

- and PDGFC genes[J]. *Circulation*, 2001, 103(18): 2242-2247.
- [5] Heldin CH, Westermark B. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor[J]. *Physiol Rev*, 1999, 79(4): 1283-1316.
- [6] Li X, Eriksson U. Novel PDGF family members: PDGF-C and PDGF-D[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2003, 14(2): 91-98.
- [7] Heldin CH, Eriksson U, Ostman A. New members of the platelet-derived growth factor family of mitogens[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2002, 398(2): 284-290.
- [8] Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(13): 1201-1214.
- [9] MacDonald TJ, Brown KM, LaFleur B, et al. Expression profiling of medulloblastoma: PDGFRA and the RAS/MAPK pathway as therapeutic targets for metastatic disease [J]. *Nat Genet*, 2001, 29(2): 143-152.
- [10] Ostman A. PDGF receptors-mediators of autocrine tumor growth and regulators of tumor vasculature and stroma[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2004, 15(4): 275-286.
- [11] Pietras K, Sjöblom T, Rubin K, et al. PDGF receptors as cancer drug targets[J]. *Cancer Cell*, 2003, 3(5): 439-443.
- [12] Tallquist M, Kazlauskas A. PDGF signaling in cells and mice[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2004, 15(4): 205-213.
- [13] Jones SM, Kazlauskas A. Growth factor-dependent signaling and cell cycle progression[J]. *FEBS Lett*, 2001, 490(3): 110-116.
- [14] Vantler M, Huntgeburth M, Caglayan E, et al. PI3-kinase/Akt-dependent antiapoptotic signaling by the PDGF α receptor is negatively regulated by Src family kinases[J]. *FEBS Lett*, 2006, 580(30): 6769-6776.

(收稿日期: 2007-11-14)

低剂量照射在肿瘤治疗中的应用研究进展

张海兵 章龙珍

【摘要】 电离辐射生物效应与辐射剂量和剂量率有关, 大、中剂量照射以损伤效应为主, 低剂量照射可诱导机体的兴奋效应、适应性反应、超敏感性、旁效应等。低剂量全身照射通过诱导免疫增强效应、超敏感性、激活抗氧化酶系统及肿瘤细胞凋亡等机制具有抗肿瘤作用, 降低随后较大剂量照射诱发的肿瘤发生率。目前, 低剂量照射在肿瘤防治中的应用正成为研究的热点。

【关键词】 辐射剂量; 全身照射; 辐射耐受性; 细胞凋亡; 肿瘤治疗方案

Advance of treatment in tumor by low-dose radiation

ZHANG Hai-bing¹, ZHANG Long-zhen²

(1. Department of Radiation Oncology, Centrol Hospital of Huzhou, Zhejiang Huzhou 313000, China;

2. Department of Radiation Oncology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221002, China)

【Abstract】 The biological effects of ionizing irradiation is related with dose and dose-rate. Medium to large dose irradiation can induce damaging effect to biosystem, but low dose radiation may induce adaptive response, hormesis, hyper-sensitiveness and bystander effect. Especially experimental data suggest that the antitumor effects of immune enhancement, intrinsic hypersensitivity, activation antioxidase enzymatic system and induction of apoptosis is produced by low-dose total body irradiation. Furthermore it can decrease relative cancer risk in exposed populations. Therefore, the antitumor effect by low-dose irradiation is being widely investigated and intensively researched.

【Key words】 Radiation dosage; Whole-body irradiation; Radiation tolerance; Apoptosis; Antineoplastic protocols

全身照射按照射剂量及目的可分为大剂量全

身照射和低剂量全身照射。当全身照射剂量大于 100 cGy 时, 可产生辐射损伤, 且损伤程度与剂量呈正相关; 当全身照射剂量超过 200 cGy 时, 可出现致死效应。而低剂量辐射的生物学效应与传统

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30770916)

作者单位: 1. 313000, 浙江省湖州市中心医院放疗科 (张海兵);
2. 221002, 徐州医学院附属医院放疗科 (章龙珍)

通讯作者: 章龙珍 (E-mail: jsxzzlz@126.com)

