

- 9 Van der Meeren A, Vandamme M, Squiban C, et al. Inflammatory reaction and changes in expression of coagulation proteins on lung endothelial cells after total-body irradiation in mice[J]. *Radiat Res*, 2003, 160(6): 637-646.
- 10 Cordes N, Blaese MA, Meineke V, et al. Ionizing radiation induces up-regulation of functional beta1-integrin in human lung tumor cell lines in vitro[J]. *Int J Radiat Biol*, 2002, 78(5): 347-357.
- 11 Hallahan DE, Staba-Hogan MJ, Virudachalam S, et al. X-ray-induced P-selectin localization to the lumen of tumor blood vessels[J]. *Cancer Res*, 1998, 58(22): 5216-5220.
- 12 Prabhakarpanandian B, Goetz DJ, Swerlick RA, et al. Expression and functional significance of adhesion molecules on cultured endothelial cells in response to ionizing radiation[J]. *Microcirculation*, 2001, 8(5): 355-364.
- 13 Gaber MW, Sabek OM, Fukatsu K, et al. Differences in ICAM-1 and TNF- α expression between large single fraction and fractionated irradiation in mouse brain[J]. *Int J Radiat Biol*, 2003, 79(5): 359-366.
- 14 Mazo IB, Quackenbush EJ, Lowe JB, et al. Total body irradiation causes profound changes in endothelial traffic molecules for hematopoietic progenitor cell recruitment to bone marrow[J]. *Blood*, 2002, 99 (11): 4182-4191.
- 15 Kern PM, Keilholz L, Forster C, et al. Low-dose radiotherapy selectively reduces adhesion of peripheral blood mononuclear cells to endothelium in vitro[J]. *Radiother Oncol*, 2000, 54(3): 273-282.
- 16 Roedel F, Kley N, Berscher U, et al. Anti-inflammatory effect of low-dose X-irradiation and the involvement of a TGF- β 1-induced down-regulation of leukocyte/endothelial cell adhesion[J]. *Int J Radiat Biol*, 2002, 78(8): 711-719.
- 17 Susskind H, Hymowitz MH, Lau YH, et al. Increased plasma levels of matrix metalloproteinases-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in lung and breast cancer are altered during chest radiotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 56 (4): 1161-1169.
- 18 Nils H. Clinical significance of increased gelatinolytic activity in the rectal mucosa during external beam radiation therapy of prostate cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 53 (4): 919-927.
- 19 Takahashi Y, Teshima T, Kawaguchi N, et al. Heavy ion irradiation inhibits in vitro angiogenesis even at sublethal dose[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(14): 4253-4257.

(收稿日期: 2004-06-13)

文章编号: 1001-098X(2004)06-0274-04

电离辐射与免疫系统的生物学效应

吴明媛 强亦忠 张学光

摘要 电离辐射广泛存在于人们的生活环境中, 因其类型和剂量不同, 可诱发机体产生一系列生物学效应。本文从现代免疫学角度阐述辐射的生物学效应, 以期为辐射危害的评价、防护和救治提供免疫学的理论依据。

关键词 电离辐射; 免疫; 生物学效应

中图分类号 Q274 文献标识码 A

Ion irradiation and the biological effect of immune system

WU Ming-yuan, QIANG Yi-zhong, ZHANG Xue-guang

(Biotechnology Research Institute, Soochow University, Suzhou 215007, China)

Abstract Ion irradiation exists broadly in the people's life. It can induce a series of the biological effect in body depending on the different type and dose of ionization. This article expound the effect of ion irradiation on the biological function of immune system, affording the theorial guide in the appreciation, precaution and treatment of irradiation injury.

