

电离放射对免疫的影响

著者 В. Л. Троицкий
М. А. Туманян

译者 王玉民 徐树林

校者 陈友績 繆其宏 王玉民

75-165

人 民 卫 生 出 版 社

內 容 提 要

随着放射学的发展,放射病的研究已经成为医学上的新课题,而其中放射线对于感染和免疫的影响问题,尤占有重要的地位。本书内容综合论述了电离放射对于人和实验动物在感染和免疫方面的影响,特别是较详细地引述了作者实验室的研究成果,并作出了一定的结论。全书分二篇,凡十一章及结束语,分论电离放射对机体感染自然抵抗力和对人工免疫的影响等问题,附图五十四幅;可供研究放射生物学、放射病临床和免疫学的工作者作为参考资料。

В. Л. ТРОИЦКИЙ и М. А. ТУМАНЯН

ВЛИЯНИЕ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ НА ИММУНИТЕТ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ
МЕДИЗ-1958-МОСКВА

电离放射对免疫的影响

开本: 787×1092/16 印张: 6 2/8 插页: 2 字数: 151千字

王玉民 徐树林 译

人 民 卫 生 出 版 社 出 版

(北京雷刊出版业营业许可證出字第〇四六號)

• 北京崇文區經子胡同三十六號 •

人民卫生出版社印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 • 各地新华书店經售

統一書号: 14048·2664

1962年3月第1版-第1次印刷

定 价: 1.10元

印数: 1—2,000

序 言

在放射病这一课题中,感染和免疫问题占有重要的地位。近年来,由于苏联和外国的许多实验室进行的实验研究,积累了许多关于电离放射对感染和免疫影响的文献资料。由于实验方法不同,首先是没有统一的实验动物照射条件,这些资料往往互相不能符合,甚至互相矛盾。尽管如此,电离放射,首先是X线,影响自然免疫力和人工免疫力的一般基本规律,可以认为已经肯定了。这些规律性的阐明,虽然给某些实际结论和推论开辟了可能性,但是,还不能认为已经认识了放射作用对于免疫影响的机制。在这方面,还有大量的工作要做。这个问题的特殊意义和兴趣还在于:研究放射对免疫影响的机制问题,不仅对于了解放射病的发病机制和临床是重要的,同时也能使我们更深入地认识免疫的机制和本态。因此,电离放射对感染和免疫的影响问题,引起了放射生物学家、临床学家和免疫学家的重视。的确,也只有这三个学科的专家合作,才能期待在探讨这一问题的理论和实践方面做出更大的成就。

近年来,我国有愈来愈多的学者在研究这个问题。因此,把现有的资料做一般性综述的必要性就突出了。这对于设计实验时避免重复已经解决的问题和制订今后的研究规划都是重要的。但是,尽管国外文献中有一些综述性文章,苏联学者也作了一些简短总结,而这样较全面的综合性文献,不论我国或是外国,据我们所知,都还没有。本书的目的,就是在某种程度上填补这一空白。在本书中,既引用了文献资料,也引用了我们实验室(苏联医学科学院 Гамалея 流行病学微生物学研究所医用微生物学科放射生物学实验室)的一些实验资料。我们实验室的资料引用得比较详细,因为著者的许多结论,主要是根据自己的研究做出的。本书第一部分是 М. А. Туманян 教授执笔的,第二部分是 В. Л. Троицкий 教授执笔的。

本书所做的文献综述,绝不是已经收罗殆尽了,因为那样就将远远超越了本书所承担的任务范围。如果本书能够帮助读者熟悉电离放射对感染和免疫的影响问题,并能使读者获得这一问题现状的一般概念,著者将认为完成了自己的任务。

著者怀着非常感激的心情期待着一切对本书的批评和建议。

В. Л. Троицкий

М. А. Туманян

目 录

序言

緒論·····	1
第一篇 电离放射对机体感染的自然抵抗力的影响·····	3
第一章 受照射机体对感染的自然抵抗力的改变·····	3
第二章 受照射机体对感染的自然抵抗力降低的机制·····	13
第三章 放射性菌血症·····	19
第四章 受照射机体的潜在性感染·····	28
第五章 放射病抗菌疗法的实验资料·····	39
第二篇 电离放射对人工免疫的影响·····	57
第六章 受照射动物的抗体形成·····	57
第七章 电离放射对抗体形成的作用机制·····	69
第八章 在照射影响下机体全身反应性的改变·····	76
第九章 受照射机体的抗毒性免疫·····	87
第十章 小剂量多次照射时的免疫力·····	94
第十一章 关于电离放射对免疫的刺激作用问题·····	98
結束語·····	101

緒 論

电离放射对免疫的影响問題，早已成为多数科学研究的对象。1908年，就已发表了第一个X綫照射对免疫影响的著作。1945年以前，这一問題也还只有少数的专家注意，这些专家研究了X綫治疗时可能发生的不利影响，或者企图利用X綫照射去提高机体的免疫力。有些免疫学家对这个問題的兴趣并不濃，他們曾經企图用致死剂量的X綫照射对免疫力所产生的强烈影响，来解决形成免疫的机制問題。

这一問題的研究并未获得广泛的发展，因为由于当时技术条件的限制，研究者既得不到足够强度的照射源，也沒有足够准确的照射剂量的測量方法。

原子能的发现以及日内瓦和平利用原子能国际會議宣告了原子时代的开端，都說明了电离放射对人体的作用，不能仅仅視為在临床上用X綫或鐳射綫治疗病人时所遇到的并发症，更不能視之为X綫照射工作人員或制作发光材料工厂工人的少见的职业病了。

这些情况，就非常尖銳地提出了一个問題，就是电离放射对人体及其健康状态的影响，以及照射的遺傳后果問題。于是，放射生物学广泛地发展起来了，它的任务是研究电离放射对生物学系統的作用，并闡明这种作用的机制。放射卫生学作为一个重大的卫生学科发展起来了，它的任务是研究人的外界环境(空气、水、土壤)的放射性，而主要是研究机体的电离放射防护方法。

新的外照射源，如鈷源、 β 加速器、治疗某些疾病(主要是恶性肿瘤)时广泛使用各种放射性同位素的可能性、用放射性同位素做診斷——所有这一切，創造了一个广闊的、專門化的临床科学領域，因而临床放射学作为单独一門临床学科划分出来是恰当的。

