

低剂量辐射抑制辐射诱发小鼠胸腺淋巴瘤的免疫学机制

李秀娟 杨 英 李修义 刘树铮

(白求恩医科大学卫生部放射生物重点实验室 长春 130021)

摘要 为探讨低剂量辐射对高剂量辐射诱发小鼠胸腺淋巴瘤抑制作用的免疫学机制,采用 4 次 1.75GyX 射线全身照射 C57BL/6J 小鼠诱发胸腺淋巴瘤模型,检测不同辐射剂量后 1 个月小鼠脾脏 NK 细胞毒活性及其 IL-2 和 γ -IFN 分泌活性,腹腔巨噬细胞吞噬功能及其 TNF- α 分泌活性。结果显示,每次 1.75Gy 照射前 12h 接受 75mGy 照射小鼠,上述免疫功能均比单纯 1.75Gy 照射组增强,且接近假照射组小鼠。提示低剂量辐射抑制高剂量辐射诱发胸腺淋巴瘤可能与低剂量辐射诱导的适应性反应,减轻高剂量辐射对机体免疫功能的损伤有关。

关键词 低剂量辐射,高剂量辐射,胸腺淋巴瘤,免疫功能

近年来许多学者在低剂量免疫刺激效应理论基础上对其抑瘤作用进行了探讨。作者曾观察到低剂量辐射(LDR)对高剂量辐射(HDR)诱发小鼠胸腺淋巴瘤(TL)有抑制作用^[1]。本实验通过观察 LDR 对接受 HDR 照射小鼠的免疫功能影响,探讨 LDR 对 HDR 诱发 TL 抑制作用的免疫学机制,为 LDR 诱导的适应性反应,增强免疫功能和提高抗癌能力三者间的联系提供实验依据。

1 材 料 和 方 法

1.1 动物分组

C57BL/6J 纯系小鼠,体重 16 ± 2 g,购自白求恩医大实验动物部。随机分成 4 组,每组 12 只:假照射组,单纯 75mGy 照射组,单纯 1.75Gy 照射组和 75mGy 后 12h 接受 1.75Gy 照射组。上述各组每周照射 1 次,共 4 次。末次照后 1 个月检测免疫学指标。

1.2 照射条件

按文献[1]方法,单次低剂量全身 X 线照射 75mGy,剂量率 12.5mGy/min。单次高剂量全身 X 线照射 1.75Gy,剂量率 0.287Gy/min。

1.3 免疫学指标

1.3.1 NK 细胞毒活性检测 $^3\text{H-TdR}$ 释放法^[2]。

1.3.2 IL-2 分泌活性测定 ConA 诱导的淋巴母细胞增殖分析法^[3]。

1.3.3 γ -IFN 分泌活性测定 结晶紫染色法^[4]。

1.3.4 腹腔巨噬细胞吞噬率和吞噬指数测定 吞噬酵母颗粒法^[5]。

1.3.5 TNF- α 分泌活性测定 L929 体外杀伤法^[4]。

国家自然科学基金资助项目(59670190)

收稿日期:初稿 1998-11-11,修回 1999-02-10

2 结 果

2.1 NK 细胞毒活性

由表 1 可见, 单纯 75mGy 照射组 NK 细胞毒活性较假照射组有增高趋势, 单纯 1.75Gy 照射组显著低于假照射组 ($p < 0.01$)。而每次 1.75Gy 照射前 12h 接受 75mGy 照射组 NK 细胞毒活性接近假照射组, 与单纯 1.75Gy 照射组比较差异显著 ($p < 0.01$)。

Tab. 1 Changes in cytotoxic activity of splenic NK in mice one month after irradiation ($\bar{x} \pm s, n=12$)

Radiation dose	Cytotoxic activity/%
Sham-irrad	0.644±0.19
75mGy×4	0.75±0.11
1.75Gy×4	0.41±0.18 ⁽¹⁾
(75mGy-12h-1.75Gy)×4	0.60±0.14 ⁽²⁾

