

- mulating factors. Amsterdam: Elsevier, 1984; 1-3
- 2 Platzer E. Eur J Haematol, 1989; 42(1): 1-15
- 3 Nathan DG et al. Clinical application of hematopoietic growth factors. In: growth factors and their receptors: Genetic control and rational application. New York: Alan R Liss, 1989; 259-269
- 4 Golde DW. Semin Hematol, 1990; 27 (3Suppl 3); 1-7
- 5 Lapidot T et al. Bone Marrow Transplant, 1988; 3: 157-164
- 6 Monroy RL et al. Bone Marrow Transplant, 1987; 2: 375-384
- 7 Petz LD et al. Blood, 1987; 70: 1331-1337
- 8 Schattenberg A et al. Blood, 1989; 73: 1367-1372
- 9 Baranov AE et al. N Engl J Med, 1989; 321: 205-212
- 10 Wu CT et al. Exp Hematol, 1986; 14: 307-314
- 11 Lemischka IR et al. Cell, 1986; 45: 917-927
- 12 Spangrude GJ et al. Science, 1988; 241: 58-64
- 13 Fialkow P et al. N Engl J Med, 1987; 317: 468-473
- 14 Kobayashi Y et al. Jpn Cancer Res, 1987; 78: 763-764
- 15 Talmadge JE et al. Blood, 1988; 72: 1093-1095
- 16 Patchen ML et al. Exp Hematol, 1990; 18: 1042-1048
- 17 Blazar BR et al. Blood, 1989; 74: 2257-2263
- 18 MacVittie TJ et al. Int J Radiat Biol, 1990; 57: 723-736
- 19 Schuening FC et al. Blood, 1989; 74: 1308-1313
- 20 Welte K et al. J Exp Med, 1987; 165: 941-948
- 21 Gasparetto C et al. Blood, 1989; 74: 547-550
- 22 Monroy RL et al. Exp Hematol, 1988; 16: 334-342
- 23 Nienhuis AW et al. J Clin Invest, 1987; 80: 573-577
- 24 Antman K et al. N Engl J Med, 1988; 319: 1624-1628
- 25 Morstyn G et al. Lancet 1988; I: 667-672
- 26 Bronchud MG et al. Br J Cancer, 1987; 56: 809-815
- 27 Gabrilov J et al. N Engl J Med, 1988; 318: 1414-1422
- 28 Lieschke GJ et al. Ann Internal Med, 1989; 110: 357-364
- 29 Motoyoshi K et al. Exp Hematol, 1986; 14: 1069-1075
- 30 Ganser A et al. Exp Hematol, 1989; 17: 40(Abstr)
- 31 Crown J et al. Blood, 1989; 74(suppl 1): 15A(Abstr no 117)
- 32 Mertelsmann R et al. Bone Marrow Transplant, 1990; 6: 73-77
- 33 Masaoka T et al. Bone Marrow Transplant, 1988; 3: 121-128
- 34 Ganser A et al. Blood, 1989; 74(suppl 1): 50A(Abstr no.177)
- 35 Butturini AB et al. Lancet, 1988; I: 471-475

## 内污染核素对免疫细胞的损伤及细胞因子的辐射防护

苏州医学院放射医学系 赖冠华综述 朱寿彭审

**摘要:** 机体免疫细胞对辐射敏感性很高, 内污染核素能抑制免疫细胞的功能, 不同性质的射线对免疫细胞分泌细胞因子功能的影响也不同, 外源性加入细胞因子能增加免疫细胞的功能, 提高受致死剂量照射小鼠的生存率。

机体免疫细胞的辐射敏感性很高, 内污染放射性核素摄入体内的滞留能明显影响免

疫细胞功能。50年代人们观察到 PHA (植物血凝素), ConA (刀豆球蛋白), LPS

(脂多糖)有辐射防护作用,可能是由于它们能刺激机体网状内皮系统及淋巴细胞,产生许多细胞因子,经细胞因子作用于机体防御系统,从而发挥保护作用。现将内污染核素对免疫细胞的损伤效应,辐射对细胞因子生成影响及细胞因子的辐射防护作用研究状况综述于后。

