

吴德昌
院士
科技
文选
集二

辐射致癌

效应与机理

Radiation Carcinogenesis
—The Effect and Mechanism

主编 周平坤



 军事医学科学出版社

吴德昌院士科技文选集二

辐射致癌效应与机理

Radiation Carcinogenesis——The Effect and Mechanism

主 编 周平坤

副主编 霍艳英 朱茂祥 胡迎春

军事医学科学出版社

· 北 京 ·

图书在版编目(CIP)数据

辐射致癌效应与机理/周平坤主编.

- 北京:军事医学科学出版社,2007.9

(吴德昌院士科技文选集;2)

ISBN 978 - 7 - 80121 - 998 - 5

I. 辐 II. 周… III. 辐射防护 - 致癌因素 - 研究

IV. R730.231

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 105419 号

出 版: 军事医学科学出版社

地 址: 北京市海淀区太平路 27 号

邮 编: 100850

联系电话: 发行部:(010)63801284,63800294

编辑部:(010)66884418,86702315,86702759

86703183,86702802

传 真: (010)63801284

网 址: <http://www.mmssp.cn>

印 装: 京南印刷厂

发 行: 新华书店

开 本: 787mm × 1092mm 1/16

印 张: 37.5(彩 1 页)

字 数: 926 千字

版 次: 2007 年 9 月第 1 版

印 次: 2007 年 9 月第 1 次

定 价: 100.00 元

本社图书凡缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换

内 容 提 要

本书是军事医学科学院前院长、该院放射与辐射医学研究所前所长、中国工程院院士吴德昌研究员科技文选集的第二部(第一部:辐射危害与评价,军事医学科学出版社,1999年11月出版),主题是辐射致癌效应与机理,共选录了吴院士领导的科研团队在此方面的学术论文80篇,绝大部分论文是2000年以来发表的,内容涉及辐射致癌的实验模型、辐射致癌相关基因、辐射致癌的基因组不稳定性相关机制,以及辐射致癌的相关信号转导机制。这些学术论文是吴德昌院士及其领导的团队在辐射致癌相关国际前沿领域的学术探索和科学实践的结晶,研究成果部分体现了辐射致癌研究的国内外最新进展。为完整展示吴德昌院士在辐射致癌研究领域的学术贡献,该文选集也收录了第一部文选《辐射危害与评价》中的少量相关论文。

本文选集可供相关领域广大科技工作者和有关大专院校师生阅读和参考。



吴德昌院士简介

吴德昌 中国工程院院士,著名的放射毒理与辐射防护学家。1927年10月22日生于北京,祖籍江苏武进。1949年7月毕业于北京大学化学系,毕业后在协和医学院生物化学系学习工作,1956年被选派到前苏联医师进修学院学习,1957年回国后调到军事医学科学院工作。先后任放射医学研究所放射毒理与卫生防护研究室主任,放射医学研究所副所长、所长,军事医学科学院副院长、院长。1994年当选为首批中国工程院院士。

吴德昌院士重大贡献:1958年筹建了我国第一个放射毒理学实验室,在国内首次阐明核爆炸放射性落下灰的沾染规律、损伤特点及防护措施,具国际先进性,获国家科技进步奖特等奖。20世纪70年代率先开展吸入放射性钚危害的评价与医学防护研究。在肺微剂量学、致癌靶细胞、淋巴结的肿瘤发生等研究方面有重要创新,获国家科技进步奖二等奖。20世纪80年代中主持核事故应急医学处理研究,获得国内该领域最系统完整的科研成果,获国家科技进步奖二等奖,为推动我国核事业的发展做出了杰出的贡献。20世纪90年代以来从事分子毒理学的研究,组织承担完成了国家自然科学基金课题、全军医学重点课题、国家重点基础研究发展计划项目(“973”课题)等多项课题的研究工作,系统性开展了辐射致癌效应与机理的研究,取得了多项研究成果。

吴德昌院士获包括国家科技进步奖特等奖在内,国家及军队科技进步奖二等奖及以上的科技成果奖8项。培养硕士、博士、博士后25名。发表论文200余篇。

吴德昌院士曾任国际放射防护委员会第一委员会委员、联合国原子辐射效应科学委员会我国政府副代表、世界卫生组织项目顾问、《国际放射生物学杂志》编委、中华医学会放射医学与防护学会主任委员,作为主要领导人组织成立了中国毒理学会并任第一、二届理事长等职。

