

重离子生物效应的研究进展

张睿凤 张忠新 党旭红 段志凯

030006 太原, 中国辐射防护研究院放射医学室

通信作者: 段志凯, Email: duanzhikai@cirp.org.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2016.04.014

【摘要】 重离子是一种具有特殊物理性质的带电离子, 在射程末端可形成 Bragg 峰。与 X 射线、 γ 射线等低传能线密度(LET)射线相比具有较高的相对生物效应。笔者从细胞水平和分子水平简要介绍了重离子的辐射生物效应, 以及与低 LET 射线的主要区别。

【关键词】 重离子; 辐射生物效应; 低传能线密度射线

Progress on biological effectiveness of heavy ions Zhang Rui Feng, Zhang Zhongxin, Dang Xuhong, Duan Zhikai

Department of Radiation Medicine, China Institute for Radiation Protection, Taiyuan 030006, China

Corresponding author: Duan Zhikai, Email: duanzhikai@cirp.org.cn

【Abstract】 Heavy ions are charged particles that have an inverted depth-dose profile because of the so-called Bragg peak. Heavy ions(densely ionizing radiation) have a higher relative biological effectiveness than photons. This review focused on the differences in biological effectiveness of radiation between heavy ions and low-linear energy transfer photons at cellular and molecular levels.

【Key words】 Heavy ions; Radioation biological effectiveness; Low linear energy transfer rays

1 引言

自 1895 年伦琴发现 X 射线以来, 放射线就逐步被应用到人体透视、摄影以及后期的肿瘤治疗中。重离子由于具有能量沉积不均匀、射程末端存在 Bragg 峰、峰区可以导致较高相对生物效应(relative biological effectiveness, RBE)等物理和生物学特性, 使其在肿瘤放疗方面具有明显优势^[1-2]。与常规电离辐射及质子束相比, 重离子束 Bragg 峰的位置可以通过改变初始能量来实现, 从而使能量集中的 Bragg 峰区位于需治疗的肿瘤组织内, 而正常组织的剂量与能量达到尽可能低的水平。目前, 采用 PET 还可实时在线监测照射束流的动态^[3], 使放疗更加精准。因此, 重离子被公认为 21 世纪最理想的放疗射线。

2 重离子肿瘤治疗的现状

癌症已经成为威胁人类身体健康的三大杀手之一, 世界各国都在致力于研究攻克癌症的有效方法。针对癌症患者, 早期通常采用手术治疗, 但对

于一些不能手术或已失去手术治疗机会的患者, 化疗及放疗则成为主要的治疗手段, 而传统的化疗及放疗却存在很大的不良反应。重离子由于其特殊的理化性质, 使其在肿瘤治疗方面具有明显的优势。Miyamoto 等^[4]对 50 例非小细胞肺癌患者进行碳离子放疗, 结果发现, 肿瘤的控制率接近 95%, 5 年生存率高达 50%, 肿瘤周围的正常组织未见明显的不良反应。上海市质子重离子医院对 35 例临床试验病例进行试验治疗, 截至目前, 所有病例未发生 3 级及以上与放疗相关的不良反应; 并且于 2015 年 5 月进行正式治疗, 共收治 200 多例患者, 其中包括肝癌、肺癌、软骨肉瘤等多种临床病例, 接受治疗的患者肿瘤控制情况均好^[5]。刘锐锋等^[6]使用碳离子对 7 例肝癌患者进行治疗, 治疗后 3 个月评价患者的近期疗效, 结果显示, 客观缓解率为 57.1%, 疾病控制率达 100%, 均无肝功能异常和放射性肝炎等不良反应发生。可见, 碳离子在杀灭肝癌细胞的同时又能保证周围正常肝细胞的功能, 进一步证实了碳离子治疗的优势。重离子生物效应的研究是重离子肿瘤放疗研究的基础, 已经成为辐

