

低剂量电离辐射引起T细胞免疫反应增强及可能的机制

Makinodan T, James ST

提 要: 本文描述了低剂量电离辐射引起T细胞免疫反应增强现象, 分析了其可能的机制, 包括在使信号转换、转录和翻译机构稳定化方面应激蛋白和前列腺素的参与, 以及DNA修复效率提高、细胞死亡假说等。

在许多生物体中均可观察到低剂量毒物诱导的一种刺激现象, 它是种系进化保留下来的重要生物机制, 但对该机制目前尚缺乏合理的和具有开拓性的解释。本文描述了低剂量电离辐射引起T细胞免疫反应增强现象, 分析了其可能的机制。

一、T细胞免疫反应增强

(一) T细胞

用T细胞模型来理解低剂量电离辐射引起的生理学反应增强机理, 有以下的优越性: 1. T细胞对辐射有高敏感性。用小至0.05Gy的剂量照射均能检测出T细胞的变化; 2. 明确了T细胞从骨髓干细胞起源, 至抗原刺激终末转化为效应性细胞的演变史; 3. 掌握了与抗原刺激的T细胞增殖和转化活动相关的代谢和分子活动特性; 4. T细胞与年龄相关的细胞和代谢变化, 对了解低剂量电离辐射的年龄依赖效应至关重要; 5. T细胞可从循环血中重复采样, 可进行纵向的时间依赖性研究。

(二) 剂量反应关系

Anderson等认为低剂量辐射兴奋效应是由于高放射敏感的抑制性T细胞被清除所致。然而将照射量用很小的非致死剂量率在长时间内多次照射, 细胞缺乏和损伤是否具有累积性, 或者体内适应机制来调节被假定为放射敏感的抑制性T细胞群, 现还不清楚。

为阐明这个问题, 实验用两个种系的小鼠即长寿命、免疫正常的C57BL/6J+/+种系和先天短寿命的、自体免疫倾向和免疫反

应下降的C57BL/6J lpr/lpr小鼠, 后一种小鼠脾脏中富集有未成熟的异常T细胞。进行 γ 射线全身照射(0.04Gy/d, 每周5天, 照射4周), 观察到脾脏增生及两个种系的小鼠脾脏T细胞亚群比例均有所改变, 即对丝裂原有反应的单阳性(L3T4⁺Lyt2⁻, L3T4⁺Lyt2⁺) T细胞比例增加, 对丝裂原无反应的双阴性(L3T4⁻Lyt2⁻) T细胞比例减小。

尽管在两个种系的小鼠中, 脾脏T细胞增殖活性增强有相似的辐射剂量依赖关系, 但胸腺与脾脏T细胞亚群改变的程度, 于两个种系的小鼠却是不同的。如随意给食和限制摄热给食的自体免疫倾向C57BL/6J lpr/lpr小鼠, 其脾脏中对丝裂原无反应的双阴性T细胞的比例, 分别从80%、70%减少到50%、40%。相反, 对免疫正常的C57BL/6J +/+小鼠, 随意给食和限制摄热给食时, 其脾脏中对丝裂原无反应的双阴性T细胞的比例, 分别从25%减少到18%和维持在约10%。这提示, 对两个不同种系的小鼠, 有不同的免疫增强机制。免疫正常小鼠T细胞反应能力的增加是在低剂量辐射刺激下的细胞更新和维持丝裂原反应细胞存在的一种适应性机制, 而免疫反应能力低下小鼠T细胞增殖能力增加是异常的丝裂原不反应T细胞选择性丢失的结果。

二、可能的机制

(一) DNA修复

Wolff等实验证明, 人的循环血细胞预先受0.005~0.01Gy急性照射或用适量的³H

-TdR处理后,可减少相继1.50Gy照射引起的染色体损伤,把这种现象称为适应性反应。这表明低剂量上调(up-regulation)DNA的修复机制,使随后大剂量照射引起的DNA损伤减少。

Johnstone等证明,人和小鼠静止期T细胞的DNA分别含有许多DNA单链断裂。Kaplan等证明,当小鼠T细胞受丝裂原刺激而进入细胞周期时,DNA链断裂通过一种多聚(ADP-核糖)合成酶依赖性机制而重接,这种断裂重接是细胞进入S期所必须的。这些研究结果提示,直接评价T细胞DNA链断裂水平,多聚(ADP-核糖)合成酶活性和T细胞受丝裂原刺激的增殖反应,将是一条富有成果的研究路线。

(二) 前列腺素

Roberts等实验表明前列腺素A、E或F可代替低剂量的乙醇、HCl、NaOH和NaCl诱导适应性反应,证明前列腺素的产生与细胞适应性反应有关,而且前列腺素在T细胞的分化和增殖上也起重要作用,所以有必要探讨前列腺素对低剂量辐射诱导T细胞增殖反应中的作用。

(三) 胸腺嘧啶核苷激酶

Feinendeg等用低剂量电离辐射照射小鼠,表明骨髓细胞胸腺嘧啶核苷激酶活性按辐射剂量不同而有不同程度的降低,0.01Gy照射时降低最多。这可能推迟DNA合成,其结果增加了DNA修复和消除自由基的机率。用0.01或0.1Gy的剂量对小鼠进行单次急性照射,然后用同样剂量在不同间隔期照射12小时,检测该酶的活性,发现第一次急性照射能使骨髓细胞对第二次照射产生耐受。因此,在小剂量电离辐射引起T细胞免疫反应增强研究中,可测定胸腺嘧啶核苷激酶活性以及非蛋白结合的谷胱甘肽浓度变化,后者反映着细胞内自由基清除情况。

