

文章编号: 1007-4627(2005)03-0288-04

辐射免疫学研究进展*

谢 漪, 党秉荣, 邢 涛, 张 红, 李文建, 刘 兵

(中国科学院近代物理研究所, 甘肃 兰州 730000)

摘 要: 近年来辐射免疫学作为一门新兴学科进展迅速, 特别是在低剂量辐射兴奋效应研究方面有较大发展, 同时重离子辐射生物效应的研究在治疗肿瘤方面也有了明显进步。综述了国内、外辐射免疫学的现状, 其目的是寻找出一种综合疗法, 从而达到既可以较好的治疗肿瘤, 又对病人损伤较小的目的。

关键词: 辐射免疫; 重离子治疗肿瘤; 空间辐射

中图分类号: Q691 **文献标识码:** A

1 引言

近年来, 辐射免疫学作为一门新兴的学科越来越受到人们的关注, 随着分子生物学的发展, 辐射免疫学已进入了分子研究的阶段。一般认为小剂量照射刺激机体免疫功能, 中等以上剂量全身照射对机体体液和细胞免疫功能具有抑制作用。辐射治疗可以对肿瘤细胞产生生物效应和破坏作用, 但在杀死肿瘤的同时, 也会造成全身和局部的毒副反应。免疫治疗肿瘤是激发和增强机体的免疫功能, 以达到控制和杀灭肿瘤细胞的目的, 但只能清除少量的肿瘤细胞。本文综述了国内、外辐射免疫学的研究发展和现状, 试图寻求将两种方法有效结合的治疗方法, 从而达到既可以较好的治疗肿瘤, 又对病人正常组织的损伤降到最小的目的。

2 低剂量辐射的免疫兴奋效应

2.1 细胞免疫的低剂量辐射兴奋效应

体内免疫细胞的免疫反应是相互作用的, 各种免疫细胞存在协同反应, 如果照射一种免疫细胞, 会对其它的免疫细胞都有影响, 叫做旁观者效应。比如巨噬细胞一般处于静止状态, 当受到体内外因子刺激后活化, 功能明显增强。研究表明, T 淋巴细胞低剂量照射后功能激活可能受巨噬细胞变化的制约, 从细胞间协同关系的实验中发现受照射机体

的腹腔巨噬细胞和脾脏的贴壁细胞可增强分离的正常和受照射动物 T 细胞增殖反应^[1]。有人在人和鼠的 T 细胞中已发现 IL-12 对 CD28 和 B7 共刺激引起的 T 细胞增殖和细胞因子产生具有协同作用^[2]。

2.1.1 T 淋巴细胞的低剂量辐射兴奋效应

胸腺细胞在低剂量的 X 射线照射下, 可增强细胞表面分化抗原的表达。小剂量辐射可使某些共刺激分子的表达上调, 从而出现免疫兴奋效应。实验证明: 低剂量电离辐射能增强腹腔巨噬细胞 B7 分子、胸腺和脾细胞 CD28 的表达, 但降低 CTLA4 的表达, 而较高剂量电离辐射可显著增强胸腺和脾细胞 CTLA4 的表达^[3]。

用 γ 射线照射时, T 细胞对于 B 细胞来说, 耐受性较强, 可能是因为 T 淋巴细胞 DNA 的修复能力高于 B 淋巴细胞。小剂量辐射时, 仍能增强 T 细胞的表达。官宜兵等^[4]给予 T 细胞 100 R 以上的照射量照射后, T 细胞阳性率明显增加。如用 3 Gy γ 射线全身照射中国猕猴后, 能迅速清除外周血中的大多数淋巴细胞, 且对其他组织影响相对较小^[5]。

当用快中子照射时, 由于胸腺内的幼稚细胞较多, 对辐射具有非常高的敏感性, 耐受剂量较小。而对于髓质内的细胞来说, 成熟免疫细胞较多, 辐射的耐受性较强。而抑制性 T 细胞的辐射敏感性又高于辅助性 T 细胞^[6]。如用 2.3 Gy 的快中子照射小鼠后胸腺 Lyt + 2 和 L3T + 4 细胞百分率均下降。

