

- [18] Harms RM, Nicotera P, Radford IR. Radiation induced apoptosis [J]. *Mutat Res*, 1996, 366(2): 171-179.
- [19] Aldridge DR, Arends MJ, Radford IR. Increasing the susceptibility of the rat 208F fibroblast cell line to radiation-induced apoptosis dose not alter its

clonogenic survival dose response [J]. *Br J Cancer*, 1995, 71(3): 571-577.

- [20] Levine EL. Apoptosis intrinsic radiosensitivity and prediction of radiotherapy response in cervical carcinoma [J]. *Radiother Oncol*, 1995, 37(1): 1-9.

Apoptosis and radiosensitivity

WANG Li-ping¹, LIANG Ke²

(1. Biomechanics & Information Institute, Beijing Polytechnical University, Beijing 100022, China;

2. Cancer Institute, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

Abstract The deep research of relation of apoptosis with radiotherapy makes it necessary to be clear about the relationship between apoptosis and radiosensitivity, so that this will provide a new standard of forecast and evaluation for clinical radiotherapy. These days study indicates that apoptosis and radiosensitivity have a subtle and complex relationship. This article reviews as follows regarding the relation of apoptosis rate, cell cycle position and radiation dose rate with radiosensitivity.

Key words apoptosis; radiosensitivity; cell cycle position; radiation dose rate

文章编号: 1001-098X(2000)02-0078-05

肿瘤辐射敏感性与细胞凋亡

朱光旭, 王小华

(中国人民解放军第三军医大学全军复合伤研究所, 重庆 400038)

摘要: 辐射敏感性是肿瘤细胞复杂的生物学现象, 在辐射诱导的细胞反应中具有不同的组织细胞类型特异性。肿瘤辐射敏感性与辐射诱导的细胞凋亡密切相关, 并受 p53 及其相关蛋白、Bcl-2 基因家族蛋白、Fas 及神经鞘磷脂-神经酰胺介导的信号途径、caspases 级联反应等调控。

关键词: 辐射敏感性; 细胞凋亡; 信号途径; 基因表达调控

中图分类号: R818.03

文献标识码: A

1 肿瘤辐射敏感性

辐射致肿瘤细胞凋亡依赖于肿瘤细胞本身的辐射敏感性, 而这一辐射敏感性又有赖于不同因素间复杂的相互作用。研究表明, 肿瘤辐射敏感性受耗氧水平、辐射致 DNA 损伤后的修复能力、分裂细胞数量、细胞周期中不同时期细胞的分布等的影响^[1], 但是在体内, 这些因素并不总是对肿瘤辐射敏感性具

有预见性, 如表达显性癌基因的 c-raf c-myc 转化细胞系具有明显的辐射抗性, 但是在多种人肿瘤细胞系中, 内源性 c-raf 过度表达却增强辐射敏感性。c-myc c-raf k-ras RNA 水平与肺癌细胞辐射敏感性间未发现明显的相关性。肿瘤辐射敏感性很可能需要其他的, 包括信号转导相关基因的共同调节^[2]。辐射诱导的生长因子与细胞因子可以增加或降低肿瘤辐射敏感性, 且可能影响 c-myc 对细胞增殖和死亡的调节能力^[3]。

2 细胞凋亡

细胞凋亡, 亦称程序化细胞死亡, 是受进化上保守的基因调控的过程, 其发生于胚胎形成、形态发展, 并在成人组织中稳定存在。多数哺乳动物细胞, 包括肿瘤形成细胞, 均存在细胞自杀的内在机制^[4], 这种机制激活后诱导细胞清除。凋亡细胞显示不同形态学及生化特征, 如胞浆固缩、体积缩小、细胞皱

收稿日期: 2000-01-10

作者简介: ①朱光旭 (1972-), 男, 贵州瓮安人, 第三军医大学全军复合伤研究所生物化学与分子生物学研究室检验技师, 硕士研究生, 主要从事辐射对肿瘤细胞信号转导影响的研究;

②王小华 (1972-), 女, 重庆忠县人, 第三军医大学全军复合伤研究所生物化学与分子生物学研究室检验技师, 硕士研究生, 主要从事辐射对肿瘤细胞信号转导影响的研究。