我們所感兴趣的微生物学和免疫学領域里也发生了同样的过程——在科学中形成新的发展。

在目前，把放射微生物学和放射免疫学当做微生物学和免疫学的单独学科来談論，是否恰当呢？

凡是有它自己的任务、方法和內容的科学領域，都可以認為是科学的单独学科。摆在放射微生物学和放射免疫学面前的任务的特点和特色是什么呢？在放射微生物学面前摆着两个主要任务：(1)研究和寻找电离放射杀菌作用的途徑；(2)研究和利用电离放射作为影响微生物变异的强力因素。

自从能够利用放出 γ 射綫的放射性鈷和得自原子反应堆的放射性核裂变碎片(它也是强大的 γ 射綫放射源)以后，第一个任务就已成为现实了。此外，目前已經能够获得每分钟50,000倫即每小时3,000,000倫剂量水平的强大放射源，用它来照射各种大体积的物体。

研究电离放射对生活机体变异性的影响，就可以提出放射遺傳学問題。放射遺傳学不仅仅和生物学中最有兴趣而困难的学科——遺傳学有关，同时和射綫对生活細胞作用的精确机制問題，首先是与靶子理論也有关系。靶子理論是根据射綫对微生物細胞的作用的研究中所获得的实验資料而提出来的。和放射遺傳学有关的，还有溶素形成問題。

現代研究射綫对細菌变异性影响的特点不外是：放射本底的不断增大，有可能在現

在或将来引起人、动物和植物的某些遺傳学上的改变。不言而喻,这与微生物的关系更为重大,微生物在地球上的数量要比其它一切生活有机体多得多。

放射免疫学的任务是研究电离放射对傳染和免疫的影响和这种影响的机制,并探討防制放射病时并发傳染病和免疫力受到破坏的方法。这些任务的特点是:机体抵抗力的破坏和放射性損伤对机体作用的总和有关。评价这些作用时,一方面必須分析机体在射线影响下所发生的最复杂的变化,另一方面要分析引起这些作用的物理因素。

这样一来,不論是放射微生物学或放射免疫学都有它独特的任务,这些任务与微生物学和免疫学的任务有所不同。

上面所說的关于放射微生物学和放射免疫学的任务、方法和內容,使我們有充足的理由說,这两个知識領域可以看做是科学的单独学科。这种見解是恰当的;不仅仅因为問題具有现实性,同时还因为迫切地需要形成新型的具有可靠的專門知識的微生物学家和免疫学家队伍(也許这是主要的)。

随着物理学和技术的发展,原子能在人类社会中将要取得愈来愈重要的地位。核能的和平利用,要在人类生活中引起巨大的变革,这种变革非蒸汽和电气的发现所可比拟。在这个問題上,可以回想一下 И. В. Курчатов 院士在第十次苏联共产党代表大会上关于掌握热核反应的实验利用方面所說的話:“这个最困难而庄严的任务的解决将使人类永远解除关于地球上人类生存所必需的能源儲藏的顧慮”。

原子能的发现,給医学提出了两个任务:(1)利用核能和人的疾病作斗争;(2)探索可靠的使人类免受射线有害作用后果的防护手段,这不仅仅是任务問題,而是头等重要的責任問題。放射微生物学和放射免疫学在解决这个光荣的任务中負有相当重要的責任。

本书是闡述放射免疫学問題的。在本书里,将闡明决定这一学科內容的基本問題。在叙述一开头,把讀者注意力引向的絕大多数研究工作就是針对着射线对免疫的影响問題,因为这种照射是公认的外照射模型。在第二篇的十章里則对于各种不同照射的比較生物学作用和照射强度的意义問題,做了某些討論。內照射的作用亦即体内放射性物质的作用,則叙述得較少。

此外,必需使讀者注意到多次小剂量电离放射的作用,这些研究工作做得不多。还需要做大量的在各式各样的慢性照射条件下的实验工作,以便闡明一般規律,这些規律虽然在一次大剂量照射作用对免疫的影响問題上是已知的了。因此,从上述所談的內容看来,这一領域对实践有着重大的意义。

至于說接近或等于容許剂量的长期小剂量照射对免疫的影响問題,虽然根据前面所說的情况看来,有其研究的特殊重要性,但还没有这个問題的实验資料。

第 一 篇

电离放射对机体感染的自然抵抗力的影响

第 一 章

受照射机体对感染的自然抵抗力的改变

研究放射病的发病机制和治疗时,必须考虑到电离放射对免疫力,特别是对自然免疫力的抑制作用。

目前已有的关于电离放射对自然免疫力影响的大量文献,可以分成不相等的两部分:大部分已发表的文献,确认受照射动物对传染的自然免疫力是降低的。有少数的文献则是研究自然免疫力降低的机制的。

不论是以前的或晚近的著作里,许多学者证明,各种不同的动物在照射的影响下均发生由肠道正常菌丛的细菌所引起的菌血症(Chrom, Miller 及其同工, Bennet 及其同工, Smith, Gonschery 和 Marston, Hammond 及其同工, Bradner 以及其他, Киселев, В. Л. Троицкий 和 М. А. Туманян, В. Ф. Сосова, Р. В. Петров)。发生的自家感染过程对照射后的死亡率有重大的影响,大大地缩短了动物的生存期限,加重了放射病的经过。

根据我们的资料,当用 X 射线给家兔照射 100 伦琴,在通常动物不发生死亡的情况下,就已产生了菌血症。将照射剂量加大时,发生菌血症的动物数量更多,时间来得早而且也比较强烈。Smith, Gonschery 和 Marston 的著作里列举了受照射小白鼠血液培养阳性率和照射剂量大小之间关系的资料。照射剂量为 400 伦琴时,血液培养阳性率仅为 8%;剂量为 625 伦琴时,阳性率为 57%;剂量为 550 伦琴时,则为 76%。从血液中分离出来的细菌,通常是小白鼠肠道的正常菌丛中的细菌。作者强调了这样一个事实,从血液中分离出细菌的那些动物的平均生存期间,比血液与脾脏培养阴性的小白鼠明显地短。在广岛和长崎因原子弹爆炸而死的人中常常发现菌血症的征候(Hempelmann L. H., Lisco H., Hoffman J. G.)

