

低剂量辐射对脐血细胞因子表达的影响

蔡伟波¹ 邹正辉² 裘建民⁴ 杨淑贤^{1a} 徐美娟^{1a} 张钰英^{1a} 苏燎原³

¹ (苏州市第二人民医院血液科 妇产科^{1a} 苏州 215002)

² (苏州大学第二附属医院血液科 苏州 215003)

³ (苏州大学核医学院放射生物室 苏州 215006)

⁴ (苏州市第四人民医院核医学科 苏州 215007)

摘要 探讨低剂量辐射(LDR)对脐血细胞因子表达的刺激效应。以²²⁶Ra 射线作为辐射源,以5cGy 作为刺激量,用放射免疫方法(RIA)检测脐血血浆中白介素2(IL-2)、白介素8(IL-8)、红细胞生长素(EPO)及超氧化物歧化酶-1(SOD-1)的活性水平。经过5cGy 刺激1h后,脐血血浆中IL-2、IL-8、EPO及SOD-1活性水平均上调,与0cGy 比较均有显著性差别($p < 0.05$)。其中,EPO具有非常显著差别($p < 0.01$)。5cGy LDR对脐血IL-2、IL-8、EPO及SOD-1活性具有刺激效应。

关键词 低剂量辐射, 刺激效应, 脐血, 细胞因子

中图分类号 R144.1, R331.1

已知低剂量辐射(LDR)可引起兴奋效应(Hormesis)^[1,2],此兴奋效应对人类是有益的。经过LDR成功诱导了小鼠脾细胞蛋白代谢产物^[3]。经过实验证明,LDR可以激活人外周血T、B和NK细胞^[4]。经过LDR后,尤其是经5cGy LDR后,用放射性同位素标记方法观察到脐血T淋巴细胞的DNA、RNA及蛋白质的合成能力明显增强,这说明脐血已被激活。由于细胞产生的细胞因子是细胞功能的体现,对激活后脐血的细胞因子水平的观察研究,不仅可进一步证明脐血是否已被激活,同时还可通过研究激活脐血的细胞因子,阐述其被激活后的可能生物学特性及其临床意义。有人做过用IL-2作刺激剂^[5-7],用于激活小鼠骨髓细胞及脐血单个核细胞,证明细胞被激活,抗肿瘤作用增强,造血功能不受影响,但激活后细胞因子表达未见报道。本研究利用放射免疫方法(RIA)检测了脐血在LDR后血浆中的EPO(红细胞生长素)、SOD-1(超氧化物歧化酶⁻¹)、IL-2(白介素2)及IL-8(白介素8)水平。

1 材料和方法

1.1 脐血来源

在无茵条件下,用肝素抗凝(15U/mL)采集健康足月胎儿脐静脉血10mL。(由苏州市第二人民医院产房提供)。

院产房提供)。

1.2 方法

取0.3mL新鲜脐血加入2mL含PHA(5mg/L)的RPMI 1640培养液以²²⁶Ra 射线为照射源,用5cGy作为照射剂量对此样品进行照射,每个剂量点设平行样本3个,同时设0 cGy组作为对照组。照射后1h进行血浆分离,置-80 低温冰箱中。第2天用放射免疫法测量IL-2、EPO、IL-8(试剂盒购自北京东雅生物技术研究所)及SOD-1(试剂盒购自上海放射免疫分析技术研究所)。

1.3 统计学处理

数据采用t检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

1.4 效应分数(Ef)

Ef 计算为 $Ef = (\text{照射组水平} - \text{对照组水平}) / \text{对照组水平}$ 。

2 结果

(1)经5cGy剂量刺激后1h,用RIA检测脐血血浆(CBp)中IL-2及IL-8含量的变化见表1。

从表1中可以看出,未照射组(0 cGy组)IL-2和IL-8水平均低于5cGy组,且具有显著性, $p <$

苏州市归国留学人员科技活动项目资助

第一作者:蔡伟波,男,1961年5月出生,1983年毕业于苏州医学院,现从事血液肿瘤专业,副主任医师,副教授

收稿日期:初稿 2002-06-21,修回 2002-09-02

0.05, Ef 值: IL-2 为 0.48, IL-8 为 0.54。

Tab.1 The effect of 5cGy on the IL-2 and IL-8 expression of UCB ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Dose/cGy	IL-2/ng mL ⁻¹	IL-8/ng mL ⁻¹
0	1.76 ± 0.31	0.13 ± 0.05
5	2.61 ± 0.82 ⁽¹⁾	0.20 ± 0.09 ⁽¹⁾

