

文章编号: 1001-098X(2002)03-0127-04

低剂量辐射的细胞遗传适应性反应机理研究现状

吴国清

摘要: 很多学者对LDR(低剂量辐射)可以在体内及体外培养的细胞中诱导出适应性反应的机理进行了深入的研究,发现适应性反应的诱导与很多因素有关,这些因素包括LDR诱导的DNA修复系统的激活、LDR诱导的基因和蛋白的作用、抗氧化酶的作用、细胞信号转导以及与p53蛋白有关的细胞周期阻滞的影响等。

关键词: 低剂量辐射; 适应性反应; DNA修复; 细胞周期

中图分类号: R811.5 **文献标识码:** A

The intrinsic mechanism of cytogenetic adaptive response to low dose radiation

WU Guo-qing

(Department of nuclear medicine, Chongqing University of Medical Science, Chongqing 400016, China)

Abstract: Low dose radiation (LDR) can induce adaptive response *in vivo* and cultured cells. This phenomenon has been confirmed for more than 10 years. After the discovery, numerous research works on its intrinsic mechanism have been carried out. It was reported that the adaptive response is related to many factors. These factors include the DNA repair system induced by LDR, the function of genes and proteins induced by LDR, the function of antioxidant enzyme, cellular signal transduction and cell-cycle delay relation to p53 and so on.

Key words: low dose radiation; adaptive response; DNA repair; cell cycle

低剂量辐射(low dose radiation, LDR)可以增强细胞对随后大剂量射线所引起的DNA或染色体损伤的抵抗性,即适应性反应。1984年, Olivieri G等人首先报道了“低剂量辐射诱导的适应性反应”。他们在实验中发现,人外周血淋巴细胞在含有3.7 kBq/mL ^3H -TdR(^3H -胸腺嘧啶脱氧核苷,能放出低剂量的 β 射线)的培养基中培养后,再用150cGy X射线照射,结果发现150cGyX射线诱导的染色体畸变率比预期值减少70%。

此后许多学者开展了大量关于LDR的各种生物效应及机理的研究。到目前为止,尽管这一机理尚无明确的定论,但从他们的实验结果来看,其可能的机理有以下几个方面。

1 DNA修复系统的激活

这种假说最早提出,也是现在比较公认的。Tiku AB等^[1]最近报道,Gly(乙二醛酶)具有抗氧化功能,GlyI(乙二醛酶I)能减轻机体因受射线照射所致氧化应激的损害。他们在实验中发现,小鼠在攻击剂量照射前给予小剂量预照射,其体内GlyI活性较单纯攻击剂量照射组低。乙二醛酶系统与再生有关,组织损伤越轻,其所需的修复和再生就越少,GlyI活性下降反映了组织损伤水平的下降,这从另一个侧面说明LDR对组织损伤具有保护作用。当然,从这个实验中很难确定这种保护作用是由于DNA修复酶的激活,还是由于初始DNA损伤的减少所引起的。由于电离辐射可以引起DNA双链断裂,适应性反应是由聚-ADP核糖聚合酶(DNA双链断裂可以刺激此酶)所介导的,而且3-氨基苯甲酰胺(聚-ADP核糖聚合酶的抑制剂)可阻止适应性反应,因此有人推测,DNA双链断裂诱导了适应性反应。为了证明DNA双链断裂可以诱导LDR的适应性反应,

收稿日期: 2002-01-30

作者简介: 吴国清(1973-),男,浙江衢州人,重庆医科大学核医学教研室(重庆,400016)硕士研究生,主要从事肿瘤放射治疗研究。

审校者: 重庆医科大学核医学教研室 李少林

Wolff S等^[2]通过电穿孔术将限制酶导入人淋巴细胞, 以使其产生各种类型、不同数量的DNA双链断裂。结果发现, 分离的人淋巴细胞在植物血凝素刺激后48 h, 经电穿孔导入限制酶后, 可以使其后150cGy X射线所致染色体异常降低, 表明仅仅DNA双链断裂就可诱导适应性反应。过去已经证明, 在缺乏DNA双链修复能力的电离辐射敏感细胞株(SX-9)中, LDR不能诱导该细胞对基因突变的适应性反应, 这间接说明了DNA双链断裂修复机理在LDR诱导适应性反应中的作用。但是, Tempel K等^[3]通过对鸡胚的实验得出了不同的结论, 他们认为原初辐射所致DNA损伤的减少是适应性反应的主要机制。这可能与实验所采用的细胞株不同有关(当然不能排除这两种机制同时都存在的可能性)。

