

文章编号: 1007-4627(2007)02-0108-04

质子照射小鼠组织病理损伤的初步观察*

黄海潇¹, 宋良文¹, 熊国林¹, 隋丽², 徐冰心³, 谢玲¹, 邢爽¹, 李明¹,
孔福全², 王潇², 赵葵², 岳茂兴³, 罗庆良^{1, #}

(1 北京放射医学研究所, 北京 100850;

2 中国原子能科学研究院, 北京 102413;

3 解放军第 306 医院, 北京 100101)

摘要: 利用 HI-13 串列加速器提供的 19 MeV 质子照射麻醉小鼠 2, 4, 8 和 16 Gy, 照射后不同时间麻醉处死小鼠进行病理组织学观察。结果显示, 照射后各组小鼠腰背部开始环状脱毛, 病理改变为表皮细胞坏死、脱落, 皮下水肿, 心、肝出现小灶性坏死或伴出血, 肝细胞明显再生, 肺组织可出现充血及肺泡间隔明显增厚, 肾小球出现明显固缩、坏死及消失。这些病理改变在大剂量照射组尤为明显。通过观察质子照射小鼠组织病理损伤效应, 为质子损伤的防治研究提供参考依据。

关键词: 质子照射; 串列加速器; 小鼠

中图分类号: R818.02

文献标识码: A

1 引言

实现人类的星际飞行, 首先要克服来自银河系的宇宙射线(主要由质子和重离子组成)和太阳粒子事件(主要成分是质子)等太空辐射对宇航员的机体损伤^[1]。此外, 核弹或核恐怖袭击后可发生大量的核辐射损伤人群, 其中包括质子及其它重离子照射损伤伤员。几十年来, 人们对 α , β , γ 射线及中子损伤的机理进行了大量富有成效的研究, 但对质子损伤效应的研究在国内基本上是空白。为了核爆炸、核事故和核恐怖袭击后紧急医学救治的应急准备和对宇航员的医学保健提供实验依据, 我们对质子照射小鼠的组织病理损伤效应进行了初步观察。

2 材料与方 法

实验动物 购自军事医学科学院实验动物中心的健康成年 Bab/c 雌性小鼠 30 只, 动物质量合格号: SCXK(军)2002-001。分为正常及 2, 4, 8, 和 16 Gy 质子照射共 5 组, 每组 6 只动物。照射前 8 h 禁食, 照射后置动物房常规饲养, 饲养设施合格证号: SYXK-(军)2002-001。

照射条件 实验是在中国原子能科学研究院北京串列加速器核物理国家实验室进行的。利用 HI-13 串列加速器提供的 19 MeV 质子, 轰击 1.3 mg/cm^2 的 Au 靶, 散射的质子经 Q3D 磁谱仪的主四极和多极磁场在水平和垂直两个方向散焦, 然后以法线方向自真空盒透过 $50 \mu\text{m}$ 厚的 Kapton 薄膜和约 1.5 cm 的空气层后, 到达生物样品表面, 在大气环境下对小鼠进行均匀辐照。在受照射小鼠表面, 质子的能量约为 18 MeV, 在水中传能线密度(LET)的值约为 $2.9 \text{ keV}/\mu\text{m}$, 射程为 3.5 mm 左右, 照射野为 $12.0 \text{ cm} \times 8.0 \text{ cm}$ 。在辐照的同时, 由装在靶室内的金硅面垒半导体探测器来监测入射质子的粒子数, 以得到相应的辐照到小鼠体表面的粒子流量或剂量。照射前用 3% 戊巴比妥钠腹腔注射(50 mg/kg)全身麻醉小鼠, 用胶布将麻醉鼠尾巴固定于胶木板上并置此胶木板于照射野照射。照射时小鼠头朝下、背部朝向照射源。

检查指标 食欲和活动等一般状况、外周血象。病理组织学常规切片, 苏木素-伊红(HE)染色, 10 倍光镜下观察并照像。

* 收稿日期: 2007-02-08; 修改日期: 2007-03-25

* 基金项目: 全军十一五医药卫生科研基金资助项目(06Z064)

作者简介: 黄海潇(1979-), 男(汉族), 山东济宁人, 助理研究员, 从事放射病的实验治疗研究; E-mail: jnhhx@yahoo.com.cn

通讯联系人: 罗庆良, E-mail: luoqingliang52@yahoo.com.cn

3 实验结果

3.1 一般状况

照射后动物的精神、食欲及活动情况无明显异常。2, 4, 8 和 16 Gy 不同剂量照射组小鼠照射后第 7 d 开始腰背部水平环状脱毛, 随着照射剂量的加大和时间的延长脱毛更加明显, 且出现表皮坏死现象(见图 1)。16 Gy 照射组小鼠背部除有水平环状脱毛外, 还可见有背部轻度脱毛使皮毛稀疏。照射后 60 d 各剂量照射组动物除麻醉处死外无死亡。

