



基]-氢噻唑类化合物(LXV)(56)中,次甲基数为 3~10 的某些化合物灌胃给药也有效,灌胃给药最有效的化合物在腹腔给药时无防护作用(见表 6)。

表 6 X-c1ccncc1-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NCCSC(LXVI)的防护作用

X	n	腹 腔 给 药				灌 胃 药			
		LD <sub>50</sub> (毫克/公斤)	剂 量 (毫克/公斤)	活存率 (%)	Iip	LD <sub>50</sub> (毫克/公斤)	剂 量 (毫克/公斤)	活存率 (%)	Ipo
5-Br	5	275	100	93	5.3	800	200	73	6.9
5-Cl	7	58	30	20	0	650	75	60	4.1
5-Cl	8	125	70	8	0	500	125	80	7.2
3,5-Cl <sub>2</sub>	7	275	125	60	3.5	1000	800	0	0

研究过的 140 多个四氢噻唑类化合物中,特别是 N-取代的衍生物,发现了防护作用相当高的化合物,多数是在灌胃给药时显效。根据现有材料,关于四氢噻唑环上的取代基对防护作用以及对给药途经在

活性的差别上的影响尚难作出结论。(全文待续)

注:因篇幅所限,文献从略,编号与原文一致可供查阅。

(Яшунский ВГ: Усп Хими 44 (3): 631~674, 1975 (俄文)饶尔昌节译 陆如山校)

## 造血微环境的研究

许多年来,大量间接的证据指出了造血器官的基质在诱导和维持造血中的作用。在过去的十年中,由于采用了各种技术所获得的丰富资料提高了我们对造血器官基质和造血功能之间关系的认识。在这些技术当中,被广泛应用的有 Till 和 McCulloch 介绍的活体脾集落技术,以及 Pluynik 等介绍的离体集落技术。

脾集落技术是把造血细胞悬液以静脉注射给致死剂量照射的小鼠,7~10 天后取出受体的脾脏,固定,并计数肉眼可见的结节或集落。每一个集落是一个干细胞或集落形成单位(CFU)增殖的产物。其

大多数是从移植的骨髓获得的多能干细胞。Wolf 和 Trentin 介绍了他们用显微镜观察组织切片,并对在骨髓中同时生长的相似的造血集落进行计数和分类。用显微镜连续观察产生的脾和骨髓集落弄清了单用肉眼计数脾集落所搞不清的重要关系。这个技术的优越性是能看到所有三个系统的造血细胞(红系、粒系和巨核细胞系)。在这些组织中增殖,形成清楚的集落,因而能分别地计数。其主要局限性是除啮齿动物外,不能应用于其他种类的动物。

离体集落技术可以对任何造血组织中的粒细胞和某些巨噬细胞的前体细胞做精

确定量。这些细胞当培养在含有集落刺激因子的琼脂层上,便能形成清楚的集落。这个技术的主要优越性是它能广泛地应用于啮齿动物和人,但它的局限性是仅适用于定向细胞形成的集落。虽然近来有关于巨核细胞和红系细胞集落方法的报导但通常指的是粒系细胞的培养。两个种系有遗传性贫血的小鼠( $S1/S1^d$ 和 $W/W^v$ )进一步提供了研究造血和造血微环境关系的适当模型。 $S1/S1^d$ 基因型小鼠的贫血是由于缺少一种造血微环境,而它的造血干细胞是正常的。相反, $W/W^v$ 基因型小鼠的贫血却是由于造血干细胞的缺陷,但造血微环境是正常的。

Trentin等在这个领域中,从事了大量工作。他们用小鼠做的研究证明,造血器官的基质对造血的发生和维持不仅是必需的,而且提供了四种不同性质的微环境,诱导干细胞沿着不同的系列分化。造血微环境这个术语的创立是为了说明基质对造血的影响。

