

照射紧急医疗措施, 越早越好。另一特征性差异是外照射受害者即使遭受相当大的负荷, 一般几乎不会给处置损伤的人和其他有关人员带来危险, 而内照射时, 有时受害者本身就成为危险的放射源。因此, 各先进国对紧急医疗的现场职工医院的力量配备和技术水平的充实上, 内照射远远超过外照射。特别是超铀核素之类, 即使是微量, 也会造成很多危险的污染情况。必须特别注意。欧美大原子能设施的职工医院对有关这方面的紧急医疗设备决心付出大量投资, 这是可以理解的。再者, 现场的紧急医疗上最为关键的是: 能对受害者受到的射线剂量和污染的量具备有迅速而准确地做出监测和评价的技术及其设备。发生外照射时, 能把人体各部的等效射线剂量, 在24~48小时之内至少用1~10拉德的单位算出后进行监测评价, 这应说是实际而又困难的工作。然而, 也就是这些, 将会在很大程度上影响以后积极地紧急医疗处置, 可能会关系到患者的生死。这一点在美国的大设施, 当然英法也是一样, 都付出了相当大的努力。研究所和中央放射医疗中心必须具备的技术和设备在现场职工医院仍然可以见到。用于确切监测和评价人体污染量的技术和设备, 在大设施的现场职工医院里宁可要有最高的要求。从全世界看, 人体等效射线剂量分布的监测技术还很落后。对体外照射患者防感染的护理和保持身

心平静要多加注意, 并要求增加这方面所需的设施, 从这个角度看, 与其在出入人的大医院和急救医院, 还不如在宁静、清洁的小医院和职工医院更为合适。前述各国大原子能设施的医院都必备2~3张床位的小房间, 特别是西德和法国的设施里, 职工医院都保持一定程度无菌管理的病室。

最后, 关于紧急处置的积极的医疗技术, 对体外受照事故的骨髓移植疗法似乎只是法国积极地研究与实施, 其他国家由于免疫问题未解决, 多持消极态度。美国或英国多注意到血细胞输注疗法。早期络合剂的授予及其给药方法、器械、有关基础研究等, 各国都非常重视并积极进行。络合剂主要集中在超铀核素。到处都充分具备DTPA及其衍生物, 但把它当作医药品充分使用的只有西德。美国也还在最近才办理行政上的手续, 即: 使用这种药的医师是作为试验性的, 自己承担责任, 所以美国和法国在使用时要订立详细的契约书, 签字后才使用。此外西德准备使用碘剂。

对体内污染的疗法有意义的是对吸入肺内的超铀物质的洗肺, 现在美国和法国在积极地进展中。美国有实际人体实施经验。英国也在射线防护委员会研究所开始了这方面的研究, 英国也期望对肺监测仪积极研究。

(安本 正(铃木间左支): 保健物理, 12: 43~48, 1977(日文) 刘令慧摘译 孙世则 武在炎校)

细胞工程与放射病防治

放射损伤的一个突出问题是造血组织的破坏, 动物丧失了造血功能, 从而产生各种严重症状, 甚至导致死亡。所以采取骨髓移植来治疗放射病是有特殊意义的。对此问题, 50年代已做了不少探试研究, 但由于技术上的困难, 问题的复杂性, 并没有得到满意的结果。科学的发展毕竟不是一条平坦的

道路, 骨髓移植研究也如此, 50年代探试未获成功, 到了60年代后期又重新登上科学实验的舞台, 在70年代成为一个活跃的研究领域, 而且获得很大的成就。美国武装部队放射生物研究所1975~1976年的年报中明确指出, “当战士和平民受了核爆炸瞬时辐射的致死剂量照射后, 唯一可取的治疗办法是输

