

## 遗传性辐射敏感综合征

中国医学科学院放射医学研究所 于文儒综述 赵文正 肖佩新\*审

**提 要:**许多遗传性疾病如唐氏综合征、共济失调性毛细血管扩张征等对辐射的损伤效应表现出高敏感性,统称为遗传性辐射敏感综合征。这些病人的体细胞辐射反应特征是染色体畸变率显著增加、细胞存活率下降、抗辐射性DNA合成,同时都具有肿瘤易感性。研究此综合征反应规律和机理对遗传病的早期诊断和基因治疗有重要意义。

有许多遗传性疾病对DNA损伤因子表现出高敏感性和不正常的反应,尤以对电离辐射损伤效应更为显著。这些遗传病包括唐氏综合征、早老性痴呆、共济失调性毛细血管扩张征等等。其中有一些遗传病由于本身自发染色体畸变率高,又称为染色体不稳定综合征或称染色体断裂综合征。这些遗传性疾病是常染色体隐性或显性遗传,表现为对电离辐射如X射线、 $\gamma$ 射线高敏感性,照射后体细胞染色体畸变率明显升高,细胞存活率下降。因此,将这些遗传病通称为遗传性辐射敏感综合征。这些遗传性疾病也具有明显的肿瘤易感(Cancer Prone)性。本文综述该综合征对电离辐射的反应规律、机理研究的进展、早期诊断(特别是杂合子)的可能性以及研究此类疾病的理论和实践意义。

### 一、分类及临床症状简述

1. 染色体断裂综合征(Chromosome Breakage Syndrome)<sup>[1~3]</sup>:染色体断裂综合征是Mckusick 1968年提出的,是一类具有非专一性染色体自发断裂,对电离辐射高敏感和易患恶性肿瘤的综合征,属孟德尔遗传的单基因病,多在幼年发病。引人注目的是不仅纯合子,而且杂合子亦表现出较高的肿瘤易感性。现已记载的有:

(1)着色性干皮病(Xeroderma Pigmentosum, XP):发病率为1/250 000,其特

征是皮肤对紫外线(UV)过敏、高色素沉着,最后发展成皮肤癌,多在30岁以前死亡。其原因是由于DNA修复酶系统的严重缺陷,发病率女多于男。

(2)共济失调性毛细血管扩张征(Ataxia-telangiectacia, AT):发病率为1/40 000,主要特征是小脑皮质中蒲肯野氏细胞和颗粒细胞呈现选择性和进行性变性,导致小脑共济失调等进行性神经退行性变,伴有免疫功能障碍,多发展为恶性肿瘤,在20岁以前死亡。杂合子无症状,其辐射敏感性在正常人和纯合子之间,男女发病率无差别。

(3)范可尼贫血(Fanconi's anemia, FA):发病率为1/360 000~1/70 000,多表现为全血细胞减少、先天畸型、免疫功能缺陷、易发生白血病和皮肤癌,常因骨髓衰竭而死亡。杂合子占人群的1/300,发病率男多于女。

(4)布卢姆综合征(Bloom Syndrome, BS):患者表现生长迟缓,毛细血管扩张,对日光过敏,易发生白血病等恶性肿瘤。

以上四种是典型的染色体不稳定性综合征,此外还有Cockayne's综合征(CS)、基底细胞癌综合征(BCNS)、色素失禁症(IP)、汗管角化症(PM)、罗伯特综合征(RS)、硬皮病(SC)、多发性内分泌瘤(MEA)等等