#### 造血微环境存在的证据

这个领域在迅速发展。1974年8月8~9日在加利福尼亚La,Jolla的Scripps Clinic和Research Foundation召开的现场座谈会上讨论了这个课题。Crosby在会议的开幕词中,回顾了该领域的早期研究及其历史性瞻望。Trentin对这个题目做了一个全面的综述。指出,是小鼠而不是大鼠,脾脏和骨髓的造血微环境彼此不同,各自的造血微环境又可以分成四种类型的多样化的造血诱导微环境。小鼠脾和骨髓中四种类型的造血微环境有不同的比例。这就说明了这两个器官的造血微环境大多数是不相同的。而造血微环境这个术语对整个器官的造血环境来说是不严密

的,更严密的应该是指在环境中特殊微小区域或是“壁龛”(niches),它们能诱导造血分化。每个造血微环境诱导干细胞向四个系列造血的一个系列进行分化。此外脾脏还有专为B-淋巴细胞和T-淋巴细胞分化的微环境。Trentin详细地讨论了在脾脏和骨髓基质中存在HIM的证据。这个证据概括如下:

#### 骨髓和脾脏基质在造血中作用的证据

1.被移植的骨髓细胞“定居”到被照射小鼠骨髓和脾脏中。

2.从一个同胎子鼠取出的骨髓移植在另一个由药物引起全细胞性贫血的同胎子鼠中不能生长。

3.接受大剂量局部照射的骨髓和脾脏出现继发性 and 永久性的再生障碍。

4.直到照射后期器官的特殊基质已经再生,被移植的造血组织中的造血干细胞和造血功能才能恢复。

5.由于移植对宿主的反应,宿主的脾脏或骨髓支持造血的能力受到损伤。

#### 脾脏和骨髓基质存在诱导造血的微环境的根据

1.被照射小鼠(1000拉德)静脉注射骨髓细胞后,多数集落是由多能的干细胞形成。它们能向四个系列的造血以及B和T淋巴细胞发育。而头8到10天,每一个集落仍然向一个系列定向分化:红系、嗜中性粒系,嗜伊红粒系,或巨核细胞系列。

2.当集落扩大时,由于它们侵入另一类型的微环境,便向第二系列进行分化。

3.将脾红系或粒系集落细胞移植给照射的第二代宿主,便会产生四个细胞类型的第二代脾集落,仅仅是原来一类型集落

比例数的轻度增加。即原来集落的多能干细胞有一个自我复制的机制。移植一个已知类型集落的细胞就是移植了既定向又多能的干细胞,这些干细胞受微环境影响而分化。

4. 过量输血仅仅抑制红系集落的发育。红系集落被对红细胞生成素敏感的未分化的干细胞巢(肉眼看不见的)所代替。甚至在10天以后,即使相邻的粒细胞集落发育正常,它也不会变为粒系集落。观察给过大量骨髓细胞的小鼠脾脏,也没有看到被粒系造血所充满。这个现象说明了,为红系造血保留了确定的位置。

5. 在脾脏内红系集落占优势( $E:G$ 的集落比率 $\sim 3$ )。在骨髓内粒系集落占优势( $E:G$ 的集落比率 $\sim 0.5$ )。移植后24小时从骨髓中回收的干细胞再移植给受照射的第二代受体,产生的脾集落的 $E:G$ 比率为2.8;骨髓集落的比率为0.6。也就是说被移植的干细胞能循环,并偶然地在微环境中集落化。

6. 移植到皮下的整个脾脏,保持有造血功能,并且产生的脾集落和原位脾一样的有相同的 $E:G$ 集落比率,即3.5。

7. 移植到脾脏内的小块骨髓组织保持造血功能,产生的集落和原位骨髓有相同的 $E:G$ 的比率;而生长在骨髓和脾基质交界处的单个集落(Clones)显示了造血类型的截然过渡,即在脾基质中的是红系造血,而在骨髓基质中的则是粒系造血。

