有多能性、可自我更新且主要处于休眠状态的细胞。虽然HSCs的更新需要几个月至几年的时间,但会在人类的整个生命周期内一直存在,并动态调整其数量(Chen,2004;Sheperd等,2004)。

(54) 干细胞龛可为干细胞提供特殊的微环境,包括异质细胞、细胞基质、旁分泌因子和代谢产物等。这种环境不仅形成一个三维(3D)的龛,而且在调节成年干细胞的存活、更新和分化方面发挥重要作用。其中体液因子、细胞新陈代谢和神经刺激之间存在复杂的相互作用(Arai等,2004;Fuchs等,2004;Zhu和Emerson,2004;Ladi等,2006;Scadden,2006)。血管的、血管周围的和骨内膜细胞在骨内膜表面附近形成特殊或通用的骨髓龛。某些龛部位发出的特定信号调节干细胞的维护、更新和分化。更重要的是,这些龛还可调节干细胞的生理功能(Fuchs等,2004;Scadden,2006)。大多数成人的HSCs位于骨髓中,也可在体内自由循环,但参与循环的量比较小。在应对特定的刺激时,HSCs可分别通过细胞动员和归巢,离开和重新进入骨内膜龛和/或血管龛。HSCs循环的确切生理作用尚不清楚,可能是提供容易取得的、和/或返回骨髓龛的HSCs来源,进而影响HSC的功能和生理状态。无论是在稳态应激条件下还是在化疗或放疗后,HSCs都可以再生整个造血和免疫系统。但仍存在一个基本问题尚待明确:这些龛是如何在稳定条件下及辐射诱导造血衰竭后调节HSCs和祖细胞的维持和再生的?

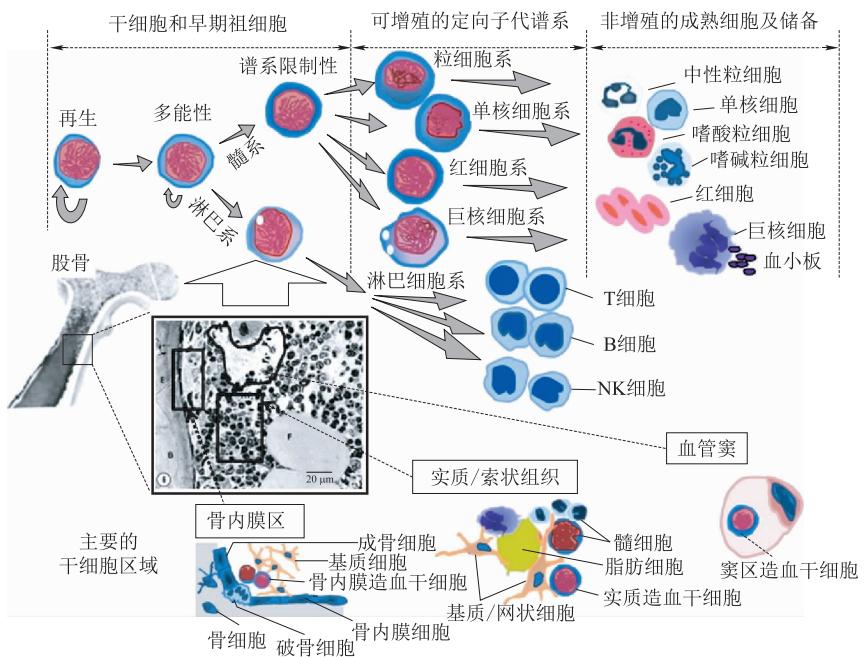


图 2.1 造血组织的一般特征

其主要活动是生产血液循环中不同种类的成熟功能性细胞。骨髓是一种分等级、自我更新扩增的组织,受少量干细胞和早期祖细胞的驱动,这些细胞的主要功能是不对称地自我更新或定向分化成特定的血细胞谱系。骨髓内有三个主要功能室,干细胞和非常早期的祖细胞构成其中的第一个室,第二个室为可增殖的定向祖细胞,第三个室为非增殖性的成熟细胞及储备细胞。HSCs 存在于三个区域:① 骨内膜区,② 实质区及③ 血窦区。(该图源于美国国立卫生研究院的在线报告(NIH,2008),并经美国马里兰州贝塞斯达的 Tom Seed 博士修改。NK:自然杀伤细胞)

(55) 骨髓和胸腺是重要的造血和淋巴组织,产生几乎所有的淋巴细胞(UNSCEAR, 2006)。免疫系统的所有细胞均来源于骨髓衍生的造血干细胞。出生后的持续性 T 淋巴细胞生成依赖于胸腺淋巴祖细胞和/或造血干细胞。未成熟的 B 细胞和自然杀伤(NK)细胞在骨髓专门的龛内产生,早期胸腺祖细胞则离开骨髓,通过血流迁移到胸腺,并开始复杂的初始 T 细胞生产过程。胸腺产生各种选择性 T 细胞亚群和谱系,包括 CD4+ 和 CD8+ T 细胞亚群、调节性 T 细胞、 $\gamma/\delta$  T 细胞和 NK T 细胞,它们具有不同的效应器活性和发育途径,这主要取决于专门的 T 细胞龛(Ladi 等,2006)。最近,有人对 T 细胞介导组织损伤的 Th1/Th2 假设提出了第一次重大修改(Iwakura 和 Ishigame, 2006; Steinman, 2007)。新的模型称为“Th17 假说”,涉及细胞因子 IL-23 与其诱导 CD4+ T 细胞之间通过复杂的相互作用形成产生 IL-17 的辅助性 T 细胞。Th17 细胞也产生 IL-6 和肿瘤坏死因子(TNF),而不产生  $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )。为适应越来越多的关于细胞因子和诱导、调节组织损伤修复的 T 细胞亚群相互作用的信息,Th17 假说也很有可能最终被改进。免疫系统可分为一级、二级和三级器官(Picker 和 Butcher, 1992)。胸腺中产生的初始 T 细胞经再循环通过血液进入二级淋巴器官(淋巴结、脾、集合淋巴结等),在此可被同源抗原激活。一旦被激活,淋巴细胞就可以进入第三级非淋巴部位,如皮肤和肠道,参与清除感染。小肠对宿主防御功能非常重要,在小肠定居的 T 细胞称为“肠上皮淋巴细胞”。

## 2.1.2 急性辐射综合征:造血系统的影响

(56) 人类受照资料主要来自放射治疗、辐射事故和核武器损伤。这些资料是确定人体辐射剂量-反应关系、辐射损伤医学处理和造血生长因子(HGFs)应用的主要依据(UNSCEAR, 1988a; Anno 等, 1989, 2003; Hendry 和 Lord, 1995; Baranov 等, 1996; Waselenko 等, 2004)。可用的数据来源列于表 2.1。

### 接受急性电离辐射人群的 $LD_{50/60}$

(57) 全身照射(TBI)后的致死率取决于剂量和剂量率。回顾人体受照的数据,在不采取药物治疗的情况下, $LD_{50/60}$ (在相对较高的剂量率,照后 60 d 内导致群体中 50% 的个体死亡的剂量)约为 3.3~4.5 Gy;而在进行药物治疗(包括抗生素、血液制品、液体、抗腹泻药、营养支持等)的情况下, $LD_{50/60}$  约为 6~7 Gy(UNSCEAR, 1988b; Anno 等, 1989、2003; Baranov 等, 1996; Waselenko 等, 2004)。在这些研究中,未给予 HGFs。辐射损伤后的医学处理显著提高存活率在大型动物实验中也得到了证实(Byron 等, 1964; MacVittie 等, 1991、2005)。在对犬的实验研究中发现,给予良好医疗支持和生长因子的情况下,其剂量阈值可倍增(MacVittie 等, 1991),说明这些方法对受照者的治疗潜力。医学处理可显著提高存活率在切尔诺贝利核事故前后的人类经验教训中也得到证实(Baranov 和 Guskova, 1990; Baranov 等, 1996)。这些均强调了其作为标准的医学处理对严重受照人员治疗的价值。

### 个例资料总结

(58) 医学处理是在遭受可能致命的照射后成功恢复造血功能的重要因素。伤员受到的照射可能不均匀,因而有可能实现自然造血功能的恢复。给辐射事故受害者注射 HGF 能产生积极效果,但是事故照射的不均一性和不可控性,以及可供分析的受照人员数量不足,导致研究者无法很好地对存活率以及 HGF 对  $LD_{50/60}$  的影响进行评估。其他非造血性并发症的发生,可能使治疗更加困难、存活率降低。

### 致死性辐射照射的病理生理学

(59) 动物和人类经单次致死性照射会导致急性辐射综合征(ARS)(Baranov 等, 1988; Anno 等, 1989)。造血系统是 ARS 中最敏感的器官系统。经 2~10 Gy 照射后,可观察到造血综合征的临床表现。辐射引起的骨髓抑制可导致一过性或长期的中性粒细胞减少症、血小板减少症和淋巴细胞减少症,这主要归因于辐射造成的造血干/祖细胞杀伤呈剂量依赖性,以及某些淋巴细胞的细胞凋亡(急性细胞死亡)。自限的、多样性 T 细胞成分的恢复取决于造血干细胞的恢复并种植于有活性的胸腺后 T 淋巴细胞的生成。

(60) 经过致死性照射后,造血综合征的特点是淋巴细胞在 24~48 h 内急剧减少。淋巴细胞快速减少的动力学可用来估计受照水平(Baranov 等, 1988; Fliedner 等, 1988)。接下来会在不同发病时间出现中性粒细胞和血小板减少,但这取决于受照剂量以及中性粒细胞和血小板的循环半衰期。与中性粒细胞减少相关的动力学也被视为一种可靠的剂量计(Baranov 等, 1988; Gusev 等, 2001)。

(61) 在中性粒细胞和血小板减少时,感染性并发症和大出血导致的死亡通常在照射后 14~28 d 内发生。疗效取决于保护和/或促进造血干细胞和祖细胞的恢复,以便在危重的临床可控阶段生成成熟的、功能性中性粒细胞和血小板。如果患者度过了骨髓抑制的危急

表 2.1 人类受照剂量与致死率之间关系的资料来源：医学处理与造血生长因子

辐射源	时间/地点	受照人数/剂量估算	治疗	参考文献
• 15 千吨核装置	1945 年,广岛	$n = 150\,000$ 人伤亡, 75 000 人死亡, 所有存活者 $< 3$ Gy	医学处理	Shimizu 等(1992)
核反应堆	1986 年, 切尔诺贝利	$n = 214$ 照射量 $1 \sim > 13$ Gy	医学处理	Baranov 等(1996); Flechner 等(1996); Georges 和 Storb(1997)
$^{137}\text{Cs}$ 放疗装置	1987 年, 巴西戈亚尼亚	$n = 10$ , 全身剂量为 $2.5 \sim 7$ Gy	Immunex 公司 GM-CSF, $500\,\mu\text{g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}^{-1})$ , i. v.	Butturini 等(1988)
$^{60}\text{Co}$ 医用辐照灭菌装置	1989 年, 圣萨尔瓦多	$n = 3$ , 全身剂量为 $3 \sim 10$ Gy, 两名工作员局部(脚、腿)剂量为 $20$ Gy	Leukine 公司 GM-CSF, $240\,\mu\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{i. v.}$	Rafael-Hurtado 等(1996);
$^{60}\text{Co}$ 源	1998 年, 土耳其伊斯坦布尔	$n = 10$ , 累积剂量为 $0.7 \sim 4.0$ Gy	Neupogen 公司 G-CSF, $5\,\mu\text{g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}^{-1})$	IAEA(2000)
原子反应堆 $^{60}\text{Co}$	1990 年, 以色列	$n = 1, > 10$ Gy	BMT 后, IL-3 和 GM-CSF	Nagler 等(1996)
$^{60}\text{Co}$	1991 年, 白俄罗斯维日	$n = 1, 12 \sim 15$ Gy	早期注射 GM-CSF( $3 \sim 6$ d), 然后注射 IL-3 和 GM-CSF( $6 \sim 31$ d)	Baranov 等(1994)
混合中子; $\gamma$ 射线	1999 年, 日本东海村	$n = 3, 8 \sim 13$ Gy	干细胞移植、G-CSF、促红细胞生成素、促血小板生成素	Chiba 等(2002); Nagayama 等(2002)
$^{60}\text{Co}$ 源	1999 年, 中国河南省	(a) $n = 3$ , (b) $3.4$ Gy; (c) $2.4$ Gy	医学处理、抗生素、输血、营养、GM-CSF [ $50 \sim 400\,\mu\text{g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}^{-1})$ ]、促红细胞生成素 [ $120\,\text{U}/(\text{kg} \cdot \text{d}^{-1})$ ]	Liu 等(2008)
$^{192}\text{Ir}$ 源	1999 年, 秘鲁亚纳哥	$n = 1$ , 全身剂量 $< 3$ Gy, 右腿为 $80$ Gy	G-CSF ( $300\,\mu\text{g}/\text{d}$ )	Zaharia 等(2001)
远距放疗 $^{60}\text{Co}$	2000 年, 泰国北榄府	$n = 10, > 2$ Gy(四人剂量 $> 6$ Gy)	Lenograstim 公司 G-CSF, $10\,\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d}^{-1})$ , GM-CSF $300\,\mu\text{g}/\text{d}$	Jinaratana 等(2001)

注: GM-CSF, 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子; G-CSF, 粒细胞介素-3; i. v.: 静脉注射。在上述所有情况下, 注射集落刺激因子治疗时也提供药物治疗。

期,仅存在明显的造血亚综合征,则可能恢复健康。但是,在大剂量全身照射后,可能会出现明显的多器官综合征(Azizova 等,2005;Fliedner 和 Meineke,2005)。

(62) 免疫抑制也是大剂量 TBI 之后出现的一个常见问题,该问题与多周期化疗或干细胞移植前的清髓性预处理类似。由于初始 T 细胞、有限 T-细胞库的再生可能延迟长达 1a 的时间,以及功能性树突状细胞和 T 细胞轴的破坏,患者可能面临感染性并发症的危险。

### 急性辐射综合征的医学处理

(63) 对于 ARS 的医学处理,切尔诺贝利核事故和莫斯科生物物理研究所临床部处理的其他辐射事故提供了最广泛的经验,这些数据均输入到了与德国乌尔姆大学临床生理学、职业和社会医学系联合创建的计算机数据库中。这些研究明确强调了医学处理对严重 ARS 患者的积极作用,以及骨髓移植(BMT)或干细胞移植的最低作用(Baranov 等,1988; Fliedner 等,1996;Densow 等,1997;Georges 和 Storb,1997)。这个数据库提供了人体对可能的致死剂量 TBI 的反应信息,这对于了解如何治疗意外照射至关重要。

(64) 研究资料表明,受到相对均匀的 TBI 后,与造成严重 ARS 的照射剂量最相关的参数为外周血中性粒细胞绝对计数(ANC)减少到  $500/\mu\text{l}$ (d500)的天数(Baranov 等,1988; Baranov 等,1996)。如果患者的 d500  $\leq 14$ ,相应的全身剂量为 5~6 Gy,导致非常严重的骨髓抑制。在切尔诺贝利核事故之前,只有 6 名已知的 ARS 患者发生严重骨髓抑制,通过医学处理后造血功能很快恢复。这些患者的 d500 值为 9.5~14.0,相当于不超过 6~8 Gy 的  $\gamma$  射线均匀照射。在 28 名骨髓抑制非常严重的切尔诺贝利核事故患者中,有 14 人表现出造血功能的自发性恢复。这些患者的恢复表明,在受到高达 8 Gy 照射后,也可实现造血功能的自发性恢复。在 18 名受到剂量约为 4.7~8.3 Gy 的 TBI 患者中,对中性粒细胞恢复曲线的评估表明,分别在 d500 后的 1~4 d 内观察到  $\text{ANC} < 100/\mu\text{l}$ (Baranov 等,1988; Baranov 等,1996)。受到 4~5 Gy 照射后,发热和感染的发生与中性粒细胞减少时期完全吻合,而这些体征在所有受到 5~6 Gy 照射后的患者中更加严重。这些数据强调:通过 d500 估计患者受到相对均匀的致死剂量照射时;或患者 ANC 持续减少达到严重中性粒细胞减少症,面临败血症的高度危险时,应预防性给予抗生素治疗。

### 经验教训

(65) (a) d500 与相对均匀的 TBI 剂量高度相关,在照射剂量  $\geq \text{LD}_{50/60}$ (6 Gy)时,d500 为 9~14 d。(b) 在受到可能致命的 4.7~8.3 Gy 照射的所有患者中,均发现在其 d500 后的 1~4 d 内  $\text{ANC} < 100/\mu\text{l}$ <sup>①</sup>。(c) 在事故情况下,受到较高致死剂量 TBI 的患者有可能自发地恢复其造血功能。这些个体也可能是因为受到不均匀照射而造成的骨髓宽容效应。(d) 这些患者均未给予 HGF,从而强调了适当的医学处理的价值,即允许有足够的时间自发地恢复造血功能。(e) 骨髓具有明显的小剂量分割效应,延长照射的间隔时间可出现明显的恢复。在一例对数起事故受照的少量患者的总结中,这些个体在短期 1~3 个月间受到估计 10~14 Gy 的迁延照射,但这些患者均存活下来(UNSCEAR,1988a)。为了描述随分割次数增加及照射间隔时间的延长,患者耐受剂量的变化,提出了几种模型和公式,但是人体数据仍然十分匮乏。

<sup>①</sup> 原文可能存在不妥,此处应为  $100/\mu\text{l}$ 。

## 2.1.3 慢性照射对造血系统的影响

### 临床数据

(66) 造血系统具有较强的可塑性和对慢性照射良好的适应性。这一特点在实验和人体均得到了很好的验证(Akleyev 等,2002;Gidali,2002;Guskova 等,2002;Okladnikova 等,2002;Seed 等,2002)。人体的资料来源于对马亚克工厂工作人员的长期随访研究。健康年轻男性受到剂量率 $<0.25\text{ Gy/a}$  和累积剂量 $1.0\sim1.5\text{ Gy}$  的 $\gamma$  外照射,并未发现造血功能减退。较高的年度剂量在 $0.25\sim0.5\text{ Gy}$  和总剂量 $1.5\sim2.0\text{ Gy}$  时,可导致血小板减少和不稳定的白细胞减少。总剂量最高达 $2\sim9\text{ Gy}$  时,可导致白细胞和血小板计数降低至基线水平的 $50\%\sim65\%$ 。有些工作人员同时暴露于 $^{239}\text{Pu}$  气溶胶,估计其红骨髓吸收剂量 $\leqslant0.45\text{ Gy}$ 。年剂量 $>2.0\text{ Gy}$  和累积剂量 $>6.0\text{ Gy}$ ,可导致显著的淋巴细胞减少(Pesternikova 和 Okladnikova,2003)。

(67) 白细胞计数随着照射的终止而逐渐恢复,至第 5 a 达到基线水平的 $80\%\sim85\%$ ,至第 20~25 a 达到基线水平的 $88\%\sim95\%$ 。但是,即使在受照 40 a 后,白细胞计数仍然只有基线水平的 $88\%\sim95\%$ 。受照 40 a 后,白细胞减少在红骨髓累积剂量 $>2.0\text{ Gy}$  的工作人员中更为普遍。终止照射五年后,累积剂量 $<6.0\text{ Gy}$  的工作人员的血小板计数恢复到正常水平。对于累积剂量较高的工作人员,血小板计数正常化需要长达 10 a 的时间(Pesternikova 和 Okladnikova,2003)。

(68) 累积剂量为 $2\sim9\text{ Gy}$ (年剂量 $>1.0\text{ Gy}$ )的工作人员在照射后 35~40 a,仍有 7% 存在中度骨髓增生不良(Okladnikova 和 Guskovava,2001)。骨髓细胞正常人员的适应性反应表现为红细胞生成增加(13% 的病例)、增殖性粒细胞比例增加(18% 的病例)。在剂量率 $>2\text{ Gy/a}$  的情况下,骨髓细胞的减少量最大,但在稍后时间内没有发现与剂量依赖性相关的骨髓增生不良。其余的骨髓增生不良和粒细胞减少症可能是由干细胞和/或祖细胞池减少引起的。大多数粒细胞增生不良的工作人员都存在 $^{239}\text{Pu}$  的体内蓄积(Pesternikova 和 Okladnikova,2004)。

(69) 在捷恰河畔的居民也发现有永久性的血小板和白细胞减少,该地区居民遭受多年的 $\gamma$  外照射和 $^{90}\text{Sr}$  内照射,骨髓剂量率 $>0.3\sim0.5\text{ Gy/a}$ (Akleyev 等,1999;Akleyev 和 Kisselyov,2002;Akleyev 和 Varfolomeyeva,2007)。

### 动物实验研究

(70) 动物实验研究表明,在慢性低剂量和低剂量率照射条件下,造血系统有能力保持充足的细胞数量。这是由于细胞周期和成熟时间缩短导致的细胞生产率提高(Grigoryev 等,1986;Gidali,2002),干细胞和前体细胞的增殖活性提高(Muksinova 和 Mushkachyova,1990),以及对造血功能的刺激(Lord,1965;Fliedner 等,2002)。同时,骨髓前体细胞也在加速修复非致死性损伤(Seed 等,2002)。

(71) 对犬进行的实验表明,剂量率阈值为 $0.075\text{ Gy/d}$ 。在该阈值以下,造血系统可保持至少 1 a 的细胞生成能力(Seed 等,2002)。在 $>0.075\text{ Gy/d}$  的剂量率时,近 60% 的受照犬在 300 d 内死于进展性再生障碍性贫血,其余的犬对低剂量/低剂量率照射表现出明显的适应性。在初期阶段(50~150 d),动物循环血液中的骨髓前体细胞、白细胞和血小板逐渐下降(Seed 等,1980;Seed 和 Kaspar,1992)。这种减少随后放缓,但是仍保持了骨髓和血细

胞的功能及储备水平,可在稍长时间内部分恢复。白细胞和血小板计数几乎与剂量成直线形式降低,而无阈值,而红细胞则表现出非线性反应,阈值范围较宽(Seed 等,2002)。

(72) 接受剂量率为 0.62~1.9 Gy/a 的慢性照射的犬,因长期(3 a)照射而表现出造血功能改变的可逆性。在长期照射条件下,保证红系细胞的体内平衡是第一位的。与其他细胞群相比,红系细胞群保持在最高水平,造血功能的恢复也是从该细胞群体开始的。慢性照射终止后,红细胞的优先生产转换至粒细胞的生产(Gorizontov 等,1983)。

(73) 长期接受 0.01~0.5 Gy/d(累积剂量 2~30 Gy)照射的大鼠和小鼠,多能干细胞室(脾集落形成单位(CFU-S))细胞减少出现的最早且最严重,导致定向前体细胞的枯竭,随后导致功能细胞池的枯竭(Muksinova 和 Mushkachyova,1990)。干细胞和/或祖细胞亚群的恢复速度取决于受照剂量率(Wu 和 Lajtha,1975)。接受较高剂量率照射后,造血系统细胞增殖、成熟、功能池细胞以及 CFU-S 恢复到正常对照水平的速度,明显快于总剂量相当的低剂量率照射(Muksinova 和 Mushkachyova,1990)。这是因为细胞破坏产物刺激了造血因子的生成,如红细胞生成素、白细胞生成素和血小板生成素,这些因子刺激造血功能,并有助于加速定向细胞的分化以及干细胞和祖细胞的增殖(Kaspar 和 Seed,1984)。

(74) 触发造血功能恢复的关键因素是干细胞室的损耗。如果>2%的干细胞和前体细胞完整并具有复制和分化能力,造血功能就有可能恢复(Fliedner 等,2002)。长期照射会诱导干细胞室的减少,并提高这些细胞的增殖活性。对啮齿类动物的实验研究表明,经 0.2~0.3 Gy 照射后,多能 CFU-S 的增殖活性提高,从而导致定向前体细胞和分化细胞数量的增加。慢性照射也刺激定向前体细胞的增殖活性(Muksinova 和 Mushkachyova,1990)。

(75) 造血微环境通过与干细胞和多能祖细胞(CFU-S)相互作用而保持干细胞池的自身稳定,对损伤后的恢复起着重要作用(Molineux 等,1987; Muksinova 和 Mushkachyova,1990)。也可能发生髓外造血和造血干细胞从骨髓迁移到脾、肝、淋巴结的情况。低剂量率照射后的造血功能恢复比高剂量率照射后更完全。例如,给予小鼠 0.000 5 Gy/min 的剂量率照射 12.5 Gy,1 a 后其造血和间质祖细胞几乎完全恢复,而以 0.7 Gy/min 的剂量率照射 6.5 Gy,1 a 后却无法完全恢复(Gallini 等,1988)。然而,在低剂量率照射后的其他研究中,CFU-S 并未在动物的生命期内恢复到基线水平,表现出一些长期的残余损伤(Muksinova 和 Mushkachyova,1990)。在慢性照射条件下,纤维组织可能逐步取代骨髓,从而导致骨髓功能衰竭(Seed 等,1982; Fliedner 等,2002)。免疫和血管疾病在这种纤维化中发挥了重要作用(Wynn,2008)。

(76) 终身接受<sup>90</sup>Sr 内照射的大鼠,每日摄入量为 37 千贝可(kBq)以上,出现循环白细胞进行性减少。只有每日摄入量>185 kBq/d 的动物,才会出现红细胞数减少。在整个实验期内,血红蛋白水平均在正常范围。但是,摄入量为 37 kBq/d 的动物骨髓细胞数量减少(为正常水平的 30%~80%)。骨髓细胞的初始减少是红系细胞的减少,而在较高剂量时将造成粒细胞的减少(Shvedov 和 Akleyev,2001)。

### 慢性辐射综合征(ChRS)

(77) 接受年剂量 0.7~1.0 Gy、累积剂量>2~3 Gy 的慢性照射的人员已被诊断出患慢性辐射综合征(ChRS)(Barabanova 等,2007)。ChRS 发展缓慢,潜伏期与剂量率负相关;在年剂量为 2~2.5 Gy 的情况下,1~3 a 内出现 ChRS,而在较低剂量率时,其潜伏期可能

会增加至 5~10 a(Okladnikova, 2001)。

(78) ChRS 的首要临床体征为造血功能不足, 主要表现为血液白细胞和血小板计数减少以及骨髓增生不良(Guskova 和 Baysogolov, 1971)。最初, 白细胞数通常降到基线水平的 40%~65%, 而血小板的数量会降低到基线水平的 50%~60% (Okladnikova 等, 2002)。白细胞减少一般与粒细胞的数量减少有关, 而淋巴细胞计数的影响较小。淋巴细胞减少可见于受到高剂量照射后(> 4 Gy), 通常会导致明显的持续性白细胞减少。

(79) 轻度 ChRS 的骨髓改变主要包括髓系细胞成熟的延迟, 有时伴有网状细胞和浆细胞的增加。更严重者会出现骨髓增生不良(Akleyev 和 Kisselyov, 2002)。接受剂量率 >4.5 Gy/a、总剂量 >8 Gy 照射后, 会出现因干细胞不可逆丢失而导致的致死性骨髓增生不良(Guskova 等, 2002)。

(80) 在 ChRS 病例中, 造血功能改变通常伴有免疫、神经、心血管、肌肉骨骼系统以及胃肠道的改变。ChRS 进展的特征是机体抗感染能力的降低和变态反应性改变(Akleyev 等, 1995)。最初的神经系统改变包括营养功能障碍及衰弱综合征。高剂量照射(4.5 Gy)后, 神经系统可能会出现脑脊髓炎病变。这是由血管损伤和某些代谢性疾病导致的局部脱髓鞘造成的, 往往是一过性的(Guskova, 2000; Guskova 等, 2002)。ChRS 也可能表现为其他器官的功能障碍(如胃黏膜的分泌功能降低、轻度甲状腺功能低下、动脉肌张力低下和心肌的代谢变化)。这些病变可能是由于植物神经功能紊乱造成的。

## 2.1.4 慢性照射的免疫反应

(81) 联合国原子辐射影响问题科学委员会(UNSCEAR)已经发表了关于辐射对免疫系统影响的详细分析(2006)。辐射的免疫反应可能因总剂量、照射均匀程度(胸腺和骨髓的照射剂量)、剂量率、照射时间和患者年龄等因素而存在差异。然而, 有数据显示辐射引起的免疫改变主要取决于总剂量, 而与剂量率关系不大(Pecaut 等, 2001)。

(82) 全身大剂量慢性照射后, 会出现免疫抑制现象, 这种情况可能会在照射后很长一段时间内才观察得到(Kirillova 等, 1988; Okladnikova, 2001; Pecaut 等, 2001)。局部照射也可能导致全身性免疫抑制。涉及的机制包括: 辐射诱导的免疫活性细胞和祖细胞凋亡; Th1 模式(细胞免疫)和 Th2 模式(体液免疫)之间的内环境稳态平衡向促炎症作用转变; 辐射诱发 TCR 基因突变; 旁观者效应和基因组不稳定性。电离辐射也会干扰自体耐受性, 导致自身免疫性疾病。大多数免疫指标抑制的关键机制是循环白细胞的凋亡, 尤其是对辐射敏感的淋巴细胞(Yagunov 等, 1998; UNSCEAR, 2006)。免疫功能的远期恢复取决于作为早期胸腺祖细胞来源的骨髓衍生的 HSCs 的恢复(Guidos, 2006; Schwarz 和 Bhandoola, 2006)。

(83) 免疫活性细胞的辐射敏感性取决于细胞类型、活化状态、分化程度, 以及体内或体外照射类型。无论是体内还是体外照射, B 淋巴细胞(CD19+)似乎比 CD4+ 和 CD8+ T 淋巴细胞更具有辐射敏感性, 而在体内照射条件下, NK 细胞具有相对耐受性。大多数数据显示 CD4+ 和 CD8+ T 淋巴细胞之间无显著的辐射敏感性差异。当 T 淋巴细胞被有丝分裂原和抗原激活时, 其辐射耐受性比未被激活时强(UNSCEAR, 2006)。

(84) 相反, 一些动物研究表明, 低剂量照射可能会增强免疫反应。经 <0.05 Gy 照射后, 发现脾和胸腺淋巴细胞对有丝分裂原的增殖反应增强, NK 细胞活性增强, 调节性细胞因子的分泌增加(Malyzhev 等, 1993; Safwat, 2000; Pandey 等, 2005)。然而对人体免疫系

统有类似影响的证据较少。动物实验获得的数据表明,低剂量 TBI 可能通过以下方式提高免疫反应:增强 T 淋巴细胞对有丝分裂原刺激的增殖反应;改变细胞因子的产生[特别是 IFN- $\gamma$ 、INF- $\gamma$ 、白细胞介素-2(IL-2)];增加 T 淋巴细胞表面 IL-2 受体的表达;促进 T 淋巴细胞的信号转导;增加脾儿茶酚胺含量并降低血清皮质酮水平;清除辐射敏感的抑制性 T 淋巴细胞(Safwat,2000)以及调节免疫活性细胞的氧化状态等(Kojima 等,2002)。

(85) 辐射的免疫反应是遗传决定的,并取决于主要组织相容性复合物(人类 HLA, 小鼠 H2)的高度多态性(Konenkov 和 Trufakin,2002)。

### 先天免疫

(86) 尽管关于低剂量照射对人体影响的可用数据较少,但一些数据仍然表明慢性照射可能引发先天免疫反应。捷恰河畔村民骨髓接受剂量率 $>0.3\sim0.4 \text{ Gy/a}$ 的照射后几年,表现出外周血中性粒细胞吞噬活性的抑制,循环 NK 细胞数量减少,唾液溶菌酶水平降低(Akleyev 和 Kossenko,1991; Akleyev 和 Kisselyov,2002)。接受剂量率 $<0.0035 \text{ Sv/a}$ 照射长达 5 a 以上的放射工作人员,也出现补体 C3 和 C4 水平的降低(见“执行要点”中的有关附注)(Godekmerdan 等,2004)。切尔诺贝利核电站事故 8 年后,受污染地区的居民表现出 NK 细胞水平下降。受照 0.1~3 Sv 的清洁工的白细胞干扰素(IFN)合成和补体 C3 成分出现剂量依赖性降低(Semenkov 等,1997; Asfandiarova 等,1998)。然而,在低剂量/低剂量率的职业照射水平,没有观察到辐射对 NK 细胞的影响(Tuschl 等,1990)。

(87) 哺乳类动物实验证实,先天免疫因素可能随着慢性照射发生较大的变化。低剂量照射( $\leqslant0.2 \text{ Gy}$ )可增强小鼠巨噬细胞的吞噬活性(Pandey 等,2005)和腹腔巨噬细胞的 IL-12 分泌(Liu 等,2003)。相对来说,NK 细胞更具有辐射耐受性。小鼠经过低剂量率  $\gamma$  辐射( $0.1 \text{ Gy/a}$ )28 周和 32 周后,脾中的 CD49+NK 细胞数量增加,而 NK 细胞的活性没有发生变化(Lacoste-Collin 等,2007)。此外,小鼠经过全身  $\gamma$  照射( $0.5 \text{ Gy}$ )2~6 h 后,由于内源性谷胱甘肽的诱导,脾 NK 细胞的活性增强(Kojima 等,2002)。

### 获得性免疫

(88) 对人体的迁延照射,即使是低剂量照射,也可能导致剂量依赖性的细胞免疫降低,循环免疫活性细胞的亚群变化及其功能活性抑制。对居住在切尔诺贝利周围人口的长期随访研究提供了永久性免疫功能改变的证据,主要是胸腺依赖性免疫反应变化(T 淋巴细胞计数减少、胸腺素水平下降、胸腺上皮细胞抗体水平提高)(Yarilin,1996; Asfandiarova 等,1998; Vykhovanets 等,2000)。与原子弹爆炸幸存者一样(Hayashi 等,2003),切尔诺贝利核电站事故发生多年后,CD4+ 细胞缺乏很多见,对有丝分裂原的增殖反应发生改变。对曾住在平均慢性暴露剂量为 0.17 Sv 的放射性污染建筑物中达 2~13 a 的人群的随访研究发现,CD4+ 和 HLA-DR+ 淋巴细胞降低,CD4+/CD8+ 细胞比例降低,均呈剂量依赖性(Chang 等,1999)。受照后 CD4+ 和 CD8+ 细胞的恢复动力学是不同的,这表明辐射可能损伤胸腺,由于胸腺功能逐渐下降,加速了免疫系统的自然老化(UNSCEAR,2006)。

(89) 在长期受照的捷恰河畔人群中,远期免疫力变化包括 T 淋巴细胞分化抗原表达降低、功能活性下降和免疫功能紊乱(Akleyev 等,1995; Akleyev 和 Kisselyov,2002)。马亚克工厂工作人员存在永久性细胞免疫功能不全,甚至在受到累积剂量 $>4 \text{ Gy}$ 的体外全身  $\gamma$  照射 35~40 a 后仍然存在(Okladnikova,2001)。

(90) 慢性受照的人员也表现出淋巴细胞诱导性 IL-4 和 IL-10 的高表达,IL-2 和 INF- $\gamma$

的低表达(Attar 等,2007),以及 IgE 的显著提高(Ghiassi-nejad 等,2004),而 IgE 代表体液免疫反应超过了细胞免疫反应。然而,在职业受照的工作人员中,循环 B 细胞的数量没有变化(Rees 等,2004),而免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM)水平有所降低(Godekmerdan 等,2004)。

(91) 此外,持续低剂量  $\gamma$  照射(0.10 Gy/a)可降低小鼠体内 B 淋巴细胞活性(Courtade 等,2001),增加红细胞不完全自身抗体的生产,增加犬体内对脾和肝组织抗原的抗体(Grigoryev 等,1986)。对持续接受较高剂量率(0.1 Gy/d) $\gamma$  照射的啮齿动物研究发现,针对胸腺依赖性抗原(Kirillova 等,1988)产生体液免疫反应的细胞比例和功能下降,促有丝分裂原对 T 淋巴细胞的激活抑制以及脾淋巴细胞减少(Novosyolova 和 Safonova,1994)。胸腺细胞活性的改变与周期性抑制和胸腺的恢复过程相关(Sergeyevich 和 Karnaughova,2002)。

### 内照射的免疫反应

(92) 对啮齿类动物的研究表明,氚内照射产生的免疫抑制比同等总剂量条件下的  $\gamma$  外照射更加明显和持久,其原因是前者对淋巴细胞前体的损伤更严重。小鼠实验表明,长期接受氚照射累积剂量 0.2~1.0 Gy(剂量率 0.033~0.092 Gy/d),会对不同阶段的体液免疫产生干扰(Smirnov 等,1990)。即使在接受慢性氚水照射 12 个月后,细胞和体液免疫也未完全恢复。照射较长时间后,胸腺和淋巴结发育不全比骨髓和脾脏更加明显(Murzina 和 Muksinova,1982)。氚内照射可导致 NK 细胞的功能降低,原因是对其前体细胞的损害及对 IL-2 合成的抑制(IL-2 的合成对辐射较敏感),IL-2 不仅能保持 NK 细胞的活性,而且诱导其增殖和分化(Kirillova,1985)。

(93) 骨组织中累积长寿命的放射性核素(如 $^{239}\text{Pu}$  和  $^{90}\text{Sr}$ ),可对骨髓造成长期影响。大鼠实验表明,静脉注射 $^{239}\text{Pu}$  后,NK 细胞的细胞毒活性降低,骨骼剂量  $>3\text{ Gy}$  和  $14\text{ Gy}$  可抑制体液免疫(Kirillova 等,1991)。红骨髓接受 $^{90}\text{Sr}$  照射,剂量率  $>2.5\text{ mGy/d}$ (累积剂量  $0.7\sim1.0\text{ Gy}$ ),会抑制血液中性粒细胞吞噬功能并减少抗体的生产(Shvedov 和 Akleyev,2001)。

## 2.1.5 小结

(94) 造血干细胞和祖细胞是慢性低剂量和低剂量率照射的首要攻击目标。辐射诱导的干细胞和祖细胞亚群凋亡导致这些细胞的增殖活性提高,提高骨髓前体细胞亚致死损伤的恢复率,加速骨髓前体细胞的循环,缩短成熟时间,并刺激造血功能。无效造血导致成熟血细胞的生存能力降低,从而导致血细胞的储备受限。淋巴组织对辐射的极度敏感和骨髓衍生的由胸腺生成的祖细胞池的有限恢复,可导致后天免疫功能紊乱和初始 T 淋巴细胞生成的干扰。照射后的恢复特点是外周血和骨髓逐渐重建。造血功能和骨髓衍生的淋巴细胞前体细胞的部分恢复可能是免疫系统功能可持续恢复的限制因素。电离辐射诱导的持续性炎症反应与免疫系统的受损和远期效应(癌症和非癌症疾病)相关。

(95) 涉及低剂量照射的动物实验数据可以作为某些临床资料的补充,例如造血和淋巴细胞生成的前体细胞缺乏,其恢复模式遵循外周血和骨髓的逐步重建模式。这表明无效造血可能导致髓系和淋巴系细胞储备受限,从而干扰细胞免疫和体液免疫。极低剂量照射可能增强免疫功能,似乎氧化状态的调节参与了此效应。

## 2.2 消化系统

### 2.2.1 解剖特点和增殖的组织

(96) 消化道从口腔一直到肛门,包括由分层鳞状上皮内衬的上消化道(口腔和咽)和食管;由单层柱状上皮内衬的胃肠道(胃、十二指肠、空肠、回肠、结肠、直肠);以及由鳞状上皮内衬的肛管。由上皮细胞覆盖的消化道器官由复合组织组成,其中包含各种间质细胞、丰富的微血管网络、大量免疫细胞以及广泛的内源性和外源性神经网络。事实上,肠道是人体内最大的免疫器官和第二大神经系统。消化道各个部位的放射损伤机制和病理生理学在很多方面都是相似的,但是也存在解剖和生理上的重大差异,这些差异使其对辐射的反应和耐受性具有独特的特点(ICRP,2006)。

(97) 人们以往认为,胃肠道中放射损伤的严重程度仅取决于细胞凋亡或克隆源性干/祖细胞的死亡程度。这种观点已被新的认知所取代,即:辐射诱发的细胞功能改变和许多次级(反应性的)进程导致了放射损伤的本质性病理生理改变。这些过程由许多相互作用的信号分子、细胞因子、趋化因子和生长因子组成,并涉及多个相互作用的细胞群落,例如内皮细胞、内源性和外源性神经系统及免疫系统的各种细胞。

(98) 唾液腺、肝脏、胰腺也属于消化系统。这些器官的细胞组成、辐射反应和辐射耐受性与其他消化道器官完全不同。唾液腺主要包括腮腺、颌下腺和舌下腺。腺体被结缔组织膜包裹,并在内部划分成小叶。分泌小体包括浆液性和/或黏液细胞,周围是可收缩的肌上皮细胞。他们的分泌物通过一个或多个分泌管道进入口腔。

(99) 人的胰腺位于上腹部的腹膜后。包含一个外分泌腺,可分泌消化酶(如胰蛋白酶、糜蛋白酶、脂肪酶、淀粉酶),消化酶通过十二指肠壶腹进入十二指肠的第二段。胰腺还包含一个内分泌腺,即胰岛,胰岛产生几种重要激素,包括胰岛素、胰高血糖素和生长抑素。

(100) 肝脏是人体最大的内脏器官,对体内代谢起着至关重要的作用(如肝糖原的储存、血浆蛋白合成、凝血因子的产生、解毒作用和胆汁的分泌)。结缔组织将肝脏划分为成千上万个小叶,小叶是肝脏的结构亚单位。小叶形状大致为正六角形,顶点处是汇管区(动脉、门静脉和胆管),中间是中央静脉。血液从肝动脉和门静脉通过肝窦隙流入中央静脉,进而汇入肝静脉。肝脏是体内少数几个能够再生的器官之一。因此,肝细胞被认为是单能干细胞(返原分裂后细胞)。在正常条件下,肝细胞虽然不会经常分裂,但是可以进入细胞周期并进行细胞分裂,从而可利用少至 25% 的剩余肝脏组织实现肝脏再生。

(101) 肠的内层上皮表面积约为体表皮肤面积的 200 倍,是人体内更新最快的系统,可实现连续、快速更新。上皮细胞在隐窝内增殖,沿绒毛移行,最终脱落入肠腔。为了确定肠上皮细胞的增殖特性,科学家们以小鼠实验为主进行了大量研究。小鼠肠隐窝内大多数增殖细胞的细胞周期是 12~13 h,而隐窝干细胞的细胞周期较长,大约为 24 h。细胞从隐窝底部到绒毛尖部的移行时间大约为 6~8 d,而细胞从进入绒毛基部到从顶部脱落需要 48~72 h(Potten,1995)。人的肠隐窝比小鼠大,少数细胞进入 S 期,细胞周期时间约为 30 h(约为小鼠的 2.5 倍)(Kellett 等,1992)。

(102) 当辐射导致隐窝祖细胞群落的细胞不能充分取代绒毛分化细胞群落的细胞时, 肠道急性放射损伤就会表现出来, 通常是在照射后几天内出现。当隐窝细胞的细胞周期时间短至 6 h 的情况下(Lesher 和 Bauman, 1969), 开始启动加速代偿性增殖, 此时出现可识别的肠道放射性损伤(Hagemann 等, 1971; Hagemann, 1976)。随之而来的干细胞分裂及分化通路的减少, 导致干细胞倍增时间延长至约 24 h(Potten 等, 1988)。

(103) 目前, 肠上皮细胞克隆源性死亡与细胞凋亡相比的重要性, 以及两者在临幊上与肠道辐射反应的关系尚不清楚。对转基因小鼠的研究表明, 小肠隐窝细胞凋亡并未在肠道辐射反应中发挥重要作用(Rotolo 等, 2008; Kirsch 等, 2010)。随着对单次照射的多项临幊前研究的深入, 这个问题变得愈加复杂。这些临幊前研究与临幊肿瘤治疗中采用的分割放疗完全不同。克隆源性细胞死亡、细胞凋亡、代偿性增殖的开始时间和强度、分割放疗过程中的细胞迁移等, 都是使动物实验向临幊转化变得更为复杂的因素。

## 2.2.2 放疗剂量方面的临幊数据

### 口腔黏膜和食管

(104) 以往的观点认为, 黏膜炎仅仅是辐射对分裂中的上皮祖细胞的损伤。上皮细胞更新能力的丧失导致细胞死亡和后续溃疡。放射性口腔黏膜损伤的早期表现反映鳞状上皮内膜的增殖率和周期改变, 但近年来才发现潜在的黏膜屏障损伤的复杂性。越来越多的证据表明, 几乎所有的口腔黏膜细胞、组织和细胞外基质, 都在屏障损伤中发挥一定作用, 而且黏膜内的辐射反应也不是孤立的生物学事件(Sonis 等, 2004)。尽管普遍使用“黏膜炎”这一术语来表示早期放射性损伤, 但是在辐射引起的口腔黏膜炎早期阶段, 急性炎症浸润并不突出, 黏膜炎一般在骨髓抑制最低谷的时候出现。另一方面, 黏膜炎的溃疡阶段通常伴随着明显的多形核和圆形炎性细胞浸润。大多数接受放射治疗的头颈部癌症患者都会出现急性口腔黏膜炎。

(105) 辐射导致的口腔黏膜迟发性病变通常在放疗后 6 个月至 5 a 内出现, 是由于血管的逐步损伤和组织纤维化造成的。在总剂量 $>50$  Gy(分割剂量 2 Gy/次)时, 会发生迟发性病变, 在总分割剂量 $<65$  Gy 时, 慢性溃疡通常不会出现(Cooper 等, 1995)。头颈部肿瘤放疗后, 患者也常常出现龋齿问题。然而, 这种并发症可能是由唾液腺损伤, 导致唾液不足(口腔干燥症)和成分改变引起的, 而不是辐射对牙齿的直接效应。

(106) 分割照射会抑制细胞的产生, 在治疗的第一周内减少口腔黏膜细胞数, 随后通过细胞的增殖和损失率的降低实现部分恢复(Dorr 等, 2002)。有趣的是, 对于肠道来说(Hovdenak 等, 2000), 这些细胞的变化与患者症状之间的相关性并不显著。

(107) 为了提高对快速增殖的肿瘤的控制率, 目前, 一些非标准分割放疗方案(加速分割、高分割和/或追加剂量)已被用于头颈部肿瘤治疗。改变分割放疗方案的理由是: 在常规分割放射治疗时, 肿瘤细胞往往发生增殖, 构成治愈癌症的一大障碍(Knee 等, 1985; Peters 等, 1988)。非标准分割放疗方案, 特别是高分割方案, 与常规分割方案相比较, 似乎具有更高的存活率(Bourhis 等, 2006)。相反, 当上述治疗方案涉及剂量递增时, 可能与过度急性副作用相关, 而且会损失一些治疗方面的收益(Zimmermann 等, 1998)。

(108) 食管鳞状上皮与口腔黏膜的更新率大致相同。接受纵隔照射的大多数患者都会出现吞咽疼痛和吞咽困难等急性食管炎的症状。纵隔照射后, 急性放射性食管炎的剂量阈

值大约为 40~45 Gy(分割剂量 2 Gy/次)。由于内窥镜下可见的病变较少,而且食管动力和通过时间一般不会发生改变,人们提出了急性放射性食管炎可能与食管黏膜的感受伤害的刺激有关的假说(Yeoh 等,1996a)。食管照射后,很少出现长期后遗症。然而,接受放疗剂量>60 Gy(分割剂量 2 Gy/次)的患者会出现迟发性并发症,主要是食管狭窄(Fajardo 等,2001)。辐射剂量与食管狭窄形成的时间之间呈负相关。

### 胃肠道

(109) 由于隐窝上皮细胞的有丝分裂死亡和凋亡,导致上皮细胞更新不足,从而出现急性放射性肠病。目前已证明在照射剂量>1 Gy 时,会对肠黏膜造成损害。与口腔黏膜炎一样,将肠道放射性黏膜炎视为仅仅发生在黏膜上皮的生物学现象是不恰当的。黏膜屏障的破坏有利于抗原、细菌和消化酶从肠腔渗透进肠壁,表现出放射性黏膜炎的症状。此外,黏膜动力的变化往往发生在病理改变之前,在急性放射性肠病中发挥了重要作用(Erickson 等,1994)。在腹腔或盆腔肿瘤的放疗过程中,大多数患者出现急性肠毒性的症状。这些症状通常是暂时的,放疗完成后不久即消失,但严重者也需要采用支持治疗,有时甚至需要强化治疗。如果大部分肠道受照,例如在非治疗性(事故或其他)照射情况下,会迅速出现致命性症状,包括分泌性腹泻、肠道细菌位移和肠出血。

(110) 放射治疗过程中会出现代偿性生理和增殖反应,肠黏膜会在持续的分割放疗过程中显著恢复。肠道毒性症状不断增多加之持续的照射,肠道通透性及组织学损伤在放疗中期达到最大,而在放疗接近尾声时明显复原(Carratu 等,1998; Hovdenak 等,2000)。这些发现不仅证明上皮细胞增殖和黏膜适应性的强有力的代偿反应,而且阐明了骨盆或腹部放疗患者的症状出现的机制不仅仅限于黏膜结构和功能的明显改变。

(111) 至少在放疗 3 个月后出现胃肠道的迟发性放射性损伤,通常都是在照射后数月或数年内发生。迟发性胃肠损伤的常见表现包括消化吸收不良、胃动力障碍、肠梗阻、肠穿孔和瘘管。这些表现的基础包括黏膜萎缩、慢性黏膜溃疡、肠壁纤维化和肠道狭窄。慢性放射性肠病的发病机制比急性放射反应要复杂得多。血管和结缔组织损伤是发病的核心,大多数肠壁的隔室会发生结构变化(Denham 和 Hauer-Jensen,2002)。在慢性损伤期间,肠道运动功能障碍可导致病变附近的细菌过度生长,引起腹泻和吸收不良(Husebye 等,1994,1995)。迟发性放射性肠病的进展更加复杂,需要手术治疗或长期肠外营养,远期预后较差(Galland 和 Spencer,1985; Harling 和 Balslev,1988; Johnson 等,1992; Silvain 等,1992; Regimbeau 等,2001; Larsen 等,2007)。

(112) 传统观念认为急性辐射损伤与迟发性组织损伤无关,但实验证据(Osborne 等,1970)和临床观察(Kline 等,1972)证实了肠道后续损伤的概念。随后的临床(Bourne 等,1983; Wang 等,1998; Weiss 等,1999)和临床前研究(Hauer-Jensen 等,1983,1985; Travis 和 Followill,1991; Wang 等,1999; Denham 等,2000)表明,急性损伤往往对迟发性病变具有重大影响。科学家们已经发现了各种(早期、迟发性和继发性)正常组织损伤的病理生理调节方式(Denham 等,2001)。

(113) 迟发性肠道放射损伤的发生率和严重程度取决于辐射剂量、受照肠道的容积、分割照射方案、追加化疗情况,以及合并症和患者自身的其他因素。大多数接受腹部、骨盆或腹膜肿瘤放疗的患者都会出现一些急性肠道毒性的表现。炎症性肠病的患者出现严重放射性肠毒性的风险较高(Willett 等,2000),而吸烟则是出现并发症的重要因素(Eifel 等,

2002)。正如人们根据各病变的病理生理改变所预计的那样,某些慢性腹泻有一定的容积效应,但肠道狭窄则没有(Letschert 等,1994)。治疗计划和技术的最新进展有助于减少辐射引起的严重肠道并发症的发生。然而,重要的是要认识到在出现不太严重的肠功能紊乱的患者中,只有一小部分患者会去就医。腹部肿瘤放疗可导致 60%~90% 的患者出现慢性肠功能紊乱的症状或体征(Yeoh 等,1993;Fransson 和 Widmark,1999)。这表明慢性肠道损伤几乎是腹部放疗不可避免的后果。许多患者会改变饮食习惯并限制日常活动,而不期望寻求成功的医疗干预。

(114) 放射性直肠炎虽然与肠道其他部位的病原学类似,但具有其鲜明特点。急性症状/体征主要包括稀便,时常便血、里急后重和直肠疼痛。慢性症状/体征有肛门直肠功能障碍(便急、便失禁、括约肌功能障碍)、直肠出血、肠道狭窄或瘘管。接受盆腔放疗的大多数患者都有急性放射性直肠炎的症状(Yeoh 等,1998;Hovdenak 等,2000)。与肠道放射性损伤类似,对肛门直肠功能的系统研究还发现,盆腔放疗患者慢性功能障碍发病率较高(Yeoh 等,1996b,2000,2004)。

(115) 前列腺癌的去雄激素疗法<sup>①</sup>似乎会影响急性放射性直肠炎和慢性放射性直肠炎(Sanguineti 等,2002;Peeters 等,2005)。直肠通常具有明显的容积效应,而且也存在与局部环状照射“容积效应”有关的重要问题,例如前列腺粒子植入疗法(Waterman 和 Dicker,2003)或前列腺癌适形放疗(Wachter 等,2000)过程中遇到的问题。剂量-容积研究表明,直肠毒性主要取决于受照剂量>70 Gy( $\leqslant 2$  Gy/次)的直肠的容积,以及未受照的直肠组织的“储备容积”(Jackson,2001)。直肠毒性的发病率似乎也受中等剂量(40~50 Gy)照射容积的影响,因为这些区域可能会干扰中心高剂量区效应的恢复(Jackson 等,2001)。

### 唾液腺、胰腺和肝脏

(116) 腮腺的腺泡细胞主要为浆液性细胞。颌下腺包括浆液性和黏液性细胞,而舌下腺主要是黏液性细胞。这两种腺泡细胞的更新率非常低,浆液性腺泡细胞的辐射敏感性比黏液性细胞高。唾液腺照射的急性表现包括炎症(肿胀、压痛和疼痛),伴有口干、唾液分泌减少及血清淀粉酶升高。唾液分泌量通常在放疗几天后开始下降,并在 6~8 周后达到最低点(Franzen 等,1992;Cooper 等,1995),致使 5% 和 50% 的患者在 5 a 内永久丧失唾液腺功能的照射剂量分别为 45 Gy 和 60 Gy(Cooper 等,1995;Fajardo 等,2001)。

(117) 胰腺对电离辐射的早期反应至今仍知之甚少,然而无创和微创技术的发展提供了胰腺功能辐射早期影响评估的可能性(Horst 等,2002)。胰腺接受 40~50 Gy 照射后,可发生慢性胰腺炎和胰腺外分泌功能不全的现象,接受 50~60 Gy 照射后通常发生腺泡萎缩和胰腺纤维化(Fajardo 和 Berthrong,1981;Levy 等,1993)。胰腺的较大分泌管和胰岛具有相对较强的辐射抗性。

(118) 肝细胞的更新通常比较缓慢,急性放射损伤无法反映肝脏的克隆源性细胞死亡。辐射诱发肝脏疾病的典型表现是亚急性发病,约在放疗开始 3 个月后发生,这种情况被称为“肝小静脉闭塞病”。肝小静脉闭塞病的病理学特征是小叶中心区的充血和坏死,重者可发展至肝功能衰竭。肝脏具有明显的容积效应,肝脏的大部分或全部受照时,其损伤剂量阈值较低。对于全肝脏的常规分割放疗,28~30 Gy 的总剂量与 5% 的肝脏疾病的发病率相关

<sup>①</sup> 译者注:原文有误,应为 Androgen deprivation therapy,故此处译为“去雄激素疗法”。

(Marks 等, 2010; Pan 等, 2010)。如果只有三分之一的肝脏接受照射, 剂量增加到 $>42$  Gy 才会产生 5% 的损伤发生率, 如果被照射的有效肝脏容积 $<25\%$ , 肝脏则可耐受更高剂量的照射(Dawson 和 Ten Haken, 2005)。然而, 如果放疗前存在肝功能障碍, 则辐射诱发肝损伤的易感性增强。再生肝(例如切除术后的再生肝)的辐射耐受性也较低(Tefft 等, 1970)。实验研究表明, 部分肝脏切除后, 其余肝细胞受到刺激进入细胞分裂, 放疗时将面临潜在的放射性肝损伤风险(Weinbren 等, 1960)。

(119) Emami 等人(1991)总结了消化道器官辐射耐受性的部分数据。虽然某些数字还存在较大争议, 但这些原始数据还是为辐射敏感性和耐受剂量提供了合理的解释。这些耐受剂量仅适用于单独放疗, 而不适用于同时接受化疗或生物疗法的患者。最近, 临床正常组织效应定量分析(QUANTEC)小组正在努力开发更精确的、可循证的不同器官辐射耐受剂量评估系统。QUANTEC 小组分析了一系列关于通用的或特定器官的临床资料, 包括一些有关消化系统的论文(Deasy 等, 2010; Kavanagh 等, 2010; Michalski 等, 2010; Pan 等, 2010; Rancati 等, 2010; Werner-Wasik 等, 2010)。QUANTEC 总结的特定器官的数据表, 以及已发表的剂量-容积-结果数据(Marks 等, 2010b)汇总表, 为评估消化道的剂量-容积关系提供了与时俱进的方法。

### 2.2.3 实验数据和损伤机制

(120) 为了探索口腔黏膜和肠道照射的时间-剂量-分割之间的关系及其发病机制(Potten 和 Hendry, 1995), 人们进行了大量实验研究。研究发现肠隐窝的存活与辐射剂量直接相关(Withers 和 Elkind, 1968、1969、1970)。对于 6~11 Gy 照射的早期反应, 分割灵敏度较低,  $\alpha/\beta$  比值较高(Thames 和 Withers, 1980; Fowler, 1989)。相反, 在分割放疗中, 这些快速增殖的组织对总治疗时间的变化非常敏感, 为抵消延迟期细胞增殖的影响, 需要的“追加”剂量一般较高。这些实验研究结果与临床数据完全一致, 表明头颈部肿瘤放疗中, 总治疗时间对口腔黏膜炎的发展具有较大影响(Bentzen 等, 2001)。

(121) 对小鼠舌上皮细胞辐射响应的研究证实了口腔黏膜的晚期效应, 发现口腔黏膜细胞具有惊人的再生能力, 剂量强度是影响细胞增殖的重要因素(Dorr 和 Kummermehr, 1990; Dorr 和 Weber-Frisch, 1995a,b)。

(122) 对大鼠胃部局部单次和分割照射的研究发现(Breiter 等, 1993), 照射后第 2 周和第 3 周出现急性胃炎, 导致剂量依赖性体重降低。以体重减少 10% 为观察终点, 剂量分割的  $\alpha/\beta$  值约为 10 Gy。照射后 4~40 周, 出现亚慢性放射损伤, 表现为胃张力不足。对于该效应的  $\alpha/\beta$  值为 4.8~5.3 Gy。实验研究发现, 如果分割照射的时间间隔从 1 d 增加到 1 周时, 急性效应的耐受剂量大幅增至 0.8 Gy/d, 亚慢性效应的耐受剂量增至 0.4 Gy/d。

(123) 在大鼠直肠对外照射或腔内照射的晚期耐受实验中, 总结出剂量-时间-分割特点(Dubray 和 Thames, 1994)。以雌性 Wistar 大鼠的晚期直肠狭窄为观察终点, 分割敏感性高于早期反应( $\alpha/\beta$  值范围为 2.7~6.7 Gy), 而且随治疗时间的延长, 呈现显著的宽容效应。有研究认为, 当放疗时间超过 5 d(分割剂量 4 Gy, 因细胞增殖造成的恢复剂量为 0.61~1.08 Gy/d)时, 因细胞增殖可出现宽容效应, 另一种可能是在放疗过程中, 组织的辐射敏感性发生了改变。可得出的结论是: 大鼠直肠晚期狭窄的生物学改变与直肠壁早期和晚期反应的复合损伤一致。

(124) 肠道放疗的晚期损伤对晚期肠纤维化具有重大影响,这与  $\alpha/\beta$  比值较高相关(Hauer-Jensen 等,1988、1990;Langberg 等,1992)。分割剂量大小主要影响晚期损伤,而总治疗时间则对早期和晚期辐射反应均造成影响(Langberg 等,1994;Langberg 和 Hauer-Jensen,1996a)。分次照射时间间隔为 6 h 或以上的高分割方案,可达到最佳肠道损伤宽容效应(Langberg 和 Hauer-Jensen,1996b)。当小肠必须纳入照射野时,应在放疗结束时,组织代偿性增殖开始后,给予追加照射(作为分割放疗方案一部分的额外照射),而非一开始就进行追加照射(Allgood 等,1996)。

(125) 为了揭示有关胃肠道器官辐射反应的重要信息,人们进行了许多机制性研究。包括结直肠的容积效应(Skwarchuk 和 Travis,1998),一些研究也适用于消化道以外的器官。例如,在肠道辐射损伤模型中,发现了有纤维化细胞因子和转化生长因子  $\beta$ (TGF- $\beta$ )参与的第一份直接证据(Zheng 等,2000)。

(126) 围绕微血管损伤在肠道辐射反应中的作用,学术界存在有趣的争论。该争论源于一份报告,该报告发现,酸性鞘磷脂酶缺陷的小鼠表现出对辐射诱导的内皮细胞凋亡的抵抗,降低了 TBI 后的致死率(Paris 等,2001)。对于这一发现的解释,就是由于内皮细胞凋亡(并非隐窝上皮细胞凋亡)是依赖于鞘磷脂的,而且内皮细胞凋亡正是肠道早期辐射损伤的主要原因。注射碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)可明显提高受照射的隐窝上皮细胞克隆的存活率,其原因可能是内皮细胞的修复作用(Maj 等,2003)。此外,有人认为,ATM-/- 小鼠的隐窝上皮克隆源细胞对辐射诱导的细胞凋亡比较敏感,是因为 ATM 蛋白的缺乏,无法抑制神经酰胺的产生,辐射损伤从内皮细胞延伸至隐窝上皮克隆源细胞(Ch'ang 等,2005)。

(127) 血管内皮细胞凋亡在辐射损伤中的作用仍存在争议。最近的研究利用血管内碘化脂质体在超热中子照射下,产生短程带电粒子,可选择性地照射血管(Schuller 等,2007)。在上述研究中,血管内皮细胞的累积剂量比全身剂量最多增加了 3.3 倍。1~33 Gy 照射后 4~8 h,并未发现明显的内皮细胞凋亡现象。每个绒毛平均凋亡细胞的低值为 1.6 个,远远高于未照射本底水平的 0.12 个,而这种凋亡主要来自于 CD45+ 粒细胞的凋亡。这些作者先前的研究表明,高剂量照射内皮细胞既没有提高对上皮克隆源细胞的杀伤,也未造成全身照射小鼠死亡率的增加(Schuller 等,2006)。来自另一个实验室的研究也未在肠道内发现辐射诱导的大量血管内皮细胞凋亡(Potten,2004)。结果不一致可能是由技术因素造成的。检测内皮细胞的原位凋亡可能因各种原因而难以实现,因此人们提出了替代性的体内检测方法(Diamant 等,2004;Horstmann 等,2004)。Kirsch 等(2010)报道,内皮细胞或胃肠道上皮细胞中促凋亡蛋白(Bak1 和 Bax)选择性地缺失,无法有效防止小鼠出现胃肠道辐射综合征。相反,胃肠道上皮细胞(并非血管内皮细胞)选择性缺失 p53,导致小鼠对急性胃肠道辐射综合征更加敏感。研究人员得出如下结论:胃肠道辐射综合征是由胃肠道上皮细胞死亡导致的,而该细胞的死亡机制并不依赖于细胞凋亡,但受 p53 的调节。

(128) 关于胃肠道病理生理学方面的研究已经证明,基因或药物干预可以通过保护胃肠道微循环发挥对消化道上皮细胞和黏膜的保护作用。另一方面,在许多炎症和免疫性疾病中均观察到内皮细胞凋亡,但可以证明其在上述疾病的发病中具有重要作用的实验证据十分有限(Winn 和 Harlan,2005)。辐射诱导的内皮细胞凋亡可能造成肠道微血管功能障碍,进而影响隐窝上皮细胞的辐射耐受和/或修复能力。关于胃肠道辐射综合征的机制研究中,Schuller 等(2006,2007)的研究结果与长期以来明确的上皮细胞的作用一致,而 Paris 等

(2001)又提出了新的模式,如何解释两者研究的差异显得非常重要,因为治疗性和事故性肠道放射损伤的机制与损伤的预防和缓解直接相关。

## 2.2.4 全身照射后的胃肠损伤

(129) 在大多数全身照射情况下,胃肠道损伤是存活的两大主要决定因素之一(另外一个是造血/免疫系统)。在对全身照射的多种辐射反应中,胃肠道发挥了重要作用。第一,低剂量( $1\text{ Gy}$ )照射后,胃肠道表现出前驱症状。第二,经过 $>6\text{ Gy}$ (人类)照射后,可出现胃肠综合征,伴随着广泛的黏膜受损、严重的分泌性腹泻以及水和电解质的丢失。第三,在“造血损伤”剂量范围内( $2\sim10\text{ Gy}$  人类受照),胃肠道损伤在受照后的病理生理机制中发挥着重要作用,这也许是最重要的。虽然高达 $6\text{ Gy}$ 的辐射剂量不会导致全胃肠辐射综合征,但黏膜屏障的破坏会将肠道转换成促炎器官,向循环系统中释放促炎细胞因子和其他炎症介质。此外,细菌从肠腔移行到体循环的情况比较常见,而且肠道微生物(通常是肠杆菌科细菌)引起的败血症是受到“造血损伤”剂量照射后致死的一大原因。

(130) 全身照射后的前驱症状包括恶心、呕吐和腹泻。前驱症状的发病时间、持续时间和严重程度与辐射剂量直接相关,可作为临幊上估算受照剂量的可靠参考指标。但是,在估算个体受照剂量时,应谨慎使用前驱症状的出现时间(潜伏期)这个指标(Demidenko 等,2009)。辐射诱发呕吐的确切机制尚未完全明确,对各种动物模型的研究表明,其机制可能是体液和神经刺激的结合,触发大脑第四脑室附近的“呕吐中枢”导致的。前驱腹泻与胃排空和肠动力的病变相关,其发病机制也涉及神经体液机制。

(131) 全身照射后导致胃肠道辐射综合征的患者基本上不可能存活。患者通常在受照后第 $10\text{ d}$ 内死亡,大多是在第 $5\sim7\text{ d}$ 左右死亡。肠上皮的病变导致黏膜屏障的破坏,肠腔内容物与胃肠组织分离,造成严重的分泌性腹泻、脱水和电解质失衡。除黏膜破坏以外,还可出现体液和电解质丢失,其原因涉及细胞转运异常、神经机制、肽类激素和其他介质的释放、胆汁和胰腺分泌以及内脏血流量的变化等。出现菌血症的情况比较罕见。液体和电解质治疗也许可以推迟死亡,但抗生素无法降低胃肠道辐射综合征的死亡率。

(132) 如果必须进行肠道照射,且足以引起“胃肠道辐射综合征”(Quastler 等,1951),手术切除受照肠道可以防止胃肠道辐射综合征的发生(Osborne,1956),但是,肠道辐射损伤的致命性在很大程度上受其他器官系统(如造血系统)放射损伤的影响(Terry 和 Travis,1989)。“胃肠道辐射综合征”和“造血辐射综合征”的概念只是简单说明这些器官系统的损伤在临幊上占主导地位,但其病理生理表现在很大程度上取决于体内多种细胞类型和不同器官系统之间的相互作用,这一点非常重要。这是胃肠道在“造血损伤”剂量照射中具有核心作用的基础。可以通过辐射诱导的胃肠道综合征来预测多器官功能障碍综合征的发生(Monti et 等,2005)。

(133) 从原子弹爆炸幸存者队列研究中也可以获得关于非癌症疾病的发病率和死亡率的信息(Shimizu 等,1999;Preston 等,2003;Yamada 等,2004)。胃肠道疾病的唯一主要区别是原子弹爆炸幸存者中乙型、丙型肝炎感染和肝硬化的发病率较高,但其剂量-响应曲线的形状还不清楚(Stewart,1997)。有趣的是,有间接证据表明辐射可激活肝炎病毒(Kim 等,2007),而且该激活机制可能涉及受照的内皮细胞释放 IL-6(Chou 等,2007)。可见,这些数据可以解释为什么原子弹爆炸幸存者中肝炎和慢性肝病患病率比预期的高了。

## 2.2.5 内照射

(134) 放射性核素可通过食入进入消化道,或吸入后继而经肺呼出进入消化道,或被分泌到肠道后造成胃肠道的内照射。而当放射性核素通过腹腔内给药用于肿瘤治疗时,消化器官的浆膜表面可能受到内照射。ICRP 第 100 号出版物(ICRP,2006)中对内照射进行了广泛论述。

(135) 放射性核素在人体的吸收程度、吸收部位、分泌和滞留均取决于元素的化学性质和摄入时的具体化学形式。小肠是大多数元素的主要吸收部位。根据大鼠和犬的实验研究(以 LD<sub>50/10</sub> 为观察指标),摄入  $\beta$  辐射体时,如<sup>106</sup>Ru/<sup>106</sup>Rh(平均 1.4 MeV 的  $\beta$  射线)或<sup>147</sup>Pm(平均 0.06 MeV 的  $\beta$  射线),其 LD<sub>50</sub> 约为 35 Gy,该剂量是估算的隐窝细胞剂量。绒毛上皮细胞的剂量可能高 3~4 倍。考虑到低剂量率照射时效应降低的因素,隐窝上皮细胞的 LD<sub>50/10</sub> 剂量可与外照射后的 LD<sub>50/7</sub> 相当。

(136) 人体摄入放射性核素后出现肠黏膜急性损伤的报告很少。在巴西戈亚尼亚事故中有 22 人受到严重的<sup>137</sup>CsCl(>3.1 MBq)内污染,其中 8 人在前驱阶段出现恶心、呕吐和腹泻症状。根据细胞遗传学方法估算这些人的受照剂量,累计 2 周内受照剂量达到 3~7 Gy。4 例受照者死于放射损伤,估算其剂量为 4~6 Gy,尸检时发现了肠出血(Branda-Mello 等,1991)。 $\beta$  辐射体腹腔植入可治疗肿瘤,剂量在 50~70 Gy 范围内,这种治疗方法与轻度至中度放射病和中性粒细胞减少有关(UNSCEAR,1982)。肠黏膜的受照剂量会因  $\beta$  辐射体的能量而改变,同样也会因腹膜黏连或其他局部因素的存在而改变。

(137) 从接受动脉注射放射性核素(如<sup>32</sup>P 或<sup>90</sup>Y 治疗肝脏恶性肿瘤、注射<sup>224</sup>Ra 治疗强直性脊柱炎或肺结核)或进行二氧化钛血管造影的患者中,可获得有关人体肝脏内照射方面的信息。虽然部分患者出现了非恶性肝脏疾病,但还是难以就其剂量-响应关系和响应的特异性得出结论。

## 2.2.6 小结

(138) 目前,在放疗中部分胃肠道被纳入照射野的肿瘤患者数量相当大。因此,这些器官的早期辐射损伤成为临床上的主要剂量限制因素。此外,腹部或头颈部肿瘤的患者的生存预后一般都比较好,癌症长期生存人群大幅度增长,而放疗后的纤维化成为癌症治疗的障碍。最后,由于黏膜上皮屏障的辐射敏感性和肠道细菌败血症的发生,肠道被公认成为全身照射或复合伤后需要重点考虑的器官。此外,核与辐射恐怖事件或辐射事故也可导致胃肠道损伤,这也激发了人们对胃肠道放射反应的研究兴趣。

## 2.3 生殖系统

### 2.3.1 解剖特点和增殖的组织

(139) 男性生殖系统由三组器官组成:性腺(睾丸),精子储存和射精器官(附睾、输精管、射精管),及精囊、前列腺和阴茎。睾丸由曲细精管和曲细精管间隙两部分组成,两者结

构不同但功能相关。曲细精管间隙包含血管、淋巴管和合成睾酮的睾丸间质细胞。曲细精管盘绕呈环状，汇集精子并排入到睾丸网，每个睾丸中约有 500 根曲细精管。曲细精管内排列着生精上皮，由多种类型的雄性生殖细胞（生精细胞）和单一类型的支持细胞（塞尔托利细胞）组成。精子生成是一个复杂的过程，二倍体的精原细胞通过增殖和分化，变成成熟的单倍体精子。这种高度协调的过程（人体约需 74 d）可分为三个阶段：精原干细胞有丝分裂产生初级精母细胞；精母细胞减数分裂产生圆形精细胞；精细胞分化变成成熟精子，即精子的形成（图 2.2）。

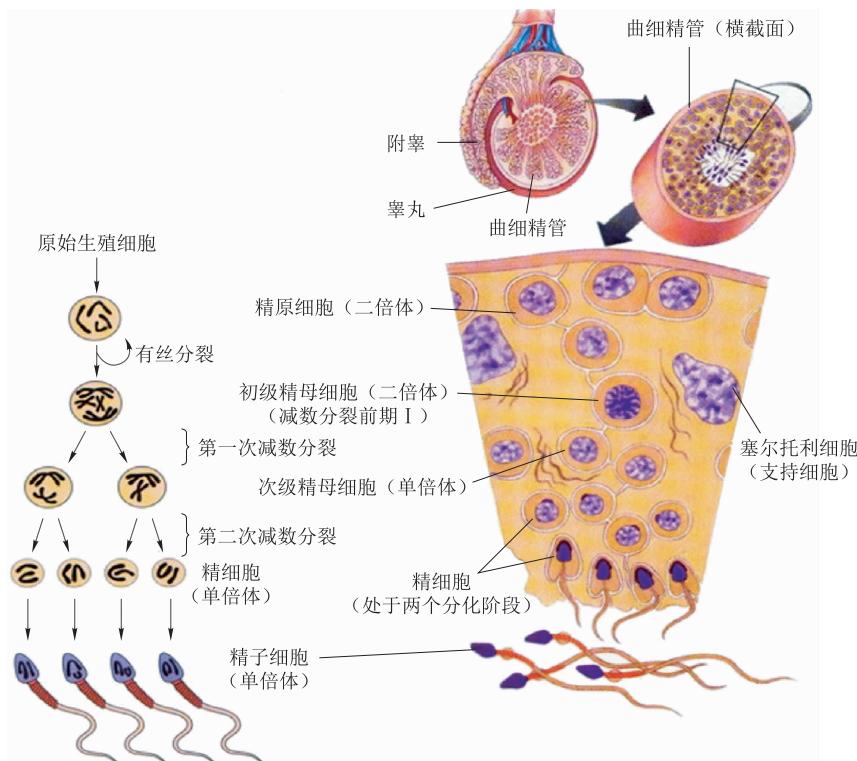


图 2.2 人类精子发生示意图

（来源：<http://iceteazegeg.files.word-press.com/2009/02/spermatogenesis.jpg.>）

(140) 女性生殖系统的功能，包括生育和哺乳，以及配子细胞的生成和激素的合成。女性生殖系统由卵巢、输卵管、子宫、阴道、外部性器官和乳房组成。卵巢形成卵子，并产生性激素。人体性成熟后的卵巢周期包括卵泡的生长、排卵及黄体的形成（图 2.3）。输卵管在排卵期捕获卵子，并确保其进入子宫腔。胚胎和胎儿在子宫内发育。输卵管和子宫壁由三层膜组成：内衬单层柱状上皮的黏膜层、肌层和浆膜层。阴道黏膜内衬多层非角质化上皮。乳腺的结构随着年龄和月经周期的阶段而变化。

(141) 放射治疗可能会损害所有年龄段的性腺组织，并导致男性和女性长期乃至永久性不育 (Rowley 等, 1974; Wallace 等, 1989a, b)。关于慢性照射对人类性腺的生殖功能和性功能的影响，已经在放射科医师、核电站工作人员、辐射事故中的受照人员及接受放疗的

患者中进行了研究。癌症放射治疗后最常遇到的，且容易造成心理创伤的晚期并发症之一就是不育。

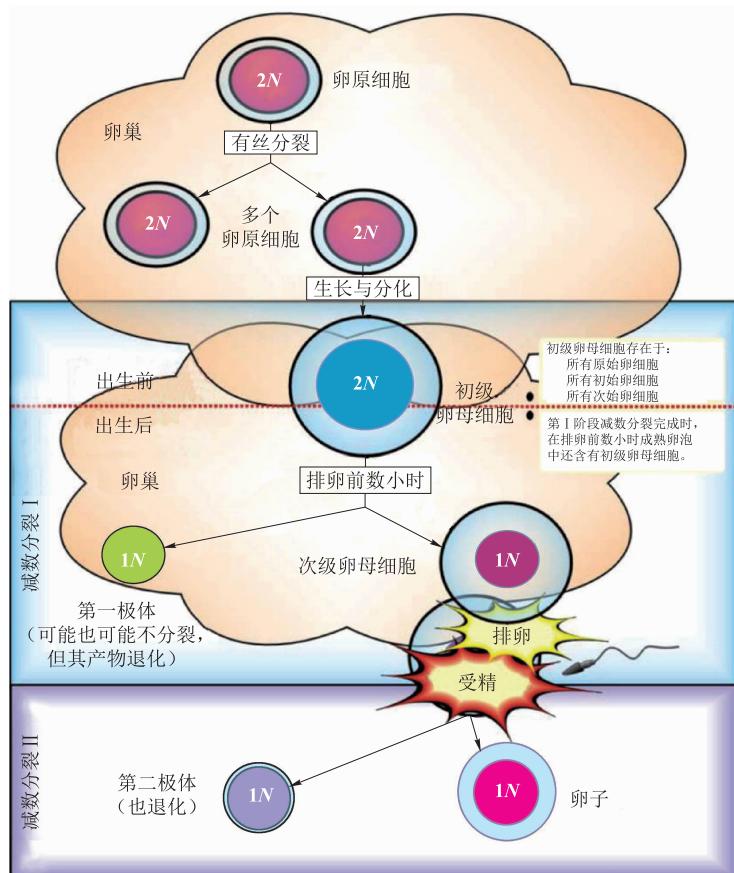


图 2.3 人类卵子发生示意图

经泰勒初级学院 Pamela Gregory 许可后复制。

(来源: <http://science.tjc.edu/images/reproduction/oogenesis.jpg>.)

### 2.3.2 辐射诱导的睾丸损伤

(142) 睾丸的生精上皮对照射非常敏感, 放疗引起的睾丸损伤的程度和持续时间取决于照射野、总剂量和分割方案(Speiser 等, 1973; Rowley 等, 1974; Clifton 和 Bremner, 1983; Centola 等, 1994)。图 2.4 所示是目前唯一已知的比较详细的人类精子辐射敏感性和照后随时间变化的模型。

(143) 精子发生的辐射反应表现为逆分割效应, 总剂量相同的情况下, 小剂量分割照射造成的损害大于单次总剂量照射(Lushbaugh 和 Ricks, 1972)。人们认为, 这是由于在精子发生过程中, 精原干细胞进入辐射敏感阶段造成的。单侧睾丸摘除术后, 腹部和腹股沟区剂量为 0.1~0.35 Gy 的治疗性照射, 会造成暂时性少精, 甚至无精。生精功能会在 2~3 a 后恢复, 总剂量越高, 恢复时间就越长(Herrmann, 1997)。低至 0.1~1.2 Gy 即可损害分裂中的精原细胞, 并破坏细胞形态, 导致少精症(Centola 等, 1994)。1 Gy 单次照射后, 生精功能

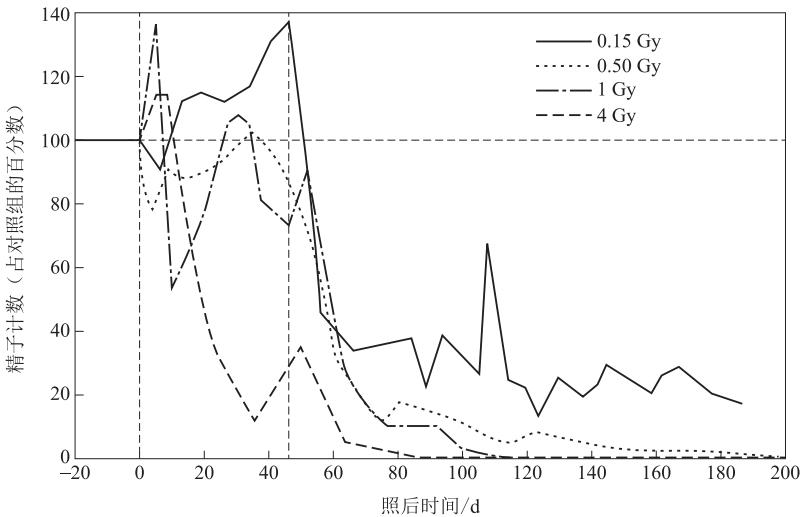


图 2.4 睾丸接受不同剂量 190 kVp X 射线高强度照射后正常男性精子数量的时间进程  
(Heller, 1967; ICRP, 1984)

于 9~18 个月后完全恢复; 2~3 Gy 单次照射后, 生精功能于 30 个月后完全恢复; 单次 4 Gy 照射后, 完全恢复需要 5 a 或更长时间(Speiser 等, 1973; Centola 等, 1994)。

(144) 与生殖上皮相比, 睾丸间质细胞对放疗造成的损害更具耐受性。睾丸间质细胞对放射损伤的敏感性与年龄和性成熟度呈负相关。青春期前的男孩接受较小剂量的照射即可造成较大的损伤。尽管生精功能严重受损并可能出现不育, 但到青春期仍能正常发育出第二性征, 并可能保留生育潜能。分割剂量 $>20$  Gy 的睾丸照射会引起青春期前男孩的睾丸间质细胞功能障碍, 而性成熟男性在分割剂量高达 30 Gy 时, 睾丸间质细胞仍能维持正常功能(Shalet 等, 1989; Castillo 等, 1990)。患恶性血液肿瘤的青春期前男性, 虽然为骨髓移植(BMT)预处理而接受 TBI, 但其第二性征仍能正常发育。在大多数受试者中, 虽然临床证据显示其睾丸间质细胞功能完好且睾丸激素水平正常, 但促黄体生成素(LH)水平明显升高, 表明他们已经出现了轻微的睾丸间质细胞功能障碍(Sarafoglou 等, 1997)。癌症患者经细胞毒性药物治疗后出现无精症的患者中, 发现其睾丸容积明显减小( $<12$  ml)。睾丸照射后的活检标本中没有精原干细胞, 表明生殖上皮细胞被完全清除, 并且出现不可逆的不育。睾丸损伤不严重、尚存有精原干细胞的患者有可能通过内分泌调节, 成功恢复睾丸的生精功能。

(145) 研究人员通过大量动物实验探索了放疗对睾丸的损害机制(Bianchi, 1983; Meistrich, 1993)。受照的睾丸均具有一定的恢复能力, 恢复的时间进程和程度取决于照射剂量和幸存的精原干细胞池。大鼠实验表明, 一些生殖细胞可以在细胞毒治疗(包括照射)后存活, 如果造成了精原干细胞无法增殖和分化, 可导致无精症。给予促性腺激素释放激素(GnRH)激动剂或拮抗剂, 抑制下丘脑-垂体-性腺轴, 可降低睾丸内睾酮的浓度, 可能有利于生精功能的恢复(Meistrich, 1998)。但这种方法对人体的应用尚未成功(Thomson 等, 2002)。

(146) 诸多动物实验研究报道, 雄配子的辐射敏感性取决于其照射时的增殖率和分化状态, 增殖中的精原细胞的辐射敏感性最强(Nefedov 等, 2000)。无论在哪个年龄段, 性腺组织对放射治疗都比较敏感。对睾丸发育与人类相似的狨猴进行的详细研究发现, 在相对

“静止”的青春期前阶段,其支持细胞/干精原细胞及间质细胞表现出明显的发育/成熟现象。这就很好地解释了睾丸在青春期前更加脆弱(Kelnar等,2002)。

### 2.3.3 女性生殖系统的放射损伤

(147) 维持完好的卵巢功能需要适量的原始卵泡和适当的内分泌环境。人类卵巢中有一个与生俱来的相对固定的卵母细胞池,50岁左右进入绝经期后即消失。辐射可损害卵巢并加速卵母细胞的损耗,造成激素水平减低和过早绝经(Thomson等,2002)。TBI、腹部或盆腔照射后,卵巢可能受损,受损程度与辐射剂量、分割方案以及治疗年龄相关。人类的卵母细胞对辐射非常敏感,估计  $LD_{50} < 2 \text{ Gy}$ (Wallace等,1989a,b,2003)。放疗期间患者原始卵泡的数量(与年龄成正比)及卵巢的受照剂量将决定能否受孕的“窗口”,并影响卵巢早衰的年龄。据报道,接受 TBI( $10 \sim 15.75 \text{ Gy}$ , $\sim 2 \text{ Gy}/\text{次}$ )患者中,90%在长时间随访中发现卵巢功能障碍,在儿童时期接受过腹部分割放疗的女性中,有97%也患有卵巢功能障碍(Wallace等,1989)。放疗时年龄越小,卵母细胞池越大,过早绝经的出现时间就越晚。任何年龄段接受给定剂量的放疗后,目前都可以根据一定的数学方法预测原始卵泡的储备量,这种方法就是基于卵母细胞自然递减的 Faddy-Gosden 模型(Faddy等,1992)。这将有助于医师提供放疗后妇女生育力的准确信息(Wallace等,2005)。

(148) 如果放疗时相对避免一侧或两侧卵巢受照(如脊髓或侧面照射),许多女性都可保留其卵巢功能。但是这些女性即使能够受孕,但怀孕仍然面临一定的危险。TBI、腹部或骨盆照射后,子宫都面临明显的剂量和年龄依赖性的损伤风险(Critchley 和 Wallace,2005)。接受  $14 \sim 30 \text{ Gy}$  分割放疗后,子宫血管和肌肉组织弹性不良,可能导致子宫功能受损(Critchley 等,1992;Bath 等,1999)。即使采用较低剂量照射,也会影响子宫的生长和血流量(Critchley 和 Wallace,2005)。目前已经明确,儿童阶段子宫受照可导致不孕、自然流产和胎儿宫内发育迟缓发生率的增加(Hawkins 和 Smith,1989;Chiarelli 等,2000;Green 等,2002)。给予改善子宫功能的治疗,但疗效甚微。在年轻的成年女性中,生理性类固醇激素替代疗法有助于改善子宫功能(血流量和子宫内膜厚度),该方法可能使这些女性从辅助生殖技术中受益。因此,患者应得到对这些潜在问题有充分体认的产科医师提供的咨询,并作为高危妊娠进行管理。

(149) 动物实验研究表明,不同物种间卵母细胞的辐射敏感性范围较宽(Bianchi,1983)。卵母细胞受照后出现凋亡(Hanoux 等,2007),在几天内被吞噬作用所清除。在发育的早期阶段,卵母细胞的辐射敏感性比后期阶段更高。随着年龄的增加,卵母细胞数量减少,此时,较低辐射剂量即可能导致中老年女性不孕。与急性单次照射相比,分割或持续照射后,小鼠卵母细胞的损伤程度有所降低;但是猴的情况却相反。人体经迁延剂量照射后,无任何恢复迹象。

### 2.3.4 内照射

(150) 即使是单次摄入 $^{137}\text{Cs}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{90}\text{Sr}$ 、 $^{238}\text{Pu}$ 、 $^{239}\text{Pu}$ 、 $^{241}\text{Am}$  和氚水,都可能对性腺产生长期抑制。雌性大鼠接受 $^{90}\text{Sr}$ 慢性照射(卵巢剂量约  $1 \text{ Gy}$ )后,卵巢中正在发育的卵泡和原始卵泡数量减少,月经周期延长。雄性大鼠受照(睾丸最大剂量为  $0.7 \sim 0.8 \text{ Gy}$ ),可导致精母细胞、精子细胞和精子数量减少。而且经常会看到萎缩的和中空的小管、有核的支持细胞和

生殖上皮的脱落细胞(Shvedov 和 Akleyev, 2001)。放射性核素对生殖功能的影响非常复杂,而且与对性腺的直接照射及其对垂体和内分泌腺体的影响都有关(Dedov 和 Norets, 1981; Lyaginskaya, 2004)。

### 2.3.5 小结

(151) 在精子发生过程中,某些发育阶段的细胞对辐射非常敏感,即使 $<1\text{ Gy}$ 的照射也可能导致暂时性不育。但是,只要有存活的干细胞,即使受照剂量 $\geq 4\text{ Gy}$ ,生育力也可能恢复。内分泌调节系统耐受性较强,仅在放疗剂量较高时出现受损。人体卵母细胞对辐射诱导的细胞凋亡非常敏感,估计 $\text{LD}_{50} < 2\text{ Gy}$ ,这就是辐射引起不育的原因。由于卵母细胞数量随着年龄的增长而减少,辐射导致的不育在老年妇女中更容易出现。此外,较大剂量放疗后,子宫功能被削弱,这也可能会影响受孕的成功与否。

## 2.4 皮肤

### 2.4.1 解剖特点和增殖的组织

(152) 皮肤是身体的主要器官之一(图 2.5)。一个标准体重为 70 kg 的成年男性,皮肤面积约为 $2\text{ m}^2$ ,重量约为 2.1 kg,占全身总重量的 3%。皮肤结构非常复杂,具有多种重要功能。皮肤的主要功能之一是物理屏障,保护人体免受环境因素的危害,同时在干湿度变化较大的不同气候条件下控制体液或电解质的损失。皮肤也具有重要的体温调节作用。皮肤通过表面的血管散热,或通过特殊结构在皮肤表面分泌汗液,汗液的蒸发可实现冷却的作用。皮下脂肪层起保温作用。皮肤具有重要的感觉功能,能感知外部环境,是物理和化学通讯的辅助工具。最近,人们认识到了皮肤的最新功能,即其在人体的免疫系统中的作用。

(153) 皮肤由多层构成,大致可分为两种结构。最外层统称为表皮,衍生自胚胎外胚层。深层的真皮层源自胚胎的间质。表皮内褶形成的特殊结构浸润到真皮层,这些结构被称为皮肤附属器。皮肤结构的显著特征已在其他报告中说明(ICRP, 1991b),此处概述如下:(a) 表皮由活性层和非活性层组成。最外层的死细胞,即角质层构成表皮总厚度的 25%。(b) 在活性表皮层,干细胞位于基底层,位于上层的细胞发生分裂。(c) 50%以上的基底细胞深度 $>200\text{ }\mu\text{m}$ ,以不同深度分布在真皮层内的毛囊干中。(d) 在身体大多数部位,滤泡间表皮的基底层深度差异较大,介于 $20\sim 100\text{ }\mu\text{m}$ 之间。手指尖的表皮较厚,而且基底层深度 $>160\text{ }\mu\text{m}$ 。(e) 角质形成细胞的产物,如表皮细胞衍生的胸腺细胞活化因子和呈递抗原的朗格汉氏细胞,使得皮肤成为免疫系统的重要组成部分。(f) 真皮包含干重达 75% 的胶原蛋白。胶原蛋白呈束状与皮肤表面呈一定的角度交织排列,从而使皮肤具备独特的力学性能。(g) 真皮层的厚度因身体部位而异,通常为 $1.0\sim 3.0\text{ mm}$ 。在某些特定部位,大约是表皮厚度的 10 倍。(h) 真皮乳头层血管丰富,大约 90% 的血流量与温度调节功能相关。(i) 供应人体皮肤的血管主要是节段性肌皮动脉,供应局部小范围的皮肤。

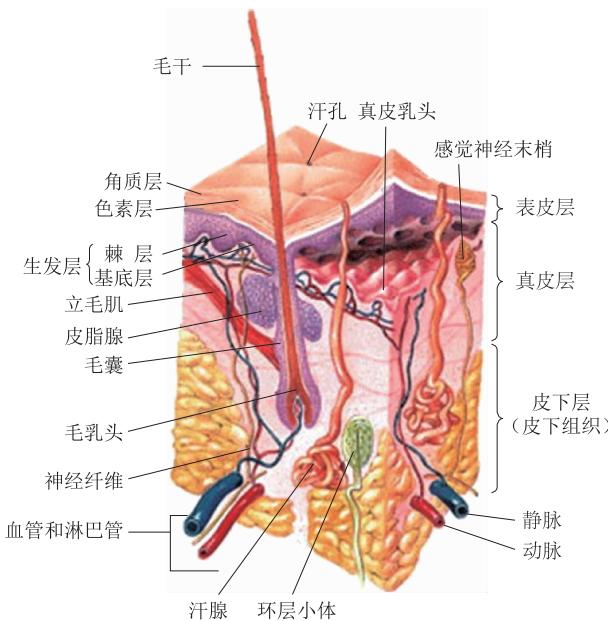


图 2.5 人体皮肤图示

(来源:<http://training.seer.cancer.gov/melanoma/anatomy/>.)

## 2.4.2 照射后的皮肤反应

(154) 皮肤受照后可能出现数次红斑(泛红)。较大面积受照 $>2\text{ Gy}$ 时,几小时内就会出现早期反应(早期短暂性红斑),这与血管通透性的变化有关。受照大约10 d后开始出现主红斑反应,在上皮基底细胞死亡后发展为炎症。受照约8~10周后,也可能会出现晚期红斑,此时,红斑略偏蓝,表明真皮层出现局部缺血。

(155) 在所有组织中,表皮是在辐射反应中记载得最广泛的组织之一(Potten, 1985; ICRP, 1992)。损伤风险最大的细胞是表皮的基底层细胞。这些细胞受照后会逐渐减少,导致受照后3~5周内出现表皮再生不良,与其相关的临床病变的严重程度取决于辐射剂量的大小。严重的表皮再生不良称为湿性脱皮。单次受照或分割照射开始后约4~6周,出现的脱皮即为典型的湿性脱皮,持续时间则取决于患者表皮细胞的更新时间,通常为4~6周。

(156) 辐射不仅导致表皮再生不良,也会抑制生长毛发的基质细胞的增殖。这种症状可能是暂时的,但会导致头发稀疏,脱毛或脱发,毛发最终可能再生出来,但也可能造成永久性脱发。与表皮再生不良类似,这种反应也会在照射后几周内出现。

(157) 在大剂量照射时,湿性脱皮的恢复取决于活细胞的增殖和迁移,恢复过程可能非常漫长。患者的真皮组织可能逐渐丧失,出现继发性溃疡。如果发生感染,溃疡可能会显著加剧。辐射诱导的继发性溃疡愈合过程缓慢,有些可能需要6~10周(照射后),甚至更长时间。其恢复过程与皮肤烧伤和创伤一样,包括面积的缩小和纤维组织的形成(瘢痕形成)。辐射可能影响手术后伤口正常愈合的机制。无论是在术前还是术后受照,辐射导致的血管病变、对纤维母细胞的影响及调节性生长因子的变化,均可影响伤口的愈合。外科因素(如切口大小)和辐射参数(包括剂量和分割),都是整体治疗策略中的重要参数(Tibbs, 1997;

Dormand 等,2005;Devalia 和 Mansfield,2008)。有病例资料证明,在手术前后 1 月内接受单次 $>8$  Gy 或同等有效分割剂量的照射,都会影响伤口愈合。

(158) 即使能够避免辐射引起的严重持久的早期病变,患者仍有可能出现一系列后期损伤。可根据独特的晦暗或淡紫色的局部缺血鉴定晚期红斑。单次或分割照射的实验模型(采用皮肤与人体皮肤接近的猪)已验证了该特征(Archambeau 等,1985; Hopewell 和 Van den Aardweg,1988)。皮肤坏死的潜伏期为 9~16 周(Archambeau 等,1968; Hopewell 和 Van den Aardweg,1988; Barabanova 和 Osanov,1990),分割照射亦有类似效应,这样可导致人体皮肤受照区域遭受更高累积剂量的照射。如果某一诊断性程序中重复进行中等剂量的照射或同时采用几项程序,这就会出现上述问题(ICRP,2000)。针对早期皮肤反应(红斑和脱皮),对啮齿动物和人类进行的许多分割照射敏感性研究中,发现超过数周的放疗方案的  $\alpha/\beta$  比约为 10 Gy(Bentzen 和 Joiner,2009; Joiner 和 Bentzen,2009)。采用短期放疗方案时,因避免了不完全修复和再生的效应, $\alpha/\beta$  比值可低至约 4 Gy(Hopewell 等,2003)。

(159) 晚期皮肤病变在照射 26 周后发生,其特征为真皮组织变薄、毛细血管扩张,可能出现晚期坏死。猪的真皮变薄已经有据可查(Hopewell 等,1979、1989)。临幊上该症狀確認為皮下硬結(Gauwerky 和 Langheim,1978),曾经被误认为是皮下纤维化。毛细血管扩张是一种被多次记载的放疗后的晚期病变,而且很少在第 52 周之前出现。至少在照射 10 a 后,晚期皮肤毛细血管扩张的发病率和严重程度迅速增加。毛细血管扩张的发展速度与剂量相关(Turesson 和 Notter,1984)。创伤或其他因素均可能在任何时候促进晚期坏死。

(160) 表 2.2 给出了大致剂量阈值和皮肤对电离辐射的反应发病时间总结。在现代放疗过程中,由于采用了贯穿性辐射束,减少了皮肤接受的剂量,在很大程度上可避免这些皮肤病变。

表 2.2 X 射线透视检查时,单次剂量的大致阈值及人体皮肤对电离辐射的反应发病时间

效 应	大致剂量阈值/Gy	发病时间
早期短暂性红斑	2	2~24 h
主要红斑反应	6	$\approx$ 1.5 周
暂时性脱毛	3	$\approx$ 3 周
永久性脱毛	7	$\approx$ 3 周
干性脱皮	14	$\approx$ 4~6 周
湿性脱皮	18	$\approx$ 4 周
二次溃疡	24	$>$ 6 周
晚期红斑	15	8~10 周
缺血性皮肤坏死	18	$>$ 10 周
皮肤萎缩(第一阶段)	10	$>$ 52 周
毛细血管扩张	10	$>$ 52 周
皮肤坏死(晚期)	$>15?$	$>$ 52 周

注:[ICRP,2000 年;根据 Wagner 和 Archer(1998 年)援引 Hopewell(1986 年)的资料]。这些剂量阈值均接近 ED<sub>1</sub>(发病率 1% 的估算剂量)。

## 2.4.3 剂量-效应关系与剂量阈值

(161) 放疗中用增加射野减少皮肤总剂量的方法已被广泛应用(ICRP, 1991b)。根据X射线照射的临床经验,有人(Ellis, 1942; Paterson, 1948)提出了人体皮肤的安全性“耐受”剂量。该剂量建议被广泛接受,但是“临床耐受性”一词的生物学依据尚未明确界定。Ellis(1942)提供了一些广义的指南:小射野可耐受发生湿性脱皮(可快速愈合)的剂量,而大射野仅能耐受导致干性脱皮的剂量(大面积的湿性脱皮是不可接受的)。提出皮肤面积-效应与容积-效应关系的数学公式的作者们把临幊上衍生的皮肤“耐受剂量”当作皮肤的等效剂量,产生了严重混淆(Von Essen, 1948)。

(162) 目前已经建立了晚期皮肤损伤的剂量-效应关系,这些人体数据均来源于对接受分割放疗患者进行的研究。对大射野照射后临幊上出现明显后期萎缩的调查表明,分30次给予总剂量约为69 Gy放疗时,引起明显后期萎缩效应的发生率为50%( $ED_{50}$ )(Hopewell等,1989)。这些分割剂量可通过LQ方程(参见第3.1节)来计算同等的急性单次剂量。假设皮肤晚期损害的 $\alpha/\beta$ 比为3 Gy, $ED_{50}$ 的同等单次剂量约为17 Gy, $ED_1$ 的同等单次剂量约为10.5 Gy。对于人体皮肤的晚期毛细血管扩张,5年后发展为中等严重程度的 $ED_{50}$ 约为65 Gy,按分割剂量2 Gy/次,5次/周照射(Turesson和Notter, 1984、1986), $ED_1$ 约为40 Gy。

(163) 对接受放疗患者的皮肤损伤研究表明,可能存在年龄和身体部位相关的辐射敏感性差异,但这些差异相对较小。例如,在皮肤干枯老化的患者中,某些放疗中心可能将剂量降低10%。但是,没有任何证据表明患者的性别对皮肤的辐射敏感性有影响。

(164) 在一项对猪进行的研究中,比较4 cm×4 cm和4 cm×16 cm皮肤射野的反应时,未发现射野面积效应(Hopewell和Young, 1982)。在与辐射防护有关的研究中(Hopewell等,1986),采用<sup>90</sup>Sr/<sup>90</sup>Y照射猪皮,照射区域为直径5~40 mm的圆形,通过湿性脱皮的剂量-效应曲线计算其 $ED_{50}$ 剂量值,此处的剂量代表深度为16 μm、面积1.1 mm<sup>2</sup>区域的中心轴剂量。照射直径为5 mm区域的 $ED_{50}$ 值约为70 Gy,而受照直径≥22.5 mm区域的 $ED_{50}$ 值明显降至约27 Gy。小射野照射对皮肤损伤的宽容效应是由于照射外区域细胞的迁移。直径为15 mm的照射野可能是对细胞从照射区域边缘迁移具有重大影响的上限。直径为22.5 mm和40 mm的 $ED_{50}$ 无变化。直径为5、11和15 mm照射野的剂量-效应曲线明显比两个大面积的曲线斜率小。这意味着小射野照射的细胞群的不均一性更明显,也可能反映出较高剂量照射后,对细胞迁移的刺激性加剧。

(165) 用能量明显低于<sup>90</sup>Sr/<sup>90</sup>Y的β-辐射体(如<sup>170</sup>Tm,最大能量( $E_{max}$ )0.97 MeV)照射皮肤,照射区内可留下更多有复制活力的基底层细胞(这些基底层细胞位于毛囊管内)。这种情况下,照射区域边缘的细胞迁移对于判断照射面积扩大时该区域的辐射反应的意义可能会降低。用<sup>170</sup>Tm源对猪皮进行射野直径为5~19 mm的照射后,射野面积效应明显减小,而 $ED_{50}$ 、 $ED_{10}$ 和 $ED_1$ 的皮肤-表面剂量增加,这一发现为毛囊管内活性克隆细胞的存在及其重要性提供了重要证据。

(166) 把皮肤对<sup>90</sup>Sr/<sup>90</sup>Y和<sup>170</sup>Tm的辐射反应与<sup>147</sup>Pm( $E_{max}$ 约为0.25 MeV,射程<0.5 mm)比较意义不大,因为极低能量β射线产生的生物反应变化不大。采用低能β辐射,如<sup>147</sup>Pm,其产生的β粒子几乎不能穿透到真皮层,即使皮肤表面的剂量高达约100 Gy,皮肤也只产

生最小的红斑。

(167) 大剂量照射后,可能会产生一种独特的反应,即“急性表皮坏死”,其原因为表皮基底层上层有丝分裂后的细胞直接发生分裂间期死亡。这种效应与穿透力更强的射线导致的典型湿性脱皮的肉眼外观类似,但是发生得更早(约在照射后 10 d 内),持续时间很短。接受<sup>147</sup>Pm 照射后,急性上皮细胞坏死的剂量-效应曲线表现出小射野-面积效应,但由于在非常小的区域内难以确认皮肤的细微病变,这种效应的意义尚无法肯定。目前已有研究报道了猪接受  $\beta$  辐射后出现急性上皮细胞坏死的估算剂量阈值。与能够穿透到真皮层的高能量  $\beta$  辐射(如<sup>90</sup>Y,  $E_{\max}$  2.3 MeV, 射程~9 mm)相比,低能量  $\beta$  辐射不会产生更严重的皮肤反应。

(168) 急性中高能量  $\beta$  辐射照射后的主要晚期效应是皮肤萎缩和深层血管损害,包括毛细血管扩张。这种效应经过几个月或几年后会变得更明显。真皮萎缩(常表现为真皮变薄或皮肤硬结)的靶深度约为 0.3~0.5 mm,单次照射剂量阈值约为 10 Gy(猪)。采用不造成早期上皮脱皮或急性溃疡的剂量照射猪皮肤,照射直径 2 mm,照后 2 a 观察到皮肤明显变薄(Hamlet 等,1986)。皮肤萎缩的剂量阈值仍然由真皮层变薄的严重程度来确定,这可以从外观的不可接受度来考虑。

(169) 皮肤坏死通常在照后 10~15 周出现,其原因是深层皮肤血管受到损害。由于深度大于 1 mm,低能量  $\beta$  射线无法产生这种效应。在切尔诺贝尔核事故的某些受害者中出现了皮肤坏死的情况。他们受到吸收剂量为 2~20 Gy 的高能量  $\beta$  照射,深度为 1.5 mm (Barabanova 和 Osanov, 1990)。根据上述信息,很明显,根据不同射程  $\beta$  辐射的特定观察终点估算剂量阈值,需要限定其深度。关于这方面及不同部位皮肤(如手和脚)照射的进一步详细讨论,见 ICRP 第 59 号出版物(ICRP, 1991b)。

(170) 对皮肤的放射敏感性产生主要影响的一个因素就是辐射的 LET。随着中子能量的降低,RBE 增加。对于非常小的剂量/分割,高能量快中子(42 MeV<sub>d+Be</sub> 或 62 MeV<sub>p+Be</sub>)的 RBE 在 3~4 之间,而低能量快中子(4 MeV<sub>d+Be</sub>)的 RBE 约为 8。1.5~4.0 范围内的 RBE 值适用于  $\geq 10$  Gy 的单次大剂量照射(Hopewell 等,1988;Joiner 和 Field,1988)。

## 2.4.4 迁延照射

(171) 照射剂量率对于皮肤早期和晚期损伤的剂量-响应关系有重大影响。对于急性照射,为了防止不利的晚期效应的发生(如皮肤萎缩或毛细血管扩张的发展),应根据真皮层的响应确定剂量限值。迁延照射 1~3 周,无论低剂量率照射还是多次小剂量分割,都会导致早期和晚期放射性损伤的 ED<sub>1</sub> 提高。由于在此期间上皮细胞的增殖(Turesson 和 Notter, 1984; Van den Aardweg 等, 1988)并不明显,剂量的宽容效应主要是由于低 LET 辐射所致亚致死性损伤的修复造成的。真皮血管/结缔组织的修复能力大于表皮,因此,相对于表皮来说,真皮的响应会降低。

(172) 对于晚期真皮病变,如果  $\alpha/\beta$  比约为 3 Gy,则时间因素的意义具有较大的不确定性,这种不确定性可能与细胞的增殖有关。因此,如何通过剂量迁延时期来改变晚期真皮效应尚不确定,这已超出了已知的对放疗患者研究的结果。鉴于这种不确定性,人体皮肤接受 2 Gy/次的照射后出现毛细血管扩张和晚期萎缩的 ED<sub>1</sub> 约是 40 Gy,如果这种晚期效应能够避免的话,这个值在辐射防护中似乎是最适合的。

(173) 在对猪进行简单分次照射的研究中,采用两个相同的剂量,发现两次剂量间隔6周时,表皮能够完全恢复(Van den Aardweg等,1988)。然而,在6周内进行每日(5次/周)分割照射,照射完成后,表皮的完全恢复可能至少延迟2周(Morris和Hopewell,1986)。显然,通过剂量迁延给予,表皮可增殖而避免受损,因此,晚期真皮病变会再次占据主导地位。

(174) 对几组蕈样肉芽肿病患者放疗中,观察到了全身皮肤照射的效应。例如,患者每周接受两次全身皮肤照射,2 Gy/次,9周的迁延照射总剂量高达36 Gy,在总剂量达到20 Gy时就出现了严重的皮肤反应(Desai等,1988)。

(175) 切尔诺贝利核事故后,人们才认识(Peter,1996)并观察到了皮肤辐射综合征(Gottlober等,2001)。在28个直接死于意外照射的受害者中,16名患者死亡的主要原因就是皮肤辐射综合征,预计全身剂量为2.1~9 Gy,而且皮肤剂量更高。皮肤辐射综合征的早期症状包括红斑到水泡、表皮剥落和溃疡、脱发、黏膜炎和结膜炎。晚期症状包括口干燥症、皮肤毛细血管扩张、指(趾)甲下线状出血、表皮萎缩、弥漫性角化病、皮肤和皮下纤维化伴有局部溃疡,以及色素病变,包括放射性雀斑等。

## 2.4.5 小结

(176) 皮肤受照后表现出早期反应和晚期反应。照后数小时至数周内发生早期反应,包括红斑、脱毛和脱皮。照后数月至数年内发生晚期反应,包括红斑反应、萎缩、硬化、毛细血管扩张、坏死以及纤维化。由于未受照的细胞可迁移到受照区域,早期和晚期反应都表现出面积效应,即较小区域能耐受较大剂量。除严重早期反应导致的晚期反应以外,晚期反应比早期反应表现出更大的剂量分割损伤宽容效应。由于表皮干细胞在长时间照射过程中的再生,早期反应可通过剂量迁延予以避免。由于缺乏细胞再生,晚期反应几乎不能通过剂量迁延予以避免,这也解释了早期反应能够避免的原因。至于对迁延或慢性照射的辐射防护,细胞的再生可在很大程度上避免表皮损伤。因此,剂量阈值主要与晚期皮肤病变有关。

## 2.5 心脑血管系统

### 2.5.1 解剖特点和增殖的组织

(177) 心脏是一个含有四个腔室的肌肉泵,由两个心房和两个心室组成。心脏外层(心外膜)覆盖一层扁平上皮细胞(间皮)。心外膜外面是衬有间皮的纤维弹性膜,即心包膜。在这两层间皮层之间是心包腔,腔内有心包液,方便心脏自由收缩和舒张。心外膜和心内皮层(心内膜)与心肌层(包括肌细胞、成纤维细胞、平滑肌细胞、毛细血管和神经)之间是纤维结缔组织和脂肪组织层。心脏表面的大冠状动脉为心外膜供血,小动脉分支为细小动脉和毛细血管为心肌供血。

