

辐射、肿瘤与 α_2 -巨球蛋白

上海市放射医学研究所 李永和综述

金为翘 陈识杰 陈克明*审

提要: α_2 -巨球蛋白(α_2 M)是机体内广谱的蛋白水解酶抑制剂,既可消除体内蛋白水解酶,又可抑制自由基产生。虽然电离辐射后 α_2 M变化各家报道不一,但 α_2 M的抗辐射损伤功能在人及动物实验中均已被证实。肿瘤细胞多缺乏 α_2 M受体,也不能合成分泌 α_2 M,而 α_2 M具有抗肿瘤生长及转移的性质。推测 α_2 M在肿瘤治疗时,与放疗等的联合,具有积极的意义。

目前在肿瘤临床治疗中,放射疗法是一个非常重要的措施,在总的治疗中占70%,如果将手术后的放疗及与化疗合并的放疗也计算在内,则应用率达90%左右。但是,由放疗引起的正常组织的辐射损伤,带来了肿瘤放疗的不彻底性。 α_2 -巨球蛋白(α_2 -Macroglobulin,简称 α_2 M)是机体内广谱的蛋白水解酶抑制剂,它直接和/或通过对蛋白水解酶的调节,发挥广泛的病理生理功能。近年来, α_2 M在辐射、肿瘤方面的作用日益受到重视。本文就有关这方面的研究作一简述。

α_2 M的基本性质

α_2 M是机体内具有多种生物活性的糖蛋白,它是四个相同亚基的四聚体,其中每两个亚基通过二硫键形成二聚体,两个二聚体又通过非共价键结合成 α_2 M分子^[1]。人 α_2 M的分子量是725 000左右,沉降系数17~20s,等电点为5.0~5.5。正常人 α_2 M血清浓度约250mg/dL。 α_2 M与蛋白水解酶的作用具有四个基本特点^[2]:①仅对肽链内切酶作用,但它对所有四类肽链内切酶(丝氨酸类、巯基类、羧基类和金属蛋白类)都有作用,而且与这些酶的来源(如动物、植物和微生物)无关。② α_2 M与蛋白酶的结合是不可逆

的。③一种酶与 α_2 M结合,就阻碍另一种酶与它的再结合。④ α_2 M与酶结合具有空间屏蔽效应,和 α_2 M结合后的酶对低分子量底物仍有80~100%的催化效应,但对大分子量底物则几乎失去活性。

人及大多数哺乳类动物血浆内 α_2 M主要由肝细胞合成,此外,成纤维细胞、单核细胞、肺泡巨噬细胞、肠系膜巨噬细胞等也都能合成 α_2 M。据估计,体内40%的 α_2 M存在于组织中^[3],而组织中的 α_2 M又主要存在于富有成纤维细胞的结缔组织中^[4]。组织内的 α_2 M能与血液中的 α_2 M缓慢地进行交换。

值得一提的是,在大鼠中有二种功能与人 α_2 M相似的巨球蛋白, α_1 -巨球蛋白(α_1 M)和 α_2 M^[5]。后者显著特点是在机体受到炎性刺激后,血清中浓度急剧上升,故亦称急性时相 α_2 -巨球蛋白($\text{A}\alpha_2$ M)。目前,关于 $\text{A}\alpha_2$ M的来源仍有争议。Kurokawa等认为^[6], $\text{A}\alpha_2$ M主要由肝细胞合成,糖皮质激素和枯否氏细胞分泌的刺激因子在诱导肝细胞合成 $\text{A}\alpha_2$ M时起着重要作用。但Panrucker认为^[7],大鼠在正常情况下, α_2 M由肝细胞合成,而炎症时,许多组织能合成分泌 $\text{A}\alpha_2$ M,尤其是淋巴细胞生成组织或与淋巴细胞有关的组织如脾脏、胸腺等,是体内 $\text{A}\alpha_2$ M的主要来源。

天然的未与蛋白酶结合的 α_2 M在体内清除较慢,半衰期达数小时,而与蛋白酶结合的 α_2 M-蛋白酶复合物在体内能很快地被清除,其半衰期仅2~4分钟^[8]。现在一般认为, α_2 M-蛋白酶复合物的清除主要由肝细胞承担^[9],但其它细胞的作用也不可忽视,尤其是组织内局部的 α_2 M-蛋白酶复合物的清除。 α_2 M-蛋白酶的清除机制是通过受体介导,进入细胞,然后被溶酶体消化。除在肝细胞上发现有 α_2 M受体外,枯否氏细胞^[9]、脂肪细胞^[10]、巨噬细胞^[11]、成纤维细胞^[12]都能清除 α_2 M-蛋白酶复合物。

