

·综述·

免疫系统在辐射旁效应中的作用研究进展

宋义蒙 潘燕 邵春林

复旦大学放射医学研究所放射生物研究部, 上海 200032

通信作者: 潘燕, Email: swallowpan@fudan.edu.cn

【摘要】 辐射旁效应(RIBE)自被发现以来,一直是辐射生物学领域的研究热点。目前已得到证实, RIBE可通过细胞间缝隙连接通讯和可溶性细胞分泌物等途径传递。近年来的研究发现,免疫系统在RIBE中扮演着重要角色,深刻影响着辐射生物学效应的进程与结果。笔者就免疫系统在RIBE中的作用进行综述,以期为RIBE的相关研究提供一定的理论基础。

【关键词】 辐射;旁观者效应;免疫系统

基金项目: 国家自然科学基金(31770910、31570850);国家重点研发计划(2017YFC0108604)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-201911006-00001](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201911006-00001)

Research progress on the role of immune system in radiation-induced bystander effect

Song Yimeng, Pan Yan, Shao Chunlin

Department of Radiation Biology, Institute of Radiation Medicine, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Pan Yan, Email: swallowpan@fudan.edu.cn

【Abstract】 Radiation-induced bystander effect (RIBE) has been a research hotspot in the field of radiation biology since it was discovered. It has been demonstrated that RIBE can be mediated by gap junctional communication and soluble cell secretions. Recent studies show that the immune system plays an important role in the progress of RIBE, profoundly affecting the progress and results of biological effect of radiation. In this paper, the role of the immune system in the RIBE is briefly reviewed, with a view to providing a theoretical basis for the study of RIBE.

【Key words】 Radiation; Bystander effect; Immune system

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (31770910, 31570850); National Key R&D Program of China (2017YFC0108604)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-201911006-00001](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201911006-00001)

自1895年德国科学家伦琴发现X射线以来,辐射技术在人类生活中得到了广泛的应用,放疗已成为临床肿瘤治疗中的重要手段。近20年来,研究者的研究发现,电离辐射除了可通过与细胞直接作用引起DNA损伤等效应之外,还可引起基因组的不稳定性、远位效应和旁效应等非靶效应^[1],这些非靶效应同样影响辐射的进程与结果,最终对机体产生重要影响。科学家对中国仓鼠卵巢巢细胞(CHO)的研究结果发现,尽管只有0.1%~1%的细胞受到 α 粒子的照射,但是在其他未受照射的30%~50%的细胞中也可产生姐妹染色单体交

换这种DNA损伤,这一发现揭开了辐射旁效应(radiation-induced bystander effects, RIBE)研究的序幕,引起了研究者的研究兴趣,其发生的途径和机制也得到了深入地研究和阐释^[2]。免疫系统作为生物体重要的免疫监视与防御系统,也参与到了RIBE的发展过程之中。明确免疫系统在RIBE中的作用及其机制,对完善放射生物学的理论体系具有重要的科学意义。

1 RIBE

RIBE是指受到辐射的细胞通过一定的途径将

辐射损伤信号传递至未受到辐射的细胞,并引起其产生各种生物学效应的现象^[3]。广义的 RIBE 也包括辐射诱导的生物体内的远端效应^[4]。RIBE 可以诱导旁细胞微核率升高、姐妹染色单体交换、基因突变、炎症反应、细胞凋亡和坏死,体内远端效应甚至会诱发癌症的发生^[5]。在低剂量辐射的许多模型中,RIBE 几乎与直接辐射同样有效,这表明在某些情况下,RIBE 可能在整体的辐射效应中发挥着主导作用^[4]。Yang 等^[6]利用培养基转移的方法证明了 X 射线照射肺癌 A549 细胞能够诱发 RIBE,旁细胞 A549 的凋亡率及 G2/M 期阻滞在条件培养基处理后的 72 h 达到顶峰。杨雪娇等^[7]将 X 射线照射后的脑胶质瘤 U251 细胞与未受照射的神经干细胞共同培养,结果表明,受照射的胶质瘤细胞可通过 RIBE 抑制未受照射神经干细胞的增殖、干性和分化能力。在体内实验中,研究者利用⁶⁰Co γ 射线局部照射大鼠的骨盆区域,结果发现,远处未受照射的心脏组织中内皮素 1 的基因表达水平较对照组显著升高($P < 0.05$),而内皮素 1 的表达被认为与扩张型心肌病、心肌纤维化等心脏类疾病的发生密切相关^[8]。利用 X 射线(1 Gy)照射小鼠的一侧,6 h 后即可在被屏蔽的对侧未照射皮肤部位检测到 DNA 双链断裂和显著高表达的磷酸化组蛋白 H2AX(γ -H2AX)^[9]。这些研究结果充分证明了在辐射条件下,RIBE 在体内和体外的生物学过程中普遍存在。