收稿日期: 2004 - 10 - 25; 修改日期: 2004 - 12 - 28

* 基金项目: 中国科学院西部之光基金资助项目(XB040602); 中国科学院百人计划资助项目

作者简介: 谢 漪(1981-), 女(汉族), 河北石家庄人, 硕士研究生, 从事辐射免疫学研究; E-mail: xieyi@impcas.ac.cn

2.5 Gy 照射小鼠后 2—24 h, 利用光镜与电镜观察到具有典型凋亡特征的胸腺细胞^[7]。研究还发现, 0.5—50 Gy 的裂变中子照射小鼠均可引起胸腺细胞发生凋亡, 快中子对小鼠免疫组织损伤较重^[8]。

2.1.2 巨噬细胞的低剂量辐射兴奋效应

巨噬细胞的辐射耐受性较胸腺细胞强, 小剂量辐射也可出现免疫兴奋效应。如用小剂量 X 射线照射小鼠全身, 小鼠腹腔巨噬细胞 B7-2 和 B7-1 的表达均增强, 且在 0.075 Gy 附近出现峰值^[9]。在 0.075 Gy 时, 转录因子 NF- κ B 与基因转录启动部位控制序列的结合活性明显增强^[10]。即使较高剂量电离辐射后小鼠巨噬细胞 CuZnSODmRNA 活性也明显增强^[11]。

单核巨噬细胞 (M ϕ) 在机体免疫反应中, 既是免疫效应细胞, 又是免疫调节细胞, 对辐射较其他细胞更具抗性。低剂量照射时, 可使 M ϕ 呈激活状态, 但随着照射剂量的加大, M ϕ 呈抑制效应。因为照射剂量加大, 可直接损伤细胞、抑制某些酶的合成, 而产生抑制效应。如用⁶⁰Co γ 射线 (1 和 3 Gy) 照射小鼠后, 其腹腔 M ϕ 的吞噬与消化鸡红细胞功能增强, 溶酶体酶和三磷酸腺苷酶等含量增多。但当照射达 5 和 8 Gy 时, M ϕ 的吞噬能力下降, 各种酶含量亦下降^[12]。

2.1.3 天然杀伤细胞的低剂量辐射免疫兴奋效应

天然杀伤细胞 (NK) 是另一类免疫细胞, 辐射对 NK 活性的作用主要是影响 NK 细胞的杀伤能力, 而对其数量和存活力等影响较小。由于 NK 细胞多为成熟细胞, 具有较强的抗辐射性且不断更新, 所以小剂量辐射对 NK 细胞的影响不大, 大剂量辐射可影响其杀伤活力。闵 锐等^[13]的实验结果显示: NK 细胞的杀伤活力仅在 2 Gy 照射剂量范围内基本不变, 超过 2 Gy 时, 活性呈剂量依赖性下降。用 7 Gy γ 射线单次照射 F1 小鼠第 12 天后, 脾脏 NK 活性迅速降低, 并保持低水平至第 24 天^[14]。

2.2 体液免疫的低剂量辐射兴奋效应

一般来说 B 细胞的辐射敏感性较 T 细胞差。幼 B 淋巴细胞是辐射高敏感性群体, 而浆细胞对辐射有一定抗性, 然而在幼 B 淋巴细胞中也存在辐射抗性亚群。Durum^[15]以不同剂量 γ 射线照射小鼠后第 6 天, 发现 50 rad 照射即可使脾脏的 B 细胞存活数显著减少。用 25, 50, 100 和 400 rad 的⁶⁰Co γ 射线对

成年小鼠进行一次性全身照射, 小鼠 B 淋巴细胞在 PHA 和葡聚糖硫酸盐 (DS) 刺激下的转化受到抑制^[16]。3 Gy γ 射线照射后, B 细胞生存能力减少为 40%, 繁殖率为 70%, 如将剂量加倍, 仅仅只有 50% 的 B 细胞可继续繁殖^[17]。