射生物效应研究的重点。

3 重离子的生物学效应

重离子不同于其他类型的电离辐射,在对机体的损伤作用中,直接作用占主导地位,约占80%以上^[7];另重离子还具有在Bragg峰区RBE较高、氧增强比低、辐射损伤截面大以及辐射损伤效果受细胞周期影响小等特点^[8]。其中,RBE是反映电离辐射生物效应强弱的重要性质,是以 γ 射线或标准X射线为参考来衡量被研究的电离辐射引起相同效应所需的剂量比值^[9]。RBE值是一个相对量,可受多种因素影响,如观察生物效应的终点、传能线密度(linear energy transfer, LET)、同一射线不同剂量、以及受照细胞所处条件不同等。目前,有重离子加速器的国家都在研究其辐射生物效应,并且已经深入至细胞及分子水平。

3.1 细胞水平

3.1.1 重离子辐射对细胞周期及凋亡的影响

电离辐射引起DNA损伤后,可以激活周期调控点G₁/S期或G₂/M期,使细胞增殖发生停滞,不能进行有丝分裂,直到损伤得以修复或细胞发生凋亡^[10]。从细胞DNA的损伤到细胞周期发生阻滞需经历识别DNA损伤、传递损伤信息、效应分子最终引起周期阻滞的3个阶段^[11]。周期阻滞既是辐射损伤的效应反应,又是一种自我保护性反应。当细胞损伤难以修复时,周期阻滞就无法恢复,就可能激活细胞的凋亡程序,清除突变以及具有潜在癌变潜能的细胞。细胞凋亡在正常生理状态下是机体维持细胞增殖和死亡稳态的重要途径。当细胞受到外界刺激引起DNA损伤时,同样也会启动凋亡机制来清除损伤严重的细胞。从某种程度上说,只要细胞凋亡量不影响正常生理功能,就可以降低人体患癌风险,对机体产生有益的影响^[11-12]。

经重离子束照射后的细胞多阻滞在G₂/M期,并且诱导的G₂期阻滞较低LET射线更严重,时间更长。Ghorai等^[13]研究比较了0~4.0 Gy ¹²C重离子和 γ 射线对人宫颈癌细胞Hela的DNA损伤、周期阻滞、存活率和Caspase-3活性的影响,结果发现,¹²C离子照射诱导的G₂/M期阻滞明显高于 γ 射线。刘斌等^[14]比较研究重离子束和低LET的X射线对人舌鳞癌细胞周期的影响,结果显示,人舌鳞癌Tb细胞经X射线照射后,2 Gy组激活G₁期检

测点,而4、6、8 Gy组激活G₂期检测点;重离子照射后Tb细胞的G₂/M期阻滞明显增加,阻滞程度具有时间和剂量依赖性。经2 Gy重离子束与6 Gy X射线照射后,G₂期细胞阻滞率相近,均达到70%左右。此研究提示,重离子束对人舌鳞癌细胞的周期阻滞比X射线明显,具有较高的生物学效应。

3.1.2 重离子辐射对细胞存活和转化的影响

细胞是复杂机体的功能单元,在受到外界刺激后,细胞与细胞之间、细胞与外环境之间发生相互作用,从而影响细胞的存活、迁移、增殖与分化等。

有研究表明,X射线或 γ 射线的存活曲线通常存在肩区,而重离子一般表现为无肩区或趋于直线的存活曲线^[15]。细胞的失活效应会随LET的增加而增加,当LET约为125 keV/ μ m时,细胞的失活效应达到最大,之后会随着LET的进一步增大而降低,这主要是由电离事件的饱和和机制引起的。当LET高到一定程度时,对细胞产生了致死损伤,多余的电离辐射已经不能杀死更多细胞,造成能量过剩,最终导致失活效应的降低,即超杀效应。

电离辐射可以对DNA分子造成损伤,使细胞向恶性程度转化,其中起决定性作用的是癌基因与抑癌基因等关键基因的改变。由于重离子束辐射可以诱导DNA分子发生集簇性损伤,加上间接作用中次级粒子和自由基的作用,对DNA分子产生继发性损伤,使错误修复增多、修复难度增大,产生的远期生物学效应严重^[16]。Zhou等^[17]同时对 γ 射线、C离子和Fe离子束诱导的细胞毒性和转化进行研究,发现,3种射线均能导致细胞存活率下降,并且剂量越大,下降越明显;剂量为2 Gy时3种辐射均导致存活细胞转化率显著增加,但C离子和Fe离子所致存活细胞转化率分别是 γ 射线的3.5倍和7.3倍,可见重离子辐射诱发细胞恶性转化的风险明显高于 γ 射线。