2 LDR诱导的基因和蛋白

早在1992年, Liang JP等就用mRNA差异显示法发现, 经2cGy X射线照射后的细胞中比未受照射细胞多几种mRNA, 而一些在对照组中存在的mRNA在照射组中却未发现。这些结果表明, 照射组细胞的适应性反应或者是因为诱导出了新的酶, 或者是因为细胞中失去了抑制物。

Cai L等^[4]认为, 锌-金属硫蛋白的合成也许是电离辐射诱导的细胞遗传适应性反应机制之一。他们将兔外周血淋巴细胞在体外用50mmol/L锌或在体内用100mmol/g体重的锌处理后, 结果导致淋巴细胞对随后2Gy γ 射线的抵抗力, 给予铜处理则未发现类似现象; 而且, 激活的淋巴细胞在体外用锌和铜处理后24 h出现金属硫蛋白含量的升高; 此外, γ 射线诱导的胸腺DNA损伤可以被加入无细胞的锌-金属硫蛋白直接抑制。这些无疑都说明了锌-金属硫蛋白在LDR的细胞遗传适应性反应中起作用。Chen SL等^[5]发现, 小鼠经全身低剂量X射线照射后, 胸腺细胞的胞液中出现一种分子质量为10 000的蛋白质(RIP10), 用凝胶过滤分离所得的含RIP10的部分, 可以加强胸腺细胞的自发增生和有丝分裂原刺激的细胞增生, 而在体外用RIP10抗体和胸腺细胞一起培养时, 发现自发的细胞凋亡和射线诱导的细胞凋亡都增加。这表明RIP10对细胞增生和凋亡具有调控作用。LDR照射后体内会出现多种细胞及分子反应, 比如说诱导生成一些细胞因子IFN(干扰素)等。为了研究IFN在细胞遗传适应性反应中的保护

性作用, Cong XL等^[6]用一种提取的人肝脏RNA(已知的IFN诱导物)处理大剂量X射线照射前的小鼠, 结果发现这些小鼠经RNA预处理以后, 产生了明显的保护作用(X射线诱导的染色体异常降低、射线诱导的微核形成率降低、DNA的修复能力增强)。这间接说明了LDR诱导的IFN在细胞遗传适应性反应的保护性机制中起重要作用。

3 抗氧化酶的作用

电离辐射可以通过使水分子辐射分解产生自由基而损伤染色体和DNA。AOE(抗氧化酶)能够消除自由基和活性氧, 从而对DNA和染色体产生保护作用。Bravard A等^[7]用人淋巴母细胞AHH-1作实验, 观察到3Gy γ 射线照射前6 h先给2cGy照射的实验组, 与只给3Gy照射的对照组比较, 前者的一些AOE(二氧化锰歧化酶、谷胱甘肽-S-转移酶、谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶)活性轻度增高。由于这些AOE的活性在适应性细胞中是中等程度的变化, 因而推测, 与自由基清除有关的一些AOE活性轻度增高, 也许在LDR促发的保护性机制中起部分作用。以前也有学者做过LDR适应性反应中AOE活性变化的研究, 在攻击剂量前用20 ~ 50cGy及7.5 ~ 30cGy的X射线预照射, 结果也出现了一些AOE水平的升高。由于他们在该实验中所用的预照射剂量比较大, 超过一般用于诱导适应性反应的最佳剂量(7.5cGy), 所以有人认为, AOE在适应性反应中的作用具有明显的剂量依赖性, 即用常规诱导LDR适应性反应的剂量时, 在其诱导出的适应性反应中, AOE是不起作用的。Bravard A的实验结果显然否定了这种假设。Sasaki MS等^[8]的实验结果也表明, 由辐射分解而产生的或由Fenton反应产生的自由基(直接作用或通过DNA损伤起作用), 是适应性反应中的主要信号。

4 蛋白激酶C在适应性反应中的作用

很多实验证实, PKC(蛋白激酶C)介导的细胞信号转导途径在适应性反应中具有重要作用。Shimizu T等^[9]在此基础上作了更深入的研究。他们研究了PKC和有丝分裂原激活蛋白激酶(p38 MAPK)在培养的小鼠细胞适应性反应中的作用: 在X射线照射后立即出现PKC- α 的激活(PKC- α 从胞液转移到细胞膜), 低剂量预先照射可以延长这种

