

- Cancer Lett, 2000, 184: 105-116.
- [3] Chantalat I, Dimitrios A and Skoufias DA. Crystal structure of human survivin reveals a bow tie-shaped dimer with two unusual α -helical extensions[J]. Mol Cell, 2000, 6: 183-189.
- [4] Chen J, Wu W, Ng SC, et al. Down-regulation of survivin by antisense oligonucleotides increases apoptosis, inhibits cytokinesis and anchorage-independent growth[J]. Neoplasia, 2000, 2: 235-241.
- [5] Li F, Altieri DC. Pleiotropic cell-division defects and apoptosis induced by interference with survivin function[J]. Nat Cell Biol, 1999, 1: 461-466.
- [6] Speliotes EK, Uren A, Vaux D, et al. The survivin-like C. elegans BIR-1 protein acts with the Aurora-like kinase AIR-2 to affect chromosomes and the spindle midzone [J]. Mol Cell, 2000, 6: 211-223.
- [7] Li F and Altieri DC. The cancer antiapoptosis mouse survivin gene: characterization of locus and transcriptional requirements of basal and cell cycle-dependent expression[J]. Cancer Res, 1999, 59: 3143-3151.
- [8] Takahashi R, Deveraux Q, Tamm I, et al. A single BIR domain of XIAP sufficient for inhibiting caspases [J]. J Biol Chem, 1998, 273: 7787.
- [9] Ambrosini G, Adida C, Altieri DC. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma[J]. Nat Med, 1997, 3: 917-921.
- [10] Li F, Ambrosini G, Chu EY, et al. Control of apoptosis and mitotic spindle checkpoint by survivin [J]. Nature, 1998, 396: 580-584.
- [11] Jones G, Jones D, Zhou L, et al. Deterin, a new inhibitor of apoptosis from Drosophila melanogaster [J]. J Biol Chem, 2000, 275: 22157-22165.
- [12] Soengas MS, Mak TW, Lowe SW, et al. Apaf-1 and caspase-9 in p53-dependent apoptosis and tumor inhibition[J]. Science, 1999, 284: 156-159.
- [13] Watters D, Molecular. Mechanisms of ionizing radiation-induced apoptosis[J]. Immunol Cell Biol, 1999, 77(3): 263-271.
- [14] Brown JM and Wouters BC. Apoptosis, p53, and tumor cell sensitivity to anticancer agents[J]. Cancer Res, 1999, 59: 1391-1399.
- [15] Tanaka K, Gon G, Iwamoto S, et al. Expression of survivin in its relationship to loss of apoptosis in breast carcinomas [J]. Clin Cancer Res, 2000, 6: 127-134.

文章编号: 1001-098X(2003)05-0238-03

辐射敏感性影响因素研究

杜维霞

摘要: 辐射敏感性受到许多因素的影响。以生殖细胞损伤、细胞遗传学损伤、细胞凋亡、DNA 损伤和修复作为观察终点, 结果显示辐射敏感性存在着年龄差别, 遗传因素、性别、生活习惯(如吸烟)、小剂量照射等因素对辐射敏感性也存在不同程度的影响。

关键词: 辐射敏感性; 影响因素; 年龄; 先天因素; 后天因素

中图分类号: R818.7 **文献标识码:** A

Studies on factors of influence radiation sensitivity

DU Wei-xia

(National Institute for Radiological Protection and Nuclear Safety, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100088, China)

Abstract: Many factors could influence the radiation sensitivity. Germ cell damage, cytogenetic injury, cell apoptosis, DNA damage and repair were observed as end point. The results showed that the age, inheritance, sex, life habit(smoking), low dose irradiation could influence the radiation sensitivity.

Key words: radiosensitivity; influence factor; age; epigenetic factor; postnatal factor

收稿日期: 2003-09-13

作者简介: 杜维霞(1954-), 女, 中国疾病预防控制中心辐射防护与核安全医学所(北京, 100088)副研究员, 主要从事放射生物学研究。

审校者: 中国疾病预防控制中心辐射防护与核安全医学所 陈德清

人们早已认识到辐射敏感性的个体差异是普遍存在的。但是, 引起这种差异的原因究竟是什么, 这是放射生物学界广为关注的一个重要的根本性问题。辐射损伤的化学防护和肿瘤放疗的增敏措施都是企图改变生物体的辐射敏感性。了解