研究表明,RIBE 的信号传递途径主要包括以下 2 种。(1)细胞间缝隙连接通讯(gap-junction intercellular communication, GJIC):作为一种细胞间的直接联系方式,广泛存在于动物细胞的细胞膜上,由连接蛋白(如 connexin43)聚合而成的跨越相邻细胞的 2 个半通道组成,控制着细胞间的信号选择与传递,是 RIBE 信号在紧密连接的细胞与细胞之间进行传递的重要途径之一^[4]。(2)可溶性细胞分泌物:在大多数 RIBE 现象中,受照细胞与旁细胞并不直接接触,受照细胞分泌的信号因子通过介质传递至旁细胞,引起旁细胞产生相应的生物学反应。此外,受损或受到刺激的旁组织和(或)旁细胞可能会向介质中释放出信号因子,继续对其他组织或细胞产生影响,最终引发次级 RIBE^[10]。研究者已经发现了很多 RIBE 信号因子,主要包括活性氧(ROS)、活性氮(RNS)、NO、细胞因子与炎症因

子[如转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)、TNF- α 、白细胞介素(interleukin, IL)6、胞外 DNA 以及外泌体等^[11-13]]

值得注意的是,免疫系统常在辐射过程中表现异常活跃,并深刻影响着辐射的进程。研究结果表明,辐射诱导的免疫系统失调是放射性血液病、放射性外周淋巴组织与肺组织损伤的重要诱因,且免疫细胞的持续累积和活化会导致炎症和其他不良反应,甚至诱发癌症^[10, 14-15]。这提示我们需要深刻认识免疫系统在 RIBE 中的作用,将有助于规避肿瘤放疗引发的不良反应。

2 免疫系统在 RIBE 中的作用

免疫系统是人体重要的免疫监视和防御系统,是由淋巴器官(骨髓、脾脏和胸腺等)、免疫细胞、体液因子和细胞因子组成的相互作用的网络。根据免疫效应机制的不同,通常将免疫分为固有免疫和适应性免疫,单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞(dendritic cell, DC)、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)、淋巴细胞、细胞因子和补体等免疫细胞及分子在免疫应答中均发挥着重要作用^[16]。研究结果证实,免疫器官和免疫细胞的辐射敏感性较强,在辐射中较易受到损伤或受信号因子的刺激而激活,从而引发免疫反应,并影响机体正常的生物学功能^[17-18]。例如,全身暴露在 0.5~4 Gy 的辐射剂量下,即可引起机体的免疫抑制,在这个过程中,骨髓受到损伤,淋巴细胞显著减少,导致机体的抗感染能力降低^[17]。若单次大剂量辐射(约 7.8 Gy),则会引起骨髓造血干细胞的长期抑制(小鼠中长达 16 个月),最终影响机体正常的造血和免疫功能^[19]。在灵长类动物的实验中,可以观察到 6~8 Gy 的全身辐射会引起血液中促炎因子 IL-8 和 IL-6 的显著升高,在 24 h 达到峰值,且数天后会有二次升高,并在体内形成炎症微环境,进而对生物体产生长期持续的二次损伤^[14]。而免疫系统对 RIBE 具有显著影响: Koturbash 等^[9]屏蔽小鼠的不同部位,结果发现,脾脏受照射引起小鼠未受照射部位皮肤的 DNA 损伤更为明显,推测脾脏作为重要的外周免疫器官在 RIBE 中发挥着重要作用; El-Din 等^[20]利用 X 射线(2 Gy)照射大鼠的颅脑,结果发现,远端未受照射脾脏中的 p53、Bax、半胱氨酸蛋白酶 3(Caspase-3)等表达水平显著升高($P < 0.05$),细

