

· 放 射 生 物 学 ·

說 明

- (一) “大鼠、小鼠全身倫琴氏射綫照射所致肝形态学和組織化学改变”一文曾載“軍事医学杂志”第1卷第1期。
- (二) 其余文章都在文后注明刊登的刊名和刊期。

大鼠、小鼠全身倫琴氏射綫照射 所致肝形態學和組織化學改變

劉雪桐 李國民

全身由外電離照射所致損傷最明顯地見於造血組織、淋巴組織、生殖腺和腸粘膜陷窩上皮細胞等處。有人指出，肝臟對於電離照射是不敏感的⁽¹⁾。近來的文獻中也有很多報告記載着，在全身電離照射後沒有發現肝臟實質的病變。例如 Rhoades 氏給兔、大鼠、小鼠、豚鼠和雞等動物用全身倫琴氏射綫照射 25~1,200 倫，豚鼠用全身由外 γ 射綫照射，小鼠用快中子或慢中子照射，除了雞雛之外，以上幾種動物的肝臟實質細胞都未見病理改變。雞雛照射 800 倫，2~14 小時後，在肝內見有散在的壞死灶。但照射劑量大於 800 倫，或小於 800 倫，都未見肝實質的損傷。Rhoades 不能確定雞雛肝的壞死灶是否為電離照射所致，而認為肝上皮細胞對電離照射是具有高度抵抗性的⁽²⁾。Schlumberger 氏用猴作實驗，全身照射 300~900 倫，Tullis 氏用原子彈爆炸放射出的 γ 射綫在羊身上作實驗，全身受照射 700 倫，Barrow 氏給小鼠照射 1 000 倫，都未發現肝實質細胞的病變⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾。和上述的相反，某些報告却曾經提到電離照射後肝細胞受到損傷的事實。Kolodny 氏在全身受到照射的家兔肝內見到很多散在的壞死灶⁽⁶⁾。松田氏在全身倫琴氏射綫照射 1,000 倫的大鼠肝切片中計數每千個肝細胞中壞死的肝細胞數目——稱為壞死係數。他指出：照射後不久，壞

死係數急劇增高，到照射後 4~6 小時，達到頂點⁽⁷⁾。在 Los Alamos 科學實驗室由於核子反應事故致死者之中，有一例具有肝細胞壞死⁽⁸⁾。在 1945 年廣島、長崎兩城市死於原子彈傷害、經過屍體解剖的二百餘例人體肝臟中，曾經見到肝實質的損傷⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾。當然，在這樣的情形下，除了放射性因子之外，還應該考慮到剎那間的高溫作用等因素。至於全身電離照射後肝臟間質的病變，則各家的結論基本一致。

在肝臟部位局部由外大劑量貫穿照射時，肝臟可見某些改變。Ariel 氏給兔肝臟部位照射 300~100,000 倫，見到肝充血、出血、多形核白血球浸潤和壞死等改變。病變的明顯程度和照射劑量成正比⁽¹¹⁾。松田氏給大鼠肝臟部位局部照射 1,000 倫，求壞死係數，得 17.4 ± 6.1 （全身照射 1,000 倫，壞死係數是 26.4 ± 9.1 ）⁽¹²⁾⁽⁷⁾。有人指出，肝小葉邊緣帶肝細胞對倫琴氏射綫比較敏感⁽¹³⁾。Wilson 氏用禁食小鼠作實驗，除肝臟部位外，整個機體用鉛橡皮加以保護，肝臟部位分別照射 5,000、7,500、9,000、12,000 倫，在照射後 1、2、3 三天內觀察肝改變，發現：受照射小鼠的肝細胞變小，肝細胞核和核仁變大，核/漿的比值增加；在禁食照射鼠的肝小葉中心帶肝細胞內出現脂肪，而禁食、不照射對照鼠肝臟的脂肪性變都出現在小葉邊緣帶肝細胞內；禁食照射鼠的

肝重量和體重的比值較之禁食、不照射對照鼠的肝重量和體重的比值顯著下降⁽¹⁴⁾。

在放射性物質人工地引入到機體內進行由內電離照射情況下，由於條件不同，肝臟或是可見、或是不見病理組織改變。Pohle 氏給家兔從耳靜脈注射二氧化鈾，注射後 2 天，鈾沉着在星形細胞內，並深漫地出現在肝細胞內；肝細胞呈水腫性變*；匯管部淋巴管擴張、水腫⁽¹⁵⁾。Rhoades 氏用大鼠、小鼠、豚鼠和兔等動物作實驗，注射放射性鈾、磷⁽¹²⁾、銻⁽¹⁶⁾、鉍⁽¹⁷⁾、銻-鐳、銻-鎢等之後，作放射自顯影和一般病理組織學觀察，指出：給大鼠注射大量鈾之後，肝細胞中出現大量空泡；肝細胞和肝細胞核都變大；核染色質聚集。除了鈾之外，以上幾種放射性物質在肝中都呈瀰漫性分佈，而肝細胞的形態改變都很輕微⁽¹²⁾。

從肝細胞微細結構的觀察和肝細胞化學、肝中所含物質成分的生物化學測定的結果來看，電離照射後肝細胞顯然發生一些反常現象。例如 Mac Cardle 氏用全身照射 500、900、1,200 倫的小鼠觀察肝細胞中綫粒體的改變，指出：在照射後 6~8 小時，肝細胞中綫粒體呈小珠狀化、斷碎和小泡狀化；三種照射劑量的結果相同⁽¹⁶⁾。但早川氏用全身照射 300 倫的小鼠觀察肝細胞中的綫粒體，發現照射後 2~8 小時，肝細胞中綫粒體未見改變；照射後 12 小時到 4 天，肝細胞中綫粒體的數量減少⁽¹⁷⁾。Warren 氏給大鼠腹腔內注射大量放射性磷⁽¹⁸⁾後，觀察到肝細胞核腫脹。此種腫脹在 24 小時之內消失，但繼續有肝細胞核空泡性變、核內 Feulgen 氏染色呈色物質（去氧核糖核酸）減少⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾。有很多說明電離照射後肝內糖元含量變化的報告。Levy

氏用田鼠作實驗的結果，表明正常田鼠肝中糖元含量佔肝重的 3%，以高劑量率（534 倫/分鐘）照射 110,000 倫後、經過 $\frac{1}{2}$ 小時，肝中糖元含量祇佔肝重的 0.3%⁽²⁰⁾。Торопова 氏用大鼠作實驗指出：照射後肝中糖元含量的減少，和照射劑量（500~2,000 倫）以及動物年齡（體重 100、200 克）密切相關——肝糖元含量減少和照射劑量成正比；同一劑量（1,000 倫）、年輕大鼠的肝糖元減少較年齡大的發生的早、也比較顯著⁽¹¹⁾。照射後、肝中糖元含量的減少也和動物的進食情況有關係。Laurau 氏用空腹小鼠作實驗，用不同的劑量照射（500~2,000 倫），照射後禁食 48 小時，並在 4~48 小時用化學方法測定肝中糖元的含量，發現：照射 2,000 倫時，在照射後 8、24、48 小時，肝糖元含量較之對照鼠（禁食、不照射）、明顯增多；但就肝中所含糖元的絕對量而論，在照射後 24 小時，顯著減少⁽²¹⁾。Nims 氏用大鼠作實驗，得到相似的結果⁽²²⁾。肝臟部位用鉛遮蓋、加以保護，然後再給空腹大鼠照射，肝糖元含量也比正常對照鼠的肝糖元含量多⁽²³⁾。這現象多用照射後糖元異生亢進來解釋⁽²¹⁾⁽²⁴⁾。間島氏用小鼠作生物對電離照射的適應性研究時，發現：小鼠受小劑量倫琴氏射綫照射後，肝糖元含量每顯一過性（即暫時性）增高；若每週照射 1 次、照射 10 餘次之後，糖元短時增高情形就不再出現⁽²⁵⁾。關於受照射動物肝中鹼性磷酸酶的活動情況，一般認為全身大劑量照射後，肝中鹼性磷酸酶的活動力增強⁽¹¹⁾⁽²⁶⁾。家兔頭部照射 150~5,000 倫，在照射後 24 小時之內，肝中鹼性磷酸酶的活動力增強；照射後 6~15 天減弱⁽²⁷⁾。Norris 氏給大鼠注射鎘的等滲食鹽溶液（pH3~4），到注射

