

· 论著 ·

## 75mGy X 线全身照射对环磷酰胺抗肿瘤转移的协同作用\*

汪思应 金敖兴 黄 恒 魏道严

(安徽医科大学,合肥 230032)

**摘要:**利用 lewis 肺癌及 B<sub>16</sub>黑色素瘤血道转移模型,研究低剂量 X 线(75mGy)全身照射对环磷酰胺抗肿瘤转移的协同作用,实验发现:低剂量电离辐射及环磷酰胺均能抑制小鼠肿瘤转移;两者联合应用则抗肿瘤效应更强。进一步研究证实:应用环磷酰胺抗肿瘤转移的同时,也使荷瘤小鼠细胞免疫功能(NK 细胞活性,LAK 细胞活性,淋巴细胞转化率等)受抑,而小剂量电离辐射则使其细胞免疫功能增强,75mGy X 线对环磷酰胺抗肿瘤的协同增强作用可能是通过恢复被环磷酰胺抑制的荷瘤机体免疫功能来实现的。

**关键词** 小剂量电离辐射,肿瘤、转移 环磷酰胺、NK 细胞活性

环磷酰胺(Cy)是临床常用的化疗药物,对多种肿瘤具有不同程度的抑制和杀灭作用。但和其他化疗药物一样,具有副作用包括抑制骨髓,使患者免疫功能受损。低剂量电离辐射主要通过提高机体免疫功能而起抗肿瘤作用<sup>[1]</sup>。本实验利用环磷酰胺处理荷瘤小鼠后再接受 75mGy X 线全身照射,研究其协同抗肿瘤作用。为低剂量电离辐射的临床应用作前景探讨。

### 1. 材料与方法

#### 1.1 动物与肿瘤细胞株来源

C<sub>57</sub>BL/6 小鼠,雌雄兼用,6~8 周龄,18~20 克本校实验动物中心提供。

Lewis 肺癌(LLC),B<sub>16</sub>黑色素瘤(B<sub>16</sub>m),购自中国科学院、上海药物研究所,本室传代培养 YAC-1,P<sub>815</sub>细胞株购自上海细胞生物研究所。

#### 1.2 低剂量 X 线与 Cy 协同抗肿瘤试验

取 C<sub>57</sub>BL/6 小鼠,经眼球后静脉注射 LLC 线 B<sub>16</sub>m 细胞  $1 \times 10^5$  个/ml/每只小鼠,再随机分四组:A 组为空白对照组;B 组为单纯 75mGy X 线照射组(照射条件见<sup>[1]</sup>),荷瘤

24 小时后照射一次),C 组为单纯 Cy(上海第十二制药厂。批号:930505)组:腹腔注射 Cy 20mg/kg wt/次,每周二次计二周;D 组经 Cy 处理后(同 C 组)用 75mGy X 线全身照射一次。D 组照射后 48 小时每组处死部分荷瘤小鼠,取脾细胞检测其细胞免疫功能,荷瘤 24 天处死剩余鼠取肺用 Bouins 液固定,计数肺转移结节。

1.3 荷瘤小鼠 NK 细胞活性检测 无菌取出荷瘤小鼠脾脏制成脾细胞悬液,用 LDH 释放法测 NK 细胞活性<sup>[2]</sup>,其中效:靶为 50:1,体外培养时间为 4 小时。

1.4 荷瘤小鼠 LAK 细胞活性的检测 分别取  $1 \times 10^7$  个细胞/ml 浓度的脾细胞悬液 3ml,加入含 rIL-2(长春生物制品所产品)的 RPMI 1640 至 15ml,使 rIL-2 终浓度为 1000u/ml,37℃,5%CO<sub>2</sub> 条件下培养 72 小时,制备 LAK 细胞,无菌条件下取出 LAK 细胞用 LDH 释放法检测 LAK 细胞对 P<sub>815</sub> 细胞的杀伤能力,其效:靶为 50:1,体外培养 4 小时。

\* 国家自然科学基金资助课题

8 陈惠英,等. 环境中<sup>222</sup>Rn 活度水平及居民剂量的估算 中国辐射卫生 1995;4(1):37

体潜能浓度水平及居民受照剂量辐射防护 1989;9(6):454

9 吴增汉,等. 广东省居民室内外空气中氡气及其子

(1995 年 12 月 27 日收稿)

