

## 放射生物学领域中免疫生物学的进展

军事医学科学院放射医学研究所 刘静仪综述

近年来,随着免疫学理论与技术的进展,有关免疫细胞学与分子免疫学的研究已深入到基础医学与临床各学科。在放射生物学领域内,涉及免疫系统辐射效应的材料也日益增多。表明免疫学在生命科学中占有较高的地位。为此,本文对辐射免疫生物学的新动向作一概述。

### 一、免疫系统的辐射效应

骨髓与胸腺是免疫系统最重要的中枢器官,是免疫细胞分化发育的场所。骨髓全能干细胞既是造血祖细胞的前体,也是淋巴系祖细胞的前体。这些干细胞与祖细胞对射线是高度敏感的。照射剂量过大时,其损伤常不可逆。尤其是成人或老年人的功能性造血骨髓主要存在于髂骨嵴、骶骨与脊柱,在骨盆与脊柱的骨髓库受照而产生严重免疫抑制时,可解释为骨髓细胞直接受照射的结果<sup>[1]</sup>。X线或 $\gamma$ 线照射对小鼠骨髓多向干细胞(CFU-S)的 $D_0$ 值是 $0.9\sim 1.06\text{Gy}$ ;粒系祖细胞(CFU-C)的 $D_0$ 值是 $0.88\sim 0.95\text{Gy}$ <sup>[2]</sup>。用琼脂培养法测出入骨髓CFU-C的 $D_0$ 值是 $1.36\pm 0.09\text{Gy}$ ,红系祖细胞(BFU-E)的 $D_0$ 值为 $1.27\pm 0.11\text{Gy}$ ;而存在于外周血中BFU-E的 $D_0$ 值则为 $0.93\pm 0.06\text{Gy}$ 。这些祖细胞的生理与生物学特性是不相同的,各成熟期细胞在骨髓与血液中的分布也不同,且在从骨髓转入血液时具有选择性,因而其辐射敏感性各异<sup>[3]</sup>。

为了观察淋巴造血系统免疫能力在照后的恢复过程,以亚致死量500R X线照射鼠为模型,测定CFU-S的再生能力以及年龄对免疫恢复的影响。可见在照后当天,实验组CFU-S值降低到对照组的 $0.5\sim 2\%$ ,但在照后7天幼年鼠CFU-S值增高至对照水平的

22%,于第14天又降至11%;而老年鼠在照后14天即增加到对照水平的85%。这种现象一方面说明骨髓干细胞仍有充分自我更新的能力,并且老年比幼年骨髓干细胞的自我更新力强;另一方面也暗示随年龄而增加的干细胞更新力必然成比例地降低它向子代分化的活性。因此,老年鼠在照射后可因部分干细胞不能分化为免疫活性细胞而致免疫力降低。反之,幼年鼠的干细胞多数可以向免疫活性细胞分化,其免疫力也容易恢复<sup>[4]</sup>。

与骨髓相比,射线对胸腺的免疫抑制作用较小,但却很重要。由于胸腺组织内细胞成分较为复杂,所以辐射敏感性也参差不一。根据不同作者测得的结果归纳如表<sup>[5]</sup>。对于胸腺淋巴细胞分化发育十分重要的胸腺微环境的

表 1 辐射对胸腺分化细胞的影响

作者	细胞来源	细胞群特征	$D_0$ 值
Trowell	大鼠	皮质胸腺细胞	50R
		髓质胸腺细胞	200R
Sato 等	小鼠	胸腺小淋巴细胞	
		敏感的	120R
		有抗拒性的	450R
		胸腺培养的大淋巴细胞	
		敏感的	50R
Kadish 等	小鼠	有抗拒性的	520R
		网状细胞	1200R
		增殖的胸腺内细胞	50R
		照后再生初期的	
		胸腺内细胞	90R
Kwan 等	人	人胸腺细胞	135rad
Watkins 等	小鼠	胸腺巨噬细胞	125rad
Sharp 等	小鼠	胸腺细胞	130rad
		照后再生初期的	
		胸腺细胞	70rad