表 遗传性辐射敏感综合征分类及特征

分类	名 称	对辐射及拟辐射药物反应				肿瘤易感
		染色体不稳定	细胞杀伤	G <sub>2</sub> 阻滞	抗性DNA合成	
常染色体隐性遗传	布卢姆综合征 (BS)	+	+	+	+	+
	范可尼贫血 (FA)	+	+	+	+	+
	共济失调性毛细血管扩张症 (AT)	+	+	+	+	+
	着色性干皮病 (XP)	+	+	+	+	+
	Cockayne's综合征 (CS)	+	+			+
	罗伯特综合征 (RS)	+	+			+
	Nijmegen Breakage 综合征 (NBS)	+	+	+	+	+
	汗管角化症 (PM)	+				+
常染色体显性遗传	基底细胞癌综合征 (BCNS)	+				+
	亨廷顿氏病 (HD)	+	±			+
	多发性内分泌瘤 (MEA)	+				+
	视网膜母细胞瘤 (Rb)	+	+			+
X-连锁显性	色素失禁症 (IP)	+				+
多因子遗传	早老性痴呆 (AD)	+	+	±		+
	硬皮病 (SC)	+				+
染色体病	唐氏综合征 (DS)	+	+	±	-	+

注: “+”表示有, “-”表示无, “±”表示资料中结果不同

(参见附表)。另外, 还新发现有Nijmegen-Breakage syndrome(NBS), 该综合征除了无毛细血管扩张症状外, 其余表现及辐射敏感性特征与AT细胞相同〔4〕。

2. 唐氏综合征(Down's syndrome, DS): 又名先天愚型。原发性21号染色体不分离。多伴有心脏畸形, 智力低下及易感肿瘤等。

3. 早老性痴呆(Alzheimer's disease, AD): 有家族性。主要表现大脑神经细胞脱失, 神经原纤维变性、全脑萎缩、大脑皮层广泛分布老年斑以及进行性识别障碍等〔5〕。

## 二、遗传性辐射高敏感机理的研究

早在60年代后期, 曾有报道唐氏综合征患者受X或γ射线照射后, 淋巴细胞染色体

畸变率明显高于正常人。随后又发现NBS、CS、AD、亨廷顿氏病(Huntington's)、帕金森氏病等对电离辐射都表现高度敏感, 特别是AT病人放疗后, 可导致进行性恶化而死亡或引起继发性肿瘤, 表明这类病人缺乏对电离辐射损伤的某种修复能力。这类综合征有三个主要特征①染色体不稳定性; ②抗性DNA合成; ③免疫缺陷。

1. 染色体不稳定性: 具有此类遗传性疾病患者在不同剂量的电离辐射或拟辐射药物如丝裂霉素(MMC)、博来霉素(BLM)等处理后, 染色体畸变率可高于正常人的几倍到几十倍〔6〕。从遗传背景上看, 其辐射敏感性顺序是纯合子>杂合子>正常对照; 在细胞学方面, 淋巴细胞(外周血)>成纤维细胞(皮肤)>骨髓细胞。

细胞周期是探讨辐射后染色体不稳定性

的一个途径。以AT为例,当 $G_0$ 、 $G_1$ 期受照射时,染色体单体型畸变明显增高,而正常细胞此期受照以体型畸变为主。若在 $G_2$ 期受照射,除了单体型畸变是正常人的2倍以上外,还在此期发生阻滞。然而用放射自显影、流式细胞计分析表明, $G_2$ 期延迟不是引起 $G_2$ 期染色体畸变增高的原因,因为AT细胞整个细胞周期的 $G_1 \sim S \sim G_2$ 期受照射后都被轻度抑制<sup>[7]</sup>。而唐氏综合征患者外周血淋巴细胞和成纤维细胞在不同细胞周期辐射敏感性不同: $G_0$ 、 $G_1$ 期敏感性高, $G_2$ 期则较低。通过进一步研究,查明21三体综合征(唐氏)淋巴细胞中存在一种亚群,这种亚群不是处于真正的 $G_0$ 期,在未加PHA(植物血凝素)刺激时已有早期转化的淋巴细胞存在。在PHA处理后0.5小时与正常人淋巴细胞被PHA处理后8小时的敏感性相同。说明DS病人淋巴细胞比正常人早5~8小时开始细胞周期的进程。另外,照射后双着丝粒+环状染色体畸变率虽是正常的2倍,但畸变率随时间下降的速度比正常细胞下降的速度要快得多<sup>[8]</sup>,这说明DS病人的循环血中淋巴细胞的寿命比正常人淋巴细胞寿命短。

