

重组人 IL-11 对中子照射小鼠骨髓损伤防治 作用及机制研究

韩瑞刚¹ 彭瑞云¹ 高亚兵¹ 王瑞娟¹ 付凯飞¹ 马俊杰¹
陈建魁² 胡文华¹ 董波¹ 王晓民¹

¹ (军事医学科学院放射与辐射医学研究所 北京 100850)

² (军事医学科学院附属医院 北京 100850)

摘要 探讨了致死性中子辐射后重组人白介素 11 (Recombinant human interleukin-11, rhIL-11) 对小鼠骨髓损伤的防治作用及其机制。采用二级雄性 BALB/c 小鼠 96 只, 分别于 4.0 Gy 中子全身照射前 3 d 或后 3 d 皮下注射 rhIL-11, 于照射后 6 h、1 d 和 2 d 活杀取材, 计数外周血和骨髓有核细胞。采用核仁组成区嗜银蛋白 (Argyrophilic of Nucleolar organizer regions, AgNOR) 染色检测骨髓细胞核嗜银蛋白含量、流式细胞术和 DNA 凝胶电泳检测骨髓细胞凋亡、免疫组化染色检测 IL-11 受体 α 及 gp 130 的表达。结果表明, 照射前应用 IL-11 对 4.0 Gy 中子, 照射后小鼠外周血白细胞和血小板降低有一定抑制作用, 而照射后应用 IL-11 则对白细胞、红细胞、血小板以及骨髓有核细胞降低均有一定抑制作用; 照射前及照射后用药组对细胞凋亡未见明显影响, 而与单纯对照组比较, 用药组、AgNOR 含量增多, IL-11R α 及 gp130 表达均明显增强。说明 IL-11 可能通过受体 α 及 gp130 信号通路, 促进损伤后造血功能恢复, 从而发挥其对骨髓辐射损伤的防治作用。

关键词 中子, 骨髓, IL-11, 防治, IL-11 受体

中图分类号 R818.05, R818.74, R852.7

一定剂量中子辐射后, 动物骨髓内仍残留少量造血干细胞, 它们是造血损伤后恢复的基础。细胞因子在造血损伤恢复过程中发挥重要作用。IL-11 可以刺激早期造血干/祖细胞增殖, 是一种多潜能、多系造血促进因子^[1]。为了探讨 IL-11 对致死剂量中子辐射小鼠造血损伤的防治作用及其机制, 本工作利用 4.0 Gy 中子照射小鼠建立了极重度骨髓型急性放射病模型。研究中子辐射损伤后重组人 IL-11 (rhIL-11) 对小鼠骨髓造血细胞增殖与凋亡方面的影响, IL-11 受体 α 及 gp130 蛋白的表达变化, 以期为中子辐射损伤的防治提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物分组与照射方法

雄性 BALB/c 小鼠 96 只, 体重 (20±2) g, 随机分为正常对照组 (Normal 12 只)、单纯照射组 (Radiation 28 只)、照射前给药组 (IL-11+BR 28 只) 和照射后给药组 (IL-11+AR 28 只)。

动物照射采用清华大学核能技术研究院核反应堆裂变中子源 (90% 中子) 全身一次照射, 中子能量 5.0 MeV, 照射距离 4 m, 照射剂量率为 39.69 cGy/min, 照射剂量为 4.0 Gy, 反应堆功率为 50 kW。

1.2 给药方法

rhIL-11 为白色粉剂, 3 mg/支, 购自杭州九源基因工程有限公司。给药剂量为 600 μ g/kg/d, 给药前用无血清 DMEM (Dulbecco's minimum essential medium, 最低必需培养液) 稀释至 60 μ g/mL。照射前给药组于照射前 3 d (包括照射当天) 给药, 每次皮下注射 0.2 mL, 连续 3 d; 照射后给药组于照射当天开始给药, 皮下注射 0.2 mL, 连续 3 d; 照射对照组小鼠注射等量生理盐水。

1.3 外周血细胞计数

动物于照射后 6 h, 1 d 和 2 d 眼眶采血, 应用 Sysmex KX-21 血细胞分析仪进行外周血白细胞、红

全军“十五”指令性课题 (01L019)、国家自然科学基金 (30370438) 资助

第一作者: 韩瑞刚, 男, 1975 年 3 月出生, 1997 年毕业于北京协和医科大学, 现为军事医学科学院实验病理专业硕士研究生
通讯联系人: 彭瑞云

收稿日期: 初稿 2005-08-26, 修回 2005-10-10

细胞和血小板计数。

1.4 病理学检查

于上述时间点活杀动物,取腰段骨髓入 Helly's 液(重铬酸钾 2.5 g 升汞 5.0 g 蒸馏水 100 mL,用前临时加入甲醛 5 mL)固定、脱钙,制作石蜡切片,HE 染色进行光镜观察。

