

文章编号: 1001-098X(2004)06-0281-03

放射治疗诱导肿瘤细胞凋亡的近期研究动态

张春智

摘要 人们在研究射线所致细胞死亡机制过程中发现, 凋亡是射线所致细胞死亡的一种形式, 并且射线与凋亡的关系密切。近年来, 就此方面的研究越来越多。本文综述放疗诱导凋亡现象及一些通过改变放疗诱导凋亡来提高肿瘤控制率的最新研究动态。

关键词 放射治疗; 肿瘤细胞; 凋亡

中图分类号 Q345+.2 文献标识码 A

The newest research about radioactivity inducing tumor cell apoptosis.

ZHANG Chun-zhi

(Department of X-knife, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China)

Abstract In studying the cell death mechanism by radioactivity, people discovered that apoptosis is a kind of form in the died cell induced by radioactivity. Meanwhile, apoptosis is closely related with radioactivity. In the recently years, there are more and more article about apoptosis induced by radioactivity. The article review the phenomenon about apoptosis induced by radioactivity and the newest research about improving tumor control by radioactivity inducing apoptosis.

Key words radiotherapys; tumor cells; apoptosis

自从 1895 年伦琴发现 X 射线以来, 人们就开始研究射线对生物体的损伤, 因其作用机制非常复杂, 所以对射线所致细胞死亡的机制还没有一种能够被普遍接受的详尽解释。通常人们认为, 细胞核为射线的主要“靶”部位, 由此所造成细胞的死亡称之为增殖性死亡。但近年来, 国内外文章报道射线与凋亡的关系密切。凋亡是指细胞接受外界信号刺激后自行控制发生的自杀死亡过程, 细胞凋亡伴有独特形态特征——凋亡小体和 DNA 降解碎片。本文对放疗诱导凋亡现象及一些通过改变放疗诱导凋亡来提高肿瘤控制率的手段加以综述。

1 放疗诱导凋亡现象

无论离体或在体, 放射治疗都可以或多或少诱导凋亡。在给予正常血液循环中淋巴细胞 6Gy γ 射线, 或给予 HaCaT 角化细胞 20Gy 后 2d, 有 68% 的淋巴细胞和 76% HaCaT 角化细胞发生凋亡^[1]。在肿瘤的放射治疗中, 受一固定剂量照射后淋巴瘤、胸腺瘤、精原细胞瘤细胞系等有显著的凋亡, 而肝

癌、多种肉瘤、胶质母细胞瘤及恶性黑色素瘤等的凋亡指数较小, 其他肿瘤细胞系介于二者之间^[2]。同时, 在肿瘤的放射治疗中, 放疗可以明显增加正常组织细胞的凋亡, 如: 唾液腺在头颈部肿瘤放疗中, 放疗致使唾液腺细胞发生凋亡, 使唾液分泌减少, 出现急性口干, 给患者的生活质量带来很大困难^[3]。

肿瘤放疗中, 肿瘤细胞凋亡指数的大小呈现一种时间-剂量依赖性。Holgersson A 等^[4]报道, 无论是高传能线密度 (linear energy transfer, LET) 还是低 LET 在放射治疗诱导 M059J 细胞系和 M059K 细胞系中有时间-剂量依赖性。

同时, 在放射诱导凋亡过程中, 凋亡指数达到峰值的时间因细胞系类型不同而各异, 与受照剂量无关。早在 10 年之前, Radford IR 等^[5]的研究显示, 达到峰值的时间一般为数小时到数十小时, 如鼠 ST₄ 细胞于受照射后 3h 达峰值, 而 W 225 和 W1 881 细胞系则分别于 30~50h 达峰值。通常, 受照射剂量较大, 凋亡细胞出现较早, 则达到峰值的时间相对稳定, 细胞系凋亡指数达峰值后可以维持 100h 以上。但在组织器官中却没有峰值的出现, 这是因为在凋

亡细胞产生的同时,内皮细胞及单核细胞可将其吞噬,因而只能出现一个峰值,一般均为6h左右。在一定的剂量范围内,无论肿瘤细胞系还是移植瘤,随着剂量增加,凋亡指数也随之增加,开始较快,以后变缓慢,逐渐变平,进一步增大剂量反而会降低凋亡指数。