Key words ion irradiation; immune system; biological effect

免疫系统包括免疫器官、免疫细胞和体液免疫因子, 抗原呈递细胞(antigen present cells, APCs)作为免疫系统的"哨兵"细胞游弋于全身, 发挥监视作用。辐射作为一种危险信号, 由机体的 APCs

识别和接收, 进而激活 APCs, 为 T 细胞提供第二信号, 引起 T 细胞和(或) B 细胞的活化和增殖, 从而出现胞内外生物学特性的一系列改变。辐射所致免疫损伤主要有两个特点: ①早期损伤严重: 表现在低剂量照射后即可引起淋巴器官的明显损伤, 如 2Gy 照射后 4h, 小鼠免疫器官即出现水

肿, 淋巴细胞数量明显减少, 同时外周血淋巴细胞数量迅速下降; ②后期恢复缓慢: 6Gy 照射小鼠免疫器官后 3~4 周, 虽然淋巴组织的组织结构基本恢复, 但淋巴细胞数量明显低于正常水平, 特别是外周血淋巴细胞一直维持在较低水平, 至照后 28d, 仅为对照值的 25%, 一年后的观察结果表明, 其免疫组织和外周血淋巴细胞凋亡率仍高于正常, T 淋巴细胞免疫功能仍未完全恢复。

1 低剂量电离辐射的生物学效应

1.1 低剂量电离辐射对胸腺细胞的增殖、分化和成熟的作用

低剂量电离辐射的免疫兴奋效应已被国内外的众多研究者所证实^[1,2]。低剂量电离辐射可促使胸腺细胞更新加速, CD4/CD8 双阳性细胞的百分率增高; 促使 T 细胞上调 T 细胞受体 (T cell receptor, TCR)/CD3 表达; 促进胸腺细胞和脾细胞内多种蛋白的表达增强; 促进白细胞介素-1(interleukin, IL-1)、IL-2、集落刺激因子 (colony stimulating factor, CSF) 和干扰素 γ (gamma-interferon, IFN- γ) 等细胞因子的分泌。低剂量辐射使免疫反应上调涉及一系列细胞和分子的变化, 其中胸腺细胞更新加速、DNA 合成增强和反应性升高是重要的细胞学基础。低剂量全身照射后胸腺细胞由 G_0/G_1 相进入 S 相的比率升高, 有丝分裂增加, 自发性和刀豆蛋白 A 诱导的 DNA 合成加强。有文献^[3,4] 报道, 0.075Gy X 射线全身照射后胸腺细胞群体中表达 CD3 和 T 细胞受体的细胞增多, 胸腺 CD4⁺CD8⁻ 细胞明显增高, CD4⁺CD8⁻ 和 CD4⁺CD8⁺ 细胞也有升高, 而 CD4⁺CD8⁺ 细胞数无改变; 脾脏和胸腺淋巴细胞对丝裂原的反应性增高, 24h 后细胞的 DNA、RNA 和蛋白合成量明显高于对照组, 说明 0.075Gy X 射线照射一方面促进胸腺细胞更新, 另一方面加速胸腺细胞成熟分化; 0.5Gy 辐照后小鼠脾细胞增殖明显升高, 自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞活性增强, 同时脾脏巨噬细胞功能增强, IL-1 分泌增加, 提供胸腺细胞成熟信号, 促使胸腺细胞分泌 CSF 水平升高, CSF 再作用于巨噬细胞形成正反馈环路。

1.2 低剂量电离辐射介导外周血淋巴细胞的激活、增殖和分化作用

低剂量电离辐射可刺激外周血 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的增殖和活化, 表现在

CD4/CD8 双阳性细胞百分率增高, 通过诱导 T 细胞受体/CD3 表达上调, 细胞内 Ca^{2+} 水平升高, 蛋白激酶 C 活性增强, 刺激 T 细胞的活化, 高表达 CD25 分子。这说明低剂量辐射免疫兴奋效应的中心环节是 T 细胞的激活。T 淋巴细胞功能激活可能受低剂量照射后 APCs 变化的制约。0.075Gy 照射时, 小鼠腹腔巨噬细胞 B7-1 和 B7-2 的表达均有不同程度的升高, 但 B7-2 的表达峰值早于 B7-1, 而 0.5Gy 时 B7-1 先出现峰值, 认为低剂量 X 射线可以同时增强 T 淋巴细胞 CD28 分子的表达和巨噬细胞 B7 分子的表达, 从而诱导辅助性 T 淋巴细胞 (helper T lymphocyte, Th) 产生 CD28 反应复合物, CD28 反应复合物和 CD28 反应元件结合, 增强 Th1 类细胞因子基因的表达, 介导 Th 亚群活化及克隆增殖, 最终引起机体免疫兴奋效应^[5]。Stadler I 等^[6] 证实, 660nm 激光辐照外周血后分离的淋巴细胞增殖刺激指数明显高于分离后照射的淋巴细胞, 同时自由基和脂质过氧化物的产生也明显增加。低剂量辐射仍使机体置于应激状态, 细胞在 DNA 修复过程中出现的基因突变为内源性抗原的主要来源, 为 T 细胞活化提供了第一信号, 表现出免疫兴奋效应。