胞的DNA损伤加剧。脾脏是人体最大的外周免疫器官和淋巴细胞的定居地,脾脏的损伤或刺激势必会影响机体正常的免疫功能,继而引发局部甚至周身性的免疫失调。

这些研究结果表明,免疫系统可以在直接照射或间接刺激条件下被机体调动,参与RIBE的发展过程。

2.1 免疫细胞与RIBE

2.1.1 巨噬细胞

巨噬细胞是生物体内重要的免疫细胞,能够吞噬并清除机体内的细胞碎片和各类病原体,促进组织修复,维持机体内的免疫平衡。巨噬细胞受到照射或被信号因子刺激激活后可释放出多种细胞因子(如TNF- α),对未受照射的旁细胞产生影响^[21]。Dong等^[10]利用不同剂量的碳离子及 γ 射线照射肺癌NCI-H446细胞,随后用培养基转移以及细胞共同培养的方式处理巨噬细胞U937,再将巨噬细胞U937与旁细胞Beas-2B进行共同培养,结果发现,2种辐射方式均能造成旁细胞Beas-2B的微核率显著升高;而H446细胞受照射后释放的IL-1 α 可以触发巨噬细胞U937的活化,使U937细胞释放出TNF- α 和IL-1 α ,导致次级旁细胞Beas-2B出现DNA损伤。有趣的是,研究结果发现,由巨噬细胞介导的次级RIBE与 γ 射线的剂量有关,而与碳离子的剂量无关,这说明巨噬细胞在RIBE中的作用受射线种类及辐射剂量的综合影响。未受照射的旁细胞还会对直接受照射细胞产生反向影响。Fu等^[22]将经 α 粒子照射后的支气管上皮Beas-2B细胞与巨噬细胞U937进行共同培养,结果发现,旁细胞U937内的丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和内核转录因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路被激活,其IL-8和TNF- α 的mRNA水平在共同培养2h后显著升高,且激活后的旁细胞U937会反过来影响受照射的支气管上皮Beas-2B细胞,提高支气管上皮Beas-2B细胞的凋亡率,这证明了RIBE信号可以通过巨噬细胞U937传递。此外,Calveley等^[23]发现,大鼠的下肺部受到 γ 射线(10 Gy)局部照射16周后,依然可以在肺部检测到巨噬细胞的活化。临床研究结果也证明,放疗184周后患者受照组织活检可以检测到巨噬细胞(CD68⁺)数量的显著增加($P<0.01$)^[24]。研究结果发现,巨噬细胞活化是炎症过程的关键步骤,活化后的巨噬细胞能够产

生活性氧(ROS)、前列腺素、细胞因子和NO等促炎分子,这些因子通过募集中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞来促进炎症反应^[25]。因此,由巨噬细胞激活引发的RIBE被认为是加剧放射性肺损伤的原因之一^[26]。

2.1.2 淋巴细胞

淋巴细胞是一类对辐射较敏感的细胞,在RIBE中的表现十分活跃。Lei等^[27]利用¹²C⁶⁺离子束(15 Gy)对大鼠的脑局部进行照射,结果发现,未受照射的大鼠胸腺和脾脏中的CD3⁺CD4⁻CD8⁺T淋巴细胞的比例显著增加($P<0.01$)。Lei等^[27]将神经元样SH-SY5Y细胞和星形胶质瘤U87细胞共同培养,并用碳离子束进行照射,收集照射后的培养基,将其应用于免疫细胞(人白血病单核细胞系THP-1和人白血病T细胞系Jurkat),结果发现,由碳离子束照射引起的神经细胞损伤可以增强单核细胞和外周免疫T细胞的增殖,但减少了单核细胞的迁移和侵袭。Demaria等^[28]将乳腺癌细胞分别接种于小鼠身体的不同部位,待其成瘤后照射其中的一个肿瘤,并给予刺激DC生长的细胞因子Flt3-L进行处理,结果发现,另一未受照射的肿瘤也出现损伤及生长抑制的情况。然而利用同样的方法处理T淋巴细胞缺陷的裸鼠并没有发现相同的现象,这证明了T淋巴细胞在抗肿瘤RIBE中的关键作用。

除上述的巨噬细胞与淋巴细胞外,其他免疫细胞也被发现参与RIBE过程。NK来源于骨髓,属于固有免疫细胞,是生物体抗感染和抗肿瘤免疫的第一道天然防线。有研究结果证实,癌细胞经照射后可诱发其细胞内NKG2D配体MIC-A/B和ULBP1-3的上调,从而促进NK细胞的激活,并因此提高癌细胞对NK的敏感性^[29]。DC是一类抗原提呈细胞,能够启动T细胞免疫应答。肿瘤细胞受照射后会暴露出肿瘤抗原,并向DC传递“进食”信号,促进DC摄取垂死的肿瘤细胞。此外,辐射诱导的免疫球蛋白M(IgM)结合坏死肿瘤细胞激活补体后释放的补体过敏毒素,能够直接促进DC募集和成熟,并最终促进T细胞免疫^[30]。

以上研究结果表明,免疫细胞是在辐射过程中较为活跃的一类细胞,受辐射的组织和细胞会释放出多种免疫因子,激活或募集免疫细胞参与RIBE过程,从而促进损伤组织修复或引起正常的组织损伤。值得一提的是,尽管人们已经发现了免疫细胞

在 RIBE 中的重要作用,但在放疗过程中,免疫反应往往是由多细胞多因子共同参与,且免疫系统除了受辐射的调控外,也会受到肿瘤微环境的影响。若在相关研究中仅仅只关注某种或某几种免疫细胞的作用,无法表征免疫系统的整体性和协同性。因而,明确免疫细胞在 RIBE 中的具体作用机制,对临床上制定科学的治疗方法具有一定的指导意义。

