

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. Its ability of apoptosis inhibition may be associated with p53, Ca<sup>2+</sup> 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<sup>[1]</sup>对骨髓长期培养(LTBMCS)的基质层进行5000cGy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<sup>[2]</sup>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

增殖,这提示辐射在远后影响了造血微环境中基质细胞对干细胞的定居 (lodging)作用;但在对骨小片中 CFU-S的研究发现,受照小鼠基质细胞可以提高定居的 (lodged)未受照射小鼠的 CFU-S自我更新能力。作者的研究明显提示,受照小鼠远后 CFU-S自我更新能力的降低并不是基质受损的结果,相反,基质损伤实际上可能产生一种刺激性反应,从而有利于维持照射后低数量的造血干细胞的存活。

## 2 辐射对骨髓基质细胞分泌生长因子的影响

基质细胞可产生粒巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF) 白细胞介素 (IL)-1 IL-4 IL-6 IL-11 干细胞因子 (SCF)和血小板衍生生长因子等多种细胞因子,它们对维持造血具有重要作用。基质细胞既可以通过直接接触将生长因子传递给造血细胞,如 SCF M-CSF,也可以将其分泌的生长因子结合于基质细胞的胞外基质中,从而对细胞因子起到局部浓缩作用,如 GM-CSF<sup>[3]</sup>。

据报道,基质细胞受辐射后对造血细胞的集落刺激能力增高,并且在一些研究中发现集落刺激因子 (CSFs)的主要成份是 GM-CSFs。Gaitan等<sup>[4]</sup>观察了 4.5Gy X射线一次性全身照射后对小鼠造血基质细胞的远期影响,发现 LTBMcs 上清液的集落刺激能力明显高于正常小鼠,并证实 GM-CSF是引起受照小鼠基质细胞集落刺激能力增高的主要因子之一。

Steel和 White位点突变小鼠对辐射敏感性增强已早为人知,这说明 SCF及其配体 c-Kit在辐射防护中的重要作用。SCF对处于 G<sub>1</sub>期早期的细胞进入 S期是必需的,当 SCF的浓度低于细胞增殖所需的浓度时,SCF能抑制由辐射及去除其它生长因子而引起的细胞凋亡。SCF抑制细胞凋亡不受细胞受辐射时所处细胞周期的时相的影响,SCF抑制的细胞凋亡对细胞进入细胞周期可能是必需的<sup>[5]</sup>。可以推测,White和 Steel位点突变的小鼠对辐射敏感性增强是由于缺少 SCF抑制细胞凋亡和促进细胞增殖的作用。

Limanni等<sup>[6]</sup>报道,对小鼠进行 7.75Gy亚致死剂量照射后 28 d内,骨髓和脾脏中 SCF mRNA的表达出现多次增高。这提示内源性 SCF在辐射引起的造血损伤恢复过程中的重要作用。最新的研究发现,SCF和 IL-1可明显降低 CFU-S的辐射敏感性,

而 CFU-S是辐射导致造血障碍的靶细胞群,说明 SCF和 IL-1可能主要通过降低 CFU-S的辐射敏感性而起到辐射防护作用<sup>[7]</sup>。

## 3 辐射对骨髓基质细胞粘附分子表达的影响

骨髓基质细胞和造血细胞均表达多种粘附分子。骨髓基质细胞表达血管细胞粘附分子-1 (VCAM-1)、细胞间粘附分子-1(ICAM-1)、血小板内皮细胞粘附分子-1(PECAM-1)、E选择素 (E-selectin)等,这些粘附分子既介导基质细胞与造血细胞之间的粘附,又介导细胞间的信息通讯。在不同发育阶段,造血细胞表面表达的不同粘附分子与基质表面相应的配体结合,传递发育信息。一旦造血细胞发育成熟,就失去与基质细胞粘附的相应粘附分子而从基质层脱离<sup>[8]</sup>。

骨髓基质细胞的粘附分子参与造血干细胞穿越骨髓内皮细胞,干细胞向骨髓归巢与定居以及分化与成熟后释放。早期骨髓移植时发观,静脉注射的造血细胞(包括干细胞)最后只在骨髓和小鼠脾脏中定居。Papayannopoulou等<sup>[9]</sup>研究表明,CFU-S在骨髓中定居后才开始增殖,这一定程度显示,在骨髓中定居有利于 CFU-S的存活。CFU-S归巢是一系列 CFU-S的粘附分子与骨髓基质细胞表面粘附分子和细胞外基质相互作用的结果,在此过程中,CFU-S表面非常晚期抗原-4(VLA-4)和骨髓基质细胞表面 VCAM-1间的粘附可能起着关键的作用<sup>[10]</sup>。

VCAM-1是一种属于免疫球蛋白超家族的粘附分子,在内皮细胞、滤泡网状细胞、巨噬细胞、骨髓成纤维细胞均有表达,其相应配体为 VLA-4。人骨髓 90%的 CD34<sup>+</sup>细胞表达 VLA-4,而 CFU-S与基质细胞的粘附主要依赖于 VLA-4和 VCAM-1<sup>[11]</sup>。基质细胞在正常情况下仅表达低水平的 VCAM-1,在受细胞因子 (IL-1 IL-4 TNF)刺激后,表达迅速上升。VCAM-1表达受上述因子调节提示,这一粘附机制可能在特定状态(感染、炎症)下加速造血。

