

电离辐射对免疫活性细胞及白细胞介素产生的影响

白求恩医科大学预防医学院 田生礼综述 李健超 刘 及审

提 要: 介绍了电离辐射对免疫活性细胞及白细胞介素产生的影响, 认为参与机体免疫反应的细胞及白细胞介素产生细胞对辐射的敏感性不同。探讨辐射对它们的影响, 对于了解辐射免疫调节有一定意义。

电离辐射对免疫系统的影响, 尤其是对免疫活性细胞的影响深受放射临床治疗和放射生物学专家的重视, 涉及这方面的资料越来越多。本文对辐射所致免疫活性细胞及白细胞介素产生的变化作一概述。

一、辐射对免疫活性细胞的始祖——干、祖细胞的影响

免疫活性细胞皆源于骨髓造血干细胞, 骨髓多向干细胞 (CFU-S) 既是造血祖细胞的前体, 又是淋巴系祖细胞的前体。大剂量一次全身照射后造血干细胞的存活曲线即可反映其辐射敏感性。根据曲线得出的 D_0 值与曲线斜率有关, 从而通过 D_0 值即可知道干细胞和祖细胞对辐射的敏感性。人骨髓多能造血祖细胞 (CFU-GEMM) 的 D_0 值为 $0.84 \sim 0.89 \text{ Gy}$, CFU-C 的 D_0 值为 $1.02 \sim 1.22 \text{ Gy}$ [1]。Millard 等 [2] 用 γ 射线照射小鼠, 观察到其 CFU-S 比 CFU-C 更敏感, 其 D_0 值分别为 $0.95 \sim 1.03 \text{ Gy}$ 和 $1.87 \sim 2.15 \text{ Gy}$ 。他认为 CFU-C 的反应曲线呈双相性, 有 $20 \sim 50\%$ 的 CFU-C 对 γ 射线有抗性, 具有抗性的 CFU-C 可能是由乏氧造成的。 γ 射线一次 6.0 Gy 照射后, CFU-S 先出现照射降低, 比 CFU-C 约低一个数量级, 但从第 2 天起便迅速上升, 到第 21 天恢复 50% 。CFU-C 照射后 7 天内存活曲线出现坪值, 约为对照值的 2% 左右。从第 7 天起 CFU-C 恢复, 曲线与 CFU-S 曲线非常接近。X 射线体外实验表明, CFU-S 存活数随照射剂量增加也呈直线下降, 其 D_0 值为 $22.704 \times 10^{-3} \pm 28.38 \times 10^{-4} \text{ C/kg}$ 。而 CFU-C 的辐射敏感性在 219.3×10^{-4}

C/kg X 线照射下导致存活数减少 50% , 但剂量在 $219.3 \times 10^{-4} \sim 657.9 \times 10^{-4} \text{ C/kg}$ 时并未进一步使存活数降低。 10% 的 CFU-C 耐受了 $131.6 \times 10^{-3} \text{ C/kg}$ 的照射 [8]。这似乎也认为 CFU-C 存在着两种不同敏感性祖细胞。

二、辐射对淋巴细胞的影响

1. T、B 淋巴细胞对辐射的敏感性

据文献报道 [4、5], “无论是离体照射或整体照射, 均发现 B 细胞较 T 细胞对辐射的敏感性高。Anderson 等 [6] 研究了小鼠全身照射 0.05 、 0.5 和 5.0 Gy X 线后不同时间 T、B 淋巴细胞存活率, 发现照后 B 细胞减少的速度和幅度较 T 细胞变化明显且与照射剂量有关。B 细胞在 0.5 Gy 照射下存活率即明显下降, 而 T 细胞在 5.0 Gy 照射下才明显下降。Prosser 等 [4] 在胸腺和外周淋巴组织中用同一剂量照射, 发现 B 细胞的辐射敏感性高于 T 细胞。T 细胞的辐射抗性约是 B 细胞的 $2 \sim 5$ 倍。用 ANAE 法检测受照小鼠外周血 T、B 淋巴细胞, 发现 B 淋巴细胞减少较 T 淋巴细胞明显 [5]。Schwarz 等 [7] 证明从人外周血获得的 B 细胞较 T 细胞敏感性高, 与从小鼠获得的结果一致。茅子均等 [8] 研究小鼠全身照射 0.25 Gy 后, 脾脏淋巴细胞转化反应受抑制, B 细胞较 T 细胞明显, 4.0 Gy 照后两者有显著差别。多数学者证明 B 细胞较 T 细胞敏感。但也有提出异议的, 认为 T 细胞比 B 细胞敏感 [9~12]。造成这些差异可能与所观察的细胞亚群不同有关, 或者与受照细胞所处的细胞周期及采用的实验方法有关, 也可能与照射剂量、部位及照射

