

含 AL 或 LINE 重复顺序载体重组克隆研究 DNA 修复机制。用此系统已分离的特殊序列,证明着丝粒 DNA 与染色体传递有关,可能是 DNA 损伤的靶。Löbrich 等用核素标记单拷贝 DNA/探针与 NotI 酶内切片段分子杂交法发现,人成纤维细胞经 80 和 100Gy X 射线照射后的 21 号染色体 DNA 损伤率为 5.7×10^{-3} 断裂/(Mbp. Gy),与其他作者用不同方法检测受损全基因组 DNA 结果吻合。然而两种剂量照射后即使保温达 24 小时,前者还有 25%~30% 为错误重接使分子量升高;后者只有 2%~5% 重接不正确,相差 20%,这可能与全基因组不均一,使 dsb 重接范围和真实性有关。此杂交法可用于检查 dsb 修复缺陷细胞株的放射敏感性以了解 dsb 修复途径。但英国 Foirmcin 则认为,用上述酶切法难以控制,主张用无细胞 DNA 直接了解 dsb 的连接过程。他将质粒 DNA 经限制内切酶切成不同末端,再加部分纯化哺乳细胞重接同源或非同源末端的酶,产物经序列分析,发现能重接同源末端者真实性高。而非同源末端连接产物差异很大,对 dsb 重接机制提供了有意义的结果。美国 Lendon 等利用人遗传缺陷病细胞,研究发现 CS(科克因综合征)患者缺少 γ 射线损伤后转录偶联修复基因,因而致修复活性基因转录链与非转录链或全基因组损伤修复速度相似,显示其对 γ 射线高度敏感是由于缺乏转录偶联修复基

因。XP-G(着色性干皮病-G)病人症状与 CS 患者相似,也对 X 射线敏感,偶联修复的能力低。

4 p53 基因的研究

p53 基因对细胞生长、增殖具有负调节功能,并反映 DNA 结构损伤及放射敏感性。损伤突变后,不仅丧失抑癌作用且有癌基因的性质,成为当前研究的热点。在本届会议上有人报告 12 例因 α 核素引起骨肉瘤患者细胞用 RTPCR 检查有 10 人缺乏 p53 基因,且用 cDNA 分子杂交测知 p53 基因内失去 30 或更多的碱基;而自发骨肉瘤细胞内未找到 p53 突变,认为放射可引起骨肉瘤。经查明 90% 人骨肉瘤是因 p53 基因突变所致。照射易使含密码 273 处突变基因(mp53)的 A43、L33A、3T3MG 及 LVCA420 等细胞诱导过表达产生 p53 蛋白,促进癌变及肿瘤生长;也可通过射线激活 c-fos 癌基因产生 c-Fos 蛋白增加,抑制 p53 表达功能,使细胞癌变或凋亡。突变后的 p53 基因则对射线敏感,喉癌细胞因失去 p53 等位基因,对射线很敏感。p53 突变小鼠照射 2Gy 引起胚鼠畸形比野生型小鼠大 4 倍,抗放小鼠因有 p53 调节功能无胚鼠死亡,而杂交(+/-)小鼠显示中等敏感性,畸形也比野生型高,提示 p53 突变致畸似难逆转。

(收稿日期:1995-11-15)

临床放射生物学研究进展

中国医学科学院肿瘤研究所(北京,100021) 沈 瑜

摘 要:简单介绍第十届国际辐射研究大会(10th ICRR)有关临床放射生物部分的最近进展。

关键词:临床放射生物 肿瘤放射治疗 热疗 光动力学

第十届 ICRR 和 8 年前的第八届 ICRR 比较,放射生物学研究工作比重明显增加,辐

射研究内容出现向与肿瘤治疗有关的临床放射生物研究倾斜的明显趋势。甚至有相当一部分直接反映出与放疗的相关性,出现直接讨论临床放射治疗的比以前九届 ICRR 明显增多。其中临床放射生物学的论文占放射生物学专业论文的 39.83%,与临床有关及直接为临床治疗的论文占会议论文的 25%和 14%,与第八届 ICRR 的各类文章比,第十届的会议论文明显增加,尤其是特邀报告占 37.5%(第八届为 26.90%)。而为肿瘤放疗服务的临床放射生物学,其研究内容呈多方面齐头并进的局面。

1 肿瘤放射治疗有关的基础研究

1.1 细胞增殖周期

一般受照射后细胞可被阻止在 G_1 或 G_2 期,但肿瘤细胞仅被阻止在 G_2 期。自从发现 Cyclins 和 cyclin dependent kinases,并提出细胞周期检验点的概念后,就有可能了解癌基因和肿瘤抑制基因是怎样影响细胞周期对细胞辐射损伤的反应。