1.5 骨髓有核细胞(BMNC)计数

左股骨骨髓用生理盐水冲出,Tris-NH₄Cl 裂解红细胞后,用白细胞计数板在显微镜下计数骨髓有核细胞。按下列公式计算:细胞数/毫升原液=(4 大格细胞总数/4)×10,000×稀释倍数。

1.6 流式细胞术

Annexin V 细胞凋亡检测试剂盒为北京宝赛生物技术公司产品,按试剂盒说明书操作,骨髓细胞经 Annexin V 及 PI 双染,采用荧光激发细胞分选(Fluorescence-activated cell sorting, FACS) Calibur 型流式细胞仪检测造血细胞凋亡率。

1.7 骨髓造血细胞 DNA 提取及凝胶电泳^[2]

将骨髓细胞去红细胞后裂解细胞,酚和氯仿抽提,乙醇沉淀后 TE 缓冲液溶解,取 2 μg DNA 入 1%琼脂糖凝胶电泳,紫外灯下观察并照相。

1.8 核仁组成区嗜银蛋白染色(AgNOR 染色)

骨髓涂片经缓冲甲醛丙酮固定液(Buffer formaldehyde acetone, BFA)液(100 mL 固定液含 20 mg Na₂HPO₄, 100 mg KH₂PO₄, 45 mmL 丙酮, 25 mL 甲醛, 30 mL 蒸馏水)固定后,乙醇脱水,AgNO₃ 工作液(50%硝酸银液和 2%明胶甲酸液 2:1 混合)染色 30 min(镜下控制),脱水,透明;中型树脂封片。细胞核及胞质为淡黄色,AgNOR 呈棕黑色颗粒状。

1.9 免疫组化染色(LSAB 法)

1.9.1 试剂来源 兔抗 IL-11R α 和 gp130 为 Santa Cruz 公司产品;Bio-羊抗兔 IgG、碱性磷酸酶标记的抗生蛋白链菌素(AP-SA)为北京中山公司产品;坚固红及其底物缓冲液购自北京天象邦定公司。

1.9.2 染色步骤 骨髓细胞涂片染色参照梁英杰^[3]等方法并进行改进。三抗用 AP-SA(1:1000)代替 HRP-SA,底物用坚固红代替 3,3-二氨基联苯胺(3,3-diaminobenzidine, DAB),苏木素复染胞核,

甘油明胶封片。用 Tris-盐酸缓冲液(Tris-hydrochloric acid buffer solution, TBS)代替一抗作为阴性对照。阳性结果为玫瑰红色,位于细胞浆内,胞核复染呈蓝色。

1.9.3 图像分析及定量方法 取 IL-11R α 及 gp130 免疫组化染色切片,在光镜 10×40 倍视野下,采用 CMIAS 系列多功能真彩色病理图像分析系统,检测小鼠骨髓细胞核 AgNOR 数密度(嗜银蛋白数量/视野内胞核面积)和面密度(嗜银蛋白面积/视野内胞核面积)以及造血细胞 IL-11R α 及 gp130 的平均光密度(Mean Optical Density, MOD)和积分光密度(Integral optical density, IOD),每组涂片随机选取 10 个视野。

1.10 统计学处理

文中数据以均数和标准差($\bar{x} \pm s$)表示。采用 SPSS11.0 软件进行 One-Way ANOVA 方差分析。与正常对照组比较,⁽¹⁾示 $p < 0.05$,⁽²⁾示 $p < 0.01$ 。与单纯照射组相比较,⁽³⁾示 $p < 0.05$;⁽⁴⁾示 $p < 0.01$ 。

2 结果

2.1 rhIL-11 对中性照射小鼠外周血细胞的影响(见表 1)

2.1.1 白细胞 照射后 6 h,单纯照射组白细胞即见降低($p < 0.05$);照射后 1 d,单纯照射组、照射前及照射后给药组白细胞数均低于正常对照组($p < 0.01$),而三者间未见明显差异;照射后 2 d,单纯照射组白细胞数低于正常对照组($p < 0.01$),也低于照射前及照射后给药组($p < 0.01$)。