此类病人对辐射高度敏感的另一个原因是修复DNA损伤的各环节缺陷。如XP不能切除UV诱导的嘧啶二聚体,重组DNA技术也证明DNA双链断裂的末端重接过程和核酸外切酶降解过程的失调,造成AT细胞的高度敏感性。应用ara-A、ara-C(阿糖胞苷、DNA单双链断裂修复抑制剂)处理AT,再经照射,结果表明:DNA断裂错误重接与双链修复机理是不同的,所以AT与正常细胞对ara-A、ara-C的反应也不同,表现AT细胞染色体缺失和互换型畸变均增加<sup>[9,10]</sup>。多聚ADP核糖转移酶是DNA修复相关酶,细胞DNA损伤后诱导此酶活性增加。3-AB(3-氨基苯甲酰胺)是此酶的抑制剂,以前认为DS等病人对辐射高敏感性

可能是由于此酶缺陷所致。应用3-AB处理DS和正常人细胞,结果发现3-AB引起照射后DS病人染色体畸变率显著增加,而正常人细胞对3-AB无反应。两种细胞对3-AB的不同反应说明DS对多聚ADP核糖转移酶活性抑制剂更敏感,也有人认为可能是两种细胞对3-AB摄取不同造成的<sup>[11]</sup>。

## 2. 姐妹染色单体互换(SCE)发生率

BS病人淋巴细胞、成纤维细胞、骨髓细胞都存在数量较多的染色体断裂和重排,而最为明显的细胞遗传学特点是SCE显著增加。当将BS病人淋巴细胞系与正常细胞杂交,则杂交后的细胞SCE发生率下降到正常水平(6.3~8.7SCE/cell)。与恶性转化细胞杂交后,SCE发生率仍保持相当高的水平(15~30SCE/Cell),SCE发生率高可能与基因的部分缺失有关。若与正常细胞融合,可纠正所缺失的基因,但与恶性转化细胞融合则不能纠正,说明恶性转化细胞与BS细胞具有相同的DNA缺陷。在培养液中加入脱氧胸腺嘧啶核苷对正常细胞引起SCE增加,但在BS细胞却明显降低SCE。此结果似乎说明BS细胞与正常人细胞相比,胸腺嘧啶脱氧核苷量相对低些,导致了自发和诱发突变增加<sup>[12,13]</sup>。然而,有人认为SCE发生率高不能解释辐射敏感综合征病人高度的肿瘤易感性,而基因突变与肿瘤发生却密切相关<sup>[1]</sup>。

## 3. 基因突变(特殊位点突变)

BS和FA病人自发和辐射诱发GPA(血型糖蛋白A)位点突变均较高,自发突变率是正常人的10倍以上,诱发突变率是正常人的2倍以上<sup>[14]</sup>。而且,BS和FA病人的H-PRT(次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶)位点突变发生率也显著高于正常人淋巴细胞。说明这类病人肿瘤易感性与基因突变有关。由于染色体不稳定综合征是易感肿瘤的单基因病,如能检出任何一种这类疾病的主要生化指标异常就相当于发现了一个癌基因或抗