8. 遗传性贫血  $S1/S1^d$  小鼠有正常的干细胞和红细胞生成素,它们不会被骨髓和脾细胞的移植所治愈。但是皮下移植非贫血病小鼠的整个脾脏可以治愈,即它们的骨髓和脾脏缺少红系 HIM。

9. 遗传性贫血  $W/W^v$  小鼠的干细胞有缺陷,它们可以被遗传性贫血  $S1/S1^d$  小鼠

骨髓细胞治愈。贫血的  $S1/S1^d$  小鼠和贫血的  $W/W^v$  小鼠做成联体,双方都被治愈。如果在数月之后,将它们分开,其中的  $W/W^v$  小鼠则仍然继续被治愈,而  $S1/S1^d$  又复归贫血。也就是说,干细胞能够循环,而 E-HIM 则不能循环。

10. 将大鼠骨髓细胞注射给照射大鼠后,仅产生红系脾集落,其生长比小鼠脾集落缓慢( $E:G$ 集落比率 $=490.0$ )。注射给被照射小鼠的大鼠骨髓细胞同时产生红系和粒系脾结节,而且其生长速度如同来自小鼠脾集落细胞那样快( $E:G$ 集落比率为3)。

11. 腹腔内放入醋酸纤维素膜,被巨噬细胞和纤维母细胞包围。如果照射后腹腔内注射骨髓细胞,则它能支持造血集落形成。粒系集落超过了红系集落( $E:G$ 集落比率为1:20)。骨髓细胞注射到照射小鼠的网膜内,则所诱导来的造血大部分属于粒系。

12. 连续培养的骨髓细胞解除分化,显然变成了纤维母细胞的培养。如将这种培养的细胞注射到肾包膜下,便能分化成有骨小梁和造血灶的网状基质。在这些实验的基础上,Trentin 得出这样的结论:认为决定一个多能干细胞往那一个系列分化,像这样重要的过程是随机的,偶然的、不受控制的。这种理论再也站不住脚了。

### 形态学的研究

三个参加者做了有关骨髓功能结构的研究。

Weed 讨论了控制成熟的细胞从骨髓释放,进入循环的机理的目前概念。哺乳动物骨髓分为两个解剖部分:造血发生在造血的部位。成熟的细胞必须进入血管部分,才能进入总循环。这两个部分由血管

分隔,骨髓血窦是细胞通过的部位,从非常薄的血窦上的开口通过。覆以外膜细胞的血窦壁之厚度与细胞输送到循环有关。他叙述了红细胞生成素在红细胞释放中的作用。受过量输血的动物网状红细胞出现,并能降低由外膜细胞覆盖的窦壁的厚度。有人曾指出,由于在循环中出现很多细胞,因而形成血管内的压力,这在控制细胞进入循环时也起一定的作用。

Mcuskey,等配合活体显微观察又做了组织化学和生物化学的研究,提出了造血微环境的一个新概念和造血器官基质在造血中的作用。根据这个概念,造血微环境形态上的构成是:①由小动脉、毛细血管、血窦和小静脉组成的微血管部分。这个系统担负着调节进出微血管的所有成分以及组织的pH,氧化作用等;②由纤维,基质和细胞组成的结缔组织部分。这个系统参与代谢物的转运,这些代谢物也许能改变细胞的反应;③联系血管和基质的神经成分。微环境控制红系造血(可能还控制粒系造血及血小板生成)是通过这些成分以下列方式相互作用而实现的:造血组织缺氧引起器官内粘多糖成分的改变。在小鼠则使脾脏的酸性粘多糖大量增加,这样一个环境有利于未分化的红系和粒系干细胞的分裂活动。但不能维持红系的分化。然而在贫血小鼠则同时从缺氧的肾脏释放红细胞生成素,它使血管扩张,引起脾脏血流增加,促进氧化作用。这种血管的扩张好像是由对红细胞生成素敏感的干细胞被刺激后释放出一种代谢物所引起的。初步的实验材料提出,这个血管扩张物质可能是腺苷。由于氧分压的增高(并且pH也可能改变)粘多糖向中性变化。这样的环境有利于红系造血,使定向的红细胞分化和成熟。因为红细胞生成素的释