2.1.2 红细胞 照射后 6 h,各组间未见明显差异;照射后 1 d,单纯照射组、照射前给药组红细胞数低于正常对照组($p < 0.01$ 或 $p < 0.05$),而照射前、照射后给药组与单纯照射组相比未见明显差异;照射后 2 d,单纯照射组、照射前给药组红细胞数明显降低($p < 0.01$),照射后给药组红细胞未见降低且明显高于单纯照射组($p < 0.01$)。

2.1.3 血小板 照射后 6 h,单纯照射组血小板数降低($p < 0.05$),照射前给药组未见降低且明显高于单纯照射组;照射后 1 d,血小板未见降低,但照射前给药组血小板高于单纯照射组($p < 0.05$);照射后 2 d,单纯照射组血小板数低于正常对照组($p < 0.01$),而照射前及照射后给药组与正常对照组相比未见降低,且高于单纯照射组($p < 0.01$ 或 $p < 0.05$)。

Table 1 Effects of IL-11 on peripheral blood cells of the irradiated mice

($\bar{x} \pm s, n=6$)

Peripheral blood cells	Time	The normal	The irradiated	IL-11+BR	IL-11+AR
WBC($\times 10^9/L$)	6 h	5.44 \pm 1.73	3.55 \pm 1.30 ⁽¹⁾	4.02 \pm 1.87	4.28 \pm 0.58
	1 d	—	1.38 \pm 0.30 ⁽²⁾	1.26 \pm 0.32 ⁽²⁾	2.34 \pm 0.58 ⁽²⁾
	2 d	—	1.26 \pm 0.36 ⁽²⁾	3.08 \pm 0.26 ⁽¹⁾⁽⁴⁾	3.70 \pm 0.60 ⁽¹⁾⁽⁴⁾
RBC($\times 10^{12}/L$)	6 h	9.26 \pm 0.24	9.10 \pm 0.22	8.94 \pm 0.44	8.99 \pm 0.39
	1 d	—	8.89 \pm 0.15 ⁽²⁾	8.98 \pm 0.13 ⁽¹⁾	9.09 \pm 0.13
	2 d	—	8.62 \pm 0.13 ⁽²⁾	8.75 \pm 0.27 ⁽²⁾	9.19 \pm 0.26 ⁽⁴⁾
PLT($\times 10^{11}/L$)	6 h	10.0 \pm 1.32	8.33 \pm 1.53 ⁽¹⁾	9.96 \pm 0.42 ⁽³⁾	9.71 \pm 0.84
	1 d	—	8.51 \pm 1.20	10.4 \pm 0.66 ⁽³⁾	8.93 \pm 1.27
	2 d	—	7.05 \pm 0.46 ⁽²⁾	10.4 \pm 0.62 ⁽⁴⁾	8.85 \pm 0.95 ⁽³⁾

⁽¹⁾ $p < 0.05$, ⁽²⁾ $p < 0.01$, vs normal; ⁽³⁾ $p < 0.05$, ⁽⁴⁾ $p < 0.01$, vs irradiation

2.2 rhIL-11 对中子照射小鼠骨髓有核细胞 (bmnc) 计数的影响 (见表 2)

照射后 6 h, 各组间细胞计数未见差异; 照射后 1 d, 单纯照射组、照射前及照射后给药组细胞数均

低于正常对照组 ($p < 0.01$), 而三者间未见明显差异; 照射后 2 d, 三组细胞计数仍低于正常对照组 ($p < 0.01$), 而照射后给药组细胞计数明显高于单纯照射组 ($p < 0.05$).

Table 2 Effects of IL-11 on the BMNCs of the irradiated mice

($\bar{x} \pm s, n=6$)

Time	The normal	The irradiatedn	IL-11+BR	IL-11+AR
6 h	6.51 \pm 1.23	5.27 \pm 1.44	5.37 \pm 2.01	5.47 \pm 0.57
1 d	—	1.21 \pm 0.14 ⁽²⁾	1.73 \pm 0.55 ⁽²⁾	1.98 \pm 0.36 ⁽²⁾
2 d	—	1.24 \pm 0.53 ⁽²⁾	1.64 \pm 0.57 ⁽²⁾	2.93 \pm 0.46 ⁽²⁾⁽³⁾

