

碳离子射线诱导细胞凋亡的研究进展

刘成 程竞仪 章英剑

200032 上海, 复旦大学附属肿瘤医院核医学科(刘成、程竞仪、章英剑); 201321, 上海市质子重离子医院核医学科(程竞仪、章英剑)

通信作者: 程竞仪, Email: jingyi.cheng@sphic.org.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.01.011

【摘要】 碳离子射线治疗肿瘤是利用其剂量分布优势, 将能量集中于肿瘤组织释放, 同时尽量避免损伤周围正常组织。相较于常规光子射线, 碳离子不仅表现出上述物理学优势, 还具有优越的生物学特性。笔者概述了碳离子射线在物理、生物学方面的特点, 并着重综述了其在诱导细胞凋亡方面的进展。

【关键词】 碳离子; 细胞凋亡; 肿瘤

基金项目: 上海浦东新区科技发展基金(PKJ2016-Y42)

Progress in cell apoptosis induced by carbon ion beam Liu Cheng, Cheng Jingyi, Zhang Yingjian

Department of Nuclear Medicine, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200032, China (Liu C, Cheng JY, Zhang YJ); Department of Nuclear Medicine, Shanghai Proton and Heavy Ion Center, Shanghai 201321, China (Cheng JY, Zhang YJ)

Corresponding author: Cheng Jingyi, Email: jingyi.cheng@sphic.org.cn

【Abstract】 Compared with conventional radiation beams, heavy ion beam excels in its physical properties and biological characteristics. Limited energy release is absorbed by normal tissue before reaching the tumor while the energy bursts at the target region. This review presents the physical properties and biological characteristics of carbon ion beam and emphasizes recent progresses on apoptosis.

【Key words】 Carbon ion; Cell apoptosis; Neoplasms

Fund program: Science and Technology Development Fund of Shanghai Pudong New Area (PKJ2016-Y42)

1946年, Robert Wilso 首先提出了粒子治疗的设想^[1], 1954年在美国 Lawrence Berkeley 实验室进行了第一例肿瘤患者的粒子治疗^[2]。质子和重离子射线治疗是近5年临床应用增加较快的粒子放疗技术。质子是指氢原子剥去电子后带有正电荷的粒子; 重离子是指原子序数 ≥ 2 的剥离或者部分剥离外围电子后的带正电荷的原子核, 即比粒子 ^4He 重的离子, 如 ^{12}C 、 ^{22}Ne 、 ^{45}Ca 等。质子重离子射线与常规光子射线相比具有更好的放射物理学和生物学特性, 是目前最先进的放疗技术^[3]。本文以碳离子为例, 概述碳离子射线的物理和生物学特性, 并着重综述其在诱导细胞凋亡方面的进展。

1 碳离子的物理学特点

常规光子的辐射剂量随穿透组织的深度而呈指数衰减, 从皮肤表面到达肿瘤病灶之前, 沿途不断

释放能量, 使得照射路径上的正常组织受到了一定量的电离辐射。碳离子射线在射程的浅层区域剂量相对保持恒定, 形成低剂量的坪区, 而在射程末端, 释放剩余的巨大能量, 其后能量迅速跌落, 形成一个高剂量能量释放峰——布拉格峰(Bragg peak)(图1)。碳离子射线放疗使高剂量分布区调整嵌合在肿瘤的靶区上, 在三维空间上与肿瘤形状吻合, 增加肿瘤组织的照射剂量, 减少周围正常组织器官损伤^[4-5]。在具体实施中, 可以通过扩展的布拉格峰技术获得较宽以及均匀的剂量分布, 使肿瘤体积区域能量提高, 增加靶区辐射、降低对正常组织的损害^[6]。

