

甲状腺癌的基因治疗

郑薇 谭建

【摘要】 分化型甲状腺癌通常预后良好,但是对于约30%的低分化甲状腺癌,常规的治疗方法如“手术+¹³¹I治疗+甲状腺激素”的效果并不理想。国内外学者都在探索一种新的治疗策略——基因治疗。目前甲状腺癌的基因治疗策略主要有如下方面:(1)导入钠/碘同向转运体(NIS)基因,使本来不吸¹³¹I的癌细胞能够吸¹³¹I,从而采用放射性¹³¹I治疗;(2)增强机体抗肿瘤的免疫反应;(3)导入肿瘤细胞“自杀”基因;(4)抑制肿瘤细胞的生成;(5)抗血管生成基因治疗等。

【关键词】 甲状腺肿瘤; 基因疗法; 碘放射性同位素

【中图分类号】 R730.54 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2007)04-0197-05

Gene therapy of thyroid carcinoma

ZHENG Wei, TAN Jian

(Department of Nuclear Medicine, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

【Abstract】 Normally, differentiated thyroid carcinoma(DTC) is a disease of good prognosis, but about 30% of the tumors are dedifferentiate, which are inaccessible to standard therapeutic procedures such as “operation, ¹³¹I therapy and thyroid hormone”. Both internal and abroad experts are researching a new therapy of dedifferentiated thyroid carcinoma——gene therapy. Many of them utilize methods of it, but follow different strategies: (1) transduction of the thyroid sodium/iodide transporter gene to make tissues that do not accumulate iodide treatable by ¹³¹I therapy; (2) strengthening of the anti-tumor immune response; (3) suicide gene therapy; (4) depression the generation of tumor cells; (5) gene therapy of anti-vascularization.

【Key words】 Thyroid neoplasm; Gene therapy; Iodine radioisotopes

甲状腺癌发病率相对较低,占全身所有恶性肿瘤的1%~2%,其死亡率占因癌症死亡病例的0.5%。人群中的年发病率0.05~2.5/万人不等,不同地区、种族、性别和年龄之间存有较大的差别。美国的发病率较高,我国、印度等亚洲国家的发病率相对较低,且女性(0.5~0.9/万人)多于男性(0.2~0.4/万人)^[1]。甲状腺癌是恶性程度较低、生长缓慢的肿瘤,但正是由于其死亡率低、病程发展缓慢,患者回访复诊治疗的机会很高。

对于高分化甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC),如乳头状癌及滤泡性癌,目前临床多主张采用“手术+¹³¹I治疗+甲状腺激素”的联合治疗方法,即外科手术切除原发灶之后利用¹³¹I清除残余甲状腺组织和功能性转移灶(清甲),以及甲状腺激素替代治疗。清甲治疗对于降低甲状腺癌的复发率和死亡率、提高血清甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)和诊断剂量¹³¹I对DTC的复发或

转移诊断的敏感性和特异性、随访等均具有重要意义。采用此种方法治疗DTC,其10年生存率可达到90%。但是,对于分化程度低而恶性程度高的退行性甲状腺癌,如髓样癌和未分化癌,大约40%的患者在确诊时已经发生远处转移,其中50%为肺转移、15%为骨转移、10%为脑转移,其5年生存率为0~14%,平均存活时间为2.5~6个月^[2]。退行性甲状腺癌由于丧失特异性的摄碘功能而不能采用常规的治疗方法,例如,甲状腺髓样癌是一种发生于神经内分泌起源的能够生成降钙素的滤泡旁C细胞的恶性肿瘤,占全部甲状腺癌的5%~10%,是一种进展很快的肿瘤,目前治疗甲状腺髓样癌的惟一方法是手术,在某些特殊情况下可以配合放疗和(或)化疗^[3],然而术后许多患者降钙素水平升高,提示了显像技术所不能证实的肿瘤的存在。随着分子生物学技术的发展,基因治疗正在广泛开展,这可能是消灭肿瘤的一种有效方法,而甲状腺癌尤其适合基因治疗,其原因有:(1)甲状腺癌组织中表达的某些启动子,如Tg、促甲状腺激素(thyroid

stimulating hormone, TSH)受体、降钙素等在其他组织中很少表达或不表达,基因治疗的针对性强;(2)即使基因治疗破坏了全部甲状腺组织,但对比肝或肺组织而言,其所造成的后果并不严重,患者的生存质量并未受到严重影响。因此,对甲状腺癌使用基因治疗是安全和有效的^[4]。目前对甲状腺癌的基因治疗策略主要有如下方面。

