

文章编号: 1001-098X(2003)03-0132-03

CD40L、IL-10 和 IL-17 的辐射防护作用

李 廷

摘要: CD40L (CD40配体) 作为重要的共刺激分子, 与CD40 (白细胞分化抗原40) 相互作用参与机体细胞和体液免疫调节, 并在免疫应答中起着极其重要的作用。IL-17 (白细胞介素17) 可诱导IL-6 (白细胞介素6) 和 G-CSF (粒细胞集落刺激因子) 等细胞因子的产生, 从而刺激造血祖细胞 (CD34⁺) 增殖、分化。IL-10 (白细胞介素10) 可干扰共刺激分子的上调, 抑制免疫刺激因子 (如IL-12) 的产生, 用抗IL-10单抗可阻断紫外线诱导的免疫抑制。简要介绍了CD40L、IL-17和IL-10在辐射防护中的作用。

关键词: CD40配体; 白细胞介素17; 白细胞介素10; 辐射防护

中图分类号: Q691.9 **文献标识码:** A

The role of CD40L、IL-10 and IL-17 in radioprotection

LI Ting

(Bio-technology Institute, Suzhou University, Suzhou 215007, China)

Abstract: CD40L/CD40 interaction is central to the control of thymus-dependent humoral immunity and cell mediated immune responses. IL-17 has been shown to induce the production of IL-6 and G-CSF, which can induce proliferation and differentiation of CD34⁺ hematopoietic progenitors. IL-10 can interfere with up-regulation of costimulatory molecules, thus suppressing the production of costimulatory cytokines, such as IL-12. IL-10 has been implicated as an essential mediator in the induction of systemic immune suppression following ultraviolet (UV) exposure. Treating UV-irradiated mice with anti-IL-10 blocks the induction of immune suppression.

Key words: CD40 ligand; interleukin-10; interleukin-17; radioprotection

骨髓造血功能抑制是 ARI (急性辐射损伤) 最主要的病理损伤, 且贯穿于辐射损伤的始终, 是患者死亡的主要原因。因此, 减轻造血功能的损伤和促进造血功能的恢复是治疗辐射损伤的关键之一。同时, 促进免疫功能的恢复是治疗辐射损伤的另一关键环节。

细胞因子是激素样的蛋白, 由激活的细胞和组织产生, 作为细胞间信使发挥生物学作用。在过去的 20 年里, 一系列细胞因子被克隆, 它们对造血系统和免疫系统起着重要作用。很多细胞因子具有亲多组织性, 可以作用于多种细胞和组织, 产生广泛的生物学效应。其中也包括辐射防护作

用。

1 CD40L (CD40 配体)

CD40 (白细胞分化抗原 40) 和 CD40L 是一对参与机体细胞和体液免疫调节并在免疫应答中起着极其重要作用的分子。CD40 是 NGF (神经生长因子) /TNF (肿瘤坏死因子) 受体超家族成员, 分子质量为 48 000, 主要表达在不同分化阶段的 B 淋巴细胞 (除成熟浆细胞外)、单核细胞、DC (树突状细胞)、滤泡树突状细胞、胸腺上皮细胞、造血前体细胞和内皮细胞等细胞上; CD40L 则主要表达在活化的 CD4⁺ T 细胞上, 亦可以表达于基质细胞、肥大细胞和嗜酸性粒细胞和一些激活的 CD8⁺ T 细胞上。正常生理情况下, 表达于 APC (抗原递呈细胞) 上的 CD40 分子与活化的 CD4⁺ T 细胞上的 CD40L 相互作用可以诱发很强的 CD40 分子聚合作用, 这种配基化是启动 CD40 分子信

收稿日期: 2002-10-08

基金项目: 国家863计划资助项目 (2001AA215341)

