

粒细胞输注及其在急性放射病治疗中的应用

军事医学科学院放射医学研究所 荆明新综述 毛秉智*麦智广**审

粒细胞输注已在急性放射病的实验研究与临床实践中广为应用。一般认为,它可以减缓粒细胞下降速度,暂时提高或维持粒细胞水平,以代替机体原有细胞的功能;刺激造血组织,促进造血恢复;提高机体非特异性免疫力及抗生素的疗效,因而有利于预防和控制感染。随着免疫学、血液学与细胞分离技术的进展,现代粒细胞输注无论在供血者的选择还是在细胞悬液的制备等方面都有了一些新的特点;同时它在急性放射病治疗中的地位也日趋重要。

一、供血者的选择

供血者的选择是关系到输注效果的首要因素。在某些多次受血者、多产妇乃至个别正常人的血液中都可能存在白细胞抗体,大约有95%以上的人在接受一次大量输血后即可产生抗白细胞的细胞毒性抗体和/或凝集抗体^[1]。这些抗体可使输入的粒细胞发生凝集或活性降低,因而使输注后的粒细胞水平不上升甚至下降,从而严重影响输注疗效。选择HLA相合或近亲供血者,可以缩小供血者之间的免疫遗传学差异,减轻免疫反应,提高输注效果。已有资料表明,在给粒细胞减少症患者输注正常粒细胞时,HLA配型的相合性愈好,外周血粒细胞的恢复率愈高。HLA位点相合的数目与粒细胞恢复率呈良好的线性关系(图1)^[2]。有人观察到,在HLA相合的24次输注中,输后1小时外周血粒细胞平均升高238个/mm³,而在不相合的34次输注中仅升高96个/mm³($P < 0.001$)^[3]。这说明HLA配型对于粒细胞输注效果具有决定性的意义。此外,对于

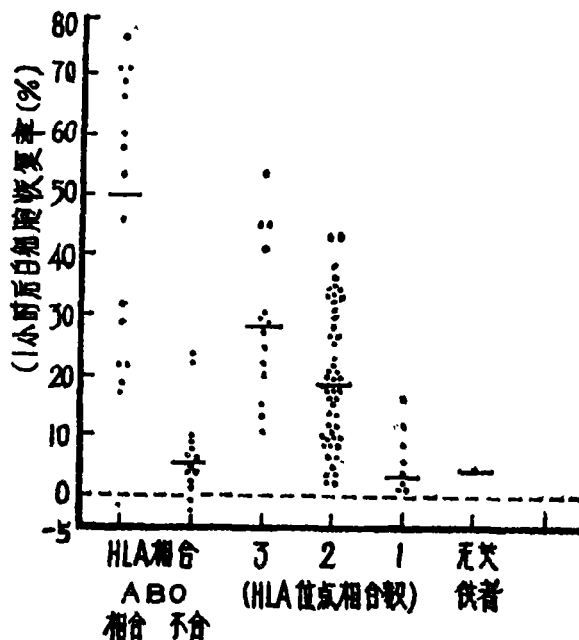


图 HLA 配型与白细胞输注效果的关系

那些将要或已经进行造血干细胞(骨髓、胚胎、外周血干细胞)移植的病例,在考虑粒细胞输注时,尤需进行HLA配型,以尽量避免或减轻输注免疫反应对干细胞移植的干扰作用^[4]。在实际应用中,由于HLA配型试验尚未普及,可根据配型的基本规律——病人和其父母之间的HLA配型均为半相合,与其兄弟姐妹完全相合的机率为25%,半相合的机率为50%——在病人近亲中选择供血者^[5]。

二、细胞悬液的制备

1. 细胞动员剂的应用

正常人骨髓及其他组织中所储备的粒细胞约为循环粒细胞的20多倍,肾上腺皮质激素、葡聚糖、内毒素、植物血凝素和刀豆素等具有将机体储备的粒细胞动员到外周循环中的作

*军事医学科学院**上海第二军医大学

用,而且所动员出来的粒细胞活性有所增强,表现为对低渗透压和机械损伤抵抗力的增高以及吞噬、游走功能的加强^[6,7]。因此,在采集粒细胞前,如果给供血者应用上述药物,就会大大提高粒细胞悬液的浓度,同时粒细胞功能也可能增强。目前最常用的动员剂为肾上腺皮质激素,其用法是,在采血前2小时,静脉注射地塞米松 $10\text{mg}/\text{m}^2$ (m^2 指体表面积)或氢化考的松 $120\text{mg}/\text{m}^2$,或在采血前3~12小时口服地塞米松 $6\text{mg}/\text{m}^2$ ^[8]。