(178) 动脉分为三层:内膜(血管腔最内层)、中间层和外膜。内膜由基底膜上的一层光滑内皮细胞组成,基底膜包含整个内皮下结缔组织和底层平滑肌细胞。中间层由平滑肌细胞和弹性网状组织组成。外膜是一层结缔组织,弹性纤维和神经纤维(在大动脉中)与细小的薄壁营养血管分散其中。静脉并不像动脉那样有明确的三层结构,静脉壁比较薄,腔体

较大。

(179) 心房和心室之间的瓣膜可防止心脏收缩时血液从心房返流到心室。此外，心脏与主动脉之间以及心脏与肺动脉之间的瓣膜可防止血液在舒张期从主动脉和肺动脉返流进心室。心脏瓣膜无血液供应，表面覆盖着一层特殊类型的内皮细胞。

(180) 心肌细胞的收缩带动心脏收缩。心肌细胞是高度分化的单个核细胞，内富含线粒体。相邻的心肌细胞被闰盘隔开，形成一个推进动作电位的分支纤维网络。在电脉冲的调节下，心肌细胞不断地自发性收缩。在右心房和上腔静脉交界处的窦房结(起搏器)发起电脉冲，然后传播到心房和心室之间的房室结。房室结远端的希氏束分成两个分支，分别激活左、右心室的收缩。心率和收缩力由去甲肾上腺素及其受体调节。

(181) 正常成人的心脏更新缓慢，细胞的增殖活性非常低。人们以前认为心肌细胞是终末分化细胞，不具备分裂能力，损伤或老化造成的心肌细胞消亡由剩余心肌细胞代偿性肥大或纤维化予以代偿。然而，最近的研究表明，干细胞和祖细胞可以产生心肌细胞、平滑肌细胞和内皮细胞，并参与成人心脏的再生(Anversa 等, 2007)。最新证据还显示，循环中的单个核细胞，包括内皮祖细胞，可以归巢到心脏的缺血性损伤部位，并横向分化成内皮细胞，同时分泌血管生成因子促进血管新生(Caplice 和 Doyle, 2005)。

## 2.5.2 低于 5 Gy 的照射

(182) 在发达国家，循环系统疾病是致残和致死的主要原因，占所有死亡人数的 30%~50%。冠状动脉疾病和脑血管疾病是动脉粥样硬化的晚期表现，也是导致血管疾病发病和死亡的主要根源。血管疾病是多因素疾病，包括吸烟、饮食和其他生活方式及个人因素。目前认为，内毒素、缺氧、感染，或其他损害因素启动血管内皮细胞损伤，进而导致血流动力学紊乱、炎症、高脂血症等，这些病理生理学变化是最终导致动脉粥样硬化斑块形成的最重要因素(Lusis, 2000; Libby, 2002)。

(183) 有关低剂量辐射所致的循环系统疾病的流行病学数据需进行仔细分析，以区分辐射与混杂因素导致疾病之间的因果关系。建立剂量-响应关系可能有助于确定研究对象的因果关系。对于大规模受照人群而言，确定这种因果关系比较容易：一方面这些人群的心血管事件的终点比较好确定；另一方面这些人群的主要危险因素容易获取。然而在现实中这种情况颇为罕见。如果对于受照情况不同的人群的研究以及采用不同方法的研究，都能得出类似的结果，则说明该因果关系比较可靠。考虑混杂因素的影响非常重要，因为相对于其他环境、生活方式和个人危险因素来说，低剂量辐射在心血管疾病致病危险中的比重较小。值得注意的是小规模队列研究往往不足以揭示显著的危险(Land, 1980)。在大规模观察性研究中，尤其是对受照和未受照人群的简单比较，由于混杂因素或选择性偏倚，其关联性仍然会受到质疑。

(184) 在日本原子弹爆炸幸存者的非癌症疾病数据中首次发现，低剂量辐射导致心血管疾病危险增加。这些幸存者受到了<5 Gy 的全身照射(Shimizu 等, 1999)。为了检测其他受照人群中低剂量辐射与非癌症疾病的相关性，尤其是与循环系统疾病之间的关系，UNSCEAR(2006)对 30 多项有潜在信息的队列研究进行了分析，包括为治疗良性疾病采用<5~6 Gy(累积剂量)分割和局部照射的患者；反复接受<1 Gy(累积剂量)诊断性照射的人群；以及接受慢性职业照射的人群。大多数人的全身照射剂量<0.5 Gy(累积剂量)。从

20多项此类研究中,获得了心血管疾病的致死率或发病率数据,但只有10项研究评估了心血管疾病的剂量-响应关系(UNSCEAR,2006)。McGale和Darby先后对心血管疾病流行病学的相关文献进行了系统综述分析(McGale和Darby,2005、2008)。另外,目前还有一些有关医疗、职业或环境受照人群(剂量相对较低)的研究综述(Little等,2008、2010;Metz-Flamant等,2009;Darby等,2010)相继发表。这些综述普遍认为,不同研究发现的照射与循环系统疾病(包括心血管和脑血管疾病)之间的关联存在较大差异。通过调整剂量分割效应,每单位照射剂量风险的不一致性有所降低,但仍然比较显著,可能是混杂因素或偏倚造成的(Little等,2010)。进一步的相关研究结果会在下文讨论,相关的总结见表2.3。

### 原子弹爆炸幸存者

(185) 日本原子弹爆炸幸存者的生存期研究,获得的死亡率数据为心脏疾病、脑血管疾病和其他非癌症疾病(呼吸道和消化道疾病)的死亡率提供了剂量-响应证据(Shimizu等,1999;Preston等,2003)。在与照射相关的非癌症患者中,约60%死于循环系统疾病。在最近的一项寿命研究中,Shimizu等对1950—2003年间心脏疾病和脑血管疾病的死亡率进行了后续追踪和分析(Shimizu等,2010),相关结果见图2.6。

(186) 虽然Shimizu等(2010)在《国际疾病分类》(第9版,ICD9,430-438)的分析中沿用“卒中”一词,但在ICD中“卒中”通常被界定为一个子集的概念,所以在本出版物中采用“脑血管疾病”一词。在死于脑血管疾病(ICD9代码:430-438)的约9600人中,根据线性剂量-响应模型,估计每Gy的超额相对危险(ERR/Gy)为9%[95%置信区间(CI)1%~17%, $P=0.02$ ]。调查发现约8400人死于心脏疾病(ICD9代码:390-398,402,404,410~429),该值低于欧洲和北美人口预期值,说明不同种群的遗传因素和/或生活方式因素(如吸烟、饮食)对死亡率有一定的影响。心脏疾病的ERR/Gy为14%(95%CI:6%~23%, $P<0.001$ ),符合线性模型。在0~0.5Gy剂量范围内,该剂量-响应关系不明显,而在0~1Gy范围内,剂量-响应关系明显。对于心脏疾病,分析剂量-响应阈值所得的最大似然剂量为0Gy(95%CI<0~0.5Gy),而脑血管疾病为0.5Gy(95%CI<0~2Gy)。比较尸检结果和死亡证明书,作为总体心脏疾病和脑血管疾病的诊断都比较准确(分别证实为92%和86%)。不过,研究人员注意到,死亡证明书中对心脏疾病亚型的重大误判限制了对心脑血管疾病不同亚型的分析。在这个前提下,对各类心脏疾病与辐射相关性的分析发现,高血压性心脏病、风湿性心脏瓣膜病和心力衰竭与之关联最大。而在其他研究中作为辐射与心血管疾病研究重点的缺血性心脏病,其ERR/Gy为0.02(95%CI:-0.10~0.15)。此外,尚无证据证明辐射与心肌梗死之间存在关联(ERR/Gy=0,95%CI-0.15~0.18)。

(187) Shimizu等在对原子弹爆炸幸存者心脏疾病和脑血管疾病的研究中,考虑到了偏倚和混杂因素的潜在影响(Shimizu等,2010),其中包括:对死因的错误归类,尤其是癌症,可能会在心脏疾病或脑血管疾病死亡率与辐射剂量之间形成虚假关联;与爆心距离密切相关的辐射剂量可能受吸烟、饮酒、教育、职业、肥胖或糖尿病等混杂因素的影响,这些因素可能会影响循环系统发病率(Shimizu等,2010)。心脑血管疾病死亡率的剂量-响应关系并未因任何潜在偏倚或混杂因素产生重大改变。特别要指出的是,调整了吸烟等危险因素的统计分析仅将心脏疾病的ERR/Gy提高了0.001,而脑血管疾病则仅降低了0.009。

表 2.3 与 $<5$  Gy 的低 LET 辐射相关的循环系统疾病(心、脑血管)危险的流行病学研究,基于 Little 等(2010)及随后出版物的资料

人 群	循环系统疾病与辐射之间的关系		
	平均剂量(范围)*	心 血 管	脑 血 管
具有显著阳性的研究结果的研究报告			
原子弹爆炸幸存者生存期研究 (Yamada 等, 2004; Shimizu 等, 2010)	结肠: 0.15 Gy (0~4) 0.06~0.23)	心脏疾病死亡率, 1950—2003 年; ERR/Gy = 0.14 (95% CI: IHD 发病率, 1958—1998 年; ERR/Gy = 0.05 (95% CI: -0.05~0.16)	脑血管死亡率, 1950—2003 年; ERR/Gy = 0.09 (95% CI: -0.01~0.17) 卒中发病率, 1958—1998 年; ERR/Gy = 0.07 (95% CI: -0.08~0.24)
放射科医师, 美国 (Hauptmann 等, 2003)	心脏: 0.01 Gy (0~0.46)	RR = 1.22 (参加工作—1940 年); 1.00 (1940—1949 年); 0.98 (1950—1959 年); 1.00 (1960 年后)	RR = 2.40 (参加工作—1940 年); 1.54 (1940—1949 年); 0.90 (1950—1959 年); 1.00 (1960 年后)
消化性溃疡患者受照, 美国 (Carr 等, 2005)	心脏: 1.3 Gy (0~7.6); 颈 动脉: 四分位均数, 范围 0.1 ~0.24 Gy	IHD 死亡率; RR = 1.00 (0 Gy); 1.00 (95% CI: 0.1~1.9 Gy); 1.23 (95% CI: 2~2.5 Gy); 1.54; (95% CI: 2.6~3 Gy); 1.54 (95% CI: 3.1~7.6 Gy); ERR/Gy = 0.10 (95% CI: - 0.12~0.33)	RR = 1.36 (最低四分位数); 0.99; 0.99; 0.82 (最高分类)
切尔诺贝利核事故应急工作人员, 俄罗斯联邦 (Ivanov 等, 2006)	0.109 Gy	IHD 死亡率; ERR/Gy = 0.41 (95% CI: 0.05~0.78)	脑血管病死亡率; ERR/Gy = 0.45 (95% CI: 0.11~0.80)
英国核燃料工作人 员, 英国 (McGeoghegan 等, 2008)	0.53 Sv (99th%; 0.589)	IHD 死亡率; ERR/Sv = 0.70 (90% CI: 0.33~1.11)	脑血管病死亡率; ERR/Gy = 0.43 (90% CI: -0.10~1.12)
放射科医师, 美国 (Matanossi 等, 1984)	放射科 医师死亡, 1930— 1954 年; 8~20 Sv 终生	SMR(动脉粥样硬化心脏病) = 1.03 (放射科 医师, 1920—1939 年); 1.15 (1940—1969 年)	
• 马亚克工厂, 俄罗斯联邦 (Azizova 等, 2010a)	$\gamma$ 外照射: 0.91 Gy (男); 0.65 Gy (女) $\alpha$ Pu: 0.40 Gy (男); 0.81 Gy (女)	IHD, $\gamma$ 外照射剂量 ERR/Gy 发病率: 0.11 (95% CI: 0.05~0.17) 死亡率: 0.07 (95% CI: -0.02~0.15)	脑血管疾病, 外部 $\gamma$ 剂量 ERR/Gy 发病率: 0.46 (95% CI: 0.36~0.57) 死亡率: 0.02 (95% CI: -0.12~0.07)

续表

人 群	循环系统疾病与辐射之间的关系			
	平均剂量(范围)*	心 血 管	脑 血 管	
未报告具有显著阳性结果的研究				
肺结核患者,美国(Davis等,1989)	0.84 Gy(肺)	所有循环系统疾病死亡率:ERR/Gy = -0.11 (95% CI: -0.20~-0.01)		
放射科医师,英国(Berrington等, 2001)	终身照射 20 Sv (1897— 1920 年), 3.8 Sv (1921— 1935 年), 1.25 Sv (1936—1954 年) 0.1 Sv (1955—1979 年)	RR 相对其他医师(所有循环系统疾病) = 1.30 注册放射科医 师 1897—1920 年; = 1.15 注册放射科医师 1920—1935 年; = 0.84 注册放射科医师 1936—1954 年; = 0.69 注册放射科 医师 1955—1979 年		卒中死亡率:ERR/Gy = -2.43 (95% CI: -4.29~0.71)
强直性脊柱炎患者(Darby 等, 1987,2005)	心脏: 2.49 Gy (0.0 ~ 17.28), 大脑: 0.14 Gy (0.0~4.80)	循环系统疾病死亡率(不包括卒中):RR = 0.97(照射相对未 照射,无显著性), ERR/Gy = -0.01 (95% CI: -0.12 ~ -0.13)		
IARC,15个国家的核工业工作人 员(Vrijheid等,2007)	累积剂量: 0.020 7 Sv (0~>0.5 Sv)	循环系统疾病死亡率:ERR/Gy = 0.09 (95% CI: -0.43 ~ 0.70), IHD 死亡率:ERR/Gy = -0.01 (95% CI: -0.59 ~ 0.69)	脑血管病死亡率:ERR/Gy = 0.88 (95% CI: -0.67 ~3.16)	
法国核工业研究(Laurent 等, 2010)	累积剂量:0.021 5 Sv (0~ >0.2 Sv)	0.1 Sv 的 RR: 循环系统疾病死亡率:1.27 (90% CI: 0.77~1.91) IHD 死亡率:1.41 (90% CI: 0.71~2.37)	0.1 Sv 的 RR: 脑血管病死亡率:2.74 (90% CI: 1.02 ~ 5.39)	
国家放射工作人员登记处,英国 (Muirhead 等,2009)	0.025 Sv	循环系统疾病死亡率:ERR/Gy = 0.25 (95% CI: -0.01 ~ 0.54), IHD:ERR/Gy = 0.26 (95% CI: -0.05~0.61)	循环系统疾病死亡率:ERR/Gy = 0.16 (95% CI: -0.42~0.91)	
德国铀矿工作人员(Kreuzer 等, 2006)	0.041 Sv (0~>0.3 Sv), γ 照射剂量	心脏疾病死亡率,γ外照射剂量:ERR/Gy = -0.35 (95% CI: -0.7~0.009)	脑血管,γ外照射剂量:ERR/Gy = 0.09 (95% CI: -0.6~0.8)	

注:IHD,缺血性心脏病;IARC,国际癌症研究机构;ERR,超额相对危险;SMR,标准化死亡率;RR,相对危险;CI,置信区间;ns,不显著。

\* 对原子弹爆炸幸存者进行的研究以 Gy 为单位,就结肠加权剂量进行了剂量估算,该值为  $\gamma$  辐射剂量估算值和 10 倍中子剂量估算值的总和。在其他一些研究中,加权剂量估算值以 Sv 为单位。

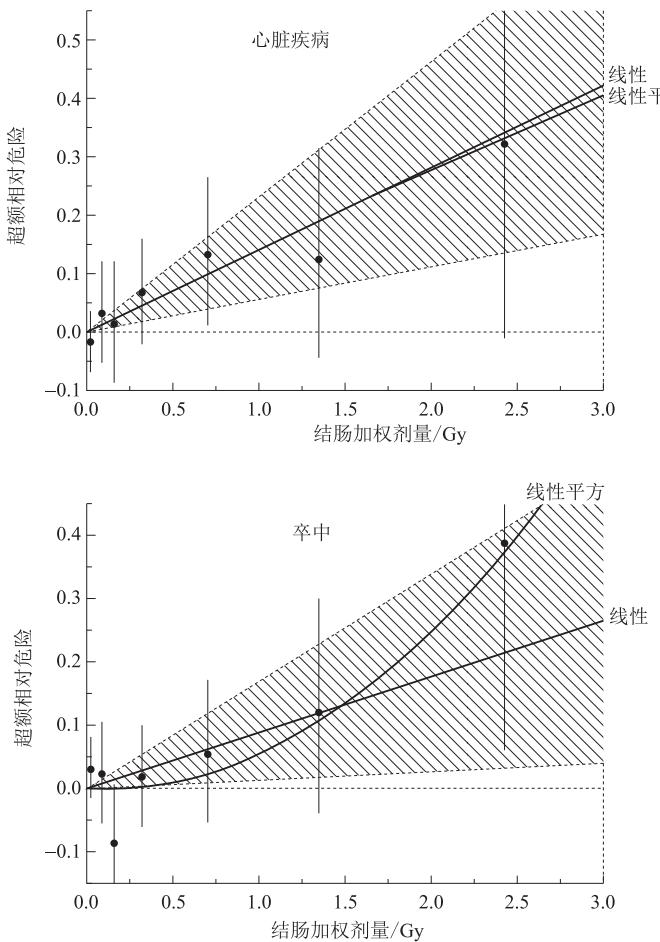


图 2.6 心脏疾病和脑血管疾病死亡率超额相对危险( ERR )的剂量-响应关系,  
在此表示线性( $L$ )和线性平方函数( $LQ$ )。结肠加权剂量(以 Gy 为单位)  
为  $\gamma$  辐射剂量估算值与 10 倍中子剂量估算值的总和(Shimizu 等,2010)

(188) 在 Shimizu 等的生存期研究中,分析了 1950—2003 年间的死亡率,结果表明,整体脑血管疾病或心脏疾病的  $ERR/Gy$ ,按到达(死亡)年龄、照射年龄,或性别分组均无明显差异(Shimizu 等,2010)。有人认为,尤其是对男性而言,60 岁前的脑血管疾病  $ERR/Gy$  可能比 60 岁后高,但对这一亚组分析的解释比较有限。受照年龄对脑血管疾病的辐射效应的影响还不明显(受照年龄为 10 岁以下、 $10\sim19$  岁、 $20\sim39$  岁和  $\geq 40$  岁的  $ERR/Gy$  分别为 0.36、0.09、0.15 和 0.05)。

(189) 在生存期队列的临床亚队列(成人健康研究)中 288 例突发心肌梗死的病例研究中发现具有明显的剂量-反应关系(Kodama 等,1996)。估算 1 Gy 的相对危险(RR)为 1.17 (95% CI:1.01~1.36)。调整血压、血清胆固醇水平、年龄和性别后,心肌梗死和辐射剂量之间的关联性仍然比较明显。最近的研究报道(Yamada 等,2004),AHS 的参与者中,心脏疾病的发病率和患病率的相对危险未见明显上升(在 1 Sv 为 1.05,95% CI:0.95~1.16),但在患病者中可能存在存活者/选择偏倚。

(190) 在 AHS 亚队列的临床实验室资料中,为疾病发展的亚临床病变提供了信息。分析两年一次的健康体检数据发现,照射可影响主动脉弓钙化(Yamada 等,2005),导致纵向收缩压和舒张压以及血清胆固醇水平(Wong 等,1999)的剂量依赖性上升(Sasaki 等,2002),这种效应虽然较小,但仍然比较显著。受试者血清中各种炎症标志物的水平,包括 C 反应蛋白、IL-6 和唾液酸均出现升高,且具有明显的剂量相关性(Neriishi 等,2001; Hayashi 等,2003)。C 反应蛋白和 IL-6 水平提高与外周血中 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞的比例下降有关(Hayashi 等,2003),表明辐射可导致临床前炎症发展过程中细胞免疫的损害。

### 医疗照射

(191) 对因非恶性疾病而接受放疗人群中,为 5 Gy 以下分割剂量照射相关的心血管疾病危险提供了有用信息。但是,必须考虑放射治疗非恶性疾病的混杂效应,以及患者接受放射治疗而不采用其他手段的原因(如手术治疗)。例如:由于甲状腺激素水平的改变,甲状腺疾病可能提高患心脑血管疾病的危险;因子宫出血或其他妇科疾病而需要接受卵巢照射的女性,雌激素水平可能较高,这本身就会增加心血管疾病危险,但照射杀伤卵巢细胞后,可能降低雌激素水平,降低心血管疾病的风险。这些人群的后续研究结果很难解释,所以未纳入本建议书中讨论。

(192) 在 20 世纪 30~50 年代,接受放疗的强直性脊柱炎患者心脏平均照射剂量为 2.5 Gy(Lewis 等,1988)。在该队列中,死于脑血管病和其他循环系统疾病(包括心脏疾病)的人数比普通人群的预期数字要高,但是低于另一组未经照射的脊柱炎患者(Darby 等,2005; McGale 和 Darby,2005)。在接受 X 射线透视的肺结核患者中,循环系统疾病(包括心脏病和脑血管疾病)的死亡率并不高于未接受辐射的肺结核患者(Davis 等,1987)。X 射线透视检查对肺产生的累积剂量约为 0.91 Gy,对大脑的辐射剂量要低得多,但在这些研究中并未进行剂量-响应关系分析。

(193) 一项关于脊柱侧弯女性患者受照的研究表明,循环系统疾病死亡率存在明显的剂量-响应关系(肺的平均剂量为 0.041 Gy),但并未公布具体细节(Morin Doody 等,2000)。一项对因消化性溃疡而受照且存活 10 a 的患者的研究中,进行了有关医疗照射的详细剂量-响应分析。结果表明,全心脏受照(1.6~3.9 Gy)或 5% 的心脏受照(处于照射野内,7~18 Gy,分割剂量 1.5 Gy/次),冠心病的发生具有明显的剂量-响应关系(Carr 等,2005)。颈动脉受照剂量与脑血管疾病之间没有关联,但要注意颈动脉受照剂量仅为心脏剂量的 10% 左右。由于心脏受照不均匀(心脏的一小部分接受高剂量照射,而其余部分接受低剂量照射),要解释这些数据非常复杂,特别是低剂量效应。

(194) 重复放射诊断或以放疗为手段的干预措施可能导致严重照射,而且此类干预措施的使用正在日益增加。2006 年,美国人均医疗照射剂量(不包括牙科或放疗)约为 0.003 Sv。这些照射主要来自计算机断层摄影(CT)、血管造影和血管介入。一次胸部 CT 扫描的照射量约为 0.007 Sv,而心脏压力测试的辐射剂量则为 0.01~0.03 Sv。一些复杂的介入治疗对心脏造成的累积剂量可能会更大(Schlattl 等,2007; Matsubra 等,2011)。到目前为止,尚未有研究公布对此类非肿瘤疾病诊断性照射进行归因危险评估。

### 职业照射

(195) 20 世纪早期,放射科医师和其他放射诊疗工作人员所接受的辐射剂量要比当今工作人员高得多。根据非正式估计,20 世纪 20 年代,放射科医师每年可能接受 100 R

的照射,到 20 世纪 50 年代前,每年可能接受 0.1 Sv 的照射,而到 20 世纪 50 年代该值为 0.05 Sv。分别在 1897—1920 年、1921—1935 年、1936—1954 年和 1955—1979 年注册的放射科医师平均终身受照剂量分别为 20 Sv、3.8 Sv、1.25 Sv 和 0.1 Sv。(Braestrup, 1957; Smith 和 Doll, 1981; Berrington 等, 2001)。1930—1954 年间去世的美国放射科医师,估计其终生(40 年)累积剂量为 8~20 Sv(BEIR, 1972)。这些剂量为粗略估计值,仅表示早期放射科医师的受照程度,并不体现个体差异。与其他专业医师相比,对于早期放射科医师的循环系统疾病死亡率危险问题的研究,英国和美国研究得出的结果是相互矛盾的(Matanoiki 等, 1984; Berrington 等, 2001)。由于这些研究并未充分估算个人受照剂量,因此不可能进行定量危险估计。Hauptmann 等发现,美国早期放射科医师的心脑血管疾病死亡率增高(Hauptmann 等, 2003)。这是为数不多的、控制吸烟等混杂因素影响的研究之一,但该文章在报道时未提供辐射剂量估算值。

(196) 对于核工业工作人员的危险性,可以根据测得的累积剂量,在最低剂量范围内( $<0.5$  Gy)进行直接评估。相关数据的国际性汇总,可大大增强统计效能,但仍无法消除混杂因素。当辐射相关的危险相对其他危险因素的影响较小时,吸烟和其他潜在混杂因素信息的不足将是一大问题(如心脑血管疾病)。一项最新的国际性汇总分析中,总结了 15 个国家的 275 000 名核工业人员非癌症死亡率的数据。接受大剂量内照射的工作人员以及每年在现场接受超大剂量照射( $\geq 0.25$  Sv)的工作人员未纳入此分析(Vrijheid 等, 2007b)。根据社会经济地位作出调整后,循环系统疾病(包括缺血性心脏疾病)的 ERR/Sv 为 0.09(95% CI: -0.43~0.70)(Vrijheid 等, 2007a)。此值未见有意义的增高,但是不排斥与原子弹爆炸幸存者资料估算出的危险处于同一数量级。

(197) 另外一项汇总分析涵盖了 42 000 名受到内、外照射的工作人员,均来自英国核燃料有限公司(几乎所有只受外照射的工作人员都被纳入上述 15 国研究中,但后续随访时间较短)。在对男性工作人员(占该队列的 90% 以上)的分析中发现,循环系统疾病(ERR/Sv=0.65, 90% CI: 0.36~0.98)和缺血性心脏疾病(ERR/Sv=0.70, 90% CI: 0.33~1.11)的死亡率存在明显的剂量-响应关系(累计外照射剂量)(McGeoghegan 等, 2008), 脑血管疾病的 ERR/Sv 呈上升趋势(0.43, 90% CI: -0.10~1.12), 但不显著。对于不同的职业和受照方式(内照射和外照射),剂量-响应关系存在较大差异,目前研究人员尚未对此作出解释。

(198) 在英国进行的一项队列研究更庞大的后续分析涉及约 175 000 名放射工作人员,几乎包括了 McGeoghegan 等(2008)报道的所有工作人员。该分析发现的一些证据表明,全身剂量与循环系统疾病(ERR/Sv=0.25, 90% CI: 0.03~0.49, 95% CI: -0.01~0.54), 特别是缺血性心脏疾病(ERR/Sv=0.26, 90% CI: 0.00~0.55, 95% CI: -0.05~0.61)的死亡率之间存在关联性(Muirhead 等人, 2009 年)。

(199) 最近的研究对 22 393 名法国核工业工作人员的死亡率进行了分析,这些工作人员也被纳入了 15 国研究,但是后续随访时间较短。分析发现,普通循环系统疾病或缺血性心脏疾病在 0.1 Sv 的死亡相对危险无明显增加。脑血管疾病风险有所增加(RR=2.74, 90% CI: 1.02~5.039), 但该估计值仅以 22 个案例为依据。整个人群的平均累积剂量为 0.215 Sv, 只有 5% 以下的患者受照剂量大于 0.1 Sv(Laurent 等, 2010)。

(200) 在许多针对核工业工作人员的研究中,研究者所能够获得的混杂因素的信息(尤其是生活方式和环境因素)有限是研究面临的一大问题。一些研究表明,与吸烟相关的非恶

性疾病未出现剂量依赖性的增长趋势(Vrijheid 等, 2007; Muirhead 等, 2009; Laurent 等, 2010)。这表明吸烟不太可能严重干扰这些循环系统疾病的剂量-响应关系。相反,在McGeoghegan 等的研究中(2008),糖尿病与剂量之间的明显趋势表明,吸烟以外的生活方式因素可能干扰缺血性心脏疾病的剂量响应关系。

(201) 有人对约 12 000 名工作人员循环系统的死亡率和发病率进行了队列研究,这些工作人员均来自俄罗斯乌拉尔地区马亚克生产协会的核电厂。这些工作人员中的很多人于 1948—1958 年间受雇于该工厂,接受了迁延性的  $\gamma$  照射和/或钚摄入,辐射剂量远超当今的辐射防护标准。与其他许多研究相反,此项研究的另一个显著特点在于获得了发病率数据。这些数据是在马亚克工厂附近的 Ozyorsk 市常规收集的,马亚克工厂的工作人员居住在该市,即使不再被工厂雇用后也居住在此。此外,还获得了一些关于吸烟和饮酒等因素的信息(Azizova 等, 2008)。

(202) 调整非辐射因素后,马亚克工厂工作人员缺血性心脏病发病率随  $\gamma$  外照射总剂量和肝脏内照射剂量呈现显著增长趋势(Azizova 等, 2010a)。该趋势在调整外照射剂量后,随内照射剂量减弱,且不再有显著性;相反调整内照射剂量后,随外照射剂量的趋势变化不大。外照射剂量与缺血性心脏病死亡率之间的趋势并不明显,但与相应的发病率趋势一致。对于  $\gamma$  外照射和肝脏内照射剂量,脑血管疾病发病率出现明显上升趋势,但死亡率却并没有表现出同样的变化趋势(Azizova 等, 2010b)。较多证据证明,缺血性心脏病和脑血管疾病发病率上升多见于累积  $\gamma$  剂量大于 1 Gy 的工作人员。外照射和循环系统疾病发病率的剂量-响应符合线性关系,如缺血性心脏病( $ERR/Gy=0.11, 95\% CI: 0.05 \sim 0.17$ )和脑血管疾病( $ERR/Gy=0.46, 95\% CI: 0.36 \sim 0.57$ ),在  $\gamma$  剂量小于 1 Gy 时,鉴定非线性关系的统计效能较低。

(203) 对低到中等剂量照射(心/脑平均剂量全部  $<2.5$  Sv,大多  $<0.5$  Sv)所致循环系统疾病流行病学资料的荟萃分析发现,总  $ERR/Sv$  为 0.08(95% CI: 0.05~0.11)(Little 等, 2010),卒中的总  $ERR/Sv$  为 0.27(95% CI: 0.20~0.34),明显高于心脏疾病( $ERR/Sv=0.07, 95\% CI: 0.04 \sim 0.11$ )。然而,在个别研究中,ERR 至少有两个数量级变化,表明其具有较大差异。这种情况可能是由混杂因素造成的,因而不足以解释其因果关系(Little 等, 2010)。

### 宇航员和航空机组人员

(204) 宇航员往往接受太空的混合辐射,包括质子、重离子和次级中子。这些射线的性质不同,因此难以估计个人剂量。国际空间站 19 名宇航员的物理和生物剂量表明,执行 6 个月任务接受的平均有效剂量为 0.072 Sv(Cucinotta 等, 2008)。目前,尚没有任何经验数据表明宇航员患与辐射有关的心血管疾病的危险性。由于不同太空辐射的生物效应具有较大的不确定性,以及宇航员都是经过严格健康评估,包括心血管检查等的精选健康个体,要进行危险性评估非常复杂(Hamilton 等, 2006)。

(205) 航空机组人员的心血管疾病死亡率明显低于普通人群,并且倾向于随就业时间的延长而降低,属健康工作人员效应,即成活偏倚。无证据证明航空机组人员患心血管疾病的危险增加(Blettner 等, 2003; Zeeb 等, 2003)。

### 事故照射

(206) 以苏联切尔诺贝利核事故 61 000 名紧急救援人员为研究队列,平均剂量为

0.109 Gy, 事故 14 a 后, 其缺血性心脏病的 ERR/Gy 估计为 0.41/Sv(95% CI: 0.05~0.78) (Ivanov 等, 2006)。在事故后一年内被安排到切尔诺贝利地区的 29 000 名紧急救援人员作为其中的一个子队列, 接受的剂量较高, 平均为 0.162 Gy, 但是 ERR/Gy 较小(0.10), 并没有明显上升。而脑血管疾病的 ERR/Gy 在整个队列(0.45)和子队列(0.39)均明显上升。在这些估计值中, 未考虑已知的混杂危险因素, 如体重超标、高胆固醇血症、吸烟和饮酒。

### 2.5.3 治疗剂量的临床数据

#### 心脏毒性: 随机对照试验和流行病学研究

(207) 癌症患者因放疗引起的心脏疾病包括各种心脏病症, 如冠心病、心脏功能受损、心脏瓣膜疾病和心包疾病, 心电传导异常也有报道, 但其与辐射的关联性不太相同 (Stewart 等, 1995)。辐射相关的心脏疾病, 心包炎除外, 通常在照射后 10~15 a 内发生, 尽管无症状的异常可能显现得更早。心脏损伤症状出现前的长时间延迟可能就是心脏的放射敏感性未引起人们重视的原因。

(208) 在对乳腺癌和霍奇金淋巴瘤放疗患者的长期随访研究中, 虽然人们也获得了其他疾病的数据(包括儿童癌症), 但是对心脏效应进行的研究最为广泛。对霍奇金淋巴瘤存活者的流行病学研究发现, 其心源性死亡的风险升高, 相对危险范围为 2~>7。这相当于每年每 10 000 人中就有 15~40 例死于心脏病。这主要取决于患者的年龄(受照时年龄越小, 危险性越高)、放疗方法和随访时间 (Boivin 等, 1992; Hancock 等, 1993; Adams 等, 2003; Aleman 等, 2003; Swerdlow 等, 2007)。电离辐射可导致死亡率(主要是致死性心肌梗死)和发病率的上升。例如, 在 1 400 多名在 41 岁之前因霍奇金淋巴瘤而接受放疗的患者中, 各种心脏疾病的标化发病率(SIR)相对一般人群增加了 3~5 倍。即使在 20 多年的随访研究中, 结果也是如此(Aleman 等, 2007)。这项研究表明, 年轻时接受放疗的患者的危险性更大: 36~40 岁接受放疗的患者患心肌梗死的 SIR 为 2.6(95% CI: 1.6~4.0), 20 岁以下接受放疗的患者患心肌梗死的 SIR 为 5.4(95% CI: 2.4~10.3)。随着年龄的增长, 心血管疾病发病率上升, 随着时间的推移, 超额绝对危险不断增加, 所以长期随访时间内的 SIR 值得关注。前瞻性筛查研究表明, 临幊上重要的心血管疾病(如左心室减小, 心脏瓣膜和传导缺陷)均比较常见, 即使在无症状的霍奇金淋巴瘤存活者中也是如此(Adams 等, 2004)。放疗后 15~20 a, 霍奇金淋巴瘤患者需进行瓣膜手术或血管重建的危险性(SIR 8.4, 95% CI: 3.2~13.7)较高(Hull 等, 2003)。

(209) 最近两项研究报告儿童期肿瘤长期存活的患者心血管疾病发病率和死亡率明显上升, 包括心脏辐射剂量信息 (Mulrooney 等, 2009; Tukenova 等, 2010)。Tukenova 等(2010)报告了法国和英国 4 122 名 1986 年前确诊的儿童期肿瘤长期存活的患者心血管疾病死亡率(平均随访 26 a)。与相应的普通人群相比, 整体标化死亡率为 8.3(95% CI: 7.6~9.0)。该队列一半以上的人员(2 870)接受了放疗, 并对其心脏平均总剂量进行了估计。考虑了性别、诊断后随访间隔、诊断时年龄和治疗周期等因素在内, 因放疗导致的心血管疾病死亡的调整相对危险为 5.0(95% CI: 1.2~21.4)。心血管疾病死亡的相对危险明显与心脏的平均总剂量相关[剂量为 5~14.9 Gy 和 15 Gy 以上时, 相对危险分别为 12.5(95% CI: 1.4~116)和 25.1(95% CI: 3.0~209)]。随着剂量的增加, 心源性死亡的超额相对危险呈线性增长(1 Gy 时,  $ERR = 60\%$ , 95% CI: 20%~250%), 而且研究人员注意到超额相对危

险水平并不高于原子弹爆炸幸存者的水平(17%/Sv, 95% CI: 8%~26%)。对于5 Gy以下分割剂量,并未出现危险明显增加的情况。

(210) Mulrooney等(2009)进行了一项关于儿童期肿瘤患者存活队列与同胞对照组相比较的远期心脏疾病的大型回顾性调查(>14 000人,平均随访20 a)。结果显示,癌症存活者患充血性心力衰竭、心肌梗死、心包疾病、瓣膜异常的发病率明显高于同胞对照组[危害比(HR)4.8~6.3]。在一项多变量分析中,与未经照射的癌症存活者相比,个人心脏照射总分割剂量>15 Gy的患者患充血性心衰(15~35 Gy: 2.2, 95% CI: 1.4~3.5; >35 Gy: 4.5, 95% CI: 2.8~7.2)、心肌梗死(15~35 Gy: 2.4, 95% CI: 1.2~4.9; >35 Gy: 3.6, 95% CI: 1.9~6.9)、心包疾病(15~35 Gy: 2.2, 95% CI: 1.3~3.9; >35 Gy: 4.8, 95% CI: 2.8~8.3)和心脏瓣膜异常(15~35 Gy: 3.3, 95% CI: 2.1~5.1; >35 Gy: 5.5, 95% CI: 3.5~8.6)危险比明显增加。较低剂量与危险的增加无明显相关性,而且在接受5~15 Gy的分割剂量照射后,患心包疾病的危险增加趋势不明显(HR=1.9, 95% CI: 0.9~3.9)。

(211) 大量报道称,乳腺癌放疗后,特别是用陈旧的放疗技术放疗后,心脏病的发病率和死亡率提高(Adams等,2003;Gaya和Ashford,2005;Senkus-Konefka和Jassem,2007)。虽然相对危险低于霍奇金淋巴瘤患者,但是大量的乳腺癌患者需要接受放疗,使得这一问题变成一个严重的健康问题。通过对乳腺癌患者进行的大量随机对照试验,能够对放疗的因果效应进行估计,而不带有任何由混杂因素和选择产生的偏倚。早期乳腺癌试验者协作组(EBCTCG)对患者的局部治疗效应进行了评估,这些患者均死于乳腺癌和其他原因。患者数据来源于46项放疗和非放疗(相同手术)随机试验中的23 500名妇女,以及17项放疗和非放疗(更广泛的手术)试验中的9 300名妇女(Clarke等,2005)。合作荟萃分析的结果表明,放疗对局部控制和乳腺癌的死亡危险具有明显效果。但是,随机抽查接受放疗的女性患者中,非乳腺癌死亡率明显提高,至少在使用陈旧放疗方案的部分患者中情况如此[RR=1.12,标准误(SE)为0.04]。这种超额危险主要来自于心脏疾病(RR=1.27,SE=0.07)。对EBCTCG最新数据(对30 000多名妇女治疗后进行了长达20 a的随访)的初步分析表明,心源性死亡的相对危险与估算的心脏剂量相关,未调整分割效应的情况下,心脏平均总剂量每增加10 Gy,相对危险增加31%(Darby等,2010)。左侧患乳腺癌(RR=1.44)而接受放疗的女性中,心源性猝死的危险大于右侧(RR=1.18)乳腺癌患者(估计平均心脏剂量分别为12 Gy和5 Gy)。这项分析还表明,相对危险还随放疗后时间的延长而增加(5 a时,RR为1.08,SE为0.13,而15 a以上时,RR为1.63,SE为0.19)。最近的研究表明,肿瘤的偏侧性并未影响乳腺癌患者对放疗或治疗技术的选择。左侧乳腺癌患者因放疗而接受的心脏剂量大于右侧乳腺癌患者,因此,可通过比较左侧乳腺癌和右侧乳腺癌妇女患心脏疾病的概率,对放疗造成的心脏疾病实现无偏估计。美国国家癌症登记、监督、流行病学调查及最终结果(SEER)方案的数据为因乳腺癌放疗提高了患心肌梗死的危险,提供了可信的证据(Paszat等,1998;Darby等,2005)。在1973—2001年期间登记患有乳腺癌的308 861名妇女中,未放疗的女性其肿瘤的偏侧性对死亡率没有任何影响,而接受放疗的女性,左侧乳腺癌患者其心脏疾病死亡率明显高于右侧乳腺癌患者(总的RR为1.2,10 a后为1.4)。

(212) 最近的一项研究对丹麦和瑞典35 000名接受乳腺癌放疗的妇女的心脏疾病发病率进行了分析,随访时间长达30 a(McGale等,2011)。通过比较左侧乳腺癌患者和右侧乳腺癌患者,判断辐射相关的危险。在未放疗患者中,肿瘤的偏侧性与心脏疾病的关联性不

大。为了便于研究,对具有代表性的患者进行了剂量估算。左侧乳腺癌患者全心脏的平均剂量为 6.3 Gy,而右侧为 2.7 Gy。考虑到剂量分割效应,等效单次剂量约为 4 Gy(左)和 2 Gy(右)。分割剂量对各种心脏疾病(即剂量依赖)产生较大的左/右危险比。左侧乳腺癌和右侧乳腺癌接受放疗的女性患者死亡率相似,但左侧患者其心脏疾病的发病率比右侧者有所提高:急性心肌梗死 1.22(95% CI;1.06~1.42)、心绞痛 1.25(95% CI;1.05~1.49)、心包炎 1.61(95% CI;1.06~2.43)和心脏瓣膜病 1.54(95% CI;1.11~2.13)。在 1976—1989 年间接受放疗的女性乳腺癌患者患各种心脏疾病的发病率约为 1.08,95% CI;0.99~1.17,与自 1990 年以来的发病率相当(1.09,95% CI;1.00~1.19),而且在乳腺癌之前被确诊患有缺血性心脏疾病的妇女的发病率比其他女性高[1.58(95% CI;1.19~2.10) 和 1.08 (95% CI;1.01~1.15);差异  $P=0.01$ ]。由此可得出结论:乳腺癌放疗增加了缺血性心脏病、心包炎和心脏瓣膜病的危险,在确诊乳腺癌之前患有缺血性心脏疾病的妇女可能招致比其他人高的患病危险。

(213) 另一项研究对 1970—1986 年间超过 4 000 名的 10 年存活期的乳腺癌患者,因治疗导致的心血管疾病发病率进行了调查(Hooning 等,2007)。对接受或未接受放疗的乳腺癌患者的比较发现,内乳区淋巴链受照与心血管疾病危险的增加相关(估算心脏的平均分割剂量为 6~15 Gy);而对于单独乳房放疗,则没有发现危险增加的情况(估算心脏的平均分割剂量小于 7 Gy)。分析 1979 年以前接受放疗的患者,心肌梗死和充血性心衰的危害比分别为 2.6(95% CI;1.6~4.2) 和 1.7(95% CI;1.2~2.4)。对于 1979 年后接受放疗的患者,心肌梗死的危险趋于降低,但充血性心衰和心脏瓣膜功能不全的危险有所提高[HR 为 2.7 (95% CI;1.3~5.6) 和 HR 为 3.2(95% CI;1.9~5.3)]。

(214) 但是,在对睾丸癌的长期存活者的研究中,得出了与辐射相关心脏疾病危险增加相反的结果。有研究表明,膈下放疗后,患者心血管疾病(Huddart 等,2003)或心源性死亡(Zagars 等,2004)的危险增加。虽然纵隔照射是一种危险因素,但其他研究并未发现心血管疾病的发病率在膈下照射后有明显增加(Van Den Belt-Dusebout 等,2006,2007)。

(215) 肿瘤患者中,辐射相关的心脏毒性可能受其他全身性治疗的影响。肿瘤综合治疗的应用越来越广泛,其中几种常用的药物具有心脏毒性(例如蒽环类和曲妥单抗)。放疗后的心脏毒性往往在 5~10 a 后才能观察到,而蒽环类抗肿瘤药相关的心毒性发生时间则较短,其心脏毒性是由于对心肌上皮的直接损害造成的,而且与药物累积剂量密切相关(Steinherz 等,1997;Kremer 等,2001)。对霍奇金淋巴瘤长期存活者的一项研究表明,联合蒽环类药物的疗法相对于单独放疗能进一步增加充血性心衰和心脏瓣膜疾病的危险[HR 分别为 2.8(95% CI;1.1~5.5) 和 2.1(95% CI;1.3~3.5)](Aleman 等,2007),并未见该类药物增加心肌梗死和心绞痛的危险。Myrehaug 等(2008)的研究也表明,用阿霉素和纵隔放疗治疗霍奇金淋巴瘤后的心脏毒性危险可能比之前单用放疗的危险性大。在长期存活的儿童期肿瘤患者中,蒽环类药物被认为是心血管死亡率的独立危险因素(Tukanova 等,2010),但是该项研究未发现放疗和化疗之间存在明显的交互作用。

(216) 放疗可间接增加心血管疾病的危险。例如,在腹主动脉和脾脏放疗期间,照射左肾可能导致高血压(Verheij 等,1994)。高血压、糖尿病、高胆固醇血症、超重和吸烟等作为心血管疾病的一般危险因素,都可能导致放疗患者出现心血管疾病(Glanzmann 等,1994;Bowers 等,2005;Harris 等,2006;Hooning 等,2007)。但是,目前尚不清楚接受治疗的恶性

肿瘤患者的心血管疾病危险因素是否与普通人群存在差异。

(217) 放疗和/或化疗的心血管毒性有望在未来得以改善。一方面,由于技术的改进可能减少心脏和大血管的剂量,降低毒性是意料之中的事。另一方面,将采用更多的综合治疗方法。含有心脏毒性药物的综合治疗方案,例如蒽环类、紫杉醇和新型药物(例如曲妥珠单抗)可能会影响心血管疾病的发病率。此外,低分化恶性肿瘤的调强放疗(如肺癌的特定高剂量放疗)可延长患者的生存时间,并导致大量患者出现辐射相关的心脏疾病。由于肺癌的发病率较高,以往认为会死于肿瘤的大量患者可能会在以后出现辐射相关的心血管疾病。

#### 剂量和容积效应

(218) 在象心脏这样更新较慢的组织中,放射损伤的危险受分割剂量或剂量率的影响较大。对放疗后心包炎的临床数据分析表明,其  $\alpha/\beta$  值较低,约为 2.5 Gy,与动物实验的 2.4 Gy 结果一致(McChesney 等,1988; Gillette 等,1989; Schultz-Hector,1992)。单次大剂量照射相对于低剂量分割照射(总剂量相同)对心脏的损害要大,在总剂量相同的情况下,每周接受  $3 \times 3.3$  Gy 分割放疗的霍奇金淋巴瘤患者的并发症发生率比每周接受  $4 \times 2.5$  Gy 分割放疗的患者高(Cosset 等,1988)。

(219) 评估照射剂量与心脏损害危险之间的关系时,必须考虑分割剂量与心脏受照的容积。例如,在乳腺癌术后,乳房一般按分割剂量 2 Gy,总剂量 50 Gy 放疗,对于肿瘤部位经常采用至少 66 Gy(2 Gy/次)的总剂量。只有一小部分心脏受到高剂量照射(取决于治疗技术和肿瘤部位)。Schultz-Hector 和 Trott(2007)用 LQ 模型和假定  $\alpha/\beta$  比为 1~3 Gy 条件下校正分割效应后,整个心脏的平均同等单次剂量通常为 1~2 Gy。其结论为:在修正分割和容积效应后,乳腺癌放疗后的心脏疾病危险估计值与原子弹爆炸幸存者(Preston 等,2003)和消化性溃疡的研究(Carr 等,2005)的结果范围一致。然而,在低剂量和中等剂量放疗后,对流行病学研究之间不一致性的严格统计分析发现,即使校正了分割剂量之后,研究之间依然存在不一致性(Little 等,2010)。因此,对于不同的受照人群,分别评估其心脏损伤的剂量-响应关系似乎更为谨慎。

(220) 虽然剂量和容积效应仍存在许多不确定因素,但可以明确的是,被纳入照射野的心脏容积可影响心脏毒性的危险。据报道,把部分心脏进行屏蔽并将纵隔总分割剂量限制在 30 Gy 以下,霍奇金淋巴瘤患者放疗后死于心血管疾病(除外心肌梗死)的危险有所减低(Hancock 等,1993)。在过去 20 年中,放疗技术有了很大的改进,照射剂量分布更均匀,毒性危险降低(Lee 等,1995)。对于心包炎,如果采用 2 Gy/次分割照射心脏的三分之一、三分之二和全部时,其  $TD_{5/5}$  值(照后 5 a 有 5% 发病的总剂量)分别为 60 Gy、45 Gy 和 40 Gy(Emami 等,1991)。在食管癌患者中发现,26~27 Gy 的较低平均心脏剂量可出现心包炎的前兆(Martel 等,1998; Wei 等,2008)。30 Gy 照射的心脏容积( $V_{30}$ )也具有预示作用: $V_{30} < 46\%$  和  $V_{30} > 46\%$  的患者,出现心包炎的比例分别为 13% 和 73%(Wei 等,2008)。

(221) 有研究对患有霍奇金淋巴瘤和乳腺癌的患者进行了远期心源性死亡率的剂量-容积效应分析(Gagliardi 等,2001、2010)。结果表明,远期心源性死亡率的对心脏受照容积的依赖性小于心包炎。如果三分之一至整个心脏受到 40 Gy(总分割剂量)的照射,预测 NTCP 从大约 7% 提高到 20%。根据 NTCP 模型进一步预测,如果  $< 10\%$  的心脏受到 25 Gy(分割)的照射,15 a 后心源性死亡的概率为  $< 1\%$ (Gagliardi 等,2010)。某些有关容积效应的研究也表明,左心室辐射剂量的大小是辐射引起的长期心脏疾病的不良预后因素

(Levitt, 1992; Rutqvist 等, 1992; Girinsky 等, 2000; Marks 等, 2005)。

(222) 几项采用功能成像的研究也在照射后较短时间(不足 5 a)内发现了心肌血流灌注变化(Gyenes 等, 1996; Seddon 等, 2002; Marks 等, 2005)。这些研究表明,灌注缺损发生率明显与纳入照射野的左心室容积相关:左心室容积<5% 和>5% 时,灌注分别减少 10%~20% 和 50%~60% (Marks 等, 2005)。虽然这些异常与后续临床心脏疾病之间可能存在一定关系,但至今仍未得以证明。

(223) 目前,人们正在努力使用模拟和 CT 计划技术来估算过去(Taylor 等, 2007)和现在(Nieder 等, 2007a)乳腺癌放疗时心脏各部分的受照剂量,并分析其与心脏毒性危险的相关性。目前,已经明确的是现代基于 CT 的治疗计划技术的乳腺癌放疗方案,可以将受照的平均心脏容积从 50% 以上降低到 6% 以下,而在以前的研究中,心脏受照容积约为 25% (Gaya 和 Ashford, 2005)。

### 大动脉的放射性损伤

(224) 头颈部肿瘤患者接受 60~70 Gy 的大剂量照射(2 Gy/次)后,出现颈内动脉狭窄、血流量减少且内膜中层增厚(IMT)(动脉粥样硬化的早期标志)的危险增加。一项前瞻性研究表明,接受放疗的头颈部肿瘤患者的 IMT 进展速度是普通人群预期速度的 21 倍(Muzaffar 等, 2000)。比较接受单侧照射的患者的左侧和右侧颈动脉 IMT,发现 IMT 的增加与辐射剂量相关,而并非其他全身性因素(Dorresteijn 等, 2005; Martin 等, 2005)。

(225) 经过颈淋巴结清扫术的患者放疗后出现同侧颈内动脉狭窄的危险明显比没有经过清扫术的患者高(Brown 等, 2005)。与颈淋巴结清扫术相关的危险性增加可能与血管滋养管的破坏有关。类似情况在血管滋养管“被剔除”时经常发生。事实上,血管滋养管的放射性损伤可能在大动脉发病机制中扮演着重要角色,包括颈动脉狭窄(Murros 和 Toole, 1989; Zidar 等, 1997)。

(226) 成年头颈部肿瘤患者放疗(60~70 Gy)后,卒中危险明显增加,RR:2~9,这取决于放疗后的随访和放疗时的年龄(Dorresteijn 等, 2002; Haynes 等, 2002; Scott 等, 2009)。Dorresteijn 等(2002)的研究表明,在<10 a 的随访期内,卒中的 RR 为 3.7(95% CI: 1.3~8.0),而在>10 a 的随访期内,RR 为 10.1(95% CI: 4.4~20.0)。在儿童白血病和颅脑肿瘤放疗>30 Gy 长期存活者中,卒中危险明显增加,前者(RR=5.9, 95% CI: 2.6~13.4),后者(RR=38, 95% CI: 17.6~79.9)(Bowers 等, 2006)。研究证明了辐射剂量与卒中 RR 之间的关系,颅脑受照>50 Gy 的危险明显高于 30~50 Gy。两项大型研究已经明确,放疗导致霍奇金淋巴瘤患者卒中的危险增加。一项多中心队列研究分析了儿童霍奇金淋巴瘤存活者的卒中发生率(40 Gy 的中等剂量,治疗时平均年龄为 13.8 岁)(Bowers 等, 2005),与同胞对照组相比,主诉卒中发生率显著增加(RR=4.3, 95% CI: 2.0~9.3)。最近对接受放疗的老年霍奇金淋巴瘤患者进行的分析表明,卒中(SIR=2.2, 95% CI: 1.7, 2.8)和短暂性脑缺血(SIR=3.1, 95% CI: 2.2~4.4)的危险较低(De Bruin 等, 2009)。在这项研究中,只有 25% 的患者治疗时未满 20 周岁,这一年轻群体的脑血管损伤危险比整个队列高(卒中:SIR 为 3.8, 95% CI: 1.6~7.4; 短暂性脑缺血发作:SIR 为 7.6, 95% CI: 2.4~17)。一项系统调查(对象为 6 908 名来自不同机构或队列的患者)对受照和未受照患者的脑血管事件频率进行了比较,结果表明经过颈部及锁骨上放疗后,危险增加了 9.0(95% CI: 4.9~16.7)(Scott 等, 2009)。

(227) 对辐射是否为乳腺癌患者卒中的重大危险因素,业界尚无一致看法。一项研究

报告称,在 820 名采用现代放疗技术治疗早期乳腺癌的患者中,患脑血管疾病的危险无显著增加(Jagst 等,2006)。一项基于 25 000 多名乳腺癌妇女的研究显示,与一般人群相比,脑梗塞发病率有所上升( $RR = 1.1$ , 95% CI: 1.07~1.17),但脑出血危险并未增加(Nilsson 等,2005)。但是,由于无法获得个人治疗方案或心血管疾病危险因素方面的信息,辐射作用的评估变得异常困难。在一项乳腺癌治疗后的巢式病例对照研究(Nilsson 等,2009)中,内乳区淋巴结链和锁骨上淋巴结放疗并未导致卒中率显著上升[比值比 (OR): 1.3, 95% CI: 0.8~2.2];但是,一项汇总分析显示,内乳区淋巴结链和锁骨上淋巴结接受放疗的患者,其卒中率明显高于从未接受放疗或接受放疗但未照射内乳淋巴结链和锁骨上淋巴结区的患者(OR: 1.8, 95% CI: 1.1~2.8)。相反,另一项大型队列研究(4 000 多名 10 a 期乳腺癌存活者)专门研究了缺氧性卒中危险与乳腺癌治疗之间的关系,但并未发现放疗相关危险的增加,而激素治疗性危险有所增加(Hooning 等,2006)。EBCTCG 对 46 个随机对照试验的患者数据进行的荟萃分析表明,放疗并未导致卒中危险显著增加(Clarke 等,2005)。一些研究报道的卒中危险增加可能是由于选择性偏倚或混杂因素造成的。

#### 冠状动脉内近距离放射治疗

(228) 在过去几十年中,冠状动脉疾病的治疗已从药物治疗发展到经皮冠状动脉腔内成形术、冠状动脉支架植入、药物洗脱支架植入和冠状动脉内近距离放射疗法等(Dawkins 等,2005)。电离辐射可防止冠状动脉再狭窄的理论源自人们对经皮冠状动脉腔内成形术和支架术后内膜增殖反应的理解(Sindermann 等,2004)。照射可能是应对该反应的一种有效手段。放射性同位素支架或腔内放疗实验均取得了良好效果,血管壁单次 10 Gy 照射可使再狭窄的发生降低 4 倍。一些研究表明, $\gamma$  和  $\beta$  辐射体对治疗支架内再狭窄具有一定的效果,但是这一结论并未得到普遍证实。

(229) 采用放射性支架或腔内放疗治疗初发冠状动脉狭窄的情况有所不同:要么出现血管动脉瘤、边缘效应(支架末端再狭窄),要么对防止再狭窄没有任何效果。末端再狭窄被认为是支架末端剂量降低的结果。这种方法可能会对刺激血管壁平滑肌细胞的增殖(如细胞培养中观察到的情况),从而导致低剂量照射时支架末端部位出现新内膜。冠状动脉内近距离放疗后,还发现有晚期动脉血栓形成和血管阻塞现象。动物研究表明,治疗 6 个月后,出现内皮细胞功能降低和重新内皮化不完全现象,加上持续性纤维蛋白沉积和血小板聚集,可能导致晚期血栓的形成(Farb 等,2003)。

(230) 治疗中的辐射防护问题以及放射性支架的边缘效应促进了药物洗脱支架的发展。现在,这一方法已被广泛使用。在动物模型和各种动脉,如股动脉和冠状动脉患者中,均发现新生内膜受损的情况。有研究通过随机试验的荟萃分析对血管内近距离放射疗法或药物洗脱支架治疗冠状动脉再狭窄的结果进行了评估,结果发现,与单独的裸金属支架相比,血管内近距离放射疗法的长期血管成形效果更好。在短期随访期间,药物洗脱支架似乎与血管内近距离放射疗法的效果一致(Oliver 等,2007)。虽然短期随访的数据看起来不错,但是冠状动脉内近距离放射疗法并未得到广泛使用(Thomas,2005)。此外,目前采用冠状动脉内近距离放射疗法和药物洗脱支架后的长期随访数据仍然不足。

#### 2.5.4 实验数据和损害机制

(231) 大动脉血管内皮细胞损伤导致动脉粥样硬化、血管狭窄和血栓栓塞(Stewart 等,

1995; Veinot 和 Edwards, 1996; Adams 和 Lipshultz, 2005)。受照大血管内皮细胞早期炎性改变, 导致单核细胞黏附并转移到内皮下间隙。胆固醇升高时, 入侵的单核细胞转化为活性巨噬细胞, 吞噬脂质并在内膜内形成脂肪条纹, 从而引发动脉粥样硬化。大动脉, 例如冠状动脉和颈动脉最容易形成动脉粥样硬化斑块, 特别是在分叉处(分支点)。炎性细胞因子也刺激肌成纤维母细胞的增殖, 导致动脉管腔进一步缩小。

(232) 动物实验研究表明,  $\geq 2$  Gy 的照射与微血管和大血管内皮细胞内各种炎性细胞因子和黏附分子的表达增加有关(Schultz-Hector 和 Trott, 2007; Little 等, 2008)。一旦并发胆固醇水平升高, 将加速动脉粥样硬化, 导致硬化病变大小和数量均有所增加, 并诱发富含巨噬细胞的不稳定斑块, 而不是形成稳定的胶原斑块(Vos 等, 1983; Tribble 等, 1999; Pakala 等, 2003; Stewart 等, 2006)。这种不稳定斑块更容易破裂而导致致命性心脏病发作或卒中。

(233) 相反,  $0.1\sim 0.6$  Gy 全身照射可抑制大鼠血管内皮细胞内白细胞的黏附(Arenas 等, 2006), 而  $0.025\sim 0.05$  Gy 照射则在 ApoE-/-小鼠中对动脉粥样硬化的发展有一定的防护作用, 特别是在低剂量率时效果更明显(Mitchel 等, 2011)。这说明辐射诱导的动脉粥样硬化呈非线性剂量反应关系。这可能与超低剂量职业照射( $0.02$  Sv)时心血管保护效应的一些流行病学观察有关, 但是剂量较大时会产生有害影响( $0.2$  Sv)(Vrijheid 等, 2007)。

(234) 辐射诱导的心肌损害主要是由大剂量照射后微血管损伤, 导致炎症和血栓形成、毛细血管损失、局灶性缺血和间质纤维化造成的(Adams 等, 2003; Schultz-Hector 和 Trott, 2007)。由于瓣膜没有血管, 微血管损伤无法解释辐射性瓣膜疾病。这种损害可能是瓣膜周围心肌血管内皮细胞损伤晚期导致纤维化的结果。目前, 尚不清楚照射后经常出现的传导异常和心律失常(Adams 等, 2004)是否与心肌自律功能障碍或心输出量减少的代偿有关。

(235) 对心脏进行大剂量照射( $>40$  Gy 的分割剂量)后, 有可能在 6 个月内形成急性心包炎(心包腔内富含蛋白质的渗出液)。该问题可及时消退, 但也可能发展为纤维蛋白沉积, 导致心包增厚和慢性缩窄性心包炎。

(236) 低剂量照射后, 心脏最先出现毛细血管内皮细胞功能变化, 导致淋巴细胞黏附和外渗。接下来是血栓形成、微血管阻塞、毛细血管密度降低, 伴随内皮细胞标志物——碱性磷酸酶的损失(Fajardo 和 Stewart, 1970; Lauk, 1987; Schultz-Hector, 1992; Fajardo 等, 2001)。虽然剩余的毛细血管内皮细胞会加快增殖速度来应对损伤(Lauk 和 Trott, 1990), 但不足以维持其功能。毛细血管数量逐渐减少, 最终导致缺血、心肌细胞死亡和纤维化。

(237) 照射约 10 周后出现心肌变性, 与大鼠心脏功能降低的首发病变一致。然而, 尽管心肌变性持续增加, 但在出现致命的充血性心脏衰竭之前, 心功能不会进一步降低(Schultz-Hector, 1992)。相反, 离体心脏的每搏输出量和心肌收缩力降低速度会加快(Franken 等, 1997), 其原因可能是体内代偿机制掩盖了心功能损害的程度。

(238) 实验研究表明, 毛细血管网的放射性损伤是照射后心肌变性和心脏衰竭的一个重要因素(Schultz-Hector 和 Trott, 2007)。这一结论在临床研究中得到了验证, 即乳腺癌患者在放疗后 6 个月至 5 a 内表现出区域灌注缺损(Gyenes 等, 1996; Seddon 等, 2002; Marks 等, 2005)。对家兔、大鼠和犬进行的实验研究还表明,  $16\sim 20$  Gy 心脏单次照射会在  $70\sim 100$  d 内诱发渗出性心包炎(Fajardo 和 Stewart, 1970; Gavin 和 Gillette, 1982; Lauk 等, 1985; McChesney 等, 1988)。这与水肿、纤维化增厚、心外膜和心包粘连有关, 可能归因

于间皮细胞死亡。

(239) 如上所述,对部分或整个心脏进行中高剂量照射,如胸部放疗后,引起心血管损害的潜在原因可能是微血管变化和动脉粥样硬化的加速。但全身低剂量照射后的心血管效应也可能由其他机制导致。如在原子弹爆炸幸存者中发现,炎性细胞因子的持续增加和 T 淋巴细胞介导免疫力的长期损害(Kusunoki 等,1999; Hayashi 等,2003)也可能是诱发因素。也有研究推测,低剂量照射后,辐射诱导的基因组不稳定(Schultz-Hector 和 Trott, 2007)或单核细胞杀伤,以及单核细胞趋化蛋白 1 水平提高(Little 等,2010)也可能促进动脉粥样硬化的发生和发展。

## 2.5.5 小结

(240) 从日本原子弹爆炸幸存者寿命研究队列中获得的数据显示,循环系统疾病的死亡率呈现超额危险。根据线性模型,1950—2003 年间,心脏疾病的 ERR/Gy 估计为 0.14 (95% CI: 0.06 ~ 0.23) (ICD9 代码: 390-398、402、404、410-429),而脑血管疾病为 0.09 (95% CI: 0.01 ~ 0.17) (ICD9 代码: 430-438)。虽然心脏疾病方面的数据更倾向于支持线性关系,但其剂量-响应曲线的形状还是与线性、LQ 和平方关系均相一致。心脏疾病剂量-效应阈值的最佳估计值为 0 Gy(即没有阈值; 95% CI: <0 ~ 0.5 Gy),而脑血管疾病为 0.5 Gy。

(241) 一些(但不是所有)意外或职业全身照射人群也有循环系统疾病的超额危险,但是,辐射与循环系统疾病之间的关联性由于混杂因素(至少在某种程度上)而存在较大的不一致性。低于 0.5 Gy 照射的剂量-反应曲线模型,目前尚存在较大的不确定性。

(242) 心脏接受平均剂量为 1~2 Gy(等效单次剂量,修正剂量分割效应后)放疗的患者,存在心脏疾病超额危险。低剂量照射后,心血管疾病的超额危险在 10~20 a 后才变得明显。因此,进行危险评估需要长期的随访研究。

(243) 辐射导致的心脏疾病是由于:① 心肌微血管损害导致局灶性心肌变性和纤维化;② 加速大血管动脉粥样硬化造成的。

## 2.6 眼

### 2.6.1 解剖特点和增殖的组织

(244) 晶状体是一种光学透明的无血管组织,依靠房水和玻璃体液提供营养(Harding 和 Crabbe,1984)。其解剖结构独特,前面面向角膜的一侧覆盖着一层上皮细胞,含有底层晶状体纤维细胞的祖细胞(Witz 和 Jaffe,1992)。晶状体被基底膜完全包围,称为“晶状体囊”。晶状体的透明度取决于晶状体纤维细胞的适当分化,而晶状体纤维细胞来自于晶状体前极上皮细胞层的祖细胞的增殖。在整个生命周期中,上皮细胞位于晶状体外周的生发区,分裂并分化为成熟的晶状体纤维细胞。这些终末细胞不含细胞核和线粒体,依靠覆盖的上皮细胞层运输营养物质、产生能量和防止有害物质的影响。晶状体则在整个生命过程中持续生长,进入青春期时大大减缓,其重量最终达出生时的 3 倍(Kleiman 和 Worgul,1994)。

由于晶状体的独特解剖结构,破坏上皮细胞层的完整性可能导致白内障(Cogan 等,1952; Von Sallmann,1957;Worgul 等,1989)。

(245) 在胚胎发育早期,晶状体的生长完全取决于位于其前部、赤道附近的一个约 60 个细胞宽的细胞带,称为“生发区”。在晶状体中心区域,细胞在一般生理状态下不会分裂,处于相对静止期(Von Sallmann 等,1962;McAvoy,1978),但中心区域中的细胞在维持晶状体代谢和平衡中发挥着重要作用(Kuck,1970)。终末细胞分裂后,生发区的细胞向赤道方向迁移并精确排列,称为“子午线”,并开始分化为成熟的晶状体纤维细胞。有丝分裂的持续时间只有 1 h,而且人晶状体上皮细胞数量在出生两周后即保持不变(Von Sallmann,1957),约每 8 h 则会产生一层新的纤维细胞。所有哺乳动物的晶状体性质基本相同。随着年龄的增长,纤维细胞的形成速率会有所降低,但不会停止(Harding 等,1971)。

## 2.6.2 白内障的形成

### 背景

(246) 起初晶状体的主要病理表现为浑浊,在其晚期阶段则称为“白内障”(Van Heyningen,1975)。白内障主要有三种形式,取决于浑浊在晶状体中的解剖位置:皮质性白内障,主要累及外层的新形成的晶状体纤维细胞;核性白内障,最先累及胚胎和胎儿期的纤维细胞;后囊下(PSC)白内障,因移行区上皮细胞的发育不良,导致后极浑浊(Kuszak 和 Brown,1994)。

(247) 白内障是世界上导致失明的首要原因,尤其在无法及时手术治疗的欠发达国家(世界卫生组织规划咨询小组,1989 年;Thylefors,1999;Shichi,2004)。2 500 多万盲人和 1 亿 1 900 多万视障人士受到白内障的困扰(Thylefors 等,1995;Arnold,1998;Thylefors,1999;WHO,2004)。60 岁以上人群中,96%以上的人有晶状体浑浊(Luntz,1992)。治疗白内障的唯一办法就是手术摘除;在美国,12%的医保预算用于白内障手术,60%的医疗费用与视力有关(Stark 等,1989;Ellwein 和 Urato,2002)。随着人类寿命的不断延长,预计未来多年内白内障手术的社会负担会进一步加重(Kupfer,1985;WHO,1997;Congdon 等,2004;EDPR 小组,2004)。

(248) 眼晶状体是人体辐射敏感性最高的组织之一(Brown,1997;Ainsbury 等,2009)。比较眼各组织的放射敏感性,辐射剂量为 0.2~0.5 Gy 时,可检测到晶状体的变化,而其他组织则在 5~20 Gy 的急性或分割照射后才发生变化。

(249) 眼受照会导致晶状体的变化,引起白内障(Cogan 和 Donaldson,1951;ICRP,1969;Merriam 和 Worgul,1983;NCRP,2000;Kleiman,2007)。晶状体浑浊的早期通常不会导致视觉障碍,但随着受照剂量的增加和时间的延长,视力变化的严重程度可能会逐渐上升,直至视力受损,需手术治疗(Merriam 等,1983;Lett 等,1991;NCRP,2000;Neriishi 等,2007)。病程的长短与受照剂量呈负相关。

(250) 尽管历史上有大量放射性白内障的文献记载(Bellows,1944;Ham,1953;Lerman,1962;Radnot,1969;Bateman,1971;Merriam 等,1972;Worgul 和 Rothstein,1977;Koch 和 Hockwin,1980),但目前对于受照剂量与放射性白内障之间的关系仍然有很大的不确定性,这关系到辐射危害的评估。当前关于眼的导则认为,放射性白内障属于确定性效应,需要在晶状体浑浊之前确定剂量阈值(ICRP,1991a,b;NCRP,2000)。ICRP 已公布,慢

性照射引起晶状体浑浊的剂量阈值为 5 Sv, 而急性照射则为 0.5~2.0 Sv(ICRP, 2007)。ICRP 和 NCRP 已报道了视力障碍性白内障的剂量阈值为 2~10 Sv(单次照射), 长时间照射的剂量阈值为 >8 Sv(NCRP, 1989; ICRP, 2007)。然而, ICRP(2007 年)在其最新的建议书中指出, 最新的研究表明眼晶状体的放射敏感性可能比以前预计的高, 因此, 关于眼视力受损的放射敏感性, 期望有新的数据发表。

(251) 近年来一些新的研究表明, 接受低于假设阈值的低剂量电离辐射的人群, 患白内障的风险较高。例如, 受到明显低于 2 Gy 的照射时即可产生剂量相关的晶状体浑浊, 包括 CT 扫描(Klein 等, 1993)或放射治疗的患者(Wilde 和 Sjostrand, 1997; Hall 等, 1999), 宇航员(Cucinotta 等, 2001; Rastegar 等, 2002; Chylack 等, 2009)、原子弹爆炸幸存者(Nakashima 等, 2006; Neriishi 等, 2007)、台湾“污染屋”居民(Chen 等, 2001b; Hsieh 等, 2010)、切尔诺贝利核事故受害者(Day 等, 1995; Worgul 等, 2007)、放射科技师(Chodick 等, 2008)、介入放射科医师(Junk 等, 2004)和介入心脏病医师(Kleiman 等, 2009; Vañó 等, 2010)。这些人类流行病学研究以及最近的动物放射性白内障实验表明, 接受明显低于假设阈值的电离辐射之后, 也可能会出现白内障。这些研究对于接受放射诊疗的患者和职业性受照人员, 如介入医疗人员、核工业工作人员、航天员等具有重要的意义。

(252) 然而, 并非所有的最新研究都支持放射性白内障的低阈值结论。蓝山眼科研究(Houriham 等, 1999)并未在进行 CT 扫描和白内障患者中发现剂量与白内障之间的相关性, 虽然这些剂量可能都小于 0.10 Gy, 但阈值介于 0.10 和 0.50 之间也不能被排除。同样, Chmelevsky 等(1988)也不认同接受<sup>224</sup> Ra 治疗的患者晶状体浑浊剂量零阈值的概念。Guskova(1999)在复核俄罗斯核工业数据时, 并未发现长期接受累积剂量低于 2 Gy 的电离辐射与白内障的形成间存在相关性。

(253) 剂量阈值的概念不仅对危险评估至关重要, 而且对放射性白内障发病机制的研究也很重要。值得注意的是, 早期放射性白内障的研究一般随访时间都较短, 而且未考虑低剂量时发病潜伏期延长的情况, 也没有足够敏感的方法来检测早期晶状体的变化, 而且剂量低于几 Gy 的研究对象也相对较少(Leinfelder 和 Kerr, 1936; Cogan 和 Dreisler, 1953; Cogan 等, 1952; Merriam 和 Focht, 1962)。另外, 用于检测辐射相关晶状体浑浊的方法也存在较大的差异性。包括后映照检查、检眼镜检查、传统裂隙灯检查和向甫鲁成像法(Scheimpflug imaging)。流行病学研究包括采用患者自述、晶状体浑浊病历记录和白内障摘除手术率等方法。晶状体浑浊的评分系统也各不相同, 包括晶状体浑浊评分系统(LOCS)II、LOCS III、Merriam-Focht、改进的 Merriam-Focht、局部晶状体缺陷(FLD)系统等。同时, 对于放射性白内障的准确定义, 临床医师和研究者之间也存在差异, 而且对于所有可检测到的晶状体病变, 经过足够的时间后, 是否最终都将发展成为视力障碍也存在不同的看法。因此, 人们应该认识到, 辐射防护的目的是为了防止临床意义上的有害的组织反应, 同时, 应在考虑社会因素的基础上, 将随机性<sup>①</sup>效应限制在可以接受的水平。目前电离辐射的导则是基于陆地照射的, 而太空辐射相对难以减少, 而且不可能完全避免, 因此, 允许宇航员的年剂量比地面工作人员的建议剂量高, 虽然他们的终生职业危险限值是相等的。(NCRP, 1989, 1993, 2000)。

① 译者注:原文不妥,此处译为随机性效应。

## 晶状体病变的检查和定量

(254) 最早的放射性晶状体病变是用裂隙灯观察到晶状体囊上有乳白色光泽(Worgul 等,2007),随后在晶状体后极部出现小空泡和弥漫性点状浑浊。

(255) Merriam-Focht 技术(Merriam 和 Focht,1962),是一种重要的评分方法,已被广泛应用,几十年来已进行了轻微的修改(Merriam 和 Worgul,1983;Worgul,1986;Brenner 等,1996;Kleiman,2007;Worgul 等,2007;Vano 等,2010)。该方法的依据是放射性白内障发展的连续性和渐进性的特点。Merriam-Focht 评分方法专门用于检测辐射导致的早期晶状体病变。裂隙灯检查可识别白内障至少 4 个易区分的阶段。这些形成了衡量白内障严重程度的定量分类系统的依据。例如,如果少于 10 个点或出现 5 个空泡,则评为白内障 0.5 期;如果大于 10 个点,但前极区是透明的,则评为白内障 1.0 期。白内障持续发展导致后极病变,包括前极囊下区,最终导致视力障碍。第 2 期及以上均与视力障碍有关,而第 2 期以下的浑浊阶段通常不会视为视力病变。白内障评分系统可持续记录直至晶状体全部浑浊。在对切尔诺贝利核事故“清理者”的研究中,就采用了此方法(Worgul 等,2007)。

(256) 另一种评分系统 FLD,是采用后部反光照射法和横向照射法,对晶状体后极、晶状体核和皮层区域的轻微点状浑浊、薄片和空泡进行累计评分(Day 等,1995;Chen 等,2001b)。

(257) 另一种是对晶状体核区采用数字化 Scheimpflug 狹缝成像,对皮质和 PSC 区进行后部照明法成像,得出代表各个浑浊区的相对面积的数值(Chylack 等,2009)。

(258) 一种常用的、可对各种病因引起的白内障进行定量的方法是 LOCS II (Chylack 等,1989)或 LOCS III (Chylack 等,1993)系统。LOCS III 方法比较简单且准确,将患者的晶状体图像与表示晶状体核、皮层和 PSC 白内障的不同程度的标准照片进行比较,从而对白内障类型和严重程度进行主观评级。这种方法已被用于日本原子弹爆炸幸存者的研究中(Minamoto 等,2004;Nakashima 等,2006)。但要注意的是,LOCS III 方法不能对早期后极晶状体的病变进行评分,例如通常与放射性晶状体初期损伤相关的斑点、圆点和液泡。

(259) 图 2.7(左图)显示了人体放射性白内障的典型向甫鲁图像,而图 2.7(右图)所示为放射性晶状体后极病变的典型背部反光照射图。

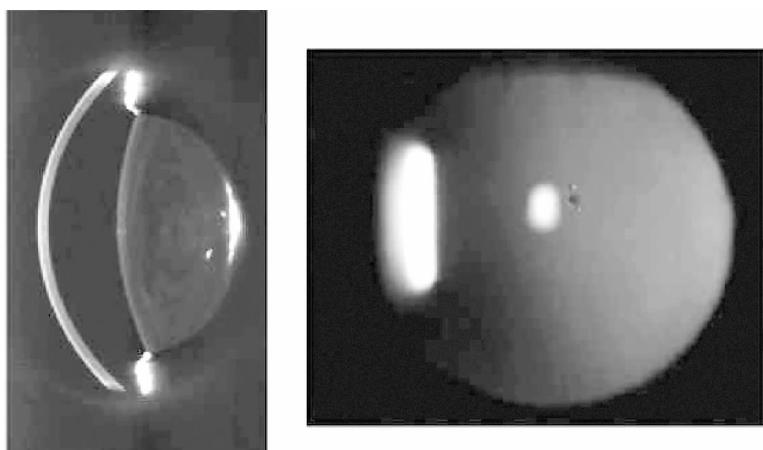


图 2.7 向甫鲁裂隙灯生物显微镜下人眼晶状体后极囊下放射性白内障的典型图像(左图)和放射性晶状体后极早期病变的背部反光照射图像(右图)

(260) 放射性白内障的临床病理学改变有其特征性,而且所有脊椎动物都比较相似。起初通常沿视轴出现浑浊,多发于PSC区。白内障的发病率在60岁以下人群中普遍较低,PSC白内障在任何年龄段的白内障类型中只占一小部分(EDPR小组,2004;Varma和Torres,2004;Klein等,2008)。PSC白内障的发生随年龄的增长有所增加(Varma和Torres,2004)。其他环境因素也可能导致PSC白内障的形成,例如皮质类固醇激素治疗(Urban与Cotlier,2006)、慢性葡萄膜炎(Worgul和Merriam,1981)、糖尿病(Jeganathan等,2008),或半乳糖血症(Beigi等,1993),辐射通常与此类晶状体浑浊有关(Cogan等,1952;Worgul等,1976;Merriam和Worgul,1983)。而阳光、紫外线(UV)或红外线照射产生的白内障通常与表面皮质浑浊相关(Robman和Taylor,2005;见第257和258段)。同样,吸烟也是某些晶状体浑浊类型的危险因素,尤其与核性白内障的相关性更强(West等,1989;Hiller等,1997;Robman和Taylor,2005)。另外,应当特别指出的是,前极囊下和皮质病变也与电离辐射相关(Hall等,1999;Minamoto等,2004;Nakashima等,2006;Chylack等,2009;Blakely等,2010)。

(261) 无论病变解剖部位在何处,其发展速度在很大程度上取决于受照剂量并被受照者的年龄所修饰(Merriam和Focht,1962;Merriam等,1972;Merriam和Szechter,1973、1975)。在婴幼儿时期晶状体生长迅速,上皮细胞对电离辐射最为敏感。动物实验表明,一旦过了青春期,受照剂量 $<3$  Gy时,年长者形成白内障的速度较快,且发病时间也较短(Merriam和Szechter,1975)。放射性白内障与剂量呈负相关,并依赖于受损晶状体上皮细胞分裂、异常分化及迁移至后极的速度(Worgul和Rothstein,1975)。

(262) 因红外线产生的白内障,仅在玻璃吹制工和火炉工中发现过。其原理可能涉及热机制、和/或虹膜或角膜的热传导(Okuno,1994;Vos和Norren,2004)。在人类,其初始和急性期病理表现通常为前囊带状区的特征性剥脱样改变(Karp等,1991;Brown和Bron,1996)。有研究表明,辐射后PSC白内障和其他类型的晶状体浑浊的病变发展速度可能较慢,前囊和周边皮质病变的发生似乎早于晶状体后极病变,但相关证据尚不足。在家兔动物模型中,急性照射主要与前囊病变有关(Pitts和Cullen,1991)。Vogt(1932)、Goldmann(1933)T和Langley等(1960)报道了晶状体前极皮质区的初期病变,而后极病变多发生在浑浊的晚期。在辐射引起的白内障中,尚未发现晶状体病变的时间顺序。红外白内障形成的热机制说明其病因涉及蛋白质变性及错误折叠,而与电离辐射所致的晶状体上皮细胞的异常分化无关。目前,红外线照射对放射性白内障的影响尚不清楚。

(263) 流行病学证据表明,UVB照射与皮质性白内障的发生具有相关性(Taylor等,1988)。晶状体的鼻下象限发生白内障的风险最大(Schein等,1994),这可能与眼的光学特性以及阳光和紫外线主要从鼻和皮肤反射至晶状体的该区域有关(Coroneo等,1991)。有人以原子弹爆炸幸存者为研究对象,就紫外线对放射性白内障的影响进行了研究(见第267段)。

### 剂量响应和白内障的阈值

(264) NCRP和ICRP制定的眼部辐射防护标准均是以下列假设为前提,即:假设放射性白内障是确定性效应,而且仅在超过阈值剂量时出现。目前,对于可检测到的晶状体浑浊,急性照射的剂量阈值为0.5~2 Gy,慢性照射为5 Gy(ICRP,2007)。对于视力障碍性白内障,急性照射的剂量阈值在2~10 Gy之间,慢性照射为8 Gy。然而,最近一系列的实验

和流行病学研究表明,这些阈值可能过高,而且放射性白内障可能是随机的。在某种程度上,这些数据的重新评估是基于假设进行的,即假设可检测的浑浊经过一定的时间会发展为视力障碍。

(265) 如果放射性白内障存在零阈值,那么目前针对工作人员和公众的辐射防护标准是不足的。因此,视力障碍性白内障的形成是否是辐射的一种随机性效应,这一点对辐射危险的评估组织非常重要;该问题需在将来通过动物实验结合人类流行病学资料予以解决。

(266) 在微观水平上,辐射对晶状体单个上皮细胞或纤维细胞的损伤可能导致晶状体透明度的局部小面积变化,因此是一种随机事件。接受低或高 LET 辐射的动物晶状体皮质上小离散点数量与辐射剂量之间的线性关系为该假说提供了证据(Di Paola 等,1972)(图 2.8)。Di Paola 等认为,这些轻微浑浊的积累和凝聚导致受损晶状体纤维细胞集落形成更大的晶状体缺陷,最终导致临床可见的浑浊。Chylack 等在对美国航天局宇航员的白内障研究中,采用了类似的方法来对 PSC“中心”计分,提出宇宙射线暴露与 PSC 白内障面积之间具有相关性(Chylack 等,2009; Blakely 等,2010)。使用这种方法时,如果受损细胞达到一个最低数量才能在临床观察到晶状体浑浊现象,说明这就需要剂量阈值,因此,放射性白内障可以被归为“确定性”效应(见图 2.8 中的虚线)。另外,还需注意,虽然病变发生的频率是受照射剂量的函数,但没有直接证据表明,病变的严重程度具有剂量依赖性。

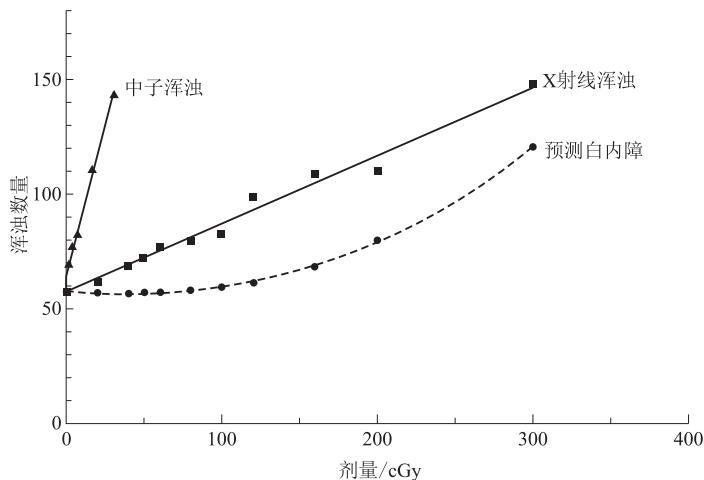


图 2.8 250 kVpX 射线或 14 MeV 中子导致小鼠晶状体浑浊的数量  
摘自 Di Paola 等的报道(1978)。当白内障是由晶状体细胞的累积损伤所致,  
虚线(由本文研究人员添加)表示预测产生白内障的 X 射线的剂量曲线

(267) 另一方面,放射性白内障的形成可能因单个晶状体上皮细胞的损伤造成。这个受损的细胞分裂和分化后,产生缺陷性晶状体纤维细胞群,这些细胞群均为受损晶状体上皮细胞祖细胞的后代。Rothstein 等的动物实验研究证实了这一假说,如果抑制晶状体上皮细胞的分化(Rothstein 等,1982; Holsclaw 等,1989、1994),或防止分化中的晶状体上皮细胞接受照射(Alter 和 Leinfelder,1953; Puntenney 和 Schoch,1953; Leinfelder 和 Riley,1956; Pirie 和 Flanders,1957),均不会出现放射性白内障。这说明放射性白内障的形成可能是随机的。只有当晶状体上皮细胞先前出现了 DNA 损伤,才会形成放射性白内障。大量的人

类流行病学资料以及动物模型(载于第 2.6.4 节)为放射性白内障“随机性效应”理论提供了证据。

### 2.6.3 流行病学研究

(268) 晶状体可重复进行无创性检测,这有利于对低剂量辐射进行长期研究。对低剂量照射人群白内障的发病和发展进行的流行病学研究,有助于减少对放射性白内障剂量阈值概念的不确定性。上述研究也有助于明确目前的剂量限值是否适合,有利于进一步了解放射性白内障与人体健康和辐射敏感性之间的相关性(见表 2.4)。

表 2.4 支持或质疑放射性白内障低阈值或零阈值模型的人类流行病学研究

支持低阈值或零阈值的研究	
诊断程序	Klein 等(1993)
放疗	Albert 等(1968)、Wilde 和 Sjostrand(1997)、Hall 等(1999)
宇航员	Cucinotta 等(2001)、Rastegar 等(2002)、Chylack 等(2009)
原子弹爆炸幸存者	Minamoto 等(2004)、Nakashima 等(2006)、Neriishi 等(2007)
台湾“污染屋”居民	Chen 等(2001b)、Hsieh 等(2010)
核电厂工作人员	Jacobson(2005)
切尔诺贝利核事故清理者	Day 等(1995)、Worgul 等(2007)
医务人员	Worgul 等(2004)、Chodick 等(2008)、Kleiman 等(2009)、Vañó 等(2010)
质疑低阈值或零阈值的研究	
诊断性程序	Hourihan 等(1999)
放疗	Chmelevsky 等(1988)
核电厂工作人员	Voelz(1967)、Guskova(1999)、Mikryukova 等(2004)、Okladnikova 等(2007)

(269) 一篇流行病学文献综述指出,一些研究结果支持无剂量阈值的观点(Shore 和 Worgul, 1999)。关于白内障的剂量阈值,其关键问题之一是,是否有足够的低剂量辐射相关的晶状体透明度改变的证据,以制定标准并对白内障进行危险估计。这还要证明该晶状体病变最终会发展为视力丧失或对比敏感度的变化,需要手术摘除浑浊的晶状体。虽然一些实验和动物研究数据表明,放射性晶状体浑浊可能随着时间的推移而发展为视力障碍,但这个问题仍存在争议。

#### 原子弹爆炸幸存者

(270) Neriishi 等对接受白内障手术的原子弹爆炸幸存者进行了剂量响应和阈值的研究。(Neriishi 等,2007)。这些研究结果首次记录了人体接受低剂量辐射多年后,临床上的相关视力障碍。研究人员报道,需要手术的白内障发病的剂量-响应关系非常明显,1 Gy 时的 OR( $OR_{1\text{ Gy}}$ )为 1.39(95% CI: 1.24~1.55),而且剂量响应曲线没有明显向上弯曲的迹象。剂量阈值分析发现,调整年龄、性别、糖尿病和其他潜在干扰因素后,最佳估计值是 0.1 Gy(95% CI<0~0.8 Gy)。该值明显低于目前 5 Sv(ICRP)和 2 Sv(NCRP)的视力障碍性晶状体病变阈值。应注意的是,该项研究过程(2000—2002 年)中,最年轻的原子弹爆炸幸存者只有 55 岁,而白内障手术患者的平均年龄为 73 岁,这说明,在未来几年内,可能会出

现其他手术病例。研究人员指出,他们的数据与 $>0.8\text{ Gy}$ 的剂量阈值不相符。

(271) 上述研究结果可与未接受过白内障手术的原子弹爆炸幸存者的早期晶状体浑浊研究进行比较,为其提供支持。这些人群接受了更为主观的裂隙灯检查,以评估其放射性晶状体病变。Otake 和 Schull(1982)进行的早期研究采用了原子弹爆炸 19 a 后幸存者的白内障数据,估算放射性白内障剂量阈值为 1.5~2.0 Sv。

(272) 最近,Minamoto 等人(2004)报告了 2000—2002 年间对 913 人进行检查的结果,其中,大部分人在原子弹爆炸时年龄不足 13 岁。研究采用裂隙灯和后部反光照明法对来自广岛和长崎的 54~94 岁(平均 64.8 岁)之间的人员进行了检查,并采用 LOCS II 法进行了评级。受照剂量依据 DS86 剂量计。结果表明,在对城市、性别、年龄和吸烟调整后,随着剂量的增加,皮质和 PSC 白内障明显增加。广岛和长崎原子弹爆炸幸存者的白内障发病率存在较大差异,这促使研究人员在最近的研究中考虑了紫外线对眼的影响(Minamoto 等,2011)。数据显示,长崎居民的白内障多发于鼻下象限,而广岛居民的白内障发病位置未见非电离辐射特异性。就 UVA 和 UVB 水平而言,城市差异模型表明 UVB 模型比 UVA 模型更合适,这表明,UVB 可能成为城市间差异的原因之一。目前的研究表明,受试者的地理位置、调查时期和户外活动都可能是 UVB 影响放射性白内障的重要因素。

(273) 2006 年,采用最新的 DS02 剂量计对数字化晶状体图像进行进一步分析,并结合部分宫内受照人群的资料,估算皮质性白内障的最佳剂量阈值为 0.6 Gy(90% CI <0~1.2),而 PSC 白内障的最佳剂量阈值为 0.7 Gy(90% CI <0~2.8)(Nakashima 等,2006)。应该注意的是,对原子弹爆炸幸存者进行的研究仅为急性照射人群的低阈值或零阈值提供了流行病学支持,并不适用于慢性受照人群。

#### 切尔诺贝尔核事故清理者

(274) 对因切尔诺贝尔核事故而接受照射的人群进行的晶状体检查,为长时间、低剂量照射提供了重要的流行病学资料,且受照剂量类似于原子弹爆炸幸存者接受的照射。大量动物和人类试验数据表明,低 LET 分割照射导致白内障的患病率明显降低(Merriam 和 Focht,1962;Di Paola 等,1978;Worgul 等,1989)。

(275) 乌克兰/美国切尔诺贝尔眼科研究中心(UACOS)(Worgul 等,2007)的发现为降低白内障剂量阈值提供了新的数据支持。研究者对 8 607 名事故后放射性物质清理者的白内障的发生和发展情况进行了纵向研究,采用传统的裂隙灯对受试者进行检查。同时记录了这些受试者在事故后第 12 a 和第 14 a 的低剂量照射数据。受试者几乎全是男性,受照时的平均年龄为 33 岁,因此在受照前患有任何类型晶状体浑浊的可能性很低。第一次检查时(照射 12 a 后,平均年龄为 45 岁),发现白内障发病率为 30%,出现 1 期浑浊的发病率为 20%。虽然没有出现视力障碍,但由于年轻人群患白内障的危险性相对较低,而他们已经出现的这些晶状体早期病变表明,大多数清理者接受的小剂量照射已开始引起晶状体病变。混杂因素均纳入了该项研究中,包括年龄、吸烟、糖尿病,皮质类固醇的使用及职业性危险化学品或紫外线暴露。

(276) 晶状体 1 期浑浊表现出一定的剂量反应关系,包括 PSC( $OR_{1\text{ Gy}} 1.4, 95\% \text{ CI}: 1.0~2.0$ )和皮质浑浊( $OR_{1\text{ Gy}} 1.5, 95\% \text{ CI}: 1.1~2.1$ )。较严重浑浊(第 2~5 阶段)发病率的数据也提示危险性增加( $OR_{1\text{ Gy}} 1~8, 95\% \text{ CI}: 0.9~3.7$ ),但没有统计学意义,这可能是因为能发展到这些阶段的人数相对较少。核性白内障未观察到剂量相关性( $OR_{1\text{ Gy}} 1.07$ )。

分析得出 1 期 PSC 和皮质性白内障的最佳剂量阈值约为 0.35 Gy, 其置信区间排除了 $>0.70$  Gy 的可能。这些研究结果不支持目前慢性照射导致晶状体浑浊剂量阈值 5 Gy 的观点, 进一步表明放射性白内障的剂量-效应阈值应小于 1 Gy。

(277) 放射性白内障的潜伏期与受照剂量呈负相关, UACOS 的队列随访有利于进一步确定放射性白内障的剂量阈值。另外, 由于清理者的平均年龄只有 53 岁, 而且 94% 的人员的受照剂量小于 0.40 Gy, 因此, 未来几十年间进行的眼部检查有可能为放射性白内障估计阈值提供更精确的统计支持。

#### 苏联捷恰河和其他类似设施的研究

(278) 对于因马亚克钚生产工厂或苏联其他类似设施的运行而意外受照的人员来说, 要获得其眼科研究的详细信息比较困难。目前, 有人将捷恰河地区受照的工作人员和居民组成了几个队列, 并进行了长期的健康和流行病学调查 (Kossenko 等, 2005; Azizova 等, 2008), 但尚无眼部健康或放射性白内障发生发展的相关报道。

(279) 一些英文出版物、会议报道和俄文文献摘要提供了关于受照个体患眼部疾病的信息。例如, 有会议论文摘要指出, 1951—1999 年间, 研究者对 1950—1952 年间居住在捷恰河附近、受到辐射污染的约 30 000 人进行了眼部检查 (Mikryukova 等, 2004), 结果发现白内障是最常见的病理类型, 占 26%。研究者对因辐射引起的所有眼部疾病的 ERR 进行了评估, 结果表现为弱相关, 也并未得到患白内障或任何其他眼部疾病的各自危险。

(280) Guskova(1999) 在对俄罗斯马亚克等地的医学发现总结后提出, 2~10 Gy 的急性照射往往导致 PSC 白内障, 同时伴有视力丧失; 而相同剂量的慢性照射则不会导致白内障、视力障碍或任何类型的眼部病症。但是, 文中未对特定类型的照射和/或个案进行描述, 也没有提供支持性的参考文献。

(281) 据报道, 在被诊断为 ARS 的 37 位马亚克工厂工作人员中, 他们的初始急性辐射反应已经恢复, 但有一例出现职业相关的放射性白内障 (Okladnikova 等, 1994)。该患者在 35 a 前接受了总剂量超过 3 Gy 的  $\gamma$  射线和中子源组合照射。研究人员发现, 在 1 828 名确诊患有 ChRS 并接受累积总剂量为 0.5~8 Gy 的  $\gamma$  射线 (最多为 2~3 Gy/a) 外照射或  $\gamma$  射线外照射合并 $^{239}$ Pu 内照射的患者中, 并无放射性白内障的病例。照射后, 这些人接受了长达 35 a 的随访, 而且定期接受全面体检。随访期间, 许多患者死于各种癌症和心脏病, 但没有提供眼科检查的细节信息。

(282) 相比之下, 在受到中子辐射并患有 ARS 的马亚克工厂工作人员中, 有 3 例出现放射性白内障 (Mikhailina 和 Vinogradova, 1992)。还有一位两侧白内障致盲的女性病例, 该患者接受了 7~12 Gy 的急性中子照射, 数年后出现视觉障碍 (McLaughlin 等, 2000; Azizova 等, 2005)。后来一份关于 700 名已故马亚克工作人员组织标本的研究报告指出, 共发现 6 例职业性白内障, 其中 3 例患有 ChRS, 1 例患有职业性肺纤维化 (Muksinova 等, 2006), 但未提供白内障类型、潜伏期、视力障碍、照射剂量范围或其他细节。该报告与 Okladnikova 等 (1994) 的观点相反。Okladnikova 的研究发现, 在患有皮肤辐射综合征患者中没有出现放射性白内障的病例。但在没有关于研究人群的详细信息的情况下, 很难将这两项研究进行比较。

(283) 对世界上首个核电厂——APS-1 Obninsk(奥布宁斯克第 1 原子电站)工作人员的长期随访中发现, 仅接受急性照射的工作人员 ( $>4$  Gy) 出现放射性白内障 (Okladnikova

等,2007)。但没有提供具体细节。

(284) 俄罗斯的相关研究表明,受到各种类型射线、大于 2 Gy 急性照射的个体有发生放射性白内障的危险,但并未发现慢性或低剂量照射与视力障碍和/或放射性白内障有关。除了对放射性白内障和视力障碍的定义不同(俄罗斯研究定义的视力障碍更为严重),和/或眼部检查方法、放射性白内障及最终诊断的确认存在明显差异以外,很难将西方进行的各项研究工作相互核查比较。

### 镭照射

(285) 一份放射性白内障病例报告对已摘除的两侧晶状体的组织和形态学变化进行了描述。该患者于 26 a 前受到未妥善屏蔽的镭源的照射(Hayes 和 Fisher,1979)。报告详细地描述了放射性白内障在光学显微镜下和电子显微镜下的形态学改变,是一份非常珍贵的资料。

(286) 该病例每周受照三次,每次几分钟,镭源为 120 mg,历时 11 a。此外,未提供其他有关照射的详细情况(例如,距离、屏蔽情况等)。然而,该病例研究提供了一些关于放射性白内障的潜伏时间的信息,即最后一次照射至手术摘除白内障之间的时长为将近三十年的时间。最大受照剂量可以根据镭源距离受试者眼睛 12 in 处,无任何屏蔽的最坏情况进行估算。裂隙灯检查发现,晶状体前后极区均出现特征性囊下浑浊,但遗憾的是未提供晶状体摘除前关于晶状体病变的信息。因此,前极和后极病变的时间顺序尚不清楚。有趣的是,在前极至后极 250  $\mu\text{m}$  处,发现了一个后极浑浊的中心区域。根据轴距的测量和人眼晶状体的增长率,该区域可能是 30~35 a 前形成的异常晶状体纤维细胞所在部位;同时,晶状体的组织学外观(包括异常分化的上皮细胞)也支持如下理论:放射性白内障是因照射后晶状体上皮细胞的异常分裂和分化造成。

(287) 与之前关于慢性(低 LET)镭外照射(记录有放射性白内障)的研究资料相对照,Chmelevsky 等(1988)发现 20 a 前用<sup>224</sup>Ra 治疗过结核病和强直性脊柱炎的人群有发生放射性白内障的危险。由于 Ra 的性质,晶状体主要受  $\alpha$  粒子的照射,而且对剂量的估算有较大的不确定性(Taylor 等,1988)。该研究对白内障的发病率与每千克体重注射的初始放射性活度进行比较。由于镭在眼组织中的吸收和代谢的不确定(包括晶状体囊对镭的通透性和晶状体上皮的具体吸收剂量),导致无法准确估算晶状体的受照剂量。然而,该人群患有视力障碍的人数比例较大而且还在不断上升,而且大多数晶状体浑浊均为两侧存在,该人群中 58 例放射性白内障患者,其中 25 例发生于 54 岁之前,42 例做了白内障手术。该研究资料来源于患者的病历记录和/或与眼科医师的通讯。仅有 11 例患者采用了裂隙灯检查,其中大多数有 PSC 白内障。作者认为,年轻时确诊的大多数白内障主要源于高剂量照射。把数据按早期和晚期诊断分开后发现,该数据仅在剂量超出初始阈值时呈线性关系。对于诊断时达 60 岁以上的患者,剂量与年龄之间几乎没有相关性。研究人员认为他们的数据与放射性白内障的剂量阈值为 0.5 MBq/kg 的结论一致。但由于该研究未将白内障分为皮质性、核性和 PSC,并且推测年龄相关的晶状体浑浊与照射无关,这两者均削弱了这一结论。

### 儿童群体

(288) 切尔诺贝利核事故受照射儿童群体的晶状体病变研究也支持 UACOS 的研究结果(Day 等,1995)。其累积剂量的估算范围为 0.029~0.086 Sv。与约 800 名未受照的匹配人群相比,在约 1 000 名受照儿童中,亚临床 PSC 发病率(3.6%)出现了小幅但统计学差异

显著的增长,其中,受检时 12~17 岁的男性发病率最高。但应当指出的是,该剂量估算值含有大的固有的不确定性;例如,无个人剂量估算,而以当时的环境照射水平代替。另外,由于受照儿童是来源于他们目前居住的、环境受到污染的村庄,眼科医师知晓谁是受照组和对照组。因此,为了尽量减少观察者偏倚,该研究的检查由两名独立的眼科医师完成。研究人员还指出,由于受照人群选自原来被污染区域的居民,并非事故发生时对所有受照儿童的随机抽样,因此,事故发生后的人口迁移可能以未知方式影响研究结果。另外,做为电离辐射特征性的 PSC 缺陷也提示有一定的因果关系,而这种缺陷通常不会出现在儿童群体中。如果继续坚持对该队列进行眼科检查并重新进行剂量重建,那么,一项精心设计的流行病学研究将为这些结果提供有力的统计学支持。

(289) 在另一个受照的儿童人群(Hall 等,1999)中,研究者把 484 名曾在婴儿时期(<18 个月)接受 X 射线或镭治疗头、面或颈部血管瘤的成人晶状体浑浊的发病率与对照人群(由 89 名年龄相当但未曾接受照射的个人组成,也曾在婴儿时期患皮肤血管瘤,但未接受放射治疗)进行了比较。受试人群采用了 LOCS II 标准,晶状体受照剂量根据患者治疗记录、照片、放疗类型(平面施源器,外置管或针的类型和数量,或 X 射线治疗),以及实验晶状体吸收剂量计算值(使用体模)进行估算。这些人在 35~54 a 前接受过治疗,每个受照者平均接受过两次治疗,平均累积剂量为 0.4 Gy(中位值 0.2 Gy,最大 8.4 Gy)。在受照者中,37% 的人患有各种类型的晶状体浑浊,而对照组仅为 20%。无论受照时的年龄如何,均呈现出剂量-反应关系。在按年龄、剂量率和类固醇的使用情况进行修正后,皮质浑浊的 OR<sub>1 Gy</sub> 为 1.50(95% CI: 1.15~1.95),PSC 浑浊的 OR<sub>1 Gy</sub> 为 1.49(95% CI: 1.07~2.08)。相比之下,核性晶状体病变则没有剂量-反应关系。总之,婴幼儿时期曾接受照射的人员未经修正的皮质和 PSC 浑浊 ERR 分别为 1.35(95% CI: 1.07~1.69) 和 1.50(95% CI: 1.10~2.05)。

(290) 另一项对婴幼儿时期曾因皮肤血管瘤而接受治疗的 20 人(年龄在 30~45 岁)进行的筛查研究发现,未经治疗一侧眼睛出现囊下晶状体病变,该侧晶状体受照剂量估计平均为 0.1 Gy(Wilde 和 Sjostrand,1997)。

(291) 对因居住公寓受到<sup>60</sup>Co 污染而受照的儿童人群进行的研究表明,临床前晶状体病变的 OR<sub>1 Gy</sub> 为 1.18(Chen 等,2001b)。该人群受照剂量在 0.001~1.2 Gy 之间,平均照射剂量为 0.17 Gy(中位数为 0.054 Gy,来源于 Muh-Shy Chen 博士的私人信件。<sup>60</sup>Co 年照射剂量大于 0.005 Gy/a,某些病例的受照时间多于 10 a。最近对这些孩子中的部分人进行的随访(所有人员均小于 23 岁,经过第二次眼科检查)表明,用亚临床 FLD 衡量放射性晶状体病变,其大小和数量均在继续上升,虽然他们几年前已经从污染地搬离(Hsieh 等,2010)。研究人员发现,累积<sup>60</sup>Co 剂量与后极和前极 FLD 总得分之间呈正相关,前极皮质晶状体 FLD 得分增加量高于后极 FLD 得分。在目前已搬离污染环境的儿童群体中,受照 5 a 后此类病变的发展也验证了该人群放射性晶状体的早期病变,表明这种辐射相关的晶状体病变可能持续并随时间的推移而发展。作者指出 5 a 后观察到的 FLD 总分增加值相对应的平均累积剂量估计值为约 0.2 Gy(中位值 0.054 Gy),该值恰好在报告的放射性白内障阈值剂量范围内。

### 头癣治疗患者

(292) 在 20 世纪上半叶,尚未开发出抗真菌药物,头皮癣(头癣)常用 3.0~3.8 Gy 的

X射线脱发治疗(Shore等,2003),最高剂量为6Gy(Ron等,1991),头皮剂量高达8.5Gy(Shore等,2003)。全球可能有约20万人因此而受照(Cipollaro等,1959;Shore等,1976)。在接下来的几十年中,出现了大量有关这些人群的健康效应和病理特点的报道。其中,最引人注目的是1940—1959年间在纽约大学医院接受照射的约11000名以色列移民(例如Modan等,1977;Ron等,1988)和约2000名儿童(Schulz和McCormick,1968;Albert等,1968;Shore等,1976)。尽管患者通常都采用铅箔保护其眼睛,但以前的治疗程序表明晶状体接受的剂量在0.2~0.8Gy之间(Schultz和Albert,1968;Harley等,1976)。儿童头部大小差异及X射线野无法精确定位可能是导致照射差异的原因。

(293) 在1964—1965年间,也就是治疗后约15a,对受照者进行裂隙灯检查后发现,早期后极晶状体病变的发病率增加,这也是电离辐射眼部损伤的特点(Albert等,1968;Shore和Worgul,1999)。虽然这种病变的受损程度比较轻微,但研究人员注意到,囊状乳白色浑浊和光点或轻微浑浊的积累“显著增加”,可能相当于Merriam-Focht分期的第0.5~1.0阶段。在受照者中,有13例“后极皮质下”浑浊,而在未经照射的对照组中仅有两例,估算OR为5.9(Shore和Worgul,1999)。第二次随访研究于照射约25a后的1968—1973年间进行。主要采用邮件调查,调查中未发现受照人群的白内障发病率与对照组人群之间存在任何差异。此次研究不同于以往的详细眼部检查,以往的检查可检测到无视力障碍的早期放射性晶状体病变,而随访调查则要求受访者自行报告任何后续白内障诊断、手术,或相关的视力障碍情况。这也可能是两项研究结果之间存在差异的原因之一。

### 美国放射工作人员

(294) 据Jacobson(2005)报道,美国能源部下属三个核电厂的铀加工厂退休工作人员均出现PSC浑浊发病率上升的情况。研究人员通过电话采访各人的眼科医师获得白内障类型资料,并按照个人剂量记录计算得出体内超铀负荷为0~0.6Sv。该研究中97名受试者的平均年龄为76岁,其中20.6%的人患有PSC白内障(大多为两侧患病)。所有病例的中位剂量为0.168Sv,而未患PSC白内障的受照者为0.089Sv。该人群中接受>0.2Sv(37.5%)照射的病例数明显高于低剂量照射的病例数(15.1%)。

(295) 与该研究相反,Voelz(1967)针对相对较年轻(小于40岁)的约850名职业性接受低剂量 $\gamma$ 和/或中子辐射达15a的核反应堆工作人员进行的研究表明:视力障碍与照射无关,而且该队列中未检测到放射性白内障病例,但没有进一步报道这些人员的长期随访情况。该报道中最大个人受照( $\gamma$ 射线和中子)剂量为25rem(0.25Sv),而所有年龄组的平均剂量为4rem。值得注意的是,10%~36%的人员患有明显年龄依赖性的轻微的(即不影响视力)晶状体病变(PSC浑浊、液泡和多色斑块)。这些受照者的平均累积剂量与无此病变的受照者没有任何差异,这恰恰说明病变是由年龄所致而非辐射效应。这些工作人员的受照剂量远远低于后来Jacobson研究中的剂量(Jacobson,2005),而且检查时的平均年龄要年轻20岁。因此,要对这两项研究进行比较非常困难。

(296) 一份病例报告描述了一名47岁工作人员的后极白内障的临床和组织学特点(Griffith等,1985)。该工作人员可能遭受了 $\beta$ 、 $\gamma$ 和快速中子外照射,以及钚吸入损害。其胶片式剂量计显示,总的职业性全身受照剂量为67rem,而眼晶状体的受照剂量为70~87rem。该病例在工作中手或脸经常受到少量的钚污染,但均经及时清洁处理。在确诊白内障之前,其尿检结果表明当年的全身负荷剂量为2nCi。根据当时的ICRP指南,研究人

员认为他的外照射剂量低于放射性白内障的发展阈值,其<sup>239</sup>Pu的全身负荷剂量也在职业照射限值范围内。另一种解释部分基于动物实验的结果,即研究人员假设,<sup>239</sup>Pu优先滞留在虹膜和睫状体中,密切接触晶状体,这正是白内障发展的促进因素。