1.3 低剂量电离辐射对细胞因子分泌的影响

低剂量电离辐射增强某些细胞因子的分泌, 促使细胞因子与免疫细胞之间相互作用, 提高机体的免疫监视、调节和反应能力。低剂量 X 射线可增强小鼠胸腺及脾细胞 Th1 型细胞因子基因转录, 细胞因子蛋白表达升高, 分泌增多, 表现为 IL-2、IFN- γ 、淋巴毒素的信使核糖核酸 (messenger ribonucleic acid of lymphotoxin, LTmRNA) 水平升高以及 IFN- γ 合成增多和 IL-2 活性增强, 而较高剂量 X 射线照射后却无明显改变或抑制。Fagiolo E 等^[7] 证实, 低剂量辐射诱导 Th1 型细胞因子活化, 并增强 IL-12 基因转录和蛋白表达, 而 IL-12 诱导 Th1 细胞产生 IFN- γ , IFN- γ 又可诱导小鼠腹腔巨噬细胞产生 IL-12, 如此形成一个正反馈环路, 放大了机体的免疫功能。这就从分子水平上为低剂量电离辐射增强免疫功能的机制提供了更深层次的解释, 进一步证实低剂量电离辐射免疫功能增强效应的中心环节确为 Th 细胞的激活, 而且涉及 Th1 和 Th2 两个亚型。激活的 Th1 和 Th2 可介导细胞免疫和体液免疫, 包括 T 细胞活性增高和脾细胞对特

异抗原反应增强。

1.4 低剂量电离辐射对整体调节反应的影响

低剂量电离辐射可引起神经和内分泌调节的改变,其中最明显的是血清皮质酮水平下降,反映下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴功能下调,其结果是免疫系统所受张力性抑制减轻,有利于免疫功能的激活。与此同时,免疫器官内儿茶酚胺类神经递质含量升高,对T淋巴细胞的增殖反应可发生刺激作用。低剂量电离辐射一方面使免疫细胞的神经内分泌环境发生变化,另一方面使免疫细胞对某些神经内分泌因子的反应性增高,其共同结果是免疫反应性增强。低剂量电离辐射后体内神经内分泌系统和免疫系统间双向调节的细微变化尚待进一步研究。

2 高剂量电离辐射的免疫效应

2.1 高剂量电离辐射对胸腺细胞的生长抑制效应

高剂量电离辐射对哺乳类细胞是一种强的致损伤因子,其作用可发生在胞膜、胞质和胞核上。胸腺细胞按照CD4、CD8标志不同,可分为四个亚群,分别代表胸腺细胞成熟分化的不同阶段。研究表明,在胸腺细胞各亚群中,CD4⁺CD8⁺细胞对辐射最为敏感,而CD4⁺CD8⁻和CD4⁻CD8⁺细胞则具有相对的辐射抗性。因此,当0.5~4Gy X射线全身照射后,胸腺细胞中的CD4⁺CD8⁺细胞随着剂量增加而迅速下降,CD4⁺CD8⁻和CD4⁻CD8⁺细胞的比例随剂量迅速上升。由于CD4⁺CD8⁻和CD4⁻CD8⁺的细胞表面有CD3分子的表达,导致CD3⁺细胞的比例也随剂量迅速上升,但是由于部分CD4⁺CD8⁺细胞中也有CD3的不完全表达,而这部分细胞对辐射较为敏感,其比例随剂量而下降,因此CD3表达上升幅度小于CD4⁺CD8⁻与CD4⁻CD8⁺细胞比例之和的上升幅度。由此可见,较大剂量X射线全身照射小鼠,其胸腺CD3⁺细胞比例的增加是由于CD3⁻细胞的辐射敏感性较高。X射线照射时,CD3⁻细胞的死亡数大于CD3⁺细胞,从而导致CD3⁺细胞的比例增加,这与小剂量(0.075Gy) X射线照射时的情况不同。从胸腺细胞周期的变化进一步证明,1.5Gy全身照射后胸腺细胞DNA合成明显降低,表现为S期细胞明显减少,而G₀和(或)G₁期的细胞比例显著增加。20Gy照射后胸腺细胞凋亡明显增高。当15Gy或20Gy照射前6h小鼠预先接受0.075Gy低剂量照射时,则明显减轻其后大剂量照射对以上

