

文 摘

012 γ 射线照射后多种野生型 p53 人类黑色素瘤系呈现非正常 p53 通路 [英] / Bae I. // *Cancer Res.* - 1996, 56(2). -840- 870

经研究证明, GADD 45 蛋白与 p21^{CIP1/WAF1} 结合, 抑制 edk(周期素依赖激酶)活性, 从而调控细胞周期进程。为了进一步研究照射后下游效应基因表达与 p53 状态的关系, 对 56 种肿瘤细胞系进行了 p53 测序, 并检测了辐射作用后 CIP1/WAF1 GADD 45 和 MDM2 转录水平的变化。

结果发现, 8 种黑色素瘤系中的 63% (5/8) 有野生型 p53 (wt p53), 而另外 48 种非黑色素瘤系仅 23% (12/48) 为 wt p53 型, 说明与非黑色素瘤系相比, 有相当高比例的黑色素瘤系为 wt p53 型。非黑色素瘤系的 8 例肾癌系中有 4 例为 wt p53 型。以往的研究证实, 照射后 p53 调控的 GADD 45 MDM2 及 CIP1/WAF1 mRNA 的表达仅限于 wt p53 型细胞中, 本研究发现, 20Gy γ 射线照射后 4 小时绝大多数 (11/12 例) wt p53 型非黑色素瘤系同时表达 GADD 45 和 CIP1/WAF1, 而大多数 (4/5 例) wt p53 型黑色素瘤系仅表达 CIP1/WAF1 而不表达 GADD 45。尽管缺乏 GADD 45 的表达, wt p53 型黑色素瘤系却表现出明显的 G₁ 阻滞及 p53 蛋白水平的增高。

结果证明, 辐射诱导的 G₁ 阻滞在黑色素瘤系中可能通过 p53-CIP1/WAF1 通路, 而无需 GADD 45 的诱导。

时程研究表明, 两种黑色素瘤系 VACC 62 和 VACC 257 在 20Gy 照射后 20 小时仍未见 GADD 45 表达, 却有 CIP1/WAF1 的高表达, 但其表达时间并非正常。通常, CIP1/WAF1 和 GADD 45 mRNA 的峰值在照射后 4 小时, 照后 16 小时恢复至基础水平, 然而, 上述二瘤系 CIP1/WAF1 mRNA 表达的峰值却在照射后 8 小时, 比正常推迟 4 小时。在 GADD 45 缺乏的瘤系中, CIP1/WAF1 表达的推迟可能反映了某种补偿机制。以上发现表明, 照射后 GADD 45 诱导的缺失对人类黑色素瘤系是常见现象。

(牟颖摘 鞠桂芝校)

013 切尔诺贝利核事故污染区儿童甲状腺肿瘤 p53 基因突变 [英] / Hillebrandt S. // *Int J Radiat Biol.* - 1996, 69(1). -39- 45

切尔诺贝利核事故发生后, 特别是 1991 年和 1992 年上半年, 戈麦尔地区、Belarus 地区 15 岁以下儿童甲状腺癌的发病率为每年每百万 80 例, 这一数字较之未接触放射性物质的儿童高出很多 (正常情况下每年每百万儿童仅 1 例)。现用 PCR(聚合酶链式反应)和 TGGE(温度梯度凝胶电泳)法分析切尔诺贝利核事故污染区甲状腺肿瘤细胞中 p53 基因的改变。

方法: 对 26 例 Belarus 地区儿童 (6~18 岁) 的乳头状甲状腺癌通过 DNA 提取, 用 PCR 和 TGGE 法进行 p53 基因外显子 4~9 区域的分析。TGGE 法的理论基础为野生型及突变型细胞中的杂合双链 DNA 分子的解链温度比其它纯合双链 DNA 分子的, 故两类 DNA 分子可以通过 TGGE 法分离。该法能识别点突变。