### 宇航员

(297) 太空辐射的性质和能量与地球上完全不同,从美国宇航员(Cucinotta 等,2001; Rastegar 等,2002)和军用航空器飞行员(Jones 等,2007)队列获得的数据也表明,低剂量辐射与白内障早发和发病率增加之间有相关性。

(298) 最近,Chylack 等(2009)报道了 NASA 宇航员白内障研究的初步结果。其目的是研究太空飞行、辐射暴露、放射性白内障的发病和/或进展,与各种危险和/或辐射防护的共同决定因素之间的关系。从该研究队列中得出了初步基线结果。该研究对比了研究队列和与之匹配的对照人群的晶状体状况,其中,研究队列由 171 名曾执行太空飞行的美国宇航员组成,对照人群由 247 名未执行太空飞行任务的宇航员和/或军事飞行员组成。值得注意的是,仅约 60% 已经或可能受到高 LET 照射的宇航员被纳入本研究。大多数受照者执行的是近地轨道航天飞行任务,因此不太可能受到引起白内障的辐射剂量或更具破坏性的重离子照射。

(299) 参考 LOCS III 标准(Chylack 等,1993),采用初级自动化图像密度测量法记录背部反光照明技术得到的晶状体图像,以评价放射性晶状体病变。但该方法可能无法检测轻微的焦点浑浊和后极囊膜病变。大多数情况下,它所报告的整体密度变化接近本底水平。

(300) 研究人员报告,受照宇航员皮质性白内障的变异性中位数明显高于未受照宇航员及年龄相仿的对照者( $P = 0.015$ )。基线结果还表明,太空辐射与“PSC 面积”( $P = 0.015$ )和病灶中心( $P = 0.056$ )的增加呈正相关。此外,在宇航员中还观察到 PSC 面积与受照剂量之间具有相关性。核性白内障与空间照射无关。其结论为皮质和 PSC 浑浊发展为白内障的危险在小剂量照射条件下可能增加。

### 医务人员和介入放射学医师

(301) 据 UNSCEAR(2000)报道,在医疗行业,介入放射学医务人员和放射技师是因职业原因而接受 X 射线照射的最大人群来源。对于采用 X 光透视的介入医疗程序,医师可能会在其职业生涯中接受相对较高的眼部 X 射线剂量(Kim 等,2008; Vano 等,2008; Ubeda 等,2010)。随着介入放射学、介入心脏病学和介入泌尿科学(UNSCEAR,2000)的使用呈指数级增长,对于最近才采用眼防护措施的这些专业人士来说,他们是否更有可能因正常的工作量而产生晶状体浑浊呢?这一猜测耐人寻味。目前已经明确,辐射防护不足时,可能产生放射性白内障(Vano 等,1998)。对因职业原因而受照的人群进行的几项研究为这一假说提供了支持。

(302) 一项对介入放射科医师(29~62 岁)进行的试点研究发现,PSC 白内障的发病率和严重程度与年龄和从业年限有关(Junk 等,2004)。重建的晶状体受照的年剂量估计在 0.45~0.90 Sv 之间。该剂量与暴露状况类似的医务人员的剂量相当(Vano 等,2006; Kim 等,2008)。近一半的受检人员(22/59)出现辐射相关的早期晶状体病变(后极点状浑浊和空泡),而且有 5 名受照者出现有临床表现的 PSC 白内障。然而,在这项研究中,没有年龄相当的对照组,因此,年龄因素的影响目前还不清楚。

## 介入心血管病医师

(303) 介入心血管病医师和导管室的工作人员晶状体接受的 X 射线剂量较高, 可能会引起放射性晶状体病变。IAEA 组织了一项试点研究, 对此问题进行调查 (Kleiman 等, 2009; Vano 等, 2010)。研究队列由介入心血管病医师、护士和心脏导管室技术人员组成, 非医疗专业人员组成对照组, 对研究队列的受照史进行了详细的问卷调查, 并进行全面的裂隙灯检查。在 116 名受照人员中, 发现 38% 的心血管病医师和 21% 的辅助人员有 PSC 浑浊, 而对照组仅为 12%。在出现晶状体浑浊的人员中, 未见视力障碍性晶状体病变, 这种病变通常进展缓慢。未采用眼防护措施时, 心血管病医师的平均累积职业受照剂量为 6.0 Sv, 而相关工作人员估计为 1.5 Sv。与对照组相比, 介入心血管病医师 PSC 浑浊的 RR 为 3.2 (95% CI: 1.7~6.1,  $P < 0.005$ )。虽然介入心血管病医师平均比对照组大约 5 岁 (46 岁和 41 岁), 但由于文献中发现 PSC 白内障的年龄相关危险增加比较少, 而且 PSC 白内障仅代表任何年龄段的一小部分晶状体浑浊, 因此, 观察到的 300% 的 RR 差异不太可能归因于年龄因素。

(304) 一项来自马来西亚队列 (Ciraj-Bjelac 等, 2010) 的类似研究发现, 职业性 X 射线照射与介入心血管病医师的可检测到的后极晶状体病变存在明显的剂量-响应关系。由于护士的样本规模较小, 未报告护士的剂量-响应关系。与年龄和性别相当、未受照的对照组 (2/22, 9%) 相比, 心血管病医师 [29/56 (52%),  $P < 0.001$ ] 和护士 [5/11 (45%),  $P < 0.05$ ] 的后极晶状体浑浊发病率存在明显差异。心血管病医师的晶状体浑浊 RR 为 5.7 (95% CI 1.5~22), 护士为 5.0 (95% CI 1.2~21)。据报道, 心血管病医师晶状体的终生平均累积职业照射剂量估计为 3.7 Gy (0.02~43 Gy), 护士为 1.8 Gy (0.01~8.5 Gy)。

(305) 上述两份报告的作者都认为, 眼防护措施有利于限制晶状体受照的累积剂量, 延迟介入心血管病学工作人员晶状体病变的发展。今后, 良好设计的但规模更大的对介入医疗人员 (有受照史的良好记录和长期工作经历) 进行的类似的流行病学研究可能会为这些假说提供更多的支持。

## 放射科技师

(306) 一项精心设计的前瞻性研究通过随访调查问卷对晶状体浑浊危险和/或白内障手术进行了评估 (Chodick 等, 2008)。该研究对 35 700 名放射科技师进行了长达 20 a 的随访, 研究开始时, 受访者均在 22~44 岁之间。白内障的诊断或手术均由受访者自行报告。研究人员对许多潜在混杂因素, 如日照、肥胖、糖尿病、高血压、关节炎等进行了分析, 结果表明, 接受 10 次以上 X 射线诊断, 特别是面部或颈部照射, 与白内障危险的增加明显相关。长期职业性低剂量辐射与白内障患病危险的增加也有一定的相关性。与职业性晶状体受照剂量最低 (平均 0.005 Gy) 的人员相比, 受照剂量最高 (平均 0.06 Gy) 的工作人员其调整后的 HR 为 1.18 (95% CI: 0.99~1.40), 但其剂量-响应趋势并不显著。在整个队列中, 晶状体职业性受照的中位剂量估计为 0.028 Gy。值得注意的是, 在 50 岁之前确诊的技师中, 辐射与白内障之间的关联性最强, 囊下白内障的发病更具有年轻化趋势。这一发现可能为低剂量照射和 PSC 白内障的发展提供一些另外信息。但值得注意的是, 未发现与白内障摘除率具有相关性。

## 结论

(307) 总之, 最近对接受急性、迁延和慢性照射的人群进行的流行病学调查结果表明,

目前 ICRP 建议书的阈值(分割或迁延照射发生浑浊的阈值为 5 Gy、视力障碍的阈值为 8 Gy)(ICRP, 1991a, 2007)可能低估了危险性。这些建议书的依据是流行病学研究,其中的一些早期流行病学研究缺乏足够的随访追踪,未检测到放射性晶状体病变或需要进行白内障手术的视力障碍。此外,除了更好的剂量估算方法以外,更好的检测、量化和记录早期放射性晶状体病变技术的采用,可能有助于获得低剂量照射条件下放射性白内障危险的新发现。对原子弹爆炸幸存者、切尔诺贝利核事故受害者和各类职业受照人员进行持续随访,可能获得更精确的估计阈值。

## 2.6.4 实验数据和损害机制

### 放射性白内障的动物模型

(308) 动物研究有利于在精确控制照射的条件下观察辐射效应。其中一种模型将啮齿类动物放射性白内障的发展作为评价辐射敏感性的工具(Schenken 和 Hagemann, 1975; Worgul, 1986; Brenner 等, 1996)。据此,白内障的形成为研究正常组织的晚期辐射效应提供了生物学终点(Worgul 等, 2002)。这些研究另一个好处,就是为诸如白内障性失明的此类较大的全球性社会健康问题提供新的研究思路(WHO, 2004)。

(309) 动物实验非常适合研究白内障在组织和细胞水平的进展与辐射之间的关系。动物模型研究与人体受照及其远期效应密切相关。将动物模型研究中得到的放射性白内障阈值外推到较低剂量,可能对国家辐射危险对策的制定具有重要意义。

(310) 最近的研究结果表明,小鼠或大鼠接受低至 0.10 Gy X 射线或 0.325 Gy  $^{56}\text{Fe}$  照射后,均在寿命的适当阶段出现显著的剂量相关性晶状体浑浊(Worgul 等, 2005a、2005b)。例如,4 周龄大鼠接受 0.1 Gy 或 0.5 Gy 的 250 kVp X 射线照射,在照后 64 周(约为平均寿命的 35%)内每周进行裂隙灯检查晶状体病变,并用改良的 Merriam-Focht 放射性白内障评分方法进行评分(图 2.9)。照射 64 周后,全晶状体 0.5 Gy 照射组开始出现更严重的白内障(第 1.5 和 2.0 期),该组患病率为 0.1。

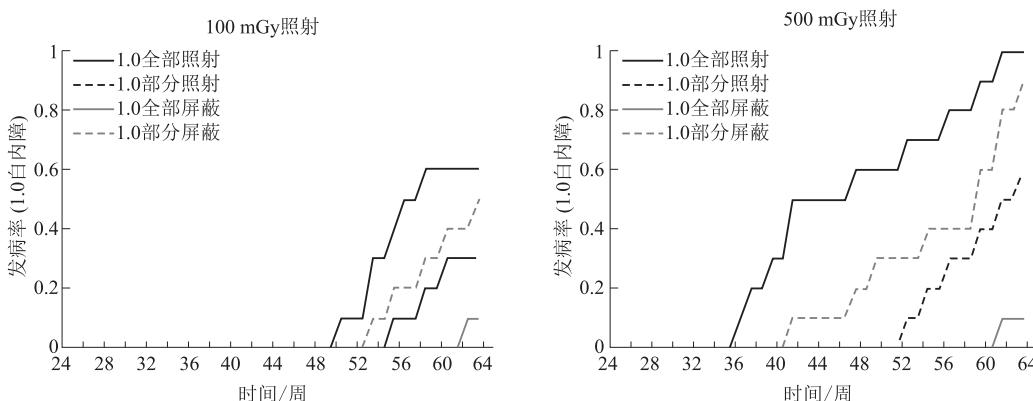


图 2.9 接受 0.1 Gy 或 0.5 Gy 照射后出现第 0.5 和 1.0 期白内障的患病率  
图示无铅屏蔽(全部照射)全晶状体、完全屏蔽晶状体(完整屏蔽)和半屏蔽晶状体的屏蔽部分(部分屏蔽)和未屏蔽部分(部分照射)在照射后的早期浑浊情况(Worgul 等, 2005a)

(311) 动物研究采用的剂量远低于推定白内障的阈值剂量。0.1 Gy 的 X 射线在大鼠

三分之一寿命内会引起白内障,这一事实非常重要,因为大鼠的放射性白内障模型与人类晶状体浑浊类似。大鼠形成白内障的一般推定阈值为 2 Sv(以短期研究为依据),而该值目前也被认为是人类阈值的借鉴,这是与人类防护规定与危险评价密切相关的例证。这些研究发现,0.1 Gy 的 X 射线会在大鼠 1/3 的寿命内产生可测的晶状体浑浊,表明较低剂量也可能发生白内障。

(312) 动物模型研究有助于确定放射性白内障的病理、分子机制和生物化学基础(Blakely 等,2010)。最近的一项小鼠模型研究证明,氧化诱导的 DNA 加合物与 X 射线照射后晶状体上皮细胞异常分化和迁移之间存在明显的相关性(Wolf 等,2008)。此外,研究人员还对高剂量照射导致青蛙放射性晶状体病变进行了研究(Holsclaw 等,1989、1994)。10 Gy(而非 25 Gy)照射后纤维化和非进展性病变的恢复现象,在采用较低剂量照射的啮齿类动物中并未发现,这表明照射剂量的变化会导致病变的质的差异。

(313) 在过去的 40 多年间,研究人员在对动物眼晶状体的研究中,就剂量分割对放射性白内障进展的作用进行了详细的研究(Merriam 和 Focht,1962;Jose 和 Ainsworth,1983;Worgul,1988;Brenner 等,1996)。

(314) 最近,大量文献就性别和性激素对放射性白内障的发展,以及雌激素在大鼠眼晶状体<sup>60</sup>Coγ 射线照射中的辐射防护作用进行了描述(Dynlacht 等,2006、2008;Bigsby 等,2009;Henderson 等,2009)。除了提供基于性别的放射性白内障危险的相关信息外,此类研究还可能有利于了解生物学相关的流行病学数据。该数据表明,女性患白内障的年龄调整后危险明显高于男性(EDPR 小组,2004;Klein 等,2008)。

(315) 放射性白内障动物模型在验证各种辐射防护措施的潜在效能方面也具有重大作用(见 3.3.6 节)。

### 损伤机制

(316) 人们普遍认为,电离辐射致晶状体上皮发生白内障是通过对基因组的损伤(Worgul 等,1991),从而导致晶状体上皮细胞的突变和/或错误修复(Hanna 和 O'Brien,1963),但上述细胞不会在照射后立即死亡(Worgul 和 Rothstein,1975;Jose,1978;Worgul 等,1989)。虽然目前尚不清楚放射性白内障的确切机制,但是,基因组损伤改变细胞的分裂、转录,和/或导致晶状体纤维细胞异常分化被认为是主要原因,而不是在高剂量条件下的细胞杀伤作用(Holsclaw 等,1989)。放射性白内障的形成可能取决于基因组受损的晶状体上皮细胞的存活、分裂和/或分化情况(Worgul 和 Rothstein,1977;Worgul 等,1989、1991)。据推测,晶状体上皮细胞赤道前区异常分裂和/或分化的细胞主要迁移至晶状体后极,并在这里形成不透明的晶状体纤维(Worgul 等,1991;Kleiman,2007;Blakely 等,2010)。

### 分子和细胞生物学

(317) 晶状体及其上皮细胞培养模型在研究放射性晶状体纤维细胞浑浊的生化、细胞和分子机制方面发挥了重要作用(Blakely 等,2010)。例如,辐射诱导的细胞信号缺陷、各种生长因子,包括成纤维细胞生长因子(FGF)和细胞周期蛋白依赖激酶(CDK)(Chang 等,2005、2007)、细胞外基质蛋白的产生(McNamara 等,2001;Chang 等,2007),以及细胞死亡和凋亡(Belkacemi 等,2000)可能在上皮细胞的异常分裂、分化和纤维细胞迁移方面发挥着重要作用。

## 基因易感性

(318) 放射性白内障的形成可能取决于基因组受损的晶状体上皮细胞的存活、分裂和/或分化情况(Worgul 等,1989)。这些分裂和分化晶状体上皮细胞中的未修复的 DNA 损伤可能是放射性白内障形成的第一步。晶状体中若含有识别和修复 DNA 损伤能力障碍的细胞,其白内障形成的危险也增加。也有人认为,参与细胞周期检查点控制、DNA 损伤识别或 DNA 修复基因的杂合性,可能导致放射敏感性的差异(Andreassen, 2005; Hall 等,2005)。

(319) 以往辐射损伤效应的危险评估,一般都是基于假设人群具有均匀的放射敏感性来进行评价。这些危险评估涉及地面辐射防护标准、宇航辐射防护和放疗方案。而人类流行病学研究和动物模型的最新研究结果表明,存在放射敏感亚群。最近报道的 ATM 和 MRAD9 功能缺陷的小鼠,放射性白内障患病率增加(Kleiman,2007)。

(320) 将放射敏感亚群纳入人类流行病学研究,可能改变剂量-响应曲线的形状,导致从高至低剂量无法线性外推。然而,将辐射敏感人员置于可能接受大剂量照射的环境下是有悖伦理的和不明智的。参与 DNA 损伤修复和/或细胞周期检查点控制的多基因缺陷的个体,可能比野生型或该基因功能正常的个体更易于受电离辐射的影响,从而产生白内障。

## 氧化应激和白内障

(321) 氧化应激被认为是各种因素诱发白内障发展过程中主要的早期或初始现象(Matsuda 等,1981; Worgul 和 Merriam, 1981; Babizhayev 等, 1988; Padgaonkar 等, 1989; Spector 等, 1993; Spector, 1995)。在人类晶状体中,普遍发现有晶状体成分的氧化作用(Augusteyn, 1981; Bhuyan 和 Bhuyan, 1983; Spector, 1984)。晶状体器官和细胞培养的实验发现,这种应激反应引起的快速代谢和细胞病变,类似于白内障的病变(Zigler 等, 1989; Kleiman 等, 1990; Kleiman 和 Spector, 1993; Giblin 等, 1995; Spector 等, 1995, 1998)。目前,已证明细胞氧化还原电位、细胞膜功能、线粒体活力的变化及 DNA 损伤是氧化应激后最早出现的现象(Giblin 等, 1987; Kleiman 等, 1990; Spector 等, 1995; Giblin, 2000)。

## DNA 损伤和白内障

(322) 由于 DNA 很容易被氧化应激或紫外线的直接光化学作用损伤,许多研究者认为晶状体上皮细胞中未修复的 DNA 损伤最终导致了白内障的形成(Bellows 和 Bellows, 1975; Jose, 1978; Courtois 等, 1981; Bloemendaal, 1984; Rink, 1985; Spector 等, 1989; Worgul 等, 1989)。研究人员提出了两种主要机制:(a) 中央区细胞损伤可能导致上皮细胞无法为皮层纤维细胞提供充分的代谢调控;(b) 生发区细胞损伤或突变后,出现细胞分裂缺陷,可能导致新的晶状体皮层纤维细胞形成异常。后者被认为是放射性 PSC 形成的最重要因素。

(323) 证明 DNA 损伤和白内障形成之间关系的证据包括:(a) 白内障患者晶状体上皮细胞微核率(基因组损伤的标志之一)增加(Worgul 等,1991);(b) 部分白内障患者上皮细胞的 DNA 单链断裂增加(Kleiman 和 Spector,1993);(c) 低或高 LET 辐射及 PSC 白内障的形成之间有相关性(Worgul 等,1976);(d) 两侧白内障和涉及 DNA 修复机制缺陷的人类遗传性疾病之间的关联,例如:Cockayne 综合征(Nance 和 Berry,1992)、光敏性鱼鳞病、毛发焦枯、智力受损、生育能力下降、矮体综合征 PIBI(D)S(Rebora 和 Crovato,1987)、先天性血

管萎缩性皮肤异色病(Vennos 等,1992)和 Werner 综合征(Goto,2001)。在晶状体器官培养实验中,氧化应激的最早标志之一就是 DNA 损伤。这一发现进一步支持了 DNA 损伤可能参与了白内障发生的早期事件的说法(Kleiman 等,1990; Spector 和 Kleiman,1992; Spector,1995)。

## 2.6.5 小结

(324) 动物模型和受照人群中获得的新数据表明,在受照剂量远远低于一般假设导致白内障的剂量时,可出现晶状体浑浊,而这些观察结果与小剂量或无剂量阈值的情况一致。最近对接受慢性照射的工作人员进行的职业调查结果说明了白内障的长期危险,即使在低剂量照射下也需进行眼的防护。鉴于有关眼部照射的国家和国际标准均假定了较高的剂量阈值,所以,目前的眼部辐射安全危险的导则需要重新进行评估。此外,关于人类和动物放射性白内障的研究可提供可识别的基因、细胞和病理学标志物。可利用这些标志物实施非侵入性和长时期的低剂量电离辐射照射研究,同样,也可能广泛适用于辐射效应不易测量或量化的其他组织和器官。

# 2.7 呼吸系统

## 2.7.1 解剖特点和增殖的组织

(325) 呼吸系统包括鼻、咽、喉、气管、支气管和肺。吸入和呼出的气体都要从鼻咽部经由反复分支和变窄的气道输送系统进行运输,终止于囊状的盲端,称肺泡。肺泡是一种薄壁结构,被丰富的毛细血管网包围。肺泡构成大部分的肺组织,而且是呼吸系统的功能亚单位,是空气与血液进行气体交换的场所。

(326) 呼吸道上皮细胞在气管中从假复层纤毛柱状上皮逐渐过渡到支气管中的单层柱状上皮。肺泡上皮细胞主要是 I 型肺细胞(鳞状细胞),穿插着较大的 II 型肺细胞(分泌细胞),所有细胞紧密连接。毛细血管内皮为紧密连接的非孔型内皮。黏膜下为平滑肌层,在终末细支气管尤其显著。平滑肌张力由自主神经系统调节,控制气流阻力。气道软骨为喉、气管、支气管提供支撑骨架,并在呼吸过程中防止气道闭陷。

(327) 气体交换在 I 型肺泡细胞、基底膜和毛细血管内皮之间进行。II 型肺细胞产生表面活性物质。表面活性物质可降低肺泡表面张力,防止肺不张和血管渗出液进入肺泡腔。表面活性物质与肺泡壁的巨噬细胞一同参与局部免疫反应。肺泡间由肺泡隔连接,肺泡隔由含有毛细血管、胶原蛋白和网状纤维的疏松结缔组织组成。

(328) 正常成人肺的增殖率非常低,标记指数 $<0.5\%$ ,肺泡上皮细胞的更新时间 $>4$ 周。然而,照射后的小鼠 II 型肺泡上皮细胞出现两次增殖率上升的现象,而且增殖率上升达 5 倍以上(Coggle,1987)。第一次增殖(接受单次 10~12 Gy 照射 2~8 周后)出现在功能性损伤之前,和细胞表面活性物质的释放量增加相一致。第二次增殖出现于肺炎发病时,可能是由 I 型肺泡细胞的消耗而刺激产生。

## 2.7.2 放射治疗的临床数据

### 临床综合征

(329) 肺癌、乳腺癌、食管癌、血液系统恶性肿瘤的放疗中,肺的大部分往往受到照射,出现呼吸道系统损伤的情况相当普遍。放疗后1~3个月内发生的急性放射性肺损伤的临床症状,包括呼吸困难、咳嗽、发热,称作放射性肺炎。约5%~10%接受放疗的纵隔淋巴瘤和乳腺癌患者会出现有症状的肺炎,而在肺癌患者中,放射性肺炎的发病率更高(McDonald等,1995;Mehta,2005;Marks等,2010b)。在此阶段,蛋白质进入肺泡,炎性细胞渗出,上皮细胞脱落。当受照超过耐受剂量时,肺炎会非常严重,甚至致死。急性肺炎可能在放疗后6~24个月内发展为晚期肺泡隔纤维化(Coggle等,1986;McDonald等,1995)。受影响的肺泡闭陷,被结缔组织代替。在没有肺炎的情况下,也可能出现纤维化。放射性肺纤维化可能没有任何症状,但随着纤维化的发展,肺功能逐渐恶化,潮气量减小,呼吸频率逐渐增加,最大吸气能力降低。随着运动耐受力降低、呼吸困难和紫绀的出现,患者逐渐出现慢性呼吸衰竭的症状。另外,此时的肺很容易受到外来微生物的入侵,出现慢性呼吸道感染。

(330) 胸部X射线摄影和CT是检测放射性肺炎和纤维化的主要手段,其中CT扫描最为敏感(Mah等,1986、1987;Ikezoe等,1988)。这些检测技术可观察到无症状患者的病变情况,放射性结构缺陷(组织密度变化)非常常见,27%~40%的乳腺癌患者和60%以上的纵隔淋巴瘤患者均会出现(McDonald等,1995)。闪烁显像技术也被广泛用于检查照射后肺功能的变化(灌注和通气)(Prato等,1977;Boersma等,1993;Marks等,1993),检测发现,灌注缺陷比较常见,且早于通气缺陷。这一点也证明毛细血管内皮细胞是最早受到放射损伤的组织。一般在放疗后3周内就开始观察到灌注的减少,约在10~40周内达到最低。

### 剂量-响应关系

(331) 决定放射性肺炎和纤维化形成最重要的因素,是受照总剂量和肺组织的受照容积,另外时间因素也比较重要(Bentzen等,2000),其原因是Ⅱ型肺泡细胞的增殖恢复剂量约为0.5 Gy/d。白血病患者骨髓移植的TBI和为控制肺转移癌而接受半身照射的患者中获得的临床资料显示,致死性肺炎的 $ED_1$ 为7~8 Gy, $ED_{50}$ 为9.3 Gy(Fryer等,1978;Keane等,1981;Van Dyk等,1981)。这表明高剂量率、全容积照射后,肺损伤的剂量响应关系趋势较陡,而低剂量率照射会使肺的耐受量增加2~3 Gy(Keane等,1981)。

(332) 全肺的分割照射也会产生显著的宽容效应。这一点符合经临床(Van Dyk和Keane,1989;Dubray等,1995;Bentzen等,2000)和动物研究(Herrmann等,1986;Parkins和Fowler,1986;McChesney等,1989;Vegecsna等,1989;Van Rongen等,1993)确定的相对较低的 $\alpha/\beta$ 比(约3~4 Gy)。分割剂量2 Gy/次,总剂量<20 Gy的成人患者很少出现有临床表现的(症状性)放射性肺炎(Emami等,1991),全肺分割剂量为1.8~2.0 Gy时, $ED_5$ 和 $ED_{50}$ 值分别为17.5 Gy和24.5 Gy。肺发育期的幼儿患者接受低剂量照射后,会出现肺容积减小的现象(Wohl等,1975;Benoist等,1982)。

(333) 对于现代实体癌放疗中采用的复杂的3D治疗方案,肺部不同部位接受的照射剂量也不均一。为了建立部分照射后放射性肺损伤的剂量-响应关系,目前,已采用生物模型来研究分割方案对受照剂量的影响,并估算3D剂量分布与并发症出现概率之间的关系(Emami等,1991;Martel等,1994)。根据LQ模型,常用于比较不同分割方案的方法就是

将肺各部分受照的总剂量转换成标化的总剂量,即2 Gy/次的总剂量,它与实际剂量具有生物等效性(Van Dyk和Keane,1989;Newcomb等,1993),然后,用剂量容积直方图对复杂的3D治疗计划进行总结,可减少至单一参数,并且与正常组织并发症概率(NTCP)相关。评价剂量-响应关系最常用的参数是平均标准化肺剂量(Boersma等,1994;Kwa等,1998)和照射剂量达20 Gy以上的肺容积(如Marks等,1997;Graham等,1999;Kim等,2005)。这些方法已经表明,大于18~20 Gy的平均肺剂量和接受20 Gy照射达25%以上的肺容积均与临床肺炎和肺功能下降(图2.10)的发生率升高有关。此外,还有其他有关受照容积的值可用于预测放射性肺炎的危险,但并未发现一个清晰的剂量阈值用来界定低于该值时,危险的发生率可以忽略不计(Marks等,2010a)。

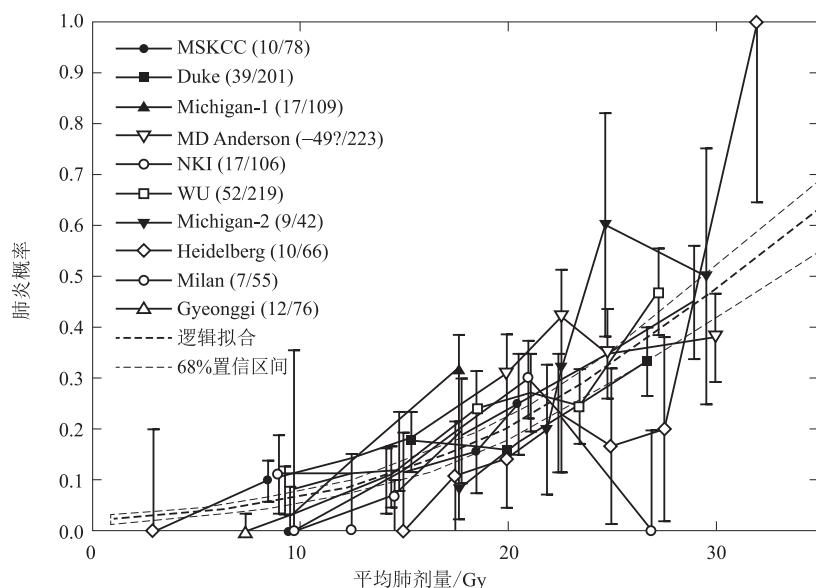


图2.10 与平均肺剂量相关的部分肺分割照射后,放射性肺炎的发病率

数据源引的完整参考文献,请参阅原图2(Marks等,2010a)

(334) 将3D治疗计划减少至单一参数,以预测肺损伤情况的缺点在于,未考虑到潜在的肺的不同部位辐射敏感性的差异,或将心脏纳入了照射野。有实验数据表明,这些因素都可能影响放射性肺功能损伤的剂量-响应关系(Travis等,1997;Novakova-Jiresova等,2005;Van Luijk等,2005)。

(335) Mah等(1987)、Van Dijk和Keane(1989)对辐射剂量与肺结构损伤之间的关系进行了广泛研究。获得了CT值变化>5%的患者的发病率曲线,按2 Gy/次给予照射时,ED<sub>50</sub>值为33~34 Gy。CT和单光子发射计算机断层成像(SPECT)也可以联合用于研究肺组织局部的密度、灌注和通气变化的辐射剂量-响应关系,该方法是将CT图像中相应轮廓的剂量容积分布与SPECT局部变化(每体素)精确匹配后实现的。照射3~4个月后,15%的局部灌注、通气和密度变化剂量-效应曲线给出的ED<sub>15</sub>值分别为31、34和40 Gy(Boersma等,1996)。18个月后,研究人员观察到灌注和通气部分恢复(ED<sub>15</sub>值为40 Gy),恢复后的肺密度参数略低(ED<sub>15</sub>值为46 Gy)。与总肺功能的反应不同,局部肺损伤的剂量-响应曲线

在很大程度上与受照容积无关。这说明,具有平行功能亚单位(FSU)的器官(如肺)发生并发症的概率与受损的FSU数量有关,也与接受高剂量照射的组织容积有关。但是,每个FSU的损伤概率取决于受照剂量,而非受照容积。

(336) 虽然照射剂量和受照容积是决定放射性肺损伤的主要因素,但其他相关治疗因素对整体危险也具有一定的影响。化疗,尤其是使用博莱霉素、阿霉素或环磷酰胺的方案会降低肺对放疗的耐受性(Hrafnkelsson等,1987;Lagrange等,1988;Seppenwoolde等,2003;Mehta,2005)。对小鼠进行的实验研究表明,在照射的同时给予的这些药物,会出现明显的修正效应,剂量修正因子(DMF)为1.5~2.4(Von Der Maase等,1986)。一些研究对患者相关因素(如年龄、吸烟、并发症)与生物参数(循环细胞因子的水平、损伤风险)之间的关系进行了研究,但结果并不一致(Mehta,2005)。

(337) 放疗后患者的血浆TGF- $\beta$ 水平可用于预测放射性肺损伤的发生,为此,学者们进行了大量的研究。在各种动物模型中,TGF- $\beta$ 已被证明在放射性肺纤维化的发展过程中发挥了重要作用(见第2.7.3节)。一些临床研究也表明,在肺癌放疗结束后血浆TGF- $\beta$ 水平的持续升高是放射性肺炎的危险因素(Anscher等,1998;Fu等,2001)。然而,其他研究未能证实TGF- $\beta$ 水平是肺损伤的一般和独立预测因素(De Jaeger等,2004;Evans等,2006)。De Jaeger等的多元分析表明,平均肺剂量与血浆TGF- $\beta$ 水平具有明显的相关性,而且是肺炎的最重要的预后因素。在最近的一篇有关预测辐射性肺损伤风险的生物标志物的综述中,研究人员认为,目前还没有可靠和行之有效的预测方法可用于治疗的决策(Fleckenstein等,2007)。虽然TGF- $\beta$ 可能能够满足预测分析的需求,但是还需要更多大样本的前瞻性研究来确定其真正的价值。

### 2.7.3 实验数据和损伤机制

(338) 肺组织受照后最早的变化之一是肺泡表面活性物质水平升高,一般在照射后数小时内出现,这可能是辐射对Ⅱ型肺泡细胞的直接影响导致(Rubin等,1980)。肺泡表面活性物质的增加可能会持续2~6周,但在肺炎发病前降低。另一种早期表现(照射后数天至数周内)是毛细血管内皮的损伤,引起血管通透性增加,从而导致血浆蛋白渗入肺泡腔。肺灌注改变和氧化应激反应也在照射后1周内出现。所有这些变化均在Ⅰ型肺泡细胞缺失和上皮裸露之前发生。在基底膜受照部位的毛细血管会被碎片和血栓堵塞,内皮细胞出现局部剥脱的现象(Phillips和Margolis,1972;Gross,1980;Fleckenstein等,2007b)。

(339) 受损的内皮细胞、Ⅱ型肺泡细胞,以及活化的巨噬细胞,也会促进多种炎性介质水平的上升,导致间质性炎症和肺泡萎陷(Arpin等,2005;Chen等,2005)。实验研究表明,这些变化与照射剂量密切相关,而且通常具有双相性(Rubin等,1992)。小鼠肺的初始反应在照射后几小时内发生,接着出现第二反应,炎性细胞因子的持续表达与肺炎的发病同步出现(Rube等,2004)。肺部受照后的炎症反应的特点为富含蛋白的分泌物积聚,肥大细胞和淋巴细胞增多,肺泡腔内充满纤维蛋白、碎片、逐渐增多的巨噬细胞和其他炎症细胞(Travis,1980;Lehnert等,1991)。这些炎性细胞也产生ROS和促纤维化细胞因子,从而导致永久性损伤,而且炎性病变并不局限于肺的受照部位。因感染伴发或免疫反应介导,可出现广义的超敏反应(Morgan和Breit,1995)。因此,肺放射性损伤的早期反应的原因是多因素造成的,包括细胞消耗(Ⅰ型肺泡细胞和血管内皮细胞)、毛细血管通透性增强及炎性细胞

因子的增加。接受 $>11$  Gy 的单次照射后,上述因素导致的后果就是剂量依赖性的呼吸频率(Travis 等,1979)和死亡率(Travis 和 Tucker,1986)增加。

(340) 晚期放射性肺损伤的特点是血管逐渐硬化和肺泡隔逐渐纤维化,肺泡陷闭,并被结缔组织所代替。在无明显肺纤维化症状的受照区域,也出现肺动脉血流减少和毛细血管灌注量下降(Sharplin 和 Franko,1989)。有实验证据表明,放射性肺纤维化易感性是受遗传控制的,至少由两个常染色体基因独立发挥作用(Franko 等,1996; Haston 和 Travis, 1997)。肺间质纤维化在一定程度上是对实质细胞消耗的反应,同时,由各种细胞因子介导的多细胞相互作用,包括肺细胞、内皮细胞、成纤维细胞和巨噬细胞,也参与纤维化反应的发生和持续过程(Rubin 等,1992; McDonald 等,1995; Morgan 和 Breit, 1995; Wall 和 Schnapp,2006)。

(341) TGF- $\beta$  通过加速纤维祖细胞分化为成纤维细胞,在肺纤维化的发展过程中起着关键作用(Finkelstein 等,1994; Burger 等,1998; Hill,2005)。胸部照射实验证实,剂量相关的 TGF- $\beta$  表达加速了肺纤维化的发生(Finkelstein 等,1994; Rube 等,2000)。在小鼠的易纤维化细胞株中,辐射诱导的 TGF- $\beta$  增加量,明显高于纤维化抗性细胞株(Johnston 等, 1995)。Rabbani 等通过抑制 TGF- $\beta$  信号通路降低了辐射诱导的 TGF- $\beta$  的活性,从而减轻了辐射诱导的炎症和纤维化反应,该研究进一步证明了 TGF- $\beta$  参与肺纤维化的发生和发展(Rabbani 等,2003; Anscher 等,2006、2008)。晚期放射性肺损伤与肺纤维化、毛细血管功能缺失和肺实质灌注缺失有关。

(342) 肺损伤早期和晚期阶段有明显的界限(Travis,1980)。虽然严重的肺炎之后往往出现纤维化,但晚期纤维化也可能在没有前期肺炎的情况下产生,而且可在较低剂量照射后出现。在对小鼠胸部进行数周的分割剂量照射后,也得出同样的结论。研究表明,接受低于耐受剂量的预照射(Terry 等,1988)2~6 个月后,动物对二次照射具有明显的耐受性,急性肺炎期明显缩短(Travis 和 Down,1981 年),但许多动物后来都死于晚期肺损伤,这些研究证明了急性放射性肺炎的宽容效应。随着总治疗时间的延长,急性损伤逐渐减轻,这可能是由于 II 型肺泡细胞的刺激增殖,抵消了照射后肺上皮细胞的缺失,从而限制了急性反应。对人肺有关数据的定量评估时也证实,急性肺炎有一个约 0.5 Gy/d 的时间因素(因细胞增殖恢复出现的耐受),而晚期纤维化则没有(Bentzen 等,2000)。

(343) 对实验动物进行的分割照射研究表明,肺对亚致死性损伤具有较强的修复能力,其耐受性受每次分割剂量大小的影响。通过 LQ 模型对啮齿动物、猪和犬进行研究,获得的  $\alpha/\beta$  比是 2~4 Gy(Herrmann 等,1986; Parkins 和 Fowler, 1986; McChesney 等, 1989; Vegesna 等,1989)。在急性肺炎和晚期纤维化终点的研究中,纤维化的  $\alpha/\beta$  比往往稍低。根据肺炎的发病情况,肺部半数修复的时间一般为 0.7~1.2 h(Travis 等,1987; Parkins 等, 1988; Vegesna 等,1989; Van Rongen 等,1990a,b)。一些研究将修复分为两个部分:即半减期为 0.4 h(支配该效应)的快速修复,和半减期为 4 h 的缓慢修复(Van Rongen 等,1993)。

## 2.7.4 非治疗性照射

(344) 对日本原子弹爆炸幸存者的数据分析表明,呼吸系统疾病死亡率的终生危险显著增加。当受照剂量为 0.5~2.5 Sv 时,危险估算值为 18%/Sv(Preston 等,2003)。从切尔诺贝利核事故获得的有限的数据,也为接受骨髓移植的受照(5.6~13.4 Gy)人员发生致

死性间质性肺炎的进展提供了一些证据(Baranov 等,1989)。其他研究也表明,切尔诺贝利核事故受害者死后的肺组织标本中,出现肺部感染并发症的发病率较高(Vlasov 和 Kvacheva,1996)。上述病例中,有些是由于骨髓抑制导致机会性感染造成的,而不是由肺组织的直接损害造成的。

### 内照射

(345) 钚源性肺纤维化(PP)是最具代表性的与内照射有关的放射性肺纤维化。这一点已在对钚工作人员(接受<sup>239</sup>Pu 照射后)的临床研究(Khokhryakov 等,1996; Okladnikova 等,2002; Newman 等,2005)和动物实验(Koshurnikova 等,1972; Muggenburg 等,1988; Brooks 等,1992)中得以证实。在 Rocky Flats 进行的研究表明,肺部受照剂量大于 10 Sv 时,肺纤维化的危险明显增加(Newman 等,2005)。剂量越高,PP 的发展时间越早,严重程度越大。症状性 PP 的潜伏期通常为 7~17 a,但也有个别患者,在第一次接触钚气溶胶后 3~5 a 内出现症状。纤维化的生化和组织学改变则在受照后 2 个月内出现。

(346) PP 的一个典型特征是:纤维化主要发生在肺上部(Okladnikova 和 Guskovava,2001)。在吸入放射性核素时,核素在呼吸道不同部位的分布取决于颗粒的大小及其溶解度。渗透到肺部的颗粒可能被能够迁移的巨噬细胞或 II 型肺泡细胞摄取。可溶性放射性核素可通过肺泡壁进入血液。吸入性放射性核素在肺中的存留情况取决于化合物的化学形态(Dagle 和 Sanders,1984)。吸入的钚,尤其是难溶性氧化物,会在照射多年后仍然留在肺中。钚颗粒通常存在于末端细支气管、支气管周围的肺泡隔和胸膜下淋巴管中。肺中的“热斑”是指受照剂量高于全肺估计剂量的部位,可能引起局部细胞的丢失(Hahn 等,2004)。

(347) 已吸收放射性核素(如<sup>239</sup>Pu)的巨噬细胞在 PP 的发展中发挥主导作用。PP 早期阶段的病变包括肺泡、肺泡管和细支气管周围的单核细胞浸润,II 型肺泡上皮细胞数量增加和分泌物的积聚。随后,可见吸收渗出液的巨噬细胞的积聚。由于水肿、结缔组织形成以及肥大细胞、血浆和肺泡细胞的堆积,肺泡隔明显增厚。肺泡周围结缔组织的形成是 PP 的形态学特征。在出现肺纤维化时,心肺功能不全导致死亡的最常见原因(Guskova,2004; Wall 和 Schnapp,2006)。

### 2.7.5 小结

(348) 在接受放疗的肺癌、乳腺癌、食管癌、纵隔淋巴瘤患者中,有临床症状的肺损伤比较常见。肺炎早期的损害是上皮细胞丢失、微血管通透性增加和炎性细胞因子表达增加的共同作用的结果。晚期肺损伤的特点是血管逐渐硬化、间质逐渐纤维化。纤维化是对实质细胞丢失的一种反应,但纤维化细胞因子的持续过度表达,特别是 TGF-β 对这一进程具有积极的促进作用。决定放射性肺炎和纤维化危险的最重要因素是总照射剂量和受照的肺容积。其他因素,例如遗传素质、并发症及联合化疗等,也会对其产生影响。

## 2.8 泌尿道

### 2.8.1 解剖特点和增殖的组织

(349) 泌尿系统由肾脏、输尿管、膀胱和尿道组成,主要功能是排出代谢废物,维持水和

电解质平衡。肾脏还具有内分泌功能,可产生肾素和促红细胞生成素。肾素参与维持血压稳态,促红细胞生成素调节骨髓红细胞的生成。

### 肾脏

(350) 肾脏是成对器官,其基本功能单位是肾单位,以平行方式排列。人类每个肾约有一百多万个肾单位,每个肾单位由一个肾小球(其毛细血管网过滤血液)及与之相连的肾小管(长达 55 mm)组成。肾小管分为近曲小管(负责从肾小球滤过液中吸收大部分水和离子)、髓袢(负责在肾髓质的细胞外液中形成较高的渗透压)和远曲小管(负责钠离子的重吸收)。尿液经肾单位排入集合管,集合管将处理后的尿液排入输尿管。肾小球和肾小管位于肾脏的皮质区,集合管和部分髓袢位于肾髓质区。肾小球紧密缠绕的毛细血管与足细胞和系膜细胞间联系密切,外被肾小囊包围。肾小囊外层上皮与肾小管内膜上皮相连续。肾小球滤过和肾小管重吸收之间的平衡通过肾小球旁器来维持,肾小球旁器可分泌肾素,调节血压和血容量。当损伤达到一定程度时,这种平衡被打破,受影响的肾单位功能丧失。肾单位的平行排列为肾脏创造了大量的功能储备,当受损肾单位数量不太大时,其余未被损坏的肾单位仍能维持正常的肾功能。

(351) 成人肾脏更新缓慢,肾小管细胞和肾小球的增殖水平都比较低(标记指数<0.5%)。但是,肾脏在受到手术或化学性损伤时,会出现短暂的(小于 1 个月)刺激性增殖。辐射也会导致近曲小管(Otsuka 和 Meistrich,1990)和肾小球(Robbins 等,1994)出现早期的与受照剂量相关的增殖。照射后的刺激性增殖发生在功能性损害之前,并持续 6~12 个月(即在肾功能逐渐衰竭期间)。因此,肾脏的这种增殖似乎对放射性损伤的恢复没有帮助。照射后的单侧肾切除术也会导致潜在的肾功能受损,而不能刺激肾功能的恢复(Otsuka 和 Meistrich,1992)。

### 膀胱

(352) 哺乳动物膀胱是一个中空的富含肌肉的器官。负责收集并存储肾脏产生的尿液,并通过尿道自主排出。膀胱由黏膜(含有 3~5 层移行上皮)、纤维结缔组织(含有血管和神经纤维)和 3 层平滑肌组成。3 层尿道括约肌与平滑肌层相连,能保持尿液在膀胱蓄积直至引起排尿反射。骨盆底的横纹肌也有助于控制排尿。

(353) 尿路上皮是多倍体组织,其 DNA 含量由基底层细胞的二倍体增加到表层细胞的多倍体。表层尿路上皮细胞非常大,也被称为“伞状细胞”。当膀胱扩张时,一个尿路上皮细胞可覆盖高达 20 个底层上皮细胞。伞状细胞的细胞膜非常特殊,它既能扩张又能限制水和小离子在血液和尿液之间流通。这种细胞膜的表面由六边形斑块组成,斑块之间被较薄的“铰链”区隔开,从而使得细胞膜能够随着膀胱的收缩而折叠、内陷。斑块区含有 4 个被称为“尿空斑蛋白”(UP)的完整膜蛋白,而且 UP-Ⅲ 已被证明在维持尿路上皮的抗渗性方面具有重要作用(Hu 等,2002)。黏多糖层也覆盖在尿路上皮的表面,并与相邻表层细胞紧密相连,进一步限制其渗透性(Hicks,1975;Parsons 等,1990)。

(354) 在正常情况下,尿路上皮细胞更新非常缓慢,周期>100 d。但在受到感染、手术、化学性刺激,或照射后,又能够快速更新。机械或化学创伤后几天,即可引起细胞的快速增殖。虽然所有成倍体的细胞都能分裂,但是增殖过程通常从基底层细胞开始。相反,照射后啮齿动物膀胱的刺激性增殖在受照后约 3 个月后才开始,与辐射诱导的细胞消亡和剥落的时间一致。而且这种增殖在 6~9 个月后才能达到高峰(细胞更新<6 d)(Stewart,1986;

Stewart 和 Williams, 1991)。Stewart 等的研究结果表明, 在单次大剂量照射 19 个月后, 小鼠膀胱仍然保持刺激性快速增殖状态, 导致尿路上皮增生失调, 没有正常分化的多倍体表皮细胞的更新(Stewart 等, 1980; Stewart, 1985)。

## 2.8.2 治疗剂量临床数据

### 肾脏

(355) 肾脏是泌尿系统对辐射最敏感的器官。自 20 世纪 50 年代以来, 人们已经认识到肾脏损伤的低辐射耐受性和迟发性(Kunkler 等, 1952; Luxton, 1961)。通过对因精原细胞瘤而接受腹部照射的患者进行的研究表明, 两个肾脏接受总剂量为 23 Gy 的照射(约 1 Gy/次, 连续照射 5 周以上)会显著增加肾功能损害的危险。肾功能损害分为: 急性放射性肾炎(潜伏期 6~12 个月)、慢性放射性肾炎(1.5~4 a)、良性高血压(1.5~5 a)、晚期恶性高血压(1.5~11 a)和蛋白尿(5~19 a)。一项对 84 名因消化性溃疡而接受腹部照射治疗(约 20 Gy)的患者进行的研究, 进一步验证了放射性肾病的迟发性特点(Thompson 等, 1971)。经过 1~14 a 的潜伏期后, 这些患者中有 31 例(37%)出现了肾脏疾病。在肾功能损害的患者中, 一半以上的潜伏期为 10 a 以上。这表明, 在对肾脏的耐受剂量进行评估时, 需进行长期随访。近期对双侧肾脏局部照射的临床数据的研究发现, 接受 18~23 Gy(分割剂量<1.25 Gy/次)照射后 5 a, 肾损伤发病率为 5%, 而接受 28 Gy 照射后, 肾损伤发病率为 50%(Dawson 等, 2010)(图 2.11)。

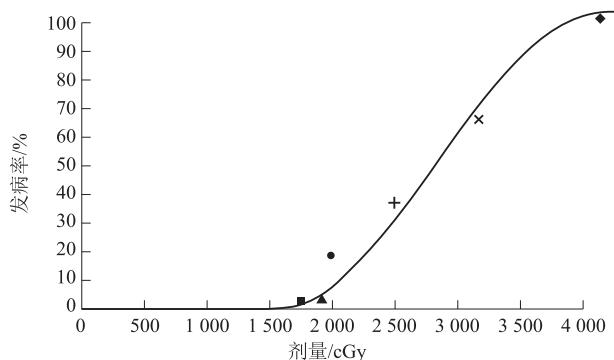


图 2.11 双侧肾受照后, 症状性肾损伤的剂量响应

转载自 Dawson 等(2010)。图中引用的完整数据, 请参阅 Dawson 等(2010)文中的图 2

(356) 急性放射性肾炎的临床症状包括水肿、呼吸困难、头痛、呕吐、高血压和正常红细胞贫血。慢性放射性肾炎的症状包括蛋白尿、高血压和肾功能减退(血中尿素氮和肌酐含量增加, 肾血浆流量减少)。对于出现蛋白尿的患者, 肾脏储备功能已受损, 且应激后可能会出现肾功能衰竭, 但表面上肾功能也可能表现正常。良性高血压通常伴有蛋白尿, 如不及时治疗, 会导致心血管疾病(Stewart 和 Williams, 1991; Cassady, 1995)。肾受照后引起的高血压可能是由于血管紧张素 II 增加导致的, 但是, 由于放射性血管损伤和缺血, 目前尚不清楚这是由肾素分泌增加介导的, 还是独立于循环肾素水平之外发生的。

(357) 肾脏部分容积照射后, 由于未经照射或接受低剂量照射的对侧肾的代偿性功能增加和肥大, 导致肾功能受损的耐受剂量明显高于全器官照射。尽管大剂量照射后的肾脏

损伤严重,但这种代偿效应仍可维持肾功能接近正常。非侵入性肾造影术和外部闪烁扫描术已用于监测照射后肾小管和肾小球功能的变化情况。照射后肾活性降低的发生率取决于受照剂量和容积。照射容积为 100% 时,预计 ED<sub>50</sub> 小于 10 Gy(分割),而照射容积为 20% 时,预计 ED<sub>50</sub> 增加至 18.5 Gy(Kost 等,2002)。对腹部肿瘤患者的前瞻性、连续成像研究显示,受大剂量照射的(分割剂量>22 Gy)肾脏功能损失约以每月 1%~2% 的速度进展,而对侧肾脏(12~13 Gy)在 3 a 时降低至 60%,6~9 a 时降低至 25%(Dewit 等,1990、1993;Kost 等,2002)。选择性血管造影和卡托普利肾图显示,放射性肾功能不全患者出现血管结构和功能的缺陷,该缺陷导致约三分之一的患者出现肾血管性高血压(Verheij 等,1994)。最近的一项研究(Dawson 等,2010)发现,对 50% 以上的肾脏容积进行总剂量为 20 Gy 的分割照射与对 30%~40% 的肾脏容积进行总剂量为 26 Gy 的分割照射所得的肾毒性临床数据一致,均为中等危险。但也有人指出,这种估算具有很大的不确定性。

(358) 在 20 世纪 80~90 年代期间,TBI 结合 BMT 常用于治疗各种造血系统肿瘤,但该方法目前已不常用。TBI 7.5~10 Gy 的单次剂量或 12~14 Gy 的总剂量(按 2 Gy/次)显著增加肾功能受损的危险性(Tarbell 等,1988; Lawton 等,1991、1992; Lonnerholm 等,1991; Rabinowe 等,1991)。TBI 后肾病的发病时间(<1 a)一般早于腹部照射后肾病的发病时间。除了放射性肾病的典型症状外,溶血性尿毒症也较常见,这表明肾小球是主要的受损部位。这些患者在移植前通常进行过化疗和免疫抑制剂治疗,从而导致肾损伤的危险性明显增加(Cheng 等,2008)。肾损害与辐射剂量密切相关,采用肾脏屏蔽措施,将 7 次分割照射剂量从 14 Gy 降低至 12 Gy,可将 BMT/TBI 后 18 个月的肾病发病率从 26% 降低至 6%(Lawton 等,1991、1992)。

### 膀胱和输尿管

(359) 膀胱和输尿管下段在膀胱癌、前列腺癌和宫颈癌治疗期间会接受高剂量的照射。膀胱的耐受性明显高于肾脏。在 5~6 周内给予总剂量为 55~60 Gy(2 Gy/次)的照射,发生并发症的危险约为 5%。把总剂量提高至 65 Gy(2 Gy/次)照射低于 50% 的膀胱容积,并不增加损害的危险性(Rubin 和 Casarett,1972; UNSCEAR,1982; Marks 等,1995; Viswanathan 等,2010)。但如果采用单次大剂量(Lindholt 和 Hansen,1986)或每天两次(Lievens 等,1996; Moonen 等,1997)的全膀胱照射,则损伤的危险性会显著增加。

(360) 较大剂量照射或总治疗时间缩短会造成诸多损害,包括膀胱炎症、溃疡、瘘管、纤维化、挛缩和尿路梗阻。损伤分两个阶段:第一阶段是分割治疗结束时发生的急性、一过性反应,这种反应一般在几周内结束;第二阶段是从治疗约 6 个月后逐渐发生的非可逆损害阶段。急性损伤阶段的症状包括尿频、尿急和尿痛。这些症状的根本原因在于炎症(充血和水肿),有时会合并细菌感染,可以用抗生素进行治疗(Stewart 和 Williams,1991)。

(361) 晚期渐进性膀胱损伤表现为尿路上皮细胞剥落、形成溃疡和坏死,血管损伤和缺血,继发黏膜下毛细血管扩张及纤维化,钙质沉积的现象也会出现。这些病变通常在照射后 2~3 a 内发生,可导致膀胱容量永久性减小,在某些情况下,则需行全膀胱切除术。

(362) 输尿管比膀胱的辐射抗性强,比临近的小肠还要高。接受 60~70 Gy(2 Gy/次,未经尿道切除术史)照射后,输尿管阻塞的发病率小于 5%(Marks 等,1995)。在对犬和大鼠的实验研究中,也证实输尿管狭窄的发病率很低(Knowles 和 Trott,1987; Kinsella 等,1988; Gillette 等,1989)。切尔诺贝尔核事故后,研究人员对在铯污染地区生活了 15 a 以上

的乌克兰人进行了尿路上皮活检,结果发现,该人群慢性增生性膀胱炎的发病率高达 89%,而居住在非污染区的乌克兰人对照组的发病率为 19%(Romanenko 等,2002)。另外,该人群尿路上皮中的 DNA 修复酶(碱基和核苷酸切除修复)水平也非常高,这是由于长期照射引起氧化应激和修复酶激活导致的。

### 2.8.3 实验数据和损伤机制

#### 肾脏

(363) 研究表明,单侧或双侧肾脏局部照射后,肾功能会逐渐出现剂量依赖性的下降,发病时间与剂量呈负相关。即使单次剂量大于 12 Gy,啮齿类动物通常也不会在照射后 4~6 个月之前出现危及生命的肾功能损害。但犬和猪模型出现这种情况的时间较早(Hopes 等,1985;Robbins 等,1989)。肾小球滤过率和肾血浆流量(Robbins 和 Bonsib,1995)在肾受照后 3 个月内明显下降,低渗尿增加(Williams 和 Denekamp,1983;Stevens 等,1991),剂量相关性的贫血、高血压和血尿素氮增加,而蛋白尿的发生时间稍晚(Alpen 和 Stewart,1984;Moulder 等,2004)。

(364) 照射 9 个月后发生严重肾功能障碍的单次受照剂量范围在 7~9 Gy 之间。这与猕猴接受 4.5~8.5 Gy TBI 照射 6~8 a 后肾功能损伤的组织学分析结果一致。7~8 Gy 照射后,肾小球系膜基质出现轻至中度增加,毛细血管扩张,伴有轻度肾小管萎缩和纤维化(Van Kleef 等,2000)。幼小动物(和儿童)的肾耐受性与成人类似。但在对新生小猎犬接受剂量仅为 2.2~3.6 Gy 的 TBI 后的研究表明,未成熟肾脏形成肾损伤的阈值要低得多(Jaenke 和 Angleton,1990)。

(365) 肾功能损伤的进展速度较快,即使仅接受低剂量辐射也是如此。尽管肾小球和肾小管细胞都在照射后 1~3 个月内增殖再生,但是整个肾小管的再生在照后 15 个月后才显现(Withers 等,1986;Otsuka 和 Meistrich,1990;Robbins 等,1994)。肾脏经低剂量预照射(剂量不足以在 1 a 内导致肾功能损伤)后,再次接受照射,肾脏功能恢复缺陷特别显著(Stewart 等,1988、1989、1994;Stewart 和 Oussoren,1990;Robbins 等,1991)。这些研究显示,照射后长时间肾功能恢复的可能性很小,并且再次照射会导致快速、严重的肾损伤,表明低剂量预照射会引起肾脏的隐匿性损伤,而照射后肾的增殖再生不足以代偿细胞损失率,或存活的受损细胞不能正常的组织并发挥功能,导致肾功能的损害。

(366) 长期以来,对放射性肾病的发病机制一直存在异议。一些研究人员认为肾小管是损伤的初始部位,而另外一些研究人员则认为肾小球内皮细胞或大血管才是病变的关键。造成这些争议的原因,可能是由于调查研究中采用的剂量和随访时间不同所致。详细的形态研究已经证实,15 Gy 的大剂量照射 2~4 周后的早期损伤发生在近曲小管上皮细胞,表现为弓形动脉和静脉周围肾小管局部的细胞死亡,进而发展为更广泛的、伴有间质纤维化的肾小管坏死(Michalowski,1986)。而在接受<12 Gy 照射的研究中,却未发现存在早期的肾小管细胞损伤。在接受较低剂量照射(9.8 Gy 照射 3~6 周后)的猪肾中观察到的最早的形态学病变为肾小球毛细血管内皮细胞的肿胀和激活,随之出现白细胞吸附(Jaenke 等,1993;Robbins 等,1993)。早期反应之后出现毛细血管通透性增加、血浆和红细胞渗出增加,血管内皮细胞活化,炎性因子和血栓介质增多(Weshler 等,1988;Robbins 和 Bonsib,1995;Stewart 等,2001)。晚期的主要特点为肾小球毛细血管壁增厚、毛细血管扩张、肾小

球膜溶解、肾小球血栓形成和硬化。小动脉和大动脉中出现血栓性病变，大动脉中也可出现非血栓内膜闭塞性病变。在此期间，肾小管出现的病变包括基底膜增厚，细胞萎缩、坏死和间质纤维化(Stewart 和 Williams, 1991; Robbins 和 Bonsib, 1995)。

(367) 分割照射研究表明，肾脏对亚致死性损伤具有较大的修复能力，其耐受性受每次分割剂量大小的影响较大。实验数据通常采用 LQ 模型进行描述， $2\sim 3$  Gy 的  $\alpha/\beta$  比值适合大部分分割剂量为  $2\sim 10$  Gy 的实验数据(Stewart 和 Williams, 1991; Joiner 等, 1992)。研究显示肾脏的修复半减期约为  $1.3\sim 2$  h(Van Rongen 等, 1990a; Joiner 等, 1993)。而采用  $<1\sim 2$  Gy/次的剂量，每天进行一次以上的分割照射时，LQ 模型显示的结果与上述研究存在差异(Stewart 等, 1987b)。造成这种差异的部分原因，可能是  $<6$  h 较短的分次照射时间间隔，产生不完全修复，也可能是低分割剂量照射降低了对分子修复机制的诱导能力(Joiner 和 Johns, 1988)。

(368) 顺铂有时也联合用于腹部照射(如子宫颈癌和睾丸癌)。由于顺铂会导致近曲小管变性、坏死，由此导致的肾毒性增强成了令人担心的问题。肾毒性会在注射顺铂后 1 周内发生，但一般会在  $1\sim 3$  个月内恢复，但照射剂量非常高时除外。照射前后进行顺铂给药均会明显增加后期肾毒性，在照射后给药尤其显著(Stewart 等, 1987a; Moulder 和 Fish, 1991; Van Rongen 等, 1994)。部分原因可能是辐射损伤的增加导致药物清除率的降低造成的(Moulder 等, 1986)，另外，药物诱导的细胞杀伤也可能促进亚临床的放射性损伤。无论是何机制，肾接受低至中剂量照射几个月后再给予顺铂，其毒性明显高于先给予顺铂后进行照射的治疗方法。

### 膀胱

(369) 对小鼠的实验研究发现，照射后膀胱损伤分为急性短暂的功能性反应和不可逆损伤，前者一般在照后一个月内发生，而后者大约在照后  $4\sim 6$  个月呈渐进性出现，损伤取决于受照剂量。

(370) 在急性期内，膀胱容量减少，小便频率增加， $ED_1 > 10$  Gy，而  $ED_{50}$  约为 20 Gy(Stewart 和 Williams, 1991; Dorr 和 Schultz-Hector, 1992; Dorr 和 Beck-Bornholdt, 1999)。这种早期损伤与膀胱上皮的明显坏死或丢失无关(Stewart, 1986; Dorr 等, 1998)，尽管电子显微镜观察可见膀胱上皮细胞和微血管细胞中细胞质和溶酶体的水肿(Antonakopoulos 等, 1984)。在照射后的早期阶段，也发现膀胱巨大表层细胞减少(Jaal 和 Dorr, 2006)。

(371) 这种高度特异的、多倍体、膀胱表层上皮细胞通常会形成一个防渗屏障，防止膀胱内的离子转移穿过膀胱壁。机械损伤或化学致癌物质可损害这些细胞并提高其渗透性(Hicks, 1975)，从而使膀胱壁直接受到尿液成分的化学刺激。同样，辐射也可诱导各种蛋白质表达的早期变化，包括膀胱上皮细胞膜中 UP-III 的逐渐缺失，导致在照后一个月内泌尿道上皮屏障功能的下降(Dorr 等, 1998; Jaal 和 Dorr, 2006b)。膀胱照射后，也会诱发内皮细胞中环氧化酶-2 的表达和前列腺素代谢的早期变化，导致血管扩张、肌张力增大、膀胱容量减小(Jaal 和 Dorr, 2006b,c)。微血管内皮细胞间黏附分子-1(ICAM-1)的表达增加也参与早期炎性反应的发生(Jaal 和 Dorr, 2005)。

(372) 小鼠膀胱受照  $3\sim 6$  个月后，膀胱上皮细胞剥落，残留的上皮细胞和血管内皮细胞的增殖活性增加，从而导致多灶性非典型增生。表层细胞失去其特有的管腔膜结构，细胞变小且发育不成熟。出现内皮细胞增生和黏膜下层微血管渗漏增加，随着 TGF- $\beta$  免疫反应

增强和胶原沉积的增加,出现血管周围纤维化和肌层变性(Stewart, 1986; Kraft 等, 1996; Jaal 和 Dorr, 2006c)。照后 1 a, 小鼠出现膀胱结石(Stewart, 1986), 大鼠在照后 20 个月出现放射性尿路上皮肿瘤(Antonakopoulos 等, 1982)。严重的尿路上皮病变及黏膜下层和肌肉层的纤维化导致排尿频率持续增加, 膀胱容量持续减小(Stewart 等, 1978、1991; Lundbeck 公司等, 1993)。

(373) 对小鼠进行的分割照射研究表明, 随着分割次数的增加, 晚期损伤的减免效应非常明显, 20 次分割总剂量约为 70 Gy 照射相当于 25 Gy 的单次照射效应。膀胱照射后, 对晚期功能性损伤的分割剂量数据进行的 LQ 分析, 得出  $\alpha/\beta$  比为 4~7 Gy, 该值略高于其他大多数分裂缓慢的组织(Stewart 等, 1981、1984; Dorr 和 Bentzen, 1999)。膀胱照射后, 对急性功能性损伤的分割剂量数据进行的 LQ 分析, 得出  $\alpha/\beta$  比为 11~12 Gy, 与其他急性反应的上皮组织相一致, 尽管膀胱上皮细胞的损耗并不是出现早期反应的原因(Dorr 和 Schultz-Hector, 1992)。

(374) 骨盆照射有时与药物联合应用, 例如环磷酰胺(卵巢癌、泌尿生殖道横纹肌肉瘤)或顺铂(膀胱癌、子宫颈癌、卵巢癌), 由于环磷酰胺的代谢产物直接接触膀胱上皮, 导致上皮剥落和出血, 对膀胱的毒性较大。随后, 残余的上皮细胞迅速增殖(Stewart, 1985)。在小鼠膀胱照射前后进行环磷酰胺给药发现, 照射后 1 个月内膀胱损伤增加(尿频、血尿、膀胱容量减小)。这种效应的部分原因可能是环磷酰胺和潜在的辐射性损伤的累积, 刺激了尿路上皮的增殖。照射和环磷酰胺联合应用, 也会增加晚期的膀胱损伤, 该损伤多是由于两种药物的毒性累加造成的, 而非辐射敏感性增加所致(Edrees 等, 1988; Lundbeck 等, 1993)。顺铂单独使用时对膀胱没有特异的毒性, 但在联合放疗时会显著增加早期和晚期放射性损伤(Lundbeck 和 Overgaard, 1992; Lundbeck 等, 1993)。

(375) 浅表性膀胱癌通常采用经尿道切除术和膀胱内灌注化疗药相结合的方式治疗。复发的患者则采用膀胱切除术或放射治疗。对小鼠进行的实验研究表明, 反复的膀胱内灌注丝裂霉素 C 或阿霉素会引起急性、一过性膀胱损伤(尿频和膀胱容量减小), 但化疗不能增加膀胱对后续放疗的敏感性(Post 等, 1995)。

## 2.8.4 小结

(376) 对包括双肾在内的腹部照射引起的肾功能损害是有剂量限制性的。肾损伤发病较晚(低剂量照射 10 a 后)且具有渐进性。因此, 要强调对肾脏耐受性的评估需要进行长期随访。由于对侧肾脏的代偿功能, 单肾(部分)屏蔽会导致耐受性的大幅提高。接受过照射的肾脏, 如果后续使用肾毒性药物(如化疗), 其发生肾损害的危险性增加。

(377) 膀胱的辐射耐受性比肾脏高得多。然而, 大量接受大剂量放疗的前列腺癌、子宫颈癌或膀胱癌患者出现了膀胱损害。由于膀胱黏膜的炎症和水肿, 放疗末期会出现短时间的尿频。随后, 膀胱黏膜出现毛细血管扩张和侵蚀现象, 在约 6~12 个月后, 膀胱壁逐渐纤维化, 膀胱容积永久性减小。

## 2.9 肌肉骨骼系统

### 2.9.1 解剖特征

(378) 骨骼是身体的结构框架,是骨骼肌的附着位点,保护脑、胸腔和盆腔等器官,为血细胞生成提供空间,并能富集、储存和释放钙等离子。骨骼中含有人体 99% 的钙及大部分磷酸盐,按质量计算,钙占骨总质量的 60%,胶原占 30%。

(379) 骨基质含有骨原细胞、成骨细胞、骨细胞和破骨细胞,以及丰富的血管网络。血管网络能提供造血所需的骨髓血窦。

(380) 骨骼在骨膜内或软骨内形成。骨膜内骨的生成,主要是骨原细胞逐渐成熟成为成骨细胞,骨基质进而矿化沉积形成骨,小骨、椎体和颅骨就是这样形成的。另外,软骨内的骨生成是在软骨骺板,即所谓的“生长板”进行。软骨细胞在生长板内呈柱状排列,成骨细胞进入生长板后,胶原蛋白和羟基磷灰石沿软骨基质沉积,形成骨。

(381) 骨折的愈合涉及死细胞或其他物质的清除,随后类骨质在骨折周围沉积,即“结痂”。

(382) 每个骨骼肌纤维就是一个合胞体,肌动蛋白、肌球蛋白丝和多个细胞核围绕在细胞边缘。肌纤维表面包被一层薄薄的结缔组织鞘(肌内膜)。肌束膜包被几个肌纤维形成肌束,肌外膜包被几个肌束形成肌肉。

### 2.9.2 治疗剂量的临床数据

(383) 骨骼受照后,产生 4 种临床非肿瘤性并发症:放射性骨坏死、应力性骨折、骨折愈合不良和儿童骨骼生长异常。特定情况下,骨骼的辐射耐受性取决于受试者的年龄、骨生长区(包括特定生长区)是否纳入照射野和其他组织的病理表现,如龋齿、感染或肿瘤的发生等。

(384) 成熟骨骼的辐射耐受性相对较强(Parker, 1972)。接受剂量高达 65 Gy 的照射(2 Gy/次)后,一般不会产生严重损伤(包括关节腔)。通常出现并发症的决定因素是剂量大于 55 Gy 的受照部位的容积(Karasek 等, 1992)。

(385) 放射性骨坏死是临幊上骨骼照射的重要并发症,其临幊症状通常在治疗后 1~2 a 以上发生,最常见于头颈部肿瘤治疗后的下颌骨和颞骨,以及骨盆肿瘤治疗后的骨盆、骶骨或股骨头。当分次照射总剂量大于 60~65 Gy 时,2%~20% 的患者出现放射性骨坏死症状(Cooper 等, 1995; Fajardo 等, 2001)。Emami 等(1991)提出,5 a 后出现 5% 和 50% 股骨头坏死的总分割剂量分别为 52 Gy( $ED_{5/5}$ ) 和 65 Gy( $ED_{50/5}$ )。颞下颌关节功能受损的估计剂量分别为 60 Gy( $ED_{5/5}$ ) 和 72 Gy( $ED_{50/5}$ )。

(386) 自然应力性骨折也是临幊上骨骼照射的重要并发症。在放疗剂量下,仅有影像学证据(无明显临幊症状)的应力性骨折比较常见。尽管多数应力性骨折没有症状,但也可能导致疼痛,并增加创伤所致骨折的敏感性(Bloomlie 等, 1996)。骨折明显时,骨骼愈合速度减慢甚至无法完全愈合。结缔组织病患者极易出现放射性应力骨折(Bliss 等, 1996)。胸

壁受照后,病理性肋骨骨折的估计总耐受剂量(2 Gy/次)分别为 50 Gy( $ED_{5/5}$ )和 65 Gy( $ED_{50/5}$ )(Emami 等,1991)。乳腺癌放疗后,自发性肋骨骨折的  $\alpha/\beta$  比约在 1.8~2.8 范围内(Overgaard,1988; Hopewell,2003)。

(387) 与成熟骨骼相反,成长中的骨骼辐射敏感性更强(Tefft,1972)。儿童接受放射治疗后,临床表现为发育障碍或不对称发育、脊柱侧弯、面部畸形和小颌畸形等(Sonis 等,1990)。在幼儿中,尤其是 2 岁以下的幼儿,病变更为严重。临床研究表明,儿童发育中的骨骼,其总分割剂量在 15~30 Gy ( $ED_{5/5}$ )范围内,25 Gy 为常用的临界阈值(Fajardo 等,2001)。对日本广岛和长崎原子弹爆炸幸存者的研究中也得到相近的结果,原子弹爆炸时年龄不足 19 岁的男性和女性,均出现明显的年龄依赖性的生长发育迟缓(Nakashima 等,2002)。

(388) 临幊上骨骼肌系统受照一般发生在影像学诊断、肿瘤放疗以及关节置换术患者异位骨形成的预防中。成熟肌肉具有较强的辐射耐受性,但是比目前预计的要弱。骨骼肌的辐射反应具有显著的容积效应(即大量肌肉群受照后才出现临幊症状)。并发症包括肌肉挛缩、疼痛和肌肉功能障碍,照后多年呈渐进性恶化(Stinson 等,1991)。估计  $ED_5$  剂量约为 55 Gy(2 Gy/次)(Karasek 等,1992)。

### 2.9.3 实验数据和损伤机制

(389) 研究表明,生长的软骨接受单次剂量大于 18 Gy 照射时,软骨细胞会永久性终止分裂,照射剂量小于 10 Gy 时细胞尚能恢复生长(Walker 和 Kember,1972a,b)。

(390) 动物研究表明,分次照射剂量对骨骼的辐射反应影响较大, $\alpha/\beta$  为 4~6 Gy (Eifel,1988; Masuda 等,1990)。大鼠胫骨照射的实验表明,生长阻滞程度取决于照射时骨骼所具有的生长潜能(Gonzales 和 Van Dijk,1983)。照射后生长迟缓可能与甲状旁腺激素相关肽或印度刺猬因子(生长板软骨细胞的关键调节因子)的局部表达减少有关(Pateder 等,2001; Bakker 等,2003; Damron 等,2004)。

(391) 研究人员采用标准化的大鼠股骨钻孔缺陷模型,观察了辐射剂量、顺序和时间间隔对骨骼愈合的影响(Arnold 等,1998)。术前 1 d 照射和术前 180 d 照射,对骨愈合产生的影响均相同。相反,术后前 3 d 照射与术前照射对愈合的影响相近,但是术后至少 4 d 后进行照射时,对骨骼愈合的影响会大大降低。局部照射和 TBI(有或无 BMT)的实验证据表明,有丝分裂后的破骨细胞前体细胞是造血源性的(Hosokawa 等,2007)。照射会影响骨活力,因此,与未照射的小型猪骨相比,照射后的外科植入物稳定性明显降低(Verdonck 等,2008),但是该损伤是否具有临床意义还存在争议(Nishimura 等,1998; Colella 等,2007)。

(392) 对新生大鼠的研究表明,辐射诱发的肌细胞死亡主要是细胞凋亡(Olive 等,1995)。环己酰亚胺能抑制细胞凋亡,说明这种作用与蛋白质的合成有关。辐射诱发的肌损伤  $\alpha/\beta$  比约为 4 Gy(Gillette 等,1995)。多核肌原纤维是分化后的细胞,无有丝分裂活性,临床前证据表明肌肉干细胞(卫星细胞)与受损的肌原纤维融合或彼此融合形成新的肌原纤维,而致骨骼肌的再生(Schultz 和 McCormick,1994; Sabourin 和 Rudnicki,2000)。卫星细胞可能由某一群体的循环或间质干细胞分化而来。在受到烧蚀损伤(包括辐射)后,这些细胞能诱导成体肌肉再生(Adams 等,2002; Collins 等,2005)。肌源性细胞能够分化成血细胞,参与照射后的造血重建(Pang,2000)。

## 2.9.4 内照射

(393) 骨骼内照射效应的临床数据通常来自于两类人群,包括职业环境中接受放射性同位素照射的人员,或接受放射性同位素注射治疗的患者。

(394) 导致骨内照射的放射性核素通常分为容积沉积元素和表面沉积元素。钙、镭和锶属容积沉积元素,起初沉积在骨表面,最终将进入骨基质。钚和钍是表面沉积元素,主要在骨膜和骨内膜的表面沉积。

(395) 人们对镭的不同同位素所致的远期效应进行了广泛研究(Schmitt 和 Zamboglou, 1990)。例如,全身<sup>226</sup>Ra 负荷大于 0.004 MBq 时,会导致晚期放射性损伤,包括骨梗死、无菌性坏死和片状硬化等(Hasterlik 等, 1964)。在儿童和青少年中,可能出现生长发育迟缓、骨软骨瘤和牙齿病变。临床前研究已经建立了剂量-响应关系,同时观察了各种同位素对骨折发生、愈合及其他病例表现的影响(Schmitt 和 Zamboglou, 1990)。研究表明,比格犬在接受剂量大于 20 Gy 的<sup>226</sup>Ra 照射或剂量大于 10 Gy 的<sup>239</sup>Pu 照射后,会出现明显的应力性骨折。相反,<sup>90</sup>Sr 的照射剂量与骨折无关,累积平均剂量超过 135 Gy 也没有明显症状(Lloyd 等, 2001)。

## 2.9.5 小结

(396) 骨和骨骼肌中的辐射效应大多为迟发效应,在照后数月至数年内出现。成熟骨骼具有较强辐射耐受性,而成长中的骨骼具有较强辐射敏感性,在接受相对较低剂量的辐射后,可以检测到其生长延迟。因此,在大多数成年肿瘤患者中,放疗对肌肉骨骼的影响较小,而在儿童肿瘤存活者中仍是一个较大的问题。

# 2.10 内分泌系统

## 2.10.1 解剖特点和功能性组织

(397) 内分泌系统是一个由多个小器官整合而成的系统,这些小器官涉及细胞外信号激素的分泌。这些激素调节新陈代谢、生长发育、青春期、生殖、组织功能和行为。内分泌系统由中央内分泌腺(下丘脑、松果体和垂体)和外周内分泌腺(甲状腺、甲状旁腺、肾上腺)组成。外周内分泌腺通过分泌激素[如,生长激素(GH)、催乳激素、促甲状腺激素(TSH)、促肾上腺皮质激素(ACTH),黄体生成素(LH)、促卵泡激素(FSH)]调节身体功能,例如水盐代谢、炎症、免疫反应和生殖功能。胺原摄取和脱羧系统的细胞也属于内分泌系统,这些细胞产生调节空腔器官(如血管和肠道)运动性的生物胺和多肽类激素。产生激素的睾丸细胞(睾丸间质细胞)、卵巢卵泡细胞(产生雌激素)、胸腺和胰腺中的胰岛都属于“弥散内分泌系统”。虽然胰岛属于内分泌系统,但是作为胰腺的一部分,故将其放在胃肠道系统中进行讨论。

(398) 在放射治疗后产生内分泌系统功能紊乱很常见。据报道,高达 50% 的儿童癌症存活者都会出现这个问题,包括生长障碍、甲状腺功能减退、青春期失调、不育(Sklar,

2002)。这些问题可能在治疗后不久出现,也可能几年之后才出现。因此,长期随访对监控、治疗和疾病预防是十分必要的。

## 2.10.2 下丘脑-垂体功能障碍

(399) 对脑肿瘤、鼻咽癌、急性淋巴细胞白血病(ALL)患者进行颅脑照射,或对准备骨髓移植的患者进行全身照射可能会导致下丘脑-垂体功能障碍(垂体功能减退症)和多种脑下垂体激素缺乏(Toogood, 2004; Agha 等, 2005; Schneider 等, 2006)。出现这种短缺的程度和时间与照射总剂量、分割程序和治疗时长有关。下丘脑比脑垂体对辐射更敏感。生长激素是对辐射最敏感的垂体前叶激素,其次是促性腺激素、促肾上腺皮质激素和促甲状腺激素(Littley 等, 1989; Gleeson 和 Shalet, 2004)。单一性 GH 缺乏症可能在 10~12 Gy 的分次剂量照射 10 a 后出现(Holm 等, 1996; Brennan 和 Shalet, 2002),而更高的剂量(大于 60 Gy, 2 Gy/次)则可能导致垂体功能减退症(Darzy 和 Shalet, 2003)。随着照后时间的推移,下丘脑-垂体功能障碍的发生概率和严重程度会因继发性垂体萎缩而增加(Schmiegelow 等, 2000)。一些资料表明儿童的辐射敏感性也会增加(Heikens 等, 1998; Agha 等, 2005)。

(400) 采用分割剂量 2 Gy/次,总剂量大于 30 Gy 对脑肿瘤患儿进行颅脑照射,大多数患者在 2 a 内出现生长激素缺乏症和生长障碍。高分次剂量颅脑照射(>54 Gy)可能引起全垂体功能减退(Darzy 和 Shalet, 2003)。低剂量(<24 Gy)照射可能由于生长激素相对缺乏及青春期脊柱生长减缓导致青春期早熟、损害性青春期生长(Crowne 等, 1992)。1971—1990 年间,英国采用 18~24 Gy 颅脑分割照射治疗急性淋巴细胞白血病,高达 50% 的案例出现生长激素缺乏症。低剂量全身照射(分割剂量为 7.5~15.75 Gy)也可能导致青春期生长激素缺乏症、甲状腺功能低下和辐射引起的骨骼发育不良。

(401) 随着采用 1~2 Gy 颅脑照射治疗儿童良性疾病的出现,发现了较多的放射性良性垂体瘤(Ron 等, 1988)。并且在原子弹爆炸幸存者中,也观察到了患垂体瘤风险升高的情况(Preston 等, 2002)。

(402) 对下丘脑采用>50 Gy 的分割剂量照射导致高催乳素血症,这可能会抑制下丘脑-垂体-性腺轴,进而产生性腺功能减退症(Sklar, 2001)。由于下丘脑腹内侧损伤和生长素缺乏症,颅脑照射(分割剂量>51 Gy)也可能导致肥胖(Cohen, 2003)。报告表明抗利尿激素缺乏与颅脑照射之间并无联系。辐射诱发的中枢性尿崩症是非常罕见的。

(403) 在人体长期摄入<sup>90</sup>Sr 的情况下,位置临近骨骼的垂体是接受照射的唯一内分泌腺。对大鼠进行的研究表明,在<sup>90</sup>Sr 慢性照射的条件下,垂体对辐射诱导的结构性损伤具有较高的耐受能力。而且在累积剂量大于 150 Gy 的情况下,才观察到性腺功能低下症(卵子和精子发生停止)和甲状腺功能减退症。在这些动物的肾上腺中,还观察到了增生和营养不良(核固缩、核溶解,球状带和束状带的分层结构消失,及出现双核细胞和巨细胞)的情况(Shvedov 和 Akleyev, 2001)。

## 2.10.3 甲状腺和甲状旁腺疾病

(404) 肿瘤放疗后,由于下丘脑-垂体-甲状腺轴的继发性损伤,或者对于甲状腺的直接损伤,通常会出现甲状腺疾病。甲状腺功能异常可能会产生甲状腺功能减退、结节和甲状腺癌(罕见)。(Livesey 和 Brook, 1989; Ron 等, 1989)。颅或颅脊椎照射后,可能会出现伴有

TSH 不足的中枢性甲状腺功能减退症,这种情况在采用总剂量小于 40 Gy 的分割照射时比较罕见。有证据表明,较低剂量照射后,尽管 TSH 和甲状腺激素处于正常生化水平,但其仍与临床上的显著表现相关,但对促甲状腺激素分泌的影响较轻微。颈部照射(总剂量大于 18 Gy 的分割照射)后,对甲状腺的直接损伤(Cohen,2005),大多表现为甲状腺功能减退,并伴有甲状腺素水平降低和 TSH 升高。危险因素包括辐射剂量、女性、诊断时的高龄,受照 5 a 后风险最高(Sklar 等,2000)。甲状腺功能亢进症也可能在总剂量大于 35 Gy 的分割照射约 8 a 后出现,但是这种情况不常见(Hancock 等,1991;Sklar 等,2000)。化疗是甲状腺功能减退的一个独立危险因素,可能会增强辐射引起的伤害。

(405) 对于受到低到中等剂量外照射或放射性碘内照射的个体自身免疫性甲状腺炎的研究中,其结果并不一致(Nagataki 等,1994;Davis 等,2004;Vcolzke 等,2005;Imaizumi 等,2006;Tronko 等,2006;Agate 等,2008)。最近对在切尔诺贝利核事故中受到<sup>131</sup>I 照射的人群的研究报告显示,辐射与血清甲状腺抗体相关,但与自身免疫性甲状腺炎的患病率无关(Tronko 等,2006,Agate,2008)。

(406) 颈部外照射和放射性碘均会导致良性甲状腺结节的危险增加,包括腺瘤、局灶性增生和胶质结节。在对头颈部良性疾病进行低、中剂量放疗(Ron 等,1989;Schneider 等,1993)、原子弹爆炸照射(Imaizumi 等,2006)、乌克兰切尔诺贝利核事故(Zablotska 等,2008)以及哈萨克斯坦核武器试验后落下灰(Land 等,2008)的研究中,均发现了甲状腺良性结节的剂量-效应关系。

(407) 甲状腺功能减退症的发病机制包括血管损伤、实质细胞损伤和自身免疫反应(Jereczek-Fossa 等,2004)。对犬进行的实验研究表明,长期接受 γ 外照射(2.4~3.8 Gy)会导致甲状腺功能减退。此外,还观察到各种结构性病变,如间质和血管硬化、血管周围水肿、滤泡上皮的条索状赘疣、胶质渗入间质组织、上皮细胞脱落和个别滤泡崩解(Grigoryev 等,1986)。

(408) 颈部照射后,甲状旁腺功能亢进症的危险大大增加,潜伏期长达 25~47 a(Rao 等,1980)。在对儿童进行头颈部良性疾病放疗后的研究中,虽然发现甲状旁腺功能亢进症病例数量较少,但仍然观察到了明显的剂量-响应关系(Schneider 等,1995)。

## 2.10.4 下丘脑-垂体-肾上腺轴

(409) 人体下丘脑-垂体-肾上腺轴具有相对较强的辐射抗性(Robinson 等,2001)。对犬的研究也表明,经过年剂量为 0.21~1.25 Gy 的全身照射 5 a 后,肾上腺重量没有变化(Grigoryev 等,1986)。然而,在第一年内就观察到了功能亢进的现象,包括皮质扩大、脂类和胆固醇降低、酶活性增加。随着照射剂量和时间(长达 2~5 a)的增加,在束状带和网状带内出现了营养不良和萎缩性病变。总剂量大于 3.75 Gy 时,球状带出现局灶性肥大和增生,这可能是代偿性的,是照射后 3~5 a 出现原发性醛固酮增多症的主要原因。

(410) 人 ACTH 缺乏症通常发病时不明显,但可能危及生命。虽然这种情况很少在低剂量颅脑照射后出现,但是,在垂体肿瘤或接受剂量>50 Gy 的颅脑分割照射的患者中,必须警惕促肾上腺皮质激素缺乏症(Littley 等,1989)。胰岛素耐受性试验虽然可能导致严重的低血糖,但该试验仍被视为评估下丘脑-垂体-肾上腺轴完整性的金标准。细微的临床症状和诊断上的困难可能导致低估下丘脑-垂体-肾上腺轴异常的真实发病率。然而,一旦确

诊，则终身需要进行皮质固醇替代治疗，并在手术或并发疾病时增加剂量。

## 2.10.5 肥胖

(411) 儿童恶性肿瘤，特别是白血病、脑肿瘤的患者，成年后可能出现肥胖问题。由于治疗 ALL 而接受颅脑照射(分割照射，总剂量为 18~24 Gy)的儿童与同龄人相比体重指数有所增加，并且成年后存在肥胖危险(Reilly 等, 2000; Sklar 等, 2000)。导致这种肥胖的病因可能涉及多种因素(营养、心理、生活方式，包括缺乏运动、内分泌和神经内分泌)，但下丘脑损伤引起的高胰岛素血症和瘦素敏感性的改变也有一定的作用。颅脑照射(分割照射，总剂量>51 Gy)可造成下丘脑腹内侧损伤和生长素缺乏症，进而导致肥胖(Cohen, 2003)。全身照射、脑或腹部照射治疗后的儿童癌症存活者患糖尿病的危险增加，但与体重指数或体能不足无关(Meacham 等, 2009)。抗利尿激素缺乏与颅脑照射之间无联系。

(412) 儿童肥胖具有多重后果，对患者尤其是男性的教育程度和人际关系具有不利影响。因此，应定期监测患者的体重并计算体质指数，并应尽早、反复地建议他们注重饮食健康和加强锻炼。

## 2.10.6 下丘脑-垂体-性腺轴

(413) 颅脑照射对下丘脑-垂体-性腺轴的影响非常复杂，而且临床表现取决于剂量和患者性别。相对较高剂量的颅脑照射可能破坏下丘脑-垂体-性腺轴，导致性腺功能低下。下丘脑的辐射敏感性比垂体高，而且下丘脑 GnRH 缺乏症是最常见的病因。35~45 Gy 的分割照射与受照后促性腺激素的日益减少有关(Littley 等, 1989; Constine 等, 1993)。临床表现多样，从亚临床的生化异常(仅可在 GnRH 刺激试验中检测得到)，到临幊上明显的青春期延迟和生殖功能减退，采用激素替代疗法并不难治疗。因脑肿瘤接受高剂量颅脑照射后，男性和女性患儿也可能出现性早熟现象，这种情况在幼年患者中更为明显(Ogilvy-Stuart 等, 1994)。提前进入青春期可能会接着出现促性腺激素缺乏症，因此，一定要正确应用促性腺激素类似物抑制青春期发育。提前进入青春期还伴随着过早的生长突增、骨骼提前闭合，并降低最终成年身高。

(414) 与此相反，在 1992 年之前对 ALL 患儿进行低剂量颅脑照射(18~24 Gy, 2 Gy/次)与性早熟现象相关，这一问题主要在女性患儿中出现(Leiper 等, 1988)。更令人关注的是，随着时间的推移，下丘脑-垂体-卵巢功能可能会略有下降，这给临幊上带来挑战。有报告显示 LH 分泌减少、LH 峰减弱和黄体期缩短的现象，这可能预示着早期卵巢功能衰竭或与孕早期流产相关(Bath 等, 2001)。

(415) 对脑肿瘤进行大剂量放疗(总剂量> 24 Gy，分割照射)可能会破坏下丘脑-垂体的功能，并延迟青春期，而较低的分割照射(总剂量<24 Gy)则通常会引起性早熟，特别是在年幼时接受治疗的患者(Ogilvy-Stuart 等, 1994)。这种情况在接受颅脑照射的 ALL 患儿中最为常见。随后的青春期生长突增可能被误诊为“追赶性”生长。

## 2.10.7 小结

(416) 放射治疗后通常会出现内分泌系统功能紊乱。据报道，高达 50% 的癌症放疗后存活的患儿患有内分泌系统疾病，包括生长障碍、甲状腺和甲状旁腺疾病、肥胖、青春期失

调、不育。此外，在下丘脑-垂体-性腺和下丘脑-垂体-肾上腺轴也可出现复杂的内分泌网络功能障碍。但是人们已越来越了解这些机制，而且这种情况需采用激素替代疗法（参见3.3节）。

## 2.11 神经系统

### 2.11.1 解剖特点和增殖的组织

(417) 神经系统分为中枢神经系统(CNS)(包括大脑和脊髓)和周围神经系统(PNS)(包括来自大脑和脊髓的成对脑神经和外周神经)。中枢神经系统受头骨和椎骨的保护，还有血-脑或血-脊髓屏障(BBB,BSCB)的保护，BBB或BSCB能阻止损伤性化学物质从血液渗透到脑组织中。脊髓实质包括白质(由髓磷脂、微血管和神经胶质细胞包裹的神经纤维)和中心蝴蝶形的灰质区域(神经元细胞体和神经胶质细胞)。小脑的结构相反，灰质形成外皮层，而大量纤维束在中心形成白质。

(418) CNS中有两种主要的实质细胞类型，均来源于神经外胚层：神经元(神经系统结构和功能的基本单位)和支持性神经胶质细胞。除与较大的血管相联系以外，未在中枢神经系统中发现结缔组织和成纤维细胞。神经元高度分化，在出生后不久就失去了增殖能力。神经胶质细胞(星形胶质细胞、少突胶质细胞)则保留了分裂能力(Schultze 和 Korr, 1981; Van der Kogel, 1986)，但是细胞更新速度通常很慢(成人需200 d以上)。星形胶质细胞对神经元起支撑作用，参与组织修复，还参与神经元信号的传输，以及 BBB 的形成和维持。少突胶质细胞参与包裹神经元的髓鞘的形成和维持，使得神经脉冲能够有效传播。每个少突胶质细胞通过胞质突起连接到众多髓鞘节段。小胶质细胞最初被归类为胶质细胞，但它们实际上是从单核细胞而非神经祖细胞分化而来的。这些细胞具有吞噬性，并在中枢神经系统受到损伤时充当巨噬细胞。在 PNS 中，许旺细胞参与髓鞘形成和周围神经的再生，与少突胶质细胞不同，每个许旺细胞只连接到一个髓鞘节段。

(419) 室管膜下板是胚胎大脑发育的残余部分，而且在整个成年期保持分裂活性。在 CNS 的其余部分，胶质细胞和血管内皮细胞通常是静止的，生长分数较小，更新时间较长。但是，这些细胞能够通过明显的增殖应对损伤，包括辐射损伤。多种动物研究表明，脊髓照射后前1~2个月内，细胞增殖能力和少突胶质细胞的数量出现短暂性上升。然后在坏死发生(照射后3~4个月内)之前，细胞数量急剧下降；坏死发生后，则出现第二波增殖(Van der Kogel, 1986)。第一波增殖可能是为了应对照射后的细胞凋亡和节段性脱髓鞘，而第二波增殖则是为了应对脑白质坏死。

### 2.11.2 大剂量和治疗剂量照射的临床资料

#### 临床综合征

(420) 10~20 Gy 的大剂量全身照射会在1~72 h 内引起神经血管综合征(Dainiak 等, 2003)，几天内导致死亡。有些早期症状(恶心和呕吐)表现在胃肠道方面，但这些症状和其他一些症状，如低血压、发烧、头痛、神经和认知障碍以及心血管功能衰竭，都出现在消化系

统和造血系统受损之前。

(421) 大剂量治疗性照射能损伤中枢神经系统,最终导致麻痹。因此,在头颈部肿瘤、胸部和上腹部恶性肿瘤及脑肿瘤放疗时,通常要对 CNS 采用保守的剂量限制。损伤表现为三个阶段。大脑放疗期间(尤其是高剂量立体定向治疗),患者可能会出现疲劳和神经系统症状,包括癫痫,但是这些症状通常是可逆的。这些急性效应是由于血管内皮细胞凋亡伴随 BBB 破坏和继发性水肿导致的。脊髓照射 2~4 个月后,可能出现一种迟发的感知反应,称为“Lhermitte 氏综合征”,表现为四肢无力、动作笨拙、背部和四肢刺痛感。颅脑照射后,还可能出现嗜睡。少突胶质细胞的早期凋亡引起的短暂的、节段性脱髓鞘可能是出现以上反应的原因,通常在几个月内即可恢复。

(422) 不同于急性和早期迟发性反应,晚期效应具有至少 6 个月的潜伏期,且其效应是不可逆的。在脊髓中,这种损伤会导致永久性运动和感觉神经缺陷,包括麻痹(脊髓型)。放射损伤晚期效应的病理根源是脱髓鞘和白质坏死(Schultheiss 等,1995; Tofilon 和 Fike, 2000; Wong 和 Van der Kogel, 2004; Nieder 等,2007),并伴有白质和灰质内的各种血管病变(毛细血管扩张、灶性出血)。脑的晚期放射性损伤表现为轻微到严重的认知和记忆障碍。目前,已证明儿童学习障碍和成人认知障碍与白质病变的严重程度相关(Constine 等, 1988),但也可能在没有明显结构性损伤的情况下出现。

#### 耐受剂量

(423) 脊髓比其他一些晚期反应组织(如肺、心脏和肾脏)更耐辐射,但超过耐受剂量后果很严重。因此,在涉及脊髓的放疗中,一般都采用 45~50 Gy 的保守剂量(总分割剂量)限值。临床数据分析表明,在没有化疗或其他诱发因素的情况下,传统的、每日分割照射方案(总剂量<50 Gy, 2 Gy/次)产生放射性脊髓病的危险非常小(<0.5%)(Marcus 和 Million, 1990; Wong 等,1994; Schultheiss 等,1995; Schultheiss,2008)。

(424) 据估算,剂量达 57~61 Gy(2 Gy/次)的颈髓照射,会使脊髓病发病率达到 5%。高于这个剂量后,损伤的概率急剧上升(图 2.12)。一些分析表明,胸髓的辐射敏感性低于颈髓,因此,剂量-响应曲线比较平缓(Schultheiss,2008)。

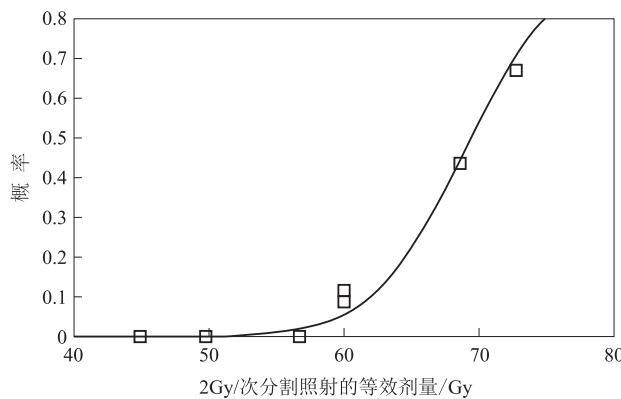


图 2.12 超过颈髓耐受性(脊髓病)时,估计概率与 2 Gy/次分割照射等效剂量的函数关系(Schultheiss,2008)

(425) 类似的耐受性估计来自腰骶神经根(马尾)的放射性损伤数据,但是此类信息很

少。Emami 等(1991)估计 5% 的马尾出现毒性的剂量为 60 Gy(1.8~2.0 Gy/次),而最近的分析表明 5 a 后男性和女性的 ED<sub>5</sub> 耐受剂量分别为 55 Gy 和 67 Gy,10 a 后则分别降至 47 Gy 和 58 Gy(Pieters 等,2006)。

(426) 虽然较低剂量照射有时会导致神经认知缺陷,但是在放疗中采用<60 Gy 的常规分割剂量导致人脑坏死的情况非常罕见。认知功能障碍,包括痴呆症,多发生在接受总剂量为 40~60 Gy 的大射野放疗后存活 1 a 以上的成年脑肿瘤患者中,比例约为 20%~50% (Crossen 等,1994)。采用预防性低剂量全脑照射(24 Gy,每次 2 Gy)治疗 ALL 的儿童,以及用 23~36 Gy 颅脑照射治疗脑肿瘤(肿瘤辅助剂除外)的儿童中,均报告儿童智商(IQ)随治疗时间下降(Mulhern 等,1992、2004; Langer 等,2002)。一篇临床的文献综述表明,IQ 下降率与患者接受治疗时的年龄、随访时间和辐射剂量有关(Mulhern 等,2004)。联合化疗也常用于治疗这些儿童,并且可能加重认知障碍。对儿童时期曾患 CNS 癌症的成人存活者( $n=1\,877$ )进行的分析表明,与同胞对照组( $n=3\,899$ )相比,存活者的神经认知功能更易损伤,社会经济成就也更低(Armstrong 等,2009)。存活者的注意力和记忆力明显下降,组织能力和情绪调节能力也存在问题。这些障碍与治疗星形细胞瘤、神经胶质瘤或室管膜瘤的颅脑辐射剂量(与非颅脑照射,小于 50 Gy,总分割剂量大于 50 Gy 相比较)有关,但是对于髓母细胞瘤,未见明显的剂量-响应关系。

(427) 影响脊髓耐受剂量的最重要的因素之一就是分割剂量的大小。早期临床研究采用 4~6 Gy 的分割剂量,即使接受相对较低的 35~40 Gy 的总剂量照射后,仍可导致大量患者发生脊髓炎(Abramson 和 Cavanaugh,1973; Dische 等,1981; Fitzgerald 等,1982)。分析放射性脊髓病变的数据,得出人体颈髓的  $\alpha/\beta$  比为 0.87(95% CI: 0.54~1.19) Gy (Schultheiss,2008; Kirkpatrick 等,2010)。这与动物实验得出脊髓的  $\alpha/\beta$  比为 2 Gy 的研究结果一致(见 437 部分)。

(428) 脊髓是一种更新缓慢的组织,整个治疗时间的长短(例如,从 3~7 周)应该不会对耐受剂量产生显著影响。然而,每天进行多次照射的加速超分割照射方案会在总剂量低于上述耐受剂量的情况下发生脊髓炎(Dische 和 Saunders,1989; Wong 等,1991)。每天多次照射之间的不完全修复很可能是发病的原因,尽管其他因素尚不能排除(Thames 等,1988)。脊髓损伤动物模型(见 437 部分)的实验数据表明,当分次照射间隔时间从 24 h 减至 6 h 时,耐受剂量减少约 15%(Schultheiss 等,1995)。

(429) 虽然人们普遍认为对于大射野照射,应当减小对脊髓的照射剂量,但实际上很少有临床数据证明脊髓具有明显的容积效应。而动物实验数据(见下文)的确显示,在损伤发生率较高的情况下,脊髓会出现明显的容积效应,但远远低于其他组织,例如肺和肝。发生损伤概率较低的剂量,通常认为是临床耐受剂量(损伤发生率小于 5%),剂量反应曲线的斜率较低,可能检测不到容积效应。

(430) 相反,在临床副作用观察和采用神经成像技术检测结构性病变的研究中,均发现脑在照后具有明显的容积效应(Levegrun 等,2001)。例如,在对脑动静脉畸形采用立体定向放射外科治疗后,发现接受 10 Gy 照射的脑的容积与影像学改变明显相关(Voges 等,1996)。这些变化是否会产生临床症状主要取决于损伤部位。中脑和脑干的组织结构性病变与立体定向放射治疗后的临床症状最相关(Flickinger 等,1992)。采用 3D 治疗计划(容积定量)对脑部进行分次局部放疗所产生的长期效应的数据很少。然而,目前已证明颅底脊

索瘤患者出现脑干毒性的危险与受照剂量 $>60$  Gy 的容积明显相关(Debus 等,1997)。肿瘤容积 $>70$  cm<sup>3</sup>的患者与瘤体 $<70$  cm<sup>3</sup>的患者进行比较,其颞叶损伤率较高(分别为 31% 和 7%),但其趋势并不显著(Santoni 等,1998)。

### 2.11.3 实验数据和损伤机制

#### 急性损伤

(431) 对于中枢神经系统的放射性损伤,最早的病理组织学标志是弥漫性结节样扩大和节段性白质脱髓鞘,这是少突胶质细胞损失造成的,在大于 5 Gy 的单次照射后 2 周内出现(Mastaglia 等,1976;Van der Kogel,1986)。啮齿类动物 CNS 照射后数小时内,在急性损伤发生之前,发现炎症相关基因表达增加[例如,核转录因子  $\kappa$ B(NF $\kappa$ B)、TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$ ] (Hong 等,1995;Raju 等,2000;Tofilon 和 Fike,2000;Gaber 等,2003;Wong 和 Van der Kogel,2004)。TNF $\alpha$  是 ICAM-1 的一个关键调节因子,ICAM-1 与各种损伤后的 BBB 或 BSCB 破坏相关。小鼠脑受照后,早期 ICAM-1 的表达呈剂量依赖性增加,同时伴有氧化应激标志物——血红素氧化酶 1 的增加,随后可见神经元死亡(Calingasan 等,2000)。大鼠脊髓受照后,ICAM-1 表达的增加主要见于血管内皮细胞中,并局限于 BSCB 破坏区(Nordal 和 Wong,2004)。

#### 晚期效应

(432) 脊髓局灶性脱髓鞘约在大剂量照射(单次剂量大于 20 Gy)4~6 个月后出现,潜伏期与剂量呈负相关。该症状迅速发展到组织坏死,并出现麻痹。此时,血管病变(水肿、血栓形成和出血)比较明显,尤其是在大剂量照射后,这可能是白质坏死的诱因(Van der Kogel,1986)。较低剂量照射后的一段较长时间里(大鼠照后 1~2 a),被照的脊髓和大脑中均出现毛细血管扩张和出血性梗死。但是,即使在高剂量照射后,脊髓马尾部也不会出现坏死。该部位的损伤仅限于脱髓鞘和神经根的坏死,与施旺细胞的丢失有关(Van der Kogel,1986)。

#### 认知功能障碍

(433) 全脑接受低至 4.5 Gy 的单次照射会明显损害小鼠的记忆和运动功能,而 1.5 Gy 的剂量不会造成行为上的影响(Martin 等,2001)。最近的研究证明,大鼠全脑照射后的认知功能障碍与 N-甲基-D-天冬氨酸受体的亚单位改变有关,这个亚单位对突触传递非常重要,这些病变可以在没有神经退行性变的情况下出现(Shi 等,2006,2008)。其他有关小鼠行为的研究表明,记忆和运动障碍与脑氧化应激(Manda 等,2007)和幼鼠海马神经发生的损伤有关(Rola 等,2004)。对大鼠的研究表明,40 Gy(分割剂量 5 Gy)照射后 9 个月,毛细血管密度明显降低在记忆障碍之前出现,这表明认知功能障碍可能是血管性痴呆的一种形式(Brown 等,2007)。

#### 放射性损伤的血管靶点和实质靶点

(434) BBB(或 BSCB)的破坏与急性和晚期放射毒性之间的关系表明,内皮细胞是重要的靶点(Rubin 等,1994;Nordal 和 Wong,2005)。在照射后 24 h 内,受照大脑和脊髓的内皮细胞呈剂量依赖性减少(Ljubimova 等,1991;Li 等,2004)。这种急性凋亡反应与 p53 无关,而取决于酸性鞘磷脂酶(ASMase)通路(Li 等,2003)。ASMase 基因敲除小鼠受照后并未出现内皮细胞凋亡或 BSCB 的破坏,而 p53 基因敲除小鼠的反应与野生型小鼠类似。相反,

少突胶质细胞的凋亡(也在照射后 24 h 内出现)依赖于 p53, 而与 ASMase 无关(Li 等, 1996; Chow 等, 2000)。综上所述, 这些结果表明, 照射后内皮细胞凋亡参与了 BSCB 的急性破坏, 而少突胶质细胞凋亡未参与其中, 而且其诱因可能是炎症细胞表达和氧化应激。根据该模型, 少突胶质细胞凋亡和局灶性脱髓鞘病变是损伤的继发性表现(Hopewell 和 Van der Kogel, 1999)。

(435) 大鼠脊髓接受 $>15$  Gy 的单次照射后, 24 h 内开始出现少突胶质细胞凋亡, 进而在 2~4 周内导致少突胶质祖细胞(O2A 细胞)大量凋亡, 在照射 3 个月后出现剂量依赖性的恢复(Hopewell 和 Van der Kogel, 1999)。这导致了短暂的局灶性脱髓鞘, 这在人类中与 Lhermitte 氏综合征有关。然而, 神经胶质细胞的存活与随后放射性脊髓病的发展之间的联系似乎并不大。血管损伤似乎是更重要的晚期损伤决定因素。这一点在大鼠脊髓接受硼中子俘获疗法照射的实验(应用能或不能通过 BBB 的俘获剂)中得到了证实(Coderre 等, 2006)。采用导致白质坏死和脊髓病发生率相同的总照射剂量, 选择性地照射血管内皮时, O2A 祖细胞的存活率相当高, 说明传递到实质细胞的剂量较低。引起脊髓病所需的照射剂量与传递到血管的剂量相关, 而与传递到实质的剂量无关, 也与 O2A 祖细胞的存活无关。

(436) 中枢神经系统辐射反应的工作模型的提出, 兼顾了血管和实质组织。根据这些模型, 照射引起多个细胞群体(内皮细胞、胶质细胞祖细胞、少突胶质细胞)的直接死亡(凋亡), 并激活一系列的细胞因子级联反应, 导致进一步的反应和持续性氧化应激, 并伴有继发性组织损伤和神经系统缺陷(Tofilon 和 Fike, 2000)。内皮细胞的早期凋亡导致 BBB 破坏和短暂的急性中枢神经系统损伤, 而延迟的分裂中的内皮细胞死亡导致 BBB 的迟发性破坏、白质坏死和永久性晚期中枢神经系统损伤(Wong 和 Van der Kogel, 2004; Nordal 和 Wong, 2005)。

### 分割效应

(437) 大量关于分割方案对辐射耐受性的影响的实验数据表明, 脊髓具有较高的亚致死性损伤的修复能力, 颈髓的  $\alpha/\beta$  比约为 2 Gy, 而腰髓的  $\alpha/\beta$  比约为 3~5 Gy(White 和 Hornsey, 1978; Ang 等, 1983; Van der Kogel, 1986; Thames 等, 1988; Wong 等, 1995)。因此, 分割剂量的大小是确定脊髓耐受性的重要因素。每分割照射剂量越高, 损伤越大, 耐受剂量越低。与此相反, 对于总时间不超过 8 周的每日分割放疗, 总的治疗时间对这种缓慢更新组织的耐受剂量影响不大(White 和 Hornsey, 1980; Van der Kogel 等, 1982)。对于每天多次分割照射, 照射间期的不完全修复产生的损伤比每天单次照射产生的损伤更严重。对啮齿类动物的研究表明, 其修复半减期符合双指数模型, 快速成分和缓慢成分的半减期值分别为 0.2~0.7 h 和 2.2~6.4 h(Ang 等, 1992; Landuyt 等, 1997; Pop 等, 1998)。缓慢成分修复的结果是, 分割照射间隔 6 h 与间隔 24 h 相比, 脊髓辐射耐受性下降了 16%。

(438) 尽管更新率比较缓慢, 脊髓仍能够在数月至数年的长时间内恢复。这一点在重复疗程照射的研究中得到了证实, 4~6 个月(对啮齿类动物的研究)或 2 a(对猴的研究)后重复疗程照射引起脊髓病所需的总剂量(初始疗程加重复疗程), 达到单次疗程生物学等效耐受剂量的 140% 以上(Ang 等, 1993; Wong 和 Hao, 1997)。进一步的研究表明, 猴脊髓可出现更远期的修复, 重复疗程照射的时间间隔从 1 a 增至 3 a 时, 估计初始疗程加上 3 a 后重复疗程的总剂量达到单次疗程耐受剂量的 160% 以上(Ang 等, 2001)。O2A 神经胶质祖细胞增殖能力的提高可能有助于促进这种修复(Van der Maazen 等, 1992), 但由于神经胶质

细胞的存活与脊髓病之间缺乏对应关系(Coderre 等,2006),说明其他因素也参与了修复过程。

### 容积效应

(439) 大鼠实验证明,对非常短的脊髓(<1 cm)进行照射后,耐受剂量明显增加。这是由于附近的存活细胞从周围非照射区迁移进来造成的(Hopewell 和 Trott,2000)。采用高精度质子束照射一个 8 mm 的脊髓区段或两个 4 mm 的区段(用未受照的脊髓隔开)的研究中获得了进一步的证据(Bijl 等,2003、2006)。照射  $2 \times 4$  mm 区段导致脊髓病的 ED<sub>50</sub> 与单一照射 4 mm 区段导致脊髓病的 ED<sub>50</sub> 相同,并且显著大于照射 8 mm 区段导致脊髓病的 ED<sub>50</sub>。对周围组织进行小剂量照射会减弱照射短脊髓出现的显著容积效应,这表明小剂量照射周围组织可抑制细胞向大剂量受照区段的迁移。

(440) 对猪和猴进行的研究表明,对 1~10 cm 或 4~16 cm 区段进行照射,其容积效应较小(Schultheiss 等,1994;Van der Aardweg 等,1995)。在对猴(Schultheiss 等,1994)的实验研究中,对 4、8 和 16 cm 区段进行 70 Gy 的分割剂量照射后,脊髓病的发病率从 15% 增至 20% 和 37.5%,此结果与概率模型一致。由于脊髓炎的剂量-响应曲线斜率较大,在临床相关的低概率损伤(<5%)下,相对较小的容积效应可能会检测不出。

(441) 犬在接受 4 cm 或 20 cm 长的脊髓照射后,功能性神经系统症状(疼痛和麻痹)表现出明显的容积效应,ED<sub>50</sub> 分别为 78 Gy 和 54 Gy。然而,在形态学坏死病灶中并未发现明显的容积效应(Powers 等,1998)。

### 2.11.4 5 Gy 以下剂量照射

(442) 在 1940—1960 年间,头皮照射被广泛用于治疗儿童(平均年龄为 7~8 岁)头癣(头皮癣)。脑部的照射剂量为 0.7~1.75 Gy。研究人员已对这些受试者进行了流行病学和功能研究,以探讨低剂量脑照射对心理的长期效应。在纽约大学医院对 2 215 名因治疗头癣而受照的患者和 1 395 名非照射头癣患者进行的长期随访(平均 20 a)表明,40% 以上受照的美国白人患者出现精神疾病,但是对于美国黑人无明显差异(Shore 等,1976)。对 177 名受照患者和 68 名非照射患者进行的精神病学和心理测试分析,进一步证实照射白人组的精神病症状增加而且心理测试分数更加异常,但是,总体的精神状态评级仅出现临界性差异(Omran 等,1978)。

(443) 在一项更大规模的研究中(由 11 000 名接受照射的以色列受试者和 11 000 名对照群体组成),也发现受照儿童(脑平均剂量为 1.3 Gy)智商(IQ)和心理评分较低,智力发育迟缓的几率有所升高(Ron 等,1982)。另一项对 44 名照射受试者和 57 名对照者的视觉诱发反应进行的分析也表明,照射组与非照射组之间存在明显的差异(Yaar 等,1980)。

(444) 在一项人群队列研究中,3 094 名年龄小于 18 个月的男婴因治疗皮肤血管瘤接受照射,剂量 >0.10 Gy 对智力发育有负面影响(Hall 等,2004)。随着照射剂量的增加,就读高中的男生的比例有所下降,未受照的男性为 32%,而接受 >0.25 Gy 照射的为 17%。这两个群体相比较,脑额部受照人群高中入学率的多元 OR 为 0.47(95% CI:0.26~0.85),而脑后部受照人群的多元 OR 为 0.59(95% CI:0.23~1.46)。

(445) 上述研究结果表明,对发育中的大脑进行低剂量照射(<1~2 Gy)可能造成长期的认知和行为缺陷。

(446) 分析原子弹爆炸幸存者的痴呆症发病率,在13岁以上的接受<4 Gy剂量照射的存活者中,并未发现受照与痴呆症的发展存在任何联系(Yamada等,2009)。在接受0.005、0.005~0.50和>0.50 Gy剂量照射的人群中,痴呆症的发病率为15~17/10 000人·年。

## 2.11.5 小结

(447) 脊髓相对具有辐射抗性,但超过耐受值的后果非常严重(麻痹),以至于通常采用40~50 Gy(总分割剂量)的保守性剂量限值。单次分割照射剂量是产生脊髓炎的最重要决定因素。总治疗时间和照射容积对脊髓炎的影响相对较小。引起脊髓病所需的剂量与传递到血管的剂量及内皮细胞的损伤相关,而与传递到实质的剂量及胶质细胞损伤无关。

(448) 接受<60 Gy的总分割剂量照射出现脑坏死的情况比较罕见。但是,接受较低剂量照射(<1 Gy),特别是在童年时期接受照射后,会出现认知功能障碍。BBB的破坏与急性、暂时的组织损伤和慢性、进展性组织损伤均相关。

## 2.12 参考文献

- Abramson, N. , Cavanaugh, P. J. , 1973. Short-course radiation therapy in carcinoma of the lung. A second look. Radiology 108,685-687.
- Adams, M. J. , Lipshultz, S. E. , 2005. Pathophysiology of anthracycline- and radiation-associated cardiomyopathies; implications for screening and prevention. Pediatr. Blood Cancer 44,600-606.
- Adams, G. R. , Caiozzo, V. J. , Haddad, F. , et al. , 2002. Cellular and molecular responses to increased skeletal muscle loading after irradiation. Am. J. Physiol. Cell Physiol. 283,C1182-C1195.
- Adams, M. J. , Lipshultz, S. E. , Schwartz, C. , et al. , 2003. Radiation-associated cardiovascular disease: manifestations and management. Semin. Radiat. Oncol. 13,346-356.
- Adams, M. J. , Lipsitz, S. R. , Colan, S. D. , et al. , 2004. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. J. Clin. Oncol. 22,3139-3148.
- Agate, L. , Mariotti, S. , Elisei, R. , et al. , 2008. Thyroid autoantibodies and thyroid function in subjects exposed to Chernobyl fallout during childhood: evidence for a transient radiation-induced elevation of serum thyroid antibodies without an increase in thyroid autoimmune disease. J. Clin. Endocrinol. Metab. 93,2729-2736.
- Agha, A. , Sherlock, M. , Brennan, S. , et al. , 2005. Hypothalamic-pituitary dysfunction after irradiation of nonpituitary brain tumors in adults. J. Clin. Endocrinol. Metab. 90,6355-6360.
- Ainsbury, E. A. , Bouffler, S. D. , Dorr, W. , et al. , 2009. Radiation cataractogenesis: a review of recent studies. Radiat. Res. 172,1-9.
- Akleyev, A. V. , Kossenko, M. M. , 1991. Summary of the results of long-term immunity studies for the exposed population. Immunology 3,4-7.
- Akleyev, A. V. , Kisselyov, M. F. , 2002 (Eds.). Medical-Biological and Ecological Impacts of Radioactive Contamination of the Techa River. FREGAT,Chelyabinsk.
- Akleyev, A. V. , Varfolomeyeva, T. A. , 2007. The state of hemopoiesis under long-term radiation exposure of bone marrow in residents of the Techa riverside villages. Radiat. Biol. Radioecol. 47,307-321.
- Akleyev, A. V. , Kossenko, M. M. , Silkina, L. A. , et al. , 1995. Health effects of radiation incidents in the

- Southern Urals. Stem Cells 13,58-68.
- Akleyev, A. V. , Veremeyeva, G. A. , Silkina, L. A. , et al. , 1999. Long-term haemopoiesis and immunity status after chronic radiation exposure of red bone marrow in humans. Centr. Eur. J. Occup. Environ. Med. 5,113-129.
- Akleyev, A. V. , Kossenko, M. M. , Startsev, N. V. , 2002. Techa River population: long term medical followup. Br. J. Radiol. Suppl. 26,32-40.
- Albert, R. E. , Omran, A. R. , Brauer, E. W. , et al. , 1968. Follow-up study of patients treated by X-ray epilation for Tinea capitis. II . Results of clinical and laboratory examinations. Arch. Environ. Health 17, 919-934.
- Aleman, B. M. , Van den Belt-Dusebout, A. W. , Klokman, W. J. , et al. , 2003. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. J. Clin. Oncol. 21,3431-3439.
- Aleman, B. M. , Van den Belt-Dusebout, A. W. , De Bruin, M. L. , et al. , 2007. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. Blood 109,1878-1886.
- Allgood, J. W. , Langberg, C. W. , Sung, C. C. , et al. , 1996. Timing of concomitant boost irradiation affects incidence and severity of intestinal complications. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 34,381-387.
- Alpen, E. L. , Stewart, F. A. , 1984. Radiation nephritis and anaemia:a functional assay for renal damage after irradiation. Br. J. Radiol. 57,185-187.
- Alter, A. J. , Leinfelder, P. J. , 1953. Roentgen-ray cataract; effect of shielding of the lens and ciliary body. AMA Arch. Ophthalmol. 49,257-260.
- Andreassen, C. N. , 2005. Can risk of radiotherapy-induced normal tissue complications be predicted from genetic profiles? Acta Oncol. 44,801-815.
- Ang, K. K. , Van der Kogel, A. J. , Van der Schueren, E. , 1983. The effect of small radiation doses on the rat spinal cord; the concept of partial tolerance. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 9,1487-1491.
- Ang, K. K. , Jiang, G. L. , Guttenberger, R. , et al. , 1992. Impact of spinal cord repair kinetics on the practice of altered fractionation schedules. Radiother. Oncol. 25,287-294.
- Ang, K. K. , Price, R. E. , Stephens, L. C. , et al. , 1993. The tolerance of primate spinal cord to re-irradiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 25,459-464.
- Ang, K. K. , Jiang, G. L. , Feng, Y. , et al. , 2001. Extent and kinetics of recovery of occult spinal cord injury. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 50,1013-1020.
- Anno, G. H. , Baum, S. J. , Withers, H. R. , et al. , 1989. Symptomatology of acute radiation effects in humans after exposure to doses of 0. 5-30 Gy. Health Phys. 56,821-838.
- Anno, G. H. , Young, R. W. , Bloom, R. M. , et al. , 2003. Dose response relationships for acute ionizingradiation lethality. Health Phys. 84,565-575.
- Anscher, M. S. , Kong, F. M. , Andrews, K. , et al. , 1998. Plasma transforming growth factor beta1 as a predictor of radiation pneumonitis. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 41,1029-1035.
- Anscher, M. S. , Thrasher, B. , Rabbani, Z. , et al. , 2006. Antitransforming growth factor-beta antibody 1D11 ameliorates normal tissue damage caused by high-dose radiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 65, 876-881.
- Anscher, M. S. , Thrasher, B. , Zgonjanin, L. , et al. , 2008. Small molecular inhibitor of transforming growth factor-beta protects against development of radiation-induced lung injury. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 71,829-837.
- Antonakopoulos, G. N. , Hicks, R. M. , Hamilton, E. , et al. , 1982. Early and late morphological changes (including carcinoma of the urothelium)induced by irradiation of the rat urinary bladder. Br. J. Cancer 46,

403-416.