癌基因<sup>[15,16]</sup>。这种基因的存在或缺失都可导致辐射诱发的恶性肿瘤及遗传性辐射高敏感性。视网膜母细胞瘤(Rb)是一种常染色体显性遗传病,辐射敏感性与AT相似,受照射后,也表现染色体畸变率增高、细胞存活率下降,可能是由于DNA链断裂重接能力较低所致<sup>[2,17]</sup>。Rb基因现被公认为抗癌基因(antioncogene),并已定位在13号染色体长臂1区4带(13q<sup>14</sup>)。Rb的发生必须是Rb基因的纯合缺失(即一对等位基因均发生突变)。第一次突变来源亲代的某一方生殖细胞或配子形成期,由此发育的后代所有体细胞内均含有一次突变的基因,在此基础上,如果再发生第二次突变(理化因素影响)始可发生肿瘤。Rb基因的研究为我们探讨辐射敏感疾病的肿瘤易感性提出新的课题。

4. 免疫缺陷:免疫缺陷是辐射敏感综合征的又一特点,也是易患肿瘤的重要因素。AT由于染色体不稳定,常与14q<sup>11</sup>、14q<sup>32</sup>、7p<sup>13</sup>、7p<sup>35</sup>片段重排和易位有关。这些位点涉及到T淋巴细胞受体的 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 链和免疫蛋白重链区的基因位点。近年来的研究表明,AT基因位于11q<sup>22~23</sup>,其近邻为Thy<sup>-1</sup>(胸腺细胞膜标记物)等编码基因,所有这些基因都是免疫球蛋白基因的“成员”,所以AT病人临床表现是基因重组缺陷的结果<sup>[16,18]</sup>。其他免疫严重缺陷病人(如麻风病)的染色体也对拟辐射类药物高度敏感,表现自发和诱发染色体畸变率增加、SCE发生率增高和肿瘤易感,与本综合征的细胞遗传学改变相同。故我们可以这样认为:免疫缺陷与染色体不稳定是高度相关的,细菌感染可以导致遗传损伤,反之,免疫缺陷有一部分是由遗传不稳定所致<sup>[19]</sup>。

#### 5. 辐射抗性DNA合成

遗传性辐射敏感综合征另一重要特点是电离辐射作用后,与正常细胞相比,无任何DNA合成受阻抑的现象,称之为辐射抗性DNA合成。在AT细胞中,抗性DNA合成

是由于抗性DNA链延长(elongation),不过早的终止或部分抗性DNA复制子启动<sup>[20]</sup>。当将AT细胞与D98/AH(HeLa)细胞融合后,杂交细胞表现出与正常细胞一致的辐射敏感性,但保留了抗性DNA合成;当AT细胞与正常细胞融合,也表现出与AT细胞同样抗性DNA合成,与正常细胞相同的损伤反应;当AT细胞不同亚群之间进行融合时,染色体畸变率下降,抗性DNA合成未受影响。说明AT细胞辐射损伤作用是隐性特征,而抗性DNA合成则是显性特征。所有的特征不是由一对基因所控制,特别是抗性DNA合成不是单纯基因缺失或基因产物缺失造成的。用含有正常人11号染色体的微细胞(Minicell)与AT融合,杂交细胞辐射敏感性与正常细胞相同。而用正常人12号染色体微细胞与AT细胞融合,杂交细胞辐射敏感性仍与AT细胞相同,证实了AT基因确实在11号染色体上,并且正常细胞的11号染色体能纠正AT细胞的辐射高敏感性<sup>[20~23]</sup>。

### 三、研究辐射敏感综合征的意义和展望

#### 1. 杂合子的检出和高危人群的检查。

如AT和XP等遗传病纯合子在理化因子作用下发展为恶性肿瘤,而杂合子中有1%左右(AT、FA)也可发展为肿瘤。提高杂合子的诊断,对探索和提供肿瘤易感性高危人群具有重要意义。根据遗传病的纯合子、杂合子和正常人三种细胞对辐射敏感性不同的特点,可以采用照射离体细胞并借助流式细胞计检查,将杂合子从正常人和纯合子中分离出来<sup>[24,25]</sup>。

2. 利用辐射敏感综合征作为突变体,研究DNA修复的细胞分子生物学原理。由于此综合征具有辐射敏感性和抗性DNA合成的特征,看来似乎矛盾,但实际上辐射敏感性综合征的抗性DNA合成也是引起辐射高敏感的原因。如果AT细胞对DNA链断裂