辐射敏感性的影响因素对辐射损伤的防治以及提高肿瘤放疗效果都将具有重要的意义。

1 生殖细胞损伤

女性受射线照射后卵泡显著减少,可导致闭经年龄明显提前,而且与受照射剂量成正比。Wallace WH等^[1]对19例年龄小于16岁患腹部肿瘤的女童的卵母细胞辐射敏感性进行了研究,发现腹部照射的总剂量达到30Gy时,卵巢功能衰竭,促性腺激素保持较高的水平(促卵泡成熟激素和黄体激素高于32 IU/L),而血清雌二醇低于40 pmol/L;卵母细胞呈指数下降,从出生时的200万个降至2000个以下。估计人的卵母细胞LD₅₀(半数致死剂量)小于4Gy。近来,Wallace WH等^[2]认为这一估算过于简单,他们确定了健康女性卵泡自然衰减模式,并依此估算了人体卵母细胞的辐射敏感性:根据平均13.2岁(12.5~16.0岁)儿童在11.5岁(4.9~11.5岁)时总的照射剂量14.4Gy,诊断为卵巢衰竭的6例患者的平均活存卵泡为0.66%,得出LD₅₀为1.99。由此可见,根据新的资料和修正的卵母细胞自然衰减数学模式,估计受照女童卵母细胞LD₅₀小于2Gy。

人体睾丸对电离辐射高度敏感,局部受照射剂量在1.0Gy以上可致生殖能力低下,大于5.0Gy照射时则可导致绝育。出生前的胎鼠睾丸比成年鼠睾丸对X射线敏感。而且,胎儿性原细胞(gonocyte)的辐射敏感性随胎龄增加而增加。出生前受照射不引起Sertoli细胞或间质细胞数的显著改变。

2 细胞遗传学损伤

染色体畸变是判断辐射敏感性的灵敏指标。Pelevina II等^[3]研究不同人群中儿童淋巴细胞微核率后发现,当观察到自发微核率增加时,细胞的辐射敏感性升高。儿童对小剂量照射的反应不同于成年人:采用细胞分裂阻断微核法研究儿童(3~13岁)和成年人(20~40岁)的辐射适应性反应发现,在0.05 Gy小剂量照射后再给予1.0 Gy大剂量照射,大约20%正常儿童出现明确的适应性反应,而成年人是50%;在发育不良、智力缺陷、父母慢性酒精中毒和高遗传毒因子的儿童组中,部分儿童的适应性反应减低。在大约一半的儿童

中观察到相反结果,小剂量照射导致辐射敏感性升高,而在成年人中这种效应很少出现^[4]。在18~65岁成年人中,淋巴细胞自发微核率随年龄的增加略有升高。

一些先天因素和后天因素可影响辐射敏感性。对DS(唐氏综合征)病人的研究发现,尽管DS患者淋巴细胞对PHA(植物血球凝集素)刺激有丝分裂的反应性与正常人没有区别,年青人比老年人显示较高的有丝分裂和繁殖指数水平。与年龄相关的繁殖指数的改变主要是由于当年龄升高时对PHA的反应性延迟。然而,当以X射线照射DS患者体外培养的淋巴细胞时,显示DS患者对X射线的辐射敏感性升高,染色体互换和缺失两种畸变率大约是正常人的1.3倍。Baria K等^[5]用0.5Gy X射线照射离体培养的G₂期淋巴细胞,发现年轻(0.5~19岁)癌症患者、健康的年轻人(0.2~19岁)和成年人(20~60岁)的染色单体畸变率分别是44%、15%和10%,二组年轻人之间的差别有显著意义($P=0.004$),提示癌症患者的辐射敏感性是增强的;另外,还报道了乳腺癌患者家庭成员中染色体辐射敏感性的遗传性。Wang I E等^[6]用1.5 Gy γ 射线离体照射18~95岁健康人外周血,观察淋巴细胞染色体畸变率,发现男性显著高于女性($P=0.03$),吸烟者染色体断裂比不吸烟者稍有增加,具有显著性意义(0.47比0.41, $P=0.005$)。多因素分层分析显示,吸烟影响辐射敏感性男性比女性更明显。这一结果支持在健康人群中吸烟对辐射敏感性的影响,尤其在男性当中。

3 细胞凋亡

辐射诱发细胞凋亡的敏感性与细胞增殖状态有关。Li YQ等^[7]对出生1、2周和10周龄大鼠脊髓(C2~T2)一次照射8、18和22 Gy X射线,结果表明:辐射诱发1周和2周龄大鼠脊髓细胞的凋亡过程与10周龄组基本一致,凋亡峰值在照射后8h出现,在24h时凋亡指数回落到未照射组的水平;8Gy诱发新生大鼠脊髓总凋亡细胞率比成年大鼠显著增高;另外,8 Gy照射后8h,10周龄大鼠脊髓中13.4%凋亡细胞呈BrdU阳性,而1周和2周龄大鼠BrdU阳性凋亡细胞分别是62.4%和44.1%。由此可见,照射后新生大鼠脊髓凋亡