- Antonakopoulos, G. N. , Hicks, R. M. , Berry, R. J. , 1984. The subcellular basis of damage to the human urinary bladder induced by irradiation. *J. Pathol.* 143,103-116.
- Anversa, P. , Leri, A. , Rota, M. , et al. , 2007. Concise review: stem cells, myocardial regeneration, and methodological artifacts. *Stem Cells* 25,589-601.
- Arai, F. , Hirao, A. , Ohmura, M. , et al. , 2004. Tie2/angiopoietin-1 signaling regulates hematopoietic stem cell quiescence in the bone marrow niche. *Cell* 118,149-161.
- Archambeau, J. O. , Mathieu, G. R. , Brenneis, H. J. , et al. , 1968. The response of the skin of swine to increasing single exposures of 250-kVP X-rays. *Radiat. Res.* 36,299-326.
- Archambeau, J. O. , Ines, A. , Fajardo, L. F. , 1985. Correlation of the dermal microvasculature morphology with the epidermal and the endothelial population changes produced by single X ray fractions of 1649, 2231 and 2619 rad in swine. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 11,1639-1646.
- Arenas, M. , Gil, F. , Hernandez, V. , et al. , 2006. Anti-inflammatory effects of low-dose radiation therapy in an experimental model of systemic inflammation in mice. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 66,560-567.
- Armstrong, G. T. , Liu, Q. , Yasui, Y. , et al. , 2009. Long-term outcomes among adult survivors of childhood central nervous system malignancies in the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Natl. Cancer Inst.* 101, 946-958.
- Arnold, J. , 1998. Global cataract blindness: the unmet challenge. *Br. J. Ophthalmol.* 82,593-594.
- Arnold, M. , Stas, P. , Kummermehr, J. , et al. , 1998. Radiation-induced impairment of bone healing in the rat femur: effects of radiation dose, sequence and interval between surgery and irradiation. *Radiother. Oncol.* 48,259-265.
- Arpin, D. , Perol, D. , Blay, J. Y. , et al. , 2005. Early variations of circulating interleukin-6 and interleukin-10 levels during thoracic radiotherapy are predictive for radiation pneumonitis. *J. Clin. Oncol.* 23,8748-8756.
- Asfandiarova, N. S. , Romadin, A. E. , Kolcheva, N. G. , et al. , 1998. Immune system in residents of territories contaminated with radionuclides after Chernobyl accident. *Ter. Arkh.* 70,55-59.
- Attar, M. , Molaie Kondolousy, Y. , Khansari, N. , 2007. Effect of high dose natural ionizing radiation on the immune system of the exposed residents of Ramsar Town, Iran. *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* 6, 73-78.
- Augusteyn, R. C. , 1981. Protein modification in cataract: possible oxidative mechanisms. In: Duncan, G. (Ed.), *Mechanisms of Cataract Formation in the Human Lens*. Academic Press, New York, pp. 71-111.
- Azizova, T. V. , Semenikhina, N. G. , Druzhinina, M. B. , 2005. Multi-organ involvement and failure in selected accident cases with acute radiation syndrome observed at the Mayak Nuclear Facility. *Br. J. Radiol. Suppl.* 27,30-35.
- Azizova, T. V. , Day, R. D. , Wald, N. , et al. , 2008. The ‘clinic’ medical-dosimetric database of Mayak Production Association workers: structure, characteristics and prospects of utilization. *Health Phys.* 94, 449-458.
- Azizova, T. V. , Muirhead, C. R. , Druzhinina, M. B. , et al. , 2010a. Cardiovascular diseases in the cohort of workers first employed at Mayak PA in 1948-1958. *Radiat. Res.* 174,155-168.
- Azizova, T. V. , Muirhead, C. R. , Druzhinina, M. B. , et al. , 2010b. Cerebrovascular diseases in the cohort of workers first employed at Mayak PA in 1948-1958. *Radiat. Res.* 174,851-864.
- Babizhayev, M. A. , Deyev, A. I. , Linberg, L. F. , 1988. Lipid peroxidation as a possible cause of cataract. *Mech. Ageing. Dev.* 44,69-89.
- Bakker, B. , Van der Eerden, B. C. , Koppenaal, D. W. , et al. , 2003. Effect of X-irradiation on growth and the

expression of parathyroid hormone-related peptide and Indian hedgehog in the tibial growth plate of the rat. *Horm. Res.* 59,35-41.

Barabanova, A. , Osanov, D. P. , 1990. The dependence of skin lesions on the depth-dose distribution from beta-irradiation of people in the Chernobyl nuclear power plant accident. *Int. J. Radiat. Biol.* 57,775-782.

Barabanova, A. V. , Baranov, A. E. , Bushmanov, A. Y. , et al. , 2007. Chronic Radiation Sickness due to Uniform Irradiation. Slovo, Moscow, pp. 85-101.

Baranov, A. E. , 1996. Allogenic bone marrow transplantation after severe, uniform total-body irradiation: experience from recent (Nyavizh, Belarus) and previous radiation accidents. In: MacVittie, T. J. , Weiss, J. F. , Browne, D. (Eds. ), *Advances in the Treatment of Radiation Injuries: Advances in the Biosciences*. Elsevier Science, Tarrytown, NY, pp. 281-293.

Baranov, A. E. , Guskova, A. K. , 1990. Acute radiation disease in Chernobyl accident victims. In: Ricks, R. C. , Fry, S. A. (Eds. ), *The Medical Basis for Radiation Accident Preparedness II; Clinical Experience and Follow-Up Since 1979*. Elsevier, New York, pp. 79-87.

Baranov, A. E. , Konchalovski, M. V. , Soloviev, W. Y. , et al. , 1988. Use of blood cell count changes after radiation exposure in dose assessment and evaluation of bone marrow function. In: Ricks, R. C. , Fry, S. A. (Eds. ), *The Medical Basis for Radiation Accident Preparedness II*. Elsevier, New York, pp. 427-443.

Baranov, A. E. , Geil, R. P. , Gus'kova, A. K. , et al. , 1989. [Transplantation of the bone marrow after total body irradiation of the victims after the accident at the Chernobyl atomic power plant] Transplantatsiiia kostnogo mozga posle obshchego oblucheniiia u postradavshikh pri avarii na Chernobyl'skoi AES. *Gematol. Transfuziol.* 34,3-16.

Baranov, A. E. , Selidovkin, G. D. , Butturini, A. , et al. , 1994. Hematopoietic recovery after 10-Gy acute total body radiation. *Blood* 83,596-599.

Bateman, J. L. , 1971. Organs of special senses. Part 1: eye and irradiation. In: Berdjis, C. C. (Ed. ), *Pathology of Irradiation*. Williams and Wilkins, Baltimore, MD, pp. 669-686.

Bath, L. E. , Critchley, H. O. , Chambers, S. E. , et al. , 1999. Ovarian and uterine characteristics after total body irradiation in childhood and adolescence: response to sex steroid replacement. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 106,1265-1272.

Bath, L. E. , Anderson, R. A. , Critchley, H. O. , et al. , 2001. Hypothalamic-pituitary-ovarian dysfunction after prepubertal chemotherapy and cranial irradiation for acute leukaemia. *Hum. Reprod.* 16,1838-1844.

Beigi, B. , O'Keefe, M. , Bowell, R. , et al. , 1993. Ophthalmic findings in classical galactosaemia-prospective study. *Br. J. Ophthalmol.* 77,162-164.

BEIR I, 1972. Report of the Advisory Committee on the Biological Effects of Ionising Radiations. National Academy of Sciences, National Research Council, Washington, DC.

Belkacemi, Y. , Piel, G. , Rat, P. , et al. , 2000. Ionizing radiation-induced death in bovine lens epithelial cells: mechanisms and influence of irradiation dose rate. *Int. J. Cancer* 90,138-144.

Bellows, J. G. , 1944. Cataract and Anomalies of the Lens. Mosby, St. Louis, MO, pp. 333-338.

Bellows, J. G. , Bellows, R. J. , 1975. *Cataracta complicata*. In: Bellows, J. G. (Ed. ), *Cataract and Abnormalities of the Lens*. Grune and Stratton, New York, pp. 272-275.

Benoist, M. R. , Lemerle, J. , Jean, R. , et al. , 1982. Effects of pulmonary function of whole lung irradiation for Wilm's tumour in children. *Thorax* 37,175-180.

Bentzen, S. M. , Joiner, M. C. , 2009. The linear-quadratic approach in clinical practice. In: Joiner, M. , Van der Kogel, A. (Eds. ), *Basic Clinical Radiobiology*. Hodder Arnold, London, pp. 120-134.

Bentzen, S. M. , Skoczylas, J. Z. , Bernier, J. , 2000. Quantitative clinical radiobiology of early and late lung

- reactions. *Int. J. Radiat. Biol.* 76,453-462.
- Bentzen, S. M. , Saunders, M. I. , Dische, S. , et al. , 2001. Radiotherapy-related early morbidity in head and neck cancer; quantitative clinical radiobiology as deduced from the CHART trial. *Radiother. Oncol.* 60, 123-135.
- Berrington, A. , Darby, S. C. , Weiss, H. A. , et al. , 2001. 100 years of observation on British radiologists: mortality from cancer and other causes 1897-1997. *Br. J. Radiol.* 74,507-519.
- Bhuyan, K. C. , Bhuyan, D. K. , 1983. Molecular mechanisms of cataractogenesis II: evidence of lipid peroxidation and membrane damage. In: Greenwald, R. A. , Cohen, G. (Eds. ), *Oxy Radicals and their Scavenger Systems. Vol. III. Cellular and Medical Aspects*. Elsevier, London, pp. 349-356.
- Bianchi, M. , 1983. Cytotoxic insult to germinal tissue. Part II. Ovary. In: Potten, C. S. , Hendry, J. H. (Eds. ), *Cytotoxic Insult to Tissue Effects on Cell Lineages*. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp. 308-328.
- Bigsby, R. M. , Valluri, S. , Lopez, J. , et al. , 2009. Ovarian hormone modulation of radiation-induced cataractogenesis:dose-response studies. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 50,3304-3310.
- Bijl, H. P. , Van Luijk, P. , Coppes, R. P. , et al. , 2003. Unexpected changes of rat cervical spinal cord tolerance caused by inhomogeneous dose distributions. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 57,274-281.
- Bijl, H. P. , Van Luijk, P. , Coppes, R. P. , et al. , 2006. Influence of adjacent low-dose fields on tolerance to high doses of protons in rat cervical spinal cord. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 64,1204-1210.
- Blakely, E. A. , Kleiman, N. J. , Neriishi, K. , et al. , 2010. Radiation cataractogenesis: epidemiology and biology. Meeting report. *Radiat. Res.* 173,709-717.
- Blettner, M. , Zeeb, H. , Auvinen, A. , et al. , 2003. Mortality from cancer and other causes among male airline cockpit crew in Europe. *Int. J. Cancer* 106,946-952.
- Bliss, P. , Parsons, C. A. , Blake, P. R. , 1996. Incidence and possible aetiological factors in the development of pelvic insufficiency fractures following radical radiotherapy. *Br. J. Radiol.* 69,548-554.
- Bloemendaal, H. , 1984. Final general discussion. Sequence of events in cataract formation. In: Nugent, J. , Whelan, J. (Eds. ), *Human Cataract Formation. Ciba Foundation Symposium 106*. Pitman, London,p. 267.
- Blomlie, V. , Rofstad, E. K. , Talle, K. , et al. , 1996. Incidence of radiation-induced insufficiency fractures of the female pelvis:evaluation with MR imaging. *AJR Am. J. Roentgenol.* 167,1205-1210.
- Boersma, L. J. , Damen, E. M. , de Boer, R. W. , et al. , 1993. A new method to determine dose-effect relations for local lung-function changes using correlated SPECT and CT data. *Radiother. Oncol.* 29,110-116.
- Boersma, L. J. , Damen, E. M. , de Boer, R. W. , et al. , 1994. Dose-effect relations for local functional and structural changes of the lung after irradiation for malignant lymphoma. *Radiother. Oncol.* 32,201-209.
- Boersma, L. J. , Damen, E. M. , de Boer, R. W. , et al. , 1996. Recovery of overall and local lung function loss 18 months after irradiation for malignant lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 14,1431-1441.
- Boivin, J. F. , Hutchison, G. B. , Lubin, J. H. , et al. , 1992. Coronary artery disease mortality in patients treated for Hodgkin's disease. *Cancer* 69,1241-1247.
- Bourhis, J. , Overgaard, J. , Audry, H. , et al. , 2006. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer:a meta-analysis. *Lancet* 368,843-854.
- Bourne, R. G. , Kearsley, J. H. , Grove, W. D. , et al. , 1983. The relationship between early and late gastrointestinal complications of radiation therapy for carcinoma of the cervix. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 9,1445-1450.
- Bowers, D. C. , McNeil, D. E. , Liu, Y. , et al. , 2005. Stroke as a late treatment effect of Hodgkin's disease:a

- report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Clin. Oncol.* 23, 6508-6515.
- Bowers, D. C. , Liu, Y. , Leisenring, W. , et al. , 2006. Late-occurring stroke among long-term survivors of childhood leukemia and brain tumors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin. Oncol.* 24, 5277-5282.
- Braestrup, C. B. , 1957. Past and present radiation exposure to radiologists from the point of view of life expectancy. *Am. J. Roentgenol. Rad. Ther. Nucl. Med.* 78, 988-992.
- Brandao-Mello, C. E. , Oliveira, A. R. , Valverde, N. J. , et al. , 1991. Clinical and hematological aspects of <sup>137</sup>Cs: the Goiania radiation accident. *Health Phys.* 60, 31-39.
- Breiter, N. , Sassy, T. , Trott, K. R. , 1993. The effect of dose fractionation on radiation injury in the rat stomach. *Radiother. Oncol.* 27, 223-228.
- Brennan, B. M. , Shalet, S. M. , 2002. Endocrine late effects after bone marrow transplant. *Br. J. Haematol.* 118, 58-66.
- Brenner, D. J. , Hall, E. J. , Randers-Pehrson, G. , et al. , 1996. Quantitative comparisons of continuous and pulsed low dose rate regimens in a model late-effect system. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 34, 905-910.
- Brooks, A. L. , Guilmette, R. A. , Hahn, F. F. , et al. , 1992. Distribution and biological effects of inhaled <sup>239</sup>Pu (NO<sub>3</sub>)<sub>4</sub> in cynomolgus monkeys. *Radiat. Res.* 130, 79-87.
- Brown, N. P. , 1997. The lens is more sensitive to radiation than we had believed. *Br. J. Ophthalmol.* 81, 257.
- Brown, N. P. , Bron, A. J. , 1996. Lens Disorders: a Clinical Manual of Cataract Diagnosis. Butterworth, Heinemann, Oxford, p. 205.
- Brown, P. D. , Foote, R. L. , McLaughlin, M. P. , et al. , 2005. A historical prospective cohort study of carotid artery stenosis after radiotherapy for head and neck malignancies. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 63, 1361-1367.
- Brown, W. R. , Blair, R. M. , Moody, D. M. , et al. , 2007. Capillary loss precedes the cognitive impairment induced by fractionated whole-brain irradiation: a potential rat model of vascular dementia. *J. Neurol. Sci.* 257, 67-71.
- Burger, A. , Loeffler, H. , Bamberg, M. , et al. , 1998. Molecular and cellular basis of radiation fibrosis. *Int. J. Radiat. Biol.* 73, 401-408.
- Butturini, A. , De Souza, P. C. , Gale, R. P. , et al. , 1988. Use of recombinant granulocyte-macrophage colony stimulating factor in the Brazil radiation accident. *Lancet* 2, 471-475.
- Byron, J. W. , Haigh, M. V. , Lajtha, L. G. , 1964. Effect of an antibiotic regime on monkeys exposed to total body irradiation. *Nature* 202, 977-979.
- Calingasan, N. Y. , Huang, P. L. , Chun, H. S. , et al. , 2000. Vascular factors are critical in selective neuronal loss in an animal model of impaired oxidative metabolism. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 59, 207-217.
- Caplice, N. M. , Doyle, B. , 2005. Vascular progenitor cells: origin and mechanisms of mobilization, differentiation, integration, and vasculogenesis. *Stem Cells Dev.* 14, 122-139.
- Carr, Z. A. , Land, C. E. , Kleinerman, R. A. , et al. , 2005. Coronary heart disease after radiotherapy for peptic ulcer disease. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 61, 842-850.
- Carratu, R. , Secondulfo, M. , de Magistris, L. , et al. , 1998. Assessment of small intestinal damage in patients treated with pelvic radiotherapy. *Oncol. Rep.* 5, 635-639.
- Cassady, J. R. , 1995. Clinical radiation nephropathy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 31, 1249-1256.
- Castillo, L. A. , Craft, A. W. , Kernahan, J. , et al. , 1990. Gonadal function after 12-Gy testicular irradiation in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Med. Pediatr. Oncol.* 18, 185-189.
- Centola, G. M. , Keller, J. W. , Henzler, M. , et al. , 1994. Effect of low-dose testicular irradiation on sperm

- count and fertility in patients with testicular seminoma. *J. Androl.* 15,608-613.
- Ch'ang, H. J. , Maj, J. G. , Paris, F. , et al. , 2005. ATM regulates target switching to escalating doses of radiation in the intestines. *Nat. Med.* 11,484-490.
- Chang, P. Y. , Bjornstad, K. A. , Rosen, C. J. , et al. ,2005. Effects of iron ions, protons and X rays on human lens cell differentiation. *Radiat. Res.* 164,531-539.
- Chang, P. Y. , Bjornstad, K. A. , Rosen, C. J. , et al. , 2007. Particle radiation alters expression of matrix metalloproteases resulting in ECM remodeling in human lens cells. *Radiat. Environ. Biophys.* 46,187-194.
- Chang, W. P. , Hwang, J. S. , Hung, M. C. , et al. ,1999. Chronic low-dose gamma-radiation exposure and the alteration of the distribution of lymphocyte subpopulations in residents of radioactive buildings. *Int. J. Radiat. Biol.* 75,1231-1239.
- Chen,J. ,2004. Senescence and functional failure in hematopoietic stem cells. *Exp. Hematol.* 32,1025-1032.
- Chen,A. M. ,Obedian,E. ,Haffty,B. ,2001a. Breast-conserving therapy in the setting of collagen vascular disease. *Cancer J.* 7,480-491.
- Chen,W. L. ,Hwang,J. S. ,Hu,T. H. ,et al. ,2001b. Lenticular opacities in populations exposed to chronic low-dose-rate gamma radiation from radiocontaminated buildings in Taiwan. *Radiat. Res.* 156,71-77.
- Chen,Y. ,Hyrien,O. ,Williams,J. ,et al. ,2005. Interleukin (IL)-1A and IL-6:applications to the predictive diagnostic testing of radiation pneumonitis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 62,260-266.
- Cheng,J. C. ,Schultheiss,T. E. ,Wong,J. Y. ,2008. Impact of drug therapy, radiation dose, and dose rate on renal toxicity following bone marrow transplantation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 71,1436-1443.
- Chiarelli,A. M. ,Marrett,L. D. ,Darlington,G. A. ,2000. Pregnancy outcomes in females after treatment for childhood cancer. *Epidemiol.* 11,161-166.
- Chiba,S. ,Saito,A. ,Ogawa,S. ,et al. ,2002. Transplantation for accidental acute high-dose total body neutron and gamma-radiation exposure. *Bone Marrow Transplant.* 29,935-939.
- Chmlevsky,D. ,Mays,C. W. ,Spiess,H. ,et al. ,1988. An epidemiological assessment of lens opacifications that impaired vision in patients injected with radium-224. *Radiat. Res.* 115,238-257.
- Chodick,G. ,Bekiroglu,N. ,Hauptmann,M. ,et al. ,2008. Risk of cataract after exposure to low doses of ionizing radiation: a 20-year prospective cohort study among US radiologic technologists. *Am. J. Epidemiol.* 168,620-631.
- Chou,C. H. ,Chen,P. J. ,Lee,P. H. ,et al. ,2007. Radiation-induced hepatitis B virus reactivation in liver mediated by the bystander effect from irradiated endothelial cells. *Clin. Cancer Res.* 13,851-857.
- Chow,B. M. ,Li,Y. Q. ,Wong,C. S. ,2000. Radiation-induced apoptosis in the adult central nervous system is p53-dependent. *Cell Death Differ.* 7,712-720.
- Chylack Jr. ,L. T. ,Leske,M. C. ,McCarthy,D. ,et al. ,1989. Lens opacities classification system II (LOCS II).*Arch. Ophthalmol.* 107,991-997.
- Chylack Jr. ,L. T. ,Wolfe,J. K. ,Singer,D. M. ,et al. ,1993. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch. Ophthalmol.* 111,831-836.
- Chylack Jr. ,L. T. ,Peterson,L. E. ,Feiveson,A. H. ,et al. ,2009. NASA study of cataract in astronauts (NASCA).Report 1. Cross-sectional study of the relationship of exposure to space radiation and risk of lens opacity. *Radiat. Res.* 172,10-20.
- Cipollaro,A. C. ,Kallos,A. ,Ruppe Jr. ,J. P. ,1959. Measurement of gonadal radiations during treatment for Tinea capitis. *N. Y. State J. Med.* 59,3033-3040.
- Ciraj-Bjelac,O. ,Rehani,M. M. ,Sim,K. H. ,Liew,H. B. ,Van? 倍 o' ,E. ,Kleiman,N. J. ,2010. Risk for radiation induced cataract for staff in interventional cardiology: is there reason for concern?

- Catheter. Cardiovasc. Interv. 76,826-834.
- Clarke, M. , Collins, R. , Darby, S. , et al. , 2005. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. Lancet 366,2087-2106.
- Clifton, D. K. , Bremner, W. J. , 1983. The effect of testicular X-irradiation on spermatogenesis in man. A comparison with the mouse. J. Androl. 4,387-392.
- Coderre, J. A. , Morris, G. M. , Micca, P. L. , et al. , 2006. Late effects of radiation on the central nervous system: role of vascular endothelial damage and glial stem cell survival. Radiat. Res. 166,495-503.
- Cogan, D. G. , Donaldson, D. D. , 1951. Experimental radiation cataracts. I. Cataracts in the rabbit following single x-ray exposure. AMA Arch. Ophthalmol. 45,508-522.
- Cogan, D. G. , Donaldson, D. D. , Reese, A. B. , 1952. Clinical and pathological characteristics of radiation cataract. AMA Arch. Ophthalmol. 47,55-70.
- Coggle, J. E. , 1987. Proliferation of type II pneumonocytes after X-irradiation. Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med. 51,393-399.
- Coggle, J. E. , Lambert, B. E. , Moores, S. R. , 1986. Radiation effects in the lung. Environ. Health Perspect. 70,261-291.
- Cohen, L. E. , 2003. Endocrine late effects of cancer treatment. Curr. Opin. Pediatr. 15,3-9.
- Cohen, L. E. , 2005. Endocrine late effects of cancer treatment. Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. 34, 769-789, x.
- Colella, G. , Cannavale, R. , Pentenero, M. , et al. , 2007. Oral implants in radiated patients: a systematic review. Int. J. Oral Maxillofac. Implants 22,616-622.
- Collins, C. A. , Olsen, I. , Zammit, P. S. , et al. , 2005. Stem cell function, self-renewal, and behavioral heterogeneity of cells from the adult muscle satellite cell niche. Cell 122,289-301.
- Congdon, N. , Vingerling, J. R. , Klein, B. E. , et al. , 2004. Prevalence of cataract and pseudophakia/aphakia among adults in the United States. Arch. Ophthalmol. 122,487-494.
- Constine, L. S. , Konski, A. , Ekholm, S. , et al. , 1988. Adverse effects of brain irradiation correlated with MR and CT imaging. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 15,319-330.
- Constine, L. S. , Woolf, P. D. , Cann, D. , et al. , 1993. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. N. Engl. J. Med. 328,87-94.
- Cooper, J. S. , Fu, K. , Marks, J. , et al. , 1995. Late effects of radiation therapy in the head and neck region. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 31,1141-1164.
- Coroneo, M. T. , Muñller-Stolzenberg, N. W. , Ho, A. , 1991. Peripheral light focusing by the anterior eye and the ophthalmohelioses. Ophthalm. Surg. 22,705-711.
- Cosset, J. M. , Henry-Amar, M. , Girinski, T. , et al. , 1988. Late toxicity of radiotherapy in Hodgkin's disease. The role of fraction size. Acta Oncol. 27,123-129.
- Courtade, M. , Caratero, A. , Jozan, S. , et al. , 2001. Influence of continuous, very low-dose gamma-irradiation on the mouse immune system. Int. J. Radiat. Biol. 77,587-592.
- Courtois, Y. , Tassin, J. , Treton, J. , 1981. Aging of lens epithelial cells:a critical step in cataractogenesis. In: Sears, M. (Ed. ), New Directions in Ophthalmic Research. Yale University Press, New Haven, CT, pp. 69-76.
- Critchley, H. O. , Wallace, W. H. , Shalet, S. M. , et al. , 1992. Abdominal irradiation in childhood; the potential for pregnancy. Br. J. Obstet. Gynaecol. 99,392-394.
- Critchley, H. O. , Wallace, W. H. , 2005. Impact of cancer treatment on uterine function. J. Natl. Cancer

Inst. 34, 64-68.

- Crossen, J. R. , Garwood, D. , Glatstein, E. , et al. , 1994. Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults; a review of radiation-induced encephalopathy. *J. Clin. Oncol.* 12, 627-642.
- Crowne, E. C. , Moore, C. , Wallace, W. H. , et al. , 1992. A novel variant of growth hormone (GH) insufficiency following low dose cranial irradiation. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 96, 59-68.
- Cucinotta, F. A. , Manuel, F. K. , Jones, J. , et al. , 2001. Space radiation and cataracts in astronauts. *Radiat. Res.* 156, 460-466.
- Cucinotta, F. A. , Kim, M. H. , Willingham, V. , et al. , 2008. Physical and biological organ dosimetry analysis for international space station astronauts. *Radiat. Res.* 170, 127-138.
- Dagle, G. E. , Sanders, C. L. , 1984. Radionuclide injury to the lung. *Environ. Health Perspect.* 55, 129-137.
- Dainiak, N. , Waselenko, J. K. , Armitage, J. O. , et al. , 2003. The hematologist and radiation casualties. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2003, 473-496.
- Damron, T. A. , Mathur, S. , Horton, J. A. , et al. , 2004. Temporal changes in PTHrP, Bcl-2, Bax, caspase, TGF-beta, and FGF-2 expression following growth plate irradiation with or without radioprotectant. *J. Histochem. Cytochem.* 52, 157-167.
- Darby, S. C. , Doll, R. , Gill, S. K. , et al. , 1987. Long term mortality after a single treatment course with X-rays in patients treated for ankylosing spondylitis. *Br. J. Cancer* 55, 179-190.
- Darby, S. C. , McGale, P. , Taylor, C. W. , et al. , 2005. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer; prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol.* 6, 557-565.
- Darby, S. C. , Cutter, D. J. , Boerma, M. , et al. , 2010. Radiation-related heart disease; current knowledge and future prospects. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, 656-665.
- Darzy, K. H. , Shalet, S. M. , 2003. Radiation-induced growth hormone deficiency. *Horm. Res.* 59 (Suppl. 1), 1-11.
- Davis, F. G. , Boice Jr. , J. D. , Kelsey, J. L. , et al. , 1987. Cancer mortality after multiple fluoroscopic examinations of the chest. *J. Natl. Cancer Inst.* 78, 645-652.
- Davis, F. G. , Boice Jr. , J. D. , Hrubec, Z. , Monson, R. R. , 1989. Cancer mortality in a radiation-exposed cohort of Massachusetts tuberculosis patients. *Cancer Res.* 49, 6130-6136.
- Davis, S. , Kopecky, K. J. , Hamilton, T. E. , et al. , 2004. Thyroid neoplasia, autoimmune thyroiditis, and hypothyroidism in persons exposed to iodine 131 from the Hanford nuclear site. *JAMA* 292, 2600-2613.
- Dawkins, K. D. , Gershlick, T. , de Belder, M. , et al. , 2005. Percutaneous coronary intervention; recommendations for good practice and training. *Heart* 91 (Suppl. 6), vi1-27.
- Dawson, L. A. , Ten Haken, R. K. , 2005. Partial volume tolerance of the liver to radiation. *Semin. Radiat. Oncol.* 15, 279-283.
- Dawson, L. A. , Kavanagh, B. D. , Paulino, A. C. , et al. , 2010. Radiation-associated kidney injury. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S108-S115.
- Day, R. , Gorin, M. B. , Eller, A. W. , 1995. Prevalence of lens changes in Ukrainian children residing around Chernobyl. *Health Phys.* 68, 632-642.
- Deasy, J. O. , Moiseenko, V. , Marks, L. B. , et al. , 2010. Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S58-S63.
- De Bruin, M. L. , Dorresteijn, L. D. , Van't Veer, M. B. , et al. , 2009. Increased risk of stroke and transient ischemic attack in 5-year survivors of Hodgkin lymphoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 101, 928-937.
- De Jaeger, K. , Seppenwoolde, Y. , Kampinga, H. H. , et al. , 2004. Significance of plasma transforming

- growth factor-beta levels in radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 58,1378-1387.
- Debus,J. , Hug, E. B. , Liebsch, N. J. , et al. , 1997. Brainstem tolerance to conformal radiotherapy of skull base tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 39,967-975.
- Dedov, V. I. , Norets, T. A. , 1981. Hypophysis-testes system under prolonged internal irradiation. *Med. Radiol. (Mosk.)*26,26-29.
- Demidenko,E. ,Williams,B. B. ,Swartz,H. M. ,2009. Radiation dose prediction using data on time to emesis in the case of nuclear terrorism. *Radiat. Res.* 171,310-319.
- Denham, J. W. , Hauer-Jensen, M. , 2002. The radiotherapeutic injury-a complex ‘wound’. *Radiother. Oncol.* 63,129-145.
- Denham,J. W. ,Hauer-Jensen,M. ,Peters,L. J. ,2001. Is it time for a new formalism to categorize normal tissue radiation injury? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 50,1105-1106.
- Denham,J. W. ,Hauer-Jensen,M. ,Kron,T. ,et al. ,2000. Treatment-time-dependence models of early and delayed radiation injury in rat small intestine. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 48,871-887.
- Densow,D. ,Kindler,H. ,Baranov,A. E. ,et al. ,1997. Criteria for the selection of radiation accident victims for stem cell transplantation. *Stem Cells* 15 (Suppl. 2),287-297.
- Desai,K. R. ,Pezner,R. D. ,Lipsett,J. A. ,et al. ,1988. Total skin electron irradiation for mycosis fungoides: relationship between acute toxicities and measured dose at different anatomic sites. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 15,641-645.
- Devalia,H. L. ,Mansfield,L. ,2008. Radiotherapy and wound healing. *Int. Wound J.* 5,40-44.
- Dewit,L. , Anninga, J. K. , Hoefnagel, C. A. , et al. , 1990. Radiation injury in the human kidney: a prospective analysis using specific scintigraphic and biochemical endpoints. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 19,977-983.
- Dewit,L. , Verheij, M. , Valdes Olmos, R. A. , et al. , 1993. Compensatory renal response after unilateral partial and whole volume high-dose irradiation of the human kidney. *Eur. J. Cancer* 29A,2239-2243.
- Di Paola,M. ,Bianchi,M. ,Baarli,J. ,1972. RBE values for lens opacification in mice exposed to a 400-MeV neutron beam. In: Radiobiological Applications of Neutron Irradiation. International Atomic Energy Agency, Vienna,pp. 147-165.
- Di Paola, M. , Bianchi, M. , Baarli, J. , 1978. Lens opacification in mice exposed to 14-MeV neutrons. *Radiat. Res.* 73,340-350.
- Diamant,M. ,Tushuizen,M. E. ,Sturk,A. ,et al. ,2004. Cellular microparticles: new players in the field of vascular disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 34,392-401.
- Dische,S. ,Saunders, M. I. , 1989. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART): an interim report upon late morbidity. *Radiother. Oncol.* 16,65-72.
- Dische,S. ,Martin,W. M. ,Anderson,P. ,1981. Radiation myelopathy in patients treated for carcinoma of bronchus using a six fraction regime of radiotherapy. *Br. J. Radiol.* 54,29-35.
- Dormand,E. L. ,Banwell,P. E. ,Goodacre,T. E. ,2005. Radiotherapy and wound healing. *Int. Wound J.* 2, 112-127.
- Dorr,W. ,Kummermehr,J. ,1990. Accelerated repopulation of mouse tongue epithelium during fractionated irradiations or following single doses. *Radiother. Oncol.* 17,249-259.
- Dorr,W. ,Schultz-Hector,S. ,1992. Early changes in mouse urinary bladder function following fractionated X irradiation. *Radiat. Res.* 131,35-42.
- Dorr, W. ,Weber-Frisch, M. ,1995a. Effect of changing weekly dose on accelerated repopulation during

- fractionated irradiation of mouse tongue mucosa. *Int. J. Radiat. Biol.* 67, 577-585.
- Dorr, W. , Weber-Frisch, M. , 1995b. Repopulation response of mouse oral mucosa during unconventional radiotherapy protocols. *Radiother. Oncol.* 37, 230-236.
- Dorr, W. , Beck-Bornholdt, H. P. , 1999. Radiation-induced impairment of urinary bladder function in mice: fine structure of the acute response and consequences on late effects. *Radiat. Res.* 151, 461-467.
- Dorr, W. , Bentzen, S. M. , 1999. Late functional response of mouse urinary bladder to fractionated X-irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 75, 1307-1315.
- Dorr, W. , Eckhardt, M. , Ehme, A. , et al. , 1998. Pathogenesis of acute radiation effects in the urinary bladder. Experimental results. *Strahlenther. Onkol.* 174 (Suppl. 3), 93-95.
- Dorr, W. , Hamilton, C. S. , Boyd, T. , et al. , 2002. Radiation-induced changes in cellularity and proliferation in human oral mucosa. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 52, 911-917.
- Dorresteijn, L. D. , Kappelle, A. C. , Boogerd, W. , et al. , 2002. Increased risk of ischemic stroke after radiotherapy on the neck in patients younger than 60 years. *J. Clin. Oncol.* 20, 282-288.
- Dorresteijn, L. D. , Kappelle, A. C. , Scholz, N. M. , et al. , 2005. Increased carotid wall thickening after radiotherapy on the neck. *Eur. J. Cancer* 41, 1026-1030.
- Dubray, B. M. , Thames, H. D. , 1994. Chronic radiation damage in the rat rectum: an analysis of the influences of fractionation, time and volume. *Radiother. Oncol.* 33, 41-47.
- Dubray, B. , Henry-Amar, M. , Meerwaldt, J. H. , et al. , 1995. Radiation-induced lung damage after thoracic irradiation for Hodgkin's disease; the role of fractionation. *Radiother. Oncol.* 36, 211-217.
- Dynlacht, J. R. , Tyree, C. , Valluri, S. , et al. , 2006. Effect of estrogen on radiation-induced cataractogenesis. *Radiat. Res.* 165, 9-15.
- Dynlacht, J. R. , Valluri, S. , Lopez, J. , et al. , 2008. Estrogen protects against radiation-induced cataractogenesis. *Radiat. Res.* 170, 758-764.
- EDPR Group, 2004. Prevalence of cataract and pseudophakia/aphakia among adults in the United States. *Arch. Ophthalmol.* 122, 487-494.
- Edrees, G. , Luts, A. , Stewart, F. , 1988. Bladder damage in mice after combined treatment with cyclophosphamide and X-rays. The influence of timing and sequence. *Radiother. Oncol.* 11, 349-360.
- Eifel, P. J. , 1988. Decreased bone growth arrest in weanling rats with multiple radiation fractions per day. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 15, 141-145.
- Eifel, P. J. , Jhingran, A. , Bodurka, D. C. , et al. , 2002. Correlation of smoking history and other patient characteristics with major complications of pelvic radiation therapy for cervical cancer. *J. Clin. Oncol.* 20, 3651-3657.
- Ellis, F. , 1942. Tolerance of skin in radiotherapy with 200 kV X rays. *Br. J. Radiol.* 15, 348-350.
- Ellwein, L. B. , Urato, C. J. , 2002. Use of eye care and associated charges among the Medicare population: 1991-1998. *Arch. Ophthalmol.* 120, 804-811.
- Emami, B. , Lyman, J. , Brown, A. , et al. , 1991. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 21, 109-122.
- Erickson, B. A. , Otterson, M. F. , Moulder, J. E. , et al. , 1994. Altered motility causes the early gastrointestinal toxicity of irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 28, 905-912.
- Evans, E. S. , Kocak, Z. , Zhou, S. M. , et al. , 2006. Does transforming growth factor-beta1 predict for radiation-induced pneumonitis in patients treated for lung cancer? *Cytokine* 35, 186-192.
- Faddy, M. J. , Gosden, R. G. , Gougeon, A. , et al. , 1992. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum. Reprod.* 7, 1342-1346.

- Fajardo, L. F. , Stewart, J. R. , 1970. Experimental radiation-induced heart disease. I. Light microscopic studies. Am. J. Pathol. 59,299-316.
- Fajardo, L. F. , Berthrong, M. , 1981. Radiation injury in surgical pathology. Part III . Salivary glands, pancreas and skin. Am. J. Surg. Pathol. 5,279-296.
- Fajardo, L. F. , Berthrong, M. , Anderson, R. E. , 2001. Radiation Pathology. Oxford University Press, New York.
- Farb, A. , Burke, A. P. , Kolodgie, F. D. , et al. , 2003. Pathological mechanisms of fatal late coronary stent thrombosis in humans. Circulation 108,1701-1706.
- Finkelstein, J. N. , Johnston, C. J. , Baggs, R. , et al. , 1994. Early alterations in extracellular matrix and transforming growth factor beta gene expression in mouse lung indicative of late radiation fibrosis. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 28,621-631.
- Fitzgerald Jr. , R. H. , Marks Jr. , R. D. , Wallace, K. M. , 1982. Chronic radiation myelitis. Radiology 144, 609-612.
- Fleckenstein, K. ,Gauter-Fleckenstein, B. ,Jackson, I. L. , et al. ,2007a. Using biological markers to predict risk of radiation injury. Semin. Radiat. Oncol. 17,89-98.
- Fleckenstein, K. ,Zgonjanin, L. ,Chen, L. , et al. ,2007b. Temporal onset of hypoxia and oxidative stress after pulmonary irradiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 68,196-204.
- Flickinger, J. C. ,Lunsford, L. D. ,Kondziolka,D. , et al. ,1992. Radiosurgery and brain tolerance;an analysis of neurodiagnostic imaging changes after gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 23,19-26.
- Fliedner, T. M. ,1988. Hematological indicators to predict patient recovery after whole-body irradiation as a basis for clinical management. In: Ricks, R. C. , Fry, S. A. (Eds. ), The Medical Basis for Radiation Accident Preparedness II . Elsevier, New York,pp. 445-459.
- Fliedner, T. M. , Meineke, V. (Eds. ), 2005. Radiation-induced multi-organ involvement and failure; a challenge for pathogenetic, diagnostic and therapeutic approaches and research. Br. J. Radiol. Suppl. 27, 1-200.
- Fliedner, T. M. ,Kindler, H. ,Densow, D. , et al. ,1996. The Moscow-Ulm radiation accident clinical history data base. In: MacVittie, T. , Weiss, J. F. , Browne, D. (Eds. ), Advances in the Treatment of Radiation Injuries. Pergamon, New York,pp. 271-279.
- Fliedner, T. M. ,Graessle,D. ,Paulsen,C. , et al. ,2002. Structure and function of bone marrow hemopoiesis: mechanisms of response to ionizing radiation exposure. Cancer Biother. Radiopharm. 17,405-426.
- Fowler, J. F. , 1989. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. Br. J. Radiol. 62,679-694.
- Franken, N. A. ,Camps, J. A. ,Van Ravels, F. J. , et al. ,1997. Comparison of in vivo cardiac function with ex vivo cardiac performance of the rat heart after thoracic irradiation. Br. J. Radiol. 70,1004-1009.
- Franko, A. J. ,Sharplin,J. ,Ward,W. F. , et al. ,1996. Evidence for two patterns of inheritance of sensitivity to induction of lung fibrosis in mice by radiation,one of which involves two genes. Radiat. Res. 146,68-74.
- Fransson, P. ,Widmark, A. , 1999. Late side effects unchanged 4-8 years after radiotherapy for prostate carcinoma;a comparison with age-matched controls. Cancer 85,678-688.
- Franzen, L. ,Funegard, U. , Ericson, T. , et al. , 1992. Parotid gland function during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck. A consecutive study of salivary flow and patient discomfort. Eur. J. Cancer 28,457-462.
- Fryer, C. J. ,Fitzpatrick, P. J. ,Rider, W. D. , et al. ,1978. Radiation pneumonitis:experience following a large

- single dose of radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 4, 931-936.
- Fu, X. L. , Huang, H. , Bentel, G. , et al. , 2001. Predicting the risk of symptomatic radiation-induced lung injury using both the physical and biologic parameters V (30) and transforming growth factor beta. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 50, 899-908.
- Fuchs, E. , Tumbar, T. , Guasch, G. , 2004. Socializing with the neighbors: stem cells and their niche. *Cell* 116, 769-778.
- Gaber, M. W. , Sabek, O. M. , Fukatsu, K. , et al. , 2003. Differences in ICAM-1 and TNF-alpha expression between large single fraction and fractionated irradiation in mouse brain. *Int. J. Radiat. Biol.* 79, 359-366.
- Gagliardi, G. , Lax, I. , Rutqvist, L. E. , 2001. Partial irradiation of the heart. *Semin. Radiat. Oncol.* 11, 224-233.
- Gagliardi, G. , Constine, L. S. , Moiseenko, V. , et al. , 2010. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S77-S85.
- Galland, R. B. , Spencer, J. , 1985. The natural history of clinically established radiation enteritis. *Lancet* 1, 1257-1258.
- Gallini, R. , Hendry, J. H. , Molineux, G. , et al. , 1988. The effect of low dose rate on recovery of hemopoietic and stromal progenitor cells in gamma-irradiated mouse bone marrow. *Radiat. Res.* 115, 481-487.
- Gauwerky, F. , Langheim, F. , 1978. The time factor in radiogenic subcutaneous fibrosis. *Strahlentherapie* 154, 608-616.
- Gavin, P. R. , Gillette, E. L. , 1982. Radiation response of the canine cardiovascular system. *Radiat. Res.* 90, 489-500.
- Gaya, A. M. , Ashford, R. F. , 2005. Cardiac complications of radiation therapy. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 17, 153-159.
- Georges, G. E. , Storb, R. F. , 1997. Experimental and clinical experience with hematopoietic stem cell transplants. *Stem Cells* 15, 73-94.
- Ghiassi-nejad, M. , Zakeri, F. , Assaei, R. G. , et al. , 2004. Long-term immune and cytogenetic effects of high level natural radiation on Ramsar inhabitants in Iran. *J. Environ. Radioact.* 74, 107-116.
- Giblin, F. J. , 2000. Glutathione; a vital lens antioxidant. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 16, 121-135.
- Giblin, F. J. , McCready, J. P. , Schrimsher, L. , et al. , 1987. Peroxide-induced effects on lens cation transport following inhibition of glutathione reductase activity in vitro. *Exp. Eye Res.* 45, 77-91.
- Giblin, F. J. , Padgaonkar, V. A. , Leverenz, V. R. , et al. , 1995. Nuclear light scattering, disulfide formation and membrane damage in lenses of older guinea pigs treated with hyperbaric oxygen. *Exp. Eye Res.* 60, 219-235.
- Gidali, J. , 2002. Effects of protracted and chronic irradiation on the haemopoietic system in mouse. *Br. J. Radiol. Suppl.* 26, 114-119.
- Gillette, S. L. , Gillette, E. L. , Powers, B. E. , et al. , 1989. Ureteral injury following experimental intraoperative radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 17, 791-798.
- Gillette, E. L. , Mahler, P. A. , Powers, B. E. , et al. , 1995. Late radiation injury to muscle and peripheral nerves. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 31, 1309-1318.
- Girinsky, T. , Cordova, A. , Rey, A. , et al. , 2000. Thallium-201 scintigraphy is not predictive of late cardiac complications in patients with Hodgkin's disease treated with mediastinal radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 48, 1503-1506.
- Glanzmann, C. , Huguenin, P. , Lutolf, U. M. , et al. , 1994. Cardiac lesions after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Radiother. Oncol.* 30, 43-54.

- Gleeson, H. K. ,Shalet, S. M. ,2004. The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivors of childhood brain tumours. *Endocr. Relat. Cancer* 11,589-602.
- Godekmerdan, A. ,Ozden, M. ,Ayar, A. ,et al. ,2004. Diminished cellular and humoral immunity in workers occupationally exposed to low levels of ionizing radiation. *Arch. Med. Res.* 35,324-328.
- Goldmann, H. ,1933. Genesis of heat cataract. *Arch. Ophthalmol.* 9,314.
- Gonzales, D. G. ,Van Dijk, J. D. ,1983. Experimental studies on the response of growing bones to X-ray and neutron irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 9,671-677.
- Gorizontov, P. D. , Belousova, O. I. , Fedotova, M. I. , 1983. Stress and the Blood System. Meditsina, Moscow.
- Goto, M. ,2001. Clinical characteristics of Werner syndrome and other premature aging syndromes: pattern of aging in progeroid syndromes. *Gann. Monogr. Cancer Res.* 49,27-39.
- Gottlob, P. ,Steinert, M. ,Weiss, M. ,et al. ,2001. The outcome of local radiation injuries: 14 years of follow-up after the Chernobyl accident. *Radiat. Res.* 155,409-416.
- Graham, M. V. , Purdy, J. A. , Emami, B. , et al. , 1999. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 45,323-329.
- Green, D. M. ,Whitton, J. A. ,Stovall, M. ,et al. ,2002. Pregnancy outcome of female survivors of childhood cancer:a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 187,1070-1080.
- Griffith, T. P. ,Pirie, A. ,Vaughan, J. ,1985. Possible cataractogenic effect of radionuclides deposited within the eye from the blood stream. *Br. J. Ophthalmol.* 69,219-227.
- Grigoryev, Y. G. , Popov, V. I. , Shifirkin, A. V. , et al. , 1986. Somatic Effects of Chronic Gamma Irradiation. Energoatomizdat, Moscow.
- Gross, N. J. ,1980. Experimental radiation pneumonitis. IV. Leakage of circulatory proteins onto the alveolar surface. *J. Lab. Clin. Med.* 95,19-31.
- Guidos, C. ,2006. Thymus and T-lymphocyte development: what is new in the 21st Century? *Immunol. Rev.* 209,5-9.
- Gusev, I. A. , Mettler, F. A. , Guskova, A. K. , 2001. Medical Management of Radiation Accidents, second ed. CRC Press, Boca Raton,FL.
- Guskova, A. K. , 1999. Fifty years of the nuclear industry in Russia-through the eyes of a physician. *Atom. Energy* 87,903-908.
- Guskova, A. K. , 2000. Neurological syndromes of chronic radiation sickness. *Radiat. Risk*, 66-71 (special issue).
- Guskova, A. K. ,2004. Radiation-induced lung injuries in man. *Prob. Tubercul. Pulmon. Dis.* 3,41-43.
- Guskova, A. K. ,Baysogolov, G. D. ,1971. Radiation Sickness in Man. Meditsina, Moscow.
- Guskova, A. K. ,Gusev, L. A. , Okladnikova, N. D. , 2002. Russian concept of chronic radiation disease in man. *Br. J. Radiol. Suppl.* 26,19-23.
- Gyenes, G. ,Fornander, T. ,Carlens, P. ,et al. ,1996. Myocardial damage in breast cancer patients treated with adjuvant radiotherapy:a prospective study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 36,899-905.
- Hagemann, R. F. , 1976. Intestinal cell proliferation during fractionated abdominal irradiation. *Br. J. Radiol.* 49,56-61.
- Hagemann, R. F. ,Sigdestad, C. P. ,Lesher, S. ,1971. Intestinal crypt survival and total and per crypt levels of proliferative cellularity following irradiation:single x-ray exposures. *Radiat. Res.* 46,533-546.
- Hahn, F. F. ,Romanov, S. A. ,Guilmette, R. A. ,et al. ,2004. Plutonium microdistribution in the lungs of

- Mayak workers. Radiat. Res. 161,568-581.
- Hall, E. J. , Brenner, D. J. , Worgul, B. , et al. , 2005. Genetic susceptibility to radiation. Adv. Space Res. 35, 249-253.
- Hall, P. , Granath, F. , Lundell, M. , et al. , 1999. Lenticular opacities in individuals exposed to ionizing radiation in infancy. Radiat. Res. 152,190-195.
- Hall, P. , Adami, H. O. , Trichopoulos, D. , et al. , 2004. Effect of low doses of ionising radiation in infancy on cognitive function in adulthood:Swedish population based cohort study. BMJ 328,19.
- Ham Jr. , W. T. , 1953. Radiation cataract. AMA Arch. Ophthalmol. 50,618-643.
- Hamilton,D. R. , Murray,J. D. , Ball,C. G. , 2006. Cardiac health for astronauts:coronary calcification scores and CRP as criteria for selection and retention. Aviat. Space Environ. Med. 77,377-387.
- Hamlet,R. , Heryet,J. C. , Hopewell,J. W. , et al. , 1986. Late changes in pig skin after irradiation from beta-emitting sources of different energy. Br. J. Radiol. Suppl. 19,51-54.
- Hancock, S. L. , Cox, R. S. , McDougall, I. R. , 1991. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. N. Engl. J. Med. 325,599-605.
- Hancock,S. L. , Tucker,M. A. , Hoppe,R. T. , 1993. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. JAMA 270,1949-1955.
- Hanna,C. , O'Brien, J. E. , 1963. Lens epithelial cell proliferation and migration in radiation cataracts. Radiat. Res. 19,1-11.
- Hanoux, V. , Pairault, C. , Bakalska, M. , et al. , 2007. Caspase-2 involvement during ionizing radiation-induced oocyte death in the mouse ovary. Cell Death Differ. 14,671-681.
- Harding, C. V. , Reddan, J. R. , Unakar, N. J. , et al. , 1971. The control of cell division in the ocular lens. Int. Rev. Cytol. 31,215-300.
- Harding, J. J. , Crabbe, M. J. C. , 1984. The lens: Development, proteins, metabolism and cataract. In: Davson, H. (Ed. ), The Eye,third ed. Academic Press, Orlando,Florida,pp. 207-492.
- Harley, N. H. , Albert, R. E. , Shore, R. E. , et al. , 1976. Follow-up study of patients treated by X-ray epilation for Tinea capitis. Estimation of the dose to the thyroid and pituitary glands and other structures of the head and neck. Phys. Med. Biol. 21,631-642.
- Harling, H. , Balslev, I. , 1988. Long-term prognosis of patients with severe radiation enteritis. Am. J. Surg. 155,517-519.
- Harris,E. E. ,Correa,C. ,Hwang,W. T. ,et al. ,2006. Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breast-conservation treatment. J. Clin. Oncol. 24,4100-4106.
- Hasterlik,R. J. ,Finkel,A. J. ,Miller,C. E. ,1964. The cancer hazards of industrial and accidental exposure to radioactive isotopes. Ann. N. Y. Acad. Sci. 114,832-837.
- Haston, C. K. , Travis, E. L. , 1997. Murine susceptibility to radiation-induced pulmonary fibrosis is influenced by a genetic factor implicated in susceptibility to bleomycin-induced pulmonary fibrosis. Cancer Res. 57,5286-5291.
- Hauer-Jensen,M. ,Sauer,T. ,Devik,F. ,et al. ,1983. Effects of dose fractionation on late roentgen radiation damage of rat small intestine. Acta Radiol. Oncol. 22,381-384.
- Hauer-Jensen,M. ,Sauer,T. ,Berstad,T. ,et al. ,1985. Influence of pancreatic secretion on late radiation enteropathy in the rat. Acta Radiol. Oncol. 24,555-560.
- Hauer-Jensen, M. , Poulakos, L. , Osborne, J. W. , 1988. Effects of accelerated fractionation on radiation injury of the small intestine:a new rat model. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 14,1205-1212.
- Hauer-Jensen, M. , Poulakos, L. , Osborne, J. W. , 1990. Intestinal complications following accelerated

- fractionated X-irradiation. An experimental study in the rat. *Acta Oncol.* 29, 229-234.
- Hauptmann, M. , Mohan, A. K. , Doody, M. M. , et al. , 2003. Mortality from diseases of the circulatory system in radiologic technologists in the United States. *Am. J. Epidemiol.* 157, 239-248.
- Hawkins, M. M. , Smith, R. A. , 1989. Pregnancy outcomes in childhood cancer survivors: probable effects of abdominal irradiation. *Int. J. Cancer* 43, 399-402.
- Hayashi, T. , Kusunoki, Y. , Hakoda, M. , et al. , 2003. Radiation dose-dependent increases in inflammatory response markers in A-bomb survivors. *Int. J. Radiat. Biol.* 79, 129-136.
- Hayes, B. P. , Fisher, R. F. , 1979. Influence of a prolonged period of low-dosage X-rays on the optic and ultrastructural appearances of cataract of the human lens. *Br. J. Ophthalmol.* 63, 457-464.
- Haynes, J. C. , Machtay, M. , Weber, R. S. , et al. , 2002. Relative risk of stroke in head and neck carcinoma patients treated with external cervical irradiation. *Laryngoscope* 112, 1883-1887.
- Heikens, J. , Michiels, E. M. , Behrendt, H. , et al. , 1998. Long-term neuro-endocrine sequelae after treatment for childhood medulloblastoma. *Eur. J. Cancer* 34, 1592-1597.
- Heller, C. G. , 1967. Radiobiological factors in manned space flight. In; Langham, W. H. (Ed.), Report of the Space Radiation Study Panel of the Life Sciences Committee. National Academy of Sciences, Washington, DC.
- Henderson, M. A. , Valluri, S. , DesRosiers, C. , et al. , 2009. Effect of gender on radiation-induced cataractogenesis. *Radiat. Res.* 172, 129-133.
- Hendry, J. H. , Lord, B. I. (Eds.) , 1995. Radiation Toxicology: Bone Marrow and Leukaemia. Taylor and Francis, London.
- Herrmann, T. , 1997. Radiation reactions in the gonads: importance in patient counseling. *Strahlenther. Onkol.* 173, 493-501.
- Herrmann, T. , Voigtmann, L. , Knorr, A. , et al. , 1986. The time-dose relationship for radiation-induced lung damage in pigs. *Radiother. Oncol.* 5, 127-135.
- Hicks, R. M. , 1975. The mammalian urinary bladder: an accommodating organ. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 50, 215-246.
- Hill, R. P. , 2005. Radiation effects on the respiratory system. *Br. J. Radiol. Suppl.* 27, 75-81.
- Hiller, R. , Sperduto, R. D. , Podgor, M. J. , et al. , 1997. Cigarette smoking and the risk of development of lens opacities. The Framingham studies. *Arch. Ophthalmol.* 115, 1113-1118.
- Holm, K. , Nysom, K. , Rasmussen, M. H. , et al. , 1996. Growth, growth hormone and final height after BMT. Possible recovery of irradiation-induced growth hormone insufficiency. *Bone Marrow Transplant* 18, 163-170.
- Holsclaw, D. S. , Merriam Jr., G. R. , Medvedovsky, C. , et al. , 1989. Stationary radiation cataracts: an animal model. *Exp. Eye Res.* 48, 385-398.
- Holsclaw, D. S. , Rothstein, H. , Medvedovsky, C. , Worgul, B. V. , 1994. Modulating radiation cataractogenesis by hormonally manipulating lenticular growth kinetics. *Exp. Eye Res.* 59, 291-296.
- Hong, J. H. , Chiang, C. S. , Campbell, I. L. , et al. , 1995. Induction of acute phase gene expression by brain irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 33, 619-626.
- Hooning, M. J. , Aleman, B. M. , Van Rosmalen, A. J. , et al. , 2006. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer: a 25-year follow-up study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 64, 1081-1091.
- Hooning, M. J. , Botma, A. , Aleman, B. M. , et al. , 2007. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 99, 365-375.
- Hoopes, P. J. , Gillette, E. L. , Benjamin, S. A. , 1985. The pathogenesis of radiation nephropathy in the

- dog. *Radiat. Res.* 104, 406-419.
- Hopewell, J. W. , 1986. Mechanisms of the actions of radiation on skin and underlying tissues. *Br. J. Radiol. Suppl.* 19,39-51.
- Hopewell, J. W. ,2003. Radiation-therapy effects on bone density. *Med. Pediatr. Oncol.* 41,208-211.
- Hopewell, J. W. ,Young, C. M. ,1982. The effect of field size on the reaction of pig skin to single doses of X rays. *Br. J. Radiol.* 55,356-361.
- Hopewell, J. W. , Van den Aardweg, G. J. , 1988. Radiobiological studies with pig skin. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 14,1047-1050.
- Hopewell, J. W. ,Van der Kogel,A. J. ,1999. Pathophysiological mechanisms leading to the development of late radiation-induced damage to the central nervous system. *Front. Radiat. Ther. Oncol.* 33,265-275.
- Hopewell, J. W. , Trott, K. R. , 2000. Volume effects in radiobiology as applied to radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 56,283-288.
- Hopewell,J. W. ,Foster, J. L. , Young, C. M. , et al. ,1979. Late radiation damage to pig skin. *Radiology* 130,783-788.
- Hopewell,J. W. ,Coggle,J. E. ,Wells,J. ,et al. ,1986. The acute effects of different energy beta-emitters on pig and mouse skin. *Br. J. Radiol. Suppl.* 19,47-51.
- Hopewell, J. W. , Barnes, D. W. , Robbins, M. E. , et al. , 1988. The relative biological effectiveness of fractionated doses of fast neutrons (42 MeV d → Be) for normal tissues in the pig. I. Effects on the epidermis and dermal vascular/connective tissues. *Br. J. Radiol.* 61,928-938.
- Hopewell, J. W. , Calvo, W. , Reinhold, H. S. , 1989. Radiation damage to late-reacting normal tissues. In: Steel,G. G. ,Adams,G. E. ,Horwitz,A. (Eds. ),*Radiobiological Basis of Radiotherapy*. Elsevier Scientific Publications, Amsterdam.
- Hopewell,J. W. ,Nyman,J. ,Turesson,I. ,2003. Time factor for acute tissue reactions following fractionated irradiation;a balance between repopulation and enhanced radiosensitivity. *Int. J. Radiat. Biol.* 79,513-524.
- Horst,E. ,Seidel,M. ,Micke,O. ,et al. ,2002. Functional evaluation of the human pancreas before and in the early period after hyperfractionated accelerated radiochemotherapy. *Front. Radiat. Ther. Oncol.* 37,17-25.
- Horstmann,L. L. ,Jy,W. ,Jimenez,J. J. ,et al. ,2004. Endothelial microparticles as markers of endothelial dysfunction. *Front. Biosci.* 9,1118-1135.
- Horwitz,J. , Jaffe, N. S. , 1992. Lens and cataract. In: Podos, S. M. , Yanoff, M. (Eds. ), *Textbook of Ophthalmology*, Vol. 3. Gower, New York.
- Hosokawa, Y. , Sakakura, Y. , Tanaka, L. , et al. , 2007. Effects of local and whole body irradiation on appearance of osteoclasts during wound healing of tooth extraction sockets in rats. *J. Radiat. Res.* 48, 273-280.
- Hourihan, F. , Mitchell, P. , Cumming, R. G. , 1999. Possible associations between computed tomography scan and cataract;the Blue Mountains Eye Study. *Am. J. Public Health* 89,1864-1866.
- Hovdenak, N. , Fajardo, L. F. , Hauer-Jensen, M. , 2000. Acute radiation proctitis: a sequential clinicopathologic study during pelvic radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 48,1111-1117.
- Hrafnkelsson, J. , Nilsson, K. , Soderberg, M. , 1987. Tolerance of radiotherapy combined with adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Acta Oncol.* 26,269-272.
- Hsieh,W. A. ,Lin,I. F. ,Chang,W. P. ,et al. ,2010. Lens opacities in young individuals long after exposure to protracted low-dose-rate gamma radiation in 60Co-contaminated buildings in Taiwan. *Radiat. Res.* 173, 197-204.
- Hu,P. ,Meyers,S. ,Liang,F. X. ,et al. ,2002. Role of membrane proteins in permeability barrier function:

- uroplakin ablation elevates urothelial permeability. Am. J. Physiol. Renal Physiol. 283, F1200-F1207.
- Huddart, R. A. , Norman, A. , Shahidi, M. , et al. , 2003. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. J. Clin. Oncol. 21, 1513-1523.
- Hull, M. C. , Morris, C. G. , Pepine, C. J. , et al. , 2003. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. JAMA 290, 2831-2837.
- Husebye, E. , Hauer-Jensen, M. , Kjorstad, K. , et al. , 1994. Severe late radiation enteropathy is characterized by impaired motility of proximal small intestine. Dig. Dis. Sci. 39, 2341-2349.
- Husebye, E. , Skar, V. , Hoverstad, T. , et al. , 1995. Abnormal intestinal motor patterns explain enteric colonization with Gram-negative bacilli in late radiation enteropathy. Gastroenterology 109, 1078-1089.
- IAEA, 2000. The Radiological Accident in Istanbul. International Atomic Energy Agency, Vienna.
- ICRP, 1969. Radiosensitivity and Spatial Distribution of Dose. ICRP Publication 14. Pergamon Press, Oxford.
- ICRP, 1984. Non-stochastic effects of irradiation. ICRP Publication 41. Ann. ICRP 14(3).
- ICRP, 1991a. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. Ann. ICRP 21(1-3).
- ICRP, 1991b. ICRP Publication 59. Ann. ICRP 21(2).
- ICRP, 1992. The biological basis for dose limitation in the skin. ICRP Publication 59. Ann. ICRP 22(2).
- ICRP, 2000. Radiopathology of skin and eye and radiation risk. ICRP Publication 85. Ann. ICRP 30(2).
- ICRP, 2006. Human alimentary tract model for radiological protection. ICRP Publication 100. Ann. ICRP 36 (1/2).
- ICRP, 2007a. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37(2-4).
- ICRP, 2007b. Radiological protection in medicine. ICRP Publication 105. Ann. ICRP 37(6).
- Ikezoe, J. , Takashima, S. , Morimoto, S. , et al. , 1988. CT appearance of acute radiation-induced injury in the lung. AJR Am. J. Roentgenol. 150, 765-770.
- Imazumi, M. , Usa, T. , Tominaga, T. , et al. , 2006. Radiation dose-response relationships for thyroid nodules and autoimmune thyroid diseases in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors 55-58 years after radiation exposure. JAMA 295, 1011-1022.
- Ivanov, V. K. , Maksioutov, M. A. , Chekin, S. Y. , et al. , 2006. The risk of radiation-induced cerebrovascular disease in Chernobyl emergency workers. Health Phys. 90, 199-207.
- Iwakura, Y. , Ishigame, H. , 2006. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. J. Clin. Invest. 116, 1218-1222.
- Jaal, J. , Dorr, W. , 2005. Early and long-term effects of radiation on intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) expression in mouse urinary bladder endothelium. Int. J. Radiat. Biol. 81, 387-395.
- Jaal, J. , Dorr, W. , 2006a. Radiation-induced damage to mouse urothelial barrier. Radiother. Oncol. 80, 250-256.
- Jaal, J. , Dorr, W. , 2006b. Radiation induced inflammatory changes in the mouse bladder: the role of cyclooxygenase-2. J. Urol. 175, 1529-1533.
- Jaal, J. , Dorr, W. , 2006c. Radiation induced late damage to the barrier function of small blood vessels in mouse bladder. J. Urol. 176, 2696-2700.
- Jackson, A. , 2001. Partial irradiation of the rectum. Semin. Radiat. Oncol. 11, 215-223.
- Jackson, A. , Skwarchuk, M. W. , Zelefsky, M. J. , et al. , 2001. Late rectal bleeding after conformal radiotherapy of prostate cancer. II . Volume effects and dose-volume histograms. Int. J. Radiat.

- Oncol. Biol. Phys. 49,685-698.
- Jacobson, B. S. , 2005. Cataracts in retired actinide-exposed radiation workers. Radiat. Prot. Dosim. 113, 123-125.
- Jaenke, R. S. , Angleton, G. M. , 1990. Perinatal radiation-induced renal damage in the beagle. Radiat. Res. 122,58-65.
- Jaenke, R. S. , Robbins, M. E. , Bywaters, T. , et al. , 1993. Capillary endothelium. Target site of renal radiation injury. Lab. Invest. 68,396-405.
- Jagisi, R. , Griffith, K. A. , Koelling, T. , et al. , 2006. Stroke rates and risk factors in patients treated with radiation therapy for early-stage breast cancer. J. Clin. Oncol. 24,2779-2785.
- Jahnsen, S. , Westerborn, O. , Gerdin, B. , 1992. Prognosis of surgically treated radiation-induced damage to the intestine. Eur. J. Surg. Oncol. 18,487-493.
- Jeganathan, V. S. , Wang, J. J. , Wong, T. Y. , 2008. Ocular associations of diabetes other than diabetic retinopathy. Diabetes Care 31,1905-1912.
- Jereczek-Fossa, B. A. , Alterio, D. , Jassem, J. , et al. , 2004. Radiotherapy-induced thyroid disorders. Cancer Treat. Rev. 30,369-384.
- Jinaratana, V. , 2001. The radiological accident in Thailand. In: Ricks, R. C. , Berger, M. E. , O'Hara, F. M. (Eds.), The Medical Basis for Radiation-accident Preparedness:the Clinical Care of Victims. Parthenon, New York, pp. 283-301.
- Johnston, C. J. , Piedboeuf, B. , Baggs, R. , et al. , 1995. Differences in correlation of mRNA gene expression in mice sensitive and resistant to radiation-induced pulmonary fibrosis. Radiat. Res. 142,197-203.
- Joiner, M. C. , Field, S. B. , 1988. The response of mouse skin to irradiation with neutrons from the 62 MV cyclotron at Clatterbridge,U. K. Radiother. Oncol. 12,153-166.
- Joiner, M. C. , Johns, H. , 1988. Renal damage in the mouse: the response to very small doses per fraction. Radiat. Res. 114,385-398.
- Joiner, M. C. , Bentzen, S. M. , 2009. Fractionation: the linear-quadratic approach. In: Joiner, M. , Van der Kogel, A. (Eds.),Basic Clinical Radiobiology. Hodder Arnold, London,pp. 102-119.
- Joiner, M. C. , Rojas, A. , Johns, H. , 1992. A test of equal effect per fraction in the kidney of the mouse. Radiat. Res. 130,227-235.
- Joiner, M. C. , Rojas, A. , Johns, H. , 1993. Renal damage in the mouse: repair kinetics at 2 and 7 Gy per fraction. Radiat. Res. 134,355-363.
- Jones, J. A. , McCarten, M. , Manuel, K. , et al. , 2007. Cataract formation mechanisms and risk in aviation and space crews. Aviat. Space Environ. Med. 78,A56-A66.
- Jose, J. G. , 1978. The role of DNA damage, its repair and its misrepair in the etiology of cataract: a review. Ophthalm. Res. 10,52-62.
- Jose, J. G. , Ainsworth, E. J. , 1983. Cataract production in mice by heavy charged argon, neon, and carbon particles. Radiat. Res. 94,513-528.
- Junk, A. K. , Haskal, Z. , Worgul, B. V. , 2004. Cataract in interventional radiology-an occupational hazard? Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 45 (Suppl. S2005),388.
- Karasek, K. , Constine, L. S. , Rosier, R. , 1992. Sarcoma therapy: functional outcome and relationship to treatment parameters. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 24,651-656.
- Karp, C. L. , Fazio, J. R. , Culbertson, W. W. , Green, W. R. , 1991. True exfoliation of the lens capsule. Arch. Ophthalmol. 117,1078-1080.
- Kaspar, L. V. , Seed, T. M. , 1984. CFU-GM colony-enhancing activity in sera of dogs under acute and

- chronic gamma-irradiation regimens. *Acta Haematol.* 71,189-197.
- Kavanagh, B. D. ,Pan, C. C. ,Dawson, L. A. ,et al. ,2010. Radiation dose-volume effects in the stomach and small bowel. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76,S101-S107.
- Keane, T. J. , Van Dyk, J. , Rider, W. D. , 1981. Idiopathic interstitial pneumonia following bone marrow transplantation:the relationship with total body irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 7,1365-1370.
- Kellett, M. ,Potten, C. S. ,Rew, D. A. ,1992. A comparison of in vivo cell proliferation measurements in the intestine of mouse and man. *Epithel. Cell Biol.* 1,147-155.
- Kelnar, C. J. ,McKinnell, C. ,Walker, M. ,et al. ,2002. Testicular changes during infantile ‘quiescence’ in the marmoset and their gonadotrophin dependence:a model for investigating susceptibility of the prepubertal human testis to cancer therapy? *Hum. Reprod.* 17,1367-1378.
- Khokhryakov, V. F. , Menshikh, Z. S. ,Migunova, N. I. ,1996. On the probability of the development of pneumosclerosis and lung cancer among workers exposed to plutonium aerosol inhalation. *Iss. Radiat. Saf.* 2,51-55.
- Kim, T. H. ,Cho, K. H. ,Pyo, H. R. ,et al. ,2005. Dose-volumetric parameters for predicting severe radiation pneumonitis after three-dimensional conformal radiation therapy for lung cancer. *Radiology* 235,208-215.
- Kim, J. H. , Park, J. W. , Kim, T. H. , et al. ,2007. Hepatitis B virus reactivation after three-dimensional conformal radiotherapy in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 69,813-819.
- Kim, K. P. , Miller, D. L. , Balter, S. , et al. ,2008. Occupational radiation doses to operators performing cardiac catheterization procedures. *Health Phys.* 94,211-227.
- Kinsella, T. J. , Sindelar, W. F. , DeLuca, A. M. , et al. , 1988. Tolerance of the canine bladder to intraoperative radiation therapy:an experimental study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 14,939-946.
- Kirkpatrick, J. P. ,Van der Kogel, A. J. ,Schultheiss, T. E. ,2010. Radiation dose-volume effects in the spinal cord. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76 (Suppl.),S42-S49.
- Kirsch, D. G. ,Santiago, P. M. ,di Tomasso, E. ,et al. ,2010. p53 controls radiation-induced gastrointestinal syndrome in mice independent of apoptosis. *Science* 327,593-596.
- Kirillova, E. N. ,1985. Normal killer function in CBA mice as affected by long-term intake of tritium oxide. *Radiobiologiia* 25,792-795.
- Kirillova, E. N. , Muksinova, K. N. , Skukovskaia, T. L. , 1988. Effect of prolonged continuous external irradiation on humoral immunity indices of mice. *Kosm. Biol. Aviakosm. Med.* 22,62-65.
- Kirillova, E. N. ,Revina, V. S. ,Sokolova, S. N. ,1991. Impairment of immunity and long-term effects of <sup>239</sup>Pu in rats. *Radiobiologiia* 31,357-360.
- Kleiman, N. J. ,2007. Radiation cataract. In: *Radiation Protection; New Insights in Radiation Risk and Basic Safety Standards.* 145. European Commission Proceedings of the Working Party on Research Implications on Health and Safety Standards of the Article 31 Group of Experts, European Commission. Directorate-General for Energy and Transport. *Radiation Protection Series* 145,pp. 81-95.
- Kleiman, N. J. ,Spector, A. ,1993. DNA single strand breaks in human lens epithelial cells from patients with cataract. *Curr. Eye Res.* 12,423-431.
- Kleiman, N. J. ,Worgul, B. V. ,1994. Lens. In: Tasman, W. ,Jaeger, E. A. (Eds. ), *Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology*, Vol. 1. J. P. Lippincott and Co. ,Philadelphia, PA,pp. 1-39.
- Kleiman, N. J. , Wang, R. R. ,Spector, A. ,1990. Hydrogen peroxide-induced DNA damage in bovine lens epithelial cells. *Mutat. Res.* 240,35-45.
- Kleiman, N. J. ,Cabrera, M. ,Duran, G. ,Ramirez, R. ,Duran, A. ,Van~倍 o' ,E. ,2009. Occupational risk

- of radiation cataract in interventional cardiology. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 49, Presentation abstract 511/D656.
- Klein, B. E. , Klein, R. , Linton, K. L. , et al. , 1993. Diagnostic X ray exposure and lens opacities: the Beaver Dam Eye Study. *Am. J. Public Health* 83, 588-590.
- Klein, B. E. , Klein, R. , Lee, K. E. , et al. , 2008. Incidence of age-related cataract over a 15-year interval: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 115, 477-482.
- Kline, J. C. , Buchler, D. A. , Boone, M. L. , et al. , 1972. The relationship of reactions to complications in the radiation therapy of cancer of the cervix. *Radiology* 105, 413-416.
- Knee, R. , Fields, R. S. , Peters, L. J. , 1985. Concomitant boost radiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Radiother. Oncol.* 4, 1-7.
- Knowles, J. F. , Trott, K. R. , 1987. Experimental irradiation of the rat ureter: the effects of field size and the presence of contrast medium on incidence and latency of hydronephrosis. *Radiother. Oncol.* 10, 59-66.
- Koch, H. R. , Hockwin, O. , 1980. Radiation cataractogenesis. In: Lerman, S. (Ed.), *Radiation Energy and the Eye*. MacMillan, New York, pp. 286-310.
- Kodama, K. , Fujiwara, S. , Yamada, M. , et al. , 1996. Profiles of non-cancer diseases in atomic bomb survivors. *World Health Stat. Q* 49, 7-16.
- Kojima, S. , Ishida, H. , Takahashi, M. , et al. , 2002. Elevation of glutathione induced by low-dose gamma rays and its involvement in increased natural killer activity. *Radiat. Res.* 157, 275-280.
- Konenkov, V. I. , Trufakin, V. A. , 2002. Genetic differences in the reactions of the immune system of humans and experimental animals to radiation exposure. *Bull. Exp. Biol. Med.* 133, 312-316.
- Koshurnikova, N. A. , Aristov, V. P. , Lemberg, V. K. , et al. , 1972. Mechanism of development of plutonium-induced pulmonary sclerosis. *Health Phys.* 22, 753-754.
- Kossenko, M. M. , Thomas, T. L. , Akleyev, A. V. , et al. , 2005. The Techa River cohort: study design and follow-up methods. *Radiat. Res.* 164, 591-601.
- Kost, S. , Dorr, W. , Keinert, K. , et al. , 2002. Effect of dose and dose-distribution in damage to the kidney following abdominal radiotherapy. *Int. J. Radiat. Biol.* 78, 695-702.
- Kraft, M. , Oussoren, Y. , Stewart, F. A. , et al. , 1996. Radiation-induced changes in transforming growth factor beta and collagen expression in the murine bladder wall and its correlation with bladder function. *Radiat. Res.* 146, 619-627.
- Kremer, L. C. , Van Dalen, E. C. , Offringa, M. , et al. , 2001. Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study. *J. Clin. Oncol.* 19, 191-196.
- Kreuzer, M. , Kreisheime, M. , Kandel, M. , et al. , 2006. Mortality from cardiovascular diseases in the German uranium miners cohort study, 1946-1998. *Radiat. Environ. Biophys.* 45, 159-166.
- Kuck, J. , 1970. Metabolism of the lens. In: Graymore, C. N. (Ed.), *Biochemistry of the Eye*. Academic Press, London, pp. 261-318.
- Kunkler, P. B. , Farr, R. F. , Luxton, R. W. , 1952. The limit of renal tolerance to X-rays: an investigation into renal damage occurring following the treatment of tumours of the testis by abdominal baths. *Br. J. Radiol.* 25, 192-201.
- Kupfer, C. , 1985. Bowman lecture. The conquest of cataract: a global challenge. *Trans. Ophthalmol. Soc. U. K.* 104, 1-10.
- Kusunoki, Y. , Kyoizumi, S. , Yamaoka, M. , et al. , 1999. Decreased proportion of CD4 T cells in the blood of atomic bomb survivors with myocardial infarction. *Radiat. Res.* 152, 539-543.
- Kuszak, J. R. , Brown, H. G. , 1994. Embryology and anatomy of the lens. In: Albert, D. M. , Jackobiec, F. A.

- (Eds.), *Principles and Practice of Ophthalmology: Basic Sciences*. W. B. Saunders, Philadelphia, pp. 82-96.
- Kwa, S. L., Lebesque, J. V., Theuws, J. C., et al., 1998. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose; an analysis of pooled data of 540 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 42, 1-9.
- Lacoste-Collin, L., Jozan, S., Cances-Lauwers, V., et al., 2007. Effect of continuous irradiation with a very low dose of gamma rays on life span and the immune system in SJL mice prone to B-cell lymphoma. *Radiat. Res.* 168, 725-732.
- Ladi, E., Yin, X., Chtanova, T., et al., 2006. Thymic microenvironments for T cell differentiation and selection. *Nat. Immunol.* 7, 338-343.
- Lagrange, J. L., Thyss, A., Caldani, C., et al., 1988. Toxicity of a combination of ABVD chemotherapy and mediastinal irradiation for Hodgkin's disease patients with massive initial mediastinal involvement. *Bull. Cancer* 75, 801-806.
- Land, C. E., 1980. Estimating cancer risks from low doses of ionizing radiation. *Science* 209, 1197-1203.
- Land, C. E., Zhumadilov, Z., Gusev, B. I., et al., 2008. Ultrasound-detected thyroid nodule prevalence and radiation dose from fallout. *Radiat. Res.* 169, 373-383.
- Landuyt, W., Fowler, J., Ruifrok, A., et al., 1997. Kinetics of repair in the spinal cord of the rat. *Radiother. Oncol.* 45, 55-62.
- Langberg, C. W., Sauer, T., Reitan, J. B., et al., 1992. Tolerance of rat small intestine to localized single dose and fractionated irradiation. *Acta Oncol.* 31, 781-787.
- Langberg, C. W., Waldron, J. A., Baker, M. L., et al., 1994. Significance of overall treatment time for the development of radiation-induced intestinal complications. An experimental study in the rat. *Cancer* 73, 2663-2668.
- Langberg, C. W., Hauer-Jensen, M., 1996a. Influence of fraction size on the development of late radiation enteropathy. An experimental study in the rat. *Acta Oncol.* 35, 89-94.
- Langberg, C. W., Hauer-Jensen, M., 1996b. Optimal interfraction interval to minimize small bowel radiation injury in treatment regimens with two fractions per day: an experimental study in a rat model. *Radiother. Oncol.* 41, 249-255.
- Langer, T., Martus, P., Ottensmeier, H., et al., 2002. CNS late-effects after ALL therapy in childhood. Part III. Neuropsychological performance in long-term survivors of childhood ALL: impairments of concentration, attention, and memory. *Med. Pediatr. Oncol.* 38, 320-328.
- Langley, R. K., Mortimer, C. B., McCulloch, C., 1960. The experimental production of cataracts by exposure to heat and light. *Arch. Ophthalmol.* 63, 473-488.
- Larsen, A., Reitan, J. B., Aase, S., et al., 2007. Long-term prognosis in patients with severe late radiation enteropathy: a prospective cohort study. *World J. Gastroenterol.* 13, 3610-3613.
- Lauk, S., 1987. Endothelial alkaline phosphatase activity loss at an early stage in the development of radiation-induced heart disease in rats. *Radiat. Res.* 110, 118-128.
- Lauk, S., Trott, K. R., 1990. Endothelial cell proliferation in the rat heart following local heart irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 57, 1017-1030.
- Lauk, S., Kiszel, Z., Buschmann, J., et al., 1985. Radiation-induced heart disease in rats. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 11, 801-808.
- Laurent, O., Metz-Flamant, C., Rogel, A., et al., 2010. Relationship between occupational exposure to ionizing radiation and mortality at the French electricity company, period 1961-2003. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 83, 935-944.

- Lawton,C. A. ,Cohen, E. P. ,Barber-Derus, S. W. ,et al. ,1991. Late renal dysfunction in adult survivors of bone marrow transplantation. *Cancer* 67,2795-2800.
- Lawton,C. A. ,Barber-Derus, S. W. ,Murray, K. J. ,et al. ,1992. Influence of renal shielding on the incidence of late renal dysfunction associated with T-lymphocyte depleted bone marrow transplantation in adult patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 23,681-686.
- Lee,S. P. ,Leu, M. Y. ,Smathers, J. B. ,et al. ,1995. Biologically effective dose distribution based on the linear quadratic model and its clinical relevance. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 33,375-389.
- Lehnert,B. E. ,Dethloff, L. A. ,Finkelstein, J. N. ,et al. ,1991. Temporal sequence of early alterations in rat lung following thoracic X-irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 60,657-675.
- Leinfelder, P. J. , Kerr, H. D. , 1936. Roentgen-ray cataract an experimental, clinical, and microscopic study. *Am. J. Ophthalmol.* 19,739-756.
- Leinfelder,P. J. ,Riley, E. F. ,1956. Further studies of effects of X-radiation on partially shielded lens of rabbit. *AMA Arch. Ophthalmol.* 55,84-86.
- Leiper,A. D. ,Stanhope, R. ,Preece, M. A. ,et al. ,1988. Precocious or early puberty and growth failure in girls treated for acute lymphoblastic leukaemia. *Horm. Res.* 30,72-76.
- Lerman,S. ,1962. Radiation cataractogenesis. *N. Y. State J. Med.* 62,3075-3085.
- Lesher,S. ,Bauman,J. ,1969. Cell kinetic studies of the intestinal epithelium: maintenance of the intestinal epithelium in normal and irradiated animals. *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 30,185-198.
- Letschert,J. G. ,Lebesque, J. V. ,Aleman, B. M. ,et al. ,1994. The volume effect in radiation-related late small bowel complications: results of a clinical study of the EORTC Radiotherapy Cooperative Group in patients treated for rectal carcinoma. *Radiother. Oncol.* 32,116-123.
- Lett,J. T. ,Lee, A. C. ,Cox, A. B. ,1991. Late cataractogenesis in rhesus monkeys irradiated with protons and radiogenic cataract in other species. *Radiat. Res.* 126,147-156.
- Levegrun,S. ,Ton,L. ,Debus,J. ,2001. Partial irradiation of the brain. *Semin. Radiat. Oncol.* 11,259-267.
- Levitt,S. H. ,1992. Cardiac damage following radiation treatment of primary breast cancer; assessing the risk, exploring the cause. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 22,1157-1158.
- Levy, P. ,Menzelxhiu, A. ,Paillot, B. ,et al. ,1993. Abdominal radiotherapy is a cause for chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 105,905-909.
- Lewis,C. A. ,Smith, P. G. ,Stratton, I. M. ,et al. ,1988. Estimated radiation doses to different organs among patients treated for ankylosing spondylitis with a single course of X rays. *Br. J. Radiol.* 61,212-220.
- Li, Y. Q. ,Jay,V. ,Wong,C. S. ,1996. Oligodendrocytes in the adult rat spinal cord undergo radiationinduced apoptosis. *Cancer Res.* 56,5417-5422.
- Li, Y. Q. ,Chen, P. ,Haimovitz-Friedman, A. ,et al. ,2003. Endothelial apoptosis initiates acute blood-brain barrier disruption after ionizing radiation. *Cancer Res.* 63,5950-5956.
- Li, Y. Q. ,Chen, P. ,Jain, V. ,et al. ,2004. Early radiation-induced endothelial cell loss and blood-spinal cord barrier breakdown in the rat spinal cord. *Radiat. Res.* 161,143-152.
- Libby,P. ,2002. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 420,868-874.
- Lievens,Y. ,Vanuytsel,L. ,Rijnders,A. ,et al. ,1996. The time course of development of late side effects after irradiation of the prostate with multiple fractions per day. *Radiother. Oncol.* 40,147-152.
- Lindholt, J. , Hansen, P. T. , 1986. Prostatic carcinoma: complications of megavoltage radiation therapy. *Br. J. Urol.* 58,52-54.
- Little, M. P. ,Tawn, E. J. ,Tzoulaki, I. ,et al. ,2008. A systematic review of epidemiological associations between low and moderate doses of ionizing radiation and late cardiovascular effects, and their possible

- mechanisms. *Radiat. Res.* 169, 99-109.
- Little, M. P. , Tawn, E. J. , Tzoulaki, I. , et al. , 2010. Review and meta-analysis of epidemiological associations between low/moderate doses of ionizing radiation and circulatory disease risks, and their possible mechanisms. *Radiat. Environ. Biophys.* 49, 139-153.
- Littleley, M. D. , Shalet, S. M. , Beardwell, C. G. , et al. , 1989. Radiation-induced hypopituitarism is dose-dependent. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 31, 363-373.
- Liu, Q. , Jiang, B. , Jiang, L.-P. , et al. , 2008. Clinical report of three cases of acute radiation sickness from a  $^{60}\text{Co}$  radiation accident in Henan province in China. *J. Radiat. Res. (Tokyo)* 49, 63-69.
- Liu, X. D. , Ma, S. M. , Liu, S. Z. , 2003. Effects of 0.075 Gy X-ray irradiation on the expression of IL-10 and IL-12 in mice. *Phys. Med. Biol.* 48, 2041-2049.
- Livesey, E. A. , Brook, C. G. , 1989. Thyroid dysfunction after radiotherapy and chemotherapy of brain tumours. *Arch. Dis. Child.* 64, 593-595.
- Ljubimova, N. V. , Levitman, M. K. , Plotnikova, E. D. , et al. , 1991. Endothelial cell population dynamics in rat brain after local irradiation. *Br. J. Radiol.* 64, 934-940.
- Lloyd, R. D. , Taylor, G. N. , Miller, S. C. , et al. , 2001. Review of  $^{239}\text{Pu}$  and  $^{226}\text{Ra}$  effects in beagles. *Health Phys.* 81, 691-697.
- Lonnerholm, G. , Carlson, K. , Bratteby, L. E. , et al. , 1991. Renal function after autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 8, 129-134.
- Lord, B. I. , 1965. Haemopoietic changes in the rat during growth and during continuous gamma irradiation of the adult animal. *Br. J. Haematol.* 11, 525-536.
- Lundbeck, F. , Overgaard, J. , 1992. Early and late changes in the normal mouse bladder reservoir function due to irradiation and cis-DDP. *Br. J. Cancer* 66, 99-105.
- Lundbeck, F. , Oussoren, Y. , Stewart, F. A. , 1993. Early and late damage in the mouse bladder after radiation combined with cyclophosphamide or cisplatin, evaluated by two different functional assays. *Acta Oncol.* 32, 679-687.
- Luntz, M. H. , 1992. Clinical types of cataract. In: Tasman, W. , Jaeger, E. A. (Eds.), *Duane's Clinical Ophthalmology*. J. B. Lippincott and Co., Philadelphia, PA, p. 9.
- Lushbaugh, C. C. , Ricks, R. C. , 1972. Some cytokinetic and histopathologic considerations of irradiated male and female gonadal tissues. *Front. Radiat. Ther. Oncol.* 6, 228-248.
- Lusis, A. J. , 2000. Atherosclerosis. *Nature* 407, 233-241.
- Luxton, R. W. , 1961. Radiation nephritis. A long-term study of 54 patients. *Lancet* 2, 1221-1224.
- Lyaginskaya, A. M. , 2004. Reproductive system. Moscow Publisher, IzdAT, Moscow, pp. 352-421.
- MacVittie, T. J. , Monroy, R. , Vigneulle, R. M. , et al. , 1991. The relative biological effectiveness of mixed fission-neutron-gamma radiation on the hematopoietic syndrome in the canine: effect of therapy on survival. *Radiat. Res.* 128, S29-S36.
- MacVittie, T. J. , Farese, A. M. , Jackson III, W. , 2005. Defining the full therapeutic potential of recombinant growth factors in the post radiation-accident environment; the effect of supportive care plus administration of G-CSF. *Health Phys.* 89, 546-555.
- Mah, K. , Poon, P. Y. , Van Dyk, J. , et al. , 1986. Assessment of acute radiation-induced pulmonary changes using computed tomography. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 10, 736-743.
- Mah, K. , Van Dyk, J. , Keane, T. , et al. , 1987. Acute radiation-induced pulmonary damage: a clinical study on the response to fractionated radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 13, 179-188.
- Maj, J. G. , Paris, F. , Haimovitz-Friedman, A. , et al. , 2003. Microvascular function regulates intestinal crypt

- response to radiation. *Cancer Res.* 63,4338-4341.
- Malyzhev, V. A. , Pelevina, I. I. , Afanasev, G. G. , et al. , 1993. Immune system status under effect of low levels of ionizing radiation: studies within the 10 kilometer zone of accident at Chernobyl nuclear plant. *Radiat. Biol. Radioecol.* 33,470-478.
- Manda, K. , Ueno, M. , Moritake, T. , et al. , 2007. Radiation-induced cognitive dysfunction and cerebellar oxidative stress in mice:protective effect of alpha-lipoic acid. *Behav. Brain Res.* 177,7-14.
- Marcus Jr. , R. B. , Million, R. R. , 1990. The incidence of myelitis after irradiation of the cervical spinal cord. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 19,3-8.
- Marks, L. B. , Spencer, D. P. , Bentel, G. C. , et al. , 1993. The utility of SPECT lung perfusion scans in minimizing and assessing the physiologic consequences of thoracic irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 26,659-668.
- Marks, L. B. , Carroll, P. R. , Dugan, T. C. , et al. , 1995. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 31,1257-1280.
- Marks, L. B. , Munley, M. T. , Bentel, G. C. , et al. , 1997. Physical and biological predictors of changes in whole-lung function following thoracic irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 39,563-570.
- Marks, L. B. , Yu, X. , Prosnitz, R. G. , et al. , 2005. The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 63,214-223.
- Marks, L. B. , Bentzen, S. M. , Deasy, J. O. , et al. , 2010a. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76,S70-S76.
- Marks, L. B. , Yorke, E. D. , Jackson, A. , et al. , 2010b. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76,S10-S19.
- Martel, M. K. , Ten Haken, R. K. , Hazuka, M. B. , et al. , 1994. Dose-volume histogram and 3-D treatment planning evaluation of patients with pneumonitis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 28,575-581.
- Martel, M. K. , Sahijdak, W. M. , Ten Haken, R. K. , et al. , 1998. Fraction size and dose parameters related to the incidence of pericardial effusions. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 40,155-161.
- Martin, C. , Martin, S. , Viret, R. , et al. , 2001. Low dose of the gamma acute radiation syndrome (1.5 Gy) does not significantly alter either cognitive behavior or dopaminergic and serotonergic metabolism. *Cell Mol. Biol.* 47,459-465.
- Martin, J. D. , Buckley, A. R. , Graeb, D. , et al. , 2005. Carotid artery stenosis in asymptomatic patients who have received unilateral head-and-neck irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 63,1197-1205.
- Mastaglia, F. L. , McDonald, W. I. , Watson, J. V. , et al. , 1976. Effects of x-radiation on the spinal cord: an experimental study of the morphological changes in central nerve fibres. *Brain* 99,101-122.
- Masuda, K. , Reid, B. O. , Hunter, N. , et al. , 1990. Bone growth retardation induced by single and multifractionated irradiation. *Radiother. Oncol.* 18,137-145.
- Matanoski, G. M. , Sartwell, P. , Elliot, E. , et al. , 1984. Cancer risks in radiologists and radiation workers. In: Boice, J. D. Jr. , Fraumeni, J. F. Jr. (Eds. ), *Radiation Carcinogenesis: Epidemiology and Biological Significance*. Raven Press, New York.
- Matsubara, K. , Koshida, K. , Noto, K. , et al. , 2011. Estimation of organ-absorbed radiation doses during 64-detector CT coronary angiography using different acquisition techniques and heart rates: a phantom study. *Acta Radiol.* 52,632-637.
- Matsuda, H. , Giblin, F. J. , Reddy, V. N. , 1981. The effect of X-irradiation on cation transport in rabbit lens. *Exp. Eye Res.* 33,253-265.
- McAvoy, J. W. , 1978. Cell division,cell elongation and distribution of alpha-,beta- and gamma-crystallins in

- the rat lens. *J. Embryol. Exp. Morphol.* 44,149-165.
- McChesney, S. L. , Gillette, E. L. , Orton, E. C. , 1988. Canine cardiomyopathy after whole heart and partial lung irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 14,1169-1174.
- McChesney, S. L. , Gillette, E. L. , Powers, B. E. , 1989. Response of the canine lung to fractionated irradiation: pathologic changes and isoeffect curves. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 16,125-132.
- McDonald, S. , Rubin, P. , Phillips, T. L. , et al. , 1995. Injury to the lung from cancer therapy: clinical syndromes, measurable endpoints, and potential scoring systems. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 31, 1187-1203.
- McGale, P. , Darby, S. C. , 2005. Low doses of ionizing radiation and circulatory diseases:a systematic review of the published epidemiological evidence. *Radiat. Res.* 163,247-257.
- McGale, P. , Darby, S. C. , 2008. Commentary: a dose-response relationship for radiation-induced heart disease-current issues and future prospects. *Int. J. Epidemiol.* 37,518-523.
- McGale, P. , Darby, S. C. , Hall, P. , et al. , 2011. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiother. Oncol.* 100,67-75.
- McGeoghegan, D. , Binks, K. , Gillies, M. , et al. , 2008. The non-cancer mortality experience of male workers at British Nuclear Fuels plc,1946-2005. *Int. J. Epidemiol.* 37,506-518.
- McLaughlin, T. P. , Monahan, S. P. , Pruvost, N. L. , et al. , 2000. A Review of Critically Accidents, 2000 Revision. Los Alamos National Laboratory,Los Alamos,NM.
- McNamara, M. P. , Bjornstad, K. A. , Chang, P. Y. , et al. , 2001. Modulation of lens cell adhesion molecules by particle beams. *Phys. Med.* 17 (Suppl. 1),247-248.
- Meacham, L. R. , Sklar, C. A. , Li, S. , et al. , 2009. Diabetes mellitus in long-term survivors of childhood cancer. Increased risk associated with radiation therapy: a report for the Childhood Cancer Survivor Study. *Arch. Intern. Med.* 169,1381-1388.
- Mehta, V. , 2005. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: pulmonary function, prediction, and prevention. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 63,5-24.
- Meistrich, M. L. , 1993. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis. *Eur. Urol.* 23, 136-141.
- Meistrich, M. L. , 1998. Hormonal stimulation of the recovery of spermatogenesis following chemo- or radiotherapy. Review article. *Acta Pathologica Microbiologica et Immunologica Scandinavia* 106,37-45.
- Merriam Jr. , G. R. , Focht, E. F. , 1962. A clinical and experimental study of the effect of single and divided doses of radiation on cataract production. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 60,35-52.
- Merriam Jr. , G. R. , Szechter, A. , 1973. The effect of age on the radiosensitivity of rat lenses. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 71,88-108.
- Merriam Jr. , G. R. , Szechter, A. , 1975. The relative radiosensitivity of rat lenses as a function of age. *Radiat. Res.* 62,488-497.
- Merriam Jr. , G. R. , Worgul, B. V. , 1983. Experimental radiation cataract-its clinical relevance. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 59,372-392.
- Merriam Jr. , G. R. , Szechter, A. , Focht, E. F. , 1972. The effects of ionizing radiations on the eye. *Front. Radiat. Ther. Oncol.* 5,346-385.
- Metz-Flamant,C. , Bonaventure, A. , Milliat, F. , et al. , 2009. Low doses of ionizing radiation and risk of cardiovascular disease:a review of epidemiological studies. *Rev. Epidemiol. Sante Publiqu.* 57,347-359.
- Michalowski, A. , 1986. The pathogenesis of the late side-effects of radiotherapy. *Clin. Radiol.* 37,203-207.
- Michalski, J. M. , Gay, H. , Jackson, A. , et al. , 2010. Radiation dose-volume effects in radiation-induced

- rectal injury. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 76, S123-S129.
- Mikhailina, T. N. , Vinogradova, M. E. ,1992. Formation of radiation and involution cataracts in man exposed to radiation. Vestn. Oftalmol. 108,40-44.
- Mikryukova, L. D. ,Ostroumova, E. V. ,Ekgardt, V. F. ,et al. ,2004. Incidence of visual disturbances among residents of the Techa riverside villages. 11th International Congress of the International Radiation Protection Association Abstract 1e14. Madrid, Spain.23-28.
- Mitchel, R. E. J. , Hasu, M. , Bugden, M. , et al. , 2011. Low-dose radiation exposure and atherosclerosis in ApoE-/- mice. Radiat. Res. 175,665-676.
- Minamoto, A. , Taniguchi, H. , Yoshitani, N. , et al. , 2004. Cataract in atomic bomb survivors. Int. J. Radiat. Biol. 80,339-345.
- Minamoto, A. ,Neriishi, K. ,Nakashima, E. ,2011. UV radiation may explain intercity difference for cataract in A-bomb survivors. J. Photochem. Photobiol. B. 103,105-110.
- Modan, B. ,Ron, E. ,Werner, A. ,1977. Thyroid cancer following scalp irradiation. Radiology 123,741-744.
- Molineux, G. , Testa, N. G. , Hendry, J. H. , et al. , 1987. The radiation sensitivity of the haemopoietic microenvironment-effect of dose rate on ectopic ossicle formation. Radiother. Oncol. 10,157-161.
- Monti, P. ,Wysocki, J. ,Van der Meeren, A. ,et al. ,2005. The contribution of radiation-induced injury to the gastrointestinal tract in the development of multi-organ dysfunction syndrome or failure. Br. J. Radiol. Suppl. 27,89-94.
- Moonen, L. ,Van der Voet, H. ,Horenblas, S. ,et al. ,1997. A feasibility study of accelerated fractionation in radiotherapy of carcinoma of the urinary bladder. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 37,537-542.
- Morgan, G. W. , Breit, S. N. ,1995. Radiation and the lung: a reevaluation of the mechanisms mediating pulmonary injury. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 31,361-369.
- Morin Doody, M. , Lonstein, J. E. , Stovall, M. , et al. , 2000. Breast cancer mortality after diagnostic radiography; findings from the U. S. Scoliosis Cohort Study. Spine 25,2052-2063.
- Morris, G. M. , Hopewell, J. W. ,1986. Changes in the cell kinetics of pig epidermis after repeated daily doses of X rays. Br. J. Radiol. Suppl. 19,34-38.
- Moulder, J. E. ,Fish, B. L. ,1991. Influence of nephrotoxic drugs on the late renal toxicity associated with bone marrow transplant conditioning regimens. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 20,333-337.
- Moulder, J. E. , Holcenberg, J. S. ,Kamen, B. A. , et al. ,1986. Renal irradiation and the pharmacology and toxicity of methotrexate and cisplatin. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 12,1415-1418.
- Moulder, J. E. , Fish, B. L. , Cohen, E. P. , 2004. Impact of angiotensin II type 2 receptor blockade on experimental radiation nephropathy. Radiat. Res. 161,312-317.
- Muggenburg, B. A. , Wolff, R. K. , Mauderly, J. L. , et al. , 1988. Cardiopulmonary function of dogs with plutonium-induced chronic lung injury. Radiat. Res. 115,314-324.
- Muirhead, C. R. , O'Hagan, J. A. , Haylock, R. G. , et al. , 2009. Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers. Br. J. Cancer 100,206-212.
- Muksinova, K. N. , Mushkachyova, G. S. , 1990. Cellular and Molecular Basis for Rearrangement of Hemopoiesis in Long-term Radiation Exposures. Energoatomizdat, Moscow, p. 161.
- Muksinova, K. ,Kirillova, E. N. ,Zakharova, M. L. , et al. ,2006. A repository of bio-specimens from Mayak workers exposed to protracted radiation. Health Phys. 90,263-265.
- Mulhern, R. K. , Kovnar, E. ,Langston, J. , et al. ,1992. Long-term survivors of leukemia treated in infancy: factors associated with neuropsychologic status. J. Clin. Oncol. 10,1095-1102.

