

· 综述与译文 ·

放射免疫毒理效应

苏州医学院 朱寿彭综述

摘要: 免疫系统是机体防御机制的重要部分, 免疫细胞对辐射有高度的敏感性。因此, 放射免疫学研究近年来受到人们的重视和关注。受放射性核素内污染损伤机体, 可引起免疫器官的功能严重障碍及器质性变化, 可抑制免疫细胞的分化与增殖, 并诱发不可逆的后遗症, 导致中枢免疫器官和外周免疫器官一系列的免疫毒理效应发生。

放射性核素内照射对机体的损伤, 表现出明显的免疫抑制障碍^[1]。机体的免疫系统对辐射有高度的敏感性, 放射性核素内照射, 可引起免疫器官功能及器质性变化; 严重时机体可完全丧失对抗原的反应能力^[2]; 辐射所致免疫器官受损, 可限制细胞的分化与功能^[3], 并残留不可逆的后遗症, 诱发肿瘤发生。因而, 了解辐射产生的免疫毒理效应, 以及可能导致正常组织损伤的副作用, 从而为当前广泛开展内照射放射治疗^[4]提供免疫学方面的参考依据。

一、放射性核素内照射导致免疫细胞数急剧减少

放射性核素摄入体内产生内照射辐射效应, 对免疫细胞数产生影响, 在受放射性核素内污染机体的外周血中, 首先表现出淋巴细胞的急剧减少, 其中B细胞较T细胞更为敏感。同时股骨有核细胞数亦明显降低。Lir^[5]曾报道两例氡事故性照射的工人, 在照后出现粒细胞和淋巴细胞减少。另有七例从事氡放射性发光材料生产的工作人员的事事故照射, 就有两例死于再生不良性全骨髓细胞减少症。Henry^[6]等人观察到一例给患者作肝扫描检查时, 本应注入 7.4×10^8 kBq ^{198}Au , 但医务人员却误给了 7.4×10^3 MBq, 从而导致过量的 ^{198}Au 摄入, 造成医疗事故。经全身扫描, 证实 ^{198}Au 选择性地被机体网

状内皮系统及骨髓所摄取, 形成内照射放射病, 事故发生后的第一个周末, 患者外周血象改变以淋巴细胞绝对值下降最快, 而粒细胞下降稍迟于淋巴细胞。Anderson^[7]给CBA小鼠的胸导管淋巴细胞接受照射, 并测定T, B淋巴细胞的存活能力, 发现它们各自有两个辐射敏感性不同的亚群, 与人的淋巴细胞情况类似, 且T, B细胞的活存率随辐照剂量的增加而降低。而在 ^{131}I 内污染时, 可使T, B淋巴细胞内酸性磷酸酶及5-核苷酸酶的活性降低^[8]。当放射性核素被吸入后滞留于肺脏, 可形成慢性肺部辐射灶, 导致外周血淋巴细胞数目显著减少, 而减少的持续时间则决定于该放射性核素的有效半减期和剂量率, 如使犬吸入 ^{90}Y 时, 可形成一个高剂量率短期肺 β 辐射体的辐照模型, 发现犬外周血淋巴细胞数目呈大幅度减少。至于对接触Ra和Th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^[9,10]。如果将体内沉积Ra或Th的工作人员血浆与正常人淋巴细胞混合培养, 则观察到受Ra或Th内污染工作人员的血浆能抑制正常人淋巴细胞对PHA(植物血凝素)与ConA(刀豆球蛋白)的增殖反应^[11]。