## 一、内污染核素摄入体内的滞留对免疫细胞的损伤效应

放射性核素经不同途径进入机体内,沉积在体内不同部位,引起对不同部位免疫细胞的损伤效应。在 $^{147}\text{Pm}$ 内照射作用下,骨髓细胞 $^3\text{H}$ -TdR掺入率显著下降,表现出其增殖能力、DNA合成功能明显受到抑制<sup>[1]</sup>。机体受 $^{134}\text{Cs}$ 内污染时,可抑制外周血和脾脏T、B淋巴细胞转化反应<sup>[2]</sup>,使淋巴细胞增殖受抑。 $^{131}\text{I}$ 内污染时,可使T、B淋巴细胞内酸性磷酸酶及5-核苷酸酶活性降低<sup>[3]</sup>。当放射性核素吸收后滞留于肺脏,可形成慢性肺部辐射灶,导致外周血淋巴细胞数目减少,减少的持续时间决定于该放射性核素的有效半减期和剂量率。Benjamin(1976年)使犬吸入 $^{90}\text{Y}$ (短半衰期 $\beta$ 辐射体),形成一个高剂量率短期肺辐照模型,发现犬外周血淋巴细胞数目减少,剩余淋巴细胞对PHA和PWM(美洲商陆)的转化反应正常。而吸入高放射性活度的 $^{141}\text{Ce}$ 或 $^{90}\text{Sr}$ 时,淋巴细胞数目减少,淋巴细胞转化反应亦受抑制。

Serio对接触镭和钍的工作人员进行外周血淋巴细胞功能检查,发现淋巴细胞对不同丝裂原的反应减低<sup>[4,5]</sup>,并将高、低负荷镭工作人员的血浆与正常人淋巴细胞混合培养,高负荷工作人员血浆能抑制正常人淋巴细胞对PHA与ConA的增殖反应<sup>[6]</sup>。

## 二、辐射对细胞因子生成的影响

1. 辐射对IL-1(白细胞介素-1)生成的影响

Manori<sup>[7]</sup>用0~4 Gy  $\gamma$ 射线照射C-57B1/6脾细胞,照后即刻和培养24小时后加入LPS刺激脾细胞,发现对照组与实验组脾细胞上清液IL-1活性变化不大。Geger(1973年)X射线体外照射BALB/C小鼠腹腔细胞,剂量分别为5, 8, 50 Gy,未发现IL-1生成受抑;而当5, 8 Gy全身照射BALB/C小鼠,腹腔细胞上清液IL-1活性明显升高。

对小鼠巨噬细胞株P<sub>388</sub>D<sub>1</sub>细胞进行X射线照射,检测照后IL-1产量,当待测上清液浓度为25%时,在0~9 Gy范围内未见明显的抑制作用。提高待测上清液浓度达50%后,IL-1产量在3 Gy照射后显著减少,并且随剂量的增加而减少<sup>[8]</sup>。可见细胞来源及体内外影响因素不同,IL-1生成能力亦不同。

### 2. 辐射对IL-2生成的影响

Manori<sup>[7]</sup>将小鼠脾细胞经1~4 Gy  $\gamma$ 射线照射,照后即刻用ConA刺激,24小时培养上清液,IL-2活性变化不大,同样能维持CTL-D细胞株的增殖反应;但照后培养24小时后,再用ConA刺激脾细胞,观察到上清液IL-2活性降低,当剂量高于2 Gy时,IL-2活性明显减少,且随剂量的增加其活性减少程度增加。根据24小时后细胞死亡率的不同,将活细胞浓度调至未受照的对照组活细胞水平,ConA刺激的24小时培养脾细胞上清液中,IL-2活性仍然降低。可见辐射对IL-2生成的影响不仅与剂量有关,而且与照后丝裂原刺激间隔时间有关。

研究X射线照射后小鼠脾细胞IL-2形成能力变化,发现在0~6 Gy X射线照射下,脾细胞IL-2生成能力受抑,在1 Gy时显著减少,4 Gy全身照射后,24小时受抑最严重,7天后开始恢复,28天恢复至对照水平<sup>[8]</sup>。表明大剂量X、 $\gamma$ 射线对小鼠脾细胞IL-2生成产生抑制效应。

低剂量辐射对脾细胞IL-2生成的影响是:单次X射线全身照射75 mGy后0.5~14

天内,小鼠脾细胞 IL-2 生成均较对照增多;低水平持续照射 2 周,累积 65mGy,亦促进受照小鼠脾细胞产生 IL-2,说明低剂量辐射对脾细胞 IL-2 生成有兴奋效应<sup>[8]</sup>。观察人外周血受不同剂量 $\gamma$ 射线照射后,IL-2 生成量随剂量的加大而增加,峰值在 10~20 Gy,生成高峰从 24 小时延迟到 48 小时,超过此剂量 IL-2 生成才减少<sup>[9,10]</sup>。可见,一定剂量的电离辐射对 T 淋巴细胞 IL-2 生成的影响因不同的种属有所差异,甚至在同一种属中不同淋巴器官来源的淋巴细胞,IL-2 的生成也不同。