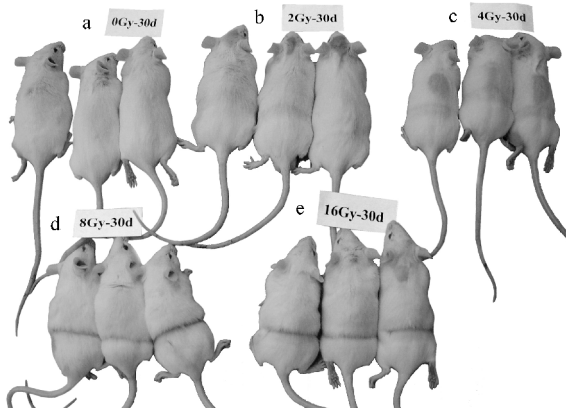


图 1 不同剂量质子照射后 30 d 小鼠背部脱毛情况

a 0 Gy—30 d; b 2 Gy—30 d; c 4 Gy—30 d; d 8 Gy—30 d; e 16 Gy—30 d。

3.2 病理组织学改变

在光学显微镜下对质子照射小鼠的心、肝、脾、肺、肾和骨髓等脏器组织标本的 HE 染色切片进行

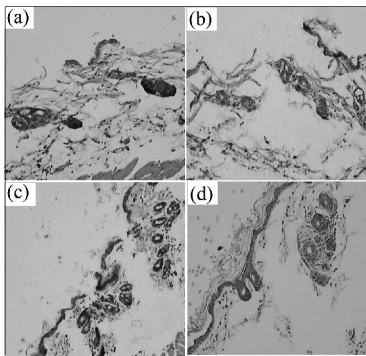


图 2 不同剂量质子照射后 21 d 小鼠皮肤的变化

(a) 2.0 Gy 照射鼠表皮细胞可见阶段性坏死脱落, 胶原裸露, 毛囊数减少, 皮下水肿; (b) 4.0 Gy 照射鼠皮肤表皮呈灶性坏死脱落, 毛囊减少, 皮下水肿; (c) 8.0 Gy 照射鼠表皮细胞不连续, 可见表皮层断裂坏死, 皮下明显水肿; (d) 16.0 Gy 照射鼠表皮略增厚, 厚薄不均, 角化过度, 皮下高度水肿。

了病理组织学观察、照相及分析。结果如下: (1) 大于 4 Gy 照射的各组小鼠皆出现表皮损害, 表现为表皮细胞坏死、脱落, 皮下水肿, 与剂量呈正相关(见图 2), 与照射后时间长短无关。16 Gy 剂量照射后 30 d 小鼠皮肤表皮不连续, 间断坏死, 毛囊消失, 皮下高度水肿; (2) 各剂量照射小鼠, 心、肝、肺 3 脏器均可见出血; (3) 大于 4 Gy 照射小鼠, 心、肝、肺、肾 4 脏器均可见小灶性坏死或伴出血(见图 3); (4) 2 Gy 质子照射即能促进受损或未受

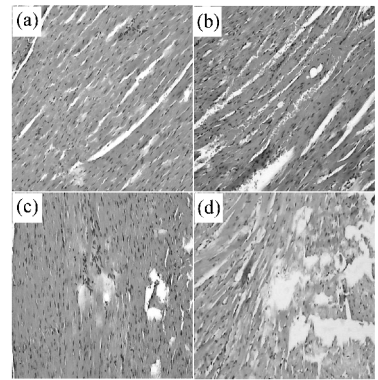


图 3 不同剂量质子照射后 21 d 小鼠心肌的变化

(a) 正常小鼠心肌结构无异常改变, 肌纤维排列整齐; (b) 2.0 Gy 照射鼠心肌可见一局性出血, 肌纤维无变化; (c) 4.0 Gy 照射鼠心肌可见一小型液化坏死灶; (d) 8.0 Gy 照射鼠心肌水肿, 少数肌纤维凝固性坏死(深黑色者)。

