

胸腺激素在放射病防治中的作用

军事医学科学院 沈倍奋 姚志建综述 吴 蔚* 麦智广审**

胸腺是机体主要的免疫器官之一,实验证明未切除胸腺的成年动物虽遭辐射损伤,但在恢复过程中能重建免疫功能。而成年动物若切除胸腺后再造成辐射损伤,则不能重建免疫功能。因此,胸腺在免疫损伤的恢复中有重要作用。

近年来的研究发现胸腺的网状上皮细胞可产生胸腺激素,它与免疫功能的建立有密切关系。目前研究较多的胸腺中多肽激素有:促胸腺生成素 I、II (Thymopoietin)、胸腺素 (Thymosin)、胸腺体液因子 (THF)、血清胸腺因子 (STF) 等。某些胸腺提取物已在临床上试用于治疗各种免疫性疾病及肿瘤。1970 年,Goldstein 就开始将胸腺提取物作为辐射防护剂观察它们在放射病防治中的作用^[13],二十多年来对此又积累了一些材料,证实胸腺提取物确实有一定的防治效果。现将有关研究作一简单综述,并讨论其可能的作用机制。

一、辐射对免疫系统的效应

机体的免疫功能包括非特异性免疫和特异性免疫两大方面,其中特异性免疫又分体液免疫和细胞免疫,两者分别由免疫活性细胞的不同成分来实现。在电离辐射作用下,机体的免疫系统发生了一系列变化,随照射剂量的不同,各种非特异性免疫功能出现程度不等的抑制和障碍,特异性免疫中,抗体形成及细胞免疫功能也发生改变,成为辐射损伤时机体抵抗力下降的重要原因。这些变化过程是很复杂的,涉及辐射敏感性不同的许多细胞成份和代谢效应^[1,2]。

从人和动物身上进行的大量研究证实,所有的淋巴器官对辐射都是极为敏感的,小淋巴细胞也是机体内对辐射最敏感的细胞之一。在体外直接照射淋巴细胞时,低至5伦的剂量就能引起淋巴细胞活力丧失。在整体试验中观察到,150伦照射可使大鼠淋巴结中50%的细胞出现核固缩,外周血的淋巴细胞也有类似的变化^[14]。当大鼠受1000伦照射后,在几小时内,由于淋巴细胞被破坏及其碎片被清除而导致胸腺重量明显下降,固缩核增加,皮质的固缩较髓质更明显。³H-胸腺嘧啶核苷等标记代谢物前体的掺入试验表明,照射后它们向DNA的掺入作用减弱,放射自显影的研究进一步证实这种效应是由于向每个可合成DNA的细胞内掺入减弱,而不是S期的细胞数减少^[3,4]。

长期以来照射所致的淋巴细胞减少及其性质的变化是辐射损伤程度的一个敏感指标。例如, Dienstbier L^[5]报导了接受最小致死量(开始引起动物死亡的最小剂量)照射的大鼠,淋巴细胞可最低下降到照射前淋巴细胞数的一半,持续2~3周。当照射剂量增加到LD₅₀时,照射后3~8天就观察到淋巴细胞数下降到最低水平,为照前的25%,并且持续四周以上。照射剂量为LD₁₀₀时,照后第一天就出现淋巴细胞减少,细胞总数可下降到原来的10%以下,并且在以后的几天内更迅速地继续下降。更深入研究的结果则发现,照射后淋巴器官的形态学、细胞学、以及生物化学性质的变化不仅与照射剂量有关,而且在一定的照射剂量下常常呈现时相性变化,这反映了辐射敏感性不

同的细胞群相互作用的结果,近年来对淋巴细胞亚群辐射敏感性的研究表明,无论是T或B淋巴细胞内部也还存在有辐射敏感性不同的亚群。例如,参与抗体形成的T淋巴细胞有辅助性T淋巴细胞(Th)和抑制性T淋巴细胞(Ti)。Ti的辐射敏感性比Th高,故中等剂量照射时Ti遭破坏而Th保存,但当达到致死剂量照射时,Ti和Th都遭受破坏。