诸参数的影响,诱导适应性反应。100Gy X射线辐照后,小鼠B淋巴细胞、A20-HL细胞均上调表达CD80分子,同时肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)、CD40配体分子的表达增加。多系统硬化病患者外周血诱导的树突状细胞经30Gy γ 射线辐照后,树突状细胞上传递第二活化信号的CD80、CD86和白细胞抗原系统分子表达降低,导致自体T细胞增殖能力明显下降,免疫系统紊乱。说明高剂量电离辐射能改变树突状细胞表型,进而影响其激发T细胞增殖能力和细胞因子的分泌^[8,9],从而引起一系列的病理改变。

2.2 高剂量电离辐射对淋巴细胞生长成熟的阻断效应

高剂量电离辐射对外周血免疫细胞的生物化学损伤主要与自由基作用有关。电离辐射生成的自由基可诱发一系列活性氧和自由基的链式连锁放大反应,从而导致细胞生物膜、DNA、蛋白质以及一系列小分子的糖脂损伤,导致细胞的结构和功能损伤,由此引起机体免疫系统的损伤。小鼠4Gy X射线照射后4h,脾脏CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞CD95、CD25和CD69分子表达升高,此时小鼠腹腔巨噬细胞数量最少,B7-2出现一个峰值;增大剂量至6Gy照射后B7-1和B7-2分子表达均不增高,而胸腺细胞和脾细胞CD28分子表达显著增高;较高剂量X射线照射后CD28表达下降,而极迟活化因子-4表达明显增高,从而使T细胞增殖作用受抑制,导致免疫抑制。2~8Gy不同剂量 γ 射线照射小鼠全身,早期脾脏淋巴细胞凋亡迅速增加,与剂量在一定范围内呈正相关;bcl-2和Fas基因参与淋巴细胞的凋亡调控,照射后6hFas呈强阳性表达,尤其以6~12Gy更为明显,提示Fas蛋白与脾淋巴细胞凋亡有较好的相关性,可能具有促进细胞凋亡的作用,说明辐射导致免疫器官淋巴细胞的凋亡是通过激活途径发生的。

2.3 高剂量电离辐射对淋巴细胞分泌细胞因子的下调作用

Hong JH等^[10]报道,6MV X射线照射小鼠胸部后可检测到低水平表达的IL-1和TNF- α 的mRNA,其他细胞因子IL-2、IL-3、IL-4和IFN- γ 则很难检测到。20Gy X照射后6~12h,IL-1 β mRNA表达降到最低点,TNF- α 和IL-6表达显著升高。20Gy局部辐射后,伤口液中TNF- α 和IL-1的表达在伤后

