

人白介素-2 对照射小鼠造血的调节作用

朱有华 许祥裕 丁树标 施凤霞 龙 娜

(南京军区军事医学研究所, 南京 210002)

中图分类号: R818. 05 文献标识码: B 文章编号: 1004-714X(2000)01-049-01

人白介素-2(NIL-2)是调节免疫功能参与造血调控的淋巴因子, 它能促进 T 细胞生长、增殖、分化、促进诱导其它淋巴因子(IFN $\gamma$ , TNF, CSF 等)提高 NK 细胞活性<sup>[1, 2]</sup>。是目前比较理想的免疫调节剂。临床用于抗肿瘤治疗时, 发现对免疫功能低下病人的淋巴细胞转化率和 EPFC 百分率有不同程度提高。

机体受射线照射后, 免疫及造血系统受到不同程度的破坏, 人白介素-2 抗辐射的造血调控未见报道, 本文就 NIL-2 对照射小鼠造血损伤的作用做了初步观察。

1 材料与方法

1.1 小白鼠 实验用 7~8 周龄的昆明种健康小鼠, 体重 20~40 克, 雄性, 实验前 3~5 天从繁殖场购进实验室, 制式塑料盒饲养, 每盒 5~6 只食混合饲料, 饮自来水。

1.2 照射 江苏农科院原子能所<sup>60</sup>Co  $\gamma$  射线照射源与动物中心距离 100cm, 剂量率 0.46Gy/分, 照射剂量 7~8Gy

1.3 人白介素-2(NIL-2)注射液, 系本所研制。预防组照前 72、48、24 小时, 治疗组照后 6、24、48、72 小时给药, 防治组照前后均给药, 每次小鼠腹腔注射 0.3 毫升, 内含 NIL-2 150u, 对照组给等体积注射用水。

1.4 脾脏称重及脾造血灶(CFU-S)观察用 14~16g 幼鼠, 照后第九天活杀, 取出脾脏剥去表面附着组织, 称重湿, 固定于 Bouin 氏液 24 小时后, 用 18 $\times$  解剖显微镜观察脾脏表面的造血结节数。

1.5 外周血白细胞计数 照后 6、9 天从小鼠眼底静脉丛取血, 计数白细胞。

1.6 骨髓有核细胞计数 照后第 9 天活杀小鼠, 取出右侧股骨剪取中段 0.7cm, 用白细胞稀释液冲出全部骨髓, 打碎、混匀镜下观察有核细胞数。

2 结果

2.1 NIL-2 对照射小鼠存活率的影响

治疗组存活率高于对照组, 但预防组与防治组动物存活率与对照组相同, 动物平均活存天数各组无明显不同。治疗组可提高存活率 36.4%, 经统计学处理, 差别非常显著 ( $P < 0.01$ ) (见表 1)

表 1 全身  $\gamma$  射线 8Gy 照射后小鼠活存和平均活存天数

	活存率	死亡鼠平均活存时间(天)
预防组	1/10	11.6 $\pm$ 3.0
治疗组	5/11 <sup>*</sup>	10.0 $\pm$ 1.8
防治组	1/11	12.0 $\pm$ 3.0
对照组	1/11	11.5 $\pm$ 3.5

$\chi^2$  检验  $^* P < 0.01$

2.2 NIL-2 对照射小鼠脾脏重量和脾造血灶(CFU-S)的影响

照后第 9 天治疗组、防治组脾重略高于对照组, 而脾造血灶集落数 3 个给药组高于对照组 2~3 倍, 差别非常显著 ( $P < 0.01$ ), 初步表明 NIL-2 对促进造血干细胞增殖、分化的能力, 有促进造血组织恢复作用(见表 2)。

2.3 NIL-2 对照射小鼠外周血白细胞数的影响

治疗组、防治组照后第 6、9 天与对照组比较, 白细胞总数

差别非常显著 ( $P < 0.01$ ) (见表 3)

2.4 NIL-2 对照射小鼠骨髓有核细胞保护作用

照后第 9 天骨髓有核细胞计数给药 3 个组均高于对照组, 尤其治疗组、防治组增高比较明显, 差别显著及非常显著 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ) (表 4)

表 2 照射后各组小鼠脾重、脾造血灶数

	动物数 (只)	照射剂量 (Gy)	脾重 (mg)	脾集落数 ( $\bar{x} \pm s$ )
预防组	7	7	40.8 $\pm$ 15.1	10.0 $\pm$ 3.0 <sup>**</sup>
治疗组	7	7	59.8 $\pm$ 10.3	9.2 $\pm$ 2.1 <sup>**</sup>
防治组	7	7	58.8 $\pm$ 18.2	8.8 $\pm$ 4.3 <sup>*</sup>
对照组	7	7	42.9 $\pm$ 19.5	2.8 $\pm$ 3.8

$^* P < 0.05$   $^{**} P < 0.01$

表 3 照射后 6 天 9 天各组小鼠周围血白细胞总数(个/ $\text{mm}^3$ )