D<sub>0</sub>值曾被粗略地估计约为1300rad。如若属实,则在受700~800rad照射时,胸腺的微环境仍然有足够的潜力支持胸腺祖细胞的增殖;但是,如以胸腺内不同细胞群的D<sub>0</sub>值混合推算,则胸腺微环境的D<sub>0</sub>值仅为180rad<sup>[8,9]</sup>。对辐射抵抗的胸腺内前体细胞群中含有大量从骨髓全能干细胞分化来的胸腺限制性祖细胞(Thy-RPC)。这些细胞能在照后存活的胸腺基质中分化增殖子代细胞达2周,因而胸腺的再生在照后4~5天最低,约于第16天达到最大体积,这时可见组织学再生相。继于第24天再次下降至最低值,然后出现稳定的再生。这些细胞群的D<sub>0</sub>值约为700rad<sup>[8,9]</sup>。但从放射生物学观点看,胸腺上皮的修复是很差的。实验证明,大鼠照射790rad后,胸腺DNA分子的超螺旋结构发生不可逆的破坏;胸腺细胞的染色质也因核酸内酶的作用而崩解<sup>7~10</sup>。胸腺局部照射后,胸腺细胞表面电荷改变,电泳迁移率降低,胸导管输出的淋巴细胞明显减少。剂量超过1000rad就会破坏胸腺上皮产生前T体细胞的能力,再生的细胞可能只是那些对射线耐受性较强而无免疫活性的胸腺间质细胞。此外,受照射的胸腺可改变T细胞各亚群的分布与平衡,从而导致照后长期免疫缺损、恶变及产生自身免疫病。可见,辐射对胸腺的抑制作用是十分重要的<sup>[8,11]</sup>。

作为次级免疫器官的脾脏与周围淋巴结,受射线作用后其免疫功能也受到明显抑制。以诱导抗体产生试验测定脾细胞的D<sub>0</sub>值约为50~80R,而抗体生成活跃的浆细胞D<sub>0</sub>值却达8000R<sup>[12]</sup>。小鼠全身照射1000R可改变脾脏的微循环,使脾细胞产生抗体的活性严重受损。照后4个月,虽然脾细胞数可以回复正常,但产生抗体能力仅为对照水平的40~50%,并形成长期缺陷。照射500R时,脾细胞的免疫反应力可在照后第5个月恢复,而淋巴结细胞的免疫功能至照后8个月尚不能完全恢复<sup>[13,14]</sup>。

免疫活性淋巴细胞对辐射是极端敏感的,低剂量即可引起淋巴细胞的间期死亡,特别是

循环淋巴库中的成熟小淋巴细胞对射线尤为敏感。以人外周血淋巴细胞照射X线1~25Gy,于照后不同时间测定培养基中存活细胞数,就可见到淋巴细胞随剂量增加而减少,表现出明显的剂量依赖曲线(图1)。照射15~25Gy于24小时内细胞数即迅速减少,72小时淋巴细胞全部死亡<sup>[15]</sup>。淋巴细胞各亚群的辐射敏感性是不同的,多数作者认为B细胞比T细胞敏感。Wasserman等根据T、B淋巴细胞表面不同受体形成各种花环的特性,测定淋巴细胞亚群辐射敏感性的结果表明,AE>ME=EAC>E。可见,B淋巴细胞及其亚群的敏

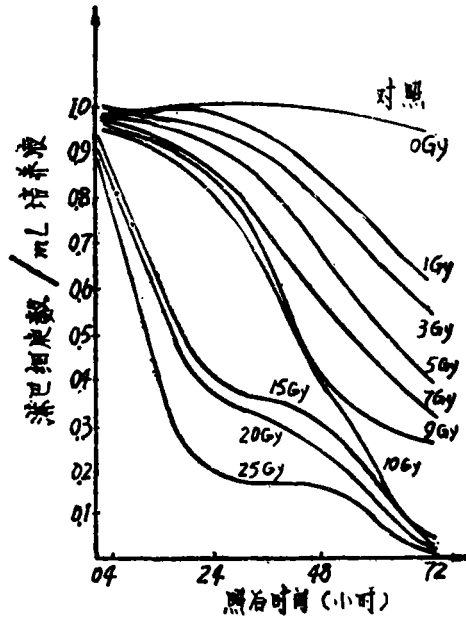


图1 体外X线照射对淋巴细胞存活的影响

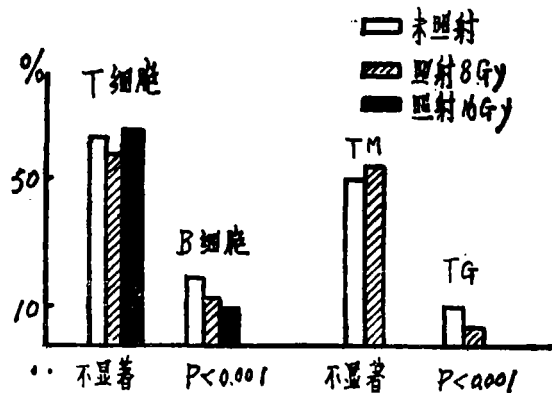


图2 X线照射对淋巴细胞亚群的影响(照后24小时)

