

# 淋巴细胞染色体在机体内外辐射敏感性的比较

军事医学科学院二所四室 高沛永 吴德昌综述 华北七所 曹淑媛审校

自从1960年Moorhead等人建立了人外周血白细胞培养及染色体标本制备的实验方法以后,这一体外短期培养的人淋巴细胞体系,日益广泛地应用在实验医学生物学的研究中。它以分析染色体畸变的细胞遗传学方法,灵敏地揭示着各种物理、化学及病毒等因素的生物效应,大量的文献资料说明了这一实验技术所取得的广泛性成就。但是这种简便的,仅用0.3ml左右离体血进行实验,所得到的结果能否代表体内生命活动中淋巴细胞的反应,是首先必须回答的问题。本文仅就辐射诱发染色体畸变的剂量效应关系,对淋巴细胞染色体在体内外的

敏感性,做一粗浅的探讨。

## 一、全身放疗病人

对广泛转移的癌患者,进行全身均匀性的射线照射治疗,是研究比较整体和离体照射二种情况下,淋巴细胞染色体畸变的良好机会。Buckton及其同事们首先进行了这方面的工作,虽然他们没有做离体实验,但观察到全身照射病人的染色体畸变与剂量的关系,和Evans的离体实验结果是一致的<sup>[1,2]</sup>。七十年代以后,这种比较研究日益完善,表1总结了这方面的概况。

表 1 全身放疗病人的染色体畸变与离体照射的比较

人 数	射 线	剂 量 (rad)	培养时间 (小 时)	整体和离体的比较	作 者	时 间	文 献
6	2MeV X线	30~50	45~48	照后24小时取血的畸变率,虽高于即刻取血,但没有明显差异。整体受照与离体受照的畸变相同,见表2。	Buckton 等人	71'	3
5	<sup>60</sup> Co-γ 线	220~308	—	照后即刻取血,互换畸变的产额与剂量的关系式是: $Y = 0.45 \times 10^{-3}X + 9.08 \times 10^{-6}X^2$ , 与X线离体实验的结果是可以相互比较的。	Bora	73'	4
15	<sup>60</sup> Co-γ 线	10~29	48	照后即刻取血与24小时后取血,畸变率没有明显差异。整体照射时(Di + R)与剂量的关系式是: $Y = 1.95 \times 10^{-3} + 2.4 \times 10^{-4}X$ ; 离体照射时: $Y = -3.8 \times 10^{-3} + 4.6 \times 10^{-4}X$ , 两者没有明显差别。	Schmid 等人 Bauchinger 等人	74' 78'	5 6

续表1

7	$^{60}\text{Co}-\gamma$	100	48	照后 2分钟内即刻取血, 虽然200rad照射的(Di + R)平均值9.8, 高于100rad的平均畸变率4.3, 但个体间波动很大, 以致两个照射剂量间没有明显差别。相同照射条件的离体实验结果, 低于Buckton等人的工作。	Silberstein 等人	74	7
	线	200					

从表1看出, 利用全身放疗病人整体照射, 从染色体畸变剂量效应的角度比较淋巴细胞在体内外的辐射敏感性, 说明整体和离体反应是一致的, 但Silberstein等人的结果和其他作者是不同的。这种差别可能与病人先后分2次照射身体两侧有关; 另外, 既然他们离体实验的结果也比别人低, 所以也反映了实验室间的差异。但是, Bauckton等人在1971年发表

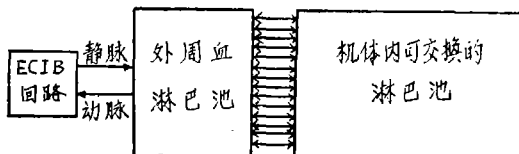
的工作, 很有说服力地证明, 淋巴细胞在离体和整体情况下, 经相同剂量照射后, 畸变产额也是相同的。他们给癌患者全身均匀照射治疗的同时, 把装在塑料管中患者本人的静脉血, 与患者一起照射, 表2列出的结果说明, 在大多数情况下两者染色体畸变的数目是近似相同的。

