

胸腺肽及 CP-CWS 对照射小鼠抗辐射作用及其机理的初步探讨

齐子荣 梁 永

(军事医学科学院放射医学研究所, 北京)

刘士廉 杨桂珍 许成素 陶 凯

(中国医学科学院基础医学研究所, 北京)

自从 1966 年 Goldstein^[1] 首次报道从小牛胸腺分离出丙酮沉淀制品组分 3(F₃) 和纯制品组分 5(F₅) 的胸腺肽以来, 众多的实验和临床资料都证实, 胸腺肽是提高免疫力的有效制剂。它在机体免疫修复中, 显示出能代替胸腺重建免疫功能的效果。又据 Vavofava 等报道, 胸腺组分 5 能减轻辐射损伤和加速损伤恢复的作用。同样, 短棒杆菌细胞壁骨架 (CP-CWS) 也具有抗辐射作用。

本文就胸腺肽和 CP-CWS 的抗辐射作用及其作用机理进行研究, 为急性放射病治疗提供依据和开拓新途径。

一、材料与方法

实验动物: 纯系 LACA 小鼠、雌雄兼用、⁶⁰Co 丙线全身照射 800、850、900 rad (照射剂量率 60.5—204.5 R/min), 雌雄损伤一致。胸腺肽中国医学科学院基础所生化室制备, 简称 CTP), 药量 0.2 mg/(0.2 ml), 短棒杆菌细胞壁骨架(北京生物制品所制备, 简称 CP-CWS), 药量 0.2 mg/只(0.2 ml), 两者均在照后 30 min 内腹腔注入。自然杀伤细胞 (NK 细胞) 由同系供体 LACA 小鼠血液分离提取^[2], 照后 30 min 内静脉植入同系受照射的受体小鼠。实验分组: CTP 组、CTP + CP-CWS 组、NK 细胞组、NK 细胞 + CP-CWS 组以及盐水(NS)对照组。

免疫学指标: 荧光标记法测 B 淋巴细胞、脾重量、腹腔巨噬细胞 YC 花环形成率、胸腺和脾病理形态学观察。

二、结 果

1. 胸腺肽、CP-CWS 及 NK 细胞对照射小鼠活存率的疗效

纯系 LACA 小鼠在照射 800、850 和 900 rad 后, 三种制剂的保护疗效见表 1。

实验结果表明, 受 800 rad 照射小鼠的活存率在 CTP 组和对照组分别为 50.0% (7/14) 和 15.4% (2/13), 而受 900 拉德照射的治疗组与对照组相比较, 它们的活存率分别为 37.5% (3/8) 和 0 (0/68)。由此可见, 受 800 和 900 rad 照射小鼠其胸腺肽组的活存率明显高于对照组 ($P < 0.05$)。但在 CTP 和 CP-CWS 联合使用后活存率明显提高, 结果是, 小鼠在 850 和 900 rad 照射后, CTP + CP-CWS 组的活存率分别为 52.1% (8/14) 和 52.7% (18/34), 对照

本文 1985 年 12 月 4 日收到。

表1 胸腺肽 NK 细胞及 CP-CWS 对照射小鼠的疗效

组 别	照射剂量 (Gy)	动 物 数	活 存 数	活存率(%)
CTP	8.0	14	7	50.0
对照组	"	13	2	15.4
CTP + CP-CWS	8.5	14	8	52.1
对照组	"	48	1	2.0
CTP	9.0	8	3	37.5
CTP + CP-CWS	"	34	18	52.7
对照组	"	68	0	0
NK	9.0	33	25	75.6
NK + CP-CWS	"	20	16	80.0
NK + CTP	"	18	12	66.7
对照组	"	30	0	0

组分别仅为 2.0%(1/48) 和 0(0/68)。结果显示,两种制剂联合使用后有明显增强抗辐射作用的效果。

对 900rad 照射小鼠,尾静脉植入 NK 细胞 0.2 ml ($2 \times 10^6/\text{ml}$) 的结果是, NK 细胞、NK 细胞 + CP-CWS 及 NK 细胞 + CTP 组它们的活存率分别是 75.6% (25/33)、80.0% (16/20)、66.7% (12/18), 而对照组动物全部死亡 (0/30)。

实验结果表明,治疗组的活存率明显高于对照组,差别显著 ($P < 0.01$),其中以 NK 细胞 + CP-CWS 组的保护效果最高,提高活存率达 80.0%。

