

- sal radiation-induced neutopenia by granulocyte colony-stimulating factor [J]. Med Pediatr Oncol, 1992, 20: 240-243.
- [4] 叶根耀. 急性放射病临床诊治研究 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 1997, 17(2): 2-4.
- [5] Koukourakis MI, Flordellis CS, Giatromanolaki A, et al. Oral administration of recombinant human granulocyte macrophage colony-stimulating factor in the management of radiotherapy-induced esophagitis [J]. Clin Cancer Res, 1999, 5(12): 3970-3975.
- [6] Patchen ML, Fishoher R, Schmander, et al. Mast cell growth factor enhances multilineage hematopoietic recovery in vivo following radiation induced aplasia [J]. Exp Hematol, 1994, 2(1): 31-34.
- [7] Leonard JP, Quinto CM, Kozitza MK, et al. Recombinant human interleukin-11 stimulates multilineage hematopoietic recovery in mice after a myelosuppressive regimen of sublethal irradiation and carboplatin [J]. Blood, 1994, 83(6): 1499-1504.
- [8] Neta R. Modulation of radiation damage by cytokines [J]. Stem Cell, 1997, 15(2): 87-89.
- [9] Susan H, Michael WL, Yuming X, et al. Radioprotection effects of FLK2/FLT3 ligand [J]. Exp Hematol, 1998, 26: 515-522.
- [10] Gratwohl A, John H, Brasel M, et al. Flt3 ligand provides hematopoietic protection from total body irradiation in rabbits [J]. Blood, 1998, 92: 765-769.
- [11] Reveal DE, Frederick R. Effects of granulocyte colony-stimulating factor and stem cell factor alone and in combination, on the mobilization of peripheral blood cells that engraft lethally irradiated dogs [J]. Blood, 1996, 74(3): 3795-3799.
- [12] Lord BI, Marshall E, Woolford LB, et al. Mip-1 alpha in vivo maintains haemopoietic recovery following repeated cycles of sublethal irradiation [J]. Br Cancer, 1996, 74(7): 1017-1022.
- [13] Sera G, Willingham V. Anti-tumor effects of tumor necrosis factor alone or combined with radiotherapy [J]. Int J Cancer, 1998, 42: 129-132.
- [14] Migliaccio G, Migliaccio AR, Druzin ML, et al. Long-term generation of colony-forming cells in liquid culture of CD34⁺ cord blood cells in the presence of recombinant human stem cell factor [J]. Blood, 1992, 79(10): 2620-2627.

Treatment status of bone marrow suppression with cytokine

LI Ying

(Department of Immunology, Suzhou Medical College, Jiangsu Suzhou 215007, China)

Abstract Several kinds of cytokines have been found the past decades. Most kinds of those cytokines exert the effects of irradiation-protection and accelerate the hemapoietic recovery. In this report, we reviewed the latest development in the roles played by the positive or negative cytokines in the treatment of bone marrow suppression caused by acute irradiation. The combinant effects of several kinds of cytokines in the treatment of those injuries were also discussed in the review.

Key words cytokine; bone marrow suppression; ionizing radiation

文章编号: 1001-098X(2000)04-0180-04

干细胞因子的辐射防护作用及其机制

杨 军

(第一军医大学训练部教务处, 广州 510515)

摘 要: 干细胞因子(SCF)不仅是维持生命活动所需要的, 而且在抵抗电离辐射对机体的作用及修复辐射所致损伤中都是必不可少的。许多作者发现, SCF能明显改善受致死剂量照射动物的长期生存率, 这种作用在与其它造血刺激因子和抗放剂协同作用时更为明显。目前认为, SCF的主要防护机制是可以抑制凋亡和促进细胞周期的进程, 加速骨髓及外周血多种有效成分的增殖和分化等, 且其抑制凋亡机制与 p53、Ca²⁺ 内流及 caspase 的介导等有关。

