

- 13581
- 17 Nowak R et al. *Molecular Biology Reports*, 1991; 15: 25
- 18 Earl PL et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1986; 83: 3659
- 19 Matsukage et al. *J Biol Chem*, 1987; 267: 8960
- 20 Raaphorst GP et al. *Radiat Res*, 1990; 123: 49
- 21 Ohrishi T et al. *Nucl Acids Res*, 1990; 18: 2673
- 22 Fornace JR et al. *Mol Cell Biol*, 1989; 9: 851
- 23 Ivanov SA et al. *Radiobiologia* 1987; 27: 586
- 24 蒋逸风等. *辐射研究与辐射工艺学报*, 1990; 8: 150
- 25 Jeankins et al. *Science* (Washington D. C.), 1993; 258: 475
- 26 Copeland et al. *J Biol Chem*, 1992; 267: 21459
- 27 Imanish et al. *J Reprod Fertil*, 1992; 96: 355
- 28 Orlando PR et al. *Cell Differ*, 1988; 23: 221
- 29 Nagasaka A et al. *Metabolism*, 1988; 37: 1051
- 30 Suzuk et al. *Acta Virol*, 1992; 36: 326
- 31 Funato T et al. *Adv Enzyme Regul*, 1992; 32: 195
- 32 Zmudzka et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1986; 83: 5106
- 33 SenGupta DN et al. *Biochim Biophys Res Commun*, 1986; 136: 341
- 34 McBride OW et al. *Cytogenet Cell Genet*, 1990; 53: 108
- 35 Widen SG et al. *J Biol Chem*, 1988; 263: 16992
- 36 Yamaguchi M et al. *J Biochem*, 1989; 105: 79
- 37 Yamaguchi M et al. *Jpn J Cancer Res*, 1991; 82: 72
- 38 Yamaguchi M et al. *Nucl Acids Res*, 1992; 20: 2321
- 39 Date T et al. *Nucl Acids Res*, 1992; 20: 4859

## 干扰素抗紫外线及电离辐射诱变的研究

白求恩医科大学 丛宪玲综述 王献理 舒 晴 郑秀龙\*审校

**摘 要:**干扰素对紫外线(UV)、X射线、 $\gamma$ 射线、中子等所诱发的多种突变具有明显的抑制作用,但作用机理仍不清楚。目前认为,干扰素抗辐射诱变作用可能通过以下三条途径:①促进DNA损伤的修复;②诱导细胞产生具有保护作用的蛋白质;③直接阻止DNA原发损伤的发生。

干扰素是1957年Issacs和Lindenman在细胞上清液和动物身上发现的一种能阻止病毒复制的蛋白质。三十多年的研究已证实,干扰素(IFN)在抑制病毒增殖、免疫调节、细胞生长和分化调控及抗肿瘤等方面具有广泛

的生物学效应<sup>(1)</sup>,被认为是调节蛋白家族的成员之一。IFN因其抗病毒作用而负盛名,同时人们发现IFN可抑制物理、化学和生物因素诱发的肿瘤<sup>(2,3)</sup>,这种抑制肿瘤形成的作用与其抗诱变作用有密切关系,本文仅对IFN

\* 上海第二军医大学

抗紫外线及电离辐射诱变的研究近况作一综述。

## 1 IFN 抗紫外线及电离辐射诱变作用

射线所致的 DNA 损伤包括碱基的改变、DNA 链断裂、分子交联和二聚体的形成等。DNA 损伤后有三种结果:完全修复、细胞死亡和基因突变,而这种诱发的基因突变是产生肿瘤和子代畸形的主要起因之一。所以,无论是减少 DNA 原发损伤还是促进 DNA 损伤的修复,对生物遗传的稳定性都具有重要意义。

1971年,Lieberman 报道了 IFN 可部分抑制 X 射线在 C57BL 小鼠体内诱发的白血病。之后,许多学者对 IFN 抗诱变、抗肿瘤作用进行了深入的研究。