	动物数	6 天( $\bar{x} \pm s$ )	9 天( $\bar{x} \pm s$ )
预防组	7	200 $\pm$ 50	1091 $\pm$ 75 <sup>**</sup>
治疗组	7	468 $\pm$ 35 <sup>**</sup>	1191 $\pm$ 151 <sup>**</sup>
防治组	7	691 $\pm$ 82 <sup>**</sup>	1017 $\pm$ 100 <sup>**</sup>
对照组	7	275 $\pm$ 100	753 $\pm$ 151

$^{**} P < 0.01$

表 4 NIL-2 对照射小鼠骨髓有核细胞保护作用

	动物数	骨髓有核细胞数(个/ $\text{mm}^3$ )
预防组	7	2533 $\pm$ 503
治疗组	7	3575 $\pm$ 821 <sup>*</sup>
防治组	7	3875 $\pm$ 600 <sup>**</sup>
对照组	7	2060 $\pm$ 1011

$^* P < 0.05$   $^{**} P < 0.01$

3 讨论

NIL-2 是一种糖蛋白, 分子由 133 个氨基酸组成, 蛋白部分的分子量为 15500, 在 NIL-2 的一级结构中有 3 个 Cys 分别位于 58、105、125 位其中 Cys58、Cys105 位之间, 形成二硫键, 此 S-S 键对 NIL-2 的活性有很大影响。

NIL-2 的发现并确定为淋巴激素<sup>[2]</sup>。能促进 T 淋巴细胞增殖, 是 B 细胞生长成熟的必要因子, 能诱导机体产生 LAK 细胞、细胞 T 细胞, 增强 NK 细胞活性和增加 IFN- $\gamma$  的产生, 提高机体免疫能力及参与造血调控<sup>[1]</sup>。

在 NIL-2 作用下, T 细胞从 G<sub>1</sub> 期进入 S 期从分裂增殖, 至于 NIL-2 与 T 细胞上 NIL-2R 结合后是如何将增殖信号传至胞核最终使 T 细胞从 G<sub>1</sub> 期进入 S 期的具体机理, 目前虽研究颇多, 但仍不十分清楚。

实验结果表明 NIL-2 对照射小鼠造血损伤有一定的修复作用。表现在小鼠脾造血集落、外周血白细胞数、骨髓有核细胞计数的 3 个给药组均高于对照组, 差别显著或非常显著。治疗组提高小鼠存活率 36.4%, 动物平均活存天数各组无明显不同。肿瘤临床表明, 在放疗同时应用 NIL-2 时, 可使病人白细胞、血小板有不同程度的升高<sup>[3]</sup>, 这与本实验一致。对免疫功能低下的病人, 可使其淋巴细胞转化率和 EPFC 的百分率提(下转第 60 页)

