

文章编号: 1001-098X(2004)03-0139-04

# 辐射对造血系统的影响

周美娟 郑莉 丁振华

**摘要** 造血系统是电离辐射的主要危象器官。机体受到照射后,造血祖细胞、造血干细胞以及造血微环境等都会产生与照射剂量相关的损伤而影响造血机能。

**关键词** 电离辐射;造血干细胞;造血基质细胞;外周血细胞

中图分类号 R818.74 文献标识码 A

## Hematopoietic system responses of ionization radiation exposure

ZHOU Mei-juan, ZHENG-Li, DING Zhen-hua

(Department of Radiation Medicine, First Military Medical University, Guangzhou 510515, china)

**Abstract** Hematopoietic system is a crisis organ of ionization radiation exposure. Hemopoietic progenitor cells, hematopoietic stem cells, hematopoietic microenvironment etc. show dose related damage after irradiation, consequently, hematopoietic function is destroyed.

**Key words** ionization radiation; hemopoietic stem cells; hematopoietic microenvironment; peripheral blood cells

造血组织是辐射敏感组织,机体受照后造血组织变化的严重程度和照射剂量关系密切,其损伤程度可以大致估计患者的受照剂量。在骨髓型急性放射病中,造血组织的损伤程度决定了疾病的预后。

### 1 电离辐射损伤破坏造血系统的作用机制

电离辐射不仅可以对造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSC)、造血祖细胞引起抑制和破坏,也能引起骨髓血窦的损伤<sup>[1]</sup>,使早期凝血系统激活,出现高凝状态;后期凝血功能减弱,同时血小板质与量发生变化,机体广泛性出血。免疫功能与造血密切相关,电离辐射能对免疫系统产生持久的影响。骨髓HSC是淋巴系祖细胞的前体,机体受照后,巨噬细胞、CD3<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T细胞和NK(自然杀伤)细胞显著下降,且与照射剂量呈正相关;而自发性(非有丝分裂)淋巴细胞芽基发育增强。此外,免疫调节功能低下和紊乱也是急性照射后感染的主要原因<sup>[2]</sup>。

电离辐射通过直接作用和间接作用使生物大分子形成自由基,导致生物大分子化学键不稳定,甚

至断裂。辐射可抑制细胞DNA合成,损伤核酸结构,严重时细胞核肿胀、固缩或溶解而坏死,是细胞死亡和凋亡的通常表现。Pittenger M等<sup>[3]</sup>研究表明,AgNOR(核仁组织形成区相关蛋白)是一个能反映细胞早期变化的有应用价值的定量指标,照后变化早于其他组织学参数的变化,可作为一种在非人为控制辐射事故的早期且敏感的生物剂量计<sup>[4]</sup>。

辐射引起的DNA损伤以DSB(双链断裂)为多见。肿瘤细胞中,开放式染色质结构的DNA(即处于细胞分裂周期的DNA复制期的DNA)更容易受到损伤而形成DSB<sup>[5]</sup>,这些染色体的变异可通过细胞的自我复制等方式传递到子代细胞中。辐射诱发DSB后,机体可通过一定的机制进行部分修复,肿瘤细胞中与DNA相关的蛋白对辐射诱导的DSB具有保护作用<sup>[5]</sup>,同时也有学者发现PARP-1(ADP-核糖聚合酶)DBD(DNA结合域)过表达可阻止辐射诱导DBD的快速再结合,从而增加修复失败的危险性<sup>[6]</sup>。

近些年来,DNA簇损伤概念被提出并引起人们的重视,所谓簇损伤就是由单次射线照射形成的、在数个至10个碱基对的距离上产生的2个或2个以上的单损伤。簇损伤比单损伤更难以修复,也是辐射导致生物体严重损伤的基础。在哺乳动物

细胞中, DSB 仅属于簇损伤的一种, 而非 DSB 簇损伤在整个簇损伤中所占的比例更大, 甚至有时可高达 80%<sup>[7,8]</sup>。

## 2 辐射对骨髓造血干细胞的影响

HSC 绝大部分存在于骨髓组织, 少量存在于外周血循环中, 具有自我更新及定向分化潜能。HSC 进行不对称的细胞分裂方式分裂, 即一个细胞周期后, HSC 产生一个与分裂前母细胞完全相同的子代细胞, 即干细胞, 同时产生一个分化程度较高的造血祖细胞。HSC 对射线极为敏感, 而小鼠的骨髓干细胞是迄今所知的最敏感的哺乳动物细胞 ( $D_0: 0.95\text{Gy}$ )<sup>[1]</sup>, 在剂量存活曲线上其起始部分的肩区最小。HSC 受不同剂量的射线照射时, 其反应也不相同: 低剂量射线照射时, HSC 池分为两部分, 一部分在细胞分裂过程中死亡而离开干细胞池, 另一部分仍具有增殖能力, 它们可通过分裂增殖产生各种子代细胞, 是机体受照后造血得以恢复的基础; 较大剂量的射线照射后, HSC 数量极度减少, 但是一旦开始增殖, 就以很快的速率恢复, 因为 HSC 降到正常水平的 10% 时, HSC 自我更新的速度超过分化速度。