为了证明受照射动物对非病原菌的感受性是否增高,有些学者曾给遭受射线照射的动物体内注射实验动物肠道中正常菌丛的各种代表菌(Schechmeister 和 Bond, Schechmeister, Paulissen 和 Fichman, Hatch 及其同工, Marson 等人, Silverman 及其同工, Hemond 及其同工, В. Н. Сиверцева)。著者们确定,给受亚致死剂量 X 射线照射的小白鼠皮下和腹腔内注射大肠杆菌时,受感染的小白鼠与同样受照射而未受感染的小白鼠比较起来,其死亡率大大增高(Schechmeister 和 Bond, Сиверцева)。当给受 400~450 伦琴照射的小白鼠在照射后三天,静脉内注射变形杆菌时,动物 100% 死亡。但未受照射的小白鼠注射了肠道菌丛的变形菌,并未引起死亡:所有受感染的小白鼠都活下来了(Hatch 及其合作者)。给未受照射的小白鼠血中注入细菌(2~5 百万)时,在注入后的第一天,细菌数量就已显著减少。在以后几天里,根据计算每毫升血中仅含有几百个细

菌,到感染后第11~12天,則血液里已經完全沒有細菌了。在未予感染的受照小白鼠,在受照射后十天以內看到有菌血症者較少,在這些天內以及菌血症发生期間,从受照小白鼠血液中培养出来的細菌,就是从腸道进入血行的。这些細菌通常是小白鼠腸道的正常菌丛:变形杆菌、不能鉴定的鏈球菌、有时为綠脓杆菌。既受照射又受感染的小白鼠,就未看到注入血液中細菌数量的减少,和受照射而未进行感染的小白鼠一样,其菌血症的发生是由于腸道正常菌丛侵入而引起的。

由此可見,在照射致死剂量之后,給小白鼠靜脉內注入变形杆菌时,可使其死亡率增高,并且照射后的平均活存期間縮短。

Marston 等用X綫給小白鼠照射了475倫琴(在其实驗中,这个剂量在照射后28天內引起8%受照射动物死亡),在照射后經過三天,給这些小白鼠皮下注入細菌,此等細菌对于未受照射的小白鼠通常不引起任何疾病,亦不引起死亡。注入的細菌有金黄色葡萄球菌 ATCC№ 9996、变形杆菌 Kf-7、从 Kouffman 氏實驗室得到的普通变形杆菌、从人体分离出来的 α -鏈球菌 II 和 5 株从受照射小白鼠血中分离出来的細菌。研究証明,用X綫照射475倫琴时,就能使动物对傳染的敏感性增高,而引起受照和感染动物死亡的百分比,也比未受感染的动物来得高。

Hammond 及其同工为了評價受照动物对傳染的感受性問題,給受X綫照射550倫琴的小白鼠在照射后2小时、5天、11天,向胃內注入綠脓杆菌。他們看到,照射后迟些时候感染的小白鼠,对傳染的感受性比較高。例如,在照射后两小时注入細菌而得菌血症的小白鼠。在20天內死了20%;照射后5天感染者,到第9天就死了50%,照射后11天感染者到第二周末死亡70%。根据这些資料,著者得出結論:在照射后的晚期对傳染的感受性比較高的原因,是由于机体抗傳染的一切防御机制受了損伤。

从前,当被照射的对象所受的X綫的剂量值还不能准确判断的时期,Lawen(1909)在一篇著作中就已詳細地从不同的观点分析了电离放射对傳染和免疫的影响問題。著者观察到,先用X綫照射,然后用化脓葡萄球菌或弱毒炭疽杆菌感染的家兔、小白鼠和大白鼠,其死亡較单給照射或单給感染的动物要早得多。通常是,既受照射又給感染的动物全部死亡,但另外兩組(单給照射或单給感染)的死亡率就較低或动物完全不死亡。那个时候,著者就已做出了結論:事先用X綫照射的动物对細菌性傳染的抵抗力降低,这表现在受照射动物傳染过程的持續時間大大縮短,以及受照射动物用通常不会引起死亡的小量細菌感染时全部死亡。

我們的實驗就可以作为在电离放射的影响下机体对傳染的自然抵抗力降低的例証。我們研究了外照射(X綫)和內照射(磷和碘的联体放射性同位素)对于家兔和小白鼠抗痢疾和伤寒的自然抵抗力的影响。大家熟知,家兔和小白鼠不論对伤寒或痢疾,均具有天然的抵抗力;甚至注入的大量痢疾杆菌,也很快地在这些动物体内死亡。只有用极大量的細菌注入血中或腹腔內时,才能引起家兔和小白鼠死亡。在这种情况下,实验动物是由于中毒而死亡的,当将很大量的細菌注入动物体内时,菌細胞被破坏,于是放出了大量的內毒素。

伤寒杆菌經口給家兔和小白鼠注入时沒有致病性,若非經口感染(毒力相当强时),則引起与人的伤寒相差甚远的致死性敗血性疾病。实验証明,用X綫照射小白鼠时,能降低其对痢疾(图1)和伤寒(图2)的抵抗力。在实验过程中,测定了小白鼠在受照射400倫

