

此外, p53可与癌基因和生长因子协同调节细胞凋亡。c-myc基因能诱导细胞凋亡, 现在认为唯有 p53基因缺如时才能发挥其凋亡作用。电离辐射可致 raf cym ras等癌基因过量表达引起凋亡调控失调, 内源性辐射敏感性下降, 如在 U20S细胞中 wt1的过量表达抑制了由紫外线激活 p53诱导的凋亡, 存活指数提高<sup>[1]</sup>。Blandino等发现缺乏 IL-3的 32D细胞可因导入野生型 p53基因诱导凋亡, 加入 IL-3后可解除凋亡, 提示 p53基因可能通过调节微环境的细胞因子进而调节细胞凋亡<sup>[25]</sup>。

### 3 结束语

p53基因产物作为一个基因警卫 (guard gene), 通过它的转录途径和非转录途径即直接的蛋白-蛋白信号传递发挥作用, 负责维持细胞基因完整性、损伤 DNA修复和细胞周期的正常运行。由于 p53基因状态的改变使得细胞周期调控系统和细胞凋亡调控系统紊乱, 导致 DNA受损细胞不能得到及时修复或清除, 成为诱发肿瘤机理之一。随着核能的开发利用和肿瘤放射治疗的开展, 研究 p53基因功能状态差异对探讨辐射损伤、辐射危害评价、辐射致癌的早期筛选和分子流行病学调查均有着极其重要的意义。

### 参 考 文 献

- 1 Arnold J. Cell, 1997; 88 323
  - 2 Soussit T et al. Immunol Today, 1996; 17 354
  - 3 Maltzman W et al. Mol Cell Biol, 1984; 4 1689
  - 4 Kanstan MB et al. Cancer Res, 1991; 51 6304
  - 5 Gadbois DM et al. Radiat Res, 1996; 164 414
  - 6 Linke SP et al. Cancer Res, 1997; 57 1173
  - 7 Zhan Q et al. Oncogene, 1995; 11: 1675
  - 8 Dulic V et al. Cell, 1994; 76 1013
  - 9 Kearsley JM et al. Oncogene, 1995; 11: 1675
  - 10 Blaydes JP et al. Oncogene, 1997; 15 1859
  - 11 王瑞虹等. 细胞生物学杂志, 1995; 17(2): 71
  - 12 Wu X et al. Pro Natl Acad Sci USA, 1994; 91: 3602
  - 13 Madden SL et al. Cancer Res, 1996; 56 5384
  - 14 Hillebrandt S et al. Int Radiat Biol, 1996; 89: 39
  - 15 Stephens LC et al. Radiat Res, 1991; 127 308
  - 16 Madly CA et al. J Cell Sci, 1995; 108 1843
  - 17 Cui YE et al. J Environ Pathol Toxicol Oncol, 1995; 14 159
  - 18 Elizabeth Y et al. Blood, 1996; 88 386
  - 19 Yin CY et al. Nature, 1997; 385 637
  - 20 Canman CE et al. Genes Dev, 1995; 9 600
  - 21 Chen ZP et al. Submitted for publication, Cancer Res, 1997
  - 22 Rafferty JA et al. Oncogene, 1996; 13 693
  - 23 Shi L et al. Science, 1994; 263 1143
  - 24 Murphy M et al. Genes Dev, 1996; 23 2971
  - 25 Blandino C et al. Oncogene, 1995; 10 731
- (收稿日期: 1998-04-15)

## 辐射损伤及其致癌效应

北京放射医学研究所 (北京, 100850) 李 钧综述 郑文忠 王功鹏审校

摘 要: 辐射致癌是人类接受低剂量照射引起的唯一可以得到确认的致死性健康危害。本文从物理学角度简述了辐射致细胞损伤的机理, 并在此基础上探讨了辐射的致癌效应, 提出了今后应该开展的工作。