1996年, Jacobsen等<sup>[12]</sup>首次报道了辐射对骨髓基质细胞 VCAM-1和骨髓细胞 VLA-4表达的影响,发现骨髓基质细胞 VCAM-1的表达对正常小鼠而言只限于网状细胞,并且不是每个网状细胞都是 VCAM-1<sup>+</sup>。经 9.5Gyγ射线一次性全身照射的小鼠,骨髓网状细胞 VCAM-1的表达明显增强,并且每个网状细胞均为 VCAM-1<sup>+</sup>,窦状隙内皮细胞也有非常强的 VCAM-1表达。VCAM-1<sup>+</sup>网状细胞在

整个细胞表面均有 VCAM-1 的表达,并与多系 VLA-4 的造血细胞直接接触。VCAM-1 可能是提供各系 VLA-4 细胞与骨髓网状细胞连接的位点,在该位点提供多种定向生长因子。对于辐射引起骨髓基质细胞 VCAM-1 表达上调的机制,还有待探讨。

总之,体内及体外处于静止状态的骨髓基质细胞具有较高的抗辐射能力,它们对辐射的反应更多地表现在某些生长因子、粘附分子表达的上调,以及集落刺激能力的增强,而处于增殖状态下的基质细胞才表现出辐射敏感性,即增殖速度减慢和集落刺激能力降低。辐射对造血基质细胞分泌生长因子、粘附分子影响的研究才刚刚开始,而对其分泌细胞外基质影响的研究仍是空白,对这方面的深入研究,会在今后治疗辐射引起的造血系统疾病提供理论基础,为放射病发病机制的研究提供新的线索。

#### 参考文献:

- [1] Greenberger JS, Anderson J, Berry LA, et al. Effects of irradiation of CBA/CA mice on hematopoietic stem cells and stromal cells in long-term bone marrow cultures [J]. *Leukemia*, 1996, 10(3): 514-527.
- [2] Grande T, Bueren JA. Involvement of the bone marrow stroma in the residual hematopoietic damage induced by irradiation of adult and young mice [J]. *Exp Hematol*, 1994, 22(13): 1283-1287.
- [3] Yamada M, Suzu S, Tanaka-Douzono M, et al. Effect of cytokines on the proliferation/differentiation of stroma-initiating cells [J]. *J Cell Physiol*, 2000, 184(3): 3511-3515.
- [4] Gaitan S, Tejero C, Humphreys ER, et al. A relationship between residual stromal damage in hematopoietic tissue and the functional activity of

- granulocytes [J]. *Exp Hematol*, 1993, 21(9): 1227-1232.
- [5] Yee NS, Paek I, Besmer P. Role of kit-ligand in proliferation and suppression of apoptosis in mast cells: basis for radiosensitivity of white spotting and steel mutant mice [J]. *J Exp Med*, 1994, 179(8): 1777-1787.
- [6] Limanni A, Baker WH, Chang CM. C-kit ligand gene expression in normal and sublethally irradiated mice [J]. *Blood*, 1995, 85(9): 2377-2384.
- [7] van Os R, Lamont C, Witsell A, et al. Radioprotection of bone marrow stem cell subsets by interleukin-1 and kit-ligand: implication for CFU-S as the responsible target cell population [J]. *Exp Hematol*, 1997, 25(3): 205-210.
- [8] Dave B, Watanabe T, Singh RK, et al. Growth factor mobilization and modulation of progenitor cell adhesion to stromal cells: role of VLA-4 [J]. *J Hematother Stem Cell Res*, 2000, 9(4): 507-515.
- [9] Papayannopoulou T and Craddock C. Homing and trafficking of hemopoietic progenitor cells [J]. *Acta Haematol*, 1997, 97(1-2): 97-104.
- [10] Papayannopoulou T, Craddock C, Nakamoto B, et al. The VLA-4/VCAM-1 adhesion pathway defines contrasting mechanisms of lodgement of transplanted murine hemopoietic progenitors between bone marrow and spleen [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 1995, 92: 9647-9851.
- [11] Oostendorp RAJ, Reisbach G, Spitzer E, et al. VLA-4 and VCAM-1 are the principal adhesion molecules involved in the interaction between blast colony-forming cells and bone marrow stromal cells [J]. *Br J Haematol*, 1995, 91: 275-284.
- [12] Jacobsen K, Kravitz J, Kincade PW, et al. Adhesion receptors on bone marrow stromal cells in vivo: expression of vascular cell adhesion molecule-1 by reticular cells and sinusoidal endothelium in normal and gamma-irradiated mice [J]. *Blood*, 1996, 87(1): 73-82.

## Current developments in the study of effects of irradiation on bone marrow haematopoietic microenvironment

GAO Ying

(*Institute of Hematology, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China*)

**Abstract** Hematopoiesis completely depends on the regulation of the microenvironment. It has been indicated in the early and recent study the long-term effects of radiation on bone marrow microenvironment. It has been found in some experiments that after radiation the colony stimulating activity, the expression of growth factor (GM-CSF) and adhesion molecule (VCAM-1) of the stroma cells was elevated.

**Key words** irradiation; bone marrow stroma cell; growth factor; adhesion molecule