

(第一组的例2, 发展为红白血病)抽取的骨髓中双核细胞百分率增高而言, 双核细胞的存在, 对这些病例的白血病发生机制, 给了我们一些重要的启示。

受到诱发白血病因子(例如放射或化学物质)的作用, 可能引起骨髓微环境的紊乱, 进而产生某些不良状态, 以多种方式导致骨髓细胞畸变。据推测来源于这些慢性状态的骨髓并具有某些遗传学或机能性异常的双核细胞可能导向进一步异常, 以致引起白血病。

第二组的一些病人有着如同第一组所见的稳定型异常细胞纯株, 但是他们未发生急性白血病。这似乎意味着: 异常细胞纯株本身不足以发生白血病。细菌或病毒感染, 反复出血或某些化学物质, 可能对恶性变起着“扳机”的作用。

众所熟知: 受原子弹曝露的人群中的急性白血病发生率仍比一般的日本人群为高。从我们以往有关存活者中白血病前期发病率的资料, 不难想象: 原子弹存活者对发生白血病有某种易感性, 一旦血质不调状态开始, 他们就会发生白血病。

原子弹存活者中见到的骨髓细胞细胞学和细胞遗传学异常, 也见于没有原子弹曝露或治疗照射历史的长期血液紊乱病人的骨髓涂片中。不管有无射线曝露的历史, 具有长期血液学紊乱病人所见到的持久的染色体畸变和形态学异常, 可能对白血病前期的诊断提供一些启示, 也对解决白血病发病问题提供一些线索。

(Kamada N和Uchino H: Blood Cells, 2 (1~2): 57~65, 1976 (英文) 杨家宽译 榊校)

## 急性放射病出血综合症的预防和治疗

### 一、急性放射病时一般性综合治疗 对出血综合症的影响

急性放射病的治疗原则应是综合治疗, 其中包括: 护理、卫生、饮食、药物、输血和血液制剂以及移植骨髓等等。这些治疗措施都对出血综合症的预防和治疗有重要的意义。

严格地卧床休息可防止或减少出血的发生, 将食物磨细处理干净可减少胃肠道出血, 尽量用口服给药, 可减少因注射而引起的流血。

感染可引起继发性出血, 细菌内毒素对凝血和血管壁的状态有不良的影响。因此一切防治感染的措施包括: 严格隔离病人、消毒、用抗菌素和磺胺进行治疗等都对防治出

血有重要作用。

早期应用解毒药物也有一定疗效。如葡萄糖可使凝血酶元消耗改善, 使肝素水平降低, 抗组织胺药物也可使出血症状减轻。

维生素对造血器官、血管壁和其它组织的营养有良好的作用也可防止出血倾向的发展。

许多作者建议在放射病时输血、血浆和浓缩红细胞, 但其效果并不太满意。Allen (1952) 在照后第4天开始输血, 治疗动物死亡率反而略高。有人推测是未配好血型。Muller (1953) 未观察到任何输血反应, 但出血症状也未减轻, 血小板数也未增高。Гордеева等对照射狗输入柠檬酸抗凝血浆, 只有个别测定中发现凝血时间有短暂的缩短。在Раушенбах等(1965)的研究中, 在急性放射极期输全血和浓缩红细胞,

病程恶化, 出血加重。

上述资料表明在急性放射病时在采用输血和血浆时需慎重。要注意发生不良付作用的可能性。因为血小板和各种凝血因子都有抗原性, 有引起免疫反应, 有造成血小板和原来没有变化的各种因子减少的可能 (Stefanimi, Dameshek 1955)。在有明显失血、贫血时可建议输全血或浓缩红细胞以补偿失血。

移植骨髓亦可使放射病时的出血症状明显减轻 (Зайцева); 血小板和凝血因子增高 (Раушенбах等1961); 凝血时间缩短 (Лягутина1962); 肝素含量降低、5羟色胺和凝血质升高、凝血酶元消耗改善, 但血小板数仍极低。急性白血病病人全身照射后移植同种骨髓, 血内虽完全缺少血小板, 出血综合症仍明显减轻。作者认为骨髓移植的良好作用, 可能不全取决于血小板数的增多, 移植后粒细胞减少症的减轻, 从而增强了抗感染的能力, 也是有意义的 (Arient等1960)。

此外, 放射病时一般综合疗法对出血综合症的良好治疗作用也可在受照射狗综合治疗试验中得到证明。

## 二、为了补偿或代偿血小板减少所采用的方法和药物

输血小板: 放射病中凝血过程和血管壁状态的许多变化都和血小板的减少直接相关。因此输注血小板有很好的疗效 (Cronkite等1952; Wood等1953; Абулаев等1965)。在输入血小板后几十分钟, 出血倾向迅速减轻, 凝血时间缩短, 凝血酶元利用率增加, 血块收率改善, 病理解剖时的出血表现也大为减轻。此外由于血管壁的状态得到改善, 淋巴液内的红细胞数明显减少。照射狗的活存率也有提高。输注血小板后其水平的增高可保持36小时, 在数量下降至输