表1 ICRP 关于医疗照射防护的基本观点

出版物序号		关于医疗照射防护的基本观点	
1号(1959) 6号(1964) 9号(1966)	采用医疗照射这个术语, 区别于职业照射; 曾考虑医疗照射在全人口遗传剂量中分配额; 发展至9号报告有5段述及医疗照射, 指出它是全人口电离辐射照射的主要人工来源, 应在不影响医疗效果的范围内降低剂量。		
26号(1997)	占21段篇幅, 较系统阐述医疗照射的含义和应遵从正当性与最优化的控制原则, 并说明与其他照射的相关问题。此后发表了33、34、44、52、53、41、49号出版物等专题报告; 并于1983、1984、1985、1987的会议声明中及时补充有关建议。尤其《放射诊断中患者的防护》(34号报告)、《放射治疗中患者的防护》(44号报告)和《核医学中患者的防护》(52号报告)成为配套系列指南。		
60号(1991)	14段述及医疗照射。明确提出医疗照射的防护体系, 进一步强调医疗照射实践的正当性和防护最优化, 重申剂量限值不适用于医疗照射。对正当性和最优化原则, 乃至医疗照射含义等均有新的补充和发展。特别是在防护最优化中建议考虑剂量约束。还进一步强调注意保护胚胎和胎儿。		
新防护体系应用于医用辐射实践(包括放射治疗)。体现了医用辐射防护的新观点, 并且内容比较全面。第74号出版物是与ICRU联合起草的(用于取代ICRP第51号出版物)。74号出版物依据新基本建议书建立由基本辐射量和实用量到新的防护量之间的转换, 提供了很有应用价值的各种外照射条件下随辐射能量变化的换算系数。第75号出版物(取代35号出版物)是放射工作人员辐射监测的新指南。这些对放射治疗是普遍适用的。而第44号出版物是专门论述放射治疗中患者的防护, 包括放射治疗的质量保证。44号出版物发表于1985年, 至今依然有效。第64号出版物述及防范事故性医疗照射。41、49、58、59、79五本出版物都是涉及电离辐射生物效应的。由于放射生物效应是肿瘤放射治疗的基础, 所以这五本出版物是提高放射治疗质量并改善患者防护的颇有价值的技术报告。		5.10	ICRU 46号报告《光子、电子、质子和中子对躯体组织的相互作用数据》(1992)
5 ICRU与放射治疗质量保证有关的技术报告		5.11	ICRU 48号报告《在治疗、诊断和防护领域的人体模型和计算模型》(1992)
国际辐射单位与测量委员会(ICRU)是专门研究推荐各领域应用的电离辐射量与单位的权威组织。同时ICRU对临床放射学和放射生物学中测量与应用有关辐射量的恰当方法, 以及应用这些方法时为确保一致性所需要的物理学参数等提出国际上可接受的技术报告。ICRU有些工作是与ICRP密切合作进行的。ICRU的技术报告也是顺序连续编号出版, 并且不断更新过时的报告。ICRU致力于搜集、评价、推荐与辐射剂量学和辐射测量有关的最新数据及资料。其中一些技术报告是放射治疗质量保证重要的参考文献。迄今仍有效的有关技术报告有以下18份。		5.12	ICRU 50号报告《光子束治疗的处方、记录和报告》(1993)
5.1	ICRU 10b号报告《照射的物理学问题》(1964)	5.13	ICRU 51号报告《辐射防护剂量学的量与单位》(1993)
5.2	ICRU 23号报告《体模中单束X或γ射线照射的吸收剂量的测量》(1973)	5.14	ICRU 54号报告《影像医学—影像质量评价》(1995)
5.3	ICRU 24号报告《放射治疗中受X或γ射线束照射的患者吸收剂量的测量》(1976)	5.15	ICRU 57号报告《外照射放射防护中使用的换算系数》(1998)
5.4	ICRU 26号报告《生物学和医学中的中子剂量学》(1977)	5.16	ICRU 58号报告《报告组织间治疗的剂量与体积规范》(1997)
5.5	ICRU 27号报告《国际中子剂量测定的相互比较》(1978)	5.17	ICRU 59号报告《临床质子剂量学—第1部分: 束流、束输出量和吸收剂量的测量》(1998)
5.6	ICRU 28号报告《高能粒子相互作用与辐射剂量学的基本问题》(1978)	5.18	ICRU 60号报告《电离辐射的基本量和单位》(1998)
5.7	ICRU 38号报告《报告妇科腔内治疗的剂量与体积规范》(1985)	上述18份ICRU技术报告中, 第51号报告和第60号报告是更新33号报告的, 反映了辐射量及其单位的最新观点, 属通用技术报告 <sup>[13]</sup> 。其他16份报告均专门涉及放射治疗。例如ICRU 50号报告是放射治疗界十分关注的 <sup>[14]</sup> 。而ICRU 14号报告《最大光子能量0.6至50MeV之间的X和γ射线的辐射剂量学》和ICRU 35号报告《能量为1至50MeV的电子束的辐射剂量学》也曾颇有用, 只是近几年因过时已被取代了。	
5.8	ICRU 42号报告《计算机在光子束和电子束外照射放射治疗中的应用》(1987)	6 WHO关于放射治疗质量保证的技术报告	
5.9	ICRU 45号报告《临床中子剂量学—第1部分: 患者受快中子外照射束治疗时吸收剂量的测量》(1989)	依世界卫生组织的性质和宗旨所决定, WHO非常关注电离辐射的医学应用, 并大力倡导合理使用医疗保健资源, 正确使用医用辐射来为人类防病治病服务。80年代, WHO先后出版医用辐射质量保证的系列技术报告:《放射诊断的质量保证》(1982),《核医学的质量保证》(1982),《放射治疗的质量保证》(1988) <sup>[15]</sup> 。在这之前, WHO还出版第644号技术报告《放射治疗的最优化》(1980) <sup>[16]</sup> 。	
WHO充分肯定放射治疗在肿瘤治疗中的重要作用。但从放射治疗技术的特殊性出发, 强调合理利用放射治疗, 强调从各种放射治疗设备、放疗临床剂量学、放射生物学效应的合理应用、放疗方案设计与实施、有关放疗工作人员培训等各个方面加强质量控制。WHO还积极倡导建立全世界放射治疗资料库, 并在技术报告中推荐向资料库报告的格式与代码。拟通过广泛收集与分析有关资料, 推动交流和协调, 促进普遍提高放射治疗的质量。(未完待续)			

(上接49页)高<sup>[4]</sup>。由于本次实验动物数量较少, 有些结论有待进一步验证和深入研究。  
参考文献

[1] 曹雪涛. 白细胞介素-2的基础与临床[M]. 北京: 科学技术出版社, 1990. 80  
[2] 虞冠华, 等. 白细胞介素-2基础及其肿瘤临床[M]. 南京: 东南大学出版社, 1994. 7~23  
[3] Tanikawa S, Nakao I, Tsunooka K, et al. Effects of Recombinant

Granulocyte Colony-stimulating Factor (rGM-CSF) and Recombinant Granulocyte-Macrophage Colony-stimulating Factor (rGM-CSF) on Acute Radiation Hematopoietic Injury in Mice[J]. EXP Hematol, 1989, 17: 883~888  
[4] 许祥裕, 朱有华, 邓书增. 亮菌多糖对辐射小鼠“升白”作用的实验研究[J]. 中草药杂志, 1985; 16: 8  
收稿日期: 1999-04-10 修回日期: 1999-08-30