吴德昌院士1991年被评为国家“七五”攻关个人突出贡献奖,1992年当选为中共十四大代表,1992年起享受国家政府特殊津贴,1993年当选中国人民政治协商会议第八届委员会委员,1995年获得光华基金一等奖,1996年获得中国人民解放军首次科技重大贡献奖,1998年被总后勤部授予“一代名师”光荣称号,2003年获得“何梁何利科技进步奖”。

序

1999年,为祝贺吴德昌院士从事教学、科研活动50周年,军事医学科学院出版了吴德昌院士的第一部科技文选集——《辐射危害与评价》,汇编了吴德昌院士以及他领导的科研集体,长达半个世纪,在辐射效应与辐射防护研究领域发表的70余篇论文,涵括了落下灰效应与药物防治、内照射剂量估算、钚损伤效应、辐射防护与核应急、放射毒理等诸多方面的实验研究和现场工作,是对我国核能事业发展的不同阶段,在辐射危害评价与防护的研究与实践方面的系统总结,是以吴德昌院士为代表的放射医学老一代科技工作者辛勤劳动的结晶,展现了军事医学科学院放射医学研究所(现放射与辐射医学研究所)为我国核事业发展做出的杰出贡献和取得的学术成就。

现在,军事医学科学院为祝贺中国工程院院士吴德昌研究员八十寿辰,又将出版吴德昌院士科技文选集的第二部,题为《辐射致癌效应与机理》。论文集选录了吴德昌院士以及他领导的科研团队,最近几年来在辐射致癌效应与机理研究方面的学术论文80篇,内容包括辐射致癌实验模型、辐射致癌相关基因、辐射致癌的基因组不稳定性相关机制,以及辐射致癌的相关信号转导机制。与吴德昌院士第一部文集《辐射危害与评价》的出版前后相隔不到10年,便有如此鸿篇浩著,一方面展示了吴德昌院士精深的学术造诣、追求不息的科学人生,另一方面体现了他育人有方,桃李满天下的丰硕成果。

吴德昌院士除了在学术上不懈的追求外,在科研管理方面成绩也十分显著。他任我院副院长、院长期间致力于开放、改革工作,使军事医学更具特色,以适应时代发展的需求。吴院士深入各研究所充分调查研究,撰写了一篇以院科研形势为内容的题为“机遇与挑战”的报告,作为我院全面建设的方针提出“以军事医学为主体、以生物高新技术和基础研究为两翼和以科技开发为后盾”的思想,这个思想是符合我院近期和长远发展的,对我院的发展起到了积极作用。吴德昌院士具有强烈的敬业精神,工作作风严谨认真,待人热情,有原则又实事求是,吴院士的高尚品质给我留下了深刻的印象。

近年来,吴德昌院士身体一直不是很好,但他仍关注学科的发展和人才培养,一边顽强地与病魔抗争,一边孜孜地学习、工作、指导学生,并处理一些稿件和公文。像春蚕,生命不息,战斗不止;像蜡烛,燃烧自己,照亮别人。他是广大科技工作者学习的榜样。

借此,衷心祝愿吴德昌院士健康长寿。

黄翠芬

军事医学科学院 研究员

中国工程院 院士

2007年6月

前言

1895年12月伦琴发现X线,1902年第一例辐射相关的癌症(皮肤癌)被发现,此后不断有从事放射性工作的人员患白血病等癌症的病例报道。二战以后,研究人员开展了大量的辐射致癌动物实验,随后又有对日本原子弹爆炸后幸存者的长期流行病学调查,进一步确证了电离辐射的致癌效应。辐射致癌一直受到社会关注,是放射生物学中的重要科学问题之一,吸引着国内外众多学者潜心研究。20世纪90年代中后期,人类基因组计划与环境基因组计划等重大科学研究计划的实施,以及生物高新技术的飞速发展,加速了人类癌症研究进程。我国著名的放射医学与放射毒理学家吴德昌院士敏锐地洞察到了生物新技术给放射生物医学研究带来的新机遇,于20世纪80年代末在我国率先展开辐射致癌的系统实验研究,从整体动物模型、人体细胞模型的建立,到辐射致癌相关基因的识别鉴定及相关机理研究,不断系统、深入。实际上,吴院士的科研团队关注和研究辐射致癌是始于1980年对吸入 $^{239}\text{PuO}_2$ 气溶胶诱发肺癌的定量危害评价。吴院士的第一部科技文选集《辐射危害与评价》曾选录刊登此方面的部分论文。作为吴院士的第二部科技文选集,《辐射致癌效应与机理》更为全面地展示了吴院士及其领导的科研团队近年来在辐射致癌方面的研究成果。文选集分为4个部分:辐射致癌的实验模型、辐射致癌相关基因、辐射致癌的基因组不稳定性相关机制,以及辐射致癌的相关信号转导机制,共选录80篇学术论文。本文集是为祝贺吴德昌院士80华诞而编写,是一部纯粹学术性的科技文献,也填补了国内至今还没有一部辐射致癌方面专著空白。