前水平后, 疗效仍可持续一个时间。用 $^{51}\text{Cr}$ 标记血小板的方法证明其存留时间为2~3天, 比正常缩短一倍, 因此最好2~4天输注一次 (Шитикова等1962)。

白血病人给予细胞抑制剂和全身照射800伦后移植同种骨髓并输入血小板 $350 \times 10^9$ 个/每天 (与三-氨基己酸合用), 病人未发生出血。南斯拉夫Vinca事故中受照射的6个病人, 三人曾输注血小板, 血小板数增高, 血栓弹力图有所改善 (Pendic 1962)。

血小板在体外很快破坏, 故需用新鲜制备悬液。近年来用致冷剂冰冻保存血小板有相当成效, 但方法尚待最后确定。

刺激血小板的生成:

B族维生素: 受400伦照射豚鼠用抗生素加维生素 $\text{B}_6$ 和 $\text{B}_{12}$ 治疗, 血小板减少症的程度较轻。受照射狗在相同治疗后出血症状略轻, 但对血小板数没有影响 (Бутомо1960)。受照射大鼠给与维生素 $\text{B}_{12}$ 和叶酸后凝血质活性增高 (Андреевко1957)。

芝麻油: 受照射大鼠和狗注射芝麻油后血小板减少症的发展延缓, 但出血症状未见减轻 (Васильев等)。

受亚致死剂量照射的家兔给予解痉素 (Дифацил) 有刺激血小板生成的作用 (Траскунова1960, 1962)。

受照射家兔注射ACTH和皮质素可刺激血小板的生成, 但需在血小板未完全抑制时才适用 (Траскунова1963)。

对受300伦照射狗血的体外试验证明纤维蛋白稳定因子 (第十三因子) 可使血小板的粘附性和凝聚性增加, 可形成坚固的血小板凝聚体。

全身照射X线前用紫外线照射小鼠也可刺激血小板的生成, 这是血清体液因子的刺激作用 (Cserhati等1961, 1962)。

## 三、使用代偿凝血过程中某些时相障碍的药物

血小板使放射病的血液凝固改善是与其第3因子——磷脂的作用有关。其它来源的磷脂也有类似第3因子的活力。在体外将正常狗溶解的红细胞加入至受照射狗血可缩短凝血时间，增加凝血酶元的消耗。静脉注入溶血物也得到相似的结果（Мартиросов）。红细胞中除磷脂外还有肝素的抑制物，被称为红细胞第4因子，照射后注入溶解红细胞可提高血液对肝素的抗力，缩短凝血时间，并改善血栓试验（Мартиросов 1971）。

黄豆磷脂加入受照射狗血中也可使凝血时间缩短，凝血酶元消耗增加。静脉注入2.5%黄豆磷脂也有相似的作用（White等 1953）。

大脑磷脂也有类似的作用和较小的毒性。

维生素K是肝脏合成凝血酶元时所必需的。Allen对受照射狗注射维生素K未见疗效。Бутомо (1960) 用综合治疗加2甲基萘酰亚硫酸钠明显地提高豚鼠受照射后的存活率。附加维生素K和肝浸膏也大大改善其效果。作者认为维生素K对纤维蛋白元转变为纤维蛋白，和减轻血管壁的脆性和通透性也有作用。

苏联草药兔耳草制剂（Препараты травы Лагохилуса）虽广泛用以治疗凝血酶元减少性出血，但对照射豚鼠无明显治疗作用（Кузнецов等）。

放射病时用葡萄糖酸钙治疗未见对出血症状的减轻（Allen 1948）。综合治疗中每日附加10%氯化钙静脉注射反而使病情加重，但临床出血症状减轻，出血时间的延长也明显减轻。

放射病极期的家兔和狗静脉注入同种血浆分离的纤维蛋白元对血凝的加快时间短暂而又不明显。

Allen (1948, 1951) 曾报导受照射狗静脉注射甲苯胺兰和精蛋白硫酸盐可使出血立即停止，凝血时间恢复正常，延长活存时

间。但以后的工作均否定了抗肝素类药物的疗效。

$\epsilon$ -氨基已酸对受800伦照射家兔的出血症状病理形态均无疗效（Валовин 1967）。但Рудкова(1965)对受照射大鼠和小鼠注射 $\epsilon$ -氨基已酸则观察到凝血酶时间缩短10%，凝血酶浓度增高24%，纤维蛋白元浓度升高25%，血栓试验为V度(对照组IV度)。Jammet等(1967)曾在比利时反应堆事故病人中应用 $\epsilon$ -氨基已酸预防出血。