### 三、细胞因子的辐射防护作用

#### 1. IL-1 的辐射防护作用

Manori<sup>[11]</sup>用依赖单核细胞的 OKT 3-MAb 作为丝裂原刺激 E<sup>+</sup> 淋巴细胞,发现比 PHA 作为丝裂原有较强的抗辐射能力。将单核细胞加入 OKT 4<sup>+</sup>, OKT 8<sup>+</sup> 细胞,在不同剂量照射下(0~10Gy),这些细胞对 PHA 的反应增强(10%~75%),用单核细胞上清液(含 IL-1)代替单核细胞,也出现相同结果。因此,认为 IL-1 具有抗辐射能力。为了探讨 IL-1 的抗辐射作用机理,将含 IL-1 的上清液加入受 0~4 Gy  $\gamma$  射线照射的胸腺细胞,胸腺细胞对丝裂原的反应部分恢复,但在照后 24 小时后再加入 IL-1 上清液,不能恢复胸腺细胞对丝裂原的反应能力,但加入含 IL-2 的上清液,又能恢复胸腺细胞的增殖能力。因此,认为 IL-1 的辐射防护作用是通过诱导 IL-2 生成,而 IL-2 增加细胞增殖<sup>[12]</sup>。Neta 在 9.5 Gy  $\gamma$  射线照射前不同时间注入不同浓度的 rIL-1 与 rIL-2,观察 rIL-1 与 rIL-2 对照照射小鼠生存率的影响<sup>[13]</sup>,发现 rIL-1 与 rIL-2 的辐射防护效果不同。

预先(18~24 小时)给受致死剂量照射小鼠注入 rIL-1,可明显提高小鼠的生存率<sup>[14,15]</sup>,辐照前 4 小时腹腔注入 rIL-1,辐

射防护作用减弱,照前 48 小时或照后 1 小时注入 rIL-1,辐射防护作用更差。照前 20 小时注入 rIL-1,使 LD<sub>50/30</sub> 剂量从 1 Gy 增至 1.9 Gy。rIL-1 对不同种系动物呈现的辐射防护作用也不同,其中对 C57B1/6, B6D2F1, BALB/C, DAB/1, CDF 有较好的辐射防护作用,而对 C3H/HeN 鼠的辐射防护作用较弱<sup>[14-16]</sup>。

致死剂量及亚致死剂量 $\gamma$ 射线照前 20 小时腹腔注入 rIL-1,能促进血液中成熟细胞及骨髓和脾脏 CFC 早期恢复。9.5 Gy 或 10.5 Gy 照射后 12 天,在 rIL-1 注入鼠的骨髓细胞有核细胞数, CFU-E, BFU-E 明显增加两倍。6.5 Gy 照射后 5 天,外周血有核细胞数增加两倍,8 天后骨髓有核细胞数, CFU-E, BFU-E, GM-CFC 增加 1.5 倍。Schwartz<sup>[17]</sup>观察到 CFC 的早期恢复并不依赖照射时骨髓 CFC 量的增加或者粒细胞生成增多,因为注入 rIL-1 20 小时后,骨髓 CFC 减少,外周血和脾脏 GM-CFC 增多,尽管脾脏和骨髓中处于 S 期细胞百分比无明显改变,脾脏 GM-CFC 处于 S 期细胞绝对数增多。Neta 也发现 rIL-1 注入 20 小时后,骨髓中 GM-CSF 反应细胞增多,较多的 CSF 反应细胞进入 S 期,骨髓细胞从骨髓转移到脾脏<sup>[18]</sup>。另外, rIL-1 能增加内源性 CFU-S,诱导骨髓细胞进入细胞周期中具有辐射抗性的 S 晚期。但 CFU-S 由不同的细胞组成,不同时间的细胞组成、细胞周期特征及细胞自我更新能力均不同,辐射敏感性不一,内源性 CFU-S 增加也不一定导致存活率增加。Schwartz 发现在 6.5 Gy  $\gamma$  射线照射前 20 小时,预先注入 rIL-1 的鼠,其 8 天及 12 天的 CFU-S 比对照组高两倍,他认为给鼠注入 rIL-1 后出现骨髓早期恢复,可能是由于 rIL-1 刺激辐射耐受的骨髓微环境的基质细胞,产生不同的集落刺激因子,促进细胞修复与生长<sup>[19]</sup>。有些学者还报道<sup>[20]</sup>, rIL-1 能诱导产生急性期蛋白:如血浆铜蓝蛋白

