

表1还列有 ^{51}Cr 的产率。此核素主要是通过 ^{51}V (^3He , $\text{p}, 2\text{n}$) ^{51}Cr 反应生成, 该反应的Q值为 -9.3MeV 。核素 ^{51}Cr 在核医学中也是有用的。因此, 对于有的想生产这二种核素的人来说, ^{51}Cr 的生成可

作为 ^{52}Mn 生产的副产品。在这种情况下, 用能量较高的 ^3He 粒子进行照射是可取的, 因为这样有利于 ^{51}Cr 的生成。

【俞誉福译 宋桂芝校 孙懋怡审】

全身淋巴结照射后的免疫抑制效应

Bendel V等, *Strahlentherapie* 157(11):744~748, 1981 (德文)

长期以来, 人们所熟知的用全身照射的免疫抑制有严重的副作用和很大的危险, 与此相反, 通过长期对人的恶性淋巴系统疾病的治疗的经验证明, 全淋巴照射是一个新的合理的免疫抑制。在器官移植范围里, 全淋巴照射对于放射治疗可能不久将获得重要地位。在动物试验中, 由于全淋巴照射诱导的非特异性免疫抑制, 各种哺乳类动物的自身皮肤和器官移植的存活时间都得到延长。此外, 与供体骨髓的器官移植相比, 具有特异永久耐受性的血液嵌合体形成可以通过全淋巴照射后的骨髓移植来实现。目前对人已取得初步经验。在德文文献中迄今还没有提及。本文仅就英文文献作一概述, 并对照射剂量及移植时间问题作出初步研究报告。

为了预防排斥反应, 对于外科移植方面的免疫抑制效应迄今只能通过药物治疗来达到。当前主要有抗淋巴细胞血清, 硫唑嘌呤和可的松。证明辐射免疫抑制的可能性, 1959年第一次对人进行了两个孪生子女的活体肾脏移植术中成功的用亚致死量全身照射。因为在用作治疗剂量的全身照射会有致命的骨髓抑制危险, 这个途径必须放弃。

继Slavin等以后, 1976年第一次报告了一个耐受性较好和很少副作用的免疫抑制的可能性应用全身照射(全淋巴照射)——同治疗何杰金氏疾病的照射技术相类似, 这种处理方式是否有助于器官移植时免疫抑制治疗, 还有待进一步讨论。下面对最近的文献和在大白鼠中进行同种皮肤移植的一些研究进行评论。

对小白鼠进行全淋巴照射

关于全淋巴细胞照射对移植耐受性的影响, 已由Savin等在小白鼠的同种皮肤移植研究中首先总结了基本经验。在胸腺和脾(与在全身照射何杰金氏疾病时用外套野(Mantelfield)和相反的Y-野相类似)的影响下, 通过大淋巴结部位的分次照射, 可以达到与剂量相关的同种皮肤移植存活时间延长。照射3400戈瑞剂量使移植物的存活时间延长到4倍, 即

49.1天, 相反在未处理的对照动物却是10.7天。

当照射整个大的淋巴结部位时, 才对移植存活时间产生影响。缩小对膈下部位照射的体积亦如在胸腺闭塞情况下进行全淋巴照射, 相对地同未处理的对照组比较, 移植存活时间的增长是不明显的。脾切除术或者孤立地加大胸腺的剂量, 附加全淋巴照射同一次单独的全淋巴照射比较, 对移植存活时间稍有增高。

实验小白鼠全淋巴照射后的血液改变同Fuks等描述的患何杰金氏病人经全身照射后的血液学改变相似。照射结束后, 在周围血中直接表现出明显的白细胞减少, 以后白细胞总数在3周内完全恢复正常。这时存在的淋巴细胞减少同粒细胞相对增多, 约在照射后的第3个月末互相抵消。淋巴细胞可分成不同性能的B淋巴细胞和T淋巴细胞。B淋巴细胞回升大约从第2周开始, T淋巴细胞回升要在全淋巴照射后的第2个月。在白细胞总数正常时, 经过一年多的观察时间确定了活存的T淋巴细胞减少和B淋巴细胞增加。