3.2 分子水平

3.2.1 重离子引起的DNA损伤和修复

DNA作为电离辐射的重要靶分子,在受到电离辐射后,其结构及分解产物复杂多样,一般包括DNA交联、单链断裂(single-strand break, SSB)、DNA双链断裂(double-strand break, DSB)及高级结构的改变,进而导致生物学功能发生改变。其中DSB难以修复,是最重要的细胞杀伤效应,细胞的基因突变、染色体畸变以及恶性转化等效应均可

由 DSB 发展而来^[18]。

重离子属致密型高 LET 射线,与稀疏型电离辐射相比,高 LET 射线可在 1~2 个 DNA 双螺旋内至少产生 2 个以上的损伤位点,并且是高度多样化,称之为集簇性损伤^[19]。集簇性损伤的特点是产生大量不可修复的、复杂的、成串的、小的 DSB 片段,细胞死亡率高^[20-21]。Sekine 等^[22]研究照射后细胞在修复过程中断裂染色体再连接情况,发现不同 LET 的重离子辐射诱导正常细胞在修复过程中发生了断裂染色体再连接,当细胞修复结束时,多数重离子照射样品中未连接的断裂染色体数量多,即高 LET 辐射损伤的修复率低。一般而言,当 LET 高达 200 keV/ μm 时,DSB 的修复是受到抑制的,而且随射线能量的增加,修复所需的时间延长^[23]。辐射诱导的不可修复的 DSB 与细胞死亡、错误修复与基因组的不稳定性是密切相关的^[24]。如果重接无效,照射后大量的 DSB 持续存在,导致更低水平的细胞生存。郭传玲等^[25]研究高 LET 辐射引起的人肝癌 SMMC-7721 细胞 DSB 及其修复的特点,结果发现,随着辐射剂量的增加,初始 DSB 的数量呈线性增加,氦离子辐射所致的 DSB 增长速度高于碳离子束;而且两种 LET 的射线均发生了快修复与慢修复,氦离子辐射所致 DSB 快修复和慢修复的修复量均高于碳离子辐射;照后 4 h 两种辐射所致 DSB 的残余量基本一致。

3.2.2 重离子辐射诱导的染色体畸变

染色体畸变与辐射早期效应(如细胞死亡)和后期效应(如细胞转化)均密切相关,其代表了单个细胞 DNA 损伤后修复的结果主要有断裂和互换两种结构的改变。研究表明,高 LET 比低 LET 辐射诱导的染色体损伤严重,重离子诱导的染色体畸变类型较低 LET 辐射复杂^[26]。

有研究观察到 G_0/G_1 期细胞接受重离子照射后出现染色单体型畸变,对稀疏电离辐射,只有照射 S 期或 G_2 期细胞才能诱导染色单体型交换,这种独特畸变是更好地研究重离子的辐射“标志”。另外,与质子等辐射相比,重离子诱导的间期染色体畸变频率明显高于中期染色体畸变频率^[27],这可能是由于重离子辐射导致严重细胞周期阻滞和细胞间期死亡。

重离子引起的染色体畸变在照射细胞后代中是降低的,可能主要是由于重离子辐射诱导的染色体

断裂畸变属于过离散分布,不符合泊松分布。低剂量时,过离散分布意味着许多细胞根本没有畸变,而其他细胞有严重的细胞遗传学损伤,可能致死;高剂量时,过离散分布意味着许多细胞有严重的细胞遗传学损伤,可能致死,而其他细胞没有畸变。后期效应依赖于辐照后的存活细胞,因此过离散分布将可能降低重离子辐射后期效应的危险^[28]。重离子辐射诱导的复杂畸变多数是不可传递的,而稀疏电离辐射诱导的复杂重排多数是可以传递给后代的,因此重离子的 RBE 在辐照细胞后代中降低,趋近于 1,这对空间旅行和粒子治疗的后期效应具有重要意义^[29]。