2.2 细胞因子与 RIBE

细胞因子是介导 RIBE 的常见信号因子之一,细胞因子的释放与功能发挥往往伴随着免疫系统的激活与应答。细胞因子在调节固有免疫应答、调节适应性免疫应答、介导炎症反应、刺激造血、诱导细胞凋亡和促进组织修复等方面发挥着重要作用。有研究表明,细胞因子会对辐射产生积极响应,并影响着生物体的放射损伤及修复过程^[31]。因此,研究细胞因子对于我们深刻了解免疫系统以及 RIBE 具有重要的意义。

2.2.1 TGF- β 1

TGF- β 1 是一种典型的“促纤维化因子”,可由多种细胞释放。TGF- β 1 被认为是导致各类因辐射诱导的纤维化病症的重要原因,其中 TGF- β 1/Smad 信号通路的失调是组织纤维化的主要致病机制^[32]。Shao 等^[33]的研究结果发现,TGF- β 1 是辐射诱导的 NO 的下游产物,当靶细胞受到照射时,被激活的诱导型 NO 合酶(iNOS)诱导 NO 产生,其下游产物 TGF- β 1 由靶细胞释放出来,并诱发旁细胞产生 NO,最终导致旁细胞 DNA 损伤,形成一个“NO-TGF- β 1-NO”通路,TGF- β 1 在这个通路中发挥着中枢纽带的作用。临床研究结果则发现,肺癌放疗患者血浆中的 TGF- β 1 水平与外周血中 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞的百分比以及 CD4⁺/CD8⁺T 细胞的比值显著相关($P < 0.05$),TGF- β 1 水平的升高一般伴随着 CD4⁺/CD8⁺ 比值的降低,此时患者的预后也较差,这揭示了作为 RIBE 因子,TGF- β 1 可能在放疗过程中发挥对抗肿瘤免疫的作用^[34]。

2.2.2 IL-6

IL 是一类由多种细胞产生并作用于多种细胞的细胞因子。其中,IL-6 是一类最常见的“促炎症因子”,在辐射过程中的反应极为活跃。人结肠直肠癌 SW480 细胞、胶质瘤 T98G 和 LN-229 细胞、人纤维肉瘤 HT1080 细胞、肺癌 A549 细胞以及人乳腺癌 MCF-7 细胞等在照射后均检测到了 IL-6 表达

水平的显著性变化^[17]。Calveley 等^[23]利用 γ 射线照射大鼠肺的局部,结果发现,整个肺组织内巨噬细胞被显著激活,IL-6、TGF- β 1 等因子在 RNA 水平上都发生了改变。另有研究结果还发现,辐射诱导的 IL-6 与旁细胞表面上的受体相结合,可以激活 JAK2 信号转导分子和转录激活因子 3(STAT-3)通路,介导旁细胞 NF- κ B,环氧合酶 2(COX-2)、Bcl-2 等因子的表达,进而影响旁细胞凋亡的进程^[35]。

2.2.3 TNF- α

TNF- α 是一种有效的免疫刺激细胞因子,在肿瘤微环境中具有局部和潜在的全身作用。流行病学调查结果表明,TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等血清细胞因子的水平与肺癌的发病率显著相关($P < 0.05$)^[36]。当机体受到照射时,巨噬细胞通过立即产生 TNF- α 、IL-1 和其他趋化因子来响应炎症刺激^[4]。Lepieux 等^[37]用 X 射线和碳离子束照射软组织肉瘤 SW1353 细胞后,结果发现,细胞培养基中 TNF- α 的水平显著升高($P < 0.05$),且该条件培养基可显著降低人软骨细胞 T/C28a2 的存活率;研究者继续用不同浓度的 TNF- α 作用于 T/C-28a2 细胞,结果发现,T/C-28a2 细胞的存活率与 TNF- α 的浓度呈负相关,推测 TNF- α 可能是造成旁细胞损伤的重要原因。多方面研究表明,包括 TNF- α 在内的多种细胞因子在照射过程中主要通过 MAPKs[c-Jun 氨基末端激酶(N-terminal kinase, JNK)、细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)、p38] 信号转导、NF- κ B 以及活性氧(ROS)和活性氮(RNS)的产生发挥 RIBE 作用,并造成旁细胞 DNA 损伤^[4]。

2.2.4 趋化因子

趋化因子在辐射引起的非靶效应中的作用同样得到了人们的关注。低剂量分次照射后,血清中趋化因子配体(C-C motif chemokine ligand, CCL) 2 的水平呈剂量依赖性增加,且低剂量照射后血清中 CCL2 的升高会增加心血管疾病的风险^[2]。巨噬细胞炎症蛋白 1 α (MIP-1 α) 和 CCL3 是 T 淋巴细胞或单核细胞衍生的趋化因子,其能够募集表达趋化因子受体(chemokine receptor, CCR) 1 或 CCR5 的白细胞(单核细胞、DC、NK 和 T 细胞)。Shiraishi 等^[38]对荷瘤小鼠的肿瘤进行照射(6 MeV 电子束,6 Gy),并同时小鼠的尾静脉注射 MIP-1 α 的活性变体 MIP 的衍生物(ECI301),结果发现,照射