第一部分“辐射致癌的实验模型”选录了12篇论文,前8篇论文曾在《辐射危害与评价》刊登,再次刊载是使本文集能全面反映出此领域研究工作的连续性和完整性,便于读者阅读和理解。前3篇论文是吴院士亲自主笔撰写的,从辐射环境、人群流行病学、危险度评价等诸多方面深入阐述了辐射致癌的效应本质,为开展深入的辐射致癌实验研究和机理探索提供了充分的理论依据和方向指导。其他研究论文介绍了X射线、 $^{60}\text{Co}-\gamma$ 射线、 $^{238}\text{Pu}-\alpha$ 粒子辐射诱发包括大鼠肺成纤维细胞、大鼠气管上皮细胞、人气管上皮细胞等在内的恶性转化细胞模型,以及恶性转化细胞在裸鼠体内成瘤后所建立的多个肿瘤细胞系。

第二部分“辐射致癌相关基因”选录了27篇论文。本部分包括有mRNA差异显示、SAGE、CGH、基因芯片、蛋白质组学等多种技术手段在辐射致癌研究中的实际应用,从细胞恶性转化模型中分离鉴定了一系列辐射致癌相关基因,获得了辐射诱发人支气管上皮细胞恶性转化过程中的多个差异表达基因和蛋白数据资料库,对部分基因的表达变化规律或功能有新的阐述。

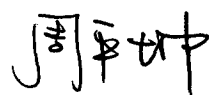
第三部分“辐射致癌的基因组不稳定性相关机制”选录了15篇论文。主要从染色体畸变和数目不稳定性如多倍体、基因突变和DNA修复机制异常等方面阐述了辐射细胞的基因组不稳定性。机理方面的认识包括部分DNA修复基因突变和表达抑制,细胞纺锤体监测点机制异常。还阐述了一种新的现象机理,即癌变细胞中具有丝氨酸/苏氨酸激酶活性的DNA修复蛋白DNA-PKcs的基因表达和活性增加,处于持续应激活性状态。

第四部分“辐射致癌的相关信号转导机制”选录了 26 篇论文。本部分对辐射致癌相关基因 Smad7 及其相关的 TGF- β /Smads 信号转导通路在肿瘤发生、发展中的作用及机制进行了系统研究;对抑癌基因 PTEN 及受其负性调控的基因-多效生长因子 Pleiotrophin 进行了深入研究,并筛选出可靶向抑制 Pleiotrophin 基因表达、并能有效抑制肿瘤发生的 siRNA 序列;对 PTEN 缺失后表达下调的抗氧化防御蛋白,如过氧化物还原酶家族 - Peroxiredoxins 以及 Cu/Zn-SOD 等进行了部分研究。

这些研究论文是吴德昌院士及其领导的团队,在辐射致癌相关国际前沿领域的学术探索和科学实践的结晶,研究成果部分体现了辐射致癌研究的国内外最新进展。作为本书的编者,我们希望本选集作为《辐射危害与评价》一书的后继出版物,能较完整地反映出吴院士及其领导的团队的科研成果。希望本科技文选集对从事和关注放射生物医学、肿瘤研究,特别是辐射致癌研究的同行能有所裨益,对以后步入该领域的年轻科技人员和青年学子的选题和科研工作有所帮助。

本科技文选集的汇编出版工作受到军事医学科学院放射与辐射医学研究所党委的高度重视,所长杨晓明研究员、前任政委沈廷才大校和现任政委周正鸣大校等所领导亲自关注并予以大力支持。由叶常青研究员主编、龚诒芬研究员和刘国廉研究员副主编的吴德昌院士的第一部科技文选《辐射危害与评价》(军事医学科学出版社,1999 年 11 月出版),已显示出很高的学术价值,受到好评,为我们编写本书提供了一个典范。在此,编者对老一辈科学家表示敬意和感谢。