2.3 细胞因子的低剂量辐射兴奋效应

低剂量辐射也可增强某些细胞因子和一些免疫细胞转录因子的分泌和表达, 促使细胞因子和免疫细胞转录因子与免疫细胞之间的相互作用和调节, 提高机体的免疫监视和反应能力。如巨噬细胞分泌 IL-1 增多, 而且还以自分泌方式对自身产生刺激作用, 并向胸腺细胞提供成熟信号, 使胸腺细胞 CSF 上升, CSF 又可作用于巨噬细胞, 促进其分泌活动。如小鼠经 7.5 cGy 的 X 射线全身照射后 9 h, 脾细胞 PFC 反应增强, 2 d 后 IL-2 分泌量高于对照组小鼠, 并随时间进一步上升。如用 2 Gy 照射刺激 EL-4 细胞, NF- κ Bp50/p65 活性也增强, 诱导 p50/p50 的转录抑制效应增强较 p50/p65 异源二聚体的活性增强更明显^[18]。

某些细胞因子及相关免疫因素在低剂量 γ 射线照射下的表达增加, 其机理是低剂量照射能促使辅助 T 细胞分泌 IL-2 和 INF- γ , 同时 IL-2 受体表达增多, 提高 NK 细胞的功能, 并协同 B 淋巴细胞, 促使抗体形成反应, 提高抗体的分泌。通过促进一些细胞因子的分泌, 可能是低剂量辐射增强免疫细胞反应的重要因素。如用极低剂量的 γ 射线慢性照射小鼠达 6.5 cGy 时, 发现脾细胞 PFC 反应增强^[19]。如用较高剂量的 γ 射线来照射 T 细胞, 可造成 T 细胞受体 β 的重排^[19]。但免疫球蛋白有较高的免疫耐受性, 用 50 kGy 的 γ 射线照射静脉内免疫球蛋白, 并没有造成任何的损伤, 而这对病毒来说是致死剂量^[20]。还有报道称, 用低剂量的 γ 射线照射 B 细胞, 不仅可诱导 CD23 的表达, 还可增加 CD23 表面 IL-4 的水平^[21]。用 0.5 Gy 的 γ 射线全身照射 IRC 小鼠 4—6 h 后, 依赖性细胞介导的细胞毒作用随 NK 细胞活性的增加而增加^[22]。

3 辐射免疫学未来可能的发展方向

3.1 重离子在辐射免疫学方面的研究

近年来, 重离子以其特有的 Bragg 峰特性在肿

瘤放疗领域得到迅速发展。重离子的 Bragg 峰能使高吸收剂量区集中于肿瘤部位,从而有效地保护周围的健康组织,且具有相对生物效应高和修复效率低等特点,在放疗上比较理想。有研究表明,重离子比常规辐射有更强的肿瘤细胞杀死效应,同时 Bragg 峰也带来更大的引起正常细胞畸变的危险。目前,重离子放疗最优化研究已成为当前重离子束治癌研究的热点,其目的是获得不同细胞系对不同离子、不同能量、不同剂量率和不同照射方式的放射生物效应的规律及其机理。如用 0—6 Gy 剂量范围内,重离子束 $^{12}\text{C}^{6+}$ 对 ^{60}Co γ 射线的相对生物效能在 178—419 之间,平均为 256,重离子束 $^{12}\text{C}^{6+}$ 比 ^{60}Co γ 射线有更高的生物学效应^[23, 24]。重离子由于精确度高和 Bragg 峰等自身的特点,现在多用于肿瘤的治疗和研究,而且德、日等国已将“重离子治癌”应用于临床。重离子辐射生物学研究目前主要集中在辐射对癌细胞 DNA 单链或双链的破坏,以及其修复能力和修复情况。关于重离子辐射在免疫方面的研究报道较少。但鉴于常规低剂量辐射对免疫细胞有促进作用,重离子也应有此作用。