3.2.3 重离子对端粒及端粒酶的影响

端粒位于真核细胞染色体的末端,主要由重复的 TTAGGG 串联 DNA 序列和端粒结合蛋白 1、端粒结合蛋白 2、人端粒保护蛋白 1 等构成^[30]。端粒的作用主要是保持染色体的稳定性与完整性,避免染色体融合。端粒延长主要通过端粒酶的活性来完成。端粒酶是一种反转录酶,以自身 RNA 为转录模板,逆转录合成端粒的核糖核酸酶,主要由端粒酶 RNA、人端粒酶催化亚单位(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)和端粒酶相关蛋白 1 组成,其主要功能是在染色体末端添加端粒序列,使端粒维持一定长度,从而使细胞获得无限分裂的能力,约 85% 肿瘤细胞端粒酶活性检测呈阳性^[31-32]。

染色体末端的端粒是电离辐射损伤的敏感位点,在受到电离辐射的作用时,端粒的重复序列经常首先发生断裂,并且端粒蛋白常常存在于断裂位点,使端粒酶发生聚集,故端粒酶在 DNA 损伤修复中可能主要参与端粒断裂的修复^[33]。近年的许多实验证明,电离辐射可以影响端粒酶的活性,而且射线引起端粒酶活性的改变^[34-35],可能与受照细胞的类型、射线的特性、照射剂量和时间等有关。细胞在接受射线照射后,端粒酶活性的变化趋势可能与 SSB 和 DSB 的比例有关。SSB 表现为亚致死性损伤,辐射诱导端粒酶的活性增加;而 DSB 可激活 c.Abl 酪氨酸激酶,活化的 c.Abl 使人端粒酶磷酸化,抑制其活性,因 hTERT 是端粒酶的催化亚单位,与端粒酶活性密切相关,故端粒酶活性下降^[36]。研究表明,在剂量为 1~3 Gy 时,低 LET 与高 LET 射线均可使细胞的端粒酶活性增加,但活

性增加的程度却不完全相同^[37]。 γ 射线等低 LET 射线照射可使细胞的端粒酶活性提高 3~7 倍, 而高 LET 重离子辐照后的端粒酶活性一般仅提高 1 倍左右。研究表明, 高 LET 射线能明显抑制端粒酶活性的异常增高, 可有效地使 DNA 双链发生断裂。胡凯骞等^[38]研究表明: 肝癌细胞 SMMC-7721 经 3 Gy 以内重离子照射, 剂量越大, 端粒酶活性越高; 4 Gy 时开始下降, 而且在 1~3 Gy 处端粒酶活性随时间推移而加强, 可见端粒酶的激活受剂量与时间的影响。总之, 辐射诱导的染色体 SSB 的修复与端粒酶活性密切相关, 而 DSB 可以减弱端粒酶活性。

3.2.4 重离子辐射对基因及蛋白表达的影响

DNA 经过转录、翻译可以影响蛋白质的生物合成, 其携带着丰富的遗传信息, 同时也是电离辐射的重要靶分子之一。辐射对 DNA 的损伤和影响, 可以通过基因组学的手段获得分析, 但是由于蛋白质在合成之后, 还存在蛋白修饰与运输等复杂过程, 而且蛋白量的表达和 mRNA 的表达量并不完全一致^[39-40], 所以电离辐射对细胞在蛋白质水平上的影响, 不能完全通过基因水平上的信息反映出来, 还需要在蛋白水平对蛋白质的表达变化进行分析。为深入研究重离子的辐射损伤机制, 近期许多研究在基因、蛋白水平找到了一些辐射相关的重要基因与蛋白以及这些基因蛋白在微观水平的调控对辐射的影响。Lima 等^[41]研究发现, DNA 甲基化能够改变某些基因表达水平, 并可受到辐射等环境因素的影响。同时还发现, ^{56}Fe 离子照射小鼠后, *DAPK1*、*p16*、*MGMT* 和 *IGFBP3* 等基因在致癌和辐射反应(细胞凋亡、转移、细胞周期调节和 DNA 修复)中起重要作用, 并可被甲基化调节表达水平。王洪彬等^[42]用碳离子束(2 Gy)照射大鼠肾上腺髓质嗜铬瘤分化细胞株 PC12, 利用比较蛋白质组学方法分析重离子辐射引起的蛋白表达变化, 发现差异表达蛋白在生物途径上多数和细胞凋亡有关。