α_2 M的主要功能是结合、清除体内蛋白水解酶,被认为是体内一种重要的防御蛋白。它的功能并不限于血液循环,因为许多组织能合成 α_2 M,从而对维护该组织微环境的相对稳定具有重要意义^[3,13,14]。

α_2 M与辐射损伤

一、电离辐射对 α_2 M的影响

电离辐射对人 α_2 M的影响还未见有报道。动物实验中,Weimer等(1965年)报道,大鼠经4、6、8 Gy⁶⁰Co γ 线全射照射后第7天,8 Gy照射后的第1天,用免疫化学方法定性观察到血清中 α_2 M含量急剧增加。我们实验室用火箭免疫电泳定量测得8.5 Gy γ 线全身照射后,大鼠血浆 α_2 M含量显著上升,并且用RIA观察到,电离辐射后大鼠组织内 α_2 M含量显著上升,以肝脏、骨髓变化最大,脾脏变化最小。7 Gy γ 线全身照射后,大鼠皮肤 α_2 M在照后第1天即见上升,第7天达高峰,以后逐渐下降,至第21天接近正常水平,但至第28天又见上升。而Ver-shinina等观察到^[15],大鼠6 Gy γ 线全身照射后24小时, α_2 M活性下降40%。 γ 线与中子联合作用后, α_2 M活性下降更加明显。在Chlebovaka等的实验中^[16],大鼠接受 γ 线连续照射,其总剂量为42 Gy,每日剂量分别为0.957、1.914和3.828 Gy,其相应照射天数

为44、22和11天,发现大鼠血清中 α_1 M含量下降,不过当大鼠X线单个剂量(1.91、5.26和6.70 Gy)照射后的30天内, α_1 M无变化^[17]。

二、 α_2 M抗辐射损伤功能

Hunna等人(1967年)首次在实验中观察到 α_2 M的抗辐射损伤功能。一组小鼠205只,给予6.36 Gy X线辐射,不加治疗,照后3天死亡率为83.4%;另一组小鼠191只,在接受同样辐射后,注射 α_2 M精制品3 mg或粗制品6 mg,死亡率为31.9%。其后Olinescu等发现^[18],小鼠7 Gy照射,在照后三小时内静脉给予2.5 mg α_2 M(人 α_2 M或小鼠 α_2 M),发现能明显提高小鼠的平均存活天数及脾指数,并且显示同种 α_2 M(小鼠 α_2 M)优于异种 α_2 M(人 α_2 M)。但相同量的 α_2 M,对于受8.5、9.7 Gy γ 线照射的小鼠无明显保护作用,说明即使同种 α_2 M的保护作用也只是在照射强度不超过某一临界水平时才有效。对于照射强度较大的实验动物,加大 α_2 M的剂量或重复注射可能会有保护作用。国内已有人把 α_2 M应用于临床。翁志根等报道^[19,20],从人胎盘血和人血中分离提取的 α_2 M制剂分别治疗21例与36例放射性皮肤或粘膜局部损伤患者,有效率分别为15/21和27/36,其中显效分别为8例与11例,创口愈合,出血停止,疼痛消失,因而被认为是一种治疗难治性放射性局部损伤有效的生物制剂。

一般认为, α_2 M能促进造血组织的照后恢复。有人证实 α_2 M能明显缩短辐射小鼠的骨髓幼粒细胞的增殖周期^[21],能刺激受致死性辐射小鼠粒细胞的生成,提高受照射损伤的骨髓细胞和胸腺细胞再生的功能。

电离辐射作用于机体,可产生大量的自由基,主要是氧自由基,引起生物膜损伤、酶失活、脱氧核糖核酸破坏等,从而引起组织、细胞损伤;组织、细胞的损伤,导致细胞中大量蛋白水解酶释放,又进一步加重组织的损伤;且辐射后毛细血管通透性增加,

