DOI:10.16016/j.1000-5404.1986.04.011

军事医学

WR-2721及胎肝对放烧复合伤小鼠的防治作用

罗成基 施 炎 郭朝华 伍 军

(卫防系 防原医学教研室)

提 要 重度放射损伤复合重度烧伤小鼠伤前给WR-2721〔S-2(3-氨丙基氨基)乙基硫代磷酸〕预防,伤后输注1×10⁸同种异基因胎肝细胞悬液治疗,能明显降低动物死亡率,延长死亡动物平均活存日。与对照动物相比,外周血白细胞计数、骨髓有核细胞总数、骨髓CFU-C(粒系造血干细胞)损伤轻、恢复快。外周血酯酶染色的T淋巴细胞计数改变不如骨髓CFU-C变化明显。输注胎肝治疗合并应用辐射防护剂WR-2721对重度放射损伤复合重度烧伤的效果,超过单用胎肝细胞输注或WR-2721的效果。

关键词: WR-2721;胎肝输注;放烧复合伤防治

重度放射损伤复合重度烧伤时,除烧伤创面对机体构成较严重的威协外,造血功能障碍仍然是影响疾病转归的重要环节。临床与实验研究都已证实骨髓移植是纠正严重造血机能低下的有效措施,但由于不可避免地会产生移植物抗宿主病,所以胎肝细胞输注已成为促进造血重建的另一途径,近来颇受重视。有材料证明化学防护剂与骨髓移植合并应用可明显扩大骨髓移植应用的范围[1]。本文试图探索WR-2721预防加胎肝细胞输注治疗对重度放射损伤合并重度烧伤的防治效果。

材料与方法

一。动物 本校动物室繁殖的小白鼠,健康、雄性,体重20～24g。

二。伤情

(一)烧伤:以公式$S=0.0913\sqrt[3]{体重(kg)^2}$计算体表面积,按总面积的15%于背部剪毛,涂以3%凝固汽油0.05ml/cm²,燃烧7秒造成Ⅲ度烧伤(取不同点皮肤制片病理检查证实)。

(二)照射:小鼠装入有机玻璃盒内,受⁶⁰Co γ线全身照射,距离80cm,照射量率1.74Gy/min,总剂量8 Gy。

三。药物预防 WR-2721〔S-2(3-氨丙基氨基)乙基硫代磷酸〕100mg/kg体重,照前15分钟腹腔注射。

四。胎肝治疗 怀孕16～18天孕鼠活杀取胎鼠肝脏,研碎用1640培养液制成胎肝细胞悬液,过滤、离心、洗涤2次,按每鼠1×10⁸细胞/0.2ml从尾静脉输注。

五。分组 ①预防组;②治疗组;③防+治组;④对照组。

六。观察指标 每组部份动物观察死亡率及死亡动物平均活存日;部份动物分别于伤后1、5、7、10、15、20、30日活杀取血及骨髓,观察外周血白细胞计数、淋巴细胞非特异性酯酶染色、骨髓有核细胞总数及骨髓CFU-C计数。每个时相点不少于5只动物。

结 果

一。死亡率和平均活存日

放烧复合伤早期,无论是单用胎肝治疗或是WR-2721预防加胎肝治疗,动物死亡率明显低于对照组。而WR-2721预防未能

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

减少动物早期死亡。10天以后，无论WR-2721预防、胎肝治疗或是预防加治疗，死亡率都明显低于对照组。死亡动物平均活存日只防＋治组及预防组比对照组明显延长（附表）。

二．外周血白细胞计数

附表　WR-2721预防及胎肝治疗对放烧复合伤小鼠死亡的影响

组别	动物数	死亡率（%）					30天内死亡动物平均活存日
		5天	7天	10天	20天	30天	
防＋治	75	2.7**	9.6*	13.7*	30*	41.3*	18*
预防	75	11	11	15.1*	31.5*	41.5*	17.8*
治疗	75	4.2*	7*	16.9*	40.8*	55.4*	15.8
对照	75	8.2	15.1	31.5	68.5	82.3	11.4

