

11. Чайлахян РК и др, БЭБМ (2), 94, 1970.
12. Фриденштейн АЯ и др, БЭБМ (1):74, 1971.
13. Панасюк АФ и др: П Г П К (8):34, 1972.
14. Горекая ЮФ и др, БЭБМ (5):614, 1976.
15. Фриденштейн АЯ и др, П Г П К (10):14, 1973.
16. Amsel S and Dell E: Proc Soc Exp Biol Med 138:550, 1971.
17. Chamberlin W et al, Blood 44:385, 1974.
18. Knospe WH et al, Exp Hematol 4, 125, 1976.
19. Greenberg PL et al, Blood 52: 362, 1978.
20. Fried W et al, Cancer Res 37, 1205, 1977.
21. Werts ED et al, Rad Res 71, 214, 1977.
22. Dexter TM et al, Cell Physiol 91:335, 1976.
23. Weiss L, Anat Rec 186:161, 1976.
24. Chertkov JL et al, Exp Hematol 8(6), 770, 1980.
25. 转引 Мошкин СА и др: П Г П К (5), 39, 1976.
26. Епихина СЮ и др: БЭБМ (1), 55, 1976.
27. Tavassoli M et al, Brit J Hematol 23: 707, 1972.
28. Shaklai M and Tavassoli M: J Ultrast Res 69:343, 1979.
29. Daniels E, Exp Hematol 8(2), 157, 1980.
30. La Pushin RW and Trentin JJ, Exp Hematol 5:505, 1977.
31. Чертков ИЛ и др: П Г П К (2):32, 1979.
32. Werts ED et al: Rad Res 81, 20, 1980.
33. Werts ED et al: J Lab Clin Med 93: 995, 1979.
34. Werts ED et al, Exp Hematol 8(4), 226, 1980.
35. Панасюк АФ: БЭБМ (11), 96, 1970.
36. Тарубарова НА, БЭБМ (2):211, 1977.
37. 刘及等, 第一届中国辐射研究与辐射工艺学会学术论文摘要集, 九, 上海, 1981.
38. De Cowin RL et al, Exp Hematol 8(7, suppl), 80, 1980.

## 骨髓造血微环境及其放射敏感性

乌鲁木齐军区后勤部军事医学研究所 许廷贵 综述 白求恩医科大学 刘及 审

近年来,对造血干细胞据以增殖和分化的造血微环境研究已引起广泛重视,它不仅是临床血液学工作者而且也是放射生物学者所关注的新课题。目前的研究虽不能全面阐明骨髓造血微环境,但已取得了不少进展。本文仅就近年的文献简要综述如下。

### 一、各种造血微环境的特异性

广义而言,生物体内各个器官都有其特异微环境,就造血系统来说,就更典型而复杂。尽管目前的电镜技术尚未能全面揭示其超微结构,但其客观存在已为各国学者公认。骨髓、胸腺、腔上囊、脾和淋巴结等均各有其特异微环境,即或同一造血器官中,不同部位生成的

血细胞各异<sup>(1)</sup>。小鼠胸腺中以T细胞为主(占97%)。成年鼠胸腺皮层中主含淋巴细胞,而髓质中则很少<sup>(2~3)</sup>。人胸腺皮层中78%为“诱导”或“辅助”型T细胞<sup>(4)</sup>。鸟类的腔上囊上皮层诱导干细胞分化成免疫球蛋白分泌细胞。哺乳动物无腔上囊,有人提出其消化道的某些淋巴组织如阑尾、扁桃体及淋巴结等是腔上囊的等同组织<sup>(3~4)</sup>。McCuskey等<sup>(5~6)</sup>曾研究过脾的微环境,当给小鼠注红细胞生成素后,脾红髓中红细胞生成增加。在脾脏中,粒细胞生成集中于脾包膜下和沿脾小梁包膜下的末端处,而红细胞生成则遍布红髓<sup>(8)</sup>。Kotzin等把瘤细胞静脉注给小鼠,注入

早期,瘤细胞在脾脏中生长繁殖,至晚期才在其它组织中维持再生。切脾几月后把残留瘤细胞移植给正常小鼠虽能生长,但在无脾条件下却不能恶性增生<sup>[7]</sup>。联想到慢粒和慢粒急变后切脾的疗效不一<sup>[8]</sup>是否与此有关,值得探讨。

## 二、骨髓造血微环境的调控

骨髓造血微环境是多能干细胞增殖、分化和贮存的主要器官,红、粒(包括中性、嗜酸、单核)和巨核细胞主要在这里形成。大多数动物还产生相当数量的淋巴样细胞。造血干细胞向骨髓各系细胞的分化受体液和局部微环境的影响和控制<sup>[9]</sup>。现将骨髓造血微环境的调控分述如下。