感性虽大于T细胞,但是T淋巴细胞亚群具有更高的辐射敏感性<sup>[16~17]</sup>。进一步以带有IgG-Fc或IgM-Fc受体标志来区别T细胞亚群,发现T<sub>G</sub>细胞在照后明显减少,而T<sub>M</sub>细胞数比例不变。因而证明对辐射最敏感的是T抑制细胞群而不是T辅助细胞群,并且无论照射8Gy或增加至16Gy,对细胞数的变化无明显影响(图2)<sup>[17]</sup>。用低剂量10~200rad X线照射淋巴细胞的研究同样说明,在10~25

rad间致死的细胞多为在间期死亡的细胞 毒性T抑制亚群(CTL),用<sup>3</sup>H-TdR掺入淋巴细胞DNA测定的结果也可见到对辐射最敏感的是T抑制细胞<sup>[18,19]</sup>。有关T细胞及其亚群辐射敏感性的材料归纳如表2<sup>[12]</sup>。通过照后引起细胞表面受体脱落的程度,可鉴别淋巴细胞各亚群的不同辐射敏感性,也可用作测定放射吸收剂量或事故的敏感指标<sup>[15]</sup>。

与对胸腺细胞的影响类似,经 $\gamma$ 线照射后

表2 辐射对T细胞及其亚群的影响

作者	细胞群特征	D <sub>0</sub> 值	辐射敏感性
Katoaka 等	T淋巴细胞(小鼠)		
	敏感的	195R	
Janewag 等	有抗拒性的	700~10,000R	占T细胞的8%
	T辅助细胞(T <sub>H</sub> )		
	前体细胞	230R	照射200R抑制50%
	效应细胞		照射4000~5000R引起抑制
	T抑制细胞(T <sub>S</sub> )		
	前体细胞	100R	
	效应细胞		照射2000R引起抑制,但迅速回复敏感性
	T迟发变态反应细胞(T <sub>D</sub> )		
	前体细胞		照射200~400R引起抑制
	T细胞毒性细胞(T <sub>C</sub> )		
Denham 等	前体细胞	70~100R	
	效应细胞		照射20,000R引起抑制

同样可以破坏外周血淋巴细胞核DNA的超螺旋结构,使粘度增加,沉降率减低。在淋巴细胞处于分裂期受大剂量照射时可引起染色体畸变而致遗传上不可逆的损伤<sup>[20,21]</sup>。Смирнова等建立了研究照后淋巴细胞损伤的数学模型,认为受照后辐射损伤与未损伤的末梢血淋巴细胞与骨髓前体细胞之间呈非线性的微分方程体系,并可反映淋巴或骨髓组织中细胞减少与再生的过程<sup>[22]</sup>。Olson等用电子计算机处理辐射所致淋巴细胞损伤的形态改变,认为可以获得与一般形态学或功能活性分析的相似结果<sup>[23]</sup>。Knox用全血培养淋巴细胞刺激试验(LST)来测定淋巴细胞对射线的敏感性,结果表明LST测定的存活曲线呈典型的剂量反应曲线,灵敏度高,因而可作为放射损伤的生物

剂量仪<sup>[24]</sup>。辐射引起淋巴细胞间期死亡的原因是由于细胞膜受损所致。0.25Gy低剂量照射时,浆膜表面电荷即受破坏而改变细胞膜通透性,并因膜受体与结合酶活性变化而使膜的运输受到障碍。用扫描电镜观察可见膜成分分子间的排列紊乱,浆膜网状结构破坏,局部突起。这些形态学变化反映了淋巴细胞浆膜生理生化功能的损伤。因此,在照射初期首先显示细胞损伤的是浆膜,而浆膜损伤也是引起细胞死亡的首要原因。由此可见,淋巴细胞浆膜是放射损伤最敏感的靶子<sup>[25,26]</sup>。

外周淋巴细胞的恢复速度决定于骨髓与胸腺的重建程度,而细胞的数量与功能则与再循环的能力有关。通常淋巴细胞从血液经过次级淋巴组织再回到血液的时间约为24小时,T细

胞再循环的速度比B细胞快,但是在受照后幸存的淋巴细胞,其再循环的能力明显降低。1Gy照后即可表现,4Gy照后需4个月才能恢复,大剂量照射后T细胞可完全丧失再循环的能力<sup>[27,28]</sup>。