部位及未受照射部位肿瘤的生长均受到抑制,肿瘤中均检测到了 CD4⁺和 CD8⁺细胞的浸润。Johnston 等^[39]用 12.5 Gy 剂量照射纤维化敏感型 C57BL/6J 小鼠和纤维化耐受型 C3H/HeJ 小鼠的胸腔,照射后第 26 周对 2 组小鼠的肺部 RNA 进行检测,结果发现, C57BL/6 小鼠肺部多种趋化因子(Scyb13、Scya6 等)及趋化因子受体(CCR1、CCR2、CCR5、CCR6)的表达显著升高,而 C3H/HeJ 小鼠肺部仅有趋化因子 Sdf1 和趋化因子受体 CCR1 的表达出现显著升高。趋化因子在纤维化敏感型小鼠肺组织中的显著变化,刺激并调动了未受照射的免疫细胞的参与,这也说明了 RIBE 导致的单核/巨噬细胞和淋巴细胞的募集和激活可能是放射性肺纤维化的重要原因,证明了 RIBE 引起的免疫系统响应造成了组织的持续损伤。除上述提到的细胞因子外,在 RIBE 中发挥作用的细胞因子还包括 IL-1 β 、IL-33、IL-8 和胰岛素样生长因子(IGF)等^[40],它们通常在 RIBE 中互相影响,共同作用于旁细胞^[23]。Hei 等^[41]提出一种机制,将许多参与非靶效应信号传导的分子归纳在一起,通过 NF- κ B、JNK、ERK 或 p38 信号通路诱导环氧合酶 2(COX-2),最终刺激 NO 的产生并造成旁细胞的损伤。

免疫系统参与 RIBE 的一种重要途径是受照射细胞产生的各类细胞因子刺激免疫细胞,激发炎症反应,从而引发更加复杂的生物学过程^[17]。总之,免疫系统介导 RIBE 往往是多器官、多细胞、多因子共同参与,其产生途径广泛,作用机制较为复杂,有时会涉及局部甚至整体的免疫反应和细胞损伤,对辐射的进程和生物体的发展产生深刻影响。

3 RIBE 与肿瘤免疫学

免疫系统在肿瘤放疗中的作用和功能一直是肿瘤生物学领域的一个关键问题。近年来,免疫系统介导的 RIBE 在肿瘤放疗中的研究和应用受到了人们的重视。放疗可动员抗肿瘤免疫,使肿瘤微环境向着有利于效应 T 细胞的募集和功能发挥的方向演变。电离辐射具有诱导效应 T 细胞募集趋化因子的能力,能够有效地将肿瘤转化为易受 T 细胞攻击的“发炎”组织^[30]。放疗还可以通过局部血管内皮炎症增强肿瘤内的 T 细胞转运,例如可通过增强内皮细胞中细胞表面细胞间黏附分子 1(ICAM-1)的表达,促进白细胞内皮迁移^[42]。有研

究结果发现,单次 10 Gy 剂量的 γ 射线照射能够显著增强体内过继性 T 细胞转移的能力,促进肿瘤的消退^[43]。此外,辐射可促进肿瘤细胞表面的抗原暴露以及抗原呈递细胞的活化,使肿瘤细胞更加容易受到免疫系统的攻击^[30]。

随着肿瘤放疗研究的日益深入,研究者发现,“抓免疫”既可以强化肿瘤的放疗效果,也可以控制 RIBE 损伤。例如,CTL 抗原 4 是一种免疫反应的负调节受体,在 T 细胞应答下调中起关键作用。放疗期间对 CTL 抗原 4 受体进行阻断,可以增加放疗效果并可以抑制远处肿瘤的转移。此外,放疗导致的心血管疾病是辐射引发的一种不良反应,也是众多癌症患者共同面临的问题。Christersdottir 等^[24]利用 X 射线对小鼠上胸部和颈部进行局部照射(14 Gy),结果发现,它可引起小鼠照射区域动脉的趋化因子 CCL2、CCL5 和血管细胞黏附分子(VCAM1)的 mRNA 水平的显著升高,且浸润的巨噬细胞数量也有所增加。而抑制 IL-1 能够显著降低受照射小鼠血液中炎性趋化因子和黏附分子的表达,使免疫细胞向血管壁的浸润减少和慢性炎症减少,为缓解放疗引发的心血管疾病提供了新的思路。