(四) 应激蛋白

细胞迫于突然的恶劣环境,会防御性地

产生一种使它们能抵御该环境致死效应的蛋白,称为应激蛋白,其作用机制尚不清楚。Weincke等先用0.01Gy的剂量照射T细胞,使其产生适应,去耐受1.5Gy剂量产生的染色体损伤,实验检测到0.01Gy照射T细胞后有若干不明蛋白合成,这很可能就是产生的应激蛋白。

Heidrick等人实验,给小鼠喂饲添加低剂量2-巯基乙醇的饲料后,T细胞免疫反应增强、肿瘤发生率和脂肪过氧化降低、寿命延长。因此,有必要研究应激蛋白在低剂量电离辐射增强T细胞活性中所起的作用。

(五) 细胞死亡

细胞死亡学说只适用于两个细胞或两个细胞以上的系统,因为此假说认为受环境损伤而不能修复的细胞会死亡,且其死亡将使存活细胞比以前更有效地抵御该环境的致死性损伤。

Anderson等提出低剂量电离辐射引起的免疫细胞反应增强,起因于选择性清除高放射敏感的一个T细胞亚群,该亚群可抑制性地调节存活效应性细胞的免疫活性。Kondo(1988年)也提出了一种细胞死亡假说,认为细胞在“敌意”环境造成不可修复的损伤后,通过激活其自死基因而自杀,其结果改善了周围环境,使存活的细胞更有效地进行抵抗不利环境的活动。他推测(1)存在一种有自死能力的高放射敏感的前体T细胞;(2)前体T细胞受到不可修复损伤后自死,使存活的前体T细胞分化、增殖,并由具有更强性能的新T细胞替代原来的系统。Fabricant(1987年)提出,慢性低剂量辐射的个体中,细胞损伤和死亡促进干细胞群和增殖细胞群,就是诱发产生适应性反应的反馈调控信号。

三、结 语

上述假说解释了低剂量辐射引起的刺激反应是间接的,是在细胞水平的。低剂量辐射对T细胞的作用作为一种细胞模式来解释

放射生物学中的低剂量兴奋效应问题

Кузин АМ

低剂量电离辐射对生物的影响在本世纪五十年代就引起了学者和公众的关注。

兴奋效应(hormesis)是指大剂量时有害的因素在微小剂量时产生对机体的有益作用。当被考察的因素经常存在于外界环境中并伴随生物体进化发展全过程时,当生物群为繁衍自身而利用某些因素并已适应于该因素的天然水平时,hormesis表现得特别明显。这可从下列因素所致hormesis中清楚地看出:土壤中的不同水平微量元素,食物中的维生素,太阳辐射中的紫外线及环境温度变化。对一定水平某因素的适应往往是hormesis的基础。该因素水平提高不大时,可被机体作为有利情况而接受,提高过大则与正常生命活动相抵触,抑制正常活动甚至使机体死亡。在长期进化过程中,对天然辐射本底(NRB)可以适应,也自然可以预期会出现hormesis。因而可认为原子辐射只有损害作用的标准说法是没有根据的。

1965~1986年间,在法国、苏联和美国三个互不联系的实验室里,在不同生物体上揭示了生物圈中的新现象,实验证明NRB对生物的正常生长发育是必需的。该现象首先由法国H.Planel实验室在草履虫和果蝇卵上;苏联АМ.Кузин实验室在高、低等植物和发育期幼鼠上;美国Argonne实验室在原生动物上得到证实。上述研究发现,在低NRB环境中细胞分裂及机体生长发育过程减慢,当实验盒中放置放射性核素以维持其中的NRB时,上述减慢情况完全消失。可

见地球上在一定水平原子辐射的经常作用下产生和进化的生物群,就像为了生存而利用外界理化因素的经常作用那样,也适应了这种照射,利用它并需要它。因此可认为,生物存在所必需的这一因素,也会像已查明的许多外界因素一样,当其量增加不大时将刺激生命过程;只有达到一定水平时,才表现出对生物有害的作用。当然,可能出现hormesis的剂量绝对值将随机体、组织及生命过程的种属辐射敏感性而剧烈变化。

许多实验工作表明,在低剂量原子辐射影响下,一系列生命重要过程出现兴奋而不是抑制效应。

现在,放射生物学中动物体的hormesis现象已采用一系列对生命有重要意义的指标进行观察。指出在估算低剂量辐射危险度时,运用无阈假说是不合理的。已充分证明,像平均寿命这一群体健康状况的重要指标只在急性照射1Gy及以上时才开始缩短,而慢性照射则累积剂量需高于2Gy。低于上述剂量时,无论是实验还是流行病学方面,都找不到平均寿命缩短的可靠资料。研究表明,小鼠、大鼠和犬接受最低剂量体外和体内慢性照射后,平均寿命明显延长5~14%,就该指标而言,出现了hormesis现象。对广岛、长崎原爆幸存者、核电站事故、铀开采和加工工人,职业上接触低剂量辐射及高本底地区居民的流行病学调查,也表明存在阈值。低于阈值则不出现死亡率升高和平均寿命缩短,而在一些病例中则发现相反的效应——

这种刺激现象,提出了多种可能的细胞的和生化的机制。而T细胞周围基质细胞的作用对T细胞的分化、生长和选择有重要的作

用。

[Health Phys 1990; 59(1): 29~34 (英文)]

邓文 张鸿来节译 蔡露 徐承熙审校