此外, 由于重离子束辐射损伤的特点有别于常规的低 LET 射线, 使特定基因和蛋白的变化在受到重离子束照射后呈现一定的规律性。Di 等^[43]研究碳离子束和 X 射线对 HeLa 细胞 $\Delta Np73$ 基因表达的影响, 结果显示, $\Delta Np73$ 的表达均随照射剂量的增加而下调, 不同的是当重离子束照射剂量达到 4 Gy 时, $\Delta Np73$ 的表达几乎完全被抑制。近年来

研究发现, 当发生 DSB 时, 组蛋白残基会发生磷酸化, 形成 γ -H2AX。Oonishi 等^[44]研究发现, 碳离子束照射人胰腺癌 CD44⁺/CD24⁺干细胞诱导细胞产生的 γ -H2AX 比 X 射线可维持更长的时间。Merz 等^[45]使用碳离子束治疗胶质母细胞瘤患者, 照射后从细胞瘤的病理切片中发现, γ -H2AX 的焦点数明显高于对照组。可见, 从基因及蛋白水平来研究重离子束对细胞的损伤比其他类型的辐射更加敏感。

4 结语

目前, 针对重离子生物效应的研究主要以 DSB 为指标研究 DNA 的损伤与修复以及辐射诱导的染色体畸变, 还有部分学者通过 *p53* 基因变化对细胞周期以及重离子导致的基因组不稳定性等方面进行研究。其发展趋势主要是从表型到基因型、并逐步深入到分子水平的研究。另外, 随着生物技术的迅速发展, 对重离子生物效应的研究逐步由定性研究发展到定量研究。应用各种数学和物理模型还可实现生物效应的定量评估, 为重离子更加精准地进行肿瘤治疗奠定了基础。同时, 对重离子辐射旁效应的研究对减轻肿瘤周围正常组织的损伤具有非常重要的意义^[46]。可见, 重离子辐射生物效应的研究是重离子治疗癌症研究的基础。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展, 不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 张睿凤负责文献调研及论文的撰写; 张忠新负责文献的搜集; 党旭红负责论文的审阅; 段志凯负责论文命题的提出及审阅。

参 考 文 献

- [1] Combs SE, Habermehl D, Kieser M, et al. Phase I study evaluating the treatment of patients with locally advanced pancreatic cancer with Carbon ion radiotherapy: the PHOENIX-01 trial[J/OL]. BMC Cancer, 2013, 13: 419[2016-03-09]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3849371/>. DOI:10.1186/1471-2407-13-419.
- [2] Antonovic L, Brahme A, Furusawa Y, et al. Radiobiological description of the LET dependence of the cell survival of oxic and anoxic cells irradiated by carbon ions[J]. J Radiat Res, 2013, 54(1): 18-26. DOI:10.1093/jrr/rrs070.
- [3] 瞿海燕, 辛小萍, 马建霞. 重离子治癌技术专利发展态势分析[J]. 科学观察, 2015, 10(1): 11-23. DOI:10.15978/j.cnki.1673-5668.201501002.
Huo HY, Xin XP, Ma JX. International development trend analysis for patented technology of the heavy-ion cancer therapy[J]. Sci Focus,