与对照组比：　** $P<0.01$；　* $P<0.05$

伤后早期，对照组白细胞计数处于很低水平（正常值的7.4%）。胎肝治疗组与对照差别不大，但防＋治组白细胞下降稍缓（正常值的31.0%），与对照组比 $P<0.05$。10天以后开始回升，20天以后超过伤前值。预防组、治疗组及防＋治组回升均较对照组高（$P<0.05$）（图1）。

三．酯酶染色T淋巴细胞数

放烧复合伤伤后30天内，T淋巴细胞数都处于较低水平（低于伤前正常值）。使用WR-2721预防加胎肝治疗，伤后5天能使T淋巴细胞计数达正常值以上（118%），与对照组相比 $P<0.05$，以后又下降。其它各组T淋巴细胞数虽都比对照高，但无统计学

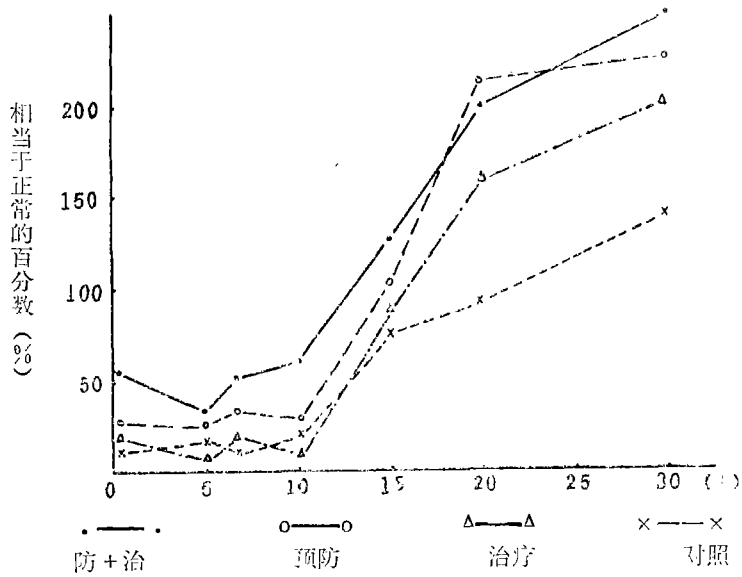


图1　WR-2721预防、胎肝治疗对放烧小鼠外周血白细胞计数的影响

意义。到30天都可恢复到伤前（图2）。

四．骨髓有核细胞总数

放烧复合伤伤后30天内，骨髓均处于增殖抑制状态。伤后20天，WR-2721预防加胎肝治疗（为正常值的95.1%）小鼠骨髓有核细胞总数可明显高于对照组（33.6%）$P<0.01$，但也都在正常值以下（图3）。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