尽管电离辐射对受照机体免疫系统的作用是非常复杂的,但总的来说电离辐射导致机体免疫功能紊乱和下降,进而感染的发生成为放射病极期症候群发展的主要矛盾。这也就说明通过内源性或外源性的途径调整和加强机体的免疫功能将会有利于辐射损伤的恢复。

二、胸腺素的辐射防护作用

1966年,Goldstein首次报告了从小牛胸腺分离得到的丙酮沉淀制品,称之为胸腺素组分3,以后又制备出更纯的组分。在实验室和临床上应用最多的是胸腺素组分5(简称F₅)。它由一组分子量在1000~15000范围内的多肽组成,含少量糖,基本不含脂质和核苷酸。实验和临床资料都证明F₅是一个强的提高免疫能力的制剂。在一些实验模型中能代替胸腺重建免疫功能^[8,7]。因此将它作为辐射防护剂有可能通过对免疫功能的调节,加速受照射机体辐射损伤的恢复。七十年代以来已有一些实验室开展了这方面的研究,发现如果实验动物在照射前或照射后给予胸腺素组分5能减轻辐射损伤,以及加速辐射损伤的恢复。F₅的保护作用主要表现在:

1. 提高照射动物30天活存率

未经处理的对照小鼠在650伦和700伦照射时活存率为15~30%,而从照射前三天开始至照射后第三天,每天皮下注射1毫克F₅的动物则全部活存。当照射剂量增至750伦时,对照组全部死亡,而治疗组活存80%。但如果照射剂量进一步增加,胸腺素的防护效应就明显降低,表现在800伦和850伦照射后仅20%和10%的小鼠活存。经测定对照组LD_{50/30}为518伦,

F₅治疗组为771伦^[8]。在其它实验室也观察到^[9,10]胸腺素F₅对小鼠的类似的防护作用。F₅与其它药物伍用,例如与炔雌醇、D-高雌酚酮-3-醋酸酯伍用则效果更好^[10]。

胸腺素F₅对狗急性放射病实验治疗的初步结果表明^[11]:总剂量为300拉德⁶⁰Co- γ 线照射的成年狗30天活存率为1/50(2%),而实验组动物在照射前1~5天开始每天肌肉注射F₅制剂,共20天,活存率为19/54(35%),与对照组相比提高活存33%。死亡动物平均活存时间,实验组也较对照组长2.8天。一般的临床症状如精神,食欲,发烧等,实验组与对照组相比出现时间晚,症状轻。白细胞最低值实验组为181.83/mm³,对照组为11/mm³。

以上资料表明:胸腺素F₅在小动物和大动物的活存率上都显示一定的辐射防护作用。

2. 对淋巴组织的保护作用

注射F₅的动物,在照射后其淋巴结、脾脏和胸腺的重量均高于对照组,在一定程度上反映了胸腺素对淋巴组织的保护^[8,12]。例如,小鼠经500伦照射后24小时,淋巴结重量明显下降,组织学观察证明细胞被破坏,在21天之前没有明显恢复。胸腺素F₅对这一变化的影响开始得很早。在整个观察期间,F₅处理的动物淋巴结重量始终高于对照组,差别最显著的是照后第4、14和21天。

照射后小鼠胸腺重量也下降,特别是照后第4天,达最低值,然后暂时恢复,第二次下降发生在照后第21天。经F₅处理的动物除胸腺重量高于对照组外,不发生胸腺重量第二次下降。因此照后第4天和第21天二组差别显著。

