

能检出切割修补后期阶段的缺陷。无论如何,它对人的DNA修复的分子机制决非一条直路可以阐明是一个好例子。

### 对DNA交联剂高敏感性的遗传病

1. Fanconi's综合症 属染色体切断综合症,症状是小头症,内斜视,拇指及挠骨畸形以及特异的皮肤色素沉着和显著的再生不良贫血,白血病等恶性肿瘤的发生率也高。

这类患者的细胞特点,若以丝裂霉素C、太阳光和类似紫外线同时处理后,其DNA对交联剂有高度敏感性。Fujiwara证明,FA细胞对丝裂霉素C的敏

感程度约有5级左右,说明本症也和XP、AT症一样,为复数的相补性组合。Fujiwara还证明,FA细胞经丝裂霉素C处理后抽出DNA再经碱性蔗糖梯度高速离心分析表明,其DNA交联不能修补。

2. 家族性大肠息肉症 属常染色体显性遗传病。这类患者的大肠粘膜几乎可整个发生慢性的多数息肉,而且多死于大肠癌。有人报告息肉症患者的细胞比正常细胞对丝裂霉素C的敏感性约高5倍。患者细胞对紫外线的敏感性与正常细胞相同,可是对X线稍有抵抗性。这类细胞的研究对揭开控制人类致癌基因的秘密,可能会起重大的作用。

〔王修竹节译 刘 及校〕

## 造血干细胞和放射损伤

〔平嶋邦猛,临床血液 20(8): 867~878, 1979(日文)〕

电离辐射作用于机体,可引起细胞分裂障碍和增殖力丧失。尤其是增殖旺盛的细胞更新系统,如造血器官、皮肤、粘膜上皮组织及生殖器官等更易受到损伤。半致死剂量照射后的机体,成为死亡原因的出血、感染等均来源于造血组织损伤。急性放射损伤最大的问题是造血障碍,其晚期效应最重要的问题是诱发粒细胞性白血病。因此,造血损伤的研究在放射病的诊断和治疗方面具有重大意义。

细胞更新系统依其成熟分化程度可分为干细胞、增殖细胞、成熟细胞和机能细胞各池。机能池细胞放射敏感性很低,而增殖池、成熟池的幼稚细胞则有很高的放射敏感性。受损伤的幼稚细胞由于死亡或异常增殖而消失,需从干细胞池分化补充。所以,造血系统放射损伤的根本问题是造血干细胞的损伤。

### 一、放射远后期效应——白血病发生的实验研究

据统计,广岛、长崎的原子弹爆炸受害者、经X线治疗的强直性脊椎炎患者及胎儿期被照射等,白血病发生率均比对照组高。最近,证实粒细胞性白血病是在造血干细胞水平上,由于增殖和分化的异常而发生的临床和实验资料,正在不断增加。

放射性白血病发生的机理至少有两个阶段。第一阶段是靶细胞(造血干细胞)在射线的直接作用或白血病病毒的影响下而发生的恶性变过程;第二阶段是白血病细胞大量繁殖,并逐渐出现临床症状的时期。

第二阶段主要与细胞免疫机制有关,很可能是辐射对免疫系统的影响起有根本性作用。第一阶段究竟是由于照射引起细胞突变,还是与病毒有关等许多问题尚待解决。

(一)造血干细胞放射损伤后对白血病病毒敏感性的变化

在放射性白血病发生的第一阶段,即照后受到损伤的处于活跃再生状态的造血干细胞,以前从理论推测,很可能对白血病病毒敏感性增强。作者首先证明Friend白血病病毒的靶细胞就是CFUs。然后进行下述实验,C<sub>3</sub>H/He小鼠全身一次300伦照后,很快骨髓和脾脏中CFUs开始活跃再生,在照后2~6周,血流和脾脏中的CFUs数量已超过正常。用高比活性的H<sup>3</sup>-TdR进行自杀实验,观察到处于DNA合成期,即活跃增殖的骨髓CFUs的比例明显增加。其次,在照后各时期给动物接种一定量的Friend白血病病毒,用BC<sub>3</sub>F<sub>1</sub>系小鼠测定因病毒接种引起白血病细胞的数量,也证明了在照后2~6周,动物有显著的白血病细胞变形。照射剂量降至150伦,也见到这种改变,只是效应稍低,持续时间缩短而已(4周)。把骨髓细胞在体外和病毒一起培养,然后再移植给BC<sub>3</sub>F<sub>1</sub>系小鼠进行测定,也发现照射剂量在25伦以上,照后2周,CFUs对Friend白血病病毒的敏感性呈线性关系。

(二)全身照后造血干细胞动态变化和粒细胞性白血病发生的关系

1. 用C<sub>3</sub>Hf/He无致病菌(SPF)动物,<sup>137</sup>Cs

$\gamma$ 射线一次照射286伦、572伦后不同时间检查骨髓中CFUs和CFUc含量。CFUs在照后12月恢复至正常水平，而CFUc照后6月逐渐有恢复倾向，12个月及18个月后仅恢复到对照组水平的50%以上。572伦照射组，照后12个月后5只鼠中有1只，286伦组中3只有1只动物发生了粒细胞性白血病。其CFUc值很低，白血病细胞均有二号染色体长臂缺失的特征性改变。

