

· Treg 与放射性肺损伤 ·

γ 射线胸部照射小鼠早期肺组织的免疫细胞反应

郝婷婷¹ 耿爽² 孙泽文² 王易龙² 杨陟华² 潘秀颖² 朱茂祥^{1,2}

¹南华大学军事科学院军事医学研究院, 衡阳 421001; ²军事科学院军事医学研究院辐射医学研究所, 北京市放射生物学重点实验室 100850

通信作者: 朱茂祥, Email: zhumx@nic.bmi.ac.cn

【摘要】 目的 探索 γ 射线胸部照射小鼠早期肺组织免疫相关 T 淋巴细胞反应。方法 将 112 只 C57BL/6 雄性小鼠 [6~8 周龄, (20±2) g] 采用随机数字表法随机分为 14 组(照射组和对照组各 7 组), 每组 8 只。照射组小鼠进行单次 20 Gy ⁶⁰Co γ 射线胸部照射, 分别在照射后第 3、12 小时和第 1、2、3、7、14 天用流式细胞仪检测肺组织的白细胞、T 淋巴细胞(CD3⁺)及其 CD4⁺和 CD8⁺亚群、调节性 T 细胞(Treg)等免疫细胞比例的变化。两组间比较采用 *t* 检验。结果 照射后的小鼠肺组织白细胞显著降低($t=3.446\sim 7.781$, 均 $P<0.01$); CD3⁺T 细胞在照射后早期(第 3 小时至第 2 天)降低明显($t=4.413\sim 15.430$, 均 $P<0.01$); Treg (CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺)显著升高($t=2.813\sim 4.406$, 均 $P<0.05$); CD4⁺在照射后早期(第 3 小时和第 12 小时)减少($t=5.019$ 、 4.912 , 均 $P<0.01$), 1 d 后恢复至对照组水平; CD8⁺在照射后早期(第 3 小时和第 12 小时)无明显变化, 第 1 天和第 3 天降低明显($t=6.736$ 、 4.738 , 均 $P<0.01$), 第 7 天后升高($t=7.537$ 、 3.903 , 均 $P<0.01$); CD4⁺/CD8⁺比值在照射后 12 h 内降低($t=5.624$ 、 4.083 , 均 $P<0.01$), 第 1 天和第 3 天升高明显($t=13.410$ 、 5.702 , 均 $P<0.01$), 但 7 d 后又下降($t=5.505$ 、 3.928 , 均 $P<0.01$)。结论 胸部照射小鼠早期肺组织免疫相关细胞呈现各种不同变化, 这可能与辐射导致免疫细胞损伤以及机体应激反应产生的免疫应答有关。

【关键词】 辐射, 电离; 肺损伤; 免疫反应; T 淋巴细胞, 调节性

基金项目: 国家自然科学基金(81673095)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202003038-00025](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202003038-00025)

Early response of immune-related T cells in the lung tissue of mice exposed to gamma rays in the chest

Xi Tingting¹, Geng Shuang², Sun Zewen², Wang Yilong², Yang Zhihua², Pan Xiujie², Zhu Maoxiang^{1,2}

¹Academy of Military Medical Sciences, Academy of Military Sciences, Nanhua University, Hengyang 421001, China; ²Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Academy of Military Sciences, Beijing Key Laboratory for Radiobiology, Beijing 100850, China

Corresponding author: Zhu Maoxiang, Email: zhumx@nic.bmi.ac.cn

【Abstract】 Objective To explore the early response of immune-related T cells in the lung tissue of mice, whose chests were exposed to gamma rays. **Methods** A total of 112 C57BL/6 mice (6–8 weeks old, (20 ± 2) g) were randomly divided into 14 groups (7 irradiation groups and 7 corresponding control groups, n = 8). The irradiation groups received a single dose of chest irradiation (20 Gy) by using a ⁶⁰Co ray source. The immune cells in the lung, including white blood cells and T cell (CD3⁺) and its subtypes (CD4⁺/CD8⁺/Treg) in the lung tissue, were detected using flow cytometry at 3 h, 12 h, and 1, 2, 3, 7, and 14 days after irradiation. The *t* test was used to compare the two groups. **Results** The leukocytes in the lung tissue of irradiated mice were significantly reduced ($t=3.446\sim 7.781$, all $P<0.01$). The CD3⁺ T cells decreased early after irradiation (3 h–2 days; $t=4.413\sim 15.430$, all $P<0.01$). The Treg cells (CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺) increased significantly ($t=2.813\sim 4.406$, all $P<0.05$).