照射后脾重的变化类似胸腺,照后第4天脾重最小,F₅的使用加速了脾脏的再生,重量明显增加发生在照后第9天。

据Goldstein等^[13]报导:400伦照射前,给小鼠注射胸腺素F₅,淋巴结重量比对照组增加74~133%,脾重较对照组增加16~34%。

3. 对照射动物造血系统的影响

胸腺素对照射动物造血系统恢复的促进作

用表现在对红系、粒系及淋巴细胞生成的刺激作用和加速照射后存活下来的干细胞生长、繁殖、分化等方面。

500伦照射使骨髓细胞数直线下降, 24小时后下降到最初值的1/10。第四天开始恢复, 给胸腺素F₅的小鼠其骨髓细胞数则始终高于单独照射组, 照后第9天两组差别最显著^[8]。

F₅对干细胞的刺激作用反映在内源性脾结节(CFU-S)的变化上。500伦照射后内源性脾结节数很低, 当照射剂量增至750伦时, 见不到脾结节的形成, 用胸腺素F₅处理的动物在同样照射情况下, 内源性脾结节数高于对照组(表1)^[14]。

正常小鼠注射F₅后对骨髓定向干细胞

表1 胸腺素F₅对500伦照射小鼠脾脏再生的影响

分组	脾重(mg)	脾结节数	⁵⁹ Fe掺入(%)	¹²⁵ I-UdR掺入(%)
照射对照	49.09±2.82	6.06±1.72	2.71±0.61	0.102±0.028
照后给药†	55.13±6.61	11.70±5.16	3.17±1.39	0.300±0.130
照前给药△	85.95±7.58	>40	11.21±1.21	0.438±0.086
照前照后给药‡	74.39±11.12	25.00±8.80	10.22±4.37	0.206±0.086

- 胸腺素F₅为胸腺素F₅浓缩脱盐后的制品。
- + 照后连续七天, 每天每鼠给1mg胸腺素。

- ‡ 照前4天, 照后3天, 每天每鼠给1mg胸腺素。
- △ 照前连续七天, 每天每鼠给1mg胸腺素。

CFU-C的生长表现为刺激作用。⁶⁰Co照射剂量为125伦时, F₅能降低骨髓CFU-C的辐射敏感性, 但当照射剂量增加到375伦时, F₅的作用就不明显^[10]。

⁵⁹Fe、¹²⁵I-UdR或³H-TdR掺入脾脏、骨髓的量可以反映胸腺素对红系造血及淋巴细胞生成的影响。500伦照射后第一天和第四天脾脏和骨髓中⁵⁹Fe掺入及¹²⁵I-UdR掺入都明显降低, 直到第九天才恢复, 但到第十四天骨髓中⁵⁹Fe掺入又有第二次下降, 脾脏中¹²⁵I-UdR掺入第二次下降发生在第二十一天。用胸腺素处理的小鼠在照后第四和九天, ⁵⁹Fe掺入量和¹²⁵I-UdR掺入量都高于照射对照, 并且未见到第二次下降的现象^[8, 13]。

上述的大部分实验结果可以Vávrová J和Petýrek P的实验为例, 列于表1。由表1可见照射前和照射后都给胸腺素的动物对促进其造血组织恢复的作用尤其明显^[14]。

除了胸腺素外, 其它的胸腺制剂同样也表现出一定的辐射防护作用, 如Leucotrofina, 它能提高受照射小鼠的平均存活时间, 促进造血系统的恢复^[15]。表2显示了Leucotrofina

对不同剂量照射的小鼠的保护作用。

表2 Leucotrofina对受照小鼠30天存活率的影响*

	平均存活时间(小时)	30天存活率(%)	LD _{50/30}
对照组500 rad	565	65	
600 "	490	45	
700 "	324	20	570
800 "	190	0	
**Leucotrofina500 rad	698	95	
治疗组 600 "	601	75	
700 "	567	60	690***
800 "	301	20	
300 "	88	0	