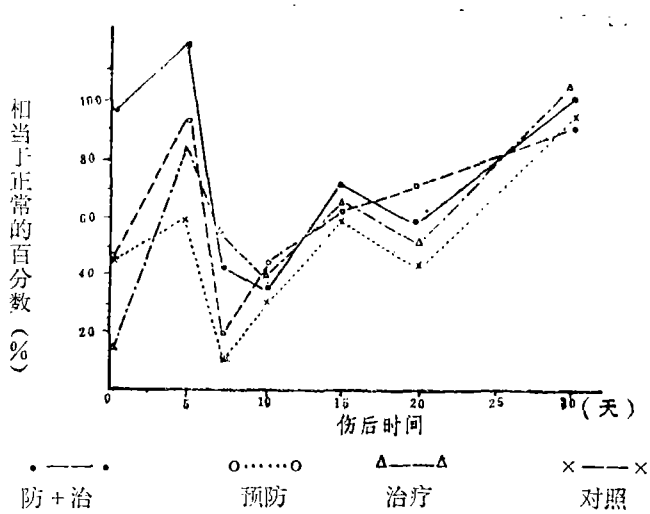


图2　WR-2721预防、胎肝治疗对放烧小鼠酯酶染色T淋巴细胞数的影响

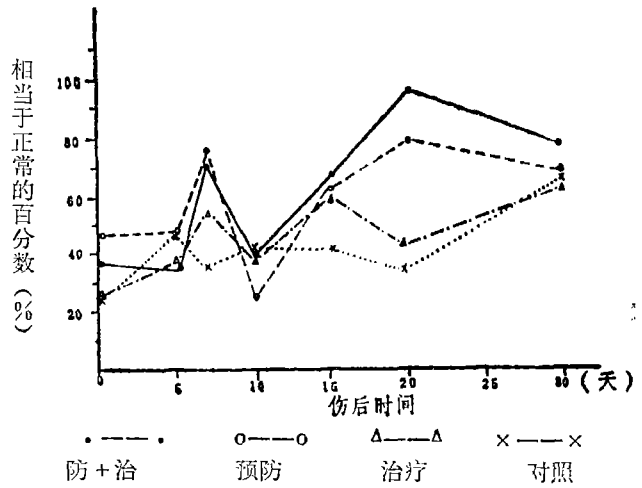


图3　WR-2721预防、胎肝治疗对放烧小鼠骨髓有核细胞总数的影响

五。骨髓CFU-C

放烧复合伤伤后早期，骨髓粒系造血干细胞受到严重抑制，到15天以后才开始恢复，至30天达伤前正常值。WR-2721预防复合胎肝治疗能明显保护CFU-C。伤后20天前，治疗组都明显高于对照组（$P<0.01$），并使恢复提前，伤后15天即达正常值（图4）。

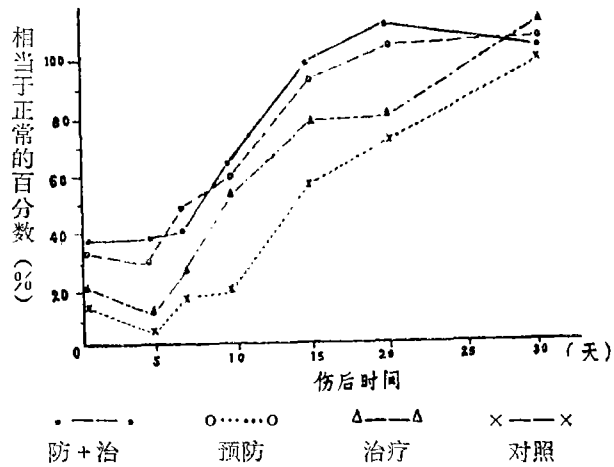


图4　WR-2721预防、胎肝治疗对放烧小鼠骨髓CFU-C的影响

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

讨　　论

实验研究证明，重度放射损伤复合重度烧伤时，影响疾病转归的仍然是辐射所致造血功能的抑制[2]。本实验伤后给复合伤大鼠输注同种胎肝细胞，无论是病程早期或恢复期，都能明显降低动物死亡率。

Vacek[3]提出，放射防护药AET和5甲氧色胺对小鼠造血干细胞有保护作用。Harris[4]认为，WR-2721能明显减轻和改善动物造血功能障碍。本文用WR-2721预防合并胎肝细胞治疗，在整个病程中，无论从降低死亡率或是延长存活时间，比单用WR-2721预防或单用胎肝治疗，都有更好的效果。

动物受全身照射，足以破坏其造血功能。给宿主输入有效数量的活性造血干细胞，可降低急性死亡率[5]。一般认为，全身照射以后动物的活存取决于造血功能的恢复。这种恢复可以由于照射后残存细胞的增殖活性，或是给照射动物输注的未受照射供体细胞的增殖活性[6][7]。本文未给任何处理的对照组，照后早期（5天前），无论是骨髓有核细胞总数，或是骨髓CFU-C虽都极度受到抑制，但仍未完全消失。这残存的细胞就成为15天后恢复增殖的基础。而给予胎肝输注的，尤其是复合WR-2721的，其恢复明显比对照组早、水平也高。说明输入未受照射供体细胞的增殖作用。