射线照射同样改变巨噬细胞的性能。100~800rad照射可增强吞噬作用,200rad照后20分钟吞噬力即开始增加,3小时达高峰,24小时恢复正常。剂量高达1000R甚至10000R体外照射,也不抑制巨噬细胞的吞噬功能及移动活性<sup>[12,29]</sup>。

辐射对抗体形成的抑制作用与B淋巴细胞的活性相关。以照后12~72小时受抑最著,由于B细胞不能接受抗原刺激转化为浆细胞而致抗体形成极度降低。但是,如果在照射前已经转化为浆细胞,则对射线有较大抵抗性。

综上所述,可见电离辐射对免疫系统的各组成部分:免疫器官组织,免疫细胞以及抗体产生,都有广泛的影响。照后除了巨噬细胞的吞噬作用增强外,均表现为明显的免疫抑制。骨髓受照可抑制淋巴造血功能,而淋巴细胞的浆膜却是首先遭受射线破坏的靶子。对辐射敏感的成熟小淋巴细胞广泛的间期死亡,是使机体长期处于免疫抑制状态的根本原因。

## 二、放射治疗的免疫药理作用

辐射对哺乳动物的损伤,表现为造血和免疫抑制障碍。机体受照剂量超过10Gy可完全丧失对抗原的反应能力。照后遗传器官受损时,可限制细胞的分化与功能,并残留不可逆的后遗症。因而,了解辐射产生的免疫药理作用以及辐射可能导致正常组织损伤的副作用,为当前广泛开展的放射治疗提供一些免疫学的参数是有必要的。

对于癌患者,无论是给予局部照射或全淋巴结照射,照后都可引起外周血明显、持久的淋巴细胞减少症。特别是照射野内包括主要血管时可杀伤大量循环淋巴细胞,导致全身性免疫抑制。广泛照射时淋巴细胞减少的数量比局部照射更为显著,甚至照后4年细胞数仍低于

正常。患者可表现为对微生物传染高度易感及降低对各种抗原的皮肤迟发超敏反应。但这种放射效应对破坏与杀灭肿瘤细胞,抑制肿瘤细胞的DNA合成或诱导机体免疫耐受以备免疫造血重建等都是有利的<sup>[30,31]</sup>。Blomgren等分析了癌病人淋巴细胞减少的类型,认为在照后T与非T细胞的总数都降低,非T比T敏感,照后即刻损伤也重,但其重新群居的功能恢复比T细胞快,因而长期持续减少的主要是循环T细胞数<sup>[31]</sup>。Dubois等测定的结果也说明照后早期T、B细胞都减少,4周后B细胞恢复照前值而T细胞与照前相比则显著降低<sup>[1]</sup>。对T亚群测定的数据与体外试验相反,在完成放疗后,T<sub>M</sub>辅助细胞数明显较照前减少,T<sub>G</sub>抑制细胞数却无改变<sup>[32]</sup>。若按T淋巴细胞不同密度梯度分离,可得1.064,1.072、1.095三种不同亚群。发现在放疗一周后,10例病人的1.064组淋巴细胞对丝裂原的反应增加,而另两组的反应却很低;放疗后4个月再次测定,10例病人的1.064组T细胞几乎对所有的丝裂原刺激都不反应,但其1.072与1.095组细胞已回复至放疗前水平或更高,因而伴有良好的预后,病人全部治愈。分析结果认为,T1.064组含有的是幼稚的、不成熟的及未分化的细胞,是对辐射敏感的。在射线影响下高度未分化的骨髓干细胞可在死亡前最大限度地发育为各种造血或淋巴系细胞,即所谓流产性再生,但因其放敏效应,随后几乎形成不可逆的放射损伤。这也是中度及长期放射治疗所致免疫学抑制的原因<sup>[1]</sup>。

与杀伤肿瘤细胞有关的是自然杀伤细胞(NK)的活性和抗体依赖淋巴细胞毒性(ADCC)的免疫功能。一般认为对辐射敏感的T<sub>G</sub>是介导NK活性与ADCC功能的,对辐射敏感差的T<sub>M</sub>则缺乏这种活性。那么,在放疗后是否会因T<sub>G</sub>减少而丢失NK与ADCC功能呢?实验证明,T细胞介导的NK活性确实完成放疗时明显降低,于照后7个月时才回复照前水平,但是用含T与非T的外周血淋巴细胞介导NK活性,则在放疗后降低不明显,并

