

电离辐射对淋巴细胞的效应

苏州医学院放射医学系 耿勇志综述 苏燎原 萧佩新*审

提 要: 简要概述了电离辐射对淋巴细胞在存活、形态、功能及代谢等方面的效应, 并对淋巴细胞不同群体的辐射敏感性进行了比较。

一、电离辐射对淋巴细胞存活的影响

人们很早就发现, 淋巴细胞对电离辐射非常敏感。小鼠受0.05Gy X线全身照射后, 其胸腺、脾脏、淋巴结及血液中的淋巴细胞就开始减少^[1]。癌症病人接受放射治疗后, 外周血中淋巴细胞数量明显下降^[2]。整体照射引起外周淋巴细胞的减少, 不仅是由于细胞间期死亡, 还与骨髓造血功能受抑及淋巴细胞体内分布的改变有关。Szczylik^[3]用X线(1~25Gy)照射人外周血淋巴细胞后2~72小时测定细胞存活, 结果随着照后时间的延长, 细胞存活率的下降越显著。这说明淋巴细胞从照后受损到死亡是渐进的, 对辐射敏感的细胞较早死亡, 不敏感的细胞则死亡较晚。辐射对淋巴细胞致死效应的充分表现, 需要一定的时间。

Durum等1978年报道, 在相同剂量不同剂量率及分次进行的 γ 线整体照射条件下, 小鼠脾脏淋巴细胞存活率的下降程度基本相同, 说明细胞没有进行亚致死损伤的修复。Hedges^[4]用X线和中子照射人血淋巴细胞; 结果致死效应相近, RBE为1, 这也反映了细胞缺乏修复亚致死损伤的能力。Konings用四种剂量率(每分钟0.361、0.150、0.062、0.006Gy)及三个剂量(0.5、1、1.5Gy)的X线照射牛血淋巴细胞后检测细胞存活率, 结果0.062和0.006Gy/min的三个剂量点的存活率均明显下降, 0.150Gy/min组下降很少, 0.361Gy/min组则未见下降。作者认

为, 淋巴细胞存活率的这种负剂量率效应是辐射引起的细胞膜损伤所致^[5]。

许多研究证明, 受抗原或丝裂原激活的淋巴细胞对于辐射引起的间期死亡的敏感性低于未激活的淋巴细胞^[6]。比较中子与X线对淋巴细胞转化的效应; RBE为1.95~2.46, 与未激活的淋巴细胞(RBE为1)形成对照^[4]。Dewey^[6]发现激活的淋巴细胞辐射抗性增加与RNA及蛋白质合成增加有关。一些学者认为小淋巴细胞辐射致死的类型是间期死亡, 激活的淋巴细胞则是分裂死亡, 后者可能与遗传物质的损伤有关。

二、受照后淋巴细胞的形态改变

Somosy^[7]用扫描电镜观察了受0.5~4.5Gy照射的小鼠淋巴细胞, 发现细胞膜表面的绒毛结构变平, 出现大小及形状不等的胞浆突起, 此外还观察到细胞器和核膜改变、核碎裂及核固缩等。一些学者认为, 细胞膜是淋巴细胞对辐射最敏感的靶之一, 细胞膜的损伤在受照淋巴细胞的间期死亡中可能起主要作用^[8]。

受照淋巴细胞在转化增殖中, 染色体常发生畸变, 畸变量与照射剂量及培养时间有关。Fabry报道用高剂量率的 γ 射线照射人淋巴细胞, 其第一次分裂时的畸变(双着丝粒体)率与照射剂量之间的关系符合 $Y = aD + bD^2$, 低剂量率(≤ 0.1 Gy/小时)时则符合 $Y = aD$ ^[9]。随着淋巴细胞分裂次数的增加, 畸变率及畸变细胞的比例显著下降^[10], 说明

畸变的细胞不断地在分裂中死亡。

三、辐射对淋巴细胞功能的影响

虞介昌^[11]报道, γ 线(0.25~8Gy)照后2小时淋巴细胞四种花环的形成率明显下降, 而细胞存活都在98%以上。Szczylik^[8]认为照射后淋巴细胞花环形成率的下降主要是由于受体脱落, 而不仅是因为细胞死亡。这说明受照后淋巴细胞膜结构与功能的改变早于细胞死亡, 可作为比细胞存活更为敏感的辐射损伤指标。