2 碳离子的生物学特点

2.1 相对生物学效应高

相对生物学效应与射线的线性能量传递(linear energy transfer, LET)有关, 高LET射线具有更高的

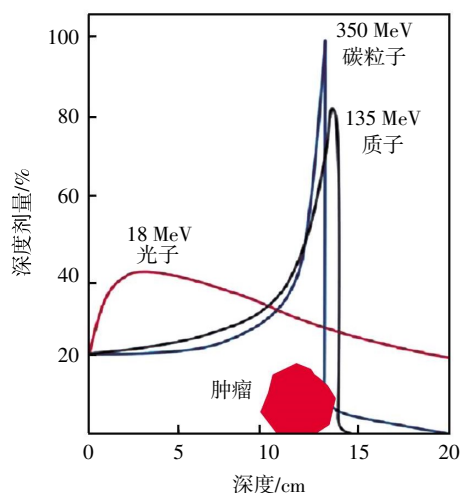


图1 碳离子射线物理学优势——布拉格峰

Fig.1 The favorable physical properties of Carbon ion beam——Bragg peak

相对生物学效应^[7-8]。常规光子射线是稀疏的电离辐射, LET 值在 $0.2\sim 2.0\text{ keV}/\mu$ 之间, 被称为低 LET 射线^[9]。重离子射线是致密的电离辐射, LET 值高于 $10.0\text{ keV}/\mu$, 属于高 LET 射线。碳离子射线相较于光子射线, 具有更高的相对生物学效应, 使 DNA 双链断裂且难以修复, 导致肿瘤细胞死亡^[3, 8]。高 LET 射线辐射刚结束时, 布拉格峰区与其他坪区双链断裂比约 $2:1$, 3 h 后测得峰区与坪区的双链断裂比约达到 $6:1$ 。可见坪区照射的分子存在较强的双链断裂的修复能力, 而在峰区断裂的 DNA 双链修复能力大幅减小或消失。细胞存活数据与双链断裂修复是一致的, 即在坪区照射时细胞具有修复辐射损伤的能力, 而峰区照射由于修复能力减小或消失, 癌细胞辐射损伤得不到修复而致死。碳离子射线这种修复效应有利于肿瘤组织的杀灭和正常组织的保护。在常规光子射线采用分次治疗中, 正常组织在每次照射之间得到一定的修复的同时肿瘤组织也得到了修复。因此碳离子射线治疗肿瘤的效果要明显强于光子射线的治疗效果。

2.2 受细胞周期影响小

肿瘤细胞属于快增生细胞, 其细胞周期的不同阶段(复制前期 G1、复制期 S、复制后期 G2、有丝分裂期 M)对低 LET 射线的辐射敏感性不同, S 期细胞对光子射线具有辐射耐受性, G2 期和 M 期细胞的辐射敏感性则较强^[10]。碳离子射线对各个周期时相的细胞都具有相似的杀伤力, 受细胞周期的影响小^[11]。而且临床前研究表明, S 期细胞可能对高

LET 射线辐射更加敏感^[12], 进一步支持碳离子射线可以有效治疗耐常规光子肿瘤的论点。

2.3 受氧合状态的影响小

“氧效应”是指射线和生物体相互作用所起的效应, 其大小可以用氧增殖比(oxygen enhancement ratio, OER)来定量, OER 为在乏氧和有氧的状态下, 达到同等生物效应所需要的射线照射剂量之比。OER 依细胞组织类型、电离辐射类型及氧合状态不同而异, 通常介于 $1\sim 3$ 之间, OER 值越高, 放射抗性越强。在含氧量正常的条件下, 肿瘤细胞对低 LET 射线的敏感度是乏氧条件下的 $2.5\sim 3$ 倍, 相比之下, 高 LET 值射线, 如碳离子射线的 OER 在细胞实验中可达到 1, 对乏氧细胞的杀伤效率是光子射线的 3 倍。Hirayama 等^[13]发现即使实体肿瘤包含大量乏氧细胞, 高 LET 射线依然具有强大的生物学效应。无论乏氧或含氧量正常, 相对生物学效应均随 LET 值的增加而增加, 并且体内和体外细胞的 OER 值都随着 LET 值的增加而下降。