2. 粒细胞分离

细胞分离技术的改进为获得高浓度的粒细胞悬液提供了极大的方便。目前,粒细胞分离方法主要有以下几种:^[6,8,9]

(1) 连续血流离心法:此方法是根据血细胞密度不同的特性,利用血细胞分离器来制备粒细胞悬液。常用的IBM型(或称AMINCO型)分离器可进行连续分离,即血液从供血者一侧肘静脉流入分离器,通过离心,将粒细胞分离出来,其余成分从另一侧肘静脉送还人体,如此循环往复数小时,可获得大量粒细胞。其优点是,①可单采白细胞,其他如血浆或红细胞送还供血者,故对健康影响小;②浓缩倍数可高达十几倍,分离效果优于沉降分离法;③此装置系闭路系统,污染机会少,较安全。缺点是分离时间长,往往混有不少红细胞,分离血小板需重复处理,造价昂贵,不便普及。Haemonetics 30型分离器为一种半连续分离装置,它是将从供血者采集所需的全血引入其中,分离出粒细胞后将其他成分还给供血者。使用这种分离器所需血量较多,供血者易发生低血容量性休克,分离白细胞不及AMINCO。

(2) 附着法:当血液流经处理的尼龙纤维时,粒细胞即被吸附在上面,然后用抗凝液将之洗脱下来,即得到粒细胞悬液。FL型分离器就有这种功用。此方法操作简便,混合的红细胞亦较少。但不易将白细胞全部洗脱,且粒细胞通过尼龙毛后易于破坏是其缺点。

(3) 沉降法:全血经静置或离心后,由

于比重不同,白细胞集中在血浆层或血浆层与红细胞层之间,形成膜状层,收集此层即得到纯度较高的粒细胞悬液。此法每次仅能从少量全血中获取粒细胞,故所得细胞数不及连续分离法多,但简单易行,不需特殊设备,便于普及采用。

应用上述方法分离粒细胞时,若从输入管道内或在待分离的血液中加入右旋糖酐(分子量 $7.5\sim 14$ 万)或羟乙基淀粉(分子量 $20\sim 45$ 万)等红细胞沉降剂,可减少红细胞的混入,提高分离效率,但高分子量的右旋糖酐尚未用于人,而羟乙基淀粉(HES)由于不具抗原,临床应用较普遍。

3. 离体照射

动员和分离后获得的粒细胞悬液中含有一定数量的造血干细胞。在机体免疫功能低下,特别是在辐射损伤条件下,输注大量的粒细胞也可建立同种造血植入,继之产生象骨髓移植中常见的那种移植抗宿主反应(GVHR)。^[9~11]粒细胞悬液中的淋巴细胞是产生GVHR的根源,因此,用 γ 射线或X线对粒细胞悬液进行离体照射,可以选择性地破坏淋巴细胞,从而有效地预防或减轻GVHR和其他免疫反应以及这些反应对干细胞移植的不利影响^[12]。据报道, ^{60}Co 射线1500拉德照射可使95%的淋巴细胞受到破坏,3500拉德照射可将淋巴细胞全部杀灭^[13],而5000拉德照射对粒细胞吞噬功能、化学趋向性及形态学的影响甚微^[14]。现普遍采用的照射剂量为1500~2500拉德。

三、输注时机、次数及细胞数

临床经验表明,^[15,16]感染发生与否很大程度上取决于外周血粒细胞水平。当粒细胞维持在 $1500/\text{mm}^3$ 以上时,感染不易发生;当低于 $500/\text{mm}^3$ 时,感染随时可能发生,而且低于 $500/\text{mm}^3$ 的时间越久,感染越严重;当低于 $100/\text{mm}^3$ 时,约有半数以上的病人发生严重感染。这在急性放射病中表现得更为突出,其严重程度与粒细胞缺乏症呈依赖关系。临床研