激肽释放酶、血浆酶等血液中的蛋白水解酶透入组织中,也可加重组织的损伤。推测 $\alpha_2\text{M}$ 抗辐射损伤作用通过二个环节发挥:①清除机体内有害的蛋白水解酶。实验发现^[18], $\alpha_2\text{M}$ 能与受辐射损伤破坏的细胞释放出的蛋白水解酶结合而使后者失活;②抑制自由基产生。Hoffman等报道^[22], $\alpha_2\text{M}$,尤其是与蛋白酶结合而形成的 $\alpha_2\text{M}$ -蛋白酶复合物能抑制被结核杆菌激活的小鼠腹腔巨噬细胞产生超氧阴离子。由于蛋白水解酶在细胞产生自由基过程中起着积极的作用^[23],推测 $\alpha_2\text{M}$ 也可通过抑制蛋白水解酶,间接抑制自由基的产生。

$\alpha_2\text{M}$ 与肿瘤

一、 $\alpha_2\text{M}$ 在肿瘤中的变化

令人感兴趣的是癌变细胞缺乏 $\alpha_2\text{M}$ 受体或丧失对 $\alpha_2\text{M}$ 的吞噬作用。由于RNA或DNA病毒导致的癌变细胞对 $\alpha_2\text{M}$ 吞噬作用下降^[24,25]。体外实验中发现,培养的纤维肉瘤细胞、横纹肌瘤细胞^[26]、骨肉瘤细胞及肺癌细胞^[27],具有极少甚至完全没有细胞间的对 $\alpha_2\text{M}$ 的吞噬作用,并且骨肉瘤细胞和肺癌细胞的胞膜缺乏 $\alpha_2\text{M}$ 的结合部位。

许多肿瘤细胞株并不产生 $\alpha_2\text{M}$ ^[28]。如来源于乳腺、结肠、肺、恶性胶质瘤、成纤维细胞瘤和淋巴组织的肿瘤细胞,不能合成分泌 $\alpha_2\text{M}$ 。但某些肿瘤细胞株如黑色素瘤,能分泌一种四聚体结构的蛋白酶抑制剂,与 $\alpha_2\text{M}$ 相似,但分子量比 $\alpha_2\text{M}$ 小。

肺成纤维细胞具有合成和吞噬 $\alpha_2\text{M}$ 的作用。当它由于病毒作用后发生癌变,其合成和吞噬 $\alpha_2\text{M}$ 的作用大大下降,甚至完全丧失^[29]。

用免疫组化技术证明^[30], $\alpha_2\text{M}$ 存在于正常及轻度发育异常的子宫颈上皮细胞,但随着上皮细胞异常的发展, $\alpha_2\text{M}$ 的荧光下降,癌变时,就完全阴性。

整体实验中发现^[31],Zajdela大鼠在接

种腹水肝细胞瘤后,其血清和腹水中 $\alpha_2\text{M}$ 含量上升。 $\alpha_2\text{M}$ 含量增加是由于Zajdela大鼠的正常肝细胞合成增加,而与接种的肝细胞瘤无关。

二、 $\alpha_2\text{M}$ 的抗肿瘤作用

Ardenne等(1973年)报道, $\alpha_2\text{M}$ 对肿瘤生长具有抑制作用。他们在白血病细胞株(L₁₂₁₀)的培养基中加入相当于生理浓度的 $\alpha_2\text{M}$ 后,观察到白血病细胞的分裂增殖被抑制。同时在体内实验中,观察到 $\alpha_2\text{M}$ 对实体肿瘤也有明显的抑制效应。同年,Hein等人也证明, $\alpha_2\text{M}$ 抑制Naiker 256肿瘤组织在培养基中的生长,却相反增进胚胎组织的生长;但在没有 $\alpha_2\text{M}$ 的培养基中,肿瘤组织通常比胚胎组织生长得更快。

$\alpha_2\text{M}$ 抗肿瘤作用的机制看来也是与其抗自由基及广谱的抗蛋白酶作用有关。

浸润性肿瘤的生长及其转移和这些肿瘤细胞的蛋白水解酶活性有关^[32~34]。蛋白酶能降解基膜和结缔组织。纤维蛋白溶酶尤其受到人们的重视^[34],它是从无活性的纤维蛋白溶酶原转变而来。肿瘤细胞能分泌纤维蛋白溶酶原激活剂,使肿瘤细胞表面的纤维蛋白溶酶原很易转变为纤维蛋白溶酶。后者能降解纤维结合素等,又可激活胶原酶来降解胶原蛋白。Burtin等认为^[34], $\alpha_2\text{M}$ 作为纤维蛋白溶酶的重要抑制剂,在阻止肿瘤的浸润转移中有着重要作用。

