

文 摘

127 p53状态与人类肿瘤细胞系放射敏感性的关系 [英] / Siles E. // Br J Cancer. -1996, 73(1). -581-588

用放射敏感性不同的 8 种人类肿瘤细胞系, 观察辐射前后 p53 水平的变化和辐射诱导的细胞延迟、细胞凋亡与细胞的放射敏感性的关系。

肿瘤细胞系分别为: MCF-7 BB MCF-7 BUS MCF-7 GS EV SA-T T47D-B8 MDA-MB-231 RT-112 D283MED p53 基因失活的 HL60 细胞作阴性对照。细胞用含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基在 37℃ 含 5% CO₂ 的条件下孵育。用剂量率为 1.67Gy/min 的 ⁶⁰Co 照射处于指数生长期的细胞。用流式细胞仪测定细胞周期的变化, ELISA 检测全细胞中 p53 蛋白的水平, 琼脂糖凝胶电泳检测细胞凋亡。实验数据取最少三次实验的平均值。

结果: ① 2Gy 照射后 8 个瘤系细胞存活分数从 0.18~0.82 不等; D283MED 对辐射最敏感, 其次为 MCF-7 BUS, MDA-MB-231 的辐射抗性最高; ② 辐射诱导细胞 G₁ 和 G₂ 期阻滞, 细胞的存活分数与 G₁ 期阻滞密切相关 ($r = -0.869, P = 0.051$), 而与 G₂ 期阻滞无关 ($r = 0.284, P = 0.495$), 同时发现辐射敏感的细胞系均有 wt p53 表达; ③ 组成型 p53 蛋白在肿瘤细胞中的含量与 2Gy 照射后的存活分数密切相关 ($r = 0.874, P = 0.0046$), p53 蛋白水平每 10⁶ 个细胞的光密度值从 2.2 ± 0.4 至 6.3 ± 0.3 不等; ④ 6Gy 照射后 4 小时 p53 蛋白含量从无诱生至 1.6 倍增长, p53 诱生与细胞本身的放射敏感性 ($r = 0.882, P = 0.0038$) 及 G₁ 期阻滞 ($r = 0.889, P = 0.0032$) 密切相关; ⑤ 6Gy 照射后 24 小时和 48 小时的细胞凋亡结果显示, 辐射敏感的细胞 DNA 梯度电泳呈强阳性, 辐射抗性高的细胞则呈阴性。

受照后细胞的 G₁ 期阻滞、肿瘤细胞中组成型 p53 蛋白的定量测定及辐射诱导 DNA 损伤后细胞内 p53 水平的增高, 可作为预测肿瘤病人对放射治疗敏感性的指标。

(刘林林摘 鞠桂芝校)

128 自发性和 γ 射线诱导的淋巴细胞凋亡在废用性小鼠中的高表达 [英] / Woloschak GE. // Int J Radiat Biol. -1996, 69(1). -47-55

已经证明, 与同窝鼠及其它种系对照鼠相比, 废

用性小鼠胸腺过早退化, 胸腺逆转录病毒表达增强及对 T 细胞丝裂原刺激反应的异常。废用性小鼠胸腺细胞凋亡有量的变化, 并伴有与凋亡相关基因的诱导。实验检测了该种小鼠经 γ 射线照射后早期淋巴细胞凋亡及与凋亡有关基因的变化, 并将其结果与同窝小鼠和亲代小鼠进行比较。

实验以 23~28 天有常染色体隐性突变鼠为实验鼠 (wst/wst), 同窝 wst/+ 鼠和同龄亲代 BCF₁ 鼠为对照。胸腺和脾淋巴细胞用梯度离心法纯化, 经 ⁶⁰Co γ 射线照射, 剂量 50~600cGy, 剂量率 14cGy/min。照后 1 或 3 小时收获细胞。采用 Northern 印迹法检测 Rp-2 Rp-8 和 Tc1-30 mRNA 的表达。用 DNA 碎片测定法检测细胞凋亡。