究还发现,^{〔17、18〕} 抗生素控制感染的效果与粒细胞水平的关系甚为密切。当粒细胞 $<1000/\text{mm}^3$ 时,羧基苄青霉素、庆大霉素、卡那霉素和头孢霉素等联合对抗感染的有效率仅为48~68%,而对于用抗生素治疗无效的粒细胞减少的感染病人,通过联合应用粒细胞输注,其疗效可高达88%。这些经验对于如何正确掌握输注时机、次数及细胞显然具有重要意义。

对于粒细胞输注的时机,迄今尚无统一认识。一般认为当出现下述情况时应尽早开始进行输注:^{〔4、5、19、20〕} ①当白细胞总数低于 $1000/\text{mm}^3$,或中性粒细胞低于 $500/\text{mm}^3$ 时;②血培养阳性者,G⁻杆菌败血症患者;③虽非血培养阳性,但应用抗生素72小时后感染仍未控制者;④重症或老年感染者。如骨髓趋于恢复,粒细胞日渐回升情况下,一般不宜继续进行输注^{〔21〕}。

输注次数需视病情而定,可每日或隔日一次,输注几天后若无效,可增加输注次数或加大输注量,直至感染消失。输注效果与输注次数成正比。^{〔21、22〕}

关于输注细胞数,多数学者认为,每次至少为 $1 \times 10^{10}/\text{m}^2$,最好为 $2 \sim 4 \times 10^{10}/\text{m}^2$ ^{〔8、21〕},但也有人以 $0.6 \times 10^{12}/\text{m}^2$ 的细胞数在急性放射病的治疗中取得显著疗效^{〔23〕}。在缺少供血者的情况下,为了保证粒细胞的来源,可以用慢粒病人的粒细胞代替正常人粒细胞,仍能得到同样的效果。不过,也可能发生慢粒细胞植入、GVHR和输注反应增加等问题。^{〔24、25〕}鉴于此,除特殊情况外,不宜给放射病人输注慢粒病人的粒细胞。

四、不良反应及其防治

粒细胞输注的不良反应主要表现在以下几个方面:

1. 输注反应:其发生原因与临床表现类似于一般的输血反应。可表现为发热、寒颤、荨麻疹和呼吸困难等。在某些肺部感染病人,由于粒细胞大量滞留于肺毛细血管床,可能引起严重肺部并发症。此类反应在反复大量输注

时以及在HLA不相合的病人中较易发生。选择HLA相合的供血者,输注前给予肾上腺皮质激素、抗组织胺类药物可预防或减轻输注反应。^{〔6、21〕}

2. 移植物抗宿主反应(GVHR)

GVHR是常见于异基因骨髓移植的一种继发病,这种继发病在粒细胞输注中也并非少见。它主要侵犯皮肤、肝脏和胃肠道,有时可造成死亡。Rosen等^{〔11〕}(1978)曾报告一病员连续4次输注了正常人的粒细胞悬液,粒细胞总数为 5.29×10^{10} ,淋巴细胞数为 5.2×10^9 ,病人在第一次输注10天后,相继出现皮疹、红斑、黄疸、肝功能障碍和腹泻,诊断为GVHR,发病8天死亡。Lowenthal等^{〔24〕}(1975)也曾报告了3例病人在输注慢粒细胞悬液后发生了GVHR,其中1例出现严重腹泻与胃肠道出血并因之死亡。有人注意到,GVHR的发生与输注的细胞总数有关,当细胞总数 $<1 \times 10^{11}$ 时,GVHR发生率为1/14,当 $>2 \times 10^{11}$ 时为8/30;如果把粒细胞悬液置37℃孵育2小时,可减少GVHR发生率减轻其严重程度^{〔25〕}。也有人认为,当输入的淋巴细胞数 $>1 \times 10^7/\text{kg}$ 时,就会引起GVHR^{〔11〕}。上述意见虽有争议,但为了预防GVHR,可以参考应用以下措施:适当限制输注的细胞数;应用离体照射、温育、化学处理等体外灭活方法破坏淋巴细胞。