人们在研究肿瘤细胞凋亡时发现,同种肿瘤中存在不同的细胞群体,其中一部分照射后即发生凋亡,而另一部分即使给予较高剂量也不会凋亡,这一现象称为凋亡异质性。Cerman J等^[6]报道,在垂体瘤中的促肾上腺皮质细胞系 AtT20 中,5~20Gy 放疗后就有凋亡,而在促生长激素细胞 GH₃ 系中最早的凋亡要在 200Gy 后才能出现。同年,相同的结果也在 Schmitz A 等^[7]的报道中出现,他们报道了淋巴细胞的放疗诱导凋亡率在不同的细胞亚群中不同,T₄ 对放疗最抵抗,而 B 细胞最敏感。另有报道证明,凋亡指数与放射敏感性正相关,但个体差异较大^[8]。

2 促放疗诱导凋亡的手段

虽然凋亡性杀灭并不是主要放射杀灭形式,但肿瘤治疗效率与凋亡呈正相关。这可能是因为:①凋亡使克隆性干细胞大幅度减少;②发生凋亡后存活细胞的氧份及营养物质供应增加;③凋亡增加与细胞对增殖性死亡的内在放射敏感性的提高有关。因此,人们一直在寻求一些手段来促进细胞凋亡以达到提高肿瘤治疗的效率。

2.1 分次放疗促凋亡

早在 1997 年,Li YQ 等^[9]将鼠的 C₂-T₂ 段脊髓分两组作试验,第一组分别给予 1、2、3 和 4 次照射,每次 8Gy;第二组给予每次 8 Gy,2 次放疗,两次间隔时间分别为 0、1、2、4、24 和 48 h,在照后 24 h 分别测每组胶质细胞总的凋亡百分比,结果分次放疗在诱导凋亡作用上明显高于单次放疗。同样的结果 Shinohara C 等^[10]也报道过,认为可以通过分次放疗来提高诱导凋亡的效率,而且还可以减轻早期及晚期并发症的发生率。但是,近期在此方面研究无重大发展。

2.2 氧促进放疗诱导凋亡

肿瘤中存在乏氧细胞的概念已被大家认可,到底乏氧对凋亡的影响如何?

Cutsnier O 等^[11]报道,恶性肿瘤都有慢性或急性缺氧过程,这种过程影响了肿瘤的预后。乏氧通

过诱导 bcl-2 基因过度表达 Bax 蛋白的再分布和结构改变而使凋亡下降,因此通过提高氧含量可以促进放疗诱导凋亡。Lynig H 等^[12]在对 22 例宫颈癌患者的分析中发现,肿瘤氧含量增加,细胞凋亡指数增加;肿瘤氧含量降低,凋亡指数也同样下降。因此,可以采取一些方法,如高压氧等手段来提高肿瘤氧含量,以增加放疗诱导凋亡。

2.3 某些化疗药物促进放疗诱导凋亡

现在的肿瘤治疗已进入多学科综合治疗的阶段,手术、放疗和化疗等三大主要手段的综合应用使肿瘤治愈率得到明显提高。那么,化疗对放疗诱导凋亡的作用如何?Zhang M 等^[13]报道,吉西他滨(vinorelbine)与长春瑞滨(gemcitabine)均可促进放疗诱导凋亡作用。在吉西他滨与放疗联合应用后 72 h 凋亡指数可达 20%,而长春瑞滨与放疗联合应用可使凋亡出现较早,在 24 h 可达 40%。另外也有一些文献报道,一些非化疗药物可提高放疗诱导凋亡,如姜黄素、过氧化物和洛伐他汀(lovastatin)等均可促进放疗诱导凋亡作用^[14-17],值得注意。