* Pohle 氏所指肝細胞水腫性變，參看原文所附照片——我們的印象是：很多所謂肝細胞透微化，即肝細胞內糖元含量豐富，在製片過程中糖元失去。原文作者未作糖元染色。

後 4 天爲止，肝中鹼性磷酸酶的活動力無明顯變化，而這時骨組織（股骨、肩胛骨、脛骨、腓骨）中的鹼性磷酸酶活動力已經顯著降低⁽²⁵⁾。此外，還有很多資料，能够反映出照射後肝臟的動態。例如給家兔全身照射 200 倫，或是肝臟部位局部照射 200、500 倫，在照射後 100 分鐘到 4 週之間檢查血清蛋白的變動情況：肝臟部位局部照射後，血清中的 γ 球蛋白呈現一過性增多，而全身照射則爲持續地減少；肝臟部位局部照射後，血清中的 β 球蛋白暫時減少，而後來增多，全身照射則顯著增加；肝臟部位局部照射後，白蛋白減少較之全身照射顯著⁽²⁷⁾。關於闡述照射後肝組織的組織呼吸，肝中琥珀酸脫氫酶、琥珀酸氧化酶、脫氫酶、細胞色素氧化酶、觸酶、胆鹼脂酶、精氨酸酶、三磷酸腺苷酶等的活動力，麥胱甘肽、維生素甲、硫氨酸、吡嗪素以及抗壞血酸等的含量變化等情況、已有很多報告，並有文獻綜述⁽¹⁾⁽²⁴⁾。除了照射後、肝中抗壞血酸減少比較肯定之外，其他各項的研究都未發現肯定性的變化。

實驗材料和方法

生後 31~44 天的年幼大鼠和體重約 200 克的成年（約生後 5 個月）大鼠各 28 只，共 56 只。一律雌性。全身倫琴氏射綫照射總劑量（包括反向散射）400 倫。照射的物理條件是：匈牙利深部 X 綫治療機；100 千伏，10 毫安，濾板爲 0.5 毫米銅加鉛補償濾板；半價層 0.98 毫米銅；皮膚焦點距離 50 厘米；劑量率 28 倫。照射方法參看文獻⁽³⁰⁾。在照射後 4、12 小時，1、3、5、7、9、11、13、15、18、21、28、35 天等 14 個時期，把上述兩種年齡的鼠在乙醚麻醉下各活殺 2 只；每個階段、共殺鼠 4 只。

另有 4 只雌性成年大鼠，全身倫琴氏射綫照射總劑量 400 倫（照射條件同上），

歸納以上情況，可以看出：用細胞學、細胞化學和生物化學測定的方法，探求電離照射所致肝臟實質的變化，在機體全身或是肝部位局部、由外照射以及放射性物質人工地引入機體內、進行由內照射後，能够在肝臟發現某些反常現象。不過這些現象的出現規律還不是已經都很清楚。人們都了解，作一次全身由外大劑量照射後，機體的某些細胞成分（如淋巴細胞、造血細胞等）迅速大量地被毀壞。但我們還不了解這些細胞崩解產物中的某些成分能否，並且怎樣再被機體重新利用。肝臟，如所知，它在蛋白、脂肪和碳水化合物合成以及多種多樣的物質的代謝方面，都起着重要的作用。同時，機體受照射後，每容易產生毒血症、自身感染或繼發性感染，而肝臟又是網狀內皮細胞很豐富、在機體屏障機能中佔據重要位置的器官之一。可見探求電離照射後肝臟在各方面的反常表現，是揭露放射性病因因子對高等動物的效應的一個必要方面。

在照射後 8~9 天死亡；4 只雌性成年大鼠作全身倫琴氏射綫照射 570 倫（照射條件和上述的基本相同，180 千伏，劑量率 19.1 倫），在照射後 6~17 天死亡。在這 8 只鼠死後，立即作解剖。

此外，用年幼和成年正常大鼠共 12 只，和以上照射後活殺，以及自死的大鼠同樣地作如下的處理，作爲對照。在描述個別項目時，還引用了過去活殺的若干正常成年大鼠的資料。

解剖各鼠，取肝組織，作以下的幾種染色：（1）蘇木素伊紅染色。約半數的鼠兼作鐵蘇木素染色。（2）綫粒體染色——組織片用 Regaud 固定液在室溫固定 4 天之

後,用3%重鉻酸鉀媒染8天,每兩天調換一次新液。流水沖洗。石蠟切片;5 μ 厚。切片脫蠟到水之後,用5%鐵明礬加溫(37°C)、媒染24小時。蒸餾水水洗片刻。Lillie 鐵蘇木素加溫(37°C),着色24小時。用2.5%鐵明礬分化顯色到適度。脫水;封片。(3) **Feulgen 氏染色**(去氧核糖核酸)——組織片用冷純酒精固定。石蠟切片;5 μ 厚。切片脫蠟到水。組織切片用1N鹽酸加溫(60°C),水解20分鐘;取出後、放入室溫1N鹽酸中片刻。蒸餾水洗。用1%無色複紅着色25分鐘。用稀亞硫酸水洗兩次,每次約2分鐘。水洗後輕綠複染。脫水;封片。(4) **Pyronin-甲基綠染色**(為核糖核酸和去氧核糖核酸,但未用酶處理)——用純酒精固定組織,石蠟切片,5 μ 厚,切片脫蠟到水為止,按常規處理。0.125% Pyronin 和約0.25% 甲基綠(0.5% 甲基綠用氯仿提除其中所含的甲基紫) Wolpole's 緩沖液(pH4.4)溶液着色40分鐘。用正丁醇分化顯色到適度;乙醇脫水;封片。(5) **過碘酸 Schiff 氏染色**(糖元或其他多醣)——組織用純酒精固定,石蠟切片,5 μ 厚。80%酒精裱片。切片脫蠟到水之後,組織切片用1%過碘酸氧化10分鐘。蒸餾水洗。1%無色複紅着色20分鐘,用稀亞硫酸水洗2次。流水沖洗。細胞核用蘇木素複染。(6) **鹼性磷酸酶染色**——組織塊用冷純酒精固定,固定時間不超過24小時。浸蠟溫度在53°C左右,不超過54°C。浸蠟時間約2.5小時,不超過3小時。切片5 μ 厚。80%酒精裱片。切片脫蠟並經稀薄火棉膠封固後,放