环境有关。

2. T淋巴细胞亚群的变化

T淋巴细胞根据分化和功能分为若干亚群,这些亚群对辐射的敏感性有差异。Micklem等研究证实Ts(抑制)细胞比Th(辅助)细胞辐射敏感性高。Gupta等^[13]认为,辐射对Ts和Th细胞亚群均有抑制作用,但更主要是抑制Ts细胞。离体情况下照射,对Ts细胞亚群也有明显的抑制作用。Anderson等^[14]认为,Ts细胞亚群可能是唯一遭受间期死亡的T细胞。Tc细胞亚群辐射抗性较大,能抵抗10Gy的 γ 射线照射^[15]。Engers等^[16]认为Tc细胞亚群有两个辐射敏感性不同组分,大部分能被Ag活化的细胞能耐 14.2×10^{-1} C/kg,小部分未被活化的细胞在 $1.03 \times 10^{-1} \sim 1.29 \times 10^{-1}$ C/kg照射下被清除。对Td细胞亚群的辐射敏感性,Marchal认为参与诱导相的敏感性很高, D_0 值为0.5Gy。而参与效应相的辐射抗性较高, D_0 值为20.0Gy。研究不同T细胞亚群的辐射敏感性对于探讨辐射免疫调节有重要意义。

3. B淋巴细胞亚群的变化

Kwan研究离体照射后培养4天的B细胞存活数。其剂量存活曲线呈双相性反应。认为存在两个敏感性不同的亚群,辐射敏感亚群的 D_0 值为0.5Gy,辐射抗性亚群的 D_0 值为5.0Gy。杨文礼等研究表明,B细胞受辐射抑制呈双相反应,敏感亚群的 D_0 值为 7.06×10^{-2} C/kg,抗性亚群的 D_0 值为 2.39×10^{-1} C/kg。Kataoka用免疫荧光法观察C₃Hf/He小鼠脾中产生IgG的前体细胞比产生IgM的前体细胞辐射敏感性高。Bendel等^[17]观察到全淋巴组织照后第二个月开始产生IgM,而在第七个月才产生IgG。因此,也认为产生IgG的细胞较产生IgM的细胞敏感,产生IgM的细胞照后的恢复力强。

三、辐射对巨噬细胞的影响

巨噬细胞对辐射有较高的抗性,在很大剂量照射下其形态、游走能力、吞噬功能及

分泌功能才受到抑制^[18]。Manori^[19]用 γ 射线持续照射高达4.0Gy未能抑制巨噬细胞分泌IL-1的功能。⁶⁰Co γ 射线全身照射8.0Gy后第6天小鼠腹腔巨噬细胞吞噬、消化鸡红细胞的能力低于对照组。巨噬细胞内酸性磷酸酶和三磷酸腺苷酶的含量均下降^[20~21]。

四、辐射对天然杀伤细胞(NK)的影响

NK细胞是具有辐射抗性的细胞^[22~23]。小鼠受X或 γ 射线照射9.0~11.0Gy24小时后,NK活性无改变。Brovall等^[24]研究人离体血受3.0Gy γ 射线照后,NK细胞存在三种辐射敏感性不同的组分。第一组分NK活性全部丧失,第二组分NK活性丧失近50%,第三组分仍保持NK活性。对于低剂量辐射研究认为^[25],在75mGy X线照射时,对NK细胞有刺激作用,这被认为是有益于机体的一方面。