- Mulhern, R. K. , Merchant, T. E. , Gajjar, A. , et al. , 2004. Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood. *Lancet Oncol.* 5, 399-408.
- Mulrooney, D. A. , Yeazel, M. W. , Kawashima, T. , et al. , 2009. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ* 339, b4606.
- Murros, K. E. , Toole, J. F. , 1989. The effect of radiation on carotid arteries. A review article. *Arch. Neurol.* 46, 449-455.
- Murzina, L. D. , Muksinova, K. N. , 1982. Cell dynamics in the lymphoid organs during prolonged administration of tritium oxide in different quantities. *Radiobiologiya* 22, 365-368.
- Muzaffar, K. , Collins, S. L. , Labropoulos, N. , et al. , 2000. A prospective study of the effects of irradiation on the carotid artery. *Laryngoscope* 110, 1811-1814.
- Myrehaug, S. , Pintilie, M. , Tsang, R. , et al. , 2008. Cardiac morbidity following modern treatment for Hodgkin lymphoma: supra-additive cardiotoxicity of doxorubicin and radiation therapy. *Leuk. Lymphoma* 49, 1486-1493.
- Nagataki, S. , Shibata, Y. , Inoue, S. , et al. , 1994. Thyroid diseases among atomic bomb survivors in Nagasaki. *JAMA* 272, 364-370.
- Nagayama, H. , Misawa, K. , Tanaka, H. , et al. , 2002. Transient hematopoietic stem cell rescue using umbilical cord blood for a lethally irradiated nuclear accident victim. *Bone Marrow Transplant.* 29, 197-204.
- Nagler, A. , Naparstek, E. , Drakos, P. , et al. , 1996. The role of hematopoietic growth factors following bone marrow transplantation in an acute radiation accident: a case report. In: MacVittie, T. J. , Weiss, J. F. , Browne, D. (Eds.), *Advancement in the Treatment of Radiation Injuries*. Pergamon, Tarrytown, NY, pp. 311-319.
- Nakashima, E. , Fujiwara, S. , Funamoto, S. , 2002. Effect of radiation dose on the height of atomic bomb survivors: a longitudinal study. *Radiat. Res.* 158, 346-351.
- Nakashima, E. , Neriishi, K. , Minamoto, A. , 2006. A reanalysis of atomic-bomb cataract data, 2000-2002: a threshold analysis. *Health Phys.* 90, 154-160.
- Nance, M. A. , Berry, S. A. , 1992. Cockayne syndrome: review of 140 cases. *Am. J. Med. Genet.* 42, 68-84.
- NCRP, 1989. Guidance on Radiation Received in Space Activities. Report No. 89. National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda, MD.
- NCRP, 1993. Limitation of Exposure to Ionizing Radiation. Report No. 116. National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda, MD.
- NCRP, 2000. Radiation Protection Guidance for Activities in Low-Earth Orbit. Report No. 132. National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda, MD.
- Nefedov, I. I. , Nefedova, I. I. , Palyga, G. F. , 2000. The genetic sequelae of irradiation in mammals (a review of the literature). *Radiat. Biol. Radioecol.* 40, 358-372.
- Neriishi, K. , Nakashima, E. , Delongchamp, R. R. , 2001. Persistent subclinical inflammation among A-bomb survivors. *Int. J. Radiat. Biol.* 77, 475-482.
- Neriishi, K. , Nakashima, E. , Minamoto, A. , et al. , 2007. Postoperative cataract cases among atomic bomb survivors: radiation dose response and threshold. *Radiat. Res.* 168, 404-408.
- Newcomb, C. H. , Van Dyk, J. , Hill, R. P. , 1993. Evaluation of isoeffect formulae for predicting radiation-induced lung damage. *Radiother. Oncol.* 26, 51-63.
- Newman, L. S. , Mroz, M. M. , Ruttenber, A. J. , 2005. Lung fibrosis in plutonium workers. *Radiat. Res.* 164,

123-131.

- Nieder,C. ,Schill,S. ,Kneschaurek,P. ,et al. ,2007a. Comparison of three different mediastinal radiotherapy techniques in female patients; impact on heart sparing and dose to the breasts. *Radiother. Oncol.* 82, 301-307.
- Nieder,C. ,Andratschke,N. ,Astner,S. T. ,2007b. Experimental concepts for toxicity prevention and tissue restoration after central nervous system irradiation. *Radiat. Oncol.* 2,23.
- Nilsson,G. ,Holmberg,L. ,Garmo,H. ,et al. ,2005. Increased incidence of stroke in women with breast cancer. *Eur. J. Cancer* 41,423-429.
- Nilsson,G. ,Holmberg,L. ,Garmo,H. ,et al. ,2009. Radiation to supraclavicular and internal mammary lymph nodes in breast cancer increases the risk of stroke. *Br. J. Cancer* 100,811-816.
- Nishimura, R. D. , Roumanas, E. , Beumer, J. , et al. , 1998. Restoration of irradiated patients using osseointegrated implants:current perspectives. *J. Prosthet. Dent.* 79,641-647.
- Nordal,R. A. ,Wong,C. S. ,2004. Intercellular adhesion molecule-1 and blood-spinal cord barrier disruption in central nervous system radiation injury. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 63,474-483.
- Nordal, R. A. , Wong, C. S. , 2005. Molecular targets in radiation-induced blood-brain barrier disruption. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 62,279-287.
- Novakova-Jiresova,A. ,Van Luijk,P. ,Van Goor,H. ,et al. ,2005. Pulmonary radiation injury:identification of risk factors associated with regional hypersensitivity. *Cancer Res.* 65,3568-3576.
- Novosyolova,E. G. ,Safonova,M. V. ,1994. Functional activity of splenic T- and B-lymphocytes in rats under the conditions of continuous exposure to low dose rates of gamma-radiation. *Radiat. Biol. Radioecol.* 34,407-413.
- Ogilvy-Stuart, A. L. , Clayton, P. E. , Shalet, S. M. , 1994. Cranial irradiation and early puberty. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 78,1282-1286.
- Okladnikova,N. D. ,2001. Chronic radiation sickness induced by exposure to external, or predominantly external gamma-radiation in man. Izdat, Moscow,pp. 253-274.
- Okladnikova, N. D. , Guskovava, A. K. , 2001. Clinical toxicology of plutonium and americium compounds. *Radiat. Med.* 3,328-369.
- Okladnikova,N. D. ,Pesternikova,V. S. ,Sumina,M. V. ,et al. ,1994. Occupational diseases from radiation exposure at the first nuclear plant in USSR. *Sci. Total Environ.* 142,9-17.
- Okladnikova,N. D. ,Kudryavtseva,T. I. ,Belyayeva,Z. D. ,2002. Plutonium pneumosclerosis, outcomes of a long-term medical follow-up. *Iss. Radiat. Saf.* 1,42-49.
- Okladnikova,N. D. ,Sumina,M. V. ,Pesternikova,V. S. ,et al. ,2007. Long-term consequences of external gamma-radiation according to the results of the observation of the personnel of the first atomic power plant in the country. *Klin. Med. (Mosk.)* 85,21-26.
- Okuno,T. ,1994. Thermal effect of visible light and infra-red radiation (IR-A,IR-B and IR-C)on the eye:a study of infra-red cataract based on a model. *Ann. Occup. Hyg.* 38,351-359.
- Olive,M. ,Blanco,R. ,Rivera,R. ,et al. ,1995. Cell death induced by gamma irradiation of developing skeletal muscle. *J. Anat.* 187,127-132.
- Oliver,L. N. ,Buttner,P. G. ,Hobson,H. ,et al. ,2007. A meta-analysis of randomised controlled trials assessing drug-eluting stents and vascular brachytherapy in the treatment of coronary artery in-stent restenosis. *Int. J. Cardiol.* 126,216-223.
- Omran,A. R. ,Shore,R. E. ,Markoff,R. A. ,et al. ,1978. Follow-up study of patients treated by X-ray epilation for *Tinea capitis*:psychiatric and psychometric evaluation. *Am. J. Public Health* 68,561-567.

- Osborne, J. W. , 1956. Prevention of intestinal radiation death by removal of the irradiated intestine. Radiat. Res. 4,541-546.
- Osborne, J. W. , Prasad, K. N. , Zimmerman, G. R. , 1970. Changes in the rat intestine after X-irradiation of exteriorized short segments of ileum. Radiat. Res. 43,131-142.
- Otake, M. , Schull, W. J. , 1982. The relationship of gamma and neutron radiation to posterior lenticular opacities among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki. Radiat. Res. 92,574-595.
- Otsuka, M. , Meistrich, M. L. , 1992. Acceleration of late radiation damage of the kidney by unilateral nephrectomy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys 22,71-78.
- Otsuka, M. , Meistrich, M. L. , 1990. Cell proliferation and abnormal nuclei induced by radiation in renal tubule epithelium as an early manifestation of late damage. Radiat. Res. 123,285-291.
- Overgaard, M. , 1988. Spontaneous radiation-induced rib fractures in breast cancer patients treated with postmastectomy irradiation. Acta Oncol. 27,117-122.
- Padgaonkar, V. , Giblin, F. J. , Reddy, V. N. , 1989. Disulfide cross-linking of urea-insoluble proteins in rabbit lenses treated with hyperbaric oxygen. Exp. Eye Res. 49,887-899.
- Pakala, R. , Leborgne, L. , Cheneau, E. , et al. , 2003. Radiation-induced atherosclerotic plaque progression in a hypercholesterolemic rabbit:a prospective vulnerable plaque model? Cardiovasc Radiat. Med. 4,146-151.
- Pan, C. C. , Kavanagh, B. D. , Dawson, L. A. , et al. , 2010. Radiation associated liver injury. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 76,S94-S100.
- Pandey, R. , Shankar, B. S. , Sharma, D. , et al. , 2005. Low dose radiation induced immunomodulation;effect on macrophages and CD8+ T cells. Int. J. Radiat. Biol. 81,801-812.
- Pang, W. , 2000. Role of muscle-derived cells in hematopoietic reconstitution of irradiated mice. Blood 95, 1106-1108.
- Paris, F. , Fuks, Z. , Kang, A. , et al. , 2001. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. Science 293,293-297.
- Parker, R. G. , 1972. Tolerance of mature bone and cartilage in clinical radiation therapy. Radiation effect and tolerance,normal tissue. In: Vaeth, J. M. (Ed. ), Frontiers of Radiation Therapy and Oncology. Kager, Basel and University Park Press, Baltimore,pp. 312-331.
- Parkins, C. S. , Fowler, J. F. , 1986. The linear quadratic fit for lung function after irradiation with X-rays at smaller doses per fraction than 2 Gy. Br. J. Cancer Suppl. 7,320-323.
- Parkins, C. S. , Whitsed, C. A. , Fowler, J. F. , 1988. Repair kinetics in mouse lung after multiple X-ray fractions per day. Int. J. Radiat. Biol. 54,429-443.
- Parsons, C. L. , Boychuk, D. , Jones, S. , et al. , 1990. Bladder surface glycosaminoglycans: an epithelial permeability barrier. J. Urol. 143,139-142.
- Paszat, L. F. , Mackillop, W. J. , Groome, P. A. , et al. , 1998. Mortality from myocardial infarction after adjuvant radiotherapy for breast cancer in the Surveillance, Epidemiology, and End-Results Cancer Registries. J. Clin. Oncol. 16,2625-2631.
- Pateder, D. B. , Eliseev, R. A. , O'Keefe, R. J. , et al. , 2001. The role of autocrine growth factors in radiation damage to the epiphyseal growth plate. Radiat. Res. 155,847-857.
- Paterson, R. , 1948. The Treatment of Malignant Disease by Radium and X Rays. Edward Arnold, London.
- Pecaut, M. J. , Nelson, G. A. , Gridley, D. S. , 2001. Dose and dose rate effects of whole-body gammairradiation. I. Lymphocytes and lymphoid organs. In Vivo 15,195-208.
- Peeters, S. T. , Hoogeman, M. S. , Heemsbergen, W. D. , et al. , 2005. Volume and hormonal effects for acute side effects of rectum and bladder during conformal radiotherapy for prostate cancer.

- Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 63, 1142-1152.
- Pesternikova, V. S. , Okladnikova, N. D. , 2003. Evaluation of the parameters of the morphological composition of peripheral blood in patients with chronic radiation syndrome of a 40-year period of follow-up. Iss. Radiat. Saf. 3, 60-66.
- Pesternikova, V. S. , Okladnikova, N. D. , 2004. Assessment of bone marrow hemopoiesis in patients with chronic radiation sickness after 40 years of follow-up. Iss. Radiat. Saf. 4, 41-45.
- Peter, R. U. , 1996. The cutaneous radiation syndrome. In: MacVittie, T. J. , Weiss, J. F. , Browne, D. (Eds. ), Advances in the Treatment of Radiation Injuries. Pergamon, New York, pp. 237-241.
- Peters, L. J. , Ang, K. K. , Thames Jr. , H. D. , 1988. Accelerated fractionation in the radiation treatment of head and neck cancer. A critical comparison of different strategies. Acta Oncol. 27, 185-194.
- Phillips, T. L. , Margolis, L. , 1972. Radiation pathology and the clinical response of lung and esophagus. Front. Radiat. Ther. Oncol. 6, 254-273.
- Picker, L. J. , Butcher, E. C. , 1992. Physiological and molecular mechanisms of lymphocyte homing. Ann. Rev. Immunol. 10, 561-591.
- Pieters, R. S. , Niemierko, A. , Fullerton, B. C. , et al. , 2006. Cauda equina tolerance to high-dose fractionated irradiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 64, 251-257.
- Pirie, A. , Flanders, P. H. , 1957. Effect of X-rays on partially shielded lens of the rabbit. AMA Arch. Ophthalmol. 57, 849-854.
- Pitts, D. G. , Cullen, A. P. , 1991. Determination of infrared radiation levels for acute ocular cataractogenesis. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 4, 285-287.
- Pop, L. A. , Van der Plas, M. , Ruifrok, A. C. , et al. , 1998. Tolerance of rat spinal cord to continuous interstitial irradiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 40, 681-689.
- Post, J. G. , te Poele, J. A. , Oussoren, Y. , et al. , 1995. The influence of intravesical photodynamic therapy on subsequent bladder irradiation tolerance. Radiother. Oncol. 37, 124-130.
- Potten, C. S. , 1985. The cellular basis of skin injury after cytotoxic insult. Br. J. Cancer (Suppl. 7), 47-58.
- Potten, C. S. , 1995. Structure, function and proliferative organisation of mammalian gut. In: Potten, C. S. , Hendry, J. H. (Eds. ), Radiation and Gut. Elsevier, Amsterdam, pp. 1-31.
- Potten, C. S. , 2004. Radiation, the ideal cytotoxic agent for studying the cell biology of tissues such as the small intestine. Radiat. Res. 161, 123-136.
- Potten, C. S. , Hendry, J. H. (Eds. ) , 1995. Radiation and Gut. Elsevier, Amsterdam.
- Potten, C. S. , Taylor, Y. , Hendry, J. H. , 1988. The doubling time of regenerating clonogenic cells in the crypts of the irradiated mouse small intestine. Int. J. Radiat. Biol. 54, 1041-1051.
- Powers, B. E. , Thames, H. D. , Gillette, S. M. , et al. , 1998. Volume effects in the irradiated canine spinal cord: do they exist when the probability of injury is low? Radiother. Oncol. 46, 297-306.
- Prato, F. S. , Kurdyak, R. , Saibil, E. A. , et al. , 1977. Regional and total lung function in patients following pulmonary irradiation. Invest. Radiol. 12, 224-237.
- Preston, D. L. , Ron, E. , Yonehara, S. , et al. , 2002. Tumors of the nervous system and pituitary gland associated with atomic bomb radiation exposure. J. Natl. Cancer Inst. 94, 1555-1563.
- Preston, D. L. , Shimizu, Y. , Pierce, D. A. , et al. , 2003. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. Radiat. Res. 160, 381-407.
- Puntenney, I. , Schoch, D. , 1953. Studies on the mechanism of lens injury in radiation cataract. Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 51, 285-300.
- Quastler, H. , Lanzl, E. F. , Keller, M. E. , et al. , 1951. Acute intestinal radiation death. Studies on roentgen

- death in mice, III. Am. J. Physiol. 164, 546-556.
- Rabbani, Z. N. , Anscher, M. S. , Zhang, X. , et al. , 2003. Soluble TGFbeta type II receptor gene therapy ameliorates acute radiation-induced pulmonary injury in rats. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 57, 563-572.
- Rabinowe, S. N. , Soiffer, R. J. , Tarbell, N. J. , et al. , 1991. Hemolytic-uremic syndrome following bone marrow transplantation in adults for hematologic malignancies. Blood 77, 1837-1844.
- Radnot, M. , 1969. Effects of irradiation of the eye lens. Atom. Energy Rev. 7, 129-166.
- Rafael-Hurtado, M. , Alanis, A. , Raul-Alvarez, T. , et al. , 1996. Recombinant human granulocyte/macrophage colony-stimulating factor for the treatment of bone marrow aplasia in accidentally irradiated (<sup>60</sup>Co) patients: report of three new cases. In: MacVittie, T. J. , Weiss, T. F. , Browne, D. (Eds.) , Advances in the Treatment of Radiation Injuries: Advances in the Biosciences, Vol. 94. Pergamon, Tarrytown, NY, pp. 295-301.
- Raju, U. , Gumin, G. J. , Tofilon, P. J. , 2000. Radiation-induced transcription factor activation in the rat cerebral cortex. Int. J. Radiat. Biol. 76, 1045-1053.
- Rancati, T. , Schwarz, M. , Allen, A. M. , et al. , 2010. Radiation dose-volume effects in the larynx and pharynx. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 76, S64-S69.
- Rao, S. D. , Frame, B. , Miller, M. J. , et al. , 1980. Hyperparathyroidism following head and neck irradiation. Arch. Intern. Med. 140, 205-207.
- Rastegar, N. , Eckart, P. , Mertz, M. , 2002. Radiation-induced cataract in astronauts and cosmonauts. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 240, 543-547.
- Rebora, A. , Crovato, F. , 1987. PIBI (D) S syndrome-trichothiodystrophy with xeroderma pigmentosum (group D) mutation. J. Am. Acad. Dermatol. 16, 940-947.
- Rees, G. S. , Daniel, C. P. , Morris, S. D. , et al. , 2004. Occupational exposure to ionizing radiation has no effect on T- and B-cell total counts or percentages of helper, cytotoxic and activated T-cell subsets in the peripheral circulation of male radiation workers. Int. J. Radiat. Biol. 80, 493-498.
- Regimbeau, J.-M. , Panis, Y. , Gouzi, J.-L. , et al. , 2001. Operative and long term results after surgery for chronic radiation enteritis. Am. J. Surg. 182, 237-242.
- Reilly, J. J. , Ventham, J. C. , Newell, J. , et al. , 2000. Risk factors for excess weight gain in children treated for acute lymphoblastic leukaemia. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 24, 1537-1541.
- Rink, H. , 1985. Aging of lens epithelial cells and their possible effect on lens opacity (senile cataract). Z. Gerontol. 18, 164-169.
- Robbins, M. E. , Bonsib, S. M. , 1995. Radiation nephropathy: a review. Scan. Microsc. 9, 535-560.
- Robbins, M. E. , Campling, D. , Rezvani, M. , et al. , 1989. Radiation nephropathy in mature pigs following the irradiation of both kidneys. Int. J. Radiat. Biol. 56, 83-98.
- Robbins, M. E. , Bywaters, T. , Rezvani, M. , et al. , 1991. Residual radiation-induced damage to the kidney of the pig as assayed by retreatment. Int. J. Radiat. Biol. 60, 917-928.
- Robbins, M. E. , Jaenke, R. S. , Bywaters, T. , et al. , 1993. Sequential evaluation of radiation-induced glomerular ultrastructural changes in the pig kidney. Radiat. Res. 135, 351-364.
- Robbins, M. E. , Soranson, J. A. , Wilson, G. D. , et al. , 1994. Radiation-induced changes in the kinetics of glomerular and tubular cells in the pig kidney. Radiat. Res. 138, 107-113.
- Robinson, I. C. , Fairhall, K. M. , Hendry, J. H. , et al. , 2001. Differential radiosensitivity of hypothalamo-pituitary function in the young adult rat. J. Endocrinol. 169, 519-526.
- Robman, L. , Taylor, H. , 2005. External factors in the development of cataract. Eye (Lond.) 19, 1074-1082.

- Rola, R. , Raber, J. , Rizk, A. , et al. , 2004. Radiation-induced impairment of hippocampal neurogenesis is associated with cognitive deficits in young mice. *Exp. Neurol.* 188,316-330.
- Romanenko, A. , Morimura, K. , Wei, M. , et al. , 2002. DNA damage repair in bladder urothelium after the Chernobyl accident in Ukraine. *J. Urol.* 168,973-977.
- Ron, E. , Modan, B. , Floro, S. , et al. , 1982. Mental function following scalp irradiation during childhood. *Am. J. Epidemiol.* 116,149-160.
- Ron, E. , Modan, B. , Boice Jr. , J. D. , et al. , 1988. Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *N. Engl. J. Med.* 319,1033-1039.
- Ron, E. , Modan, B. , Preston, D. , et al. , 1989. Thyroid neoplasia following low-dose radiation in childhood. *Radiat. Res.* 120,516-531.
- Ron, E. , Modan, B. , Preston, D. , et al. , 1991. Radiation-induced skin carcinomas of the head and neck. *Radiat. Res.* 125,318-325.
- Rothstein, H. , Worgul, B. V. , Medvedovsky, C. , et al. , 1982. G0/G1 arrest of cell proliferation in the ocular lens prevents development of radiation cataract. *Ophthalm. Res.* 14,215-220.
- Rotolo, J. A. , Maj, J. G. , Feldman, R. , et al. , 2008. Bax and Bak do not exhibit functional redundancy in mediating radiation-induced endothelial apoptosis in the intestinal mucosa. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 70,804-815.
- Rowley, M. J. , Leach, D. R. , Warner, G. A. , et al. , 1974. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. *Radiat. Res.* 59,665-678.
- Rube, C. E. , Uthe, D. , Schmid, K. W. , et al. , 2000. Dose-dependent induction of transforming growth factor beta (TGF-beta) in the lung tissue of fibrosis-prone mice after thoracic irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 47,1033-1042.
- Rube, C. E. , Wilfert, F. , Palm, J. , et al. , 2004. Irradiation induces a biphasic expression of proinflammatory cytokines in the lung. *Strahlenther. Onkol.* 180,442-448.
- Rubin, P. , Casarett, G. W. , 1972. A direction for clinical radiation pathology: the tolerance dose. In: Vaeth, J. M. (Ed.), *Frontiers of Radiation Therapy and Oncology*. Karger, Basel, pp. 1-16.
- Rubin, P. , Shapiro, D. L. , Finkelstein, J. N. , et al. , 1980. The early release of surfactant following lung irradiation of alveolar type II cells. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 6,75-77.
- Rubin, P. , Finkelstein, J. , Shapiro, D. , 1992. Molecular biology mechanisms in the radiation induction of pulmonary injury syndromes: interrelationship between the alveolar macrophage and the septal fibroblast. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 24,93-101.
- Rubin, P. , Gash, D. M. , Hansen, J. T. , et al. , 1994. Disruption of the blood-brain barrier as the primary effect of CNS irradiation. *Radiother. Oncol.* 31,51-60.
- Rutqvist, L. E. , Lax, I. , Fornander, T. , et al. , 1992. Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 22,887-896.
- Sabourin, L. A. , Rudnicki, M. A. , 2000. The molecular regulation of myogenesis. *Clin. Genet.* 57,16-25.
- Safwat, A. , 2000. The immunobiology of low-dose total-body irradiation: more questions than answers. *Radiat. Res.* 153,599-604.
- Sanguineti, G. , Agostinelli, S. , Foppiano, F. , et al. , 2002. Adjuvant androgen deprivation impacts late rectal toxicity after conformal radiotherapy of prostate carcinoma. *Br. J. Cancer* 86,1843-1847.
- Santoni, R. , Liebsch, N. , Finkelstein, D. M. , et al. , 1998. Temporal lobe (TL) damage following surgery and high-dose photon and proton irradiation in 96 patients affected by chordomas and chondrosarcomas of the

- base of the skull. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 41,59-68.
- Sarafoglou, K. , Boulad, F. , Gillio, A. , et al. ,1997. Gonadal function after bone marrow transplantation for acute leukemia during childhood. *J. Pediatr.* 130,210-216.
- Sasaki, H. , Wong, F. L. , Yamada, M. , et al. ,2002. The effects of aging and radiation exposure on blood pressure levels of atomic bomb survivors. *J. Clin. Epidemiol.* 55,974-981.
- Scadden, D. T. ,2006. The stem-cell niche as an entity of action. *Nature* 441,1075-1079.
- Schein, O. D. , West, S. , Mun? 倍 oz, B. , et al. ,1994. Cortical lenticular opacification: distribution and location in a longitudinal study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 35,363-366.
- Schenken, L. L. , Hagemann, R. F. , 1975. Time/dose relationships in experimental radiation cataractogenesis. *Radiology* 117,193-198.
- Schlattl, H. , Zankl, M. , Hausleiter, J. , et al. , 2007. Local organ dose conversion coefficients for angiographic examinations of coronary arteries. *Phys. Med. Biol.* 52,4393-4408.
- Schmiegelow, M. ,Lassen, S. , Poulsen, H. S. ,et al. ,2000. Cranial radiotherapy of childhood brain tumours: growth hormone deficiency and its relation to the biological effective dose of irradiation in a large population based study. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 53,191-197.
- Schmitt, G. ,Zamboglou, N. ,1990. Radiation effects on bone and cartilage. *Adv. Radiat. Biol.* 14,157-176.
- Schneider, A. B. ,Ron, E. ,Lubin, J. , et al. ,1993. Dose-response relationships for radiation-induced thyroid cancer and thyroid nodules: evidence for the prolonged effects of radiation on the thyroid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 77,362-369.
- Schneider, A. B. , Gierlowski, T. C. , Shore-Freedman, E. , et al. , 1995. Dose-response relationships for radiation-induced hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 80,254-257.
- Schneider, H. J. ,Rovere,S. ,Corneli,G. ,et al. ,2006. Endocrine dysfunction in patients operated on for non-pituitary intracranial tumors. *Eur. J. Endocrinol.* 155,559-566.
- Schuller, B. W. ,Binns, P. J. ,Riley, K. J. , et al. ,2006. Selective irradiation of the vascular endothelium has no effect on the survival of murine intestinal crypt stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103,3787-3792.
- Schuller, B. W. , Rogers, A. B. , Cormier, K. S. , et al. , 2007. No significant endothelial apoptosis in the radiation-induced gastrointestinal syndrome. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 68,205-210.
- Schultheiss, T. E. ,2008. The radiation dose-response of the human spinal cord. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 71,1455-1459.
- Schultheiss, T. E. , Stephens, L. C. , Ang, K. K. , et al. , 1994. Volume effects in rhesus monkey spinal cord. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 29,67-72.
- Schultheiss, T. E. , Kun, L. E. , Ang, K. K. , et al. , 1995. Radiation response of the central nervous system. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 31,1093-1112.
- Schultz, E. , McCormick, K. M. , 1994. Skeletal muscle satellite cells. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 123,213-257.
- Schultz-Hector, S. ,1992. Radiation-induced heart disease: review of experimental data on dose response and pathogenesis. *Int. J. Radiat. Biol.* 61,149-160.
- Schultz-Hector, S. , Trott, K. R. , 2007. Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 67,10-18.
- Schultze, B. ,Korr, H. ,1981. Cell kinetic studies of different cell types in the developing and adult brain of the rat and the mouse:a review. *Cell Tissue Kinet.* 14,309-325.
- Schwarz, B. A. ,Bhandoola, A. ,2006. Trafficking from the bone marrow to the thymus:a prerequisite for thymopoiesis. *Immunol. Rev.* 209,47-57.

- Scott, A. S. , Parr, L. A. , Johnstone, P. A. , 2009. Risk of cerebrovascular events after neck and supraclavicular radiotherapy:a systematic review. *Radiother. Oncol.* 90,163-165.
- Seddon, B. , Cook, A. , Gothard, L. , et al. , 2002. Detection of defects in myocardial perfusion imaging in patients with early breast cancer treated with radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 64,53-63.
- Seed, T. M. , Kaspar, L. V. , 1992. Acquired radioresistance of hematopoietic progenitors (granulocyte/monocyte colony-forming units)during chronic radiation leukemogenesis. *Cancer Res.* 52,1469-1476.
- Seed, T. M. , Cullen, S. M. , Kaspar, L. V. , et al. , 1980. Hemopathologic consequences of protracted gamma irradiation:alterations in granulocyte reserves and granulocyte mobilization. *Blood* 56,42-51.
- Seed, T. M. , Chubb, G. T. , Tolle, D. V. , et al. , 1982. The ultrastructure of radiation-induced endosteal myelofibrosis in the dog. *Scan. Electron Microsc. (Pt 1)*,377-391.
- Seed, T. M. , Fritz, T. E. , Tolle, D. V. , et al. , 2002. Hematopoietic responses under protracted exposures to low daily dose gamma irradiation. *Adv. Space Res.* 30,945-955.
- Semenkov, V. F. , Kognovitskaia, A. I. , Artem'eva, O. V. , et al. , 1997. Effect of low doses of radiation on the immunologic reactivity. *Biull. Eksp. Biol. Med.* 124,556-558.
- Senkus-Konefka, E. , Jassem, J. , 2007. Cardiovascular effects of breast cancer radiotherapy. *Cancer Treat. Rev.* 33,578-593.
- Seppenwoolde, Y. , Lebesque, J. V. , de Jaeger, K. , et al. , 2003. Comparing different NTCP models that predict the incidence of radiation pneumonitis. Normal tissue complication probability. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 55,724-735.
- Sergeyevich, L. A. , Karnaukhova, N. A. , 2002. Changes in the functional activity of the thymocyte synthesis induced by acute and chronic exposure to gamma-irradiation in rats. *Radiat. Biol. Radioecol.* 42,48-53.
- Shalet, S. M. , Tsatsoulis, A. , Whitehead, E. , et al. , 1989. Vulnerability of the human Leydig cell to radiation damage is dependent upon age. *J. Endocrinol.* 120,161-165.
- Sharplin, J. , Franko, A. J. , 1989. A quantitative histological study of strain-dependent differences in the effects of irradiation on mouse lung during the intermediate and late phases. *Radiat. Res.* 119,15-31.
- Sheperd, B. E. , Guttorp, P. , Lansdorp, P. M. , et al. , 2004. Estimating human hematopoietic stem cell kinetics using granulocyte telomere lengths. *Exp. Hematol.* 32,1040-1050.
- Shi, L. , Adams, M. M. , Long, A. , et al. , 2006. Spatial learning and memory deficits after whole-brain irradiation are associated with changes in NMDA receptor subunits in the hippocampus. *Radiat. Res.* 166, 892-899.
- Shi, L. , Molina, D. P. , Robbins, M. E. , et al. , 2008. Hippocampal neuron number is unchanged 1 year after fractionated whole-brain irradiation at middle age. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 71,526-532.
- Shichi, H. , 2004. Cataract formation and prevention. *Exp. Opin. Investig. Drugs* 13,691-701.
- Shimizu, Y. , Kato, H. , Schull, W. J. , Hoel, D. G. , 1992. Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950-1985. Part 3. Non-cancer mortality based on revised doses (DS86). *Radiat. Res.* 130,249-266.
- Shimizu, Y. , Pierce, D. A. , Preston, D. L. , et al. , 1999. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, part II. Noncancer mortality:1950-1990. *Radiat. Res.* 152,374-389.
- Shimizu, Y. , Kodama, K. , Nishi, N. , et al. , 2010. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data,1950-2003. *BMJ* 340,b5349.
- Shore, R. E. , Albert, R. E. , Pasternack, B. S. , 1976. Follow-up study of patients treated by X-ray epilation for Tinea capitis;resurvey of post-treatment illness and mortality experience. *Arch. Environ. Health* 31, 21-28.

- Shore, R. E. , Worgul, B. V. , 1999. Overview of the epidemiology of radiation cataracts. In: Junk, A. J. , Kundiev, Y. , Vitte, P. , Worgul, B. V. (Eds. ), Ocular Radiation Risk Assessment in Populations Exposed to Environmental Radiation Contamination. Kluwer, The Hague, pp. 183-189.
- Shore, R. E. , Moseson, M. , Harley, N. , et al. , 2003. Tumors and other diseases following childhood X-ray treatment for ringworm of the scalp (Tinea capitis). *Health Phys.* 85, 404-408.
- Shvedov, V. L. , Akleyev, A. V. , 2001. Radiobiology of Strontium-90. Pegas, Chelyabinsk. Silvain, C. , Besson, I. , Ingrand, P. , et al. , 1992. Long-term outcome of severe radiation enteritis treated by total parenteral nutrition. *Dig. Dis. Sci.* 37, 1065-1071.
- Sindermann, J. R. , Verin, V. , Hopewell, J. W. , et al. , 2004. Biological aspects of radiation and drug-eluting stents for the prevention of restenosis. *Cardiovasc. Res.* 63, 22-30.
- Sklar, C. A. , 2001. Endocrine complications of the successful treatment of neoplastic diseases in childhood. *Growth Genet. Horm.* 17, 37-42.
- Sklar, C. A. , 2002. Childhood brain tumors. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 15 (Suppl. 2), 669-673.
- Sklar, C. A. , Mertens, A. C. , Walter, A. , et al. , 2000. Changes in body mass index and prevalence of overweight in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: role of cranial irradiation. *Med. Pediatr. Oncol.* 35, 91-95.
- Skwarchuk, M. W. , Travis, E. L. , 1998. Volume effects and epithelial regeneration in irradiated mouse colorectum. *Radiat. Res.* 149, 1-10.
- Smirnov, D. G. , Kirillova, E. N. , Muksinova, K. N. , 1990. The early changes in humoral immunity under the prolonged action of tritium oxide with different dose rates. *Radiobiologija* 30, 129-133.
- Smith, P. G. , Doll, R. , 1981. Mortality from cancer and all causes among British radiologists. *Br. J. Radiol.* 54, 187-194.
- Sonis, A. L. , Tarbell, N. , Valachovic, R. W. , et al. , 1990. Dentofacial development in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. A comparison of three treatment modalities. *Cancer* 66, 2645-2652.
- Sonis, S. T. , Elting, L. S. , Keefe, D. , et al. , 2004. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 100, 1995-2025.
- Spector, A. , 1984. The search for a solution to senile cataracts. Proctor lecture. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 25, 130-146.
- Spector, A. , 1995. Oxidative stress-induced cataract: mechanism of action. *FASEB J.* 9, 1173-1182.
- Spector, A. , Kleiman, N. J. , 1992. Lens epithelial cell DNA-effect of oxidative stress, disease and aging. In: Lutgen-Dricol, E. (Ed. ), Basic Aspects of Glaucoma Research III, Erlangen-Symposium. Schattauer Verlag, Stuttgart, pp. 119-124.
- Spector, A. , Kleiman, N. J. , Huang, R. R. , et al. , 1989. Repair of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced DNA damage in bovine lens epithelial cell cultures. *Exp. Eye Res.* 49, 685-698.
- Spector, A. , Wang, G. M. , Wang, R. R. , 1993. The prevention of cataract caused by oxidative stress in cultured rat lenses. II. Early effects of photochemical stress and recovery. *Exp. Eye Res.* 57, 659-667.
- Spector, A. , Wang, G. M. , Wang, R. R. , et al. , 1995. A brief photochemically induced oxidative insult causes irreversible lens damage and cataract. II. Mechanism of action. *Exp. Eye Res.* 60, 483-493.
- Spector, A. , Kuszak, J. R. , Ma, W. , et al. , 1998. The effect of photochemical stress upon the lenses of normal and glutathione peroxidase-1 knockout mice. *Exp. Eye Res.* 67, 457-471.
- Speiser, B. , Rubin, P. , Casarett, G. , 1973. Aspermia following lower truncal irradiation in Hodgkin's disease. *Cancer* 32, 692-698.
- Stark, W. J. , Sommer, A. , Smith, R. E. , 1989. Changing trends in intraocular lens implantation.

- Arch. Ophthalmol. 107,1441-1444.
- Steinherz, L. J. ,1997. Anthracycline-induced cardiotoxicity. Ann. Intern. Med. 126,827-828.
- Steinman, L. ,2007. A brief history of T(H)17, the first major revision in the T(H)1/T(H)2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. Nat. Med. 13,139-145.
- Stevens, G. ,Joiner, M. ,Joiner, B. , et al. , 1991. Early detection of damage following bilateral renal irradiation in the mouse. Radiother. Oncol. 20,124-131.
- Stewart, A. ,1997. A-bomb data; detection of bias in the life span study cohort. Environ. Health Perspect. 105 (Suppl. 6),1519-1521.
- Stewart, F. A. ,1985. The proliferative and functional response of mouse bladder to treatment with radiation and cyclophosphamide. Radiother. Oncol. 4,353-362.
- Stewart, F. A. ,1986. Mechanism of bladder damage and repair after treatment with radiation and cytostatic drugs. Br. J. Cancer Suppl. 7,280-291.
- Stewart, F. A. ,Oussoren, Y. ,1990. Re-irradiation of mouse kidneys;a comparison of re-treatment tolerance after single and fractionated partial tolerance doses. Int. J. Radiat. Biol. 58,531-544.
- Stewart, F. A. ,Williams, M. V. ,1991. The urinary tract. In: Scherer, E. ,Streffer, C. ,Trott, K. -R. (Eds. ), Medical Radiology. Radiopathology of Organs and Tissues. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg. pp. 405-431.
- Stewart, F. A. ,Michael, B. D. ,Denekamp, J. ,1978. Late radiation damage in the mouse bladder as measured by increased urination frequency. Radiat. Res. 75,649-659.
- Stewart, F. A. , Denekamp, J. , Hirst, D. G. , 1980. Proliferation kinetics of the mouse bladder after irradiation. Cell Tissue Kinet. 13,75-89.
- Stewart, F. A. ,Randhawa, V. S. ,Michael, B. D. , et al. ,1981. Repair during fractionated irradiation of the mouse bladder. Br. J. Radiol. 54,799-804.
- Stewart, F. A. , Randhawa, V. S. , Michael, B. D. , 1984. Multifraction irradiation of mouse bladders. Radiother. Oncol. 2,131-140.
- Stewart, F. A. , Luts, A. , Begg, A. C. , 1987a. Tolerance of previously irradiated mouse kidneys to cisdiamminedichloroplatinum( II ).Cancer Res. 47,1016-1021.
- Stewart, F. A. , Oussoren, Y. , Luts, A. , et al. , 1987b. Repair of sublethal radiation injury after multiple small doses in mouse kidney;an estimate of flexure dose. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 13,765-772.
- Stewart, F. A. ,Lebesque, J. V. ,Hart, A. A. ,1988. Progressive development of radiation damage in mouse kidneys and the consequences for reirradiation tolerance. Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med. 53,405-415.
- Stewart, F. A. ,Luts, A. ,Lebesque,J. V. ,1989. The lack of long-term recovery and reirradiation tolerance in the mouse kidney. Int. J. Radiat. Biol. 56,449-462.
- Stewart, F. A. ,Oussoren, Y. ,Van Tinteren, H. ,et al. ,1994. Loss of reirradiation tolerance in the kidney with increasing time after single or fractionated partial tolerance doses. Int. J. Radiat. Biol. 66,169-179.
- Stewart, J. R. , Fajardo, L. F. , Gillette, S. M. , et al. , 1995. Radiation injury to the heart. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 31,1205-1211.
- Stewart, F. A. ,te Poele, J. A. ,Van der Wal, A. F. , et al. ,2001. Radiation nephropathy-the link between functional damage and vascular mediated inflammatory and thrombotic changes. Acta Oncol. 40,952-957.
- Stewart, F. A. ,Heeneman, S. ,Te Poele, J. ,et al. ,2006. Ionizing radiation accelerates the development of atherosclerotic lesions in ApoE-/- mice and predisposes to an inflammatory plaque phenotype prone to hemorrhage. Am. J. Pathol. 168,649-658.

- Stinson, S. F. , DeLaney, T. F. , Greenberg, J. , et al. , 1991. Acute and long-term effects on limb function of combined modality limb sparing therapy for extremity soft tissue sarcoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 21, 1493-1499.
- Swerdlow, A. J. , Higgins, C. D. , Smith, P. , et al. , 2007. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease; a collaborative British cohort study. *J. Natl. Cancer Inst.* 99, 206-214.
- Tarbell, N. J. , Guinan, E. C. , Niemeyer, C. , et al. , 1988. Late onset of renal dysfunction in survivors of bone marrow transplantation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 15, 99-104.
- Taylor, C. W. , Nisbet, A. , McGale, P. , et al. , 2007. Cardiac exposures in breast cancer radiotherapy: 1950s-1990s. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 69, 1484-1495.
- Taylor, H. R. , West, S. K. , Rosenthal, F. S. , et al. , 1988. Effect of ultraviolet radiation on cataract formation. *N. Engl. J. Med.* 319, 1429-1433.
- Tefft, M. , 1972. Radiation effect on growing bone and cartilage. In: Vaeth, J. M. (Ed.), *Radiation Effects and Tolerance, Normal Tissue*, vol. 6. Front. Radiation Ther. Onc. , S. Karger AG, Basel, Switzerland, pp. 289-311.
- Tefft, M. , Mitus, A. , Das, L. , et al. , 1970. Irradiation of the liver in children; review of experience in the acute and chronic phases, and in the intact normal and partially resected. *Am. J. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med.* 108, 365-385.
- Terry, N. H. , Travis, E. L. , 1989. The influence of bone marrow depletion on intestinal radiation damage. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 17, 569-573.
- Terry, N. H. , Tucker, S. L. , Travis, E. L. , 1988. Residual radiation damage in murine lung assessed by pneumonitis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 14, 929-938.
- Thames, H. D. , Withers, H. R. , 1980. Test of equal effect per fraction and estimation of initial clonogen number in microcolony assays of survival after fractionated irradiation. *Br. J. Radiol.* 53, 1071-1077.
- Thames, H. D. , Ang, K. K. , Stewart, F. A. , et al. , 1988. Does incomplete repair explain the apparent failure of the basic LQ model to predict spinal cord and kidney responses to low doses per fraction? *Int. J. Radiat. Biol.* 54, 13-19.
- Thomas, M. R. , 2005. Brachytherapy: here today, gone tomorrow? . *Heart* 91 (Suppl. 3), iii32-iii34.
- Thompson, P. L. , Mackay, I. R. , Robson, G. S. , et al. , 1971. Late radiation nephritis after gastric X-irradiation for peptic ulcer. *Q. J. Med.* 40, 145-157.
- Thomson, A. B. , Critchley, H. O. , Kelnar, C. J. , et al. , 2002. Late reproductive sequelae following treatment of childhood cancer and options for fertility preservation. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 16, 311-334.
- Thylefors, B. , 1999. Avoidable blindness. *Bull. World Health Organ.* 77, 453.
- Thylefors, B. , Negrel, A. D. , Pararajasegaram, R. , et al. , 1995. Global data on blindness. *Bull. World Health Organ.* 73, 115-121.
- Tibbs, M. K. , 1997. Wound healing following radiation therapy: a review. *Radiother. Oncol.* 42, 99-106.
- Tofilon, P. J. , Fike, J. R. , 2000. The radioresponse of the central nervous system; a dynamic process. *Radiat. Res.* 153, 357-370.
- Toogood, A. A. , 2004. Endocrine consequences of brain irradiation. *Growth Horm. IGF Res.* 14 (Suppl. A), S118-S124.
- Travis, E. L. , 1980. The sequence of histological changes in mouse lungs after single doses of X-rays. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 6, 345-347.
- Travis, E. L. , Down, J. D. , 1981. Repair in mouse lung after split doses of X rays. *Radiat. Res.* 87, 166-174.

- Travis, E. L. , Tucker, S. L. , 1986. The relationship between functional assays of radiation response in the lung and target cell depletion. *Br. J. Cancer Suppl.* 7,304-319.
- Travis, E. L. , Followill, D. , 1991. The characterization of two types of late effects in irradiated mouse colon. In: Chapman, J. D. , Dewey, W. C. , Whitemore, G. F. (Eds. ), *Radiation Research. A Twentieth-Century Perspective*. Academic Press, San Diego,CA.
- Travis, E. L. , Vojnovic, B. , Davies, E. E. , et al. , 1979. A plethysmographic method for measuring function in locally irradiated mouse lung. *Br. J. Radiol.* 52,67-74.
- Travis, E. L. , Thames, H. D. , Watkins, T. L. , et al. , 1987. The kinetics of repair in mouse lung after fractionated irradiation. *Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med.* 52,903-919.
- Travis, E. L. , Liao, Z. X. , Tucker, S. L. , 1997. Spatial heterogeneity of the volume effect for radiation pneumonitis in mouse lung. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 38,1045-1054.
- Tronko, M. D. , Brenner, A. V. , Olijnyk, V. A. , et al. , 2006. Autoimmune thyroiditis and exposure to iodine 131 in the Ukrainian cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident; results from the first screening cycle (1998-2000). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91,4344-4351.
- Tribble, D. L. , Barcellos-Hoff, M. H. , Chu, B. M. , et al. , 1999. Ionizing radiation accelerates aortic lesion formation in fat-fed mice via SOD-inhibitable processes. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 19,1387-1392.
- Tukenova, M. , Guibout, C. , Oberlin, O. , et al. , 2010. Role of cancer treatment in long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer. *J. Clin. Oncol.* 28,1308-1315.
- Turesson, I. , Notter, G. , 1984. The influence of fraction size in radiotherapy on the late normal tissue reaction. I: Comparison of the effects of daily and once-a-week fractionation on human skin. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 10,593-598.
- Turesson, I. , Notter, G. , 1986. Dose-response and dose-latency relationships for human skin after various fractionation schedules. *Br. J. Cancer. Suppl.* 7,67-72.
- Tuschl, H. , Kovac, R. , Wottawa, A. , 1990. T-lymphocyte subsets in occupationally exposed persons. *Int. J. Radiat. Biol.* 58,651-659.
- Ubeda, C. , Vañó , E. , Gonzalez, L. , et al. , 2010. Scatter and staff dose levels in paediatric interventional cardiology:a multicentre study. *Radiat. Prot. Dosim.* 140,67-74.
- UNSCEAR, 1982. Ionizing Radiation; Sources and Biological Effects. Report to the General Assembly, with Annexes. United Nations, New York.
- UNSCEAR, 1988a. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. Report to the General Assembly, with Annexes. United Nations, New York.
- UNSCEAR, 1988b. Annex G; Early Effects in Man of High Doses of Radiation. Table 19. Report to the General Assembly. United Nations, New York,p. 608.
- UNSCEAR, 2000. Sources and Effects of Ionizing Radiation. Annex E. Occupational Radiation Exposures. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. United Nations, New York.
- UNSCEAR, 2006. Effects of Ionizing Radiation. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Vols I and II; Scientific Annexes B and D. United Nations, New York.
- Van den Aardweg, G. J. , Hopewell, J. W. , Simmonds, R. H. , 1988. Repair and recovery in the epithelial and vascular connective tissues of pig skin after irradiation. *Radiother. Oncol.* 11,73-82.
- Van den Aardweg, G. J. , Hopewell, J. W. , Whitehouse, E. M. , 1995. The radiation response of the cervical spinal cord of the pig: effects of changing the irradiated volume. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 31, 51-55.
- Van den Belt-Dusebout, A. W. , Nuver, J. , de Wit, R. , et al. , 2006. Long-term risk of cardiovascular disease

- in 5-year survivors of testicular cancer. *J. Clin. Oncol.* 24, 467-475.
- Van den Belt-Dusebout, A. W. , de Wit, R. , Gietema, J. A. , et al. , 2007. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J. Clin. Oncol.* 25, 4370-4378.
- Van der Kogel, A. J. , 1986. Radiation-induced damage in the central nervous system: an interpretation of target cell responses. *Br. J. Cancer Suppl.* 7, 207-217.
- Van der Kogel, A. J. , Sissingh, H. A. , Zoetelief, J. , 1982. Effect of X rays and neutrons on repair and regeneration in the rat spinal cord. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 8, 2095-2097.
- Van der Maazen, R. W. , Verhagen, I. , Kleiboer, B. J. , et al. , 1992. Repopulation of O-2A progenitor cells after irradiation of the adult rat optic nerve analyzed by an in vitro clonogenic assay. *Radiat. Res.* 132, 82-86.
- Van Dyk, J. , Keane, T. J. , 1989. Determination of parameters for the linear-quadratic model for radiation-induced lung damage. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 17, 695.
- Van Dyk, J. , Keane, T. J. , Kan, S. , et al. , 1981. Radiation pneumonitis following large single dose irradiation: a re-evaluation based on absolute dose to lung. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 7, 461-467.
- Van Heyningen, R. , 1975. What happens to the human lens in cataract. *Sci. Am.* 233, 70-81.
- Van Kleef, E. M. , Zurcher, C. , Oussoren, Y. G. , et al. , 2000. Long-term effects of total-body irradiation on the kidney of rhesus monkeys. *Int. J. Radiat. Biol.* 76, 641-648.
- Van Luijk, P. , Novakova-Jiresova, A. , Faber, H. , et al. , 2005. Radiation damage to the heart enhances early radiation-induced lung function loss. *Cancer Res.* 65, 6509-6511.
- Van Rongen, E. , Kuijpers, W. C. , Madhuizen, H. T. , 1990a. Fractionation effects and repair kinetics in rat kidney. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 18, 1093-1106.
- Van Rongen, E. , Madhuizen, H. T. , Tan, C. H. , et al. , 1990b. Early and late effects of fractionated irradiation and the kinetics of repair in rat lung. *Radiother. Oncol.* 17, 323-337.
- Van Rongen, E. , Thames Jr. , H. D. , Travis, E. L. , 1993. Recovery from radiation damage in mouse lung: interpretation in terms of two rates of repair. *Radiat. Res.* 133, 225-233.
- Van Rongen, E. , Kuijpers, W. C. , Baten-Wittwer, A. , 1994. The influence of platinum drugs on the radiation response of rat kidneys. *Radiother. Oncol.* 31, 138-150.
- Vannó , E. , Gonzalez, L. , Beneytez, F. , et al. , 1998. Lens injuries induced by occupational exposure in nonoptimized interventional radiology laboratories. *Br. J. Radiol.* 71, 728-733.
- Vañó , E. , Gonzalez, L. , Fernandez, J. M. , et al. , 2006. Occupational radiation doses in interventional cardiology: a 15-year follow-up. *Br. J. Radiol.* 79, 383-388.
- Vañó , E. , Gonzalez, L. , Fernandez, J. M. , et al. , 2008. Eye lens exposure to radiation in interventional suites: caution is warranted. *Radiology* 248, 945-953.
- Vañó , E. , Kleiman, N. J. , Duran, A. , et al. , 2010. Radiation cataract risk in interventional cardiology personnel. *Radiat. Res.* 174, 490-495.
- Varma, R. , Torres, M. , 2004. Prevalence of lens opacities in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 111, 1449-1456.
- Vegesna, V. , Withers, H. R. , Taylor, J. M. , 1989. Repair kinetics of mouse lung. *Radiother. Oncol.* 15, 115-123.
- Veinot, J. P. , Edwards, W. D. , 1996. Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases. *Hum. Pathol.* 27, 766-773.
- Vennos, E. M. , Collins, M. , James, W. D. , 1992. Rothmund-Thomson syndrome: review of the world

- literature. *J. Am. Acad. Dermatol.* 27, 750-762.
- Verdonck, H. W. , Meijer, G. J. , Laurin, T. , et al. , 2008. Implant stability during osseointegration in irradiated and non-irradiated minipig alveolar bone: an experimental study. *Clin. Oral Implants Res.* 19, 201-206.
- Verheij, M. , Dewit, L. G. , Valdes Olmos, R. A. , et al. , 1994. Evidence for a renovascular component in hypertensive patients with late radiation nephropathy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 30, 677-683.
- Viswanathan, A. N. , Yorke, E. D. , Marks, L. B. , et al. , 2010. Radiation dose-volume effects of the urinary bladder. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S116-S122.
- Vlasov, P. A. , Kvacheva, I. , 1996. The pathomorphology of the pulmonary infectious complications in acute radiation sickness (based on the autopsy data from persons who died as a result of the accident at the Chernobyl Atomic Electric Power Station). *Patomorfologija legochnykh infektsionnykh oslozhnenii ostroj luchevoj bolezni (po materialam autopsii lits, pogibshikh v rezul'tate avarii na Chernobyl'skoi AES. Ter. Arkh.* 68, 23-26.
- Voelz, G. L. , 1967. Eye-survey study of nuclear-reactor workers. *J. Occup. Med.* 9, 286-292.
- Voges, J. , Treuer, H. , Sturm, V. , et al. , 1996. Risk analysis of linear accelerator radiosurgery. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 36, 1055-1063.
- Vogt, A. , 1932. Fundamental investigations into the biology of infrared. *Klin. Monatsbl. Augenheilk.* 89, 256-258.
- Völk, H. , Werner, A. , Wallaschofski, H. , et al. , 2005. Occupational exposure to ionizing radiation is associated with autoimmune thyroid disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90, 4587-4592.
- Von der Maase, H. , Overgaard, J. , Vaeth, M. , 1986. Effect of cancer chemotherapeutic drugs on radiation-induced lung damage in mice. *Radiother. Oncol.* 5, 245-257.
- Von Essen, C. F. , 1948. Radiation tolerance of the skin. *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.* 8, 311-330.
- Von Sallmann, L. , 1957. The lens epithelium in the pathogenesis of cataract. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 61, 7-19.
- Von Sallmann, L. , Grimes, P. , McElvain, N. , 1962. Aspects of mitotic activity in relation to cell proliferation in the lens epithelium. *Exp. Eye Res.* 1, 449-456.
- Vos, J. J. , Norren, D. , 2004. Thermal cataract, from furnaces to lasers. *Clin. Exp. Optomol.* 87, 372-376.
- Vos, J. , Aarnoudse, M. W. , Dijk, F. , et al. , 1983. On the cellular origin and development of atheromatous plaques. A light and electron microscopic study of combined X-ray and hypercholesterolemia-induced atherosclerosis in the carotid artery of the rabbit. *Virch. Arch. B Cell Pathol. Incl. Mol. Pathol.* 43, 1-16.
- Vrijheid, M. , Cardis, E. , Ashmore, P. , et al. , 2007a. Mortality from diseases other than cancer following low doses of ionizing radiation: results from the 15-Country Study of nuclear industry workers. *Int. J. Epidemiol.* 36, 1126-1135.
- Vrijheid, M. , Cardis, E. , Blettner, M. , et al. , 2007b. The 15-Country Collaborative Study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: design, epidemiological methods and descriptive results. *Radiat. Res.* 167, 361-379.
- Vykhovanets, E. V. , Chernyshov, V. P. , Slukvin, I. I. , et al. , 2000. Analysis of blood lymphocyte subsets in children living around Chernobyl exposed long-term to low doses of cesium-137 and various doses of iodine-131. *Radiat. Res.* 153, 760-772.
- Wachter, S. , Gerstner, N. , Goldner, G. , et al. , 2000. Endoscopic scoring of late rectal mucosal damage after conformal radiotherapy for prostatic carcinoma. *Radiother. Oncol.* 54, 11-19.
- Wagner, L. K. , Archer, B. R. , 1998. Minimising Risks from Fluoroscopic X Rays. A Credentialing Program,

- second ed. R. M. Partnership, The Woodlands, TX.
- Walker, K. V. ,Kember, N. F. ,1972a. Cell kinetics of growth cartilage in the rat tibia. I. Measurements in young male rats. *Cell Tissue Kinet.* 5,401-408.
- Walker, K. V. ,Kember, N. F. ,1972b. Cell kinetics of growth cartilage in the rat tibia. II. Measurements during ageing. *Cell Tissue Kinet.* 5,409.
- Wall, R. J. ,Schnapp, L. M. ,2006. Radiation pneumonitis. *Respir. Care* 51,1255-1260.
- Wallace, W. H. ,Shalet, S. M. ,Crowne, E. C. ,et al. ,1989a. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood:natural history and prognosis. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 1,75-79.
- Wallace, W. H. ,Shalet, S. M. ,Hendry, J. H. ,et al. ,1989b. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood:the radiosensitivity of the human oocyte. *Br. J. Radiol.* 62,995-998.
- Wallace, W. H. ,Thomson, A. B. ,Kelsey, T. W. ,2003. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum. Reprod.* 18,117-121.
- Wallace, W. H. ,Thomson, A. B. ,Saran, F. ,et al. ,2005. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 62,738-744.
- Wang, C. J. ,Leung, S. W. ,Chen, H. C. ,et al. ,1998. The correlation of acute toxicity and late rectal injury in radiotherapy for cervical carcinoma: evidence suggestive of consequential late effect (CQLE). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 40,85-91.
- Wang, J. ,Zheng, H. ,Sung, C. C. ,et al. ,1999. The synthetic somatostatin analogue, octreotide, ameliorates acute and delayed intestinal radiation injury. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 45,1289-1296.
- Waselenko, J. K. ,MacVittie, T. J. ,Blakely, W. F. ,et al. ,2004. Medical management of the acute radiation syndrome:recommendations of the Strategic National Stockpile Radiation Working Group. *Ann. Intern. Med.* 140,1037-1051.
- Waterman, F. M. ,Dicker, A. P. ,2003. Probability of late rectal morbidity in <sup>125</sup>I prostate brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 55,342-353.
- Wei, X. ,Liu, H. H. ,Tucker, S. L. ,et al. ,2008. Risk factors for pericardial effusion in inoperable esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 70, 707-714.
- Weinbren, K. ,Fitschen, W. ,Cohen, M. ,1960. The unmasking by regeneration of latent irradiation effects in the rat liver. *Br. J. Radiol.* 33,419-425.
- Weiss, E. ,Hirnle, P. ,Arnold-Bofinger, H. ,et al. ,1999. Therapeutic outcome and relation of acute and late side effects in the adjuvant radiotherapy of endometrial carcinoma stage I and II. *Radiother. Oncol.* 53, 37-44.
- Werner-Wasik, M. ,Yorke, E. ,Deasy, J. ,et al. ,2010. Radiation dose-volume effects in the esophagus. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76,S86-S93.
- Weshler, Z. ,Raz, A. ,Rosenmann, E. ,et al. ,1988. The effects of ionizing irradiation on production of thromboxane and prostacyclin by the isolated perfused rat kidney. *In Vivo* 2,289-293.
- West, S. ,Munoz, B. ,Emmett, E. A. ,et al. ,1989. Cigarette smoking and risk of nuclear cataracts. *Arch. Ophthalmol.* 107,1166-1169.
- White, A. ,Hornsey, S. ,1978. Radiation damage to the rat spinal cord:the effect of single and fractionated doses of X rays. *Br. J. Radiol.* 51,515-523.
- White, A. ,Hornsey, S. ,1980. Time dependent repair of radiation damage in the rat spinal cord after X-rays and neutrons. *Eur. J. Cancer* 16,957-962.
- Wilde, G. ,Sjostrand, J. ,1997. A clinical study of radiation cataract formation in adult life following gamma

- irradiation of the lens in early childhood. Br. J. Ophthalmol. 81, 261-266.
- Willett, C. G. , Ooi, C. J. , Zietman, A. L. , et al. , 2000. Acute and late toxicity of patients with inflammatory bowel disease undergoing irradiation for abdominal and pelvic neoplasms. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 46, 995-998.
- Williams, M. V. , Denekamp, J. , 1983. Sequential functional testing of radiation-induced renal damage in the mouse. Radiat. Res. 94, 305-317.
- Winn, R. K. , Harlan, J. M. , 2005. The role of endothelial cell apoptosis in inflammatory and immune diseases. J. Thromb. Haemost. 3, 1815-1824.
- Withers, H. R. , Elkind, M. M. , 1968. Dose-survival characteristics of epithelial cells of mouse intestinal mucosa. Radiology 91, 998-1000.
- Withers, H. R. , Elkind, M. M. , 1969. Radiosensitivity and fractionation response of crypt cells of mouse jejunum. Radiat. Res. 38, 598-613.
- Withers, H. R. , Elkind, M. M. , 1970. Microcolony survival assay for cells of mouse intestinal mucosa exposed to radiation. Int. J. Radiat. Biol. 17, 261-267.
- Withers, H. R. , Mason, K. A. , Thames Jr., H. D. , 1986. Late radiation response of kidney assayed by tubule-cell survival. Br. J. Radiol. 59, 587-595.
- Wohl, M. E. , Griscom, N. T. , Traggis, D. G. , et al. , 1975. Effects of therapeutic irradiation delivered in early childhood upon subsequent lung function. Pediatrics 55, 507-516.
- Wolf, N. , Pendergrass, W. , Singh, N. , et al. , 2008. Radiation cataracts: mechanisms involved in their long delayed occurrence but then rapid progression. Mol. Vis. 14, 274-285.
- Wong, C. S. , Hao, Y. , 1997. Long-term recovery kinetics of radiation damage in rat spinal cord. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 37, 171-179.
- Wong, C. S. , Van der Kogel, A. J. , 2004. Mechanisms of radiation injury to the central nervous system: implications for neuroprotection. Mol. Interv. 4, 273-284.
- Wong, C. S. , Van Dyk, J. , Simpson, W. J. , 1991. Myelopathy following hyperfractionated accelerated radiotherapy for anaplastic thyroid carcinoma. Radiother. Oncol. 20, 3-9.
- Wong, C. S. , Van Dyk, J. , Milosevic, M. , et al. , 1994. Radiation myelopathy following single courses of radiotherapy and retreatment. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 30, 575-581.
- Wong, C. S. , Hao, Y. , Hill, R. P. , 1995. Response of rat spinal cord to very small doses per fraction; lack of enhanced radiosensitivity. Radiother. Oncol. 36, 44-49.
- Wong, F. L. , Yamada, M. , Sasaki, H. , et al. , 1999. Effects of radiation on the longitudinal trends of total serum cholesterol levels in the atomic bomb survivors. Radiat. Res. 151, 736-746.
- Worgul, B. V. , 1986. Cataract analysis and the assessment of radiation risk in space. Adv. Space Res. 6, 285-293.
- Worgul, B. V. , 1988. Accelerated heavy particles and the lens. V. Theoretical basis of cataract enhancement by dose fractionation. Ophthalm. Res. 20, 143-148.
- Worgul, B. V. , Rothstein, H. , 1975. Radiation cataract and mitosis. Ophthalm. Res. 7, 21-32.
- Worgul, B. V. , Rothstein, H. , 1977. On the mechanism of radiocataractogenesis. Medikon 6, 5-14.
- Worgul, B. V. , Merriam, G. R. , Szechter, A. , et al. , 1976. Lens epithelium and radiation cataract. I. Preliminary studies. Arch. Ophthalmol. 94, 996-999.
- Worgul, B. V. , Merriam Jr., G. R. , 1981. The role of inflammation in radiation cataractogenesis. Exp. Eye Res. 33, 167-173.
- Worgul, B. V. , Merriam Jr., G. R. , Medvedovsky, C. , 1989. Cortical cataract development-an expression of

- primary damage to the lens epithelium. *Lens. Eye Toxic. Res* 6,559-571.
- Worgul, B. V. , David, J. , Odrich, S. , et al. , 1991. Evidence of genotoxic damage in human cataractous lenses. *Mutagenesis* 6,495-499.
- Worgul, B. V. , Smilnov, L. , Brenner, D. J. , et al. , 2002. Atm heterozygous mice are more sensitive to radiation-induced cataracts than are their wild-type counterparts. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 9836-9839.
- Worgul, B. V. , Haskal, Z. J. , Junk, A. K. , 2004. Interventional radiology carries occupational risk for cataracts. *RSNA News* 14,5-6.
- Worgul, B. V. , Kleiman, N. J. , David, J. D. , 2005a. A positive and a negative bystander effect influences cataract outcome in the irradiated lens. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 46,832.
- Worgul, B. V. ,Smilnov, L. ,Brenner, D. J. ,et al. ,2005b. Mice heterozygous for the ATM gene are more sensitive to both X-ray and heavy ion exposure than are wildtypes. *Adv. Space. Res.* 35,254-259.
- Worgul, B. V. , Kundihev, Y. I. , Sergiyenko, N. M. , et al. , 2007. Cataracts among Chernobyl clean-up workers:implications regarding permissible eye exposures. *Radiat. Res.* 167,233-243.
- WHO, 1997. Blindness and Visual Disability: Major Causes Worldwide. Fact Sheet 143. World Health Organization, Geneva. Available at:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs143/en/>.
- WHO, 2004. Magnitude and Causes of Visual Impairment. Fact Sheet 282. World Health Organization, Geneva. Available at:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs282/en/>.
- WHO Programme Advisory Group,1989. Report of the Eighth Meeting of the WHO Programme Advisory Group on the Prevention of Blindness. WHO Publication 89,17. World Health Organization, Geneva.
- Wu, C. T. , Lajtha, L. G. , 1975. Haemopoietic stem-cell kinetics during continuous irradiation. *Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med.* 27,41-50.
- Wynn, T. A. ,2008. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J. Pathol.* 214,199-210.
- Yaar, I. ,Ron, E. ,Modan, M. ,et al. ,1980. Long-term cerebral effects of small doses of X-irradiation in childhood as manifested in adult visual evoked responses. *Ann. Neurol.* 8,261-268.
- Yagunov, A. S. , Tokalov, S. V. , Chukhlovin, A. B. , 1998. Animal Studies of Residual Haematopoietic and Immune System Injury from Low Dose/Dose Rate Radiation and Heavy Metals. AFRRI Contract Report 98-3. Armed Forces Radiobiology Research Institute, Bethesda, MD.
- Yamada, M. ,Naito, K. ,Kasagi, F. ,et al. ,2005. Prevalence of atherosclerosis in relation to atomic bomb radiation exposure;an RERF Adult Health Study. *Int. J. Radiat. Biol.* 81,821-826.
- Yamada, M. , Wong, F. L. ,Fujiwara,S. ,et al. ,2004. Noncancer disease incidence in atomic bomb survivors, 1958-1998. *Radiat. Res.* 161,622-632.
- Yamada, M. ,Kasagi, F. ,Mimori, Y. ,et al. ,2009. Incidence of dementia among atomic-bomb survivors - Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *J. Neurol. Sci.* 281,11-14.
- Yarilin, A. A. , 1996. Immunological disturbances. In: Burlakova, E. B. (Ed. ), Chernobyl Catastrophe Consequences: Human Health, Moscow. Published by Nauchnyi Sovet Po Radiobiologii ( Rossiiskaia Akademiiia Nauk), Tsentr Ekologicheskoi Politiki Rossii,pp. 68-96.
- Yeoh, E. ,Horowitz, M. ,Russo, A. ,et al. ,1993. Effect of pelvic irradiation on gastrointestinal function:a prospective longitudinal study. *Am. J. Med.* 95,397-406.
- Yeoh, E. , Holloway, R. H. , Russo, A. ,et al. ,1996a. Effects of mediastinal irradiation on oesophageal function. *Gut* 38,166-170.
- Yeoh, E. ,Sun, W. M. ,Russo,A. ,et al. ,1996b. A retrospective study of the effects of pelvic irradiation for gynecological cancer on anorectal function. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 35,1003-1010.

- Yeoh, E. K. , Russo, A. , Botten, R. , et al. , 1998. Acute effects of therapeutic irradiation for prostatic carcinoma on anorectal function. Gut 43,123-127.
- Yeoh, E. E. , Botten, R. , Russo, A. , et al. , 2000. Chronic effects of therapeutic irradiation for localized prostatic carcinoma on anorectal function. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 47,915-924.
- Yeoh, E. E. , Holloway, R. H. , Fraser, R. J. , et al. , 2004. Anorectal dysfunction increases with time following radiation therapy for carcinoma of the prostate. Am. J. Gastroenterol. 99,361-369.
- Zablotska, L. B. , Bogdanova, T. I. , Ron, E. , et al. , 2008. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: dose-response analysis of thyroid follicular adenomas detected during first screening in Ukraine (1998-2000).Am. J. Epidemiol. 167,305-312.
- Zagars, G. K. , Ballo, M. T. , Lee, A. K. , et al. , 2004. Mortality after cure of testicular seminoma. J. Clin. Oncol. 22,640-647.
- Zaharia, M. , Goans, R. E. , Berger, M. E. , et al. , 2001. Industrial radiography accident at the Yanango hydroelectric power plant. In;Ricks, R. C. , Berger, M. E. , O'Hara, F. M. (Eds. ), The Medical Basis for Radiation-Accident Preparedness, The Clinical Care of Victims. Parthenon, New York,pp. 267-281.
- Zeeb, H. , Langner, I. , Blettner, M. , 2003. Cardiovascular mortality of cockpit crew in Germany: cohort study. Z. Kardiol. 92,483-489.
- Zheng, H. , Wang, J. , Koteliansky, V. E. , et al. , 2000. Recombinant soluble transforming growth factor beta type II receptor ameliorates radiation enteropathy in mice. Gastroenterology 119,1286-1296.
- Zhu, J. , Emerson, S. G. , 2004. A new bone to pick: osteoblasts and the haematopoietic stem-cell niche. Bioessays 26,595-599.
- Zidar, N. , Ferluga, D. , Hvala, A. , et al. , 1997. Contribution to the pathogenesis of radiation-induced injury to large arteries. J. Laryngol. Otol. 111,988-990.
- Zigler Jr. , J. S. , Huang, Q. L. , Du, X. Y. , 1989. Oxidative modification of lens crystallins by  $H_2O_2$  and chelated iron. Free Radic. Biol. Med. 7,499-505.
- Zimmermann, J. S. , Feldmann, H. J. , Dorr, W. , 1998. The impact of acute radiation morbidity on therapeutic outcome. Strahlenther. Onkol. 174 (Suppl. 3),1-3.

(刘强译;王继先,刘长安审校)



# 3 正常组织反应修饰剂

## 3.1 术 语

(449) 正常组织的辐射反应修饰剂通常是指预防剂/辐射防护剂、缓解剂或治疗剂(Stone 等,2004)。辐射预防剂/防护剂在照射之前使用,通常是指抗氧化剂或自由基清除剂,它们的作用是防止初期放射化学事件的发生,和/或消除初期事件造成的早期炎症/氧化级联反应。缓解剂在辐射照射后出现辐射损伤的临床表现之前使用;而治疗剂则在出现明显症状后使用。这三类药物都已经在临床前和临床研究中进行实验,研究主要集中于减少接受放射治疗的癌症患者的正常组织的副作用。在辐射防护剂中,自由基清除剂氨磷汀或许是最广为人知且被研究得最多的一个药物。缓解剂包括已用于减轻肺、肾、神经和其他器官损伤的血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂。治疗剂主要包括己酮可可碱和维生素 E 组合,用来改善甚至逆转皮肤和一些内部器官(如心脏)的纤维化。

(450) 虽然名词术语很有用,但是我们仍然需要注意一些细节问题。首先,对防护剂、缓解剂和治疗剂的分类不仅适用于癌症治疗,同样也适用于辐射事故和放射性/核恐怖事件。然而,一种对于某一器官分次暴露于大剂量放射治疗的辐射反应的有效修饰剂,可能在全身暴露于中度剂量辐射且几个器官系统损伤的情况下未必有效。其次,防护剂、缓解剂和治疗剂之间的区别并非十分严格。例如,虽然自由基清除剂和抗氧化剂在照射时使用最有效,但是在照射后服用似乎也有效,因为它们会影响照射后的氧化应激。生长抑素类似物能抑制受损肠道中的胰腺分泌和粒细胞迁移,它们作为防护剂和缓解剂时似乎同样有效。最后,某些药物(如对正常组织产生营养作用的一些免疫调节剂和药物)在辐照前使用和在辐照后使用相比,实际上可能产生相反的效果。这是一个复杂且迅速发展的领域。因此,我们下面将只讨论辐射反应的某些选定的修饰剂。

## 3.2 作用机制

### 3.2.1 抗氧化剂

(451) 活性氧通常由抗氧化防御系统控制,抗氧化防御系统包括谷胱甘肽和抗氧化酶:锰超氧化物歧化酶(MnSOD),铜锌超氧化物歧化酶(CuZnSOD)、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶。抗氧化剂还能调节氮氧化合物水平和脂质过氧化产物的形成。谷胱甘肽以及 MnSOD 和 CuZnSOD 这两个酶是最重要的细胞内抗氧化剂。为了减少放射治疗对正常组织带来的副作用,以及减轻核事故或放射性/核恐怖事件发生时所造成的全身或局部照射的

影响(Kumar 等,1988),已经研究过超氧化物歧化酶(Delanian 等,1994;Lefaix 等,1996)、各种超氧化物歧化酶的小分子模拟化合物(Rong 等,1999;Salvemini 等,1999;Vujaskovic 等,2002a;Muscoli 等,2003;Rabbani 等,2007;Gauter-Fleckenstein 等,2008),以及往体内直接运送超氧化物歧化酶基因(Stickle 等,1999)。

(452) 即使是低剂量辐射照射也会改变抗氧化酶的活性(Durovic 等,2008;Klucinski 等,2008)。暴露于小剂量的辐射后,氧化还原敏感的 NF $\kappa$ B 被激活,这导致 MnSOD 基因表达量增高、酶活性增强和细胞放射敏感性增加(Murley 等,2008)。

(453) 一些细胞系显示内在的高度放射敏感性与其抗氧化活性减弱有关(Tulard 等,2003)。在致瘤性转化的过程中,抗氧化酶的下调也是一个决定因素。这两种效果的出现都与减少的 MnSOD、谷胱甘肽过氧化物酶和谷胱甘肽有关(Bravard 等,2002)。体外和体内实验以及临床研究均已经证明抗氧化剂的保护作用。膳食性抗氧化剂和内源性抗氧化剂都具有保护组织免受辐射损伤的作用(Prasad,2005)。

(454) 抗氧化剂可以直接或间接地发挥其作用。抗氧化剂可以直接清除羟基自由基、过氧化自由基、过氧亚硝基阴离子和单态氧,从而保护细胞膜、细胞质中的蛋白质和细胞核中的 DNA(Shirazi 等,2007)。环氮氧化物通过复杂的机制清除自由基,包括直接防止辐射诱导产生的自由基,模拟超氧化物歧化酶,抑制脂质过氧化,赋予血红素蛋白产生类似过氧化氢酶的行为,以及抑制芬顿反应。抗氧化剂通过阻止活性氧的细胞毒性和诱变效应来发挥保护作用,以免细胞受到氧化损伤(Soule 等,2007)。其他抗氧化剂,如褪黑素,也能增加一些重要的抗氧化酶的活性,并降低一种促氧化的酶——一氧化氮合酶的活性(Shirazi 等,2007)。

(455) 一些天然的抗氧化剂,如维生素 E 或硒,作为辐射防护剂也许不如人工合成的抗氧化剂有效,但它们可以提供更长时间的保护作用,以防止低剂量和低剂量率电离辐照的副作用,甚至在照射后服用也有效。天然抗氧化剂可能具有包括抗氧化活性在内的多种生理效应(Weiss 和 Landauer,2003)。抗氧化剂组合可能比单剂更有效(Prasad,2005)。

### 3.2.2 硫醇和自由基清除剂

(456) 诱导自由基是电离辐射后最早发生的细胞事件之一,自由基清除剂(如半胱氨酸)被确认是有效的辐射防护剂已 50 余载。这些化合物在辐照前使用有效,因为它们与氧气竞争去同自由基发生反应,所以辐射防护的程度与氧张力息息相关,在中等氧合程度时效果最好(Denekamp 等,1982)。美国沃尔特里德陆军研究所专门研究了 4 000 多种硫醇化合物的抗辐射作用,氨磷汀(WR-2721)是其中效能毒性比最好的药物。氨磷汀能迅速去磷酸化成为活性代谢物 WR-1065,这可以在低 pH 条件下直接水解或在较高的 pH 下由碱性磷酸酶催化完成。正常组织对活性代谢物的摄取有很大的差别,唾液腺和肠黏膜中摄取量非常高,肿瘤摄取量较低。氨磷汀及其代谢产物不能穿越血脑屏障,所以对中枢神经系统没有保护作用。这些活性代谢产物的摄取差异可能来自于正常组织血管和肿瘤血管中碱性磷酸酶的活性差别,也可能取决于去磷酸化的活性。正常组织中辐射防护的最大程度也存在很大的差异,防护因子从唾液腺的≤3.0 到膀胱和肾脏的<1.5。除了药物吸收和清除率以及组织之间的去磷酸化活性的差别外,氧张力等因素也会影响辐射防护的程度。虽然一般认为氨磷汀在正常组织中被优先吸收和激活,但是啮齿类动物模型和犬肿瘤的一些临床前实验数据已经显示,氨磷汀对肿瘤的辐射防护已达到显著水平,特别是在分割照射后较小的非

缺氧肿瘤中(Denekamp 等,1983;McChesney 等,1988;Andreassen 等,2003)。

(457) 尽管 WR-1065 的主要辐射防护机制是通过清除自由基,但它也可以直接与氧反应,从而诱发局部缺氧。硫醇类还可以通过供氢促进修复过程,或者通过诱导 DNA 结构发生变化来避免电离辐射的损伤。氨磷汀的副作用包括低血压、呕吐和过敏性反应(Lindegaard 和 Grau,2000;Andreassen 等,2003)。

(458) 虽然氨磷汀已被证实在多个解剖部位会减少早期和延迟的放射治疗损伤的发病率,但是每次辐射照射前 30 min 静脉给药的实际操作性、高成本、副作用以及是否对肿瘤有保护作用的疑问都阻碍了其广泛的临床应用。

### 3.2.3 细胞凋亡抑制剂

(459) 正常组织中的一些细胞群对电离辐射和其他 DNA 损伤剂诱导的细胞凋亡敏感。这些包括以下的细胞群内特定的细胞阶段和类型:胸腺细胞、淋巴细胞、精原细胞、毛囊细胞、小肠和骨髓的干细胞以及发育中的胚胎内的组织。细胞凋亡是一个需要蛋白质合成的主动过程,并且具有高度细胞类型特异性(Elmore,2007)。在不同类型细胞中,减少辐射诱导的细胞凋亡发生率的药剂包括自由基清除剂和抗氧化剂、细胞因子和生长因子、p53 介导的反应通路抑制剂以及细胞凋亡过程中的胱天蛋白酶作用抑制剂(Brown 和 Attardi,2005;Meyn 等,2009)。

### 3.2.4 抗炎剂

(460) 辐射会导致过量产生类花生酸类化合物(前列腺素、前列环素、血栓素和白三烯),它们是血管舒张、血管收缩、血管通透性、微血栓形成和白细胞外渗等炎症反应的内源性介质。动物模型实验研究已经表明在大范围的器官和组织照射后,内源性前列腺素和血栓素的水平升高,且能持续几周到几个月。唯一的例外是被照射的主动脉壁合成前列环素的能力下降(Michalowski,1994)。糖皮质激素抑制过量合成类花生酸类化合物,主要是通过抑制磷脂酶 A<sub>2</sub>的活性和合成,从而抑制从细胞膜释放花生四烯酸(前列腺素类激素和白三烯的前体)。非甾体抗炎药(NSAIDs)通过抑制环加氧酶起作用,环加氧酶专门催化前列腺素类激素的合成而不影响白三烯合成。大多数非甾体抗炎药是花生四烯酸与环加氧酶结合的可逆竞争性抑制剂,但阿司匹林导致酶的不可逆抑制作用。适当剂量的阿司匹林可以选择性地抑制促血栓形成的血小板血栓素,而较少抑制血管内皮细胞衍生的前列环素。

(461) 大多数细胞类型可以合成扩散性的类花生酸类物质,因此,照射后的血管血流动力学、渗透性和血栓形成或炎症状态的失调,是由内皮细胞的直接效应和其他受照射细胞产生的扩散性介质的间接效应共同造成的。

(462) 类花生酸类化合物由多不饱和脂肪酸(PUFAs)形成,来源于饮食,不能被合成。有一些证据表明,通过在抗炎方面改变合成类花生酸类物质的平衡修饰通过膳食获得的多不饱和脂肪酸会有利于受照射的组织(Hopewell 等,1994a,b;Moulder 等,1998)。特别是, $\gamma$ -亚麻酸抑制炎性白三烯的产生而增加前列腺素 E<sub>1</sub>(PGE<sub>1</sub>)和血栓素 A<sub>1</sub>的生成。PGE<sub>1</sub>具有抗炎、抗血栓形成和舒张血管的特性,而血栓素 A<sub>1</sub>不具有血栓素 A<sub>2</sub>促血栓形成的特性。二十碳五烯酸也以血栓素为代价有选择地增加前列腺素。

### 3.2.5 ACE 抑制剂和肾素-血管紧张素系统的调节

(463) 肾素-血管紧张素系统对于调节肾脏、肺和循环系统的血流动力学起着关键作用。在这个负反馈循环中,动脉血压的降低刺激肾脏释放肾素,这将血管紧张素裂解为血管紧张素 I(Ang I),然后 Ang I 由 ACE 转换为强效的血管收缩剂 Ang II,从而使血压升高。Ang II 还刺激醛固酮分泌,从而促进盐滞留,进一步升高血压,关闭释放肾素的刺激。使用 ACE 抑制剂或 Ang II 受体拮抗剂来抑制肾素-血管紧张素系统,已被证明能有效减少或预防受照射的肾、肺和皮肤的功能性损伤(Moulder 等,1998,2007)。抗高血压机制可能会涉及减少确诊的肾病,但不能完全解释出现在其他器官中的保护作用;也不能解释为抑制辐射肾病发展的机制,因为预防性地服用其他类型的抗高血压药物对于抗辐射损伤效果不理想。

(464) 含硫醇的 ACE 抑制剂,如卡托普利,被广泛用于治疗高血压,但它们还具有其他性能,如在受照组织中清除自由基和保护内皮细胞功能(Ward 等,1988,1992)。在受照射的肾脏中,卡托普利还可以防止辐射诱导的一氧化氮活性下降,Ang II 受体拮抗剂防止辐射诱导的 TGF- $\beta$  的增加,这可能有助于抑制辐照组织纤维化。Ang II 也是一种有效的促炎剂,通过激活蛋白-1 和 NF $\kappa$ B 介导黏附分子和炎性细胞因子的释放。因此,在受照组织中抑制 Ang II 也可能起抗炎效果(Robbins 和 Diz,2006)。在受照组织中抑制肾素-血管紧张素系统的保护作用机制,可能还包括抑制氧化应激和抑制醛固酮,在非辐射模型中醛固酮促进纤维化,或直接抑制成纤维细胞增生(讨论于 Moulder 等,2007)。

### 3.2.6 生长因子和细胞因子

(465) 造血生长因子(HGFs)和非造血生长因子(GFs)以及细胞因子通过对靶细胞的特异性细胞表面受体起作用,引起多种反应,包括存活、增殖、自我更新和分化(Kaushansky,2006)。细胞增殖和存活反应可以通过降低细胞周期抑制剂的水平,及增加抗凋亡蛋白 BCLX1 来启动。例如,粒细胞集落刺激因子(G-CSF)支持粒系祖细胞的生存、增殖、自我更新和分化,以及整个粒细胞谱系的成熟细胞的存活和功能。造血生长因子的外在或内在作用一直是争论的焦点。最近由 Rieger 等人进行的一项研究(2009)表明,G-CSF 和巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)可以指导造血谱系的选择。这些研究人员使用一种生物成像的方法显示,来自细胞外源性细胞因子的信号转导通路会影响细胞内的谱系定型。

(466) 造血生长因子、非造血生长因子和细胞因子的原位作用能力取决于其浓度、时机、与其他非造血生长因子和细胞因子的相互作用、靶细胞的受体调节、生理半衰期,以及与谱系内或干细胞选择性微环境中的其他基质细胞的相互作用。

### 3.2.7 内皮细胞反应修饰剂

(467) 辐射诱导微血管内皮细胞的深刻变化。这些变化已经被证实在急性辐射反应(Paris 等,2001;Rotolo 等,2008),以及在放射性纤维化发展和损伤的慢性机制中扮演着重要的角色(Wang 等,2002a,b;Hauer-Jensen 等,2004)。

(468) 正常内皮细胞对细胞凋亡具有相对强的抵抗力,但是当这些细胞暴露于如在放射治疗中所用的高剂量辐射后,还是会遭受细胞凋亡的。在内皮细胞损伤起着重要作用的血管结构和器官中,内皮细胞凋亡依赖于神经酰胺的事实(Kolesnick 和 Fuks,2003)已经被

用作防止损伤的一种方法。

(469) 在与临床照射剂量更相关的低剂量照射后,辐射的主要影响包括血栓出血性平衡向促凝血状态转变(正常情况下稍有抗凝),纤维增生性能增加,以及趋化性和免疫细胞活化性能增加(Hauer-Jensen 等,2004)。

(470) 研究了许多“内皮细胞导向”的方法,试图改善对正常组织的毒性(Ward 等,1998;Wang 等,2007a)。然而,传统的抗凝血剂一般都具有以下缺点:当使用有效剂量时可能存在显著的出血风险。下面讨论的其他方法可能在一定程度上能克服这些障碍。

(471) 其中一种较有希望的内皮细胞导向保护策略,涉及他汀类药物对羟甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶的抑制。他汀类药物抑制胆固醇合成的限速步骤,但也表现出具有许多不依赖于脂质的血管保护效应。大多数效应由内皮型一氧化氮合酶(eNOS)表达量的增加和/或活性升高来介导。

### 3.2.8 正常组织反应增强剂

#### 高压氧

(472) 正常组织通常被认为是充分氧化的,因此其辐射反应预计不会受到额外供应氧气的影响。尽管如此,与常压氧相比,有过高压氧对正常人体组织的辐射反应的敏化效应的示例;例如,等效皮肤反应需要减少 25%~40% 的剂量,缺血性喉软骨损伤需要减少 10% 的剂量。在啮齿类动物的各种组织中对这些效应的剂量依赖性进行研究表明,在大多数情况下,敏化效应不依赖于剂量,这意味着靶组织中存在均质性低水平氧(Hendry,1979)。没有在人体中使用化学辐射增敏剂得到此类敏化作用的相关报告。然而,在啮齿动物组织中存在这种化学辐射增敏的例子,不同组织中等量效应需要减少 10%~30% 的辐射剂量。

#### 抗代谢物

(473) 吉西他滨已被报道与放射治疗联合使用具有强大的协同作用。吉西他滨是一种类似核苷酸的抗代谢物,抑制 DNA 合成及同源 DNA 修复,影响细胞周期,改变细胞内代谢,并降低辐射诱导细胞凋亡的阈值。它被用来作为肿瘤辐射增敏剂,但在较小程度上它也被用作正常组织反应的辐射增敏剂。5-氟尿嘧啶和卡培他滨已被报道与放射治疗联合具有中等程度的协同作用,羟基脲和氨甲喋呤则产生较弱的协同作用(Hall 和 Giaccia 评论,2006)。

#### 烷化剂

(474) 烷化剂将烷基附着在 DNA 上,交联鸟嘌呤核酸碱基,抑制 DNA 修复和正常的细胞分裂。在正常细胞状态下,一些烷化剂具有活性,而另一些则需要通过细胞色素 p450 来激活。后者包括烷基磺酸盐、氮丙环和甲基三聚氰胺、氮芥、亚硝基脲、三嗪类、咪唑四嗪和铂类似物。在正常组织中的放射治疗效果,与 DTIC(达卡巴嗪)联合具有强协同作用,与铂类似物联合具有中等协同作用,与 BCNU(2-氯乙基亚硝脲)和 CCNU [1-(2-氯乙基)-3-环己基-1-亚硝脲]联合具有较弱的协同作用(Hall 和 Giaccia 评论,2006)。

#### 抗血管生成药物

(475) 最近使用抗血管生成药物以提高肿瘤的放射反应,已经引发在正常组织中可能出现不利影响的问题。虽然接受抗血管内皮生长因子(VEGF)治疗的皮下实验性肿瘤经照射后,皮肤反应并未增加,但是在肾脏中发现组织学改变,因此,建议对辐射和抗 VEGF 联合治疗后的正常组织的晚期反应做进一步研究(Nieder 等,2006)。

## 其他药物

(476) 已经报道的在啮齿类动物的正常组织中,与放射治疗具有强大的协同作用从而增加疗效的药物有博来霉素(直接导致DNA链断裂)、放线菌素D(与DNA复合抑制转录)和丝裂霉素C(抑制DNA和RNA合成)(Von der Maase, 1986; Von der Maase等, 1986)。同样,放疗和西妥昔单抗联合治疗也被发现对于治疗结直肠癌、头颈部癌具有强大的协同作用。西妥昔单抗阻碍表皮生长因子受体二聚化和酪氨酸激酶磷酸化,从而抑制酪氨酸激酶通路的信号转导。然而,并未发现抑制表皮生长因子受体改变啮齿动物口腔黏膜对分割照射的辐射反应,或干扰黏膜的群体恢复过程。研究还发现放射治疗和紫杉醇之间的弱协同作用,紫杉醇的作用是抑制纺锤体的微管解聚,从而在分裂的细胞中诱导凋亡(Hall和Giaccia评论,2006)。

## 回忆反应

(477) 放射治疗回忆反应是指以往接受放射治疗的部位在应用第二种药物后出现的炎性和其他反应。因为放射治疗回忆反应的首例报道是使用放线菌素D,所以回忆反应已被归因于广泛的细胞毒性药物。这些药物包括紫杉烷类、蒽环类、阿糖胞苷、博来霉素、卡培他滨、长春碱、依托泊苷、甲氨蝶呤、马法兰、氮烯咪胺、奥沙利铂、羟基脲、5-氟尿嘧啶和干扰素(IFN);其他非细胞毒性药物,如辛伐他汀、异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和他莫昔芬,也牵涉其中。自1959年出现第一例报道后,大约已报道了70例放射治疗回忆反应(Friedlander等,2004;Caloglu等,2007)。以往被照射部位的再照射也可能引起类似的反应。在这种情况下,其机制是初始照射后具有剂量依存性的不完全恢复(Stewart,2002)。

## 3.2.9 遗传性共病因素

(478) 一些人类遗传疾病的特点是免疫功能紊乱和对电离辐射的超敏反应。共济失调毛细血管扩张症(ATM)、ATM型疾病、Nijmegen断裂综合征、严重联合免疫缺陷病(SCID)、连接酶IV综合征和塞克尔综合征都是表现出超高辐射敏感性的疾病;而着色性干皮病的变种、范可尼贫血、人类早衰综合征和先天性角化不良都已被证实在较小的范围内增加辐射敏感性。这些病患异常的DNA修复和细胞死亡调节可能会导致较高的辐射易损性。其中一些病人还表现出染色体不稳定性,这与较高的癌症发病率是有关联的。染色体不稳定性和形成恶性肿瘤与DNA代谢、DNA修复、细胞周期调控或对细胞凋亡控制的异常有关(Hecht和Hecht,1990;ICRP,1999;Bourguignon等,2005)。

(479) 人群中对辐射具有高度敏感性(2~3倍)的个人的比例小于1%,但是具有介于这个指标和平均值之间的中度敏感性人员的比例要高很多(Scott,2000)。以与突变或沉默纯合子基因相关的高度敏感性为例,使用SCID或ATM(修复缺陷)小鼠的实验表明,许多组织在不同程度上辐射敏感性增强(Hendry和Jiang,1994;Westphal等,1998)。

(480) 免疫功能异常的其他病理状态,如自身免疫性疾病和获得性免疫缺陷综合征(AIDS),也可能导致更高的辐射敏感性。由于辐射敏感性和免疫缺陷的结合,在这些患者中,免疫系统的辐射效应可能更加严重。在自身免疫性疾病(系统性红斑狼疮、幼年型类风湿关节炎、系统性硬化症和皮肌炎)患者中发现,辐射诱导的DNA损伤修复延迟和淋巴细胞辐射敏感性增加。淋巴细胞处于活跃状态的患者比处于这些疾病的缓解期阶段的患者更具辐射敏感性(Cossu等,1991)。

(481) 艾滋病患者表现出较高的辐射毒性。电离辐射激活人体免疫缺陷病毒-1(HIV-1)的复制,包括活性氧作用的辐射旁效应似乎参与这种激活。所观察到的较高辐射毒性可能不仅是由于与该疾病相关的免疫失调,还可能是由于内源性抗氧化剂含量下降与一种慢性状态的氧化压力相结合的结果(UNSCEAR,2009)。

### 3.3 修饰剂对组织辐射反应的影响

#### 3.3.1 造血系统和免疫系统

##### 背景

(482) 对于那些接受放射治疗从而造成骨髓抑制的患者或者在核恐怖事件或意外中受到潜在致命性剂量辐射的人员,尚未有被药品监管机构批准的保护药物可供使用。虽然许多药物、生长因子、细胞集落刺激因子(CSF),单独或联合使用,已经在动物模型中做出肯定效果,却很少有顺利通过临床试验并被批准用于治疗人体的辐射诱导的骨髓抑制。

(483) 在过去的 20 年中,对暴露于急性潜在致命性剂量辐射人员的治疗策略已经成为一些国际会议的主题。这些策略旨在减少损伤,如果成功的话,它们将增加阈剂量。虽然在 1993 年会议(MacVittie 等,1996)和 ARS 医疗管理准则(Waselenko 等,2004)中已经提出了治疗共识,但是一项由美国食品和药物管理局(FDA)批准的治疗致死剂量照射人员的协议还没有被最后通过。在努力推动批准治疗严重受照人员的新药物时,FDA 已公布一项“动物效应法规”的准则(Crawford,2002)。本出版物规定了当无法合乎伦理地开展人体实验来证明药效时,如何收集对致命辐射疗效证据的准则。在这种情况下,FDA 将依赖从相关经典动物模型中得到的可靠数据,以提供大量且一致的关于治疗效果的证据。

(484) 基于小型动物和大型动物模型建有一个庞大而统一的数据库,证明了许多细胞因子治疗辐射诱导的骨髓抑制和死亡率的功效。此外,有几项对啮齿类动物和非人类灵长类动物的研究表明,细胞因子,如角质细胞生长因子(KGF)或 IL-7,分别在预防和减缓症状过程中具有刺激免疫重建的能力。其中最重要的部分描述如下。

(485) 治疗效果从相关的动物模型转换至人类的情况不是太一致。FDA 已经批准了 4 种细胞因子,用于治疗化疗引起的中性粒细胞缺乏症和/或干细胞移植时清髓性预处理后的中性粒细胞缺乏症。这些细胞因子包括 G-CSF、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、聚乙二醇化 G-CSF 和 IL-11。然而,监管部门一直没有批准通过细胞因子用于治疗放射或化疗引起的免疫抑制作用,无论是从预防、减缓或治疗的方面。

##### 恐怖事件或意外事故后 ARS 的治疗

(486) 造血生长因子已经被用于几个意外照射的病例(表 2.1)。例如,在巴西戈亚尼亚铯-137 事件中,GM-CSF 的使用被认为是有益的,尽管它没有将当事人从死亡中解救出来,但那可能是用药太晚造成的(Butturini 等,1988)。对暴露于潜在致命性剂量辐射人员的治疗策略一直是过去 15 年一些国际会议和工作小组的主题(Browne 等,1990; MacVittie 等,1996; Ricks 等,2002; Waselenko 等,2004)。基于 1993 年会议(MacVittie 等,1996)上确定的辐射损伤治疗共识,以及国家战略储备辐射工作组(Waselenko 等,2004)的建议,美国

疾病控制与预防中心制定了一个题为“放射性事件后 Neupogen 用于治疗 ARS”的协议。在该协议中,暴露于辐射剂量达 3~10 Gy 的人和被诊断出造血综合征的人,其表现为中性粒细胞减少( $ANC \leqslant 500/\mu\text{l}$ ),将接受皮下注射非格司亭  $5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d}^{-1})$ ,并结合其他医疗手段(静脉输液和抗生素)。照射后,患者应尽早开始接受治疗,直到 ANC 可以连续  $2 \sim 3 \text{ d} > 1000/\mu\text{l}$ 。如果 ANC 没有  $> 1000/\mu\text{l}$ ,或者如果 ANC 一度超过该阈值但又下降并持续低于  $1000/\mu\text{l}$  数天,则可以延长治疗超过 21 d。

### 骨髓造血抑制的治疗

(487) 接受全身照射且使用造血生长因子或细胞因子治疗的患者数量有限,因此,数据库仅限于如下临床治疗方案,即采用大范围照射并且辐射诱导的骨髓抑制达到需要使用 HGFs 的程度。在这种情况下,当发热性中性粒细胞缺乏症(FN)的发病率超过患者人数的 20% 时必须启动风险管理办法。20 世纪 90 年代初的三个临床研究证明了 G-CSF 的疗效,G-CSF 从照射第一天就开始使用,并持续给药直到患者的循环中性粒细胞(ANC)达到目标数量。G-CSF 增加白血细胞和 ANC,并降低传染病发作和对抗生素的需求(Knox 等,1994)。在大范围放疗期间使用 G-CSF 的一项研究提出了一个警示,表明这种联合治疗降低了 CD34+ 细胞的可调动性并耗尽骨髓的造血能力(Pape 等,2006)。

(488) 美国临床肿瘤学会和欧洲癌症研究治疗组织已发表循证临床实践指南,指导使用 HGFs 治疗化疗引起的骨髓抑制。化疗引起的骨髓抑制是与感染相关的发病率和死亡率的主要危险因素,也是剂量限制性毒性和产生 3/4 级 FN 风险的主要因素(Aapro 等,2006;Smith 等,2006)。美国的指南甚至涉及管理暴露于致命剂量的全身放射治疗的患者,包括立即使用 CSF 或聚乙二醇化 G-CSF。欧洲的指南建议当使用某一化疗方案的患者中出现 20% 以上 FN 时应使用 G-CSF,并且总体上建议使用 CSFs 和聚乙二醇化 G-CSF 以防止 FN 和 FN 相关的并发症。

(489) 儿童和老人使用 CSFs 的效果一直是几个大规模样本分析课题(Sung 等,2004,2007;Wittman 等,2006)以及欧洲老年人专项小组研究(Repetto 等,2003)的焦点。这些研究表明,使用 CSFs 作为主要预防措施能降低感染率和 FN 发病率,以及缩短严重的中性粒细胞减少的持续时间。

(490) 细胞集落刺激因子——G-CSF、GM-CSF 和聚乙二醇化 G-CSF——仍然是监管机构(FDA)唯一批准用于治疗潜在致命性照射后的急性辐射诱导骨髓抑制的药物。

### 治疗造血抑制的实验数据

#### 细胞因子和生长因子

(491) 细胞因子和生长因子能够增强辐照后的造血恢复。动物研究表明,可以刺激辐射后造血的细胞因子和生长因子有:IL-1、IL-3、IL-6、IL-11、M-CSF、G-CSF、聚乙二醇化 G-CSF、G-CSF 类似物(leridistem),聚乙二醇化 leridistem、GM-CSF、TNF、c-kit 配体、Flt-3 配体、血小板生成素、巨核细胞生长和发育因子、VEGF 和几种嵌合型生长因子,嵌合型生长因子含有两个“相连”的细胞因子和许多 G-CSF 的肽模拟物或者 G-CSF 或血小板生成素受体的激动剂(MacVittie 等,1996)。虽然细胞因子如 IL-1、TNF 作为预防手段是有效的,但大多数细胞因子及其诱导物在辐照后 24 h 之内使用最有效。所有这些 HGFs 都表现出从实验室到临床的显著“潜在可用性”(即在人体中使用),对辐射诱导或化疗引起的骨髓抑制和其发病率的控制似乎触手可及。然而,即使从动物模型中得到的临床前实验结果

显示是有效的,要将之转化到临床试验中也获得成功,则已被证明对许多 HGFs 而言,这其实是十分困难且难以实现的,目前只有 G-CSF、聚乙二醇化 G-CSF、GM-CSF、IL-11 被批准用于治疗各自谱系特异性的骨髓抑制。

(492) NF $\kappa$ B 通路的激活诱导有助于保护细胞和促进组织再生的多种因子,包括细胞凋亡抑制剂、活性氧清除剂和细胞因子。CBLB502,来源于沙门氏菌鞭毛蛋白的一种多肽药物,是一种 Toll 样受体 5 的激动剂,作为 NF $\kappa$ B 诱导剂来激活肿瘤特异性的抗凋亡机制。在致命的全身照射前,单次注射 CBLB502 就能抑制促细胞凋亡通路,并保护小鼠免受胃肠道和造血 ARS,提高生存率。根据骨髓中所保留的可形成集落的粒细胞/巨噬细胞和干细胞群来判断,CBLB502 并没有减轻辐射诱导的骨髓和血液细胞数量下降,但确实保护了 HSCs 和早期祖细胞。但是,另外的对非人类灵长类动物的研究显示 CBLB502 的辐射防护作用不具有统计学意义(Burdelya 等,2008)。小鼠体内的 CBLB502 介导的辐射防护作用可能涉及多种机制,包括增强 SOD2 的表达和诱导多种细胞因子(G-CSF、IL-6、TNF- $\alpha$ ) (Burdelya 等,2008)。

(493) 小鼠系统的结果仍有待在更高级别的物种中进一步证实,如犬类或非人类灵长类动物。药物在更高级别物种中的成功必须完成临床试验或 FDA 监管的研究项目,这样才有望获得批准用于临床治疗辐射诱导的细胞损伤或者在恐怖事件或意外事件中受到致死剂量照射的人员。

### 抗氧化剂

(494) 抗氧化剂的防护作用主要归因于清除活性氧的能力(Tominaga 等,2004; Prasad, 2005)。抗氧化剂如抗坏血酸、phamitidin、褪黑激素和 Tempol 也减少辐射诱导的淋巴细胞凋亡(Zhou 等,2006; Soule 等,2007; Mozdarani 和 Ghoraian,2008)。体外实验中使用褪黑激素(Shirazi 等,2007)、环氮氧化物(Soule 等,2007)和其他抗氧化剂(Jagetia 等,2003)治疗人外周血淋巴细胞表明,辐射诱导的染色体损伤显著减少。抗氧化剂还激活参与 DNA 损伤修复的酶,并降低促氧化的一氧化氮合酶的活性(Shirazi 等,2007)。慢性辐照后持续服用果胶丰富的饮食能刺激血液中性粒细胞和单核细胞的吞噬能力、NK 细胞活性以及细胞免疫和体液免疫(Akleyev 等,1995)。

(495) 最新研究已经揭示 FoxO 基因及其蛋白转录因子,作为抗氧化应激至关重要的 HSC 存活因子的一个潜在作用(Tothova 等,2007)。这些研究表明,在造血系统中已关闭 FoxO1、FoxO3 和 FoxO4 基因转录的转基因小鼠含有比正常细胞更多的活性氧,并且使用抗氧化剂可以使这些增加的活性氧水平恢复到正常。这些数据还表明,FoxO 基因在细胞周期调节、维持 HSC 的静止、并保持自我更新能力和长期的骨髓重建中都具有很重要的作用,这些作用在 FoxO 基因缺陷小鼠中都存在缺陷。FoxO 基因代表另一类靶点,即调节那些可能保护或挽救 HSCs 免受辐射诱导的氧化应激和 DNA 损伤的蛋白产物。另有研究表明,FoxO3 转录因子通过调节突变的 ATM 基因抑制 HSCs 中的活性氧,而且这种抑制对于维护造血干细胞池是必需的。失去 FoxO3 导致活性氧的积累增强和 HSC 功能缺陷。这些研究人员还观察到,在 FoxO 缺陷的 HSCs 中,ATM 表达下降及其目标基因 p16 表达增加。ATM 缺陷的小鼠模型已被用来证明活性氧水平的升高诱导 HSC 特异的 p38 MAPK 磷酸化,这伴随着 HSC 静止的不当维持(Ito 等,2006)。抑制 p38 MAPK,解救了 HSCs 的再植能力和静止的缺陷。论证调节 HSC 功能和寿命的分子机制对于开发新一代治疗造血系统

辐射效应的措施将是必要的。

### 干细胞疗法

(496) 照射后幸存的 HSCs 的数量和质量对于造血系统和免疫系统的恢复至关重要。如果 2% 以上的 HSCs 和前体保持复制和分化的完整性就会发生自然恢复。HSCs 数量如果减少到低于这一临界值，则将使用造血细胞替代疗法(Fliedner 等, 2002)。一些利用实验动物治疗 ARS 的实验室已经确立了通过注射自体或异体干细胞恢复造血和免疫功能的可行性(Chertkov, 2004)。

(497) 间充质干细胞(MSCs)是非造血的多能祖细胞,能够以非常低的水平植入非照射的动物骨髓、肺和肌肉。在辐射损伤部位和照射区域外,TBI 都会增加人间充质干细胞在大脑、心脏、骨髓和肌肉中的植入。人类和小鼠的间充质干细胞均具免疫抑制性,但小鼠间充质干细胞缺乏主要组织相容性复合体Ⅱ类的表达(Francois 等, 2006)。在与淋巴细胞混合培养的条件下,间充质干细胞减缓淋巴细胞的增殖。有自体或异体间充质干细胞存在的情况下,各种有丝分裂原诱导的淋巴细胞增殖显著降低。间充质干细胞组成型地分泌大量的细胞因子、趋化因子和细胞外基质蛋白,并促进体外和体内造血干细胞的扩大和分化。间充质干细胞的潜在用途包括对造血干细胞移植后的增强的造血恢复的基质支持,以及对免疫反应的调控(Le Blanc, 2003)。

(498) 除 TBI 以外,小鼠局部照射会增加注入的间充质干细胞到损伤组织和照射区域外组织的归巢(Mouiseddine 等, 2007)。有证据表示,灵长类动物 ARS 造成多器官严重损伤后,间充质干细胞在组织中归巢的数量增加(Chapel 等, 2003)。间充质干细胞归巢和植入特定组织以及迁移穿过特异性位点内皮的机制,还有待进一步研究。这很可能是受照射(受伤)的组织,如造血干细胞的血管和骨髓壁龛或胃肠壁龛,梯度表达特定的受体/配体来吸引、黏附和植人间充质干细胞到损伤部位的(Chamberlain 等, 2007)。如上所述,要将此项技术运用到临幊上将是困难的,因为成年动物的植入水平低,并且有很大的种间差异性。

### 免疫抑制治疗的实验数据

(499) 辐射后免疫缺陷的状况对于早期组织反应(炎症)和长期效果(感染性并发症、纤维化、癌变的风险增加)能够起到相当大的作用(UNSCEAR, 2006; Wynn, 2008)。中度至重度辐射诱导的淋巴细胞减少症后,完整的功能性免疫系统的恢复需要 HSC 的再生和产生早期胸腺祖细胞并继续在有活性的胸腺中定植(Bhandoola 和 Sambandam, 2006)。由于目前还没有被批准为临幊使用的有效治疗方法,新的治疗策略必需能够促进胸腺依赖性 T 细胞的再生。胸腺微环境提供另一种免疫抑制治疗的靶向目标。增加壁龛内早期胸腺祖细胞的定植和/或 T 淋巴细胞再生的能力可能具有显著的效益。胸腺上皮细胞(TECs)在保持胸腺细胞亚群内稳态比时不断地自我更新,从而有可能服从外源性生长因子的调节(Gray 等, 2006)。放疗后免疫缺陷的性质和程度可以被抗氧化剂、细胞因子和生长因子调节,它们可以通过以下两种方式来刺激免疫再生:一是对骨髓衍生的造血干细胞和/或早期胸腺祖细胞产生效应;另一种是刺激胸腺壁龛内的造血干细胞的恢复和机能(Rossi 等, 2007)。多种细胞因子和免疫修饰剂,如 IL-1、IL-2、IL-4、IL-7、IL-15、IL-17、c-kit 配体、Flt-3 配体、胸腺基质淋巴细胞生成素、骨形态发生蛋白和 FGF 会促进 T 淋巴细胞的存活、增殖、分化、提高胸腺生成 T 淋巴细胞、内环境稳态地扩展以及 T 淋巴细胞的功能恢复。然而,这些药物中很少有进展到临床试验阶段的,因此刺激免疫系统恢复的临幊意义仍有待确定。