入基液中保溫(37°C)18小時。基液成分:2% 甘油磷酸鈉:2% 巴比妥鈉:2% 氯化鈣:2% 硫酸鎂:蒸餾水 = 10:10:2:1:20。校正基液的 pH 到 9.1。保溫後切片水洗。浸入2%硝酸鈷5分鐘。流水沖洗後,用稀薄黃色硫化銨處理2分鐘。水洗,脫水;脫火棉膠,封片。(7) **Cr. KES 染色**(鉻·ketoenol substances)⁽²⁾——組織片用 Cr. KES 固定液(重鉻酸鉀:硫酸鈉:冰醋酸:蒸餾水 = 2.5:1:6:100)固定48小時之後水洗。石蠟切片;5 μ 厚。石炭酸複紅染液(結晶鹽基複紅0.5克溶於純酒精5毫升,加3%石炭酸水溶液95毫升,振盪,用前過濾,液是新配成的)着色1小時。流水沖洗5分鐘。1%鹽酸水溶液分化10分鐘,再水洗3分鐘。浸入 Lugol's 液30分鐘,1%硫代硫酸鈉5分鐘。水洗片刻。核用蘇木素複染。再用3%鹽酸水溶液分化到適度。水洗後脫水,封片。(8) 少數幾只鼠作冰凍切片,猩紅紅和蘇丹黑脂肪染色。

另有體重20 $\pm$ 3克雌性小鼠18只,全身倫琴氏射綫照射總劑量800倫(照射條件和上述的相似)。照射後,各鼠的生存時間長短不等;最短的是3天6小時餘;最長的約9天1小時;平均生存時間大約是4天23小時。一律在死後立即作解剖。肝組織分別用10%中性甲醛水和冷純酒精固定。石蠟切片和冰凍切片。作蘇木素伊紅染色、嗜銀纖維染色、過碘酸 Schiff 氏染色、Feulgen 氏染色、Pyronin 和甲基綠染色、猩紅紅和蘇丹黑脂肪染色。用5只正常小鼠作對照。

切片鏡檢描述

1. **肝細胞的改變** 實驗鼠肝細胞核的反常現象大約有如下的幾種類型。

濃染大核——見於小鼠;偶見於照射

後自死大鼠和個別照射後殺死的大鼠。比較一般肝細胞核稍大,多呈橢圓或正圓形、個別的呈啞鈴形,染色質豐富、呈粗大顆粒

狀、在核內分佈均勻(圖1)。細胞體積大小和它周圍的一般肝細胞無明顯區別。小鼠的胞漿呈微細水滴狀(圖5);脂肪染色證明,其中充滿大小近似的微細脂滴;不見糖元;嗜 pyronin 物質減少,呈淡染網眼狀,不若正常小鼠肝細胞中嗜 pyronin 物質的呈顆粒狀和絲絮狀。在大鼠的濃染大核肝細胞的胞漿內,見有以下各要點:脂滴少見、或不見,脂滴大小不均勻;不見糖元、或糖元含量極少,而它周圍的其他肝細胞胞漿中、糖元含量豐富(活殺鼠);嗜 pyronin 物質稍減少、呈均勻的淡染狀。

淡染大核——較濃染大核多見。在小鼠,照射後自死大鼠和個別活殺大鼠中都可見到,以照射後自死大鼠的為最典型(圖2)。核多呈橢圓形或正圓形。染色質疏鬆,核中央部分染色質呈絲絮狀,近核邊緣部分比較緻密。核仁未見特殊改變。這類肝細胞的胞漿所見,和描述在濃染大核處的、基本相同。

核空泡形成——典型的比較廣泛的核空泡性變祇見於個別照射後自死的大鼠,但個別或少數的核空泡性變也見於小鼠和照射後活殺的大鼠。空泡性變的肝細胞核大小不定,和正常相比,或大、或小、或相等。核的外形多呈橢圓形,或形不整齊。染色質祇見於靠近核膜的核邊緣部分。核仁一般都不見。這類肝細胞核中,Feulgen 氏染色呈色物質(去氧核糖核酸)明顯減少(圖4)。胞漿的情況,以照射後自死大鼠為例,可見脂滴,也或不見;不見糖元;嗜 pyronin 物質未見特殊。

染色質聚集——見於小鼠。染色質呈粗大顆粒狀、或小顆粒狀;顆粒較正常的少;顆粒間的距離變寬;在各顆粒之間,出現不整形的空隙,空隙處空亮,或含着少許折光物質;在粗大分散的染色質塊之間,缺少有形物質的連繫(圖1)。

染色質外溢——見於附近有細菌集團(見後述)的肝細胞。染色質外溢到肝細胞漿內,而肝細胞核的大小、外形和着色情況未見特殊改變。

核濃縮、核溶解、核壁染色質點狀殘存、核印戒狀變性——這幾種類型的核改變見於個別照射後自死大鼠,小鼠肝細胞多見核濃縮(圖5)和溶解。在小鼠,偶見單核肝細胞、雙核肝細胞和三核肝細胞的三個核一致地呈印戒狀變性(圖6)。

表 I.

肝細胞核 分裂像	照射後日期	
	年幼大鼠	成年大鼠
正常對照	+ T T T T T - - -	T T - - - - - - - -
4小時	- -	- -
12小時	T -	T -
1天	- -	- -
3天	T -	T -
5天	- -	T -
7天	+++ ++	+ T
9天	+++ +++	+ -
11天	++ ++	+ T
13天	+ T	T -
16天	+ -	T -
18天	- -	T -
21天	- -	T -
28天	- -	T -
35天	++ ++	T -
照射後自死		++* - - - - - - -

* 死於照射 570 倫後 7 天。

核分裂像——在體重 200 克以上正常成年大鼠肝切片中,根據我們有限的經驗,幾乎難得見到幾個肝細胞的核分裂像。在

約1平方厘米的肝切片範圍內,有時見到1~3個處於中期或後期的核分裂像(爲便於作概略對比,以T表示)而在大部分成年大鼠肝切片中找不到(以一表示)。在年幼大鼠中(生後31~80天),比較容易見到,但數量不多。照射後活殺和自死大鼠肝細胞的核分裂像見表1。小鼠肝的核分裂像未見到。

分裂核壞變——處在分裂過程中的肝細胞的胞漿內,一般都不含糖元,或含量較少(圖7.8);嗜pyronin物質呈均勻的淡染狀;少數分裂細胞的胞漿內出現小圓形空泡——大概是脂肪所佔據的空間(圖9)。分裂細胞的核的圖像是多種多樣的。幾乎各個時期的分裂核都可見到;還見到少數似乎不尋常的分裂核,如絲球散亂(圖9.11);赤道板上易染體聚集、斷裂、溶解(圖8.12);密子球易染體部分溶解(圖14);密子球易染體分配不均等。

實驗鼠的肝細胞漿所見和肝細胞核的其他改變,見下述:

典型的正常大鼠,肝細胞中綫粒體的分佈情況是:小葉邊緣帶肝細胞中較少,中間帶和中心帶肝細胞中較多;呈小桿狀,排列緻密,均勻分佈在肝細胞核和細胞膜之間(圖15)。照射後自死大鼠肝細胞中綫粒體的數量減少;多呈小球狀,小桿狀的減少、或不見;散亂地分佈在胞漿內。個別肝細胞染成深黑色、呈一致性,胞漿內每可見空泡,核仁大、着色深(圖16)。在和正常大鼠對比之下,對照射後活殺大鼠肝細胞中綫粒體的情況難於作出有意義的描述。

照射後自死小鼠的肝細胞脂肪營養失調性變化特別明顯。脂滴大小近似,遍佈在小葉各帶的肝細胞內(圖17)。在蘇木素伊紅染色切片中,肝細胞漿空亮、近似透明、呈微滴狀(圖5)。照射後自死大鼠的肝細胞脂肪性變也多見,但脂滴大小不等,在胞漿內分佈不均勻,出現部位不定。在照

射後活殺大鼠的石蠟包埋、各種染色的切片中,未見到脂肪性變的跡象。但從照射後3天起,到13天止,絕大部分鼠的肝細胞漿腫脹,祇在靠近細胞核和細胞膜處可見呈絲絮狀或無定形團塊狀、染成深粉紅、並稍帶紫色(蘇木素伊紅染色切片)的細胞漿質,而大部分肝細胞漿的空間呈空亮狀。

正常大鼠肝切片過碘酸Schiff氏染色呈色物質的分佈情況是:小葉中間帶和中心帶外緣部分肝細胞內含量最多;中心帶近中央靜脈處肝細胞較少;邊緣帶肝細胞內含量最少;間質血管壁呈陽性反應。照射後自死大鼠肝細胞內幾乎不見過碘酸Schiff氏染色呈色物質。照射後活殺大鼠的情況是:照射後4小時,年幼大鼠肝細胞中含量較少,成年大鼠也有類似的趨勢,但不明顯;照射後12小時,年幼大鼠肝細胞中不見,成年大鼠肝細胞內含量豐富;從照射後1天到35天,除了2隻年幼大鼠肝細胞中含量較少(照射後13、18天)外,其餘各鼠的含量都相當豐富——這情況,和3隻正常大鼠相似,而另外8隻正常大鼠在對比之下,肝細胞中過碘酸Schiff氏染色呈色物質比較少。正常小鼠肝小葉各帶肝細胞內過碘酸Schiff氏染色呈色物質含量十分豐富,照射後自死的完全不見。

正常大鼠和小鼠肝細胞漿內,嗜pyronin物質含量豐富,呈無定型顆粒狀(着色深)和絲絮狀(着色淺)。照射後自死大鼠肝細胞漿內的嗜pyronin物質未見減少;個別鼠肝細胞漿內,嗜pyronin物質呈均勻的一致性,而顆粒狀和絲絮狀的少見。照射後活殺大鼠和正常鼠對比,難於區別。照射後自死小鼠的肝細胞漿中,嗜pyronin物質含量明顯減少,大都呈均勻一致的淡染狀或網眼狀,顆粒狀或絲絮狀的少見或不見。核仁嗜pyronin物質未見特殊。

關於肝細胞核內嗜甲基綠物質(或Feulgen氏染色呈色物質),除了在以上作定性的描述時加以引用之外,因為缺乏充分依據,難於和正常鼠作定量性的對比。

Cr. KES 染色呈色物質含於胞漿內,呈大小不等的顆粒狀。在正常大鼠,照射後自死大鼠和活殺大鼠三者之間, Cr. KES 染色呈色物質含量未見有意義的差別。

鹼性磷酸酶染色:除了照射後自死大鼠鹼性磷酸酶染色呈強陽性反應(圖18)之外,其他大鼠,在和鹼性磷酸酶染色反應強弱不等的正常鼠對比之下,未見特殊。

1 隻照射後自死大鼠見有肝限局性壞死。壞死灶每靠近血管、特別是匯管部血管部分。壞死灶呈均勻的淡粉紅色,和它附近比較健常的肝組織‘藕斷絲連’,無清楚分界。在兩者之間、或壞死灶處,不見任何滲出的細胞。1隻照射後自死的大鼠見有早期的肝小葉邊緣帶帶狀壞死。壞死帶肝細胞的核大部消失,胞漿淡染,但肝細胞索外形輪廓還保存着。

2. 肝間質的改變

靜脈竇擴張充盈——見於照射後自死大鼠和個別照射後活殺大鼠(照射後12小時)。竇內皮細胞和肝細胞索間距離變寬,在變寬的間隙中含有淡粉紅色(伊紅)絲絮狀物質——這情況,以見於照射後自死大鼠的為最明顯,在小鼠和照射後活殺大鼠則不見。

星形細胞的核濃染、肥大,並可見星形細胞核分裂像、核破碎像和吞噬像。吞噬着核碎屑、Feulgen氏染色呈色物質、小

空泡樣物質(蘇木素伊紅染色,大概是脂肪所佔的空間)、含鐵血黃素、紅血球(圖10)。一般地說,這類改變以見於照射後自死大鼠的為最典型。但星形細胞吞噬紅血球的圖像祇在照射後9天活殺的大鼠肝中偶然見到。在小鼠,祇見到星形細胞的核肥大、濃染。

照射後13—21天活殺的年幼大鼠可見到少許散在的髓外造血像。

3. 肝實質局灶性死生態(Necrobiosis, 漸進性壞死)和細菌感染——這情況見於部分小鼠。所謂‘死生態’,是指:病灶處肝細胞特別增大、胞漿淡染、胞核濃縮或溶解,而肝細胞索的固有結構外形保持良好;死生態處的間質竇內皮細胞對過碘酸Schiff氏染色反應明顯地強於它周圍的較健常的部分。侵入的細菌大都是大的桿菌或是球菌。在個別的切片中,見到細菌侵入部附近較大的血管內膜明顯地增厚、突向腔內,呈淡粉紅色(圖19)。細菌或沿靜脈竇分佈、呈雜亂的串狀,或侵入到肝細胞內、形成細菌集團。細菌集團處和它附近的肝細胞的固有結構不見,肝細胞核消失、或染色質外溢到肝細胞漿內。除了細菌集團處和它附近的靜脈竇內皮細胞對過碘酸Schiff氏染色反應明顯地強於無細菌存在的其他部分(圖21)之外,在細菌集團周圍、未見到任何的炎性組織反應。細菌集團周圍的過碘酸Schiff氏染色呈色物質每和較大血管管壁的同樣物質相連續(圖22)。個別較大血管管壁中的嗜銀纖維稍減少、斷裂成片段、或顯示伸張變直。