RS<sub>0</sub> 细胞是人类细胞经 SV<sub>40</sub> 病毒转化而成的,是一种 DNA 修复能力很低的细胞系,对 UV 杀伤作用高度敏感。Suzuki 的研究表明,人类 IFN 可增强人 RS<sub>0</sub> 对 UV 的抗性,如果在 UV 照射前用人类  $\alpha$ -干扰素(Hu·IFN- $\alpha$ )预处理,可获得较高的 DNA 修复水平和细胞存活率<sup>[4]</sup>。Hu·IFN- $\alpha$  还可增强 RS<sub>0</sub> 细胞对 UV, X 射线的抗性<sup>[5]</sup>。衍生于人 RS<sub>0</sub> 细胞的 IF<sup>r</sup> 细胞系在间断暴露于 Hu·IFN- $\alpha$  制剂后,也增加了对 UV 致死作用的抵抗力,并伴随着 DNA 修复合成水平的提高<sup>[6]</sup>。这种作用也可在其它转化细胞如 VA<sub>13</sub> 细胞、AK 成纤维细胞和 UV<sup>r-1</sup> 细胞等中观察到<sup>[4,7]</sup>。用人 RS<sub>0</sub> 细胞系和来源于着色性干皮病患者的成纤维细胞的 XP1KY 细胞系检测 Hu·IFN- $\alpha$  对 UV 诱发突变的影响,发现在照射前用 Hu·IFN- $\alpha$  处理的人 RS<sub>0</sub> 细胞对哇巴因抗性突变率以及用 Hu·IFN- $\alpha$  处理的 XP1KY 细胞对 6-巯基鸟嘌呤抗性突变率都降低,但 Hu·IFN- $\alpha$  对 UV 诱变的颞颥作用能在 UV 照射后立即为放线菌酮所减弱<sup>[8]</sup>。

Zasukhina 用鸡胚成纤维细胞研究表明,

在 UV(100erg/nm<sup>2</sup>)或  $\gamma$  射线(2Gy)照射后,细胞培养基中加入 IFN(120PIU/ml),可使 UV 和  $\gamma$  射线所诱发的染色体畸变(CA)频率降低,并且发现 IFN 可促进细胞修复由诱变剂 4-NQO 所诱导的 DNA 链断裂。IFN 可提高鸡胚纤维母细胞切除由 UV 所致的 DNA 分子中嘧啶二聚体的活性<sup>[9,10]</sup>。

对人类成纤维细胞的研究表明,在 UV 照射前用自然 IFN 或重组 IFN 预先处理细胞 7 天,通过液体闪烁仪测出的程序外 DNA 合成(UDS)值明显增加<sup>[11]</sup>。提前用自然 IFN 处理人淋巴细胞可使诱变剂( $\gamma$  射线等)诱发的姐妹染色单体互换(SCE)、染色体畸变(CA)明显降低,并且使 DNA 修复合成水平提高<sup>[12]</sup>。无论采用何种 IFN 制剂( $\alpha, \beta, \gamma$ , 天然或基因重组 IFN),对来源于 Cockayne 综合征和着色性干皮病患者的成纤维细胞都可观察到 UV 诱导 DNA 损伤修复的增强,并伴随着总的 DNA 合成抑制和细胞活力的恢复<sup>[13]</sup>。

对 IFN 诱导剂的抗诱变研究表明,IFN 诱导剂人肝核糖核酸可显著降低 X 射线(1.5Gy)诱发的小鼠初级精母细胞染色体畸变<sup>[14]</sup>。

有关 IFN 抗 UV 及电离辐射诱变作用的文献报道归纳见附表。

## 2 IFN 抗 UV 及电离辐射诱变作用机理

### 2.1 IFN 促进 DNA 损伤的修复

就目前搜集到的资料认为,IFN 抗 UV 及电离辐射诱变作用主要与其增强 DNA 修复系统活性、促进 DNA 损伤的修复有关。有人认为 IFN 分子参与 DNA 损伤的修复过程<sup>[4]</sup>,也有人认为 IFN 可除去 DNA 合成修复酶基因的抑制,增强酶的合成<sup>[10]</sup>。着色性干皮病患者的细胞缺乏切除紫外线损伤所必需的核酸内切酶活性,若引入 T<sub>4</sub> 内切酶 V 或 IFN,可使该细胞对 UV 诱发损伤的修复水平和细胞存活水平提高<sup>[4]</sup>。在经 IFN 处理的