无反应,DNA合成和复制启动均不受抑制,导致染色体畸变增加。DNA合成的抑制本是正常细胞的遗传保护反应,无论碱基损伤或是链断裂都会使合成过程在辐射损伤处发生阻滞,直到修复损伤后,DNA合成才进行下去。而该综合征病人细胞缺乏这种防御反应,以至致死性突变不能得到修复。总之,对此类细胞DNA修复机理的探讨必将带来新的进展。

3. 指导放射性工作者体检、事故性损伤的结果评价及就业前咨询。如果检查出遗传性辐射敏感综合征的杂合子,是不适合接触放射性物质或射线的。对这部分人可预先检查外周血对辐射的反应或拟辐射药物接触实验。对从事放射性工作很短时间便发生放射反应的人员,必须仔细检查是否对辐射高敏感,以减少重返工作岗位后进一步损伤,甚至发生慢性放射病或恶性肿瘤。

4. 预防由于治疗不当而造成的继发性肿瘤和放射损伤。对属于遗传性辐射敏感的病人发生肿瘤后,选用手术等治疗方法,尽量避免辐射和拟辐射药物治疗。

5. 进一步发现癌基因和抗癌基因。通过Rb基因的研究对恶性肿瘤发生机理和诊治等具有重大意义。对探讨新的辐射敏感综合征、免疫功能缺陷以及遗传不稳定的分子学基础也有一定的价值。

6. 染色体转移技术(微细胞融合)及重组DNA技术,为该综合征纯合子的治疗和杂合子基因剂量效应的研究开辟了新的途径<sup>[23]</sup>。

### 参 考 文 献

1. Cleaver JE; In "Chromosome Mutation and Neoplasia" (Cleaver JE, ed) Alan R Liss, Inc. New York, 1983, P.235
2. Arlett CF and Lehmann AR; In "Annual Review of Genetics" (Roman HL, ed) Annual Review Inc. Palo Alto California University Press, 1978, 12:95
3. Kucerova M and Polikova Z; In "Mutagen-Induced Chromosome Damage in Man" (Evans HJ and Lloyd DC, eds) Edinburgh University Press, 1978, P.185
4. Nove J, et al; Mutat Res 1987, 184:29
5. Smith TAP and Itzhaki RF; Mutat Res 1989, 217:11
6. Tatsuka M, et al; Mutat Res 1989, 214:321
7. Bates PR and Lavin MF; Mutat Res 1989, 218:165
8. Morimoto K, et al; Mutat Res 1984, 44:1499
9. Mozdarani H and Bryant PE; Mutat Res 1989, 226:223
10. Mozdarani H; Int J Radiat Biol 1989, 55:71
11. Renate A, et al; Mutat Res 1989, 222:1
12. Shiraishi Y, et al; Mutat Res 1990, 243:13
13. Shiraishi Y, et al; Mutat Res 1988, 199:75
14. Kyoizami S, et al; Mutat Res 1989, 214:215
15. Hecht F; Cancer Genet Cytogenet 1988, 30:181
16. Knudson AG; Rev Genet 1986, 20:231
17. Zampetti-Bosseler F and Scott D; Int J Radiat Biol 1981, 39:547
18. Carbonari; New Eng J Med 1990, 322:124
19. D'souza D, et al; Mutat Res 1990, 240:101
20. Painter RB; Int J Radiat Biol 1986, 49:771
21. Komatsu K, et al; Int J Radiat Biol 1989, 56:563
22. Gatti RA, et al; Nature 1988, 336:577
23. Komatsu K, et al; Mutat Res 1990, 235:59
24. Rudolph NS, et al; Mutat Res 1989, 211:19
25. Rudolph NS, et al; Mutat Res 1989, 211:31