审校者: 中国人民解放军第三军医大学复合伤研究所 余争平 程天民

缩、核致密,最后形成凋亡小体。这些特征的变化使组织内凋亡细胞迅速被邻近的吞噬细胞识别并吞噬,因而防止炎症及对周围组织的损伤。

在组织细胞内,诱导细胞凋亡有不同的生化机制,这些机制不断被多种信号分子激活^[4]。虽然诱导凋亡的生化机制各异,但是在胞浆却经历一共同步骤的调节,含多种半胱氨酸蛋白酶的 caspases 家族在这一共同步骤中起主要作用。Caspases 以酶原的形式合成与储存,而凋亡信号将其转化为活性酶。根据 caspases 各成员在长度及 N 端序列上的特点不同,可将其分为两个亚组:具有长区的 caspases 酶原-1 -2 -4 -5 -8 -9 -10 及 -14 与具有短区的 caspases 酶原-3 -6 -7 及 -11。在具有长区的 caspases 中,已证实有两个不同的蛋白质间相互作用的结构域,其一是死亡效应区 (death effector domain, DED),存在于 caspases-8 -10 酶原;其二是 caspases 募集区 (caspases recruitment domain, CARD),存在于 caspases-1 -2 -4 及 -9 酶原。CARD 也存在于哺乳动物 CED-4 同源蛋白 Apaf-1。多数具有长区的 caspases 是通过寡聚化诱导自身水解而被激活,但是 caspase-9 激活需与 Apaf-1 结合,且有至少两种其他成分出现,如脱氧三磷酸腺苷 (dATP) 与细胞色素 C (cyt C)^[5], Apaf-1 先形成寡聚体,进而通过寡聚化前体分子 (precursor molecules) 而使 caspase-9 酶原自身激活;而具有短区的 caspases 激活则需首先裂解,然后自身水解。已激活的 caspase-9 启动下游激酶如 caspase-3 -6 等的级联反应。

Caspases 家族成员均有特异性的结合底物和具有催化活性的氨基酸残基结构域,不同 caspases 特异性与不同胞内靶蛋白裂解位点相适应。在通过膜受体调节凋亡过程中, caspase-8 酶原激活在活性 caspase-8 裂解 Bid 蛋白 (Bcl-2 家族中仅含 BH₃ 结构域的亚族成员之一,位于细胞质和胞膜,主要作用为拮抗 Bcl-2 的保护效应,促进凋亡发生,类似于 Bax/Bik 时起关键作用,接着是线粒体内容物释放,“凋亡小体”复合体 (apoptosome complex) 及下游 caspases 的激活。Caspase-8 也能引起特定 caspases 的直接激活,如 caspase-3 酶原,因此加速细胞凋亡进程。

对于在非受体调节的包括辐射诱导的细胞凋亡,凋亡小体内线粒体蛋白释放及 caspase-9 酶原激活被认为是凋亡发生的关键环节,并受 Bcl-2 家族

蛋白调节。

3 凋亡机制与辐射敏感性

评估细胞凋亡与辐射敏感性相关性应当考虑体外实验测得的不同肿瘤细胞系辐射敏感性与这些肿瘤在体内对放疗反应性间关系。未受辐照的情况下,肿瘤细胞也发生自发性凋亡,但是即使是同种类型肿瘤细胞,自发性凋亡也存在某些差别,辐射诱导肿瘤细胞凋亡存在明显的个体差异^[6]。

在研究细胞自发凋亡与辐射敏感性间关系中,发现许多矛盾的结论。已有报道,比较容易发生自发凋亡的肿瘤细胞要么有更强的辐射敏感性,要么有更强的辐射抗性^[7]。体外实验研究表明,较之辐射抗性肿瘤而言,辐射敏感性肿瘤更易经历辐射诱导的细胞凋亡,在某些肿瘤细胞,体外实验测得的辐射敏感性一定程度上可以代表体内辐射敏感性。