(CP)、金属硫新质(MT)、血浆淀粉样蛋白(SAA)、纤维蛋白原、血红素结合球蛋白而产生辐射防护作用。

除了从造血及免疫系统探讨IL-1的辐射防护作用外,有人对小肠进行了IL-1的辐射防护能力研究,发现15Gy X射线照射C3H/HeN小鼠前13~25小时,腹腔注入rIL-1能保护小肠隐窝细胞。其特点为:(1)所需rIL-1量少;(2)照后24小时,加入rIL-1仍可见辐射防护作用<sup>[21]</sup>。可见rIL-1对小肠的辐射防护作用更有效。

## 2. IL-2的辐射防护作用

有些学者认为,IL-1的辐射防护作用是通过IL-2而形成的<sup>[12]</sup>。如有人将脾细胞受照后,同时加入ConA及TCGF(T淋巴细胞生长因子),发现DNA合成明显增加<sup>[7]</sup>。Gerber在受1Gy照射的T淋巴毒细胞(CTL)中加入TCGF或者Lyt2-TCGF产生细胞,可提高CTL的溶细胞能力<sup>[22]</sup>。用rIL-2也得出类似结果<sup>[23]</sup>,将rIL-2加入用ConA刺激的外周血淋巴细胞,可见受损的淋巴细胞DNA合成增加,<sup>3</sup>H-TdR掺入率升高,逆转率为15.7%~34.5%。

T淋巴细胞激活是T淋巴细胞在抗原、丝裂原与IL-1作用下,使G<sub>0</sub>期细胞进入G<sub>1</sub>期, RNA生成增加,当RNA合成量超过一定水平时,进入G<sub>1b</sub>期,此时细胞开始分泌IL-2,诱导IL-2受体表达,IL-2与受体结合,细胞内RNA合成至一定水平进入DNA合成的S期<sup>[24,25]</sup>。外源性IL-2使细胞增殖抑制逆转的原因可能是使T淋巴细胞通过G<sub>1b</sub>期,尽快进入辐射抗性较强的S<sub>1</sub>G<sub>2</sub>期及促进IL-2受体表达。Gerber<sup>[26]</sup>发现小鼠淋巴细胞经0.2Gy γ射线照射24小时,在G<sub>1</sub>期无RNA合成,48小时后仅在G<sub>1b</sub>期中出现RNA合成。当加入含IL-2的条件培养上清液24小时后,在G<sub>1</sub>期可见RNA合成,48小时后,在S期与G<sub>2</sub>期均有DNA存在。由此可见,外源性IL-2促进静止在G<sub>1</sub>期的

照射细胞的RNA合成,使其RNA含量达到G<sub>1b</sub>水平,受照后的细胞即可进入DNA合成的S期。Kristensen<sup>[24]</sup>也报道IL-2促进胸腺细胞从G<sub>1</sub>期至S期转化。Reed认为IL-2促进细胞表面受体表达,使IL-2与受体的结合力增加,促进细胞增殖<sup>[27]</sup>。Gerber利用集落形成方法来估计细胞的辐射敏感性,发现加入IL-2后,淋巴细胞辐射敏感性降低,生存曲线由双相曲线变为指数曲线<sup>[28]</sup>。

## 3. 其它细胞因子的辐射防护作用

肿瘤坏死因子(TNF $\alpha$ )像IL-1一样是巨噬细胞受LPS刺激时所释放的细胞因子,TNF $\alpha$ 与IL-1结构不同,所作用的受体也不同,却有类似的生物特性。但即使在最佳浓度时,TNF $\alpha$ 的辐射防护作用也比IL-1差,用剂量减低系数(DRF)比较:TNF $\alpha$ 的DRF为1.15,而IL-1的DRF为1.25。从诱导产生CSF及急性期蛋白比较,TNF $\alpha$ 的效率远比IL-1差,同时加入最佳浓度的IL-1和TNF $\alpha$ 可产生协同作用<sup>[20]</sup>。种系不同也影响它们的辐射防护能力,IL-1对C57-B1/6及B6D2F1小鼠的辐射防护作用比TNF $\alpha$ 强,TNF $\alpha$ 对C3H/HeN鼠的辐射防护作用比IL-1强,而同时使用IL-1和TNF $\alpha$ 能在这三个种系中产生协同作用<sup>[15]</sup>。