- 2015, 10(1):11-23. DOI:10.15978/j.cnki.1673-5668.201501002.
- [4] Miyamoto T, Baba M, Yamamoto N, et al. Curative treatment of Stage I non-small-cell lung cancer with carbon ion beams using a hypofractionated regimen[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 67(3):750-758. DOI:10.1016/j.ijrobp.2006.10.006.
- [5] 王岚, 戴小亚. 全球质子重离子医院现状与展望[J]. *中国医院建筑与装备*, 2016, 15(1):27-31.
Wang L, Dai XY. A review of global particle therapy centers[J]. *Chin Hospital Architect Equip*, 2016, 15(1):27-31.
- [6] 刘锐锋, 张秋宁, 高力英, 等. 重离子束($^{12}\text{C}^{6+}$)治疗肝脏恶性肿瘤的初步临床结果[J]. *辐射研究与辐射工艺学报*, 2014, 32(1):1-8.
Liu RF, Zhang QN, Gao LY, et al. A preliminary clinical efficacy of heavy ion($^{12}\text{C}^{6+}$) beam for hepatic malignance[J]. *J Radiat Res Radiat Process*, 2014, 32(1):1-8.
- [7] 张健. 重离子辐射生物学效应评估模型的研究[D]. 大连:大连海事大学, 2012.
Zhan J. Studies on evaluation models for biological effects of heavy-ion radiation[D]. Dalian:Dalian Maritime University, 2012.
- [8] Haettner E, Iwase H, Krämer M, et al. Experimental study of nuclear fragmentation of 200 and 400 MeV/u (^{12}C) ions in water for applications in particle therapy[J]. *Phys Med Biol*, 2013, 58(23):8265-8279. DOI:10.1088/0031-9155/58/23/8265.
- [9] Durante M. New challenges in high-energy particle radiobiology[J/OL]. *Br J Radiol*, 2014, 87(1035):20130626. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4064605>. DOI:10.1259/bjr.20130626.
- [10] Ashley L, Michel M, Ying Y, et al. Radiation-induced signaling pathways that promote cancer cell survival[J]. *Int J Oncol*, 2014, 45(5):1813-1819. DOI:10.3892/ijo.2014.2614.
- [11] 郭妍宏, 朱应葆. DNA损伤检验点调控的分子机制[J]. *生理科学进展*, 2007, 38(3):208-212.
Guo YH, Zhu YB. The mechanism of DNA damage checkpoint control[J]. *Progress Physiol Sci*, 2007, 38(3):208-212.
- [12] Cuadrado M, Martinez-Pastor B, Murga M, et al. ATM regulates ATR chromatin loading in response to DNA double-strand breaks[J]. *J Exp Med*, 2006, 203(2):297-303. DOI:10.1084/jem.20051923.
- [13] Ghorai A, Bhattacharyya NP, Sarma A, et al. Radiosensitivity and induction of apoptosis by high LET Carbon ion beam and low LET gamma radiation: a comparative study[J/OL]. *Scientifica*, 2014, 2014:438030[2016-03-09]. <http://www.hindawi.com/journals/scientifica/2014/438030/>. DOI:org/10.1155/2014/438030.
- [14] 刘斌, 侯玮玮, 王燕玲, 等. 重离子束与X射线辐照对人舌鳞癌细胞周期影响的比较[J]. *现代预防医学*, 2008, 35(23):4725-4727. DOI:10.3969/j.issn.1003-8507.2008.23.080.
Liu B, Hou WW, Wang YL, et al. Comparative study of $^{12}\text{C}^{6+}$ and X-ray on cell cycle progression in the human tongue squamous cell carcinoma[J]. *Mod Preventive Med*, 2008, 35(23):4725-4727.