1.5 T 淋巴细胞时 Con A 刺激转化率及对 IL-2 反应性检测 用<sup>3</sup>H-TdR 法,详见参考文献<sup>[3,4]</sup>。

2. 结果

2.1 低剂量电离辐射及 Cy 对肿瘤转移的

表 1 75mGy X 线、Cy 对 LLC、B<sub>16</sub>M 实验性肺转移的影响

处理	n	LLC 肺转移		n	B <sub>16</sub> m 肺转移	
		$\bar{x} \pm s$	范围		$\bar{x} \pm s$	范围
A(空白)	8	32.5 ± 14.3	14~60	7	58.6 ± 32.2	20~121
B(75mGy)	8	18.0 ± 8.7	3~27	7	18.6 ± 11.8	6~41
C(Cy)	8	17.4 ± 11.4	3~39	7	25.3 ± 17.6	4~53
D(75mGy+Cy)	8	7.6 ± 8.2	1~28	7	10.6 ± 14.5	0~43

LLC 肺转移: B、C、D 与 A 比较  $P < 0.05$  D 与 C、B 比较  $P < 0.05$

B<sub>16</sub>M 肺转移: B、C、D 与 A 比较  $P < 0.05$  D 与 C、B 比较  $P < 0.05$

2.2 低剂量电离辐射及 Cy 对荷瘤小鼠 NK 细胞及 LAK 细胞活性影响。

如表 2 所示,Cy 可使荷瘤小鼠免疫功能明显降低,而低剂量 X 线可适当提高荷瘤鼠免疫功能,使应用 Cy 后降低的 NK 细胞及 LAK 细胞活性得以提高。

表 2 75mGy X 线 Cy 对荷瘤鼠 NK、LAK 细胞活性的影响

处理	n	NK 细胞杀伤率(%)	LAK 细胞杀伤率(%)
A	8	11.13 ± 5.35	17.8 ± 6.7
B	8	21.70 ± 10.79	31.7 ± 6.1
C	7	6.93 ± 5.53	11.5 ± 5.8
D	8	18.83 ± 3.72	28.9 ± 7.2

NK 杀伤率: C 与 A 比较  $P < 0.05$  B、D 与 A 比较  $P < 0.05$

LAK 杀伤率: C 与 A 比较  $P < 0.05$  B、D 与 A 比较  $P < 0.05$

2.3 低剂量 X 线及 Cy 对荷瘤小鼠 T 淋巴细胞转化率,及对 IL-2 反应性的影响。

表 3 75mGy X 线、Cy 对 T 淋巴细胞转化率等的影响

处理	n	对 ConA 刺激 转化率(cpm)	对 IL-2 反 应性(cpm)
A	12	22765.4 ± 3114.9	30441.6 ± 5106.1
B	12	28403.5 ± 2489.1	48462.4 ± 6372.5
C	12	17146.8 ± 2401.7	23590.3 ± 3297.3
D	12	29190.6 ± 4735.9	43514.2 ± 5890.3

T 细胞转化率: C 与 A 比较  $P < 0.05$  BD 与 A 比较  $P < 0.05$

对 IL-2 反应性: C 与 A 比较  $P < 0.05$  B、D 与 A 比较  $P < 0.05$

影响

从表 1 可见,单纯照射及 Cy 对 LLC、B<sub>16</sub>M 实验性肺转移均有明显抑制作用,但两者联合使用抗转移效果更好,表现在肺转移结节数目明显减少。 $(P < 0.05)$

由表 3 提示,75mGy X 线全身照射经 Cy 处理后的荷瘤小鼠,可使其降低的 T 淋巴细胞转化率和对 IL-2 的反应性明显提高。

3. 讨论

肿瘤转移是临床肿瘤学面临的一大难题,也是导致患者死亡的重要原因之一。外科治疗可能因不能彻底清除原发部位以外的瘤细胞而失败;化学药物及大剂量放射线治疗虽然能杀灭肿瘤细胞,但也对患者自身造成损伤,尤其是损伤免疫系统有可能导致原发瘤发生转移。目前,多数学者均在寻找更有效的治疗措施。本研究小组已经证实低剂量 X 线可以通过提高荷瘤小鼠细胞免疫功能而起抗肿瘤生长和转移的作用<sup>[1]</sup>。但对低剂量 X 线与临床常用化疗药物联合用于抗肿瘤转移,国内外均未见报道。本实验发现:75mGy X 线单次全身照射及 Cy 分别对 B<sub>16</sub>M、LLC 实验性肺转移有不同程度的抑制作用,两者联合应用效果更明显。

