

# 肿瘤放射治疗的免疫功能增强效应

白求恩医科大学 杨永广综述 鞠桂芝 刘树铮审

**提 要:** 放疗并非一定引起机体免疫功能抑制, 有时甚至可以增强机体免疫功能。数次大剂量局部照射后, 肿瘤病人外周血淋巴细胞总数与照前无明显差异。荷瘤小鼠肿瘤局部照射后肿瘤内浸润淋巴细胞增多, 以辅助性T淋巴细胞为主。对放疗引起免疫功能增强的机制提出了几种可能性, 其中值得注意的是放疗引起局部T淋巴细胞增多的同时诱导肿瘤细胞 MHC- I 类抗原的表达。

放射治疗(简称放疗)是肿瘤治疗的重要手段之一, 但是荷瘤机体接受放疗后, 肿瘤细胞生长受抑或被机体清除的机制尚不完全清楚。可以肯定的是: 放疗的抑瘤效应并不只是射线对肿瘤细胞直接杀伤的结果, 通过机体免疫反应介导的间接作用也具有重要意义。近十余年来, 人们对放疗与机体免疫功能的关系, 一直给予极大的关注<sup>[1]</sup>, 本文以日文文献为主, 就有关放疗促进机体抗肿瘤免疫功能的研究作一概述。

## 放疗可引起全身免疫功能增强

在放疗过程中, 射线在杀伤肿瘤细胞的同时, 对已处于免疫功能低下的荷瘤机体也是一个损伤因子, 结果将加重免疫抑制<sup>[2~4]</sup>。御厨修一等<sup>[5]</sup>检查了70例癌症患者(表1)放疗前后的免疫功能后发现: 单纯分割照射组的淋巴细胞总数在放疗后持续减少, 一次大剂量照射组只在放疗后瞬间略有下降, 而数次(分割)大剂量照射组与放疗前基本

相同。T、B淋巴细胞分类计数也得出同样结果。另外, 淋巴细胞转化功能和PPD皮肤试验的阳性率, 在一次大剂量和数次(分割)大剂量照射组反而呈现增高倾向。

由此可以提出, 放疗对机体免疫功能的影响并非一定是抑制效应, 有时甚至可以增强机体的免疫功能。放疗后的远隔效应(abscopal effect; 指肿瘤局部照射后, 照射野以外的肿瘤出现缩小现象)就是其证据之一<sup>[5~7]</sup>。例如, 对发生转移的乳腺癌患者原发部位进行照射, 结果35%(7/20)出现了肉眼可见的远隔效应, 50%(10/20)出现了镜下可见的远隔效应。

动物实验也观察到, 肿瘤局部照射能提高机体的抗肿瘤免疫功能<sup>[8~11]</sup>。荷瘤小鼠接受局部放疗后, 其脾细胞对肿瘤细胞的杀伤能力明显提高, 将这一脾细胞与肿瘤细胞混合后再接种于小鼠皮下, 可见肿瘤生长显著受抑; 在体外培养条件下, 接受局部放疗的荷瘤小鼠脾细胞对肿瘤细胞的抑制效应也

表1 照射方法和病例

	超硬X线 单纯分割 照射 (6 MV)	少 量 分 割 照 射		
		超硬X线 数次大剂量 (6 MV)	电子线 数次大剂量 (4~20MV)	电子线 一次大剂量 (6~18MV)
一次剂量(Gy)	2~3	10	10~20	30
周照射次数	5~3	1	1	
总剂量(Gy)	50~70	30~40	30~40	30
照射面积(cm <sup>2</sup> )	105.0	34.2	36.1	33.8
例 数	19	9	29	13
平均年龄(岁)	60	63	54	58

明显增强。进一步研究发现,局部放疗引起的脾脏抗肿瘤能力提高是通过Lyt-1<sup>+</sup>的T淋巴细胞在巨噬细胞存在的条件下实现的。

低水平电离辐射不仅对正常机体的免疫系统有刺激作用<sup>[12]</sup>,还可增强荷瘤机体的肿瘤免疫功能<sup>[13、14]</sup>。与正常小鼠相比,接受小剂量(0.1Gy)全身照射的小鼠,对移植肿瘤生长的抑制作用明显增强,若将0.1Gy全身照射与肿瘤局部照射联合应用,可以进一步提高放疗效果。0.1Gy全身照射并不能直接杀伤肿瘤细胞,说明低水平全身照射的抑瘤效应及与肿瘤局部放疗的协同作用是通过宿主的变化实现的。