The CD4⁺ T cells decreased significantly at the early stage after irradiation (3 h and 12 h; $t=5.019, 4.912$; both $P<0.01$) and returned to the control level after one day. The CD8⁺ T cells did not change at the early stage (3 h and 12 h), decreased significantly at 1 and 3 days ($t=6.736, 4.738$; both $P<0.01$), and increased significantly after seven days ($t=7.537, 3.903$; both $P<0.01$). The CD4⁺/CD8⁺ ratio decreased within 12 h after irradiation ($t=5.624, 4.083$; both $P<0.01$), increased significantly at 1 and 3 days ($t=13.410, 5.702$; both $P<0.01$), and decreased again after seven days ($t=5.505, 3.928$; both $P<0.01$). **Conclusion** Chest-irradiated mice showed different changes in immune-related cells in the lung tissue at the early stage after irradiation, which may be related to the damage of immune cells by radiation and the immune response produced by the body's stress response.

【 Key words 】 Radiation, ionizing; Lung injury; Immune response; T-lymphocytes, regulatory

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81673095)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202003038-00025](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202003038-00025)

肺组织受到电离照射后数小时,肺间质中的上皮细胞、内皮细胞和肺实质细胞开始发生凋亡^[1-2]。细胞凋亡可以释放促炎性细胞因子、趋化因子和抗原等,抗原提呈细胞识别新出现的抗原,呈递给T淋巴细胞。因此,电离辐射具有启动机体免疫应答的作用^[3-4]。

北京市放射生物学重点实验室前期建立了小鼠放射性肺纤维化模型,发现T细胞及其亚群与放射性肺纤维化关系密切^[5]。本研究利用该模型检测小鼠胸部照射早期不同时间点肺组织免疫相关T细胞的变化,以期明确放射性肺损伤早期免疫细胞的反应,为放射性肺损伤机制和防治的研究提供依据。

1 材料与方法

1.1 主要试剂及仪器

RPMI 1640 培养基、胎牛血清(美国 Gibico 公司),戊巴比妥钠(德国 Merck 公司),胶原酶(美国 Sigma 公司),CD45-别藻青蛋白-花青素 7 抗体、CD3e-异硫氰酸荧光素抗体、CD4-藻红蛋白-花青素 7 抗体、CD8 α -多甲藻黄素叶绿素蛋白抗体、CD25-藻红蛋白抗体、Foxp3-Alexa 647 抗体、CD16/32 抗体、红细胞裂解液(美国 BD 公司),打孔透化浓缩液/稀释液/透化液(美国 Thermo Fisher Scientific 公司)。钴源(Co-60,英国维瑞斯公司),流式细胞仪(BD FACSCalibur,美国 BD 公司)。

1.2 实验动物、分组及处理方式

112 只 6~8 周龄、体重(20 \pm 2)g 的 SPF 级雄性 C57BL/6 小鼠购于北京维通利华生物科技有限公司[动物许可证号:SCXK(京)2016-0006],饲养于军事科学院军事医学研究院实验动物中心,饲

养环境:温度 26 $^{\circ}$ C 左右,相对湿度 50%~70%。

根据文献调研^[6]和实验室前期研究^[5],对 112 只小鼠编号后,制定分组规则,根据随机数字表中挑选的随机数字按确定的分组规则,完全随机分为 14 个组(7 个对照组、7 个照射组),每组小鼠 8 只。