吴德昌院士亲自审定了全集论文,提出了宝贵的编写意见。本论文集在策划和出版过程中得到军事医学科学出版社孙宇博士、编者的同事曹珍山高级实验师等鼎力相助,在此表示感谢。



军事医学科学院
放射与辐射医学研究所
研究员
2007 年 6 月

目 录

第一部分 辐射致癌的实验模型

1. 辐射致癌的实验研究	(2)
2. 辐射致癌危险评估的现状、问题及展望	(10)
3. 氡及子体辐射生物危害的研究	(16)
4. X 线辐射体外诱发大鼠肺成纤维细胞恶性转化	(25)
5. 辐射体外诱发细胞恶性转化的研究	(28)
6. α 粒子诱发大鼠气管上皮细胞体外恶性转化的实验研究	(31)
7. Effect of transformation induced in vitro by combined treatment with Co - 60 gamma rays and 3 - methylcholanthrene on human embryo lung cells	(35)
8. Neoplastic transformation and cytogenetic aberrations of rat tracheal epithelial cells induced by α particle irradiation	(41)
9. α 粒子诱发 BEP2D 细胞转化过程中染色体数目的变化	(49)
10. ^{238}Pu α 粒子诱发人支气管上皮细胞 BEP2D 转化的初步研究	(52)
11. α 粒子照射诱发 BEP2D 细胞恶性转化模型的建立	(58)
12. α 粒子辐射诱导人肺鳞癌裸鼠转移模型的建立	(65)

第二部分 辐射致癌相关基因

13. The study on related genes in the neoplastic transformation of immortalized human fetal tracheal fibroblast cells induced by irradiation	(70)
14. nm23 参与 α 粒子辐射致大鼠气管上皮细胞恶性转化的原发过程	(76)
15. α 粒子诱发转化人支气管上皮细胞 BEP2D 中 p53 基因的突变特点	(81)
16. α 粒子诱发人胎气管永生化纤维细胞恶性转化相关基因的分析	(85)
17. α 粒子诱导人支气管上皮细胞转化相关基因的分离与克隆	(89)
18. α 粒子辐射致大鼠气管上皮细胞恶性转化相关基因的克隆	(94)
19. Annexin I 在 α 粒子转化细胞及肺癌组织中高表达	(98)
20. Annexin I 基因转染对 BEP2D 细胞生长的影响	(106)
21. 生物素标记文库筛选与 cDNA 快速终末端扩增技术克隆 HRNT - 1 新基因	(112)
22. ANX I 在原发性肺癌及 BEP2D 转化细胞系中的表达(英文)	(118)
23. 人支气管上皮细胞恶性转化相关基因的克隆	(125)

24. α 粒子诱发人支气管永生化上皮细胞转化前后蛋白质组变化的初步研究	(130)
25. 蛋白质组学技术识别 Maspin 在支气管上皮永生化细胞和恶性转化细胞中的 差异表达	(134)
26. 高 LET 辐射致细胞恶性转化相关基因的克隆	(140)
27. SAGE 方法分析永生化 BEP2D 细胞及 α 粒子诱发恶性转化 BEP2D 细胞的 基因表达	(148)
28. α 粒子诱发 BEP2D 细胞转化过程中肺癌相关基因表达的 cDNA Microarray 研究	(159)
29. α 粒子诱发人支气管上皮细胞恶性转化不同时期差异表达基因 cDNA 文库的构建 ...	(165)
30. BEP2D 细胞和 R15Hp35T-2 细胞中 60 个肺癌相关基因的表达研究	(172)
31. Expression pattern of lung cancer related genes in malignant transformation of BEP2D	(179)
32. LD-RTPCR; a new method for labelling trace cDNA microarray probe	(188)
33. BEP2D 细胞恶性转化不同时期差异表达基因的筛选	(193)
34. 联合应用 SSH 和 cDNA Microarray 筛选肺癌相关基因	(198)
35. MTAP 在人 BEP2D 细胞辐射致癌模型和肺癌中表达研究	(205)
36. 微丝相关新基因 hHBrk1 的克隆及功能鉴定	(212)
37. 微丝相关新基因 hHBRK1 相互作用蛋白质的鉴定	(220)
38. 利用 cDNA 微阵列-CGH 筛选支气管上皮细胞恶性转化中的扩增基因	(227)
39. 人微丝相关蛋白 hHBRK1 突变体的亚细胞定位	(235)