2. 指标观察

(1) 对外周血及骨髓 B 淋巴细胞的保护作用: 用荧光标记法测 B 淋巴细胞数的水平 (图 1)。

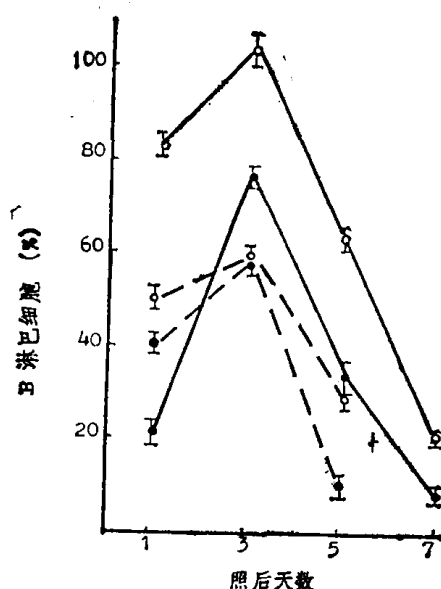


图1 900 rad 照后外周血及骨髓 B 淋巴细胞含量的改变

○—○ 治疗组,外周血; ●—● 对照组,外周血;
○—○ 治疗组,骨髓; ●—● 对照组,骨髓

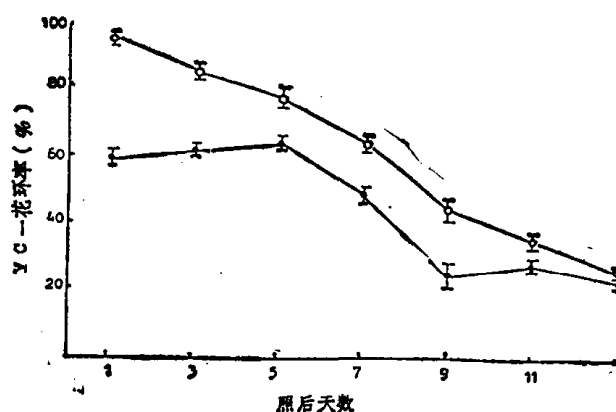


图2 腹腔巨噬细胞功能的改变

○—○ 治疗组; ●—● 对照组

结果是, CTP + CP-CWS 组小鼠 (11 只) 受 900 rad 照射后, 它们的外周血 B 淋巴细胞数水平较盐水对照组 (11 只) 增高明显。在照后 1—3 天, 治疗组 B 淋巴细胞数的波动范围在 81.3%—105.7% 之间, 而此时对照组仅为 21.2%—72.4%。两者差别明显 ($P < 0.05$)。到照后 3—7 天虽然治疗组仍高于对照组, 但差别不明显。在同样条件下, 骨髓 B 淋巴细胞数水平在照后 7 天内仅略高于对照组, 两者差别甚微。

实验结果提示, 两种来源的 B 淋巴细胞数水平的差异可能反映免疫增强剂对两者的保护作用有所不同。

(2) 对腹腔巨噬细胞免疫功能的保护作用: 用巨噬细胞 YC 花环形成率测定巨噬细胞的免疫功能(图 2)。

结果表明, CTP + CP-CWS 组的小鼠受 900 rad 照射后, 在照后 13 天内, 治疗组小鼠腹腔 YC 花环形成率均高于受同样照射剂量的对照组动物。其中以照后 1—5 天两者差别明显, 此时治疗组波动范围在 94.3—78.0% 之间, 而对照组则波动在 59.1%—62.3% 之间, 两组差别明显 ($P < 0.05$)。直到照后 5—9 天, 治疗组的腹腔巨噬细胞 YC 花环形成率虽高于对照组, 但两者差别不明显 ($P > 0.05$)。可见, CTP + CP-CWS 对巨噬细胞免疫功能的保护作用以照后 5 天内的效果较好。

用腹腔巨噬细胞 YC 花环形成率作为评价剂量减低系数的指标。用直线回归方程处理求得剂量减低系数 (D. M. F) 为 3.23。结果提示, CTP + CP-CWS 对巨噬细胞免疫功能的保护效果是明显的(图 3)。