1 导入钠/碘同向转运体(sodium/iodinesymporter, NIS)基因

导入 NIS 基因使本来不吸 ¹³¹I 的癌细胞能够吸 ¹³¹I, 从而可以采用 ¹³¹I 对其进行内放射治疗, 这是 NIS 最令人期待的作用, 也是甲状腺癌基因治疗将来应用于临床的一个治疗方向。NIS 是甲状腺细胞膜上的跨膜糖蛋白, 负责转运碘进入细胞内。在正常甲状腺组织, TSH 不仅可以增加 NIS 基因的表达, 而且促使其向细胞膜内转移^[5]。在甲状腺乳头状癌和滤泡性癌中, 仅少数细胞有 NIS 表达, 而未分化癌中则无该蛋白的表达, 这与临床所见相应疾病的摄碘情况相符。而在转移癌中, NIS 的表达一般较原发肿瘤低。Cho 等^[6,7]用表达 NIS 的重组腺病毒载体转染甲状腺癌细胞, 随后给予 ¹³¹I, 结果可增加 ¹³¹I 在细胞内的蓄积, 增强对癌细胞的杀伤作用; 用逆转录病毒运送 NIS 基因至甲状腺癌动物模型体内, 观察到肿瘤细胞摄取 ¹³¹I 的能力增强, ¹³¹I 在肿瘤细胞中滞留时间延长, 存活时间也延长。

甲状腺肿瘤细胞摄取碘的前提条件是表达具有功能的 NIS。摄碘能力的缺失可能是由 NIS 基因启动子的过度甲基化、蛋白亚细胞定位的改变或其他因素导致的基因表达减少等原因所致。在临床前的研究中, 采用基因治疗的方法可在一些肿瘤细胞中诱导 NIS 的重新表达。1997 年, Shimura 等^[8]首先将表达 NIS 的质粒转入大鼠未分化癌细胞系 FRTL-Tc, 使该细胞系在体外摄取碘的能力提高 60 倍, 在体内提高 11~27 倍; 但是应用 ¹³¹I 对肿瘤进行内放射治疗, 转染 NIS 的肿瘤并未明显变小, 其原因是 ¹³¹I 在肿瘤细胞内停留的时间太短, 仅 6 h。Smit 等^[9]对种植了转染 NIS 的甲状腺肿瘤的裸鼠先采用传统的提高转移性甲状腺癌细胞摄取碘能力的方法, 如低碘饮食和甲状腺切除术, 则明显延长肿瘤组织浓集 ¹³¹I 的有效半衰期至 26.3 h, 然后再进行内放射治疗, 肿瘤在体内的生长明显延缓, 治疗 4 周