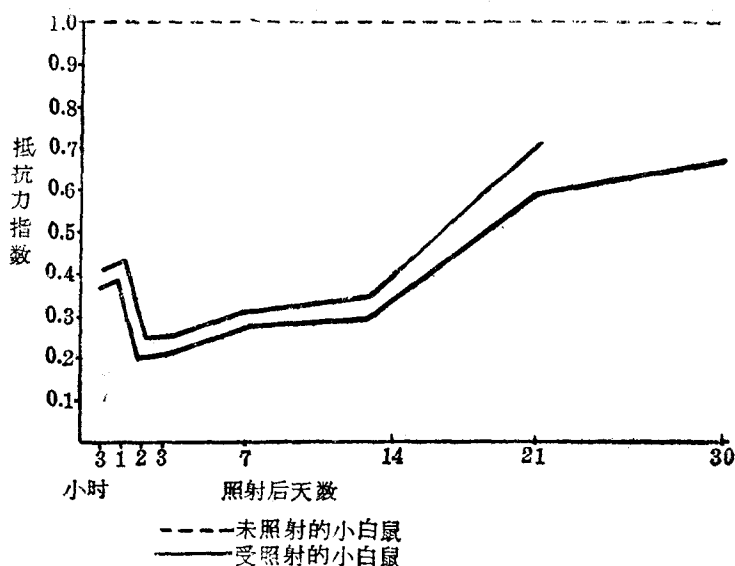


图1 X线照射对小白鼠抗福氏痢疾杆菌抵抗力的影响

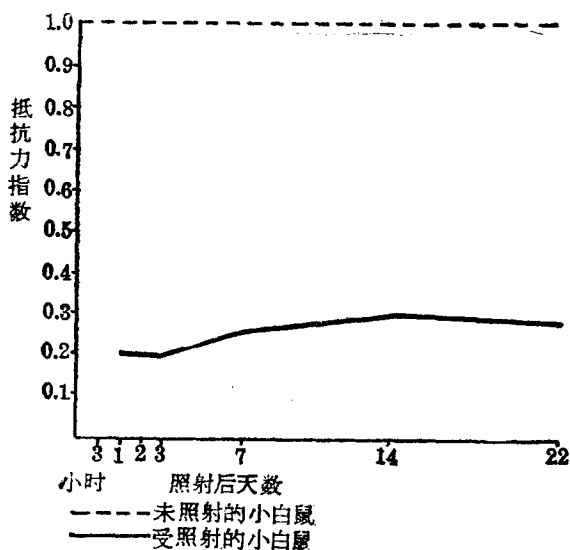


图2 X线照射对小白鼠抗伤寒杆菌感染的抵抗力的影响

照射后的不同时期中腹腔感染时活的痢疾和伤寒杆菌的 LD_{50} 。对未受照小白鼠，痢疾杆菌的 LD_{50} 平均为 5.3~5.5 亿菌细胞，对受照小白鼠为 1.3~1.4 亿菌细胞。因此可见，自然抵抗力指数（受照动物的 LD_{50} 和未受照动物的 LD_{50} 之比）降低到 0.24~0.26。对未受照射小白鼠，伤寒杆菌的 LD_{50} 平均为 3,200 万菌细胞，对受照动物为 550 万菌细胞。自然抵抗力指数在此情况下降低到 0.18。同时也阐明了对痢疾杆菌抵抗力的降低，特别明显地表现在照射后的前两周里。在第三周，自然抵抗力指数已开始回升。对伤寒杆菌的自然抵抗力指数，在整个观察期间（三周）内未超过 0.3。对痢疾杆菌的自然抵抗力开

始恢复比較快的原因，可能是小白鼠对伤寒杆菌的自然抵抗力远較对痢疾杆菌的自然抵抗力为低。

用放射性同位素注入体内的方法实施内照射，也能使动物对傳染的自然抵抗力降低。給小白鼠輸入 50 微居里的放射性磷 (P^{32}) 时，到第 18 天，其对福氏痢疾杆菌的自然抵抗力指数降低到 0.3。后来，在第四周末，小白鼠对痢疾杆菌感染的自然抵抗力已恢复到正常的水平(图 3)。应当指出，在我們实验中，于 15 天内引起 50% 动物死亡的放射性磷的剂量是 200 微居里。50 微居里的剂量(給小白鼠注射是为了測定磷对小白鼠抗痢疾杆菌的自然抵抗力的影响)，在 15 天内引起 20% 左右的动物死亡。

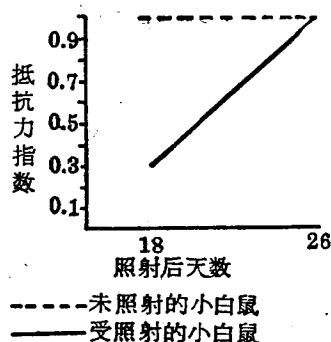


图 3 内照射(P^{32})对小白鼠抗福氏痢疾杆菌的抵抗力的影响

給小白鼠注射 50 微居里的放射性碘 (I^{131}) 时，到第 5 天，小白鼠对宋内氏痢疾杆菌的自然抵抗力就已降低了。到第 15 天，抵抗力指数已下降到将近 0.1。一直到注射放射性碘后的第 35 天，小白鼠对痢疾杆菌的自然抵抗力才恢复。給小白鼠注射两次少量的放射性碘(每次 25 微居里)时，也能使小白鼠对痢疾杆菌的自然抵抗力降低，但其降低程度較弱，时间也較短(图 4)。不論注射放射性碘或注射放射性磷后，小白鼠自然抵抗力降低的最低限度，见于放射性物质注入机体后的第三周。这些实验証明，本来对人的腸道傳染病病原体具有非常明显的先天免疫力的动物，在受照射后，对这些病原体的自然抵抗力就降低了。动物对这些傳染病的自然抵抗力虽然降低了，但它們既不患痢疾，也不患伤寒。自然免疫力的破坏，就导致小白鼠发生非特异的中毒敗血性疾患而死亡。因此，給受照射家兔經口感染痢疾杆菌的实验有很大的意义。用这样的途徑感染时，能够闡明在理論上有极重大意义的问题：家兔对痢疾感染的自然免疫力究竟仅仅是因为机体具有迅速而彻底地清除这些細菌的自净能力呢，或者还因为家兔的組織与細胞对痢疾杆菌的毒素沒有感受性，与缺乏对人的痢疾所特有的病理形态学和病理生理学变化的反应能力呢？

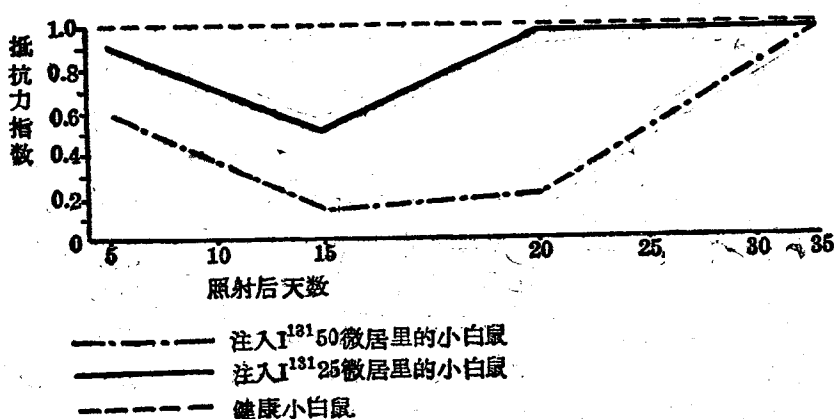


图 4 内照射(I^{131})对小白鼠抗宋内氏痢疾杆菌感染的抵抗力的影响

給家兔照射 800 倫琴 X 綫后，在不同时期(照射后第 1 天到 21 天)經口感染福氏痢疾杆菌(500 亿菌細胞)。給未受照射的家兔經口感染同样量的痢疾杆菌时，未引起临床上

明显的病象和带菌状态。只是在感染后的头一天，有时在粪便中发现痢疾杆菌。而受照射的家兔，在感染后见到长期排菌。在活存的家兔里，这种带菌状态在某些情况下甚至持续5周。排菌时，大部分伴有明显的病理症状：带粘液的腹泻，有时还带血(图5)。在病理切片上证明，在受照射的家兔的内脏和肠中，全都有痢疾杆菌。