表2 白血患者与其离体血同时受照染色体畸变的比较<sup>[3]</sup>

病人号	年龄	对照样品			剂 量  (rad)	离体血样品			全身照射后即刻取血样品		
		分析  细胞	畸变数目			分析  细胞	畸变数目		分析  细胞	畸变数目	
			Di	R			Di	R		Di	R
1	63	200	0	0	30	200	5	0	200	4	1
2	69	100	0	0	36	200	6	0	200	3	1
3	56	100	2	0	40	100	2	1	100	4	0
4	64	100	3	0	44	200	4	2	200	4	2
5	67	失败	—	—	45	200	3	1	300	12	3
6	75	100	0	0	50	100	7	1	100	1	1

## 二、血液的体外照射

对某些白血病患者, 及对某些做肾脏移植手术前的尿毒症患者, 为达到免疫抑制治疗的目的, 将患者外周血管一处的动脉和静脉, 在体外用一个回路连接起来, 然后用射线照射流经回路的血液, 即血液的体外照射 (Extracorporeal Irradiation of the Blood) <sup>8~11</sup>。在这种ECIB的照射条件下, 血液在整个机体中的动力学过程是正常的, 故可以看作是一种整体状态的照射, 见图1。



Winkelstein等人用 $^{90}\text{Sr} \sim ^{90}\text{Y}$ 的 $\beta$ 放射源, 研究了三名尿毒症患者肾移植前ECIB的染色体畸变, 见表3。当血液第一次流经照射回路时体外取样, 可看成是一次离体照射, 因为受照血液没有进入体内。而当ECIB后4~8小时取样时, 因受照淋巴细胞在体内已充分混合

均匀,则可看作是整体照射。从表3可以看到,在这两种情况下,用染色体畸变推算出的

剂量,与物理法计算得到的剂量,都是相互接近的。

表 3 用染色体畸变推算的外周血剂量与物理剂量的比较<sup>[9]</sup>

		计算得到的物理 剂量总和 (rad)	根据Di推算出的剂量总和 (rad) (80%可信限)
离体研究:	血液以3.5~17.5ml/min	450 <sup>a</sup>	440—490
	的流速,第一次通过照	565 <sup>a</sup>	510—565
	射回路时取血	295 <sup>a</sup>	245—310
		148 <sup>a</sup>	115—175
整体研究:	ECIB后4~8小时	120 <sup>b</sup>	145 <sup>c</sup>
	(多次通过回路)	120 <sup>b</sup>	130 <sup>c</sup>
		240 <sup>b</sup>	230

a.根据通过回路的血液流速和体积;b.根据血液体积,流速及照后时间;  
c.根据ECIB后淋巴细胞培养物200~300个分裂相中Di的数目。

Sharpe等人利用分析外周血染色体畸变的方法,在对淋巴细胞动力学研究中,系统地比较了淋巴细胞在机体内外的辐射敏感性,见表4<sup>[10]</sup>。他们研究的对象是一名男性Hodgkin氏病患者,年龄59岁,在此之前从未接受过化疗或放疗。使用的是<sup>137</sup>Cs放射源,剂量率为80rad/秒,血液通过回路的流速是1.15ml/秒,血液通过回路一次的受照剂量是320rad。每天治疗8小时,连续8天。疗前取患者的血样,一部分作对照,另一部分用X线离体照射300rad,X线的能谱接近于<sup>137</sup>Cs- $\gamma$ 光子0.6MeV的能量。

表 4 ECIB治疗中染色体畸变的比较<sup>[10]</sup>

血 样	分析细胞数	观察到的 Di数	Di/每细胞
照前	210	0	—
300rad离体照射	185	154	0.83
ECIB中320rad 照射(一次通过)	164	142	0.87
ECIB开始后1.5小时	228	13	0.057
" " 3 "	200	18	0.090
" " 24 "	210	13	0.062
" " 10天	402	120	0.30