后, 治疗组 7 只裸鼠仅 1 只裸鼠有肿瘤生长, 而未治疗组 6 只裸鼠中, 5 只被观察到有肿瘤生长。

2 抗肿瘤免疫基因治疗

尽管肿瘤能够表达抗原, 引起机体抗肿瘤的免疫反应, 但是肿瘤细胞却经常能逃脱免疫监视。肿瘤免疫基因治疗是导入能使机体产生抗肿瘤免疫力的基因, 增强其免疫调节活性并抑制肿瘤生长以达到预防和治疗的目的是。常用的抗肿瘤免疫基因有白细胞介素 2 (interleukin-2, IL-2)、IL-12、 γ -干扰素、肿瘤坏死因子- α 、粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) 等基因。IL-2 是 T 细胞生长因子, 它刺激自然杀伤细胞、CD4⁺细胞和细胞毒性 T 细胞的增殖、分化, 调节特异性和非特异性的免疫反应。Zhang 等^[10,11]构建了表达鼠 IL-2 的复制缺陷型重组腺病毒载体 (replication defective adenovirus vector harboring the mouse IL-2 gene, AdCMVmlL-2), 注射入鼠甲状腺髓样癌中, 结果在体积 <30 mm³ 的肿瘤中, 69% 肿瘤消退; 而在体积 >30 mm³ 的肿瘤中, 虽然肿瘤并没有完全消退, 但都停止了生长; 将所有接受过 AdCMVmlL-2 治疗的实验鼠该病毒载体再注射入野生型鼠甲状腺髓样癌细胞, 都没有发生肿瘤, 提示其获得了长期的免疫能力; 还发现 AdCMVmlL-2 治疗的肿瘤中有大量 CD4⁺细胞和 CD8⁺细胞的浸润; AdCMVmlL-2 直接注入鼠甲状腺髓样癌的实验观察到 42.9% 的鼠被治愈, 经静脉注射 5 倍于直接瘤内注射剂量的 AdCMVmlL-2 给鼠, 肝组织学上观察到程度不等的淋巴细胞浸润, 但却没有发现肝功能的异常, 说明该治疗是安全的。Yamazaki 等^[12]则在 CALC-I 启动子 (CALC-I promoter, TCP) 的条件下, 构建表达鼠 IL-12 的 AdTCPmlL-12 载体, 直接经皮下注入 WAG/Rij 鼠移植性甲状腺髓样癌内, 20 d 内 60% 的鼠肿瘤消退。一氧化氮合酶 II 合成的一氧化氮是介导巨噬细胞破坏肿瘤细胞的主要因素, Soler 等^[13]构建带有一氧化氮合酶 II 裸露 DNA 的质粒, 并直接注入移植性甲状腺髓样癌模型 (WAG/Rij 鼠) 中, 发现肿瘤生长受到抑制并有大量的巨噬细胞和 CD4⁺淋巴细胞的浸润。

3 导入肿瘤细胞自杀基因

向瘤细胞中导入一种基因, 其基因产物为一种

酶, 它可将无细胞毒的药物转化为细胞毒性产物, 此种基因称为“自杀基因”。这种基因转运用来引入一个编码为“致敏酶”(sensitizing enzyme)的载体至肿瘤, 然后采用一种化疗药物作为非毒性前体药物 (prodrug), 这种前体药物只在那些表达致敏酶的细胞中被激活, 结果被杀死的细胞比实际转导的细胞要多。因为激活的药物被分泌并同时作用于相邻的细胞, 此即所谓的“旁观者效应”(bystander effect)。

目前最常用的自杀基因是 I 型单纯疱疹病毒胸苷激酶 (thymidine kinase of herpes simplex virus 1, HSV1-tk) 基因, 其表达产物可使 9-1, 3-二羟-2-丙氧甲基鸟苷 (ganciclovir, GCV) 磷酸化, 单磷酸化的 GCV 在细胞内转换成三磷酸形式, 掺入分裂细胞的 DNA 中, 抑制 DNA 的合成, 从而破坏肿瘤细胞。Braiden 等^[10]在应用甲状腺特异性的 Tg 启动子条件下, 以重组逆转录病毒介导转染 HSV1-tk 基因到体外培养的三种细胞: 鼠甲状腺滤泡细胞 (FRTL-5 细胞)、鼠甲状腺癌细胞 (FRTC 细胞)、人甲状腺未分化癌细胞 (FRO 细胞), 在 2U/L 的 TSH 质量浓度下 FRTL-5 细胞和 FRTC 细胞中观察到 Tg mRNA 的表达, 并且其表达水平在 TSH 撤去后降低, 而在 FRO 细胞中则没有 Tg mRNA 的表达; 在体外细胞毒性分析中发现, 重组逆转录病毒介导转染的 HSV1-tk 基因具有 Tg 表达依赖性的细胞毒性, 在 TSH 存在的条件下, FRTL-5 细胞和 FRTC 细胞对 GCV 的敏感性分别提高 13 000 倍和 160 倍, 在没有 TSH 的条件下, 这两种细胞对 GCV 的敏感性分别提高 4 倍和 27 倍, 而在 FRO 细胞, 无论有无 TSH 均没有区别。这些结果表明, 在 Tg 启动子条件下, 逆转录病毒介导转染 HSV1-tk 基因后, GCV 对表达 Tg 的甲状腺细胞有选择敏感性。Kitazono 等^[15]构建了表达甲状腺特异性启动子的 HSV1-tk/GCV 的腺病毒载体 AdTg enhancer/promoter-TK, 在甲状腺癌细胞系和非甲状腺细胞系比较中, GCV 的敏感性增加 10 万倍。由此可见, 在自杀基因治疗策略中, 应用甲状腺特异性的启动子或增强子基因比非特异性的效果要好。