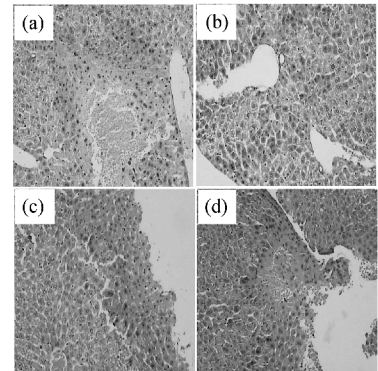


图 4 不同剂量质子照射后 21 d 小鼠肝脏的变化

(a) 2.0 Gy 照射鼠肝组织可见一坏死出血灶, 灶周围肝细胞明显增生; (b) 4.0 Gy 照射鼠肝右侧可见一点状灶性坏死, 中间可见围绕中央静脉有许多再生肝细胞; (c) 8.0 Gy 照射鼠右侧肝细胞再生, 呈带状; (d) 16.0 Gy 照射鼠可见肝组织有一坏死出血在灶, 灶周围肝细胞再生明显。

损肝脏发生肝细胞再生现象, 且十分显著。16 Gy 剂量照射后 30 d 小鼠肝脏组织仍可见坏死出血灶, 照射后 60 d 可见肝细胞液化坏死灶并伴有出血(见

图 4); (5) 大于 4 Gy 剂量照射小鼠的肺组织可出现充血及肺泡间隔明显增厚, 类似于⁶⁰Co γ 射线照射病变; (6) 8 和 16 Gy 剂量照射小鼠的肾小球出现明显固缩、坏死及消失, 无时间依赖性(见图 5); (7) 8 和 16 Gy 剂量照射后 21 和 30 d 两组小鼠肾小管内皆出现典型的血红蛋白管型; (8) 16 Gy 剂量组照射后 60 d 除上述常见病变外, 心肌细胞出现脂肪变性和坏死出血灶; (9) 大于 4 Gy 剂量照射后 30 和 60 d 各组小鼠皆出现骨皮质明显变薄, 骨小梁变细, 但骨髓细胞未出现异常变化。

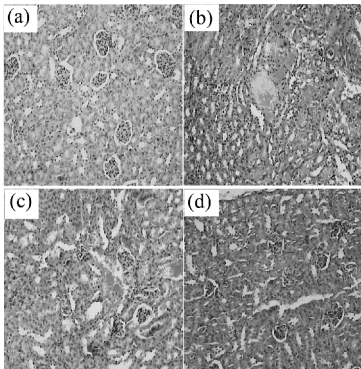


图 5 不同剂量质子照射后 21 d 小鼠肾脏的改变

(a) 2.0 Gy 照射鼠肾小球完整, 肾小管无异常; (b) 4.0 Gy 照射鼠肾髓质中央可见一肾小管坏死区, 呈液化坏死; (c) 8.0 Gy 照射鼠肾中央部可见 6 个肾小球萎缩、退化和坏死, 伴有出血; (d) 16.0 Gy 照射鼠肾可见 8 个肾小球固缩坏死。

总之, 质子照射从 2 Gy 剂量开始即能对机体脏器造成损害, 随着剂量增大, 受损脏器数目逐渐增多, 受损程度与剂量大小有关, 与时间长短(21 或 30 d)无明显关系。

4 讨论

因为行星际空间缺乏地球磁场的保护作用, 航天员可能直接暴露于银河系宇宙射线和太阳宇宙辐射之下。特别是在没有适当防护屏蔽的情况下, 大的太阳粒子事件中的高能质子会对航天员的健康造成严重损害^[2]。另一方面, 由于质子有良好的穿透效应, 因此其在肿瘤治疗中有着良好的发展前景^[3]。目前对于质子照射生物学效应的研究也大多集中在相对生物学效应(RBE)和在肿瘤治疗中的应用研究上, 而对大剂量质子照射的整体损伤效应鲜见研究。考虑到太空辐射对宇航员的潜在威胁以及核战争条件下对人体损伤的可能, 我们在整体动物

水平上对质子照射小鼠损伤效应进行了初步组织病理学观察。

质子辐射对生物靶分子的损伤既有能量传递的直接作用, 也有通过水的辐射反应产生的大量自由基的间接作用。虽然辐照用的质子的 LET 值较低, 但其与生物组织的作用机制与 X 射线和 γ 射线的不一样。由于质子质量重得多, 在它通过介质时与电子发生碰撞后的散射很小, 几乎不发生偏离。在另一方面, X 射线、 γ 射线和电子等低 LET 辐射在组织中沉积的能量都是指数衰减的, 而高能质子在其射程的前端 LET 值相对较小, 但随着质子能量的减少能量损失增大, 在射程末端能量释放达到极值, 剂量分布形成一个尖锐的 Bragg 峰, 峰后面的尾巴很锐, 使得在粒子射程末端的剂量迅速下降到零^[3]。质子的这些特殊的物理性质使得其在肿瘤治疗方面有很大的优势, 而这些物理特性可能使质子对生物体的损伤效应也与其它射线不同。