大剂量辐射生物学效应线性无阈模型外推结果不一致^[1]。低剂量辐射早期效应主要表现为兴奋效应、适应性反应、超敏感性、辐射抗拒及旁效应等,也是近20年低剂量照射研究的热点^[2-3];远期效应为致癌风险性。本文就低剂量全身照射在肿瘤治疗中的研究进展作一综述。

1 低剂量全身照射对肿瘤增殖与转移的影响

1.1 对肿瘤生长和转移的影响

低剂量辐射是指剂量小于20 cGy的低传能线密度(linear energy transfer, LET)或5 cGy以内的高LET的辐射。许多动物实验已证实,低剂量全身照射可抑制肿瘤的生长和转移。Hashimoto等^[4]用X射线20 cGy单次全身照射接种KDH-8细胞(肝癌细胞系)14 d的荷瘤WKAH鼠,接种后21 d全身照射组肺和淋巴结转移数目较局部照射组明显减少,且肺部挡铅与不挡铅对肺转移数目无影响。Ito等^[5]用EMT6(乳腺肉瘤细胞株)和SCCVII(鳞状细胞癌细胞株)两种细胞系分别接种于8周龄Balb/c和C3H/He小鼠,接种前给予210 kV X射线全身照射的预处理,分0 Gy、5 Gy、10 Gy、20 Gy、50 Gy、150 cGy六组,预处理前6~48 h接受20 cGy的低剂量全身照射,照射后6 h接种100或1000个细胞,观测50 d,结果:移植成瘤率无明显差别,但Balb/c鼠在全身照射前6 h接受20 cGy的全身照射后平均成瘤时间明显延长,在单独接受10 cGy的全身照射预处理接种1000个EMT6细胞株组的平均成瘤时间也明显延长。上述结果表明,低剂量全身照射能抑制移植肿瘤生长和转移。

1.2 对肿瘤局部治疗(放疗和手术)的影响

Safwat等^[6]用20 cGy/次,2次/周,总量为160 cGy/4周全身照射,治疗化疗后复发及化疗抗拒的非霍奇金淋巴瘤患者,间隔2周,结合肿瘤受累区域常规放疗,结果:完全缓解为29%,部分缓解为43%,2年无进展生存为32%,无进展中位存活时间17个月,2年存活率为42%,中位存活时间17个月。Thomas等^[7]研究认为,低剂量全身照射产生的超敏反应可用于手术治疗后的微转移灶的放射治疗,因为无血管形成的微转移灶肿瘤细胞可逃脱化疗药物的杀伤作用。总之,荷瘤机体肿瘤局部大剂量放疗前或手术治疗后给予低剂量全身照射可以提高局部抗瘤效果而不良反应小。

1.3 对化疗的影响

Safwat等^[8]对非霍奇金淋巴瘤患者给予标准CHOP方案治疗后再行辅助性低剂量全身照射的Ⅱ期临床研究,结果:辅助性低剂量全身照射3年无病生存率(61%±9%)和总生存率(87%±6%)明显优于对照组(分别为35%±9%和69%±9%),而且不良反应较小,可以接受,表明低剂量全身照射与化疗联合不仅具有协同抗瘤及提高疗效作用,而且能减轻化疗药物的不良反应,提高机体的化疗耐受性。

1.4 对肿瘤生物治疗的影响

Safwat等^[9]用低剂量全身照射联合大剂量白细胞介素2(interleukin-2, IL-2)治疗荷瘤小鼠(B167F1,恶性黑色素瘤细胞株),结果:具有协同抗瘤作用,并减轻大剂量IL-2引起的血管渗漏综合征,降低了大剂量IL-2治疗引起的不良反应;但随后的临床Ⅱ期研究结果表明,低剂量全身照射联合IL-2治疗45例转移性黑色素瘤患者,耐受性良好,但并没有明显提高疗效和降低毒性。