入他人的骨髓或白细胞。”因为骨髓和白细胞中的造血干细胞对放射病有特殊的疗效。为什么骨髓移植的研究到了60年代又会活跃起来呢？主要有以下几个因素：

(1) 在60年代初有一个重要的发现，就是骨髓造血干细胞生物鉴定技术的建立，对小鼠的多向性造血干细胞可作定量测定，从而对骨髓中这种原始的造血细胞在正常造血中的意义，有可能开展广泛和深入的研究。随后体外骨髓琼脂培养技术和体内扩散盒培养技术的建立，这样就可对多种动物包括人在内的造血活动这一体内的生理过程，用体外培养方法加以研究。对于多种血液病，包括婴儿免疫缺陷病的病因学也得到进一步认识，这与多向性造血干细胞的功能状态都有密切关系的。

(2) 在此期间，细胞免疫学的研究也有很大的进展，并且认识到淋巴细胞在免疫中起着重大的作用。骨髓移植之所以不易成功，即移植细胞时常为受体所排斥，或发生急性“移植物抗宿主反应”(GVHR)，导致受体死亡，这是由于输入骨髓细胞时同时输入淋巴细胞所引起。

(3) 淋巴细胞是骨髓移植后产生GVHR的病源体，但这种细胞有可能用物理方法从骨髓细胞或外周血白细胞中分离出去，同时又可将骨髓或外周血中的造血干细胞加以浓缩，提高骨髓移植的效率。

(4) 移植骨髓后所致的GVHR或继发病，既然由于淋巴细胞所引起，但要把淋巴细胞从骨髓中完全分离出去并非易事，因此要想避免骨髓移植后的“移植物抗宿主反应”也就很难。为了克服这一困难，最近发现一些药物具有抑制GVHR的功效，如环磷酰胺(CP)，氨甲喋呤(MTX)，DM M等。抗淋巴细胞血清(ALS)也有破坏淋巴细胞的作用。

(5) 骨髓移植中的免疫反应系由遗传因子所决定，是受了一定基因调控的。要避免或减轻免疫反应，骨髓供体与受体的遗传性

必须一致。自身骨髓移植(预先取出低温保存)当然没有问题，孪生兄弟或姊妹的骨髓也可互相移植，普通兄弟姊妹的遗传性虽然比较接近，据估计也只有四分之一的机遇与骨髓移植有关的遗传因子可配合。所以进行骨髓移植时，供体与受体之间还必须配型，如果供体与受体的组织相容性是一致的，移植成功率就较高。最近对此问题的研究也有所进展，但还远远没有解决组织配型问题。

由于上述五个原因，骨髓移植研究又重新活跃起来了。最近期间，骨髓移植曾在多种动物身上研究，包括小鼠、大鼠、狗、猴等，对免疫缺陷病儿和白血病、再障贫血病人也做了骨髓移植治疗的研究，而且获得一些成功的例子。通过各种动物的化验研究，一方面找出其中存在的共同性，更重要的是从动物实验摸清骨髓移植的疗效及其存在问题，为人体使用奠定了可靠的基础。

在动物实验中，进行骨髓移植之前，必须作好必要的准备。以狗为例，先以超致死剂量的射线作全身照射(如1200拉德)，彻底破坏其免疫机能，使输入细胞能在受体的造血器官生长繁殖。骨髓移植后之所以发生GVHR或GVHD(移植物抗宿主病)，是由于骨髓中含有免疫活性细胞，输入受体后与受体的免疫细胞互相作用所引起的。这种细胞现在认为是T淋巴细胞¹。

当前，骨髓移植中的关键问题是探讨同种骨髓广泛应用的可能性。具体地说，只有任何人都可接受他人的骨髓移植时，这样才有实际意义。骨髓来源比较困难，外周血中也含有一定数量的造血干细胞，输注外周血白细胞也可达到移植骨髓同样的效果。因此最近几年对骨髓移植研究的同时也进行输注白细胞的研究，突出以下两个问题：