⁽¹⁾ $p < 0.01$ vs Sham-irrad, ⁽²⁾ $p < 0.01$ vs 1.75Gy

2.2 脾 IL-2 和 γ -IFN 及腹腔巨噬细胞 TNF- α 分泌活性

单纯 75mGy 照射组脾细胞分泌的 IL-2 和 γ -IFN 及腹腔巨噬细胞分泌的 TNF- α 均较假照射组有增高趋势, 单纯 1.75Gy 照射组显著低于假照射组 ($p < 0.01$, $p < 0.001$ 和 $p < 0.05$)。而每次 1.75Gy 照射前 12h 接受 75mGy 照射组 IL-2, γ -IFN 及 TNF- α 的产生较单纯 1.75Gy 照射组高, 有统计学差异, $p < 0.05$ 和 $p < 0.01$, (见表 2)。

Tab. 2 Changes in secretion activity of splenic IL-2, γ -IFN and peritoneal Macrophage TNF- α in mice one month after irradiation

Radiation dose	Secretion activity		
	IL-2/counts·min ⁻¹	γ -IFN(OD)	TNF- α /% of cell death
Sham-irrad	1925.4±734.2	1.28±0.12	0.67±0.10
75mGy×4	2293.2±877.5	1.30±0.16	0.71±0.07
1.75Gy×4	1081.8±208.5 ⁽²⁾	0.96±0.14 ⁽³⁾	0.43±0.17 ⁽¹⁾
(75mGy-12h-1.75Gy)×4	1499.3±446.5 ⁽⁴⁾	1.21±0.15 ⁽⁵⁾	0.66±0.12 ⁽⁴⁾

$\bar{x} \pm s, n=12$, ⁽¹⁾ $p < 0.05$ ⁽²⁾ $p < 0.01$ ⁽³⁾ $p < 0.001$ vs Sham-irrad, ⁽⁴⁾ $p < 0.05$ ⁽⁵⁾ $p < 0.01$ vs 1.75Gy

2.3 腹腔巨噬细胞吞噬率和吞噬指数

由表 3 可见, 单纯 75mGy 照射组腹腔巨噬细胞吞噬率和吞噬指数均高于假照射组, 吞噬指数有统计学差异 ($p < 0.05$), 单纯 1.75Gy 照射组腹腔巨噬细胞吞噬率和吞噬指数均低于假照射组, 吞噬率有统计学差异 ($p < 0.05$)。而每次 1.75Gy 照射前 12h 接受 75mGy 照射组吞噬率和吞噬指数均高于单纯 1.75Gy 照射组 ($p < 0.05$)。

Tab. 3 Changes in phagocytosis of peritoneal macrophage in mice one month after irradiation

Radiation dose	Phagocytosis	
	Ratio/%	Index
Sham-irrad	0.73±0.06	2.15±0.57
75mGy×4	0.82±0.11	3.50±1.00 ⁽¹⁾
1.75Gy×4	0.63±0.09 ⁽¹⁾	2.09±0.36
(75mGy-12h-1.75Gy)×4	0.79±0.13 ⁽²⁾	3.18±0.96 ⁽²⁾

