

白细胞介素-1和肿瘤坏死因子的辐射防护作用

核工业总公司 417医院(陕西临潼, 710600) 吴莹编译 孙金锴 李志旺* 审核

摘要: 机体内 IL-1的水平是受照后动物存活的关键。当机体在急性放射损伤前给予 IL-1或 TNF,可保护动物显著减轻可能是致命的辐射损伤。文中介绍了 IL-1及 TNF在辐射防护中的应用、辐射防护机制及其副作用。

关键词: 白细胞介素-1 肿瘤坏死因子 辐射防护

已经证实,内源性白细胞介素-1(IL-1)水平是受照动物存活的关键。小鼠受致死性或亚致死性 γ 射线全身照射后,其脾脏 IL-1 mRNA的聚积呈时间、剂量依赖性增加,而 IL-1蛋白量也呈时间依赖性增加。在过去的40年中,照射前给动物注射细菌脂多糖、卡介苗、胞壁酰二肽和葡聚糖,已显示有辐射防护作用,并证明这些免疫刺激因子在体外是对单核巨噬细胞产生 IL-1和肿瘤坏死因子(TNF)的极好诱导剂。IL-1和 TNF分别通过不同的细胞受体在哺乳动物细胞中担负着极大的作用。

1 IL-1和 TNF在辐射防护中的应用

有人用 IL-1首先证实纯化的细胞因子具有辐射防护作用。在 C57BL/6系小鼠致死照射(950cGy, LD100/17)前20小时,一次腹腔注射重组人 IL-1(2000u, 333ng蛋白)可使75%~90%的动物存活。在同批实验中证明, TNF也对小鼠具有辐射防护作用,但所用剂量要比 IL-1高(IL-1为75~500ng, TNF达5~7.5 μ g)。IL-1和 TNF具有协同作用:致死剂量照射小鼠前20小时使用 IL-1(100ng)+ TNF(5 μ g)可使存活率提高到82%,与此相比,单独应用 IL-1或 TNF,存活率分别为26%和6%。

在亚致死量(750cGy)照射 Balb/c小鼠前20小时,给其静脉注射 TNF(2 μ g,

52000u),照后2~3周,血中中性粒细胞绝对计数(ANC)仅下降23%,而不是60%。照后1周可见ANC恢复加速;照后2周的CFU-C增加10倍;照后3周,也可见骨髓中对 IL-3 GM-CSF或 M-CSF敏感的CFU-C增加3~5倍。IL-1也具有相似的效果。

照射前使用 IL-1和或 TNF,关键是注射的时间。如照前4小时或45小时一次腹腔注射 IL-1,则防护效果明显下降。

在致死剂量照射后单次给予 IL-1或 TNF,均无显著的防护作用。然而在亚致死量照射小鼠后立即使用 IL-1或 TNF,则分别提高存活率为100%和45%。

近来的实验提示, IL-1能显著缩短骨髓抑制,缩短照射小鼠血小板减少的持续时间。在受照射灵长类动物中, IL-1不仅可加速中性粒细胞恢复,而且使血小板恢复到 $10^{11}/L$ 以上较对照组提前2周。

在体外,当亚致死剂量照射后的小鼠骨髓细胞与 IL-1共同孵育时,也能保护 CFU-GM和 CFU-Meg细胞。在300cGy或100cGy照射后,可使 CFU-GM恢复率分别为36%或100%,而对照组为1%或3%;存活的 CFU-Meg细胞增加到36%或100%,而对照组是4%或36%。但在高于500cGy照射后,虽使用等量的 IL-2, IL-3或 IL-1,也都未见辐射防护作用。

总之,受照前给予 IL-1或 TNF将保护

* 中国医学科学院、中国协和医科大学放射医学研究所

动物明显减轻可能是致命的或不可治疗的辐射损伤,提高存活率。如在照后几小时内给予,也将提高难于治愈的受损动物存活率,但此时需给予较高剂量的细胞因子,并且仅在亚致死量照射时才有效。已经证实,照前给予的 IL-1 和 TNF α 是具有最令人满意的防护作用的细胞因子。

2 IL-1 和 TNF 的辐射防护机制

动物整体实验提示,IL-1 诱导的机体辐射抗性是由于造成体内适时缺氧,从而保护细胞免受电离辐射产生的自由基的损伤。

细胞水平的研究显示,IL-1 能增加植入脾脏集落形成细胞的数量。有人使用细胞毒制剂作用于细胞周期的特定阶段,结果提示 IL-1 的防护作用可能是由于它能导致前体细胞进入到有辐射抗性的细胞周期的晚 S 期。但是,由于正常时大多数干细胞处于静止状态,即在 G₀ 或较长的 G₁ 期,此期干细胞对辐射不敏感,因此,一般认为电离辐射损伤干细胞可能通过产生的自由基,导致脂质的过氧化和 DNA 链的断裂。有实验报告,IL-1 和 TNF α 能刺激二价锰的超氧化物歧化酶 (MnSOD) 在 mRNA 和蛋白合成水平表达。在同样研究中,IL-1 和 TNF α 没有诱导出 Cu/Zn SOD 过氧化氢酶或谷胱甘肽过氧化物酶。Zucali 等人最近在许多不同细胞系及正常鼠的造血细胞中研究了 IL-1 的辐射防护作用,发现 IL-1 对正常造血的骨髓细胞和人的 A375 黑色素瘤细胞能诱导辐射防护,且这种防护作用与此两种细胞类型的 MnSOD mRNA 和 MnSOD 蛋白水平的增加有非常好的相关性。

实验资料提出了更为引人注意的防护机制:① 诱导线粒体 MnSOD 合成;② 刺激谷胱甘肽合成;③ IL-1 诱导细胞周期循环;④ TNF 能暂时阻断干细胞的周期循环,藉以防止 DNA 在 G₁/S 期间遭受更严重的损伤。