⁽¹⁾ $p < 0.05$, ⁽²⁾ $p < 0.01$, vs normal; ⁽³⁾ $p < 0.05$, ⁽⁴⁾ $p < 0.01$, vs irradiation

2.3 病理形态改变

单纯照射组照射后 6 h, 造血细胞明显减少, 以幼稚细胞减少为主, 核固缩碎裂明显; 照射后 1 d, 造血细胞进一步减少, 骨髓腔大面积出血; 照射后 2 d, 骨髓腔呈血池状, 造血细胞少见, 以巨核细胞为主。照射前及照射后给药变化趋势同单纯照射组, 但核固缩碎裂不明显。

中子照射后 6 h, 单纯照射组细胞凋亡率明显升高 ($p < 0.05$), 但照射前、照射后给药组与其相比, 凋亡率未见明显改变。

2.4 流式细胞仪检测结果 (见图 1)

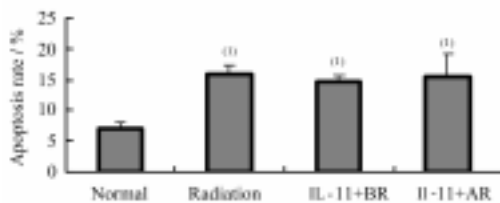


Fig.1 Changes in apoptosis 6h after the irradiation ($\bar{x} \pm s, n=6$) ^(*) $p < 0.05$, vs normal

2.5 骨髓造血细胞 DNA 凝胶电泳结果 (见图 2)

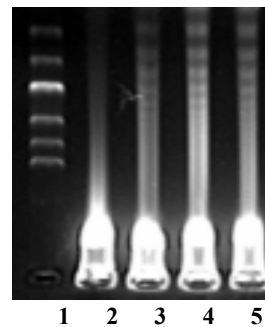


Fig.2 Image of bone marrow cells DNA electrophoresis 6h after the irradiation, 1. DNA Marker; 2. Normal; 3. IL-11+BR; 4. Irradiation; 5. IL-11+AR

正常对照组造血细胞电泳可见基因组 DNA 片段, 未见梯状条带形成; 4.0 Gy 中子照射后 6 h, 单纯照射组、照射前及照射后给药组均出现明显的 DNA 梯状条带, 照射前及照射后给药组条带较单纯照射组弱。

2.6 AgNOR 染色结果

正常小鼠造血细胞核内可见棕黄色 AgNOR 颗

粒, 照射后 6 h—1 d, 单纯照射组 AgNOR 含量较正常对照组减少, 但与给药组未见明显差异; 照射后 2 d, 照射前给药组 AgNOR 含量 (面密度、数密度) 较单纯照射组有增加 ($p < 0.01$), 而照射后给药组 AgNOR 个数较单纯照射组增加 ($p < 0.01$), 其定量分析结果见表 3。

Table 3 Effects of IL-11 on AgNOR content of the irradiated mice ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Time	Area density / %				Number density / Number μm^{-2}			
	Normal	Irradiated	L-11+BR	IL-11+AR	Normal	Irradiated	L-11+BR	IL-11+AR
6 h	3.05±0.85	1.61±0.62 ⁽²⁾	1.77±0.72 ⁽²⁾	1.68±0.42 ⁽²⁾	5.00±1.05	4.00±0.92 ⁽¹⁾	4.30±0.82	4.30±1.15
1 d	—	1.22±0.31 ⁽²⁾	1.60±0.65 ⁽²⁾	1.37±0.35 ⁽²⁾	—	3.40±0.84 ⁽²⁾	3.76±0.91 ⁽²⁾	3.40±1.10 ⁽²⁾
2 d	—	1.03±0.48 ⁽²⁾	2.07±0.71 ⁽²⁾⁽³⁾	1.20±0.31 ⁽²⁾	—	3.00±0.83 ⁽²⁾	4.24±0.73 ⁽¹⁾⁽⁴⁾	3.70±0.93 ⁽²⁾⁽⁴⁾

⁽¹⁾ $p < 0.05$, ⁽²⁾ $p < 0.01$, vs normal; ⁽³⁾ $p < 0.05$, ⁽⁴⁾ $p < 0.01$, vs irradiation

2.7 中子照射后给予 IL-11 造血细胞 IL-11R α 和 gp130 表达变化 (见表 4 和表 5)