水平高于成年鼠,其原因可能是新生大鼠脊髓细胞增殖率比成年大鼠高。

4 DNA 损伤修复

辐射诱发 DNA 损伤的修复在正常人和肿瘤患者之间显著不同。用 X 射线离体照射健康人和肿瘤患者的淋巴细胞分析辐射敏感性,用彗星法检测照射 0.25~2Gy 后的 DNA 损伤和照射 2Gy 后的 DNA 修复,发现在照射 2Gy 后修复 3h,一些健康人的淋巴细胞中没有残留的 DNA 损伤,而肿瘤患者显示大约 30% 的残留 DNA 损伤,许多肿瘤患者(但不是全部)以慢修复和高额的残留 DNA 损伤为特征^[9]。对离体照射后显示,淋巴细胞 DNA 修复能力较差的个体有高度可能的对辐射敏感。Mayer PJ 等^[9]从 23~78 岁正常人的全血中分离淋巴细胞,在冰上离体照射 30Gy X 射线后,在 37℃ 修复 15、30 和 120min,检测 DNA 的 DSB(双链断裂)和重接,结果显示,65 岁以上的老年妇女 DSB 重接显著比老年男性减少,而且与年龄有关的 DSB 效应下降女性比男性更快。不同性别诱发 DSB 的程度和 DSB 重接的百分率之间的相互关系显示一个专门的性别模式:在可比较的 DSB 效应水平,显示男性细胞 DSB 重接的百分率高于女性。与年龄有关的 DSB 效应(断裂和重接)是由于染色质结构的改变。在年龄影响辐射敏感性上,男性低于女性。

动物实验证明, DNA 损伤与修复受年龄影响。用 PCR 基因扩增法检测 γ 射线照射诱发的年轻(2 月龄)和老年(28 月龄)大鼠脑和脾脏转录的(β 肌动蛋白, p53)和非转录的(IgE, 重链)基因片段,发现老年大鼠的这些 DNA 基因片段扩增水平显著低于年轻大鼠,表明在老年大鼠 DNA 中这些基因片段含有在 PCR 中阻断耐热聚合酶的损伤。受 γ 射线照射大鼠组织中的 DNA 显示,抑制扩增的损伤程度取决于大鼠的年龄和照射后至分离 DNA 的时间。从基因片段扩增水平的变化判断,在 γ 射线照射的年轻和老年大鼠的脑和脾脏中活跃的转录基因 β 肌动蛋白与非转录 IgE 基因相比,不存在损伤的优先快修复。扩增的结果提示,在照射后 0.5h 内(快修复期),年轻大鼠和老年大鼠脑中适量的 DNA 损伤被修复,而在随后的

5h 期间(慢修复期),老年大鼠消除脑中的 DNA 损伤明显减少。至于脾脏,老年大鼠在受照射后的两个修复期中阻断耐热聚合酶的损伤的消除更少^[10]。着色性皮肤干燥症患者缺乏 XPA 修复基因,所以增加了日光照射发生皮肤癌的危险。XPA 蛋白的功能是切割、识别 DNA 的损害。缺乏 XPA 修复基因的小鼠尽管表型正常,但是对紫外线 B 敏感,易引起皮肤癌和眼肿瘤。

参考文献:

- [1] Wallace WH, Shalet SM, Hendry JH, et al. Ovarian Failure following abdominal irradiation in childhood: the radiosensitivity of the human oocyte[J]. *Br J Radiol*, 1989, 62(743): 995-998.
- [2] Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte[J]. *Hum Reprod*, 2003, 18(1): 117-121.
- [3] Pelevina IL, Aleshchenko AV, Antoshchina MM, et al. Level of spontaneous and radiation-induced cytogenetic damage in blood lymphocytes of children depending on age and life style[J]. *Radiats Biol Radioecol*, 2001, 41(5): 573-579.
- [4] Pelevina IL, Afanas'ev GG, Aleshchenko AV, et al. Radiation-induced adaptive response in children and effect of external and internal factors [J]. *Radiats Biol Radioecol*, 1999, 39(1): 106-112.
- [5] Baria K, Warran C, Eden OB, et al. Chromosomal radiosensitivity in young cancer patients: possible evidence of genetic predisposition[J]. *Int J Radiat Biol*, 2002, 78(5): 341-346.
- [6] Wang LE, Bondy ML, de Andrade M, et al. Gender difference in smoking effect on chromosome sensitivity to gamma radiation in a healthy population[J]. *Radiat Res*, 2000, 154(1): 20-27.
- [7] Li YQ, Wong CS. Radiation-induced apoptosis in the neonatal and adult rat spinal cord[J]. *Radiat Res*, 2000, 154(3): 268-276.
- [8] Muller WU, Bauch T, Stuben C, et al. Radiation sensitivity of lymphocytes from health individuals and cancer patients as measured by the comet assay [J]. *Radiat Environ Biophys*, 2001, 40(1): 83-89.
- [9] Mayer PJ, Lange CS, Bradley MO, et al. Gender differences in age-related decline in DNA double-strand break damage and repair in lymphocytes [J]. *Ann Hum Biol*, 1991, 18(5): 405-415.
- [10] Ploskonosova IL, Baranov VI, Gaziev AL. PCR assay of DNA damage and repair at the gene level in brain and spleen of gamma-irradiated young and old rats [J]. *Mutat Res*, 1999, 434(2): 109-117.