討 論

大鼠和小鼠在全身中等劑量倫琴氏射綫照射後,按我們的觀察所見,無論肝臟的實質或間質、肝臟的形態結構或肝內某些物質成分,都有可能,導致某些改變。但

是,如果把照射後肝臟出現的各種反常現象逐項區別開來,加以分析,則所有的改變似乎都是非特異性的。因此,關於大鼠、小鼠全身倫琴氏射綫照射所致肝病變的特

點，在採用一般病理組織學方法和組織化學方法的限度內，似乎應該從非特異性病變出現的規律性當中去探索。

多種類型的肝細胞核的改變（濃染大核、淡染大核、染色質聚集、核空泡形成、核印戒狀變性、核溶解、核濃縮、以及相對地顯示出來的肝細胞核大小不等、形狀不規則等等）；偶然見到的肝局限性壞死灶、邊緣帶壞死、肝局灶性死生態；以及照射後自死鼠的肝細胞內出現大量脂肪等等，可以概括地看作是肝實質細胞的營養失調性改變。但各種類型的核變化如何相互演變，難作推斷。關於濃染大核——肝細胞核變大、染色質豐富，按一般概念，它應該屬於機能旺盛的“進行性”改變⁽³¹⁾，我們根據在這類細胞的胞漿中見到大量脂肪、不見糖元、嗜 pyronin 物質減少，推斷這類細胞是處於機能紊亂的狀態。由於上述各點主要出現在照射後自死的大鼠或小鼠，而在照射後活殺的大鼠中未觀察到這類肝細胞改變的動態過程的靜止圖像，所以這類病變是否由於（1）倫琴氏射線直接作用於肝臟所導致的後果，或是（2）完全是照射後繼機體多處的組織破壞和物質代謝障礙的次發現象，抑或是（3）包括可能存在的倫琴氏射線對肝臟的直接致害作用以及繼機體多處的組織破壞和代謝障礙的總合後果，根據我們的實驗材料，難於推斷。參照文獻報告⁽⁷⁾⁽⁹⁾⁽¹²⁾⁽¹⁾，我們認為：後者（3）的可能性最大；前者（1）完全不合邏輯；對第（2）種設想⁽²⁾應採取保留的態度。

照射後 7、9、11 天活殺的年幼大鼠肝細胞核分裂像增多（見表 1）可能是由於（1）在受照射的當時，處在某段分裂過程的肝細胞受到抑制，延緩了分裂過程，照射後經過一定時間，分裂過程重新恢復。（2）肝細胞核分裂像增多是受照射機體對體內產生的致害性動因作鬥爭的再生性反應。然

而，個別照射後自死的大鼠（全身 570 倫，照射前體量 199 克，死後體重 152 克，死於照射後 7½ 天）肝細胞核分裂像多見（見表 1）。這情況難於用再生修復性反應來解釋⁽²⁰⁾；按上述第（1）種設想來解釋，比較合乎邏輯。但是，照射後 35 天活殺的，肝細胞核分裂像多見（見表 1）。這情況又似乎不適應於第（1）種假定；因為相同劑量的射線對延緩同種動物、同樣組織的細胞分裂進程的生物個體間的差異未必能夠如此相差懸殊。關於我們暫定名詞，所稱‘絲球散亂’，‘赤道板上易染體聚集、斷裂、溶解’，‘密子球易染體部分溶解’，‘密子球的易染體分配不均’等分裂細胞的壞變或異常核分裂，是否具有特殊意義，因為我們對於大鼠肝細胞核的分裂特點不夠瞭解，難作判斷。我們初步設想：凡有持續性病原性刺激作用施於肝臟，分裂的肝細胞可能要受到損傷。按照這個假想演闡下去，必然導致懷疑：在受照射大鼠體液中，可能存在着某種對肝細胞有害的物質。此外，也應該估計到，‘放射線除了單純地延緩細胞分裂的進程之外，是否有可能導致肝細胞的異常分裂’；應該指出，作為以上幾種推想的前提：在大鼠（特別是年幼大鼠）全身倫琴氏射線照射（如 400 倫）後的某個時期內（7—11 天）肝細胞核分裂像增多和分裂細胞的壞變（或異常核分裂）等現象，還需要更多的實驗材料、用更細緻的方法加以確定或是澄清。

關於照射後自死大鼠和小鼠肝細胞內糖元（過碘酸 Schiff 氏染色呈色物質）消失，大概和各鼠死前很少進食有關係。據文獻記載，大鼠禁食 16—24 小時後，肝中糖元顯著減少⁽³²⁾。但是，照射後自死鼠肝不見糖元、是否完全歸因於進食少、肝中糖元耗竭，而這個時期的肝細胞在合成糖元方面毫無障礙，似乎還需要實驗證明。據



圖 1. 濃染大核肝細胞和肝細胞染色質聚集(小鼠)
蘇木素伊紅染色 $\times 500$

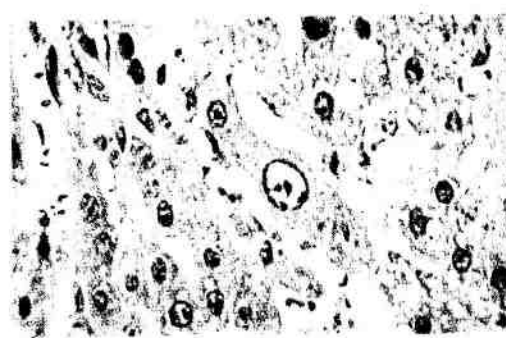


圖 2. 淡染大核肝細胞和肝細胞脂肪性變(大鼠)
蘇木素伊紅染色 $\times 500$

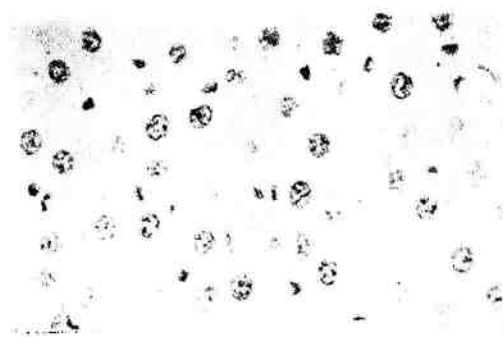


圖 3. 正常大鼠肝的 Feulgen 氏染色
呈色物質
Feulgen 氏去氧核糖核酸染色 $\times 500$



圖 4. 肝細胞核空泡性變, 核內 Feulgen
氏染色呈色物質減少
(大鼠) $\times 500$

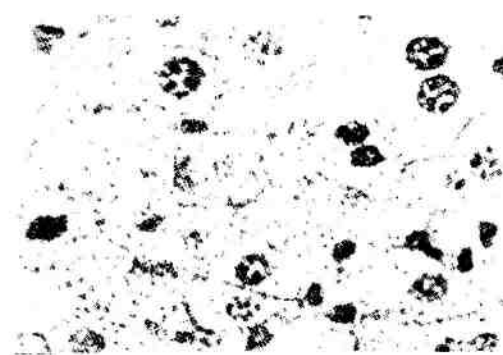


圖 5. 變長肝細胞的核濃縮, 胞漿呈微
細水滴狀——實際上是脂肪性變
蘇木素伊紅染色(小鼠) $\times 500$

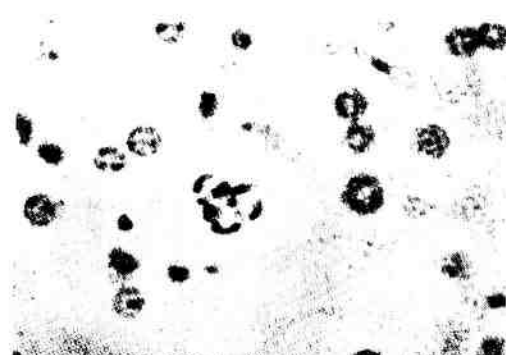


圖 6. 三核肝細胞的核呈印戒狀變性
蘇木素伊紅染色(小鼠) $\times 500$



圖 7. 分裂的肝細胞中過碘酸 Schiff 氏染色呈色物質(糖元)減少
個別肝細胞——在這張照片上可以看到
兩個,胞漿內不見糖元(大鼠) $\times 500$