将小鼠麻醉(1%戊巴比妥钠,50 mg/kg),之后固定在自行设计的动物照射装置上,除胸部照射部位(面积 3.2 cm \times 1.5 cm)外,其余部位用 10 cm 厚铅砖屏蔽。在军事医学研究院钴源照射室进行⁶⁰Co γ 射线单次照射,照射剂量为 20 Gy,剂量率为 0.5976 Gy/min。

分别在照射后第 3、12 小时和第 1、2、3、7、14 天将小鼠麻醉(1%戊巴比妥钠,50 mg/kg)、放血,取小鼠全肺剪碎后用胶原酶消化,置于 40 μ m 细胞筛网过滤得到肺单细胞悬液。取出肺单细胞悬液,加入 CD16/32 抗体,于 4 $^{\circ}$ C 孵育 15 min 后,分别加入 CD45-Allophycocyanin-Cy7、CD3e-Fluorescein isothiocyanate、CD4-Phycoerythrin-Cy7、CD8 α -Percp 和 CD25-PE,于 4 $^{\circ}$ C 孵育 60 min;加入固定和(或)透化液,穿模打孔后加入 Foxp3-Alexa 647 抗体,混匀,于 4 $^{\circ}$ C 孵育 90 min。使用流式细胞仪对标记好的细胞进行检测。

1.3 统计学分析

采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析。数据符合正态分布以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间两两比较采用 t 检验(方差齐)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 照射小鼠肺组织 WBC 的变化

利用 CD45 抗体标记检测小鼠肺组织 WBC 的

比例变化见表1。由表1可见,与对照组相比,照射组小鼠肺组织WBC比例显著降低,这与白细胞的辐射敏感性反应一致。

2.2 照射组小鼠肺组织总T淋巴细胞的变化

通过CD3抗体标记检测小鼠总T淋巴细胞的比例变化见表2。由表2可见,照射后早期(第3小时至第2天)T淋巴细胞减少,这说明辐射对T细胞有明显损伤;第3天后T淋巴细胞基本恢复至对照组水平,这可能与T淋巴细胞的应激增殖反应有关。

2.3 照射组小鼠肺组织T细胞亚群CD4⁺和CD8⁺及其比值的变化

小鼠肺组织T细胞亚群CD4⁺和CD8⁺的检测结果及其比例见表3。由表3可见,照射后CD4⁺

和CD8⁺均呈现波动性变化,但存在明显的时相差异,CD4⁺细胞在照射后早期(第3小时和第12小时)即显著减少($t=5.019$ 、 4.912 ,均 $P<0.01$),1d后恢复至对照组水平($t=0.352$, $P=0.99$),第2天和第7天低于对照组($t=3.142$ 、 4.705 ,均 $P<0.05$);CD8⁺细胞在照射后早期(第3小时和第12小时)无明显变化($t=0.429$ 、 1.982 ,均 $P>0.05$),第1天和第3天降低明显($t=6.736$ 、 4.738 ,均 $P<0.01$),第7天后显著升高($t=7.537$ 、 3.903 ,均 $P<0.01$)。CD4⁺/CD8⁺比值在照射后12h内降低($t=5.624$ 、 4.083 ,均 $P<0.01$),第1天和第3天升高明显($t=13.410$ 、 5.702 ,均 $P<0.01$),但第7天后又下降($t=5.505$ 、 3.928 ,均 $P<0.01$)。

2.4 照射小鼠肺组织调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)的变化

通过CD4、CD25和Foxp3抗体标记检测小鼠肺组织Treg比例变化的结果见表4。由表4可见,与对照组比较,照射组小鼠肺组织Treg比例显著增高。前期实验结果证明,放射性肺纤维的发生发展过程中一直伴随有Treg增高($t=2.813\sim 4.406$,均 $P<0.05$),本实验结果进一步证明Treg在照射后早期即有明显增高,这可能与辐射诱发早期炎症反应有关。