3 IL-1 和 TNF 的副作用

对人体来说, TNF 的最大耐受剂量,丸剂给药是 200 μ g/(m²·d),持续静脉输注是 500 μ g/(m²·d); IL-1 的最大耐受量,丸剂是 0.1 μ g/(kg·d)。低血压是限制这两种细胞因子静脉注射的副作用。皮下或肌肉注射尽管可减少低血压的发生,但 IL-1 和 TNF 都可在注射部位产生炎症。

TNF 和 IL-1 的急性副作用与输注 IFN α 和 IL-2 时相似,包括低血压、发热、头痛、寒战、肌痛、疲乏、胃肠道反应及静脉炎。

有实验显示,IL-1 损伤小鼠红系造血。也有与此相反的报告,这可能是由于剂量不同所致。红细胞的减少是否由于干细胞在髓性造血中,其它细胞系(中性粒细胞、巨噬细胞)增加了投入或由于造血抑制性细胞因子的诱导,尚需阐明。小鼠多次给予 IL-1 可见淋巴细胞贫乏,导致肾上腺皮质功能亢进而使血中 ACTH 水平增高。连续注射 IL-6 也可见类似现象。

与人 IL- β 的 163~171 片段一致的合成肽,具有防护和免疫刺激作用,但无致热源性,不能刺激糖皮质激素或急性期蛋白分泌。在第 120 位上以甘氨酸代替精氨酸的 IL- β 突变蛋白,虽然还保持有刺激 ACTH 分泌的能力,但无致热源性。在第 151 位,天门冬氨酸被酪氨酸代替,产生一种 IL- β 突变蛋白,其缺乏诱导前列腺素 E₂ 合成或刺激成纤维细胞增殖的能力,但它保持 T 细胞刺激活性。可以设想,将来为限制细胞因子的作用范围,将可选择它的衍生物,以克服不需要的副作用。

参 考 文 献

- 1 Baker WH et al. Radiat Res. 1995; 143: 320
- 2 Dalmau SR et al. Bone Marrow Transplant. 1993; 12: 551
- 3 Kovacs CJ et al. J Interferon Cytokine Res. 1996; 16: 187

- 4 Thierry D et al. Int J Radiat Biol 1995; 67: 103-115, 150
 5 Zucali JR. Leuk Lymphoma, 1994; 13: 27
 6 Braunschweiger PG et al. Radiat Res. 1996;

(收稿日期: 1996-06-03)

辐射诱导凋亡与放疗的关系

北京市肿瘤防治研究所(北京, 100034) 孙艳编译 杨天恩* 审校

摘要: 从几方面综述辐射诱导凋亡: 凋亡和有丝分裂相关死亡的定量比较; 辐射诱导凋亡与放疗的关系; 分次放疗期间凋亡敏感细胞中新细胞的补充; 辐射诱导凋亡的调节; 今后需要研究的辐射诱导凋亡问题。

关键词: 辐射诱导凋亡 坏死 放疗

1 凋亡和有丝分裂相关死亡的定量比较

1996年, Chyle等在研究肌肉浸润型膀胱癌术前放疗与凋亡之间的关系时发现, 临床分期 T3b患者的 AI与放疗反应明显相关, 认为凋亡与放疗反应关系的研究是必要的。

辐射诱导凋亡分为分裂前凋亡和分裂后凋亡。受照射细胞发生凋亡的量与再增殖存活降低的一系列定量和半定量比较研究表明, 在大多数情况下, 引起再增殖完整性丧失的细胞死亡基本模式与有丝分裂相关死亡有关, 而与照射后发生的分裂前或分裂后凋亡关系甚小。

在体、离体系统的凋亡动力学表明, 离体培养的淋巴系 TK6细胞的凋亡百分数在照射后约 20小时达到一个恒定值或坪值。该坪值随剂量增加而增大, 但不随时间延长而下降, 说明在细胞培养中凋亡细胞能存留相当一段时间, 推测坪值可代表凋亡敏感细胞的分分数, 并利用该值得到凋亡百分数与剂量的关系图。然而, 对于在体小鼠卵巢瘤, 照射后 4~5小时凋亡细胞百分数达到最高值, 然后

很快下降。这是因为在体时产生的凋亡细胞不断地被邻近的细胞所吞噬, 因此, 凋亡细胞在没有被清除情况下的凋亡绝对量还不十分清楚。但是, 研究者已经把这些峰值作为辐射后凋亡细胞总百分数的估算值, 并指出峰值随剂量的增加而增大。

用“comef”试验检测 TK6人 B淋巴母细胞中辐射诱导的凋亡, 照射后 24~36小时作为时间函数的凋亡百分数达到了坪值, 坪区的凋亡百分数是剂量的函数。照射 10~15Gy后观察到凋亡细胞最多为 90%, 表示群体中 90%的细胞对凋亡敏感。作为对比, 对凋亡抗拒的中国仓鼠卵巢细胞照射 15Gy后仅 3%发生凋亡。尽管该细胞归类为凋亡敏感细胞系, 但在照射后最初的 24~36小时期间内所记录的分裂前凋亡的量, 可以解释一小部分再增殖完整性的丧失。例如, 照射 1.5Gy后, 有 90%的细胞免于凋亡而存活, 仅有 10%的细胞免于再增殖死亡而存活。因此, TK6系细胞杀伤的机制很可能是有丝分裂相关死亡, 很可能是在细胞分裂后引起遗传信息丢失的染色体畸形诱导的。然而, 照射后几天发生的有丝分裂相关死亡也可能是凋亡。另外一种可能性是, 许多非再增殖细胞可

* 天津医科大学附属医院