作者简介: 李廷 (1976-), 男, 苏州大学生物技术研究所 (苏州, 215007) 硕士研究生, 主要从事辐射与免疫学的研究。

审校者: 苏州大学生物技术研究所 张学光 强亦忠

号,进而启动 T 细胞的活化,并介导一系列细胞免疫反应的关键步骤。与 TNF 蛋白的结构相似,体内 CD40L 以非共价三聚体形式发挥其生理功能。CD40L 可以通过与受体的相互作用,促使 APC 的激发、增殖、分化和发挥其功能效应,诱导 DC 分泌 IL-12,提高 DC 对肿瘤抗原的加工递呈,它是促进 DC 成熟的重要分子;同时,CD40 和 CD40L 相互作用可以促进 B 细胞的增殖并维持其存活,参与抗体的分泌及其类型的转换,阻止生发中心的 B 细胞程序性死亡,因而被认为是重要的 B 细胞抗凋亡控制分子。CD40-CD40L 在胸腺自身反应性 T 细胞的选择(中枢耐受)以及调节成熟 T 细胞的耐受(外周耐受)中起着极其重要的作用。CD40-CD40L 功能缺陷会导致 T 细胞功能受损,从而不能刺激巨噬细胞产生相应的细胞因子,杀灭胞内病原。CD40 信号的启动还可以刺激单核细胞产生 IL-6、IL-8(白细胞介素 8)、IL-1 β (白细胞介素 1 β)和 TNF- α ,刺激 DC 产生 TNF- α 、MIP-1 α (巨噬细胞抑制蛋白 1 α)和 IL-8,刺激胸腺上皮细胞分泌 GM-CSF(粒-巨噬细胞集落刺激因子),促进纤维母细胞分泌 IL-6,刺激内皮细胞产生 LIF(白细胞抑制因子)和 IL-8。法国研究者发现,给骨髓移植小鼠注射 sCD40L(可溶性 CD40L)可促进其粒细胞和血小板的恢复,促进骨髓基质细胞产生 FL(Flt3 配体)和 TPO(血小板生成素),从而刺激骨髓细胞生成^[1]。Ishikawa F 等^[2]报道,小鼠 B 淋巴细胞受 100Gy 照射后,可上调 TNF- α 和 CD40L,二者再上调 CD80;如果给受照细胞分别加抗 TNF- α 或抗 CD40L 单抗,均可部分下调 CD80,而同时加抗 TNF- α 和抗 CD40L 单抗,则几乎完全阻断 CD80 的上升。Fang W 等^[3]研究发现,CD40 和 CD40L 相互作用可上调受照小鼠 B 细胞抗凋亡蛋白 Bel-xL 的表达,并可去除胞内氧化剂的聚集。

2 IL-17

人 IL-17 基因定位于 2q31,是由 155 个氨基酸组成的糖蛋白,分子质量为 20 000~30 000,由双硫键连接形成同源二聚体,主要由激活的 CD4⁺ T 细胞和双阴性的 CD4⁻ CD8⁻ T 细胞产生,可刺激巨噬细胞产生 TNF- α 和 IL-1 β ,刺激成纤维细胞产生 IL-6、IL-8 和 ICAM-1(细胞间粘附分子-1),刺激滑膜细

胞产生 G-CSF 和 PGE₂(前列腺素 E₂)。IL-17 可有效动员造血祖细胞和原始造血干细胞。Jovicic G 等^[4]发现,IL-17 对受照小鼠造血祖细胞的作用呈线性相关,并且与造血祖细胞的分化阶段和照射后给予 IL-17 的时间有关。小鼠受照后,IL-17 在第 1 天和第 3 天对 CFU-GM 无明显作用,在第 2 天可下调 CFU-GM,在第 1 和第 2 天可上调 BFU-E(红细胞系爆裂集落形成单位)和 CFU-E(红细胞系集落形成单位),而在第 3 天 BFU-E 和 CFU-E 又与正常小鼠一样。此外,IL-17 还可增加 IL-12(白细胞介素 12)、IL-6 和 EPO(促红细胞生成素)的产生。这表明,IL-17 在辐射防护中有重要作用^[4,5]。

3 IL-10

IL-10 由激活的单核细胞、激活的 T 细胞、角质化细胞产生。它可下调 MHC II(主要组织相容性复合物 II)的表达,降低 APC 的共刺激功能以及 APC 分泌 IL-12,抑制细胞介导的免疫反应,导致外周耐受。皮肤受紫外线照射后,可下调 IL-12,上调 IL-10 和 TNF- α 。Yoshida Y 等^[6]提出一种可能模式:紫外线照射后,皮肤可产生一系列可溶性信号,如 iC3b(CD11b 配体)和 TNF- α ,促使巨噬细胞/单核细胞朝 IL-10^{hi}/IL-12^{low} 分化,抗原递呈后,在 IL-12 受抑制的环境下,巨噬细胞/单核细胞来源的 IL-10 调节 APC 功能,使 T 细胞介导的免疫反应受到抑制。Shreedhar V 等^[7]认为,紫外线诱导产生的免疫调节因子是按序激活,而不是平行激活,即激活了一个细胞因子的连锁反应(PGE₂→IL-4→IL-10),最终导致系统性免疫抑制。小鼠受紫外线照射后加抗 IL-10 单抗,可阻断免疫抑制。由此可为辐射防护提出一种设想,即用抗 IL-10 单抗来阻断 IL-10 的免疫抑制效应和致炎效应,上调 MHC,恢复 APC 功能,上调 IL-12,从而恢复机体免疫功能,达到辐射防护的效果。

4 细胞因子和共刺激分子对辐射防护的可能机制

Neta R 等^[8,9]认为,应激和基因毒性药物,包括电离辐射,可以诱导产生多种细胞因子,已产生的细胞因子又可以形成一个连锁反应,依次激活更多的细胞因子,这些细胞因子互相依赖,协同作用,构成细胞因子网络,这种网络作用可以放大它们的保护效应而减弱它们的损伤效应。所有这