2. 用RFM系雄性小鼠，生后2个月进行X线300伦照射，照后4个月至11个月，粒细胞性白血病的累积发病率为25%，CFUc恢复至照前水平需220天。分析二者间关系，白血病发生在照后8月占整个发生率的83.3%，以后渐减少。此时期CFUc恢复很差。也就是CFUc处于迁延性恢复期时白血病容易发生，而CFUc完全恢复后就不易发生了。

以上实验说明，在SPF小鼠的造血微环境中， $C_3Hf/He$ 系小鼠CFUs和CFUc放射损伤的恢复比正常环境下有明显的迁延。粒细胞性白血病的发生与CFUs的恢复动态有极密切的关系。当然，照射虽可使全部动物CFUc减少，但并非100%动物均发生白血病。因此，这仅是易诱发白血病的条件之一。

### 3. 白血病细胞易增殖的宿主条件

辐射诱发白血病的第二阶段，可能是受照宿主已具有白血病细胞易于增殖的条件。例如，(1) $C_3Hf/He$ 系小鼠由 $\gamma$ 线诱发的粒细胞性白血病细胞具有特殊的染色体异常，且其骨髓细胞以极易辨认的大型原粒细胞最多。若用简单分离法，从发病的小鼠脾脏收集这些细胞移植给经10~100伦照射的同系小鼠使其传代，发现照后立即移植白血病细胞的受体小鼠，即使经10伦照射，白血病细胞也明显增加，并且随照射剂量加大，白血病细胞不断增多。由于以前用各种实验方法都难查出100伦以下照射时免疫机能的变化，所以，在小剂量照射下，宿主易使白血病细胞增殖仅从免疫学方面是难以解释的，很可能有造血微环境的变化参与。(2)RFM系小鼠经300伦X线照射后不同时间，收集脾细胞，移植给经900伦照射的具有不同H-2抗原的BC<sub>3</sub>F<sub>1</sub>系小鼠，从累积GVH反应致死的小鼠数中估算供体脾脏的免疫活性细胞数。结果是照后60天细胞免疫能力低下，94天恢复正常。

### 4. 造血干细胞转化为白血病细胞的时期

将RF系小鼠照射300伦后不同时间杀死，再把确实未发生白血病小鼠的脾细胞移植给经300~600伦照射的雌性RF系小鼠，2~3月后观察受体白血病发生率，并用染色体分析法追踪白血病细胞的来源。结果

发现，确实未发生白血病小鼠的脾细胞移植后，很多受体发生了白血病，而且其细胞几乎全是由供体而来。依此法还证实了，形成白血病细胞的时间是照后28天。

总之，辐射引起的白血病细胞的形成是从照后28天至220天随机发生的。由于从白血病细胞增殖至发病需2~3个月，所以，多在照后92天至300天发病。至于转化为白血病细胞究竟发生在干细胞分化的哪个阶段，从最近研究的结果看，认为干细胞包括自我更新能力很强的多能CFUss和经过一段分化、即将定向的CFUs二型。辐射诱发的白血病和Friend病毒所致白血病可能就发生在CFUss向CFUs分化的过程中。

## 二、人远后期效应的观察

下面将铯事故后5年对受害者的随访，1954年比基尼氢弹实验受害者的定期检查以及注入 $ThO_2$ 造影剂后33~40年的病人检查结果介绍如下：

照射剂量：铯事故受害者最高剂量约为200拉德；比基尼事故受害者内、外照射合计剂量分别为170~690拉德；注入钍造影剂的患者 $^{232}Th$ 注入量为0.8~11.6克。

结果：通过软琼脂双层CFUc定量培养，发现三组人员的CFUc均显著降低。但外周血像和骨髓像未见异常。应用外周血淋巴细胞转化率测定细胞免疫功能时，见比基尼事故受害者几乎全在正常范围，其它两组多呈现明显低值。

以外，还检查了放疗的宫颈癌患者94名（局部照射总剂量为6000伦左右），疗后一个月淋巴细胞转化率为照前的 $34.2 \pm 17.0\%$ ，一年后为 $44.6 \pm 26.0\%$ ，二年则恢复至 $91.3 \pm 8.4\%$ 。说明即使局部照射，也可使细胞免疫功能长期受到抑制。

## 三、结 语

电离辐射对机体造血系统具有重大的影响，尤其是造血干细胞的损伤起有本质的作用，而且其损伤可持续很长时间。对于外周血和骨髓一般检查已近正常的病例，还应注意干细胞水平和细胞免疫功能仍可能残存着不同程度的损伤。特别值得注意的是，粒细胞性白血病的发生与干细胞延迟性恢复有密切关系。

在定向干细胞和多能造血干细胞测定技术均已掌握的今天，随着原子能事业的不断发展，必将对放射损伤和其它方面的研究起有巨大的推动作用。

〔范洪学节译 刘 及校〕