

文章编号: 1001-098X(2003)06-0276-03

·放射医学·

低剂量辐射诱导适应性反应的分子机制研究现状

高 刚

摘要: 低剂量辐射(low dose radiation, LDR)可以增强细胞对随后进行的攻击性剂量(challenge dose)照射的抵抗能力,从而降低攻击性照射引起的染色体畸变和DNA损伤。人们把LDR的这种效应称之为“低剂量辐射诱导的适应性反应”。低剂量辐射诱导适应性反应的分子机制主要涉及细胞信号转导、ROS(活性氧物质)的作用和DNA修复兴奋效应等方面。

关键词: 低剂量辐射; 适应性反应; 信号转导; 活性氧物质; DNA修复

中图分类号: Q506 **文献标识码:** A

Molecular mechanism of adaptive response to low dose radiation

GAO Gang

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

Abstract: Adaptive response is a term used to describe the ability of a low, priming dose of ionizing radiation to modify the effects of a subsequent higher, challenge dose. Molecular mechanism of adaptive response to low dose radiation is involved in signal transduction pathway, reactive oxygen species, DNA damage repair.

Key words: low dose radiation; adaptive response; signal transduction pathway; reactive oxygen species; DNA damage repair

1984年, Olivieri G等首先发现,用含有3.7 kBq/mL³H-胸腺嘧啶脱氧核苷的培养基培养后的人外周血淋巴细胞,经150cGy X射线照射后,染色体的畸变率比预期值减少70%。人们把低剂量辐射(low dose radiation, LDR)的这种效应称之为“低剂量辐射诱导的适应性反应”。对于低剂量辐射诱导适应性反应的分子机制,目前认为主要涉及细胞信号转导、ROS(活性氧物质)的作用和DNA修复兴奋效应等方面。

1 细胞信号转导机制

收稿日期: 2003-06-19

基金项目: 天津市自然科学基金资助项目(023611111)

作者简介: 高刚(1976-),男,中国医学科学院中国协和医科大学放射医学研究所(天津,300192)硕士研究生,主要从事低剂量辐射对肿瘤放疗疗效机制的研究。

审校者: 中国医学科学院中国协和医科大学放射医学研究所 刘晓秋 王知权

PKC(蛋白激酶C)是细胞信号转导通路的主要组成部分,在LDR诱导适应性反应的过程中起着重要的作用。Shimizu T等^[1]对PKC家族的研究发现,用诱导剂量(0.02Gy)的X射线照射培养的小鼠细胞可激活PKC- α 的活性,而攻击剂量(3Gy)X射线照射则下调PKC的水平。另外,LDR也可激活P38MAPK(有丝分裂原激活蛋白激酶),P38MAPK与PLC- δ 1(磷脂酶- δ 1)结合,后者可以将磷脂酰肌醇二磷酸水解为甘油二酯,进而进一步激活PKC。如此形成的PLC-PKC-P38MAPK-PLC反馈调节通路对LDR诱导适应性反应的信号进行转导调节。最近,对PLC-PKC-P38MAPK-PLC反馈调节通路下游信号转导的研究发现:P53蛋白在下游信号转导中发挥重要的作用^[2]。攻击性照射激活的ERKs(胞外信号调控蛋白激酶)和P38MAPK竞争性与P53蛋白结合,分别形成P53-ERKs复合体和P53-P38MAPK复合体^[3]。ERKs过量表达会使

P53-P38MAPK 复合体解离并减弱 P38MAPK 磷酸化 P53 蛋白的能力,从而降低 P53 蛋白结合 DNA 的能力,使 DNA 损伤修复蛋白表达受到抑制^[24]。这些结果表明,由 PKC-P38MAPK-PLC 转导的信号最终整合于 P53 蛋白,从而保证了 DNA 损伤的正确修复,避免了染色体畸变和细胞凋亡的发生。

2 ROS 的作用

ROS 在机体内主要由 NADPH(还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸)氧化酶系统产生。ROS 作为信息分子广泛参与细胞功能的调节及相关信息的传递^[25]。有实验证实:产生 ROS 的低剂量辐射或化学物质诱导的适应性反应对细胞有保护作用^[6]。Narayanan PK 等^[7]用低剂量(0.4~19cGy,3.65cGy/s)α 粒子照射人肺成纤维细胞(含 NADPH 氧化酶)发现,胞内 ROS 含量明显升高且主要与胞膜上 NADPH 氧化酶活性增加有关。另一方面,ROS 含量过高会导致 DNA 损伤、细胞周期阻滞及细胞凋亡。Bravard A 等^[8]报道,人淋巴瘤细胞 AHH-1 受 0.02Gy γ 射线照射后 6h 再接受 3Gy γ 射线照射,一系列抗氧化物酶(二氧化锰歧化酶、谷胱甘肽转硫酶、谷胱甘肽过氧化物酶和过氧化氢酶)活性较只接受 3Gy 照射的对照组有轻度升高。因而推测,与 ROS 和自由基清除有关的抗氧化物酶在 LDR 产生的保护性机制中起部分作用。低剂量辐射诱导产生的 ROS 在适应性反应中的作用是利还是有或两者都有,还有待进一步研究。

3 DNA 修复兴奋效应

Wolff S 在 1984 年的研究论文中提到细胞染色体修复适应性的观点。Ikushima T^[9]利用彗星法检测 V79 细胞 DNA 双链断裂修复,发现 1cGy LDR 对细胞 DNA 修复的兴奋效应。ADP(腺苷二磷酸)-核糖基聚合酶是一种 DNA 修复相关酶,其特异抑制剂 3-氨基苯甲酰胺能抑制 DNA 双链断裂修复,并且阻断低剂量辐射诱导的适应性反应。低剂量辐射诱导细胞适应性反应的一个重要机制就是引起某些与 DNA 修复相关基因激活,其蛋白产物合成提高或活性增强,在此期间受到大剂量攻击时产生的 DNA 损伤将得到更及时和有效的修复,显示出适应性反应。