3 讨论

放疗是恶性肿瘤临床治疗的常用方法,然而放疗引起的放射性肺损伤,如肺炎和纤维化是放疗最为棘手的并发症,严重制约了放疗的临床应用^[7]。如何减少放射性肺炎的发生、减轻肺纤维化的程度一直是肿瘤放疗领域的研究热点^[8-9]。机体受到电离辐射损伤,会启动一系列免疫应答^[10],而淋巴细胞的激活增殖是免疫反应的基础^[11]。已有研究结果表明,放疗后肺损伤的一个突出特征是出现了淋巴细胞性肺炎^[12]。在放射诱导的肺纤维化中,淋巴细胞参与肺纤维化反应^[13-14],这说明淋巴细胞在放射性肺损伤中发挥重要作用^[13,15]。T淋巴细胞是高度异质性的细胞群体,其多向性免疫调节作用使其成为机体免疫内环境稳定的重要细胞,在机体抗病毒、抗细菌和抗肿瘤等的免疫反应中起着关键作用。然而,电离辐射早期肺组织T淋巴细胞及其亚群的变化规律还不清楚。明确辐射早期肺组织免疫细胞反应为放射性肺损伤发生机制及早期干预提

表1 20 Gy γ 射线照射后不同时间点小鼠白细胞比例的变化($\bar{x}\pm s$, n=8)

Table 1 Changes in the proportion of leukocytes in mice at different time points after 20 Gy γ -ray irradiation ($\bar{x}\pm s$, n=8)

照射后时间	白细胞/肺总细胞(%)	
	对照组	20 Gy照射组
第3小时	53.69 \pm 4.99	29.75 \pm 5.72 ^a
第12小时	43.90 \pm 6.54	28.62 \pm 1.22 ^a
第1天	42.75 \pm 6.90	27.60 \pm 6.51 ^a
第2天	36.78 \pm 4.10	24.82 \pm 8.10 ^a
第3天	45.39 \pm 6.42	29.69 \pm 6.94 ^a
第7天	50.28 \pm 7.00	32.36 \pm 4.58 ^a
第14天	52.50 \pm 6.38	40.92 \pm 6.66 ^a

注:表中,^a:与对照组比较,差异均有统计学意义($t=3.446\sim 7.781$,均 $P<0.01$)

表2 20 Gy γ 射线照射后不同时间点小鼠CD3⁺总T淋巴细胞比例的变化($\bar{x}\pm s$, n=8)

Table 2 Changes in the proportion of CD3⁺ T cells in mice at different time points after 20 Gy γ -ray irradiation ($\bar{x}\pm s$, n=8)

照射后时间	CD3 ⁺ T细胞/CD45 ⁺ T细胞(%)	
	对照组	20 Gy照射组
第3小时	41.23 \pm 2.94	31.73 \pm 2.31 ^a
第12小时	35.56 \pm 1.81	14.54 \pm 2.01 ^a
第1天	33.74 \pm 1.28	27.10 \pm 1.58 ^a
第2天	15.92 \pm 0.88	8.98 \pm 3.22 ^a
第3天	31.47 \pm 0.50	26.75 \pm 3.28
第7天	28.36 \pm 3.02	24.00 \pm 2.22
第14天	23.90 \pm 3.96	19.58 \pm 1.31

注:表中,^a:与对照组比较,差异均有统计学意义($t=4.413\sim 15.430$,均 $P<0.01$)

表3 20 Gy γ 射线照射后不同时间点小鼠 CD4⁺T、CD8⁺T 细胞比例的变化($\bar{x}\pm s$, n=8)

Table 3 Changes in the proportion of CD4⁺T and CD8⁺T cells in mice at different time points after 20 Gy γ -ray irradiation ($\bar{x}\pm s$, n=8)