对于自杀基因治疗策略中的旁观者效应 (对没有转染 HSV1-tk 基因的邻近正常细胞的杀伤作用), 一般认为, 抗癌作用越强, 旁观者效应则越大, 故并非所有的甲状腺癌均适合 HSV1-tk 基因治疗。但

是 HSV1-tk/GCV 治疗甲状腺髓样癌时, 旁观者效应很小。

单一自杀基因的治疗效果并不理想, 100 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 的 GCV 剂量, 连用 7 d, 对体积小于 100 mm³ 的肿瘤有破坏和抑制作用, 而对体积大于 400 mm³ 的肿瘤则没有作用^[16]。Zhang 等^[17]构建了一种同时表达 HSV1-tk 基因和人 IL-2 基因的腺病毒载体 (AdCMVTKhIL2), 这两种基因都插入 5 型腺病毒的 1 区, 结果显示将这种载体注射入肿瘤, 超过 63% 的肿瘤被破坏, 而单一 AdCMVIL2 是 38%、单一 AdCMVtk 仅有 12%, 说明同时结合免疫基因和自杀基因治疗使效率明显提高。

Barzon 等^[18]报道, 对 2 例末期退行性甲状腺癌患者, 将含有 GCV 的携带人 IL-2 基因及 HSV1-tk 的逆转录病毒生长细胞直接经皮注射到患者肿瘤内, 结果显示, 肿瘤细胞发生转化且肿瘤局部发生免疫炎症反应, 经影像学 (CT、MRI) 证实, 肿瘤发生坏死且瘤体缩小。说明逆转录病毒介导的自杀基因及细胞因子基因转导治疗退行性甲状腺癌是安全可行的。

4 抑癌基因治疗

p53 基因作为正常情况下的一种抑癌基因, 其主要功能是监视基因组的完整性: 若基因组的 DNA 发生变异, 例如射线暴露、化疗药物或低氧等情况, p53 基因则中断细胞周期使其修复; 若损伤很严重, DNA 改变不可能被完全剔除, p53 基因即诱导凋亡 (apoptosis) 来消灭这些基因组已改变的细胞, 以防止它们繁殖 (propagation)。p53 基因在 40%~45% 的人类肿瘤中有改变。通常, 一个等位基因 (allele) 被剔除, 另一个则发生变异和失去功能, 使肿瘤恶性程度增高和分化降低。这也适用于甲状腺癌。在健康甲状腺、良性甲状腺疾病或 DTC, p53 基因是完整的, 但某些与高侵袭性组织学肿瘤类型相关的失分化肿瘤, p53 基因的变异却是极为常见的。因此, 对甲状腺癌而言, p53 基因的变异可能是一个晚期表现。p53 基因在甲状腺癌发病机制上的重要作用, 使它成为基因治疗的潜在目标。一组研究采用了有 p53 基因变异的甲状腺癌细胞株, 结果表明: 无控 p53 基因的引入使细胞进一步分化, 甲状腺特异性分化标志物甲状腺过氧化酶、Tg、甲状腺特异性转录因子 Pax8 和 MHC II 级

抗原的 TSH 受体被刺激,对生理性刺激物 TSH 的应答被存储和致癌潜力被降低,甲状腺细胞和细胞来源的肿瘤的增殖被抑制,但凋亡未出现,可能 C-细胞抑制是其原因^[12,13,16,17]。根据已知的 p53 基因功能, p53 基因缺乏的肿瘤,其再表达有可能增强肿瘤对射线或化疗的敏感性。

5 抗血管生成基因治疗

肿瘤的生长很大程度上依赖于血液供应和新生血管生成,因此血管生成因子成为了基因治疗的一个理想的靶点。血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial cell growth factor, VEGF) 是一种重要的血管生成素原分子,通过促进内皮细胞增殖、存活和迁移来刺激血管生成。VEGF 在很多类型的肿瘤中表达上调,被证明与肿瘤生长和不良预后有关,抑制 VEGF 及其信号转导通路可以抑制肿瘤血管生成和肿瘤生长。现已通过检测滤泡性甲状腺癌组织中抗血管生成因子和可溶性 VEGF 受体 1 (soluble VEGF receptor-1, sFlt-1) 的抗肿瘤活性,建立了表达 293-sFlt-1 的肾胚细胞系 (293 embryonic kidney cell line-3d, 293-Flt-3d), 用免疫组化方法对肿瘤组织的微血管密度分析表明, 293-Flt-3d 细胞强烈地抑制了肿瘤内血管生成,因此通过哺乳动物细胞介导的基因转移方法可以有效地进行 sFlt-1 的基因治疗,抑制肿瘤血管生成和肿瘤生长^[9]。