放受到了抑制,所以多血动物造血器官的血流和组织氧分压是低的。以致环境中的酸性粘多糖升高。在这样的环境中粒系细胞进行分化。

自这个假说提出以来,在患遗传性贫血的S1/S1<sup>d</sup>和W/W<sup>v</sup>两系小鼠身上做的研究,以及将股骨骨髓移植到田鼠颊囊中的初步实验,进一步予以证实。其他实验的结果说明,一个发育成熟的血管神经复合体对确立造血的微环境是决定性的因素。并进一步指出,神经对造血的这种影响是通过血管舒缩活动来调节的。Berman和Langdon把注意力集中在骨髓血窦内皮的衬细胞,这是最易被人忽视了的骨髓实质成分。他们进行的放射自显影、形态学和超微结构的综合研究指出,这些细胞是不进行有丝分裂的,标记率只有0.9%。而注射尿烷后,可使它们进入细胞周期。这种突然出现的增殖活动,显然不是对内皮损伤的反应,也不是骨髓血窦修复的需要。他们推测,这可能是由于骨髓实质空虚引起的代偿机制,使骨髓成份重新充满。他们又进一步推测,尿烷损伤后出现的止血作用,在正常造血微环境的重建中可能起一定的作用。血块的形成“堵塞”了破碎的血窦,这可以代替损伤了的骨髓基质,因此有助于未被损伤的实质成分维持完整性,直至被损伤了的微循环和实质成分重建起来。

### 造血微环境多功能理论

关于造血微环境多功能的学说是由Wolf提出的。根据这个学说,造血微环境有几种功能,它们的独立作用可以分别地被验证。把这些功能尝试地分为:

(CFU)定居(Lodgment), (多能干细胞的)定向(Commitment)和增殖刺激(干

细胞和它的后代)。成熟可能是第4个功能,但是还有疑问,因为在离体培养时骨髓也能朝着成熟的方向前进,显然,此时并没有基质成分存在。有一个例子说明可以把“定居功能”(在S1/S1<sup>d</sup>系小鼠的脾脏是正常的)与“定向”(在S1/S1<sup>d</sup>系小鼠脾脏稍不正常)和“增殖刺激”(在S1/S1<sup>d</sup>系小鼠脾脏对幼稚红母细胞几乎是不存在的)三个功能分开。此外,证实了脾脏对有潜能的CFU,使之定向朝红系发展的作用。发现有三个种系的小鼠,其供体脾细胞(与同样供体的骨髓细胞相反)在照射受体的脾脏中产生的红系集落比粒系高得多(E/G高比率)。但是在受体骨髓中则没有这个现象。在以后的实验,即在第一次移植后立即输给第二受体的实验结果说明,这是由于供体和受体的微环境二者都对CFU产生影响,而不是某种预先定向了的CFU在既定的器官内有选择地居留的结果。有人指出,居留造血不活跃的脾微环境中的干细胞才发生“定向”现象,而且可能只有在移植时它们正好定居在相似的微环境中(红系)时,这些已定向了的干细胞才能逐渐形成集落。

### 红系分化能力的丧失

G, Brecher和J. E. Haley观察了移植到照射小鼠网膜内的同系骨髓,脾和胚胎肝,在这些移植物内,红系造血的分化能力丧失了。这三个组织在原位时能产生所有三个系列的造血,脾脏的红系造血也很突出,而骨髓的E/G比率在三个器官中最低。在网膜内的移植物中,脾和骨髓维持它们原来的E/G比率。而胚胎肝虽然常常有发育中的巨核细胞和红细胞出现,但是以粒系造血为主。当使骨髓细胞散开,并进行离心,然后将沉淀的细胞团移植,则仅有粒