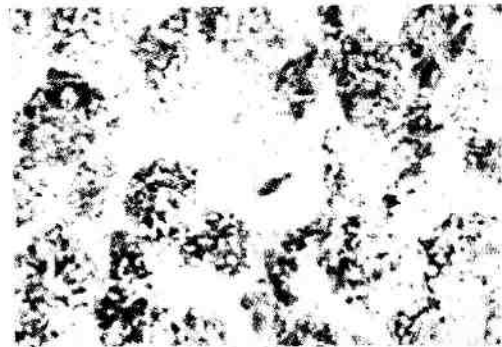


圖 8. 分裂的肝細胞中過碘酸 Schiff 氏染色呈色物質不見,赤道板上
易染體部分溶解
核用蘇木素複染(大鼠) $\times 500$

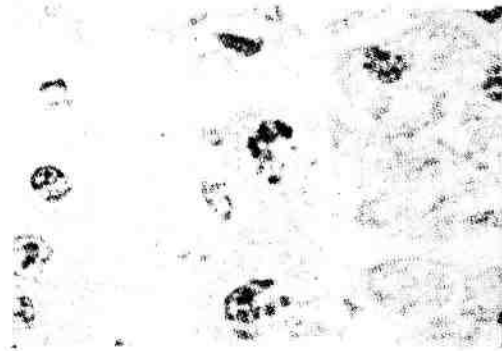


圖 9. 分裂肝細胞的絲球體中 Feulgen 氏染色呈色物質散亂,胞漿內可
見空泡——大概是脂肪所佔的空
間
(大鼠) $\times 500$

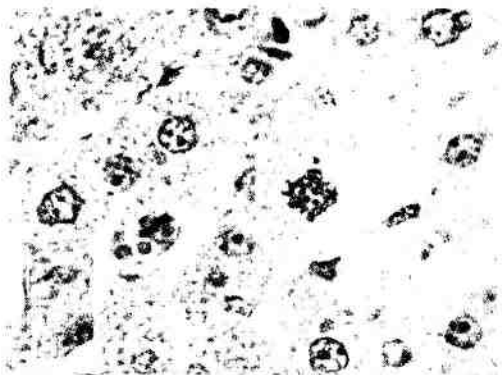


圖 10. 肝細胞核分裂像,星形細胞吞噬
紅血球和核碎屑
(照射後 9 天的大鼠) 蘇木素伊紅染色 $\times 500$

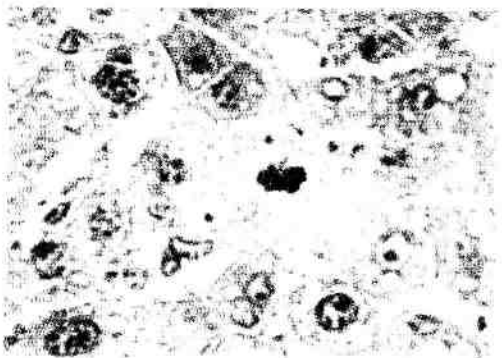


圖 11. 分裂肝細胞的絲球體散亂,分離
出一小塊
蘇木素伊紅染色(大鼠) $\times 500$

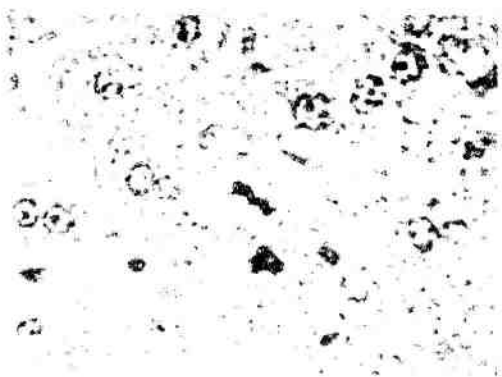


圖 12. 分裂肝細胞赤道板上易染體聚集
蘇木素伊紅染色(大鼠) $\times 500$



圖 13. 分裂肝細胞的密子球中嗜甲基綠物質豐富
(大鼠) $\times 500$



圖 14. 分裂肝細胞的密子球中嗜甲基綠物質部分消失
Pyronin 和甲基綠染色(大鼠) $\times 500$

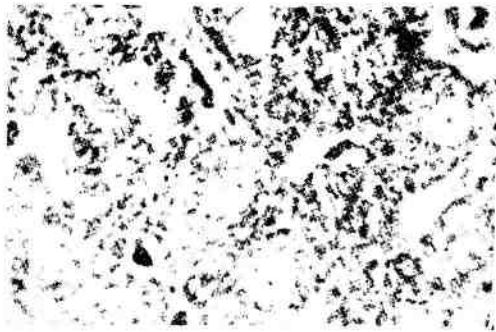


圖 15. 正常大鼠肝綫粒體染色 $\times 1,000$



圖 16. 肝細胞中綫粒體減少, 綫粒體小球狀化
(大鼠) $\times 1,000$

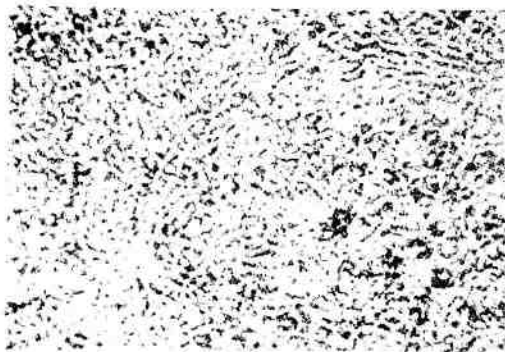


圖 17. 肝細胞瀰漫性脂肪性變
蘇丹黑染色(小鼠) $\times 100$

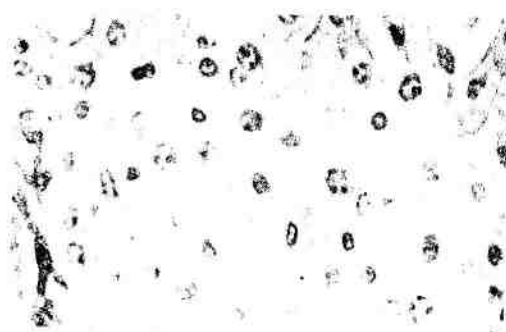


圖 18. 肝鹼性磷酸酶染色反應增強
(大鼠) $\times 500$

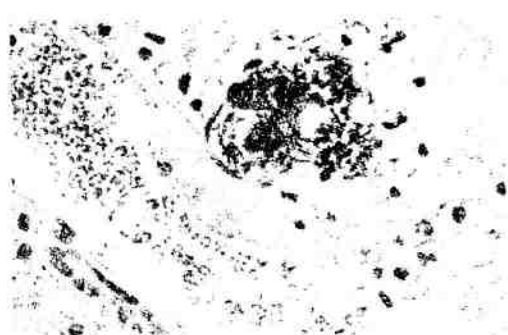


圖 19. 細菌侵入部較大血管的管壁跟
局部增厚, 突向腔內
蘇木素伊紅染色(小鼠) $\times 500$

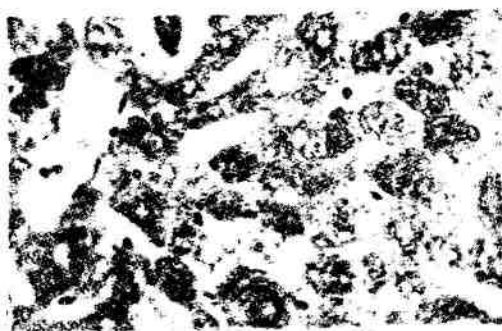


圖 20. 正常小鼠肝過碘酸 Schiff 氏
染色呈色物質含量豐富 $\times 500$



圖 21. 細菌集團附近的靜脈竇壁對過
碘酸 Schiff 氏染色反應增強
(小鼠) $\times 500$



圖 22. 較大血管管壁的過碘酸 Schiff
氏染色呈色物質和它附近的死
生態組織處靜脈竇壁的同樣物
質相連續。肝細胞內不見過碘
酸 Schiff 氏染色呈色物質
這張照片中不能清楚地反映出切片的景像
(小鼠) $\times 500$