### 放疗引起局部免疫功能增强

肿瘤局部的抗肿瘤免疫功能对肿瘤生长的抑制具有重要意义,癌症患者的预后与癌组织内浸润淋巴细胞的相关性,是由Handley(1907)首先提出的,以后相继有许多学者注意到这一现象(Black 1954; Bennett 1971; Balch 1978)。随着实验手段的提高,人们对肿瘤内浸润的单个核细胞亚群进行了识别,Shimogawara等<sup>[15]</sup>提出:乳癌患者的癌组织与正常组织交界处有大量T淋巴细胞浸润,而乳癌良性病灶及正常乳腺组织内的浸润细胞则主要是B淋巴细胞。进一步研究发现:胃癌、口腔癌、乳腺癌及子宫癌的癌组织内浸润淋巴细胞主要是Leu-2阳性的T淋巴细胞(Ts/Tc),NK细胞和巨噬细胞则很少<sup>[16]</sup>。

关于肿瘤局部照射对肿瘤内单个核细胞浸润的影响,动物实验证明<sup>[17、18]</sup>:荷瘤小鼠肿瘤局部受照后,肿瘤内浸润淋巴细胞明显增多,并以辅助性T淋巴细胞(T<sub>H</sub>)为主。在此基础上,提出了一种新的免疫疗法——

“利用放疗的特异性主动免疫疗法(Active Specific Immunotherapy Modified With Irradiation)<sup>[19、20]</sup>。动物实验(荷瘤小鼠受局部放疗后,取出肿块并在不锈钢网

上切碎,无菌获得肿瘤细胞和以淋巴细胞为主的单个核细胞,再以一定比例将二者混合接种于小鼠皮下)证明:与单纯局部放疗相比,局部放疗与免疫疗法并用后,肿瘤细胞生长受抑更为明显( $P < 0.01$ ),而且实行免疫疗法局部无肿瘤生长;但是,单纯使用免疫疗法组与无处理对照组间没有差异,这可能是由于只有在局部放疗致肿瘤体积充分缩小时进行免疫疗法才能获得显著疗效。然而,局部放疗通过改变肿瘤细胞抗原,使其成为对机体免疫系统更敏感的靶细胞,从而与免疫疗法协同发挥作用的可能性尚难以否定。另外,在用于特异性免疫的细胞成份中,最有意义的是照射后的肿瘤细胞,小鼠受到局部放疗(30Gy)后,分别用按上述方法获得的肿瘤细胞、单个核细胞及肿瘤细胞+单个核细胞进行免疫治疗,结果肿瘤生长受抑,其动物寿命延长的程度是:肿瘤细胞+单个核细胞免疫组>/≈肿瘤细胞免疫组>>单个核细胞免疫组。

临床研究也证实放疗可以增强癌组织内的淋巴细胞浸润。对50余例癌症患者(以头颈部肿瘤为主)的观察发现:放疗过程中,癌组织内抗Leu-3a-3b阳性的T淋巴细胞(T<sub>H</sub>/TDH)的浸润明显增强,约60%患者达中度以上(治疗前为40%),出现HLA-DR阳性癌细胞和间质细胞的患者增多,达70%(治疗前为40%),这种HLA-DR阳性细胞可能就是Leu-3a-3b阳性淋巴细胞的靶细胞;另外,抗Leu-2阳性T淋巴细胞(Ts/Tc)达中度以上浸润的病例所占比例,在放疗前后没有变化(约20%);抗Leu-12(14)阳性淋巴细胞(B淋巴细胞)、抗Leu-M3阳性细胞(巨噬细胞),抗Leu-11b阳性淋巴细胞(NK细胞)及IL-2受体阳性细胞(活化T淋巴细胞)浸润很少<sup>[21、22]</sup>。看来,局部放疗后抗Leu-3a-3b阳性淋巴细胞向癌组织内浸润增多及HLA-DR阳性肿瘤细胞的出现,在放疗增强肿瘤局部免疫功能中具有