2.4 构造基因促进放疗诱导凋亡

近年来,分子生物学在肿瘤放疗学中已被广泛应用,促进了肿瘤放射生物学的发展。现在已有多种手段来促进肿瘤放疗诱导凋亡,提高放疗抗肿瘤的 efficiency。

Sak A 等^[18]报道,反义寡聚脱氧核苷酸可用来抑制带有功能性 p53 基因的 H460 和 A549 细胞系在放疗时 P53 蛋白反应。p53 和 p21 基因的反义寡聚脱氧核苷酸的 mRNA 可以下调 P53 和 P21 蛋白的表达。p53 反义寡聚脱氧核苷酸可以明显降低放疗后 H460 细胞系 G₂/M 捕获的部分。在放疗后 96 h, H460 的凋亡从 17.98% 增长至 53.67%, A549 的凋亡从 9.13% 增长至 10.82%。p21 反义寡聚脱氧核苷酸明显降低 A549 和 A460 放疗后 G₂ 期捕获以增长其凋亡,分别从 23.85% 增长至 59.43%、从 31.67% 增长至 32.87%。在对非小细胞肺癌细胞系放疗时,放疗诱导 G₂ 期捕获降低,则放疗诱导凋亡增高。因此,人们可望用反义寡聚脱氧核苷酸来增加放疗诱导凋亡。Maclean KH 等^[19]报道, p53 基因对射线的反应不是诱导凋亡就是细胞循环捕获, c-myc 基因是激活 p53 凋亡检查点,因此肿瘤内 myc 基因过度表达可掩盖 p53 基因突变; myc 对放疗敏感性的影响与 p53 基因无关。他们在鼠胚胎纤维母

细胞瘤与 c-myc 转基因 B 细胞中发现, c-myc 基因与放疗共同应用可诱导凋亡, c-myc 基因单独应用无效。c-myc 基因对 p53 基因缺乏的鼠胚胎纤维母细胞瘤也可以放疗诱导凋亡。这种凋亡与 bcl-2 和 bcl-X 基因有关。因此, myc 基因可以对被 bcl-2 基因抑制的肿瘤细胞同样敏感。我们通过 c-myc 转基因治疗可以提高那些被 bcl-2 基因抑制的肿瘤细胞的放疗诱导凋亡。另外, 有学者^[20-22]报道, 早期生长反应因子 1 (early growth response-1, Egr-1) 基因启动子区含有 6 个高度保守的 CC(A+T)₆ GG 模体 (motif), 可感受电离辐射产生的氧自由基的刺激而诱导基因的表达。利用 Egr-1 基因启动子的这一特性与相应的目的基因构建为目的基因表达调控系统可能成为一条有效的途径。我们可以把 bax、p53、TNF- α 等促凋亡基因制成目的基因与 Egr-1 连接起来, 转染到癌细胞内, 通过放疗诱导促凋亡基因表达来提高凋亡指数。

除了通过提高放疗诱导凋亡以达到提高肿瘤控制率, 还有一些文献报道通过降低放疗诱导凋亡以达到减轻正常组织的放射性损伤。Vorotnikova E 等^[23]报道, 视黄醛可以减轻由于放疗诱导凋亡所致毛细血管内皮细胞的损伤, 值得关注。