$\bar{x} \pm s, n=12$, ⁽¹⁾ $p < 0.05$ vs Sham-irrad, ⁽²⁾ $p < 0.05$ vs 1.75Gy

3 讨 论

免疫系统对肿瘤的防御和监视是哺乳动物和人体防卫机能的重要组成部分,所以 LDR 诱导的免疫功能增强及适应性反应对肿瘤的影响引起有关学者的关注。作者曾观察到 4 次 1.75GyX 线全身照射 C57BL/6J 小鼠,照后 6 个月 TL 的发生率为 46.6%,而每次 1.75Gy 照射前 6h 或 12h 给予 75mGy 全身照射,TL 发生率降至 15.1%和 17.6%^[1],说明 LDR 可抑制辐射诱发 TL。提示 LDR 的免疫增强效应及其诱导的适应性反应具有重要的生物学意义。但其抑制机制国内外尚未见报道。本研究从免疫学角度探讨了 LDR 抑制辐射诱发 TL 的可能机制。本实验采用小鼠每次 1.75Gy 照射前 12h 接受 75mGy 照射,共照 4 次的方法,末次照后 1 个月观察受照小鼠脾 NK 活性及其 IL-2, γ -IFN 分泌活性,巨噬细胞吞噬功能及其 TNF- α 分泌活性,结果发现每次 1.75Gy 照射前 12h 接受 75mGy 照射小鼠,上述指标均较单纯 1.75Gy 照射组明显升高,且接近假照射组(见表 1~3),提示 75mGy 抑制辐射诱发 TL 可能是其减轻对免疫功能损伤,使机体保持近似正常的抗肿瘤能力。而机体抗肿瘤能力与免疫活性细胞和细胞因子网络的肿瘤杀伤作用有关。NK 对肿瘤细胞有直接杀伤作用,其又可调节骨髓干细胞,胸腺细胞和 B 淋巴细胞的分化,分泌 IL-1, IL-2, α -IFN, γ -IFN 等因子,而 IL-2, γ -IFN 又可增强 NK 活性,形成 IL-2, γ -IFN 和 NK 免疫网络。巨噬细胞富含于组织,对实体瘤的杀伤作用明显,其又可分泌 TNF- α , 直接或间接杀伤肿瘤细胞。所以, LDR 可能通过维持机体较强的 NK 活性·巨噬细胞吞噬功能和 TNF- α 的分泌活性以及 IL-2- γ -IFN-NK 免疫网络的激活,使照射后 1 个月产生的 TL 前期细胞^[6]在形成实体瘤之前被免疫系统清除,从而使受高剂量照射小鼠 TL 发生频率减少。已有资料表明,4 次 1.75Gy 照射后腹腔注射 TNF- α 和 γ -IFN 的小鼠胸腺内 TL 前期细胞数与单纯照射小鼠比较明显减少,TL 发生率由单纯照射组的 90/%降至 12/%和 30/%^[7]。另外, LDR 抑制辐射诱发 TL 的机制还可能与 LDR 防止或减少 HDR 的诱变作用有关,作者正在研究之中。总之, LDR 抑制辐射诱发 TL, 可能与其诱导的适应性反应,减轻 HDR 对免疫功能的损伤,使机体保持较强的抗肿瘤形成能力有关。本研究可能为辐射流行病学调查发现的高本底地区居民癌症发生率降低的现象提供科学解释^[8],对预防放疗后诱发肿瘤的研究可能具有临床意义。

参 考 文 献

- 1 李修义,李秀娟,张英等.中国学术期刊文摘(科技快报),1998,4(11):1406~1407
- 2 谢琪,吴厚生,范行义等.上海免疫学杂志,1987,7(6):351~354
- 3 王兴林,高良恕,李求是等.中国免疫学杂志,1989,5(2):166~169
- 4 龚守良.实用基础医学实验技术.吉林科学出版社,199,192~193
- 5 孙义敏,田梅,李章等.白求恩医科大学学报,1998,24(3):257~258
- 6 Boniver J, Huanblet C, Rongy A M *et al.* In vivo, 1990, 4(1):41~45
- 7 Boniver J, Huonblet C, Delvenne P *et al.* Leukemia, 1992, 6(suppl) 3:83~84
- 8 刘树铮.国外医学 *cdot* 放射医学核医学分册, 1996, 20(5):219~223

IMMUNOLOGIC MECHANISM OF THE SUPPRESSIVE EFFECT OF LOW DOSE RADIATION ON THYMIC LYMPHOMA INDUCED BY RADIATION

LI Xiujuan YANG Ying LI Xiuyi LIU Shuzheng

(The MH Radiobiology Research Unit, Norman Bethune University of Medical Sciences,
Changchun 130021)

ABSTRACT To study immunologic mechanism of the suppressive effect of low dose radiation(LDR) on thymic lymphoma(TL) induced by high dose radiation(HDR). We adopted the model that C57BL/6J mice were administered whole body irradiation with 1.75Gy X-rays one time every week for 4 weeks to induce TL. It was examined that splenic NK cytotoxic activity, IL-2 and γ -IFN secretion activity, peritoneal macrophagic phagocytosis and its TNF- α secretion activity in mice with different dose 1 month after irradiation. The results showed that all the immunologic functions mentioned above in mice given 75mGy 12h before 1.75Gy every time were higher than that in mice given only 1.75Gy, and approached to the sham-irradiation mice. It suggested that the suppressive effect of LDR on TL induced by HDR may be related to the adaptive response induced by LDR and decreasing immunological functions damage caused by HDR.

KEYWORDS Low dose radiation, High dose radiation, Thymic lymphoma, Immunological functions