1.5 改善脐血造血干细胞移植的效果

脐血移植广泛用于白血病、实体恶性肿瘤及遗传性疾病的治疗。由于脐血造血干、祖细胞分化不足,发育幼稚,含T细胞数量不多,致脐血移植植入慢,免疫重建慢,移植物抗白血病效应减退,移植后复发率高。贾廷珍等^[10]报道,脐血经6.2 cGy照射后,CD3、T细胞受体/CD3复合物、CD4、CD8、CD25表达明显上调,IL-2活性增强,自然杀伤细胞、淋巴因子激活的杀伤细胞活性增强。表明脐血经低剂量照射后可加快脐血移植植入和免疫重建,增强移植物抗白血病效应,减少移植后复发率。

1.6 抑制放射线诱发的肿瘤发生

电离辐射可诱发肿瘤,但有研究表明,低剂量全身照射能抑制放射线诱发肿瘤的作用。李秀娟等^[11]在诱发小鼠胸腺淋巴瘤模型的实验中发现,如果在每次诱发剂量(175 cGy)照射前6 h或12 h接受7.5 cGy全身照射,胸腺淋巴瘤的发生率分别由46%降低为15.1%和17.6%,表明低剂量全身照射可抑制辐射诱发肿瘤的发生率,其机制可能与低剂量全身照射诱导的适应性反应、减轻大剂量辐射对机体免疫功能的损伤及防止或减少大剂量辐射的诱变作用有关。Zhou等^[12]报道,低剂量照射能参与调控姐妹染色体分离的CDC16基因表达的调控,

在 400 cGy 照射前 6 h 预先照射 2 cGy, CDC16 基因辐射抑制表达提前 2~3 h, 使受照细胞更快地停止姐妹染色体分离和细胞裂解, 有利于细胞同源 DNA 重组修复, 减少基因突变的发生, 确保子代细胞的遗传稳定性, 减少放疗诱发恶性肿瘤的发病率。

2 低剂量全身照射的抗癌机制

2.1 免疫增强效应

研究表明, 低剂量全身照射抗癌效应的机制之一一是辐射诱导的免疫增强作用, 而非直接杀伤肿瘤细胞。目前, 有关低剂量全身照射免疫增强机制从整体调节、细胞功能、分子表达、信号传递和基因调控等不同层次进行了系统深入的研究^[1]。整体调节: 低剂量全身照射后, 血清促皮质激素和糖皮质激素水平下降, cAMP 水平增加, 松果体分泌褪黑素增加, 说明低剂量全身照射通过对下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴功能的影响, 从整体上调节机体的免疫功能。细胞功能: 有两种假说, 一种假说认为不同 T 细胞亚群对射线的敏感性不一样, 抑制性 T 细胞对射线的敏感性高于辅助性 T 细胞, 低剂量照射后辅助性 T 细胞与抑制性 T 细胞比值升高, 机体免疫调节功能上调^[4], 但很多学者的研究结果并不支持该假说; 另一假说认为低剂量全身照射能促进免疫细胞增殖及成熟加快, 从而提高机体免疫功能。分子机制: 表现为低剂量全身照射后表达 T 细胞受体/CD3 的胸腺细胞数及表达量上调, T 淋巴细胞内游离钙离子动员和蛋白激酶 C 激活, 淋巴细胞 c-fos 和 c-jun 转录水平上升, 胸腺细胞 Bcl-2 表达上调和 Bcl-2/Bax 比值升高, 胸腺细胞 p53 表达下调, 核因子 κ B、cAMP 反应元件结合蛋白、活化蛋白 1、转录因子 Oct-1 及糖皮质激素反应元件结合蛋白等活性增强。

2.2 诱导肿瘤细胞凋亡

Chen 等^[5]研究发现, 人白血病 MOLT-4 细胞在 500 cGy 照射前 12 h 给予 20 cGy 的预照射, 可加速凋亡过程, 并认为与 Caspases-3 和 p53 蛋白积聚有关。Yu 等^[6]报道, S₁₈₀ 肉瘤荷瘤小鼠环磷酰胺腹腔化疗前 36 h 给予 7.5 cGy X 射线的低剂量全身照射, 结果: 肿瘤细胞多阻滞在 G₁ 期, 凋亡指数增加, 细胞色素 C 释放增加, Caspase-3 活性增强, 骨髓象增殖活跃, 表明低剂量照射能增强化疗