IL-11R α 于正常小鼠骨髓造血细胞膜及胞浆阳性表达。4.0 Gy 中子照射后 2 d 内, 单纯照射组 IL-11R α 表达明显减少 ($p < 0.01$)。照射后 6 h, 照射前及照射后给药组 IL-11R α 表达较单纯照射组

增多, 以照射后给药组更为明显 ($p < 0.01$); 照射后 1 d, 给药组 IL-11R α 平均光密度未见明显改变, 而积分光密度虽明显低于正常对照, 但仍高于单纯照射组 ($p < 0.01$); 照射后 2 d, 给药组 IL-11R α 表达较单纯照射组增多, 以照射前给药组更为明显 ($p < 0.01$)。

Table 4 Effects of IL-11 on expression of IL-11R α of the irradiated mice ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Time	MOD($\times 10^{-1}$)				IOD			
	Normal	Irradiated	L-11+BR	IL-11+AR	Normal	Irradiated	L-11+BR	IL-11+AR
6 h	2.91±0.55	2.06±0.72 ⁽²⁾	2.62±0.66 ⁽³⁾	2.90±0.48 ⁽⁴⁾	6.34±1.17	2.09±0.94 ⁽²⁾	2.81±0.77 ⁽²⁾	4.10±0.87 ⁽²⁾⁽⁴⁾
1 d	—	2.21±0.71 ⁽²⁾	2.47±0.36	2.30±0.33 ⁽¹⁾	—	2.00±0.57 ⁽²⁾	3.12±0.62 ⁽²⁾⁽⁴⁾	3.15±0.57 ⁽²⁾⁽⁴⁾
2 d	—	2.25±0.49 ⁽¹⁾	3.27±0.71 ⁽⁴⁾	2.44±0.40	—	1.85±0.85 ⁽²⁾	3.61±0.64 ⁽²⁾⁽⁴⁾	2.71±0.59 ⁽²⁾⁽³⁾

⁽¹⁾ $p < 0.05$, ⁽²⁾ $p < 0.01$, vs normal; ⁽³⁾ $p < 0.05$, ⁽⁴⁾ $p < 0.01$, vs irradiation

gp130 于正常小鼠骨髓造血细胞膜及胞浆阳性表达。4.0 Gy 中子照射后 2 d 内, 单纯照射组 gp130 表达明显减少 ($p < 0.01$)。照射后 6 h—2 d 照射前给

药组 gp130 表达明显多于单纯照射组 (见图 3), 而照射后给药组仅于照射后 2 d 见 gp130 表达高于单纯照射组 ($p < 0.01$)。

Table 5 Effects of IL-11 on expression of gp130 of the irradiated mice ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Time	MOD($\times 10^{-1}$)				IOD			
	Normal	Irradiated	L-11+BR	IL-11+AR	Normal	Irradiated	L-11+BR	IL-11+AR
6 h	4.73±1.20	1.87±0.75 ⁽²⁾	3.91±0.84 ⁽⁴⁾	2.07±0.77 ⁽²⁾	5.51±1.15	1.30±0.39 ⁽²⁾	3.69±1.23 ⁽⁴⁾	1.77±0.61 ⁽²⁾
1 d	—	1.64±0.54 ⁽²⁾	3.51±0.71 ⁽²⁾⁽⁴⁾	1.99±0.95 ⁽²⁾	—	1.28±0.30 ⁽²⁾	2.95±0.63 ⁽²⁾	2.04±0.79 ⁽²⁾
2 d	—	2.53±0.62 ⁽²⁾	4.03±0.71 ⁽⁴⁾	3.81±1.21 ⁽¹⁾⁽⁴⁾	—	1.26±0.38 ⁽²⁾	3.52±0.68 ⁽²⁾⁽⁴⁾	2.17±0.52 ⁽²⁾⁽⁴⁾

⁽¹⁾ $p < 0.05$, ⁽²⁾ $p < 0.01$, vs normal; ⁽³⁾ $p < 0.05$, ⁽⁴⁾ $p < 0.01$, vs irradiation

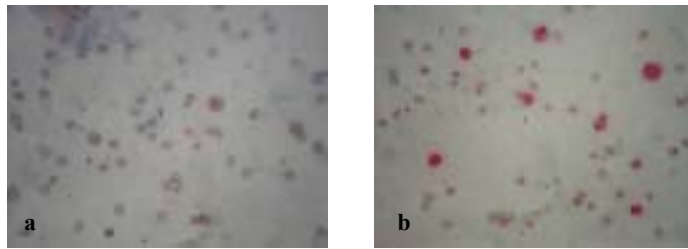


Fig.3 Expression of gp130 in bone marrow cells 6 h after the irradiation (LSAB 400×)
a. Expression of gp130 in a few bone marrow cells in the irradiation group;
b. Expression of gp130 in more bone marrow cells in irradiation+BF group