Stein-Werblowsky特别强调 $\alpha_2\text{M}$ 在肿瘤血源性转移中的地位^[32]。他认为所有恶性肿瘤都有脱落细胞进入血液循环中,继发性肿瘤的生长与那些穿过血管壁植入血管外组织的肿瘤脱落细胞的数目有关。肿瘤细胞的这种转移与血管的通透性有关,而后者又取决于血管内皮细胞表面的 $\alpha_2\text{M}$ 数量。在正常情况下,血管内皮细胞表面具有一层 $\alpha_2\text{M}$ 。所有能消耗 $\alpha_2\text{M}$ 的物质都能促进肿瘤的转移。他在实验中发现, $\alpha_2\text{M}$ 的抗血清能引起肿瘤的转移。

小 结

1983年, Troll等提出了蛋白酶抑制剂抗癌又可防辐射损伤的理论^[35]。他们认为肿瘤形成和辐射损伤具有相似的机制——产生自由基。而蛋白酶抑制剂能抑制多核细胞、巨噬细胞自由基的释放。 α_2M 作为一种广谱的蛋白酶抑制剂,既可清除体内蛋白水解酶,又可抑制自由基的产生;既可直接抑制自由基产生,又可通过与蛋白酶结合而间接抑制自由基的产生;既具有抗辐射效应,又具有抗肿瘤生长及转移的性质。临床上由于正常组织的辐射损伤,限制了肿瘤放射治疗的彻底性。目前,医学家已注意到 α_2M 在临床上的潜在价值,使用 α_2M 制剂治疗放射性皮肤或粘膜局部损伤患者,取得了较好的治疗作用^[19,20]。设想在肿瘤治疗时, α_2M 与放疗的联合作用,可能在抑制肿瘤的生长和转移及保护正常组织免受辐射损伤方面具有重要意义。

参 考 文 献

1. Feldman SR, et al; Proc Natl Acad Sci USA 1985, 82: 5700~5704
2. Starkey PHY; In "The physiological inhibitors of coagulation and fibrinolysis" Ed. Collen D, et al. 1979, p221, Elsevier/Norther-Horland Biomedical
3. Saksela O; Biochim Biophys Acta 1985, 823(1): 35~65
4. Cassiman JJ, et al; Cell Tissue Res 1980, 213: 301~310
5. Schaeufele JT, et al; Biochem Biophys Res Commun 1982, 108(1): 1~7
6. Kurokawa S, et al; Cell Struct Funct 1987, 12(1): 35~42
7. Panrucker DE, et al; Ann NY Acad Sci 1983, 417: 117~124
8. Imber MJ, et al; J Biol Chem 1981, 256(15): 8134~8139

9. Davidson O, et al; Biochim Biophys Acta 1985, 846(1): 85~92
10. Gliemann J, et al; Biochim Biophys Acta 1985, 845(1): 124~130
11. Debanne MT, et al; Biochim Biophys Acta 1975, 411(2): 295~304
12. Van Leuven F, et al; J Biol Chem 1981, 256(17): 9023~9027
13. Van Leuven F, et al; TIBS 1982, 7: 185~187
14. Travis J, et al; Ann Rev Biochem 1983, 52: 655~709
15. Vershinina SF, et al; Radiobiologiya 1985, 25(2): 241~245
16. Chlebovaka K, et al; Physiol Bohemoslov 1981, 30(6): 557~567
17. Chlebovsky O, et al; Folia Vet 1982 (Pub 1985), 26(2): 11~22
18. Olinescu A, et al; Arch Roum Pathol Exp Microbiol 1980, 39: 121~128
19. 翁志根等; 上海第一医学院学报1980, 7(3): 222~225
20. 翁志根等; 中华放射医学与防护杂志 1981, 1(6): 33~36
21. 盛民立等; 中华放射医学与防护杂志 1984, 4(1): 20
22. Hoffman M, et al; Biochim Biophys Acta 1983, 760(3): 421~423
23. Krtagawa S, et al; J Clin Invest 1980, 65(1): 74~81
24. Mosher DF, et al; Biochim Biophys Acta 1980, 627(1): 113~122
25. Pastan I, et al; Cell 1977, 12(3): 609~617
26. Zardi L, et al; Eur J Cancer 1980, 16(1): 35~42
27. Van Leuven F, et al; J Biol Chem 1979, 254(12): 5155~5160
28. Morgan AC; J Natl Cancer Inst 1984, 72(3): 557~562
29. Saksela O, et al; Int J Cancer 1984, 33(4): 609~616