细胞分化。移植散开的脾细胞时,也有类似的结果,即E/G比率向粒系造血变化。然而,移植散开胚胎肝细胞时,E/G的比例却没有改变。在10天以内的移植物中供体细胞是造血的来源。在另一实验中,即将上述作为沉淀细胞团移植到网膜中仅产生粒系造血分散的骨髓细胞,从静脉注射给大剂量照射的动物,然后将它的小块脾组织移植到照射的第二代受体。这样虽然E/G的比率比将正常的脾直接移植到网膜为低,但是毕竟同时有粒系和红系造血出现。

这些研究者得出结论,基质连续性的破坏能使红系造血诱导因子发生变化或丧失,可能是由于在使细胞散开的过程中,基质的成分被稀释了。较小范围内的基质细胞受大剂量照射也能影响红系造血因子。

Meck和Laissue曾报告利用红细胞生成素试图进一步研究诱导红细胞分化的问题,得到了类似的结果。在他们的实验中,将散开的骨髓细胞注射到X射线照射的小鼠网膜中,在0~7天给实验宿主注射红细胞生成素2.5单位,并在第10天处死。对照射宿主注射盐水或羊血清。10天后不管宿主如何处理,在移植物中,粒系造血均达95%以上。因为这些移植物中,有多能造血干细胞,而且实验宿主又接受了大剂量的红细胞生成素,所以这个实验结果说明小鼠体内红系造血需要一个特殊的造血微环境。

### 药物和辐射对HIM的作用效应

人们把造血干细胞和基质细胞这两种组织相互作用作为造血的概念。基质细胞构成一个能促进特殊的造血增殖的微环境。已知道血组织是对药物和辐射的作用

最敏感的组织之一。虽然很大的注意力已集中于这些因子对造血干细胞的作用,然而它们对造血基质的作用却知道得很少。Yunis 在讨论利用骨髓培养技术探索药物的作用时提出了这个课题。他们观察了某些巨毒药物对离体小鼠骨髓集落形成细胞生长的作用。在实验的药物中,治疗浓度的氯霉素、氯丙嗪和  $\alpha$ -二氯乙酰氨基-1-(4 甲磺酰苯基)-1,3-丙二醇对集落形成细胞生长有抑制作用。这一发现与临床上经常发生的和这些药物剂量有关系的白细胞减少症是一致的,药物引起集落生长抑制的程度和在溶媒中集落刺激因子的浓度成反比。因此设想,在活体内细胞的环境或微环境中集落刺激因子的浓度在决定这些药物引起的白细胞减少症的发生或程度上起重要的作用。Fried 讨论了某些把干细胞和基质细胞对辐射和烷化剂的敏感性作比较的极为精采的研究。股骨和脾基质细胞功能和测定是把这些器官移植到皮下,移植后 6 周计算移植体中干细胞数。干细胞计数是用 McCulloch 和 Till 的脾集落方法。移植体中的干细胞主要来自宿主。移植体的基质细胞支持它们生长。

X 射线照射 200~600 拉德,股骨骨髓基质细胞没有明显损伤。然而供体照射 800~1000 拉德的股骨骨髓基质所能维持生长的干细胞数相当于没受照射的供体的 1/2 到 1/5。照射 1000 拉德后 6 周,此时造血已明显恢复,但基质细胞的功能未看到恢复。

注射 10 毫克环磷酰胺或 1,4-二甲基-磺酰羧代丁烷对干细胞能够引起可以互相比较的损伤。用环磷酰胺处理的小鼠干细胞在注射后 6 周之内完全恢复。然而注射 1,4-二甲基-磺酰羧代丁烷的小鼠干细胞则未恢复。用环磷酰胺处理的小鼠的造血

基质受到损伤(为正常功能的 50%)后,在 6 周内没有恢复。而 1,4-二甲基-磺酰羧代丁烷处理的小鼠基质却没有受到损伤。

上述研究指出,大剂量 X 射线照射和环磷酰胺损伤造血基质在造血明显恢复之后仍然存着对基质的损伤。1,4-二甲基-磺酰羧代丁烷对干细胞引起长时间的损伤。但对造血基质则不是这样。