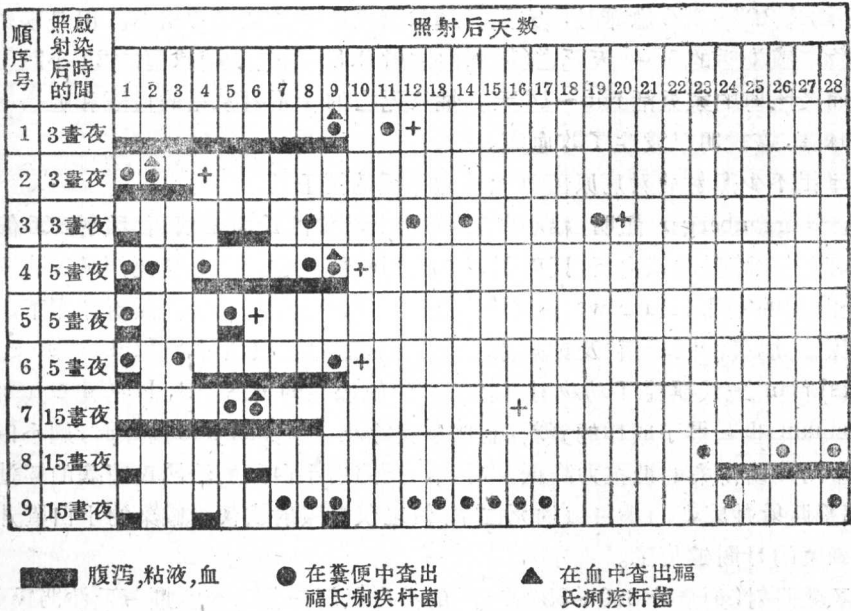


图5 800 倫琴X綫照射对家兔抗痢疾的自然不感受性的影响

由此可见，受X綫照射的家兔，不仅能发生某些痢疾的临床症状，而且还长期排菌，证明在受照射动物体内长期保存着痢疾杆菌。从实验可以看出，家兔对痢疾的自然免疫力，首先是由于机体迅速清除痢疾杆菌的自净作用。如果痢疾杆菌在家兔体内得以存留，那它就表现出特异的致病作用，从而引起对痢疾没有感受性动物的肠道的病理反应。

根据文献资料，还知道当动物受放射性物质内照射时，机体对传染的抵抗力亦降低。例如，给受钋或放射性钍损伤的小白鼠用肺炎球菌感染时，见到迅速发生败血症，并有比只感染肺炎双球菌或仅有内照射的小白鼠更多的死亡(И. А. Пигалев)。

根据 Corper 以及 Corper 和 Chovev 的资料，放射性钍对豚鼠的实验性结核没有影响。在放射性钍的作用下，小白鼠的肺炎球菌性感染和由溶血性链球菌引起的感染的经过却是比较严重的。这些实验资料也由 Brands 的下述观察所证明。为了治疗甲状腺肿给病人输入了大量的放射性碘；当进行与主要疾病无关的外科手术时，病人由于隐性传染的激化，发生了严重的败血症而死亡。机体无力制服传染病，因为在注入的大量放射性碘的作用下，机体的自然防御机制已被破坏，对传染病的抵抗力已降低了。

在1913~1940年间的一些著作中曾指出过：给事先用X綫照射过的动物感染致病细菌时，照射本身对动物抗传染的抵抗力或则没有影响，例如对脊髓灰质炎病毒(Kolmer等, 1937)，或则甚而增高对某些传染病的抵抗力。例如，Manoukhine (1913) 给恒河猴和 Циномонг 猴皮下感染结核杆菌，并在脾区进行局部照射(剂量为1 H^①，在长时间内

① 1 H大約相当于125或200 倫琴的剂量。

每2~3天照射一次或每5~6天照射一次)时,于感染后的第39天、59天、80天和90天,仅在肝、脾和肺中见到个别的小的结核灶(切片材料)。然而所有没有照射的猴子,在感染后经过34~37天死亡,并出现局部结核病变(在注入结核杆菌部位)和全身性结核病。

根据 Bass 和 Jaroschka (1928)二氏的资料,在家兔腹部三分之一部位进行局部照射,剂量平均为325~350 倫琴时,家兔对鏈球菌性傳染的抵抗力增高。但是未受照射的对照組动物在感染后的1~4天死亡(靜脉內注射0.5~1 毫升鏈球菌的24小时腹水肉湯培养物),而受照射的家兔活到5~14天。惟从死亡的受照射家兔的血液和脏器等中,仍能培养出鏈球菌,这说明已发生了敗血症。

还能举出不少照射后对病原菌的抵抗力降低的例子。

例如, Guggenberger 証明,給小白鼠(布雷斯劳沙門氏菌帶菌者)照射300 倫琴的剂量时,則細菌突破脏器等进入血行,因而引起受照动物的死亡。受亚致死剂量X綫照射的豚鼠,发生全身化的霍乱(Burrows 及其合作者)。在亚致死剂量X綫照射作用下,研究小白鼠对病原菌(腸炎沙門氏菌)及非病原菌(大腸杆菌)的敏感性时, Schechmeister、Paulissen 和 Fishman 三氏确定了动物对这些細菌的敏感性的增高。B. Н. Сиверцева 和 Б. А. Чухловин 也获得了同样的資料,証明事先給小白鼠照射500 倫琴时,則小白鼠对布雷斯劳氏沙門氏菌傳染的抵抗力降低。后来,受照射小白鼠的沙門氏菌病的经过是比较严重的,即受照射并感染的小白鼠的死亡率,较之仅受照射或仅受感染的小白鼠升高了,机体清除細菌的时间延长了。

給受X綫照射(剂量为300~350 倫琴)的小白鼠經口輸入布雷斯劳氏沙門氏菌、大腸杆菌和C群鏈球菌时,也能看到动物对傳染的抵抗力降低。此时,抵抗力的降低表现在受照射并感染的小白鼠死亡率的增高上。根据 Perkins 及其合作者的資料,感染的时间对受照小白鼠的死亡率没有影响。在照射后的第1、3、5天感染或在照射后第6和第26天之間感染,动物的死亡数都是一样的。

但是应当注意这样一个事实:受X綫照射的动物对傳染病抵抗力降低的程度,和細菌的毒力有着頗大的关系。例如, Stadler 和 Gowen 确定, X綫照射能使小白鼠对所有鼠伤寒沙門氏菌株(C、Z、K、Q、Ba)的先天抵抗力的一般水平降低,动物的死亡百分比依其感染了什么样的菌株而定。