第三部分 辐射致癌的基因组不稳定性相关机制

40. α 粒子诱发人支气管上皮细胞 BEP2D 癌变克隆的细胞遗传学分析	(245)
41. α 粒子诱发人 BEP2D 恶性转化细胞的亚克隆及 DNA 链断裂修复研究	(258)
42. α 粒子诱发 BEP2D 细胞恶性转化中 DNA 修复基因 DNA-PK 的表达和突变 分析	(278)
43. Decreased efficiency of gamma-ray-induced DNA double-strand break rejoining in malignant transformants of human bronchial epithelial cells generated by alpha-particle exposure	(282)
44. α 粒子诱发转化人支气管上皮细胞系 BEP2D 中 XRCC5 等基因的突变检测	(288)
45. α 粒子诱发 BEP2D 细胞癌变系的 DNA 断裂重接修复缺陷与 XRCCs 修复基因 mRNA 表达研究	(294)
46. DNA 修复与人类疾病研究进展	(301)
47. 辐射诱导基因 LRIGx 的细胞周期特异性表达及编码产物同源性分析	(305)
48. α 粒子诱发细胞癌变的纺锤体检测点功能分析	(318)
49. Spindle checkpoint and apoptotic response in alpha-particle transformed human bronchial epithelial cells.	(325)
50. DNA 依赖蛋白激酶在人支气管上皮细胞癌变株和肺癌组织中的异常表达	(325)

51. 肝胆肿瘤组织中 DNA 依赖蛋白激酶的表达及意义	(327)
52. DNA 依赖蛋白激酶催化亚基与细胞周期蛋白 T2 相互结合的鉴定	(333)
53. α 粒子诱发癌变细胞的纺锤体损伤凋亡机理研究	(340)
54. 辐射致癌效应与机制	(345)

第四部分 辐射致癌的相关信号转导机制

55. 在 BEP2D 细胞恶性转化过程中 TGF- β 1 对 Smad7 表达的调节	(345)
56. Responsiveness of smad7 gene to TGF- β 1 in the tumorigenesis	(355)
57. TGF- β 1 在人支气管上皮细胞恶性转化中的作用	(369)
58. Smad7 基因在细胞恶性转化过程中的促增殖作用	(380)
59. 辐射诱发 BEP2D 恶性转化中 Smad7 对 TGF- β /SMADs 信号通路的调控	(386)
60. 辐射诱发细胞恶性转化时 Smad7 基因表达对细胞生长抑制效应的调节	(393)
61. Smad7 基因的克隆、表达及对 c-myc 基因的调控	(406)
62. Smad7 基因过表达的促增殖作用机制探讨	(410)
63. Smad7 基因沉默对细胞增殖的影响	(417)
64. Overexpression of Smad7 gene on cell proliferation	(423)
65. Smad7 基因对胞外信号调节激酶磷酸化水平的调控	(428)
66. Smad7 对 Smad2、Smad3、Smad4 核转位的抑制作用	(435)
67. BEP2D 细胞恶性转化过程中 Smad7 基因对 MAPK 信号通路的调控	(443)
68. Smad4 分子在 ERK/MAPK 信号转导通路中的作用	(450)
69. 在支气管上皮细胞恶性转化过程中 Smad7 表达变化对 TGF- β R、SMADs 及 STRAP 蛋白的影响	(455)
70. TGF- β 1 以受体和 Smad7 依赖的方式活化 ERK	(474)
71. Activation of extracellular signal-regulated kinase by TGF- β 1 via T β R II and Smad7 dependent mechanisms in human bronchial epithelial BEP2D cells	(496)
72. Conditional loss of PTEN leads to precocious development and neoplasia in the mammary gland.	(507)
73. PTEN deletion leads to up-regulation of a secreted growth factor pleiotrophin Li G, et al ...	(510)
74. 一种抑制多效生长因子表达的小干扰 RNA 及其应用	(512)
75. 多效生长因子基因沉默抑制 PTEN 基因敲除细胞的增殖	(520)
76. 多效生长因子(Pleiotrophin)基因沉默后的基因表达谱初步分析	(526)
77. 多效生长因子 Pleiotrophin 相关基因的生物信息学分析	(536)
78. PTEN 基因敲除对 Peroxiredoxins 表达和活性氧水平的影响	(542)
79. 过氧化氢以 PTEN 依赖的方式介导细胞凋亡	(547)
80. 肽类生长因子活化 Akt 激酶依赖于 H ₂ O ₂ 的生成及 PTEN 的存在	(555)