在骨髓中, 细胞类型、增殖能力、细胞周期状态也是影响 HSC 辐射损伤耐受程度的因素。Inoue T 等<sup>[9]</sup>发现, 当骨髓受照剂量在 0.8~2.0Gy 时, 其剂量存活曲线是带有肩区的指数曲线 ( $D_0: 0.95\text{Gy}$ ), 当剂量增加到 4.0~6.0Gy 时, 骨髓 HSC 并非按低剂量照射时的曲线模式下降, 而是比预计的骨髓细胞存活指数增加 ( $D_0: 2.75\text{cGy}$ ), 一部分 HSC 在剂量高达 6.0Gy 时仍然存活。这就说明骨髓中存在高辐射敏感的 HSC 群和低辐射敏感的 HSC 群。当然, 处于生长发育不同时期的机体受照后, HSC 的反应也是不一致的<sup>[10]</sup>。

Watson GE 等<sup>[11]</sup>发现, 受到辐射后, HSC 染色体会发生畸变(包括稳定性和非稳定性畸变), 且这些畸变都可以长期(观察期 2 年)存在, 非稳定性畸变可通过 HSC 移殖而在体内传递, 其中短期再生干细胞染色体畸变类型主要是染色单体断裂、断片和微核。Kreja L 等<sup>[12]</sup>对 9 例辐射事故中幸存的患者在 7~25 年的随访中发现, 患者外周血中 HSC 的染色体畸变也会长期稳定的存在, 但未发现非稳定性畸变, 因此他们提出可用外周血中 HSC 作为测定

辐射引起染色体畸变的生物学指标的建议。

## 3 辐射对造血基质细胞的影响

骨髓基质细胞(bone marrow stromal cells, BMSC)具有多向分化的潜能, 能分化为成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞及肌细胞等<sup>[13]</sup>, 又被称为间质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)。BMSC 在体外培养的过程中有贴壁生长的特性, 易于体外扩增<sup>[3]</sup>。

BMSC 和细胞外基质在体内共同构成造血微环境, 支持并参与调节 HSC 及其子代细胞的静止、自我更新、干细胞的定位、增生、成熟, 以及过成熟细胞的凋亡。在长期培养的骨髓细胞中发现, BMSC 是通过血管平滑肌的分化途径, 由中胚层间质干细胞分化而来, 属于血管平滑肌样细胞, 在人和小鼠长期骨髓细胞培养中, BMSC 能形成细胞骨架和细胞外基质蛋白等血管平滑肌细胞形成的特异性蛋白<sup>[14,15]</sup>。普遍认为, BMSC 具有较高的辐射抗性, 离体基质细胞受 100Gy 射线照射并不会导致 BMSC 的死亡, 受 50Gy 以内剂量的照射不会影响它的造血支持作用, 但有研究者发现, 体外培养的 BMSC 在接受 100Gy 射线照射后, BMSC 的凋亡率可发生明显改变。

BMSC 能分泌多种造血生长因子, 多种细胞粘附分子, 这些物质对维持造血也具有很重要的作用。BMSC 可以通过直接接触将生长因子传递给造血细胞, 如 SCF(干细胞生长因子)、M-CSF(巨噬细胞集落刺激因子); 也可以将其分泌的生长因子结合于 BMSC 的胞外基质中, 从而对细胞因子起到局部浓缩作用, 如 GM-CSF(粒-巨噬细胞集落刺激因子)<sup>[16]</sup>。而 BMSC 分泌的粘附分子既介导基质细胞与造血细胞间的粘附, 又介导细胞间的信号转导。Gaitan S 等<sup>[17]</sup>发现, 4.5Gy X 射线一次性全身照射后, 小鼠造血基质细胞培养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。