3.2 航空领域的研究

有研究表明,用 42 mGy 的 ^{12}C 全身照射小鼠,6 h 后血液中的肾上腺素迅速增加,24 h 后开始减少,但 3 d 后,小鼠的肾上腺素和促肾上腺皮质激素(ACTH)又开始增加,而且血液中的 ACTH 的水平还会持续增加^[25]。在航空领域,现在主要是美国的 NASA 开展这方面的研究。现阶段,我国在航空领域中已经取得了长足的进步。对于太空来说,组成银河宇宙射线(GCR)的粒子中,98% 是质子及更重的离子,其中氦离子占 12%,其它重离子占 1%,而电子和正电子只有 2%。图 1 为 GCR 中各种元素的相对丰度与它们的权重丰度^[26]。在无屏蔽层防护的条件下,某些粒子的当量剂量占总当量剂量的 74%。在太空飞行中,宇航员将不可避免地受到 GCR 的低剂量辐射,所以,辐射免疫学在航空领域有着重大生物学意义和实用价值。

3.3 辐射免疫学的超敏效应

实验室中存在一种对低剂量辐射很敏感(LDHR)的现象,就是在照射剂量小于 1 Gy 时,细胞会出现大量死亡的现象,曲线的形状符合线性平方模型。

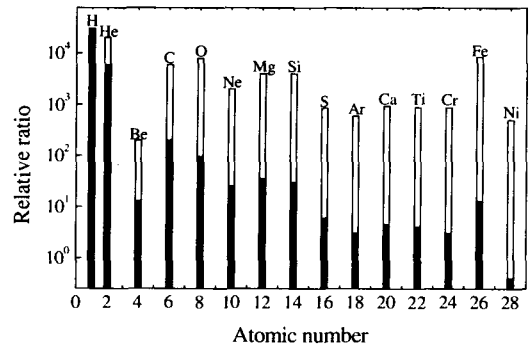


图 1 银河宇宙射线中各种元素的相对丰度(黑色部分)与它们的权重丰度(相对丰度 \times 带电荷平方数)(白色部分)

由于“超敏”现象发现较晚,所以我们关于它知道的并不是很多,一般认为在照射细胞或组织时,细胞的存活率在剂量小于 0.5 Gy,会下降的很快,到达一定的限度后,才会慢慢的有所回升^[27]。

现阶段,对于“超敏”的研究都集中在肿瘤细胞和正常组织细胞的存活率上^[28, 29],基本上没有涉及到免疫领域,所以它对免疫系统有哪些影响,可以说是空白。免疫系统接受“超敏”范围的辐射,是否有可能出现上述的现象,还有待研究。

4 结论

大量实验研究和人体的观察资料证明,低剂量辐射作用于哺乳动物和人体,可诱导适应性反应,增强免疫功能,提高抗癌能力,此三者是彼此联系的,可能是同一本质过程的三个侧面,三者的发生机理可能有着内在的联系。而高剂量辐射可使免疫细胞 DNA 双链断裂,抑制 DNA 合成和增加细胞膜通透性等,严重的甚至可直接杀死细胞。辐射对机体的影响,与射线的种类、剂量、照射方式、动物种属和动物个体的差异等有关。对于免疫细胞及其相关的因子和受体来说,不同细胞对辐射有不同的敏感性。所有免疫细胞在 0.5 Gy 的 X 射线照射后 24 h,最敏感的是 CD8 T 淋巴细胞,其次为 B 淋巴细胞、NK、CD4 淋巴细胞、粒细胞和单核细胞^[30]。

综上所述,随着辐射免疫学的发展,我们可以找出增强自身免疫的最佳剂量和免疫系统的最大耐受剂量,如果有可能的话,还可通过分子生物技术使机体的免疫能力大大提高,就有能在肿瘤的辐射治疗中,最大限度的减少对患者肌体的损伤,用较低的辐射剂量,达到最大的治疗效果,这在临床治

疗肿瘤中很有实用价值。

参 考 文 献:

- [1] 孙义敏, 刘树铮. 辐射研究与辐射工艺学报, 2000, **18**: 108.
- [2] Trinechier G. *Annu Rev Immunol*, 1995, **13**: 251.
- [3] 金顺子等. 中华放射医学与防护杂志, 2002, **22**(4): 256.
- [4] 官宜彬, 余世荣, 崔惠爽. 中华放射医学与防护杂志, 1983, **3**(4): 33.
- [5] 瞿冀琛, 沈振亚等. *Chin J Hemorrh*, 2002, **12**(4): 286.
- [6] 王宝勤, 熊景峰, 王 珏等. 1481 军事医学科学院院刊, 1998, **22**(1): 13.
- [7] 苑 宾, 孙建民, 侯春梅等. 1481 军事医学科学院院刊, 2000, **24**(3): 184.
- [8] 苑 宾, 李 梁, 薛文成等. 中华放射医学与防护杂志, 2000, **20**(2): 87.
- [9] 金顺子, 刘树铮. 白求恩医科大学学报, 2001, **27**(2): 111.
- [10] 金顺子, 刘晓冬, 刘树铮. 吉林大学学报(医学版), 2002, **28**(4): 335.
- [11] 金顺子, 何淑梅, 刘树铮. 辐射研究与辐射工艺学报, 2002, **20**(3): 210.
- [12] 张远强. 第四军医大学学报, 1989, **10**(3): 190.
- [13] 闵 锐, 程天民, 罗成基等. 辐射研究与辐射工艺学报, 1994, **12**(3): 189.
- [14] Hochman P S, Gustavo Gudkowicz, Jean Dausset. *Natl Cancer Inst*, 1978, **61**(1): 265.
- [15] Durum S K. *Int J Radia Biol*, 1978, **34**(1): 1.
- [16] 茅子均, 冯树一, 罗健君. 中华放射医学与防护杂志, 1982, **2**(5): 33.
- [17] Nancea C L, Shearer W T. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2004, **113**(2): 42.
- [18] 何淑杰, 金顺子, 刘树铮. 辐射防护, 2002, **22**(1): 20.
- [19] Cherie Martina, Jay Wayne, Anthony Bel, *et al.* *Immunology Letter*, 2003, **85**(3): 279.
- [20] Huan Trana, Kristina Marlowea, *et al.* *Biologicals*, 2004, **32**(2): 94.
- [21] Rho H S, Park S S, Lee C E. *J Biochem Mol Biol*, 2004, **37**(4): 507.
- [22] Kojima S, Nakayama K, Ishida H. *J Radiat Res*, 2004, **45**(1): 33.
- [23] 雷苏文, 苏 旭, 李文建等. 中华放射医学与防护杂志, 2003, **133**(3): 151.
- [24] 李文建, 郭红云等. 原子核物理评论, 2003, **20**(4): 281.
- [25] Lebaron-Jacobsa L, Wysockia J, *et al.* *Advances in Space Research*, 2003, **31**(1): 113.
- [26] 杨垂绪, 梅曼彤. 太空放射生物学. 广州: 中山大学出版社, 1995, 11.
- [27] Joiner M C, Marples B, Lambin P. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, **49**: 379.
- [28] Jackie Harney, Susan C, Nihal Shah M D, *et al.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, **59**(4): 1 190.
- [29] Jackie Harney, Nihal Shah A, Susan Short, *et al.* *Radiotherapy and Oncology*, 2004, **70**(3): 319.
- [30] Crolmpton N E A, Pzshahin M. *Radiation Res*, 1997, **147**: 53.

Development of Radiation Immunology*

XIE Yi, DANG Bing-rong, BING Tao, ZHANG Hong, LI Wen-jian, LIU Bing

(*Institute of Modern Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China*)

Abstract: Radiation immunology as a new subject has made a great progress in recent years, especially in the radiation hormesis. At the same time, the research of radiobiological effect on heavy ions has played an important role in the cancer therapy, especially on the radiation immunology of heavy ions in the outer space. In this review, we summarized the status and development of radiation-immunology, and try to find out some better ways which can increase efficient killing on tumours, but reduce the damages on normal tissues.

Key words: irradiation immunology; heavy ion tumour treatment; space irradiation

* **Foundation item:** Western Talent Program of Chinese Academy of Sciences(XB040602); One Hundred Talents Project of Chinese Academy of Sciences