二、放射性核素内照射诱发中枢免疫器官的免疫毒理效应

骨髓与胸腺是机体免疫系统中的中枢免疫器官,它是免疫细胞进行分化和发育的场所。骨髓全能干细胞既是造血祖细胞的前体,也是淋巴系祖细胞的前体。这些干细胞和祖细胞对辐射是很敏感的。当内照射剂量过大时,可造成不可逆损伤。尤其是成人或老年人的功能性造血骨髓主要存在于髂骨脊、骶骨与脊柱,因此,在骨盆与脊柱的骨髓库受到内污染辐照而产生严重免疫功能抑制时,可解释为骨髓细胞直接受照射的结果^[12]。如在¹⁴⁷Pm内照射作用下,骨髓细胞³H-TdR掺入率就显著下降,表现出其增殖能力、DNA合成功能明显受到抑制^[13]。至于淋巴造血系统免疫能力在受辐照后的更新能力,Peterson^[14]观察到老年机体在受辐照后可因部分干细胞不能分化为免疫细胞而致免疫力降低。反之,幼年机体的干细胞多数可以向免疫细胞分化,所以其免疫力也就容易恢复。关于胸腺受到辐照后,Zhivotovsky^[15]观察到胸腺DNA分子的超螺旋结构发生不可逆的破坏,胸腺细胞的染色质崩解。而且胸腺细胞表面电荷改变,电泳迁移率降低,胸导管输出的淋巴细胞明显减少。内照射会破坏胸腺上皮产生前T体细胞的能力。另外,受辐照的胸腺还可改变T细胞各亚群的分布与平衡,从而导致机体的长期免疫缺损、恶变及产生自身免疫病^[16]。

三、放射性核素内照射诱发外周免疫器官的免疫毒理效应

作为次级免疫器官的脾脏与周围淋巴结,受内照射后其免疫功能也受到明显抑制^[17],使脾细胞产生抗体的活性严重受损。Смирнова等^[18]建立了研究辐照后淋巴细胞损伤的数学模型,认为受照后辐射损伤与未损伤的末梢血淋巴细胞及骨髓前体细胞之间呈非线性的微分方程体系,从而可反映淋巴和骨髓组织中细胞减少与再生的过程。

宋寿彭等^[19]研究了裂变产物信号核素

¹³¹Cs对机体中枢和外周免疫器官免疫细胞的损伤效应,发现受¹³¹Cs内照射作用下,使中枢免疫器官骨髓和胸腺细胞明显受损,³H-TdR掺入率明显下降,DNA合成能力受抑制,而且观察到胸腺细胞的变化程度要比骨髓细胞更为显著。¹³¹Cs内照射可抑制外周血T淋巴细胞的PHA转化反应和B淋巴细胞的LPS(细菌脂多糖)转化反应。同时,可降低脾脏T淋巴细胞和B淋巴细胞的转化反应,并随着摄入¹³¹Cs放射量加大,抑制就加深。观察证实,T淋巴细胞PHA转化反应对¹³¹Cs的辐射敏感性高于B淋巴细胞LPS转化反应;而外周淋巴组织中免疫细胞对¹³¹Cs的辐射敏感性高于中枢免疫器官中的免疫细胞。另外,1968年在苏联召开的放射免疫和细胞形态学会议上,Vikhan和Petrov曾报道了机体受¹⁴⁴Ce,³²P或¹⁹⁸Au内污染后,出现抗体与抗体形成细胞下降。Stephen^[20]观察到当猎犬吸入¹⁴⁴Ce 2.5年后,淋巴细胞数量长期减少,且其对PHA和PWM(美洲商陆)的反应明显下降,而淋巴细胞下降的峰值与这些淋巴细胞功能的最大抑制是一致的。也有人观察到随着¹³¹I内污染放射性活度的增升,可见机体外周血T,B淋巴细胞数出现相应的明显下降^[21]。至于给家兔和大白鼠通过饮水摄入¹³⁷Cs达两年之久,发现实验动物的非特异性免疫、特异性免疫能力、中性粒细胞的吞噬能力和抗体产生等指标,都呈显著抑制^[22]。Shubik等还观察到大白鼠小剂量口服¹³⁷Cs一年后,其非特异性细胞免疫和体液免疫能力均降低(包括中性粒细胞的吞噬能力,溶菌酶效价和补体效价等),特异性抗体形成下降。而且在放射性铯的损伤作用下,实验动物血中的自身抗体效价比对照组明显升高,并随着自身抗体与相应组织的结合,其在血中的水平也不断发生变化。