重要意义。

大量研究证明, 癌组织内浸润淋巴细胞主要是T淋巴细胞, 但有关T淋巴细胞各亚组所占比例的报道结果不尽相同, 或是以抗Leu-2阳性T淋巴细胞为主<sup>[16]</sup>, 或是以抗Leu-3a-3b 阳性T淋巴细胞为主<sup>[21、22]</sup>。这可能与各研究者所观察的肿瘤不同有关。

加温治疗肿瘤过程中, 巨噬细胞与T淋巴细胞有重要意义<sup>[23]</sup>。局部加温后, 肿瘤内浸润的单个核细胞主要是巨噬细胞, 虽有T淋巴细胞浸润, 但数量很少, 当加温合并放疗后, 则可见到同等程度的巨噬细胞和T淋巴细胞浸润<sup>[24]</sup>, 二者在功能上具有协同作用。

肿瘤内浸润淋巴细胞的功能已引起人们极大的兴趣<sup>[16、25、26]</sup>, 但对于放疗后肿瘤内浸润淋巴细胞在功能上的变化尚无深入、系统的研究。

### 放疗引起免疫功能增强的机制

局部放疗增强机体抗肿瘤免疫功能, 特别是促进癌组织内淋巴细胞浸润的机制, 目前尚不完全清楚, 据迄今为止的研究结果可以提出以下可能:

1. 是由于照射使肿瘤细胞减少, 淋巴细胞相对增加所致<sup>[27]</sup>。

2. 照射所致损伤或死亡的肿瘤细胞被巨噬细胞吞噬, 并将信息传递给淋巴细胞, 使后者获得杀伤肿瘤细胞的能力<sup>[8]</sup>。

3. 照射致肿瘤缩小的同时, 具有抗肿瘤功能的杀伤T淋巴细胞和抑制性T淋巴细胞也减少, 但由于二者放射敏感性的差异, 杀伤性T淋巴细胞减少的程度低于抑制性T淋巴细胞, 从而使免疫功能增强<sup>[8]</sup>。另外, 动物实验和临床研究还发现, 包括胸腺在内的局部放疗(如食管癌, 纵隔肿瘤)也可使抑制性T淋巴细胞活性降低<sup>[28]</sup>。

4. 大多数学者认为是由于照射改变了肿瘤细胞抗原而引起<sup>[11、18]</sup>。模殿玲子

(1974)提出: 把射线作为改变肿瘤细胞抗原量和型的工具, 积极地调整机体免疫反应的动态, 促进肿瘤治疗的可能性在理论上是成立的。实际上, 电离辐射确实能促进肿瘤细胞抗原的表达<sup>[29、30]</sup>。最近, 许多学者注意到肿瘤细胞的MHC II类抗原的表达与癌组织内浸润淋巴细胞密切相关: 一方面, 放疗可以促进肿瘤细胞MHC II类抗原的表达, 另一方面, 淋巴细胞浸润与肿瘤细胞MHC II类抗原表达对放疗的疗效又有很大影响。以头颈部癌为例, 将放疗诱导的局部抗肿瘤免疫反应分为四型(表2), 结果表明, 放疗后癌组织内浸润淋巴细胞(主要是Leu-3a-3b阳性细胞)多、HLA-DR阳性肿瘤细胞的比率高者疗效最好<sup>[31]</sup>。动物实验也得出相同的结果, 以移植MM46肿瘤的C3H/Hc小鼠为对象的研究发现: 非局部放疗鼠肿瘤细胞为Ia抗原阴性, 而放疗鼠的肿瘤细胞为Ia抗原阳性; 如果在照射后静脉注射Ia抗体, 可使放疗的抑瘤作用明显减弱, 但对作放疗鼠, 注射Ia抗体并不影响肿瘤增殖<sup>[32]</sup>。