对小白鼠进行局部照射,和全身照射时一样,也使小白鼠对傳染的抵抗力降低,但其降低程度較弱。如果在感染前系照射了头部,則感染后动物絕大多数死亡。照射其它部位(胸部、四肢或同时照这二部位)时,感染的小白鼠死亡数就較少。

在我們的实验中,用不同剂量的X綫照射时(150~750 倫琴),看到猴子潜在的慢性痢疾被激化,轉变成临床上明显的急性痢疾。在不同剂量(从非致死剂量到絕对致死剂量)的X綫一次全身照射的影响下,猴子的潜在性慢性痢疾的活动化是自然生活条件下对该傳染敏感的动物对傳染自然抵抗力降低的結果。

象这样的潜在的慢性痢疾的活动化,也見于在数月內用小剂量(每天5 倫琴)多次照射的猴子(Э. К. Джикидзе 的实验)。我們給猴子經口人工感染福氏痢疾杆菌时,也观察到在照射影响下猴子对痢疾的自然抵抗力降低。从我們的研究和同事们(Сухумск 医学生物学工作站傳染病病理学实验室)的研究中,很好地知道了,給猴子經口人工感染很

大剂量(800~1,000 亿菌细胞)的福氏痢疾杆菌时,并不引起发病,此时仅仅产生一时性的带菌状态。如果在照射前数小时或在照射前,给猴子经口感染仅仅 100~200 亿福氏痢疾杆菌时,则猴子发生长期的严重的带菌状态,以及急性痢疾所特有的临床症状(频繁的稀便,粪便中有粘液和血)。此时猴子体内的痢疾杆菌侵入血行,从血中可以分离出来。在照射前感染并患了痢疾的猴子,通常较之单有照射的猴子死亡快得多。解剖患有痢疾的猴子时,在放射病的背景上,证实有白喉样出血性溃疡、出血性小肠结肠炎的素质以及一系列其它病变。死于放射病而不合并痢疾的猴子,在肠道中看不到痢疾所特有的病理形态学变化。Л. А. Яковлева、Б. А. Лапин、С. С. Пекерман 以及其他作者,研究了猴子在放射病的背景上患副伤寒和其它传染病的临床经过特点,也证明了受照射猴子对传染病的抵抗力降低,表现在传染过程严重而持久和具有再发的倾向。

由此可见,所列举的许多研究资料证明,动物对肠道传染病的自然抵抗力是降低了。这种降低是与照射剂量的增大相平行的。此时见到传染病的全身化、潜在的慢性传染病变成临床上明显的急性病型、受感染并照射的动物的生存时间缩短,死亡率也比受照射而不感染的动物增高。

在用亚致死剂量的 X 线照射时,看到象小白鼠假结核病和大白鼠肺疾患这些潜在传染病的活动化(Schechmeister)。在照射的影响下,豚鼠的潜在的肺炎也见到活动化。饲养在动物笼中的豚鼠有潜在的肺炎球菌性传染(B₁₂ 株肺炎双球菌)。给此等豚鼠照射 425 伦琴时,即可在心血、肺和其它脏器中发现肺炎双球菌(Kerlof)。

应当指出,肺炎是放射病的最常见并发传染病之一。Clapper、Roberts 和 Mede 为了研究电离放射对小白鼠肺炎球菌性传染的影响,在给小白鼠照射亚致死剂量(350 伦琴)的 X 线后,皮下注射了Ⅲ型肺炎双球菌的悬液。作者们并未看到受照射动物和未受照射动物血液中出现细菌的时间有重大的差别。不论是受照射动物或未受照射的动物,均在血液中出现细菌后经同一时间(25 小时)而死亡。

根据这些作者(Clapper 和 Mede)在另一篇报导中所列举的资料,则看到在照射后第 3 天感染时,在受感染小白鼠和未受照射的对照小白鼠血中出现细菌的时期有显著的差别。在照射组小白鼠里,在注射肺炎球菌和血中发现肺炎球菌之间的时间,较之未受照射的小白鼠组缩短。当照射后第 6 天给小白鼠进行感染时,在受照射的动物组里,也看到感染和血中出现细菌之间的时间缩短,但是,从血中出现细菌的时刻算起到动物死亡为止的时间,却是增加了。

П. Н. Киселев 及其同工们(1957)用 200~700 伦琴剂量的 X 线照射家兔和大白鼠后,研究了动物的实验性葡萄球菌肺炎,证明发生的传染病对放射病的经过和转归的影响很大。受照射动物发生了肺炎,但未受照射的对照动物未发病。

Schechmeister 及其合作者曾试图阐明受照射小白鼠对普疫链球菌(Streptococcus zooepidemicus)空气传染感受性增高的原因。根据这些学者的资料,应当认为受照射小白鼠对传染的感受性是增高了,并在亚致死剂量的 X 线照射后第 15 天达到最高峰。到此时期,受射线作用的小白鼠的感受性,比未受照射的对照小白鼠对传染的感受性增高四倍。到照射后一个月末,动物对传染的自然抵抗力趋于正常。作者们并未能根据自己的实验阐明对传染的感受性增高的原因。他们得出的结论是,所观察到的现象看来是很复杂的,为了阐明此种作用机制,还需做更多的研究。

这些作者还用了大群大白鼠来研究照射对自然的地方性肺傳染病的影响。所进行的实验是很有趣的,証明受照射动物体内寄生的細菌的毒力并未增长,用从受照射动物分离出来的細菌給未受照射的新生大白鼠經鼻感染时,并未引起动物发病。将小白鼠放到以往放过患病大白鼠的籠中,也沒有发生傳染。但是受照射动物的死亡率是相当高,以至不能測定30天內的LD₅₀。这些研究也得出一个很重要的实际結論,在研究电离放射对机体的生物学作用的实验中,必須使用絕對健康的、沒有潜在慢性傳染病的动物。否則,将看到傳染的激化,即潛在的傳染变成临床上明显的病型。在这种場合下,动物因极小剂量的照射很快死亡,而沒有傳染的健康动物則不然。

研究电离放射对局限性傳染的影响时,也做出了結論,不論在感染前或感染后照射400倫琴的小白鼠,其百日咳傳染过程迁延了,促进了傳染病的全身化,动物对百日咳內毒素的抵抗力降低了(Б. Н. Софронов)。