细胞中,可见到交换型 CA 增加<sup>[21]</sup>,也提示 IFN能增加 DNA 链断裂的重接。另外,利用

表 干扰素对紫外线及电离辐射的颌颌作用

诱变因素	检测系统	IFN 作用	参考文献
UV	鸡细胞、鸡胚细胞 CA	↓	9,10
	RS <sub>0</sub> 细胞哇巴因抗性突变	↓	8
	XP1KY 细胞 6-TG 抗性突变	↓	8
	正常人成纤维细胞淋巴细胞	↓	12,17
	UDS		
	XP 成纤维细胞 UDS	-	15
	正常人和 XP 淋巴细胞 UDS	-	16
	RS <sub>0</sub> , VA <sub>13</sub> 和 AK 细胞 UDS	↓	4
	UV <sup>+</sup> 1 细胞 UDS	↓	11
	RS <sub>0</sub> 细胞 UDS	↓	11,13
中子	IF <sup>r</sup> , HEC-1 和 CRL <sub>1200</sub> 细胞 UDS	↓	8
	人外周血淋巴细胞 CA	↓	20
γ 射线	鸡细胞、鸡胚细胞 CA	↓	9,10
	马凡氏综合征细胞 SCE	↓	18
	人 Hep-2 和 CHN 病人		
	成纤维细胞类核沉降速率	↓	19
	人外周血淋巴细胞 CA	↓	12,20
	正常人淋巴细胞 SCE	↓	12

注:“-”无影响

“↓”诱变减少或 DNA 修复增加

IFN -γ 处理人类单核细胞,可使多聚(ADP)-核糖转移酶活性增加<sup>[22]</sup>,推测由此可增加 DNA 损伤的修复<sup>[23]</sup>。

### 2.2 诱导细胞产生具有保护作用的蛋白质

无论是 IFN-α、β 或 γ 预处理 RS<sub>0</sub> 细胞,在 UV 照射后 5 分钟内都可出现快速而短暂的纤溶酶激活样的蛋白酶活性;而未经 IFN 处理的细胞无此活性,在 DNA 修复缺陷的细胞也出现同样情况。这种酶可以被 UV 照射后立即加入放线菌酮所抑制<sup>[13]</sup>。Suzuki 等认为纤溶酶原激活样蛋白酶可能与 IFN 诱导的抗诱变活性的早期过程有关<sup>[8]</sup>。

### 2.3 IFN 直接阻止 DNA 原发损伤发生

氯化镉具有导致部分 DNA 损伤不修复的特性,Vasileva(1989)等把氯化镉引入试验,用 IFN 提前处理人 Hep-2 细胞后,得到

IFN 保护 DNA 分子免于断裂的结果。最近的资料显示,IFN 具有捕获自由基的特性<sup>[24]</sup>,因而,IFN 可能通过捕获电离辐射产生的自由基,减少原始损伤而起抗诱变作用。

### 3 小结

大量研究表明,IFN 具有明显的抗 UV 及电离辐射诱变作用,但目前的研究多停留在对现象的观察上,其作用机理仍不清楚。IFN 是一类具有多种生物学活性的细胞调节因子,DNA 损伤与修复又是一个多步骤、多因子参与的反应过程,因此,该领域的研究比较复杂。随着分子生物学技术的不断发展和应用,此领域的研究将会不断深化。