从表4首先可以看出,血液通过一次照射

回路的Di产额,即整体照射320rad,与离体照射300rad的结果是近似相等的。用这个Di产额(0.87/每细胞),作者从先前所做离体实验得到的染色体畸变剂量效应曲线,推算出的剂量是315±40rad,说明淋巴细胞染色体在整体和离体情况下,对辐射的敏感性是相似的。其次是,ECIB开始后1.5~24小时血样的畸变率是近似相同的。这说明受照淋巴细胞在外周血中,进而在整个身体里的混合、交换是很迅速的。对于淋巴细胞在外周血管系统中的停留时间,Sharpe等人先前的结果是约14分钟<sup>[8]</sup>,本实验的结果是4.7~7.5分钟,而Field等人的工作说明,少于2分钟<sup>[11]</sup>。

三、动物实验

对淋巴细胞染色体在机体内外的辐射敏感性,利用不同类型的辐射照射各种动物,进行了广泛的研究,表5总结了用6种动物所做研究的一些概况。

表5列出的研究结果,可以概括为以下3点。

1.同一种小动物的淋巴细胞染色体,在体内外的辐射敏感性是相同的;尽管有的离体实验结果稍高于整体,或是整体稍高于离体,

表 5

比较整体与离体照射染色体畸变的动物实验概况

动物	辐射类型	剂量(rad)	培养时间 (小 时)	整 体 与 离 体 的 比 较	作 者	时 间	文 献
豚	14MeV 中 子	100~600	48	分别建立了整体和离体照射后,染色体畸变的剂量效应曲线,两者比较说明,离体受照的畸变率明显地高于整体受照。前者直线回归方程的b值是0.45,后者则为0.27。	McFee 等 人	70'	12
兔子	$^{60}\text{Co}-\gamma$ 线	289-588	40.5~48	整体照射的同时,在体中心等距离的位置上,照射39℃恒温的离体血,虽然离体Di平均产额比整体受照低5%,但对剂量计算而言,这个差异是可以忽略的。	Clemenger 和 Scott	71'	13
豚	$^{60}\text{Co}-\gamma$ 线	100-400 (r)	52	整体照射后即刻取血与24小时取血,畸变率是相同的。离体实验是用250kv的X线做的,但经比较后说明,在离体和整体照射情况下,(Di+R)的剂量效应关系是一致的。	Brewen 和 Gengozian	71'	14
中国 地鼠	250Kv X线	整体: 50,200 离体: 50~400(r)	—	整体受照淋巴细胞的染色体畸变率,与离体血及离体受照的淋巴结没有明显差别。	Presten 等 人	72'	15
豚	$^{60}\text{Co}-\gamma$ 线	100~400 (r)	48	离体血与整个活豚同时受照,离体血的畸变总比整体高,见表7。	McFee	72'	16
兔子	$^{60}\text{Co}-\gamma$ 线	300~600	40~48	整体与其离体血同时照射,畸变率之间没有明显差异( $P>0.05$ ),见表6。	Clemenger 和 Scott	73'	17
小鼠、 中国 地鼠、 豚	$^{60}\text{Co}-\gamma$ 线	50-400 (r)	—	三种动物整体与其离体血受照时,染色体畸变率是相同的,见表8。	Brewen 和 Preston	74'	18
兔子	180Kv X线、 $^{60}\text{Co}-\gamma$ 线、 $^{137}\text{Cs}-\gamma$ 线	300	41~42	X线照射时,整体样品的畸变率稍高于离体;而 $\gamma$ 线照射时,离体血的畸变率稍高于整体。但两者的差异都不显著。	Bajerska 和 Liniecki	75'	19
豚	裂变中子 $\bar{E}=1.2\text{MeV}$	100~400	46	整体与离体受照诱发的畸变率,与剂量的关系都可配合直线回归方程。但是离体照射所得回归方程的b值比整体高,F相差近4倍,(Di+R)近9倍。尽管如此,整体与离体的剂量效应是高度相关的, $r=0.89$ 。	McFee 等 人	77'	20
豚	X 线	—	—	离体血受照后的畸变率(Di+R),与整体受照后,直到第7天没有统计学上的差别。	Ziemba - Zak	78'	21