1. 微循环的放射损伤:常世琴等<sup>[10]</sup>以血管铸型剂注入大鼠股动、静脉制得骨髓微血管之立体铸型标本。经观察,发现骨髓血窦主要分布于骨髓的周边部,形状大致呈四种多角形。Williams等<sup>[11]</sup>描述网状基质造血细胞位于窦状间隙内,晚幼红细胞靠近特异丛络血管窦之外,环绕巨噬细胞形成单个或多个集中的圆形细胞团,即为幼红细胞岛,居中者比外围的红细胞更偏幼一些。

大鼠骨髓微血管经825rad $\gamma$ 线照后,其血窦、集合窦的变化过程可划分四期:(1)收缩期,照后1小时主要出现局部收缩和舒张,同时有轻度渗出和融合现象;(2)渗出期,照后3小时在舒张的基础上渗出融合加重;(3)破坏期,照后6~24小时出现形态不完整的和严重融合的破坏现象;(4)修复期,照后3~7天部分动物出现新生的血窦、集合窦<sup>[10]</sup>。照后早期血窦严重破坏,不能保证造血场地的完整和稳定,不能充分供应物质和能量,因而加重了造血细胞的损伤<sup>[12]</sup>。陈璠等<sup>[13]</sup>观察800rad全身照射大鼠后小肠、淋巴结和骨髓微血管的通透性变化,照后3天骨髓微血管通透性增高最明显,其次为淋巴结和小肠。这三种组织微血管通透性增高的持续时间与它们的再生时间总趋势相一致,说明在微循环障碍中,微血管通透性增高可能是直接影响

细胞再生的重要因素之一。有人曾提出过“血管干细胞”(Vascular Stem Cells)损伤<sup>[11]</sup>的概念,但未见进一步的研究报告。

2. 骨髓基质细胞的迁移:Werts等认为骨髓基质细胞有一定的迁移能力,且可重建微环境,为受照部位造血干细胞再生创造条件。受到抑制体外骨髓基质灶(MSC)照射剂量的部位,由于未照MSC的迁入,能促进造血恢复。全身或体外照射剂量<600rad时,受照部位的MSC可以恢复;当剂量>600rad时,MSC的复制则被抑制。以1,000radX线对小鼠行局部照射,其造血再生和基质细胞之恢复略低于正常。以5,000或10,000rad照射局部,造血细胞和基质细胞均不能恢复<sup>[14~16]</sup>。

3. 细胞生成素和抑素:如前所述,红细胞生成素不仅影响脾脏中红细胞生成、且诱导骨髓造血干细胞定向地向红系增殖。1974年,Cerny<sup>[17]</sup>从脾细胞培养基中分离出了PHA刺激T细胞产生的一种可溶物质,它不仅可刺激骨髓增生,在体内外均可激活造血干细胞。白细胞生成素和血小板生成素使干细胞定向地向粒细胞和血小板分化的证据近年日渐增加<sup>[18]</sup>。事物总是一分为二的,细胞生成的反馈物就是抑素。Toksöz等<sup>[19]</sup>从正常成人和再生小鼠骨髓短期培养物中分离出了造血干细胞增殖刺激素(第Ⅲ部分分子量30,000~50,000道尔顿),培养8~10天时则能分离出造血干细胞抑素(第Ⅳ部分分子量50,000~100,000道尔顿)。体外培养证实,这些因子调节平衡着长期培养物中CFU-s的增殖。近年不仅对造血微环境的调控机制进行着深入研究<sup>[20]</sup>,且对这两种相生相克物正在进一步分离提纯。

4. 细胞与细胞之间的相互作用:除体液反馈之外。骨髓微环境内细胞与细胞之间的相互作用亦很重要。一般情况下,细胞共同依存,相互制约,互为微环境。Werts<sup>[21]</sup>和Reissman<sup>[22]</sup>等曾作过这样的实验,小鼠断放血后,骨髓和脾均见红细胞增生;用内

素或用松脂造成无菌性坏死后,刺激粒细胞增生,提高了骨髓中幼粒及其祖细胞的绝对数,红细胞生成即从骨髓移向脾,而骨髓内幼红细胞增生则被抑制。这说明,慢性感染引起的粒细胞增生可能抑制了骨髓红细胞的生成。细胞比例失调后调控容易紊乱,造血微环境则发生改变。