上述研究结果表明,免疫系统在肿瘤放疗的过程中具有重要作用,合理利用免疫系统能够有效提高肿瘤的放疗效果。然而,值得关注的是,在放疗过程中,不同的肿瘤细胞在不同的射线类别及辐射剂量下往往呈现出不同的生物学效应,免疫系统也在此过程中呈现出不同的反应。如何确定引发这种现象的机制和原因仍是当下亟待解决的问题之一。

4 小结与展望

关于 RIBE 的研究已取得了丰富的研究成果。辐射信号因子通过 GJIC 以及可溶性细胞分泌物等方式发挥作用,导致旁细胞出现基因突变、细胞核损伤等现象。免疫系统在机体生物学效应中始终扮演着重要的角色,RIBE 同样受到免疫系统的影响和调节,免疫器官、免疫细胞以及各类免疫因子以多种形式参与了 RIBE 的发生发展过程。RIBE 是一把双刃剑,一方面,受照射的细胞产生的信号对于其他未受照射的正常细胞来说可能是毒性因子,致使机体产生不良反应,甚至诱发癌症。另一方面,对于肿瘤的治疗来说,RIBE 或许可以放大癌细胞的杀伤作用,提高放疗的效果。不仅如此,免

疫系统介导的 RIBE 同样具有两面性, 正常的免疫反应对于维护生命系统的平衡和稳定具有重要作用, 但长期或者过度的炎症环境往往不利于机体的恢复和正常功能的发挥。在未来肿瘤治疗的研究中, 应向着精细化的方向发展, 积极探索合理的辐射剂量及分割模型, 使机体内的免疫效应发挥最大的作用。此外, 单一的放疗往往无法达到最佳的治疗效果, 放化疗联合治疗以及免疫治疗的综合应用正逐步进入人们的视野。可以预见的是, 研究免疫系统在 RIBE 中的作用, 对于我们正确运用辐射技术, 合理规避辐射风险具有非常重要的意义。

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 宋义蒙负责文献的调研、综述的撰写; 潘燕、邵春林负责综述的审阅与修改。

参 考 文 献

- [1] Nalewajska M, Marchelek-Myśliwiec M, Opara-Bajerowicz M, et al. Connexins-therapeutic targets in cancers[J/OL]. *Int J Mol Sci*. 2020, 21(23): 9119[2019-11-04]. <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/23/9119>. DOI: 10.3390/ijms21239119.
- [2] Sprung CN, Ivashkevich A, Forrester HB, et al. Oxidative DNA damage caused by inflammation may link to stress-induced non-targeted effects[J]. *Cancer Lett*, 2015, 356(1): 72–81. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.09.008.
- [3] Peng Y, Zhang M, Zheng L, et al. Cysteine protease cathepsin B mediates radiation-induced bystander effects[J]. *Nature*, 2017, 547(7664): 458–462. DOI: 10.1038/nature23284.
- [4] Prise KM, O'Sullivan JM. Radiation-induced bystander signalling in cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(5): 351–360. DOI: 10.1038/nrc2603.
- [5] Mladenov E, Li F, Zhang L, et al. Intercellular communication of DNA damage and oxidative status underpin bystander effects[J]. *Int J Radiat Biol*, 2018, 94(8): 719–726. DOI: 10.1080/09553002.2018.1434323.
- [6] Yang SN, Xu J, Shao WX, et al. Radiation-induced bystander effects in A549 cells exposed to 6 MV X-rays[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 72(3): 877–882. DOI: 10.1007/s12013-015-0555-2.
- [7] 杨雪娇, 施文玉, 马佳艳, 等. 受照脑胶质瘤细胞诱导神经干细胞旁效应[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2020, 40(9): 659–665. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2020.09.002.
Yang XJ, Shi WY, Ma JY, et al. Irradiated glioma cells induce bystander effects in neural stem cells[J]. *Chin J Radiol Med Prot*, 2020, 40(9): 659–665. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2020.09.002.
- [8] Fardid R, Najafi M, Salajegheh A, et al. Radiation-induced non-targeted effect *in vivo*: evaluation of cyclooxygenase-2 and endothelin-1 gene expression in rat heart tissues[J]. *J Cancer Res Ther*, 2017, 13(1): 51–55. DOI: 10.4103/0973-1482.203601.
- [9] Koturbash I, Rugo RE, Hendricks CA, et al. Irradiation induces DNA damage and modulates epigenetic effectors in distant bystander tissue *in vivo*[J]. *Oncogene*, 2006, 25(31): 4267–4275. DOI: 10.1038/sj.onc.1209467.
- [10] Dong C, He MY, Tu WZ, et al. The differential role of human macrophage in triggering secondary bystander effects after either gamma-ray or carbon beam irradiation[J]. *Cancer Lett*, 2015, 363(1): 92–100. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.04.013.
- [11] Ji KH, Wang Y, Du LQ, et al. Research progress on the biological effects of low-dose radiation in china[J]. *Dose Response*, 2019, 17(1): 1–16. DOI: 10.1177/1559325819833488.
- [12] Verma N, Tiku AB. Significance and nature of bystander responses induced by various agents[J]. *Mutat Res*, 2017, 773: 104–121. DOI: 10.1016/j.mrrev.2017.05.003.
- [13] Ariyoshi K, Miura T, Kasai K, et al. Radiation-induced bystander effect is mediated by mitochondrial DNA in exosome-like vesicles[J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 9103[2019-11-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6591216>. DOI: 10.1038/s41598-019-45669-z.
- [14] Jacob A, Shah KG, Wu RQ, et al. Ghrelin as a novel therapy for radiation combined injury[J]. *Mol Med*, 2010, 16(3/4): 137–143. DOI: 10.2119/molmed.2009.00154.
- [15] 李德冠, 唐卫生, 牟感恩, 等. 5-甲氧基色胺- α -硫辛酸盐对 6.0 Gy 受照小鼠造血系统的辐射防护作用[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2017, 41(1): 19–22, 32. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.01.004.
Li DG, Tang WS, Mu GE, et al. Protective effects of 5-methoxytryptamine- α -lipoic acid salt on mice exposed to 6.0 Gy total body irradiation[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2017, 41(1): 19–22, 32. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.01.004.
- [16] Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system[J]. *Lancet*, 2001, 357(9270): 1777–1789. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04904-7.
- [17] Diegeler S, Hellweg CE. Intercellular communication of tumor cells and immune cells after exposure to different ionizing radiation qualities[J/OL]. *Front Immunol*, 2017, 8: 664[2019-11-04]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.00664/full>. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00664.
- [18] Stoecklein VM, Osuka A, Ishikawa S, et al. Radiation exposure induces inflammasome pathway activation in immune cells[J]. *J Immunol*, 2015, 194(3): 1178–1189. DOI: 10.4049/jimmunol.1303051.
- [19] McBride WH, Schae D. Radiation-induced tissue damage and response[J]. *J Pathol*, 2020, 250(5): 647–655. DOI: 10.1002/path.5389.