转位,而非适应性的大剂量射线却可明显下调总PKC水平;低剂量射线还可激活p38 MAPK;SB203580,一种p38 MAPK的抑制剂,可以阻止p38 MAPK的激活,还可阻止LDR诱导的对染色体异常形成的抵抗性;PKC的抑制剂,calphostin C在这方面具有与SB203580相同的作用;此外,p38 MAPK与PLC- δ 磷脂酶C- δ 密切相关,后者可以将磷脂酰肌醇二磷酸水解成甘油二酯(PKC的激活剂)。这些结果表明,PKC- α /p38 MAPK/PLC- δ 所形成的反馈信号回路,共同调节低剂量射线的适应性反应。

5 p53蛋白在适应性反应中的作用

细胞经电离辐射后,细胞周期的进展出现暂时性改变,这种改变包括G₁、G₂期阻滞。G₁期阻滞可以阻止损伤的DNA进入S期进行复制,这样就避免了新合成的DNA将损伤固定下来;G₂期阻滞则阻止细胞在DNA损伤得到修复前进行分裂,可以避免错误的遗传信息进入子代细胞而造成癌变的可能。p53蛋白似乎与G₁和/或G₂检查点有关。在表达野生型p53的正常造血细胞中,中等剂量的射线可以引起p53水平的增高,从而使DNA的复制合成因G₁、G₂期阻滞而下降。由于在缺乏p53或者含有突变型p53的细胞中诱导出了G₂期阻滞,而没有G₁期阻滞,因此认为p53蛋白与G₂期阻滞有关而与G₁期阻滞无关。但是, Little JB等^[10]报道,在有野生型p53的TK6细胞中未诱导出G₁期阻滞,只是随着p53水平的升高出现了G₂期阻滞。

Hendrikse AS等^[11]对TK6细胞(有野生型p53的淋巴母细胞)和U937细胞(单核淋巴细胞白血病细胞,其细胞中含有突变型p53)进行了一系列的实验研究,结果发现p53的诱导和G₂/M期阻滞也许有关系:TK6细胞在10cGy和30cGy γ 射线照射后2 h出现明显的p53诱导,而G₂/M期阻滞在照射后3 h最明显,在照射后8 h p53回至对照组的水平,而此时G₂/M期阻滞也很不明白了;在U937细胞中,虽然在10cGy和30cGy γ 射线照射后未出现G₂/M期阻滞,但在1Gy和3Gy γ 射线照射后也出现了G₂/M期阻滞,这可能是由于在1Gy或者更高剂量的射线照射后引起更高水平的DNA损伤,因而其他因子单独或与p53一起在G₂/M期阻滞过程中起作用。

6 正常细胞及肿瘤细胞中的适应性反应现象

LDR适应性反应现象的研究对象覆盖了细菌、动物及人体细胞,既有正常的细胞,也有肿瘤细胞。有些研究者的实验结果表明,在正常细胞中能诱导出LDR的细胞遗传适应性反应,在有肿瘤倾向的细胞中适应性反应不明显^[12],而在肿瘤细胞中却不能诱导出适应性反应^[13,14]。LDR诱导的适应性反应之所以激发诸多学者的兴趣和关注,只是因为推测这种适应性反应能够增强正常细胞对治疗剂量射线的抵抗性,即可减少放射治疗的副作用,同时又可增强肿瘤细胞对放射治疗的敏感性。以前有实验表明,在有些细胞中用LDR预照射可以出现这种结果,但是还有许多实验未能出现人们所期望的结果,有的实验甚至得出只有肿瘤细胞出现适应性反应,而正常的细胞中却未出现的结论。综合近年来的实验研究可以发现,LDR的适应性反应现象比较复杂,它的出现与否可能受多种因素的影响,比如说不同的肿瘤、不同的个体、不同的组织、不同的细胞生理状态、锻炼习惯、饮食、精神压力等,有的甚至报道与年龄也有关系^[15]。因此,要真正将LDR的适应性反应现象用于肿瘤病人的治疗,还需针对不同的肿瘤、不同的个体,采用不同的方法。比如肿瘤细胞能够对LDR产生适应性反应,那么如果是实体瘤,就可以在LDR照射时,将肿瘤组织屏蔽住,以免其产生适应性反应,这样既可以减少放疗的副作用,又不至于使肿瘤细胞对射线产生抵抗性。对于有些肿瘤,如果LDR可以增加其对攻击剂量的敏感性,那就应该将肿瘤组织在攻击剂量治疗前进行LDR照射。由于LDR适应性反应的复杂性,大量的关于不同细胞适应性反应的研究还有待继续深入。

参考文献:

- [1] Tiku AB, Kale RK. Radiomodification of glyoxalase I in the liver and spleen of mice: adaptive response and split-dose effect[J]. *Mol Cell Biochem*, 2001, 216(1-2): 79-83.
- [2] Wolf S. Aspects of the adaptive response to very low doses of radiation and the other agents[J]. *Mutat Res*, 1996, 358: 135-142.
- [3] Tempel K, Schliefer S. Adaptive response of the chicken embryo to low doses of X-irradiation [J]. *Radiat Environ Biophys*, 1995, 34(3): 177-183.
- [4] Cai L, Cherian MG. Adaptive response to ionizing radiation-induced chromosome aberrations in rabbit lymphocytes: effect of pre-exposure to zinc, and copper salts [J]. *Mutat Res*, 1996, 369(3-4): 233-241.

- [5] Chen SL, Cai L, Meng QY. Low-dose whole-body irradiation (LD-WBI) changes protein expression of mouse thymocyte: effect of a LD-WBI-enhanced protein RIP10 on cell proliferation and spontaneous or radiation-induced thymocyte apoptosis[J]. *Toxicol Sci*, 2000, 55(1): 97-106.
- [6] Cong XL, Wang XL, Su Q. Protective effects of extracted human-liver RNA, a known interferon inducer, against radiation-induced cytogenetic damage in mice[J]. *Toxicol Lett*, 1998, 94(3): 189-198.
- [7] Bravard A, Luccioni C, Moustacchi E. Contribution of antioxidant enzymes to the adaptive response to ionizing radiation of human lymphoblast[J]. *Int J Radiat Biol*, 1999, 75(5): 639-645.
- [8] Sasaki MS. On the reaction kinetics of the radiadaptive response in culture mouse cells[J]. *Int J Radiat Biol*, 1995, 68: 281-291.
- [9] Shimizu T, Kato T Jr, Tachibana A. Coordinated regulation of radioadaptive response by protein kinase C and p38 mitogen-activated protein kinase[J]. *Exp Cell Res*, 1999, 251(2): 424-432.
- [10] Little JB, Nagasawa H, Keng PG. Absence of radiation-induced G₁ arrest in two closely related human lymphoblast cell lines that differ in p53 status[J]. *J Biol Chem*, 1995, 270: 11033-11036.
- [11] Hendrikse AS, Hunter AJ, Keraan M. Effects of low dose irradiation on TK6 and U937 cells: induction of p53 and its role in cell-cycle delay and the adaptive response [J]. *Int J Radiat Biol*, 2000, 76(1): 11-21.
- [12] Lee SJ, Choi SA, Cho CK. Adaptive response is differently induced depending on the sensitivity to radiation-induced cell death in mouse epidermal cells [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2000, 16(3): 175-184.
- [13] Ishii K, Watanabe M. Participation of gap-junctional cell communication on the adaptive response in human cells induced by low dose of X-rays[J]. *Int J Radiat Biol*, 1996, 69(3): 291-299.
- [14] Park SH, Lee Y, Jeong K. Different induction of adaptive response to ionizing radiation in normal and neoplastic cells [J]. *Cell Biol Toxicol*, 1999, 15(2): 111-119.
- [15] Gadhia PK. Possible age-dependent adaptive response to low dose of X-rays in human lymphocytes[J]. *Mutagenesis*, 1998, 13(2): 151-152.

文章编号: 1001-098X(2002)03-0130-04

冠状动脉腔内近距离放疗的剂量点核函数算法

徐志勇

摘要: 近年的基础和临床研究表明, 在冠状动脉血管成形术中和术后用15~30Gy剂量的腔内近距离照射能使再狭窄发生率降低。剂量点核函数的解析方法被用来计算冠状动脉及其周围组织的剂量分布。本文总结了近年来文献发表的主要剂量点核函数算法。

关键词: 冠状动脉腔内近距离放射治疗; 血管再狭窄; 剂量测定

中图分类号: R817.5, R144.1 **文献标识码:** A

Dose point-kernel computational methods in brachytherapy following coronary angioplasty

XU Zhi-yong

(*Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China*)

Abstract: Recent preclinical and clinical research indicate that irradiation using ionizing radiation in the dose range of 15 ~ 30 Gy may reduce the occurrence of restenosis in patients who have undergone an angioplasty. Several dose point-kernel computational methods have been developed to estimate dose distribution of coronary vascular and peripheral tissue. The review present importance dose point-kernel in the literature in late year.

Key words: coronary-vascular brachytherapy; angio; restenosis; dosimetry