⁽¹⁾p < 0.05

(2) 经 5cGy 剂量刺激后 1h, 用 RIA 检测脐血 CBp 中 EPO 及 SOD-1 含量的变化见表 2。

从表 2 中可以看出, 5cGy 照射组 EPO 和 SOD-1 水平均高于对照组(0cGy 组), 且具有显著性。Ef 值: EPO 为 0.39, SOD-1 为 0.49。

Tab.2 The effect of 5cGy on EPO and SOD-1 expression of UCB ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Dose/cGy	EPO/ng mL ⁻¹	SOD-1/ng mL ⁻¹
0	0.95 ± 0.38	651.78 ± 303.80
5	1.42 ± 0.43 ⁽¹⁾	902.58 ± 342.80 ⁽²⁾

⁽¹⁾p < 0.01, ⁽²⁾p < 0.05

3 讨论

从结果中可以看出, 经 5cGy 刺激后 1h, 脐血血浆中 IL-2 和 IL-8 活性均高于对照组(0cGy 组), 且具有显著性(p < 0.05)。IL-2, 即 T 细胞生长因子, 是 Th₁ 从 G₁ 期进入 S 期产生的, 是在 T 细胞被抗原活化后才转录合成和分泌的细胞因子, 其靶细胞有 T 细胞、NK 细胞和 B 细胞, 参于调节淋巴细胞的活化、生长、分化和细胞因子产生。经 5cGy 刺激后, IL-2 活性增强, 说明 T 淋巴细胞合成能力增强, 这与 DNA、RNA 及蛋白质合成增加是一致的, 进一步证明了 LDR 的刺激效应。由此推断, 激活后的脐血免疫能力增强, 抗肿瘤作用增强, 急性移植物抗宿主病(GVHD)反应也可能增强。IL-8 主要来源于抗活化的 T 细胞、单核吞噬细胞、内皮细胞或纤维细胞, 上皮细胞及血小板主要参与炎症反应, IL-8 在 LDR 刺激后活性增强, 同样说明脐血 T 细胞被激活, 由此推断激活的脐血抗炎能力可能增强。

IL-2 是主要的 T 细胞生长因子, 一般在 T 细胞被激活的早期就可产生, 24h 达到峰值^[8], 大约 96h 后, IL-10 可达峰值。本结果在 LDR 5cGy 刺激后 1h, Ef 值 IL-2 和 IL-8 分别为 0.48 和 0.54。说明在此条件下, 平均可上调 50%。在较强的抗原刺激作用下, 如交连 aCD₃(anti-CD₃)和 aCD₂₈, 冰冻和异种抗原, 其峰值可达到或超过成人水平^[9-11], 并可激发

Th₁ 和 CTL 应答, 引起免疫应答, 达到免疫防护作用。但不是所有的抗原其刺激都能上调 CB(脐血)的 IL-2, Hassan 等^[12]用 aCD₂+aCD₂₈ ± PMA (Phorbol-12-myristate-12-acetate, 付波醇脂)分别刺激从 CB 和 PB(外周血)中分离得到的 CD₄⁺CD₄₅RA⁺ 细胞, 结果前者不产生 IL-2, 而后者则产生 IL-2, 其原因可能是 CB 中 CD₄⁺CD₄₅RA⁺ 细胞更为年轻。细胞越年轻, 其可塑性也越大, 这也是 CB 前景被看好的主要原因。

从结果中还可看出, 经 5cGy 刺激后 1h, 脐血血浆中 EPO 和 SOD-1 活性均高于对照组(0cGy), 且具有非常显著性(p < 0.01 和 p < 0.05)。EPO 主要由肾脏产生, 分布在红细胞系统, 具有促进骨髓中早期红细胞系统分化成熟作用。SOD-1 主要分布在红细胞系统中, 有清除体内自由基、抗衰老、防癌变的作用。经 5cGy 刺激后 1h, EPO 和 SOD-1 活性均上调, Ef 分别为 0.49 和 0.39, 上调率均在 50%左右, 与 IL-2 和 IL-8 近似, 这是否意味着红细胞系统同时也被激活了呢? 但这似乎是很难想象。众所周知, 成熟红细胞是没有细胞核成份的, 不再具有合成的能力, 那么上调部分的 EPO 和 SOD-1 从那里来的呢? 本实验是全脐血培养并受 LDR 刺激, EPO 和 SOD-1 是否来源于淋巴细胞呢? 由于脐血较年轻, 其红细胞也较年轻, 外周血有形成份较丰富, 分类中可见到形态不典型的较早期原幼细胞约 3.8%, 各阶段典型原幼细胞约 12.23%^[13], 脐血中网织红细胞比例也较高, 高出成人外周血 2—3 倍, 且含幼稚型网织红细胞较多, 比例达 67%。这些未成熟早期细胞和网织红细胞是否具有合成、分泌 EPO 和 SOD-1 的能力呢? 以上问题均有待于将来进一步证明, 这方面的工作尚未见有报道。