关键词: 干细胞因子; 辐射防护; 机制

中图分类号: R818.03

文献标识码: A

收稿日期: 1999-05-09

作者简介: 杨 军 (1967-), 男, 河南光山人, 医学硕士 研究方向: 辐射细胞生物学与实验血液学。

基金项目: 军队九·五指令性课题 (96L045)

审校者: 第一军医大学 热卫系防原教研室 丁振华

干细胞因子 (stem cell factor, SCF) 又名肥大细胞生长因子 (mast cell growth factor, MGF), c-kit 配体 (c-kit ligand, KL) 和 Steel 因子 (steel fac-

tor, SF),是通过与它的受体 c-kit蛋白结合而触发其生理活性的一种细胞因子,其所作用的靶细胞是极早期的,具有多向分化细胞周期和加快细胞周期的进程。另外,SCF可以与其它生长因子协同作用,促进多谱系造血细胞的增殖和分化。许多实验资料证明,正常哺乳动物的内源性 SCF不仅是维持生命活动所需要的,而且对抵抗电离辐射对机体的作用以及修复辐射所致损伤都是必不可少的。

1 SCF的辐射防护效应

我们已经知道,能分别编码 SCF与其受体的 Steel(SI)和 White spotting(W)位点突变小鼠有较强的辐射敏感性:全身一次照射的半致死剂量(LD_{50/30})由正常小鼠的约 7Gy 减低到 3Gy(受体基因突变鼠)和 1.5Gy(SCF基因突变鼠),绝对致死剂量(LD_{100/30})由正常鼠的 8Gy 减低到约 2Gy。

Krisztina 等发现,受致死剂量(11.5Gy)γ射线照射的小鼠在照射后 4h 单次注射重组 SCF(rSCF) 100μg/kg,未见有明显的防护作用,如在照射前 20h 2h 各注射一次相同剂量的 rSCF,可使长期生存率(30d)达到 80%,照射前 20h 2h 和照射后 4h 三次注射时,则长期生存率达到 100%;而对照组小鼠于照射后 12d 内全部死亡,其周围血培养结果显示肠道相关细菌阳性率达 100%。进一步的研究显示,rSCF 治疗组的外周血白细胞(特别是中性粒细胞及其祖细胞)、血小板和骨髓细胞成分均较对照组有显著增高。

Leigh 等^[1]在小鼠全身照射前给予 SCF,发现可以增强十二指肠隐窝干细胞的生存,而且观察到这种效应在照射前 8h 经腹腔内注射 SCF 100μg/kg 时为最大。也有人用 SCF 治疗可以使受致死剂量照射的犬和狒狒生存的报道。Kashiwakura 等^[2]的研究也发现,SCF 单独或与 IL-3 联合应用时,均可降低成熟或幼稚巨噬细胞克隆形成单位的辐射敏感性。

相反地,SCF 活性的减弱则增加了照射所致死的敏感性^[3]。在小鼠接受致死剂量照射前腹腔内注射抗 SCF 抗体,可显著减弱 SCF 的辐射防护作用,增加 LD_{50/30}的死亡率,而抗白细胞介素-3(IL-3)、IL-4 和抗粒单集落刺激因子的抗体均无此作用,进一步证实了 SCF 的辐射防护作用。