- ⁶⁰Coγ线全身照射。
- .. 腹腔注射Leucotrofina, 每次5个单位。
- ... 剂量降低因子=1.21。

500拉德照射动物经Leucotrofina处理后, 内源性脾结节数为15.30±0.75, 而对照组为8.51±0.57。用Leucotrofina处理的受

照动物脾脏和骨髓中⁵⁹Fe掺入量明显高于对照, 胸腺和骨髓中³H-TdR掺入量也高于照射对照, 表明 Leucotrofina 能加速造血系统的恢复。

三、胸腺激素在辐射防护作用中的可能机制

前文已经提到, 胸腺激素处理的受照动物, 在其放射病的恢复过程中, 造血功能较对照动物有明显的改善。基于造血损伤在辐射损伤中的重要地位, 以及免疫功能与造血功能的密切关系。使人们设想胸腺激素的抗放作用可能是通过对造血组织的作用而实现的。

有人研究^[25]了胸腺细胞与红细胞生成作用之间的关系。没有胸腺的动物其正常造血功能受到影响, Sharkis等观察到w/w^v贫血小鼠的骨髓培养试验中, 加入胸腺细胞的多少直接影响红系造血灶(CFU-E)形成数^[21]。如果将T、B细胞分离出来, 并分别观察它们对红系定向干细胞(Burst-forming Unit Erythroid, BFU-E)的影响, 发现当加入T细胞后, 克隆数显著增加, 说明T细胞与BFU-E的分化、增殖有关^[20]。Zipori和Trainin^[24]进一步指出对造血功能的促进还与胸腺基质有关。他们观察到切除胸腺的小鼠其骨髓细胞的成熟受阻, 骨髓细胞数也下降。如果将胸腺切除动物的骨髓移植到受致死剂量照射的受体内, 则脾结节(CFU-S)形成数明显少于接受正常骨髓移植的受照小鼠。将胸腺重新植入切除胸腺的小鼠体内, 再进行上述实验, 则脾结节形成恢复, 但如果植入分离的胸腺细胞, 而不是完整的胸腺, 则见不到脾结节形成恢复的现象, 结果说明胸腺基质对造血干细胞有激活作用。那么, 这种分化增殖是否必须在完整的胸腺细胞或T细胞存在时才产生呢?

Löwenberg等^[19]给致死剂量照射的小鼠注射胚肝, 如果其中加入胸腺细胞, 则内源性脾结节数增加, 注射前若将胚肝细胞进行照射, 则无结节出现, 因为胚肝中的造血干细胞被破坏。如将胸腺细胞在注射前进行照射(2000拉德), 则结节数保持不变。这说明并不是胸

腺细胞本身直接影响造血, 而是胸腺细胞中存在的体液因子, 这些因子促进造血细胞的增殖、分化。在类似的实验中, ³H-胸腺嘧啶核苷掺入试验表明, 对照组CFU-S中处于S期者占22%, 而切除胸腺组几乎为零。如果把含有新生小鼠胸腺的扩散盒埋入切除胸腺的小鼠的腹腔, 则处于S期的CFU-S数又可回升到36%, 因此也可以认为胸腺产生一种体液因子, 能促使造血细胞增生^[18]。

胸腺素F₈就是一组主要由胸腺上皮产生的多肽激素。它能否代替胸腺细胞或T细胞, 从而影响造血干细胞的分化? Ahmed A等^[22]观察了胸腺细胞、T细胞及某些T细胞产物——胸腺素对W/W^v小鼠脾结节形成的影响。当用W/W^v小鼠骨髓细胞作为供体细胞时, 不管是否加胸腺细胞或胸腺细胞产物都不能形成脾结节, 因为W/W^v小鼠的骨髓中缺乏干细胞。如果用+/+小鼠的骨髓细胞作为供体, 则加胸腺素或T细胞培养上清液后脾结节数明显增加(表3)。进一步说明胸腺素F₈同样具有促进造血功能

表3 T细胞或T细胞产物对W/W^v小鼠脾结节形成的影响

骨髓细胞供体	加入物	结 节 数	
		骨髓细胞预处理 **	
		NMS + C'	αθ + C'
W/W ^v	—	0.0	0.0
W/W ^v	胸腺素 *	0.0	0.0
W/W ^v	胸腺细胞 +	0.0	0.0
W/W ^v	T细胞(上清液) **	0.0	0.0
+/+	—	12.8 ± 1.7	13.4 ± 3.2
+/+	胸腺素	57.75 ± 4.3	51.2 ± 3.8
+/+	胸腺细胞	20.8 ± 2.2	50.0 ± 6.9
+/+	T细胞(上清液)	34.2 ± 2.6	未 测