表2 放疗诱导的肿瘤免疫分型

分型	Leu-3a-3b阳性 淋巴细胞浸润	HLA-DR抗原 阳性肿瘤细胞	放疗效果
I	++, +++	2, 3	显著
II	++, +++	0, 1	不定
III	-, +	2, 3	差
IV	-, +	0, 1	差

注: -/无, +/轻度, ++/中度, +++/重度;  
0/0%, 1/<50%, 2/>50%, 3/100%

综上所述, 放疗后肿瘤细胞MHC II类抗原的表达, 可能是放疗促进淋巴细胞向肿瘤浸润的重要原因。

### 结 语

肿瘤放疗引起的机体免疫功能增强, 特别是癌组织内浸润淋巴细胞的增多, 对于放疗疗效有重要意义。但是, 关于放疗对癌组织内浸润淋巴细胞功能的影响, 目前所知甚少, 有待于今后进一步研究。

# 参考文献

1. 木村修治, 他: 癌の臨床 1987, 33 (別册):37
2. Toivanen A, et al: Cancer 1984, 54: 2919
3. Schulof RS, et al: Cancer 1985, 55: 974
4. 横殿玲子: 癌の臨床 1987, 33:1229
5. 御厨修一, 他: 癌の臨床 1983, 29: 1521
6. Kingsley DPE, Br J Radiol 1975, 48: 863
7. 御厨修一, 他: 癌の臨床 1987, 33: 1239
8. 土屋武彦: 日本医放会誌 1976, 36: 922
9. 山下孝: 日本医放会誌 1981, 41:887
10. Tsuchiya T, et al: J Radiat Res 1983, 24:345
11. 土屋武彦: 癌の臨床 1983, 29:1499
12. 刘树铮: 中华放射医学与防护杂志 1987, 7:241
13. 坂本澄彦, 他: Oncologia 1987, 20:86
14. 宫本美弥子, 他: 癌の臨床 1987, 33: 1211
15. Shimogawara I, et al: Cancer 1982, 49:1456
16. 上出利光, 他: 臨床免疫 1986, 18:62
17. 今中一文: 日本医放会誌 1983, 43: 355
18. 廣田佐栄子, 他: 日本医放会誌 1986, 46:1331
19. 小川恭弘, 他: 日癌治 1982, 17:752
20. 今中一文, 他: 日癌治 1984, 19:1438
21. Ogawa Y, et al: 日本医放会誌 1987, 47:845
22. 小川恭弘, 他: Oncologia 1987, 20:94
23. Shah S: Cancer Res 1981, 41:1742
24. 上池修, 他: 日本医放会誌 1986, 46: 1439
25. Ibayashi Y, et al: J Immunol 1985, 134:648
26. 伊東恭悟, 他: Oncologia 1987, 20:71
27. Song CW, et al: Radiat Res 1978, 75: 586
28. 横殿玲子, 他: 日本医放会誌1987, 47: 998
29. 橋武彦: 癌の臨床 1974, 20:84
30. Yata J, et al: Int J Cancer 1970, 5: 394
31. 小川恭弘, 他: 癌の臨床 1987, 33: 1221
32. 廣田佐栄子, 他: 日本医放会誌 1988, 48:370

## (上接第73页)

20. Haisma HJ, et al: J Nucl Med 1986, 27:1890
21. Zalutsky MR & Narula AS: Cancer Res 1988, 48:1446
22. Oehr P, et al: Eur J Nucl Med 1988, 14:240
23. Matzku S, et al: Eur J Nucl Med 1985, 11:260
24. Trucco M & Petris S: Immunological Methods 1981, 2:1-26
25. Chen YF, et al: Proc CAMS PUMC 1988, 3 (suppl 1):44
26. Chen ZZ, et al: Proc CAMS PUMC 1988, 3 (suppl 1):47
27. Deng JL, et al: Proc CAMS PUMC 1988, 3 (suppl 1):64
28. Liu WH, et al: Proc CAMS PUMC 1988, 3 (suppl 1):143
29. Shi XB, et al: Proc CAMS PUMC 1988, 3 (suppl 1):197
30. Wang HQ, et al: Proc CAMS PUMC 1988, 3 (suppl 1):226
31. Zhang MY, et al: Proc CAMS PUMC 1988, 3 (suppl 1):262