2 SCF与其它细胞因子的联合运用

SCF作为单一角色应用时,其防护效应是有限

的。当脊髓抑制化疗或干(祖)细胞移植后单一给予 SCF 时,一般不能加速造血重建,而 SCF 和 IL-11 联合应用时可以增强中性粒细胞和血小板的恢复^[4]。对 C57BL/6 小鼠全身照射前 20h 同时皮下注射 SCF(120μg/kg)和 IL-1(40μg/kg)后发现,LD_{50/30}由 8.05Gy 增至 10.08Gy;进一步的研究发现,这两种因子的辐射防护作用主要是由于减少了脾集落形成单位的放射敏感性而导致的。Neta 等^[5]也观察到 SCF 和 IL-1 在辐射防护中的协同作用是相辅相成的,且与 IL-1 mRNA 的上调和 c-kit 蛋白的表达相关。Wu 等^[6]给雌性 SCID 小鼠致死剂量的照射后,将雄性 Balb/c 鼠 2×10⁶ 的骨髓细胞移植到其体内,移植后的受体鼠从照射后当日开始,5d 内每日接受一次 SCF、IL-1 和 IL-3 的单独或联合应用,结果发现单用 SCF 不能增加生存率,单纯 IL-1 和 IL-3 亦只有极有限的生存能力的增强,IL-1 加 IL-3 在 SCID 受体鼠有一些辐射防护效果,而最强的辐射防护效果是在 SCF、IL-1 和 IL-3 联合应用时。他们还将经联合治疗后生存 2~4 个月的受体雌性 SCID 鼠的骨髓再次移入受致死剂量照射的雄性 Balb/c 受体鼠中,通过聚合酶链反应分析移植 12d 后的脾集落形成单位的 Y 染色体的性决定片段序列,证实所有的脾克隆单位来源于供体鼠。

Frasca 等^[7]观察到,受致死剂量照射后的小鼠经同源基因骨髓细胞移植后,联合应用 SCF 与 IL-3,可促进淋巴细胞、脾和血细胞的数量和功能。

3 SCF的辐射防护机制

目前认为,SCF 的辐射防护效应主要是它抑制凋亡和促进细胞周期进程的结果^[8]。有人认为,在照射前的特殊时段接受 SCF 的小鼠可以防护辐射诱发的死亡,可能是因为 SCF 促进造血细胞进入细胞相对抗放射性的细胞周期中的 S 期。照射以后接受 SCF 治疗的小鼠显示出白细胞特别是中性粒细胞及其祖细胞的显著增加,这有利于中性粒细胞尽可能快地迁移到组织中去接受因辐射损伤导致的严重细菌感染的挑战。SCF 抗辐射效应的另一重要因素可能是肥大细胞的参入,因为 SCF 是肥大细胞增殖的强大信号。另外,血小板数量的加速恢复对于维持出血凝系统的平衡亦有重要作用^[9]。

Laterveer 等^[10]在证实单独注射 IL-8 可以诱导小鼠造血祖细胞的动员后,用经 SCF 治疗两天的供体中获得 1.5×10⁵ 的外周单核细胞进行移植,两天

后应用 IL-8,发现受体的 60d 生存率达到 100%,而用经 SCF 或 IL-8 单项治疗的 60d 生存率只有 50% 和 60%,但经 G-CSF GM-CSF 或 IL-3 治疗后的供体移植后两天应用 IL-8 则没有得到相似的结果,提示用 SCF 治疗两天后提高了 IL-8 诱导的造血祖细胞的动员效果。

Yee 等^[11]用无血清培养骨髓肥大细胞(BMMC)研究发现,SCF 抑制 γ 射线照射引起的凋亡,其抑制凋亡的能力依赖于细胞所处的细胞周期,即仅在 G₁ 期的早期进入 S 期时,而且 SCF 剂量的增加可以相应增长照射后细胞进入凋亡的时间。他们的进一步研究显示,p53 在辐射诱导的 BMMC 凋亡中是必需的,同时发现在凋亡中没有得到 bcl-2 正常水平以上的表达,而 bcl-2 上调是阻止细胞凋亡的机制之一,因为 bcl-2 可以影响许多细胞质蛋白的功能,影响离子通道的结构以及线粒体通透性运输的调节等^[12]。对于 γ 射线诱导的 p53 依赖性凋亡,有人已发现其凋亡程度与其细胞内的 pH 值升高成正相关,同时他们也发现 γ 射线诱导的凋亡能被放线菌酮、放线菌素或细胞内 Ca²⁺ 偶联物等抑制^[13]。这些均提示,SCF 可能是通过目前尚不清楚的凋亡诱导物之间的活动来抑制凋亡的。