在照后3~4个月,活性即超过正常。说明人的NK细胞活性也许可由带IgG-Fc受体的淋巴细胞介导,而且在癌患者体内可能T<sub>G</sub>细胞并不减少。同样用外周血淋巴细胞测定ADCC活性,发现在完成4,500rad分次照射后,ADCC活性降低,以后回复正常,表明ADCC功能也可由带IgG-Fc受体的细胞介导。因此,放射治疗后病人的抗癌免疫功能依然存在<sup>[1,31,32]</sup>。此外,对癌症病人放疗后的免疫学分析指出,电离辐射可以改变淋巴细胞数及淋巴细胞亚群的分布,也可考虑是有意识地应用照射来改变免疫功能。这对治疗由恶性肿瘤细胞慢性刺激引起的自身免疫反应、自身免疫病或预防器官移植排斥都是适宜的<sup>[1,30]</sup>。

人们关注的是,在放射治疗后免疫系统抗肿瘤细胞的免疫监视功能是否会受抑制而在照射野外产生亚临床的转移。理论上,恶性细胞可因宿主防御系统受损而发生转移,机体经电离辐射作用后也确实可产生免疫抑制,但实验证明宿主的免疫状态对癌症的转移却给予相反的结果。例如多数肿瘤可以转移给有正常免疫功能的小鼠而不能转移给无免疫力的裸鼠;T细胞很容易杀伤小鼠黑色素瘤的转移细胞,却不容易杀伤未转移的细胞。有些移植性肿瘤确需抑制宿主的免疫性才能增加实验性移植率,但其它的肿瘤在抑制免疫反应性以后反而缩小。并发现正常血清中存在的抑制因子可以逆转与消除移植瘤的植入。这些观察与临床所见是不能等同的。事实上,患者在经放疗后并没有丧失对肿瘤细胞的免疫监视功能,NK与ADCC活性仍存在,放疗所引起的免疫抑制往往发生在肿瘤已经消除之后,并且迄今为止,还没有证实局部照射会增加转移的机率<sup>[33,34]</sup>。

由此可见,放射治疗的免疫药理作用虽然使机体产生免疫抑制并可能使某些正常细胞受损,但在照后适当时期内可以恢复功能,且在免疫抑制状态与预后之间并无明显的相关。

### 三、辐射嵌合体的免疫反应性

大剂量照射引起的机体免疫抑制,可促使

异基因骨髓移植获得成功。这对治疗免疫缺损与某些肿瘤是有意义的,但经照射的受体常因继发的移植物抗宿主病(GVHD)而在移植后短期内死亡。如果控制GVHD使受体的淋巴造血组织由供体骨髓重建,这样存活的个体即为辐射嵌合体或称骨髓嵌合体。它不排斥供、受体组织而对第三者的器官组织则产生迅速的排异<sup>[35,36]</sup>。为了分析骨髓移植的生物学、淋巴造血干细胞更新与分化的机制以及受体的免疫反应性,人们常用辐射嵌合体作为研究的模型<sup>[36~38]</sup>。

对诱导耐受研究得较多的是全淋巴结照射(TLI)。给小鼠全身主要淋巴结分次X线照射,总量3400rad,照后移植异基因骨髓未产生GVHD;经全身一次550rad照射小鼠则在照后数周内死亡。测定受体脾脏或淋巴结细胞的混合淋巴细胞反应(MLR),证明TLI可以诱导移植耐受,脾细胞对MLR的抑制率达86%,用单克隆抗Thy1.2抗体予处理后,抑制率降至30%。推论脾细胞中含有带Thy1.2表面标志的T抑制细胞。如再给附加照射,仍可测到抑制活性。因而TLI诱导的抑制细胞对辐射有高度抗拒性,在维持受体长期耐受中起重要作用。而从全身一次照射鼠取出的脾细胞对MLR则无抑制活性<sup>[39]</sup>。进一步测定TLI小鼠脾脏Thy1.2阳性T抑制细胞的表面TL抗原,发现用抗TL血清处理后,脾细胞仍有抑制MLR的能力。因此认为,TLI诱导的抑制细胞有两种亚群,一是可介导继承性抗体反应的TL<sup>+</sup>亚群,另一种是介导抑制MLR的TL<sup>-</sup>亚群。这两种亚群的抗原表现型与功能是不同的<sup>[40]</sup>。分析本质,不同于NK细胞,能非特异地抑制DNA合成,抑制细胞毒或溶细胞性细胞(CTL)再生,诱导耐受及抑制各种细胞性免疫反应<sup>[41]</sup>。异基因辐射嵌合体的脾细胞在移植后40天对MLR仍有抑制作用,250天非特异抑制活性减弱,720天在体外方法中已难测出,但在体内仍可表达继承性耐受<sup>[42]</sup>。