1.2 肿瘤乏氧研究近况

已识别出几个不同类的乏氧应激基因/蛋白质:与氧化应激反应和氧化还原作用自我稳定有关的蛋白质;各种转录因素包括原癌基因和肿瘤抑制基因;参与调节有丝分裂信号通道的分子;参与“Chaperone”功能的葡萄糖调节的蛋白质和在无氧情况下维持能量代谢的糖酵解酶。发现了参与肿瘤细胞对乏氧应激的信号通道,这些通道和调节生长、分化、血管生长和凋亡有关。并有新的测定乏氧的方法已用于人体肿瘤。

1.3 细胞放射敏感性的最新认识

DNA 损伤的修复程度和速度并不能完全反映细胞的放射敏感性。有些细胞修复很快,但存活率却很低。细胞的命运有赖于警报信号转导和其结果形成新合成的蛋白质和/或一些活跃与不活跃关键蛋白质之间的转换平衡。随着不完全 DNA 修复导向未修复或

错误修复损伤,表现为染色体畸变最终死亡。

2 临床放射生物学应用基础研究

2.1 肿瘤放射敏感性的检测

从肿瘤细胞的增殖动力学、肿瘤乏氧情况、肿瘤细胞损伤及其修复能力(含正确修复或错误修复的测定)等进行检测,并已开始试用反映肿瘤细胞增殖动力学情况的 T_{pot} (肿瘤潜在倍增时间)参数指导临床放射治疗方案的制订。新的检测方法有: T_{pot} 的测定、凝胶电泳或“彗星”分析法检测 DNA 双链断裂损伤及修复、微电极直接测量或毛细血管距离计算法间接获得肿瘤内氧含量情况等。但目前的方法还不能令人满意。

2.2 提高肿瘤的放射敏感性

2.2.1 肿瘤乏氧细胞增敏剂的研究

展望其转归,可能最终发展成为有乏氧细胞毒作用的生物还原活性药物。目前只是寻找增加肿瘤乏氧程度的措施以增加可被药物杀伤的肿瘤细胞数,以及探索不同肿瘤内与不同生物还原活性药相匹配的还原酶,以加强用药的针对性。

2.2.2 提高肿瘤内氧含量方法的研究

目前主要是采用在正常大气压下吸入氧浓度高的气体(纯氧或 95% O_2 + 5% CO_2 , Carbogen),同时用药物使更多的氧进入肿瘤组织。国外主要用烟酰胺加 Carbogen 提高肿瘤对射线的敏感性,现已有初步的临床观察报道,并认为对正常组织无影响。然而国内初步观察结果和国外不完全相同,发现单独用烟酰胺对某些实验肿瘤也有较好的增敏作用,而且和吸入高氧合用对正常组织的损伤可能加重。双方均在深入研究中。

2.2.3 细胞增殖动力学

辐射对细胞增殖周期影响的分子生物学的研究,如癌基因与肿瘤抑癌基因与辐射对正常和肿瘤细胞的细胞增殖周期调控的作用等。

2.2.4 正常组织的放射损伤

①脊髓的耐受性与分次剂量和受照体积有关,并提出了受照后的修复动力学。最近研究表明,血管内皮和少突神经胶质细胞损伤,两者间无相关。认为射线照射后不久细胞就开始发生一系列改变,最终约在6个月后出现功能性改变。血管损伤则导致白质坏死。

②照射诱导的纤维化和某些基因有关,照射后纤维组织内的TGF- β (转化生长因子- β)增加。此外,照射后肺纤维化的形成程度和动物的不同遗传表型有关。

③放射性肾炎的早期形态表现为内皮细胞损伤,肾小球损伤也出现较早,认为出现在高血压之前的近肾小球的颗粒变更可能是肾素依赖性的,形成放射性肾病后机体内的肾素水平偏低。最近发现,应用血管紧张转换抑制剂对预防或治疗放射性肾病有益,其防护作用伴有受照射肾内血管旁和间质的胶原大量减少。

3 放射治疗的临床研究

3.1 放化疗的联合应用

放射治疗和化学药物同时应用在国外已有十年左右的尝试经验,认为可改善食管癌、小细胞肺癌、直肠癌和肛门癌的局部控制率,并指出5-氟尿嘧啶和顺铂对正常组织晚期损伤的影响较少。

3.2 分次照射方案的改变

①超分割(HF)或递加放射治疗(ESR)方案:HF为7周时,总剂量增加效果较好,因分次剂量小而晚反应仍和用常规治疗时一样。如逐渐增加每天剂量,由于有代偿性的口腔粘膜增殖,从而可在5周内给原来7周的剂量。临床试验,增殖快的头颈肿瘤(Tpot<4d或LI>10%)用5周(或<5周)ESR的疗效要比用6~7周的好。

②波兰报道,常规、MFD(multiple fractions daily),粘膜在照射中有代偿性增殖,6~7周后可耐受9~10Gy,而4~5Gy就可与肿瘤再繁殖平衡。两次照射间隔小于4.5小