附 录

1:吴德昌院士科技文选集—“辐射危害与评价”(军事医学科学出版社,1999年)	
目录	(565)
2:吴德昌院士论著目录	(578)
3:吴德昌院士获科研成果、奖励	(580)
4:吴德昌院士学术兼职	(581)
5:吴德昌院士培养的研究生和博士后	(582)

辐射致癌的实验模型

吴昌昌 王 华 林永身 周 强

林琳英 李 刚 陈鹤群 陈强

(北京医学院基础医学研究所, 北京市平谷区 100820)

辐射致癌的实验模型, 是指通过物理、化学、生物等手段, 模拟自然环境中存在的各种致癌因素, 在实验动物或细胞系中, 研究其致癌作用的过程。辐射致癌的实验模型, 是研究辐射致癌的重要工具, 也是研究辐射致癌机制的重要途径。

第一部分

辐射致癌的实验模型

辐射致癌的实验模型, 是指通过物理、化学、生物等手段, 模拟自然环境中存在的各种致癌因素, 在实验动物或细胞系中, 研究其致癌作用的过程。辐射致癌的实验模型, 是研究辐射致癌的重要工具, 也是研究辐射致癌机制的重要途径。

辐射致癌的实验模型, 是指通过物理、化学、生物等手段, 模拟自然环境中存在的各种致癌因素, 在实验动物或细胞系中, 研究其致癌作用的过程。辐射致癌的实验模型, 是研究辐射致癌的重要工具, 也是研究辐射致癌机制的重要途径。

因基关联癌中(二)

辐射致癌的实验模型, 是指通过物理、化学、生物等手段, 模拟自然环境中存在的各种致癌因素, 在实验动物或细胞系中, 研究其致癌作用的过程。

因基关

辐射致癌的实验模型, 是指通过物理、化学、生物等手段, 模拟自然环境中存在的各种致癌因素, 在实验动物或细胞系中, 研究其致癌作用的过程。

辐射致癌的实验研究^①

吴德昌 寿江 赵永良 周晓

杨梅英 李刚 项晓琼 胡迎春

(北京放射医学研究所,北京市太平路27号,100850)

辐射致癌是当前放射医学、放射生物学与辐射防护最关心的热点课题,对它的研究关系到辐射危害评价的生物学依据;癌症发生、发展机制的分析;辐射致癌的诊断、治疗及预后判断;其研究还将为疾病基因组学的研究提供重要实验生物模型。本文将对辐射致癌研究几个主要特征进行简要回顾,着重介绍本实验室已取得的进展。

一、辐射致癌特点简要回顾

(一) DNA 是靶分子

基因组 DNA 是公认的辐射作用细胞最基本的靶分子,辐射的生物效应是通过辐射对细胞 DNA 损伤表现的。DNA 链断裂是电离辐射所致 DNA 上原子电离(直接)或介质(水)初级电离而使 DNA 上原子电离(间接)的 2 种方式在 DNA 链上 3 个部位—碱基、脱氧核糖和磷酸链造成损伤引起 DNA 链的断裂。这种效应发生概率随辐射剂量和靶体积的增大而增加。DNA 损伤表现为单链也可以是双链,决定于辐射的性质及靶的辐射敏感性—修复酶。单链较双链易于修复,误修复常常发生。低 LET 辐射,剂量效应关系是曲线式的,而高 LET 辐射,则多是直线型。这些损伤改变了 DNA 的构象,从而诱导细胞 DNA 的修复反应。辐射的致癌生物效应是存活的、修复后改变了遗传背景的受照细胞优势生长的结果。

近年来 DNA 修复的研究有重大突破:①发现并克隆了人的碱基错配修复(mismatch repair)基因 hMISH2、hMLHI、hPMSI、hPMS2,阐明了错配修复的过程和机制,使 DNA 损伤—基因突变—DNA 修复缺陷—肿瘤发生 4 个环节更加紧密、具体地联系起来。②切除修复是 DNA 无错修复的重要形式,这对清除 DNA 辐射损伤防止疾病具有重要意义。③DNA 修复酶系不仅作用于损伤的 DNA,它与 DNA 复制、转录、重组和细胞周期调控等重要生命活动也密切相关。④最近发展起来的基因剔除技术和转移技术相互配合,大大加速并深化了 DNA 修复基因的研究,现已克隆出约 20 多种人 DNA 修复基因。