Knospe 和 Fordham 观察了大剂量照射后骨髓再生能力的差异。他们研究了 25 例恶性淋巴瘤的病人接受大面积射线( $^{60}\text{Co}$ )照射后 0~73 个月骨髓的造血情况。在静脉注入  $^{52}\text{Fe}$  后约 12 小时检查骨髓红系造血的分布。多数病人照射 4000 到 4400 拉德后 1~2 年被照射骨髓的红系造血功能恢复了。通常在照射后 3 个月红系造血常常扩展到不活动的黄骨髓区域,并在二年后造血又低下(出现在照射后 0~12 个月者占病人中的 4/10,照射后 12~24 个月者占病人中的 1/8 当观察到红系造血功能不良时,它必定出现在最后治疗的部位。7/8 的病人在最初治疗的部位出现中等到极好的恢复,而他们恢复好的正是第一次治疗的部位。在同一时间间隔里,6/8 病人在最后治疗部位出现恢复不良。在 2~6 年后有 4/9 病人的最后治疗部位恢复不良。最后治疗部位通常是骨盆,骨盆接受的照射剂量和首先照射的部位(一般为颅骨)剂量是一样的。

他们断定骨髓红系造血活动可能被体液机制调节,并认为有些病人骨盆的骨髓再生不良,可能是由于不同部位骨骼的骨髓再生能力在遗传学上的不同所决定的。Tavassoli 和 Crosby (1970) 也观察到的了类似的现象。

### 股骨局部骨髓挖空后的恢复

用机械挖空长骨即股骨骨髓, 提供了造血与其微环境之间的关系的一个很有用的实验模型。机械挖空股骨骨髓的恢复是由局部决定的。并且显然是由骨髓腔残留的细胞与骨组织有联系的细胞开始恢复的。在挖空的长骨恢复的实验中, Patt 和 Maloney 比较了三种小鼠股骨骨干中 CFU 的数量, 评价遗留在机械挖空的股骨骨髓腔中的干细胞在骨髓恢复中的意义。这三种小鼠是  $w/w^v$  和  $+/+$  小鼠以及在挖空前事先移植了  $+/+$  小鼠骨髓的  $w/w^v$  小鼠。 $w/w^v$  小鼠已被证明其内源性 C-FU 很少。因此, 毋需事先处理即照射或简单地扰乱,  $+/+$  种小鼠的 CFU 就很容易在其体内形成细胞集落。移植后受体很快就建立了与  $+/+$  鼠一样的循环血细胞及其祖先细胞, 结果遗传性贫血被永久治愈了。他们的研究发现, 骨髓机械挖空后头 3 周在  $+/+$  治愈的  $w/w^v$  鼠以及  $+/+$  鼠的股骨骨髓中 CFU 的恢复实质上超过该鼠对侧未被挖空的股骨骨髓 CFU 的水平。由于  $w/w^v$  鼠缺少内源性的 CFU, 并且迁移来的细胞在造血再生开始时起很小的作用, 因此, 经  $+/+$  小鼠治愈的  $w/w^v$  小鼠骨髓的早期恢复一定是由于靠近挖空部位的  $+/+$  小鼠 CFU 开始增殖。

Lord 和 Hendry 报导了 CFU 在小鼠股骨骨髓中分布不均匀的现象。在骨小梁附近的 CFU 数为骨干中心的二倍。Meck 和 Mel 证明小鼠骨细胞混悬液中有少数 CFU。事实说明了在骨内膜间隙中有骨髓, 但也意味着在骨基质中有少数 CFU。可能在正常情况下骨 CFU 和骨髓 CFU 平衡地存在。并且由于相邻骨髓中的 CFU 转移而骨的 CFU 就出现升高。可以想像,