文獻記載,給動物注射放射性物質,或是全身由外照射,在早期,血糖暫時增高⁽³⁴⁾⁽¹⁾,並且認為這現象是反射性的⁽³⁴⁾。我們見到的大鼠照射 400 倫後早期(4、12 小時)肝糖元減少是否也帶有反射性,值得考慮。Nims 氏認為大鼠照射後早期(500 倫,1 天)肝糖元減少主要是動物進食減少所致⁽²²⁾。

肝臟細菌感染祇見於照射後自死的小鼠,不見於照射後自死的大鼠,這可能和兩種動物的血清中、和自然免疫有關的 properdin 含量不同有關係⁽³⁵⁾。細菌的侵入

途徑,大概是在動物死前不久、腸道細菌經門脈入血,而非細菌經呼吸道入血、到達肝臟。作這樣推斷的根據是:肝內見到細菌的小鼠,在它肺泡內不是都可見細菌,個別鼠祇在肺間質血管管腔內見到細菌,而肺泡和細枝氣管內不見;鼠機體表部未見創傷。肝臟細菌感染的圖像有興趣地表明,機體對外界致病動因的屏障和組織反應,隨機體的內部環境而變化多端:細菌侵入部血管的內膜增厚——大概是由凝固的血漿蛋白構成,是機體對外來病原性刺激物的積極的組織反應;細菌周圍不見任何發

炎反應現象，而靜脈竇壁多醣類物質增多。

關於 Cr. KES 染色呈色物質，據記載，這物質在動物受照射後早期急劇減少，甚至消失³¹⁾。雖然我們在操作方法上完全按照原著所載進行，但未見到如同原著者所獲得的有意義的現象。我們提供如下情況，供有興趣作嚐試的同志參考：這染色方法僅為個別日本學者所特別欣賞，在其他國家的文獻中未見到；儘管這染色方法的發現和創用人對這染色的呈色物質作過深入分析，並推斷呈色物質是小分子的核醣核酸，但確切的根據還有待考證；如在前面的記述，這染色方法的過程難於從化學角度作深入追究——根據我們的經驗，石炭酸複紅的非特異性物理沉着現象難於控制。

照射後自死大鼠肝細胞綫粒體的改變、鹼性磷酸酶活動力的變化、嗜 pylonin 物質和 Feulgen 氏染色呈色物質含量等難於進行深入分析，有待作進一步的研究。

綜合在本文中引用的文獻，關於肝臟的放射敏感性問題，可以歸納出三種意見：(1)根據用一般病理組織學方法，在全身電離照射後未見到肝實質的病變，認為肝細胞對於電離照射具有高度的抵抗性⁽²⁾。用同樣方法、在實驗條件類似的情況下未見到肝實質病變的報道⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾。在客觀上支持着這種概念。和上述的相反，(2)在個別、但並非十分少見文獻報告中，曾經有人報告過全身或肝部位局部由外照射和放射性物質人工地引入機體內、進行由內照射時見到肝實質細胞的損傷⁽⁷⁾⁽¹²⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾；這類資料和根據間接的事實、邏輯地推斷肝臟對射綫敏感的報道⁽¹⁾結合在一起，據此推斷，肝臟對射綫是敏感的。(3)極個別的研究者指出，照射後發生的肝細胞壞死，約有一半是由於射綫對肝臟的“直接作用”，

約有一半是由於“間接作用”⁽¹³⁾⁽⁷⁾。如吾人所知，電離照射所致疾病或損傷至少和以下一些因素有關：(1)動物種類、年齡和性別；(2)照射劑量和劑量率；(3)照射方式和受照射的體積、部位。據個別的、顯然還需要進一步證實的文獻報告：生後不久和年老大鼠的肝臟對電離照射的敏感性高，體重⁽¹⁾在50—80克的最低；但年老大鼠飢餓時，肝臟的放射敏感性降低，而年幼大鼠飢餓時，肝臟的放射敏感性增高⁽⁷⁾⁽¹²⁾。至於照射方式當中之一的由內照射，其情節更為複雜。由於放射性物質在體內的分佈、放射性物質的物理半衰期的長短、發射出的射綫種類和能量的大小、以及放射性物質在體內的生物半衰期的長短等等多種因素的不同，肝臟發生病變與否、或是病變的顯明程度，大有差別。同時，肝臟是功能極其複雜、所含生物化學物質成分種類繁多、形態結構相對的比較單調、而它對外來和內生致病動因又比較的具有高度的可塑性、並且再生力極強的器官。因之，從形態學角度探討肝臟的放射敏感性，我們認為：應該避免病變圖像的被忽略，採用細胞學和細胞化學方法是有益的；全面的論定肝臟的放射敏感性還需要積累更多的資料。

最後，聯繫到當前的重要問題之一——急性放射病的治療問題。在能够查到的、論述實驗治療急性放射病的文獻資料中，某些在一定限度內具有治療成效的療劑，常常就是對肝臟具有直接的保護作用（如某些含 SH 化物）或者間接有益的藥物（如給與某些抗生素——文獻記載，抗生素能够抑制腸道內細菌，使細菌毒素或發酵產物減少）。可以設想：在恰當的程度，強調採用“肝臟保護劑”、“肝臟刺激劑”作為急性放射病的實驗治療方向之一，或是在說明有效療劑的作用機轉問題上，可能是有益的。

總 結

本文在對全身由外、肝部位局部由外和放射性物質引入體內、由內電離照射所致肝形態學和組織化學改變、以及肝內某些生物化學物質含量的變化，就作者所知，作了綜述之後，描述了年幼和成年各半、共56隻大鼠全身倫琴氏射綫照射400倫，在照射後4小時~35天、分成14批活殺，4隻全身照射400倫、4隻全身照射570倫後自死的成年大鼠和18隻全身照射800倫後自死的小鼠的肝形態學和組織化學所見。

觀察到多種類型的肝細胞營養失調性改變：濃染大核、淡染大核、染色質聚集、核空泡形成等；這類肝細胞胞漿中糖元減少或消失、嗜pyronin物質減少（小鼠）、可見脂滴。這情況主要見於小鼠和照射後自死的大鼠。

年幼大鼠照射後7、9、11天活殺的和個別死於照射後7½天的成年大鼠（570倫）的肝細胞核分裂像增多。部分分裂細胞顯示變性：絲球散亂、易染體部分溶解、細胞漿脂肪性變等。作者對這類所見提出了初步看法。