五、辐射对白细胞介素(IL)产生的影响

1. 辐射对IL-1产生的影响

Manori等^[19]报道,由巨噬细胞组成的粘附性细胞在适当的刺激下能释放LAF(Lymphocytes activating factor),即IL-1。研究表明,在1.0、2.0和4.0Gy照射下脾细胞悬液中的IL-1与非照射细胞悬液中获得的IL-1有相同的活性,两者皆有增强鼠胸腺细胞对PHA反应的能力。刘伟宏^[5]对小鼠巨噬细胞株P₃₈₈D₁细胞进行X线照射,检测照后IL-1产量,在0~9.0Gy范围内未见有明显抑制作用,但提高待测上清浓度达50%后,在大剂量部分可见剂量依赖性降低,IL-1产量从3.0Gy照后显著减少,见表1。

2. 辐射对IL-2产生的影响

Manori等^[19]用脾细胞体外照射后培养法研究了辐射对IL-2产生的影响。表明辐射效应不仅与剂量有关,而且与照射后给予丝裂原刺激间隔时间有关。脾细胞悬液受0~4.0Gy照后,立即加入ConA培养,所有细胞上清液中IL-2能够同样维持CTL-D细胞株的增殖反应。作者认为产生IL-2的细

表 1. 小鼠巨噬细胞系P₃,₃D₁细胞的辐射效应

照射剂量 (Gy)	cpm/10 ⁶ 胸腺细胞 25%培养上清	50%培养上清
0	11880 ± 337*	8579 ± 1084
1	12527 ± 2235	6731 ± 141
3	10037 ± 1806	5516 ± 939*
6	10809 ± 1298	4906 ± 272**
9	10879 ± 193*	5233 ± 130**

M ± SD, * P < 0.05, ** P < 0.01, n = 8

胞有辐射抗性。相反,当照后延迟24小时加丝裂原刺激,IL-2维持CTL-D细胞增殖能力减弱,这种作用随辐射剂量的增加而增加,当剂量高于2.0Gy时,IL-2产生明显减少。刘伟宏用整体照射法研究脾细胞产生IL-2的能力,在4.0Gy照射后24小时降到最低值,第7天开始恢复,第28天达到对照组水平。脾细胞IL-2产生能力随射线照射剂量的加大亦逐渐减少,见表2。

小剂量的实验证实,照射75mGy 免疫后0.5~14天内,小鼠脾细胞IL-2 产生能力始终较对照增高。无论单次或连续照射,小剂量辐射均可促进脾细胞产生IL-2〔6〕。说明小剂量辐射对脾细胞产生IL-2有刺激作用。

表 2. X线全身照射后小鼠脾细胞对IL-2
产生能力的变化

照射剂量 (Gy)	IL-2 产生 cpm/ 5×10^3 CTLL 细胞	对照百分数
0	$52693 \pm 3820^*$	100
0.5	47515 ± 8074	90.2 ± 15.3
1.0	$31583 \pm 7514^{**}$	59.0 ± 4.2
2.0	$13583 \pm 7514^{**}$	25.8 ± 14.3
4.0	$11573 \pm 6506^{**}$	22.0 ± 12.3
6.0	$7770 \pm 3249^{**}$	14.8 ± 6.2

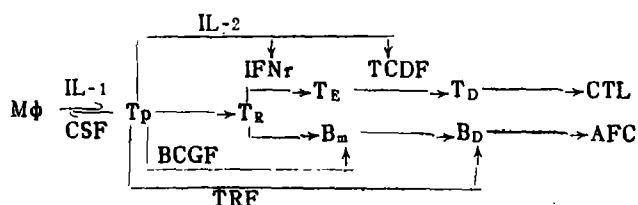
M \pm SD; ** P < 0.001, n = 5

六、結束語

参与机体免疫反应的细胞对电离辐射的敏感性不同。因此,免疫活性细胞对照后的反应性亦不同。免疫活性细胞参与机体的抗肿瘤、抗病毒感染,又通过分泌各种因子或白细胞介素参与机体免疫调节(见表3)^[5]。因此,探讨辐射对免疫活性细胞的作用及白细胞介素的产生对于放射生物学及辐射临床治疗学将有重要意义。