本实验经 5cGy 刺激后 1h, 脐血血浆中 IL-2、IL-8、EPO 和 SOD-1 活性均增加了, 平均上调 50%, Ef 波动在 0.5 上下, 因此, 激活后的脐血用于临床, 无论是在免疫力和抗肿瘤方面, 还是在刺激造血、抗衰老方面, 均可能优于活化前的脐血。

参考文献

- 1 Luchey T D. Hormesis with Ionizing Radiation. Boca Raten, F L, CRC Press:, 1980
- 2 Luchey T D. Health Phys, 1982, 43(6): 771-776
- 3 沈伟, 苏燎原. 辐射研究与辐射工艺学报, 2001, 19(1): 53-58
SHEN W, SU L Y. J Radiat Res Radiat Process, 2001, 19(1): 53-58
- 4 苏燎原. 辐射研究与辐射工艺学报, 2001, 19(3): 169

- 176
SU L Y. J Radiat Res Radiat Process, 2001, 19(3): 169- 176
- 5 Agah R, Malloy B, Kerner Met al. J Immunol, 1989, 143(9): 3093-3099
- 6 Agah R, Malloy B, Kerner Met al. Cancer Res, 1989, 49(21): 5959-5963
- 7 师晓东, 于载冻, 马瑞英. 中华儿科杂志, 1997, 35(5): 229-232
SHI X D, YU Z L, MA R Y. J Chinese Pediatrics, 1997, 35(5): 229-232
- 8 Cohen S B, Parry S L, Feldmann Met al. J Immunol, 1997, 158(12): 5596-5602
- 9 Adkins B, Hamilton K. J Immunol, 1992, 149(11): 3448-3455
- 10 Katamura K, Tabata Y, Oshima Y et al. Int Arch Allergy Immunol, 1995, 106(2): 101-106
- 11 Adkins B, Hamilton K, Ghanei A. J Immunol, 1994, 153(8): 3378-3385
- 12 Hassan J, Reen D. Immunology, 1997, 90(3): 397-401
- 13 杜丽娟, 瞿文, 宋文秀等. 中国肿瘤临床, 1998, 90(3): 601-604
DU L J, QU W, SONG W X et al. J Chinese Clin Onco, 1998, 90(3): 601-604

HORMESIS OF LOW DOSE RADIATION ON THE EXPRESSION OF CYTOKINES IN UMBILICAL CORD BLOOD

CAI Weibo¹ ZOU Zhenghui² Qiu Jianmin⁴ Yang Shuxian^{1a} Xu Meijuan^{1a}
ZHANG Yuying^{1a} Su Liaoyuan³

¹ (Suzhou No.2 People's Hospital, Department of Hematology, Department of Gynaecology and Obstetrics^{1a} Suzhou 215002)

²(The No.2 Affiliated Hospital, Department of Hematology, Soochow University, Suzhou 215003)

³(Nuclear Medical College, Department of Radiation Biology, Soochow University, Suzhou 215006)

⁴(Suzhou No.4 People's Hospital, Department of Nuclear Medicine Suzhou 215007)

ABSTRACT The paper studies hormesis of low dose radiation (LDR) in the expression of cytokines in umbilical cord blood (UCB). 1h after irradiation of UCB with 5cGy of ²²⁶Ra α -rays, the levels of IL-2, IL-8 EPO and SOD-1 were determined by radioimmunoassay (RIA). Compared with the control (0Gy), the levels of all the assayed cytokines in the irradiated samples were up-regulated, with significant differences for IL-2, IL-8 and SOD-1 ($p < 0.05$) and very significant difference for EPO ($p < 0.01$). LDR with ²²⁶Ra α -rays could induce hormesis as to the expression of IL-2, IL-8, EPO and SOD-1 in UCB.

KEYWORDS Low dose radiation, Hormesis, Umbilical cord blood, Cytokines

CLC R 144.1, R331.1