- [20] El-Din MAA, Abdelrazzak AB, Ahmed MT, et al. Radiation induced bystander effects in the spleen of cranially-irradiated rats[J]. *Br J Radiol*, 2017, 90(1080): 20170278. DOI: [10.1259/bjr.20170278](https://doi.org/10.1259/bjr.20170278).
- [21] Laskin DL, Malaviya R, Laskin JD. Role of macrophages in acute lung injury and chronic fibrosis induced by pulmonary toxicants[J]. *Toxicol Sci*, 2019, 168(2): 287–301. DOI: [10.1093/toxsci/kfy309](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy309).
- [22] Fu JM, Wang J, Wang XD, et al. Signaling factors and pathways of α -particle irradiation induced bilateral bystander responses between Beas-2B and U937 cells[J]. *Mutat Res*, 2016, 789: 1–8. DOI: [10.1016/j.mrfmmm.2016.04.004](https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2016.04.004).
- [23] Calveley VL, Khan MA, Yeung IWT, et al. Partial volume rat lung irradiation: temporal fluctuations of in-field and out-of-field DNA damage and inflammatory cytokines following irradiation[J]. *Int J Radiat Biol*, 2005, 81(12): 887–899. DOI: [10.1080/09553300600568002](https://doi.org/10.1080/09553300600568002).
- [24] Christersdottir T, Pirault J, Gisterå A, et al. Prevention of radiotherapy-induced arterial inflammation by interleukin-1 blockade[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(30): 2495–2503. DOI: [10.1093/eurheartj/ehz206](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz206).
- [25] Liu YC, Zou XB, Chai YF, et al. Macrophage polarization in inflammatory diseases[J/OL]. *Int J Biol Sci*, 2014, 10(5): 520–429[2019-11-04]. <https://www.ijbs.com/v10p0520.htm>. DOI: [10.7150/ijbs.8879](https://doi.org/10.7150/ijbs.8879).
- [26] Wu X, Ji HY, Wang YL, et al. Melatonin alleviates radiation-induced lung injury via regulation of miR-30e/NLRP3 axis[J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: article ID 4087298, 14 pages[2019-11-04]. <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2019/4087298>. DOI: [10.1155/2019/4087298](https://doi.org/10.1155/2019/4087298).
- [27] Lei RH, Zhao T, Li Q, et al. Carbon ion irradiated neural injury induced the peripheral immune effects *in vitro* or *in vivo*[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(12): 28334–28346[2019-11-04]. <https://www.mdpi.com/1422-0067/16/12/26109>. DOI: [10.3390/ijms161226109](https://doi.org/10.3390/ijms161226109).
- [28] Demaria S, Ng B, Devitt ML, et al. Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58(3): 862–870. DOI: [10.1016/j.ijrobp.2003.09.012](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2003.09.012).
- [29] 朱志超, 白煜, 卢绪章, 等. Olaparib 对 HL-60 细胞 NKG2D 配体表达的调节作用及相关机制研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28(6): 1826–1830. DOI: [10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2020.06.006](https://doi.org/10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2020.06.006).
Zhu ZC, Bai Y, Lu XZ, et al. Effects and mechanism of PARP inhibitor olaparib on the expression of NKG2D ligands in HL-60 cells[J]. *J Exp Hematol*, 2020, 28(6): 1826–1830. DOI: [10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2020.06.006](https://doi.org/10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2020.06.006).
- [30] Herrera FG, Bourhis J, Coukos G. Radiotherapy combination opportunities leveraging immunity for the next oncology practice[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 65–85. DOI: [10.3322/caac.21358](https://doi.org/10.3322/caac.21358).
- [31] Lierova A, Jelicova M, Nemcova M, et al. Cytokines and radiation-induced pulmonary injuries[J]. *J Radiat Res*, 2018, 59(6): 709–753. DOI: [10.1093/jrr/rry067](https://doi.org/10.1093/jrr/rry067).