3 碳离子射线对细胞凋亡的影响

3.1 对细胞凋亡相关基因依赖性小

细胞凋亡是电离辐射杀死肿瘤细胞的关键机制。它受细胞促凋亡因子(如 *Bax*、*Bak*、*Bok*、*Bcl-Xs* 等基因的产物)和抗凋亡因子(如 *Bcl-2*、*Bcl-XL*、*Bcl-w*、*Bfl-1* 等基因的产物)双重调节, 其中 *Bax* 和 *Bcl-2* 是主要的促凋亡因子和抗凋亡因子^[14-16]。抗凋亡因子 *Bcl-2* 最初被鉴定为滤泡型 B 细胞淋巴瘤中的致癌因子, 约 $35\%\sim 50\%$ 的癌症患者肿瘤细胞 *Bcl-2* 过表达, 导致肿瘤细胞对光子放疗具有强烈的耐受性^[17]。Hamada 等^[18]分别用碳离子以及光子射线照射人宫颈癌细胞系 HeLa 细胞以及 Neo 细胞(前者为 *Bcl-2* 过表达细胞^[19])来验证碳离子克服 *Bcl-2* 的过表达引起的光子耐受, 实验数据表明, HeLa 细胞的凋亡指数在所有时间和剂量点均明显低于 Neo 细胞($P<0.01$); 未受到照射的 Neo 细胞凋亡指数是 HeLa 细胞的 2.3 倍, 在 2 Gy 的同等剂量下, γ 射线照射的 HeLa 和 Neo 细胞的凋亡指数分别是未受到照射细胞的 3.2 倍和 7.5 倍, 碳离子射线照射组分别是 11.5 倍和 20.8 倍($P<0.005$), 因此, 碳离子射线诱导的细胞凋亡在 HeLa 和 Neo 细胞中分别是 γ 射线的 3.6 倍和 2.8 倍; γ 射线与未受到照射组相比, G2/M 期细胞数基本相同, 差异

无统计学意义；碳离子射线在照射 24 h 后具有更显著的 G2/M 期细胞阻滞，尤其是 *Bcl-2* 过表达的 HeLa 细胞； γ 射线照射 96 h 后 HeLa 和 Neo 细胞的 G2/M 期细胞均降低至对照水平，但暴露于碳离子射线的 HeLa 细胞仍具有较高的 G2/M 期细胞；表明 *Bcl-2* 过表达的细胞在碳离子射线照射下具有更显著的 G2/M 期细胞阻滞。同样，Xue 等^[20]和 Di 等^[21]的体外研究也表明相较于光子射线，碳离子射线可以诱导更多的肿瘤细胞阻滞于 G2/M 期，引起显著的细胞凋亡，提高抗肿瘤效果。

Bax 和 *Bcl-2* 又受到抑癌基因 *p53* 的调控，*p53* 基因通过提高 *Bax* 的表达和抑制 *Bcl-2* 的表达来影响 *Bax/Bcl-2* 的比例，诱导细胞凋亡^[22-24]。同光子的放疗敏感性具有 *p53* 依赖性不同^[25-27]，碳离子射线在诱导细胞凋亡方面并不依赖 *p53* 的状态^[27-31]。Yamakawa 等^[32]用碳离子射线照射突变型 *p53* 的人牙龈癌细胞 Ca9-22 细胞，发现碳离子照射后的细胞出现高灵敏度以及高频率的凋亡诱导结果可能是由碳离子射线通过直接激活细胞凋亡 Caspase-9 通路引起的。类似的报道见 Tomiyama 等^[33]，他们在碳离子射线照射的胶质母细胞瘤细胞的 Caspase 级联反应中发现有 Caspase-8 的活化。因此，碳离子射线可能是通过直接激活 Caspase-9 通路以及 Caspase-8 通路来诱导细胞凋亡。

3.2 激活 Caspase 通路以及聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶-1 (poly(ADP-ribose)polymerase-1, PRAP-1) 对碳离子射线诱导凋亡的影响