辐射对淋巴细胞的体内移行有抑制作用。小鼠T淋巴细胞受50GyX线照后立即注入同系小鼠尾静脉, 其原发移行(primary migration)未受影响, 但照后在体外培养1~7小时后再注入, 则原发移行显著受抑, 说明照后损伤有一个发展过程; 然而T细胞受0.5Gy照后立即注入, 其继发移行(secondary migration)就明显受抑, B细胞移行受抑比T细胞更严重^[12]。作者认为受照淋巴细胞移行功能的改变与细胞膜受损有关。

Anderson(1975年)报道, X线照后小鼠脾脏和淋巴结的B淋巴细胞产生免疫球蛋白的能力下降, D_{37} 值为0.7~1.45Gy。Fauci报道X线照后人血淋巴细胞在美洲商陆(PWM)诱导下的溶血空斑形成反应(PFC), 在0.25~1Gy时增强, 2Gy时受抑, 而5Gy时几乎完全丧失; 把正常淋巴细胞与受10~20Gy照射的等量T细胞混合, PFC显著增强, 与未受照射的T细胞混合则无此效应, 说明T辅助细胞功能比T抑制细胞功能辐射抗性高^[13]。其他一些实验也证实了这一点^[14]。因此, 上述B淋巴细胞PFC在小剂量时的增强, 可能是对辐射较敏感的T抑制细胞功能下降, T辅助细胞功能相对增强所致; 剂量增大时PFC受抑或丧失, 则是B淋巴细胞自身受损或死亡的结果。

Lubbe等观察到小鼠T辅助细胞在体内或体外受X线^[1~9]Gy照射后, 其辅助PFC

的效力下降, 照后时间越长下降越显著, 而且照后即刻或6小时的剂量效应曲线呈双相, 照后20小时双相消失。作者认为, 这是由于T辅助细胞中存在对辐射敏感和不敏感的两个亚组, 敏感的亚组因间期死亡而迅速失活, 不敏感的亚组较晚死亡, 并在死亡前仍能发挥辅助功能^[15]。

淋巴细胞受到抗原或丝裂原刺激后具有转化和分裂增殖的能力, 许多实验证实电离辐射能抑制这一能力^[4, 16]。放射自显影实验证实, 受照后PHA刺激培养48和72小时, ^3H -TdR参入淋巴细胞的减少是由于处在S期的细胞数量下降, 而不是由于转化的细胞DNA合成减少^[4], 说明一部分细胞在S期前已经死亡。

四、受照淋巴细胞的生化改变

Anderson(1977年)报道, 淋巴细胞受0.5~5Gy照后2小时, 可测出细胞膜表面糖蛋白变化。Scaife证实受照淋巴细胞的核固缩与细胞呼吸活动以及DNA与核蛋白的解离密切相关, 而与细胞内ATP水平无关。Ord^[17]报道受照淋巴细胞内的还原型辅酶I(NADPH)含量减少。没有激活的淋巴细胞受照后也能摄取 ^3H -TdR, 被认为是DNA受损后的修复合成, 亦称非预定DNA合成(UDS)^[18]。Agarwal等^[19]发现受照的人淋巴细胞在PHA刺激下, DNA合成比RNA和蛋白质合成的受抑程度严重, 但DNA多聚酶的诱导与合成未受抑制, 细胞内核苷酸代谢池也变化不大, 因此认为DNA合成受抑可能是由于DNA模板损伤所致。

许多实验表明, 电离辐射可使淋巴细胞发生单链断裂, 断链可被重接修复, 但修复不完全, 甚至修复后还会再断裂^[20]。激活的淋巴细胞修复单链断裂的能力在S期最强^[21]。Hashimoto^[22]的实验显示, 虽然PHA激活的人淋巴细胞每拉德引起的DNA单链断裂比未激活的细胞多50%, 但其重接修复