结果: 在 26 例甲状腺癌中, 11 例肿瘤分化良好, 10 例中等分化, 5 例分化较差, 有 6 例 p53 基因发生突变 (3 例为外显子 6 突变, 3 例为外显子 7 突变), 与无放射性接触的病例资料相比, 由辐射引发的甲状腺癌 p53 基因突变增加, 并且多数表现缺失性突变 (4/6 例), 从而证实 p53 基因在辐射引发肿瘤中起重要作用。

依据小数量的肿瘤病例分析确定甲状腺癌中 p53 基因突变是否与辐射有特殊关系还很困难, 需要研究较大数量的肿瘤和进行免疫组织化学分析。

(李征摘 于文儒校)

014 Bryostatin-1 能增加 HL-60 细胞辐射敏感性而不出现 DNA 片段化或凋亡 [英] / Watson N.G. // *Int J Radiat Biol.* -1996, 69(2). -183- 192

方法: 收集对数生长期 HL-60 细胞, 经 10 nmoI/L Bryostatin-1 作用 24 小时后, 用 ¹³⁷Cs 源照射, 观察细胞存活数及克隆形成率, 以测定细胞辐射敏感性。用静电场凝胶电泳定时分析 DNA 损伤; 碱性解螺旋测定法检测总 DNA 损伤; 中性洗脱测定法分析 DNA 双链断裂。

结果: Bryostatin-1 作用细胞 24 小时后, 明显增加电离辐射的抗增殖活性, 细胞半数致死剂量 (LD₅₀) 从 3.2 减少到 1.6Gy。这种增敏作用仅出现在 1~2.5Gy 剂量范围, 生长抑制程度分别为: 1Gy 时从 5% 增加到 32%, 2.5Gy 时从 42% 增加到 64%; 在 5~10Gy 剂量范围, Bryostatin-1 对辐射诱导的抗增殖作用无影响。Bryostatin-1 处理细胞 24 小时后, 克隆率明显减少, 照射 1 和 2.5Gy 时, 抑制程度分别增加 1.5 和 2 倍; 照射 5Gy 时, Bryostatin-1 未增加

对克隆形成的抑制作用。静电场凝胶电泳分析结果表明,细胞经 5~10Gy 照射后 24 小时,明显可见 DNA 片段化,而在 0.5~2.5Gy 剂量范围,经 Bryostatin-1 处理和未处理的细胞均未出现 DNA 片段化。Bryostatin-1 对细胞经 5~10Gy 照射的 DNA 片段化无影响。碱性解螺旋测定结果表明, Bryostatin-1 未改变由电离辐射诱导的 DNA 单链断裂。中性洗脱测定结果表明, Bryostatin-1 也未增加电离辐射诱导的 DNA 双链断裂。

结论:在低剂量范围, Bryostatin-1 可增加 HL-60 细胞辐射敏感性,而不出现 DNA 片段化和凋亡。尽管该药物能使 pkc 活性降低,但是因为单纯下调 pkc 活性的药物并不能改变 HL-60 细胞的辐射敏感性,从而说明这种能力可能和蛋白激酶 C 活性下调以外的因素有关。

(刘晓秋摘 李雨民校)

015 中国仓鼠细胞受照后子代微核率增加 [英] / Janali M... // Int J Radiat Biol. -1996, 69(3). -301~307