3 讨论

IL-11 是新近发现的一种细胞因子,由人类骨髓基质细胞(成纤维细胞、内皮细胞及单核细胞)分泌产生。实验研究发现,IL-11 具有多种生物活性,在造血调控方面,可刺激多系造血细胞的生长和分化,其作用包括(1)缩短造血细胞的 G_0 期,加速分化成熟;(2)支持巨核细胞集落形成,提高外周血小板数量;(3)促进红系造血;(4)促进粒细胞和单核细胞向巨噬细胞的定向分化;(5)抑制脂蛋白脂肪酶活性和骨髓脂肪形成而影响造血^[1]。电离辐射后 IL-11 对骨髓造血损伤的防治研究多集中于低传能线密度(Linear energy transfer, LET)辐射如 γ 射线等,而对中子尤其是大剂量中子辐射损伤的防治作用及其机制未见报道。

文献[4],[5]报道小鼠接受 5.5—8.0 Gy γ 射线照射后皮下注射 IL-11,可抑制其体重、外周血细胞以及骨髓有核细胞数降低,并提高存活率。本实验利用 4.0 Gy 中子照射 BALB/c 小鼠,建立了急性放射病动物模型,发现 rhIL-11 对 4.0 Gy 中子照射后 2 d 内小鼠骨髓有核细胞计数以及病理形态未见明显影响,外周血检测发现照前应用 IL-11 对白细胞、血小板降低有一定抑制作用,而照后应用 IL-11 则对外周血细胞及骨髓有核细胞降低均有一定抑制作用。

IL-11 是否可以抑制细胞凋亡,目前文献报道不一。国外有学者对 X 射线照射小鼠的 B 淋巴细胞和化疗后的白血病细胞应用 IL-11 治疗,均未发现其抗凋亡作用^[6,7]。而刘耀文等^[8]研究发现,5.5 Gy ^{60}Co γ 线照射后,IL-11 可能通过对某些影响凋亡的原癌基因或某些效应蛋白和酶的调节,降低小鼠骨髓细胞凋亡率。而中子照射后 IL-11 是否有抑制凋亡作用,尚未见报道。本实验经流式细胞术、DNA 凝胶电泳检测,未发现 IL-11 有明显的抗凋亡作用,这可能与动物种系、照射剂量和用药剂量等有关。

核仁形成区嗜银蛋白(AgNOR)具有调节 rDNA

转录的作用,其含量是反映细胞增生活性的重要指标^[9]。本实验通过 AgNOR 染色发现照前给予 IL-11, AgNOR 含量、个数较单纯照射组均有增加,证实 IL-11 可增强骨髓细胞增殖活性。IL-11 启动的受体信号转导是其促进造血细胞增殖的基础,辐射后造血细胞对造血生长因子的增殖反应性降低^[10],提示在细胞辐射损伤中可能伴有受体信号转导障碍。IL-11 受体由 IL-11R α (150 KD)和 gp130 (130 KD)两个糖蛋白链组成,为 I 类细胞因子受体超家族成员。IL-11R α 具有与配体特异性结合的能力,IL-11 受体 α 是 IL-11 发挥作用所必需的;gp130 参与 IL-11 高亲和位点的形成,具有信号传递功能^[11,12],其信号通路则是成熟造血功能所必需的。本实验通过 IL-11 受体免疫组化染色发现,照射前及照射后应用 IL-11,IL-11 受体 α 及 gp130 表达均明显增加,提示 IL-11 可能通过与受体 α 结合,诱导 gp130 同源二聚体化,激活 JAK/STAT 信号转导分子(主要是 STAT₃),发挥了其促增殖作用^[12]。

总之, rhIL-11 可以刺激中子照射后小鼠造血功能,尤其是粒系、红系以及巨核系造血功能的恢复。同时,IL-11 对细胞凋亡率未见明显作用,这可能受到照射剂量、用药量,用药时机及配伍应用等方面的影响。因此,IL-11 对急性放射病的防治作用还有待于进一步研究。