细胞凋亡机制涉及众多基因及其产物。肿瘤辐射敏感性可能决定于细胞凋亡生化机制的恰当运行,凋亡机制受损可能与其辐射抗性有关。

3.1 p53 与相关蛋白

p53 与肿瘤辐射敏感性相关。在神经胶质瘤,转染显性 p53 及 p53 过度表达均增强其辐射敏感性^[8]。野生型 p53 诱导周期素依赖性蛋白激酶抑制剂 (p21/waf-1/cip-1/sd1) 的合成导致 G₁ 期生长阻滞与细胞凋亡^[9],虽然 p53 通常依赖这一机制增强细胞对放疗的敏感性, p53 突变能增加结肠及膀胱瘤的辐射敏感性,但在骨及乳腺癌,发现 p53 突变与辐射抗性有关^[10]。在其他一些实验模型中,辐射诱导凋亡过程也显示出 p53 和/或 p21 非依赖性,因此,肿瘤细胞中 p53 的作用只能在一定程度上代表某些肿瘤辐射敏感性。

3.2 Bcl-2 基因家族蛋白

许多研究证实,电离辐射可调控 Bcl-2 家族基因表达,如 Bcl-2 与 Bcl-X_L 的表达下调及 Bax 表达上调,这一调节可能依赖于野生型 p53,并与肿瘤辐射敏感性有关。Bcl-2 家族成员反过来又调节肿瘤辐射反应,如 Bcl-2 表达增强拮抗辐射诱导的细胞凋亡,而 Bax/Bcl-X_s 高表达则增强肿瘤辐射敏感性^[11]。Bcl-2 家族抗凋亡成员如 Bcl-2 与 Bcl-X_L 及促凋亡成员 Bax/Bak 及 Bid 等促、抗凋亡蛋白数量变化可调节细胞对凋亡刺激的反应^[12,13],其比例一定程度上反映了肿瘤辐射敏感性。

然而,在一些人类肿瘤细胞,如卵巢癌,并未发

现 Bcl-2家族蛋白与辐射敏感性的相关性。其他 Bcl-2家族蛋白在肿瘤辐射敏感性中作用尚未完全阐明。已有的研究表明,并非所有 Bcl-2相关蛋白表达均决定了肿瘤辐射敏感性。

3.3 Fas介导的信号途径

Fas及其配体 Fas L(也称 APO-1或 CD95)在细胞凋亡中有极其重要的作用^[14]。虽然在一些类型的细胞,辐射激活 caspase-8显示 Fas非依赖性,但是在人淋巴瘤细胞辐射应急反应中,caspase-8酶原的激活增强其辐射敏感性,这一过程可能依赖于 Fas系统^[9,15]。Fas L与 Fas结合后使受体与具有结合 Fas的死亡域的蛋白,亦称受体诱导毒性调节子 1(Fas-associated death domain protein/mediator of receptor-induced toxicity-1, FADD/MORT1)结合,FADD/MORT1又通过 DED与 caspase-8酶原的 DED结合,引起 caspase-8自身催化,从而激活 caspases级联反应。

即使在不同类型受照非肿瘤细胞中,Fas及 Fas L表达上调表明 Fas介导的信号途径也在辐射诱导的细胞凋亡中可能起重要作用。多种类型人肿瘤细胞均表达功能上无活性的 Fas L与 Fas。紫外线(UV)激活 Fas最初在经历凋亡的乳腺癌细胞中发现,UV照射的淋巴瘤细胞中 Fas L表达也增强。在某些肿瘤细胞,UV照射后也发现 Fas簇集及随后的 FADD富集。这些证据表明,在一些肿瘤细胞,UV照射使膜受体 Fas转导凋亡信号而促进凋亡发生。

在试图阐明 Fas介导的信号途径在肿瘤辐照过程中的作用研究中,人们得出一些较为矛盾的结论。如在不同类型肿瘤中, γ 射线诱导细胞凋亡主要依赖于迅速而持久的 Fas及 Fas L表达上调,阻断 Fas及 Fas L的相互作用则阻抑这一效应,然而,比较野生型及人白血病细胞的 Fas拮抗性突变,并未揭示它们针对 γ 射线照射反应有何不同。

在研究 p53和 Fas/Fas L两条凋亡途径之间的相互关系中,一些学者认为,p53调节 Fas表达,辐射诱导 p53的 123A点突变的骨髓瘤细胞系 Saos-2凋亡早期有赖于 Fas的诱导,且显示 p53的非依赖性^[14],但是所有 p53无效及 p53突变细胞不仅无 G₁期阻滞,而且不能上调 Fas表达。也有人认为,p53可以通过从胞浆转运 Fas调节细胞凋亡,这一翻译后机制可以解释为何缺乏功能性 p53的肿瘤细胞能够逃逸由 Fas L及辐射诱导的凋亡,然而,Fas及