## 4 辐射对外周血细胞的影响<sup>[1]</sup>

机体受照后, 外周血细胞几乎都经历这样一个过程: 初期迅速下降, 极期降到最低值, 恢复期则逐步恢复, 有时甚至会出现超过正常值。

小淋巴细胞的辐射敏感性最强,  $D_0$  为 0.2~0.3 Gy。一般情况下, 照后数小时, 淋巴细胞绝对值

就出现下降；到极期，外周血中淋巴细胞甚至可以降至零。外周血淋巴细胞变化的严重程度和照射剂量呈正相关，因此照后早期淋巴细胞绝对数的变化被作为初期判断机体受照剂量的一个重要实验室指标，West CM等<sup>[18]</sup>报道，外周血淋巴细胞的辐射敏感性还可作为判断肿瘤放疗晚期并发症的指标。

中性粒细胞的辐射敏感性不如淋巴细胞，但在照后1~2d也会出现下降，且在中性粒细胞数降低前会出现一个初期的粒细胞增加，这可能是由于辐射应激作用，使外周血管壁静止池的粒细胞动员到功能池，引起粒细胞的重新分布；辐射引起骨髓血管窦破坏，促使骨髓中成熟及未成熟的粒细胞向外周血中释放。外周血中性粒细胞的增加程度也可以作为判断机体受照剂量大小的指标，增加越明显，提示受照剂量越大。另外，中性粒细胞的下降速率也不如淋巴细胞，Fliedner TM等<sup>[19]</sup>发现照后3~4周仍然没有达到它的最低值。中性粒细胞的恢复往往发生在照后数月，但可出现持续数年的、超过正常值上限的表现。机体受到中等剂量射线照射时，中性粒细胞在急性放射病的假愈期（照后5~10d）会出现一顿挫回升（“流产相”）<sup>[19]</sup>表现，这可能是受损伤较轻的分化的造血祖细胞部分恢复并成熟，向外周血输送血细胞引起。离体中性粒细胞受到照射时也会受到损伤，而且，Haidenberger A等<sup>[20]</sup>将健康志愿者的中性粒细胞培养后分别进行一次大剂量照射和分割照射时发现，与通常理论相反，并非照射总剂量本身而是分割照射更能影响细胞功能。

红细胞、血红蛋白、红细胞压积等在机体受照后也会出现剂量依赖性下降。中等剂量射线照射后，红细胞的下降速度比淋巴细胞和中性粒细胞慢，下降往往发生在照后稍长的一段时间。Abou-Seif MA等<sup>[21]</sup>用6.0Gy  $\gamma$ 射线照射小鼠时也观察到了这些下降，同时他们也发现，如果预先给予小鼠铜、锰或者钒合金，可以使这些下降得到明显改善。血小板的数量在中等剂量的射线照射后也会发生改变，且下降程度与受照剂量直接相关，但是在照后数日内，其变化并不显著<sup>[23]</sup>。

总之，造血系统是个辐射敏感组织，深入研究电离辐射对造血系统的损伤，对辐射损伤治疗、加强肿瘤放疗疗效等具有重要而深远的意义。

#### 参 考 文 献

[1] Dainiak N. Hematologic consequences of exposure to ioniz-

ing radiation[J]. *Exp Hematol*, 2002, 30(6): 513-528.

- [2] Pecaui MJ, Gridley DS and Nelson GA. Long-term effects of lowdose proton radiation on immunity in mice: shielded vs unshielded[J]. *Aviat Space Environ Med*, 2003, 74(2):115-124.
- [3] Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells[J]. *Science*, 1999, 284(5411): 143-147.
- [4] Schwint AE, Gomez E, Itoize ME, et al. Nucleolar organizer regions as markers of incipient cellular alternations in squamous epithelium[J]. *J Dent Res*, 1993, 72(8): 1233-1236.
- [5] Sak A, Stuschke M, Wurm R, et al. Protection of DNA from radiation-induced double-strand breaks: influence of replication and nuclear proteins[J]. *Int J Radiat Biol*, 2000, 76(6): 749-756.
- [6] Rudat V, Bachmann N, Kupper JH, et al. Overexpression of the DNA-binding domain of poly (ADP-ribose) polymerase inhibits rejoining of ionizing radiation-induced DNA double-strand breaks[J]. *Int J Radiat Biol*, 2001, 77(3): 303-307.
- [7] Singleton BK, Griffin CS and Thacker J. Clustered DNA damage leads to complex genetic changes in irradiated human cells[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(21): 6263-6269.
- [8] Lomax ME, Gulston MK and O'Neill P. Chemical aspects of clustered DNA damage induction by ionising radiation[J]. *Radiat Prot Dosim*, 2002, 99(1-4): 63-68.
- [9] Inoue T, Hirabayashi Y, Mitsui H, et al. Survival of spleen colony-forming units (CFU-S) of irradiated bone marrow cells in mice: evidence for the existence of a radioresistant subfraction[J]. *Exp Hematol*, 1995, 23(12): 1296-1300.
- [10] Grande T, Varas F and Bueren JA. Residual damage of lymphohematopoietic repopulating cells after irradiation of mice at different stages of development [J]. *Exp Hematol*, 2000, 28(1): 87-95.
- [11] Watson GE, Pocock DA, Papworth D, et al. In vivo chromosomal instability and transmissible aberrations in the progeny of haemopoietic stem cells induced by high- and low-LET radiations[J]. *Int J Radiat Biol*, 2001, 77(4): 409-417.
- [12] Kreja L, Greulich KM, Fliedner TM, et al. Stable chromosomal aberrations in haemopoietic stem cells in the blood of radiation accident victims[J]. *Int J Radiat Biol*, 1999, 75(10): 1241-1250.
- [13] Lemischka IR. Microenvironmental regulation of hematopoietic stem cells[J]. *Stem Cells*, 1997, 15(1): 63-68.
- [14] Charbord P, Tamayo E, Deschaseaux F, et al. The hematopoietic microenvironment: phenotypic and functional characterization of human marrow vascular stromal cells [J]. *Hematology*, 1999, 4 (3): 257-282.
- [15] Charbord P, Rémy-Martin JP, Tamayo E, et al. Analysis of