当移植最小量的骨髓有核细胞，可出现造血再生，特别是粒系造血表现得相对地更明显[8]。胎肝中不仅存在着旺盛的生成红细胞的祖细胞，而且还存在着丰富的粒系祖细胞[9]。本文给放烧复合伤动物输注胎肝细胞后，无论外周血白细胞数、或骨髓CFU-C，防治组较对照组损伤轻、恢复快。说明粒系造血有明显再生。我们过去的工作[10]证明，极重度放烧复合伤动物后期红系造血抑制较明显。这就解释了本文中早期骨髓有核细胞总数的抑制不如CFU-C明显，而后期CFU-C已恢复但骨髓有核细胞总数仍未达伤前正常值。

放烧复合伤动物伤后，外周血非特异性酯酶染色T淋巴细胞计数虽也极度降低，但不如骨髓粒系造血干细胞受抑制严重。Prosser认为，照射以后B淋巴细胞数迅速减低，而T淋巴细胞数下降很慢。这是因为T淋巴细胞对辐射的抵抗性比B淋巴细胞要大2～5倍[11]。本文输注胎肝治疗复合WR-2721预防，T淋巴细胞数恢复比对照组快。Galvo证明，给狗输注胎肝细胞悬液后57～163天，所有淋巴结都含有较多的淋巴细胞及丰富的生发中心[12]。说明胎肝细胞输注能促进照后淋巴细胞的恢复。

为了纠正造血抑制，骨髓移植通常被用做造血干细胞的来源。但在找不到遗传型组织相容性供体时，由于移植物抗宿主病(GVHD)的威协，应用骨髓细胞是危险的。此时可考虑换用胎肝细胞输注[13]。本文采用输注胎肝治疗合并应用公认高效的辐射防护剂WR-2721，对重度放射损伤复合重度烧伤的效果，超过单独应用胎肝细胞输注或WR-2721的效果。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

参 考 文 献

1. Kinnamon KE. Radiat Res 1980; 82(1):215
2. 罗成基，等。中华放射医学与防护杂志 1983; 3(4):61
3. Vacek A. Strahlentherapie 1978; 154(6):421
4. Harris JW. Radiat Res 1971; 46(2):362
5. Proukakis C. Int J Rad Biol 1971; 26(6):541
6. Kretchmar AL. Blood 1970; 36(6):772
7. McCulloch EA. Radiat Res 1964; 22(2):383
8. Щербова ЕН. Радиобиология 1984; 24(3):315
9. 吴祖泽，等。军事医学科学院院刊 1981; 4:423
10. 罗成基，等。中华放射医学防护杂志 1984; 4(2):18
11. Prosser JS. Int J Radiat Biol 1976; 30(5):459
12. Galvo W. 2-nd Internation Symposium on Featal Liver Transplantation. 1984 :45
13. Lowenberg B. Transplantation Proceelings 1976; 8:527

Protective Effect of WR-2721 and Fetal Liver Cell Transplantation on Combined Radiation-Burn Injury in Mice

Luo Chengji, et al

(Department of Radiation Medicine, Third Military Medical College)

Mice inflicted with severe combined radiation-burn injury were treated with WR-2721 and allogenic fetal liver cell transplantation. The mortality of the treated group was significantly lower and the mean survival time longer than the control. When compared with those of the control, the changes of the peripheral white count, the count of the nucletaed cells of the bone marrow, and the bone marrow CFU-C of the treated group were less marked and returned to normal more rapidly. The changes of the peripheral T-lymphocyte count was not so marked as that of the bone marrow CFU-C.

The combined therapeutic efficacy of WR-2721 and fetal cell transplantation was more prominant in treating the combined radiation and burn injury than either of the two agents used alone.

Key words: WR-2721; Fetal cell transplantation; Combined radiation-burn injnry

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net