Ponomareva^[23]发现在一年中机体长期摄入放射性铯,脾中淋巴组织增生增殖,

浆细胞生成亢进,髓外造血增生,进而出现脾脏的萎缩和淀粉样变等退行性改变和白血病征象。在受放射性铯照射过的大白鼠骨髓、胸腺、脾脏和淋巴组织中的细胞数量明显减少,但骨髓和胸腺的减少程度比淋巴结和脾脏轻。

四、放射性核素的分布类型与 免疫毒理效应的相关

由于各种放射性核素在体内的分布类型是不同的,其对机体免疫系统的影响也呈现出差异^[22]。如自身免疫病所引起的自身抗体多是针对其选择性蓄积器官的:如⁹⁰Sr引起的自身抗体是针对骨髓的,¹⁴⁴Ce则是针对肝脏的,¹³¹I是针对甲状腺的,而放射性铯所引起的自身抗体几乎是针对所有的组织器官。总之,由于放射性核素引起的免疫功能下降,会降低机体对外源性和内源性感染的抵抗力^[24,25],导致致死性放射性炎症的感染。自身抗体形成的增加,促进了放射损伤病理过程的发生和发展,因此,有必要深入研究放射性核素内污染对机体引起的放射免疫毒理效应。

辐射对机体免疫力的抑制效应除了由于大量的淋巴细胞被杀伤之外,活存下来的淋巴细胞其功能的损伤也是重要因素之一。免疫系统中淋巴细胞表面的物理状态,在对抗原结构的识别现象中起着主要作用^[26]。因此,任何能引起细胞膜改变的因素,就可对免疫反应有决定性的影响。而且,辐射引起淋巴细胞间期死亡的原因是由于细胞膜受损所致。由于浆膜表面电荷的破坏,可改变细胞膜的通透性,并因膜受体与结合酶活性变化而使膜的运输受到障碍。Chandra^[27]用扫描电镜观察,可见膜成分分子间的排列紊乱,浆膜网状结构破坏,局部突起。这些形态学的变化反映了淋巴细胞浆膜生理生化功能的损伤。因此,在机体受辐照时,首先显示细胞损伤的是浆膜,而浆膜损伤也是引起细胞死亡的首要原因,可见淋巴细胞浆膜是

辐射损伤最敏感的靶子。

从受辐照淋巴细胞的形态改变来看,Somosy^[28]用扫描电镜观察了受辐照小白鼠的淋巴细胞,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,并且还见到细胞器和核膜改变、核碎裂及核固缩等。Ashwell等^[29]的实验表明,细胞膜的损伤在受照淋巴细胞的间期死亡中起主要作用。

受辐照后的淋巴细胞在转化增殖中,染色体常发生畸变,Fabry^[30]曾报道人淋巴细胞受大剂量辐照后,其第一次分裂时的畸变率与辐照剂量之间的关系符合 $Y = aD + bD^2$ 。而随着淋巴细胞分裂次数的增加,畸变率及畸变细胞的比例就显著下降^[31],可见畸变的细胞不断地在分裂中死亡。

至于外周淋巴细胞受内污染辐射损伤的恢复速度,取决于骨髓与胸腺的重建程度,而淋巴细胞的数量与功能则与再循环的能力有关。通常淋巴细胞从血液经过次级淋巴组织再回到血液的时间约为24小时,而T细胞再循环的速度比B细胞快。但是在受辐照后幸存下来的淋巴细胞,其再循环的能力明显降低,尤其在受大剂量辐照后的T细胞,可完全丧失再循环的能力^[32]。

关于内污染辐照对抗体形成的抑制作用是与B淋巴细胞活性相关的^[33]。由于受到辐射损伤的B细胞不能接受抗原刺激转化为浆细胞,而致抗体形成极度降低。但是,如果在受辐照前已经转化为浆细胞,则其对内污染辐照就有较大的抵抗性。