全淋巴照射小白鼠同全身照射何杰金氏病患者一样, 在免疫学参数上都发生了变化。体外试验通过植物血细胞凝集素和在不同的范围里通过刀豆素(Concanavalin) A可以观察到刺激分裂减弱。在淋巴细胞培养时恢复能力降低。

此外King和Strober还证明了对小白鼠进行全淋巴照射后淋巴结和脾的淋巴细胞亚群体的紊乱。他们确认, 一般只是在胸腺中才能碰到的T细胞亚群体在全淋巴照射后大量地存在于周围淋巴组织中。按照他们的观点, 未成熟的T细胞是由于长期照射阻碍了胸腺外T细胞成熟。

除了细胞免疫的影响外, 在全淋巴照射后还观察到体液免疫反应的一个非特异性抑制。全淋巴照射后不同时间注射羊红细胞后, 第1个月时抗体形成完全是抑制的。从第2月开始就有IgM形成, 仅在7个月后才达到正常值。

缩小对膈下淋巴结部位的照射体积以及单独进行

胸腺照射,抑制抗羊红细胞抗体形成是很弱的。关于皮肤移植的存活时间已证明对缩小照射体积没有影响。

作为全淋巴照射后的后继效应,Slavin在研究中观察到由于全淋巴照射产生的免疫抑制,没有移植物抗宿主病(GVHD)的同种骨髓移植是可能的。在受试动物中出现永久性嵌合,有很高的百分率是取决于移植动物骨髓细胞的数量,即在血液和骨髓里同时证明有供体和受体细胞。

在骨髓移植后紧接着完成了动物自身的皮肤移植,在有嵌合性的动物中进行皮肤移植是相容的,即是在250多天的总的观察时间后。在距全淋巴照射后200天再次进行皮肤移植,对于这些动物也能耐受。在最初的移植物保持未受损害时,其它种系的动物的皮肤移植排斥很快。这就证明,包括骨髓移植在内的全淋巴照射可以减低对供体骨髓组织的长期特异性免疫耐受性。相反,单独进行全淋巴照射后只存在暂时的局限的非特异性免疫抑制。

Gottlieb, Strober和Kaplan研究结果的根据是由于全淋巴照射和骨髓移植所产生的对异体组织的耐受性,大概不是由于受体种系抑制T细胞限制的抗体特异性,就是由于淋巴细胞亚群体受体上的特异性的破坏。

对于较好的移植结果很重要是在啮齿类动物中使全淋巴照射末和移植之间保持一个尽可能短的距离。当照射后第1天进行的骨髓移植几乎全部都达到了嵌合性,在1周后进行的骨髓移植只有一半成功,3周后再没有成功的了。这种区别不仅是免疫学的结果,而且不能忽视免疫学因素。供体的恢复和受体骨髓的重新移植在当前应予考虑。

对大白鼠进行全淋巴照射

对小白鼠全淋巴照射的免疫抑制作用所获得的知识,Slavin等在对大白鼠的研究中也基本上证实了。经过不同的实验顺序(包括骨盆和前肢的全淋巴照射以及不包括骨盆和前肢的全淋巴照射)证明,骨髓移植后只有当包括骨髓和前肢在内的全淋巴照射后才达到稳定的嵌合性。如前所述,皮肤移植的存活时间由43天或者32天延长到150天。由此可以得出结论,对于一个成功的骨髓移植除了照射淋巴组织以外,还要扩展到骨髓照射是必要的。

没有进行骨髓移植的大白鼠在全淋巴照射后进行心脏移植,根据供体的种系,存活时间由35天延长到300多天。这也证明了以前的试验在大白鼠的心脏和皮肤移植的存活时间是不同的。