长期以来认为T细胞是在胸腺内分化的。

胸腺的H-2环境决定CTL的特性,即T细胞所表达的H-2限制性自我识别功能并不是T细胞本身基因型的特征,而是由T细胞分化所在胸腺环境的H-2表现型所决定的。因而,T细胞必定要通过胸腺分化才具有H-2识别<sup>[43]</sup>。以辐射嵌合体为模型研究胸腺外T细胞分化的工作表明,给小鼠照射致死量 $\gamma$ 线940rad,照后当天输给用单克隆抗Thy-1<sup>+</sup>抗体与补体预处理的同种异基因骨髓细胞 $2 \times 10^7$ 。移植后8周从嵌合体取出脾细胞加入白细胞间介素-2(IL-2),共同孵育后测定其对同种异基因抗原的反应性。发现仅接受Thy-1<sup>+</sup>骨髓重建嵌合体的脾脏Thy-1<sup>+</sup>细胞,可通过胸腺外途径分化为Thy-1<sup>+</sup>CTL前体,并在有IL-2条件下成为具有识别特征的功能性CTL<sup>[44]</sup>。不同的实验证明,供体骨髓来源的CTL确实可在H-2完全不相容嵌合体中分化为有功能活性的CTL,并带有宿主H-2单型限制性。但是这种CTL应答并不是它的识别作用,而是属于

嵌合体杂合子细胞膜上表达的抗杂种Ia分子决定簇所诱导的同种反应<sup>[45]</sup>。因而对胸腺外分化的假说仍待探讨。

辐射嵌合体的免疫反应性很差,产生抗体的功能也很弱。这是因为B细胞转化为抗体形成细胞时,尚需要巨噬细胞提供信息及T细胞因子的辅助。嵌合体脾细胞对羊红细胞产生抗体的能力极低甚至不能产生空斑形成细胞(PFC,表3)。分别测定其细胞成分及可溶性因子,发现嵌合体的脾脏内含有相当数量能产生正常抗体反应的B细胞,加入细胞相互作用所需的外源性辅助因子白细胞间介素-1(IL-1)或T细胞替代因子(TRF)后,PFC值恢复正常(表4)。体外用丝裂原刺激嵌合体巨噬细胞与脾细胞,均可释放可溶性因子。因而认为嵌合体之所以缺乏产生抗体的能力是由于细胞间相互作用失能的结果<sup>[45]</sup>。在体内,免疫细胞释放辅助因子需要H-2限制性细胞诱导,是由H-2连锁Ir基因控制的。

表3 脾细胞培养中产生的抗体形成细胞(PFC)

小鼠脾细胞来源 ( $5 \times 10^6$ /培养基)	抗羊红细胞PFC/培养基		
	实验 1	2	3
1. B <sub>6</sub>	2450 $\pm$ 40	900 $\pm$ 140	1017 $\pm$ 76
2. CBA/J	560 $\pm$ 169	1500 $\pm$ 160	575 $\pm$ 35
3. a $\theta$ CBA/J $\rightarrow$ CBA/J	955 $\pm$ 127	1190 $\pm$ 216	865 $\pm$ 296
4. a $\theta$ B <sub>6</sub> $\rightarrow$ CBA/J	0	87 $\pm$ 23	0
注: 1. 供体	2. 受体	致死量照射X线950rad	
3. 同基因嵌合体	4. 异基因嵌合体	a $\theta$ 经抗 $\theta$ 处理骨髓	

表4 IL-1与TRF对产生抗体形成细胞的影响

可溶性辅助因子		抗羊红细胞 PFC/培养基		
IL-1	TRF	B <sub>6</sub>	CBA/J	a $\theta$ B <sub>6</sub> $\rightarrow$ CBA/J
—	—	125 $\pm$ 35	37 $\pm$ 6	0
+	—	617 $\pm$ 104	177 $\pm$ 26	917 $\pm$ 76
—	+	3333 $\pm$ 877	900 $\pm$ 141	2350 $\pm$ 250
+	+	9267 $\pm$ 1250	2083 $\pm$ 362	6533 $\pm$ 503