Gommerman 等^[14]发现,由 SCF 产生的凋亡保护作用能被同时发生的钙离子内流的抑制而废止。他们的工作显示,钙离子内流的阻滞逆转了 SCF 阻止细胞凋亡的能力,但没有影响 IL-3 引起的细胞成活力。值得注意的是,在钙离子内流阻断剂存在的情况下,增强 SCF 刺激将会导致更高水平的细胞死亡,这提示一个新的由 caspase 介导的凋亡机制,即共存的钙离子内流阻滞可有效地将 SCF 介导的防护信号转化为一个死亡信号,从而引起凋亡。

Colucci 等^[15]在体内实验中发现,c-kit/SCF 之间的相互作用,对于造血干细胞向 NK(natural killer)细胞系分化不是必要的,但他们为产生完全成熟的 NK 细胞的正常数量提供必需的信号。

目前,应用 SCF 在改善辐射所致的造血功能障碍或放疗后骨髓功能低下以及放疗时所致的胃肠反应等方面都有了一些经验,但对于其辐射防护的详细机制尚未阐明,其应用的最佳时机和剂量以及各因子联合应用的最佳方案等也需要进一步的研究。

参考文献:

[1] Leigh BR, Khan W, Hancock SL, et al. Stem cell fac-

tor enhances the survival of murine intestinal stem cells after photorn irradiation [J]. Radiat Res, 1995, 142(1): 12-15.

- [2] Kashiwakura I, Kuwabara M, Inanami O, et al. Radiation sensitivity of megakaryocytes colony-forming cells in human placental and umbilical cord blood [J]. Radiat Res, 2000, 153(2): 144-152.
- [3] Neta R, Williams D, Selzer F, et al. Inhibition of c-kit ligand/steel factor by antibodies reduces survival of lethally irradiated mice [J]. Blood, 1993, 81(2): 324-327.
- [4] Neta R. Modulation of radiation damage by cytokines [J]. Stem Cells, 1997, 15(2): 87-94.
- [5] Neta R, Oppenheim JJ, Wang JM, et al. Synergy of IL-1 and stem cell factor in radioprotection of mice is associated with IL-1 up-regulation of mRNA and protein expression for c-kit on bone marrow cells [J]. J Immunol, 1994, 153(4): 1536-1543.
- [6] Wu DD, Bosch B, Keating A. Hematopoietic cytokines enhance survival of SCID mice undergoing high-dose irradiation [J]. Exp Hematol, 1994, 22(2): 202-207.
- [7] Frasca D, Guidi F, Arbitrio M. Hematopoietic reconstitution after lethal irradiation and bone marrow transplantation: effects of different hematopoietic cytokines on the recovery of thymus, spleen and blood cells [J]. Bone Marrow Transplant, 2000, 25(4): 427-433.
- [8] Neta R. Modulation with cytokines of radiation injury: suggested mechanisms of action [J]. Environ Health Perspect, 1997, 105(6): 1463-1465.
- [9] Broudy V C. Stem cell factor and hematopoiesis [J]. Blood, 1997, 90(4): 1345-1364.
- [10] Laterveer L, Zijlmans JM, Lindley IJ, et al. Improved survival of lethally irradiated recipient mice transplanted with circulating progenitor cells mobilized by IL-8 after pretreatment with stem cell factor [J]. Exp Hematol, 1996, 24(12): 1387-1393.
- [11] Yee NS, Peak I, Besmer P, et al. Role of kit-ligand proliferation and suppression of apoptosis in Mast Cells: basis for radiosensitivity of White Spotting and Steel Mutant mice [J]. J Exp Med, 1994, 176(6): 1777-1787.
- [12] Reed JC. Double identity for proteins of the Bcl-2 family [J]. Nature, 1997, 387(6): 773-776.
- [13] Dai HY, Taso N, Leung WC, et al. Increase of intracellular pH in p53-dependent apoptosis of thymocytes induced by gamma radiation [J]. Radiat Res, 1998, 150(2): 183-189.
- [14] Gommerman JL, Berger SA. Protection from apoptosis by steel factor but not interleukin-3 is reversed through blockade of calcium influx [J]. Blood, 1998, 91(6): 1891-1900.
- [15] Colucci F, Di Santo JP. The receptor tyrosine kinase c-kit provides a critical signal for survival, expansion, and maturation of mouse natural killer cells [J].