Fas L对不同肿瘤辐射敏感性的影响及详细机制尚需进一步的研究。

3.4 神经鞘磷脂-神经酰胺介导的信号途径

神经酰胺为一脂质第二信使,在 UV及电离辐射照射的肿瘤细胞中表现出量的增加。在多数细胞中,酸性及中性神经鞘磷脂在辐射致细胞凋亡过程中均起重要作用,细胞缺乏这些酶时则产生辐射拮抗。有研究证实,具有辐射抗性的肿瘤细胞针对电离辐射,无神经酰胺量的增加。

神经鞘磷脂-神经酰胺与蛋白激酶 C(PKC)信号途径间存在着某种平衡关系,抑制 PKC能引起神经酰胺激活及增强电离辐射杀肿瘤细胞能力^[16]。通过促癌物佛波酯(TPA)激活 PKC也能阻抑神经酰胺的产生而拮抗 UV及电离辐射诱导的凋亡,而神经酰胺信号转导缺乏则增强肿瘤细胞辐射抗性^[16]。因此,通过对神经鞘磷脂-神经酰胺途径的调节可能增强或降低某些肿瘤辐射敏感性,有助于改善临床治疗效果。

3.5 caspases级联的作用

在 UV照射引起的细胞凋亡过程中,caspase-1的意义尚未明确,其激活与抑制的不同结果均有报道。UV照射引起不同人肿瘤细胞中 caspase-3酶原及 caspase-3样酶激活,UV诱导细胞凋亡对于用 caspases抑制剂预处理也极为敏感。 γ 射线诱导的凋亡也可能受 caspase-3激活的相关机制调节。研究证实,在 UV及电离辐射诱导的凋亡中,caspase-8酶原水解激活,并且可能与膜受体诱导凋亡的调节有关。电离辐射诱导凋亡可能存在多条途径,因为抑制 caspase-8并不能阻断电离辐射诱导的细胞凋亡。UV照射诱导缺乏 caspase-8的成纤维细胞产生凋亡。

研究证实,caspase-9激活是 UV及 γ 射线诱导细胞凋亡所必需的,而 caspase-3激活仅为 UV诱导凋亡所必需。类似于胚胎干细胞,caspase-9酶原缺乏的成纤维细胞也拮抗两种类型照射诱导的凋亡,但从该动物获取的胸腺细胞仅拮抗 γ 射线诱导的细胞凋亡。总之,这些结果显示,虽然细胞特异性及照射类型各异,但是不同的 caspases可能均与辐射诱导的凋亡有关。然而,不同的 caspases表达和/或激活与肿瘤辐射敏感性间目前尚未发现有何直接相关性。

4 结语

辐射可在细胞质及细胞核两个位点调节细胞凋

亡。在细胞质,辐射诱导凋亡的机制与受体介导的信号转导相似,通过对 Fas和 或神经鞘磷脂神经酰胺途径干预可能调节肿瘤辐射反应性。有关辐射自细胞核内诱导凋亡虽有大量研究报道,但其详细机制仍不甚清楚。

位于细胞内不同区域的 caspases 家族蛋白酶为凋亡信号转导的关键酶,在辐射及药物诱导的肿瘤细胞凋亡中被激活,并受多因素调节,如 cyt C的释放有助于胞浆凋亡小体复合体激活,这一辐射诱发凋亡的早期事件也受 Bcl-2家族蛋白的调控^[17]。有关 caspases 家族蛋白酶激活机制尚需更深入的研究。

腺病毒癌基因 E1A可促进肿瘤细胞的 cyt C释放及随后的 caspases 激活,E1A与 p53调节 Bax表达有关,Bax调节 cyt C释放^[18],因此 p53 cyt C与肿瘤辐射敏感性间信号转导可能存在某种形式的线性关系。在表达 E1A的细胞,Apaf-1及 caspase-9酶原水平远高于正常细胞,这些细胞对凋亡更为敏感,表明一些癌基因如 E1A的表达也与细胞辐射敏感性有关。