(二) 肿瘤相关基因

随着致癌机制研究的深入,可把癌症相关基因作以下的划分:

1. 癌基因

癌基因是原癌基因的突变形式,原癌基因通常与细胞的信号传导(生长因子/受体),基因的表达与调控(转录因子类癌基因),进而调控细胞的生长,增殖与分化。原癌基因通过获得

① 本文刊于:军事医学科学院放射医学研究所 40 年庆论文集. 1998:215

功能性突变活化为癌基因。癌基因活化的突变方式:点突变,移位(如原癌基因序列同另一强活性基因的调控序列相融合),基因扩增,DNA 甲基化状态的改变等。癌基因的活化通常产生一种显形的表型特征,但随着研究的深入发现某些抑癌基因也可以以显性的方式起作用,如 p53 的突变蛋白可影响正常 p53 蛋白的功能。

2. 抑癌基因

抑癌基因是一类在失活和丢失的情况下增加细胞癌变潜能的一类基因,是以隐性的方式发挥作用。基因点突变、缺失、基因内插入,以及一些非突变因素都可导致抑癌基因失活。常见的肿瘤抑制基因有 RB1、p53、WT1、NF1、NF2、BRCA-1、APC、MCC 等。按其功能可分为:①转录因子或其修饰子(p53、WT1、RB、BRCA1);②GTP 酶激活蛋白(NF1);③细胞质/细胞骨架-膜的连接蛋白(NF2)。抑癌基因通过复杂的,有时是相互重叠的网络系统来参与信号传导,细胞增殖与分化调控,DNA 的复制与修复,以及程序性细胞死亡等过程,最终目的为维持基因组的稳定性。如 p53 可参与细胞周期 G/S 期检测点的调控,程序性细胞死亡的调控,以及 DNA 损伤后修复的信号转导等。

3. DNA 修复基因

错配修复基因 HMSH2, HMLH1, HPMS1, HPMS2 是于 1993 ~ 1994 年间克隆到的,是通过研究遗传性非息肉性结肠癌(HNPCC)病人基因组不稳定性的原因而发现的,如 hMSH2 基因是酵母 msh2 基因的同源体,定位于 2p16。hMLH1 是细菌 mutL 基因的同源体。最近 mult 的另外两个同源体 hpMS1, hpMS2 也被克隆出来了。错配修复基因缺陷可因缺失、错义或无义突变、插入突变等而产生,其结果是基因组不稳定性增强,自发突变率增加,辐射可诱发此类基因发生突变而失活,更重要的是此类基因缺陷是辐射敏感人群存在的原因之一。

4. 同肿瘤细胞的侵袭及转移相关的基因

如蛋白水解酶/其抑制剂,化学趋化因子,Integrins,转移基因 nm23 等。

5. 肿瘤相关基因

肿瘤相关基因分为 2 类:①发生突变或缺失的(I 类);②没有发生突变或缺失的(II 类),但其表达水平发生改变,其原因可能是基因组中某些基因突变的结果,从而导致其异常的转录、处理或降解。基于此提出了这样的观点:癌症是通过某些基因的突变(I 类),导致连锁放大式的下游基因(II 类)表达的异常而产生的。II 类基因是更直接决定细胞表型的基因。从肿瘤治疗的角度来看,要改变 I 类基因的缺失或突变要采用基因治疗,而对 II 类基因来说,可用适当的药物逆转其表达,无需置换非直接参与的上游突变基因,甚至可以在尚未识别其上游 I 类基因的情况下进行,已有许多的 II 类基因被鉴定出来,如 Cornexin26, CaN19, Maspin, TIMP-3 等。

癌基因及其编码蛋白按其在细胞中的位置与作用特征,可将癌基因蛋白分为 5 类,即:生长因子(I),如 sis;生长因子受体(II),如 erbB erbA;细胞内转导(III),如 src;核转录因子(IV),如 fos;细胞周期调控因子(V),如 p53 等,它们在细胞癌变过程中发挥着不同的作用。

(三) 辐射致癌的特征

1. 辐射是弱的致癌源

环境污染日益恶化,各种诱变因子(生物,化学,物理等)都有可能诱发癌症,化学诱变剂最为突出。相比之下,辐射是弱致癌源,就人类癌症发生率的总体而言,大约癌症死亡的 4%