照射后时间	CD4 ⁺ T细胞/CD3 ⁺ T细胞(%)		CD8 ⁺ T细胞/CD3 ⁺ T细胞(%)		CD4 ⁺ T细胞/CD8 ⁺ T细胞(%)	
	对照组	20 Gy照射组	对照组	20 Gy照射组	对照组	20 Gy照射组
第3小时	39.62±2.97	27.30±3.90 ^a	36.22±1.46	35.30±3.77	1.10±0.10	0.77±0.08 ^a
第12小时	38.68±2.11	25.17±4.13 ^a	35.74±0.97	40.48±2.89	1.10±0.10	0.62±0.10 ^a
第1天	43.70±3.13	42.90±7.54	31.90±1.62	18.59±1.74 ^a	1.37±0.07	2.43±0.17 ^a
第2天	53.48±5.33	46.09±4.49 ^b	31.93±3.74	31.97±4.52	1.50±0.24	1.33±0.14
第3天	47.24±2.34	47.94±5.08	33.29±2.91	23.93±3.43 ^a	1.38±0.17	1.86±0.16 ^a
第7天	40.53±3.45	29.84±5.85 ^a	37.43±4.95	52.84±6.25 ^a	1.00±0.11	0.56±0.16 ^a
第14天	34.50±4.32	36.08±4.31	34.10±6.27	41.81±4.65 ^a	1.03±0.15	0.88±0.21 ^a

注：表中，^a：与对照组比较，差异均有统计学意义 ($t=3.640\sim 14.850$, 均 $P<0.01$)；^b：与对照组比较，差异有统计学意义 ($t=3.142$, $P<0.05$)

表4 20 Gy γ 射线照射后不同时间点小鼠调节性 T 细胞比例的变化($\bar{x}\pm s$, n=8)

Table 4 Changes in the proportion of Treg cells in mice at different time points after 20 Gy γ -ray irradiation ($\bar{x}\pm s$, n=8)

时间	调节性T细胞/CD4 ⁺ T(%)	
	对照组	20 Gy照射组
第3小时	1.00±0.45	3.73±0.92 ^a
第12小时	1.17±0.15	1.88±0.38
第1天	5.38±1.07	7.83±1.19 ^a
第2天	1.34±0.41	3.01±0.95 ^b
第3天	1.61±0.85	3.59±1.52 ^a
第7天	2.81±0.74	4.55±1.44 ^a
第14天	3.40±0.46	5.07±1.85 ^b

注：表中，^a：与对照组比较，差异均有统计学意义 ($t=3.387\sim 4.406$, 均 $P<0.01$)；^b：与对照组比较，差异均有统计学意义 ($t=2.813, 3.047$, 均 $P<0.05$)

供了重要依据。

白细胞主要包括粒细胞、单核细胞和淋巴细胞，是机体参与免疫应答的主要细胞类型。白细胞缺乏会导致免疫功能受到抑制，剂量超过 2~3 Gy 的辐照会增加感染的风险并影响伤口愈合。除免疫抑制外，高剂量照射最常见的作用之一是诱导炎症过程^[16]。本研究发现，照射后 3 h，小鼠肺组织数量显著降低，说明辐射早期即可导致白细胞损伤，但直至第 14 天仍未恢复至正常水平，该结果提示肺组织辐射引起的白细胞损伤无法在短时间内恢复，与白细胞的辐射敏感性一致。

T 淋巴细胞来源于骨髓，是一类具有免疫活性的小细胞群体，发挥免疫应答、免疫调节及内环境稳定等作用^[14]。小鼠肺组织总 T 细胞数量在照射后 3 h~2 d 减少，3 d 后恢复到正常水平，结果提示照