Cyt C的释放被认为是 caspases 不可逆激活的关键步骤。然而也有研究证实,某些细胞在 cyt C释放入胞浆后仍能存活。在这些细胞的凋亡过程中,cyt C的释放,caspases 激活受细胞内 caspases 抑制剂凋亡抑制因子(inhibitor of apoptosis, IAP)家族蛋白调控^[18],表明 IAP家族蛋白可能与肿瘤辐射敏感性有关,但是到目前为止,有关 IAP家族蛋白对肿瘤辐射敏感性的影响研究报道甚少。

综上所述,辐射敏感性这一极其复杂的现象显然不能靠单方面因素解释,而受多因素调控。深入认识肿瘤辐射敏感性调控机制,通过人工干预,增强其辐射敏感性,对于促进肿瘤放疗效果、提高临床治疗水平有极其重要的意义。

参考文献:

- [1] Castro MA, Schwartzmann G, Bernard EA, et al. Phenotype modulation of cellular UV-sensitivity [J]. *Cancer Lett*, 1999, 145(1-2): 65-72.
- [2] Maity A, Kao GD, Muschel RJ, et al. Potential molecular targets for manipulating the radiation response [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, 37(3): 639-653.
- [3] Evan G, Littlewood J. A matter of life and cell death [J]. *Science*, 1998, 281(5381): 1317-1322.
- [4] McConkey DJ, Zhivotovsky B, Orrenius S. Apoptosis-

molecular mechanisms and biomedical implications [J]. *Mol Aspects Med*, 1996, 17(1): 1-110.

- [5] Li P, Eijhawani D, Budihardjo I, et al. Cytochrome C and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptosis protease cascade [J]. *Cell*, 1997, 91(4): 949-957.
- [6] Olive PL, Durand RD. Apoptosis: An indicator of radiosensitivity in vitro [J]. *Int J Radiat Biol*, 1997, 71(6): 695-707.
- [7] Dubray B, Breton C, Delic J, et al. In vitro radiation-induced apoptosis and tumour response to radiotherapy treated by low-dose irradiation [J]. *Int J Radiat Biol*, 1997, 72(6): 759-760.
- [8] Broaddus WC, Liu Y, Steele LL, et al. Enhanced radiosensitivity of malignant glioma cells after adenoviral p53 transduction [J]. *J Neurosurg*, 1999, 91(6): 997-1004.
- [9] DiBiase SJ, Guan J, Curran WJ, et al. Repair of DNA double-strand breaks and radiosensitivity to killing in an isogenic group of p53 mutant cell line [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 45(3): 743-751.
- [10] Chiarugi V, Magneli L, Cinelli M. Role of p53 mutations in the radiosensitivity status of tumor cells [J]. *Tumor*, 1998, 84(5): 517-520.
- [11] Kariya S, Ogawa Y, Yoshida S, et al. X-irradiation enhances the expression of Bcl-2 in HL-60 cells: The resulting effects on apoptosis and radiosensitivity [J]. *Int J Mol Med*, 1999, 3(2): 145-152.
- [12] Reed JC. Bcl-2 family proteins [J]. *Oncogene*, 1998, 17(25): 325-336.
- [13] Kroemer G. The proto-oncogene Bcl-2 and its role in regulation apoptosis [J]. *Nat Med*, 1997, 3(6): 614-620.
- [14] Okalchi K, Wang LH, Sasaki J, et al. A point mutation of human p53, which was detected as a mutation by a yeast functional assay, led to apoptosis but not P21 waf-1/cip-1/sdi1 expression in response to ionizing irradiation in human osteosarcoma cell line [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 45(4): 975-980.
- [15] Belka C, Keinrich V, Marimip K, et al. Ionizing radiation and the activation of caspase-8 in highly apoptosis-sensitive lymphoma cells [J]. *Int J Radiat Biol*, 1999, 75(10): 1257-1264.
- [16] Watters D. Molecular mechanisms of ionizing radiation-induced apoptosis [J]. *Immunol Cell Biol*, 1999, 77(3): 263-271.
- [17] Burri SH, Kim CN, Fang G, et al. "Loop" domain deletional mutant of Bcl-xL is as effective as p29Bcl-xL in inhibiting radiation-induced cytosolic accumulation of cytochrome C (cyt C), caspase-3 activity, and apoptosis [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 43(2): 423-430.
- [18] Jurgensmeier JM, Xie Z, Dereraux Q, et al. Bax directly induced release of cytochrome C from isolated mitochondria [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(9): 4997-5002.