1. 骨髓移植与造血和免疫功能的重建

动物(狗)受了大剂量照射后(3~3.5个全致死剂量)，造血和免疫机能都受了严重破坏，移植骨髓是否能使造血和免疫功能重新恢复，这是首先应该解决的问题。有的

学者用动物自身骨髓作移植试验,获得较好的结果。但是同种异体的骨髓,供体与受体并无亲缘的关系时,是否也可收到满意的疗效,这是一个重要的研究课题。过去十多年来,对此问题做了大量工作,这里仅引 Epstein等^[2]的工作来说明。作者用狗经大剂量射线照射造成实验性再障贫血模型,观察移植骨髓的疗效。在他们的实验狗中有二只活存三、四年之久。实验条件与观察结果如下:一只雄狗全身照射1490伦后输入 11×10^9 骨髓有核细胞,另一只雄狗全身照射1496伦,输入 44.8×10^9 骨髓有核细胞。移植的细胞取自二只经过配型的雌狗骨髓。在长期观察过程中,多次测定外周血白细胞、骨髓细胞和淋巴细胞的再生情况。通过染色体分析,确定再生细胞是否来源于移植的供体细胞。结果发现二只雄狗(受体)的淋巴细胞和骨髓细胞的染色体型,完全与雌性供体一致(即XX型而非XY型)。但淋巴结节膜在培养中产生的成纤维细胞的染色体型仍保持受体的雄性型,即XY型。外周血白细胞染色体分析结果也一样。

上述二只狗的实验结果说明,移植的同种异体骨髓细胞可在受体中生长繁殖,并且替代了受体的骨髓组织和淋巴组织。同时也说明,再生的骨髓也能产生淋巴细胞,促使该狗的淋巴系统再生和重建。应该指出和必须重视的问题是,目前对同种异体的骨髓移植,还没有完全掌握组织配型系统和配型方法,但经初步配型后也可获得照射嵌合体,活存三、四年之久,尚未死亡。说明狗的造血和免疫系统受了射线严重破坏后,以同种骨髓移植是可以收到重建效果的。

2. 解决GVHR的技术途径

骨髓移植研究中,对GVHR的处理是个难题,但不解决这个问题,骨髓移植很难成功。过去几年学者们在这方面做了很多工作,得到了显著的进展。第一是组织配型,第二是T细胞分离,第三是血清解剖,这是解决GVHR几个主要途径。

组织配型是一个很复杂的问题,由遗传因子所决定。对狗的配型,目前主要从DL-A(狗白细胞抗原)和混合淋巴细胞培养(MLC)二个方面着手。DL-A血清的制备比较麻烦,现在已有8种抗血清可供配型,但配型需要的血清远远不止8种。同时也观察MLC反应,看看供体与受体的淋巴细胞相接触时是否有互相激发的现象。经过DL-A和MLC配型一致的狗,移植骨髓之后,受体发生急性GVHR的可能性就相对地减少,如果配型不一致,则急性GVHR发生率就很高。对同种异体的骨髓移植,即使配型一致,受体仍有可能发生迟缓的继发病。因此进行同种异体骨髓移植时,配型是需要的,即使如此也未能完全避免继发病的发生。

T细胞的分离看来是个有效的方法^[3]。骨髓细胞或外周白细胞经速度沉降分离后,可以看到二个沉降峰,即3.9毫米与7.5毫米/每小时。沉降快的大都是粒细胞或粒系前身细胞,沉降慢的多数是小淋巴细胞,对这种细胞PHA可使之转化。一般认为对PHA有反应的细胞是与胸腺有关的免疫活性细胞,亦即T细胞。通过速度沉降法一方面可将淋巴细胞与粒细胞分离,同时也可与造血干细胞分离,因为干细胞的沉降率略高于小淋巴细胞。不过此法不能把淋巴细胞完全清除。根据我们最近的实验,采用速度沉降法分离小鼠骨髓的免疫活性细胞,是很难与多向性造血干细胞完全分开的,因为二者体积大小差别不大。所以经过速度沉降法分离过的骨髓细胞或外周白细胞,仍旧难免GVHR的发生,可能症状缓和一些。

血清解剖法就是用抗淋巴血清(ALS)破坏骨髓中或外周白细胞中的淋巴细胞。实验时将骨髓细胞或白细胞与抗淋巴细胞血清混合保温后再输入受超致死剂量照射的受体。经ALS处理后的骨髓细胞,可使绝大多数受体不会发生急性GVHR,最后得到完全恢复^[4,5]。速度沉降法不能把淋巴细