射早期 T 细胞损伤。但机体很快启动免疫应答，T 细胞在淋巴结中活化增殖，迁移募集到损伤部位使其迅速恢复。根据 T 细胞的不同功能，可以将其分为 CD4⁺辅助和(或)诱导性 T 细胞和 CD8⁺抑制性和(或)细胞毒 T 细胞^[17]。T 细胞各亚群相互促进又相互限制，共同维持机体免疫内环境的稳定。在电离辐射条件下，不同 T 细胞亚群应对辐射损伤的敏感性和照射后的重建能力存在差异。照射后肺组织 CD4⁺与 CD8⁺T 细胞均呈现波动性变化，但存在明显的时相差异：CD4⁺T 细胞在照射后早期(第 3 小时和第 12 小时)即显著减少，1 d 后波动性恢复至对照组水平；CD8⁺T 细胞在照射后早期(第 3 小时和第 12 小时)无明显变化，1 d 后和 3 d 后降低明显，7 d 后显著升高。CD4⁺T 和 CD8⁺T 细胞变化的时相差异表明二者的辐射敏感性和重建能力不同，在辐射损伤修复中发挥不同的功能。CD4⁺T 和 CD8⁺T 细胞的平衡与机体免疫功能密切相关^[17]，CD4⁺/CD8⁺T 细胞比例失衡会削弱机体的免疫力。CD4⁺/CD8⁺比值在照射后早期(1 d 内)和后期(7 d 后)均明显下降，期间出现明显的波动性升高，这可能是 CD4⁺T 和 CD8⁺T 细胞的辐射敏感性不同，并且以不同的免疫应答方式响应辐射损伤，从而导致免疫紊乱的体现。

Treg 具有维持免疫耐受、抑制过度免疫应答损伤和终止免疫应答的重要作用^[18]。实验室前期研究表明，Treg 通过抑制 Th17 分化和扰乱 Th1 和(或)Th2 型细胞因子平衡参与放射性肺纤维化的发展^[5]。本研究结果发现，照射后 Treg 比例持续升高，提示照射早期机体迅速启动 Treg 介导的免疫抑制反应，持续的免疫抑制可能是放射性肺纤

维化发生的原因,也可能与辐射诱发早期炎症反应有关。

综上所述,胸部照射小鼠早期肺组织T淋巴细胞及其亚群呈现不同时相的变化,这可能与辐射导致免疫细胞损伤以及机体应激反应产生的免疫应答两方面有关。我们的研究为放射性肺损伤机制和早期干预提供了依据。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 郗婷婷负责现场取材与实验、数据的收集及整理、论文的撰写;耿爽、孙泽文负责现场取材和实验;王易龙负责实验的设计与实施、实验结果的分析、论文的审阅;杨陟华、潘秀颖负责实验的设计、实施和结果的分析;朱茂祥负责实验的设计与实施、结果的分析 and 论文的审阅。