Tumor radiosensitivity and apoptosis

ZHU Guang-xu, Wang Xiao-hua

(Institute of Combined Injury, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract Radiosensitivity is a complex phenomenon in tumor cells and there exist special biological effects in different types of tissues/cells in irradiation-induced cell responses. Tumor radiosensitivity is tightly connected with irradiation-induced apoptosis and is regulated by many protein products of apoptosis-related genes such as p53 and related proteins, Bcl-2 gene family proteins, Fas and sphingomyelin/ceramide-mediated signalling pathways and caspases cascade etc.

Key words radiosensitivity; apoptosis; signaling pathway; regulation of gene expression

文章编号: 1001-098X(2000)02-0082-04

辐射诱导发育脑细胞凋亡的分子调节

古桂雄

(苏州医学院附属儿童医院,江苏苏州 215003)

摘要:近年来辐射诱导脑细胞损伤的研究表明,某些基因如即早基因、Bcl-2家族、p53热休克蛋白、AT(共济失调性毛细血管扩张症)基因在电离辐射诱导脑发育的细胞凋亡中发挥重要的调控作用;而神经生长因子、白细胞介素-1、肿瘤坏死因子、碱性纤维生长因子、转化生长因子等生物因子在抑制辐射诱导细胞凋亡中具有重要的保护作用。

关键词: 辐射; 脑发育; 凋亡; 基因; 生物因子

中图分类号: Q274

文献标识码: A

脑是人体最复杂的器官,表达的基因数量最大,细胞数量及种类最多,有复杂的纤维联系,而在发育过程中最为复杂。在早期的胚胎里,从原始外胚层特定区域分离出来的神经前体,即成神经细胞,在发育中聚集在脑室周围。每个神经元不仅有一定的出生日期,而且有准确的功能,要发挥它们的正常的功能,大脑神经元细胞就必须从特定的脑室周围区增值迁移出来。迁移是一个主动的有时间性的过程,在很大程度上取决于神经元的表面膜和它们的引导细胞之间的相互作用和细胞趋化素(cytotactin)等基质物质,取决于神经元和神经胶质细胞在最终发育的形态学上的构型。因此,这些正常发育过程中任何分子在迁移过程中不论在时间、空间结构上引起的任何紊乱是多么短暂,均可引起多种发育异常。

正常大脑发育中大量地存在程序化细胞死亡,其可被电离辐射加速或改变。研究发现,新生大鼠在产后2d经X射线辐照后,可见凋亡细胞广泛发生

在大脑皮层、梨状皮质、嗅内皮质,海马多形细胞层和锥体细胞层、齿状回、纹状体、丘脑、皮质下白质、小脑皮质、小脑白质等区域;成年大鼠在 γ 射线全身照射后5h,在海马结构的齿状回中,具有神经干细胞功能的颗粒细胞群中大量呈现凋亡细胞^[1]。许多研究表明,发育中的大脑对辐射具有特殊的敏感性。脑发育紊乱的敏感期及脑的可塑性(即有不断自我改建的能力)是电离辐射损害脑组织结构和功能发育的重要课题。

1 辐射致神经细胞凋亡的基因调控

1.1 即早基因(immediate early genes, IEGs)

真核细胞内广泛存在C-fos、C-jun等即刻早期基因(IEGs),在第二信使的诱导下,表达C-fos和C-jun等核蛋白。Fos和jun蛋白通过亮氨酸拉链形成异源二聚体激活蛋白-1(AP-1),参与神经细胞的信息传递、生长、分化和损伤修复等。Ferrer I等在1995年观察到C-fos、fos相关抗原、jun-B、jun-D在发育的鼠脑中分布面广且数量多,而在成熟鼠脑中却较少。在程序化细胞死亡中,无论是神经元或胶质细胞,凋亡细胞的细胞核和胞质均可见选择性的c-

收稿日期: 1999-01-13

作者简介:古桂雄(1954-),男,广东兴宁人,苏州医学院儿童医院主任医师,博士,主要从事发育脑保护的研究。

审校者:苏州医学院放射医学系 朱寿彭