基因治疗应用到临床已有数十年,它对基础医学及临床医学的发展均起到了推动作用,但应清醒地看到,目前的基因治疗尚存在许多问题。而甲状腺癌基因治疗的研究仅局限于体外细胞培养和动物体内实验,要应用于人体实验,还有很长的路要走。要解决的主要几个问题是:(1)寻找更多有价值的目的基因;(2)构建组织特异性或定向基因表达载体;(3)深入研究精确调控目的基因表达的机制;(4)组建具有调控序列的基因;(5)提高基因转移的效率;(6)作为载体的腺病毒必须直接注入肿瘤细胞内,如果经静脉注射,大部分病毒就会被肝所摄取,从而造成毒性的损害;(7)虽然利用甲状腺特异性的 Tg 或降钙素基因启动子调控可以解决表达载体的甲状腺靶向性问题,但其表达调节性却弱于常用的非特异性的基因启动子,如巨细胞病毒基因启动子;(8)目前,仍没有高 DTC 理想的动物模型,使得这方面的研究受到影响^[20]。尽管当前有许多难

题亟待解决,但随着人类基因组的研究进入功能基因组阶段的实现,转基因技术的发展,甲状腺癌分子基础也将被阐明,基因治疗必将成为甲状腺癌治疗的一项有效的手段。

参 考 文 献

- 1 余永利. 不摄取 ¹³¹I 的甲状腺癌治疗. 国外医学·放射医学核医学分册, 2005, 29(2): 57-63.
- 2 Bravo SB, Garcia-Rendueles MER, Seoane R, et al. Plitidepsin has a cytostatic effect in human undifferentiated (anaplastic) thyroid carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(21): 7664-7673.
- 3 Cengic N, Baker CH, Schuttz M, et al. A novel therapeutic strategy for medullary thyroid cancer based on radioiodine therapy following tissue-specific sodium iodide symporter gene expression. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(8): 4457-4464.
- 4 王深明. 甲状腺癌基因治疗. 外科理论与实践, 2003, 8(4): 286-288.
- 5 Kogai T, Taki K, Brent CA. Enhancement of sodium/iodide symporter expression in thyroid and breast cancer. *Endocr Relat Cancer*, 2006, 13(9): 797-826.
- 6 Cho JY. A transporter gene (sodium iodide symporter) for dual purposes in gene therapy: imaging and therapy. *Curr Gene Ther*, 2002, 2(4): 393-402.
- 7 Cho JY, Shen DH, Yang W, et al. In vivo imaging and radioiodine therapy following sodium iodide symporter gene transfer in animal model of intracerebral gliomas. *Gene Ther*, 2002, 9(17): 1139-1145.
- 8 Shimura H, Haraguchi K, Miyazaki A, et al. Iodide uptake and experiment ¹³¹I therapy in transplanted undifferentiated thyroid cancer cells expressing the Na⁺/I⁻ symporter gene. *Endocrinology*, 1997, 138(10): 4493-4496.
- 9 Smit JW, Schroder-van der Elst JP, Karperien M, et al. Iodide kinetics and experimental ¹³¹I therapy in a xenotransplanted human sodium-iodide symporter-transfected human follicular thyroid carcinoma cell line. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(3): 1247-1253.
- 10 Zhang R, Baunoch D, DeGroot LJ. Genetic immunotherapy for medullary thyroid carcinoma: destruction of tumors in mice by in vivo delivery of adenoviral vector transducing the murine interleukin-2 gene. *Thyroid*, 1998, 8(12): 1137-1146.
- 11 Zhang R, Straus FH, DeGroot LJ. Effective genetic therapy of established medullary thyroid carcinomas with murine interleukin-2: dissemination and cytotoxicity studies in a rat tumor model. *Endocrinology*, 1999, 140(5): 2152-2158.
- 12 Yamazaki M, Zhang R, Straus FH, et al. Effective gene therapy for medullary thyroid carcinoma using recombinant adenovirus inducing tumor-specific expression of interleukin-12. *Gene Ther*, 2002, 9(1): 64-74.
- 13 Soler MN, Bobe P, Benihoud K, et al. Gene therapy of rat medullary thyroid cancer by naked nitric oxide synthase II DNA injection. *J Gene Med*, 2000, 2(5): 344-352.
- 14 Braiden V, Nagayama Y, Iitaka M, et al. Retrovirus-mediated suicide