(下转封四)

035 用 ^{201}Tl 显像诊断头颈部肿瘤的经验〔英〕/
EL-Gazzar AH...//Clin Nucl Med.—1988, 13(4).
—286~90

作者对六例头颈部肿瘤患者和一例炎症患者进行了 ^{201}Tl 显像, 结果六例肿瘤患者 ^{201}Tl 显像阳性。一例为环状软骨后分化好的鳞癌患者, 术后放疗后, 放射X线片诊断左股骨下端有一溶解区, 骨穿刺证实为骨转移。三例头颈肿瘤患者(左中耳鳞癌一例、鼻咽分化差的鳞癌一例、梨状窝未分化鳞癌一例)用 ^{201}Tl 显像清楚可见肿瘤原发部位及扩散区对 ^{201}Tl 摄取增加。一例会厌鳞癌放疗化疗后二周, ^{201}Tl 显示原发部位及双侧上颈淋巴结有肿瘤残存。一例左颊部溃疡型鳞癌患者术后二周, 牙关紧闭, 检查困难, ^{201}Tl 显像见左颊部肿瘤残存并侵及翼状肌后份。

一例左腮腺结石继发腮腺炎患者, 在左腮腺炎部位, 未见有 ^{201}Tl 摄取。

讨论: Sahweil等研究了 ^{201}Tl 在肺、乳腺及网状内皮系统恶性肿瘤中的动力学, 他指出肿瘤显像

与本底比率的最佳时间为静脉注射 ^{201}Tl 后15~18分钟。 ^{201}Tl 在肿瘤中浓聚的机理不明, 可能与心肌摄取 ^{201}Tl 相似, 和ATP酶离子交换泵有关。

Ando等于1987年作动物实验时发现: ^{201}Tl 在肿瘤中有浓集而在炎症中浓集极少。在活的肿瘤组织中有很高的浓集但结缔组织中浓集少。不论在何时, 坏死组织中未见摄取。Sahweil也发现 ^{201}Tl 在活的肿瘤中浓集大大超过炎症组织, 例如急性肺脓肿、肺炎、慢性骨髓炎。

头颈部晚期肿瘤尽管用了多种治疗方法, 但其五年无病生存率未取得明显改善。主要原因包括: 与治疗部位相连的组织坏死、治疗反应的评价、残存肿瘤的检测及局部和远处转移的存在。

本研究揭示了 ^{201}Tl 在头颈部肿瘤显像中的几个优点: 可以对头颈部肿瘤成功地定位诊断, 可以在治疗前确定肿瘤扩散范围, 在根治后检查有无残存及复发肿瘤, 而在炎症组织中不浓聚。关于这些还有待于作进一步的研究并与其它显像手段相比较。

〔郑容摘 唐谨校〕

(上接第64页)

30. Saksela O, et al. Cancer Res 1984, 44
(7): 2942~2944
31. Moringa T, et al. Onco Biol Med 1982,
8(1): 23~39
32. Stein-Werblowsky R, J Cancer Res Clin
Oncol 1980, 97(1): 129~135
33. Rokita H, et al. Int J Biochem 1985, 17

(11): 1267~1270

34. Burtin P, et al. Bull Cancer 1984, 71
(5): 474~480
35. Troll W. In "Radioprotectors and anticarcinogens" Ed. Nygaard OF, et al. 1983,
P.567, Academic

国外医学

GUO WAI YI XUE

放射医学分册
核医学分册

(双月刊)

一九八九年 第十三卷 第二期

一九八九年三月出版

编辑: 《国外医学放射医学核医学分册》

编辑部

出版: 中国医学科学院

放射医学研究所

印刷: 天津新华印刷三厂

总发行处: 天津市邮局

订阅处: 全国各地邮局

期刊代号 6—102

统一刊号 CN 12—1083

每册定价 0.80元