疗效, 降低化疗对骨髓的抑制作用。

2.3 辐射超敏感性和辐射抗拒

低剂量辐射超敏感性是指细胞在受到单位低剂量照射时所致细胞存活分数下降程度较大, 敏感性增高, 较高剂量时更有效, 一般发生在 20~50 cGy 范围内; 随着剂量增大 (50~100 cGy) 继而出现敏感性下降, 即相对辐射抗拒现象。Enns 等^[7]研究发现, 肺癌 A549 细胞系和胶质瘤 T98 细胞系在剂量低于 50 cGy 时表现出明显的超敏感性, 并认为与 p53 有关, 而在 SiHa 胶质瘤细胞和 U737 宫颈癌细胞并无此现象, 认为只有超过一定剂量阈值的照射才能诱发细胞中某些可诱导的修复反应, 而低于该临界剂量阈值时不足以触发细胞内的修复反应, 导致高细胞致死性, 即辐射超敏感性; 而高于该临界剂量阈值时则触发细胞内修复反应, 使得受照射细胞存活率相对升高, 即辐射抗拒, 此现象即为辐射超敏感性诱导修复模型机制。而 Krueger 等^[8]则认为, 辐射超敏感性机制为: 出现对辐射敏感的细胞亚群, 如处于特定细胞周期时相 (G₂ 早期检测点) 的细胞, 导致整个细胞群体在低剂量照射区域的辐射超敏感性。

2.4 激活抗氧化酶系统

电离辐射损伤肿瘤细胞的同时产生大量的活性氧物质 (H₂O₂、HO₂⁻等), 间接损伤正常组织的 DNA、蛋白质、细胞质膜等, 导致放疗对正常组织不良反应的发生。Bravard 等^[9]报道, 人淋巴瘤细胞 AHH-1 受 2 cGy γ 射线照射后 6 h 给予 300 cGy γ 射线照射, 二氧化锰歧化酶、谷胱甘肽转硫酶、谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶等抗氧化酶较对照组明显增高。Pathak 等^[20]报道, 25~50 cGy γ 射线低剂量全身照射 Balb/c 鼠后 4~24 h 抗氧化酶系统被激活, 提示低剂量照射可减轻自由基对荷瘤机体正常组织的损伤, 提高机体抗肿瘤能力。

2.5 其他机制

Sonveaux 等^[20]研究发现, 低剂量照射激活肿瘤组织内局部血管内皮细胞的 NO 分泌增加, 导致 NO 介导的血管扩张, 能明显增加肿瘤组织内局部血流量, 提高了肿瘤组织内氧含量, 对随后的大剂量放疗起到氧增敏作用。

3 展望

低剂量照射的生物学效应是对大剂量照射生物

学效应的补充和发展。低剂量全身照射为临床肿瘤治疗提供了一种新的模式,也是对传统常规放疗的挑战。随着低剂量照射的生物学效应及其机制从整体、器官、细胞、分子、基因等水平进一步阐明,低剂量全身照射在肿瘤临床治疗中将发挥其应有的作用。但还有许多有待深入研究的问题,如骨髓造血干细胞移植预处理全身照射前的低剂量全身照射预照射,能否诱导白血病干细胞和白血病细胞凋亡,增加抗癌效应?能否通过低剂量全身照射的免疫兴奋效应,增强机体的免疫功能,提高移植抗白血病效应?能否通过低剂量全身照射的适应性反应,减轻全身照射的移植抗宿主病,提高疗效及生存质量?低剂量全身照射能否作为常规与放疗或化疗联合应用,提高疗效,减轻放疗或化疗不良反应,提高机体耐受性等。