- gene/prodrug therapy targeting thyroid carcinoma using a thyroid-specific promoter. *Endocrinology*, 1998, 139(9): 3996-3999.
- 15 Kitazono M, Chuman Y, Aikou T, et al. Adenovirus HSV-TK construct with thyroid-specific promoter: Enhancement of activity and specificity with histone deacetylase inhibitors and agents modulating the camp pathway. *Int J Cancer*, 2002, 99(3): 453-459.
 - 16 Zhang R, DeGroot LJ. Gene therapy of established medullary thyroid carcinoma with herpes simplex viral thymidine kinase in a rat tumor model: relationship of bystander effect and antitumor efficacy. *Thyroid*, 2000, 10(4): 313-319.
 - 17 Zhang R, DeGroot LJ. An adenoviral vector expressing functional heterogeneous proteins herpes simplex viral thymidine kinase and human interleukin-2 has enhanced in vivo antitumor activity against medullary thyroid carcinoma. *Endocrine Related Cancer*, 2001, 8(4): 315-325.
 - 18 Barzon L, Parenti M, Taccaliti A, et al. A pilot study of combined suicide/cytokine gene therapy in two patients with end-stage anaplastic thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(5): 2831-2834.
 - 19 Ye CS, Feng C, Wang SM, et al. sFlt-1 gene therapy of follicular thyroid carcinoma. *Endocrinology*, 2005, 145(2): 817-822.
 - 20 DeGroot LJ, Zhang R. Clinical review 131: Gene therapy for thyroid cancer: where do we stand?. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(7): 2923-2928.

(收稿日期: 2007-03-07)

细胞凋亡的放射性核素分子功能显像应用进展

王荣福

【摘要】近几年,细胞凋亡体内检测技术发展迅速,其中最富发展前景的是核素示踪细胞凋亡显像技术,它以无创性、早期性、定量性等优势独树一帜,具有广泛的应用价值。

【关键词】细胞凋亡;放射性核素显像;钙磷脂结合蛋白

【中图分类号】R817.4 【文献标识码】A 【文章编号】1673-4114(2007)04-0201-04

Application and Progression of cell apoptosis imaging with radionuclide tracing

WANG Rong-fu

(Department of Nuclear Medicine, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

【Abstract】 Recently, molecular imaging technologies detecting cell apoptosis in vivo are developing rapidly. The one of the most promising techniques to detect apoptosis in vivo is radionuclide imaging with radiolabeled annexin V. Due to the non-invasiveness, quantitation and other advantages, radionuclide tracing apoptotic imaging in vivo, which potentially has numerous valuable applications, has been greatly developed. The purpose of this paper is to review the application and development of cell apoptosis imaging with radionuclide tracing technique.

【Key words】 Apoptosis; Radionuclide imaging; Annexin V

近年来,细胞凋亡(cell apoptosis)的研究取得了重大进展,改变了人们长期来对其认识不足或某种“神秘”感。凋亡是细胞生命的一种基本特征和细胞死亡的一种特殊形式,是人类生命活动中器官组织细胞内在的、决定生物体发育和组织平衡的一个重要生理现象过程,一旦这个受到严密监控的细胞“自杀机理”发生功能障碍或失去正常机体调

节控制,将导致患病。研究证实,凋亡不仅参与疾病的发生与发展^[1],还对疾病的治疗起重要作用^[2],许多疾病都与细胞凋亡过度有关。因此,研究细胞凋亡具有重要的临床意义。

1 细胞凋亡概述

1.1 细胞凋亡及相关检测技术

细胞凋亡是一种区别于细胞坏死、并由多种基因调控的主动性细胞死亡过程,可见于胚胎发育、组织发生、组织分化、免疫调节等诸多生理现象和恶性肿瘤、自身免疫性疾病、病毒感染性疾

基金项目: 高校博士点学科专项科研基金项目(200500011108); 教育部教育振兴行动计划特殊专项(“九八五”工程: II期)资助项目(985-2-056); 国家重点基础研究发展计划(973计划)资助项目(2006CB705705)

作者单位: 100034, 北京大学第一医院核医学科