结果: 实验组小鼠胸腺淋巴细胞中 Rp-8 mRNA 表达明显高于对照组, 脾淋巴细胞中 Rp-8 mRNA 水平低于对照组, 骨髓中稍高于对照组, 肝及脑中的表达与两个对照组无差异。Rp-2 mRNA 及 Tc1-30 mRNA 则仅在脑中检出, 实验组与对照组无明显差别。采用荧光光度计定量测定 DNA 碎片的结果表明, wst/wst 实验组小鼠胸腺及脾淋巴细胞自发凋亡明显高于两个对照组。50~450 cGy γ 射线照射后 3 小时, 实验组小鼠胸腺细胞凋亡亦明显高于两个对照组, 峰值在 150 cGy, 其峰值剂量明显低于对照 (wst/+ 鼠峰值剂量为 450 cGy; BCF₁ 鼠为 600 cGy)。脾淋巴细胞凋亡, 实验组也明显高于对照组。

以上结果提示, 废用性小鼠自发性和 γ 射线诱导的 T 淋巴细胞凋亡的增高, 可能是淋巴细胞及其 DNA 损伤修复异常的主要机制。

(罗 灿摘 鞠桂芝校)

129 辐射诱导的人乳癌和鳞状上皮细胞的表皮生长因子受体的自发磷酸化 [英] / Schmidt-Ulrich RK. // Radiat Res. -1996, 145(1). -81-85

恶性乳癌 MCF-7 细胞和鳞状上皮细胞癌 A431 细胞用治疗剂量范围 (1~4Gy) 的单一 ⁶⁰Co 照射, 通过免疫沉淀和免疫印迹法观察了作为受体蛋白酪氨酸激酶的表皮生长因子受体 (EGFR) 在辐射诱导信号转导中的作用。

结果: ① 浓度分别为 20 100 和 250ng/ml 的表皮生长因子 (EGF) 与 MCF-7 细胞共同培养 5 分钟, EGFR 磷酸化水平分别为对照组的 2.7 (± 0.4)、4.9 (± 0.5) 和 5.7 (± 0.7) 倍, 表明 MCF-7 细胞的 EGFR 磷酸化水平与 EGF 呈剂量依赖性。共同培养 60 分钟后, EGFR 磷酸化水平下降, 提示 EGF 所诱导的 EGFR 磷酸化持续时间较短。② 1.2 和 4Gy 照

射后 MCF-7细胞的 EGFR磷酸化水平分别为对照组的 $1.8(\pm 0.2)$ 、 $2.3(\pm 0.4)$ 和 $2.4(\pm 0.7)$ 倍,提示 2Gy 照射后 EGFR 的磷酸化水平达高峰 ($P < 0.0001$),且剂量 $> 1Gy$ 时,无明显剂量效应关系。在培养细胞中,10Gy 或更高剂量照射时,未见 EGFR 磷酸化水平增高。2Gy 照射后 0.5 2和 5分钟, MCF-7细胞 EGFR磷酸化水平分别为对照组的 $3.2(\pm 1.2)$ 、 $2.3(\pm 0.6)$ 和 $2.0(\pm 0.2)$ 倍。随后逐渐下降,在照射后 60分钟降至本底水平,提示在治疗剂量范围内,EGFR自发磷酸化水平在照后 0.5~ 5分钟明显升高,持续时间较短。A431细胞的 EGFR数是 MCF-7细胞的 1 000倍。然而,2Gy照射使 A431细胞和 MCF-7细胞 EGFR磷酸化增加的倍数相似,分别为 2.2和 2.3倍,提示辐射诱导受体活化可能是表达 EGFR的恶变上皮细胞中的一种普遍反应。

(傅海青摘 鞠桂芝校)