Cy 是烷化剂类广谱抗肿瘤药物。进入体内经肝脏代谢后主要影响细胞 DNA 而起抗肿瘤作用,也有免疫抑制效果<sup>[5]</sup>。给荷瘤小鼠腹腔注射 Cy 后,对肿瘤血道转移有抑制作用,同时对荷瘤小鼠的 NK 细胞活性,LAK 细胞活性及 T 细胞转化功能均有不同程度的抑制。实验中观察到单纯 Cy 处理组 Cy 组的肿瘤转移结节较单纯 75mGy X 线组(B 组)多,但统计结果显示,B、C 两组的转移结节无显著性差异,此可能与动物样本少及荷瘤时间短有关。

研究发现,低剂量 75mGy X 线与 Cy 联合应用使 LLC、B<sub>16</sub>M 实验性肺转移结节明显减少,较 B、C 组抗肿瘤效果更明显,揭示这两种因素抗肿瘤的机制不同,联合应用有协同作用,实验结果还显示,75mGy X 线全身单照经 cy 处理二周的荷瘤鼠,不仅缓解了 Cy 对其的免疫抑制作用,还使荷瘤鼠免疫功能得以增强使肿瘤转移不容易发生。

肿瘤化疗药物很多,对肿瘤及机体影响也不尽相同;低剂量 X 线与其他治疗措施或其他药物有无协同作用还待进一步研究。另外,临床也有采用生物治疗来提高患者免疫功能的措施,但价格昂贵,我室将进一步对低剂量 X 线抗肿瘤作深入探讨,为早日将价廉的小剂量 X 线应用于肿瘤治疗提供理论依据。

#### 4. 小结

4.1 75mGy X 线全身单次照射与 Cy 对小鼠肿瘤的实验性肺转移有协同抑制作用。

4.2 这种抑制作用可能是通过 75mGy X 线提高荷瘤小鼠免疫功能来实现的。

#### 参 考 文 献

- 1 金敖兴,魏道严,汪思应,等.低剂量 X 线全身照射对小鼠肿瘤转移的抑制作用.中国辐射卫生,1995,1(4):6
- 2 Cacol. K, Danis M C. An Engyme—release assay for natural cytotoxicity, J. Imm. Meth. 1983, 64: 313
- 3 陶义训主编.临床免疫学检验(上册),上海:上海科技出版社,1983,124~126
- 4 黄传书,金伯泉,汪美先, HFRSVA 感染乳鼠的脾细胞增殖及 IL-2 产生能力的变化.上海免疫学杂志,1992,12(6):330
- 5 徐叔云.临床药理学.北京:人民卫生出版社.1990, 253, 270

(1995 年 5 月 22 日收稿)

## 钴-60 治疗机安装的防护剂量监测

黄永祥 肖 力\*

(徐州市第四医院,徐州市 221009)

钴-60 治疗机在肿瘤治疗中具有重要作用,但因机头内装有高活度钴源而存在一定量漏射线,可使安装人员受到照射而造成潜在危害。本文仅就我院购置的加拿大 T-780C 钴机头漏射线及安装时的剂量监测情况报告如下:

1. 监测方法 用 BH3103Y 剂量仪测量钴源在机头贮存位置时周围漏射线量;安装时的剂量监测使用 LiF(Mg、Cu、P)热释光剂量元件。安装前对参与安装的两台厂家工程师及本院两名技术人员均在左胸前佩戴预先已退火的剂量元件,并同时的血检。在安装中要求工作人员正确操作,注意自身防护。安装完毕后取不佩带的剂量元件在热释光剂量测读仪上测定受照量并推算出相应人员的当量剂量,同时对其人员再次血检。

#### 2. 结果与讨论

2.1 该钴机源强为 243TBq(厂家提供的数据)。钴源在机头内贮存位置时机头周围漏射线测量结果列于表 1。

从表 2 可知,安装人员在整个安装过程受照剂量很小,远小于国家标准中关于职业人员的年剂量限值(50mSv)。从血检结果看,白血球虽略有下降,但均在正常范围内。说明在正常安装条件下,操作人员是安全的。

表 1 源在贮存的空气吸收剂量率( $10^{-6}$ GY/h)

测试点	距机头表面 5cm	距源 100cm
机头上方	45	3.1
机头下方	28	4.4
机头前方	16	8.4
机头左侧	40	5.5
机头右侧	45	5.8

2.2 安装人员受照剂量与血检结果列于表 2。

表 2 安装人员受照剂量与血检结果

安装人员	当量剂量 (mSv)	WBC( $\times 10^9/L$ )	
		安装前	安装后
工程师甲	0.26	6.2	4.7
工程师乙	0.27	6.7	5.4
技术员甲	0.15	7.2	6.0
技术员乙	0.22	8.4	7.1

(1996 年 3 月 11 日收稿)

\* 徐州市卫生防疫站