参 考 文 献

- [1] Gridley DS, Williams JR, Slater JM. Low dose-low/dose rate radiation: a feasible strategy to improve cancer radiotherapy? [J]. *Cancer Therapy*, 2005, 3: 105-130.
- [2] Yonezawa M. Induction of radio-resistance by low-dose X-irradiation[J]. *Yakugaku Zasshi*, 2006, 126(10): 833-840.
- [3] Sakai K. Biological responses to low dose radiation hormesis and adaptive responses[J]. *Yakugaku Zasshi*, 2006, 126(10): 827-831.
- [4] Hashimoto S, Shirato H, Hosokawa M, et al. The suppression of metastase and the change in host immune response after low-dose total-body irradiation in tumor-bearing rats [J]. *Radiat Res*, 1999, 151(6): 717-724.
- [5] Ito M, Shibamoto Y, Ayakawa S, et al. Effect of low-dose total-body irradiation on transplantability of tumor cells in syngeneic mice[J]. *J Radiat Res (Tokyo)*, 2008, 49(2): 197-201.
- [6] Safwat A, Bayoumi Y, Akkoush H, et al. A phase II trial of adjuvant low dose total body irradiation in non-Hodgkins lymphoma patients following standard CHOP[J]. *Acta Oncol*, 2004, 43(5): 480-485.
- [7] Thomas C, Fertl B, Foray N. Very low-dose hyper-radiosensitivity: impact for radiotherapy of micrometastases[J]. *Cancer Radiother*, 2007, 11(5): 260-265.
- [8] Safwat A, Bayoumi Y, El-Sharkawy N, et al. The potential palliative role and possible immune modulatory effects of low-dose total body irradiation in relapsed or chemo-resistant non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Radiother Oncol*, 2003, 69(1): 33-36.
- [9] Safwat A, Schmidt H, Bastholt L, et al. A phase II trial of low-dose total body irradiation and subcutaneous interleukin-2 in metastatic melanoma[J]. *Radiother Oncol*, 2005, 77(2): 143-147.
- [10] 贾廷珍,刘长安,杨光,等. 脐血基础与临床研究[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2006, 26(1): 10-14.
- [11] 李秀娟,杨英,李修义,等. 低剂量辐射抑制辐射诱发小鼠胸腺淋巴瘤免疫学机制 [J]. *辐射研究与辐射工艺学报*, 1999, 17(2): 125-127.
- [12] Zhou PK, Rigaud O. Down-regulation of the human CDC16 gene after exposure to ionizing radiation: a possible role in the radio-adaptive response[J]. *Radiat Res*, 2001, 155(1 Pt 1): 43-49.
- [13] 刘树铮. 辐射免疫学研究的回顾和展望[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2005, 25(2): 193-200.
- [14] Hosoi Y. Antitumor effects by low dose total body irradiation[J]. *Yakugaku Zasshi*, 2006, 126(10): 841-848.
- [15] Chen Z, Sakai K. Enhancement of radiation-induced apoptosis by preirradiation with low-dose X-rays in human leukemia MOLT-4 cells[J]. *J Radiat Res (Tokyo)*, 2004, 45(2): 239-243.
- [16] Yu HS, Xue HW, Guo CB, et al. Low dose radiation increased the therapeutic efficacy of cyclophosphamide on S (180) sarcoma bearing mice[J]. *J Radiat Res (Tokyo)*, 2007, 48(4): 281-288.
- [17] Enns L, Bogen KT, Wizniak J, et al. Low dose radiation hypersensitivity is associated with p53-dependent apoptosis [J]. *Mol Cancer Res*, 2004, 2(10): 557-566.
- [18] Krueger SA, Collis SJ, Joiner MC, et al. Transition in survival from low-dose hyper-radiosensitivity to increased radioresistance is independent of activation of ATM Ser1981 activity [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 69(4): 1262-1271.
- [19] Bravard A, Luccioni C, Moustacchi E, et al. Contribution of antioxidant enzymes to the adaptive response to ionizing radiation of human lymphoblasts[J]. *Int J Radiat Biol*, 1999, 75(5): 639-645.
- [20] Pathak CM, Avti PK, Kumar S, et al. Whole body exposure to low-dose gamma radiation promotes kidney antioxidant status in Balb/c mice[J]. *J Radiat Res (Tokyo)*, 2007, 48(2): 113-120.
- [21] Sonveaux P, Dessy C, Brouet A, et al. Modulation of the tumor vasculature functionality by ionizing radiation accounts for tumor radiosensitization and promotes gene delivery[J]. *FASEB J*, 2002, 16(14): 1979-1981.

(收稿日期: 2008-03-02)