的速率比后者高10倍。这与PHA激活后淋巴细胞内UDS酶活性增高是一致的^[18]。可见激活后淋巴细胞辐射抗性的增高,可能与DNA损伤的修复能力增强有关。

五、T、B淋巴细胞及其亚群的辐射敏感性

对于T、B淋巴细胞辐射敏感性的研究已有大量的文献资料。来自动物(主要是小鼠)整体和离体照射实验的结果都表明,在存活、形态、功能、DNA损伤与修复等方面,B淋巴细胞的辐射敏感性均比T淋巴细胞高^[1、8、12、20]。

人整体照射的资料主要来自接受放射治疗的癌症病人。一些报道表明,放疗后病人外周血中T细胞的减少比B细胞更显著^[2],但也有报道B细胞减少比T细胞严重的^[23]。对于放疗后病人淋巴细胞转化的改变,有实验显示B细胞的转化受抑比T细胞显著^[23],但也有实验表明放疗后T细胞转化受抑,B细胞转化反而增强^[24]。结果不一致的原因尚不清楚,可能与各种癌症病人淋巴细胞的异常变化以及局部照射条件不同等因素有关。

人T、B淋巴细胞体外受照的实验结果也不一致。较多的实验显示B淋巴细胞的辐射敏感性高于T淋巴细胞^[11],但也有一些实验的结果与此相反^[16]。由于各种不同的实验条件、个体差异以及T、B淋巴细胞本身还包含辐射敏感性不同的亚群,都会影响实验结果,评价时应考虑这些因素。

许多实验表明,T淋巴细胞中存在不同辐射敏感性的亚群。在形成E花环的T细胞中,早形成花环的T细胞(T_E)比晚形成花环的T细胞(T_L)辐射敏感性高^[3]。能与IgG结合的T细胞(T_γ)比能与IgM结合的T细胞(T_μ)辐射敏感性高, T_γ 和 T_μ 中还含有敏感性不同的部分^[25]。T抑制细胞比T辅助细胞辐射敏感性高^[13、14],T辅助细胞也还可再分出敏感性不同的亚组^[15]。

B淋巴细胞也含有辐射敏感性不同的亚群。Fox^[26]报道小鼠IgG B细胞比IgE B细胞对辐射敏感。Kataoka 1975年证实小鼠 B_γ 细胞的辐射敏感性高于 B_μ 细胞。

对于T、B淋巴细胞辐射敏感性差异的机制,迄今研究得不多。有报道 γ 线照后小鼠脾脏B淋巴细胞转化受抑程度比T淋巴细胞显著,两者DNA单链断裂的程度相似,但B细胞修复断链的能力低于T细胞^[20]。Yew (1978年)报道人的T、B淋巴细胞在紫外线照射后的存活率不同,与其DNA损伤的修复能力是一致的。由此可见,不同淋巴细胞辐射敏感性的差异,可能与DNA损伤的修复能力有关。

参考文献

1. Anderson RE, et al; J Immunol 1977, 118: 1191
2. Stratton JA, et al; J Clin Invest 1975, 56: 88
3. Szczylik C, et al; Int J Radiat Biol 1981, 39: 253
4. Hedges MJ, et al; Int J Radiat Biol 1978, 33: 291
5. Konings AWT; J Radiat Res 1981, 22: 282
6. Dewey WC, et al; Int J Radiat Biol 1976, 30: 229
7. Somosy Z, et al; Acta Morphol Hung 1985, 33: 3
8. Ashwell JD, et al; J Immunol 1986, 136: 3649
9. Fabry L; Acta Radiol Oncol 1986, 25: 143
10. Das BC, et al; Mutat Res 1987, 176: 93
11. 虞介昌等; 中华放射医学与防护杂志 1983, 3(5): 7
12. Anderson RE, et al; Eur J Immunol 1974, 4: 199

存率增至50%以上。

作者在1967~70年于明尼苏达大学对14例用 ^{60}Co 外照射脑与脊髓,并从鞘内给 ^{198}Au 增强治疗,后来在3例长期存活者颅内发生了脑的动脉瘤。