研究电离放射对流感的影响时,也証明了,受射綫照射的机体对流感的抵抗力降低。根据 Bentler 和 Gezen 的資料,照射能促进小白鼠潛在的流感轉变成明显的流感。

受照射的小白鼠机体对流感病毒抵抗力的降低表现在:肺中病毒的量增加,肺中病毒生存的时间延长,用致病性低的流感病毒株感染时肺中也发生肺炎病灶。所有这些均不見于未受照射的动物。还有一个情况必須指出,在照射并用流感病毒感染的动物肺中的重型病变,要比仅感染流感而未照射的小白鼠多見一倍(В. Н. Сиверуева, А. А. Сморodinцев, С. П. Петерсон 和合作者, В. П. Эмайкина 和 О. П. Лебедева)。

不同品系的小白鼠对乙型流感病毒以及对其它嗜肺病毒的感受性的研究,也是有意义的(de Gara 和 Furth)。在經鼻感染前24~48小时,給小白鼠做剂量为300倫琴的全身照射,使所有品系的小白鼠对少量乙型流感病毒和其它嗜肺病毒的感受性大为增高。

給家兔做局部照射时,其皮肤傳染病經過的研究資料,也証实了在照射的影响下,动物对傳染的自然抵抗力降低。用溶血性鏈球菌和葡萄球菌引起实验性皮肤感染时,照射能使皮肤損害增大,使坏死經常出現,使細菌从皮肤病灶扩侵力增强(Angevine 和 Tuggle)。

受照射小白鼠(剂量从50~500倫琴)对真菌皮炎芽生菌(*Blastomyces dermatitidis*)和白色念珠菌(*Candida albicans*)、对 Koxakie 病毒以及对脊髓灰質炎病毒的感受性也增高(Friedman、Werder、Roth 等)。

当照射和考的松(Cortisone)联合作用于机体时,看到机体对細菌性因子,或概括的說,对病因影响的先天抵抗力,受到相当严重的损伤。当照射并同时給与考的松时,机体对于感染、傳染的发展和經過以及細菌的繁殖的敏感性,是如此明显地增高,以至于能迅速地对傳染病做出诊断来。根据作者的意見,注入了考的松的受照射动物感染时能够迅速诊断傳染病这一点,能在实践中运用。

虽然照射使动物对白色念珠菌傳染的感受性比之注射考的松高,但当X綫和考的松同时作用时,后者毕竟还是作为协同药而起作用的。用X綫照射并同时給与考的松的小白鼠,可用来做念珠菌病的诊断和实验研究(Roth、Friedman 和 Siverton)。

研究受亚致死剂量X綫照射的小白鼠对有毒鼠疫杆菌培养物的感受性的改变,是有相当大的意义的(Silverman 及合作者)。細菌学研究証明,当将活鼠疫菌苗給小白鼠皮下注射后12天內,能从某些小白鼠脾中分离出无毒的鼠疫杆菌株。在受照射的小白鼠体

內，則在更晚的时期尚能分离出疫苗菌株来。在此等小白鼠体内，除了从局部淋巴結、肝和脾中分离出无毒鼠疫杆菌株之外，也培养出腸道正常菌丛的細菌。受照射并注射无毒鼠疫杆菌的小白鼠，要比仅受感染而未受照射的小白鼠死亡得多。受照射并感染的小白鼠死亡較多的原因，并不是无毒鼠疫杆菌在受照射小白鼠体内繁殖时增强了毒力或者获得了毒力，而是在于受照射小白鼠对細菌內毒素的感受性增高了。根据这些学者的資料，受照射的小白鼠可因少量破伤风或白喉毒素而死亡，而未受照射的动物則否。

Adler 和 Schechmeister 专门研究了在亚致死剂量的X綫照射作用下，动物对腐敗梭状芽胞杆菌(*Clostridium septicum*)毒素的感受性的改变。实验証明，受照射的小白鼠对毒素的感受性，同未受照射的动物比較起来有明显的增高。在注射腐敗性梭状芽胞杆菌毒素时，为了預防受照小白鼠死亡，要比未受照射的小白鼠使用更多量的抗毒素(多一倍)。为了預防受照射的动物免受毒素的作用而需增加抗体量的原因，是因为受照射的小白鼠对这一毒素的感受性增高了。

П. Н. Киселев 和 Е. В. Карпова (1956) 用破伤风毒素和产气荚膜杆菌毒素做实验时，也获得了同样的結果。受照动物对毒素的感受性增高和照射剂量的大小成正比的关系，并在照射后保持3~4周。

Р. В. Петров (1957)关于在 γ 射綫作用下，动物对厌氧菌傳染病的自然抵抗力降低的資料，証实了上面援引过的 П. Н. Киселев 的研究。

在我們实验室中 И. М. Гончаренко 所做的实验証明，照射了200倫琴的豚鼠和沒有照射的豚鼠对产气荚膜杆菌芽胞培养物的感染敏感性有明显的差別。若注入0.2、0.1、0.05毫升的产气荚膜杆菌芽胞培养物时，48小时后，照射組豚鼠中各只有一只动物活存，而注射更大剂量——0.3、0.5、0.8和1毫升时，沒有一只动物活存下来，但在未照射組的豚鼠中，只有在注射0.8~1毫升芽胞培养物时，才各有一只动物死亡(图6)。

А. С. Шевелев 关于照射对土拉杆菌菌苗菌株感染的影响的研究，有着重大的意义。

动物组	实验方法	动物数	注射培养物量(毫升)	死亡			活存数	动物状态
				24小时后	48小时后	計		
照射組		10	0.05	8	1	9	1	
		5	0.1	4	0	4	1	
		6	0.2	5	0	5	1	
		6	0.3	5	1	6	0	
		6	0.5	5	1	6	0	
		5	0.8	5	1	6	0	
		6	1.0	6	0	6	0	
未照射組		10	0.05	0	0	0	10	正常
		4	0.1	0	0	0	4	正常
		4	0.2	0	0	0	4	正常
		4	0.3	0	0	0	4	正常
		4	0.5	0	0	0	4	水肿
		4	0.8	1	0	1	3	水肿
		4	1.0	0	1	1	3	水肿