与骨组织有联系的更原始的间质细胞可能有形成造血干细胞的能力, 但是这个可能性似乎未必存在。

### 基质细胞的分离和特征

微环境支持造血细胞的增殖和分化的特质似乎是存在于器官基质内固定的不进入血液循环的细胞, 因而有必要分离这些细胞并弄清它们的特征。至少有二组人员把这个作为主要的研究目标。Friedenstein 在莫斯科就利用液态培养方法, 而 Wisen 和 L.O'Grady 在加利福尼亚的 Davis 城则利用甲基纤维素支持的培养液进行研究。这两种技术似乎都是利用基质细胞的粘着能力, 以获得纤维母细胞斑点。Wilson (讨论了这个领域中近来的进展。他比较了这些形成斑点的纤维母细胞 (PFU) 和离体培养的造血细胞。这些纤维母细胞 (PFU) 比 CFU 显示了对辐射有较大的抵抗力和对环磷酸胺有较少的敏感性。他们以前的材料也指出, 这些斑点是集落刺激活动 (CSA) 的一个源泉。因此, 提出了在离体培养中的 PFU 和在活体内有辐射抵抗性并产生 CSA 的基质细胞之间的可能的关系。也有的材料指出, 粒细胞白血病的 CFU 明显异常, 而 PFU 的数量正常, 甚至显示出比正常有较大的 CSA。

Friedenstein 等观察了纤维母细胞自体移植于肾包膜下, 发现在移植部位发育成骨和骨髓。说明了纤维母细胞是基质细胞的前身, 并担负着改变造血微环境的责任。因此所表现出来的证据有力地说明了在离体培养中形成斑点的纤维母细胞, 可能就是体内担负着造血微环境的基质细胞。这个很有前途的领域需扩大研究。

## 骨髓纤维化的发病因子

纤维母细胞在活体骨髓腔内可以极度增殖,完成取代造血的部位。这种情况可能是原发性的,也可能继发于其他病理状态。Balfang, Nesbit 和 Krivit 为这个课题做了一个综述,并介绍了一个原发性骨髓纤维化的病例,他们想刮除病人的骨髓腔,改变骨髓纤维化的环境,以便提供一个较适于造血的部位,但是这个尝试没有成功。Weimer 首先提倡了这种处理方式,他报导了用此法治疗其他病例时取得了部分成功。Weiner 在骨髓纤维化方面进一步的研究中提出了一个理论,认为慢性血管供应不足是骨髓纤维化的一个主要发病因素。他提出,在骨髓纤维化中的纤维母细胞似乎是来自骨髓基质成分。另一方面,用细胞遗传学分析方法已经证明,造血细胞可以产生纤维母细胞。这些纤维母细胞发生在骨髓细胞培养物中,带有Ph-1, 1-3 染色体易位或C组三体性标记。这些细胞遗传学的标记出现在纤维母细胞中的机率波动在0和100%两个极端之间。在骨内膜,哈佛氏管和骨干部分的原始网状细胞可能是骨髓基本的原始细胞。由于产生基质成分、血管、成骨细胞和破骨细胞,淋巴细胞和造血干细胞。骨髓增殖紊乱可能表现为某些系列细胞的肿瘤性疾病,这些系列细胞与正常细胞强烈地竞争。已知在酸性粒细胞性白血病(CGL)时,突变发生在造血干细胞水平,因为来自造血干细胞的三个系列细胞全部出现Ph-1标记。然而淋巴细胞则没有这些标记。如果这种突变发生在原始网状细胞水平的话,它们就应该带有这些标记。

纤维母细胞出现细胞遗传学标记的矛

盾首先告诉我们:纤维母细胞可能来自造血干细胞,其次纤维母细胞不一定是一个突变细胞系列的最早的产物。没有细胞遗传学标记的纤维母细胞,必然产生于正常造血细胞或基质成分。这意味着,骨髓增殖性疾病中的骨髓纤维化可能是一个继发现象,不一定是肿瘤性增生的结果。应当预料到,在培养中发生有细胞遗传学不正常的纤维母细胞的比例应该和遗传学不正常的造血细胞相平行。而这种遗传学不正常的造血细胞具有形成纤维母细胞的潜力。骨髓纤维化可以发生在骨髓增殖性疾病以外的几种情况。这个事实支持了一种争论,尽管肿瘤性造血细胞也可能参与,但骨髓纤维化可能是一种继发现象。