Xu 等^[34]用不同剂量的 $^{12}\text{C}^{6+}$ 照射人 *p53* 缺陷型非小细胞肺癌细胞 H1299，发现照射后 48 h 内 Caspase-3 活性随辐射剂量的增加不断增加 ($P < 0.05$)。同时 Xu 等^[34]分别用 RT-PCR、western bolt 等方法检测 $^{12}\text{C}^{6+}$ 处理细胞内 Caspase-3 mRNA 以及 Caspase-3 蛋白的表达，结果表达均随碳离子射线辐射剂量的增加而显著增加，表明 Caspase-3 可能在碳离子射线诱导 *p53* 缺陷型肿瘤细胞的凋亡反应中发挥着重要作用。

PARP-1 是 DNA 修复的关键参与者，其抑制剂是常规光子放疗的增敏剂^[35]。Ghorai 等^[36]用碳离子射线分别照射 His I 细胞 (敲除 PRAP-1 的人宫颈癌 HeLa 细胞) 以及 H-vector 细胞 (未敲除 PRAP-1 的 HeLa 细胞)，结果显示对于 His I 细胞，碳离子射线诱导的凋亡是通过激活 Caspase-8 以及 Caspase-9

两种途径最终激活 Caspase-3，引起 Caspase 依赖性的细胞凋亡以及提高 *p53* 基因的表达而实现的。而在 H-vector 细胞中，碳离子射线引起的凋亡则是以 Caspase 依赖性以及非 Caspase 依赖性的细胞凋亡 (细胞凋亡诱导因子介导的凋亡) 共同作用。碳离子射线照射后的 His I 细胞比 H-vector 细胞在整体上具有更显著的细胞凋亡。未受到照射的 His I 细胞中线粒体膜电位下降约 37%，其 Caspase-9 和 Caspase-3 的活性约高于 H-vector 细胞的 66%，线粒体膜电位的下降可以通过激活线粒体凋亡通路启动凋亡信号，随后激活 Caspase-9 以及 Caspase-3。因此作者得出结论：在未受到辐射的细胞中，PARP-1 表达的减少激活了细胞凋亡的内在和外途径。碳离子射线照射 His I 细胞又进一步加强了细胞凋亡的内在和外途径以及提高 *p53* 基因的表达，从而在敲除 PRAP-1 的 His I 细胞中观察到更显著的细胞凋亡。

4 展望

碳离子射线具有优越的物理学剂量分布和良好的生物学特性，能够突破常规光子放疗的“瓶颈”，治疗那些光子放疗耐受的肿瘤，且对周围正常组织的损害很小。随着碳离子技术应用的增加，寻找最佳时间-剂量分割的相关研究也越来越多。鉴于碳离子治疗费用昂贵，对碳离子治疗的疗效进行早期评估是必要的。光子或碳离子放疗均可诱导肿瘤细胞凋亡，而碳离子相较于常规光子，可以克服细胞周期、相关凋亡基因以及凋亡通路的影响诱导更加显著的细胞凋亡，提高抗肿瘤效果。因此研究碳离子治疗后早期细胞凋亡的发生情况进行疗效预测，无疑会为临床治疗决策提供有价值的参考信息。

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 刘成负责论文设计及撰写；程竞仪负责论文设计及修改；章英剑负责论文审阅。

参 考 文 献

- [1] Hall E. Protons for radiotherapy: a 1946 proposal[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(2): 196. DOI:10.1016/s1470-2045(09)70022-1.
- [2] Tobias CA, Lyman JT, Chatterjee A, et al. Radiological physics characteristics of the extracted heavy ion beams of the bevatron[J]. *Science*, 1971, 174(4014): 1131-1134. DOI: 10.1126/science.174.4014.1131.