 感染或注射毒素
  照射

图6 用X綫照射的豚鼠对产气荚膜杆菌感染的抵抗力

作者在他第一篇报告中，提出了在放射病条件下小白鼠对土拉杆菌菌苗株的感受性改变的資料。在用X綫照射后的不同时间里，給受照射动物皮下注射从干燥土拉杆菌菌苗(苏联医学科学院 Н. Ф. Гамалея 流行病学微生物学研究所制)中分离出的菌苗菌株的二昼夜培养物(50,000 菌細胞)。未感染的对照小白鼠，照射374 倫琴时，通常未引起死亡。未照射的对照小白鼠，用上述量細菌感染时，引起8~15%的死亡，而在死亡动物的脏器印迹标本中只在很少数情况下发现少量的土拉杆菌。沉淀反应經常为阴性。在受照射动物中，看到对土拉杆菌菌苗株感染的自然抵抗力受抑制。結果，受照射动物的死亡要比未受照射者多好几倍。此时，在死亡小白鼠中，可看到土拉杆菌在內脏特别是脾中大量播散，鏡檢印迹标本时可以发现大量的細菌，同时与抗土拉杆菌血清作沉淀反应时，获得明显的阳性結果。

受照小白鼠对土拉杆菌菌苗株感染抵抗力的降低，在照射后的前三天内表現最为明显。在注射菌苗株的情况下，在照射后第7~10天，免疫力的抑制表現得相当弱。看来，这是因为細菌在机体內的蓄积达到最高限度需要一周左右的时间。在照射后的前几天感染时，到放射病的症状发展到頂峰时，細菌蓄积也达最高点；在照射后第7~10天注射土拉杆菌菌苗株时，細菌蓄积的最高点和机体被照射所破坏的正常防御机能已开始恢复的时期相符合。由此可見，当放射病的症状发展到最高点的时刻，正是小白鼠对土拉杆菌菌苗感染的自然免疫力最低的时刻。

在射綫影响下动物(雛鸡)自然免疫力的降低，也見于由疟原虫类 *Plasmodium galinaceum* 和 *Plasmodium lophurae* 所引起的傳染病(Taliaferro 和 Simmons)。照射能使大白鼠雛虫病的經過变严重。但照射对大白鼠的潜在雛虫病沒有影响，此时看不到潜在傳染的激化(Naiman)。

在电离放射作用后自然抵抗力降低的現象，曾被用来获得大量的普氏立克次氏体，以制备福尔马林疫苗。将立克次氏体培养在受全身照射600 倫琴的大白鼠体内(Zinsser 和 Castaneda)。刘秉阳及其合作者使用受照射小白鼠做了同一目的工作——使流行性斑疹伤寒立克次氏体在感染的小白鼠組織中高度繁殖。当用不同剂量的X綫(100~500 倫琴)照射鸡胚时，鼠型斑疹伤寒立克次氏体(*Rickettsia mooseri*)在感染后24或48小时便在鸡胚中大量繁殖(Greif、Chiga 等)。作者认为，鼠型斑疹伤寒立克次氏体在鸡胚中迅速而大量的增殖有重大的实际意义，可用于制备疫苗以及在照射的鸡胚中培养細胞內寄生物。而細胞內寄生物在未受照射的鸡胚中通常是不发育的。

在本章中所列举的許多学者的大量資料以及我們的研究，証明了在电离放射影响下各种动物对各种微生物的自然抵抗力降低了。动物对傳染的自然抵抗力的降低，是电离放射对机体一次作用的恒定的后果，不論大剂量或不引起动物死亡的剂量均如此。这种对傳染抵抗力的降低，将引起放射病的并发傳染病，而傳染則加重放射病的經過，并在頗大程度上决定放射病的轉归。

第二章

受照射机体对感染的自然抵抗力降低的机制

許多研究放射作用对傳染和免疫影响的研究工作者，曾试图根据某一个事实去解釋动物在照射影响下对感染的自然抵抗力降低的机制。但是任何一个孤立的、同受照射机体内发生的其它現象割裂开来的事实，都不能够解釋受照射动物自然免疫力降低的机制。

引起受照射机体对感染的抵抗力降低的原因有下面这些：末梢血液中白血球数量减少、骨髓和淋巴組織成分的活动性抑制、抗体产生抑制、固定的和游走的吞噬細胞的活动性改变、局部的組織免疫力改变，所有这一切都是由于淋巴屏障受損害、肝和脾的屏障作用受損害、組織蛋白变性、血清的正常杀菌性能改变等等的結果而造成的。

在以往的X綫对机体影响的許多实验研究中，已經証明了实验动物在X綫照射后血液中白血球总数降低而出現白血球减少症；白血球减少症是血液中白血球（主要是淋巴球）破坏和造血器官白血球产生减少的結果。甚至在由于給动物注射核酸和松脂溜油而引起白血球增高到40,000~50,000的情况下，一經照射，于2小时后，白血球数就很快下降到每毫升血液中100个以下(Läwen 1909)。

甚至用中等剂量的X綫或其它电离放射照射后很快出現的白血球减少症也是放射病的主要特征。在大多数場合下，照射后的白血球减少症是这样地能够反映受照射机体的状态，以致許多研究工作者公正地认为，血液中白血球数的改变是判定放射病可能的轉归、化学疗法的效果、放射病时应用化学疗法的时间等的标志。

白血病状态，不能不影响到机体抗感染的自然抵抗力以及人工免疫力。因为对感染的自然抵抗力状况决定于血液中有无起作用的吞噬細胞，而根据許多研究者的意見，机体内淋巴細胞的存在决定着抗体的产生，所以对动物的人工免疫力也表現了巨大的影响。但是，在这里我們不想詳談那些与电离放射对产生免疫和对人工免疫力影响有关的一些問題，因为在本书的相应章节中还要詳談这个問題。

如果中等剂量的照射能够迅速而严重地改变血液的数量組成，那么，血液細胞成分的机能，首先是白血球的吞噬机能，不能不有所改变。

照射对白血球吞噬机能的影响問題早就有了研究。許多研究工作者的实验資料証明，动物在照射后，白血球的吞噬能力是降低的，这方面已經有了公認的意見。

研究証明，小剂量X綫反复照射对調理素的形成并无影响，但能使白血球吞噬細菌的作用降低(Simonds 和 Jones)。

1926年 Мищенко、1928年 Schwienhorst、1929年 Schöning 也同样証明，家兔在照射后血液中白血球的吞噬能力受到抑制。其它学者(Bass 和 Jaroschka, 1928)未发现局部照射时白血球吞噬能力的重大改变。当用剂量100倫琴(空气剂量)的X綫照射家兔的一小块皮肤时，甚至看到吞噬机能有若干增强。在照射后48~96小时，吞噬指数就已有显著的增强(Gleen, 1946)。

血液中白血球吞噬能力的改变和X綫的照射剂量有关。給正常人血清和血浆照射