## 细胞因子和生长因子

(500) 一种在啮齿类动物研究中使用 KGF 刺激胸腺壁龛内受损的上皮细胞恢复成功的预防方法已经被报道了(Min 等,2002)。KGF 是酸性 FGF-7 家族的一员,由皮质和髓质区域的 TECs 产生。KGF(FGF-7)受体在 TECs 上表达,反之,TECs 响应 KGF 并支持胸腺细胞的存活(Rossi 等,2002)。预防性使用 KGF 的理由是基于 TECs 的一个亚类原位产生 IL-7 的事实(Chung 等,2001)。文献记录了在各种小鼠骨髓移植模型中预防性应用 KGF 的治疗效果。无论是在同源或异源骨髓移植后,或者各种条件下的治疗方案后(6.5~14.0 Gy 或具细胞毒性的药物治疗,KGF 预处理都能提高小鼠的胸腺生成能力)。接受 KGF 治疗的小鼠的胸腺内细胞表达 IL-7 转录物的频率增加,这表明骨髓移植和免疫恢复后 KGF-IL-7 负责胸腺生成。

(501) IL-7 由 TECs 的一个亚类和骨髓细胞所产生,是未成熟胸腺细胞增殖、存活和分化的一种刺激物(Fry 和 Mackall,2005)。受照射小鼠接受 IL-7 治疗,导致 CD8+T 淋巴细胞选择性增殖从而 CD4/CD8 比值更迅速的正常化。进一步的研究表明,骨髓移植后采用 IL-7 处理的小鼠的胸腺细胞结构、胸腺细胞亚群、外周血中的 CD4+ 细胞,以及改进的抗原特异性 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞功能会更迅速复原(Bolotin 等,1996)。猴子实验表明,对中等程度缺乏 CD4+ 细胞的感染猿类免疫缺陷病毒的猕猴采用 IL-7 治疗,增加了 CD4+ 和 CD8+T 淋巴细胞,并增强内环境稳定的外周血扩张(Fry 等,2003;Moniuszko 等,2004)。

(502) Flt-3 配体,尽管没有在临床试验中用于治疗辐射或化疗引起的免疫抑制,但它是造血系统和淋巴系统发育的原位生理调节的必要组成部分,还是在淋巴细胞减少的个体中的一种功能性免疫应答反应。在小鼠骨髓移植模型中使用 Flt-3 配体表明,Flt-3 配体能够加强胸腺非依赖性的内环境稳定和胸腺生成的通路来修复 T 淋巴细胞(Fry 等,2004;Kenins 等,2008)。而且,Flt-3 配体促进树突状细胞扩张,从而增强受抗原驱动的外周 T 淋巴细胞的体内稳态。事实上,树突状细胞的恢复可能是使外周血扩张有效达到平衡的限速事件。

## 抗氧化剂

(503) 抗氧化剂在较宽范围剂量的辐射后对先天免疫起到刺激作用。谷胱甘肽及其前体物,如半胱氨酸和 N-乙酰半胱氨酸,在低剂量全身  $\gamma$  射线照射(0.5 Gy)后激活淋巴细胞和 NK 细胞(Kojima 等,2002)。谷胱甘肽增加淋巴细胞中 IL-2 的合成,从而增加 NK 细胞增殖和增强细胞毒活性(Meydani,1991)。金属硫蛋白诱导的治疗增加外周血中中性粒细胞的相对数量,并且在被免疫的小鼠受到致死剂量的  $\gamma$  辐射(7~9 Gy)后,刺激脾细胞以增加空斑形成细胞的数目(Matsubara 等,2000)。

(504) 在大鼠中,辐射前注入的抗氧化剂对细胞介导的免疫功能产生刺激作用。在大鼠受照射(6 Gy)前,使用 Dibunole 会加速胸腺分泌功能的恢复,并增加胸腺和脾细胞构成。Dibunole 还增强受照射大鼠的 T 激活素(胸腺制剂)的免疫刺激效果,导致血液中的类固醇皮质激素减少(Grinevich 和 Martynenko,1995)。有一些证据表明,植物性抗氧化剂(Ginsan)能够诱导淋巴因子激活的杀伤细胞的增殖,以及产生造血恢复所需的多种细胞因子(如 IL-1、IL-6、IFN- $\gamma$  和 IL-12)。Ginsan 被表明能增强 Th1 细胞功能,同时干扰辐射诱导的 Th2 反应(UNSCEAR,2009)。

### **刺激免疫功能恢复的其他实验方法**

(505) 动物研究表明,免疫接种和疫苗接种可以显著改变辐射后的 T 淋巴细胞依赖性免疫力变化。然而,效果是多变的,取决于动物的品系和类型、抗原和反应类型(Matsubara 等,2000;Ina 等,2005)。

(506) 在受照射实验动物中,疫苗也能刺激中性粒细胞的吞噬活性和血清杀菌性能(Chertkov,2004)。在辐射后早期,抗土拉菌疫苗和抗结核的卡介苗可减少骨髓细胞的染色体畸变(Andrushchenko 等,1996)。

(507) 微生物细胞成分(多糖和脂多糖)也可以发挥辐照后的免疫刺激作用。增强的HSCs 增殖和迁移、加速的细胞分化,以及骨髓和脾脏中造血灶数量的增加,都会降低血细胞减少的严重程度(Andrushchenko 等,1996)。在受照射的小鼠中,葡聚糖( $\beta$ -1,3-连接的多糖)刺激巨噬细胞分泌细胞因子(IL-1、TNF),诱导 T 淋巴细胞、成纤维细胞和内皮细胞产生 HGFs。其结果是,葡聚糖能够明显减少感染,并大幅增加照射后红骨髓的再生(Patchen 等,1989)。类似地,糖脂海藻糖二霉菌酸酯可以提升抗多种微生物的宿主防御机制,提高全身照射后的存活率(Giambarresi 和 Walker,1989)。

### **3.3.2 消化系统**

(508) 在过去的 20~30 年里,我们对辐射诱导的肠损伤的复杂发病机制的理解已经有了很大的提高。因此,对药物化合物、生物反应修饰剂、营养补充剂、膳食干预作为防止辐射性肠病的策略进行了广泛的临床前和临床评估。尽管其中一些干预措施在临床前评估阶段取得了很有希望的结果,但是根据一些以证据为基础的临床评论报道,只有极少数在临幊上普遍使用(Benson 等,2004;Rubenstein 等,2004;Feyer 等,2005;Maranzano 等,2005;Keefe 等,2007)。

(509) 旨在减轻正常组织辐射损伤的预防性干预措施可分为两个概念不同的类别:(1)干扰辐射特异性损伤机制的策略(例如:抗氧化剂、自由基清除剂和其他细胞保护剂);及(2)旨在调节组织的各种病理生理学、细胞或分子的特征,从而增加其辐射耐受性或提升其修复能力的策略。

#### **抗氧化剂、自由基清除剂和细胞保护剂**

(510) 临幊前的基因治疗研究表明,锰超氧化物歧化酶能改善食管的辐射毒性(Epperly 等,1999;Stickle 等,1999)。也有建议表明,局部递送的 SOD 可能是肠道内的辐射防护药物(Guo 等,2003)。

(511) 在临幊前研究中,自由基清除剂氨磷汀既保护小肠也保护大肠(Ito 等,1986;Carroll 等,1995),以及临床研究也表明,氨磷汀保护胃肠道免受辐射毒性(Athanassious 等,2003;Kouvaris 等,2003)。有趣的是,局部施用的氨磷汀保护大鼠免受局部照射后的小肠损伤(Delaney 等,1994),并且临床研究表明,照射前列腺之前 30 min,往直肠内滴注氨磷汀对放射性直肠炎具有防护作用(Ben-Josef 等,2002;Menard 等,2003)。当然局部使用氨磷汀的效果还需要由更大规模的随机临床试验来验证。

(512) 许多其他抗氧化剂、自由基清除剂和细胞保护化合物已经在动物模型中被证明能调节肠道的辐射反应,但还没有经过系统的临床研究。例如,刺激谷胱甘肽生物合成的 L-半胱氨酸前体药、核糖-半胱氨酸(Rowe 等,1993;Carroll 等,1995),tirizalad 和其他过氧

化作用的抑制剂(Delaney 等,1992;Felemovicius 等,1998;Bonsack 等,1999),以及维生素A 和维生素E(Carroll 等,1995;Felemovicius 等,1995;Beyzadeoglu 等,1997)。

### 前列腺素

(513) 前列腺素或其他环加氧酶活性的修饰剂,或者花生四烯酸级联反应中的成员已被积极采用,作为肠道的辐射防护剂。这些化合物赋予细胞保护作用的确切机制还没有得到充分理解。在动物模型中,前列腺素 E<sub>2</sub>、恩前列素(前列腺素 E<sub>2</sub>类似物)和米索前列醇(前列腺素 E<sub>1</sub>类似物)都能防止肠道辐射毒性(Hanson 和 Thomas,1983;Tomas-de la Vega 等,1984;Keelan 等,1992;Delaney 等,1994b)。在一项规模虽小却引起人们兴趣的临床研究中,米索前列醇栓剂有效减轻了接受前列腺癌放射治疗患者的急性放射性直肠炎的症状(Khan 等,2000)。

### 细胞因子、生长因子和趋化因子

(514) 许多临床前研究已经表明,预防性或治疗性调节细胞因子或细胞因子受体可以减轻肠道辐射毒性。然而,评估细胞因子调节的疗效、毒性和保护差异性的临床试验尚未开展。

(515) 在白细胞介素中,临床证据提出了 IL-1(Wu 和 Miyamoto,1990;Hancock 等,1991)、IL-7(Welniak 等,2001)和 IL-11(Potten,1995,1996;Orazi 等,1996)的保护作用。直接在肠道(管腔内)施用 IL-11似乎是一个有希望的方法,通过这种方法可避免细胞因子的全身毒性,且对肠道的保护作用仍然被保留(Boerma 等,2007)。

(516) 在动物模型中,血管源性生长因子[如酸性成纤维细胞生长因子(aFGF、FGF-1)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF、FGF-2)和血管内皮生长因子]防止急性小肠辐射毒性(Okunieff 等,1998;Paris 等,2001)。虽然这些细胞因子可能给予一定的保护作用,但出于对刺激肿瘤生长的考虑,在癌症治疗的情况下使用血管源性生长因子是存在问题的。

(517) 角质细胞生长因子,KGF-1(FGF-7)和 KGF-2(FGF-10),已被作为潜在的辐射防护剂进行研究。KGF-1 明显减轻动物模型中的急性肠辐射毒性(Khan 等,1997;Farrell 等,1998)。KGFs 的大多数有益影响可能与它们的促进上皮生长的活性有关。与激活多个 FGF 受体的 aFGF 和 bFGF 相反,KGF 主要激活上皮细胞的 FGFR2IIIb 受体(一种酪氨酸激酶受体),因此可能具有更大的靶细胞特异性。

(518) 转化生长因子  $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$ )由于其纤维化性能受到了广泛深入的研究。大量的临床和动物研究提供了有力的相关证据显示,TGF- $\beta 1$  在许多器官的辐射纤维化中起作用,包括肠。一项临床前研究证明了 TGF- $\beta 1$  在肠道的辐射纤维化中的直接机制作用,以及抗 TGF- $\beta 1$  作为减轻延迟的放射性肠病的策略的潜在可行性(Zheng 等,2000b)。目前大量研究正致力于发展 TGF- $\beta$  和 TGF- $\beta$  信号通路的小分子抑制剂(Boerma 等,2008b)。

(519) 来自临床前研究的证据表明,其他细胞因子也可被视为肠道辐射反应的修饰剂。因此,干细胞因子、肥大细胞生长因子、c-Kit 配体、生长激素、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)和某些趋化因子(有能力诱导细胞,如炎性细胞,定向迁移至组织损伤部位的细胞因子)也有能力使肠道免受急性辐射损伤(Leigh 等,1995;Howarth 等,1997;Silver 等,1999;Vazquez 等,1999;Arango 等,2001)。这些介质作为肠道辐射反应修饰剂的可能性在临幊上仍是未知数。

## **肠道营养策略**

(520) 人们一直长期关注使用肠道营养策略(即促进肠黏膜生长的干预措施)以减少肠道的辐射毒性。干预的目的是增加肠黏膜对辐射损伤的抵抗力和/或增强辐射后肠黏膜的恢复能力。具有保护肠道免受辐射损伤潜力的肠道营养策略包括某些细胞因子、胃肠肽激素和各种营养素。

(521) 动物研究中要素饮食具有肠道保护作用,但是临床试验结果却比较混乱(Douglass 等,1978;Brown 等,1980;Foster 等,1980;McArdle 等,1986;Craighead 和 Young,1998)。在 20 世纪 70 年代和 80 年代,人们对肠道辐射防护的要素饮食有很大的兴趣,但由于成本、物流、合规性问题以及不确定的临床效益,如今这种兴趣已经减退。

(522) 在临床前研究和某些临床研究中,几种不同的营养物质,如纤维素、短链脂肪酸以及氨基酸谷氨酰胺和精氨酸,提高肠黏膜的生长,并减轻小肠辐射毒性。其中,半必需氨基酸——谷氨酰胺最令人关注。一些临床前研究发现,谷氨酰胺支持黏膜结构和恢复,减轻肠道的辐射毒性(Klimberg 等,1990;Campos 等,1996),但是在其他一些研究中没有发现这些作用(McArdle,1994;Hwang 等,2003)。并且,一项大型的随机临床试验表明,谷氨酰胺对接受骨盆放射治疗的患者的急性肠道毒性没有影响(Kozelsky 等,2003)。

(523) 许多胃肠肽类激素具有有效的肠道营养活性。此类激素包括生长激素、神经降压素、胆囊收缩素、蛙皮素和肽 YY。尽管这些肽对于不同类型的肠损伤具有保护作用,但它们尚未接受辐射损伤的系统性测试。肠道营养肽类激素——胰高血糖素样肽-2(GLP-2)及合成的类似物,目前正作为肠道保护干预措施被研究。尽管是以单剂量辐射为模型,在辐射性肠病中使用 GLP-2 的临床前实验结果,似乎是令人鼓舞的(Booth 等,2004;Torres 等,2007),特别是在照射前用药的情况下。

## **抗炎策略**

(524) 虽然术语“辐射性肠炎”的普遍使用意味着其具有炎症的特征,但是使用传统的消炎药来减轻辐射性肠病基本上是令人失望的。乙酰水杨酸(阿司匹林),一种具抗血小板性能的消炎剂,对于肠道辐射毒性可能存在一些好处(Mennie 等,1975),而其他非甾体消炎药显然不具保护作用(Stryker 等,1979)。柳氮磺胺吡啶对于减少辐射诱导的急性肠道副作用可能具有一定的作用(Kilic 等,2000)。有趣的是,专门开发用于治疗炎症性肠疾病的水杨酸衍生物不仅无效,而且用于预防急性肠道的辐射毒性时甚至可能有害(Freund 等,1987;Baughan 等,1993;Martenson 等,1996;Resbeut 等,1997)。作为灌肠剂局部应用时,这些化合物对于治疗慢性放射性直肠炎也没有效果(Baum 等,1989)。另一方面,在大鼠模型中,免疫调节剂奥拉齐酮确实减少局部照射后的肠道辐射损伤,尽管这个基础深厚的局部作用的免疫调节剂减轻辐射性肠病的确切机制还有待阐明(Boerma 等,2006)。未来针对炎症过程特定方面的药物或许会在修饰肠道辐射反应时更加有效。

## **肠腔内含物的调节**

(525) 改变肠腔内的各种因素,特别是细菌、胆汁和胰腺分泌物,已经作为一种减轻肠道辐射损伤的策略被探索多年。来自对无菌动物的照射、采用不同抗菌剂“净化”动物和益生菌疗法研究的组合证据表明,维持平衡的菌群而不是试图最大限度地减少细菌,可能是减少肠毒性最好的方法(Salminen 等,1988)。

(526) 在各种肠腔内因素中,胰腺酶对急性肠道辐射毒性发挥着最显著的影响。通过

外科手术或饮食方法减少动物的胰腺酶分泌可以减轻急性黏膜损伤以及后续发展的肠纤维化(Sokol 等,1967;Morgenstern 等,1970;Rachootin 等,1972;Hauer-Jensen 等,1985)。而且,临床前研究表明,采用合成的生长抑素受体类似物——奥曲肽来减少肠腔内胰腺分泌物,明显减轻早期和延迟的辐射性肠病(Wang 等,1999,2001)。临幊上奥曲肽的耐受性非常好,且由于其对胃肠分泌和运动的有效抑制作用,奥曲肽被用于癌症化疗后的顽固性腹泻患者,并且有记录显示对接受放射治疗的患者是有效果的(Yavuz 等,2002)。重要的是,奥曲肽具有内在的抗肿瘤和抗血管生成作用(Weckbecker 等,1992a,b,1994;Patel 等,1994),所以很少或没有必要担心其潜在的肿瘤防护作用。因此,尽管奥曲肽的防护作用可能仅局限于小肠内,该化合物仍然是临幊上肠道辐射防护一个特别有希望的候选药。

### 内皮功能障碍的调节

(527) 在某些器官包括肠道中,使用传统的抗凝血剂,如肝素、华法林或乙酰水杨酸,会提供一些对辐射损伤的防护作用,尽管这种作用不太一致。近期的临床前研究表明,抑制ADP诱导的血小板聚集或直接抑制凝血酶可以减少大鼠的急性和慢性肠道辐射损伤(Wang 等,2002a,2004)。以下两种治疗策略目前正在研究中:一种是旨在恢复肠内皮细胞的抗凝血性能,暂时取代“天然抗凝血剂”——活化蛋白 C;另一种是仅阻断凝血酶的作用,这是由凝血酶的细胞受体——蛋白酶激活受体 1 介导的。

(528) 现有强有力的证据证明使用他汀类药物可以降低辐射性肠病的发病率和/或严重性。在两个不同的实验室进行的临床前研究表明,他汀类药物减轻延迟的辐射性肠病,并在较小的程度上改善急性肠道辐射反应(Haydont 等,2007;Wang 等,2007b)。而且,一项临床研究发现,在骨盆放射治疗时结合他汀类药物使用能降低直肠毒性(Irwin 等,2006)。有可能,通过其他机制(例如,维生素 E 类似物, $\gamma$ -生育三烯酚)减少 HMG-CoA 还原酶活性的其他化合物,能够进一步提高他汀类药物作为有效辐射反应修饰剂的疗效。

### 神经免疫调节

(529) 肠神经系统和肠壁中不同类型的细胞之间的相互作用,调节肠道中辐射诱导的炎症反应和纤维化的发展。在这种神经免疫相互作用中,肠道内的感觉(传入)神经似乎特别重要。以前,感觉神经被认为只是将刺激从外周输送到中枢神经系统的传送机,或者是外周神經回路。但是,现在已经证实,感觉神经也在许多器官中,特别是在肠道中,发挥重要的局部效应器功能。通过与上皮细胞和免疫细胞特别是肥大细胞的相互作用,感觉神经参与维持肠黏膜层的完整性,并对损伤发出适当的反应。临床和动物研究都提示,感觉神经释放的 P 物质,在肠道辐射反应中(Christensen 和 Haley,1968;Esposito 等,1996;Forsgren 等,2000;Hockerfelt 等,2000),以及神经激肽 1 受体拮抗剂的使用,都能减轻胃肠道辐射毒性的一些方面(Alfieri 和 Gardner,1998;Esposito 等,1998)。使用基因改造的动物模型和药物反应修饰剂的工作表明,肥大细胞和感觉神经对急性肠道损伤有保护作用,感觉神经释放的两种主要神经肽具有相反的作用——P 物质加剧肠道辐射反应,而降钙素基因相关肽减轻肠道辐射反应(Zheng 等,2000;Wang 等,2006a,b)。

### 辐射事故或辐射恐怖事件的照射前对策

(530) 照射前对策(辐射预防或辐射防护的对策)是干预措施,或者增强正常组织的抗辐射能力和/或提高辐射耐受性,或者直接干涉初始的放射化学事件。这些对策优先考虑军

事人员、应急人员、救援和净化工作人员。上面讨论的方法和为辐射事故或恐怖事件情况下制定的医疗对策之间存在相当大的重叠。因此,下面的讨论将侧重于这样的化合物,即已经表现出对改善全身辐射照射后的肠道损伤很有希望的化合物。那些已经被证实会影响肠道的辐射毒性水平的照射前对策,一方面包括抗氧化剂、自由基清除剂和细胞保护剂,另一方面包括肠道营养策略。

(531) 在营养型抗氧化剂中,维生素 A(Beyzadeoglu 等,1997) 和维生素 E(生育酚)(Empey 等,1992;Felemovicius 等,1995;Kumar 等,2002a) 的使用备受关注。生育酚因其作为辐射防护剂的有效性能一直受到特别关注。8 种天然生成的生育酚( $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  和  $\delta$  生育酚; $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  和  $\delta$  生育三烯酚)具有不同的抗氧化性能,不同的内皮细胞亲和力,以及不同的抑制羟基-甲基-戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶的能力。目前最有前途的生育酚化合物是  $\gamma$ -生育三烯酚(GT3)和  $\delta$ -生育三烯酚,这两种化合物作为 HMG-CoA 还原酶抑制剂都显示相当大的活性(Kumar 等,2009)。GT3 提供约 1.3 的防护系数,防止造血和肠道的辐射损伤,以及血管的辐射损伤。目前正在研究联合使用 GT3 与磷酸二酯酶抑制剂——己酮可可碱,和/或其他类 HMG-CoA 还原酶抑制剂,这些抑制剂在临床前和临床研究中对辐射肠病都具有疗效。

(532) 一些模拟 SOD 和/或过氧化氢酶效果的小分子化合物正在作为辐射防护剂被开发,并有希望成为照射前对策,但它们特异性防护全身照射后肠道辐射致命性的能力有待确定(Kumar 等,1988;Rong 等,1999;Vujaskovic 等,2002a)。

(533) 经过测试的其他抗氧化化合物包括普罗布考,一种在大鼠中灌肠或全身使用时,能抑制过氧化物的形成并赋予肠道保护作用的抗氧化剂(Bonsack 等,1999)。褪黑素降低全身照射后的致死率,并防止辐射诱导的肠道损伤,这可能归因于其清除自由基的性能,对抗氧化酶的刺激作用以及增强细胞的 DNA 修复能力(Vijayalaxmi 等,1999;Monobe 等,2005)。

(534) 许多研究已经评估了在正常组织(包括小肠)的辐射反应状况下,对环加氧酶的活性或花生四烯酸级联反应中的成分的修饰作用。在动物实验中,抑制环加氧酶-2 能防止肠道辐射损伤(Keskek 等,2006),PGE 及其合成的类似物 PGE<sub>2</sub> 同样具有这种效果(Hanson 和 Thomas,1983;Tomas-de la Vega 等,1984)。口服的恩前列素(一种 PGE<sub>2</sub> 类似物)或肠腔内施用的米索前列醇(一种 PGE<sub>1</sub> 类似物)也可以防止肠道的辐射毒性(Keelan 等,1992;Delaney 等,1994b)。当分别服用时,米索前列醇和一种前列环素类似物(伊洛前列素)是有毒的,但是两种化合物联合使用时明显减轻毒性,并具有协同的辐射防护作用(Kumar 等,1997)。

(535) 几种生长因子和趋化因子已被证明能够减少全身照射后的肠道损伤。例如,IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、替度鲁肽、TGF- $\beta$ 3、IL-11 和金雀异黄素为小鼠的肠提供一些辐射防护作用(Wu 和 Miyamoto,1990;Hancock 等,1991;Potten,1995;Potten 等,1997)。IL-7 在 B 细胞和 T 细胞的发展中起着关键作用,还影响成熟的 NK 细胞和单核细胞/巨噬细胞的功能,它能使上皮内淋巴细胞免遭凋亡(Yada 等,2001)。它也可能保护肠干细胞室免受辐射的伤害(Welniak 等,2001)。IL-15 是一种由上皮细胞、基质细胞和免疫细胞广泛表达的细胞因子,它促进上皮内淋巴细胞的存活,抑制 IL-8 和单核细胞的化学引诱蛋白 1 的表达(Lai 等,1999;Lugering 等,1999),并刺激上皮细胞增殖(Reinecker 等,1996)。虽然 IL-15 还没有在辐

射损伤中被系统地研究,但它防止伊立替康(CPT-11)产生的肠毒性的作用令人印象深刻,伊立替康是有名的引起胃肠道毒性的化疗药物,这主要是由于剂量限制性腹泻(Cao 等,1998)。

(536) 血管源性生长因子,aFGF、bFGF 和 VEGF,在遭受全身照射的小鼠中对于小肠都具有辐射防护作用(Okunieff 等,1998;Paris 等,2001)。但是,防护的机制目前尚不清楚。很多文献记载的 bFGF 的防护机制包括保护血管内皮细胞免受凋亡,提高 DNA 损伤修复能力,增加肠上皮细胞的增殖以及加强肠上皮细胞重建。bFGF 的肠道保护功效是否主要是对上皮细胞的直接作用(Houchen 等,1999),其次是减少内皮细胞的凋亡(Paris 等,2001),或者两者结合,仍有待定夺。

(537) 直接肠道营养生长因子,例如重组的人 KGF1,在全身照射或腹部照射小鼠前使用,提高隐窝的存活率和 LD<sub>50</sub>(Khan 等,1997;Farrell 等,1998)。

### 肠道辐射损伤的照射后对策

(538) 照射后对策是指应对照射后的下游事件,即防止或减少辐射毒性的进展和/或促进辐射损伤的最终消退或恢复。民众事故或大规模人员伤亡的情况下,需要那些在辐照后数小时至数天内使用的有效的药物。与众多的在辐射前使用的对肠道具有强大保护作用的化合物相比,辐照后使用仍有效的对策明显少得多。

(539) 改变肠腔内含物,尤其是细菌和胰腺酶,已经被探索作为减轻肠道辐射毒性的照射后策略。对照射后的动物使用抗生素来抑制需氧肠道菌群能够提高存活率(Mastromarino 和 Wilson,1976a,b)。相反,减少厌氧菌群的抗生素在全身照射情况下可能有害,应该避免。精心挑选的抗生素治疗方案已被证明能够保护受到致死剂量照射的犬(Kumar 等,2002b)。口服和非经肠道给用抗生素相结合可能会减少肠道细菌移位,从而起到保护作用。临幊上,就最大限度减少辐射毒性而言,可能菌群达到适当的平衡是最重要的问题。益生菌疗法作为一种提高肠道的抗辐射能力和/或最大限度地减少肠道的辐射毒性的方法也颇具吸引力(Salminen 等,1988;Urbancsek 等,2001)。

(540) 采用 23 Gy 的 LD<sub>90/200d</sub> 剂量照射大鼠的降结肠后,辐射诱导的溃疡引起直肠梗阻前的这段潜伏期,通过照射后使用低分子量的合成食物或连续服用草药泻药而大大延长(Trott 等,1986)。辐射后,在不同时间并以不同量使用四氯十氧化物(TCDO,一种可能刺激再生的药剂)对慢性辐射损伤的影响也已经被研究过了(Breiter 等,1989;Sassy 等,1991)。急性反应期前使用 TCDO 治疗导致潜伏期延长。如果在慢性期开始时就使用曾经用过的 TCDO 最高量,能提高存活率。经内镜和组织学的方法检测发现,改善的黏膜愈合的迹象显而易见。这些研究表明,照射后给予特殊饮食和有希望的药剂有可能延缓和改善晚期大肠损伤。

(541) 20 世纪 60 年代末和 70 年代初采用犬的一系列研究表明,减少肠腔内胰腺酶的含量能降低腹部照射的致死率(Morgenstern 和 Hiatt,1967;Sokol 等,1967;Morgenstern 等,1970;Rachootin 等,1972)。减少人体肠腔内的胰腺分泌物最有希望的方法,可能是使用合成的生长抑素受体类似物。生长抑素类似物是“通用的胃肠抑制剂”,用于临幊上各种各样的胃肠道适应证。由于其较强的抑制分泌作用,生长抑素类似物会导致“药理学上可逆的外分泌胰腺切除”。生长抑素类似物具非常良好的耐受性,人体最大耐受剂量尚未检测到。生长抑素类似物奥曲肽作为局部照射后肠道损伤修饰剂是有效的,鉴于此有希望的临

床前和临床结果,将生长抑素类似物作为照射后对策也颇引人关注(Fu 等,2009)。

(542) 沙门氏菌鞭毛蛋白衍生的多肽化合物 CBLB502,结合 Toll 样受体 5 来激活 NF $\kappa$ B 信号途径。激活 NF $\kappa$ B 影响 p53,并诱导具有细胞保护作用的细胞因子和其他因子,如细胞凋亡抑制剂和自由基清除因子。有报道显示,在小鼠和非人类灵长类动物中,全身照射后 CBLB502 对肠道和造血系统的致命性损伤提供保护。CBLB502 在辐照前 24 h 和辐照后 1 h 之间注射都可以提高生存率(Burdelya 等,2008)。

(543) IL-11,除了其造血和免疫调节活性,也用于保护和恢复胃肠道黏膜。使用 IL-11 保护小鼠免受全身照射对肠道的影响(Potten,1995,1996;Orazi 等,1996)。尽管有这些令人鼓舞的临床前结果,IL-11 在人体中的全身给药受到严重副作用的阻碍,包括液体潴留和多系统器官衰竭。与此相反,口服肠溶制剂——重组的人 IL-11(rhIL-11)以避免全身性吸收,因此不伴有全身给药后出现的毒性(Tseng 等,2000;Cotreau 等,2004)。一项最新研究表明,每日服用一次重组的人 IL-11,使其直接进入大鼠肠腔,明显防止早期肠辐射损伤(Boerma 等,2007),这表明口服肠溶形式的 IL-11 也可能是一个有希望的照射后对策。

### 3.3.3 生殖系统

(544) 在动物中,已经研究了使用激素调控、抗氧化剂和自由基清除剂来改变生殖系统的辐射反应,但在人体中仅有激素调控被研究过。

#### 男性生殖系统

##### 细胞信号传导和激素调控

(545) 在化疗联合放疗的过程中,使用醋酸甲羟孕酮抑制促性腺激素,没有改善精子数量的恢复,也没有使促卵泡激素水平正常化,促卵泡激素水平是在精子无法计数的患者中的替代指标;事实上,精子数量在同时接受激素抑制治疗的患者中似乎比对照组还低(Fossa 等,1988)。当性腺接受的辐射剂量为 0.2 Gy 时,GnRH 激动剂加上一种抗雄激素(醋酸环丙氯地孕酮)在放射治疗之前和期间使用,可以使所有对照组患者的精子计数在 2 年内自然恢复(Brennemann 等,1994)。在具有细胞毒性的治疗之后,试图通过抑制类固醇激素来恢复精子形成能力的实验也没有成功(Thomson 等,2002)。7 名男子在童年时曾接受高剂量化疗和/或放疗来治疗其白血病或淋巴瘤,从而间接罹患无精子症,在他们接受抗癌治疗多年后,对他们使用醋酸甲羟孕酮结合睾酮来抑制促性腺激素和可能的睾丸内睾酮水平。在激素治疗结束后的 24 周随访期间,7 人中没有 1 人恢复产生精子的能力。

(546) 对那些接受辐射和其他细胞毒性治疗的男性,使用激素抑制来保留他们的生育能力已经被评论过了(表 3.1,Meistrich 和 Shetty,2008)。研究表明,在大鼠接受辐射之前或期间使用睾酮抑制促性腺激素和睾丸内睾酮水平,增强了随后的精子发生的恢复(Schlappack 等,1988)。6 Gy 照射后,使用雌二醇或 GnRH 拮抗剂也发现恢复增强(Shetty 等,2004)。然而,对受照射的大鼠使用雌激素则没有发现恢复增强(Morris 等,1988)。一个研究小组报告,GnRH 激动剂缩短了照射后狗的精子形成的恢复时间(Nseyo 等,1985)。然而,照射后使用 GnRH 拮抗剂治疗没有刺激猕猴精子形成的恢复(Kamischke 等,2003;Boekelheide 等,2005)。Meistrich 等(2000)提出,大鼠测试中,接受细胞毒性药物后,防止存活的干精原细胞的分化受到明显抑制是染毒后激素抑制保护精子形成的机制,但是这具有种属特异性。在大鼠中,辐射导致长时间抑制精原细胞的分化(Meistrich 等,1999)。

表 3.1 细胞毒疗法后激素抑制对性腺功能的保护和刺激效果总结(Meistrich 和 Shetty, 2008)

物种	激素抑制对雄性动物的影响	激素抑制对雌性动物的影响
小鼠	预处理抑制不保护内源性精子形成 抑制适度增强移植的精原细胞的精子形成 后处理抑制轻微刺激存活的干细胞的恢复	保护原始卵泡抗环磷酰胺的不一致的结果 不保护辐射对原始卵泡的损伤
大鼠	预处理和后处理抑制明显刺激干细胞的生精恢复 抑制明显增强移植的精原细胞的精子形成	在持续的 GnRH <sup>1)</sup> 激动剂治疗期间, 维持原始卵泡数量的不一致的结果 (不受接触细胞毒性物的影响) GnRH 激动剂一定程度上保护原始卵泡免受辐射损伤, 但孕激素没有此作用
非人类灵长类动物	预处理和后处理抑制都没有增强辐射后恢复精子形成的能力	持续的 GnRH 激动剂治疗维持环磷酰胺治疗期间的原始卵泡数, 但没有证据证明防止环磷酰胺诱导的损伤 抑制对辐射引起的原始卵泡损失没有保护作用
人类	治疗之前和治疗期间的抑制不能保护癌症化疗或放疗对精子形成的损伤(六项研究) 治疗之前和治疗期间使用睾丸激素抑制保护环磷酰胺对精子形成的损伤(一项研究) 延迟的后处理抑制不能恢复精子形成	一些非随机研究(有些包括同步对照组)表明, 抑制明显防止卵巢功能早衰 一项小规模的随机研究表明, 抑制没有任何防护效果

注:1)为 GnRH, 促性腺激素释放激素。

(547) 对照组大鼠和采用睾丸激素加雌二醇治疗的大鼠接受 0.7~2.7 Gy 的高能中子照射(Wilson 等, 1999)。精子形成的恢复在照射 9 周后通过睾丸重量、精子计数和小管群体恢复指数进行了评估。所有终结点观察到更明显的精子形成恢复, 与受照射的胆固醇治疗的大鼠相比, 采用睾酮加雌二醇治疗的大鼠的剂量修饰系数大约为 2。对中子和  $\gamma$  射线而言, 剂量修饰系数值是相似的(Kurdoglu 等, 1994), 表明氧、硫醇类和 DNA 损伤修复是不太可能参与激素治疗的保护作用。

(548) 1-磷酸鞘氨醇(S1P)抑制细胞损伤后涉及细胞凋亡的胱天蛋白酶的激活, 因此可能防止辐射诱导的损伤。照射(0.5 Gy)前 1~2 h 向睾丸内注射 S1P 并不能防止小鼠的短期生殖细胞损失, 这是照射 16 h 后进行 DNA 片段的原位末端标记所得到的结果(Otala 等, 2004)。但是, 21 d 后, 与阴性对照组的睾丸相比, S1P 治疗的睾丸中处于 G<sub>2</sub> 期的初级精母细胞和精原细胞的数目更多, 表明 S1P 保护早期精原细胞, 而精子细胞群则与对照组相似。因此, 作者们得出以下结论:S1P 似乎部分保护(16%~47%)睾丸的生殖细胞免受辐射诱导的细胞死亡。

### 抗氧化剂

(549) 曾经在小鼠中研究了溶解在大豆油中的维生素 A 防止放射性核素内污染引起的杀死精原细胞的能力(Harapanhalli 等, 1994)。涉及的放射性化学试剂包括 DNA 结合的<sup>125</sup>IdU、H<sup>125</sup>IPDM 和  $\alpha$  粒子发射器钋-210 柠檬酸盐。大豆油本身对<sup>125</sup>IdU 的俄歇效应(DNA 结合的, 并相当于高 LET 辐射效应)提供了相当程度的保护, 以及对位于细胞质中的

$H^{125}$ IPDM 的低 LET 效应也具保护作用。剂量修饰系数分别为  $3.6 \pm 0.9$  和  $3.4 \pm 0.9$ 。大豆油提供的抗钋-210 发射的 5.3 MeV 的  $\alpha$  粒子效应也很显著(剂量修饰系数= $2.2 \pm 0.4$ )。油中的维生素 A 进一步增强对 $^{125}IdU$ (剂量修饰系数= $4.8 \pm 1.3$ )和 $H^{125}$ IPDM(剂量修饰系数= $5.1 \pm 0.6$ )的辐射防护效应,但是,对  $\alpha$  粒子效应的辐射防护作用没有增强。作者们得出结论,结合于 DNA 的俄歇电子发射体导致生物学损伤的机制主要是间接效应。

(550) RP-1 是一种桃儿七中药制剂,已经被报道它能为致命的  $\gamma$  射线全身照射( $10\text{ Gy}$ )提供保护作用,因此在小鼠中关于精子形成的辐射防护方面对 RP-1 进行了研究(Samanta 和 Goel,2002;Samanta 等,2004)。照射前 2 h 服用 RP-1,使得照射 10、35 和 70 d 后睾丸重量、再生小管、静止的初级精母细胞、干细胞存活指数、精子计数都明显增加,而精子形态学的异常则减少。研究发现,与  $10\text{ Gy}$  照射组相比,在照射 8、16 和 24 h 后,单纯 RP-1 处理组和 RP-1 预处理的  $10\text{ Gy}$  照射组的睾丸硫醇含量增加。与未处理的对照组相比,辐射( $10\text{ Gy}$ )显著降低谷胱甘肽过氧化物酶、S-转移酶和还原酶的活性,但照射前的 RP-1 治疗抵消了这种辐射诱导的酶活性减少。研究还发现,各种时间间隔的 RP-1 预处理都能使辐射诱导的脂质过氧化反应减少。与  $10\text{ Gy}$  照射组相比,受照 4 h 和 16 h 后,RP-1 预处理的照射组的睾丸组织中的总蛋白含量增加。作者们得出结论,RP-1 通过保护抗氧化酶活性,减少脂质过氧化并增加硫醇含量来提供生化和细胞遗传学水平的辐射防护。

### 自由基清除剂

(551) 小鼠实验研究了使用氨磷汀对睾丸细胞的辐射防护作用,辐射剂量向下延伸至  $<1\text{ Gy}$ (Meistrich 等,1984)。单一剂量的辐射后,精原干细胞的存活率通过再生小管计数和精子头计数两种方法测量,两种测量方法获得了一致的结果。通过在辐射前 15 min 注射  $400\text{ mg/kg}$  的 WR-2721 获得的防护系数,从辐射剂量大于  $10\text{ Gy}$  时的大约 1.4 下降至  $2\text{ Gy}$  时的 1.0。类似地,注射  $300\text{ mg/kg}$  的 WR-2721 时,防护系数从单次高剂量辐射前用药时的约 1.35 减少至每天五次  $2\text{ Gy}$  分割照射前用药时的 1.0~1.1。因此,研究观察到较低剂量的辐射时 WR-2721 对睾丸干细胞的保护较少。这种降低的保护作用被推定为,至少是部分由于 WR-2721 对睾丸干细胞的直接细胞毒性作用造成。使用  $400\text{ mg/kg}$  的 WR-2721 时观察到分化的精原细胞受到保护; $1\text{ Gy}$  辐射时防护系数为 1.4,并且随剂量降低防护系数随之减少。WR-2721 对睾丸功能的保护作用可以用不同方式来进行测定,将对生育能力的恢复和精子生产的最大恢复水平两种指标分析的结果,与保护干细胞存活率的结果相比较。在  $8\text{ Gy}$  辐射下,使用  $400\text{ mg/kg}$  的 WR-2721,以前两种功能性指标分析得到的防护系数约为 1.5,这与使用干细胞存活率为指标获得的防护系数 1.3 没有明显的区别。

(552) 小鼠实验研究了各种药物在后精原细胞阶段的抗显性致死突变(DLM)和精原细胞中抗相互易位(RT)的辐射防护效应(Pomerantseva 和 Ramaija,1984)。胱磷是一种混合物,包括胱胺和 5-MOT,对于抗 DLM 最有效,并且胱磷、 $\gamma$  硫磷和胱胺与 5-MOT 相结合也能有效地抗 RT,但是辐射防护程度相对较低。胱胺抗相互易位的疗效,在受到辐射的 18.5 d 胚胎的性原细胞中比在青春期动物的精原细胞中高。辐射防护效应根据精子形成阶段而变化,此效应在任何情况下都低于在抗致命电离辐射的防护研究中所观察到的效应。

(553) 在小鼠中,二甲基亚砜(DMSO)被用来研究抗辐射的能力,其针对的是小鼠放射性核素内污染所导致的慢性辐射生物学效应(Goddu 等,1996)。在睾丸内注射放射化学药剂 4 h 之前同样在睾丸内注射入 DMSO,然后测定精子头的存活率。 $^{125}I$  被定位于睾丸细胞

的细胞质( $H^{125}IPDM$ )或DNA( $^{125}IUDR$ )中。观察到,DMSO既对结合DNA的 $^{125}I$ 的高LET型效应有防护,也对定位在细胞质中的 $^{125}I$ 的低LET型效应有防护,剂量修饰系数分别为 $3.1 \pm 1.0$ 和 $4.4 \pm 1.0$ 。没有发现钋-210对高LET型5.3MeV $\alpha$ 粒子效应的防护作用(剂量修饰系数= $1.1 \pm 0.1$ )。作者们总结出,这些发现提供了支持性证据,证明结合DNA的俄歇电子发射体造成的严重生物性损害的机制主要是由自由基介导的,因此性质上是间接的。

(554) 沙棘浆果制剂RH-3的抗辐射作用,除已经报道的抗10Gy $\gamma$ 射线全身照射的生存率>80%外,在睾丸系统中的作用也被进一步研究(Goel等,2006)。在 $\gamma$ 射线照射(5Gy和10Gy)前30min给小鼠用RH-3,然后第35天评估组织学参数。使用RH-3部分阻止了辐射引起的睾丸重量、精子计数、群体恢复指数和干细胞存活指数的减少,对照组则不受影响。辐射(5Gy)造成的发生畸形精子的频率增加( $15 \pm 1\%$ ),使用RH-3后能使之减少至 $8 \pm 1\%$ 。作者们认为,提取物中存在的多酚黄酮类化合物和鞣酸以及自由基清除活性可能是RH-3抗辐射的原因。

### 女性生殖系统

#### 激素调控

(555) 一篇综述文献报道,已经在好几个物种中发现,使用GnRH类似物能保护原始卵泡免受细胞毒性药物的损害(Meistrich和Shetty,2008)。因为原始卵泡已经处于休眠状态,所以保护作用不是通过诱导静止,但它可能涉及GnRH类似物的直接影响或对整个卵巢抑制促性腺激素的间接影响。虽然对接受化疗(以及一些放射治疗)的女性患者的许多研究表明,GnRH类似物可能保护卵巢功能,但是所有这些研究都不是前瞻性的随机研究,因此结果并不确定。

(556) 在所有被研究的哺乳动物中辐射都能杀死原始卵泡,但是,其中小鼠极其敏感而大鼠中度敏感(Baker,1978)。在小鼠实验中,由于性腺功能减退突变或GnRH拮抗剂治疗造成的促性腺激素减少,未能对原始卵泡提供辐射防护(Gosden等,1997)。使用GnRH激动剂但不使用醋酸甲羟孕酮的治疗,一定程度上防止辐射诱导的大鼠原始卵泡的减少(Jarrell等,1987,1989)。使用GnRH激动剂治疗猴子时,则没有发现对辐射诱导的原始卵泡损失的保护作用(Ataya等,1995)。

(557) 对使用S1P以防止辐射诱导的卵母细胞凋亡也进行了研究。对年轻的成年雌性小鼠单次注射S1P到包裹着卵巢的囊腔中(Morita等,2000)。两个小时后,小鼠接受0.1Gy的照射,这摧毁了大部分储备的原始卵母细胞。两周后,未照射的小鼠和照射前在体内注射了S1P的小鼠并未发现有差异。与此相反,没有注射S1P的受照射小鼠的卵母细胞明显减少,剩余的卵母细胞的胚胎发育潜力也降低。随后证实,S1P对雌性生殖细胞系的辐射防护作用与可辨别的基因组损伤的传递无关,这种可辨别的基因组损伤的传递体现在解剖学、组织学、生物化学或细胞遗传学水平上(Paris等,2002)。在更加耐辐射的人体卵母细胞中是否会出现相似的效果还是个未知数。

#### 自由基清除剂

(558) 三周龄雌性小鼠,无论是否使用氨磷汀进行预处理,接受6.4Gy $\gamma$ 射线照射组(Yoon等,2005)与对照组或氨磷汀处理组相比,仅接受 $\gamma$ 射线照射的小鼠,其卵泡退化的发病率增加。p53与Bax蛋白增加,非活性状态的胱天蛋白酶-3和PARP(多聚ADP核糖

聚合酶)蛋白质减少,在细胞凋亡过程中胱天蛋白酶-3 和 PARP 裂解成活性肽。在照射前使用氨磷汀处理组中,p53 和 Bax 蛋白的增加受到抑制。PARP 和胱天蛋白酶-3 蛋白水平之间的关系证实了照射前氨磷汀处理的保护作用。因此,氨磷汀对  $\gamma$  射线诱导的卵巢细胞程序性死亡有抑制效果,影响凋亡信号分子的表达和卵巢粒层细胞的增殖水平。

(559) 早期还报告了使用 2-巯基丙酰甘氨酸保护小鼠卵泡(Kumar 和 Uma Devi, 1983)。

### 3.3.4 皮肤

#### 抗炎剂

(560) 接受对皮肤的单次辐射剂量治疗的癌症患者,局部使用泼尼松龙和新霉素可以减少其湿性脱皮区域(Halnan, 1962)。最近的一项综述得出结论,糖皮质激素和非甾体类抗炎药在纤维化前期和减少与纤维化有关的急性炎症方面很有价值;这些药物在治疗期间用以防止急性或晚期并发症的价值则尚未得到证实(Delanian 和 Lefaix, 2007)。据报道,在动物系统中,对小鼠使用可的松,对兔子使用倍他米松,以及对猴子使用地塞米松能延迟出现辐射诱导的早期皮肤反应。当非甾体抗炎药曲美他嗪与氟比洛芬结合使用时,减少照射后的兔皮肤的湿性脱皮,但单独使用时不起作用(Lefaix 等, 1992)。

#### 超氧化物歧化酶(SOD)

(561) 据报道,脂质体 SOD 能减少放疗诱导的已存在的纤维化(Delanian 等, 1994)。局部应用 peg-SOD(聚乙二醇)也被发现能减少辐射引起的乳房浅表性纤维化(Benyahia 等, 1996; Campana 等, 2004)。在动物系统中也观察到这样的效果(Lefaix 等, 1996; Delanian 和 Lefaix 评论, 2007)。然而,迄今为止,SOD 及其各种制剂一般不用于临幊上。

#### 己酮可可碱

(562) 据报道,己酮可可碱能明显加速放疗引起的小鼠软组织坏死的愈合(Dion 等, 1989)。此外,在二期临床试验中,联合使用己酮可可碱-生育酚-氯膦酸二钠长期治疗,能完全恢复顽固的下颌骨放射性骨坏死(Delanian 等, 2011)。在动物中,小鼠足部皮肤被照射后使用己酮可可碱没有改变早期反应(Dion 等, 1989),在大鼠中己酮可可碱对早期或晚期皮肤反应也没有影响(Koh 等, 1995)。然而,它确实降低了受照射猪皮肤的晚期纤维性疤痕(Lefaix 等, 1999)。

#### $\alpha$ -生育酚(维生素 E)

(563) 在一项针对皮肤纤维化的乳腺癌患者的随机临幊实验中,应用己酮可可碱/生育酚后患者的纤维性病变消退(Delanian 等, 2003)。然而,在更大规模的乳腺癌患者(Gothard 等, 2004)和接受骨盆放疗的患者(Gothard 等, 2005)临幊实验中,这些结果并没有得到证实。生育酚与己酮可可碱联合使用能有效软化和缩小单次高剂量辐射后猪皮肤上出现的纤维性疤痕(Delanian, 1998; Lefaix 等, 1999),但对兔子单独使用生育酚则没有产生有利影响(Lefaix 等, 1992)。猪的皮肤也作为一种模型,用来研究照射后局部应用两种药膏——脂色素原(含  $\beta$  胡萝卜素, 维生素 E, 脂肪酸)和 levosinum(含甲基尿嘧啶, 磺胺二甲氧基嘧啶), 改善早期和晚期辐射( $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$   $\beta$  射线)损伤发展的有效性。应用 levosinum, 在 5~10 d 内, 对于 4 个不同的剂量水平, 都缩短了湿性脱皮的愈合时间。在使用的 4 个辐射剂量水平中, 有 3 个的愈合时间的缩短具有统计学显著性( $P < 0.03$ )。这种局部用药的治疗方式还能降低晚期皮肤

坏死的发病率，并增加皮肤坏死发病率的  $ED_{50}$  值，相当于剂量修饰系数为 1.11~1.13 (Rezvani 等, 2000)。

### 生长因子

(564) 据报道，通过抑制上皮细胞、巨噬细胞、成纤维细胞和皮肤组织中的几种促炎性细胞因子和炎症介质的产生，商陆皂苷甲能保护软组织免受辐射毒性(Xiao 等, 2006)。姜黄素被发现对辐射诱导的小鼠皮肤损伤有一定的保护作用，其特点是下调受照射的皮肤和肌肉中的炎性细胞因子和纤维化因子，特别是在照射后的早期阶段(Okunieff 等, 2006)。研究发现，在急性辐射(25 Gy)后受损的大鼠皮肤伤口愈合模型中，通过局部持续地释放 TGF- $\beta$  和 FGF 来改善皮肤的最终抗拉强度，TGF- $\beta$  和 FGF 表现为既可单独作用，也可协同作用(Tattini 等, 2008)。

### 血管紧张素转化酶抑制剂(ACE 抑制剂)

(565) 卡托普利抑制大鼠皮肤中组胺和 5-羟色胺诱导的血管通透性(Fantone 等, 1982)。卡托普利不影响受照射的大鼠皮肤的脱毛，但降低皮肤坏死的发病率(Ward 等, 1990a)。

### 必需脂肪酸

(566) 猪在皮肤受到辐射( $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$  辐射斑)后，以两种“活性”油 So-1100 和 So-5407 的形式口服必需脂肪酸，So-1100 含有  $\gamma$ -亚麻酸而 So-5407 含二十碳五烯酸的混合油。对于急性反应的鲜红色红斑和/或湿性脱皮的剂量修饰系数为 1.06~1.24，对于晚期反应的暗紫红色/紫红色红斑和皮肤坏死的剂量修饰系数为 1.14~1.35。但是，实验结果提示，每日使用较高剂量的作为安慰剂的 So-1129 油后，也会产生防护效果(Hopewell 等, 1994a,b)。在较早期的研究中，使用 So-1100 产生的急性反应剂量修饰系数为 1.13~1.24，晚期红斑或皮肤坏死的剂量修饰系数为 1.14~1.51(Hopewell 等, 1993)。服用含月见草油的每日膳食补充剂，降低小鼠皮肤对辐射诱导的湿性脱皮的敏感度，并防止与辐射相关的血流量上升(Rahbeeni 等, 2000)。

### 硫醇和前列腺素

(567) 已经报道过氨磷汀对防止放疗引起的皮肤反应的保护作用(Santini, 2001)。在大鼠中，巯基乙胺、二甲基亚砜和氨磷汀接受防护作用测试，抗 250 kVp 的 X 射线产生的急性和迟发性皮肤反应。三种药物的单次和分次治疗方案都保护皮肤，其中巯基乙胺提供最强的保护而 DMSO 的保护作用最弱(Moulder 等, 1977)。还测试了在分 1 次、5 次或 10 次照射小鼠皮肤之前使用低剂量氨磷汀(0.2~0.3 mg/g)的效果。所有这 3 个系统的防护程度相似，分割照射并没有明显改变氨磷汀的防护作用(Rojas 等, 1986)。全身或局部应用 16,16-二甲基前列腺素 E<sub>2</sub> (16,16 dm PGE<sub>2</sub>) 可以防止单一剂量辐射诱导的脱发(Hanson 等, 1992)，而 PGE<sub>2</sub> 或氨磷汀防止分割的辐射剂量(Geng 等, 1992)。每次分割照射(2~4.5 Gy)1 h 前，全身应用 16,16 dm PGE<sub>2</sub> 或氨磷汀，共照射 10~15 次，用药三个星期后，与仅给予照射的皮肤部位相比，重新生长的头发计数增加至 100%。在这些研究中，硫醇化合物的效果略优于前列腺素。每次分割照射 15 min 前，局部应用 16,16 dm PGE<sub>2</sub> 或 WR-1065 也能增强照射后头发再生，尽管这两种药剂的全身应用比局部应用更有效(Malkinson 等, 1993)。

### 氮氧化物

(568) 一项临床研究表明，全脑照射前在头皮上局部应用 Tempol 是安全的，且耐受性

良好,还观察到防止辐射诱导的脱发的证据(Metz 等,2004)。豚鼠受照射后,对照组和氮氧化物治疗组的皮肤均出现干性脱皮和逐渐脱发;但是,4~11 周过后,与对照组相比,接受氮氧化物治疗的动物的照射后脱发大大减少(Cuscela 等,1996)。

### 阿霉素

(569) 阿霉素已被证明能增强正在接受或已经接受放射治疗患者的皮肤反应(Donaldson 等,1974;Cassady 等,1975)。临床前研究显示,阿霉素对小鼠皮肤的急性反应有不同程度的增敏作用,有时甚至是防护作用。结果表明,当最强的分割辐射造成表皮细胞耗竭和代偿性细胞增殖开始之前使用阿霉素,这时它是有效的增敏剂。一旦代偿性增殖开始,药物便失去了其增敏效应(Redpath 等,1981)。

### 干细胞的替代

(570) 人间充质干细胞能降低皮肤反应的严重程度,并提高受照射裸鼠的腿部皮肤的愈合度(Francois 等,2007),这表明干细胞策略可能会发展成一种治疗皮肤辐射综合征的新方法。

### 高压氧

(571) 皮肤是体温调节系统的一部分。因此,皮肤具有高血管活性,能根据当时的温度条件增加或减少血流量。当皮肤温度较低时,血流量减少,存在轻微至中度的组织缺氧。这种缺氧足以导致轻微的抗辐射能力。在这种情况下,高压氧可以使皮肤对辐射的敏感性增强。据报道,进行剂量减少的等效反应发现,高压氧增强人体皮肤辐射敏感程度高达 40% (Van den Brenk 等,1965)。在啮齿类动物中,报告显示,腿部皮肤反应的剂量修饰系数为 1.6~2.2,皮肤克隆的剂量修饰系数为 1.2。剂量修饰效应显示轻度缺氧条件下靶细胞呈现出均匀低氧合水平(Hendry,1979)。在临床试验中,使用化学辐射增敏剂米索硝唑没有观察到早期辐射诱导的皮肤反应增强,但在啮齿动物中,据报道其剂量修饰系数高达 1.3。提高皮肤温度或使用戊巴比妥麻醉剂也可以减少缺氧。

(572) 一些病例报告指出,照射后接受高压氧治疗已表现出一些有利于受照射皮肤伤口愈合的影响(Olascoaga 等,2008)。然而,另一综述得出的结论是,高压氧对辐射诱导的纤维化似乎不是一种有效治疗手段(Delainian,2007)。

### 反应的遗传变异性

(573) 辐射后的皮肤反应,与在其他组织中的反应一样,依赖于个人的基因档案。典型的例子是 ATM,它是一种常染色体隐性疾病,40 000 个人中有一个是变异的纯合子,而变异的杂合子频率为 0.5%~5%。据报道,患 ATM 的儿童接受癌症放射治疗出现早期皮肤反应的高辐射敏感性(Gotoff 等,1967;Morgan 等,1968;Cunliffe 等,1975)。此外,各种已发表的报告表明,放射治疗后的过度反应和结缔组织疾病之间存在相关性,特别是硬皮病、全身性和盘状红斑狼疮、混合性结缔组织病(Koenig 等,2001)。专门关于晚期反应的话,胶原血管疾病患者,尤其是那些硬皮病患者,已经显示出放射治疗后纤维化的风险增加(Abu-Shakra 和 Lee,1993;Morris 和 Powell,1997;Chen 等,2001 a,b;Phan 等,2003)。

(574) 晚期辐射诱导的皮肤毛细血管扩张的发病率在看似正常的个体之间也会有所不同(Turesson,1989)。通过比较乳腺癌患者放疗区域的左侧和右侧的皮肤反应,结果表明,患者相关因素解释了 81%~90% 的病人与病人之间的毛细血管扩张水平的变化,而其余的 10%~19% 则是随机变化(Safwat 等,2002)。已知许多参与 DNA 修复、细胞周期检查点或

肿瘤抑制的基因缺陷与皮肤反应的严重程度相关(Giotopoulos 等,2007; Suga 等,2007)。其他研究使用遗传背景不同的啮齿类动物,以显示它们与不同皮肤反应的辐射敏感性的关系(Noda 等,2005)。

### 残留损伤和回忆反应

(575) 初始照射后组织没有完全恢复可能会导致对第二次照射治疗更严重的反应。对于人体,目前几乎没有关于皮肤的定量证据,但一些对喉的根治性放射治疗的辐射耐受性非常好,这些放疗是在中高剂量放射治疗甲状腺功能亢进后进行的,并且长达 30 年之久(Hunter 和 Stewart,1977)。小鼠皮肤显示恢复良好,对早期反应和晚期反应都存在复治耐受剂量为首次耐受剂量的 50%~100% 的例子(Brown 和 Probert,1975; Denekamp,1975; Wondergem 和 Haveman,1987; Simmonds 等,1989; Terry 等,1989)。对于辐射诱导的小鼠尾部皮肤坏死,初始大剂量照射 6 周后耐受剂量减少约 10%,并且重复初次照射剂量会进一步减少耐受剂量(Hendry,1978)。实验显示,阿霉素能够增强曾接受过放射治疗患者的皮肤反应(Donaldson 等,1974)。这是一个典型的由于缺乏全面修复造成残留损伤的放射治疗回忆反应的例子。由于放射性回忆反应,现在许多种类的化疗剂都与皮肤炎相关(Caloglu 等,2007)。

## 3.3.5 心血管系统

### 血管紧张素转化酶抑制剂(ACE 抑制剂)

(576) 肾素-血管紧张素系统对于调节肾脏、肺和循环系统的血流动力学起着关键的作用。然而,还没有临床前(Yarom 等,1993)或临床证据证明 ACE 抑制剂对辐射诱导的心脏毒性有直接的有利影响。对于人体,没有针对与癌症治疗相关的心肌病的具体方案,出现症状的患者应该接受充血性心力衰竭的标准治疗,包括降低后负荷(如依那普利、卡托普利等 ACE 抑制剂)(Yeh 等,2004; Wouters 等,2005)。有一些迹象表明,ACE 抑制剂对化疗后心脏毒性可能会产生有利影响。在一项随机临床实验中,包括了接受高剂量化疗的妇女,患充血性心脏衰竭高风险的 114 名患者随机接受或不接受 ACE 抑制剂治疗。在这个选定的患者群体中,使用依那普利的早期治疗似乎能防止晚期心脏毒性的发展(Cardinale 等,2006)。

### 氨磷汀

(577) 在一项大鼠研究中,辐照前使用单次剂量的氨磷汀被证明能有效减少心脏损伤(Kruse 等,2003)。但是,关于氨磷汀对正常组织而不是对肿瘤的选择性的临床前研究存在争议,并且临床研究也还很有限。

### 己酮可可碱

(578) 己酮可可碱抑制成纤维细胞增殖,并被证明能够抑制响应 TGF- $\beta$  和结缔组织生长因子(CTGF)的细胞内信号转导。两项实验研究表明,己酮可可碱和维生素 E 也可能对辐射诱导的心肌纤维化(抑制胶原沉积)和左心室功能产生有益的影响,无论是在大鼠受照射前开始使用,还是在辐射诱导的大鼠心脏疾病发展过程中的晚些时候开始使用都有效(Boerma 等,2008a; Liu 等,2009)。但是,随后停药会出现反弹效应,伴随纤维化的发展。

### 干细胞的替代

(579) 冠心病可能导致局部缺血和心肌细胞死亡。为了恢复损伤,必须实现局部血流

量的恢复和损失的心肌细胞的再生。近几年的几项研究已经表明,不同类型的细胞,包括HSCs、骨髓间充质干细胞和血管内皮前体细胞,都能在体外和体内分化成心肌细胞(Jackson 等,2001;Orlic 等,2001;Strauer 等,2002)。

(580) 研究表明,在大鼠模型中,使用过量表达肝细胞生长因子的骨髓间充质干细胞来治疗心肌缺血,可能是恢复局部血流量和再生损失的心肌细胞的一个新策略(Duan 等,2003)。一项小鼠模型研究还考察了骨髓衍生的人间充质干细胞修复与放疗副作用有关的组织损伤的治疗潜力。人间充质干细胞被移植于成年小鼠后,它们不仅迁移入骨髓,同时也进入其他组织。全身照射会提高人间充质干细胞植入骨髓和肌肉的效率,并导致其植入大脑、心脏和肝脏(Mouiseddine 等,2007)。迄今为止,还没有在人体中使用人间充质干细胞修复辐射诱导的心肌损伤的报道。

### 蒽环类药物

(581) 在过去的几十年里增加了使用含蒽环类药物的治疗。蒽环类药物的心脏毒性与累积的药物剂量密切相关。500 mg/m<sup>2</sup> 以下的多柔比星剂量通常具有很好的耐受性(Steinherz,1997;Kremer 等,2001)。蒽环类药物释放损伤心肌细胞的自由基。由于心肌细胞的高度氧化代谢和抗氧化能力差,特别容易受到自由基的侵害。在大鼠(Herman 等,2001)和选择性的人体研究(Swain 等,1997)中,清除自由基的心脏保护药右丙亚胺已被证明能减少蒽环类药物造成的心肌损伤。蒽环类药物和辐射对心血管损害之间的可能的相互作用尚不清楚。大鼠试验表明,多柔比星和局部心脏照射治疗同时进行时,它们之间的相互作用叠加(Wondergem 等,1998)。一些临床研究表明,与单纯放疗相比,含蒽环类药物治疗可能进一步增加辐射相关的充血性心脏衰竭和心脏瓣膜疾病的风险达2~3倍(Moser 等,2006;Aleman 等,2007);这种效果可能比叠加更甚(Myrehaug 等,2008)。

### 紫杉醇

(582) 紫杉醇经常用于治疗乳腺癌。它们可能会引起急性心脏毒性,尤其是心动过缓。紫杉烷类药物阻碍蒽环类药物的代谢和排泄,并加强蒽环类药物引起的心脏毒性,特别是在累积的高剂量蒽环类药物情况下(Bird 和 Swain,2008)。对于心脏毒性,目前还没有关于紫杉醇和辐射之间可能的相互作用的可靠信息。

### 谷氨酰胺

(583) 口服补充谷氨酰胺可提高药物的治疗指数,即保护正常组织免受化疗和辐射伤害,并使肿瘤细胞对化疗和辐射伤害更敏感。有资料表明,补充谷氨酰胺可能可以减少癌症治疗的心脏并发症的发病率。然而,还需要进一步研究,以确定其在辐射诱导毒性中的作用(Savarese 等,2003)。

### 生物制剂

(584) 曲妥珠单抗是一种单克隆抗体,人类表皮生长因子受体酪氨酸激酶 HER2/ErbB2 是它的靶蛋白。这种药对 HER2 阳性的乳腺癌患者表现出了非常显著的抗肿瘤作用,越来越多地被用于抗肿瘤转移和辅佐治疗中(Piccart-Gebhart 等,2005;Romond 等,2005)。ErbB2 受体不仅在肿瘤组织中表达,同时也在心肌细胞中表达,对心脏功能具有保护作用。干扰 ErbB2 信号转导可能会限制这种保护作用。但是,与蒽环类药物引起的心脏毒性不同,曲妥珠单抗相关的心脏功能障碍似乎没有随着累积剂量而加剧,似乎与心肌的超微结构变化无关,并且一般情况下似乎是可逆的。曲妥珠单抗可能会导致心脏毒性(即充血

性心脏衰竭和左心室射血分数降低)的风险增加。关于曲妥珠单抗和辐射对于心脏毒性可能的相互作用的信息仍然很少。Belkacemi 等(2008)对 146 名同时接受曲妥珠单抗辅助治疗和放射治疗的乳腺癌患者进行了一项研究。他们观察到,与每 3 周使用一次曲妥珠单抗相比,每周使用一次曲妥珠单抗大大减少了左心室射血分数。要得出使用曲妥珠单抗和辐照心脏后有关心脏毒性的确切结论,需要更长时间的随访和观察更多的患者。

### 3.3.6 眼

(585) 自从首次报道在回旋加速器工作者(Abelson 和 Kruger,1949)和原子弹爆炸幸存者(Cogan 等,1949)中,有关电离辐射照射的眼效应以来,研究人员一直致力于测试和开发药物化合物以防止或延缓辐射相关的眼部疾病(例如 Langell 等,2008)。迄今为止,付出的努力只有部分取得成功,因为大多数化合物或者效果有限,或者需要的剂量有显著的副作用。由于眼睛的晶状体是身体中对辐射最敏感的组织之一(Brown, 1997; Ainsbury 等, 2009),在比损害其他眼部组织低得多的剂量下就可以观察到晶状体浑浊,所以大部分对眼部的研究一直集中在防止辐射性白内障的形成上。下面给出对有关文献的简要总结。

#### 巯基化合物

(586) 在首次报道回旋加速器工作者和原子弹爆炸受害者的辐射性白内障后两年内,就报道了对眼睛接受 15 Gy X 射线照射的兔子,局部或全身应用半胱氨酸能防止眼睑脱毛,并大大延迟了白内障的形成(Von Sallmann 等,1951; Von Sallmann, 1952)。作者报道,这一发现表明,半胱氨酸的保护作用的原发部位存在于不含细胞核的晶状体纤维细胞中。Pirie(1959)进一步论述了这一现象,并对此提供了另一种机制性的解释,即使用 3 Gy X 射线情况下,应用半胱氨酸本身就会导致晶状体上皮细胞的有丝分裂阻滞,这就是半胱氨酸防止辐射性白内障形成的机制。

(587) 和晶状体中的阳性结果相反,辐射后半胱氨酸对结膜、角膜或虹膜没有发现保护效果。另外还报道了对谷胱甘肽、硫脲、维生素 E、巯基乙酸和二巯基丙醇的初步研究,但使用这些药物很少或甚至没有发现保护效果。在这些研究中,使用了相对高剂量的半胱氨酸(高达 800 mg/kg 体重),通过眼底镜检查晶状体的变化进行监测,此方法可以检测到晶状体结构和清晰度的明显变化,而不是采用后来的报告中常用的裂隙灯检查法。

(588) Francois 和 Beheydt(1955)报告了对大鼠静脉注射 2-巯基乙胺进行预处理能部分保护晶状体。与 Von Sallman 观察的结果相比,他们注意到暴露于 15~25 Gy 辐射后,除了部分降低辐射性白内障的严重性外,还防止了辐射相关的皮炎和结膜炎。同样,据 Swanson 等人(1957)报告,兔子头受 8~60 Gy 照射前 15 min,眼部注射谷胱甘肽能减轻晶状体结构肿胀,这是一种辐照 24~48 h 后的早期典型症状。在辐照后 48 h 内监测眼部的其他病理状况发现,在这段时间内,谷胱甘肽预处理还能减轻 X 射线相关的角膜或虹膜充血、角膜水肿以及前房耀斑。Straub 和 Krause(1958)观察到兔眼受到 10~20 Gy 辐射前,用半胱氨酸预处理能保护各种眼部结构。照射前 2 h 静脉注射半胱氨酸减少了结膜炎、脱毛及随后的白内障形成。

(589) 关于半胱氨酸影响角膜而不是其他眼部结构的有限研究揭示,腹腔内注射半胱氨酸能防止一些 X 射线造成的损害,但眼球后局部注射却没有这种效果(Blodi, 1960)。

(590) 随后几年,对具更强辐射防护效应的巯基化合物进行了测试,如 2-氨基异硫脲

溴化物(AET)(Hanna 和 O'Brien, 1963)。虽然在大鼠受 24 Gy  $^{60}\text{Co}$  射线照射后, 观察到对早期辐射相关变化的防护, 包括有丝分裂指数下降和晶状体纤维组织学异常, 但是这种防护作用只在亚毒性剂量时才观察到, 这限制了它的临床实用性。尽管数据没有被公布出来, 但据作者报道, 在照射后长达 8 个月的时间内, 没有眼睑脱毛现象并且白内障的严重程度明显降低。Ismail 等(1971)测试了豚鼠受到 4 Gy 或 10 Gy 照射后, AET 对 X 射线引起的白内障相关变化的辐射防护作用。与未治疗的受照射豚鼠相比, 腹腔注射 150 mg/kg AET 导致照射后长达 96 h  $^{32}\text{P}$  吸收(作为有丝分裂活性指标)明显减少。

(591) 最新报告显示, 在 10 Gy X 射线照射后, 使用 2-巯基丙酰甘氨酸和谷胱甘肽异丙酯能在某种程度上有效延缓晶状体浑浊(Kobayashi 等, 1992, 1993)。

#### 美军 Walter Reed 研究所的自由基清除化合物

(592) 在受到 15.3 Gy  $^{137}\text{Cs}$  照射的大鼠中, 腹腔注射 WR-77913(以比早期的巯基化合物毒性低的浓度注射)能一定程度上防止  $\gamma$  射线诱导的白内障形成(Menard 等, 1986; Osgood 等, 1986)。大鼠的整个头部接受照射后, 未经治疗的动物在 120 d 内形成深度白内障, 而使用 WR-77913 治疗的大鼠(1 160 mg/kg)200 d 时晶状体也未达到充分浑浊。此防护作用还经过了晶状体水合作用和蛋白不溶解性分析的确认, 这两项指标与接受治疗动物对照组的晶状体相似。放射性示踪剂的研究表明, 腹腔注射 15~60 min 后眼内药物浓度达到最高(Osgood 等, 1986)。令人好奇的是, 在脉络膜和视网膜中发现最高眼内药物水平, 而在晶状体中药物水平最低。作者推测, 在假定的电离辐射诱导的 DNA 损伤致白内障的靶细胞, 即单细胞层的前晶状体上皮细胞中, WR-77913 的实际浓度远远高于缺血性晶状体纤维细胞群中的浓度。然而, 在照射 30 min 内使用如此高浓度的 WR-77913, 在人体中使用如此高浓度的硫代磷酸酯化合物, 在临幊上难以实现。

(593) 后来, 来自同一研究小组的一份报告表明(Livesey 等, 1995), 对受到 15.3 Gy  $^{137}\text{Cs}$  照射的大鼠, 使用低至 350 mg/kg 的 WR-77913, 只能为大鼠提供更为有限的晶状体保护, 并延迟晶状体完全浑浊达 20 周。15 Gy 照射时观察到强大的剂量反应关系。较小剂量的辐射照射似乎减少 WR-77913 的防护程度, 只在 10 Gy 或 12.5 Gy 照射时观察到有限的防护。报道的最佳使用时间为照射前 30~120 min; 受 15.3 Gy  $^{137}\text{Cs}$  照射前 24 h 以上或照射后 30 min 以上治疗, 对防止白内障的形成不起作用。

(594) 另有报道, 大鼠受  $^{137}\text{Cs}$  辐射前 30 min 使用 500 mg/kg 氨磷汀(WR-2721)发现类似的结果(Reddy 等, 1989)。光学显微镜分析晶状体形态表明, 对于防止晶状体纤维细胞肿胀和破坏弓区, 这种浓度的氨磷汀比 1 160 mg/kg 的 WR-77913 更有效。然而, 250 mg/kg 的 WR-2721 对于防止辐射诱导的晶状体变化完全没有效果。作者推测, WR-2721 比 WR-77913 疗效佳, 可能与其体外降低水溶性晶状体蛋白的相分离温度的能力更强有关。

(595) 尽管目前还没有相关的研究报告, 但是 WR 化合物的快速清除性和比其他巯基化合物相对低的毒性表明, 局部应用眼部制剂也许能有效延缓或防止晶状体浑浊。该治疗方式可能有效防止全身照射后白内障的形成, 例如, 全身照射时即使使用护眼罩, 放射性白内障的发病率仍高于 30%(Van Kempen-Harteveld 等, 2003)。

(596) WR-77913 或 WR-2721 延缓白内障形成的确切机制不明。照射后应用药物的效果有限表明, 它可能抑制放射性白内障形成的启动或早期阶段。这一观察结果与硫代磷酸酯化合物作为自由基清除剂或者其维持高水平还原型谷胱甘肽能力的作用一致。另一方

面,该化合物不能在较低辐射剂量下防止晶状体浑浊表明,其运行机制可能是作为蛋白质相分离的抑制剂,保持晶状体的可溶性蛋白和减少光散射的作用。虽然受低剂量电离辐射照射后的放射性白内障,被认为是分裂的晶状体上皮细胞受到损伤,及随后的异常分化和迁移所致(Worgul 等,1989; Worgul 等,1991; Meecham 等,1994),但是高剂量辐射可能直接影响晶状体纤维细胞蛋白质和膜,以及晶状体蛋白在可溶性或光散射的不溶性组分中的分布。WR-77913 防止或延迟其他损伤性药剂,如亚硒酸盐或紫外线照射,造成的晶状体浑浊的研究结果,证明了这一假说(Roberts 等,1991; Clark 和 Steele,1992)。

### 金属卟啉

(597) 一些金属卟啉具有清除自由基的能力。直接眼内注射 SOD 模拟物锰(III)四-(1-甲基-4-吡啶基)卟啉(MnTMPyP)1 h 后,大鼠受到 8 Gy 或 28 Gy 质子照射的保护效果被评估(Mao 等,2009)。在 MnTMPyP 治疗的动物组中,28 Gy 照射诱导的急性眼部炎症反应明显减轻。照射 6 周后,与 MnTMPyP 治疗组的 0% 相比,75% 的受照射但未经治疗的动物出现严重的晶状体浑浊。大约 25% 的经治疗动物表现出较弱的 1 级浑浊度。大鼠受 28 Gy 质子照射后 6 个月和 9 个月,与未治疗的照射组动物相比,MnTMPyP 治疗组动物的视网膜光受体损伤明显减少。同样,受 28 Gy 照射治疗组动物的视网膜微血管几乎完全被保护,而未治疗的照射组动物的视网膜出现广泛的血管损伤。无论是在经治疗或未经治疗的眼睛中,8 Gy 剂量的质子辐照都没有导致视网膜血管的变化。胱天蛋白酶-3 测定值显示,在 28 Gy 照射的经治疗和未经治疗的视网膜部分都出现大规模的细胞凋亡,而 MnTMPyP 治疗组动物中细胞凋亡数量有限。

### 抗氧化剂

(598) 有报道称,兔子受到 11 Gy X 射线照射后,氮氧自由基自旋捕集剂和 SOD 模拟物——Tempol 能减轻辐射诱导的白内障形成的严重性(Sasaki 等,1998)。照射前 15 min 将 Tempol 注射入前房,并采用裂隙灯法观察白内障的恶化情况达 19 周。在受照射动物的晶状体上皮细胞中,通过彗星试验测量发现,X 射线诱导的 DNA 单链断裂的频率也出现类似的减少。虽然 Tempol 的防护效果很吸引人,但它会被快速生物还原成其氧化形式,这限制了此方法的治疗作用。

(599) 据报道,肉碱及其代谢物具有抗氧化性和 ROS 清除性能(Vanella 等,2000)。有人提出,由于肉碱有抗脂质过氧化作用的保护作用,其作为抗白内障药剂可能有效。为了验证这个观点,对大鼠进行单次 5 Gy 剂量的<sup>60</sup>Co 照射,并使用 L-肉碱(从照射前 1 d 至照射后 10 d 腹腔注射 100 mg/kg)治疗,以不治疗作为对照(Kocer 等,2007)。在肉碱治疗 10 d 的动物中,晶状体浑浊度明显减少。此外,在未经治疗的照射动物中出现晶状体丙二醛水平升高,而在肉碱治疗的动物中此现象则被完全避免。令人好奇的是,肉碱治疗动物的晶状体中,超氧化物歧化酶(SOD)和 GSH-Px 的水平明显升高。对此,作者解释道,这一发现为使用肉碱能促进对辐射诱导氧化损伤的早期保护性反应提供了证据。然而,照射后受照射动物仅被观察了 10 d,更长时间的观察会提供更有力的抗辐射作用的证据。肉碱也具有抗渗透性能,并被建议用来在糖尿病性白内障形成的动物模型中保护晶状体免受渗透应力(Pessotto 等,1997)。

(600) 最近的工作表明,根据受 15 Gy <sup>60</sup>Co 照射后 10 d 测定的视网膜细胞层厚度的变化(Sezen 等,2008),使用肉碱 200 mg/(kg · d<sup>-1</sup>)或维生素 E 40 mg/(kg · d<sup>-1</sup>)也能防止辐

射诱导的视网膜损伤。需要注意的是,与辐射诱导的晶状体病理学相比较,损坏视网膜组织需要高得多的辐射剂量。

(601) 其他研究(Karslioglu 等,2004)表明,使用  $10 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}^{-1})$  的维生素 E 预处理大鼠,减少放射性白内障等级,抑制辐射诱导的晶状体丙二醛的升高,并抑制 GSH-Px 和 SOD 的升高。然而,照射后观察动物没有超过 10 d,这使得维生素 E 预防放射性白内障的长期疗效仍然是一个重要问题。

(602) 长期服用银杏叶提取物(具有抗氧化和抗炎的特性),导致受到 12 Gy 照射大鼠的晶状体浑浊的发病时间明显推迟,但是对大鼠观察 21 周发现,治疗没有影响随后的浑浊化发展的速率(Worgul 和 Droy-Lefaix,1999)。作者认为,相对高剂量的 X 射线导致了损伤的饱和,从而模糊了银杏叶对恶化速率的任何潜在影响,但是没有后继的相关研究报告。

(603) 在一项更短的类似研究中,大鼠从头颅受 5 Gy 辐射的前 3 天至辐射后 7 d 口服银杏叶。在照射后第 10 d,银杏叶提取物治疗组动物的晶状体浑浊的严重程度显著降低,以及晶状体丙二醛水平降低,SOD 和 GSH-Px 水平升高。与辐射防护作用形成对比,银杏叶没有减少一种亚硒酸盐大鼠模型的白内障严重程度,在此类动物模型中晶状体氧化应激被认为是一种早期或发起因子(Orhan 等,1999)。

### 激素调控

(604) 为了人工调控北方豹蛙的晶状体上皮细胞的细胞周期,将北方豹蛙的垂体摘除(为了停止细胞的有丝分裂活动),并人工补给垂体激素(为了刺激基线水平的有丝分裂和逆转摘除垂体引起的有丝分裂抑制)。而且,垂体摘除的受照射动物接受不同浓度的替代激素,以定量调节晶状体上皮细胞的有丝分裂活动,从而确定对白内障形成的影响。结果发现,受照射的垂体摘除(有丝分裂停止)的青蛙没有出现浑浊,而那些使用替代激素(有丝分裂恢复)的青蛙患有白内障(Holsclaw 等,1994)。

(605) 一系列的最新发表论文报告了雌激素在受 $^{60}\text{Co}$   $\gamma$  射线照射的大鼠眼睛中的正面和负面的辐射防护作用。照射之前给卵巢切除的雌性大鼠应用雌二醇,使晶状体浑浊的速度和发病率均增加(Dynlacht 等,2006)。与此相反,在照射后使用雌二醇,通过皮下缓慢释放,则具有显著的防护作用(Dynlacht 等,2008)。进一步的研究表明,雌激素的作用仅限于雌性大鼠,因为雄性大鼠受到 10 Gy $^{60}\text{Co}$  照射后,植入 17- $\beta$ -雌二醇对其放射性白内障的发病率没有影响(Henderson 等,2009)。照射后对动物观察 500 d 后发现,雄性大鼠患后囊膜下(PSC)白内障的发病率明显高于雌性动物,尽管没有观察到这种变化基于性别差异的恶化。作者推测,除雌激素外的其他激素,可能会导致放射性白内障的发病率存在性别差异。

(606) 与低 LET 辐射的研究结果相反,对于受 1 Gy 的高 LET  $^{56}\text{Fe}$  离子照射的雄性大鼠,植入 17- $\beta$ -雌二醇的比未经治疗的表现出更高的晶状体浑浊发病率和进展速率(Henderson 等,2010)。作者推测这种差异的分子基础,可能是由于低 LET 辐射造成的主要 ROS 介导的 DNA 损伤,而高 LET 照射通常引起直接的 DNA 损伤和 DNA 损伤群,对这两类 DNA 损伤的激素调节方式是不同的。

### 缺氧

(607) 缺氧似乎不会防止放射性白内障的发生或进展(Bennett 等,1953;Darden 等,1968)。相反,4.4 Gy X 射线照射后 15 d 或 38 d 的大鼠右颈总动脉结扎,导致眼部血流减少,加速右眼晶状体白内障的形成(Koch 等,1974)。作者假设,可能是输送到受辐射的右眼

晶状体上皮细胞的血流量减少和可用代谢底物或营养物的改变,导致了晶状体浑浊的发展加快。

### 二甲基亚砜

(608) 对于整个头部受到 10 Gy X 射线照射的小鼠,使用 10% DMSO 对眼部进行局部预处理能有效防止总的晶状体浑浊(Hagemann 等,1970)。虽然没有在受治疗的动物中观察到深度不透明的白内障,但是发现有依赖时间进展的晶状体浑浊存在。增加 X 射线剂量至 14 Gy 并没有降低 DMSO 防止总晶状体浑浊的有效性。照射后的 DMSO 治疗完全无效。

(609) 有关 DMSO 防护作用的可能机制,作者指出,使用 DMSO 能短暂地降低晶状体上皮细胞中的 DNA 合成达 50%,这符合放射性白内障的主要受损伤目标是晶状体上皮细胞生长区的理论。

(610) 与报道的对晶状体具有保护作用相反,局部应用 10% 的 DMSO 导致小鼠的角膜对辐射更敏感(Hagemann 等,1970)。在 50%~80% 经 DMSO 处理的小鼠中观察到角膜损伤,而在受照射的对照组动物中没有。显著的角膜辐射增敏性表明,DMSO 和相关化合物在限制眼辐射效应方面可能实用性有限。

### 鲍曼-毕尔克抑制剂浓缩物

(611) 0.50 Gy  $^{56}\text{Fe}$  HZE(高 Z,高能量)粒子照射前后,在小鼠的饮食中加入鲍曼-毕尔克抑制剂浓缩物(Bowman-Birk inhibitor concentrate, BBIC),一种大豆胰蛋白酶抑制剂,能减少辐射相关的晶状体浑浊的患病率和严重性,其效果可持续到辐射后 24 个月(Davis 等,2010)。相反,0.30 Gy 质子照射前后喂养 BBIC 的小鼠,其白内障形成并没有减少。作者认为,相对高剂量的质子造成了大范围的晶状体损伤,使用 BBIC 治疗无法使之减轻。在同一篇文章中,作者还报告了使用一种抗氧化制剂的辐射防护作用,该抗氧化制剂含有多种化合物,包括  $\alpha$ -硫辛酸、抗坏血酸、辅酶 Q10、N-乙酰半胱氨酸、硒蛋氨酸和维生素 E。与使用 BBIC 的研究结果类似,抗氧化制剂明显防护 HZE 粒子引起的白内障形成,但对质子照射没有明显防护作用。

### 糖

(612) 根据光学和电子显微镜评估(空泡形成、纤维细胞肿胀和形态破坏)发现,高半乳糖饮食(30%)减少辐射诱导的小鼠晶状体损伤(Kodama 等,1983)。这些观察结果经裂隙灯检查受照射小鼠晶状体 4 个月得以证实(Taura 等,1985)。受到 11 Gy 辐射前后 1 周开始治疗发现都具保护作用。这是令人惊讶的,糖被认为是通过清除辐射过程中形成的短暂存在的自由基来发挥其辐射防护作用。

## 3.3.7 呼吸系统

### 抗氧化剂

(613) 辐射诱导的肺损伤与持久的氧化应激相关,至少在损伤的急性肺炎阶段。实验研究表明,在转基因小鼠中过量表达细胞外超氧化物歧化酶(EC-SOD),全肺照射后,能降低氧化应激和防止辐射诱导的致死性肺炎,并减少巨噬细胞浸润及 TGF- $\beta$  的表达(Kang 等,2003)。随后的研究证实,过量表达 EC-SOD 的防护作用,至少部分是由于减轻了巨噬细胞反应,并减少了 TGF- $\beta$  的激活及下调促纤维化的 TGF- $\beta$ -Smad3 信号通路(Rabbani

等,2005)。这些研究表明,EC-SOD 可能是防止肺照射后产生的氧化产物和炎症反应的一种有效的治疗剂。

(614) 另一种实验性大鼠模型证明,全肺或肺下部照射前 30 min 或照射之后立即应用 MnSOD 和 CuZnSOD 能有效减少成纤维细胞中的微核形成(Khan 等,2003)。一种 SOD-过氧化氢酶类似物,抑制细胞内和细胞外的 ROS,在肺照射之前或照射后两周应用也能抑制微核形成(Langan 等,2006)。药物在受照射后应用表现出最大的防护作用,表明药物效果主要是通过抑制继发性炎症反应介导,而不是直接防止辐射诱导的 DNA 损伤。然而,仅照射后的头 3 d 使用 SOD-过氧化氢酶类似物,没有在辐射后 3~4 个月期间减少功能性的肺损伤和发病率(Langan 等,2006)。作者的结论是,肺照射后不久使用 SOD-过氧化氢酶类似物能有效抑制辐射引起的炎症反应诱导的初始 ROS,但是,需要更持久的治疗来抑制慢性炎症反应的影响。

### 硫醇和自由基清除剂

(615) 氨磷汀是在临幊上使用最有效且被广泛测试的清除自由基的辐射防护剂。临幊前研究已经一致证明,对于受到单剂量照射或分割的胸腔照射的啮齿类动物,氨磷汀都能显著保护辐射诱导的肺损伤。在氨磷汀治疗的动物中,根据照射后 1 个月支气管灌洗液的生化分析得出,照射后 9 个月致死性肺炎显著减少之前内皮细胞功能和 II 型肺细胞功能均已得到改善(Travis 等,1987)。另外的研究也证实,胸腔受照射后 1~3 个月,氨磷汀降低血浆中辐射诱导的 TGF- $\beta$  水平上升,并在受照射后 6 个月减少受照射的肺组织中巨噬细胞的积累和 TGF- $\beta$  的表达和激活(Vujaskovic 等,2002b)。在调查剂量反应关系的研究中,在空气中照射后 9 个月内致死性肺炎的防护因子在 1.2~1.4 之间(Down 等,1984; Parkins 等,1984; Travis 等,1984,1987)。照射后 1 年以上晚期纤维化的防护因子一般略高,在 1.5~1.7 之间(Down 等,1984 年; Travis 等,1984)。在照射过程中吸入 10% 的氧气并接受分割照射的小鼠中发现更高的防护因子(Parkins 等,1984)。这支持了组织中辐射防护程度依赖于氧张力,在中等氧合时防护作用最大的假设(Denekamp 等,1982)。

(616) 对肺组织的辐射防护作用还有一些临幊试验中的证据,但结果是变化的。一项多中心参与的临幊 3 期随机试验中,探讨了对晚期肺癌患者进行传统放射治疗时每日使用一次氨磷汀的防护效果(Antonadou 等,2001)。氨磷汀治疗患者的急性肺炎和晚期肺纤维化的发病率都显著降低(2 级肺炎,9% 比 43%;6 个月时的纤维化,28% 比 53%)。患者对氨磷汀的耐受性很好,但有 7% 的患者出现过短暂性低血压。随后的两项随机临幊试验显示,放化疗同期每天使用一次氨磷汀具有防护作用(Antonadou 等,2003),或者超分割放射治疗同期化疗时每周使用两次氨磷汀也具保护作用(Komaki 等,2004)。在放化疗期间接受氨磷汀治疗的患者中,3 级肺炎的发病率从 56% 降低至 19%(Antonadou 等,2003),或从 16% 降至 0%(Komaki 等,2004)。然而,另一项大型随机临幊试验却没有显示氨磷汀对超分割放疗和化疗的肺癌患者的任何保护作用(Movsas 等,2005)。

### 抗炎剂和抗凝血剂

(617) 有大量临幊前证据显示,长期服用甾体类抗炎药可降低受照射啮齿类动物肺部的急性炎症反应(Michalowski,1994; Moulder 等,1998)。胸腔照射后,在损伤的肺炎阶段使用甾体类药物也显示死亡率的显著减少( $LD_{50}$  增加了 20%~50%)(Phillips 等,1975; Gross,1980; Gross 等,1988)。这很可能,至少有部分是由于抑制辐射诱导的毛细血管通透

性和蛋白质渗漏进入胸膜腔。肺炎阶段使用甾体类药物也抑制肺损伤,一旦停药就会迅速恶化。一些非甾体类抗炎的环氧化酶抑制剂(如阿司匹林)或脂氧合酶途径的抑制剂(如乙酰唑)已经被证实能防止致命的放射性肺炎,虽然其他环氧化酶抑制剂,如布洛芬几乎不具防护作用,而吲哚美辛更是增加小鼠的死亡率(Gross 等,1991)。虽然有临床证据表明,甾体类药物可以缓解肺炎症状,但是还不清楚它们是否能够防止后期纤维化的发展。

(618) 他汀类药物也可以针对辐射诱导的肺损伤的炎症成分发挥作用。虽然他汀类药物最初作为治疗高胆固醇血症和动脉粥样硬化的降脂剂而开发,但它们也是有效的抗炎剂和抗血栓形成剂。它们下调多种炎症细胞因子及其受体的表达(Morikawa 等,2002),并使内皮细胞生产的抗血栓形成的内皮型一氧化氮合酶和血栓调节蛋白增多(Laufs,2003)。一项小鼠实验研究表明,洛伐他汀能有效抑制巨噬细胞和淋巴细胞在受照射后肺中的聚集。从照射时开始或照射后 8 周开始直至肺炎发作前,重复给药也能减少后续胶原蛋白在受照射后肺中的沉积,并提高动物存活率,尽管在损伤的肺炎阶段呼吸率没有降低(Williams 等,2004)。

(619) 己酮可可碱是一种抗血栓药物,通过刺激前列环素的释放和抑制磷脂酶 A2 和 TNF $\alpha$  的产生从而抑制血小板聚集。它还通过增加红细胞的可变形性来改善小毛细血管的灌注。长期服用己酮可可碱,虽然不能改善早期内皮细胞功能障碍或急性肺损伤,但是已被证实能减轻在大鼠肺受到照射后 40 周时所产生的肺血流灌注不足(Ward 等,1992; Koh 等,1995)。在一项乳腺癌或肺癌患者的随机临床试验中,放疗期间使用己酮可可碱显著降低早期(3 个月)及晚期(6 个月)的肺毒性,这是由客观的 LENT-SOMA(正常组织的晚期效应/主观症状、临床客观检查、临床治疗和处理、辅助检查分析)分数和功能性灌注扫描来评估的(Ozturk 等,2004)。

### ACE 抑制剂和 AII 受体拮抗剂

(620) Ward 等人在一系列大鼠实验中证实了 ACE 抑制剂对放射性肺毒性的防护作用。在受照射大鼠的肺中,卡托普利(一种含硫醇的 ACE 抑制剂)防止辐射诱导的内皮功能的改变(前列环素和血栓素的生产增加,ACE 活性和纤维蛋白溶酶原激活剂的减少)(Ward 等,1988,1992)。研究计算出卡托普利治疗组大鼠的内皮功能标志物的剂量减低系数为 1.4~2.1。卡托普利还降低受照射肺的羟脯氨酸含量(Ward 等,1990b),阻止辐射诱导的高血压,并降低高剂量半胸照射后 4~8 周出现的肺密度的瞬态增加(Ward 等,1993)。但是,大鼠必须持续获得卡托普利才能受益;如果照射后 3 个月对大鼠停药,肺密度迅速恶化(Moulder 等,1998)。卡托普利防止放射性肺损伤的机制被认为包括抑制 ACE 和一种非特异性的硫醇效果,后者对于纤维化作用的抑制特别重要(Ward 等,1989; Moulder 等,1998)。然而,研究发现,血管紧张素 II-1 型受体阻滞剂与含硫醇的 ACE 抑制剂对于抑制肺照射后的肺炎和纤维化一样有效(Molteni 等,2000)。这表明,血管紧张素受体的激活与放射性肺炎的发展有关。

(621) 尽管出现令人鼓舞的临床前结果,但是对放疗期间接受 ACE 抑制剂(主要是用于治疗高血压)治疗的肺癌患者的回顾性分析得出的结论是,这并没有显著减少放射性肺炎的风险(Wang 等,2000)。

### 生长因子

(622) 大量研究表明在受照射组织中出现 TGF- $\beta$  激活和信号转导增加。在受照射的

肺中,已被证明这些发生于纤维化发展之前(Finkelstein 等,1994;Rube 等,2000)。一些实验性的方法已被测试过,用来抑制 TGF- $\beta$  的激活,从而减轻受照射肺组织的损伤。用携带可溶性 TGF- $\beta$ -II 型受体基因的重组人腺病毒载体感染大鼠,能在用药后 1~2 d 提高循环型可溶性受体的水平,从而减少肺组织中的活性 TGF- $\beta$  的水平(Rabbani 等,2003)。右肺受照射前 1 d 使用该腺病毒载体 1 次,降低受照射肺中的巨噬细胞的数量和活性,并在照射后 4 周或 8 周降低组织学和功能性肺损伤(Rabbani 等,2003;Nishioka 等,2004)。

(623) 另一种中和抗体方法能有效减少辐射诱导的大鼠肺损伤(Anscher 等,2006)。右肺分割照射后立即单次注射抗 TGF- $\beta$  的抗体,照射后 6 周,降低巨噬细胞聚集、TGF- $\beta$  的活性和肺泡厚度。照射后 6 个月,接受抗体治疗大鼠的肺中,TGF- $\beta$  的激活和下游靶蛋白 Smad3 和磷酸化的 Smad2/3 显著减少,以及胶原沉积减少。这些结果表明,中和抗体从组织水平上来减少 TGF- $\beta$  的可用性。照射前 1 周在食物中连续加入小分子 TGF- $\beta$ -I 型受体激酶抑制剂也出现类似的防护作用(Anscher 等,2008)。与使用对照组食物的大鼠相比,药物治疗组大鼠的组织学肺损伤减少,呼吸困难减少,肺组织中的氧化应激和 TGF- $\beta$  的表达减少,肺纤维化也减少。照射后仅接受 3 周的药物治疗比连续使用药物的效果差。

(624) 重组人角质细胞生长因子(rHuKGF)介导上皮细胞的增殖和分化。在博莱霉素和急性辐射诱导的肺损伤的实验模型中,使用 rHuKGF 预处理减少肺泡 II 型细胞的损失,肺水肿和 TGF- $\beta$  的表达(Yi 等,1996,1998;Chen 等,2004)。分割肺照射后立即使用 rHuKGF 也明显减少急性肺炎和晚期肺纤维化,这与降低整联蛋白  $\alpha v \beta 6$  的表达及 TGF- $\beta$  活性有关(Chen 等,2004)。这些数据表明,在辐射损伤的急性阶段恢复肺上皮细胞的完整性,会导致下调整联蛋白介导的 TGF- $\beta$  激活和晚期纤维化。

(625) 一些实验研究已经证实,带纵隔阻滞以屏蔽心脏的双侧肺照射后,生长因子 bFGF 防止早期辐射诱导的内皮细胞凋亡,并减少致死性肺炎的发病率(Fuks 等,1994)。其他研究发现,当整个胸部受到照射后,早期细胞凋亡的发生率很低(<1%),对致死性肺炎没有保护作用(Tee 和 Travis,1995)。

### 3.3.8 泌尿系统

#### 抗炎剂

(626) 高剂量甾体类药物结合分割的肾照射,增加大鼠肾小球和血管病变的严重程度(Berdjis,1960),并降低兔子的存活时间(Caldwell,1971)。然而,后来的研究显示,长期使用低剂量地塞米松能延迟大鼠放射性肾病的进展和延长动物存活期,其剂量修饰系数为 1.2~1.3(Geraci 等,1995)。联合使用地塞米松和卡托普利比单用其中一种药物更有效。从单次剂量照射开始,往饮用水中连续加入高剂量乙酰水杨酸治疗小鼠,表现出类似的放射性肾病抑制作用(剂量修饰系数=1.2)(Verheij 等,1995)。但是,降低药物剂量结合分割照射的效果大大减弱(Van Kleef 等,2000)。分割照射小鼠后,长期服用抗血小板药物氯吡格雷并不能抑制肾小球内的纤维蛋白沉积,或改变肾脏损伤出现的时间(Te Poele 等,2001)。

(627) 在一种 TBI/BMT 肾病的大鼠模型中,从中度蛋白尿和氮质血症发作开始,连续使用抗炎剂视黄酸会加剧实验鼠的放射性肾病(Moulder 等,2002)。还有一些临床报告也显示,在使用视黄酸结合 TBI/BMT 治疗的患者中放射性肾病加重(Turman 等,1999)。这可能是由于抑制了肾一氧化氮的产生。

(628) 猴子接受单次高剂量骨盆照射,每日服用甲氯芬那酸(前列腺素合成抑制剂),照射后3周抑制急性膀胱炎(Ambrus等,1984)。局部或全身应用乙酰水杨酸也能在辐射损伤的急性阶段提高受照射小鼠膀胱的功能(Dorr等,1998)。

#### ACE 抑制剂和 A II 受体拮抗剂

(629) 防止或减轻辐射诱导的肾脏损伤最成功的方法之一是抑制肾素-血管紧张素系统。初步研究表明,血管活性化合物如卡托普利,可以抑制辐射诱导的猪肾功能损伤(Robbins 和 Hopewell,1986)。Moulder 研究小组的广泛研究随后证实,ACE 抑制剂和 A II 受体拮抗剂有效地抑制 TBI 和 BMT 或双侧肾照射后大鼠肾功能损伤的发展和进展(Moulder 等,1998,2007;Robbins 和 Diz,2006)。

(630) Moulder 等(1993)证实,ACE 抑制剂可用于治疗已确定的放射性肾病,于分割的双侧肾照射后6个月开始治疗。使用卡托普利或非硫醇 ACE 抑制剂依那普利治疗,氮质血症和蛋白尿减轻,动物存活时间增加。他们随后证明,两种药物从照射时开始预防性应用,都抑制了 TBI / BMT 后辐射损伤的发展,剂量修饰系数为 1.2~1.5。A II -1 型受体拮抗剂甚至比 ACE 抑制剂更有效,而非 ACE 抑制剂的抗高血压药物则无效(Moulder 等,1993,1996,1998;Cohen 等,1994)。结果显示,TBI/BMT 后治疗 26 周的动物停药后,卡托普利持续其保护作用。TBI/BMT 后 3.5~9.5 周用卡托普利短期治疗,也观察到有利影响。因此抑制剂在蛋白尿初期和氮质血症发病前或血压升高前发挥保护作用。虽然目前还没有证据显示辐射诱导全身的 AII 或肾素水平增加,但是 ACE 抑制剂和 AII 受体拮抗剂能有效地抑制放射性肾病。这表明,它们可能是仅仅抑制肾脏内局部产生的 AII(Robbins 和 Diz,2006)。

(631) 这些非常有希望的临床前研究结果引发了一项前瞻性随机临床试验,测试卡托普利减少人体骨髓移植肾病的有效性。来自 55 名接受 TBI/BMT 的患者的初步结果呈现出卡托普利治疗组的存活率提高和肾功能改善的趋势(Cohen 等,2008)。

#### 生长因子

(632) 单剂量骨盆照射前 2 d,单次注射帕利夫明(rHuKGF)有效防止急性和晚期膀胱功能障碍(Jaal 和 Dorr,2007)。可逆的急性损伤的 ED<sub>50</sub> 值从 20 Gy 增加至 27 Gy,晚期损伤的 ED<sub>50</sub> 值从 16 Gy 增加至 22 Gy(剂量修饰系数分别为 1.35 和 1.38)。照射后使用帕利夫明不具有防护作用。帕利夫明改变上皮细胞和内皮细胞的增殖和分化,并且在大鼠和猴子中已经显示能暂时性增加泌尿上皮细胞的增殖(Yi 等,1995)。然而,在照射后急性期很少出现膀胱上皮细胞耗竭,所以帕利夫明对膀胱的保护作用可能与其能在受照射组织中抑制炎症反应或保护微血管内皮屏障功能有关(Gillis 等,1999;Jaal 和 Dorr,2007)。帕利夫明对晚期膀胱损伤的治疗作用被假定是由于防止严重的早期损伤从而间接减少晚期损伤(Dorr 和 Bentzen,1999;Jaal 和 Dorr,2007)。

### 3.3.9 肌肉骨骼系统

(633) 相对于许多其他器官系统,肌肉骨骼系统的辐射反应修饰剂的研究工作相对较少。

#### 自由基清除剂

(634) 各种自由基清除剂,包括抗坏血酸盐、核黄素和甘露糖醇,已被用于降低高剂量辐射对骨骼的影响,如用于给组织库的骨移植物灭菌。这种化合物在一般用于癌症放射治疗的辐射剂量范围内的有利影响还没有被评估过。但是,存在使用这种化合物对肿瘤具有

保护作用的顾虑。

(635) 在经过临床剂量范围测试的各种辐射防护剂中,氨磷汀获得了最多关注,但有关其疗效的文献报道却存在不一致。例如,虽然氨磷汀防止皮肤毒性,但是它并不影响刚断奶大鼠的胫骨生长(Constance 等,1987)。另一方面,另一组研究者的结果显示,在兔子中氨磷汀对于减少辐射诱导的骨抑制相当有效(Forrest 等,2002;La Scala 等,2005)。其他研究显示,单独使用氨磷汀起到中等程度的防护作用,但与己酮可可碱和米索前列醇或与硒结合使用时效果增强(Damron 等,2004,2006)。单独使用己酮可可碱已被证明能防止辐射诱导的生长板损伤(Pateder 等,2002)。

(636) 褪黑素似乎对大鼠的生长骨有一定的防护作用(Topkan 等,2008)。在这项特别研究中,褪黑素的防护作用实际上比氨磷汀的防护作用更强,在褪黑素中添加氨磷汀也没有提供额外的保护。

(637) 一些其他化合物也已经在辐射诱导的骨损失或生长抑制的动物模型中进行测试。例如,三氧化二砷已被证明能减少放射治疗后的骨损失,以及具有抗癌和抗血管生成的性能(Kumar 等,2008)。二磷酸盐似乎能减少辐射对骨形成的不利影响,这并不出人意料(Ubios 等,1986)。

### 生长因子

(638) 生长因子骨形态发生蛋白-2,作为成骨细胞分化的诱导剂正在接受测试,同时也作为辐射反应修饰剂被测试(Springer 等,2008)。有趣的是,在这项研究中,单独使用骨形态发生蛋白-2 和 bFGF 时,增强放疗后的骨形成。相反,当两种生长因子一起使用时,它们对骨形成则产生不利影响。

### 高压氧

(639) 高压氧治疗已显示出在许多延迟的辐射损伤情况下具有积极的作用,包括肌肉骨骼辐射损伤(Feldmeier 和 Hampson,2002)。但是,由于终结点评估困难及进行随机临床试验存在相关的问题,对于高压氧治疗仍然存在争议。

### 干细胞

(640) 有关使用传统辐射反应修饰剂对骨骼肌肉进行辐射防护的资料更少。然而,一直备受关注的一个领域是骨骼肌卫星细胞。这些细胞位于包围每个肌纤维的基底膜下方,是肌肉生长和修复的前体。卫星细胞对于保持骨骼肌肉健康发挥着重要作用,且因它们表现出干细胞的某些属性而受到了相当的重视。经过各种类型的实验损伤后,包括辐射损伤,卫星细胞能够增殖和再生新的肌纤维(Adams 等,2002;Collins 等,2005)。利用卫星细胞的这种能力似乎有望成为一种防止或逆转辐射诱导的肌肉损伤的方法,尽管这个概念在辐射损伤中的效果还需进一步探索。

## 3.3.10 内分泌系统

### 对辐射诱导的生长激素缺乏的诊断和治疗

(641) 接受头颅照射作为癌症治疗一部分的所有儿童应接受常规生长发育监测,直到最终达到成年人身高。建议每 3~6 个月精确测量站高和坐高(苏格兰校际指南网,2004)。在曾经接受过头颅照射的儿童中,在没有其他病因的情况下,12 个月之后就会出现显著的生长偏差(定义为生长率低于 25% 或降低>1 个标准差的高度),这高度提示临幊上生长激

素严重缺乏。

(642) 对生长速率受损的儿童应测试生长激素(GH)水平。减弱生长激素对药理刺激的反应被定义为生长激素缺乏。虽然对自发分泌的 GH 进行 24 h 采样可能是确定 GH 状态最敏感的方法,但是临幊上无法实行。胰岛素耐量试验是评估受照射患者是否缺乏生长激素公认的“黄金标准”(Lissett 等,2001)。标准激发试验可能会产生假阴性结果,尤其是低剂量头颅照射后,因此必须谨慎解释。生长激素缺乏时,GH 依赖性的标记物 IGF-1 和 IGF 结合蛋白-3 也会减少,从而可能提供额外的生物化学信息,但这不是 GH 不足特异的现象(Shalet 等,1998)。

(643) 对辐射诱导的生长激素缺乏的儿童使用生长激素替代疗法能提高生长速率,GH 反应至少在短期内与在自发性生长激素缺乏症患儿中所观察到的具有可比性。持续补充 GH 直至长到最终高度将保持原初的身高百分比,其作用是防止原本身高的缩减而不是造成追赶性生长,如同在经典的生长激素缺乏症中的作用一样(Clayton 等,1988a,b; Sulmont 等,1990)。这种次优 GH 反应的原因可能是多方面的,可能包括脊髓照射、性早熟及延迟启动和不充分的 GH 治疗。

(644) 儿童癌症幸存者进行 GH 替代治疗的安全性已引起关注,虽然这些问题还没有得到证实。诊断后前两年内复发的风险最大。根据一项大规模多中心的监测研究数据显示,主要治疗完成后 2 年或以上,启动使用生长激素替代治疗的儿童,肿瘤复发风险或新发性恶性肿瘤的发病率并没有增加(Shalet 等,1997; Price 等,1998; Swerdlow 等,2000)。建议确诊为生长激素缺乏的儿童接受 GH 治疗,但前提条件是治疗 2 年后预后良好。如果生长缺陷的原因还不清楚,GH 试验也许是合适的(苏格兰校际指南网,2004)。

(645) 青春期 GH 产量增加了 2 倍,尽管先前建议在处于青春期的癌症幸存者中刺激 GH,但是并没有令人信服的证据表明这能带来任何额外的有利影响。较高的 GH 剂量会加速骨骼成熟和缩短青春期的持续时间,因此可能会对这些患者不利。一种结合 GnRH 类似物与生长激素替代治疗的替代方法显示出有希望的初步结果,该方法暂停青春期的发育,延缓骨骺闭合,从而延长线性增长期(Adan 等,2000; Mericq 等,2000)。在单独接受头颅照射的儿童中,身高增益是更好的脊柱生长的结果。然而,对于那些接受头颅-脊髓照射的患者,由于腿部增长引起的身高的增加可能会加剧骨骼比例的失调。

(646) 生长激素缺乏是永久性的,因此建议终身治疗。积极随访成年幸存者对于持续治疗内分泌病是必不可少的。

### 辐射诱导的甲状腺疾病的筛查和治疗

(647) 临床评估对于检测甲状腺结节的价值有限,而常规超声检查可能是一种过度敏感的筛查工具,因为对一般人群的尸检或手术发现有 35%~40% 的甲状腺结节(Gleeson 等,2002)。放射性同位素扫描目前正在评估中。建议接受过颈部、脑部或脊椎放射治疗的儿童期癌症幸存者,应在治疗结束后及余生中定期进行临床评估和甲状腺功能检查(苏格兰校际指南网,2004)。对于甲状腺结节或继发原发性甲状腺癌的筛查问题还没有优质研究。应给予有风险的幸存者以相应的建议,如果他们发现可摸到的颈部肿块,应要求他们寻求紧急医疗帮助。

(648) 甲状腺激素替代治疗是安全而有效的,但是有心功能不全危险且曾经接受过蒽环类药物的患者必须谨慎采用。没有任何证据支持或反驳使用甲状腺素治疗代偿性甲状腺

功能减退,但是 TSH 持续升高的过度刺激,理论上可能容易导致恶性癌变,因此在患者中补充甲状腺素是可靠的这一说法是值得商榷的。

### 促肾上腺皮质激素(ACTH)缺乏症的治疗

(649) 促肾上腺皮质激素缺乏是一种潜在威胁生命的状态。一旦经胰岛素耐受性试验确定,需要终身进行氢化可的松替代治疗,并且对于手术或有并发症的患者可能需要增加剂量。

### 辐射诱导的促性腺激素分泌功能损伤的治疗

(650) 头颅照射超过 50 Gy(2 Gy/次分割照射)后,促性腺激素缺乏随着时间的推移而加剧,据报道,非垂体脑瘤的长期存活者的累计发病率在 20%~50% 之间。垂体相关肿瘤的头颅照射与促性腺激素缺乏有关。有报告称,受到 20 Gy 和 35~40 Gy 照射(2 Gy/次分割照射)后的 5 年幸存者中分别有 33% 和 66% 的发病率(Littley 等,1989)。这可能表现为一系列异常,从 GnRH 测试显示的亚临床生化指标不足到临床可检测到的性腺机能减退。基础 LH/FSH 水平一般是正常的,或在性激素浓度减少时会偏低,GnRH 测试表明,促性腺激素反应的峰值延迟和/或下降延迟表明下丘脑损伤。反应迟钝说明垂体损伤,混合性反应可能表明两个部位都受损伤。通过重复间歇性输入 GnRH 来恢复垂体功能,并从而区分原发性和继发性垂体萎缩,这是可能的(Yoshimoto 等,1975)。在这种情况下,GnRH 治疗能实现性腺功能的恢复(Hall 等,1994)。

(651) 所有儿童应根据年龄和临床检查的适当指示,定期评估青春期状态和 Tanner 分期(苏格兰校际指南网,2004)。在青春期后的男性中,睾丸体积小于 12 ml 与精子生成能力减弱密切相关。应对男性和女性分别定期评估其血清 FSH/LH、睾酮和雌二醇的激素水平。男性中抑制素 B 与睾丸支持细胞功能及生精功能密切相关,女性中抗苗勒管激素(AMH)反映原生卵泡储备的情况。

(652) 性早熟被定义为出现第二性征的年龄早于正常人群平均年龄的 2 个标准差以上;一般认为,女孩在 8 岁前和男孩在 9 岁前。24 Gy 或以下的低剂量头颅照射(2 Gy/次分割照射),以往用于中枢神经系统导向的治疗急性淋巴细胞白血病(ALL),与性早熟相关,主要影响女孩(Leiper 等,1987)。另一方面,当头颅照射剂量为 25~50 Gy(2 Gy/次分割照射)时,性早熟的发病率不存在性别差异(Ogilvy-Stuart 等,1994)。过早激活性腺轴的临床影响与同时存在 GH 不足的影响相交织,造成青春期骤长的减退。GnRH 类似物可用于控制青春期的发育并使生长激素替代治疗的有利影响达到最大化。

## 3.3.11 神经系统

### 抗炎剂和抗凝血剂

(653) 无对照的临床报告显示,使用甾体类药物治疗延迟的放射性脑坏死是有利的(Shaw 和 Bates,1984;Soffietti 等,1985),这可能是由于恢复了脑微血管内的内皮连接并随之减轻了脑水肿。还有无对照的证据显示,在晚期脑坏死、脊髓病或神经丛病变且对地塞米松无反应的患者中,抗凝治疗也具有利影响(Glantz 等,1994)。

(654) 每日注射地塞米松已被证实能防止兔子在 30 Gy 单次照射左脑半球后的早期血管通透性增加(Bломstrand 等,1975),并在猴脑组织内照射后 1 周和 1 个月时明显减少水肿(Tada 等,1997)。也有一些无对照的证据表明,甾体类抗炎药甲氯芬那酸可能防止受

20 Gy 照射的猴子出现水肿和脑积水(Halpern 等,1984)。然而,猴子受到全脑照射或脑间质局灶性照射后使用地塞米松 24 d,并没有对随后的长期行为变化、行动障碍或放射性坏死产生任何影响(Martins 等,1979; Tada 等,1997)。

(655) 对 30 Gy 脊髓照射后有症状的大鼠使用高剂量地塞米松后,毛细血管通透性降低,并且截瘫的发作延迟(Delattre 等,1988)。相反,有研究显示,长期使用非常低剂量的地塞米松会加剧大鼠的辐射性脊髓病的严重程度(Geraci 等,1993)。

(656) 最近,使用抗炎的过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)激动剂来抑制全脑照射后的炎症性脑损伤引起了关注。体外研究已经表明,使用 PPAR $\alpha$  激动剂治疗的小神经胶质细胞中明显抑制辐射诱导的炎症反应(Ramanan 等,2008)。大鼠体内研究显示,全脑照射之前和照射后 4 周或 54 周使用 PPAR $\gamma$  激动剂,防止 40~45 Gy(分 8 或 9 次分割照射)照射诱导的认知障碍(Zhao 等,2007)。由于这些药物相对无毒,且已在临幊上作为抗糖尿病剂使用,它们似乎是接受脑照射的癌症患者的临幊试验中更为合适的候选药物。

#### ACE 抑制剂和 A II 受体拮抗剂

(657) 大脑具有一个功能性的肾素-血管紧张素系统,参与调节血脑屏障(BBB),以及记忆和认知(Robbins 和 Diz,2006)。血管紧张素受体拮抗剂已被证明可以改善高血压患者认知功能,其作用不依赖于血压的降低(Tedesco 等,2002)。在实验性大鼠模型中,30 Gy 脑立体定向照射后,长期使用 ACE 抑制剂降低视神经病变的严重程度(Kim 等,2004)。全脑分割照射(总共 40 Gy,8 次分割照射)后,长期使用血管紧张素受体拮抗剂也可防止或减轻大鼠的认知障碍。如果从照射前 3 d 开始连续用药,照射后 6 个月和 1 年时辐射诱导的认知障碍完全被消除。照射前、照射期间及照射后 5 周用药,明显减轻但并没有消除认知障碍(Robbins 等,2009)。

#### 硫醇和自由基清除剂

(658) 大鼠脊髓照射前,鞘内注射硫醇自由基清除剂氨磷汀导致脊髓病的中位时间明显增加,估计剂量修饰系数约为 1.3(Spence 等,1986)。

#### 生长因子

(659) 实验研究表明,脊髓照射前几天使用生长因子包括 IGF-1、血小板衍生的生长因子或 bFGF,可以延长发展组织坏死的潜伏时间。鞘内注射 IGF 结合氨磷汀时,这造成辐射耐受性增加约 7%(Nieder 等,2005,2007)。如受照射小鼠脊髓所示,bFGF 的部分防护作用可能是由于抑制照射后 1 d 之内的内皮细胞凋亡所致(Pena 等,2000)。

(660) 脊髓照射后,缺氧和血管内皮生长因子(VEGF)表达增加与血脑屏障崩溃相关联,其先于白质坏死和瘫痪发生(Li 等,2001)。这一观察引发临幊试验在脑照射后使用贝伐单抗(一种抗 VEGF 的单克隆抗体)。据报道,脑水肿明显减轻,尽管只是在少数患者身上发现(Gonzalez 等,2007; Torcuator 等,2009)。

#### 其他修饰剂

(661) 多不饱和脂肪酸(PUFA), $\gamma$ -亚麻酸(GLA)被证明能有效减少受照射猪的脊髓损伤,耐受剂量增加 10%(Hopewell 等,1994b)。随后对大动静脉畸形患者的 GLA 联合放疗手术治疗进行测试(Sims 和 Plowman,2001)。GLA 治疗组的永久性并发症明显减少,但它们对于病变的消除效果较差,因此总的来说并没有好的治疗效果。

(662) 研究证实,大鼠照射后 17 周开始联合使用血管活性药物,如潘生丁(增加血流

量，并降低血栓形成)和去铁胺，并结合低铁饮食(减少再灌注损伤)，能延迟共济失调发病，并使脊髓耐受性增加约10% (Hornsey等，1990)。

### 干细胞

(663) Rezvani等(2001)证明，神经祖细胞移植可用于减轻辐射诱导的大鼠脊髓病。照射后3个月直接将永生化的神经干细胞注入脊髓。注射大鼠中的无瘤存活率明显提高，但供体细胞的命运没有被追踪，因此该疗效的生物机制尚不清楚。

## 3.4 参考文献

- Aapro, M. S. , Cameron, D. A. , Pettengell, R. , et al. , 2006. EORTC guidelines for the use of granulocyte colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. Eur. J. Cancer 42,2433-2453.
- Abelson, P. H. , Kruger, P. G. , 1949. Cyclotron-induced radiation cataracts. Science 110,655-657.
- Abu-Shakra, M. , Lee, P. , 1993. Exaggerated fibrosis in patients with systemic radiation therapy in patients with collagen vascular diseases (scleroderma) following radiation therapy. J. Rheumatol. 20,1601-1603.
- Adams, G. R. , Caiozzo, V. J. , Haddad, F. , et al. , 2002. Cellular and molecular responses to increased skeletal muscle loading after irradiation. Am. J. Physiol. Cell. Physiol. 283,C1182-C1195.
- Adan, L. , Sainte-Rose, C. , Souberbielle, J. C. , et al. , 2000. Adult height after growth hormone (GH) treatment for GH deficiency due to cranial irradiation. Med. Pediatr. Oncol. 34,14-19.
- Ainsbury, E. A. , Bouffler, S. D. , Dorr, W. , et al. , 2009. Radiation cataractogenesis: a review of recent studies. Radiat. Res. 172,1-9.
- Akleyev, A. V. , Silkina, L. A. , Kozheurov, V. P. , et al. , 1995. Effect of the food additive Medetopect on health status of individuals chronically exposed to radiation. S. Urals Ecol. 1,13-20.
- Aleman, B. M. , Van den Belt-Dusebout, A. W. , De Bruin, M. L. , et al. , 2007. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. Blood 109,1878-1886.
- Alfieri, A. B. , Gardner, C. J. , 1998. Effects of GR203040, an NK1 antagonist, on radiation-and cisplatininduced tissue damage in the ferret. Gen. Pharmacol. 31,741-746.
- Ambrus, J. L. , Ambrus, C. M. , Lillie, D. B. , et al. , 1984. Effect of sodium meclofenamate on radiationinduced esophagitis and cystitis. J. Med. 15,81-92.
- Andreassen, C. N. , Grau, C. , Lindegaard, J. C. , 2003. Chemical radioprotection: a critical review of amifostine as a cytoprotector in radiotherapy. Semin. Radiat. Oncol. 13,62-72.
- Andrushchenko, V. N. , Ivanov, A. A. , Mal'tsev, V. N. , 1996. Radiation-protective action of microbial substances. Protivolumchevoe deistvie veshchestv mikrobnogo proiskhozhdeniya. Radiats. Biol. Radioecol. 36, 195-208.
- Anscher, M. S. , Thrasher, B. , Rabbani, Z. , et al. , 2006. Antitransforming growth factor-beta antibody 1D11 ameliorates normal tissue damage caused by high-dose radiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 65,876-881.
- Anscher, M. S. , Thrasher, B. , Zgonjanin, L. , et al. , 2008. Small molecular inhibitor of transforming growth factor-beta protects against development of radiation-induced lung injury. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 71,829-837.
- Antonadou, D. , Coliarakis, N. , Synodinou, M. , et al. , 2001. Randomized phase III trial of radiation treatment± amifostine in patients with advanced-stage lung cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 51,

915-922.