参考文献

1. Neumann HA, et al, Exp Haematol 1981, 9 : 742
2. Millard RE, et al, Acta Haematol 1981.



Mφ: 巨噬细胞

Tp: 产生IL-2的T细胞

T_R: 与IL-2反应的T细胞

T_E: T细胞扩大增殖

T_D: T细胞分化

CTL: 细胞毒T细胞

IL-1: 白细胞介素 1

IL-2: 白细胞介素 2

B_E: B细胞扩大增殖

BD: B细胞分化

CSF: 克隆刺激因子

IFN γ : 干扰素 γ

TRF: T細胞替換因子

BCGF: B细胞生长因子

TCDF: T细胞生长因子

AFC: 抗体形成细胞

表 3. 抗体反应过程中淋巴因子的调节

- 66 : 226
3. Mori KJ, et al, Radiat Res 1981, 22 : 312
 4. Prusser JS, et al, Int J Radiat Biol 1976, 30 : 359
 5. 刘伟宏: 博士研究生学位论文 白求恩医科大学 1988, 9月, p61
 6. Anderson RE, et al, J Immunol 1977, 118 : 1191
 7. Schwartz JL, et al, Environ Mutagen 1980, 2 : 473
 8. 茅子均, 等: 中华放射医学与防护杂志 1982, 2(5) : 33
 9. 苏燎原, 等: 辐射研究与辐射工艺学报 1987, 5(2) : 23
 10. Birkland SA, et al, Transplantation 1980, 29 : 23
 11. 杨文礼, 等: 核防护 1980, 5 : 21
 12. Szczylik C, et al, Int J Radiat Biol 1981, 39 : 253
 13. Gupta S, et al, Cell Immunol 1977, 34 : 10
 14. Anderson RE, et al, Adv Immunol 1976, 24 : 215
 15. Merluzzi VJ, et al, Cell Immunol 1984, 84 : 74
 16. Engers HD, et al, Scand J Immunol 1979, 10 : 509
 17. Bendel V, et al, Strahlentherapie 1981, 157 : 774
 18. Swartz RP, et al, Proc Soc Exp Biol Med 1981, 167 : 20
 19. Manori I, et al, J Natl Cancer Inst 1985, 74 : 1215
 20. 赵丽苹, 等: 中华放射医学与防护杂志 1988, 8 : 27
 21. 张远强, 等: 中华放射医学与防护杂志 1988, 8 : 125
 22. 宁国伯, 等: 上海免疫学杂志 1986, 6 : 22
 23. Herberman RE, et al, Adv Cancer Res 1978, 27 : 305
 24. Brovall C, et al, J Immunol 1981, 126 : 2236
 25. 范晓慧, 等: 白求恩医科大学学报 1989, 15 : 551

(上接第155页)

12. Jenny JB, Eur J Biochem 1983, 136 : 391
13. Johnstone A, et al, Biosci Rep 1985, 5 : 907
14. Loetscher P, Proc Natl Acad Sci USA 1987, 84 : 1286
15. Thraves PJ, et al, Cancer Res 1985, 45 : 386
16. Ortega JM, Braz J Med Biol Res 1985, 18 : 455
17. Darroud F, Mutat Res 1987, 177 : 133
18. wiencke JK, Biochem Biophys Res Commun 1987, 143 : 372
19. Morgan WF, et al, Radiat Res 1983, 93 : 567
20. Schwattz JL, et al, Carcinogenesis 1985, 6 : 699
21. Lunec J, et al, Br J Cancer 1984, 49 (Suppl-VI) : 19
22. Hue J and Laval F, Int J Radiat Biol 1985, 47 : 655
23. Jacobson EL, et al, Carcinogenesis 1985, 6 : 711
24. Guo XC and Cleaver JE, Mutagenesis, 1986, 1 : 237
25. Rowley R and Martin JH, Radiat Res 1988, 113 : 58
26. Tseng AJ, Proc Natl Acad Sci USA 1987, 84 : 1107
27. Hiromi S, J Antibiotics 1983, 36 : 296
28. Miyakoshi J, et al, Radiat Res 1985, 102 : 359
29. Leith JT, Radiat Res 1988, 114 : 186