时,晚反应组织合并症增加。

3.3 高LET射线临床应用

3.3.1 负 π 介子治疗

美国在1982年用负 π 介子治疗234例,瑞士1980~1993年为503例,加拿大(唯一有完整对比的随机临床试验)1979~1994年为322例。物理和生物方法的剂量测定,三个中心的物理剂量有良好的一致性。通过离体和在体的多种方法测得负 π 介子临床分次治疗的RBE(相对生物效应)约为1.5,对动物和人的正常组织,其早、晚反应都基本一样。

3.3.2 重离子治疗

日本用氮离子治疗300例病人,与低LET常规治疗结果比较,有些部位如唾液腺、鼻窦、骨和软组织、前列腺和胆道等处肿瘤的疗效有改善,但对脑、胰腺、食管和肺等肿瘤的治疗效果却相反。可能是所用剂量相对较低,以及对这些内部肿瘤照射野的重复性不好。1994年6月,日本放射医学综合研究所用第一台医学专用重离子同步回旋加速器、HIMAC碳离子治疗机开始治疗头颈、脑、肺、肝、前列腺、膀胱、宫颈以及用氮离子治疗有效的肿瘤。

3.3.3 中子治疗

30年来,在英国和美国用快中子治疗病人共有15000例以上,但仅有10%的病人列入随机临床试验。头颈上皮癌试验提示,两组肿瘤控制率相似,而中子组的晚期损伤较多。曾报道快中子对晚期不能切除或无法切除的软组织肉瘤、有些骨瘤和少见的低分化肿瘤有较好的疗效,但其结果有待随机试验证实。一个随访10年有随机分组的研究证实晚期唾液腺癌,尤其是因非损伤面神经不能完全切除的病例,快中子治疗是可选择的治疗方法。但中子并不能改善总的存活率。晚期前列腺癌的中子治疗比常规高剂量的光子治疗效果好。

3.3.4 硼中子俘获治疗(BNCT)

美国在为高分化的神经胶质瘤作BNCT

时,提出必需同时考虑该肿瘤的生物特性和与肿瘤有关的定位问题:①定位剂必需能选择性地集中于分散在全脑的恶性细胞内;② ^{10}B 试剂必需能通过血脑屏障;③神经胶质瘤可能有放射抗拒的,从而正常组织则可能放射更敏感;④肿瘤内间质压的增加可能妨碍 ^{10}B 化合物的流动;⑤肿瘤细胞动力学和代谢互相有关;⑥肿瘤细胞的异质性,可能需不同的定位剂。

日本至1994年有149例神经系统肿瘤用热中子合并BSH($\text{Na}_2, \text{B}_{12}, \text{H}_{11}, \text{SH}$)作BNCT。87例在1987年前接受治疗者,18例存活5年或以上。其中9例存活10年以上的是1982年前接受过手术的病例。

美国用超热中子线和以p-boronophenylamine-fructose复合物(BPA)为硼载体,计划治疗28例多形性成胶质细胞瘤,正在进行中。

3.4 加温治疗或热疗

①热疗对细胞放射增敏的作用机制有:加温治疗选择性地优先抑制有活性基因的损伤修复;照射合并加热时,DNA双链断裂的半修复时间延长。

②机体对热和辐射的相互作用通过两个不同的机制:热增敏作用和两种措施运用的次序和时间间隔有密切的相关性;直接的热细胞毒作用与放射治疗的时间无关,两种都依赖于所用的温度和加热时间。

③低剂量率照射和加热同时应用:在实验研究基础上,用远距离后装机照射,同时用射频加热治疗32例。有些病人用在时间上与放射治疗毗连的急性分次加热治疗(AFH),有些病人则在整个放疗全过程中同时加热(CMH),总有效反应从AFH的54%增加到CMH的95%,而且CMH不像AFH,其效应不受肿瘤体积的影响。

3.5 光动力学在放射治疗中的应用

过去由于血卟啉类的光增敏剂的制剂不够满意,研究尚未突破。现发现了一些新的需不同光谱激发分子的衍生物,其中Photofrin(激发光谱为630nm)已在日本和荷兰证实对食管癌和肺癌有光敏作用。在加拿大,Photofrin已被批准用于预防膀胱乳头状瘤的复发。理论上应有可能发展出在较高波长、有较高吸收系数、穿透较深的更好的增敏剂。现有6种制剂正在研究中。

4 新出现的学科热点

细胞凋亡(apoptosis)在本届会上是一个新的热点,认为辐射所致细胞凋亡出现时间和照射剂量都可能和细胞放射敏感性有一定相关性,因此在临床放射生物领域较普遍地认为,细胞凋亡的检测有列为预测肿瘤放射敏感性指标的可能性。

(收稿日期:1995-11-28)

辐射物理学与辐射研究

中山大学物理系(广州,510275) 张纯祥

摘要:简要介绍第十届国际辐射研究大会有关生物物理模型,俄偭电子在辐射损伤、放射治疗和辐射防护中的应用,国际辐射单位和测量委员会对辐射研究有关的研究计划等信息。

关键词:辐射物理 俄偭电子 生物物理模型

第十届国际辐射研究大会于1995年8月27日至9月1日在德国维尔茨堡召开,代