Savitsky (1955) 曾发现脾脏中有一种组织加速血块收缩素。在给受照射狗注入脾脏提取物后观察到血块收缩改善，血小板粘着性增加，血小板数增加，凝血时间缩短，出血减少。Пелишенко (1957) 用脾蛋白制剂治疗受600伦照射的大鼠也观察到血块收缩加速，和凝血酶元略微改善。

#### 四、作用于血管壁的药物

许多作者观察到维生素P可改善照射后血管壁的通透性和脆性，减少出血的程度。Griffith 1947; Разоренова 1960等)。其它结构相似的药物如苏木素，血红素也有相似的作用。但Cronkite(1951), Halley等(1952) Dauer等(1952)都得到阴性的结果。Нахильничкая (1960) 的结果是预防给予生物黄酮有明显疗效，照后治疗只有轻微的作用。

近年来曾介绍了一些高活性的维生素P制剂如6,7-羟基香豆素（Ескулетин），Ескуламин（Горизонтова 1969）Лейкоцилфенидин（Ляпбергенов 1965）。

黄酮类的作用不仅可减轻出血，尚可阻止放射性红斑和甲床毛细管变化的发展（Sokoloff 1951 Arons等1954），Ескулетин（七叶亭）可防止照后凝血酶元的下降；槲皮黄砒（Кверцетин）或Флаволи-

целл可使照射后体重增加,血和肝醛缩酶及转氨酶变化改善,作者认为这些都是膜对蛋白和酶的通透性障碍减轻的结果。

地榆抽提物(Екстракт кровохлебки)未见疗效。

豚鼠和狗在照射后用血管营养素治疗的结果不太一致。豚鼠无效,狗在使用后出血症状后延,症状减轻,出血时间的延长较轻。

5羟色胺:受照射动物注射5羟色胺后皮肤负压试验转为正常(Djerassi 1958);肠系膜血管对多次牵拉的机械作用抗力增强(Kivy-Rosenberg等1966);血小板凝集性增加(Балуда 1969);皮肤血管抗力增加(Дорофеев等1972);并可减轻受照射动物肝实质损伤所致的出血倾向,减少肠系膜淋巴管内的红细胞数(Кацев等1974);将5羟色胺加入受照射大鼠血,则伴有纤维蛋白酶活力的完全或部分的恢复(Полушкин 1969)。受照射狗肌肉注射5羟色胺油剂50~100毫克,也观察到凝血时间缩短,负压试验改善,出血症状的减轻和减少(Мартифосов 1968)。慢性放射病病人注射5羟色胺后毛细血管的抗力也有暂时的增强(Алексеев 1966)。

但是人在注射5羟色胺后可能出现头痛、眩晕、心动过速和血压升高。部分病人注射部位静脉变窄。所以在应用时必须谨慎小心。

Дицинон是近年来发现的一种能降低血管脆性,改善血小板凝集性,缩短出血时间的制剂。在受照射大鼠用药后也可使出血持续时间和严重程度减轻(Corpi等1970)。

鞣花酸(Эллаговая Кислота)可激活第十二因子,使血液处于高凝状态。照射大鼠注药后出血时间缩短,严重程度减轻。(Pasotti 1962, skala 1970)

#### (五) 关于止血的措施

在急性放射病时仅在万不得已时方可进

行外科手术结扎血管,因为在极期进行手术是非常危险和较难完成的;另一方面放射病时的出血通常不是大血管的破裂(但也不绝对除外),而是许多肉眼不易看到的小血管渗血。

鼻出血可试用填塞法。对外伤创面出血可使用各种止血海绵,纤维蛋白膜,凝血酶元制剂。止血海绵可止住像脾脏这种器官的创面出血(Bourdean等1952)。照射动物实质器官(肝)的创面出血,用浸以凝血酶的纤维蛋白膜也特别有效,放上膜后出血立即停止,膜留在创面内还可保证不再重新出血。

## 六、小 结

在已知的止血疗法中最为有效的应是输血小板。

在放射病中把输血和输血浆作为止血的方法其效果不大,而直接输血或输入用硅胶化器皿收集的新鲜血则可期望得到较好的效果,因为这种条件可较好地保存血小板。

在急性放射病时应用ε-氨基己酸对出血症状的有效作用,可能不仅是对纤溶系统的良好影响,这个问题尚需进一步研究。

在对抗急性放射病出血倾向而引用各种药物的资料表明:暂时还没有十分满意的药物,但其中有些可减轻出血症状的经过,可在临床应用。这些药物中有ε-氨基己酸、5羟色胺和维生素C、P、K。在放射病时综合治疗的基础上应用这些措施将明显地增强疗效。

(Джаракьян ТК:

Геморрагический Синдром  
Острой Лучевой Болезни,

Глава V. Медицина, 1976

(俄文) 汤仲明译 张卿西校)