- [3] 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.
- [4] Matsumoto Y, Matsuura T, Wada M, et al. Enhanced radiobiological effects at the distal end of a clinical proton beam: in vitro study[J]. *J Radiat Res*, 2014, 55(4): 816–822. DOI: 10.1093/jrr/rrt230.
- [5] Loeffler JS, Durante M. Charged particle therapy—optimization, challenges and future directions[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2013, 10(7): 411–424. DOI: 10.1038/nrclinonc.2013.79.
- [6] Yoo SH, Cho I, Cho S, et al. Effective Generation of the spread-out-Bragg peak from the laser accelerated proton beams using a carbon-proton mixed target[J]. *Australas Phys Eng Sci Med*, 2014, 37(4): 635–644. DOI: 10.1007/s13246-014-0292-7.
- [7] Paganetti H. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer[J]. *Phys Med Biol*, 2014, 59(22): R419–R472. DOI: 10.1088/0031-9155/59/22/R419.
- [8] Held KD, Kawamura H, Kaminuma T, et al. Effects of charged particles on human tumor cells[J/OL]. *Front Oncol*, 2016, 6: 23 [2017–11–10]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2016.00023/full>. DOI: 10.3389/fonc.2016.00023.
- [9] Tsujii H, Kamada T. A review of update clinical results of Carbon ion radiotherapy[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2012, 42(8): 670–685. DOI: 10.1093/jco/hys104.
- [10] Alexander BM, Pinnell N, Wen PY, et al. Targeting DNA repair and the cell cycle in glioblastoma[J]. *J Neurooncol*, 2012, 107(3): 463–477. DOI: 10.1007/s11060-011-0765-4.
- [11] Suetens A, Konings K, Moreels M, et al. Higher initial DNA damage and persistent cell cycle arrest after Carbon ion irradiation compared to X-irradiation in prostate and colon cancer cells[J/OL]. *Front Oncol*, 2016, 6: 87 [2017–11–10]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2016.00087/full>. DOI: 10.3389/fonc.2016.00087.
- [12] Wang H, Liu S, Zhang P, et al. S-phase cells are more sensitive to high-linear energy transfer radiation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 74(4): 1236–1241. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.12.089.
- [13] Hirayama R, Uzawa A, Obara M, et al. Determination of the relative biological effectiveness and Oxygen enhancement ratio for micronuclei formation using high-LET radiation in solid tumor cells: An in vitro and in vivo study[J]. *Mut Res Genet Toxicol Environ Mutagen*, 2015, 793: 41–47. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2015.08.003.
- [14] Lin BR, Li D, Zhang L. Oxymatrine mediates Bax and Bcl-2 expression in human breast cancer MCF-7 cells[J]. *Pharmazie*, 2016, 71(3): 154–157. DOI: 10.1691/ph.2016.5765.
- [15] Li C, Wu X, Sun R, et al. Croton tiglium extract induces apoptosis via Bax/Bcl-2 pathways in human lung cancer A549 cells[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(11): 4893–4898. DOI: 10.22034/APJCP.2016.17.11.4893.
- [16] Khodapasand E, Jafarzadeh N, Farrokhi F, et al. Is Bax/Bcl-2 ratio considered as a prognostic marker with age and tumor location in colorectal cancer?[J]. *Iran Biomed J*, 2015, 19(2): 69–75. DOI: 10.6091/ibj.1366.2015.
- [17] Delbridge AR, Grabow S, Strasser A, et al. Thirty years of Bcl-2: translating cell death discoveries into novel cancer therapies[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(2): 99–109. DOI: 10.1038/nrc.2015.17.
- [18] Hamada N, Hara T, Omura-Minamisawa MA, et al. Energetic heavy ions overcome tumor radioresistance caused by overexpression of Bcl-2[J]. *Radiother Oncol*, 2008, 89(2): 231–236. DOI: 10.1016/j.radonc.2008.02.013.
- [19] Sato T, Hamada N. Model assembly for estimating cell surviving fraction for both targeted and nontargeted effects based on microdosimetric probability densities[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(11): 0114056 [2017–11–10]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0114056>. DOI: 10.1371/journal.pone.0114056.
- [20] Xue L, Furusawa Y, Okayasu R, et al. The complexity of DNA double Strand break is a crucial factor for activating ATR signaling pathway for G2/M checkpoint regulation regardless of ATM function[J]. *DNA repair*, 2015, 25: 72–83. DOI: 10.1016/j.dnarep.2014.11.004.
- [21] Di CX, Yang LN, Zhang H, et al. Effects of carbon-ion beam or X-ray irradiation on anti-apoptosis Δ Np73 expression in HeLa cells[J]. *Gene*, 2012, 515(1): 208–213. DOI: 10.1016/j.gene.2012.11.040.
- [22] Abdelhaleem EF, Abdelhameid MK, Kassab AE, et al. Design and synthesis of thienopyrimidine urea derivatives with potential cytotoxic and pro-apoptotic activity against breast cancer cell line MCF-7[J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 143: 1807–1825. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.10.075.
- [23] Moshrefi M, Spotin A, Kafil HS, et al. Tumor suppressor p53 induces apoptosis of host lymphocytes experimentally infected by Leishmania major, by activation of Bax and caspase -3: a possible survival mechanism for the parasite[J]. *Parasitol Res*, 2017, 116(8): 2159–2166. DOI: 10.1007/s00436-017-5517-8.
- [24] Song HY, Deng XH, Yuan GY, et al. Expression of bel-2 and p53 in induction of esophageal cancer cell apoptosis by ECRG2 in combination with cisplatin[J]. *Asian Pa J Cancer Prev*, 2014, 15(3): 1397–1401. DOI: 10.7314/APJCP.2014.15.3.1397.
- [25] Zhao YF, Wang LX, Huang QY, et al. Radiosensitization of non-small cell lung cancer cells by inhibition of TGF- β 1 signaling with SB431542 is dependent on p53 status[J]. *Oncol Res*, 2016, 24(1): 1–7. DOI: 10.3727/096504016X14570992647087.
- [26] Mirzayans R, Andrais B, Scott A, et al. New insights into p53 signaling and cancer cell response to DNA damage: implications for cancer therapy[J/OL]. *J Biomed Biotechnol*, 2012: 170325 [2017–11–10]. <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2012/170325/>. DOI: 10.1155/2012/170325.
- [27] Amornwichee N, Oike T, Shibata AA, et al. Carbon-Ion beam irradiation kills X-ray-resistant p53-Null cancer cells by inducing mitotic catastrophe[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(12): 0115121 [2017–11–10]. <http://dx.org/10.1371/journal.pone.0115121>. DOI: 10.1371/journal.pone.0115121.