4 展望

虽然,无论是在体还是离体培养的细胞,无论是肿瘤细胞还是正常细胞都可以产生适应性反应,但是同时,适应性反应也存在实效性、个体差异、细胞周期时相因素及交叉反应等特点。Sorensen KJ 等^[10]用 ¹³⁷Cs 对 10 株淋巴瘤细胞进行照射,结果 6 株出现适应性反应,3 株未出现,另 1 株出现耐受性;以相同的条件进行第二次实验,发现两次实验仅有 5 株出现相同的结果。这些无疑都为 LDR 诱导的适应性反应的研究增加了难度。

我们知道,LDR 诱导的适应性反应可以降低随后进行的攻击剂量照射的损伤作用。LDR 可以增强免疫力,具有一定的抗肿瘤作用,尤其在目前,肿瘤治疗上缺乏特异措施,放疗仍然是一种重要的手段。如何提高肿瘤组织对放射治疗的敏感性,同时减少周围正常组织的损伤,是临床长期以来渴望解决的问题,相信随着 LDR 诱导适应性反应的分子机制的深入研究,这一问题会得到满意的解决。

参考文献:

- [1] Shimizu T, Kato TJ, 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.
- [2] Sasaki MS, Ejima Y, Tachibana A, et al. DNA damage response pathway in radioadaptive response [J]. *Mutat Res*, 2002, 504: 101-118.
- [3] She QB, Chen N, Dong Z. ERKs and p38 kinase phosphorylate p53 protein at serine 15 in response to UV radiation [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275: 20444-20449.
- [4] Huang C, Ma WY, Maxiner A, et al. P38 kinase mediates UV-induced phosphorylation of p53 protein at serine 389 [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274: 12229-12235.
- [5] Lander HM. An essential role for free radicals and derived species in signal transduction[J]. *FASEB J*, 1997, 11(2): 118-124.
- [6] Lehnert BE, Iyer R. Exposure to low-level chemicals and ionizing radiation: reactive oxygen species and cellular pathways[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2002, 21(2): 65-69.
- [7] Narayanan PK, Goodwin EH, Lehnert BE. Alpha particles initiate biological production of superoxide anions and hydrogen peroxide in human cells[J]. *Cancer Res*, 1997, 57(9): 3963-3971.
- [8] Bravard A, Luccioni C, Moustacchi E. Contribution of an-

tiioxidant enzymes to adaptive response to ionizing radiation of human lymphoblast[J]. *Int J Radiat Biol*, 1999, 75(5): 639-645.

- [9] Ikushima T. Radio-adaptive response: enhancement of repair of radiation induced DNA damage by pre-exposure to low doses of ionizing radiation[C]. *Proceeding of Interna-*

tional Symposium on Biological Effects of Low Level Exposures to Radiation and Related Agents. Changchun: China, 1993. 37.

- [10] Sorensen KJ, Attix CM, Christian AT, et al. Adaptive response induction and variation in human lymphoblastoid cell line[J]. *Mutat Res*, 2002, 519: 15-24.

文章编号: 1001-098X(2003)06-0278-03

急性放射病早期临床分类诊断的一种新方法

蒋铭敏, 楼铁柱, 毛秉智

摘要: 这一方法是将急性放射病复杂的临床症状和体征归为4类, 并引入半定量的方法综合评估, 以此推断患者整体的损伤程度; 通过多次反复评估, 判断患者主要器官和系统的损伤程度, 了解其病程的发展特点和全身状况。评估结果可指导救治计划的制订、治疗措施的选择和预后的判断, 也可用于对患者病程和治疗过程的回顾性研究。

关键词: 急性放射病; 诊断; 辐射损伤; 损伤等级

中图分类号: R818.7 **文献标识码:** A

A new approach for early diagnosis of the acute radiation syndrome

JIANG Ming-min, LOU Tie-zhu, MAO Bing-zhi

(*Institute of Medical Information, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China*)

Abstract: The new approach is based on the recognition and assessment of clinical signs and symptoms in the early phase after acute radiation exposure. Health impairment due to ionizing radiation is integrative quantified. The aim is to assess and document systematically the damage to the individual as a function of time to establish a prognosis of the patient's outcome. It could help medical personnel take the appropriate diagnostic and therapeutic actions.

Key words: acute radiation syndrome; diagnosis; radiation injury; response category

1 急性放射病概述

急性放射病是人体短时间内受到大剂量射线

照射(一般大于100 cGy)后而发生的。可能发生急性放射病的情况主要有: 战时的核武器爆炸、平时各种核设施或核材料的失控、恐怖活动中使用“肮脏炸弹”等。

急性放射病的严重程度与射线照射的剂量密切相关, 另外, 照射剂量率、射线种类、机体状况及其他损伤也有一定的影响。急性放射病涉及非常复杂的病理生理过程, 包括射线对组织细胞的杀伤和受照后人体不同器官、系统间的相互作用与复合效应, 其过程至今还不完全清楚。

收稿日期: 2003-07-25

作者简介: ①蒋铭敏(1967-), 男, 军事医学科学院情报研究所(北京, 100850)副研究员, 主要从事放射医学防护研究。

②楼铁柱(1972-), 男, 军事医学科学院情报研究所副研究员, 主要从事放射医学防护研究。

③毛秉智(1940-), 男, 军事医学科学院放射医学研究所研究员, 博士生导师, 主要从事放射病的实验治疗研究。