130 乳腺摄影检查的利益与危害 [英] Mettler FA ... // *Cancer*. 1996, 77(5), -903- 909

乳腺摄影检查的合理性在于它能早期发现乳癌和减少死亡率的潜在利益。可是,它的利益必须与它的辐射致癌性、开支和其它因素引起的潜在危害相平衡。大量人群调查表明妇女乳癌发病率随受照剂量而增加,日本原爆幸存者是最大的调查群体,在 1950至 1987年发生 295例乳癌,超额相对危险与剂量成正比,平均每 Sv 约 1.7,而与受照年龄成反比,在每 1Gy 超额相对危险中 20岁以前受照是 40岁以后受照的 3至 4倍。美国放射学会对乳腺摄影设备进行了剂量学评价,在许可使用的设备中,每次检查受照剂量为 2.8 mGy,在许多其它国家报道的剂量范围内。在发病率和剂量的关系中,许多学者对低剂量辐射诱发乳癌是否存在阈值进行了评价,结果是剂量响应曲线近似直线,但也有高本底及职业照射调查未证明乳癌有统计意义的增加。不过,评价乳腺摄影的潜在危害应用线性外推是合理的。大量乳腺检查提供不同年龄乳腺检查死亡率降低范围的最新数据,从这些研究中可以量化乳腺摄影检查利益与危害比。

方法:分析有关乳腺摄影检查发现乳癌的利益和辐射致癌危害的最新文献,依据每年每 100 000人乳癌发病率、辐射诱发乳癌例数、乳腺摄影检查预防乳癌例数,假定在 35至 39岁因每年乳腺摄影检查乳癌死亡率降低 5%,在 40岁或 40岁以上降低 25% 计算不同年龄妇女开展每年乳腺摄影检查的利益与危害比,应用最新资料计算个人进行每年乳

腺摄影检查的预期利益与危害。

结果:目前看来,尽管有迹象表明对遗传易感性的年轻妇女照射可能具有危险,但年龄超过 35岁进行年乳腺放射检查,与放射有关的乳癌危险几乎没有。最新数据证明,妇女在 50岁开始每年乳腺放射检查直到 75岁,利益超过放射危害几乎 100倍,即使对 35岁开始每年乳腺放射检查直到 75岁,其降低死亡率带来的利益预计超过放射危害 25倍以上。

(杨觉雄摘 杨天恩校)

131 受分次中等剂量率照射的加拿大胸透群组 1950~ 1987年乳癌死亡率及其与原爆幸存者乳癌死亡率的比较 [英] Howe GR... // *Radiat Res.* 1996, 145(6), -694~ 707

加拿大胸透群组包括 1930~ 1952年间因结核第一次接受治疗和胸透的妇女 31 917例,其中乳腺组织剂量 ≥ 10 mSv 的 13 078例视为照射组,其余剂量 < 10 mSv 的 18 839例为对照组。1950~ 1987年累计观察 959 704人年,有 688例乳癌死亡。分析时不包括照射后 5年内死亡的 7例及相应的人年数。照射组乳癌组织平均剂量为 0.89 Sv。新斯科舍省病人前后位照射比例很高,乳腺剂量明显高于其它地区。

与加拿大一般人群比较,照射组 SMR(标化死亡比)为 1.47[95% CI(可信区间): 1.32~ 1.64],对照组为 1.04(95% CI 0.93~ 1.16)。按剂量分组后,进行 RR(相对危险)分析,发现无论是新斯科舍亚组还是其它亚组都证明 RR随剂量的增加而增加 ($P < 0.0001$)。进行剂量-响应关系分析发现,与广岛和长崎原爆幸存者的分析结果一致,都支持线性模型。单位剂量的 ERR(超额相对危险)值,新斯科舍组为 3.56(95% CI 1.85~ 6.82),9倍于其它组;长崎为 4.12(95% CI 0.73~ 12.5),5倍于广岛。相比而言,非新斯科舍组更接近于广岛的估计。

分析胸透群组研究资料,受照时年龄是一个强的危险修正因子。ERR随受照时年龄的增大而减小,趋势检验 $P = 0.003$ 。ERR最大值出现在受照时年龄为 0~ 9岁组,而在日本原爆幸存者群组出现在 10~ 14岁组。受照时年龄 ≥ 50 岁的 ERR值在胸透群组中未见增高,而在原爆幸存者中见到增高。

胸透群组和原爆幸存者资料分析均表明可能存在一恒定 ERR期间。如果 ERR降低,胸透群组要到受照后 40年出现,而这需要进一步的随访观察予以证实。

用两者的合并资料,拟合了一个简单的相对危