但都没有明显的差异。表6以 Clmenger和Scott用兔子做的实验为例, 说明了这个问题。从表6可以看到, 在离体和整体受照时, Di/每细胞是接近相等的。

表 6 兔子淋巴细胞在体内外受照时染色体畸变的比较<sup>[17]</sup>

兔子号	月龄和性别	体重(kg)	离 体				整 体			
			血瓶的剂量(rad)	分析细胞数	Di数	Di/每细胞	体中心的剂量(rad)	分析细胞数	Di数	Di/每细胞
1	16M	3.20	289	215	98	0.46±0.05	290	37	18	0.49±0.11
2		3.20	289	210	87	0.41±0.04	291	167	79	0.47±0.05
3	17F	2.85	397	191	157	0.82±0.07	399	160	137	0.83±0.07
4		3.05	397	99	85	0.86±0.09	396	181	137	0.76±0.06
5	12M	3.20	512	125	137	1.10±0.09	504	54	70	1.30±0.15
6		3.50	512	209	223	1.07±0.07	497	90	96	1.07±0.11
7	22F	2.75	588	123	163	1.33±1.10	596	219	334	1.53±0.08
8		3.20	588	116	174	1.50±0.11	582	215	340	1.53±0.08

2. 大动物(豚)离体血受照后的畸变率高于整体, 这是动物实验中唯一的例外。但是, McFee等人系统地研究了不同辐射类型诱发豚淋巴细胞染色体畸变的结果(以表7为例), 总是如此<sup>[12、16、20、22、23]</sup>。对这种差异的可能解释是: ①整体照射时, 由于空间的限制, 剂量率分布不均匀; ②豚的体重大, 在他们的实验中最重达218kg, 因而整体照射时, 机体的屏蔽作用使淋巴细胞受照剂量比离体小, 特别是对高LET辐射(例如裂变中子), 更应考虑到辐射粒子与组织的相互作用, 及吸收剂量与距离平方成反比的影响; ③整体状态下淋巴细胞动力学的防护作用, 使受损细胞选择性的清除。

表 7 <sup>60</sup>Co-γ线整体和离体照射诱发豚淋巴细胞染色体畸变的比较<sup>[16]</sup>

剂量(r)	动物数	缺 失		双 + 环	
		整 体	离 体	整 体	离 体
100	5	6.4±1.9	11.2±1.9	1.2±0.8	2.6±0.9
200	8	13.0±1.8	13.3±2.7	5.8±1.3	8.3±1.0
300	8	31.3±2.9	37.3±4.0	17.5±2.6	21.3±2.1
400	8	42.5±4.3	58.9±7.4	16.0±2.8	25.8±4.8

3. 尽管同一种动物的淋巴细胞, 在离体与整体照射时的畸变率是相似的, 但不同种类动物是互不相同的, 见表8。很多研究说明, 这种差异的主要原因之一, 是其染色体有效臂数的不同<sup>[18、19、25、26、27]</sup>。例如人和兔子、

表 8 小鼠、中国地鼠和绒整体和离体照射后(Ci + R)的比较<sup>[18]</sup>

剂 量(r)	整 体	小 鼠		中 国 地 鼠		绒	
		离 体	整 体	离 体	整 体	离 体	整 体
0	0.0	0.3±0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
50	4.3±1.2	2.3±0.9	2.7±1.0	2.5±1.1	—	—	—
100	7.3±1.6	6.7±1.5	7.0±1.5	8.0±1.6	13.7±1.2	13.3±2.1	—
200	19.7±2.6	14.3±2.2	18.6±2.3	21.0±2.7	40.0±2.1	33.3±3.3	—
300	27.4±4.3	31.3±3.2	—	38.0±3.6	70.7±4.9	68.7±4.8	—
400	51.7±4.2	65.0±8.0	—	63.3±4.6	94.4±6.1	98.3±5.7	—