- the microenvironment necessary for engraftment: role of the vascular smooth muscle-like stromal cells[J]. *J Hematother Stem Cell Res*, 2000, 9(6): 935-943.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] West CM, Davidson SE, Elyan SA, et al. Lymphocyte radiosensitivity is a significant prognostic factor for morbidity in carcinoma of the cervix[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51(1): 10-15.
- [19] Fliedner TM, Friesecke I and Beyrer K. Medical management of radiation accidents: Manual on the acute radiation syndrome[M]. Oxford: British Institute of Radiology, 2001. 18.
- [20] Haidenberger A, Hengster P, Kunc M, et al. Influence of fractionated irradiation on neutrophilic granulocyte function [J]. *Strahlenther Onkol*, 2003, 179(1): 45-49.
- [21] Abou-Seif MA, El-Naggar MM, El-Far M, et al. Prevention of biochemical changes in gamma-irradiated rats by some metal complexes[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2003, 41(7): 926-933.
- [22] Pecaut MJ, Gridley DS, Smith AL, et al. Dose and dose rate effects of whole-body proton-irradiation on lymphocyte blastogenesis and hematological variables: part II [J]. *Immunol Lett*, 2002, 80(1): 67-73.

(收稿日期: 2003-12-04)

文章编号: 1001-098X(2004)03-0142-03

## 血液辐照仪应用的研究进展

李文红 陆杨乔

**摘要** 输血是医疗救治的一项重要手段,但其同时存在着许多并发症,例如,输血相关性移植物抗宿主病,它的发生率为5%,死亡率为90%以上。目前,许多专家认为,预防该病的惟一有效途径是使用血液辐照仪,它可以使血液制品中的淋巴细胞失活,从而不再攻击人体。为此,使用辐照血已成为趋势,血液辐照仪将在医疗领域发挥重要的作用。综述了血液辐照仪应用的研究进展,其中包括血液辐照的意义、血液辐照的剂量选择等。

**关键词** 血液辐照仪;淋巴细胞;辐射剂量

中图分类号 R812 文献标识码 A

### Study of blood irradiator application

LI Wen-hong, LU Yang-qiao

(National Institute for Radiological Protection and Nuclear Safety, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100088, China)

**Abstract** Transfusion is an important means for medical treatment, but it has many syndromes such as transfusion-associated graft-versus-host disease, its occurrence rate of 5% and above 90% death-rate. Now many experts think the only proven method is using blood irradiator to prevent this disease. It can make lymphocyte of blood product inactive, so that it can't attack human body. Therefore, using irradiation blood is a trend, and blood irradiator may play an important role in medical field. This article summarized study of blood irradiator application, including the meaning of blood irradiation, selection of the dose for blood irradiation and so on.

**Key words** blood irradiator; lymphocyte; radiation dose

1965年,两例先天性免疫缺陷患儿在输血后数周内发生消瘦、转氨酶升高等症状,并最终导致

作者单位:100088 北京,中国疾病预防控制中心辐射防护与核安全医学所。

死亡的资料被报道,这就是关于TA-GVHD(输血相关性移植物抗宿主病)的最早记录。目前认为,输血前对血液制品进行辐照是预防TA-GVHD的惟一可靠的方法。现将有关方面的研究现状、未来的