对狗进行全淋巴照射

这些结果亦可以转用于较高级的哺乳类动物。根据Gottlieb等及Strober等对狗的研究表明,在全淋巴照射后没有移植物抗宿主病时,骨髓移植有可能成功。但是令人惊异的是,依次用2800~3400戈瑞照射膈上部位,用3000~3800戈瑞照射膈下部位,个别剂量到250戈瑞,在5条狗中只有2条狗在骨髓移植后导致稳定的嵌合性,由于严重的副作用而延搁照射4~5个多月。相反,对膈上和膈下淋巴结部位同时用100戈瑞的低剂量和1800戈瑞的总剂量照射则能较好地忍受。用这种方法处理的所有动物在骨髓移植后都表现了一个稳定的嵌合性,而此嵌合性对小白鼠用这个剂量全淋巴照射时则不能达到。在评价不同动物的淋巴组织有不同的放射敏感性时可作为参考。

对猴子进行全淋巴照射

经过全淋巴照射获得比较成功的免疫抑制在灵长类也得到证实。Biber等对猕猴经低剂量全淋巴照射(6次,每次100戈瑞),使心脏移植存活时间延长到38天,而未经处理的动物只存活11天。单独给予猴抗胸腺细胞-球蛋白,对心脏移植未产生显著的存活时间延长,但是用同样的剂量进行全淋巴照射却使心脏移植存活时间达到169天。这些综合处理的动物同只用猴抗胸腺细胞-球蛋白或者单独全淋巴照射处理的动物相比较,周围血中的T淋巴细胞明显地减少。作者们推论,抗胸腺细胞-球蛋白和全淋巴照射的联合应用,鉴于T淋巴细胞抑制的区域和持续时间以及移植存活时间的延长似乎是协同的。

Myburg等证明,对猴子应用改进的全身淋巴照射方法,即在没有保护肺部或肠管情况下的全身淋巴照射,剂量1600戈瑞,分为8次照射,对肝-肾移植的存活时间有明显的影 响,相反在啮齿动物中,如果在全淋巴照射结束和器官移植之间3~4周对需要的移植立即全淋巴照射,则影响消失。在以后的实验中,这些工作还可以表明在全淋巴照射后和相继的骨髓/肾移植之间的间距通过Booster照射还可以进一步延长。

对人进行全淋巴照射

临床上尸体肾以及活体肾移植中应用全淋巴照射已经有了初步的结果。似乎证明了,在移植中很快出现排斥的危重病人用免疫抑制药的硫唑嘌呤进行肾脏移植时,要考虑用全淋巴照射和强的松的维持剂量的综合处理。目前,在器官移植时熟练地应用全身照射不能由于综合处理后而出现更多的恶性淋巴瘤。

除了在器官移植中应用免疫抑制外,鉴于在自身

免疫疾病中免疫抑制治疗的补充上可能还有新的观点。

作为一种另外的照射类型——可能对器官移植是有益的——免疫抑制在文献里除了全淋巴照射外，还要提及Hardy等所报导的选择性淋巴照射。

这个研究以Fawwaz等确认的事实为根据：由于大量 β -放射性核素钷-109，注射的血卟啉，几乎在淋巴组织和中心骨髓里逐渐的增多，并且导致与剂量有关的、可逆的骨髓抑制，以及在脾脏、淋巴结和周围血中的淋巴细胞缺乏。Hardy用对淋巴组织系统进行选择性照射的形式和在受体-供体动物之间在组织相容性关系上给予大白鼠抗胸腺细胞血清的形式来达到部分心脏移植存活时间的延长。

对大白鼠的研究

依据Slavin等的工作，我们对大白鼠于全身照射后继之进行了皮肤移植。为了继续进行放射生物学研究，我们想搜集一些皮肤移植中全淋巴照射对皮肤移植存活时间的影响的经验。照射剂量的高度和移植的时间，即最后的照射与移植之间的距离需要讨论，高的剂量和短的距离一方面导致好的移植存活时间，另一方面也伴随了很高的并发率。

文献中多次分析了移植结果和高照射剂量之间的关系。Gottlieb等特别研究了在骨髓移植时照射结束与移植之间距离的影响。由于并发症而致死的死亡率一般不详细计算。

作者的研究确定了照射剂量为1800戈瑞、3400戈瑞，移植时间在11天后的第1天。用3400戈瑞单独全淋巴照射而不进行移植和单独移植而不进行全淋巴照射作为对照组。