- SYN2>3.0.CO;2-B.
- [24] Madras BK, Gracz LM, Fahey MA, et al. Altoprane, a SPECT or PET imaging probe for dopamine neurons: III. Human dopamine transporter in postmortem normal and Parkinson's diseased brain [J]. *Synapse*, 1998, 29(2): 116-127. DOI: 10.1002/(SICI)1098-2396(199806)29:2<116:AID-SYN3>3.0.CO;2-A.
- [25] Fischman AJ, Bonab AA, Babich JW, et al. Rapid detection of Parkinson's disease by SPECT with altoprane: a selective ligand for dopamine transporters[J]. *Synapse*, 1998, 29(2): 128-141. DOI: 10.1002/(SICI)1098-2396(199806)29:2<128:AID-SYN4>3.0.CO;2-9.
- [26] Spencer TJ, Madras BK, Bonab AA, et al. A positron emission tomography study examining the dopaminergic activity of armodafinil in adults using [¹¹C] altoprane and [¹¹C] raclopride[J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 68(10): 964-970. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.08.026.
- [27] Spencer TJ, Biederman J, Faraone SV, et al. Functional genomics of attention-deficit/hyperactivity disorder(ADHD) risk alleles on dopamine transporter binding in ADHD and healthy control subjects[J]. *Biol Psychiatry*, 2013, 74(2): 84-89. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.11.010.
- [28] Marquie M, Locascio JJ, Rentz DM, et al. Striatal and extrastriatal dopamine transporter levels relate to cognition in Lewy body diseases: an ¹¹C altoprane positron emission tomography study[J/OL]. *Alzheimers Res Ther*, 2014, 6(5-8): 52[2017-10-07]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4245149>. DOI: 10.1186/s13195-014-0052-7.
- [29] Rieckmann A, Gomperts SN, Johnson KA, et al. Putamen-midbrain functional connectivity is related to striatal dopamine transporter availability in patients with Lewy body diseases[J/OL]. *Neuroimage Clin*, 2015, 8: 554-559[2017-10-07]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4484547>. DOI: 10.1016/j.nicl.2015.06.001.
- [30] Rieckmann A, Hedden T, Younger AP, et al. Dopamine transporter availability in clinically normal aging is associated with individual differences in white matter integrity[J]. *Hum Brain Mapp*, 2016, 37(2): 621-631. DOI: 10.1002/hbm.23054.
- [31] Elsinga PH, Hatano K, Ishiwata K. PET tracers for imaging of the dopaminergic system[J]. *Curr Med Chem*, 2006, 13(18): 2139-2153. DOI: 10.2174/092986706777935258.
- [32] 李海峰, 张晓军, 张锦明, 等. 多巴胺转运蛋白显像剂 ¹¹C-β-CFT 在帕金森病中的应用研究[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2016, 40(3): 218-224. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2016.03.011. Li HF, Zhang XJ, Zhang JM, et al. Review of the use of dopamine transporter imaging agent ¹¹C-β-CFT for diagnosing Parkinson disease[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2016, 40(3): 218-224.