目前对于这种基因控制的无反应性还没有一致的解釋。然而要在完全异基因嵌体内恢复原

有的CTL功能是不可能的,以致机体长期处于对微生物易感状态。存活的嵌合体也可因慢性GVHD而丧失正常机能。如果这种结论是正确的,那么异基因骨髓移植的临床应用将可能停留在嵌合体阶段<sup>[37,46~48]</sup>。

上述三个问题,只是最近几年在放射生物学进展中有关免疫的某些侧面。但已不难看出,放射生物学已渗透入多种学科的核心。免疫学近年来的发展,特别是结合电离辐射作用的研究,使这门科学无论在理论或应用方面,

都有明显提高。

辐射是治疗肿瘤的一项重要措施。已注意到,如果对肿瘤病人进行放疗时参考免疫学的原则,就可以提高对肿瘤的疗效并减轻对病人的损伤,这是一个很大的进步。

另一个引人注目的课题是采用骨髓移植治疗造血障碍与严重免疫缺陷的研究。对这些疾病,照后移植骨髓促使免疫与造血重建具有特异的疗效。但是临床上不易达到供、受体HLA匹配,而在异基因移植中存在着难以克服的GVHD。即使移植成功,异基因嵌合体的免疫反应性也是极端低下的。因而当前对辐射嵌合体的研究也是一个很活跃的领域。如果今后能阐明GVHD的发生机制及其基因调控,则将可能解决骨髓移植的继发病问题,对临床治疗将会产生新的飞跃。

本文承朱王葆教授审阅并修改,特此致谢。

#### 参 考 文 献

1. Dubois JB et al, in "Immunopharmacologic Effects of Radiation Therapy" (Dubois JB et al Ed), P.275, Raven, New York, 1981.
2. Millard RE et al:Acta Haematol 66:226, 1981.
3. Grilli G et al:Int J Radiat Biol 41:685, 1982.
4. Peterson WJ et al:Radiat Res 89:53, 1982.
5. Sharp JG et al:in "Immunopharmacologic Effects of Radiation Therapy" (Dubois JB et al Ed), P.137, Raven, New York, 1981.
6. Sharp JG et al:in "Experimental Haematology Today" (Baum SJ et al Ed), P.63, Springer-Verlag, New York, 1980.
7. Zhivotovsky BD et al:Int J Radiat Biol 39:437, 1981.
8. Никонова ЛВ и др:Радиобиология 22:441, 1982.
9. Солдатов ВА и др:Радиобиология 22:25, 1982.
10. Красичкова ЗИ и др:Радиобиология 22:735, 1982.
11. Ahmed SA et al:Experientia 37:1341, 1981.
12. 武市宣雄:広島医学 32:48, 1979.
13. McDermott CE et al:Int J Radiat Biol 37:415, 1980.
14. Самолович МП и др:Радиобиология 22:359, 1982.
15. Szezylik C et al:Int J Radiat Biol 39:253, 1981.
16. Hoppe RT et al:in "Immunopharmacologic Effects of Radiation Therapy" (Dubois JB et al Ed), p.195, Raven, New York, 1981.
17. Wasserman J et al:in "Immunopharmacologic Effects of Radiation Therapy" (Dubois JB et al Ed), P.123, Raven, New York, 1981.
18. Spellman C et al:J Exp Med 155:1858, 1982.
19. Dickinson JP et al:in "Immunopharmacologic Effects of Radiation Therapy" (Dubois JB et al Ed), P.111, Raven, New York, 1981.
20. Klimov NA et al:Int J Radiat Biol 41:221, 1982.
21. Konings AWT, J Radiat Res 22:282, 1981.
22. Смирнова ОА и др:Радиобиология 22:488, 1982.
23. Olson GB et al:Anal Quantit Cytol 4:181, 1982.
24. Knox SJ et al:Radiat Res 89:575, 1982.
25. Koteles GJ:Radiat Environ Biophys 21:1, 1982.
26. Chandra S et al:Int J Radiat Biol 40:305, 1981.
27. Kumararatne DS et al:in "Immunopharmacologic Effects of Radiation Therapy" (Dubois JB et al Ed), P.93, Raven, New York, 1981.
28. Ярнлин АА и др:Радиобиология 22:341, 1982.
29. Swartz RP et al:Proc Soc Exp Biol Med 167:20, 1981.
30. Davies AJS et al:in "Immunopharmacologic Effects of Radiation Therapy" (Dubois JB et al Ed), p.1, Raven, New York, 1981.
31. Blomgren H et al:in "Immunopharmacologic Effects of Radiation Therapy" (Dubois JB et al Ed), p.299, Raven, New York, 1981.
32. Raben M et al:in "Immunopharmacologic Effects of Radiation Therapy" (Dubois JB et al Ed), P.321, Raven, New York, 1981.
33. Tubiana M et al:in "Immunopharmacol-