材料和方法

实验用雄性Lewis大鼠，实验开始时用的大鼠约13周龄和210~215克重。

皮肤移植要用14周龄、腹部皮肤没有照射过的异系大鼠及胸壁未经照射者。

放射源RT305 (Fa. Müller) (300千伏，10毫安，滤片4.2毫米Cu)，剂量率100戈瑞/分；焦点-皮肤距离32厘米。

动物在乙醚麻醉下背部固定在一个装置中照射。肺、头和下肢用铅复盖，使颈部的淋巴结部位、腋、纵膈包括胸腺，整个腹部包括脾、骨盆暴露以便进行照射。

动物腹部照射野每次为200戈瑞的体表剂量照射，每周5次，直到总的体表剂量达到1800戈瑞或3400戈瑞。

根据照射野剂量的分配，计算了一个统一的中心剂量170戈瑞，不仅对体表的，周围的，而且对于位于身体深部的淋巴结部位来说，同总的中心剂量1500戈瑞或3000戈瑞都是相符的。

在7.5毫米铅橡胶复盖下一次剂量最大达到体表剂量的20%。

结 果

1. 毒性

我们总共用18只动物进行了实验。14只动物用3400戈瑞进行全淋巴照射，其中8只动物是在照射后当天立即移植，2只动物在全淋巴照射后的第11天移植成功，4只动物只用3400戈瑞进行一次单独的全淋巴照射。

2只动物用1800戈瑞进行全淋巴照射一次并立即移植，2只动物进行了皮肤移植而没有前面的全淋巴照射。

不仅在4只用3400戈瑞进行全淋巴照射的动物中，而且在2只用3400戈瑞全淋巴照射后于距11天移植的动物中结果未出现并发症。2组经1800戈瑞全淋巴照射后立即移植的动物和没有全淋巴照射而移植的对照动物的存活时期都有延长。

在8只用3400戈瑞全淋巴照射后立即移植的动物中，有4只死亡是同移植有直接关系，3只动物在移植后8天到23天之间死于间发性感染（肺炎）。只有1只动物长期存活。

2. 时间

10只动物在用3400戈瑞全淋巴照射后进行皮肤移植，其中8只动物是在全淋巴照射结束后的当天进行的移植，2只动物是在11天后进行的。

在8只全淋巴照射后立即移植的动物中有4只早期死亡，只有4只动物可供移植存活时间的评价，其中3只只在第8天、第9天和第23天由于致命的移植而陆续死亡。这只长期存活动物的移植存活时间达52天，这一结果是同文献所述相符的。

在照射结束后相隔11天进行移植的两组动物长期存活，他们的移植耐受20天或26天，即在全淋巴照射结束后的第31天或37天被排斥。未被照射的对照动物的移植存活时间只有8天或9天。

3. 剂量

用1800戈瑞或3400戈瑞全淋巴照射结束后立即成功地移植的两组动物中，正如已经叙述的那样高剂量照射的一组有很高的死亡率，只有一只动物的移植存活时间长达52天。

用1800戈瑞的低剂量照射并立即移植的两组动

物, 他们的移植存活时间延长到36天或51天。

总括起来说, 高剂量(1800或3400戈瑞)单独全淋巴照射对死亡率无影响。但在高剂量全淋巴照射后移植对于并发症来说, 移植时间间歇是至关重要的, 高剂量全淋巴照射结束时, 动物的抵抗力似乎明显降低。

减少照射剂量和给予全淋巴照射与移植之间的间歇时间, 可减少并发症, 并使排斥反应明显延迟, 也就是可达到相对地较好移植存活时间。

(任志珍译 麦智广 朱润生审校)

环孢菌素A (CsA) 诱导的同种抗原耐受性: 由抑制细胞维持的免疫无应答性体外试验模型

Hess AD et al, in "Experimental Hematology Today"
N.Y. 107~114, 1981 (英文)