•• 输入的骨髓细胞预先用正常小鼠血清(NMS)或抗θ血清(αθ)加补体进行处理。
• 试验前腹腔注射胸腺素F₈, 700μg, 三次。
+ 同时输入10⁷胸腺细胞。
** 10⁵+/+小鼠骨髓细胞在37℃与0.5ml Mo-1毛细胞白血病细胞系上清液孵育30分钟, 然后注入受体。

的作用。Sharkis SJ等^[21]报导胸腺素不仅影响CFU-S的形成,而且也影响干细胞分化的途径,它能使向红系分化转变为向粒系分化。动物接受胸腺素F₂处理后,早期引起白细胞升高,15天后脾指数、骨髓有核细胞和粒系祖细胞都明显增加^[17]这也说明了胸腺素对粒系造血的刺激作用。此外,胸腺细胞或T细胞产物也能刺激粒系造血和巨噬细胞形成^[20]。

总之,目前对胸腺或某些免疫活性细胞产生的刺激造血的因子尚不完全了解,但它们对造血的调节作用已引起人们的重视^[25]。

四、小结

实验证明,胸腺素和其它无细胞的胸腺提取物能减轻受亚致死剂量照射的动物的损伤,并促进后来的再生和恢复。这些作用似与其对造血组织的影响密切相关。

进一步研究胸腺激素对造血干细胞增殖、分化的影响,以及免疫功能与造血功能之间的关系,不仅对研究放射病的防治有一定意义。而且将有利于阐明放射病发病机理。

参考文献

1. Duplan JF, in "Manual on Radiation Haematology" IAEA, Vienna p 135, 1971.
2. Taliaferro WH, Radiation and Immune Mechanisms Acad Press New York, 1964.
3. Braun H, Strahlentherapie 126:236, 1965.
4. Ernst HZ, Naturforsch 176:300, 1962.
5. Dienstbier L, Int J Radiat Biol 4:333, 1962.
6. Schulof RS et al, Prog Clin Biol Res 58: 191, 1981.
7. Trainin N et al, Immunol Today 4:16, 1983.
8. Vávrová J et al, Folia Biol 22:320, 1976.
9. Busse E et al, Arch für Geschwulstforschung 52(4):253, 1982.
10. 吴德敏等, 第二届全国辐射研究学术会议论文摘要汇编 No.143, 1982
11. 兰州军区第六〇野战医院, 中华医学会放射医学与防护学会——放射生物学和放射病临床与实验治疗专题会, 1982.
12. Vávrová J et al, Folia Biol 21:238, 1975.
13. Goldstein AL et al, Radiat Res 41: 579, 1970.
14. Vávrová J et al, Lymphology 12:275, 1979.
15. Uray Z et al, Panminerva Medica 21(2), 57, 1979.
16. Trowell OA, J Pathol Bact 64:687, 1952.
17. 魏国泰等, 全军首次免疫学术会议论文摘要汇编 p57, 1983.
18. Trainin N et al, Exp Hematol 3:389, 1975.
19. Löwenberg, The biological activity of thymic hormones (Van Bekkum DW, ed) John Wiley and Sons p46, 1975.
20. Nathan DG et al, J Exp Med 147:324, 1978.
21. Sharkis SJ et al, Blood 55:524, 1980.
22. Ahmed A et al, Annals New York Acad Sci 332:81, 1979.
23. Gordon MY et al, Br J Haematolo 47: 163, 1981.
24. Zipori D et al, Exp Hematol 3:1, 1975.
25. Goodman JW et al, Proc Soc Exp Biol Med 139:417, 1968.
26. John Son et al, Proc Natl Acad Sci USA 74: 3879, 1977.