- [32] Hu HH, Chen DQ, Wang YN, et al. New insights into TGF- β /Smad signaling in tissue fibrosis[J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 292: 76–83. DOI: [10.1016/j.cbi.2018.07.008](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.07.008).
- [33] Shao C, Folkard M, Prise KM. Role of TGF- β 1 and nitric oxide in the bystander response of irradiated glioma cells[J]. *Oncogene*, 2008, 27(4): 434–440. DOI: [10.1038/sj.onc.1210653](https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210653).
- [34] Luo J, Hu SN, Wei TT, et al. TGF-beta 1 levels are associated with lymphocyte percentages in patients with lung cancer treated with radiation therapy[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 8349–8355[2019-11-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6267770>. DOI: [10.2147/OTT.S175956](https://doi.org/10.2147/OTT.S175956).
- [35] Hei TK, Zhou HN, Chai YF, et al. Radiation induced non-targeted response: mechanism and potential clinical implications[J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2011, 4(2): 96–105. DOI: [10.2174/1874467211104020096](https://doi.org/10.2174/1874467211104020096).
- [36] Pine SR, Mechanic LE, Enewold L, et al. Differential serum cytokine levels and risk of lung cancer between african and european americans[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016, 25(3): 488–497. DOI: [10.1158/1055-9965.EPI-15-0378](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0378).
- [37] Lepleux C, Marie-Brasset A, Temelie M, et al. Bystander effectors of chondrosarcoma cells irradiated at different LET impair proliferation of chondrocytes[J]. *J Cell Commun Signal*, 2019, 13(3): 343–356. DOI: [10.1007/s12079-019-00515-9](https://doi.org/10.1007/s12079-019-00515-9).
- [38] Shiraishi K, Ishiwata Y, Nakagawa K, et al. Enhancement of antitumor radiation efficacy and consistent induction of the abscopal effect in mice by ECI301, an active variant of macrophage inflammatory protein-1 α [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(4): 1159–1166. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-07-4485](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-4485).
- [39] Johnston CJ, Williams JP, Okunieff P, et al. Radiation-induced pulmonary fibrosis: examination of chemokine and chemokine receptor families[J]. *Radiat Res*, 2002, 157(3): 256–265. DOI: [10.1667/0033-7587\(2002\)157\[0256:ripfeo\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1667/0033-7587(2002)157[0256:ripfeo]2.0.co;2).
- [40] Schae D, Kachikwu EL, McBride WH. Cytokines in radiobiological responses: a review[J]. *Radiat Res*, 2012, 178(6): 505–523. DOI: [10.1667/RR3031.1](https://doi.org/10.1667/RR3031.1).
- [41] Hei TK, Zhou HN, Ivanov VN, et al. Mechanism of radiation-induced bystander effects: a unifying model[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2008, 60(8): 943–950. DOI: [10.1211/jpp.60.8.0001](https://doi.org/10.1211/jpp.60.8.0001).
- [42] Breen WG, Leventakos K, Dong H, et al. Radiation and immunotherapy: emerging mechanisms of synergy[J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(11): 7011–7023. DOI: [10.21037/jtd-2019-cptn-07](https://doi.org/10.21037/jtd-2019-cptn-07).
- [43] Reits EA, Hodge JW, Herberts CA, et al. Radiation modulates the peptide repertoire, enhances MHC class I expression, and induces successful antitumor immunotherapy[J]. *J Exp Med*, 2006, 203(5): 1259–1271. DOI: [10.1084/jem.20052494](https://doi.org/10.1084/jem.20052494).

(收稿日期: 2019–11–05)