- Antonadou,D. ,Throuvalas,N. ,Petridis,A. ,et al. ,2003. Effect of amifostine on toxicities associated with radiochemotherapy in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 57,402-408.
- Arango, V. ,Ettarh, R. R. ,Holden, G. ,et al. ,2001. BB-10010, an analog of macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$ ,protects murine small intestine against radiation. *Dig. Dis. Sci.* 46,2608-2614.
- Ataya,K. ,Pydyn,E. ,Ramahi-Ataya,A. ,et al. ,1995. Is radiation-induced ovarian failure in rhesus monkeys preventable by luteinizing hormone-releasing hormone agonists? Preliminary observations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 80,790-795.
- Athanassious, H. , Antonadou, D. , Coliarakis, N. , et al. , 2003. Protective effect of amifostine during fractionated radiotherapy in patients with pelvic carcinomas: results of a randomized trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 56,1154-1160.
- Baker, T. G. , 1978. Effects of ionizing radiations on mammalian oogenesis: a model for chemical effects. *Environ. Health Perspect.* 24,31-37.
- Baughan,C. A. ,Canney,P. A. ,Buchanan,R. B. ,et al. ,1993. A randomized trial to assess the efficacy of 5-aminosalicylic acid for the prevention of radiation enteritis. *Clin. Oncol.* 5,19-24.
- Baum,C. A. ,Biddle,W. L. ,Miner,P. B. ,1989. Failure of 5-aminosalicylic acid enemas to improve chronic radiation proctitis. *Dig. Dis. Sci.* 34,758-760.
- Belkacemi,Y. ,Gligorov,J. ,Ozsahin,M. ,et al. ,2008. Concurrent trastuzumab with adjuvant radiotherapy in HER2-positive breast cancer patients: acute toxicity analyses from the French multicentric study. *Ann. Oncol.* 19,1110-1116.
- Ben-Josef,E. ,Han,S. ,Tobi,M. ,et al. ,2002. Intrarectal application of amifostine for the prevention of radiation-induced rectal injury. *Semin. Radiat. Oncol.* 12,81-85.
- Bennett,L. R. ,Chastain,S. M. ,Flint,J. S. ,et al. ,1953. Late effects of roentgen irradiation. I. Studies on rats irradiated under anoxic anoxia. *Radiology* 61,411-419.
- Benson,A. B. ,Ajani,A. J. ,Catalano,R. B. ,et al. ,2004. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J. Clin. Oncol.* 22,2918-2926.
- Benyahia,B. ,Campana,F. ,Perdereau,B. ,et al. ,1996. The effects of superoxide dismutase topical treatment on human skin radiofibrosis:a pathological study. *Breast* 5,75-81.
- Berdjis,C. C. ,1960. Cortisone and radiation. III . Histopathology of the effect of cortisone on the irradiated rat kidney. *Arch. Pathol.* 69,431-439.
- Beyzadeoglu,M. ,Balkan,M. ,Demiriz,M. ,et al. ,1997. Protective effect of vitamin A on acute radiation injury in the small intestine. *Radiat. Med.* 15,1-5.
- Bhandoola,A. ,Sambandam,A. ,2006. From stem cell to T cell:one route or many? *Nat. Rev. Immunol.* 6, 117-126.
- Bird,B. R. ,Swain,S. M. ,2008. Cardiac toxicity in breast cancer survivors: review of potential cardiac problems. *Clin. Cancer Res.* 14,14-24.
- Blodi,F. C. ,1960. The effects of experimental x-radiation on the cornea. *Arch. Ophthalmol.* 63,20-29.
- Blomstrand,C. ,Johansson,B. ,Rosengren,B. ,1975. Dexamethasone effect on blood-brain barrier damage caused by acute hypertension in x-irradiated rabbits. *Acta Neurol. Scand.* 52,331-334.
- Boekelheide,K. ,Schoenfeld,H. A. ,Hall,S. J. ,et al. ,2005. Gonadotropin-releasing hormone antagonist (Cetrorelix) therapy fails to protect nonhuman primates (*Macaca arctoides*) from radiation-induced spermatogenic failure. *J. Androl.* 26,222-234.

- Boerma, M. , Wang, J. , Richter, K. K. , et al. , 2006. Orazipone, a locally acting immunomodulator, ameliorates intestinal radiation injury: a preclinical study in a novel rat model. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 66,552-559.
- Boerma, M. , Wang, J. , Burnett, A. F. , et al. , 2007. Local administration of interleukin-11 ameliorates intestinal radiation injury. *Cancer Res.* 67,9501-9506.
- Boerma, M. , Roberto, K. A. , Hauer-Jensen, M. , 2008a. Prevention and treatment of functional and structural radiation injury in the rat heart by pentoxifylline and alpha-tocopherol. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 72,170-177.
- Boerma, M. , Wang, J. , Corbley, M. J. , et al. , 2008b. Targeting TGF- $\beta$  as a strategy to ameliorate intestinal side effects of radiation therapy. In: Jakowlew, S. (Ed.), *Transforming Growth Factor-Beta in Cancer Therapy*. Humana Press, Totawa, NJ, pp. 589-608.
- Bolotin, E. , Smogorzewska, M. , Smith, S. , et al. , 1996. Enhancement of thymopoiesis after bone marrow transplant by in vivo interleukin-7. *Blood* 88,1887-1894.
- Bonsack, M. E. , Felemovicius, I. , Baptista, M. L. , et al. , 1999. Radioprotection of the intestinal mucosa of rats by probucol. *Radiat. Res.* 151,69-73.
- Booth, C. , Booth, D. , Williamson, S. , et al. , 2004. Teduglutide ([Gly2]GLP-2) protects small intestinal stem cells from radiation damage. *Cell Prolif.* 37,385-400.
- Bourguignon, M. H. , Gisone, P. A. , Perez, M. R. , et al. , 2005. Genetic and epigenetic features in radiation sensitivity. Part II: implications for clinical practice and radiation protection. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* 32,351-368.
- Bravard, A. , Ageron-Blanc, A. , Alvarez, S. , et al. , 2002. Correlation between antioxidant status, tumorigenicity and radiosensitivity in sister rat cell lines. *Carcinogenesis* 23,705-711.
- Brennemann, W. , Brensing, K. A. , Leipner, N. , et al. , 1994. Attempted protection of spermatogenesis from irradiation in patients with seminoma by D-tryptophan-6 luteinizing hormone releasing hormone. *Clin. Invest.* 72,838-842.
- Breiter, N. , Sassy, T. , Trott, K. R. , 1989. Tetrachlorodecaxygen anion complex treatment after localized X irradiation of the rat colon. *Br. J. Radiol.* 62,381-383.
- Brown, J. M. , Probert, J. C. , 1975. Early and late radiation changes following a second course of irradiation. *Radiology* 115,711-716.
- Brown, J. M. , Attardi, L. D. , 2005. The role of apoptosis in cancer development and treatment response. *Nat. Rev. Cancer* 5,231-237.
- Brown, M. S. , Buchanan, R. B. , Karran, S. J. , 1980. Clinical observations on the effects of elemental diet supplementation during irradiation. *Clin. Radiol.* 31,19-20.
- Brown, N. P. , 1997. The lens is more sensitive to radiation than we had believed. *Br. J. Ophthalmol.* 81,257.
- Browne, D. , Weiss, J. F. , MacVittie, T. J. , et al. , 1990. *Treatment of Radiation Injuries*. Plenum Press, New York.
- Burdelya, L. G. , Krivokrysenko, V. I. , Tallant, T. C. , et al. , 2008. An agonist of toll-like receptor 5 has radioprotective activity in mouse and primate models. *Science* 320,226-230.
- Butturini, A. , De Souza, P. C. , Gale, R. P. , et al. , 1988. Use of recombinant granulocyte-macrophage colony stimulating factor in the Brazil radiation accident. *Lancet.* 2 (8609),471-475. Aug 27.
- Caldwell, W. L. , 1971. The effect of prednisolone on fatal post-irradiation nephritis in rabbits. *Radiology* 98,431-433.

- Caloglu, M. , Yurut-Caloglu, V. , Cosar-Alas, R. , et al. , 2007. An ambiguous phenomenon of radiation and drugs:recall reactions. *Onkologie* 30,209-214.
- Campana, F. , Zervoudis, S. , Perdereau, B. , et al. , 2004. Topical superoxide dismutase reduces post-irradiation breast cancer fibrosis. *J. Cell Mol. Med.* 8,109-116.
- Campos, F. G. , Waitzberg, D. L. , Mucerino, D. R. , et al. , 1996. Protective effects of glutamine enriched diets on acute actinic enteritis. *Nutr. Hosp.* 11,167-177.
- Cao, S. , Black, J. D. , Troutt, A. B. , et al. , 1998. Interleukin 15 offers selective protection from irinotecan-induced intestinal toxicity in a preclinical animal model. *Cancer Res.* 58,3270-3274.
- Cardinale, D. , Colombo, A. , Sandri, M. T. , et al. , 2006. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 114, 2474-2481.
- Carroll, M. P. , Zera, R. T. , Roberts, J. C. , et al. , 1995. Efficacy of radioprotective agents in preventing small and large bowel radiation injury. *Dis. Colon Rectum* 38,716-722.
- Cassady, J. R. , Richter, M. P. , Piro, A. J. , et al. , 1975. Radiation-adriamycin interactions: preliminary clinical observations. *Cancer* 36,946-949.
- Chamberlain, G. , Fox, J. , Ashton, B. , et al. , 2007. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. *Stem Cells* 25, 2739-2749.
- Chapel, A. , Bertho, J. M. , Bensidhoum, M. , et al. , 2003. Mesenchymal stem cells home to injured tissues when co-infused with hematopoietic cells to treat a radiation-induced multi-organ failure syndrome. *J. Gene Med.* 5,1028-1038.
- Chen, A. M. , Obedian, E. , Haffty, B. , 2001a. Breast-conserving therapy in the setting of collagen vascular disease. *Cancer J.* 7,480-491.
- Chen, W. L. , Hwang, J. S. , Hu, T. H. , et al. , 2001b. Lenticular opacities in populations exposed to chronic low-dose-rate gamma radiation from radiocontaminated buildings in Taiwan. *Radiat. Res.* 156,71-77.
- Chen, L. , Brizel, D. M. , Rabbani, Z. N. , et al. , 2004. The protective effect of recombinant human keratinocyte growth factor on radiation-induced pulmonary toxicity in rats. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 60,1520-1529.
- Chertkov, K. S. , 2004. Methods for early treatment of acute radiation disease. *Radiat. Med.* 4,728-739.
- Christensen, H. D. , Haley, T. J. , 1968. Distribution of substance P in the central nervous system and small intestine of the rat after X-irradiation. *Radiat. Res.* 33,588-595.
- Chung, B. , Barbara-Burnham, L. , Barsky, L. , et al. , 2001. Radiosensitivity of thymic interleukin-7 production and thymopoiesis after bone marrow transplantation. *Blood* 98,1601-1606.
- Clark, J. I. , Steele, J. E. , 1992. Phase-separation inhibitors and prevention of selenite cataract. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89,1720-1724.
- Clayton, P. E. , Shalet, S. M. , Price, D. A. , 1988a. Growth response to growth hormone therapy following cranial irradiation. *Eur. J. Pediatr.* 147,593-596.
- Clayton, P. E. , Shalet, S. M. , Price, D. A. , 1988b. Growth response to growth hormone therapy following craniospinal irradiation. *Eur. J. Pediatr.* 147,597-601.
- Cogan, D. G. , Martin, S. F. , Kimura, S. J. , 1949. Atom bomb cataracts. *Science* 110,654.
- Cohen, E. P. , Moulder, J. E. , Fish, B. L. , et al. , 1994. Prophylaxis of experimental bone marrow transplant nephropathy. *J. Lab. Clin. Med.* 124,371-380.
- Cohen, E. P. , Irving, A. A. , Drobyski, W. R. , et al. , 2008. Captopril to mitigate chronic renal failure after hematopoietic stem cell transplantation: a randomized controlled trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 70,

1546-1551.

- Collins, C. A. , Olsen, I. , Zammit, P. S. , et al. , 2005. Stem cell function, self-renewal, and behavioral heterogeneity of cells from the adult muscle satellite cell niche. *Cell* 122,290-301.
- Constine,L. S. , Rubin,P. ,Gregory,P. ,1987. The differential protection by WR2721 of skin versus growing cartilage following irradiation in weanling rats. *Radiat. Res.* 110,61-71.
- Cossu,F. , Rombi, G. , Aresu, G. , et al. ,1991. Radiosensitivity of lymphocyte subpopulations in subjects with systemic lupus erythematosus. An in vitro preliminary study. Radiosensibilità delle sottopopolazioni linfocitarie in soggetti affetti da lupus eritematoso sistemico. Studio preliminare ' in vitro ' . *Minerv. Med.* 82,239-249.
- Cotreau,M. M. , Stonis, L. , Strahs, A. , et al. ,2004. A multiple-dose, safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamic study of oral recombinant human interleukin-11 (oprelvekin). *Biopharm. Drug Dispos.* 25,291-296.
- Craighead,P. S. , Young,S. ,1998. Phase II study assessing the feasibility of using elemental supplements to reduce acute enteritis in patients receiving radical pelvic radiotherapy. *Am. J. Clin. Oncol.* 21,573-578.
- Crawford, L. M. , 2002. New Drug and Biological Drug Products: Evidence Needed to Demonstrate Effectiveness of New Drugs when Human Efficacy Studies are not Ethical or Feasible. Agency: FDA, HHS Action:Final Rule 21 CFR parts 314 and 601. *Federal Register*.Dept. of Health and Human Services 67,37988.
- Cunliffe, P. N. , Mann, J. R. , Cameron, J. H. , et al. , 1975. Radiosensitivity in ataxia telangiectasia. *Br. J. Radiol.* 48,373-376.
- Cuscela,D. ,Coffin,D. ,Lupton,G. P. , et al. ,1996. Protection from radiation-induced alopecia with topical application of nitroxides;fractionated studies. *Cancer J. Sci. Am.* 2,273-278.
- Damron, T. A. ,Spadaro,J. A. ,Horton,J. A. ,et al. ,2004. Combinations of radioprotectants spare radiation-induced damage to the physis. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 426,110-116.
- Damron, T. A. , Horton, J. A. ,Naqvi, A. , et al. , 2006. Combination radioprotectors maintain proliferation better than single agents by decreasing early parathyroid hormone-related protein changes after growth plate irradiation. *Radiat. Res.* 165,350-358.
- Darden Jr. ,E. B. ,Christenberry, K. W. ,Jernigan, M. C. , et al. ,1968. Influence of hypoxia on late somatic effects of radiation in mice. *Radiat. Res.* 35,555.
- Davis,J. G. ,Wan,X. S. ,Ware,J. H. , et al. ,2010. Dietary supplements reduce the cataractogenic potential of proton and HZE-particle radiation in mice. *Radiat. Res.* 173,353-361.
- Delaney, J. P. , Bonsack, M. , Hall, P. , 1992. Intestinal radioprotection by two new agents applied topically. *Ann. Surg.* 216,417-422.
- Delaney, J. P. , Bonsack, M. E. , Felemovicius, I. , 1994a. Radioprotection of the rat small intestine with topical WR-2721. *Cancer* 74,2379-2384.
- Delaney,J. P. ,Bonsack,M. E. ,Felemovicius,I. ,1994b. Misoprostol in the intestinal lumen protects against radiation injury of the mucosa of the small bowel. *Radiat. Res.* 137,405-409.
- Delanian,S. ,Baillet, F. , Huart, J. , et al. ,1994. Successful treatment of radiation-induced fibrosis using liposomal Cu/Zn superoxide dismutase:clinical trial. *Radiother. Oncol.* 32,12-20.
- Delanian,S. ,1998. Striking regression of radiation-induced fibrosis by a combination of pentoxifylline and tocopherol. *Br. J. Radiol.* 71,892-894.
- Delanian, S. , Porcher, R. , Balla-Mekias, S. , et al. , 2003. Randomized, placebo-controlled trial of combined pentoxifylline and tocopherol for regression of superficial radiation-induced fibrosis. *J. Clin. Oncol.* 21,

2545-2550.

- Delanian, S. , Lefaix, J.-L. , 2007. Current management for late normal tissue injury: Radiation-induced fibrosis and necrosis. *Semin. Radiat. Oncol.* 17,99-107.
- Delanian, S. , Chatel, C. , Porcher, R. , Depondt, J. , Lefaix, J. L. , 2011. Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): a phase II trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 80,832-839.
- Delattre, J. Y. , Rosenblum, M. K. , Thaler, H. T. , et al. , 1988. A model of radiation myelopathy in the rat. Pathology, regional capillary permeability changes and treatment with dexamethasone. *Brain* 111, 1319-1336.
- Denekamp, J. , 1975. Residual radiation damage in mouse skin 5 to 8 months after irradiation. *Radiology* 115, 191-195.
- Denekamp, J. , Michael, B. D. , Rojas, A. , et al. , 1982. Radioprotection of mouse skin by WR-2721: the critical influence of oxygen tension. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 8,531-534.
- Denekamp, J. , Stewart, F. A. , Rojas, A. , 1983. Is the outlook grey for WR-2721 as a clinical radioprotector? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 9,1247-1249.
- Dion, M. W. , Hussey, D. H. , Osborne, J. W. , 1989. The effect of pentoxifylline on early and late radiation injury following fractionated irradiation in C3H mice. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 17,101-107.
- Donaldson, S. S. , Glick, J. M. , Wilbur, J. R. , 1974. Adriamycin activating a recall phenomenon after radiation therapy. *Ann. Intern. Med.* 81,407-408.
- Dorr, W. , Bentzen, S. M. , 1999. Late functional response of mouse urinary bladder to fractionated X-irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 75,1307-1315.
- Dorr, W. , Eckhardt, M. , Ehme, A. , et al. , 1998. Pathogenesis of acute radiation effects in the urinary bladder. Experimental results. *Strahlenther. Onkol.* 174 (Suppl. 3),93-95.
- Douglass, H. O. , Milliron, S. , Nava, H. , et al. , 1978. Elemental diet as an adjuvant for patients with locally advanced gastrointestinal cancer receiving radiation therapy: a prospectively randomized study. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 2,682-686.
- Down, J. D. , Laurent, G. J. , McAnulty, R. J. , et al. , 1984. Oxygen-dependent protection of radiation lung damage in mice by WR 2721. *Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med.* 46,597-607.
- Duan, H. F. , Wu, C. T. , Wu, D. L. , et al. , 2003. Treatment of myocardial ischemia with bone marrowderived mesenchymal stem cells overexpressing hepatocyte growth factor. *Mol. Ther.* 8,467-474.
- Durovic, B. , Spasic-Jokic, V. , Durovic, B. , 2008. Influence of occupational exposure to low-dose ionizing radiation on the plasma activity of superoxide dismutase and glutathione level. *Vojnosanit. Pregl.* 65, 613-618.
- Dynlacht, J. R. , Tyree, C. , Valluri, S. , et al. , 2006. Effect of estrogen on radiation-induced cataractogenesis. *Radiat. Res.* 165,9-15.
- Dynlacht, J. R. , Valluri, S. , Lopez, J. , et al. , 2008. Estrogen protects against radiation-induced cataractogenesis. *Radiat. Res.* 170,758-764.
- Elmore, S. , 2007. Apoptosis:a review of programmed cell death. *Toxicol. Pathol.* 35,495-516.
- Empey, L. R. , Papp, J. D. , Jewell, L. D. , et al. , 1992. Mucosal protective effects of vitamin E and misoprostol during acute radiation-induced enteritis in rats. *Dig. Dis. Sci.* 37,205-214.
- Epperly, M. W. , Travis, E. L. , Sikora, C. , et al. , 1999. Magnesium superoxide dismutase (MnSOD) plasmid/liposome pulmonary radioprotective gene therapy: modulation of irradiation-induced mRNA for IL-1, TNF-a, and TGF-b correlates with delay of organizing alveolitis/fibrosis. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 5,43-50.

- Transplant. 5, 204-214.
- Esposito, V. , Linard, C. , Maubert, C. , et al. , 1996. Modulation of gut substance P after whole-body irradiation. A new pathological feature. *Dig. Dis. Sci.* 41, 2070-2077.
- Esposito, V. , Linard, C. , Wysocki, J. , et al. , 1998. A substance P receptor antagonist (FK 888) modifies gut alterations induced by ionizing radiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 74, 625-632.
- Fantone, J. C. , Schrier, D. , Weingarten, B. , 1982. Inhibition of vascular permeability changes in rats by captopril. *J. Clin. Invest.* 69, 1207-1211.
- Farrell, C. L. , Bready, J. V. , Rex, K. L. , et al. , 1998. Keratinocyte growth factor protects mice from chemotherapy and radiation-induced gastrointestinal injury and mortality. *Cancer Res.* 58, 933-939.
- Feldmeier, J. J. , Hampson, N. B. , 2002. A systematic review of the literature reporting the application of hyperbaric oxygen prevention and treatment of delayed radiation injuries: an evidence based approach. *Undersea Hyperb. Med.* 29, 4-30.
- Felemovicius, I. , Bonsack, M. E. , Baptista, M. L. , et al. , 1995. Intestinal radioprotection by vitamin E (alpha-tocopherol). *Ann. Surg.* 222, 504-510.
- Felemovicius, I. , Bonsack, M. E. , Griffin, R. J. , et al. , 1998. Radioprotection of the rat intestinal mucosa by tirilazad. *Int. J. Radiat. Biol.* 73, 219-223.
- Feyer, P. C. , Maranzano, E. , Molassiotis, A. , et al. , 2005. Radiotherapy-induced nausea and vomiting (RINV): antiemetic guidelines. *Support. Care Cancer* 13, 123-128.
- Finkelstein, J. N. , Johnston, C. J. , Baggs, R. , et al. , 1994. Early alterations in extracellular matrix and transforming growth factor beta gene expression in mouse lung indicative of late radiation fibrosis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 28, 621-631.
- Fliedner, T. M. , Graessle, D. , Paulsen, C. , et al. , 2002. Structure and function of bone marrow hemopoiesis: mechanisms of response to ionizing radiation exposure. *Cancer Biother. Radiopharm.* 17, 405-426.
- Forrest, C. R. , O'Donovan, D. A. , Yeung, I. , et al. , 2002. Efficacy of radioprotection in the prevention of radiation-induced craniofacial bone growth inhibition. *Plast. Reconstr. Surg.* 109, 1311-1323.
- Forsgren, S. , Hockerfelt, U. , Norrgard, O. , et al. , 2000. Pronounced substance P innervation in irradiation-induced enteropathy-a study on human colon. *Regul. Pept.* 88, 1-13.
- Fossa, S. D. , Klepp, O. , Norman, N. , 1988. Lack of gonadal protection by medroxyprogesterone acetateinduced transient medical castration during chemotherapy for testicular cancer. *Br. J. Urol.* 62, 449-453.
- Foster, K. J. , Brown, M. S. , Alberti, K. G. , et al. , 1980. The metabolic effects of abdominal irradiation in man with and without dietary therapy with an elemental diet. *Clin. Radiol.* 31, 13-17.
- Francois, J. , Beheydt, J. , 1955. Cataracte par rayons X et cysteamine. *Ophthalmologica* 130, 397-402.
- Francois, S. , Bensidhoum, M. , Mouiseddine, M. , et al. , 2006. Local irradiation not only induces homing of human mesenchymal stem cells at exposed sites but promotes their widespread engraftment to multiple organs:a study of their quantitative distribution after irradiation damage. *Stem Cells* 24, 1020-1029.
- Francois, S. , Mouiseddine, M. , Mathieu, N. , et al. , 2007. Human mesenchymal stem cells favour healing of the cutaneous radiation syndrome in a xenogenic transplant model. *Ann. Hematol.* 86, 1-8.
- Freund, U. , Scholmerich, J. , Siems, H. , et al. , 1987. Unwanted side-effects in using mesalazine (5-aminosalicylic acid)during radiotherapy. *Strahlenther. Onkol.* 163, 678-680.
- Friedlander, P. A. , Bansal, R. , Schwartz, L. , et al. , 2004. Gemcitabine-related radiation recall preferentially involves internal tissue and organs. *Cancer* 100, 1793-1799.
- Fry, T. J. , Mackall, C. L. , 2005. The many faces of IL-7: from lymphopoiesis to peripheral T cell maintenance. *J. Immunol.* 174, 6571-6576.

- Fry, T. J. , Moniuszko, M. , Creekmore, S. , et al. , 2003. IL-7 therapy dramatically alters peripheral T-cell homeostasis in normal and SIV-infected nonhuman primates. *Blood* 101,2294-2299.
- Fry, T. J. , Sinha, M. , Milliron, M. , et al. , 2004. Flt3 ligand enhances thymic-dependent and thymic-independent immune reconstitution. *Blood* 104,2794-2800.
- Fu, Q. , Berbee, M. , Boerma, M. , et al. , 2009. The somatostatin analog SOM230 (pasireotide) ameliorates injury of the intestinal mucosa and increases survival after total body irradiation by inhibiting exocrine pancreatic secretion. *Radiat. Res.* 171,698-707.
- Fuks, Z. , Persaud, R. S. , Alfieri, A. , et al. , 1994. Basic fibroblast growth factor protects endothelial cells against radiation-induced programmed cell death in vitro and in vivo. *Cancer Res.* 54,2582-2590.
- Gauter-Fleckenstein, B. , Fleckenstein, K. , Owzar, K. , et al. , 2008. Comparison of two Mnporphyrin-based mimics of superoxide dismutase in pulmonary radioprotection. *Free Radic. Biol. Med.* 44,982-989.
- Geng, L. , Hanson, W. R. , Malkinson, F. D. , 1992. Topical or systemic 16,16 dm prostaglandin E2 or WR-2721(WR-1065)protects mice from alopecia after fractionated irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 61,533-537.
- Geraci, J. P. , Mariano, M. S. , Jackson, K. L. , 1993. Amelioration of radiation nephropathy in rats by dexamethasone treatment after irradiation. *Radiat. Res.* 134,86-93.
- Geraci, J. P. , Sun, M. C. , Mariano, M. S. , 1995. Amelioration of radiation nephropathy in rats by postirradiation treatment with dexamethasone and/or captopril. *Radiat. Res.* 143,58-68.
- Giambarresi, L. I. , Walker, R. I. , 1989. Prospects for radioprotection. *Med. Conseq. Nucl. War.* 1,245-273.
- Gillis, P. , Savla, U. , Volpert, O. V. , et al. , 1999. Keratinocyte growth factor induces angiogenesis and protects endothelial barrier function. *J. Cell Sci.* 112,2049-2057.
- Giotopoulos, G. , Symonds, R. P. , Foweraker, K. , et al. , 2007. The late radiotherapy normal tissue injury phenotypes of telangiectasia, fibrosis and atrophy in breast cancer patients have distinct genotype-dependent causes. *Br. J. Cancer* 96,1001-1007.
- Glantz, M. J. , Burger, P. C. , Friedman, A. H. , et al. , 1994. Treatment of radiation-induced nervous system injury with heparin and warfarin. *Neurology* 44,2020-2027.
- Gleeson, H. K. , Darzy, K. , Shalet, S. M. , 2002. Late endocrine, metabolic and skeletal sequelae following treatment of childhood cancer. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 16,335-348.
- Goddu, S. M. , Narra, V. R. , Harapanhalli, R. S. , et al. , 1996. Radioprotection by DMSO against the biological effects of incorporated radionuclides in vivo-comparison with other radioprotectors and evidence for indirect action of Auger electrons. *Acta Oncol.* 35,901-907.
- Goel, H. C. , Samanta, N. , Kannan, K. , et al. , 2006. Protection of spermatogenesis in mice against gamma ray induced damage byHippophae rhamnoides. *Andrologia* 38,199-207.
- Gonzalez, J. , Kumar, A. J. , Conrad, C. A. , et al. , 2007. Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 67,323-326.
- Gosden, R. G. , Wade, J. C. , Fraser, H. M. , et al. , 1997. Impact of congenital or experimental hypogonadotrophism on the radiation sensitivity of the mouse ovary. *Hum. Reprod.* 12,2483-2488.
- Gothard, L. , Cornes, P. , Earl, J. , et al. , 2004. Double-blind placebo-controlled randomised trial of vitamin E and pentoxifylline in patients with chronic arm lymphoedema and fibrosis after surgery and radiotherapy for breast cancer. *Radiother. Oncol.* 73,133-139.
- Gothard, L. , Cornes, P. , Brooker, S. , et al. , 2005. Phase II study of vitamin E and pentoxifylline in patients with late side effects of pelvic radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 75,334-341.
- Gotoff, S. P. , Amirmokri, E. , Liebner, E. J. , 1967. Ataxia telangiectasia neoplasia, untoward response to X-irradiation and tuberous sclerosis. *Am. J. Dis. Child.* 114,617-625.

- Gray, D. H. , Seach, N. , Ueno, T. , et al. , 2006. Developmental kinetics, turnover, and stimulatory capacity of thymic epithelial cells. *Blood* 108, 3777-3785.
- Grinevich, I. , Martynenko, S. V. , 1995. Endocrine function of the thymus and ionizing radiation. *Endokrinnaia funktsii timusa i ioniziruiushchaya radiatsii. Radiats. Biol. Radioecol.* 35, 391-404.
- Gross, N. J. , 1980. Experimental radiation pneumonitis. IV. Leakage of circulatory proteins onto the alveolar surface. *J. Lab. Clin. Med.* 95, 19-31.
- Gross, N. J. , Narine, K. R. , Wade, R. , 1988. Protective effect of corticosteroids on radiation pneumonitis in mice. *Radiat. Res.* 113, 112-119.
- Gross, N. J. , Holloway, N. O. , Narine, K. R. , 1991. Effects of some nonsteroidal anti-inflammatory agents on experimental radiation pneumonitis. *Radiat. Res.* 127, 317-324.
- Guo, H. , Wolfe, D. , Epperly, M. W. , et al. , 2003. Gene transfer of human manganese superoxide dismutase protects small intestinal villi from radiation injury. *J. Gastrointest. Surg.* 7, 229-236.
- Hagemann, R. F. , Evans, T. C. , Riley, E. F. , 1970. Modification of radiation effect on the eye by topical application of dimethyl sulfoxide. *Radiat. Res.* 44, 368-378.
- Hall, E. J. , Giaccia, A. J. , 2006. *Radiobiology for the Radiologist*. Lippincott, Williams and Wilkins, New York.
- Hall, J. E. , Martin, K. A. , Whitney, H. A. , et al. , 1994. Potential for fertility with replacement of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone in long term female survivors of cranial tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 79, 1166-1172.
- Halnan, K. E. , 1962. The effect of corticosteroids on the radiation skin reaction. A random trial to assess the value of local application of prednisolone and neomycin ointment after X-ray treatment of basal cell carcinoma. *Br. J. Radiol.* 35, 403-408.
- Halpern, J. , Kishel, S. P. , Park, J. , et al. , 1984. Radiation induced brain edema in primates, studied with sequential brain cat scanning and histopathology. Protective effect of sodium meclofenamate. A preliminary report. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 45, 463-470.
- Hancock, S. L. , Chung, R. T. , Cox, R. S. , et al. , 1991. Interleukin 1 beta initially sensitizes and subsequently protects murine intestinal stem cells exposed to photon radiation. *Cancer Res.* 51, 2280-2285.
- Hanna, C. , O'Brien, J. E. , 1963. Effect of AET on gamma-ray radiation cataracts. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 142, 198-205.
- Hanson, W. R. , Thomas, C. , 1983. 16,16-Dimethyl prostaglandin E2 increases survival of murine intestinal stem cells when given before photon radiation. *Radiat. Res.* 96, 393-398.
- Hanson, W. R. , Pelka, A. E. , Nelson, A. K. , et al. , 1992. Subcutaneous or topical administration of 16,16-dimethyl prostaglandin E2 protects from radiation-induced alopecia in mice. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 23, 333-337.
- Harapanhalli, R. S. , Narra, V. R. , Yaghmai, V. , et al. , 1994. Vitamins as radioprotectors in vivo. II. Protection by vitamin A and soybean oil against radiation damage caused by internal radionuclides. *Radiat. Res.* 139, 115-122.
- Hauer-Jensen, M. , Sauer, T. , Berstad, T. , et al. , 1985. Influence of pancreatic secretion on late radiation enteropathy in the rat. *Acta Radiol. Oncol.* 24, 555-560.
- Hauer-Jensen, M. , Fink, L. M. , Wang, J. , 2004. Radiation injury and the protein C pathway. *Crit. Care Med.* 32, S325-S330.
- Haydout, V. , Bourgier, C. , Pocard, M. , et al. , 2007. Pravastatin inhibits the Rho/CCN2/extracellular matrix cascade in human fibrosis explants and improves radiation-induced intestinal fibrosis in rats. *Clin. Cancer Res.* 13, 5331-5340.

- Hecht, F. , Hecht, B. K. , 1990. Cancer in ataxia-telangiectasia patients. *Cancer Genet. Cytogenet.* 46,9-19.
- Henderson, M. A. , Valluri, S. , DesRosiers, C. , et al. , 2009. Effect of gender on radiation-induced cataractogenesis. *Radiat. Res.* 172,129-133.
- Henderson, M. A. , Valluri, S. , Garrett, J. , et al. , 2010. Effects of estrogen and gender on cataractogenesis induced by high-LET radiation. *Radiat. Res.* 173,191-196.
- Hendry, J. H. , 1978. The tolerance of mouse tails to necrosis after repeated irradiation with X rays. *Br. J. Radiol.* 51,808-813.
- Hendry, J. H. , 1979. Quantitation of the radiotherapeutic importance of naturally-hypoxic normal tissues from collated experiments with rodents using single doses. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 5,971-976.
- Hendry, J. H. , Jiang, T. N. , 1994. Differential radiosensitising effect of the scid mutation among tissues, studied using high and low dose rates: implications for prognostic indicators in radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 33,209-216.
- Herman, E. H. , Zhang, J. , Rifai, N. , et al. , 2001. The use of serum levels of cardiac troponin T to compare the protective activity of dextrazoxane against doxorubicin-and mitoxantrone-induced cardiotoxicity. *CancerChemother. Pharmacol.* 48,297-304.
- Hockerfelt, U. , Franzen, L. , Kjorell, U. , et al. , 2000. Parallel increase in substance P and VIP in rat duodenum in response to irradiation. *Peptides* 21,271-281.
- Holsclaw, D. S. , Rothstein, H. , Medvedovsky, C. , Worgul, B. V. , 1994. Modulating radiation cataractogenesis by hormonally manipulating lenticular growth kinetics. *Exp. Eye Res.* 59,291-296.
- Hopewell, J. W. , Robbins, M. E. , Van den Aardweg, G. J. , et al. , 1993. The modulation of radiationinduced damage to pig skin by essential fatty acids. *Br. J. Cancer* 68,1-7.
- Hopewell, J. W. , Van den Aardweg, G. J. , Morris, G. M. , et al. , 1994a. Amelioration of both early and late radiation-induced damage to pig skin by essential fatty acids. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 30, 1119-1125.
- Hopewell, J. W. , Van den Aardweg, G. J. M. J. , Morris, G. M. , et al. , 1994b. Unsaturated lipids as modulators of radiation damage in nomral tissues. In: Horrobin, D. F. (Ed.), *New Approaches to Cancer Treatment*. Churchill Communications, London, pp. 99-106.
- Hornsey, S. , Myers, R. , Jenkinson, T. , 1990. The reduction of radiation damage to the spinal cord by postirradiation administration of vasoactive drugs. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 18,1437-1442.
- Houchen, C. W. , George, R. J. , Sturmoski, M. A. , et al. , 1999. FGF-2 enhances intestinal stem cell survival and its expression is induced after radiation injury. *Am. J. Physiol.* 39,G249-G258.
- Howarth, G. S. , Fraser, R. , Frisby, C. L. , et al. , 1997. Effects of insulin-like growth factor-I administration on radiation enteritis in the rat. *Scand. J. Gastroenterol.* 32,1118-1124.
- Hunter, R. D. , Stewart, J. G. , 1977. The tolerance of re-irradiation of heavily irradiated human skin. *Br. J. Radiol.* 50,573-575.
- Hwang, J. M. , Chan, D. C. , Chang, T. M. , et al. , 2003. Effects of oral arginine and glutamine on radiation-induced injury in the rat. *J. Surg. Res.* 109,149-154.
- ICRP, 1999. Genetic susceptibility to cancer. ICRP Publication 79. *Ann. ICRP* 28(1/2).
- Ina, Y. , Tanooka, H. , Yamada, T. , et al. , 2005. Suppression of thymic lymphoma induction by life-long low-dose-rate irradiation accompanied by immune activation in C57BL/6 mice. *Radiat. Res.* 163,153-158.
- Irwin, B. C. , Gupta, R. , Kim, K. , et al. , 2006. Calcium channel blockers may radiosensitize patients to radiation proctitis while statins, NSAIDs may radioprotect:a case-control study (abstr.). *Gastroenterology* 130 (Suppl. 2),A460.

- Ismail,S. ,Dienstbier,Z. ,Soliman,A. M. ,et al. ,1971. Amino-ethyl-isothiouronium bromide H Br (AET)as a radioprotective substance for the lens. Bull. Ophthalmol. Soc. Egypt 64,389-394.
- Ito,H. ,Meistrich,M. L. ,Barkley,T. ,et al. ,1986. Protection of acute and late radiation damage of the gastrointestinal tract by WR-2721. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 12,211-219.
- Ito,K. ,Hirao,A. ,Arai,F. ,et al. ,2006. Reactive oxygen species act through p38 MAPK to limit the lifespan of hematopoietic stem cells. Nat. Med. 12,446-451.
- Jaal,J. ,Dorr,W. ,2007. Effect of recombinant human keratinocyte growth factor (rHuKGF, Palifermin) on radiation-induced mouse urinary bladder dysfunction. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 69,528-533.
- Jackson,K. A. ,Majka,S. M. ,Wang,H. ,et al. ,2001. Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells. J. Clin. Invest. 107,1395-1402.
- Jagetia,G. C. ,Venkatesh,P. ,Baliga,M. S. ,2003. Evaluation of the radioprotective effect of Aegle marmelos (L.) Correa in cultured human peripheral blood lymphocytes exposed to different doses of gamma-radiation;a micronucleus study. Mutagenesis 18,387-393.
- Jarrell,J. ,YoungLai,E. V. ,McMahon,A. ,et al. ,1987. Effects of ionizing radiation and pretreatment with [D-Leu<sup>6</sup>, des-Gly<sup>10</sup>]luteinizing hormone-releasing hormone ethylamide on developing rat ovarian follicles. Cancer Res. 47,5005-5008.
- Jarrell,J. ,YoungLai,E. V. ,McMahon,A. ,et al. ,1989. The effect of medroxyprogesterone acetate (Provera)on ovarian radiosensitivity. Am. J. Obstet. Gynecol. 160,990-994.
- Kamischke,A. ,Kuhlmann,M. ,Weinbauer,G. F. ,et al. ,2003. Gonadal protection from radiation by GnRH antagonist or recombinant human FSH; a controlled trial in a male nonhuman primate (Macaca fascicularis).J. Endocrinol. 179,183-194.
- Kang,S. K. ,Rabbani,Z. N. ,Folz,R. J. ,et al. ,2003. Overexpression of extracellular superoxide dismutase protects mice from radiation-induced lung injury. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 57,1056-1066.
- Karslioglu,I. ,Ertekin,M. V. ,Kocer,I. ,et al. ,2004. Protective role of intramuscularly administered vitamin E on the levels of lipid peroxidation and the activities of antioxidant enzymes in the lens of rats made cataractous with gamma-irradiation. Eur. J. Ophthalmol. 14,478-485.
- Kaushansky,K. ,2006. Lineage-specific hematopoietic growth factors. N. Engl. J. Med. 354,2034-2045.
- Keefe,D. M. ,Schubert,M. M. ,Elting,L. S. ,et al. ,2007. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. Cancer 109,820-831.
- Keelan,M. ,Walker,K. ,Cheeseman,C. I. ,et al. ,1992. Two weeks of oral synthetic E2 prostaglandin (enprostil)improves the intestinal morphological but not the absorptive response in the rat to abdominal irradiation. Digestion 53,101-107.
- Kenins,L. ,Gill,J. W. ,Boyd,R. L. ,et al. ,2008. Intrathymic expression of Flt3 ligand enhances thymic recovery after irradiation. J. Exp. Med. 205,523-531.
- Keskek,M. ,Gocmen,E. ,Kilic,M. ,et al. ,2006. Increased expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) in radiation-induced small bowel injury in rats. J. Surg. Res. 135,76-84.
- Khan,A. M. ,Birk,J. W. ,Anderson,J. C. ,et al. ,2000. A prospective randomized placebo-controlled double-blinded pilot study of misoprostol rectal suppositories in the prevention of acute and chronic radiation proctitis syndrome in prostate cancer patients. Am. J. Gastroenterol. 95,1961-1966.
- Khan,M. A. ,Van Dyk,J. ,Yeung,I. W. ,et al. ,2003. Partial volume rat lung irradiation; assessment of early DNA damage in different lung regions and effect of radical scavengers. Radiother. Oncol. 66,95-102.
- Khan,W. B. ,Shui,C. ,Ning,S. ,et al. ,1997. Enhancement of murine intestinal stem cell survival after irradiation by keratinocyte growth factor. Radiat. Res. 148,248-253.

- Kilic, D. , Egehan, I. , Ozenirler, S. , et al. , 2000. Double-blinded, randomized, placebo-controlled study to evaluate the effectiveness of sulphasalazine in preventing acute gastrointestinal complications due to radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 57,125-129.
- Kim, J. H. , Brown, S. L. , Kolozsvary, A. , et al. , 2004. Modification of radiation injury by ramipril, inhibitor of angiotensin-converting enzyme, on optic neuropathy in the rat. *Radiat. Res.* 161,137-142.
- Klimberg, V. S. , Souba, W. W. , Olson, D. J. , et al. , 1990. Prophylactic glutamine protects intestinal mucosa from radiation injury. *Cancer* 66,62-68.
- Klucinski, P. , Wojcik, A. , Grabowska-Bochenek, R. , et al. , 2008. Erythrocyte antioxidant parameters in workers occupationally exposed to low levels of ionizing radiation. *Ann. Agric. Environ. Med.* 15,9-12.
- Knox, S. J. , Fowler, S. , Marquez, C. , et al. , 1994. Effect of filgrastim (G-CSF) in Hodgkin's disease patients treated with radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 28,445-450.
- Kobayashi, S. , Kasuya, M. , Ishii, Y. , et al. , 1992. Effects of 2-mercaptopropionylglycine on the development of X-ray-induced cataract in rats. *Curr. Eye Res.* 11,1099-1103.
- Kobayashi, S. , Kasuya, M. , Shimizu, K. , et al. , 1993. Glutathione isopropyl ester (YM737) inhibits the progression of X-ray-induced cataract in rats. *Curr. Eye Res.* 12,115-122.
- Kocer, I. , Taysi, S. , Ertekin, M. V. , et al. , 2007. The effect of L-carnitine in the prevention of ionizing radiation-induced cataracts:a rat model. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 245,588-594.
- Koch, H. R. , Kremer, F. , Linner, E. , et al. , 1974. On the influence of a monolateral carotid ligation upon the formation of radiation cataract in rats. *Ophthalmol. Res.* 6,175-182.
- Kodama, T. , Reddy, V. N. , Giblin, F. , et al. , 1983. Scanning electron microscopy of X-ray-induced cataract in mice on normal and galactose diet. *Ophthalmol. Res.* 15,324-333.
- Koenig, T. R. , Wolff, D. , Mettler, F. A. , et al. , 2001. Skin injuries from fluoroscopically guided procedures: part 1,characteristics of radiation injury. *AJR Am. J. Roentgenol.* 177,3-11.
- Koh, W. J. , Stelzer, K. J. , Peterson, L. M. , et al. , 1995. Effect of pentoxifylline on radiation-induced lung and skin toxicity in rats. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 31,71-77.
- Kojima, S. , Ishida, H. , Takahashi, M. , et al. , 2002. Elevation of glutathione induced by low-dose gamma rays and its involvement in increased natural killer activity. *Radiat. Res.* 157,275-280.
- Kolesnick, R. , Fuks, Z. , 2003. Radiation and ceramide-induced apoptosis. *Oncogene* 22,5897-5906.
- Komaki, R. , Lee, J. S. , Milas, L. , et al. , 2004. Effects of amifostine on acute toxicity from concurrent chemotherapy and radiotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer: report of a randomized comparative trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 58,1369-1377.
- Kouvaris, J. , Kouloulias, V. , Malas, E. , et al. , 2003. Amifostine as radioprotective agent for the rectal mucosa during irradiation of pelvic tumors. A phase II randomized study using various toxicity scales and rectosigmoidoscopy. *Strahlenther. Onkol.* 179,167-174.
- Kozelsky, T. F. , Meyers, G. E. , Sloan, J. A. , et al. , 2003. Phase III double-blind study of glutamine versus placebo for the prevention of acute diarrhea in patients receiving pelvic radiation therapy. *J. Clin. Oncol.* 21,1669-1674.
- Kremer, L. C. , Van Dalen, E. C. , Offringa, M. , et al. , 2001. Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children:long-term follow-up study. *J. Clin. Oncol.* 19,191-196.
- Kruse, J. J. , Strootman, E. G. , Wondergem, J. , et al. , 2003. Effects of amifostine on radiation-induced cardiac damage. *Acta Oncol.* 42,4-9.
- Kumar, A. , Uma Devi, P. , 1983. Chemical radiation protection of ovarian follicles of mice by MPG (2-mercaptopropionylglycine). *J. Nucl. Med. Allied Sci.* 27,9-12.

- Kumar, K. S. , Vaishnav, Y. N. , Weiss, J. F. , 1988. Radioprotection by antioxidant enzymes and enzyme mimetics. *Pharmacol. Ther.* 39,301-309.
- Kumar, K. S. , Srinivasan, V. , Palazzolo, D. , et al. , 1997. Synergistic protection of irradiated mice by a combination of iloprost and misoprostol. *Adv. Exp. Med. Biol.* 400B,831-839.
- Kumar, K. S. , Srinivasan, V. , Toles, R. , et al. , 2002a. Nutritional approaches to radioprotection: vitamin E. *Mil. Med.* 167,57-59.
- Kumar, K. S. , Srinivasan, V. , Toles, R. E. , et al. , 2002b. High-dose antibiotic therapy is superior to a 3-drug combination of prostanoids and lipid A derivative in protecting irradiated canines. *J. Radiat. Res.* 43,361-370.
- Kumar, K. S. , Ghosh, S. P. , Hauer-Jensen, M. , 2009. Gamma-tocotrienol: potential as a countermeasure against radiological threat. In: Watson, R. R. , Preedy, V. R. (Eds. ), *Tocotrienols : Vitamin E Beyond Tocopherols*. CRC Press, Boca Raton, FL, pp. 379-398.
- Kumar, P. , Gao, Q. , Ning, Y. , et al. , 2008. Arsenic trioxide enhances the therapeutic efficacy of radiation treatment of oral squamous carcinoma while protecting bone. *Mol. Cancer Ther.* 7,2060-2069.
- Kurdoglu, B. , Wilson, G. , Parchuri, N. , et al. , 1994. Protection from radiation-induced damage to spermatogenesis by hormone treatment. *Radiat. Res.* 139,97-102.
- La Scala, G. C. , O'Donovan, D. A. , Yeung, I. , et al. , 2005. Radiation-induced craniofacial bone growth inhibition: efficacy of cytoprotection following a fractionated dose regimen. *Plast. Reconstr. Surg.* 115,1973-1985.
- Lai, Y. G. , Gelfanov, V. , Gelfanova, V. , et al. , 1999. IL-15 promotes survival but not effector function differentiation of CD8+TCRalpha/beta+intestinal intraepithelial lymphocytes. *J. Immunol.* 163,5843-5850.
- Langan, A. R. , Khan, M. A. , Yeung, I. W. , et al. , 2006. Partial volume rat lung irradiation: the protective/ mitigating effects of Eukarion-189,a superoxide dismutase-catalase mimetic. *Radiother. Oncol.* 79,231-238.
- Langell, J. , Jennings, R. , Clark, J. , et al. , 2008. Pharmacological agents for the prevention and treatment of toxic radiation exposure in spaceflight. *Aviat. Space Environ. Med.* 79,651-660.
- Laufs, U. , 2003. Beyond lipid-lowering: effects of statins on endothelial nitric oxide. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 58, 719-731.
- Le Blanc, K. , 2003. Immunomodulatory effects of fetal and adult mesenchymal stem cells. *Cyotherapy* 5, 485-489.
- Lefaix, J. L. , Daburon, F. , Tricaud, Y. , 1992. Evolution radiopathologique spontanee et apres traitement medical dans deux models da'ccident dirradiation localisee (Spontaneous radiopathological evolution before and after medical treatment in two models of localized irradiation). *Bull. Cancer Radiother.* 79,189-198.
- Lefaix, J. L. , Delanian, S. , Leplat, J. J. , et al. , 1996. Successful treatment of radiation-induced fibrosis using Cu/ZN-SOD and Mn-SOD;an experimental study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 35,305-312.
- Lefaix, J. L. , Delanian, S. , Vozenin, M. C. , et al. , 1999. Striking regression of subcutaneous fibrosis induced by high doses of gamma rays using a combination of pentoxifylline and alpha-tocopherol:an experimental study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 43,839-847.
- Leigh, B. R. , Khan, W. , Hancock, S. L. , et al. , 1995. Stem cell factor enhances the survival of murine intestinal stem cells after photon irradiation. *Radiat. Res.* 142,12-15.
- Leiper, A. D. , Stanhope, R. , Kitching, P. , et al. , 1987. Precocious and premature puberty associated with treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *Arch. Dis. Child* 62,1107-1112.
- Li, Y. Q. , Ballinger, J. R. , Nordal, R. A. , et al. , 2001. Hypoxia in radiation-induced blood-spinal cord barrier breakdown. *Cancer Res.* 61,3348-3354.
- Lindegaard, J. C. , Grau, C. , 2000. Has the outlook improved for amifostine as a clinical radioprotector?. *Radiother. Oncol.* 57,113-118.

- Lissett, C. A. , Saleem, S. , Rahim, A. , et al. , 2001. The impact of irradiation on growth hormone responsiveness to provocative agents is stimulus dependent: results in 161 individuals with radiation damage to the somatotropic axis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86,663-668.
- Littley, M. D. , Shalet, S. M. , Beardwell, C. G. , et al. , 1989. Radiation-induced hypopituitarism is dose-dependent. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 31,363-373.
- Liu, H. , Xiong, M. , Xia, Y. F. , et al. , 2009. Studies on pentoxifylline and tocopherol combination for radiation-induced heart disease in rats. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 73,1552-1559.
- Livesey, J. C. , Wiens, L. W. , Von Seggern, D. J. , et al. , 1995. Inhibition of radiation cataractogenesis by WR-77913. *Radiat. Res.* 141,99-104.
- Lugering, N. , Kucharzik, T. , Maaser, C. , et al. , 1999. Interleukin-15 strongly inhibits interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 production in human colonic epithelial cells. *Immunology* 98, 504-509.
- MacVittie, T. J. , Weiss, J. F. , Browne, D. , 1996. Consensus summary on the treatment of radiation injuries. In: MacVittie, T. J. , Weiss, J. F. , Browne, D. (Eds.), *Advances in the Treatment of Radiation Injuries*. Pergamon, Elsevier Science Inc. ,Tarrytown, NY, pp. 325-346.
- Malkinson, F. D. , Geng, L. , Hanson, W. R. , 1993. Prostaglandins protect against murine hair injury produced by ionizing radiation or doxorubicin. *J. Invest. Dermatol.* 101,135S-137S.
- Mao, X. W. , Crapo, J. D. , Mekonnen, T. , et al. , 2009. Radioprotective effect of a metalloporphyrin compound in rat eye model. *Curr. Eye Res.* 34,62-72.
- Maranzano, E. , Feyer, P. C. , Molassiotis, A. , et al. , 2005. Evidence-based recommendations for the use of antiemetics in radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 76,227-233.
- Martenson, J. A. , Hyland, G. , Moertel, C. G. , et al. , 1996. Olsalazine is contraindicated during pelvic radiation therapy:results of a double-blind randomized clinical trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 35,299-303.
- Martins, A. N. , Severance, R. E. , Henry, J. M. , et al. , 1979. Experimental delayed radiation necrosis of the brain. Part 1:effect of early dexamethasone treatment. *J. Neurosurg.* 51,587-596.
- Mastromarino, A. , Wilson, R. , 1976a. Antibiotic radioprotection of mice exposed to supralethal wholebody irradiation independent of antibacterial activity. *Radiat. Res.* 68,329-338.
- Mastromarino, A. J. , Wilson, R. , 1976b. Increased intestinal mucosal turnover and radiosensitivity to supralethal whole-body irradiation resulting from cholic acid-induced alterations of the intestinal microecology of germfree CFW mice. *Radiat. Res.* 66,393-400.
- Matsubara, J. , Turcanu, V. , Poindron, P. , et al. , 2000. Immune effects of low-dose radiation; short-term induction of thymocyte apoptosis and long-term augmentation of T-cell-dependent immune responses. *Radiat. Res.* 153,332-338.
- McArdle, A. H. , 1994. Elemental diets in treatment of gastrointestinal injury. *Adv. Biosci.* 94,201-206.
- McArdle, A. H. , Reid, E. C. , Laplante, M. P. , et al. , 1986. Prophylaxis against radiation injury. The use of elemental diet prior to and during radiotherapy for invasive bladder cancer and in early postoperative feeding following radical cystectomy and ileal conduit. *Arch. Surg.* 121,879-885.
- McChesney, S. L. , Gillette, E. L. , Orton, E. C. , 1988. Canine cardiomyopathy after whole heart and partial lung irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 14,1169-1174.
- Meecham, W. J. , Char, D. H. , Kroll, S. , et al. , 1994. Anterior segment complications after helium ion radiation therapy for uveal melanoma. *Radiation cataract. Arch. Ophthalmol.* 112,197-203.
- Meistrich, M. L. , Shetty, G. , 2008. Hormonal suppression for fertility preservation in males and females. *Reproduction* 136,691-701.

- Meistrich, M. L., Finch, M. V., Hunter, N., et al., 1984. Protection of spermatogonial survival and testicular function by WR-2721 against high and low doses of radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 10, 2099-2107.
- Meistrich, M. L., Wilson, G., Huhtaniemi, I., 1999. Hormonal treatment after cytotoxic therapy stimulates recovery of spermatogenesis. *Cancer Res.* 59, 3557-3560.
- Meistrich, M. L., Wilson, G., Kangasniemi, M., et al., 2000. Mechanism of protection of rat spermatogenesis by hormonal pretreatment: stimulation of spermatogonial differentiation after irradiation. *J. Androl.* 21, 464-469.
- Menard, C., Camphausen, K., Muanza, T., et al., 2003. Clinical trial of endorectal amifostine for radioprotection in patients with prostate cancer: rationale and early results. *Semin. Radiat. Oncol.* 30, 63-67.
- Menard, T. W., Osgood, T. B., Clark, J. I., et al., 1986. Radioprotection against cataract formation by WR-77913 in gamma-irradiated rats. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 12, 1483-1486.
- Mennie, A. T., Dalley, V. M., Dinneen, L. C., et al., 1975. Treatment of radiation-induced gastrointestinal distress with acetylsalicylate. *Lancet* 2, 942-943.
- Mericq, M. V., Eggers, M., Avila, A., et al., 2000. Near final height in pubertal growth hormone (GH)-deficient patients treated with GH alone or in combination with luteinizing hormonereleasing hormone analog: results of a prospective, randomized trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 569-573.
- Metz, J. M., Smith, D., Mick, R., et al., 2004. A phase I study of topical Tempol for the prevention of alopecia induced by whole brain radiotherapy. *Clin. Cancer Res.* 10, 6411-6417.
- Meydani, S. N., 1991. Dietary modulation of the immune response in the aged. *Age* 14, 108-115.
- Meyn, R. E., Milas, L., Ang, K. K., 2009. The role of apoptosis in radiation oncology. *Int. J. Radiat. Biol.* 85, 107-115.
- Michałowski, A. S., 1994. On radiation damage to normal tissues and its treatment. II. Anti-inflammatory drugs. *Acta Oncol.* 33, 139-157.
- Min, D., Taylor, P. A., Panoskaltsis-Mortari, A., et al., 2002. Protection from thymic epithelial cell injury by keratinocyte growth factor: a new approach to improve thymic and peripheral T-cell reconstitution after bone marrow transplantation. *Blood* 99, 4592-4600.
- Molteni, A., Moulder, J. E., Cohen, E. F., et al., 2000. Control of radiation-induced pneumopathy and lung fibrosis by angiotensin-converting enzyme inhibitors and an angiotensin II type 1 receptor blocker. *Int. J. Radiat. Biol.* 76, 523-532.
- Moniuszko, M., Fry, T., Tsai, W. P., et al., 2004. Recombinant interleukin-7 induces proliferation of naïve macaque CD4+ and CD8+ T cells in vivo. *J. Virol.* 78, 9740-9749.
- Monobe, M., Hino, M., Sumi, M., et al., 2005. Protective effects of melatonin on gamma-ray induced intestinal damage. *Int. J. Radiat. Biol.* 81, 855-860.
- Morgenstern, L., Hiatt, N., 1967. Injurious effect of pancreatic secretions on postradiation enteropathy. *Gastroenterology* 53, 923-929.
- Morgenstern, L., Patin, C. S., Krohn, H. L., et al., 1970. Prolongation of survival in lethally irradiated dogs. *Arch. Surg.* 101, 586-589.
- Morikawa, S., Takabe, W., Mataki, C., et al., 2002. The effect of statins on mRNA levels of genes related to inflammation, coagulation, and vascular constriction in HUVEC. Human umbilical vein endothelial cells. *J. Atheroscler. Thromb.* 9, 178-183.
- Morita, Y., Perez, G. I., Paris, F., et al., 2000. Oocyte apoptosis is suppressed by disruption of the acid sphingomyelinase gene or by sphingosine-1-phosphate therapy. *Nat. Med.* 6, 1109-1114.
- Morgan, J. L., Holcombe, T. M., Morrissey, R. W., 1968. Radiation reaction in ataxia telangiectasia. *Am. J. Hum. Genet.* 22, 224-232.

- J. Dis. Child. 116,557-558.
- Morris, I. D. , Delec, J. I. , Hendry, J. H. , et al. , 1988. Lack of protection by oestrogen from radiation-induced testicular damage in the rat. Radiother. Oncol. 11,83-89.
- Morris, M. M. , Powell, S. N. , 1997. Irradiation in the setting of collagen vascular disease: Acute and late complications. J. Clin. Oncol. 15,2728-2735.
- Moser, E. C. , Noordijk, E. M. , Van Leeuwen, F. E. , et al. , 2006. Long-term risk of cardiovascular disease after treatment for aggressive non-Hodgkin lymphoma. Blood 107,2912-2919.
- Mouiseddine, M. , Francois, S. , Semont, A. , et al. , 2007. Human mesenchymal stem cells home specifically to radiation-injured tissues in a non-obese diabetes/severe combined immunodeficiency mouse model. Br. J. Radiol. 80 (Suppl.) ,S49-S55.
- Moulder, J. E. , Lo, P. S. , Fischer, J. J. , 1977. Effect of the radioprotective drugs MEA, DMSO, and WR-2721 on tumor control and skin tolerance in the rat. Cancer Treat. Rep. 61,825-833.
- Moulder, J. E. , Fish, B. L. , Cohen, E. P. , et al. , 1996. Angiotensin II receptor antagonists in the prevention of radiation nephropathy. Radiat. Res. 146,106-110.
- Moulder, J. E. , Fish, B. L. , Cohen, E. P. , 1993. Treatment of radiation nephropathy with ACE inhibitors. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 27,93-99.
- Moulder, J. E. , Robbins, M. E. , Cohen, E. P. , et al. , 1998. Pharmacologic modification of radiation-induced late normal tissue injury. Cancer Treat. Res. 93,129-151.
- Moulder, J. E. , Fish, B. L. , Regner, K. R. , et al. , 2002. Retinoic acid exacerbates experimental radiation nephropathy. Radiat. Res. 157,199-203.
- Moulder, J. E. , Fish, B. L. , Cohen, E. P. , 2007. Treatment of radiation nephropathy with ACE inhibitors and AII type-1 and type-2 receptor antagonists. Curr. Pharm. Des. 13,1317-1325.
- Movsas, B. , Scott, C. , Langer, C. , et al. , 2005. Randomized trial of amifostine in locally advanced nonsmall-cell lung cancer patients receiving chemotherapy and hyperfractionated radiation: Radiation Therapy OncologyGroup Trial 98-01. J. Clin. Oncol. 23,2145-2154.
- Mozdarani, H. , Ghoraeani, P. , 2008. Modulation of gamma-ray-induced apoptosis in human peripheral blood leukocytes by famotidine and vitamin C. Mutat. Res. 649,71-78.
- Murley, J. S. , Nantajit, D. , Baker, K. L. , et al. , 2008. Maintenance of manganese superoxide dismutase (SOD2)-mediated delayed radioprotection induced by repeated administration of the free thiol form of amifostine. Radiat. Res. 169,495-505.
- Muscoli, C. , Cuzzocrea, S. , Riley, D. P. , et al. , 2003. On the selectivity of superoxide dismutase mimetics and its importance in pharmacological studies. Br. J. Pharmacol. 140,445-460.
- Myrehaug, S. , Pintilie, M. , Tsang, R. , et al. , 2008. Cardiac morbidity following modern treatment for Hodgkin lymphoma: supra-additive cardiotoxicity of doxorubicin and radiation therapy. Leuk. Lymphoma 49,1486-1493.
- Nieder, C. , Price, R. E. , Rivera, B. , et al. , 2005. Effects of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and amifostine in spinal cord reirradiation. Strahlenther. Onkol. 181,691-695.
- Nieder, C. , Wiedenmann, N. , Andrutschke, N. , et al. , 2006. Current status of angiogenesis inhibitors combined with radiation therapy. Cancer Treat. Rev. 32,348-364.
- Nieder, C. , Andrutschke, N. , Astner, S. T. , 2007. Experimental concepts for toxicity prevention and tissue restoration after central nervous system irradiation. Radiat. Oncol. 2,23.
- Nishioka, A. , Ogawa, Y. , Mima, T. , et al. , 2004. Histopathologic amelioration of fibroproliferative change in rat irradiated lung using soluble transforming growth factor-beta (TGF-beta) receptor mediated by

- adenoviral vector. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 58,1235-1241.
- Noda,S. ,Iwakawa,M. ,Ohta,T. ,et al. ,2005. Inter-strain variance in late phase of erythematous reaction or leg contracture after local irradiation among three strains of mice. *Cancer Detect. Prev.* 29,376-382.
- Nseyo,U. O. ,Huben,R. P. ,Klioze,S. S. ,et al. ,1985. Protection of germinal epithelium with luteinizing hormone-releasing hormone analogue. *J. Urol.* 134,187-190.
- Ogilvy-Stuart, A. L. , Clayton, P. E. , Shalet, S. M. , 1994. Cranial irradiation and early puberty. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 78,1282-1286.
- Okunieff,P. ,Mester,M. ,Wang,J. ,et al. ,1998. In vivo radioprotective effects of angiogenic growth factors on the small bowel of C3H mice. *Radiat. Res.* 150,204-211.
- Okunieff,P. ,Xu,J. ,Hu,D. ,et al. ,2006. Curcumin protects against radiation-induced acute and chronic cutaneous toxicity in mice and decreases mRNA expression of inflammatory and fibrogenic cytokines. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 65,890-898.
- Olascoaga,A. ,Vilar-Compte,D. ,Poitevin-Chacon,A. ,et al. ,2008. Wound healing in radiated skin: pathophysiology and treatment options. *Int. Wound J.* 5,246-257.
- Orazi,A. ,Du,X. ,Yang,Z. ,et al. ,1996. Interleukin-11 prevents apoptosis and accelerates recovery of small intestinal mucosa in mice treated with combined chemotherapy and radiation. *Lab. Invest.* 75,33-42.
- Orhan,H. ,Marol,S. ,Hepsen,I. F. ,et al. ,1999. Effects of some probable antioxidants on selenite-induced cataract formation and oxidative stress-related parameters in rats. *Toxicology* 139,219-232.
- Orlic,D. ,Kajstura,J. ,Chimenti,S. ,et al. ,2001. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98,10344-10349.
- Osgood,T. B. ,Menard,T. W. ,Clark,J. I. ,et al. ,1986. Inhibition of lens opacification in X-irradiated rats treated with WR-77913. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 27,1780-1784.
- Otala,M. ,Suomalainen,L. ,Pentikainen,M. O. ,et al. ,2004. Protection from radiation-induced male germ cell loss by sphingosine-1-phosphate. *Biol. Reprod.* 70,759-767.
- Ozturk,B. ,Egehan,I. ,Atavci,S. ,et al. ,2004. Pentoxifylline in prevention of radiation-induced lung toxicity inpatients with breast and lung cancer: a double-blind randomized trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 58,213-219.
- Pape,H. ,Orth,K. ,Heese,A. ,et al. ,2006. G-CSF during large field radiotherapy reduces bone marrow recovery capacity. *Eur. J. Med. Res.* 11,322-328.
- Paris,F. ,Fuks,Z. ,Kang,A. ,et al. ,2001. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. *Science* 293,293-297.
- Paris,F. ,Perez,G. I. ,Fuks,Z. ,et al. ,2002. Sphingosine 1-phosphate preserves fertility in irradiated female mice without propagating genomic damage in offspring. *Nat. Med.* 8,901-902.
- Parkins,C. ,Fowler,J. F. ,Denekamp,J. ,1984. Lung radioprotection by WR-2721 at low X-ray doses per fraction. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 20,1445-1450.
- Patchen,M. L. ,MacVittie,T. J. ,Jackson,W. E. ,1989. Postirradiation glucan administration enhances the radioprotective effects of WR-2721. *Radiat. Res.* 117,59-69.
- Pateder,D. B. ,Sheu,T. J. ,O'Keefe,R. J. ,et al. ,2002. Role of pentoxifylline in preventing radiation damage to epiphyseal growth plate chondrocytes. *Radiat. Res.* 157,62-68.
- Patel,P. C. ,Barrie,R. ,Hill,N. ,et al. ,1994. Postreceptor signal transduction mechanisms involved in octreotide-induced inhibition of angiogenesis. *Surgery* 116,1148-1152.
- Pena,L. A. ,Fuks,Z. ,Kolesnick,R. N. ,2000. Radiation-induced apoptosis of endothelial cells in the murine central nervous system: protection by fibroblast growth factor and sphingomyelinase deficiency. *Cancer*

Res. 60,321-327.

- Pessotto, P. , Liberati, R. , Petrella, O. , et al. , 1997. In experimental diabetes the decrease in the eye of lens carnitine levels is an early important and selective event. *Exp. Eye Res.* 64,195-201.
- Phan, C. , Mindrum, M. , Silverman, C. , Paris, K. , Spanos, W. , 2003. Matched-control retrospective study of the acute and late complications in patients with collagen vascular diseases treated with radiation therapy. *Cancer J.* 9,461-466.
- Phillips, T. L. , Wharam, M. D. , Margolis, L. W. , 1975. Modification of radiation injury to normal tissues by chemotherapeutic agents. *Cancer* 35,1678-1684.
- Piccart-Gebhart, M. J. , Procter, M. , Leyland-Jones, B. , et al. , 2005. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 353,1659-1672.
- Pirie, A. , 1959. Possible mechanism of cysteine protection against radiation cataract. *Nature* 184,1125-1127.
- Pomerantseva, M. D. , Ramaija, L. K. , 1984. Chemical protection against genetic effect of radiation in male mice. *Mutat. Res.* 140,131-135.
- Potten, C. S. , 1995. Interleukin-11 protects the clonogenic stem cells in murine small-intestinal crypts from impairment of their reproductive capacity by radiation. *Int. J. Cancer* 62,356-361.
- Potten, C. S. , 1996. Protection of the small intestinal clonogenic stem cells from radiation-induced damage by pretreatment with interleukin 11 also increases murine survival time. *Stem Cells* 14,452-459.
- Potten, C. S. , Booth, D. , Haley, J. D. , 1997. Pretreatment with transforming growth factor beta-3 protects small intestinal stem cells against radiation damage in vivo. *Br. J. Cancer* 75,1454-1459.
- Prasad, K. N. , 2005. Rationale for using multiple antioxidants in protecting humans against low doses of ionizing radiation. *Br. J. Radiol.* 78,485-492.
- Price, D. A. , Wilton, P. , Jonsson, P. , et al. , 1998. Efficacy and safety of growth hormone treatment in children with prior craniopharyngioma: an analysis of the Pharmacia and Upjohn International Growth Database (KIGS)from 1988 to 1996. *Horm. Res.* 49,91-97.
- Rabbani, Z. N. , Anscher, M. S. , Zhang, X. , et al. , 2003. Soluble TGFbeta type II receptor gene therapy ameliorates acute radiation-induced pulmonary injury in rats. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 57, 563-572.
- Rabbani, Z. N. , Anscher, M. S. , Folz, R. J. , et al. , 2005. Overexpression of extracellular superoxide dismutase reduces acute radiation induced lung toxicity. *BMC Cancer* 5,59.
- Rabbani, Z. N. , Batinic-Haberle, I. , Anscher, M. S. , et al. , 2007. Long-term administration of a small molecular weight catalytic metalloporphyrin antioxidant, AEOL 10150, protects lungs from radiation-induced injury. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 67,573-580.
- Rachootin, S. , Shapiro, S. , Yamakawa, T. , et al. , 1972. Potent anti-protease from *Ascaris lumbricoides*: efficacy in amelioration of post-radiation enteropathy. *Gastroenterology* 62,796.
- Rahbeeni, F. , Hendrikse, A. S. , Smuts, C. M. , et al. , 2000. The effect of evening primrose oil on the radiation response and blood flow of mouse normal and tumour tissue. *Int. J. Radiat. Biol.* 76,871-877.
- Ramanan, S. , Kooshki, M. , Zhao, W. , et al. , 2008. PPARalpha ligands inhibit radiation-induced microglial inflammatory responses by negatively regulating NF-kappaB and AP-1 pathways. *Free Radic. Biol. Med.* 45,1695-1704.
- Reddy, V. N. , Ikebe, H. , Giblin, F. J. , et al. , 1989. Effect of radioprotective agents on X-ray cataracts. *Lens Eye Toxic. Res.* 6,573-588.
- Redpath, J. L. , Zabilansky, E. , Colman, M. , 1981. Radiation, adriamycin, and skin reactions: effects of radiation and drug fractionation, hyperthermia, and tetracycline. *Radiat. Res.* 86,459-466.

- Reinecker, H. C. , MacDermott, R. P. , Mirau, S. , et al. , 1996. Intestinal epithelial cells both express and respond to interleukin 15. *Gastroenterology* 111,1706-1713.
- Repetto, L. , Biganzoli, L. , Koehne, C. H. , et al. , 2003. EORTC Cancer in the Elderly Task Force guidelines for the use of colony-stimulating factors in elderly patients with cancer. *Eur. J. Cancer* 39,2264-2272.
- Resbeut, M. , Marteau, P. , Cowen, D. , et al. , 1997. A randomized double blind placebo controlled multicenter study of mesalazine for the prevention of acute radiation enteritis. *Radiother. Oncol.* 44,59-63.
- Rezvani, M. , Uzlenkova, N. , Whitehouse, E. , et al. , 2000. Effects of lipochromin and levosimin in the modulation of radiation-induced injury to pig skin. *Br. J. Radiol.* 73,771-775.
- Rezvani, M. , Birds, D. A. , Hodges, H. , et al. , 2001. Modification of radiation myelopathy by the transplantation of neural stem cells in the rat. *Radiat. Res.* 156,408-412.
- Ricks, R. C. , Berger, M. E. , O'Hara, F. (Eds. ), 2002. The Medical Basis for Radiation Accident Preparedness IV: Clinical Care of Victims. Parthenon, Washington,DC.
- Rieger, M. A. , Hoppe, P. S. , Smejkal, B. M. , et al. , 2009. Hematopoietic cytokines can instruct lineage choice. *Science* 325,217-218.
- Robbins, M. E. , Diz, D. I. , 2006. Pathogenic role of the renin-angiotensin system in modulating radiation-induced late effects. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 64,6-12.
- Robbins, M. E. , Hopewell, J. W. , 1986. Physiological factors effecting renal radiation tolerance: a guide to the treatment of late effects. *Br. J. Cancer Suppl.* 7,265-267.
- Robbins, M. E. , Payne, V. , Tommasi, E. , et al. , 2009. The AT1 receptor antagonist, L-158,809, prevents or ameliorates fractionated whole-brain irradiation-induced cognitive impairment. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 73,499-505.
- Roberts, J. E. , Kinley, J. S. , Young, A. R. , et al. , 1991. In vivo and photophysical studies on photooxidative damage to lens proteins and their protection by radioprotectors. *Photochem. Photobiol.* 53,33-38.
- Rojas, A. , Stewart, F. A. , Soranson, J. A. , et al. , 1986. Fractionation studies with WR-2721: normal tissues and tumour. *Radiother. Oncol.* 6,51-60.
- Romond, E. H. , Perez, E. A. , Bryant, J. , et al. , 2005. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 353,1673-1684.
- Rong, Y. , Doctrow, S. R. , Tocco, G. , et al. , 1999. EUK-134, a synthetic superoxide dismutase and catalasemimetic, prevents oxidative stress and attenuates kainate-induced neuropathology. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96,9897-9902.
- Rossi, S. , Blazar, B. R. , Farrell, C. L. , et al. , 2002. Keratinocyte growth factor preserves normal thymopoiesis and thymic microenvironment during experimental graft-versus-host disease. *Blood* 100, 682-691.
- Rossi, S. W. , Jeker, L. T. , Ueno, T. , et al. , 2007. Keratinocyte growth factor (KGF) enhances postnatal T-cell development via enhancements in proliferation and function of thymic epithelial cells. *Blood* 109, 3803-3811.
- Rotolo, J. A. , Maj, J. G. , Feldman, R. , et al. , 2008. Bax and bak do not exhibit functional redundancy in mediating radiation-induced endothelial apoptosis in the intestinal mucosa. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 70,804-815.
- Rowe, J. K. , Zera, R. T. , Madoff, R. D. , et al. , 1993. Protective effect of RibCys following high-dose irradiation of the rectosigmoid. *Dis. Colon Rectum* 36,681-688.
- Rube, C. E. , Uthe, D. , Schmid, K. W. , et al. , 2000. Dose-dependent induction of transforming growth factor beta (TGF-beta) in the lung tissue of fibrosis-prone mice after thoracic irradiation. *Int. J. Radiat.*

- Oncol. Biol. Phys. 47,1033-1042.
- Rubenstein, E. B. , Peterson, D. E. , Schubert, M. , et al. , 2004. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. Cancer 100,2026-2046.
- Safwat, A. , Bentzen, S. M. , Turesson, I. , et al. , 2002. Deterministic rather than stochastic factors explain most of the variation in the expression of skin telangiectasia after radiotherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 52,198-204.
- Salminen, E. , Elomaa, I. , Minkkinen, J. , et al. , 1988. Preservation of intestinal integrity during radiotherapy using liveLactobacillus acidophiles cultures. Clin. Radiol. 39,435-437.
- Salvemini, D. , Wang, Z. -Q. , Zweier, J. L. , et al. , 1999. A nonpeptidyl mimic of superoxide dismutase with therapeutic activity in rats. Science 286,304-306.
- Samanta, N. , Goel, H. C. , 2002. Protection against radiation induced damage to spermatogenesis byPodophyllum hexandrum. J. Ethnopharmacol. 81,217-224.
- Samanta, N. , Kannan, K. , Bala, M. , et al. , 2004. Radioprotective mechanism of Podophyllum hexandrum during spermatogenesis. Mol. Cell Biochem. 267,167-176.
- Santini, V. , 2001. Amifostine: chemotherapeutic and radiotherapeutic protective effects. Expert Opin. Pharmacother. 2,479-489.
- Sasaki, H. , Lin, L. R. , Yokoyama, T. , et al. , 1998. TEMPOL protects against lens DNA strand breaks and cataract in the x-rayed rabbit. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 39,544-552.
- Sassy, T. , Breiter, N. , Trott, K. R. , 1991. Effects of tetrachlorodecaoxide (TCDO) in chronic radiation lesions of the rat colon. Strahlenther. Onkol. 167,191-196.
- Savarese, D. M. , Savy, G. , Vahdat, L. , et al. , 2003. Prevention of chemotherapy and radiation toxicity with glutamine. Cancer Treat. Rev. 29,501-513.
- Schlappack, O. K. , Delic, J. I. , Harwood, J. R. , et al. , 1988. Protection from radiation-induced damage to spermatogenesis in the androgen pretreated rat. Radiother. Oncol. 12,219-224.
- Scott, D. , 2000. Chromosomal radiosensitivity, cancer predisposition and response to radiotherapy. Strahlenther. Onkol. 176,229-234.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network,2004. Long Term Follow Up of Survivors of Childhood Cancer. Guideline No. 76. SIGN, Edinburgh.
- Sezen, O. , Ertekin, M. V. , Demircan, B. , et al. , 2008. Vitamin E and L-carnitine, separately or in combination, in the prevention of radiation-induced brain and retinal damages. Neurosurg. Rev. 31, 205-213.
- Shalet, S. M. , Brennan, B. M. , Reddingius, R. E. , 1997. Growth hormone therapy and malignancy. Horm. Res. 48(Suppl. 4),29-32.
- Shalet, S. M. , Toogood, A. , Rahim, A. , et al. , 1998. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. Endocr. Rev. 19,203-223.
- Shaw, P. J. , Bates, D. , 1984. Conservative treatment of delayed cerebral radiation necrosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 47,1338-1341.
- Shetty, G. , Weng, C. C. , Bolden-Tiller, O. U. , et al. , 2004. Effects of medroxyprogesterone and estradiol on the recovery of spermatogenesis in irradiated rats. Endocrinology 145,4461-4469.
- Shirazi, A. , Ghobadi, G. , Ghazi-Khansari, M. , 2007. A radiobiological review on melatonin: a novel radioprotector. J. Radiat. Res. (Tokyo)48,263-272.
- Silver, D. F. , Simon, A. , Dubin, N. H. , et al. , 1999. Recombinant growth hormone's effects on the strength and thickness of radiation-injured ileal anastomoses:a rat model. J. Surg. Res. 85,66-70.

- Simmonds, R. H. , Hopewell, J. W. , Robbins, M. E. , 1989. Residual radiation-induced injury in dermal tissue: implications for retreatment. *Br. J. Radiol.* 62,915-920.
- Sims, E. C. , Plowman, P. N. ,2001. Stereotactic radiosurgery XII. Large AVM and the failure of the radiation response modifier gamma linolenic acid to improve the therapeutic ratio. *Br. J. Neurosurg.* 15,28-34.
- Smith, T. J. ,Khatcheressian,J. ,Lyman,G. H. ,et al. ,2006. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors:an evidence-based clinical practice guideline. *J. Clin. Oncol.* 24,3187-3205.
- Soffietti, R. ,Sciolla,R. ,Giordana,M. T. ,et al. ,1985. Delayed adverse effects after irradiation of gliomas: clinicopathological analysis. *J. Neurooncol.* 3,187-192.
- Sokol, A. B. , Lipson, L. W. , Morgenstern, L. , et al. , 1967. Protection against lethal irradiation injury by pancreatic enzyme exclusion. *Surg. Forum* 18,387-389.
- Soule, B. P. , Hyodo, F. , Matsumoto, K. , et al. , 2007. The chemistry and biology of nitroxide compounds. *Free Radic. Biol. Med.* 42,1632-1650.
- Spence,A. M. ,Krohn,K. A. ,Edmondson,S. W. ,et al. ,1986. Radioprotection in rat spinal cord with WR-2721 following cerebral lateral intraventricular injection. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 12,1479-1482.
- Springer, I. N. , Niehoff, P. , Acil, Y. , et al. , 2008. BMP-2 and bFGF in an irradiated bone model. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 36,210-217.
- Steinherz,L. J. ,1997. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann. Intern. Med.* 126,827-828.
- Stewart, F. A. , 2002. Retreatment tolerance of normal tissues. In: Steel, G. G. ( Ed. ), *Basic Clinical Radiobiology*. Arnold, London.
- Stickle, R. L. ,Epperly, M. W. , Klein, E. , et al. , 1999. Prevention of irradiation-induced esophagitis by plasmid/liposome delivery of the human manganese superoxide dismutase transgene. *Radiat. Oncol. Invest.* 7,204-217.
- Stone, H. B. ,Moulder, J. E. ,Coleman, C. N. , et al. ,2004. Models for evaluating agents intended for the prophylaxis, mitigation and treatment of radiation injuries. Report of an NCI Workshop, December 3-4, 2003. *Radiat. Res.* 162,711-728.
- Straub,W. ,Krause,G. ,1958. Cysteine in radiation protection of the rabbit eye. *Cystein als Strahlenschutz am Kaninchenauge. Albrecht. Von Graefes Arch. Ophthalmol.* 159,667-679.
- Strauer, B. E. , Brehm, M. , Zeus, T. , et al. , 2002. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 106,1913-1918.
- Stryker, J. A. , Demers, L. M. , Mortel, R. , 1979. Prophylactic ibuprofen administration during pelvic irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 5,2049-2052.
- Suga,T. ,Ishikawa,A. ,Kohda,M. ,et al. ,2007. Haplotype-based analysis of genes associated with risk of adverse skin reactions after radiotherapy in breast cancer patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 69, 685-693.
- Sulmont, V. ,Brauner, R. ,Fontoura, M. , et al. ,1990. Response to growth hormone treatment and final height after cranial or craniospinal irradiation. *Acta Paediatr. Scand.* 79,542-549.
- Sung, L. ,Nathan, P. C. , Lange, B. , et al. , 2004. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor decrease febrile neutropenia after chemotherapy in children with cancer:a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Oncol.* 22,3350-3356.
- Sung, L. ,Nathan, P. C. ,Alibhai, S. M. , et al. , 2007. Meta-analysis; effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. *Ann. Intern. Med.* 147,400-411.
- Swain,S. M. ,Whaley,F. S. ,Gerber,M. C. ,et al. ,1997. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 15,1318-1332.

- Swanson, A. A. , Rose, H. W. , Taube, J. I. , 1957. Glutathione protection in X-irradiated eyes; a preliminary report on enzymatic and clinical changes. *AMA Arch. Ophthalmol.* 57,832-839.
- Swerdlow, A. J. , Reddingius, R. E. , Higgins, C. D. , et al. , 2000. Growth hormone treatment of children with brain tumors and risk of tumor recurrence. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85,4444-4449.
- Tada, E. , Matsumoto, K. , Kinoshita, K. , et al. , 1997. The protective effect of dexamethasone against radiation damage induced by interstitial irradiation in normal monkey brain. *Neurosurgery* 41,209-217.
- Tattini, C. , Manchio, J. , Zaporojan, V. , et al. , 2008. Role of TGF-beta and FGF in the treatment of radiation-impaired wounds using a novel drug delivery system. *Plast. Reconstr. Surg.* 122,1036-1045.
- Taura, T. , Giblin, F. J. , Reddy, V. N. , 1985. Further observations on the effect of galactose on the development of X-ray-induced cataract in mice. *Exp. Eye Res.* 41,527-543.
- Te Poele, J. A. , Van Kleef, E. M. , Van der Wal, A. F. , et al. , 2001. Radiation-induced glomerular thrombus formation and nephropathy are not prevented by the ADP receptor antagonist clopidogrel. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 50,1332-1338.
- Tedesco, M. A. , Ratti, G. , Di Salvo, G. , et al. , 2002. Does the angiotensin II receptor antagonist losartan improve cognitive function? *Drugs Aging* 19,723-732.
- Tee, P. G. , Travis, E. L. , 1995. Basic fibroblast growth factor does not protect against classical radiation pneumonitis in two strains of mice. *Cancer Res.* 55,298-302.
- Terry, N. H. , Tucker, S. L. , Travis, E. L. , 1989. Time course of loss of residual radiation damage in murine skin assessed by retreatment. *Int. J. Radiat. Biol.* 55,271-283.
- Thomson, A. B. , Critchley, H. O. , Kelnar, C. J. , et al. , 2002. Late reproductive sequelae following treatment of childhood cancer and options for fertility preservation. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 16, 311-334.
- Tomas-dela Vega, J. E. , Banner, B. F. , Hubbard, M. , et al. , 1984. Cytoprotective effect of prostaglandin E2 in irradiated rat ileum. *Surg. Gynecol. Obstet.* 158,39-45.
- Tominaga, H. , Kodama, S. , Matsuda, N. , et al. , 2004. Involvement of reactive oxygen species (ROS) in the induction of genetic instability by radiation. *J. Radiat. Res. (Tokyo)*45,181-188.
- Topkan, E. , Tufan, H. , Yavuz, A. A. , et al. , 2008. Comparison of the protective effects of melatonin and amifostine on radiation-induced epiphyseal injury. *Int. J. Radiat. Biol.* 84,796-802.
- Torcuator, R. , Zuniga, R. , Mohan, Y. S. , et al. , 2009. Initial experience with bevacizumab treatment for biopsy confirmed cerebral radiation necrosis. *J. Neurooncol.* 94,63-68.
- Torres, S. , Thim, L. , Milliat, F. , et al. , 2007. Glucagon-like peptide-2 improves both acute and late experimental radiation enteritis in the rat. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 69,1583-1571.
- Tothova, Z. , Kollipara, R. , Huntly, B. J. , et al. , 2007. FoxOs are critical mediators of hematopoietic stem cell resistance to physiologic oxidative stress. *Cell* 128,325-339.
- Travis, E. L. , Parkins, C. S. , Holmes, S. J. , et al. , 1984. WR-2721 protection of pneumonitis and fibrosis in mouse lung after single doses of x rays. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 10,243-251.
- Travis, E. L. , Newman, R. A. , Helbing, S. J. , 1987. WR 2721 modification of type II cell and endothelial cell function in mouse lung after single doses of radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 13,1355-1359.
- Trott, K. R. , Breiter, N. , Spiethoff, A. , 1986. Experimental studies on the pathogenesis of the chronic radiation ulcer of the large bowel in rats. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 12,1637-1643.
- Tseng, C. M. , Albert, L. , Peterson, R. L. , et al. , 2000. In vivo absorption properties of orally administered recombinant human interleukin-11. *Pharm. Res.* 17,482-485.
- Tulard, A. , Hoffschir, F. , de Boisferon, F. H. , et al. , 2003. Persistent oxidative stress after ionizing

- radiation is involved in inherited radiosensitivity. *Free Radic. Biol. Med.* 35,68-77.
- Turesson,I.,1989. The progression rate of late radiation effects in normal tissue and its impact on dose-response relationships. *Radiother. Oncol.* 15,217-226.
- Turman,M. A. , Hammond, S. , Grovas, A. , et al. ,1999. Possible association of retinoic acid with bone marrow transplant nephropathy. *Pediatr. Nephrol.* 13,755-758.
- Ubios, A. M. , Guglielmotti, M. B. , Cabrini, R. L. , 1986. Effect of diphosphonate on the prevention of Xradiation-induced inhibition of bone formation in rats. *J. Oral. Pathol.* 15,500-505.
- UNSCEAR,2006. Effects of Ionizing Radiation. Report to the General Assembly, with Annexes. United Nations, New York.
- UNSCEAR,2009. Effects of Ionizing Radiation. In: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Volume II: Scientific Annexes D. United Nations, New York.
- Urbancsek,H. ,Kazar, T. ,Mezes, I. ,et al. ,2001. Results of a double-blind, randomized study to evaluate the efficacy and safety of antibiophilus in patients with radiation-induced diarrhoea. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 13,391-396.
- Van den Brenk, H. A. , Kerr, R. C. , Richter, W. , et al. ,1965. Enhancement of radiosensitivity of skin of patients by high pressure oxygen. *Br. J. Radiol.* 38,857-864.
- Van Kempen-Harteveld,M. L. ,Weel-Sipman, M. H. ,Emmens,C. ,et al. ,2003. Eye shielding during total body irradiation for bone marrow transplantation in children transplanted for a hematological disorder: risks and benefits. *Bone Marrow Transplant.* 31,1151-1156.
- Van Kleef, E. M. , te Poele, J. A. , Oussoren, Y. G. , et al. , 2000. Influence of acetylsalicylic acid on development of radiation-induced nephropathy. *Int. J. Radiat. Biol.* 76,1565-1573.
- Vanella, A. , Russo, A. , Acquaviva, R. , et al. , 2000. L-propionyl-carnitine as superoxide scavenger, antioxidant, and DNA cleavage protector. *Cell Biol. Toxicol.* 16,99-104.
- Vazquez,I. ,Gomez-de-Segura, I. A. ,Grande, A. G. , et al. ,1999. Protective effect of enriched diet plus growth hormone administration on radiation-induced intestinal injury and on its evolutionary pattern in the rat. *Dig. Dis. Sci.* 44,2350-2358.
- Verheij, M. , Stewart, F. A. , Oussoren, Y. , et al. , 1995. Amelioration of radiation nephropathy by acetylsalicylic acid. *Int. J. Radiat. Biol.* 67,587-596.
- Vijayalaxmi,Meltz,M. L. ,Reiter,R. J. ,et al. ,1999. Melatonin and protection from whole-body irradiation: survival studies in mice. *Mutat. Res.* 425,21-27.
- Von der Maase, H. ,1986. Experimental studies on interactions of radiation and cancer chemotherapeutic drugs in normal tissues and a solid tumour. *Radiother. Oncol.* 7,47-68.
- Von der Maase, H. ,Overgaard,J. ,Vaeth,M. ,1986. Effect of cancer chemotherapeutic drugs on radiation-induced lung damage in mice. *Radiother. Oncol.* 5,245-257.
- Von Sallmann, L. , 1952. Further efforts to influence X-ray cataract by chemical agents. *AMA Arch. Ophthalmol.* 48,276-291.
- Von Sallmann,L. ,Dische,Z. ,Ehrlich,G. ,et al. ,1951. Study on penetration of cysteine and cystine into the aqueous humor of rabbits and its relation to early X-irradiation effects on the eye. *Am. J. Ophthalmol.* 34, 95-103.
- Vujaskovic, Z. ,Batinic-Haberle, I. ,Rabbani, Z. N. , et al. , 2002a. A small molecular weight catalytic metalloporphyrin antioxidant with superoxide dismutase (SOD) mimetic properties protects lungs from radiation-induced injury. *Free Radic. Biol. Med.* 33,857-863.

- Vujaskovic, Z. , Feng, Q. F. , Rabbani, Z. N. , et al. , 2002b. Radioprotection of lungs by amifostine is associated with reduction in profibrogenic cytokine activity. *Radiat. Res.* 157,656-660.
- Wang,J. ,Zheng,H. ,Sung,C.-C. ,et al. ,1999. The synthetic somatostatin analogue,octreotide,ameliorates acute and delayed intestinal radiation injury. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 45,1289-1296.
- Wang,L. W. ,Fu, X. L. ,Clough, R. ,et al. ,2000. Can angiotensin-converting enzyme inhibitors protect against symptomatic radiation pneumonitis? *Radiat. Res.* 153,405-410.
- Wang,J. ,Zheng,H. ,Hauer-Jensen,M. ,2001. Influence of short-term octreotide administration on chronic tissue injury, transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) overexpression, and collagen accumulation in irradiated rat intestine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 297,35-42.
- Wang, J. , Albertson, C. M. , Zheng, H. , et al. , 2002a. Short-term inhibition of ADP-induced platelet aggregation by clopidogrel ameliorates radiation-induced toxicity in rat small intestine. *Thromb. Haemost.* 87,122-128.
- Wang,J. ,Zheng,H. ,Ou,X. ,et al. ,2002b. Deficiency of microvascular thrombomodulin and upregulation of protease-activated receptor 1 in irradiated rat intestine:possible link between endothelial dysfunction and chronic radiation fibrosis. *Am. J. Pathol.* 160,2063-2072.
- Wang,J. ,Zheng, H. ,Ou, X. ,et al. ,2004. Hirudin ameliorates intestinal radiation toxicity in the rat: support for thrombin inhibition as strategy to minimize side effects after radiation therapy and as countermeasure against radiation exposure. *J. Thromb. Haemost.* 2,2027-2035.
- Wang,J. ,Qiu,X. ,Kulkarni,A. ,et al. ,2006a. Calcitonin gene-related peptide and substance P regulate the intestinal radiation response. *Clin. Cancer Res.* 12,4112-4118.
- Wang,J. ,Zheng,H. ,Kulkarni,A. ,et al. ,2006b. Regulation of early and delayed radiation responses in rat small intestine by capsaicin-sensitive nerves. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 64,1528-1536.
- Wang,J. ,Boerma,M. ,Fu,Q. ,et al. ,2007a. Significance of endothelial dysfunction in the pathogenesis of early and delayed radiation enteropathy. *World J. Gastroenterol.* 13,3047-3055.
- Wang,J. ,Boerma,M. ,Fu,Q. ,et al. ,2007b. Simvastatin ameliorates radiation enteropathy development after localized,fractionated irradiation by a protein C-independent mechanism. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 68,1483-1490.
- Ward, H. E. ,Kemsley,L. ,Davies,L. ,et al. ,1993. The effect of steroids on radiation-induced lung disease in the rat. *Radiat. Res.* 136,22-28.
- Ward,W. F. ,Kim,Y. T. ,Molteni,A. ,et al. ,1988. Radiation-induced pulmonary endothelial dysfunction in rats:modification by an inhibitor of angiotensin converting enzyme. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 15, 135-140.
- Ward,W. F. ,Molteni,A. ,Ts'ao,C. H. ,1989. Radiation-induced endothelial dysfunction and fibrosis in rat lung:modification by the angiotensin converting enzyme inhibitor CL242817. *Radiat. Res.* 117,342-350.
- Ward,W. F. ,Molteni,A. ,Ts'ao,C. ,et al. ,1990a. The effect of captopril on benign and malignant reactions in irradiated rat skin. *Br. J. Radiol.* 63,349-354.
- Ward,W. F. ,Molteni,A. ,Ts'ao,C. H. ,et al. ,1990b. Captopril reduces collagen and mast cell accumulation in irradiated rat lung. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 19,1405-1409.
- Ward,W. F. ,Molteni,A. ,Ts'ao,C. H. ,et al. ,1992. Radiation pneumotoxicity in rats: modification by inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 22,623-625.
- Ward,W. F. ,Molteni,A. ,Ts'ao,C. ,1998. Endothelial-oriented strategies to spare normal tissues. In: Rubin,D. B. (Ed. ), *The Radiation Biology of the Vascular Endothelium*. CRC Press, Boca Raton, FL, pp. 185-208.

- Waselenko, J. K. , MacVittie, T. J. , Blakely, W. F. , et al. , 2004. Medical management of the acute radiation syndrome: recommendations of the Strategic National Stockpile Radiation Working Group. *Ann. Intern. Med.* 140, 1037-1051.
- Weckbecker, G. , Liu, R. , Tolcsavai, L. , et al. , 1992a. Antiproliferative effects of the somatostatin analogue octreotide (SMS 201-995) on ZR-75-1 human breast cancer cells in vivo and in vitro. *Cancer Res.* 52, 4973-4978.
- Weckbecker, G. , Tolcsavai, L. , Liu, R. , et al. , 1992b. Preclinical studies on the anticancer activity of the somatostatin analogue octreotide (SMS 201-995). *Metab. Clin. Exp.* 41 (Suppl. 2), 99-103.
- Weckbecker, G. , Tolcsavai, L. , Pollak, M. , et al. , 1994. Somatostatin analogue octreotide enhances the antineoplastic effects of tamoxifen and ovariectomy on 7, 12-dimethylbenz(a)anthracene-induced rat mammary carcinomas. *Cancer Res.* 54, 6334-6337.
- Weiss, J. F. , Landauer, M. R. , 2003. Protection against ionizing radiation by antioxidant nutrients and phytochemicals. *Toxicology* 189, 1-20.
- Welniak, L. A. , Khaled, A. R. , Anver, M. R. , et al. , 2001. Gastrointestinal cells of IL-7 receptor null mice exhibit increased sensitivity to irradiation. *J. Immunol.* 166, 2923-2928.
- Westphal, C. H. , Hoyes, K. P. , Canman, C. E. , et al. , 1998. Loss of ATM radiosensitizes multiple p53 null tissues. *Cancer Res.* 58, 5637-5639.
- Williams, J. P. , Hernady, E. , Johnston, C. J. , et al. , 2004. Effect of administration of lovastatin on the development of late pulmonary effects after whole-lung irradiation in a murine model. *Radiat. Res.* 161, 560-567.
- Wilson, G. , Kangasniemi, M. , Meistrich, M. L. , 1999. Hormone pretreatment enhances recovery of spermatogenesis in rats after neutron irradiation. *Radiat. Res.* 152, 51-56.
- Wittman, B. , Horan, J. , Lyman, G. H. , 2006. Prophylactic colony-stimulating factors in children receiving myelosuppressive chemotherapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Treat. Rev.* 32, 289-303.
- Wondergem, J. , Haveman, J. , 1987. The effect of previous treatment on the response of mouse feet to irradiation and hyperthermia. *Radiother. Oncol.* 10, 253-261.
- Wondergem, J. , Franken, N. A. , Chin, A. , et al. , 1998. Additive effect of concomitant multiple low-dose doxorubicin and thoracic irradiation on ex vivo cardiac performance of the rat heart. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 124, 148-154.
- Worgul, B. V. , Merriam Jr., G. R. , Medvedovsky, C. , 1989. Cortical cataract development—an expression of primary damage to the lens epithelium. *Lens. Eye Toxic. Res.* 6, 559-571.
- Worgul, B. V. , David, J. , Odrich, S. , et al. , 1991. Evidence of genotoxic damage in human cataractous lenses. *Mutagenesis* 6, 495-499.
- Worgul, B. V. , Droy-Lefaix, M. T. , 1999. Ginkgo biloba extract (EGb761): a potential radioprotector as assessed by the radiation cataract model. 11th International Congress of Radiation Research, Dublin, 23-28 July, p. 184.
- Wouters, K. A. , Kremer, L. C. , Miller, T. L. , et al. , 2005. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *Br. J. Haematol.* 131, 561-578.
- Wu, S. G. , Miyamoto, T. , 1990. Radioprotection of the intestinal crypts of mice by recombinant human interleukin-1 alpha. *Radiat. Res.* 123, 112-115.
- Wynn, T. A. , 2008. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J. Pathol.* 214, 199-210.
- Xiao, Z. , Su, Y. , Yang, S. , et al. , 2006. Protective effect of esculentoside A on radiation-induced dermatitis

- and fibrosis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 65,882-889.
- Yada,S. , Nukina, H. , Kishihara, K. , et al. , 2001. IL-7 prevents both caspase-dependent and-independent pathways that lead to the spontaneous apoptosis of iIEL. *Cell. Immunol.* 208,88-95.
- Yarom, R. , Harper, I. S. , Wynchank, S. , et al. , 1993. Effect of captopril on changes in rats' hearts induced by long-term irradiation. *Radiat. Res.* 133,187-197.
- Yavuz, M. N. , Yavuz, A. A. , Aydin, F. , et al. , 2002. The efficacy of octreotide in the therapy of acute radiation-induced diarrhea:a randomized controlled study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 54,195-202.
- Yeh, E. T. , Tong, A. T. , Lenihan, D. J. , et al. , 2004. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 109,3122-3131.
- Yi, E. S. , Shabaik, A. S. , Lacey, D. L. , et al. , 1995. Keratinocyte growth factor causes proliferation of urothelium in vivo. *J. Urol.* 154,1566-1570.
- Yi, E. S. , Williams, S. T. , Lee, H. , et al. , 1996. Keratinocyte growth factor ameliorates radiation-and bleomycin-induced lung injury and mortality. *Am. J. Pathol.* 149,1963-1970.
- Yi, E. S. , Salgado, M. , Williams, S. , et al. , 1998. Keratinocyte growth factor decreases pulmonary edema, transforming growth factor-beta and platelet-derived growth factor-BB expression, and alveolar type II cell loss in bleomycin-induced lung injury. *Inflammation* 22,315-325.
- Yoon, Y. D. , Kim, J. H. , Lee, K. H. , et al. , 2005. Amifostine has an inhibitory effect on the radiation-induced p53-branched cascade in the immature mouse ovary. *In Vivo* 19,509-514.
- Yoshimoto, Y. , Moridera, K. , Imura, H. , 1975. Restoration of normal pituitary gonadotropin reserve by administration of luteinizing-hormone-releasing hormone in patients with hypogonadotropic hypogonadism. *N. Engl. J. Med.* 292,242-245.
- Zhao, W. , Payne, V. , Tommasi, E. , et al. , 2007. Administration of the peroxisomal proliferator-activated receptor gamma agonist pioglitazone during fractionated brain irradiation prevents radiation-induced cognitive impairment. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 67,6-9.
- Zheng, H. , Wang, J. , Hauer-Jensen, M. , 2000a. Role of mast cells in early and delayed radiation injury in rat intestine. *Radiat. Res.* 153,533-539.
- Zheng, H. , Wang, J. , Koteliansky, V. E. , et al. , 2000b. Recombinant soluble transforming growth factor-b type II receptor ameliorates radiation enteropathy in the mouse. *Gastroenterology* 119,1286-1296.
- Zhou, G. , Kawata, T. , Furusawa, Y. , et al. , 2006. Protective effects of melatonin against low-and high-LET irradiation. *J. Radiat. Res. (Tokyo)* 47,175-181.