5. 激素:许多体液因子和激素对造血细胞也有深刻影响。肾上腺皮质激素对淋巴细胞有强烈的溶细胞作用,对其增殖活力亦有深刻的抑制作用<sup>[28]</sup>。性激素对造血细胞的影响早已引起注意,如Treadwell等<sup>[24]</sup>1943年就报告雌激素对小鼠有预防辐射损伤的作用,70年代国内也进行过大量的研究,但对其抗放机制仍不清楚。雄激素(如睾丸素)对再障性贫血曾是经典的治疗剂,在生理浓度下它刺激粒细胞增殖,而当浓度过高时则抑制粒细胞生成。Rosenblum等<sup>[25]</sup>以CFU-c技术研究过正常人骨髓粒细胞对睾丸素的反应,当浓度范围在 $10^{-8} \sim 10^{-10}$ M时,CFU-c能增加24%~60%,浓度达到 $10^{-6}$ M以上时,CFU-c则下降30~35%。这就是临床长期超量应用睾丸素终致造血失调的道理。

### 三、骨髓造血微环境异常与造血系统疾病

骨髓造血微环境异常时常引起多种疾病,先天性骨髓发育不全性贫血(Fanconi综合症),生物、物理或化学因素引起的部分再障性贫血就是造血微环境有缺陷或受损所致。血液系统恶性肿瘤的发生、发展是否与微环境有关,很值得研究。

1. 先天性骨髓发育不全性贫血:这是一种常染色体隐性遗传性疾患,常并发多种畸形(如皮肤色素沉着,巨细胞性贫血,小头畸形,身材矮小,手、臂骨骼残缺,心肾异常和不育等)。外周血淋巴细胞常具多倍体。根据小鼠的研究,在其Steel位点(S1)上有两种退化性突变,因而表现多基因型缺陷。S1/S1<sup>d</sup>小鼠造血细胞群中所含之干细胞数正常,由于其造血微环境有缺陷,故而造血功能不全<sup>[26~27]</sup>。Ershler等<sup>[28]</sup>把患者骨髓细胞在

甲基纤维素培养基中培养后,发现其红细胞系统生长旺盛。在液体培养系统中,其血红蛋白合成和<sup>59</sup>Fe掺入速度在培养初期虽较缓慢,但43小时后即等于或超过正常人。但当把患者的完整骨片培养46小时后,几乎无血红蛋白合成,而正常骨片掺入血红蛋白的<sup>59</sup>Fe为病人的28倍。这说明,先天性骨髓发育不全性贫血患者的骨髓微环境有缺陷。

Gluckman等<sup>[27]</sup>以骨髓移植治疗5例先天性骨髓发育不全患者,虽全移植成功,未发生排斥,但只活存1例。有人提出先天性骨髓发育不全性贫血患者缺乏红、粒干细胞,病程晚期表现为多能干细胞异常,也可能是内源性干细胞功能有缺陷。先天性中性粒细胞减少症患者就是粒细胞系统有内在缺陷<sup>[29~30]</sup>。干细胞有缺陷,骨髓移植当能奏效,微环境缺陷者,移植骨髓干细胞将无济于事。

2. 再生障碍性贫血:大量的实验研究表明,先天性再生不良性贫血患者缺少红系干细胞,获得性再障病例缺乏造血灶形成能力。同卵双生子骨髓细胞移植能治愈这类疾患,有力地证实这类患者缺乏造血干细胞<sup>[30~31]</sup>。部分再障病例同卵双生子或同种骨髓细胞移植失败,大多是由于造血微环境不适宜<sup>[32]</sup>。Kagan等<sup>[33]</sup>根据实验结果和临床资料把再障的发病原理概括为三种类型:Ⅰ型,干细胞缺乏;Ⅱ型,分化环境有缺陷;Ⅲ型,抑制因子缺陷。Ⅰ型可行骨髓细胞移植;Ⅱ型早期可用男性激素治疗;Ⅲ型抑制功能紊乱者以免疫抑制剂治疗或可获益。W/W<sup>v</sup>小鼠患遗传性多能干细胞缺乏症,而S1/S1<sup>d</sup>小鼠造血微环境有先天性缺陷。把S1/S1<sup>d</sup>小鼠或正常骨髓细胞移植给W/W<sup>v</sup>小鼠能治愈后者的贫血,而后者的骨髓细胞或正常干细胞则不能纠正S1/S1<sup>d</sup>小鼠的贫血,只有移植正常基质才能奏效<sup>[1,34]</sup>。

3. 血液系统恶性肿瘤:一般认为,各类白血病是干细胞或其子代发生恶性增生的结果。关于造血微环境对肿瘤细胞的影响问题,目前的研究尚不多。Thomas等<sup>[34]</sup>以同种骨髓细胞移植治疗100例急性白血病,结果发现2例复