参 考 文 献

- [1] Degterev A, Hitomi J, Gernscheid M, et al. Identification of RIP1 kinase as a specific cellular target of necrostatins[J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 4(5): 313–321. DOI: 10.1038/nchembio.83.
- [2] Bledsoe TJ, Nath SK, Decker RH. Radiation Pneumonitis[J]. *Clin Chest Med*, 2017, 38(2): 201–208. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.12.004.
- [3] Kaminski JM, Shinohara E, Summers JB, et al. The controversial abscopal effect[J]. *Cancer Treat Rev*, 2005, 31(3): 159–172. DOI: 10.1016/j.ctrv.2005.03.004.
- [4] de Andrade Carvalho H, Villar RC. Radiotherapy and immune response: the systemic effects of a local treatment[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2018, 73(S1): e557s. DOI: 10.6061/clinics/2018/e557s.
- [5] Xiong SS, Pan XJ, Xu L, et al. Regulatory T Cells Promote β -Catenin-Mediated Epithelium-to-Mesenchyme Transition During Radiation-Induced Pulmonary Fibrosis[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 93(2): 425–435. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.05.043.
- [6] 周光炎. 免疫学原理[M]. 北京: 科学出版社, 2013.
Zhou GY. Principles of immunology[M]. Beijing: Science Press, 2013.
- [7] Wirsdörfer F, Jendrossek V. The Role of Lymphocytes in Radiotherapy-Induced Adverse Late Effects in the Lung[J/OL]. *Front Immunol*, 2016, 7: 591[2020-03-23]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2016.00591/full>. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00591.
- [8] 姚逸临, 李和根. 放射性肺损伤的研究进展[J]. *西部医学*, 2018, 30(5): 773–775, 780. DOI: 10.3969/j.issn.1672–3511.2018.05.036.
Yao YL, Li HG. The research progress of radioactive lung injury[J]. *Med J West China*, 2018, 30(5): 773–775, 780. DOI: 10.3969/j.issn.1672–3511.2018.05.036.
- [9] Giuranno L, Ient J, De Ruyscher D, et al. Radiation-Induced Lung Injury (RILI)[J/OL]. *Front Oncol*, 2019, 9: 877[2020-03-23]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2019.00877/full>. DOI: 10.3389/fonc.2019.00877.
- [10] Persa E, Szatmári T, Sáfrány G, et al. In Vivo Irradiation of Mice Induces Activation of Dendritic Cells[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8): 2391[2020-03-23]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30110907/?from_term=In+Vivo+Irradiation+of+Mice+Induces+Activation+of+Dendritic+Cells&frompos=1. DOI: 10.3390/ijms19082391.
- [11] 贺许良, 卢先州, 陈枚, 等. 免疫器官辐射损伤与防护的研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(5): 997–1000, 996. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.05.054.
He XL, Lu XZ, Chen M, et al. Research Progress of Immune Organs Radiation Damage and Protect[J]. *Prog Mod Biomed*, 2014, 14(5): 997–1000, 996. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.05.054.
- [12] Morgan GW, Breit SN. Radiation and the lung: A reevaluation of the mechanisms mediating pulmonary injury[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31(2): 361–369. DOI: 10.1016/0360–3016(94)00477–3.
- [13] Westermann W, Schöbl R, Rieber EP, et al. Th2 cells as effectors in postirradiation pulmonary damage preceding fibrosis in the rat[J]. *Int J Radiat Biol*, 1999, 75(5): 629–638. DOI: 10.1080/095530099140276.
- [14] 莫文倩, 毛羽驰, 赖宇, 等. 放射性肺损伤治疗的研究进展[J]. *医学综述*, 2018, 24(10): 1977–1982. DOI: 10.3969/j.issn.1006–2084.2018.10.022.
Mo WQ, Mao YC, Lai Y, et al. Advances in the Treatment of Radiation-Induced Lung Injury[J]. *Med Recapit*, 2018, 24(10): 1977–1982. DOI: 10.3969/j.issn.1006–2084.2018.10.022.
- [15] Huang YJ, Zhang WQ, Yu FR, et al. The Cellular and Molecular Mechanism of Radiation-Induced Lung Injury[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 3446–3450. DOI: 10.12659/msm.902353.
- [16] Santin AD, Hermonat PL, Ravaggi A, et al. Effects of concurrent cisplatin administration during radiotherapy vs. radiotherapy alone on the immune function of patients with cancer of the uterine cervix[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 48(4): 997–1006. DOI: 10.1016/S0360–3016(00)00769–0.
- [17] Hussein MR, Fathi NA, El-Din AME, et al. Alterations of the CD4⁺, CD8⁺ T Cell Subsets, Interleukins-1 β , IL-10, IL-17, Tumor Necrosis Factor- α and Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1 in Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis: Preliminary Observations[J]. *Pathol Oncol Res*, 2008, 14(3): 321–328. DOI: 10.1007/s12253–008–9016–1.
- [18] 孙泽文, 梁鑫, 郗婷婷, 等. 辐射诱导树突状细胞促进 Treg 分化及肺上皮间充质转化[J]. *军事医学*, 2018, 42(7): 502–506. DOI: 10.7644/j.issn.1674–9960.2018.07.006.
Sun ZW, Liang X, Xi TT, et al. Radiation activates Tregs through dendritic cells and promotes lung epithelial-mesenchymal transition[J]. *Mil Med Sci*, 2018, 42(7): 502–506. DOI: 10.7644/j.issn.1674–9960.2018.07.006.

(收稿日期: 2020–03–24)