### 参 考 文 献

- 1 Balkwill FR. Lancet, 1989;I(8646):1060-1063
- 2 Gresser I. Interferon, 1985;6:93
- 3 Ingot AD. Arch Virol, 1983;76:1-4
- 4 Suzuki N et al. Mutat Res, 1986;175:189-192
- 5 Suzuki N et al. Acta Biol Hung, 1990;41(1-3):243-248
- 6 Suzuki N et al. Mutat Res, 1984;125:55-63
- 7 Suzuki N et al. J Gen Virol, 1986;67:651-661
- 8 Suzuki N et al. Mutat Res, 1988;202:179-183
- 9 Zasukhina GD. Stud Biophys, 1979;76:43-44
- 10 Zasukhina GD et al. Mutat Res, 1981;81:123-132
- 11 Sinel shchikova TA et al. Genetika, 1991;27(7):1241-1245
- 12 Makedonov GP. Acta Biol Hung, 1990;41(1-3):187-197
- 13 Suzuki N et al. Mutat Res, 1988;198:207-214
- 14 丛宪玲 等. 卫生毒理学杂志, 1993;10(增刊):52-54

- |   |  |
|---|--|
| 15 Sinel shchikova TA et al. Genetika, 1989; 25:2044-2049 | 20 Zasukhina GD et al. Proceed 7 ICRR Ses B-31, 1983                         |
| 16 王肖鹏 等. 第二军医大学学报, 1985; 6: 335-338                      | 21 Lozutka JSx et al. Tsitologiia, 1989; 31: 544-548                         |
| 17 Sinel shchikova TA et al. Genetika, 1989; 25:1658-1663 | 22 Berton G et al. Biochim Biophys Acta, 1991; 109(1):101-109                |
| 18 Iakubovskaia EL et al. Genetika, 1988; 24: 2050-2055   | 23 Ben-Hur E. Int J Radiat Biol, 1984; 46: 659-671                           |
| 19 Shoniia NN et al. Radiobiologiia, 1989; 29: 558-560    | 24 Matsubara N et al. Res Commun Chem Pathol Pharmacol, 1991; 71(2): 239-242 |

## 低剂量电离辐射与肿瘤

白求恩医科大学 尹洪淑综述 王献理 萧佩新\*审校

**摘要:**从实验研究和流行病学调查资料综述了低剂量辐射可使肿瘤发生减少或肿瘤生长速度减慢。从而为低剂量辐射的兴奋效应和适应性反应的临床应用、提高局部放疗效果提供了理论依据。

自从发现大剂量电离辐射对人有损伤作用以来,人们一直认为任何剂量的电离辐射作用于机体都是有害的。自 Luckey(1982)和 Olivieri(1983)提出低剂量辐射可诱导生物体的“兴奋效应”和“适应性反应”以来,国内外学者广泛开展了有关研究,发现低剂量辐射可刺激动物的生长和发育、延长寿命、提高生育力,并使免疫系统功能增强,而且证明这种兴奋作用不仅仅作用于免疫系统,还与整体内分泌调节有密切关系<sup>[1]</sup>。某些条件下细胞经低剂量辐射作用后对相继较大剂量辐射诱发染色体损伤可产生明显的抗性,即低剂量辐射诱导的细胞遗传学适应性反应。对离体人淋巴细胞、兔淋巴细胞以及整体照射下的各种条件所诱导的细胞遗传学适应性反应进行的详细研究证明,适应性反应广泛地存在于生物体内,无论是离体还是整体照射、无论是体细胞还是生殖细胞、无论是急性照射

还是慢性照射都可诱导这种适应性反应<sup>[2]</sup>。

随着人们对低剂量辐射兴奋效应和适应性反应的逐渐认识和接受,低剂量辐射与肿瘤的研究也被人们所重视,本文试图对这方面研究予以综述。

### 1 实验研究

Anderson 等给小鼠种植一定量的肿瘤细胞后,肿瘤大小与种植后的时间呈依赖关系,即生长速度随着种植后时间的延长逐渐增高,如果在种植肿瘤前给小鼠全身 0.05Gy X 射线照射,其肿瘤生长速度明显低于未经 X 射线照射直接种植肿瘤的小鼠<sup>[3,4]</sup>。宫本<sup>[5]</sup>等对低剂量全身辐射抗肿瘤的初步研究结果证明,低剂量全身照射可增强荷瘤机体的免疫功能。正常 WHT/Ht 小鼠经 0.1~10Gy (0.95Gy/min)的 X 射线全身照射,30 分钟后种植肿瘤,发现 0.1Gy 低剂量 X 射线全身