发的白血病为供体型细胞, 这是否为宿主造血微环境中的诱导因子所造成, 尚值得进一步研究。

#### 四、骨髓造血微环境的放射敏感性

造血组织有其特殊的生长和功能需要, 而造血微环境或骨髓基质, 必须为造血干细胞提供适宜的增殖和分化条件方能维持造血。辐射损伤微环境后, 则可能使造血灶形成荒废。因此, 研究骨髓造血微环境的放射敏感性很有意义。

1. 骨髓基质细胞的放射敏感性低于骨髓干细胞<sup>[6]</sup>; 照射动物或人的研究表明, 小剂量辐射即可损伤造血干细胞, 而大剂量辐射才导致不可逆的微环境损伤, 其照射区造血细胞不能再殖<sup>[8]</sup>。Knospe等曾观察到局部照射剂量超过4000R后, 迅即造成不同成分和干细胞再障性损伤, 若未照区正常干细胞能迁入, 受照区仍可恢复造血。照射2~4周后, 由于受照损伤之基质细胞相继死亡之故, 即或具有正常多能造血干细胞, 亦不能更久地维持造血<sup>[8]</sup>。Werts等<sup>[10]</sup>测得离体骨髓基质灶(MSC)的 $D_0 = 230\text{rad}$ , 外推值( $n$ ) = 1.20; 全身体内照射小鼠MSC的 $D_0 = 215\text{rad}$ ,  $n = 1.60$ 。这与Friedenstein等的报告(220R)极接近。显然, 这群基质细胞的放射敏感性( $D_0 = 215 \sim 230\text{rad}$ )低于造血干细胞( $D_0 = 100\text{rad}$ )。

2. 移植骨髓基质细胞的放射敏感性: 首先, Chamberlin等<sup>[8]</sup>用皮下股骨移植法研究过骨髓造血基质的功能和活力。小鼠照射950rad后, 输注未照供体的骨髓细胞 $10^6$ 个, 其股骨CFU数6周内恢复到照前水平, 而移植股骨的基质功能到9周时仍未恢复。Hota<sup>[8]</sup>把C57BL/6小鼠的股骨皮下移植给同系小鼠, 第1周, 移植骨髓的造血组织完全退化, 而成纤维细胞和原始骨组织在股骨两端开始再生; 第2、3周, 许多窦状隙小静脉已在成纤维细胞和骨组织的网内形成, 且发现有造血灶环绕小静脉; 此后, 这些成纤维细胞和骨组织被新形成的造血组织逐渐取代; 第七周时, 移植股骨

腔中充满造血组织, 其中的粒、红和巨核细胞的比例正常。通过一系列实验证实, 成纤维细胞的增殖和窦状隙小血管的形成对骨髓造血细胞的再殖负有相当重要的使命。国内陈家佩等<sup>[8]</sup>测得皮下移植股骨的造血间质 $D_0$ 值 = 434rad。400rad  $\gamma$ 线即损伤其功能, 600rad以上剂量照后3个月内不能完全恢复。

Chertkov等<sup>[8]</sup>认为股骨髓皮下移种后, 其迁移性微环境细胞活存很少, 最大CFU数不过正常的10%。他们把骨髓原样移种于肾包膜下, 一个月后产生的CFU和细胞数与正常骨髓相近。具体作法是把小鼠股骨切下, 用套管针抽出骨髓, 然后将骨髓条块移种于受体小鼠肾包膜下。4~6周后从肾包膜下取出成形的小骨和骨髓, 把骨中细胞用小刀刮入199培养基中, 制成单一细胞悬液, 计有核细胞数。通过实验表明, 小鼠肾包膜下移种的股骨髓经体外<sup>137</sup>Cs $\gamma$ 线照射后, 其迁移性造血微环境单位(HMTU)的 $D_0 = 444 \pm 5\text{rad}$ , 外推值( $n$ ) = 5.2, 阈剂量值( $D_q$ )约500rad。 $\gamma$ 线体内照射后, 骨髓HMTU的放射敏感性稍增高, 其 $D_0 = 325 \pm 25\text{rad}$ ,  $n = 3.5$ ,  $D_q = 635$ 。快中子体外照射后, 其 $D_0 = 161 \pm 19\text{rad}$ ,  $n = 1.4$ 。此结果进一步证实, 迁移性造血微环境比造血干细胞的放射耐受性高; 亚致死性 $\gamma$ 线辐射损伤可以恢复。