(徐 畅译;王继先,刘长安审校)



# 4 与器官和组织辐射敏感性有关的阈剂量

## 4.1 引言

(664) 针对组织反应(确定性效应)推荐的剂量限值,是以特定器官/系统的发病率以及死亡率的阈剂量为依据。这些阈剂量是由以往的事件和经验推导得出的,由于缺少提示可能需要作出改变的新证据,这其中的许多阈剂量值与以往相比并未发生改变。相比之下,辐射诱导的某些组织反应的处理在多年来得到逐步改善,由于新的治疗和处理组织反应技术的应用,需要考虑对与之相关的阈剂量值大小做出更改。此外,对不同情况下受照人群进行的流行病学研究为我们提供了更多关于非癌症疾病发病率和死亡率危险的信息。

(665) 一项关于器官对分割放疗耐受性的研究已于最近完成(Marks 等,2010),相关信息概述于表 4.1,它有助于我们明确采用常规分割方案(2 Gy/d)放疗时的阈剂量。然而,必须认识到的是,该表中损伤的发生率常高于 1%,因此需要采取外推法。此外,当损伤的进展性导致耐受剂量可能更低时,必须在照射后更长时间点进行评估判断才能达到防护目的,而上述研究的评估判定是在放疗后的第 5 年做出的,而非更长时间之后。

(666) 在 2007 年的建议书中(ICRP,2007)提到有两个器官系统需要进一步特别关注。首先,近年来,研究人员已得到了许多关于辐射诱发白内障的证据,这些证据强烈表明辐射诱发白内障的阈剂量应远低于之前的推荐值。其次,不同来源的证据表明,诱导循环系统疾病发生所需的辐射剂量比之前认定的剂量值低得多,心脑血管系统可能需要被列为易受低剂量辐射危害的器官之一。在本报告中,对这些器官系统均给予了详细关注。

(667) 本报告未考虑高 LET 辐射后的组织反应。在 58 号出版物(ICRP,1990)中已对该内容进行了详细的叙述,并且在 ICRP92 号出版物(ICRP,2003)中也包含这些内容。其他一些组织出于辐射防护的目的(如 NCRP,1990)或是诸如放疗等特定应用的目的(例如 IAEA,2008)也发布过一些相关报告。

## 4.2 造血和免疫系统

(668) 辐射引起造血抑制的阈剂量仍为早先的推荐值,即急性照射大约 0.5 Gy,慢性照射为 0.4 Gy/a 的剂量率(第 2.1 节)。同样,死亡率的阈剂量也与 ICRP 早先的推荐值相同,即未得到医疗救治时为大约 1 Gy,得到较好医疗救治时为大约 2~3 Gy。近几年未发现新的确证性数据。

表 4.1 传统分割方案(1.8~2.0 Gy/次)下全器官(另注者除外)照射的近似剂量/容积/结果资料

器 官	终 点	剂量(Gy)或剂量/容积参数	比 率/%
脑	坏死	$D_{\max} < 60$	<3
		$D_{\max} = 72$	5
脑干	神经病变或坏死	$D_{\max} < 54$	<5
		$D_{\max} < 55$ $D_{\max} = 55 \sim 60$	<3 3~7
视神经/视交叉	神经病变	$D_{\max} < 55$	<3
		$D_{\max} = 55 \sim 60$	3~7
脊髓*	脊髓病	$D_{\max} = 50$	0.2
		$D_{\max} = 60$	6
耳蜗	听力缺失	$D_{\text{mean}} < 45$	<30
两侧腮腺	分泌唾液功能<25%	$D_{\text{mean}} < 25$	<20
咽	吞咽困难和误咽	$D_{\text{mean}} < 50$	<20
喉	发音异常	$D_{\max} < 66^{\dagger}$	
		$D_{\text{mean}} < 44$ $V_{50} < 27\%$	<20
肺	肺炎	$V_{20} < 30\%$	<20
		$D_{\text{mean}} = 7$	5
		$D_{\text{mean}} = 13$	10
食管	食管炎 3 级 食管炎 2 级	$D_{\text{mean}} < 34$	5~20
		$V_{35} < 50\%$	<30
		$V_{25} < 10\%$	
心脏	心包炎 远期死亡率	$D_{\text{mean}} < 26$	<15
		$V_{30} < 46\%$	<1
肝脏‡	辐射诱发的肝脏疾病	$D_{\text{mean}} < 30 \sim 32$	<5
肾脏	肾功能不全	$D_{\text{mean}} < 15 \sim 18$	
		$V_{12} < 55\%$	<5
		$V_{20} < 32\%$	
胃	溃疡	$D_{100} < 45$	<7
小肠	3 级急性毒性	$V_{45} < 195 \text{ ml}$	<10
直肠	2 级晚期毒性 3 级晚期毒性	$V_{50} < 50\%$	<15
			<10
膀胱	3 级晚期 RTOG 毒性	$D_{\max} < 65$	<6
阴茎球部	勃起功能障碍	$D_{60 \sim 70} < 70$	<55

注:所有数据是通过对一些 QUANTEC 综述[见 Marks 等(2010)表 1 中概述]中概述的文献进行估算得到的。

$D_{\max}$ , 器官受到的最大照射剂量;  $D_{\text{mean}}$ , 器官受到的平均照射剂量;  $D_x, x\%$  器官热区受到的最小照射剂量;  $V_x$ , 受到  $x$  剂量照射的器官容积; RTOG, 肿瘤放射治疗协会。

\* 器官部分照射,包括完整的脊髓横截面。

† 伴有化疗。

‡ 不包括之前患有肝脏疾病的患者。

(669) 虽然骨髓因对小剂量分割呈宽容效应而受到关注,但是迁延照射也会导致骨髓显著再生。对在不同事故中受到迁延照射且几乎未接受医疗救治的人群进行了一项小样本研究,研究的摘要信息显示,所有病例(骨髓所受辐射剂量评估值为:1周内4~8 Gy或1~3个月内的累积10~14 Gy)至少在短期内都存活下来(UNSCEAR,1988)。

(670) 在受到潜在致死性照射后,医疗救治是决定患者能否从造血综合征中成功康复的一个重要因素。生长因子治疗能提高放射事故受害者的存活率。然而,照射的显著非唯一性和不可控性特征以及可分析人群数量的不足,导致人们不能对生长因子的存活收益性进行很明确的评估。以狗为实验对象开展的研究显示,良好的临床支持和生长因子治疗可以使阈剂量提高约1倍(MacVittie等,1991),提示了这些方法应用于受照人员的可能性。

## 4.3 消化系统

(671) 在肠道照射后6~9 d患者早期死亡的急性照射阈剂量仍为6 Gy,好的医疗救治预计可使该阈剂量增加。可根据包含许多最新研究数据的放疗患者反应推导出分割照射情况下的相应阈剂量值。

(672) 迟发性肠道辐射毒性的发生率以及严重程度取决于辐射剂量、受照肠道的容积、分割方案、伴随的化疗,以及并存病和其他患者因素。消化系统特定部位受照后,晚期损伤的阈剂量来自于放疗患者的反应。这些阈剂量信息显示腮腺和肝脏的辐射敏感性更高(例如与辐射敏感性低的喉和直肠比较)。含有消化道不同器官剂量-容积效应信息的表格已由QUANTEC小组发布(Deasy等,2010;Kavanagh等,2010;Michalski等,2010;Pan等,2010;Rancati等,2010;Werner-Wasik等,2010)。

(673) 目前没有可减缓辐射照射后肠道损伤的成熟干预方法(3.3.2部分)。最有希望用于对肠道辐射损伤起保护作用的肠道滋养策略包括一些细胞因子、胃肠肽激素和各种营养素。例如,临床前研究表明,用合成的生长抑素受体激动剂(奥曲肽)抑制腔内胰液分泌可显著减缓早期放射肠炎和迟发性放射肠炎,该方案已开始应用于临床。

## 4.4 生殖系统

(674) 男性急性照射、分割/迁延照射以及慢性照射的阈剂量,以及得出这些剂量值的主要依据与ICRP在之前的确定性效应综述(ICRP,1984)中的推荐信息实际上是一致的。与单次照射相比,分割/迁延照射的阈剂量有减小的趋势(逆分割效应)。激素治疗对生精恢复的影响研究已在临床开展,然而,疗效非常有限。一些生物反应修饰剂的治疗作用研究已完成动物实验,包括激素、抗氧化剂、自由基清除剂,以及一些天然化合物。研究显示这些修饰剂有不同程度的疗效,并且疗效具有物种和终点特异性。目前,还不能认定某种化合物就一定优于其他化合物的临床效果(3.3.3节)。

(675) 女性急性照射、分割/迁延照射以及慢性照射的阈剂量仍为ICRP之前的推荐值

(ICRP, 1984)。应当注意的是,由于随着年龄的增长女性卵母细胞库的容量在减少,因此生殖系统的敏感性也随之增加(2.3.3节)。至于防护方面,虽然在接受化疗(和一些放疗)的女性患者中进行的多项研究表明 GnRH 类似物可能对卵巢功能有保护作用,但是没有任何一项研究预期可进入随机临床试验,因此还缺乏确定性的证据(Meistrich 和 Shetty, 2008)。激素、抗凋亡剂或自由基清除剂治疗作用的动物研究得到了一些防护作用的证据,但是目前还没有一种方法能应用于临床(3.3.3节)。

## 4.5 皮 肤

(676) 在 59 号出版物(ICRP, 1991)中对皮肤的辐射响应有大量记载,并在 85 号出版物(ICRP, 2000)中又做了概述。在过去的数年中,皮肤辐射响应的主要特征未发生改变,在本报告的 2.4 节再次对其进行了阐述,内容包括不同早期反应和晚期反应的阈剂量,皮肤面积和剂量分割效应,以及对表皮和真皮的非均匀照射效应。

(677) 在动物皮肤系统受照前应用的防护剂包括自由基清除剂、前列腺素以及氮氧化物。近年来,为减轻照射后人或动物系统的早期和晚期皮肤反应,研究人员对多种缓解剂进行了研究。在人体内,可减轻早期反应的最成功试剂是抗炎剂。在动物系统中,一些抗炎剂和PUFAs 有减轻早期反应的前景。而 SOD、FGF、卡托普利、PUFAs、 $\alpha$ -生育酚,以及 TGF- $\beta$  信号通路抑制剂则在人和动物系统内都表现出减轻晚期反应的前景。在显示有一些治疗作用的动物系统中观察到的 DMF 通常约为 1.1~1.2,在所有研究中,报道的最大 DMF 约为 1.5。

## 4.6 心脑血管系统

(678) 由于关于辐射诱发循环系统疾病的研究仅在最近几年才引起越来越多的关注,因而在此之前,ICRP 并未将循环系统疾病列为器官和组织受照后产生的健康危害。辐射诱发循环系统疾病这一领域的研究包括,原子弹爆炸和切尔诺贝利核事故受照者照射后 10 年或更长时间之后发生的心脏疾病,以及疾病(乳腺癌、消化性溃疡、霍奇金淋巴瘤)放疗患者在心脏某一部分照射后 10 年或更长时间发生的心脏疾病。实际生活中还有许多其他人员心脏受照剂量较低的医疗或职业照射情况(UNSCEAR, 2006),但与放疗时的照射相比,通常认为其他情况下的照射并未包含太多有用信息,这是因为放疗时心脏所受剂量可以被更准确的评估。至于心血管疾病的 ERR 是否高于卒中或脑血管病的 ERR, 目前所有研究都不能给出准确回答(2.5 节)。

(679) Schultz-Hector 和 Trott (2007)认为,如果将分割放疗时的心脏(的一部分)受照剂量转换为平均到整个心脏的等效单次剂量,那么就可将原子弹爆炸和放疗幸存者的数据合理地合并,从而得出心脏对剂量分割具有高敏感性的结论。该合并分析表明,诱导心脏病发生的单次照射剂量阈值较小,约为 1 Gy。对原子弹爆炸幸存者资料的最新分析

(Shimizu 等,2010)结果表明,心脏疾病的阈剂量(加权的结肠剂量)估算值为 0 Gy,其 95% 置信区间的上限为 0.5 Gy。然而,在 0~0.5 Gy 的范围内,并无显著的剂量响应关系,提示低剂量数据并不可靠。根据估算,引起卒中的辐射阈剂量为 0.5 Gy,其 95% 置信区间的上限为 2 Gy。

(680) 最近几篇关于医疗照射、职业照射和环境中低剂量照射人群流行病学研究的综述表明,辐射照射与循环系统疾病之间的关系(就单位辐射剂量的危险而言)有很大的不一致性,这可能是由于混杂因素或偏倚造成的(Little 等,2008;Little 等,2010)。该分析表明,当对分割照射因素进行修正并将心脏疾病和卒中独立分析时,不均一性虽然减小了,但仍然很显著。Little 等认为(2010)中等剂量和低剂量(即<5 Gy)效应的流行病学证据只是提示性的,不具有说服力,也就没有做阈剂量分析。

(681) 在本报告的引言中,将术语“实践”阈剂量定义为引起仅 1% 受照个体出现某个特定可见效应的辐射剂量。就循环系统疾病而言,因为该系统疾病在大部分发达国家的基线死亡率都很高(30%~50%),因此很难将辐射照射相关的循环系统疾病与另一因素导致的循环系统疾病区分开来。此外,也不清楚是否存在一个这样的剂量值,即低于该剂量的照射不会增加循环系统疾病的患病危险。如果确实有这样的一个剂量值,那么它可能是多少。尽管如此,对可导致 1% 受照个体发生循环系统疾病的照射剂量大小做出评估仍是可能的。

(682) 表 2.3 中是基于线性剂量-响应分析得出的 ERR/Gy 评估结果,尽管不同研究之间以及循环系统疾病类型之间的评估结果存在差异,但合理的 ERR/Gy 粗略比值似乎在 0.1 左右,尤其是对原子弹爆炸研究中的病例。最近,一份根据许多项研究计算总危险的报告认为,心血管系统疾病作为一个整体,其发病率的 ERR/Gy 估计值为 0.10 (95% CI: 0.07~0.13),死亡率的 ERR/Gy 估计值为 0.08 (95% CI: 0.04~0.12)。如果这一幅度的 ERR/Gy 应用于 0.5 Gy 的剂量范围内,并且基线发病率为 30%~50%,那么就意味着 0.5 Gy 的剂量可能使循环系统疾病的死亡率升高约  $0.08 \times 0.5 \times (30\text{--}50)\% = 1.2\%\text{--}2\%$ 。考虑到不是所有的循环系统疾病病例都是致死性的,因此相应的循环系统疾病发病率百分比预计会更高。总体来说,如果此处的假设成立,那么 0.5 Gy 左右的剂量照射可导致约 1% 的受照群体发生循环系统疾病。

(683) 从表 2.3 中我们无法得知心血管疾病的 ERR/Gy 是否高于脑血管疾病。在最近的一份报告中(AGIR,2010:表 8),作者在总结分析多项相关内容的研究后估算出心血管疾病的总 ERR/Gy 为 0.09 (95% CI: 0.05~0.12),脑血管疾病的总 ERR/Gy 为 0.21 (95% CI: 0.16~0.27)。然而,当照射剂量在 0.5 Gy 这一可能阈剂量值附近时,两种疾病总 ERR/Gy 的差异不明确。鉴于心血管病的基线危险[例如,根据 UK-AGIR(2010),每 6 例死亡中约有 1 例死于该疾病]高于脑血管疾病[根据 UK-AGIR(2010),每 9 例死亡中约有 1 例死于该疾病],从而导致脑血管疾病的 ERR/Gy 可能高于心血管疾病,根据 0.5 Gy 的阈剂量可能导致约 1% 的受照个体发生所述心血管或脑血管疾病这一事实,因此这里认为心血管和脑血管疾病的阈剂量均为 0.5 Gy。尽管如此,也很难准确测定该剂量水平照射时这些疾病的患病危险。

(684) 至于身体局部受照,一般认为患病风险取决于靶组织或靶器官的受照剂量。然

而目前还不清楚心脏或脑血管系统的哪部分对患病危险而言是最敏感和重要的。因此就当前目的而言,认为用平均剂量是合适的,未来的研究可能会进一步明确这一点。

(685) 还不清楚急性照射、分割照射和慢性照射三种情况下的 ERR/Gy 是否相同。如果阈剂量范围内照射引起疾病发生的风险是由不能修复的单击损伤决定的,并且在这些非常低的剂量水平照射时不发生剂量间隔期的修复、慢修复和/或细胞再生效应,那么预计这三种照射情况的阈剂量应该是相似的。然而,目前循环系统疾病阈剂量确定面临的问题是很难准确测定不同照射情况的阈剂量,以及高剂量照射时循环系统疾病的发生机制是否不同于低剂量照射。如果发生机制不同,那么急性照射、分割照射或慢性照射的阈剂量相似的认定可能就不成立,这种选择会在统计学的不确定性上有所反映。在当前的评估中,将三种照射情况的 ERR/Gy 和阈剂量看做是相同的,即阈剂量为 0.5 Gy 左右。未来的研究可能会进一步明确这一点。

(686) 虽然在进行剂量分割效应修正后,很早之前的某些分割照射的放疗数据与单次照射的原子弹爆炸数据有合理的一致性,但是另外一些放疗数据已经表明其阈剂量更高。这可能部分是由于引用了照射野剂量而非更低的心脏平均剂量,也可能是由于这些病例的随访时间(约 15 a)短于原子弹爆炸幸存者随访时间。就当前讨论的辐射防护而言,通过很长时间随访研究得到的阈剂量与工作人员和公众最密切相关,原子弹爆炸幸存者(40~50 a 随访期)和消化性溃疡研究(22.5 a 和 27.5 a)属于这种研究。由于当循环系统疾病死亡率风险还很低的时候就可能有其他致死原因导致随访者过早死亡,因此放疗数据通常是来源于随访时间较短的研究。然而,最近开展的一些放疗研究目前已经有长达 30 年的随访数据。

(687) 具体来说,假设工作人员的标称危险系数为 4%/Sv,则不论是急性照射还是均匀的整个工作期间的照射,0.5 Gy(低 LET)全身照射导致受照者患致死性癌症的危险估算值均为 2%。如果一个包含各年龄阶段的公众受慢性照射的累积全身剂量为 0.5 Gy(低 LET),若标称危险系数为 5%/Sv,那么估计其患致死性癌症的风险为 2.5%。本部分中循环系统疾病的假定值与这些值处于相似水平。然而必须强调的是,与 0.5 Gy 以及更低剂量水平照射相关的所有循环系统疾病危险的大小和形式仍然不清楚。

(688) 辐射诱导心脏损伤的机制包括炎性过程,尤其是在受到低剂量辐射后。在受到较高剂量照射后,开放毛细血管的数量逐渐减少,最终导致局部缺血、心肌细胞死亡和纤维化、重要血管动脉粥样硬化加速、心肌功能减退以及致命的充血性心力衰竭。目前没有可用于减缓辐射诱导心血管疾病的已知缓解剂。可能有效的措施是使用他汀类药物(通常被用于治疗心脏疾病)和补充谷氨酰胺,正在开展的实验室研究也在进一步探索干细胞移植或干细胞产品的疗效。

## 4.7 眼

(689) 最近发表的一篇关于辐射诱发白内障流行病学研究的综述(Ainsbury 等,2009)包括了 1999 年以来的 8 项研究,这些研究的内容涉及评估 1 Gy 或 1 Sv 照射时白内障发生

的比值比(OR)或相对危险(RR),以及照射组和未照射组白内障发生情况的比较(图 4.1,亦可见表 4.2)。这些针对临床或职业受照人群、原子弹爆炸幸存者、切尔诺贝利清理工作人员以及飞行员开展的不同研究一致表明 1 Gy 照射增加患白内障的危险(2.6 节)。还应当注意的是,对采用质子治疗替代传统光子治疗的癌症患者进行的研究已表明,质子照射的远后效应(包括质子照射引发的白内障)几乎与等剂量光子照射的预期远后效应相同。除了布拉格峰末端非常接近终点的位置外,其他区域的 RBE 值均为 1.0 左右(Blakely 和 Chang,2004)。

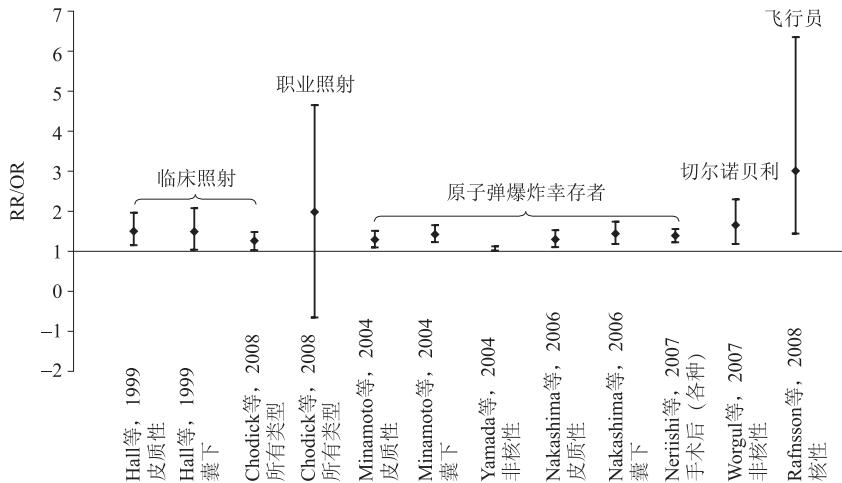


图 4.1 不同研究中 1 Gy 或 1 Sv 照射,或是照射组与未照射组之间  
白内障发生的比值比(OR)或相对危险(RR)(Ainsbury 等,2009)

(690) 两项对原子弹爆炸幸存者的研究提供了急性照射阈剂量的正式估算值(Nakashima 等,2006; Neriishi 等,2007),这些研究得到的阈剂量为 0.1~0.7 Gy,其 90%~95% CI 包含 0 Gy。Worgul 等(2007)根据切尔诺贝利幸存者的数据计算得出迁延照射的阈剂量估算值,其范围在 0.34~0.50 Gy 之间 (95% CI: 0.17~0.69 Gy)。阈剂量与白内障的分期或发生位置无依赖性关系。虽然 Nakashima 和 Worgul 研究中的白内障(表 4.3)大部分仅为很小的 I 期白内障,但是 Neriishi 研究中的白内障为手术切除的白内障。对后一项研究的最终分析(包括年龄、性别、所在城市以及糖尿病史等潜在混杂变量)估算出 1 Gy 照射可导致患者需手术的白内障危险升高 33% (RR 1.33, 95% CI: 1.20~1.47)。阈剂量分析得出最佳估算值为 0.4 Gy (RR 95% CI: 0~0.8)(Blakely 等报道,2010)。该研究是迄今为止证明 <1 Sv 的剂量照射可以引起视觉损害性白内障超额发生的最有力证据。此外,这些研究显示,超额绝对危险剂量范围随照射时年龄的升高而出现非显著性降低。关于慢性照射,已经有一些关于放射诊断工作人员、商业飞行员和宇航员、台湾放射性污染建筑内居民的研究。虽然通常认为这些研究对阈剂量评估没有太多帮助,但是所有这些研究一致显示低剂量辐射有一定程度的危险。职业和环境照射人群的研究显示,迁延照射危险并未显著降低。

表 4.2 多项关于辐射诱导晶状体改变研究的结果摘要

作者	受试者数量	受照时年龄/岁	随访时间/a	剂量范围或剂量均值/Gy*	分割数	结果	备注
<b>治疗</b>							
Cogan 和 Dreisler(1953)	40	15~70	7(1~14)	0.23~24	1~n	5 例白内障, 均≥5 Gy	小样本成组病例, 随访时间短
Merriam 和 Footh(1957)	100	0.9~84	5~9	0.25~69	1~n	所有白内障病例剂量>2 Gy, 或分割照射剂量>5 Gy	临床成组病例, <20 rad 的病例数为 33 例, 随访时间短
Qvist 和 Zachau-Christiansen (1959)	56	婴儿	>20~40	>1	1~15	4 例白内障, 剂量>6.9 Gy	小样本研究
Albert 等(1968)	234	8 (1~14)	10	0.5	5(几分钟内)	13 例浑浊	小样本研究
Wilde 和 Sjostrand(1997)	20	0.2~1	30~46	1~11 $^{226}\text{Ra}$	1 (1.5~3 h)	浑浊与剂量相关	小样本研究
Hall 等(1999)	484	0.4 (0~1.3)	46	0.4 (0~8.4) $^{226}\text{Ra}$	2 (1~14)	白内障与剂量相关	皮质性(非核性)白内障与剂量相关性研究
<b>原子弹爆炸幸存者</b>							
Coggan 等(1950)	1 000	所有年龄段	4	NA	1	若干例浑浊	筛查研究
Choshi 等(1983)	2 385	所有年龄段	33~35	>1	1	浑浊例数增加	未进行剂量效应关系评估
Otake 等(1996)	约 2 000	所有年龄段	18~19	NA	1	各种浑浊/白内障	筛查研究
Nakashima 等(2006)	>700	约 8.8	55~57	0.52 (0~>2) Sv	1	阈剂量 0.6~0.7 Sv	浑浊例数增加
Nerishi 等(2007)	3 761	0~>20	55~57	0~>3	1	阈剂量 0.1 (0~0.8) Gy	12.7% 白内障手术
<b>事故、居民</b>							
Dey 等(1995)	991	0~12	5~7	0.030 Sv	迁延照射	若干例浑浊	切尔诺贝利居民

续表

作 者	受试者数量	受照时年龄/岁	随访时间/a	剂量范围或剂量均值/Gy*	分 剂 数	结 果	备 注
Naddjina 等(2002)	41	约 35	1.4	0, 2~3, 2	迁延照射	3, 2 G 照射患白内障	小样本研究
Worgul 等(2007)	8	607	成年人	12~14	0~1	迁延照射	浑浊
Hsieh 等 (2010)	73	<20		4, 7	约 0, 200 Sv	约 7 年	若干例浑浊 居民照射
工作人员							
Junk 等(2004)	59	NA	5~36	NA	5~36 年	长时间工作患白内障	慢性照射
Shang 和 Fu (2007)	584	20~57	0, 3~35	NA	0, 4~35 年	长时间工作发生浑浊	慢性照射
Chodick 等 (2008)	35 705	工作人员	约 19	0, 005-0, 06	6~13 年	高剂量照射患白内障	放射工作人员自我报告
Kleiman 等 (2009)	78	心脏病介入治疗学家	1~40	NA	慢性	若干例浑浊	剂量未知

注:NA, 未知;RERF, 放射线影响研究所。

更详细信息见附录 A。信息由日本广岛 RERF(放射线影响研究所)的 R. E. Shore 博士提供。

\* 标注处单位为 Sv;n = 分割照射次数。

表 4.3 最近报道的关于白内障形成的流行病学研究,根据这些研究对阈剂量进行正式估算

研 究	白内障类型	阈 剂 量	置信区间	参考文献
原子弹爆炸幸存者 (急性照射)	皮质性白内障	0.6 Sv	90%: <0~1.2 Sv	Nakashima 等(2006)
	后囊下浑浊	0.7 Sv	90%: <0~2.8 Sv	
原子弹爆炸幸存者 (急性照射)	手术后白内障	0.1 Gy	95%: <0~0.8 Gy	Neriishi 等(2007)
切尔诺贝利 清理工作人员 (分割迁延照射)	I~V 期白内障	0.50 Gy	95%: 0.17~0.65 Gy	Worgul 等(2007)
	I 期白内障	0.34 Gy	95%: 0.19~0.68 Gy	
	I 期非核性白内障	0.50 Gy	95%: 0.17~0.69 Gy	
	I 期浅皮质性白内障	0.34 Gy	95%: 0.18~0.51 Gy	
	I 期后囊下白内障	0.35 Gy	95%: 0.19~0.66 Gy	

(691) 辐射引发白内障的精确机制还不清楚,但是认为基因组损伤导致细胞分裂和基因转录的改变和(或)异常的晶状体纤维细胞分化是最主要的损伤,而非细胞杀伤。一种理论认为,辐射导致位于晶状体上皮赤道前区的异常分裂和/或分化细胞发生迁移,主要是迁移到晶状体后极,并在此转变为不透光的晶状体纤维。辐射对单个晶状体上皮或纤维细胞的损伤可能导致晶状体透明度发生小的局部性改变。这些微小浑浊的堆积或融合导致形成损伤晶状体细胞群,再形成大的晶状体病变,最终发展为临床上的晶状体浑浊。也有研究认为辐射引发白内障依赖于有基因组缺陷的晶状体上皮细胞的存活和潜在的分裂和/或分化。因此,辐射导致这些处于分裂和分化中的晶状体上皮细胞内产生的无法修复的 DNA 损伤可能是白内障发生的关键第一步。如果晶状体组成细胞中含有对 DNA 损伤识别和修复能力已受损的细胞,那么其发生白内障的危险可能升高。与细胞周期检查点控制、DNA 损伤识别或 DNA 修复有关的基因如果是杂合子,其发生白内障的危险也可能升高。

(692) 没有直接的机制研究证据表明单个受损细胞能引起白内障,单细胞损伤引起疾病是随机性效应的标志,其剂量阈为 0。然而,有证据表明细胞的分裂和增殖对白内障形成非常重要。有报道显示,白内障患者晶状体上皮中微核(受损细胞分裂的标志)率升高。动物实验表明,如果彻底抑制上皮细胞的分裂,或是在照射时屏蔽分裂的上皮细胞,那么放射白内障将不会发生。对放射白内障的形成可推测为由于晶状体中的单个内皮祖细胞最初受损,在经历了细胞分裂和分化后,形成一群缺陷的晶状体纤维细胞。进一步的研究可能会阐明白内障形成的真正机制。

(693) 103 号出版物(ICRP 2007)给出导致视力障碍的白内障的阈剂量估计值分别为,急性照射剂量 5 Gy,多次分割照射或迁延照射累积剂量大于 8 Gy,这些值与 1990 年建议书(ICRP,1991)相比无变化。可检出的晶状体浑浊对应的阈剂量则低一些,分别为急性照射 0.5~2 Gy,多次分割照射或迁延照射累积剂量 5 Gy。这些数据来自于较早之前对原子弹爆炸幸存者和放疗患者进行的研究 (ICRP,1984)。这些较早的放射白内障研究通常随访时间短,没有考虑到潜伏期会随着辐射剂量的降低而延长,晶状体早期改变的检测方法灵敏度不够,受照剂量在几个 Gy 以下的受试者相对较少(2.6.1 节)。用于证明辐射相关晶状体浑浊方法也有相当大的差异。流行病学研究中使用了各种各样的方法,如自我报告、医学检查证明的晶状体浑浊、或者是白内障切除手术。用于晶状体浑浊的评分系

统也多种多样。此外,临床医师和研究者之间对放射白内障的准确临床定义也有很大差异,大家对是否所有检测到的晶状体改变(在有足够时间的前提下)都会发展为引起失明的白内障还有各种不同的看法。这些关于辐射引起晶状体改变研究(2.6.1节和附录A)的结果概述见表4.2(见表4.4和表4.5)。

表4.4 成人受到急性照射、分割照射或迁延和慢性照射后,导致组织或器官约1%发病率的阈剂量<sup>\*</sup>

效 应	器官/组织	产生效应所需时间	急性照射/ Gy	多次分割(2Gy 分割)或等剂量 迁延照射/Gy <sup>†</sup>	多年照射的年 (慢性)剂量率/ (Gy/a)
暂时性不育	睾丸	3~9周	约0.1	NA	0.4
永久不育	睾丸	3周	约6	<6	2.0
永久不育	卵巢	<1周	约3	6.0	>0.2
造血抑制	骨髓	3~7d	约0.5	约10~14	>0.4
口干燥症	唾液腺	1周	NA	<20	NA
吞咽困难、狭窄	食管	3~8月	NA	55	NA
消化不良、溃疡	胃	2a	NA	50	NA
狭窄	小肠	1.5a	NA	45	NA
狭窄	结肠	2a	NA	45	NA
肛管直肠功能障碍	直肠	1a	NA	60	NA
肝肿大、腹水	肝脏	2周~3月	NA	<30~32	NA
皮肤变红的主期	皮肤(大面积)	1~4周	<3~6	30	NA
皮肤烧伤	皮肤(大面积)	2~3周	5~10	35	NA
暂时性脱发	皮肤	2~3周	约4	NA	NA
晚期皮肤萎缩	皮肤(大面积)	>1a	10	40	NA
5a时毛细血管扩张	皮肤(大面积)	>1a	10	40	NA
白内障(视力减弱)	眼睛	>20a	约0.5	约0.5	数年累积约0.5 <sup>‡</sup>
急性肺炎	肺	1~3月	6~7	18	NA
水肿	喉	4~5月	NA	70	NA
肾衰竭	肾	>1a	7~8	18	NA
纤维化/坏死	膀胱	>6月	15	55	NA
狭窄	输尿管	>6月	NA	55~60	NA
骨折	成人骨	>1a	NA	50	NA
骨折	生长中的骨	<1a	NA	25	NA
	肌肉	几年	NA	55	NA
内分泌异常	甲状腺	>10a	NA	>18	NA
内分泌异常	垂体	>10a	NA	<10	NA
麻痹	脊髓	>6月	NA	55	NA
坏死	脑	>1a	NA	55~60	NA

## 续表

效 应	器官/组织	产生效应所需时间	急性照射/ 时间	Gy	多次分割(2Gy 分割)或等剂量 迁延照射/Gy <sup>†</sup>	多年照射的年 (慢性)剂量率/ (Gy/a)
认知障碍	脑	几年	1~2	<20	NA	NA
18月以下婴儿认知障碍	脑	几年	0.1~0.2	NA	NA	NA

注:NA,未知。

\* 绝大部分值非常接近该剂量(Gy)值;皮肤损伤取决于受照面积,骨髓损伤受医疗救治情况的影响,因此用剂量值范围表示。

<sup>†</sup>推导估算所用病例绝大多数来自于分割放疗照射,通常是2 Gy 分割。对于其他剂量分割方式,可以用下列公式换算,公式中D为总剂量(分割次数×d),d为每分割剂量( $D_1$ 的病例中为2 Gy, $D_2$ 的病例中为新的剂量值), $\alpha/\beta$ 比可见该报告中的相应章节: $D_1[1+2/(\alpha/\beta)] = D_2[1+d_2/(\alpha/\beta)]$ 。对于某些组织,低剂量率(1 cGy/min)迁延照射剂量与高剂量率分割照射(2 Gy)剂量近似等效,但是这种等效取决于特定组织的修复半衰期。更多详细信息可见 Joiner 和 Bentzen (2009),Bentzen 和 Joiner (2009),以及 Van der Kogel (2009)。

<sup>‡</sup>晶状体所引述的阈剂量是假定工作期间不管受到急性还是慢性照射,在>20年的随访期中有相同的损伤发生率。需要强调的是,这些值有很大的不确定性。

表 4.5 成人受到急性照射、分割照射或迁延和慢性照射后,死亡率的阈剂量\*

效 应	器官/组织	产生效应所需时间	导致约1%死亡率的吸收剂量 <sup>‡</sup>		
死亡			急性照射/ Gy	多次分割照射(2 Gy/ 分割)或等效迁延照射/ Gy <sup>†</sup>	多年照射的年 (慢性)剂量率/ (Gy/a)
骨髓综合征					
无医疗救治	骨髓	30~60天	约1	10	NA
良好的医疗救治	骨髓	30~60天	2~3	>10	NA
胃肠综合征					
无医疗救治	小肠	6~9天	约6	NA	NA
常规医疗救治	小肠	6~9天	>6	40	NA
肺炎-肺平均剂量	肺	1~7个月	7~8	15	NA
心血管疾病-全身照射	心脏	>10~15年	约0.5	约0.5	数年累积约0.5 <sup>§</sup>
脑血管疾病	颈动脉	>10年	约0.5	约0.5	数年累积约0.5 <sup>§</sup>

注:NA,未知。

\* 如果进行好的医疗救治或使用生物反应修饰剂(见第3章),那么其中的某些疾病不是致死性的。对心血管系统疾病和脑血管系统疾病,此处根据目前已知证据所给出的剂量值也适用于这些疾病的发病率。

<sup>†</sup>绝大部分值非常接近该剂量(Gy)值;皮肤损伤取决于受照面积,骨髓损伤受医疗救助的影响,因此用剂量值范围表示。

<sup>‡</sup>推导估算所用病例绝大多数来自于分割放疗照射,通常是2 Gy 分割。对于其他剂量分割方式,可以用下列公式换算,公式中D为总剂量(分割次数×d),d为每分割剂量( $D_1$ 的病例中为2 Gy, $D_2$ 的病例中为新的剂量值), $\alpha/\beta$ 比可见该报告中的相应章节: $D_1[1+2/(\alpha/\beta)] = D_2[1+d_2/(\alpha/\beta)]$ 。对于某些组织,低剂量率(1 cGy/min)迁延照射剂量与高剂量率分割照射(2 Gy)剂量近似等效,但是这种等效取决于特定组织的修复半衰期。更多详细信息可见 Joiner 和 Bentzen (2009),Bentzen 和 Joiner (2009),以及 Van der Kogel (2009)。

<sup>§</sup>晶状体所引述的阈剂量是假定工作期间不管受到急性还是慢性照射,在>20 a的随访期中有相同的损伤发生率。需要强调的是,这些值有很大的不确定性。

(694) 考虑到早前关于放射白内障研究存在上述问题,同时有报道在过去几年中根据不同暴露人群研究推导出的阈剂量显著低于之前的推荐值,因此 ICRP 在经过谨慎考虑后建议对阈剂量进行修改。近年来,人们对诱导晶状体浑浊或白内障的急性照射阈剂量(表 4.3)进行了正式验证研究,这些研究得到阈剂量及其对应的较宽置信区间 CIs 如下:

- 2006 年原子弹爆炸研究得出早期后囊下(PSC)和皮质浑浊的阈剂量为 0.50~0.70 Sv(Nakashima 等,2006)。
- 2007 年原子弹爆炸研究得出自内障手术切除发病率的阈剂量为 0.10 Sv(Neriishi 等,2007)。
- 2010 年原子弹爆炸研究得出自内障手术切除发生率的超额绝对危险和超额相对危险为 0.45~0.50 Sv(高于发病率研究)(Blakely 等,2010;Shore 等,2010)。

此外,用<sup>226</sup>Ra 点源治疗血管瘤且受照剂量均值为 0.4 Gy 的婴儿,其皮质和 PSC 浑浊呈剂量依赖关系,1 Gy 时的 RR 值为 1.5(Hall 等,1999)。

(695) 至于分割照射和迁延照射,对切尔诺贝利清理工作人员的研究显示 I 期(早期)PSC 和皮质浑浊的累积阈剂量为 0.35 Sv(Worgul 等,2007)。一项早期的研究(Nadejina 等,2002)报道清理工作人员中“无放射性白内障发生”,但是没有说明照射剂量和评估方法。

(696) 关于慢性照射,有报道显示切尔诺贝利地区儿童发生微小的后囊下浑浊(剂量未知,但是可能远低于前面所述剂量),与未暴露地区儿童相比,这些暴露地区的儿童发生率过高(Day 等,1995)。有研究发现心脏病介入治疗人员后囊下浑浊的发病率及严重程度随年龄以及工作年数(5~36 a)的增长而增加,但是未给出剂量信息(Junk 等,2004)。一项对 35 700 名美国放射工作人员(多次分割照射的累积剂量为 0.005~0.060 Gy)的研究表明,0.060 Gy 剂量组的白内障发病率稍高于 0.005 Gy 剂量组,并且在基线调查时报告面部/颈部受到 3 次或更多次诊断 X 射线照射者,其后来的白内障发病率显著升高(Chodick 等,2008)。美国宇航员的微小浑浊发生率超出正常,该人群受到可能相当低剂量的照射,但确切值未知,同时也不清楚太空中重离子辐射所占剂量比例,与其相反,对宇航员可能受到的 X 射线照射,已经采取了多种屏蔽措施(Cucinotta 等,2001;Chylack 等,2009)。台湾污染建筑物的年轻居民(<20 岁)被发现早期和进展期浑浊发生率过高,这些居民受到数年的低剂量率辐射,其个人剂量范围很宽,7 年多时间的累积受照剂量均值为 0.20 Sv(中位剂量为 0.054 Sv)(Chen 等,2001;Hsieh 等,2010)。

(697) 总体而言,关于早期晶状体浑浊以及晚期白内障的所有研究结果的广泛一致性充分证明,为辐射防护推荐的急性照射阈剂量应该从其当前值缩小至 0.50 Sv。需要另外说明的是,所评估的晶状体浑浊向白内障演变过程中的进展特性以及儿童晶状体比成年人敏感度更高的可能性都需要进一步的鉴定。

(698) 对于分割和迁延照射,当前的流行病学研究证据表明其阈剂量并不比急性照射高,尽管动物实验数据显示其阈剂量值可能更高一些。对于经历数年至数十年的慢性照射,许多证据都是涉及晶状体浑浊的,而非直接的白内障。浑浊发展为白内障的不确定性以及前面提到的照射时年龄的问题使得人们很难对慢性照射的阈剂量做出任何判断。

(699) 此外,有观点认为白内障发生的辐射敏感性还受遗传因素的影响,遗传因素可以使一小部分受照个体更易患白内障。另一方面,虽然没有已知的缓解剂,但是一些可以阻断晶状体细胞增殖的化学试剂可能会减少白内障的形成。最后,虽然一些阈值计算的 95% CI

下限包含零剂量,但是并无直接的证据表明单个晶状体上皮祖细胞损伤会发展为白内障,因此辐射诱发的晶状体白内障仍被看作是一种有阈剂量的组织反应(确定性效应),虽然阈剂量很小。

## 4.8 呼吸系统

(700) 肺炎的阈剂量来自于对全肺放疗患者的研究,急性照射的阈剂量为6.5 Gy,多次分割照射的阈剂量为18 Gy,均与之前的推荐值非常相似(除了分割照射的阈值有轻微降低,从20 Gy减少至<18 Gy)(2.7节)。

(701) 有临床证据显示甾体化合物可以减缓肺炎症状,但是还不清楚它们是否能防止晚期肺纤维化的发生。在对乳腺癌和肺癌患者进行的一项随机临床实验中发现,在放疗期间给予己酮可可碱可以显著减轻早期(3个月)和晚期(6个月)肺毒性。对在放疗期间服用ACE抑制剂(主要为控制高血压)的肺癌患者进行的回顾性临床分析表明,该药物并不能显著降低放射性肺炎的危险。

## 4.9 泌尿道

(702) 在泌尿道中,肾是最敏感的器官,膀胱是抗性较强的器官,输尿管是抗性最强的组织(2.8节)。肾功能衰竭的阈剂量为:急性照射约7 Gy,2 Gy的多次分割照射为18 Gy。虽然用LQ模型根据多次分割数据外推出单次剂量效应的方法还有争议,然而这些值与从动物研究推导出的分割敏感性参数值( $\alpha/\beta=2.5$  Gy)近似一致。

(703) 对于膀胱的晚期反应,分割照射(2 Gy分割)的累积阈剂量为 $\leqslant 50$  Gy。如果 $\alpha/\beta$ 比为4 Gy(该值是由动物系统推导出的),那么根据分割照射的阈剂量可以外推出单次照射的阈剂量在15 Gy左右。对于输尿管,分割照射的累积阈剂量也为 $\leqslant 50$  Gy。

(704) 到目前为止,ACE抑制剂和A II受体拮抗剂是最有希望用于减缓BMT肾病的药物。动物研究显示,照射前预防给药的剂量修正因子(DMFs)为1.2~1.5。对一组接受TBI/BMT治疗患者(55人)的初步研究结果显示,卡托普利治疗有提高存活率和改善肾功能的趋势(无统计学意义)。抗炎剂在临床研究和动物实验中均显示出不甚明确的疗效,其给药剂量似乎是一个重要因素。

## 4.10 肌肉骨骼系统

(705) 辐射可引起3种不同类型的非癌性骨病:(a)放射性骨坏死,(b)自发性骨折或无外伤骨折,或(c)骨生长异常。股骨头坏死和肋骨骨折的2 Gy分割照射累积阈剂量约为50 Gy。单次急性照射的阈剂量还未知。与成熟骨不同,生长发育中的骨是所有组织中最敏感的,25 Gy通常被认为是一个关键的阈剂量。对于骨骼肌,其耐受的剂量估计约为55 Gy(2 Gy分割照

射)(2.9节)。

(706) 高压氧治疗对于一些迟发性放射损伤(包括骨骼肌肉损伤)有积极治疗作用,这也是目前唯一明确可以减缓该临床反应的治疗手段。其他一些治疗药物还处于临床前研究阶段。

## 4.11 内分泌系统

(707) 脑部照射后,甲状腺和垂体会出现直接辐射效应。同时对下丘脑-垂体-肾上腺轴以及下丘脑-垂体-性腺轴也会产生不明显的辐射效应(2.10节)。所有这些信息均来自于分割放疗的患者,通常是2Gy/分割。下丘脑比垂体对射线更敏感。辐射对儿童的影响包括GH缺乏、性早熟(低剂量照射后)或青春期延迟(较高剂量照射后)、垂体功能减退、甲状腺功能亢进。辐射对成人的影响包括高泌乳素血症、性腺功能减退、肥胖、甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进和ACTH缺乏。

(708) 有多种方案来减缓辐射对内分泌系统的影响,包括对辐射诱导GH缺乏患儿应用GH替代品、对甲状腺激素缺乏患者应用甲状腺激素替代治疗、对垂体受损后促性腺激素分泌减少的患者周期性重复注射GnRH。然而目前还没有足够证据来证明这些治疗方法的疗效,因此无法计算其辐射DMF。

## 4.12 神经系统

(709) 2Gy分割照射时,脊髓损伤症状(脊髓炎)的累积阈剂量为50Gy。该损伤高度依赖于每分割的剂量,当非常小容积的脊索髓(<1cm脊索长度)被照射时,阈剂量更大。人急性单次照射的阈剂量目前还不清楚。就坏死而言,成人脑组织对辐射有很强抗性,但是在较低的剂量(10Gy左右)时就已经可以检测到细微的影响,并且可以观察到清晰的容积效应。对处于发育状态的儿童脑组织进行低剂量(1~2Gy)照射可引起长期的认知和行为缺陷,婴儿在出生后18个月内受到>0.1Gy照射后,在成年时更易患认知障碍(2.11节)。

(710) 目前没有公认的可以用于治疗放射脊髓损伤的缓解剂。临床前研究显示抗炎药物、ACE抑制剂和AII受体拮抗剂、一些生长因子以及PUFAs最有应用前景。一项脑部照射后应用贝伐单抗(一种抗VEGF单克隆抗体)的临床研究表明,该药物可以显著减轻脑水肿,尽管该研究的患者数很少。还有一些无对照研究认为甾族化合物和抗凝治疗对脑放射损伤有效。

## 4.13 结 论

(711) 与103号出版物(ICRP,2007)中给出的阈剂量相比,该报告已经对组织反应的阈剂量做出了一些更改(见表4.4和表4.5)。首先,目前认为急性照射、分割照射和迁延照

射引起白内障的剂量阈均约为 0.5 Gy, 符合最近各项流行病学研究结果。其次, 无论从死亡率还是发病率的角度看, 循环系统疾病都已经被认定为一种重要的辐射晚期效应。鉴于 0.5 Gy 可能导致受照个体循环系统疾病发生率仅增加 1 至数个百分点, 因此将 0.5 Gy 作为急性照射、分割照射和迁延照射的近似阈剂量, 虽然该剂量水平的危险评估还非常不确定。

(712) 第三, 慢性照射的阈剂量取决于照射持续时间以及照射后的随访期长短。不同研究中上述时间的不同导致阈值更加不确定。晶状体和循环系统疾病所引述的阈剂量都假定工作期间不管受到急性还是慢性照射, 在 >20 a 的随访期中有相同的损伤发生率。进一步的研究可能会阐明这一点。对公众而言, 年阈剂量应该按(相对寿命减去潜伏期)/(工作期限)的比例作相应地降低, 其中晶状体的潜伏期为 20 a, 循环系统疾病的潜伏期为 10 a。

(713) 第四, 随着研究的深入, 发现了越来越多关于生物反应修饰剂在减缓组织反应中的作用的信息, 它们有修饰阈剂量的作用。这些修饰剂具有药物特异性、组织特异性以及治疗方案的特异性。随着医学科学知识的丰富, 未来这些修饰剂的影响可能愈来愈大。

(714) 总而言之, 基于已有证据, ICRP 判断约 0.1 Gy 以下的急性照射不会对组织功能产生影响。这其中包括眼晶状体患白内障的危险, 但同时还需注意到, 使用该阈剂量模型对晶状体组织而言还有不确定性。因此, 对于绝大多数职业照射或公众照射, 受到 ICRP 推荐值水平的照射时, 需要考虑的主要危险仍是诱发癌症和遗传效应的辐射随机性效应。在较高剂量时, 组织反应(确定性效应)危险变得越来越重要, 尤其是辐射事件和事故以及医疗照射。

## 4.14 参考文献

- AGIR, 2010. Circulatory Disease Risk. Report of the Independent Advisory Group on Ionising Radiation. Doc. HPA (Health Protection Agency), RCE-16. Chilton.
- Ainsbury, E. A. , Bouffler, S. D. , Dorr, W. , et al. , 2009. Radiation cataractogenesis: a review of recent studies. Radiat. Res. 172, 1-9.
- Albert, R. E. , Omran, A. R. , Brauer, E. W. , et al. , 1968. Follow-up study of patients treated by X-ray epilation for *Tinea capitis*. II. Results of clinical and laboratory examinations. Arch. Environ. Health 17, 919-934.
- Bentzen, S. M. , Joiner, M. C. , 2009. The linear-quadratic approach in clinical practice. In: Joiner, M. , Van der Kogel, A. (Eds.), Basic Clinical Radiobiology. Hodder Arnold, London, pp. 120-134.
- Blakely, E. A. , Chang, P. Y. , 2004. Late effects from hadron therapy. Radiother. Oncol. 73 (Suppl. 2), S134-S140.
- Blakely, E. A. , Kleiman, N. J. , Neriishi, K. , et al. , 2010. Meeting report. Radiation cataractogenesis: epidemiology and biology. Radiat. Res. 173, 709-717.
- Chen, W. L. , Hwang, J. S. , Hu, T. H. , et al. , 2001. Lenticular opacities in populations exposed to chronic low-dose-rate gamma radiation from radiocontaminated buildings in Taiwan. Radiat. Res. 156, 71-77.
- Chodick, G. , Bekiroglu, N. , Hauptmann, M. , et al. , 2008. Risk of cataract after exposure to low doses of ionizing radiation: a 20-year prospective cohort study among US radiologic technologists. Am. J.

- Epidemiol. 168,620-631.
- Choshi,K. ,Takaku,I. ,Mishima,H. ,et al. ,1983. Ophthalmologic changes related to radiation exposure and age in Adult Health Study sample, Hiroshima and Nagasaki. Radiat. Res. 96,560-579.
- Chylack Jr. ,L. T. , Peterson, L. E. , Feiveson, A. H. , et al. ,2009. NASA study of cataract in astronauts (NASCA).Report 1:Cross-sectional study of the relationship of exposure to space radiation and risk of lens opacity. Radiat. Res. 172,10-20.
- Cogan,D. G. ,Dreisler,K. K. ,1953. Minimal amount of X-ray exposure causing lens opacities in the human eye. AMA Arch. Ophthalmol. 50,30-34.
- Cogan,D. G. ,Martin,S. F. ,Kimura,S. J. ,et al. ,1950. Ophthalmologic survey of atomic bomb survivors in Japan,1949. Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 48,62-87.
- Cucinotta, F. A. , Manuel, F. K. , Jones, J. , et al. , 2001. Space radiation and cataracts in astronauts. Radiat. Res. 156,460-466.
- Day,R. ,Gorin,M. B. ,Eller,A. W. ,1995. Prevalence of lens changes in Ukrainian children residing around Chernobyl. Health Phys. 68,632-642.
- Deasy,J. O. ,Moiseenko,V. ,Marks,L. B. ,et al. ,2010. Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 76,S58-S63.
- Hall,P. ,Granath, F. ,Lundell, M. , et al. ,1999. Lenticular opacities in individuals exposed to ionizing radiation in infancy. Radiat. Res. 152,190-195.
- Hsieh,A. W. ,Lin,I. F. ,Chang,W. P. ,et al. ,2010. Lens opacities in young individuals long after exposure to protracted low dose-rate-radiation in  $^{60}\text{Co}$  contaminated buildings in Taiwan. Radiat. Res. 174, 197-204.
- IAEA, 2008. Relative Biological Effectiveness in Ion Beam Therapy. Technical Reports Series Number 461. International Atomic Energy Agency, Vienna.
- ICRP,1984. Non-stochastic effects of irradiation. ICRP Publication 41. Ann. ICRP 14(3).
- ICRP,1990. RBE for deterministic effects. ICRP Publication 58. Ann. ICRP 20(4).
- ICRP, 1991. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. Ann. ICRP 21(1-3).
- ICRP,2000. Radiopathology of skin and eye and radiation risk. ICRP Publication 85. Ann. ICRP 30(2).
- ICRP,2003. Relative biological effectiveness (RBE), quality factor (Q), and radiation weighting factor( $\omega_R$ ). ICRP Publication 92. Ann. ICRP 33(4).
- ICRP,2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37(2-4).
- Joiner, M. C. , Bentzen, S. M. , 2009. Fractionation: the linear-quadratic approach. In: Joiner, M. , Van der Kogel, A. (Eds.).Basic Clinical Radiobiology. Hodder Arnold, London,pp. 102-119.
- Junk,A. K. ,Haskal,Z. ,Worgul,B. V. ,2004. Cataract in interventional radiology-an occupational hazard? Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 45,388 (Suppl. ),S200.
- Kavanagh,B. D. ,Pan,C. C. ,Dawson,L. A. ,et al. ,2010. Radiation dose-volume effects in the stomach and small bowel. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 76,S101-S107.
- Kleiman,N. J. ,Duran,G. ,Cabrera,M. ,et al. ,2009. Occupational risk of radiation cataract in interventional cardiology. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 49,S511.
- Little,M. P. ,Tawn, E. J. ,Tzoulaki,I. ,et al. ,2008. A systematic review of epidemiological associations between low and moderate doses of ionizing radiation and late cardiovascular effects, and their possible mechanisms. Radiat. Res. 169,99-109.

- Little, M. P. , Tawn, E. J. , Tzoulaki, I. , et al. , 2010. Review and meta-analysis of epidemiological associations between low/moderate doses of ionizing radiation and circulatory disease risks, and their possible mechanisms. *Radiat. Environ. Biophys.* 49,139-153.
- [31] MacVittie, T. J. , Monroy, R. , Vigneulle, R. M. , et al. , 1991. The relative biological effectiveness of mixed fission-neutron-gamma radiation on the hematopoietic syndrome in the canine:effect of therapy on survival. *Radiat. Res.* 128, S29-S36.
- Marks, L. B. , Yorke, E. D. , Jackson, A. , et al. , 2010. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76 (Suppl.),S10-S19.
- Meistrich, M. L. , Shetty, G. , 2008. Hormonal suppression for fertility preservation in males and females. *Reproduction* 136,691-701.
- Merriam Jr. , G. R. , Focht, E. F. , 1957. A clinical study of radiation cataracts and the relationship to dose. *Am. J. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med.* 77,759-785.
- Michalski, J. M. , Gay, H. , Jackson, A. , et al. , 2010. Radiation dose-volume effects in radiation-induced rectal injury. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76,S123-S129.
- Nadejina, N. J. , Galstian, I. A. , Savitsky, A. A. , et al. , 2002. Chronic Irradiation: Tolerance and Failure in Complex Biological Systems. *Br. J. Radiol. Suppl.* 26, Fliedner, T. , Feinendegan, L. E. , Hopewell, J. W. (Eds.) ,50-54.
- Nakashima, E. , Neriishi, K. , Minamoto, A. , 2006. A reanalysis of atomic-bomb cataract data, 2000-2002:a threshold analysis. *Health Phys.* 90,154-160.
- NCRP, 1990. The Relative Biological Effectiveness of Radiations of Different Quality. Publication 104. Report 104. National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda, MD.
- Neriishi, K. , Nakashima, E. , Minamoto, A. , et al. , 2007. Postoperative cataract cases among atomic bomb survivors:radiation dose response and threshold. *Radiat. Res.* 168,404-408.
- Otake, M. , Neriishi, K. , Schull, W. J. , 1996. Cataract in atomic bomb survivors based on a threshold model and the occurrence of severe epilation. *Radiat. Res.* 146,339-348.
- Pan, C. C. , Kavanagh, B. D. , Dawson, L. A. , et al. , 2010. Radiation associated liver injury. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76,S94-S100.
- Qvist, C. F. , Zachau-Christiansen, B. , 1959. Radiation cataract following fractionated radium therapy in childhood. *Acta Radiol.* 51,207-216.
- Rancati, T. , Schwarz, M. , Allen, A. M. , et al. , 2010. Radiation dose-volume effects in the larynx and pharynx. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76,S64-S69.
- Schultz-Hector, S. , Trott, K. R. , 2007. Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 67,10-18.
- Shang, B. , Fu, E. , 2007. Investigation on incidence of lens opacity in radiation workers. *Chin. J. Indust. Med.* 20,48-49.
- Shimizu, Y. , Kodama, K. , Nishi, N. , et al. , 2010. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950-2003. *BMJ* 340,b5349.
- Shore, R. E. , Neriishi, K. , Nakashima, E. , 2010. Epidemiological studies of cataract risk at low to moderate radiation doses:(not)seeing is believing. *Radiat. Res.* 174,889-894.
- UNSCEAR, 1988. Annex G: Early Effects in Man of High Doses of Radiation. Table 19. Report to the General Assembly. United Nations, New York, pp. 608-647.
- UNSCEAR, 2006. Vol. I. Effects of Ionizing Radiation. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. United Nations, New York.

- Van der Kogel, A. J. , 2009. The dose-rate effect. In: Joiner, M. , Van der Kogel, A. (Eds. ), Basic Clinical Radiobiology. Hodder Arnold, London, pp. 158-168.
- Werner-Wasik, M. , Yorke, E. , Deasy, J. , et al. , 2010. Radiation dose-volume effects in the esophagus. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 76, S86-S93.
- Wilde, G. , Sjostrand, J. , 1997. A clinical study of radiation cataract formation in adult life following gamma irradiation of the lens in early childhood. Br. J. Ophthalmol. 81, 261-266.
- Worgul, B. V. , Kundiyev, Y. I. , Sergiyenko, N. M. , et al. , 2007. Cataracts among Chernobyl clean-up workers: implications regarding permissible eye exposures. Radiat. Res. 167, 233-243.

(李峰生译;刘长安,王继先审校)



# 附录 A 辐射照射与晶状体浑浊或白内障研究摘要

该摘要由日本放射线影响研究所 Roy E. Shore 博士编译,主要是关于低 LET 辐射的内容。除日本原子弹爆炸研究的文献统一放在最后外,其他文献均按时间顺序排列。

作者和日期	Cogan 和 Dreisler (1953)
参考文献	Cogan, D. G., Dreisler, K. K., 1953. Minimal amount of X ray exposure causing lens opacities in the human eye. AMA Arch. Ophthalmol. 50, 30-34
研究类型	临床记录病例报告
人数	40 例眼部附近有 X 射线照射史的病例
照射时年龄	15~70 岁
性别比例	70% 为女性
参与率	N/A
剂量	23~2 400 rad(根据模型重建评估得到)
射线类型	100~200 kV X 射线(有 1 例为 1 200 kV)
剂量率	从单次照射到最长时间为 5 个月的分割照射
评估手段	检眼镜或裂隙灯检查
终点(亚组?)	“有辐射照射特征的晶状体改变”
观察时年龄	17~71 岁(53% <30 岁)
随访时间	1.3~14 a(总平均时间为 7.3 年,未患白内障受试者的平均时间为 8.0 a)
混杂因素评估?	无
结果描述	观察到 5 例放射性白内障,不在受照剂量<500 rad 的 33 名受试者人群中
阈剂量(CI)	—
1 Gy 时的发病率(95% CI)	—
备注	小样本成组受照病例,随访时间短
作者和日期	Merriam 和 Focht (1957)
参考文献	Merriam, G. R., Focht, E. F., 1957. A clinical study of radiation cataracts and the relationship to dose. Am. J. Roentgenol. Rad. Ther. Nucl. Med. 77, 759-784 (亦见: Merriam, G. R., Szechter, A., Focht, E., 1972. The effects of ionizing radiations on the eye. Front. Radiat. Ther. Oncol. 6, 346-385)
研究类型	临床记录的成组病例
人数	研究 100 名放射性浑浊/白内障患者的临床病例,检查 73 名头部受过照射(X 射线或镭)且无晶状体浑浊的受试者
照射时年龄	1 个月~84 岁

续表

作者和日期	Merriam 和 Focht (1957)
性别比例	49% 为女性
参与率	N/A
剂量	根据回顾性剂量重建模型得到辐射剂量，剂量范围 25~6 900 rad，白内障组：0%，<200 rad；4%，200~350 rad；26%，400~1 000 rad；19%，1 000~2 000 rad；11%，2 000~4 000 rad；11%，>4 000 rad；29%，剂量未知(但几乎均>1 500 rad) 在非白内障组：33 (45%)，<200 rad；11 (15%)，200~399 rad；27 (37%)，400~999 rad；2 (3%)，>1 000 rad
射线类型	100~140 kV 或 200~250 kV X 射线，或镭点源/镭管
剂量率	37 例单次 X 射线或镭点源照射，87 例在 3 周~3 个月内多次接受放疗，49 例在>3 月的时间内接受多次放疗
评估手段	眼检镜检查或裂隙灯检查中的一种(比例未知)
终点(亚组?)	具有放射白内障特征表现的任何临床可辨别浑浊，不论视力是否受损；将其分为“稳定性”或“进展性”白内障
观察时年龄	2~>85 岁
随访时间	平均在首次放疗后 4.8 a 诊断为白内障，对于无白内障且晶状体剂量评估值<200 rad 的受试者，最后一次眼睛检查的平均时间为放疗后 9.3 a
混杂因素评估?	评估了照射时年龄的影响，非正式地考虑了复杂因素(出血、青光眼、葡萄膜炎)的影响
结果描述	所有白内障病例的受照剂量估算值≥200 rad。在>3 月时间内多次照射后患白内障患者，最小剂量为>500 rad。晶状体剂量与发生白内障时间之间呈负相关，年轻时受照的人群更易患白内障(该结果基于粗略的列表得出，未进行统计学检验)
阈剂量(CI)	指出 200 rad 为任意一种晶状体浑浊的阈剂量，约 500 rad 为进展性白内障的阈剂量
1 Gy 时的发病率(95% CI)	0
备注	基于一个成组临床病例，而非一个限定队列。晶状体剂量<200 rad 的人数严重不足(仅 33 例)并且受照后随访时间短(平均 9.3 a) 虽然该研究在随后的几十年中成为了辐射防护标准制定的主要依据，但是按照现代流行病学研究标准来衡量，该研究实际上是有缺陷的
作者和日期	Qvist 和 Zachau-Christiansen (1959)
参考文献	Qvist, C. F., Zachau-Christiansen, B., 1959. Radiation cataract following fractionated radium therapy in childhood. Acta Radiol. 51, 207-216.
研究类型	接受镭疗的一组血管瘤患者
人数	885 位患者进行过头部治疗；选择其中晶状体剂量估算值>100 rad 的 112 名患者，对 56 例进行检查
照射时年龄	婴儿
性别比例	未知
参与率	51%
剂量	通过计算评估晶状体剂量

续表

作者和日期	Qvist 和 Zachau-Christiansen (1959)
射线类型	来自施镭器的 $\gamma$ 射线
剂量率	1~15 次治疗(在 $\geq 10$ 个月的时间内)
评估手段	眼科检查(方法不确定)
终点(亚组?)	白内障
观察时年龄	不确定( $>20 \sim >40$ 岁)
随访时间	不确定( $>20 \sim >40$ 岁)
混杂因素评估?	未关注
结果描述	“4 例明确患放射性白内障”,剂量均 $\geq 690$ rad。然而,另有一名受照剂量估算值为 10~35 rad 的患者发生晶体浑浊,研究者认为该病例不是“放射白内障”。1 位受试者在 40 岁时“患老年白内障”,其剂量为 640 rad。1 例“先天性白内障”患者的剂量为 25 rad
阈剂量(CI)	690 rad
1 Gy 时的发病率(95% CI)	0(但是见上文关于低剂量白内障的注解)
备注	眼科检查方法不明确的小样本研究,作者特别关注那些被认为受照剂量 $>100$ rad 的受试者
作者和日期	Albert 等(1968)
参考文献	Albert, R., Omran, A., Brauer, E., et al., 1968. Follow-up study of patients treated by X-ray epilation for Tinea capitis. II. Results of clinical and laboratory examinations. Arch. Environ. Health 17, 919~934
研究类型	受照队列的亚群筛查
人数	234 例受照,2 332 例未照射
照射时年龄	1~14 a, 平均 7.7 a
性别比例	10% 为女性
参与率	约 50%
剂量	眼剂量约 0.05 Gy
射线类型	X 射线
剂量率	5 次不等剂量分割,相互间隔数分钟
评估手段	裂隙灯检查,检查者对受试者受照状态单盲
终点(亚组?)	异常发光和早期 PSC 浑浊
观察时年龄	平均 17 岁(年龄为 10~19 岁占 68%,年龄 $\geq 20$ 岁占 32%)
随访时间	约 10 a
混杂因素评估?	性别、人种(37% 黑人,63% 白人)、年龄 照射与未照射组比较:两组异常发光或非 PSC 浑浊无差异。PSC 浑浊:照射组 13 例,对照组 2 例(年龄因素修正后的 OR 为 5.9,95% CI:1.4~24)。PSC 浑浊为“非常轻”
结果描述	—
阈剂量(CI)	—
1 Gy 时的发病率(95% CI)	—
备注	眼睛受到约 0.5 Gy X 射线照射后,受试者年轻时患晶状体浑浊的小样本研究

续表

作者和日期	Day 等(1995)
参考文献	Day, R. , Gorin, M. B. , Eller, A. W. , 1995. Prevalence of lens changes in Ukrainian children residing around Chernobyl. Health Phys. 68, 632-642
研究类型	患病率的横断面研究
人数	991 名受试者来自 2 个高放射性核素沉积的城市/地区, 791 名受试者来自无放射性核素沉积的地区
照射时年龄	0~12 岁
性别比例	两组中女性均为 53%
参与率	35%~40%, 但是受试者参与该研究并非出于自我选择
剂量	$^{137}\text{Cs}$ 沉积区域: $(55\sim148) \times 10^{10} \text{ Bq}/\text{km}^2$ , 1986—1989 年之间累积剂量估计值为 29 $\sim 35 \text{ mSv}$ (或是遗传学方法估算的 86 mSv)
射线类型	见上文
剂量率	见上文
评估手段	裂隙灯, LOCS III 晶状体浑浊分级系统 + 局部晶状体缺陷(即空泡、白点、小圆点)
终点(亚组?)	LOCS III $\geq 2$
观察时年龄	49% 为 5~11 岁, 51% 为 12~17 岁
随访时间	5.7 a
混杂因素评估?	糖尿病、放疗、日常用药
结果描述	两组皮质浑浊 $\geq 2$ 的发生率无差异[照射组 15 例(1.5%), 未照射组 10 例(1.3%)]。PSC 浑浊 $\geq 2$ [照射组 5 例(0.5%), 未照射组 0 例, $P=0.05$ ]。总 PSC 浑浊( $\geq 1$ )[照射组 28 例(2.8%), 未照射组 8 例(1.0%), $P=0.005$ ]
阈剂量(CI)	—
1 Gy 时的发病率(95% CI)	—
备注	眼科医师知道受试者的照射情况。但是这些医师经过了标准化培训和再培训以及可靠性评估, 结果阳性的晶状体检查需由两名医师完成, 并且要保存阳性晶状体的裂隙灯照片。
作者和日期	Wilde 和 Sjostrand (1997)
参考文献	Wilde, G. , Sjostrand, J. , 1997. A clinical study of radiation cataract formation in adult life following $\text{c}$ irradiation of the lens in early childhood. Br. J. Ophthalmol. 81, 261-266
研究类型	接受 $^{226}\text{Ra}$ 治疗的眼睑血管瘤患者小样本队列的浑浊患病率
人数	20
照射时年龄	2~13 个月
性别比例	未知
参与率	100%
剂量	治疗侧眼剂量为 1~11 Gy, 未治疗侧眼剂量为 0.02~0.12 Gy
射线类型	$\gamma$ 射线

续表

作者和日期	Wilde 和 Sjostrand (1997)
剂量率	1.5~3 h 内照射
评估手段	裂隙灯活组织显微镜检查和后反光照明法照相
终点(亚组?)	放射性白内障
观察时年龄	31~46 岁
随访时间	30~46 a
混杂因素评估?	未记录
结果描述	未进行正式统计分析。所有治疗侧晶状体发生浑浊。浑浊等级随辐射剂量升高而增加。20 只中有 13 只对侧晶状体有非常微小浑浊
阈剂量(CI)	—
1 Gy 时的发病率(95% CI)	—
备注	虽然研究很细致,但是该小样本研究只能提供很少量的定量信息
作者和日期	Hall 等(1999)
参考文献	Hall, P., Granath, F., Lundell, M., Olsson, K., Holm, L.-E., 1999. Lenticular opacities in individuals exposed to ionizing radiation in infancy. Radiat. Res. 152, 190-195.
研究类型	队列研究,患病率筛查
人数	484 人受照,89 人未受照
照射时年龄	0~16 个月,平均为 5 个月
性别比例	受照组中 72% 为女性,未受照组中 74% 为女性
参与率	80%
剂量	0~8.4 Gy, 平均为 0.4 Gy
射线类型	88% 为 <sup>226</sup> Ra 照射,其余为 X 射线( $\leqslant 60$ kVp)照射
剂量率	1~14 次照射,平均 2.1 次, <sup>226</sup> Ra 照射晶状体的剂量率为:平均 0.13 Gy/h,中位数为 0.05 Gy/h,最大值为 3.0 Gy/h
评估手段	LOCS 浑浊分级系统,评分 $\geqslant 1$ 视为阳性
终点(亚组?)	皮质和 PSC 浑浊
观察时年龄	46 岁(范围为 36~54 岁)
随访时间	46 a
混杂因素评估?	糖尿病、甾体化合物治疗、白内障家族史、其他眼病,其他放疗
结果描述	各受照剂量(mGy)组的皮质浑浊+PSC 浑浊发病率:0=9/178 (5%), 1~499=89/747 (12%), 500~999=20/115 (18%), $\geqslant 1000=20/89$ (22%)
阈剂量(CI)	—
1 Gy 时的发病率(95% CI)	皮质浑浊:1.50 (95% CI:1.15~1.95); PSC 浑浊:1.49 (95% CI:1.07~2.08)
备注	核性白内障与辐射剂量不相关。因为未照射人群不适合比较,因此剂量-响应分析仅限于照射人群

续表

作者和日期	Nadejina 等(2002)
参考文献	Nadejina, N. J. , Galstian, I. A. , Savitsky, A. A. , et al. , 2002. Chronic irradiation: tolerance and failure in complex biological systems. Br. J. Radiol. Suppl. 26, Fliedner, T. , Feinendegan, L. E. , Hopewell, J. W. (Eds. ), 50-54.
研究类型	13 名 ARS 患者和 30 名恢复作业人员的队列研究
人数	11 名 ARS 患者和 30 名恢复作业人员
照射时年龄	ARS 患者的平均年龄~35 岁,恢复作业人员的平均年龄~37 岁
性别比例	<10% 为女性
参与率	全部
剂量	ARS 患者:最小剂量 2.6 Gy, 平均估算值为 3.2 Gy 恢复作业人员:平均估算值为 0.2 Gy
射线类型	$\gamma$ 和 $\beta$
剂量率	ARS 患者:高剂量率,恢复作业人员:迁延照射
评估手段	在 14 a 中反复眼科学检查(仪器未说明)
终点(亚组?)	白内障
观察时年龄	至照射后 14 a
随访时间	约 14 a
混杂因素评估?	无
结果描述	11 例 ARS 患者中有 5 人发生放射性白内障。恢复作业人员无放射白内障发生,但有 3 例患老年性白内障
阈剂量(CI)	—
1 Gy 时的发病率(95% CI)	—
备注	作者提到一篇报道 ARS 受试者中出现 13 例白内障的俄语文献
作者和日期	Junk 等(2004)
参考文献	Junk, A. K. , Haskal, Z. , Worgul, B. V. , 2004. Cataract in interventional radiology—an occupational hazard? Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 45, E-abstract 388
研究类型	59 例介入放射学工作人员的横断面筛查研究
人数	59
照射时年龄	未报道
性别比例	未报道
参与率	未知
剂量	未知
射线类型	X 射线
剂量率	5~36 a 的职业照射
评估手段	散瞳后 Scheimpflug 检查
终点(亚组?)	白内障前改变和 PSC 白内障
观察时年龄	29~62 岁

续表

作者和日期	Junk 等(2004)
随访时间	无随访,但之前已受照 5~36 a
混杂因素评估?	年龄,左右手习惯
结果描述	22 例受试者的 PSC 区域出现“近中心小点样浑浊”,5 名受试者的 9 只眼睛发生 PSC 白内障。结论为:PSC 浑浊发生率及严重程度随年龄及受照射时间的增加而升高
阈剂量(CI)	—
1 Gy 时的发病率(95% CI)	—
备注	提示慢性照射可能导致浑浊形成,无剂量评估
作者和日期	Shang 和 Fu(2007)
参考文献	Shang, B., Fu, E., 2007. Investigation on incidence of lens opacity in radiation workers. Chin. J. Indust. Med. 20, 48-49 (汉语出版;下文信息来自于周平坤博士提供的 ICRP C1 摘要)
研究类型	工作人员的横断面筛查研究
人数	584 例职业性放射工作人员 +340 例对照
照射时年龄	在提供的摘要中未说明
性别比例	在提供的摘要中未说明
参与率	未知
剂量	仅给出从事放射工作年数:4 个月~35 a(平均 11.6 a)
射线类型	在提供的摘要中未说明
剂量率	迁延照射,可能是低剂量率
评估手段	裂隙灯
终点(亚组?)	浑浊和早期改变
观察时年龄	20~57 岁
随访时间	4 个月~35 a
混杂因素评估?	在提供的摘要中未说明。无进行年龄修正的迹象
结果描述	发现工作时间越长,高等级(但仍为早期)浑浊的发生率越高
阈剂量(CI)	—
1 Gy 时的发病率(95% CI)	—
备注	该研究未提供足够的定量信息,但是建议关注放射工作人员以往暴露水平
作者和日期	Worgul 等(2007)
参考文献	Worgul, B. V., Kundiyev, Y. I., Sergiyenko, N. M., et al., 2007. Cataracts among Chernobyl clean-up workers: implications regarding permissible eye exposures. Radiat. Res. 167, 233-243 (亦或是:Chumak, V. V., Worgul, B. V., Kundiyev, Y. I., et al., 2007 Dosimetry for a study of low-dose radiation cataracts among Chernobyl clean-up workers. Radiat. Res. 167, 606-614)
研究类型	对切尔诺贝利清理工作人员这一职业照射队列的 2 次眼科筛查
人数	8 607 例受试者,筛查 2 次

续表

作者和日期	Worgul 等(2007)
照射时年龄	8.5%,<25岁;14%,25~29岁;23%,30~34岁;34%,35~39岁;53%,≥40岁
性别比例	4%为女性
参与率	11 797 人住在相关的州并且有地址信息,这些人中的 73% 接受了检查
剂量	0->1 Gy (2%受照剂量>0.7 Gy)
射线类型	γ 射线和 β 射线
剂量率	受照 1 至数月
评估手段	检眼镜检查或裂隙灯评估。眼科检查医师经过评估标准化培训,但是不同检查者的浑浊检出率不同
终点(亚组?)	浑浊:核性、非核性、皮质、PSC,根据 Merriam-Focht 评分系统分级
观察时年龄	26%,<40岁;50%,40~49岁;14%,50~54岁;10%,≥55岁
随访时间	在清理工作开始后的第 12 和 14 a 进行检查
混杂因素评估?	吸烟、年龄、性别、糖尿病、皮质激素、职业性化学试剂接触、辐射、紫外线暴露、红外线、检查者评分差异
结果描述	1 817 例(21%)受试者的 1 或 2 只眼睛出现 I 期后皮质浑浊,1 464 例(17%)受试者发生 I 期 PSC 浑浊,90 例(1.1%)出现 II ~ V 期非核性浑浊
阈剂量(CI)	I 期后皮质浑浊,0.34 Gy (95% CI: 0.18~0.51);I 期 PSC 浑浊,0.35 Gy (95% CI: 0.19~0.66)
1 Gy 时的比值比(95% CI)	I~V 期非核性浑浊,1.65 (95% CI: 1.18~1.65);I 期后皮质浑浊,1.51 (95% CI: 1.09~2.10);I 期 PSC 浑浊,1.42 (95% CI: 1.01~2.00)
备注	对不同检查者之间差异进行了修正,但是未对晶状体摄影。几乎所有的浑浊都是轻度的,不影响视力,但是受试者仍很年轻。受试者的个人剂量估算主要来自“官方剂量”,该剂量是通过电子顺磁共振剂量评估的限制性比较集得来的,并非剂量计的真实读数,因此个人剂量实际上是不确定的
作者和日期	Chodick 等(2008)
参考文献	Chodick, G., Bekiroglu, N., Hauptmann, M., et al., 2008. Risk of cataract after exposure to low doses of radiation: a 20-year prospective cohort study among US radiologic technologists. Am. J. Epidemiol. 168, 620-631
研究类型	放射技师队列中白内障自我报告的邮件调查
人数	有效数据工作人员 35 705 名
照射时年龄	研究开始前 14~43 a
性别比例	83% 为女性
参与率	54% 的合格受试者
剂量	受试者考虑判断脸部/颈部受到 X 射线照射的次数,评估累积职业照射
射线类型	基本是 X 射线照射
剂量率	在<6~>13 a 内多次照射
评估手段	白内障邮件调查,有很多潜在危险因素

续表

作者和日期	Chodick 等(2008)
终点(亚组?)	报告的白内障和报告的白内障手术
观察时年龄	约 43~64 a
随访时间	19.2±1.8 a
混杂因素评估?	>20 个变量,包括社会人口统计、生活方式和医疗/用药史、UV 照射指数 2 382 例受试者报告患白内障(591 例在 50 岁之前),647 例受试者报告接受白内障手术(183 例在 50 岁之前)。发现在基线调查表中报告面部/颈部受到≥3 次诊断 X 射线照射的受试者后来的白内障发病率更高:HR = 1.25 (95% CI: 1.06~1.47, P < 0.01)。在 15 岁之前头部放疗:HR = 1.41 (95% CI: 1.00~1.99)(15 岁之后是 1.27,没有统计学意义) 受诊断 X 射线照射(身体任何部位)的总次数与白内障手术相关:HR = 1.50 (95% CI: 1.09~2.06)。头部/颈部放疗:HR = 1.71 (95% CI: 1.09~2.68) 职业照射:剂量-响应,ERR/Gy = 1.98 (95% CI: -0.69~4.65, P = 0.15)。最高剂量组(均值=60 mGy)与最低剂量组(均值=5 mGy)比较,HR = 1.18 (95% CI: 0.99~1.40, P = 0.06)。白内障手术的 ERR/Gy = 1.50 (95% CI: -3.43~6.43)
结果描述	发现最高剂量组(均值=60 mGy)与最低剂量组(均值=5 mGy)之间有轻微的显著性差异
1 Gy 时的相对危险(95% CI)	总报告白内障的 HR/Gy = 1.98 (95% CI: -0.69~4.65)。白内障手术的 ERR/Gy = 1.50 (95% CI: -3.43~6.43)
备注	一项大样本研究,基于自我报告白内障和白内障手术。可评估的剂量可能不确定,尤其是 1955 年之前从事放射工作的受试者,当时胶片剂量计很少
作者和日期	Kleiman 等(2009)
参考文献	Kleiman, N. J. , Cabrera, M. , Duran, G. , Ramirez, R. , Duran, A. , Vañó, E. , 2009. Occupational risk of radiation cataract in interventional cardiology. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. Presentation abstract 511/D656
研究类型	横断面筛选研究
人数	78 名心脏介入放射学(IC)医务人员
照射时年龄	成人
性别比例	未说明
参与率	志愿者,参与率未知
剂量	未知
射线类型	X 射线
剂量率	迁延照射
评估手段	散瞳后裂隙灯检查,3 名观察者独立评分
终点(亚组?)	PSC 晶状体改变和浑浊
观察时年龄	IC 医师 22~69 岁(平均 46.7 a),其他 IC 工作人员 20~58 岁(平均 32.2 岁)
随访时间	IC 工作的第 1~40 a
混杂因素评估?	收集了医疗史数据,但未用于分析
结果描述	42 名 IC 医师中的 18 人发生射线照射相关的 PSC 改变(其中 10 人双侧有改变,有 12 人很少/没有采取眼部防护,13 人未使用铅板屏蔽),34 名 IC 护士或技师中有 3 人出现轻度 PSC 改变

续表

作者和日期	Kleiman 等(2009)
阈剂量(CI)	—
1 Gy 时的患病率(95% CI)	—
备注	剂量未知。医师年纪比护士/技师大。研究认为迁延照射可能会导致晶状体浑浊,但是需要剔除年龄因素的影响
作者和日期	Hsieh 等(2010)
参考文献	<p>Hsieh, W. A. , Lin, I. -F. , Chang, W. P. , Chen, W. -L. , Hsu, Y. H. , Chen, M. -S. , 2010. Lens opacities in young individuals long after exposure to protracted low-dose-rate gamma radiation in 60 Co-contaminated buildings in Taiwan. Radiat. Res. 173, 197-204</p> <p>Chen, W. , Hwang, J. , Hu, T. , Chen, M. S. , Chang, W. P. , 2001. Lenticular opacities in populations exposed to chronic low-dose-rate gamma radiation from radiocontaminated buildings in Taiwan. Radiat. Res. 156, 71-77</p>
研究类型	$^{60}\text{Co}$ 污染建筑中居民受慢性 $\gamma$ 射线照射后晶状体浑浊患病率的队列研究
人数	1998 年首次检查时年龄小于 20 岁受试者共 73 人,在 4.7 年后再次对其进行检查。 100 名未照射的健康志愿者作为对照组(年龄为 6~22 岁)
照射时年龄	最长受照 15 a
性别比例	44% 为女性
参与率	87%,不能提供信息或接受其他治疗者退出研究
剂量	累积估算剂量: $\sim 190 \pm 357$ mSv (均值), 54 mSv (中位数)
射线类型	慢性 $\gamma$ 照射(最长 15 a)
剂量率	平均照射 $7.4 \pm 3.7$ a
评估手段	散瞳后裂隙灯检查
终点(亚组?)	LOCS-III 浑浊评分系统 + 局部晶状体缺陷(FLD)来对微小浑浊分级
观察时年龄	14.9 $\pm$ 3.8 岁
随访时间	在检查前 $<1 \sim >5$ a 的时候照射终止
混杂因素评估?	年龄,自照射终止后的时间
结果描述	发现与检查时相比,再次检查时 FLD 升高,并且照射组 FLD 显著高于未照射组( $P = 0.002$ )。照射相关的 FLD 增加发生于晶状体前皮质,而非后皮质或核
阈剂量(CI)	—
1 Gy 时的患病率(95% CI)	—
备注	研究认为在约 0.2 Gy 慢性照射时,有微小浑浊或前浑浊增加
日本原子弹爆炸研究	
作者和日期	Cogan 等(1949) Cogan 等(1950)
参考文献	<p>Cogan, D. G. , Martin, S. , Kimura, S. , 1949. Atomic bomb cataracts. Science 110, 654-655</p> <p>Cogan, D. G. , Martin, S. F. , Kimura, S. , Ikui, H. , 1950. Ophthalmologic survey of atomic bomb survivors in Japan, 1949. Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 48, 63-87</p>

续表

作者和日期	Cogan 等(1949) Cogan 等(1950)
研究类型	1949 年进行的筛查研究(原子弹爆炸照射后 4 a)
人数	位于爆心周围 2 000 m 范围内的 1 000 名受试者,从人口调查资料中随机抽取的,其中有 231 人位于 1 000 m 范围内
照射时年龄	见检查时年龄
性别比例	未知
参与率	未说明,但似乎很高
剂量	未知,但是包括高剂量(<1 000 m)和中低剂量(>1 000 m)
射线类型	$\gamma$ 射线+中子
剂量率	瞬间照射
评估手段	检眼镜和裂隙灯检查(但不是所有人都进行了裂隙灯检查,裂隙灯检查比例未知)
终点(亚组?)	辐射特异性浑浊(似乎是指轴性浑浊)
观察时年龄	大部分受试者在 1949 年时为 16~20 岁(18%)或 6~10 岁(12%),有少数几个人年龄>60 岁
随访时间	4 a
混杂因素评估?	眼睛检查观察到的其他结果
结果描述	在距爆心 1 000~2 000 m 范围内的 769 名受试者中,未发生“放射性白内障”。在 1 000 m 以内的 231 名受试者中,观察到 81 个晶状体异常,但是无任何一名受试者能被认定为“确诊的放射性白内障”。
阈剂量(CI)	—
1 Gy 时的患病率(95% CI)	—
备注	原子弹爆炸照射后 4 a 进行的筛查研究。作者对“放射性白内障”的定义使其将数量未知的阳性病例排除在外(例如 38 例有皮质性白内障,其中有一些可能与辐射相关)
作者和日期	(N) Nefzger 等(1969) (O82) Otake 和 Schull (1982) (O90) Otake 和 Schull (1990) (O96) Otake 等(1996)
参考文献	(N) Nefzger, M. D. , Miller, R. J. , Fujino, T. , 1969. Eye findings in atomic bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki; 1963-1964. Am. J. Epidemiol. 89, 129-138 (O82) Otake, M. , Schull, W. , 1982. The relationship of gamma and neutron radiation to posterior lenticular opacities among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki. Radiat. Res. 92, 574-595 (O90) Otake, M. , Schull, W. , 1990. Radiation-related posterior lenticular opacities in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors based on the DS86 dosimetry system. Radiat. Res. 121, 3-13 (O96) Otake, M. , Neriishi, K. , Schull, W. J. , 1996. Cataract in atomic bomb survivors based on a threshold model and the occurrence of severe epilation. Radiat. Res. 146, 339-348

作者和日期	(N) Nefzger 等(1969) (O82) Otake 和 Schull (1982) (O90) Otake 和 Schull (1990) (O96) Otake 等(1996)
研究类型	原子弹爆炸幸存者分层随机抽样的筛查研究
人数	(N) 2 468; 1 627 名来自广岛, 841 名来自长崎, 在 1963—1964 年检查 (O82) 2 125; 1 394 名来自广岛, 731 名来自长崎 (O90) 有 DS86 剂量的受试者 1 983 名; 1 325 名来自广岛, 658 名来自长崎 (O96) 有 DS86 剂量及脱发信息的受试者 1 742 名
照射时年龄	所有年龄, 外加胎儿。 (O90) 因为仅有 1 例子宫内受照发生白内障, 因此该研究不包括子宫内受照
性别比例	(N) 和 (O82) 中未报道
参与率	约 70%
剂量	剂量组: (N) “高”=估算剂量 $\geq 200$ rad (T57 剂量) 或若胎儿 $\geq 100$ rad ( $n = 1 026$ ), “低”=距离爆心 2 000 m 内但剂量 $< 200$ (或 100) rad ( $n = 789$ ); “最小”=距离爆心 3 000~9 999 m ( $n = 388$ ), 不在城内 ( $n = 265$ ) (O82) 不在城内 = 263, 0 rad = 264, 1~99 rad = 627, 100~199 rad = 417, 200~399 rad = 368, 400~599 rad = 120, $\geq 600$ rad = 65, 未知 = 1。仅用 100 m 的间隔来进行剂量分组, 主要根据 DS86 剂量评估系统, 用空气中的剂量 $\times$ 屏蔽系数估算出受试者剂量, 广岛的屏蔽系数为 0.9, 长崎的屏蔽系数为 0.85。现在看来, 屏蔽系数更可能是 0.4~0.7, 因此平均剂量可能被高估 (O90) 76 例中的 71 人有 DS86 剂量 (O90 和 O96) 用受试者各自的 DS86 剂量
射线类型	$\gamma$ 射线 + 中子
剂量率	瞬间照射
评估手段	眼检镜(如果结果阳性, 再用裂隙灯检查)。检查者对被检者剂量单盲, 但要说明的是, 在检查者为被检者检查时可能已经交流了照射信息
终点(亚组?)	(N) 轴性浑浊、皮质浑浊、核性浑浊、多色性变化。仅有 84 例轴性浑浊被认定为“放射性浑浊”, 其中约 70% 被分级为“可疑、极微小 ( $< 1$ mm), 或较小 ( $1 \sim 2.4$ mm)”。其余为“中等大小”(约 24%) 或“较大”(5 例) (O90) 在检查了被淘汰的病例记录后, 确认有 71 例病例合格, 淘汰病例中有一些因为不是 PSC 浑浊而被淘汰, 一些因为剂量未知而被淘汰
观察时年龄	17~>50 岁(如果未另外指出)
随访时间	18~19 a
混杂因素评估?	(N) 除了年龄因素, 其他均未说明 (O82) 广岛地区受试者, 剂量 $> 100$ rad 的人群比剂量 $< 100$ rad 的人群年轻 3~4 岁 (O90) 高剂量组的年龄显著高于其他组。 各照射组的参与率一定程度高于“不在城内”组或 0 Gy 组。问卷资料显示参加者比非参加者更关注其视力健康

续表

作者和日期	(N) Nefzger 等(1969) (O82) Otake 和 Schull (1982) (O90) Otake 和 Schull (1990) (O96) Otake 等(1996)
结果描述	(N) 84 例轴性浑浊——高剂量组增多。皮质和核性浑浊均无剂量相关差异。出生后和产前受照者在以后出现剂量相关的多色性改变 (O82) 根据再次审核结果,确认 76 例轴性浑浊
阈剂量(CI)	(N) 仅在高剂量组观察到轴性浑浊增加。作者指出采用“新的”T65 剂量评估系统得到的广岛受试者的剂量值比其 T57 系统的评估值低 2~3 倍,但是长崎受试者的剂量评估值变化很小 (O82) 剂量—响应模型最符合线性-γ 和线性-中子模型,根据 T65 系统剂量,γ 照射的阈剂量可能约为 1.1 Gy(95% CI; 0.6~1.5)(取决于所用的剂量评估方法),但是中子照射无独立的剂量效应(由于 γ-中子的高度相关性) (O90) 两种照射剂量—响应模型都最符合线性-γ 和线性-中子模型,且均有阈剂量。眼睛受 γ 射线照射的最佳估算阈剂量为 0.73 Gy(95% CI 上限为 1.39),中子为 0.06 Gy。对于 γ 射线 + 中子混合照射,阈剂量为 1.46 Sv(但是如果进行 35% 的剂量误差修正,那么阈剂量可能在 1.54~1.68 Sv) (O96) 一旦 35% 的个人剂量不确定性被作为一个因素来考虑,并且用 γ 射线 + (10×中子剂量)作为眼部照射剂量,那么估算脱发组的阈剂量为 1.21 Sv,非脱发组为 1.41 Sv
1 Gy 时的患病率(95% CI)	—
备注	N 是首个采用合理的流行病学研究方法研究原子弹爆炸幸存者白内障患病率的研究。受试者剂量信息有限,并且可能不准确。N 和 O82 没有个人剂量,但是 O90 和 O96 利用了 DS86 剂量系统。N 未能独立评估 γ 射线和中子效应,但是 O82 和 O90 进行了该评估。因为只有在眼检镜检查阳性的时侯才使用裂隙灯进行确认,因此浑浊的确认可能存在不足 (O90) γ 射线和中子照射有密切关系,因此试图独立评估 γ 射线和中子效应具有片面性,尤其是只根据 71 例浑浊病例来判断。因此将约 1.4 Sv 作为 γ-中子混合照射阈剂量值可能更有意义
作者和日期	Choshi 等(1983)
参考文献	Choshi, K., Takaku, I., Mishima, H., et al., 1983. Ophthalmologic changes related to radiation exposure and age in Adult Health Study sample, Hiroshima and Nagasaki. Radiat. Res. 96, 560-579 *
研究类型	原子弹爆炸幸存者队列的筛查研究。试图筛查所有受照剂量 ≥100 rad 的受试者以及年龄性别匹配的未照射对照,外加之前 Nefzger (1969) 研究中被认定为有轴性浑浊或 PSC 变化的所有研究对象
人数	检查人数:原子弹爆炸后出生 84 人,原子弹爆炸前出生 2301 人
照射时年龄	照射后 33~35 a 检查,年龄范围从胎儿至 ≥50 岁
性别比例	62% 为女性
参与率	原子弹爆炸前出生受试者中有 47% 合格,原子弹爆炸后出生受试者中有 29% 合格。各剂量组参与率无差别

续表

作者和日期	Choshi 等(1983)
剂量	用 T65DR 剂量系统
射线类型	$\gamma$ 射线+中子
剂量率	瞬间照射
评估手段	眼检镜+裂隙灯(但是很少对受试者进行散瞳), 对晶状体损伤拍照, 检查者对受试者剂量组单盲
终点(亚组?)	主要是轴性浑浊, 同时还检查 PSC 早期改变
观察时年龄	181 (8%), <40 岁; 521 (24%), 40~49 岁; 739 (34%), 50~59 岁; 385 (18%), 60~69 岁; 367 (17%), ≥70 岁。出生前原子弹爆炸, 32~34 岁
随访时间	33~35 a
混杂因素评估?	观察到研究中不同眼科医师对小的轴性浑浊和 PSC 改变的评分实际上是有差异的
结果描述	所有小于 70 岁年龄组中受照剂量 $\geq 100$ rad 人群的轴性浑浊发病率升高。总体上, $\geq 100$ rad 受试者中有 26.1% 发生轴性浑浊, 而对照组中有 20.3% 的受试者发生轴性浑浊。RR: <40 = 13.8, 40~49 岁 = 2.9, 50~59 岁 = 2.7, 60~69 岁 = 2.1, 70 岁 = 1.4。较小的 PSC 改变也有剂量相关性。皮质和核性浑浊无剂量相关差异
阈剂量(CI)	—
1 Gy 时的患病率(95% CI)	—
备注	因为作者只筛查了剂量 $\geq 100$ rad 的人群和未照射人群, 因此不能评估剂量-响应关系。作者使用了 T65D 剂量评估系统
作者和日期	(M) Minamoto 等(2004) (N) Nakashima 等(2006)
参考文献	(M) Minamoto, A., Taniguchi, H., Yoshitani, N., et al., 2004. Cataract in atomic bomb survivors. Int. J. Radiat. Biol. 80, 339-345 (N) Nakashima, E., Neriishi, K., Minamoto, A., 2006. A reanalysis of atomic-bomb cataract data, 2000-2002: a threshold analysis. Health Phys. 90, 154-160
研究类型	原子弹爆炸幸存者健康成人(AHS)队列的筛查研究
人数	(M) 873, (N) 701 (仅为出生后受照的)。由于眼科医师检查仅是日常 AHS 临床检查工作的一部分, 因此受试者数量有限
照射时年龄	143 名为胎儿, 501 名为 0~13 岁, 229 名为 $>13$ 岁(平均 8.8 岁)
性别比例	61% 为女性
参与率	93% 接受检查
剂量	平均 0.52 Sv, 范围 0~>2 Sv(DS02 剂量)
射线类型	$\gamma$ 射线+中子
剂量率	瞬间照射
评估手段	散瞳后眼检镜和裂隙灯检查, LOCS-II 分级系统。数个检查者进行检查(虽然对检查者每 6 个月进行一次重复的标准化培训并且报告的一致率始终在 80% 以上, 但检查者之间的 PSC 评分仍出现显著的差异), 检查者对受试者剂量单盲, 并对晶状体摄影。(N)由一名眼科学家对晶状体照片进行再次检查

续表

作者和日期	(M)Minamoto 等(2004) (N)Nakashima 等(2006)
终点(亚组?)	核性、皮质和 PSC 浑浊
观察时年龄	54~94 岁, 平均 64.8 岁
随访时间	55~57 a
混杂因素评估?	各剂量组参与率无差异。评估了 23 项调查表变量以及 15 项实验室检查结果可能的干扰。对居住城市、性别、年龄、吸烟因素进行了修正
结果描述	使用了比值比模型(对连续应答), 对居住城市、性别、年龄和吸烟因素进行了修正 (N)随着照射时年龄增大, 剂量-响应曲线斜率显著降低( $P=0.02$ )(但是观察时年龄的增加也会有该现象出现, 因此无法确定哪一个是重要变量) (N)胎儿照射无剂量应答关系( $P>0.2$ ), 但是由于高剂量组受照胎儿数量和比例均较低, 因此该统计可能缺乏统计功效
阈剂量(CI)	(N)皮质浑浊, 0.6 Sv (95% CI <0~1.2); PSC, 0.7 Sv (95% CI <0~2.8)(这些分析不包括胎儿受照)
1 Gy 时的患病率(95% CI)	(M)浑浊的 OR: 核性 1.12 (95% CI: 0.94~1.30), 皮质 1.29 (95% CI: 1.12~1.49), PSC 1.41 (95% CI: 1.21~1.64)
备注	因为比值比模型使用分等级的浑浊评分, 而这样分析的重要前提是连续的评分代表等量的比值比增加, 因此在一定程度上很难解释。第一项研究(M)存在不同检查者之间评分有差异的问题, 但是后一项研究(N)由同一检查者进行统一评分, 并且结果很相似。注: 这是首个摒弃“轴性浑浊”分类的原子弹爆炸幸存者研究, 可能是核性、皮质和 PSC 浑浊的混合
作者和日期	Neriishi 等, 2007
参考文献	Neriishi, K., Nakashima, E., Minamoto, A., et al. 2007. Postoperative cataract cases among atomic bomb survivors: radiation dose response and threshold. Radiat. Res. 168, 404-408
研究类型	检眼镜检查确定 AHS 队列的白内障手术患病率
人数	2000—2002 年期间参加临床 AHS 的 3 761 名受试者
照射时年龄	0~>20 岁; 21% 为 0~10 岁, 48% 为 11~20 岁, 31% 为 ≥21 岁
性别比例	未报道, 但是约有 60% 为女性
参与率	所有临床 AHS 的参加者(其中约 70% 合格)
剂量	0~>3 Gy(以前用 Sv 做单位)
射线类型	γ 射线 + 中子
剂量率	瞬间照射
评估手段	眼检镜检查确定白内障手术指征
终点(亚组?)	手术切除的白内障
观察时年龄	55~94 岁
随访时间	55~57 岁

续表

作者和日期	Neriishi 等,2007
混杂因素评估?	对居住城市、性别、年龄以及糖尿病因素进行了校正分析
	479(12.7%)名受试者接受白内障手术。有显著的线性剂量效应关系。增加剂量的平方进行分析没有显著意义( $P=0.99$ )
结果描述	限定剂量范围内的分析:0~1 Gy, OR = 1.38 (95% CI: 0.95~2.01, $P = 0.10$ ); 0~0.5 Gy 无统计学意义(去除 1200 例病例和限定的剂量范围后,统计功效减弱) 然而存在年龄与性别以及年龄与居住城市之间的交互作用,但是与辐射剂量无交互作用,剂量-响应关系不受影响
阈剂量(CI)	最佳估算值:0.1 Gy (95% CI: <0~0.8)
1 Gy 时的危险度(95% CI)	OR: 1.39 (95% CI: 1.24~1.55)
	白内障的解剖位置特征未描述。该研究实际上最先证明<1 Gy 辐射剂量与临床白内障显著相关。
备注	分别假定中子 RBE 为 5、10、15、20 和 25,对这些模型进行了验证。RBE 值为 10 的模型相符度稍好于其他 RBE 值,但是用 AIC 标准来衡量并未发现实质性差异 [注:这些数据的局限性在于它们是流行病学数据,但是一些新的、还未发表的数据(1986—2005)也显示白内障手术发生率呈显著的剂量相关性和低的阈剂量值。]

注:NA,未知;PSC,后囊下;OR,比值比;CI,置信区间;LOCS,晶状体浑浊分级系统;ARS,急性辐射综合征;UV,紫外线;HR,危害比;IC,介入心脏学;FLD,局部晶状体缺陷;RR,相对危险度;AHS,成人健康研究;RBE,相对生物效能。

\*注:Otake 等(1992)用 DS86 剂量系统重新分析了该研究,但是他们报道的数据与该初始研究非常矛盾(即 90% 轴性浑浊相对该初始研究中的 26%),因此本文不包含他们的再分析研究(参考文献:Otake, M., Finch, S., Choshi, K., Takaku, I., Mishima, H., Takase, T., 1992. Radiation-related ophthalmological changes and aging among Hiroshima and Nagasaki A-bomb survivors:a reanalysis. Radiat. Res. 131,315-324).

(李峰生译;刘长安,王继先审校)

# 缩略语表

缩 略 语	中文全称
5-MOT	5-甲氧色胺
ACE	血管紧张素转换酶
ACTH	促肾上腺皮质激素
ADP	腺苷二磷酸
AGIR	电离辐射顾问组
AHS	成人健康研究
ALL	急性淋巴细胞白血病
AET	2-氨基异硫脲溴化物
AIDS	获得性免疫缺陷综合征,艾滋病
ANC	中性粒细胞绝对计数
Ang I	血管紧张素 I
ARS	急性辐射综合征
ATM	共济失调毛细血管扩张突变
BBB	血-脑屏障
BCNU	2-氯乙基亚硝脲
bFGF	碱性成纤维细胞生长因子
BMT	骨髓移植
Bq	贝可[勒尔](放射性活度单位)
BSCB	血-脊髓屏障
CCNU	1-(2-氯乙基)-3-环己基-1-亚硝脲
CD	分化抗原
CDK	细胞周期蛋白依赖激酶
CFU-S	脾集落形成单位
ChRS	慢性辐射综合征
Ci	居里(放射性活度单位)
CI	置信区间
CNS	中枢神经系统
CPT-11	伊立替康
CSF	细胞集落刺激因子
CT	X 射线计算机断(体)层摄影
CTGF	结缔组织生长因子
CuZnSOD	铜锌超氧化物歧化酶

续表

缩 略 语	中文全称
DLM	显性致死突变
$D_{\max}$	器官受到的最大照射剂量
$D_{\text{mean}}$	器官受到的平均照射剂量
DMF	剂量修正因子
DMSO	二甲基亚砜
DNA	脱氧核糖核酸
DTIC	达卡巴嗪
$D_x$	$x\%$ 器官热区受到的最小照射剂量
EBCTCG	早期乳腺癌试验者协作组
EC-SOD	细胞外超氧化物歧化酶
ED	效应剂量
$E_{\max}$	最大能量
EQD2	2 Gy 分割辐射的等效剂量
eNOS	内皮型一氧化氮合酶
ERR	超额相对危险
FDA	美国食品和药物管理局
FGF	成纤维细胞生长因子
FLD	局部晶状体缺陷
Flt3	FMS 样酪氨酸激酶 3
FoxO	叉形头转录因子 O 亚型
FSH	促卵泡激素
FSU	功能亚单位
G-CSF	粒细胞集落刺激因子
GFs	非造生长因子
GH	生长激素
GLA	$\gamma$ -亚麻酸
GLP-2	胰高血糖素样肽-2
GM-CSF	粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子
GnRH	促性腺激素释放激素
GSH-Px	谷胱甘肽过氧化物酶
GT3	$\gamma$ -生育三烯酚
Gy	戈[瑞]
HER2	人类表皮生长因子受体 2
HGFs	造血生长因子
HIV	人类免疫缺陷病毒
HLA	人类白细胞抗原

续表

缩 略 语	中文全称
HMG-CoA	对羟甲基戊二酰辅酶 A
HR	危害比
HSC	造血干细胞
HZE 粒子	高能重粒子
IAEA	国际原子能机构
IARC	国际癌症研究机构
ICD	国际疾病分类
ICAM-1	细胞间黏附分子-1
ICRP	国际放射防护委员会
IFN	干扰素
Ig	免疫球蛋白
IGF-1	胰岛素样生长因子-1
IHD	缺血性心脏病
IL	白细胞介素
IMT	内膜中层增厚
IQ	智商
IXRPC	国际 X 射线和镭防护委员会
KGF	角质细胞生长因子
LD	致死剂量
LET	传能线密度
LH	促黄体生成素
LOCS	晶状体浑浊评分系统
LQ 模型	线性-平方模型
MAPK	促分裂原活化蛋白激酶
M-CSF	巨噬细胞集落刺激因子
MnSOD	锰超氧化物歧化酶
MnTMPyP	锰(Ⅲ)四-(1-甲基-4-吡啶基)卟啉
MSCs	间充质干细胞
NASA	美国国家航空航天局
NCRP	美国国家辐射防护与测量委员会
NF $\kappa$ B	核转录因子 $\kappa$ B
NK 细胞	自然杀伤细胞
NTCP	正常组织并发症概率
ns	不显著
NSAIDs	非甾体抗炎药
OR	比值比

续表

缩 略 语	中文全称
PARP	多聚 ADP 核糖聚合酶
PGE	前列腺素 E
PNS	周围神经系统
PP	肺纤维化
PPAR	过氧化物酶体增殖物激活受体
PSC	(晶状体)后囊下
PUFAs	多不饱和脂肪酸
QUANTEC	临床正常组织效应定量分析
RBE	相对生物效能
rHuKGF	重组人角质细胞生长因子
ROS	活性氧簇
RR	相对危险
RT	相互易位
RTOG	肿瘤放射治疗协会
S1P	1-磷酸鞘氨醇
SCID	严重联合免疫缺陷病
SE	标准误
SIR	标化发病率
SMR	标化死亡率
SOD2	线粒体超氧化物歧化酶
SPECT	单光子发射计算机断层成像
Sv	希[沃特]
TBI	全身照射
TCDO	四氯十氧化物
TECs	胸腺上皮细胞
TGF- $\beta$	转化生长因子 $\beta$
Th 细胞	辅助性 T 细胞
Tk	剔除期
TNF	肿瘤坏死因子
TSH	促甲状腺激素
UACOS	乌克兰/美国切尔诺贝利眼科研究中心
UNSCEAR	联合国原子辐射影响问题科学委员会
UP	尿空斑蛋白
UV	紫外线
VEGF	血管内皮生长因子
$V_x$	受到 X 剂量照射的器官容积
WR-2721	氨磷汀