CsA是具有生物活性的真菌代谢产物。它有明显的免疫抑制作用, 特别对T细胞有特殊的抑制作用而不影响造血。它能跨过组织配型障碍而建立移植耐受性, 它预防GVHD有效, 但治疗效果差, 它的作用机制目前尚不清楚。实验曾表明, 它对T细胞增生的抑制与其剂量有关, 主要抑制溶细胞性淋巴细胞的诱导而不影响抑制性细胞的形成。本实验是体外观察CsA诱导耐受性的机制。

实验用粉剂CsA, 溶于95%乙醇, 然后用含20%正常人血清和1%谷氨酰胺的1640培养液稀释。用聚蔗糖-泛影葡胺分离健康人淋巴细胞。MLR方法: 微量MLR是将 2×10^5 反应性细胞0.1毫升和 2×10^5 受1500拉德照射的刺激细胞0.1毫升混合后, 在37°C下培养6天, 加1微居里 ^3H -TdR再培养16~18小时, 用液体闪烁仪计数。初次大量MLR法是以 6×10^6 反应性淋巴细胞和等数量的刺激细胞混合在6毫升培养液中, 37°C下培养。二次大量MLR法是从初次MLR培养12天后收获的 1.8×10^6 淋巴细胞和等数量的刺激细胞混合在1.8毫升培养液中, 培养不同时期后取0.1毫升细胞悬液加1微居里 ^3H -TdR, 16~18小时后计数, 判断培养细胞的增生程度。细胞介导淋巴细胞溶解测定(CML)是用PHA转化的母细胞和已受抗原处理的MLR培养细胞混合培养, 用 ^{51}Cr 标记, 培养后离心取上清液计数, 按公式 ^{51}Cr 排出%

$$= \frac{\text{实验CPM} - \text{自然CPM}}{\text{最大CPM} - \text{自然CPM}} \times 100$$
, 计算出 ^{51}Cr 排出百分比后, 再按Brunner法计算溶解单位。抑制细胞的测定是把受抗原活化的淋巴细胞加到新鲜微量MLR中, 测放射活性后, 按公式,

抑制% = $\left(1 - \frac{\text{试验培养细胞的CPM}}{\text{对照培养细胞的CPM}}\right) \times 100$, 求出MLR抑制%。用温的1640液冲洗尼龙丝柱, 收集最初25~35毫升滤液, 然后用4°C冷1640液强洗下吸附于尼龙柱上的细胞。

结果: CsA对初次MLR影响, CsA加至初次MLR中导致淋巴细胞对同种抗原刺激增生反应的抑制, 如不加CsA者大样培养中的细胞放射性为 $23,835 \pm 3,518\text{CPM}$, 而加CsA 2.5或1.25微克者分别降至 931 ± 125 和 $936 \pm 476\text{CPM}$ 。而且未加CsA的MLR培养细胞中CML活性为132溶解单位/ 10^7 细胞, 而加CsA者CML活性均小于1.0。而CsA处理的MLR中特异和非特异性抑制细胞活性和未加CsA者水平相近。

CSA处理的初次MLR培养细胞中受抗原处理的淋巴细胞对同种抗原再刺激的反应: 用原致敏的同种抗原再刺激的未用CsA处理的淋巴细胞第4天增生反应峰值约为 $60 \times 10^3\text{CPM}$, 而且2.5微克CSA处理的淋巴细胞第4天峰值则明显降低(约为 $23 \times 10^3\text{CPM}$), 而且4和7天CML活性也降到几乎测不出来。相反, 用第三者无关同种抗原刺激时, 无论是否使用CsA处理, 初次增生反应和CML活性都大致相同。

用尼龙丝分离经CsA处理的MLR培养的细胞对同种抗原再刺激的效应: 吸附在尼龙丝上的细胞和未分离的细胞一样引起弱的增生反应而没有导致CML活性。而未吸附在尼龙丝上的细胞则对同种抗原的再刺激有增生反应并产生CML活性。

尼龙丝分离的细胞群中细胞活性的抑制: 未吸附于尼龙丝上的细胞同未分离的细胞相比, 特异性抑制