以动物死亡率为指标,干扰素(IFN)的辐射防护作用较弱(致死剂量照射前20小时注入IFN $\gamma$ )<sup>[13]</sup>,但在致死剂量照射后3小时,腹腔注入IFN $\gamma$ 也能提高小鼠的生存率<sup>[16]</sup>。有人在16Gy γ射线照射前6小时给小鼠注入IFN $\gamma$ 或照后24小时脾细胞悬液中加入IFN $\gamma$ ,发现能增加NK细胞活性<sup>[29]</sup>。

单独使用GM-CSF或G-CSF并不产生显著的辐射防护作用<sup>[13,15]</sup>,但它们能与一定浓度的IL-1产生协同作用,减少IL-1的用量,从而可以减少大剂量IL-1注射时可能产生的副作用。

综上所述,细胞因子不仅可在机体受辐射前预防使用,而且辐照后应用也有一定的

价值,因此细胞因子作为辐射防护剂有一定的前途,尤其是目前重组技术的使用使纯化的细胞因子大量生产成为可能。值得提出的是,我们不仅要注意细胞因子对早期辐射效应的影响,还应加强对辐射后效应研究,研究它们对分子及细胞分子动力学的影响,如对CFU-S的S期细胞及细胞动力学研究。同时更需加强细胞因子与其它辐射防护剂联合应用的研究,从而达到减少副作用,发挥最佳辐射防护作用的目的。

### 参 考 文 献

- 1 朱寿彭等.中华放射医学与防护杂志, 1990; 10(3): 187-190
- 2 夏芬等.苏州医学院学报, 1987; 7(2): 163-164
- 3 Gu Yuan-xi. Chinese Med J, 1984; 97(10): 775-776
- 4 Serio CS et al. Int J Radiat Biol, 1980; 38(5): 583-588
- 5 Serio CS et al. Int J Radiat Biol, 1983; 44(3): 251-256
- 6 Serio CS et al. Health Phys, 1984; 47(2): 309-311
- 7 Manori I et al. J Natl Cancer Inst, 1985; 74(6): 1215-1221
- 8 刘伟宏. 博士学位论文, 白求恩医科大学, 1988; 9
- 9 Chouaih S et al. J Immunol, 1982; 129(6): 2463-2468
- 10 Bruserud O et al. J Immunol Methods, 1984; 71(2): 175-184
- 11 Manori I et al. Clin Exp Immunol, 1984; 58(2): 453-461
- 12 Manori I et al. Clin Exp Immunol, 1986; 63(3): 526-532
- 13 Neta R et al. Lymphokine Res, 1986; 5(Suppl 1): 105-110
- 14 Neta R et al. J Immunol, 1986; 136(7): 2483-2485
- 15 Neta R et al. J Immunol, 1988; 140(1): 108-111
- 16 Neta R et al. Blood, 1988; 72(3): 1093-1095
- 17 Schwartz GN et al. Radiat Res, 1990; 121(2): 220-226
- 18 Neta R et al. J Immunol, 1987; 139(6): 1861-1866
- 19 Schwartz GN et al. Radiat Res, 1989; 119(1): 101-112
- 20 Neta R et al. Fed Proc, 1987; 46: 1200
- 21 Wu Shu-guan et al. Radiat Res, 1990; 123(1): 112-115
- 22 Gerber M et al. Radiat Res, 1984; 100(2): 365-377
- 23 王宁海等.苏州医学院学报, 1989; 9(3): 175-178
- 24 Kristensen F et al. Cell Immunol, 1982; 74(1): 140-149
- 25 Klaus GGB et al. Immunol Today, 1984; 5(1): 15-19
- 26 Gerber M et al. Radiat Res, 1986; 107(2): 172-186
- 27 Reed JC et al. J Immunol, 1985; 135(4): 2478-2482
- 28 Gerber M et al. Radiat Res, 1989; 120(1): 164-176
- 29 虞介昌等.中国实验临床免疫学杂志, 1990; 2(2): 5-8

## 电离辐射作用后基因调控的生物学后果

Weichselbaum RR et al

**摘 要:** 电离辐射是普遍存在的环境致突变剂和致癌剂, 并广泛用于癌症治疗。然而对电离辐射作用后, 细胞信号事件的诱导和特定基因表达所知甚少。本文介绍电离辐射诱导信号传导途径, 包括蛋白激酶C的激活和遗传事件的程序, 这将有助于阐明X射线的生物效应。

对细胞产生的物理和化学损伤的环境作用表明, 应激反应的一种共同特性是保护细胞, 避免产生由特定外部损伤引起蛋白的诱

导或激活。Boothman等用二维凝胶电泳证明, X射线诱导分子量为126 000~275 000的八类多肽的增加。在照射后剂量依赖性模