年幼大鼠在照射後早期（4、12小時），肝細胞中糖元減少或消失；照射後自死大鼠和小鼠的肝細胞中不見糖元；大部分照射後1—35天活殺的大鼠肝細胞中糖元含量豐富。前者可能是反射性的，也可能和動物進食減少有關；後者可能由於糖元異生亢進；照射後自死鼠不見肝糖元，除了單純的糖元耗竭之外，這時的肝細胞在合成糖元方面有無障礙、值得研究。

照射後自死小鼠的肝細胞脂肪性變特別明顯，脂滴遍佈在小葉各帶的肝細胞胞漿內，脂滴大小近似。照射後自死大鼠的肝細胞脂肪性變也多見，但脂滴較大、數量較少、分佈不定。照射後活殺大鼠的肝

未見脂肪性變。

照射後自死小鼠肝細胞胞漿內嗜pyronin物質含量減少、呈均勻的淡染或網眼狀，不見如正常鼠呈顆粒狀和絲絮狀的，核仁內嗜pyronin物質未見特殊。活殺大鼠肝細胞內嗜pyronin物質，和正常對照大鼠的未見差別。空泡性變的肝細胞核內，Feulgen氏染色呈色物質顯著減少。

照射後自死大鼠肝鹼性磷酸酶染色反應增強，而肝細胞中綫粒體減少、多呈小珠狀。

就各鼠肝臟間質的個別所見綜述起來，見到星形細胞的肥大增殖像、核崩解像和吞噬像，吞噬着核碎屑、脂肪、含鐵血黃素、紅血球等；個別大鼠見到靜脈竇擴張、充盈和水腫。

部分小鼠見到細菌感染。細菌大概是從腸道經門脈，到達肝臟。細菌侵入部較大血管的內膜限局性增厚。細菌集團處和它附近的竇內皮細胞對過碘酸Schiff氏染色呈強陽性反應。細菌周圍不見任何炎症性組織反應。據此推斷，細菌感染是動物臨終前發生的。

作者對個別學者感興趣的、似乎對急性放射病的研究有益的Cr. KES染色作過初步嚐試，但未見到如同這染色方法的創用人所獲得的有意義的現象。作者對這染色方法作了討論。

作者認為：從病理組織學角度，認為肝臟對電離照射具有高度抵抗性的概念未必正確；論定肝臟的放射敏感性，還需要積累更多的資料。

作者推論：在恰當的程度上，強調採用“肝臟保護劑”、“肝臟刺激劑”作為急性放射病的實驗治療方向之一，或是在說明有效療劑的作用機轉問題上，可能是有益的。

誌謝 本實驗照射和測量由馬文華等同志擔任,製片主要由陳士英同志負責,照片爲王發輝同志所攝,合併附誌致謝!

參考文獻

- (1) И. И. Иванов, В. С. Базабуга, Е. Ф. Романцев, Т. А. Федорова: Обмен веществ при лучевой болезни. Стр. 184—195. медгиз Москва, 1956.
- (2) Rhoades, Ruth P.: Structure accessory to the gastrointestinal tract. In *Histopathology of irradiation from external and internal sources*, first edition. pp 541—544 edited by Bloom W., 1948.
- (3) Schlumberger, H. G., and Vazquez, J. J.: Pathology of total body irradiation in the monkey. *Am. j. path.*, **30**: 1013—1047, 1954.
- (4) Tullis, J. L., Lamson, B. G., and Madden, S. C.: Pathology of swine exposed to total body gamma radiation from an atomic bomb source. *Am. j. path.*, **31**: 41—71, 1955.
- (5) Barrow, J., and Tullis, J. L.: Sequence of cellular responses to injury in mice exposed to 1,000 r total body X-irradiation. *Arch. path.*, **53**: 391—407, 1952.
- (6) Kolodny, A.: Tissue changes after experimental deep roentgen irradiation. *Am. j. path.*, **1**: 285—292, 1925.
- (7) 松田一、門脇郁夫、森 茂: 肝臓の放射感受性に關する形態學的研究. 日本醫學放射線學會雜誌 **16**: 314, 1956.
- (8) Hempelman L. H., Hermann L., Hoffman J. G.: The acute radiation syndrome: a study of nine cases and a review of the problem. *Annals of int. med.*, **38**: 280—502 (463) 1952. 譯文見軍事醫學參考資料, 9 月號, 1956.
- (9) 木下良順、三宅仁: 原子彈傷の病理解剖學病理組織學及其病理. 載於原子彈傷調查研究報告譯文集, 人民軍醫社出版, 1955.
- (10) Liebow, A. A., Warren, S. and DeCoursey, E.: Pathology of atomic bomb casualties. *Am. j. path.*, **25**: 852—1027, 1949.
- (11) Ariel, J. M.: *Radiology*, **57**: 561—575, 1951 轉引自(1).
- (12) 永井春三、松田一: 放射綫と肝障礙. 最新醫學, **11**: 96—102, 1956.
- (13) Case, J. T., and Warthin, A. S.: The occurrence of hepatic lesions in patients treated by intestine deep roentgen irradiation. *Am. j. roentgenol.*, **12**: 27—46, 1924.
- (14) Wilson, M. E. and Stowell, R. E.: Cytological changes following roentgen irradiation of the liver in mice. *J. nat. cancer inst.*, **12**: 1123—1137, 1953.
- (15) Pohle, E. A., and Ritchie, G.: Histological studies of the liver, spleen and bone marrow in rabbits following the intravenous injection of thorium dioxide. *Am. j. roentgenol. rad. therapy*, **31**: 512—519, 1934.
- (16) MacCardle, R. C., Cangdon, C. C.: Mitochondrial changes in hepatic cells of X-irradiated mice. *Am. j. path.*, **31**: 725—745, 1955.
- (17) 早川勝己: X綫の肝臓組織に與へる影響. 日本醫學放射線學會雜誌, **14**: 314, 1954.
- (18) Warren, S., Holt, M. W., and Sommer, S. C.: Some early nuclear effects of ionizing radiation. *Proc. soc. exp. biol. med.*, **77**: 288—291, 1951.
- (19) Warren S., Holt, M. W., Sommer, S. C.: Some cytologic and histochemical studies of radiation reaction. *Am. j. clin. path.*, **22**: 411—417, 1952.
- (20) Levy, B., and Rugh, R.: Hepatic glycogen in acute radiation death. *Proc. soc. exp. biol. med.*, **82**: 223—225, 1953.
- (21) Laurau, M.: Modification due à une irradiation générale par les rayons X, de l'utilisation du glycogene du foie pendant le jeûne. *C. R. acad. sci. (Paris)* **238**: 422—424, 1953.
- (22) Nims, L. F., and Sutton, E.: Adrenal cholesterol, liver glycogen and water consumption of fasting and X-irradiated rats. *Am. j. physiol.*, **177**: 51—54, 1954.
- (23) Ross, M. H., and Ely, J. O.: Radiation effects on liver glycogen in the rat. *J. cell and comp. physiol.*, **37**: 163—171, 1951.
- (24) Ord, M. G., and Stocken, L. A.: Biochemical aspects of the radiation syndrome. *Physiol. rev.*, **33**: 356—386, 1953.