猴的有效臂数相近(81),故互换畸变的产额是接近的;而小鼠和地鼠的有效臂数少(40),故其畸变率低,只有前者的一半。但也有工作说明,有效臂数的假设还不能完全解释这种差异<sup>28,29</sup>。

### 结 语

某些癌患者的全身放疗、某些疾病患者的ECIB及动物实验的研究说明,淋巴细胞染色体辐射敏感性在机体内外是近似相同的。换言之,利用离体血照射实验研究所得到的资料,是能够代表整个机体受照时淋巴细胞的效应的。值得注意的是,McFee等人系统地用豚所做的实验结果,离体照射的畸变率总是高于整体。对这种差异,已在前面做了可能的解释。即使在这种情况下,原作者对离体和整体受照时,淋巴细胞染色体畸变剂量效应的比较说明,二者也是高度相关的。但由此得到的启示是,当用离体实验的结果,推算大动物及人整体受照的效应时,至少应考虑到机体屏蔽及吸收剂量与距离平方成反比这2个因素的影响。

### 参 考 文 献

1. Buckton KE: in: "Human Radiation Cytogenetics", (edited by Evans H J & Court-Brown M M), P. 122~135, North-Holland, Amsterdam, 1967.
2. Langlands AO, et al: Nature 218: 1133, 1968.
3. Buckton KC, et al: Int J Radiation Biol 19(4):369~378, 1971.
4. Bora KC: Genetics 74(2):527~528, 1973.
5. Schmid E, et al: Int J Radiation Biol 26:31~37, 1974.
6. Bauchinger M, et al: in: "Mutagen-induced Chromosome Damage in Man", (edited by H J Evans & D C Lloyd), P. 9~13, Edinburgh, 1978.

7. Silberstein EB, et al: Radiat Res 59:658~664, 1974.
8. Sharpe HBA, et al: Lancet 2:1338~1339, 1967.
9. Winkelstein A, et al: Radiat Res 31:215~229, 1967.
10. Sharpe HBA, et al: Cell Tissue kinetics 1:263~271, 1968.
11. Field EO, et al: Blood 38:39~56, 1972.
12. McFee AF, et al: Radiat Res 44: 512~522, 1970.
13. Clemenger JF & Scott D: Nature 234(48):154~155, 1971.
14. Brewen JG & Gengozian M: Mutat Res 13:383~391, 1971.
15. Preston RJ, et al: Int J Radiat Biol 21(4):397~400, 1972.
16. McFee AF, et al: Int J Radiat Biol 21(6):513~520, 1972.
17. Clemenger JF & Scott D: Int J Radiat Biol 24:487~496, 1973.
18. Brewen JG & Preston RJ: Mutat Res 26:297~305, 1974.
19. Bajerska A & Liniecki J: Mutat Res 27:271~284, 1975.
20. McFee AF, et al: Radiat Res 71(3): 561~570, 1977.
21. Ziembra-Zak B: INIS Atomindex 9 (12)378987, 1978.
22. McFee AF, et al: Mutat Res 15: 325~330, 1972.
23. McFee AF, et al: Mutat Res 18: 311~314, 1973.
24. Mailhes JB & McFee A F: Mutat Res 23:79~86, 1974.
25. Brewen JG, et al: Mutat Res 17: 245~254, 1973.
26. Preston RJ & J G Brewen: in "Mutagen-induced Chromosome Damage