- [15] 雷苏文. 重离子辐射生物效应的实验研究[J]. *国外医学:放射医学核医学分册*, 2002, 26(6):275-277. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2002.06.010.
Lei SW. The experimental study on biological effects of heavy ion radiation[J]. *Foreign Med Sci (Radiat Med Nucl Med)*, 2002, 26(6):275-277.
- [16] 周平坤, 霍艳英, 吴德昌. 辐射致癌效应与机制[J]. *辐射防护通讯*, 2007, 27(1):7-12. DOI:10.3969/j.issn.1004-6356.2007.01.002.
Zhou PK, Huo YY, Wu DC. Radiation carcinogenesis and its mechanisms[J]. *Radiat Protect Bulletin*, 2007, 27(1):7-12.
- [17] Zhou ZZ, Ware JH, Kennedy AR. Carbon and iron ion radiation-induced cytotoxicity and transformation in vitro[J]. *Oncol Lett*, 2011, 2(5):915-918. DOI:10.3892/ol.2011.342.
- [18] 黄敏, 缪泽鸿, 丁健. DNA双链断裂损伤修复系统研究进展[J]. *生理科学进展*, 2007, 38(4):295-299. DOI:10.1093/imanum/drn068.
Huang M, Miao ZH, Ding J. Repair pathways in response to DNA double-strand breaks[J]. *Prog in Physiol Sci*, 2007, 38(4):295-299.
- [19] Mladenov E, Iliakis G. Induction and repair of DNA double strand breaks: the increasing spectrum of non-homologous end joining pathways[J]. *Mutat Res*, 2011, 711(1/2):61-72. DOI:10.1016/j.mrfmmm.2011.02.005.
- [20] Hamada N, Imaoka T, Masunaga S, et al. Recent advances in the biology of heavy-ion cancer therapy[J]. *J Radiat Res*, 2010, 51(4):365-383. DOI:10.1269/jrr.09137.
- [21] Okayasu R. Repair of DNA damage induced by accelerated heavy ions: a mini review[J]. *Inter J Cancer*, 2012, 130(5):991-1000. DOI:10.1002/ijc.26445.
- [22] Sekine E, Okada M, Matsufuji N, et al. High LET heavy ion radiation induces lower numbers of initial chromosome breaks with minimal repair than low LET radiation in normal human cells[J]. *Mutat Res*, 2008, 652(1):95-101. DOI:10.1016/j.mrgentox.2008.01.003.
- [23] Maalouf M, Durante M, Foray N. Biological effects of space radiation on human cells: history, advances and outcomes[J]. *J Radiat Res*, 2011, 52(2):126-146. DOI:10.1269/jrr.10128.
- [24] Pang D, Winters TA, Jung M, et al. Radiation-generated short DNA fragments may perturb non-homologous end-joining and induce genomic instability[J]. *J Radiat Res*, 2011, 52(3):309-319. DOI:10.1269/jrr.10147.
- [25] 郭传玲, 王菊芳, 魏巍, 等. 高LET重离子照射人肿瘤细胞的DNA双链断裂及修复研究[J]. *核技术*, 2007, 30(9):750-753. DOI:10.3321/j.issn.0253-3219.2007.09.007.
Guo CL, Wang JF, Wei W, et al. DNA double strand break and repair of human tumor cells irradiated by high LET heavy ions[J]. *Nucl Techniques*, 2007, 30(9):750-753.
- [26] Themis M, Garimberti E, Hill MA, et al. Reduced chromosome aberration complexity in normal human bronchial epithelial cells exposed to low-LET gamma-rays and high-LET alpha-particles[J]. *Int J Radiat Biol*, 2013, 89(11):934-943. DOI:10.3109/09553002.2013.805889.