关键词: 电离辐射 靶理论 辐射致癌

由于核能与辐射的应用在人类生活中占有特殊的地位, 加上辐射致癌可以得到比其

它原因致癌更可靠的资料, 因此, 虽然辐射在人类全部癌症病因中的作用不像化学致癌物

那样重要,还是进行了比其它任何致癌物更详尽的实验研究和流行病学研究。辐射致癌是人类接受低剂量照射引起的唯一可以得到确认的致死性危害<sup>[1]</sup>,是确定人类辐射防护剂量限值的重要指标,因此辐射致癌效应的评价是辐射危害评价的核心内容。1972年以后,UNSCEAR历次报告及其科学附件都把危险评价的重点放在辐射致癌和辐射遗传效应的定量估计上。ICRP也一直致力于此类研究

癌变是从单个细胞开始发展起来的,DNA是细胞信息的载体,因此研究辐射致DNA损伤的机制对探索辐射致癌有重大意义。

## 1 带电粒子与机体的作用

人类受照射后出现的健康危害,来源于各种射线通过电离作用引起组织细胞中原子及由原子构成的分子的变化,这些变化是原子电离和激发的结果,其作用途径有两个:①直接作用,②间接作用。

### 1.1 直接作用

电离辐射的直接作用是指射线直接将能量传递给生物分子,引起电离和激发,导致分子结构的改变和生物活性的丧失。

#### 1.1.1 电子与物质的相互作用过程

重离子、中子、质子或高能电子的能量都是首先传递给次级电子,然后在受照物质中传输的,因此电子与物质的相互作用极其重要。

入射电子的动能主要通过其本身的电场与介质中的结合电子的电场相互作用传递给物质。相互作用首先引起电子的电离和激发,当电子能量衰减至10eV以下时,电子的能量损失主要来自受作用的分子的旋转、平移、振动方式引起的直接激发。

由电子的相互作用导致的分子电离有以下作用:①引起发射其它的电子,而这些电子可以电离其它的分子;②使分子处于激发态

并退激、发射俄歇电子和光子等等,③传递大量的能量。电子通过此三种方式对细胞分子产生危害。

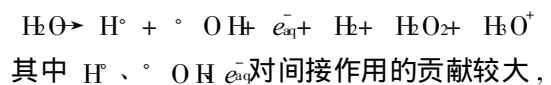
#### 1.1.2 重带电粒子与物质的相互作用过程

重带电粒子与物质首先发生电离与激发作用传递能量。能量在0.5~100 MeV/u的粒子,能量损失的65%~70%传递给次级电子,并由次级电子传输;能量损失的15%~25%用来克服电子的结合能;剩余的5%~10%产生中性粒子。对0.8 MeV/u的粒子,次级电子产生的电离占有所有电离的一半左右,随着粒子能量的增加,三分之二的电离是由次级电子产生的,这样能量就可能沉积在远离初级离子径迹的部位。由此可见,电子与物质的相互作用过程是极其重要的。

与电子相比,重离子有两个新的相互作用过程:①中等能量的重带电粒子(0.1~5 MeV/u)能够从相互作用的靶分子中俘获电子到它自己的束缚体系中,这将导致附加的次级电子发射出来;②重带电粒子通常是携带结合电子的裸离子,它可以先后丢失和俘获靶分子中的电子。重带电粒子如 $\alpha$ 粒子一般属于高LET辐射粒子。

#### 1.2 间接作用

射线首先作用于水,引起水分子的活化和自由基的形成,然后通过自由基再作用于生物分子,造成它们的损伤,这种作用叫做间接作用。在液态环境下,间接作用是致DNA损伤的主要原因<sup>[2]</sup>。水的原初辐射分解产物可用下式表示:



其中 $\text{H}^\bullet$ 、 $\cdot\text{OH}$ 、 $\bar{e}_{\text{aq}}$ 对间接作用的贡献较大, $\cdot\text{OH}$ 自由基为最大,有研究认为, $\cdot\text{OH}$ 自由基能与碱自由基和糖组分作用,DNA断链大部分是因为 $\cdot\text{OH}$ 攻击糖组分或是碱基对损伤向糖组分迁移的结果<sup>[3]</sup>, $\cdot\text{OH}$ 自由基有20%的可能性与糖组分发生作用,有80%的可能性与碱基发生作用<sup>[4]</sup>。

## 2 细胞效应

### 2.1 靶理论

由于电离辐射损伤总是呈离散的径迹形式,放射生物学过程可以用靶理论的概念,从特殊靶物质受到损伤的角度予以考虑,业已证明,DNA是辐射作用的主靶<sup>[1]</sup>。利用分子生物学技术和有关物理学技术可以确定感兴趣基因的位置及大小,最终建立“靶”基因的分子水平的物理结构,即DNA双螺旋模型。核小体是染色体的复制单位,从中子散射和X射线衍射数据可以知道,核小体有5.7nm厚、直径为11nm的类似盘状结构,DNA双螺旋缠绕组蛋白,共有166到245个碱基对,有166或者146个碱基对和组蛋白一起被包含在核小体核中,这就是所关心的“敏感靶位”<sup>[5]</sup>。依此结论,建立了均匀介质靶模型和非均匀介质靶模型两种类型的靶模型,前者考虑的是单位密度的水或水蒸气介质,主要有Charlton Goodhead Hamm和Turner等建立的模型,后者考虑了非均匀介质和DNA细胞环境,主要有Henß Michalk等建立的模型

### 2.2 细胞突变

辐照细胞会引起细胞的死亡或突变。死亡包括大剂量照射后的细胞死亡和突变后产生的细胞凋亡;突变包括点突变(即一个核苷酸被另一个置换)、诱裂突变和易位。在低剂量条件下,细胞致死是少量的,通常没有严重的健康后果,突变细胞则能演变而对健康产生严重的影响:如果是体细胞,它能够成为恶性肿瘤的引发因子;如果是生殖细胞,能够成为遗传疾病的引发因子<sup>[6]</sup>。

### 2.3 剂量效应关系

人们假定,辐射遵循泊松分布规律的单径迹作用而对细胞群落产生影响。就细胞效应和癌症诱发而言,辐射效应随剂量变化有三个基本的无阈模型:线性、线性二次和纯二次模型<sup>[1]</sup>,这三个模型基本上为细胞水平

的各种生物终点,以及实验动物和人群的肿瘤诱发提供了一个总的框架,这与现有的大多数流行病学数据相符。对于低剂量辐射,存在的辐射径迹非常少,一个细胞(或细胞核)被一个以上径迹穿过的几率非常小,按照以上假设,剂量效应关系应是线性的,与剂量率无关并且无剂量阈值。现有的放射流行病学数据,一般是从高剂量引起的确定性效应中得到的,而通常用于评估低剂量下风险的方法是使用一种理论性的线性剂量效应关系去拟合高剂量数据,以便预测缺乏数据的低剂量的危险。考虑到低LET辐射在小剂量、低剂量率时单位剂量产生的诱变率应当低于大剂量、高剂量率的诱变率,需要有一个减缩系数——剂量和剂量率效能因子DDREF<sup>[7]</sup>来外推中小剂量的风险。但应特别注意的是,在物种之间应用这种外推风险时须谨慎。

### 2.4 自调节

低剂量辐射会在细胞和机体内引发一些适应性反应过程,以表明它有补偿辐射效应能力的变化。有人指出<sup>[7]</sup>,对低水平辐射随机效应风险的估计也许一直过高,因为一直没有把适应性反应过程考虑进去。小的辐射剂量(调节剂量)引发的这些过程可以调节细胞,或者减少恶性后果自然发生率,或者减少由更大的辐射剂量(攻击剂量)引起过量恶性后果的可能性。有实验证实,细胞在受到5~200mGy的调节剂量照射后,4~6小时之间发生适应性反应,此时受到攻击剂量后,修复表现为染色体畸变、姐妹染色体交换、诱发小细胞核及特殊部位突变的减少,有时减少近一半。可以假设,许多因子有时可在接受调节剂量后被激活,从而减少由于接受攻击剂量后所产生的DNA突变。这些因子包括转录因子的基因编码,以及与细胞增殖及损伤修补有关的酶。有必要对调节剂量及其引起的适应性反应之间的量效关系进行研究。