V79 中国仓鼠细胞经不同剂量 X 射线照射(剂量率: 0.5Gy/min)后检测了①延迟接种率;②双核细胞率和微核率;③克隆间的延迟微核率和增殖死亡差异性。

结果: V79 细胞受照后 24 小时内测定剂量效应关系,发现在 4Gy 时微核率达最大值,约为 50%;小于 4Gy 时,微核率随剂量增加而升高;大于 4Gy 时,微核率随剂量增加而降低,并最终稳定在 30% 左右。在照射剂量低于 4Gy 时,没有微核的细胞比例与细胞存活率之间呈线性关系,但并不一一对应,这说明只有一半或更少的细胞在第一次分裂时表现出微核。从时间效应曲线发现,培养 2 天后微核率迅速降至 20%, 6 天后微核率降至 10%, 在照后的 2 周和 3 周,微核率将维持在 5% 左右,并且这种变化趋势与照射剂量无关。对 V79 细胞 9Gy 或 12Gy 照射后,在 6 10 13 天进行检测,与对照组比较,受照存活细胞延迟接种率明显降低,由 80%~90% 降至 50%~60%;存活细胞的双核率维持在原来的水平, 50%~60%, 而微核率显著升高,由 1% 升高至 5% 以上,说明 X 射线处理能使 V79 细胞子代微核率升高。经检测,克隆间微核率或延迟接种率或双核细胞率基本不存在差异性,而各项指标的平均值与对照组相比,符合上述实验结果。

结果表明,辐射导致受照细胞子代微核率的增加可能与受照细胞再生功能的丢失有关。

(岳井银摘 刘炳辰 于文儒校)

016 7 和 21 天龄 C57BL 小鼠受 X 射线或 3.1MeV 中子照射后的存活与疾病 [英] / Maisin JR... // Radiat Res. -1996, 146(4). -453~460

对 7 和 21 天龄 1 287 只 C57BL 雄性小鼠分别给予 0.5 1 及 3Gy 250kVp X 射线照射或 0.125 0.25 0.5 及 1Gy 3.1MeV 快中子照射。两鼠龄组各分 7 个照射组和一个共同的对照组。用 Kaplan-Meier 法估算了每一组小鼠的存活时间。死因的组间差异用 Cox-Mantel log-rank 法评价,可能死因用 Peto 检验分析。

结果:对照组小鼠主要死于非癌肺疾病,其恶性肿瘤仅占全死因约 19%;照射组中仅接受高剂量的中子 1Gy 组和 X 射线 3Gy 组存活天数显著减少 ($P < 0.01$),而最低剂量组,即中子 0.125Gy 和 X 射线 0.5Gy 组的存活天数比对照组显著增加 ($P < 0.01$)。所有照射组小鼠发生恶性肿瘤的频率随剂量的增加而上升,中子组几乎达 80%,而 X 射线组达 60% 以上,这主要是由于肝细胞癌增加。肝癌的剂量-效应关系对中子照射呈非线性,而对 X 射线照射则呈线性关系,但 21 天龄小鼠受 X 射线照射后其肝癌的增加似无显著性。其次是各类型白血病,特别是淋巴胚细胞瘤的增加,尤其是 3Gy X 射线照后更为明显。照射组肺泡癌比对照组明显增加,但肾上腺腺及肉瘤未见增加。

对照组小鼠的存活天数比以往实验用成年鼠要长,使直接比较成年小鼠与未成年小鼠的辐射效应有困难。7 天龄小鼠受 X 射线照射后其肝癌发生率比 21 天龄受照鼠有明显的增高,说明幼鼠的肝对电离辐射比成年鼠敏感。相反,白血病的发生却是 21 天龄比 7 天龄组高 ($P < 0.05$)。由于剂量效应不呈线性关系,计算中子的 RBE 值是困难的,在较高剂量组存活天数的 RBE 值大约为 3。当以所有的恶性肿瘤发生率和肝癌的发生率拟合线性或线性二次方程式时,获得 RBE 值为 5~8。由于 21 天龄小鼠受 X 射线照射后似未引发肝癌,故无法估算其 RBE 值。对白血病来说, RBE 值大约为 1,肯定 < 3 。7 天和 21 天龄小鼠受 X 射线或中子小剂量照射后,存活天数比对照小鼠长些,这可能是由于小剂量的刺激效应。

(韩育茹摘 陶祖范校)

017 职业性受照者居室的氡浓度:剂量学推论 [英] / Workman WJ... // Health Phys. -1996, 70(6 Suppl). -s7

居住在重水反应堆附近居民的氡剂量,约一半