(收稿日期: 2017-10-07)

(上接第 61 页)

- [28] He M, Dong C, Konishi T, et al. Differential effects of p53 on bystander phenotypes induced by gamma ray and high LET heavy ion radiation[J]. *Life Sci Space Res(Amst)*, 2014, 1: 53-59. DOI: 10.1016/j.lssr.2014.02.003.
- [29] Nakagawa Y, Takahashi A, Kajihara AA, et al. Depression of p53-independent Akt survival signals in human oral cancer cells bearing mutated p53 gene after exposure to high-LET radiation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 423(4): 654-660. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.06.004.
- [30] Liu K, Zhao XK, Gu J, et al. Effects of C-12 (6+) heavy ion beam irradiation on the p53 signaling pathway in HepG2 liver cancer cells[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2017, 49(11): 989-998. DOI: 10.1093/abbs/gmx096.
- [31] Alphonse G, Maalouf M, Battiston MP, et al. p53-independent early and late apoptosis is mediated by ceramide after exposure of tumor cells to photon or Carbon ion irradiation[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 151. DOI: 10.1186/1471-2407-13-151.
- [32] Yamakawa N, Takahashi A, Mori E, et al. High LET radiation enhances apoptosis in mutated p53 cancer cells through Caspase-9 activation[J]. *Cancer Sci*, 2008, 99(7): 1455-1460. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2008.00818.x.
- [33] Tomiyama A, Tachibana K, Suzuki K, et al. MEK-ERK-dependent multiple caspase activation by mitochondrial proapoptotic Bcl-2 family proteins is essential for heavy ion irradiation-induced glioma cell death[J/OL]. *Cell Death Disease*, 2010, 1: e60[2017-11-10]. <https://www.nature.com/articles/cddis201037>. DOI: 10.1038/cddis.2010.37.
- [34] Xu H, Gao L, Che TJ, et al. The effects of C-12 (6+) irradiation on cell cycle, apoptosis, and expression of caspase-3 in the human lung cancer cell line H1299[J]. *Cancer Biotherapy Radiopharm*, 2012, 27(2): 113-118. DOI: 10.1089/cbr.2011.1037.
- [35] 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 (Cairo)*, 2014: 438030[2017-11-10]. <https://www.hindawi.com/journals/scientifica/2014/438030/>. DOI: 10.1155/2014/438030.
- [36] Ghorai A, Sarma A, Bhattacharyya NP. Carbon ion beam triggers both caspase-dependent and caspase-independent pathway of apoptosis in HeLa and status of PARP-1 controls intensity of apoptosis[J]. *Apoptosis*, 2015, 20(4): 562-580. DOI: 10.1007/s10495-015-1107-3.

(收稿日期: 2017-11-13)