胞完全从骨髓或白细胞中分离出去,特别是那些尚未完全分化但已定型的前驱细胞(或称prethymic cells),而血清解剖法则可将淋巴细胞从骨髓中完全清除。

免疫抑制剂的使用也值得重视。对于骨髓或者外周白细胞移植,由于细胞来源于同种异体的供体,即使经组织配型,也必须采取药物防治措施,抑制GVHR的发生。狗经输注同种异体的骨髓或白细胞后,如果未经配型,或者组织配型不一致时,很快就会发生急性GVHR(约10天左右)。即使配型一致的受体,也产生急性的,多数是慢性的或者延迟的继发病。以Storb等^[6]的工作为例来说明,作者以杂种狗为实验动物,先对红细胞抗原A配型,再用DLA四种抗血清作组织适应性鉴定。在各组织实验中,受体至少有一种血清不相配合。当受体狗全身照射1200伦γ线(等于身体中线900~1000拉德)后,随即输入骨髓与白细胞混合溶液,骨髓细胞数为 $8.6 \sim 27.5 \times 10^6$,白细胞数为 $6.8 \sim 15.5 \times 10^6$ 。实验分三组,每组都给以支持疗法,控制胃肠道症状。结果第一组5只狗,移植细胞后不给免疫抑制剂,先后在9~14天内死亡,并出现典型的GVHR症状,尸检表明移植细胞均已生长。第二组11只狗(2只早期死亡不计),移植细胞后1、3、6天静脉注射MTX 0.5毫克/公斤体重,骨髓均明显再生,12~15天出现GVHR症状,8只狗分别于14~21天内死亡,另一狗于15~39天出现严重GVHR症状,至136天死于肺炎,尸检发现淋巴细胞再生不良。第三组10只狗移植细胞后1、3、6天静脉注射MTX 0.5毫克/公斤体重,然后每周注射一次,直至102天,10只狗血液再生很快,其中两只狗后来移植细胞被排斥,因此白细胞和血小板又下降,但无GVHR症状,先后在20和23天死亡,尸检发现骨髓没有再生。4只狗在18~39天死于免疫反应病,另一狗在68天死亡,可能由于MTX对胃肠道的毒性,也曾出现短暂的GVH反应。留下三只狗到了180天还活

存。看来MTX对抗免疫反应是有效的,但对胃肠道有一定的毒性。

到现在为止,曾经研究过的抗免疫反应药物,除MTX外,还有环磷酰胺、6-巯基嘌呤、胞糖核苷、肾上腺皮质激素、Procarbazine等。

最近10年来大量实验工作证明,狗受了超致死剂量射线照射后,移植骨髓或白细胞是有效的措施,其中有效成分是多向性造血干细胞。由于干细胞在骨髓中数目很少,在外周血中更少,因此对这种实验性再障贫血狗造血功能的恢复,与输入细胞数有关,输入细胞多者恢复较快较完善。此外,无论骨髓细胞或白细胞都可用低温保存(一般采用 -196°C),长期不失其活性,可建立骨髓库或造血干细胞库。当然,对此问题还需要作进一步研究。

从国外这些研究工作来看,虽然作者都以实验性再障贫血治疗为标题,以照射狗为模型,进行骨髓移植研究,实际上也是对严重放射病实验治疗的研究。用骨髓治疗放射病在50年代所遭遇到的困难,特别是对GVHR的克服,通过近十余年广泛而深入的研究,已经摸清解决此问题的途径,有待今后进一步努力。采用骨髓细胞或造血干细胞治疗严重的放射病,以及多种其他临床上迄今难以治疗的疾病,前途是大有希望的,但也还有不少难关,有待克服。

参考文献

1. Thomas ED, et al, New Engl J Med 292: 832, 1975.
2. Epstein RB, et al, Transplantation 5: 267, 1967.
3. Amato D, et al, Blood 39: 472, 1972.
4. Muller-Ruchholtz W, et al, Transplantation Proc 8: 537, 1976.
5. Merritt CB, et al, Transplantation 14: 9, 1972.
6. Storb R, et al, Transplantation 9: 240, 1970.

(军事医学科学院放射医学研究所 朱王葆综述)