# DTPA的毒性与促排应用

西南沱江医院职业病研究室 赵兴成综述 军事医学科学院 吴德昌审

DTPA 于本世纪五十年代后期应用于放射性核素的促排,至今已有20多年的历史。临床上所用的 DTPA,一般为其三钠钙盐(以下作Ca-DTPA),毒付作用较大。为了克服这一缺点,于六十年代以后,人们对 DTPA 的三钠锌盐(以下作 Zn-DTPA)越来越重视,以至成为当前促排研究的重要动向之一<sup>[1]</sup>。迄今得到的动物实验结果是令人鼓舞的,而且国内外均已开始试用于人体。可以说, Zn-DTPA过渡到临床应用的阶段已经到来。

## Ca-DTPA毒付作用概述

Ca-DTPA的毒付作用可概括为:高剂量时的致死效应、肾损伤、肠粘膜损伤、肝损伤、造血抑制(特别是红系统)、对胎儿的毒性。此外,有证据表明, Ca-DTPA 还是一种致应激因子(Stressor),可引起全身性适应性综合症<sup>[2]</sup>。

Ca-DTPA 对大鼠的  $LD_{50/30}$  是  $6.80 \pm 0.13$  毫摩尔/公斤<sup>[3]</sup>。但据 Коваль<sup>[12]</sup> 引述,给动物一次注入 DTPA 的  $LD_{50}$  是 12.5 毫摩尔/公斤。

Ca-DTPA 对肾脏的损伤是显著的<sup>[4~6]</sup>,可见肾肿大、充血,肾小管上皮细胞肿胀、空泡形成、胞质脱落、管型形成;肾小球肿胀,鲍曼氏囊充以无定形嗜伊红物质,囊腔可完全闭锁。动物出现蛋白尿、血尿、尿比重下降伴烦渴,血中非蛋白氮升高。

肠粘膜损伤亦颇显著<sup>[3,5]</sup>,甚至会超过肾损伤,尤以十二指肠和空肠近端处为最。可见出血,肠隐窝及绒毛上皮严重变性以至剥脱。肠腔中充以多量血液或气体。动物食欲下降,腹泻、呕吐,排出黑粪或呕血。在症状严重发展阶段,口腔粘膜常严重充血。

给犬皮下注入Ca-DTPA,仅见到肝脏充血,一系列肝功能检查结果均正常<sup>[5]</sup>。但 Morgan等<sup>[6]</sup>于投药后早期即观察到小鼠肝细胞的浊肿和空泡形成。他们认为,小鼠肝脏对Ca-DTPA比肾脏还敏感。

Ca-DTPA可以引起贫血,<sup>59</sup>Fe利用率下降尤著<sup>[8]</sup>。血小板可明显减少,出血有时相当广泛<sup>[2,3,5]</sup>。但出血未必是血小板减少引起的,而可能是由于毛细血管损伤<sup>[2]</sup>。

Ca-DTPA对胎儿的毒性比对成年机体更大。给怀孕小鼠每日投与1440微摩尔/公斤Ca-DTPA,可使胎鼠流产率增至对照组的4倍,重吸收胎鼠数增至对照组的3倍<sup>[7]</sup>。Mays<sup>[8]</sup>从动物实验资料推求Ca-DTPA使人胎儿50%致死的剂量,结果为10~80微摩尔/公斤。目前临床上常用量为1克DTPA/70公斤,相当于29~36微摩尔/公斤,恰处于对胎儿具有致死毒性的剂量范围内。所以孕妇应避免使用Ca-DTPA。

由于人体常用剂量终究较小,所以人体严重毒性反应并不多见。Norwood<sup>[9]</sup>曾报告,有一患者出现过一过性血尿;另一患者曾诱发偏头痛和呕吐,均于停药后迅速恢复。

- 
- ir Man", (edited by H J Evans & D C Lloyd), p.33~40, 1978.
27. Savage J R K & Papworth D G: Mutat Res 19:139~143, 1973
28. Scott D & Bigger T R L: Chromosome 49(2):185~203, 1974.
29. Hiral M & Nakai S: Mutat Res 43: 147~158, 1977