综上所述, 放疗诱导凋亡现象已被人们所认识, 我们可望获得多种方法来促进放疗诱导凋亡以提高肿瘤放疗的控制率、降低正常组织损伤。

参 考 文 献

- Gault N, Poncy JL, Lefaix JL, et al. Apoptose radio-induite: une nouvelle approche par microperctroscopie infrarouge[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2004, 82(1): 38-48.
- Stapper J, Struschke M, Sak A, et al. Radition-induced apoptosis in human sarcoma and glioma cell lines[J]. Int J Cancer, 1995, 62: 58-66.
- Guchelaar HJ, Vermes A, Meerwaldt JH. Radiation-induced xerostomia: pathophysiology, clinical course and supportive treatment[J]. Support Care Cancer, 1997, 5(4): 281-288.
- Holgersson A, Jernberg AR, Persson LM, et al. Low and high LET radiation apoptosis in MO59J and MO59K cells[J]. Int J Radiat Biol, 2003, 79(8): 611-621.
- Radford IR, Murphy TK, Radley JM, et al. Radiation response of mouse lymphoid and myeloid cell lines. Part2: apoptotic death is shown by all lines examined[J]. Int J Radiat Biol, 1994, 65: 217-222.
- Cerman J, Cap J, Marekova M, et al. The role of apoptosis in pituitary adenomas in the field of conventionally used therapeutic approaches[J]. Ann NY Acad Sci, 2003, 1010: 520-524.
- Schmitz A, Bayer J, Dechamps N, et al. Intrinsic susceptibility to radiation-induced apoptosis of human lymphocyte subpopulations[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 57(3): 769-778.
- Kizilian-Martel N, Wilkins RC, Mclean JR, et al. Prediction of radiosensitivity by measurement of X-ray induced apoptosis in human blood using the comet assay[J]. Anticancer Res, 2003, 23 (5A): 3847-3854.
- Li YQ, Wong CS. Radiation-induced apoptosis in the rat spinal cord: lack of equal effect per fraction[J]. Int J Radiat Biol, 1997, 71(4): 413-420.
- Shinohara C, Gobbelt GT, Lamborn KR, et al. Apoptosis in the subependyma of young adult rats after single and fractionated doses of X-ray[J]. Cancer Res, 1997, 57(13): 2694-2702.
- Cuisinier O, Serduc R, Lavieille JP, et al. Chronic hypoxia protects against gamma-irradiation -induced apoptosis by inducing bcl-2 up-regulation and inhibiting mitochondrial translocation and conformational change of bax protein[J]. Int J Oncol, 2003, 23(4): 1033-1041.
- Lyng H, Sundfor K, Rofstad EK. Change in tumor oxygen tension during radiotherapy of uterine cervical cancer: relationships to change in vascular density, cell density, and frequency of mitosis and apoptosis [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 46(4): 935-946.
- Zhang M, Boyer M, Rivory L, et al. Radiosensitization of uinorolbine and gemcitabine in NCI-H460 non-small-cell lung cancer cell[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 58(2): 353-360.
- Chendil D, Rangn RS. Curcumin confers radiosensitizing effect cancer cell line PC-3[J]. Oncogene, 2004, 23(8): 1599-1607.
- Baatout S, Derradji LT, Jacquet P, et al. Effect of curcuma on radiation-induced apoptosis in human cancer cells[J]. Int J Oncol, 2004, 24(2): 321-329.
- Ogawa Y, Takahashi T, Kobayashi T, et al. Apoptotic-resistance of the human osteosarcoma cell line HS-OS-1 to irradiation is converted to apoptotic-susceptibility by hydrogen peroxide: a potent role of hydrogen peroxide as a new radiosensitizer[J]. Int J Mol Med, 2003, 12(6): 845-850.
- Fritz G, Brachetti C, Kaina B. Lovastatin causes sensitization of Hela cells to ionizing radiation-induced apoptosis by the abrogation of G2 blockage[J]. Int J Radiat Biol, 2003, 79(8): 601-610.
- Sak A, Warm R, Elo R, et al. Increase radiation-induced apoptosis and altered cell cycle progression of human lung cancer line by antisense oligodeoxynucleotides targeting p53 and p21 (WAF1/CZP1) [J]. Cancer Gene Ther, 2003, 10(12): 926-934.
- Maclean KH, Keller VB, Rodriguez-Galindo C, et al. C-myc augments gamma irradiation-induced apoptosis by suppressing Bcl-XL [J]. Mol Cell Biol, 2003, 23(20): 7256-7270.
- Ahmed MM. Regulation of radiation-induced apoptosis by early growth response-1 gene in solid tumors[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2004, 4(1): 43-52.
- Gupta VK, Park JO, Jaskowiak NT, et al. Combined gene therapy and ionizing radiation is a novel approach to treat human esophageal adenocarcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2002, 9(5): 500-504.
- Kufe D, Weichselbaum R. Radiation therapy: activation for gene transcription and the development of genetic radiotherapy-therapeutic strategies in oncology[J]. Cancer Biol Ther, 2003, 2(4): 326-329.
- Vorotnikova E, Tries M, Brauhut S, et al. Retinoids and TIMP1 prevent radiation-induced apoptosis of capillary endothelial cells[J]. Radiat Res, 2004, 161(2): 174-184.