## 3 辐射致癌理论

### 3.1 癌症的发生过程

癌症是增殖失控并能侵入周围组织或向远隔部位转移的恶性肿瘤,它的发生是一个复杂的过程。辐射是一系列相互作用的因子之一<sup>[8]</sup>,其整个过程可以简化如下:①对细胞DNA的初始分子损伤;②照射后损伤的修饰;并导致③在适当的体细胞靶中特定基因或染色体发生突变,启动致癌过程;④所启动的细胞早期克隆扩展(或促进)成前恶性肿瘤疾患;⑤其他遗传学和外因事件的积累;并导致⑥进一步的克隆选择性演变,从而推动最终恶变的进展和转移。辐射的非常重要的随机效应是致癌作用,在整个细胞启动、促进与发展过程中,辐射起到了引发因子的作用,它并不是重要的启动因子和进展因子<sup>[7]</sup>。因此,UNSCEAR认为辐射是一种弱的致癌因素,“约4%的癌症死亡人数可归因于电离辐射”,减少人们对辐射致癌的恐惧也应是辐射防护研究的内容之一。

### 3.2 原癌基因与抑癌基因

人类和动物体内含有原癌基因,癌基因的激活产生正向调节信号,抑癌基因产生反向调节信号,癌症是原癌基因的正向调节激活和抑癌基因的负向调节失活的交互作用的结果<sup>[1]</sup>。在细胞的正常生理过程中,癌基因与抑癌基因发挥其正常作用。但是,包括辐射在内的一系列因素可以导致不适当的基因表达,就辐射而言,其诱发的抑癌基因失活或缺失要比有关原癌基因的激活更为常见,抑癌基因功能的丧失对肿瘤的启动和发展都具有非常重要的作用。因此,研究抑癌基因,列出其细胞功能及与肿瘤发生过程的联系将是细胞遗传和分子遗传领域内有现实意义的工

作。

## 4 展望

过去的几年里,在阐明DNA修复和致突变机理方面取得了很大的进展,目前已得到了许多关于致癌的早期事件以及它们在受照后的修复特性和对细胞造成后果的知识,因此,我们有可能将靶DNA序列上的分子数据与对辐射径迹结构新的生物物理学描述结合到一起,建立起致癌的生物学模型,以补充目前采用的估计致癌危险的经验性方法。

在将来的工作中,识别区分DNA损伤与辐射致癌相关的靶基因的研究具有重要的意义:①此类数据的提供,有利于定量而可靠地设计出能模拟或反映其分子事件的细胞系统;②有可能探索照射后引发DNA损伤的修复,特别是涉及某种形式的基因或DNA序列的特异性;③对辐射径迹结构采用蒙特卡罗模拟,联系初始引发和DNA中特异性能量丢失导致辐射损伤,将辐射效应的微量外推更接近生物学实际。

### 参 考 文 献

- 1 UNSCEAR. UNSCEAR 1993 report, 1993
- 2 Michaels HH et al. Radiat Res, 1978; 74: 23
- 3 Bardash M et al. Radiat Prot Dosi, 1994; 52: 171
- 4 Nikjoo H et al. Int J Radiat Biol, 1994; 66: 453
- 5 Michalk V et al. Int J Radiat Biol, 1994; 66: 267
- 6 IAEA. IAEA bulletin, 1994; 4: 37
- 7 ICRP. ICRP publications No. 60, 1991
- 8 Cox R. Int J Radiat Biol, 1994; 65: 57

(收稿日期: 1997-12-02)