3. 巨细胞病毒感染

在某些曾经感染过巨细胞病毒(CMV)的人的白细胞上潜伏着CMV,当进行粒细胞输注时,这些CMV可被激活,因而招致CMV感染。据报道,粒细胞输注可使CMV感染发生率增加一倍,因此,输注前检查CMV抗体看来是必要的^{〔19〕}。

五、急性放射病人的粒细胞输注

造血功能障碍是各型急性放射病共有的基本特征之一;在辐射损伤条件下,粒细胞数量的显著减少及吞噬活性的严重抑制,是导致感染并发症的主要原因。因此,粒细胞输注在急

性放射病的治疗中无疑具有十分重要的意义。过去20年中,已有不少辐射损伤病例采用了粒细胞输注措施^(20,27)。1960年,苏联¹³⁷铯自杀病例首次进行了粒细胞输注,其后,苏美以及我国的一些事故病例都应用了粒细胞输注治疗。其中美国¹⁰⁸金事故病人(1968)在头3~4周内每天输注1次,后因出现发烧反应而停止输注;苏联丙线-中子混合照射事故病人(1976)在极期曾2次输注来自几个供血者的粒细胞悬液,细胞数分别为 1.6×10^{10} 和 2.5×10^{10} ,未见不良反应。值得提及的是,在急性放射病的粒细胞输注过程中,往往有这种现象:尽管隔天甚至每天进行输注,且每次输入的细胞数远远超过循环中的粒细胞总数,但也很难看到外周血粒细胞回升,相反,有时可见粒细胞继续下降。那么,所输入的粒细胞究竟到哪儿去了呢?有人利用放射性同位素¹¹¹铟标记示踪的方法证实,粒细胞一进入人体即迅速向不同组织器官转移,约30分钟后就可分布到肺、肝、脾和肾等器官内,以补偿原有细胞的消耗、维持其吞噬和胞饮功能,防止微生物侵入血流^(28,29)。

由于当时条件所限,在以往急性放射病的粒细胞输注中,尚未开展HLA配型试验,也未很好采用细胞动员与连续分离等技术;对于输注时机、次数掌握得也不够准确,因而在某些病例中似未显示出应有的疗效。然而,随着科学的进展,现代粒细胞输注正在深入开展,并将在今后的急性放射病治疗中得到更理想的应用。

参考文献

- Gleichmann H et al, Vox Sang 28:66, 1975.
- Boggs DR, N Engl J Med 290:1055, 1974.
- Clift RA et al, in "Leucocytes, Separation Collection and Transfusion (Goldman JM et al Ed)" P340 Academic Press, London, 1975.
- 荆明新: 内部资料, 1981.
- 毛秉智: 内部资料, 1983.
- 马恩普: 国外军事医学参考资料(放射医学), 1:119, 1981.
- 李化民: 内部资料, 1964
- 岩永隆行译: 免疫と血液4:51, 1982.
- Ford JM et al, Lancet II:1167, 1976
- Cohen D et al, Blood 53:1053, 1979
- Rosen D et al, J Pediatrics 93:268, 1978
- Appelbaum FR et al, Blood 52:85, 1978
- Schiffer LM et al, Blood 27:831, 1966
- Thomas R et al, Amer J Path 75:61, 1974
- Bodey GP et al, Ann Intern Med 64:328, 1966
- Воробьев (之译): 国外军事医学参考资料(第二分册)增刊1:53, 1979.
- Fortuny IE et al, Transfusion 15:548, 1975
- Hester JP et al, Blut 32:253, 1976
- Winton DJ et al, Amer J Med 68:893, 1980
- Storb R et al, Semin Hemato 18:163, 1981
- Hollan SR, Vox Sang 40:309, 1981
- Benbunan M et al, 同3. P300
- 陈德政: 国外医学(放射医学分册)3:129, 1982.
- Lowenthal RM et al, Lancet I, 353, 1975.
- Schwarzenberg L et al, Amer J Med 43:206, 1976.
- 许澍翔: 国外军事医学参考资料(第二分册)2:1, 1973.
- 李盈祺 张卿西: 国外军事医学参考资料(第二分册)2:1, 1974.
- Butcher JR et al, N Engl J Med 304:586, 1981.
- Thakur ML et al, J Nucl Med 138:461, 1976.