#### 五、结束语

各类造血组织中存在着各自特异的造血微环境, 由于其组织功能和调控不一, 产生、贮存和释放的血细胞也各异。骨髓是哺乳动物最主要的造血器官之一, 其微环境缺陷时, 将危及造血干细胞的增殖和分化。电离辐射不仅损伤造血干细胞, 亦可破坏造血微环境。基质细胞的放射敏感性比干细胞低, 亚致死剂量照射虽可修复, 而致死性损伤则不可逆。干细胞和微环境的关系就象“种子”和“土地”的关系一样, 两者缺一不可。干细胞目前已可移植, 且已过渡到临床研究应用, 而基质细胞尚处实验阶段, 且实验研究的方法学问题还未完全解决。骨髓造血微环境是放射生物学者和临床血

液学家研究的新课题。从文献中看,国内对此课题已很重视,且作了不少研究工作,今后有待从深度和广度方面进一步提高。

### 参 考 文 献

1. Trentin JJ, Transplant Proc X (1): 77, 1978.
2. Metcalf D et al, 国外军事医学资料第二分册 3: 27, 1977.
3. Hudson L et al, 实用免疫学(许廷贵等译) 18, 174页, 1979.
4. George Janossy et al, Nature 288 (5786): 81, 1980.
5. McCuskey RS et al, Blood 39 (5): 697, 1972.
6. McCuskey RS et al, Blood 39 (6): 809, 1972.
7. Kotzin BL et al, Science 208 (4439): 59, 1980.
8. Spiers ASD, Br J Haemat 41 (1): 1, 1979.
9. 吴祖泽, 造血细胞动力学概论 145页, 科学出版社, 1978.
10. 常世琴等, 放射医学与防护 1: 1, 1978.
11. Williams WJ et al, Hematology 2nd ed, p57, 263, 1977.
12. 田牛等, 放射医学与防护 3: 18, 1980.
13. 陈媛等, 放射医学与防护 4: 16, 1980.
14. Werts ED et al, Radiat Res 71 (1): 214, 1977.
15. Werts ED et al, Radiat Res 74 (3): 466, 1978.
16. Werts ED et al, Radiat Res 81 (1): 20, 1980.
17. Cerny J, Nature 249 (5452): 63, 1974.
18. Erslev AJ et al, Pathophysiology of Blood 2nd ed, p3, 49, 1979.
19. Toksöz D et al, Blood 55 (6): 931, 1980.
20. Wright EG et al, Blood Cells 5: 247, 1979.
21. Werts ED et al, J Lab Clin Med 93 (6): 995, 1979.
22. Reissman KR et al, J Lab Clin Med 92 (1): 22, 1978.
23. Metcalf D et al, 国外军事医学资料第二分册 1: 13, 1977.
24. Treadwell AD et al, Endocrinology 32: 161~164, 1943.
25. Rosenblum AL et al, Blood 43: 351, 1974.
26. Mager D et al, Nature 288 (5791): 592, 1980.
27. Gluckman E et al, Br J Haemat 45 (4): 557, 1980.
28. Ershler WB et al, N Engl J Med 302 (24): 1321, 1980.
29. Singer JW et al, Clinic in Haematology 7 (3): 487, 1978.
30. Alter BP et al, Clinic in Haematology 7 (3): 431, 1978.
31. Thomas ED et al, Blood 49 (5): 671, 1977.
32. Kagan MA et al, Am J Med 66 (3): 444, 1979.
33. Stohlman F, Blood 40 (2): 282, 1972.
34. Thomas ED et al, Blood 49 (4): 511, 1977.
35. Chamberlin W et al, Blood 44 (3): 385, 1974.
36. Tomomitsu Hotta, 日本血液学会杂志 43 (4): 1, 1980.
37. 陈家佩等, 放射医学与防护 3: 43, 1980.
38. Chertkov JL et al, Radiat Res 79 (1): 177, 1979.

## 放射性核素标记抗体在肿瘤诊断和治疗上的应用

日坛医院 唐谨综述 赵惠扬\*审

当前应用于肿瘤定位的核医学方法绝大部分属非特异性的。如临床常用放射性核素胶体诊断肝脏肿瘤,其原理为正常肝组织中的网状内皮细胞被肝癌细胞所侵犯,癌肿部位不吸收放射性胶体 $^{198}\text{Au}$ ,而造成缺损区,我们称之为

占位病变。即使应用 $^{67}\text{Ga}$ 和 $^{57}\text{Co}$ -博莱霉素等亲癌性的化合物,使肿瘤呈阳性显示,但 $^{67}\text{Ga}$ 等亦可浓集于炎症部位,因此缺乏特异性。

\* 上海中山医院