(3) 对照射小鼠脾重的影响: 观察受 900 拉德照射小鼠脾重的改变作为评价免疫增强剂对网状内皮系

统免疫功能保护作用的指标之一(图 4)。

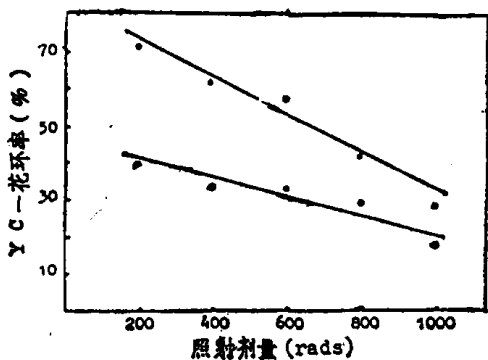


图 3 照射小鼠的 YC-花环率

●——● CTP + CP-CWS;
○——○ 对照组

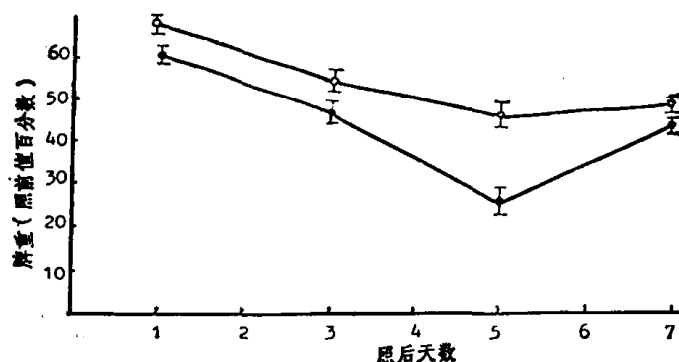


图 4 900 rad 照射鼠脾重的改变

○——○ 治疗组; ●——● 对照组

结果表明, 在照后 1—7 天内, CTP + CP-CWS 组的脾重 (20 只) 均高于对照组 (20 只)。其中以照后 5 天两组的差别较大, 在此时, 治疗组平均脾重 0.103 g, 对照组平均 0.56 g。照后 5 天为急性放射病早期, 在此期显示出保护作用对辐射损伤免疫功能恢复是有利的。

(4) 胸腺和脾的病理形态改变: 从照后早期病理形态所见, 照后 1 天, CTP + CP-CWS

组小鼠胸腺细胞便开始崩解和破坏,但仍有大量淋巴细胞残存,直到照后3天仍保留较多有活力的淋巴细胞。而对照组在此期间胸腺崩解破坏却相当严重,残留的淋巴细胞甚少。脾脏的病理改变与胸腺大致雷同。结果是,CTP + CP-CWS 组在照后1天,脾小体结构破坏较轻仍存有较多有活力的淋巴细胞,直到照后5天仍较多,对照组在此时却呈现广泛破坏,且淋巴细胞数明显减少。

三、讨 论

自70年代初以来,胸腺激素的免疫调理作用,生化性质以及临床试用在国际上引起广泛重视。Goldstein、Bach、Trainin 和刘士廉等的报道说明,胸腺是机体的免疫中枢性器官。它可能分泌多种肽类激素,对胸腺淋巴细胞分化、成熟及功能起调节作用^[3,4]。

本文所用的胸腺肽是含小分子肽类的胸腺提取物,在体内外,都证明它具有提高E花结形成细胞百分率的作用。在大量临床试用中,发现它对系统性红斑狼疮、组织细胞增多症及对抗急性白血病感染等均有明显作用^[5]。在抗辐射方面,作为胸腺激素之一的胸腺肽同样也显示出明显的效果,对辐射损伤动物的免疫功能有保护作用。据报道^[6,7]对照射800拉德的小鼠可提高活存率10.2%、照射850rad的可提高10.0%。而本实验所用的胸腺肽对800rad照射小鼠可提高活存率49.3%,对900rad照射小鼠可提高37.5%,其结果明显高于文献报道的。在胸腺肽基础上再复合CP-CWS其抗辐射效果更明显,可能两者存在相互促进作用。

值得强调指出的是,CP-CWS、CTP与NK细胞联合使用对900rad照射小鼠的活存率能分别提高80.0%和66.7%,显示出更明显的抗放效果。

CP-CWS是从短棒杆菌细胞壁提取的一种含糖的肽类物质。据报道,它对单核巨噬细胞具有刺激作用,提高巨噬细胞的吞噬能力以及促进B淋巴细胞的活性等。

尽管目前对胸腺肽和CP-CWS的抗辐射作用机理尚缺乏统一认识。但据本实验结果分析,它们对细胞免疫的B淋巴细胞^[8]、巨噬细胞以及胸腺和脾均有保护作用,从而减轻了对免疫系统的辐射损伤,在一定程度上使受照射动物的免疫功能得到重建或恢复,提高了抗辐射能力。由此可见,胸腺肽、短棒杆菌细胞壁骨架等免疫增强剂以及NK细胞有可能成为一种新的抗辐射手段,它们有着发展前景,值得深入研究。

四、结 语

胸腺肽和CP-CWS等免疫增强剂对大剂量照射小鼠有明显保护作用,可使辐射损伤减轻,提高了活存率。在免疫增强剂基础上复合NK细胞使抗辐射作用更明显。

致谢:本文经刘士廉教授、朱壬葆教授、张云祥教授审阅和修改,特此致谢。

参 考 文 献

- [1] Goldstein, A. L. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 56(1966), 1010.
- [2] 细井顺、宫田道夫等,临床检查,28(1984),2: 182.
- [3] Low, T. L. K. et al., *J. Biol. Chem.*, 10(1979), 981.
- [4] Bistoni, F. et al., *Infect. Immunol.*, 36(1982), 609.
- [5] Miller, J. F. A. P. et al., *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 112(1963), 785.
- [6] Goldstein, A. L. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 74(1977), 725.
- [7] Goldstein, A. L. et al., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 135(1966), 485.
- [8] Bordigoni, P. et al., *Lancet*, 2(1982), 293.