目前, 在质子体外细胞的 RBE 研究中, 质子的 RBE 值大概在 1.1—2.0 之间^[4-6]。但我们的实验结果表明, 在本次实验条件下, 2 Gy 剂量照射小鼠就出现了明显的皮肤和脏器损伤, 随着剂量增大, 受损脏器数目逐渐增多, 并且其受损程度与剂量大小有关。然而即使在 16 Gy 剂量照射条件下也没有出现动物死亡。这与 X 射线和 γ 射线等低 LET 电离辐射和中子照射所产生的效应有明显不同, 可能与质子在穿过生物组织中的物理特性有关。因此质子对生物体的损伤效应不能简单地套用光子或中子电离辐射的损伤效应模式。我们的初步实验结果表明, 质子损伤的靶器官主要累及皮肤、心、肝、肺、肾等重要脏器, 因此在未来的航天探索研究中应当加强质子损伤效应的生物物理机制和有针对性的脏器保护措施研究。

参考文献 (References):

- [1] Ye Changqing. Chin J Radiol Med Prot, 1999, **19**(2): 143(in Chinese).
(叶常青. 中华放射医学与防护杂志, 1999, **19**(2): 143.)
- [2] Wu Guoxing. Aerospace China. 2002, **25**(10): 36(in Chinese).
(吴国兴. 中国航天, 2002, **25**(10): 36.)
- [3] Li Wenjian. Nuclear Physics Review, 2005, **22**(1): 39(in Chinese).

(李文建. 原子核物理评论, 2005, 22(1): 39.)

[6] Ando K, Furusawa Y, Suzuki M, *et al.* J Radiat Res (Tokyo). 2001, 42(1): 79.

[4] Kundrat P. Phys Med Biol, 2006, 51(5):1 185.

[5] Scampoli P. Radiother Oncol, 2004, 73 (Suppl 2): S130-3.

Initiatory Pathologic Observation of Proton-irradiated Mice's Organs^{*}

HUANG Hai-xiao¹, SONG Liang-wen¹, XIONG Guo-lin¹, SUI Li², XU Bing-xin², XIE Lin¹, XING Shuang¹,
LI Ming¹, KONG Fu-quan², WANG Xiao², ZHAO Kui², YUE Mao-xing³, LUO Qing-liang^{1, #}

(1 *Beijing Institute of Radiation Medicine, Beijing 100850 China;*

2 *China Institute of Atomic Energy, Beijing 102413 China;*

3 *306th Hospital of People's Liberation Army, Beijing 100101, China*)

Abstract: Space radiation come from galactic cosmic rays and solar particle events which contain considerable protons is an invisible killer to astronauts. Furthermore, many wounded persons were injured by proton and other heavy ion radiation in a nuclear warhead or nuclear terrorism attack. However, the damage effect of proton radiation is known little in our country. In this study, the proton induced histopathologic changes of mice were observed primarily. Anaesthetic mice were irradiated with the 19 MeV protons delivered by HI-13 tandem accelerator at CIAE in different doses(2, 4, 8, 16 Gy). In order to observe the damage effect, mice were killed by anaesthetic at different time point after radiation, and the tissue sections were analyzed by a histopathologic method. The results show that all of the mice's backs began displaying ringed depilation at post-irradiation day 7. Many epidermal cells necrosis and exfoliation happened, and subcutaneous dropsy was observed. There were some focal necrosis or even followed with bleeding in heart and liver. Hepatocyte evidently regenerated. A hyperaemia was seen in lung tissue and alveolar septum was obviously thickening. Acinus renis represented notable pyknosis, necrosis and disappearance. Especially, these pathologic alteration clearly displayed in high dose groups. In conclusion, proton-radiation can induce different grade injury to skin, heart, liver, lung, kidney and other organs. Further studies should be made to deeply understand the mechanism about the proton radiation damage.

Key words: proton irradiation; tandem accelerator; mouse

* Received date: 8 Feb. 2007; Revised date: 25 Mar. 2007

* Foundation item: Main Subject of Injunction Tasks of People's Liberation Army During Eleventh Five-year Plan(06Z064)

Corresponding author: Luo Qing-liang, E-mail: luoqingliang52@yahoo.com.cn