# 放射性肺炎与肺纤维化

哈尔滨医科大学放射病研究室 杨品清综述

1922年, Groover首次论述了放射治疗对肺和胸膜的不利效应, 随即Hines报告了辐射诱发肺脏损伤的病例<sup>(1)</sup>。之后在这60年的过程中许多学者深入地研究了实验性及放射治疗后的放射性肺炎与肺纤维化。Rajewsky报告1例从事配制放射性发光涂料的实验室工作人员, 历时三年后发生了致命性放射性肺炎。Rall亦曾观察到15例甲状腺癌肺转移病人用大剂量放射性碘治疗而引起严重肺损伤, 其中2例死于本病, 另4例有肺纤维化的X线所见。为了增加对放射性肺损伤的注意, 采取预防及治疗措施, 现将近年来有关文献综述如下。

## 一、辐射生物学方面的研究

电离辐射对分子的作用主要是引起电离和激发, 从而形成具有高度反应性能的自由基而产生包括破坏化学结合的化学反应及生物效应。某些化学改变是可逆的, 但是如若有氧分子存在时, 它能与自由基作用产生有机过氧化物引起不可恢复的化学损伤。因此当组织有氧存在时, 电离辐射可导致更多的生物损伤。在生物组织中至少认为有二个辐射靶: 遗传物质

DNA和非遗传的大分子如蛋白质和多糖类。辐射对遗传物质DNA和非遗传的大分子损害的时间和表现的类型是不同的。遗传物质的致死性损伤是在细胞进入下次有丝分裂时期表现出来, 多数染色体的畸变而导致分裂后期停止或无活动能力的子细胞。损害非遗传物质可引起更为直接和广泛影响的生物物理改变, 增加膜的通透性和结缔组织的断裂。晚期效应可出现肺基底膜破坏, 妨碍组织结构的再建, 并在后期产生功能紊乱和疤痕形成等<sup>(1)</sup>。

## 二、病理所见

早年就了解到放射性肺损伤的病理改变在于肺泡及血管部位。近年来由于细胞动力学研究的进展, 给辐射损伤肺泡的研究提供了进一步的认识。肺泡上皮有二个类型: I型细胞(扁平状细胞), 它覆盖肺泡表面的大部分。其主要功能与气体交换有关。II型细胞(立方形细胞), 其功能与上皮的修复有关<sup>(1,2)</sup>。II型细胞分裂后总数并不增加, 因其转变为I型上皮细胞。损伤的I型上皮细胞的补充置换是由II型细胞的增殖所完成<sup>(4)</sup>。故认为II型细

- ogic Effects of Radiation Therapy" (Dubois JB et al Ed), P.399, Raven, New York, 1981.
34. Moroson H et al: in "Immunopharmacologic Effects of Radiation Therapy" (Dubois JB et al Ed), P.181, Raven, New York, 1981.
35. Strober S et al: in "Clinical Immunosuppression" (Salaman JR Ed), P.151, Grune and Stratton, New York, 1980.
36. 佐渡敏彦, 放射线科学 23:214, 1980.
37. Müllbacher A et al: Immunology Today 3:329, 1982.
38. Melchner HV: Blut 46:1, 1983.
39. King DP et al: J Immunol 126:1140, 1981.
40. King DP et al: J Exp Med 154:13, 1981.
41. Okada S et al: J Exp Med 156:522, 1982.
42. Tutschka PJ et al: Transplantation 32:321, 1981.
43. Kruisbeek ADA M et al: J Exp Med 155:1864, 1982.
44. Duprez V et al: J Exp Med 156:844, 1982.
45. Coico RF et al: J Immunol 128:1590, 1982.
46. Maestroni GJM et al: Immunol 46:253, 1982.
47. Hill SW et al: J Immunol 128:2704, 1982.
48. Beschorner WE et al: Transplantation 33:393, 1982.