参考文献

- 1 Schwertschlag U S, Trepicchio W L, Dykstra K H, *et al.* Leukemia, 1999, **13**(9): 1307-1315
- 2 萨姆布鲁克 J, 拉塞尔 D W, 主编. 分子克隆第三版. 北京: 科学出版社, 2002, 466-470
Sambrook J, Russell D. Molecular Cloning. A Laboratory Manual, 3rd ed. Beijing: Science Publishing Company, 2002. 466-470
- 3 梁英杰, 凌启波. 中华病理杂志, 1993, **22**(6): 369
LIANG Yingjie, LING Qibo. Chin J Pathol, 1993, **22**(6):

- 369
- 4 郝静, 柳晓兰, 熊国林, 等. 军事医学科学院院刊, 2000, **24**(3): 181-183
HAO Jing, LIU Xiaolan, XIONG Guolin, *et al.* Bull Acad Mil Med Sci, 2000, **24**(3): 181-183
- 5 王欣茹, 郝静, 罗庆良. 国外医学·放射医学核医学分册, 2003, **27**(1): 42-44
WANG Xingru, HAO Jing, LUO Qingliang. Foreign Med Sec Radiat Med Nucl Med. 2003, **27**(1): 42-44
- 6 Frasca D, Guidi F, Arbitrio M, *et al.* Exp Hemtol, 1997, **25**(1): 167-171
- 7 Tafuri A, Lemoli R M, Petrucci M T, *et al.* Exp Hematol, 1999, **27**(8): 1255-1263
- 8 刘耀文, 罗庆良, 董波, 等. 中华放射医学与防护杂志, 2004, **24**(1): 18-20
LIU Yaowen, LUO Qingliang, DONG Bo, *et al.* Chin J Radiol Med Prot, 2004, **24**(1): 18-20
- 9 刘凤阁, 吴国新, 林桂琴. 齐齐哈尔医学院学报, 1995, **16**(3): 224-227
LIU Fengge, WU Guoxin, LIN Guiqin. Journal of Qiqihar Medical College, 1995, **16**(3): 224-227
- 10 从玉文, 陈家佩, 邵源, 等. 军事医学科学院院刊, 1999, **23**(2): 199-122
CONG Yuwen, CHEN Jiabei, SHAO Yuan, *et al.* Bull Acad Mil Med Sci, 1999, **23**(2): 199-122
- 11 Jenkins B J, Quilici C, Roberts A W, *et al.* Exp Hematol, 2002, **30**(11): 1248-1256
- 12 Nandurkar H H, Robb L, Tarlinton D, *et al.* Blood, 1997, **90**(6): 2148-2159

Effects of rhIL-11 on radiation damages to bone marrow cells in mice induced by 4.0Gy neutron irradiation

HAN Ruigang¹ PENG Ruiyun¹ GAO Yabing¹ WANG Ruijuan¹ FU Kaifei¹ MA Junjie¹
CHEN Jiankui² HU Wenhua¹ DONG Bo¹ WANG Xiaomin¹

¹ (Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medical sciences, Beijing 100850)

² (Affiliated Hospital, Academy of Military Medical sciences, Beijing 100850)

ABSTRACT In order to study the effects of rhIL-11 on radiation damages to bone marrow cells in mice induced by 4.0 Gy neutron irradiation, 96 BALB/c male mice were treated with rhIL-11 by subcutaneous injection 3 d before or after 4.0 Gy total body irradiation (TBI) with neutrons. The peripheral blood cells and bone marrow nuclear cells were counted. The proliferation and apoptosis of bone marrow cells were evaluated by AgNOR staining, flow cytometry and DNA gel electrophoresis, respectively. The expressions of IL-11R α and gp130 were studied by immunocytochemistry and image analysis. After the irradiation, the peripheral blood cells, content of AgNOR and expressions of IL-11R α and gp130 decreased obviously. However, the trends of WBC, PLT were suppressed in the group treated with rhIL-11 before the irradiation, and the trends of WBC, RBC, PLT were suppressed in the group treat with rhIL-11 after the irradiation. In both the treated groups, the content of AgNOR and expressions of IL-11R α and gp130 are higher than those in control group. But there was not significant difference in apoptosis. IL-11 may play a positive role against injuries to bone marrow by promoting the reconstruction of bone marrow after the irradiation through IL-11R α and gp130 signaling.

KEYWORDS Neutron, Bone marrow, Prevention and treatment, IL-11 Receptor

CLC R818.05, R818.74, R852.7