- [27] Durante M. Biomarkers of space radiation risk[J]. Radiat Res, 2005, 164(4Pt2):467-473. DOI:10.1667/RR3359.1.
- [28] Pandita TK, Hall EJ, Hei TK, et al. Chromosome end-to-end associations and telomerase activity during cancer progression in human cells after treatment with alpha-particles simulating radon progeny[J]. Oncogene, 1996, 13(7):1423-1430.
- [29] Wu H, George K, Willingham V, et al. Comparison of F ratios generated from interphase and metaphase chromosome damage induced by high doses of low-and high-LET radiation[J]. Radiat Res, 2001, 155(1Pt1):57-62.
- [30] Schmidt JC, Cech TR. Human telomerase:biogenesis, trafficking, recruitment, and activation[J]. Genes Dev, 2015, 29(11):1095-1105. DOI:10.1101/gad.263863.115.
- [31] Rankin AM, Faller DV, Spanjaard RA. Telomerase inhibitors and 'T-oligo' as cancer therapeutics:contrasting molecular mechanisms of cytotoxicity[J]. Anticancer Drugs, 2008, 19(4):329-338. DOI:10.1097/CAD.0b013e3282f5d4c2.
- [32] 邹跃,周湘艳,杜维霞,等.电离辐射诱导端粒延长作用的研究[J].中华放射医学与防护杂志,2005,25(6):524-525. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2005.06.007.
- Zou Y, Zhou XY, Du WX, et al. Study on telomere lengthening induced by radiation[J]. Chin J Radiol Med Prot, 2005, 25(6):524-525.
- [33] Millet P, Granotier C, Etienne O, et al. Radiation-induced upregulation of telomerase activity escapes PI3-kinase inhibition in two malignant glioma cell lines[J]. Int J Oncol, 2013, 43(2):375-382. DOI:10.3892/ijo.2013.1970.
- [34] Wang X, Liu Y, Chow LS, et al. Regulation of telomerase activity by gamma-radiation in nasopharyngeal carcinoma cells[J]. Anticancer Res, 2000, 20(1A):433-437.
- [35] Mirjole C, Boidot R, Saliques S, et al. The role of telomeres in predicting individual radiosensitivity of patients with cancer in the era of personalized radiotherapy[J]. Cancer Treat Rev, 2015, 41(4):354-360. DOI:10.1016/j.ctrv.2015.02.005.
- [36] Wang Y, Sun C, Mao A, et al. Radiosensitization to X-ray radiation by telomerase inhibitor MST-312 in human hepatoma HepG2 cells[J/OL]. Life Sci, 2015, 123:43-50 [2016-03-01]. http://www.sciencedirect.com/science/journal/00243205.DOI:10.1016/j.lfs.2014.12.027.
- [37] 潘东风,周福祥,谢丛华,等.人不同乳腺癌细胞株端粒酶活性与放射敏感性的关系[J].武汉大学学报:医学版,2004,25(4):450-452. DOI:10.3969/j.issn.1671-8852.2004.04.027.
- Pan DF, Zhou FX, Xie CH, et al. Correlation of telomerase activity with radiosensitivity in different human breast cancer cell lines[J]. Med J Wuhan Univ, 2004, 25(4):450-452.
- [38] 胡凯寿,党秉荣,李文建,等. $^{12}\text{C}^{6+}$ 重离子辐照对人肝细胞、肝癌细胞端粒酶活性表达的影响[J].辐射研究与辐射工艺学报,2008,26(3):166-170. DOI:10.3969/j.issn.1000-3436.2008.03.008.
- Hu KQ, Dang BR, Li WJ, et al. The changes of telomerase activity of the human hepatocellular cells and carcinoma cells irradiated by $^{12}\text{C}^{6+}$ ions[J]. J Radiat Res Radiat Processing, 2008, 26(3):166-170.
- [39] Tyers M, Mann M. From genomics to proteomics[J]. Nature, 2003, 422(6928):193-197. DOI:10.1038/nature01510.
- [40] Kellner R. Proteomics. Concepts and perspectives[J]. Fresenius J Anal Chem, 2000, 366(6/7):517-524.
- [41] Lima F, Ding D, Goetz W, et al. High LET ^{56}Fe ion irradiation induces issue-Specific Changes in DNA Methylation in the Mouse[J]. Environ Mol Mutagen, 2014, 55(3):266-277. DOI:10.1002/em.21832.
- [42] 王洪彬,王潇,王海龙,等.PC12细胞重离子辐射生物学效应的比较蛋白质组学研究[J].化学通报,2010,73(11):1023-1029. DOI:10.14159/j.cnki.0441-3776.2010.11.001.
- Wang HB, Wang X, Wang HL, et al. Comparative proteomics analysis of biological effects of heavy ion radiation on PC12 cells[J]. Chemistry (Easton), 2010, 73(11):1023-1029.
- [43] Di CX, Yang LN, Zhang H, et al. Effects of carbon-ion beam or X-ray irradiation on anti-apoptosis ΔNp73 expression in HeLa cells[J]. Gene, 2013, 515(1):208-213. DOI:10.1016/j.gene.2012.11.040.
- [44] Oonishi K, Cui X, Hirakawa H, et al. Different effects of Carbon ion beams and X-rays on clonogenic survival and DNA repair in human pancreatic cancer stem-like cells[J]. Radiother Oncol, 2012, 105(2):258-265. DOI:org/10.1016/j.radonc.2012.08.009.
- [45] Merz F, Gaunitz F, Dehghani F, et al. Organotypic slice cultures of humangioblastoma reveal different susceptibilities to treatments[J]. Neuro Oncol, 2013, 15(6):670-681. DOI:10.1093/neuonc/not003.
- [46] 郭晓鹏,张苗苗,缪建顺,等.重离子束辐射生物学效应研究热点及其进展[J].辐射研究与辐射工艺学报,2015,33(4):7-12. DOI:10.11889/j.1000-3436.2015.rj.33.040102.
- Guo XP, Zhang MM, Miao JS, et al. Research hotspots and recent progress of biological effects induced by heavy ion beam irradiation[J]. J Radiat Res Radiat Processing, 2015, 33(4):7-12.

(收稿日期:2016-03-09)