第3日、第5日明显升高, 转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)的活性在第13日明显升高。这可能是大剂量全身辐射后, 造血系统严重受抑, 巨噬细胞的吞噬功能及其释放炎性介质都明显降低; 而大剂量局部照射后, 早期 TNF- α 、IL-1的水平明显增加, 随后基本恢复, 在第13日 IL-1、TGF- β 又增加显著。这可能由于局部大剂量的照射是一个较强的致炎因素, 使伤口局部炎症介质释放增加。采用X射线一次性照射人外周血淋巴细胞和脾细胞培养的淋巴因子活化的杀伤细胞(lymphokine activated killer cells, LAK), 在2000Gy剂量条件下, IL-2分泌降低。辐射损伤后巨噬细胞 IL-12 p35 表达量显著下降, IL-12 p40 表达量明显增加, 必然导致 IL-12 p70 减少和拮抗剂 IL-12 p40 增加。4.0GyX射线照射后, 人外周血T淋巴细胞 IL-2 膜受体(mIL-2R)表达明显受抑; 1.5Gy照射后T淋巴细胞可溶性IL-2受体(sIL-2R, 为mIL-2R α 的损伤产物)含量明显增高; 如果在第二次攻击剂量照射前6h细胞先接受0.075Gy剂量的预照射, 则IL-2R变化明显减轻, 说明低剂量辐射可诱导适应性反应。

综上所述, 机体不同组织器官和细胞对辐射的敏感性不同, 因此不同辐射剂量和不同辐射种类产生的辐射生物学效应也有所不同, 这就需要在免疫治疗辐射损伤和放射治疗某些疾病时要考虑多种因素。

参 考 文 献

- 1 Liu SZ, Zhang YC, Mu Y, et al. Thymocyte apoptosis in response to low-dose radiation[J]. *Mutat Res*, 1996, 358(2): 185-191.
- 2 Liu SZ. Low dose radiation effects[J]. *Chin Med J*, 1994, 107(6): 403-404.
- 3 Liu XD, Ma SM, Liu SZ. Effects of 0.075 Gy X-ray irradiation on the expression of IL-10 and IL-12 in mice [J]. *Phys Med Biol*, 2003, 48(13): 2041-2049.
- 4 Kojima S, Ishida H, Takahashi M, et al. Elevation of glutathione induced by low-dose gamma rays and its involvement in increased natural killer activity [J]. *Radiat Res*, 2002, 157(3): 275-280.
- 5 Liu SZ, Bai O. On mechanistic studies of immune responses following low dose ionizing radiation. International meeting on biological effects of low dose radiation[C]. Amsterdam: Elsevier Science, 2000. 129-135.
- 6 Stadler I, Evans R, Kolb B, et al. In vitro effects of low-level laser irradiation at 660 nm on peripheral blood lymphocytes[J]. *Lase Surg Med*, 2000, 27(3): 255-261.
- 7 Fagiolo E, Toriani-Terenzi C. IFN-gamma and TNF-alpha production in gamma-irradiated blood units by mononuclear cells and GVHD prevention [J]. *Transfus Apher Sci*, 2002, 27(3): 225-231.
- 8 Torihata H, Ishikawa F, Okada Y, et al. Irradiation up-regulates CD80 expression through two different mechanisms in spleen B cells, B lymphoma cells, and dendritic cells[J]. *Immunology*, 2004, 112(2): 219-227.
- 9 Cao MD, Chen ZD, Xing Y. Gamma irradiation of human dendritic cells influences proliferation and cytokine profile of T cells in autologous mixed lymphocyte reaction[J]. *Cell Biol Int*, 2004, 28(3): 223-228.
- 10 Hong JH, Chiang CS, Tsao CY, et al. Can short-term administration of dexamethasone abrogate radiation-induced acute cytokine gene response in lung and modify subsequent molecular responses?[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51(2): 296-303.

(收稿日期: 2004-08-16)

《首届国际医学影像学暨介入医学学术会议》征文通知

为加强国际间学术交流, 促进我国医学影像技术和介入影像与治疗学的发展, 首届国际医学影像学暨介入医学学术会议定于2005年6月17日至21日在北京召开。此次大会将邀请十余位国外著名专家和几十位国内权威专家讲课, 会议形式有大会发言、专题讲座等。参会者可获得国家I级继续教育学分。截稿日期: 2005年3月31日, 欢迎大家踊跃投稿。

联系电话: 010-82050373, 010-82050374

联系人: 《中国医学影像技术》编辑部 张放, 王艳萍, 贺光军。