此3例中,男性2例,女性1例。诊断小脑成神经管细胞瘤时的年龄分别为2、5及14岁,发生脑的囊状动脉瘤时的年龄分别在21、14及31岁,且分别在照后19、9及17年由动脉瘤破裂而死亡。尸检证明,成神经管细胞瘤无复发,但在脑基底部和脊髓内发现放射导致广泛性血管病理改变,而分叶的囊状动脉瘤发生在基底池或脉络膜裂的大脑后动脉。

作者指出,本文3例大脑后动脉囊性动脉瘤,无论在部位与组织学特征上,均符合照射所致。

作者指出,70年代后在明尼苏达大学已停用 ^{198}Au 治疗成神经管细胞瘤,不过在—些国家仍在用于预防急性淋巴细胞白血病的脊髓播散或种植,只是鞘内剂量常 $<185\text{MBq}$ (5mCi),观察到12年无马尾综合征或动脉瘤形成的后遗症,但这些病例未加外照射。

作者认为,这些并发症潜伏期长,故治疗后应长期密切随访。

[赵德明摘 洪元康校]

056 放射导致颅内恶性胶质瘤[英]/Shapiro S...//
J Neurosurg.—1989, 71(1).—77~82

自1970年后,放射导致恶性胶质瘤的报道迅速上升,其通常有两个特点:①患者因垂体和鞍旁区

病变曾作放疗,后来在照射野内发生恶性胶质瘤;

②儿童因白血病,除化疗外,CNS(神经系统)作过预防性放疗,后来在脑部照射野内发生恶性胶质瘤。

作者报告7例放射导致的恶性胶质瘤,其中3例是用间质短距离治疗(Brachytherapy)。初诊时年龄分别为2、3、4、5、6、25及27岁,计垂体腺瘤与视神经胶质瘤各1例,其余均为急淋(急性淋巴细胞性白血病)。照射剂量:垂体瘤为95Gy、视神经胶质瘤为60Gy、急淋中除1例是48Gy外其余均为24Gy。发生恶性胶质瘤的潜伏期分别为4、4、4、6、7、9及22年(垂体腺瘤者)。对继发肿瘤的治疗除单纯活检与手术各1例外,其余采用联合治疗,即手术+放疗+化疗、手术+化疗、活检+放疗。2例分别生存 >18 及 >60 个月,其余生存为1~13个月。

作者综合文献报道的37例(包括本文7例)结果指出,在发生恶性胶质瘤后如用积极的多种治疗方法,其生存与非放射导致者无何不同,但37例中仅8例是用手术+放疗+化疗(生存最长)。肿瘤发生部位视照射区各异,当某些区域危险性不大,则首先切除。对于复发和以前外照射过的恶性胶质瘤,用间质短距离治疗价值大,可避免脑坏死。有人报告,如外照射相距3年以上,仍可再给全量照射(40Gy)。另外,不少报告指出,儿童接受CNS照射后极易导致恶性胶质瘤,此点应予以注意。

[赵德明摘 洪元康校]

(上接第110页)

13. Fauci AS, et al; Immunology 1978, 35: 715
14. 徐映东等;辐射研究与辐射工艺学报 1987, 5(4): 60
15. Lubbe FH, et al; Int J Radiat Biol 1982, 41: 1
16. 刘克良等;辐射研究与辐射工艺学报 1984, 2(1): 56
17. Ord MG, et al; Biochem J 1986, 238: 517
18. Spiegler P, et al; Radiat Res 1969, 39: 400
19. Agarwal SS, et al; Cancer Res 1981, 41

: 3973

20. 殷建林等;辐射研究与辐射工艺学报 1988, 6(1): 33
21. Catena C, et al; Int J Radiat Biol 1985, 47: 489
22. Hashimoto Y, et al; Blood 1975, 45: 503
23. Blomgren H, et al; Acta Radiol Ther Phys Biol 1974, 13: 357
24. 苏燎原等;遗传学报 1985, 12: 309
25. Schwartz JL, et al; Mutat Res 1983, 107: 413
26. Fox DA, et al; J Immunol 1976, 117: 1622