可归因于电离辐射。以日本原子弹爆炸后幸存者寿命研究(LSS)为例,观察约 86 572 人中,有 38 000 人于 1950~1990 年期间死亡,7 827 例死于癌症。但这些死亡病例中仅有 430 人可归因于辐射照射,其中 90 例白血病,340 例实体癌。同一时期白血病死亡的 230 例中仅 75 例归因于辐射。

2. 辐射致癌的靶基因

电离辐射诱发的基因突变以缺失为主,相对来说它是一种弱的基因点突变诱导剂。它激活癌基因最可能机制是通过染色体移位,比起基因缺失(抑癌基因失活的机制)要困难的多,因此推测抑癌基因是辐射致癌最主要的靶基因。靶越大,击中的概率越大(抑癌基因的击中截面大于癌基因约 10^2 倍)。但靶的大小不但决定于该基因的实际大小,而且受该基因激活或失活的特点及条件的影响。癌基因的激活主要是点突变,而且仅限定于少数的几个密码子。因此癌基因对辐射所能提供靶基因较小。而抑癌基因可通过点突变、缺失、插入等多种途径而失活,因此提供靶基因较多、较大。但应辨证地认识这一点,这是因为:①靶细胞启动后要经过克隆选择的过程,不同的癌基因及抑癌基因赋予细胞不同的生长优势,有时虽然某种突变的频率较低,但由于靶细胞较强生长优势,该突变仍有可能保存下来。②辐射可导致高基因组不稳定性的发生,因此某些突变并不是辐射直接作用的结果。③辐射作用下,染色体的移位及缺失突变的发生,并不是随机的,同该基因内部及其周围的某些特殊(重复)序列以及基因结构有关。

3. 辐射致癌中的基因突变的特异性

p53 基因是人类肿瘤中最常见的共同基因损伤靶位。肿瘤患者中有半数以上的人,显示 p53 缺失或失活。曾在人类肿瘤中观察到 1 361 突变点,突变发生在 p53 蛋白的第 248 氨基酸上即发生 112 个突变。现以 p53 为例,加以分析。p53 突变有如下特点:①大多数为错义突变;②突变的选择是非随机的,多集中在第 5-8 外显子编码的 4 个高度保守区中密切相关的热点区;③第 248、175、273、245 等氨基酸是最为频发的突变热点。各类肿瘤 p53 基因点突变的碱基取代性质亦不同,如在 NSCLC 和肝癌中 G:C→T:A 之间的颠换占有优势,而在 SCLC 中 G:C→A:T 之间的转换百分比最高。综合分析基因突变与肿瘤类型间关系,其特征如下:转换优势主要在结肠癌、脑癌、淋巴瘤;G:C→T:A 间的颠换在肺癌、肝癌占优势;肺癌、乳腺癌 G→T 颠换散在若干密码中。不同致癌剂诱导 p53 突变有其特征,如紫外线诱导双嘧啶区转换突变,黄曲霉素诱导 G:C→T:A 颠换(肝癌第 249 碱基发生丝氨酸替代);吸烟诱导 G:C→T:A 颠换(肺癌)。对这类特征的继续研究,有可能寻找出肿瘤的生物标志物,用于诊断、预测、预后。现代细胞和分子生物学研究可能鉴别出辐射诱发的癌症和其他癌症,因此收集辐照人群的肿瘤样品,将为肿瘤形成机制及癌症与环境间因果关系,提供十分宝贵的资料。

4. 辐射致癌的遗传易感性

流行病学调查发现,乳腺癌、直肠癌、视网膜病的发生率很高,与家族遗传因子有关,同时多发生于治疗人群。如对原爆幸存者乳腺癌发病率的调查表明,不同年龄段有不同的超额相对危险度。在第一年龄段(35 岁以前),有一高峰($ERR = 13.5$),以后下降 $ERR = 2$,提示辐射敏感人群的存在。Miki 等于 1994 年末期定位并克隆到乳腺癌易感基因 BRCA1,可能具有调节转录因子的功能。Land 等推测携带突变的 BRCA1 基因是辐射敏感人群存在的原因之一。乳腺癌易感基因除 BRCA1 外,还有 p53、AT、雄激素受体基因等,越来越明确的是肿瘤在人群中不是随机出现的,人群中存在着辐射敏感人群。ICRP 第一委员会专题研究了此问题,回顾