些细胞因子都可以上调或下调初始信号的活性。很多细胞因子还可以上调或下调细胞膜上的受体和粘附分子。细胞因子和共刺激分子网络化调节可以改变很多细胞的功能和它们之间的相互作用。因此,细胞因子可以协调细胞和组织对辐射损伤的反应,促进细胞和组织修复,参与清除受损细胞。

只有进一步探讨受照机体细胞受损或凋亡的分子机制,才能更好地理解细胞因子是如何在细胞水平上发挥辐射防护效应的。一个可能的途径是通过 p53 调节途径。已有研究发现, p53 基因剔除小鼠胸腺细胞接受低剂量辐射后,必须依赖 p53 才能进入凋亡。p53 基因剔除小鼠与野生型相比,其骨髓系克隆形成细胞具有更强的抗辐射能力(5Gy 照射,克隆存活数高 5 倍)。因此,如果 p53 介导了造血干细胞和肠道干细胞的辐射诱导凋亡,那么细胞因子就可能在 p53 的上游或下游起调节作用。其他 p53 非依赖性途径也可能参与凋亡。Rb(视网膜母细胞瘤)基因也能介导辐照细胞的死亡。IRF-1(干扰素调节因子 1)可以诱导辐照的成熟 T 细胞死亡。

另外,由体外给予细胞因子的时间对辐射防护的效果也起着关键作用。例如,辐照后 18~24h 给予 IL-1 可以达到最佳的辐射防护效果,而辐照后 4h 给予则几乎无效。这表明诱导细胞进入 S 期对辐射防护起着关键作用^[10]。

参考文献:

- [1] Anne S, Julie D, Abdel EA, et al. CD40-ligand stimulated myelopoiesis by regulating flt3-ligand and thrombopoietin production in bone marrow stromal cells[J]. *Blood*, 2000, 95: 3758-3764.
- [2] Ishikawa F, Nakano H, Seo A, et al. Irradiation up-regulates CD80 expression through induction of tumor necrosis factor-alpha and CD40 ligand expression on B lymphoma cells[J]. *Immunology*, 2002, 106(3): 354-362.
- [3] Fang W, Nath KA, Mackey MF, et al. CD40 inhibits B cell apoptosis by upregulating bcl-xL expression and blocking oxidant accumulation[J]. *Am J Physiol*, 1997, 272(3 Pt 1): C950-C956.
- [4] Jovicic G, Bugarski D, Petakov M, et al. Effect of IL-17 on in vitro hematopoietic progenitor cells growth and cytokine release in normal and post-irradiated murine bone marrow [J]. *Growth Factors*, 2001, 19(1): 61-71.
- [5] Schwarzenberger P, Huang WT, Oliver P, et al. IL-17 mobilizes peripheral blood stem cells with short-and long-term repopulating ability in mice[J]. *J Immunol*, 2001, 167: 2081-2086.
- [6] Yoshida Y, Kang KF, Berger M, et al. Monocyte induction of IL-10 and down-regulation of IL-12 by iC3b deposited in ultraviolet-exposed human skin [J]. *J Immunol*, 1998, 161: 5873-5879.
- [7] Shreedhar V, Giese T, Sung VW, et al. A cytokine cascade including prostaglandin E2, IL-4, and IL-10 is responsible for UV-induced systemic immune suppression [J]. *J Immunol*, 1998, 160: 3782-3789.
- [8] Neta R and Durum SK. Modulation by cytokines of damage induced by ionizing radiation[J]. *DNA Damage and Repair*, 1996, 2: 587-601.
- [9] Neta R and Okunieff P. Cytokine-induced radiation protection and sensitization[J]. *Semin Radiat Oncol*, 1996, 6(4): 306-320.
- [10] Neta R, Keller JR, Ali N, et al. Contrasting mechanisms of the myeloprotective effects of interleukin-1 against ionizing radiation and cytotoxic 5-fluorouracil [J]. *Radia Res*, 1996, 145: 624-631.

·文摘·

001 营养与辐射防护:维生素 E

辐射防护剂的军事应用是为了预防在核战场或核物质污染地带受辐射照射致死亡的短期效应和致癌的长期效应,所以应用辐射防护剂不能影响军人的战斗能力。因为电离辐射诱导产生自由基,所以有效的抗氧化剂不管是单独还是与其他制剂结合都可用作辐射防护剂。为验证这个设想, Kumar KS 等研究了维生素 E 的辐射防护效果:用 CD2F1 雄性小鼠模型,观察到 400 IU/kg 维生素 E 对致死剂量的 ⁶⁰Co 辐射有很好的防护效果,且皮下注射维生素 E 比口服的防护效果更佳。

[松涛摘自: *Mil Med.*-2002, 167(2 Suppl).-57-59]