Blood, 2000, 95(3): 984-991.

The effects and mechanism of radiation prevention of SCF

YANG Jun

(Department of teaching, The First Military Medical University, Guangzhou 510515, China)

Abstract SCF is not needed by life, but also vital for prevention from ionic radiation and repairing of damage by radiation. It is discovered that SCF can distinctively elevate the survival ratio of animal irradiated by lethal dosage, especially when it cooperates with hemocytogenesis factor and anti-radiation agents. SCF can inhibit apoptosis, promote cell cycle, accelerate proliferation and differentiation of many factors in marrow and peripheral blood, as may be the protective mechanism of SCF. It's ability of apoptosis inhibition may be associated with p53, Ca²⁺ influx, and mediated by caspase.

Key words stem cell factor; radiation prevention; mechanism

文章编号: 1001-098X(2000) 04-0183-03

辐射对骨髓造血微环境影响的研究进展

高 颖

(中国医学科学院中国协和医科大学血液学研究所,天津 300020)

摘 要: 骨髓造血完全依赖骨髓微环境的支持和调控,早期和近期的观察均提出了辐射对骨髓造血微环境基质细胞的远期影响,并发现在某些实验条件下,辐射后基质细胞的集落刺激能力上升,生长因子(如 GM-CSF)和粘附分子(如 VCAM-1)表达升高。

关键词: 辐射; 骨髓基质细胞; 生长因子; 粘附分子

中图分类号: Q691.5 **文献标识码:** A

辐射对骨髓中造血细胞的影响已有很多详尽的研究,对骨髓造血微环境报道则相对较少。造血微环境能调节造血细胞的增殖、分化以及保留干细胞的多潜能性,在辐射后造血功能的恢复中起非常重要的作用。因此,随着生物技术手段的不断提高尤其是分子生物学的空前进展,辐射对骨髓造血微环境的影响进一步受到人们的关注。

1 辐射对骨髓基质细胞的影响

由于骨髓基质细胞在通常状态下比造血细胞增殖慢、半衰期长,所以如果用细胞死亡作为辐射敏感性的指标,则这些基质细胞的辐射敏感性很低;但

是,基质细胞是处于连续的高活性状态的,造血细胞的成熟与释放、增殖与分化都离不开基质细胞持续地发挥功能,因此如果用支持干细胞长期增殖作为指标,则基质细胞的功能有很高的辐射敏感性。

研究表明,基质细胞体外受照后,支持造血的能力可能会增高。Greenberger等^[1]对骨髓长期培养(LTBMCS)的基质层进行5 000cGy照射后与正常造血细胞共育,发现受照的基质层有更多的造血岛形成。另外,整体照射后骨髓基质细胞的集落刺激能力也可能会增高。Grande等^[2]对1和12周龄的小鼠用X射线一次性全身照射7Gy后1年,观察其股骨造血情况,发现1和12周龄小鼠股骨造血功能的残留损伤是不同的:12周龄小鼠组的造血干细胞(CFU-S)数量明显减少,CFU-S的自我更新能力明显下降;1周龄小鼠组的CFU-S数量正常,但CFU-S的自我更新能力也明显下降。随后,作者用异位移植的方法观察了两组受照射的小鼠骨髓基质细胞支持造血能力的变化,发现从受照小鼠移植的骨髓形成的骨小片均不能支持受体小鼠造血干细胞的正常

收稿日期: 2000-07-03
作者简介: 高 颖 (1972-),女,江苏无锡人,中国医学科学院、中国协和医科大学血液学研究所基础部实习研究员,硕士,主要从事造血微环境研究。
审校者: 中国医学科学院、中国协和医科大学血液学研究所 齐淑玲
中国医学科学院、中国协和医科大学放射医学研究所 杨凤桐