综上所述,可见内污染辐照对机体免疫系统的各组成部分:免疫器官组织,免疫细胞以及抗体产生,都有广泛的损伤影响,表现出明显的免疫抑制效应。骨髓受到辐照可抑制淋巴造血功能,而淋巴细胞的浆膜却是首先遭受辐射损伤的靶子。对辐射敏感的成熟小淋巴细胞广泛的间期死亡,是使机体遭受免疫毒理作用而长期处于免疫抑制状态的

根本原因。

参 考 文 献

- 1 朱寿彭 等.放射毒理学, 第二版, 北京: 原子能出版社, 1992:10-12
- 2 Kishimo T et al. *Ann Rev Immunol*, 1988; 36(1):485-489
- 3 Sekket C et al. *Immunology*, 1988; 63(2):431-437
- 4 Ruth Nata. *Blood*, 1988; 72(3): 1093-1098
- 5 Lir SZ. *Health Phys*, 1987; 52(1):245-249
- 6 Henry P et al. *Assessment of radioactive contamination in man*. IAEA. Vienna. 1972:641-653
- 7 Anderson RE. *Eur J Immunol*, 1974; 4(1):199-205
- 8 Gu Yuan-xi. *Chinese Med J*, 1984; 97(10):775-776
- 9 Serio CS et al. *Int J Radiat Biol*, 1980; 38(5):583-588
- 10 Serio CS et al. *Int J Radiat Biol*, 1983; 44(3):251-256
- 11 Serio CS et al. *Int J Radiat Biol*, 1984; 47(2):309-311
- 12 Dubois JB. *Immunopharmacologic effects of radiation therapy*. Raven Press. New York. 1981:275-280
- 13 朱寿彭 等. *中华放射医学与防护杂志*, 1990; 10(3):187-190
- 14 Peterson WJ et al. *Radiat Res*, 1982; 89(1):53-59
- 15 Zhivotovsky BD. *Int J Radiat Biol*, 1981; 39(2):437-442
- 16 Sharp JG et al. *Immunopharmacologic effects of radiation therapy*. (Dubois JB Ed.) Raven Press. New York. 1981:137-140
- 17 Ahmed SA et al. *Experientia*, 1981; 37(6):1340-1349
- 18 Смирнова ОА и др. *Радиобиология*, 1982; 22(5):488-492
- 19 Zhu Shoupeng et al. *Metabolic peculiarity of ¹³⁴Cs and its injury effect on immune cells*. *Proceedings of the 8th international congress of radiation Research*. Edinburgh, 1987; 312-317
- 20 Stephen A et al. *Radiat Res*, 1975; 62(6):605-612
- 21 顾运锡 等. *中华放射医学与防护杂志*, 1983; 3(6):22-23
- 22 Shubik VH. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol*. 1975; 19(3): 271-276
- 23 Ponomareva TV. *Arch Anat Histol Embriol*, 1978; 74(4):47-52
- 24 Tarnvik A et al. *Immunology*, 1992; 76(3):349-355
- 25 Fujii Y et al. *Immunology*, 1992; 77(2):171-176
- 26 Yamakawa M et al. *Immunology*, 1992; 76(3):378-384
- 27 Chandra S. *Int J Radiat Biol*, 1981; 40(2):305-312
- 28 Somosy Z et al. *Acta Morphol Hung*, 1985; 33(1):3-8
- 29 Ashwell JD et al. *J Immunol*, 1986; 136(6):3649-3652
- 30 Fabry L et al. *Acta Radiol Oncol*, 1986; 25(2):143-149
- 31 Das BC et al. *Mutat Res*, 1987; 176(1): 93-98
- 32 Ярили АА и др. *Радиобиология*, 1982; 22(2):341-348
- 33 Kimber I et al. *Immunology*, 1990; 71(2):271-277