在骨髓增殖性疾病的骨髓异常现象中,有一个特别令人感兴趣的特征,即是至少在早期阶段出现巨核细胞和血小板过多症。这种血小板过多症看来引起微循环停滞是不可避免的。形态学证明,血小板堵塞是脾脏切除后骨髓纤维化的主要发病因子。然而,在化学损伤、白血病、实体肿瘤、肉芽肿和放射损伤时发生的纤维化,它只是一个附加的因素。除了放射损伤外,上述几种情况时骨髓吸出物表明细胞挤压是一个主要因素。而在放射损伤中血管直接损伤似乎起主要作用。

Van Dyke 等用 $^{18}\text{F}$ 的研究证实了骨髓血流停滞。他们指出骨髓纤维化时,骨皮质的血流大量增加。营养动脉首先分布到骨内膜,并穿过骨皮质,其血液供给骨皮质和髓质。动脉血供给骨髓后流入静脉窦,血窦血然后注入中心静脉。正如 Van Dyke 用 $^{18}\text{F}$ 研究骨髓纤维化所发现的那样,骨髓血流的闭塞必然导致较大的血流改道通过皮质。



## 结 论

在过去的10年,在实验血液中,我们亲眼看见了研究微环境调节造血这样一个新领域的发展。造血微环境的存在不再被人怀疑了。并且正如 Trentin 指出的,多能的造血微环境可能存在于造血组织中。因此,这个术语也许被应用于各种形式。但是微环境如何调节造血则知道得很少。

目前的证据指出,造血的早期阶段(定向和功能分化)多数出现于细胞水平,即它们通过基质细胞和造血细胞的细胞间

互相作用来调节。中间阶段(增殖和形态的分化)似乎由体液因子来调节,例如红细胞生成素和 CSA。另一方面,造血过程的晚期(成熟和释放)大概是在结构水平上调节,即它们需要造血器官独特的微细结构。

由于新技术的应用和发展,可以预见在这个领域中会有更大的发展。非正式会议,类似于 La Jolla 现场会议,有助于融合各种不同意见。

(Tavassoli M: Exp Hemat 3(4):213~228, 1975(英文)刘淑华译 李志旺校)

## 二十年来对受落下灰照射的日本渔民的临床, 尤其是血液学方面的观察

1954年3月1日美国在比基尼环礁进行的热核爆炸试验,23名日本渔民,男性,年龄18~39岁受到放射性落下灰的照射。他们经过14天航行后返回母港。当时,发现他们均已受到放射性物质的损伤。迄3月28日止,他们都陆续住院治疗,除1名于1954年9月23日死亡之外,其余人均于1955年5月出院。出院后,除几个人外,原则上进行一年一度的随访。本文综述了自受害以来20年内的临床,尤其是血液学方面的观察结果。

### 一、受照方式

和广岛、长崎情况不同,它是由落下灰引起的放射损伤,并没有受冲击波和辐射热的伤害。这种受照方式有三种:

1. 受粘着在身体表面的落下灰的照射( $\beta$ 射线);

2. 受存积在甲板 and 船舱的落下灰的外照射( $\gamma$ 射线);

3. 由于吸入落下灰和污染食品而进入各种器官的放射性物质的内照射。

虽然同一个人受到这三种照射,但据认为由 $\gamma$ 射线所引起的外照射对急性损伤的发病起着重要作用。

在带回的落下灰中可以探测到26种核素,推测3月1日那天的比放射性为1.4居里/克。

### 二、受照剂量

#### (一) 外照射剂量

各人在14天内所受到总的空气剂量有所不同,少者170拉德,多者600拉德,而其中一半以上的剂量是在第一天受到的。

#### (二) 内照射剂量