

# 辐射致癌的分子机理研究进展

季守平 综述 章扬培 审校

军事医学科学院放射医学研究所 北京 100850

辐射可以致癌,但人们对辐射致癌的分子机理认识有限。近年来,随着分子生物学技术的发展和新的研究模型的建立,在辐射致癌分子机理研究上取得一些进展。本文讨论辐射在致癌三个阶段:启动期(initiation)、促癌期(promotion)和进展期(progression)作用的分子机理及DNA修复、免疫监视等内外因素在辐射致癌各期的作用。

## 1. 辐射致突在启动期的作用

遗传突变是启动肿瘤形成的主要原因。辐射所致的原癌基因突变在肿瘤启动期起重要作用。在辐射诱导的鼠淋巴瘤形成过程中,N-ras、K-ras的突变都发生在致癌的早期,它们的点突变能引起细胞异常增殖,这是导致肿瘤形成的原因。研究还发现 $\gamma$ 射线和中子诱导的K-ras的突变位点不同,说明射线的物理性质可能影响突变位点<sup>(1)</sup>。2号染色体(ch2)的重排是辐射所致急性髓样白血病(AML)的结构特点。研究发现,照射后仅五天,异常增殖的造血细胞内就出现ch2的重排,而且断裂可能就发生在染色体特异的辐射敏感位点上。在一些AML中,ch2的重排能引起同盒基因(homobox gene)Hox4.1的缺失和IL-1 $\beta$ 的激活<sup>(2)</sup>,这很可能是启动的原因。而在辐射诱导的鼠胸腺淋巴瘤中,在成瘤早期出现了染色体1:5易位。

辐射所致抑癌基因的失活也可能是肿瘤的成因。由于抑癌基因是显性的,一般来说只有两个等位基因都突变才能导致异常的细胞增殖,然而,对家族性肿瘤,如视网膜母细胞瘤,在合子形成前抑癌基因已发生一个等位基因的突变,只要第二点再发生一次突变

即可启动成瘤,而且易并发由治疗引起的骨肉瘤。在某些散发性肿瘤中,存在着基因组印迹(genomic imprinting)效应,如RB基因突变引起的骨肉瘤中<sup>(3,4)</sup>,只要父源的低甲基化(高活性)的等位基因发生突变,抑制蛋白产物就会急剧下降,导致异常增殖。细胞经多代增殖之后,母源性低活性等位基因容易自发丢失,就更增加了恶变的可能,可见抑制基因单个等位点的变化也可能导致肿瘤形成。

## 2. 辐射在促癌期的作用

通过对各类促癌剂的研究,发现促癌剂主要是通过蛋白激酶C(PKC)途径起作用的。现在已知PKC能激活c-myc、c-fos和c-jun等,使细胞生长控制失调,而在促癌的第二阶段——促进细胞增殖过程起作用,从而利于肿瘤的进展。

辐射是致癌剂,同时,辐射还可以是促癌剂,因而辐射是一类完全致癌剂。研究证明,低剂量的辐射能提高细胞的PKC水平<sup>(5)</sup>。而Donnis等发现x线能够激活PKC,进而对细胞内信号转导过程起干扰作用<sup>(6)</sup>。紫外线根据其波长长短可以分成两组:UVB组(波长290-320nm)和UVA组(波长320-400nm)。UVB组有致癌作用,而UVA组有促癌作用。研究发现UVA组和佛波酯类化学促癌剂TPA一样能增加PKC水平并增加甘油二酯(DG)的浓度<sup>(7)</sup>,进而起促癌作用。由此可见PKC激活很可能是辐射促癌的共同途径。

许多促癌剂能产生自由基,辐射过程可形成各种形式的自由基,这也是对辐射促癌

的一种解释。

### 3. 辐射致突在恶变期的作用

进入恶变期，肿瘤具有高度的异质性，主要表现在分裂自主无限增殖、转移和侵袭性等恶性特征。肿瘤越恶变、侵袭性越强，

则染色体变化程度越大。辐射所致的染色体变化是辐射引起肿瘤进展的主要原因。下表列出其中一些染色体变化对肿瘤恶变的作用。

肿 瘤	染色体变化	基因变化	对恶性表型的作用
慢性髓样白血病 <sup>(8)</sup>	t9:22	bcr/abl基因融合	分裂素样刺激
淋巴瘤泡瘤 <sup>(8)</sup>	t14:18	bcl-2与Ig的H链合并	阻止细胞正常死亡
急性淋巴细胞白血病 <sup>(9)</sup>	t8:14	c-myc激活	增殖刺激
黑色素瘤 <sup>(9)</sup>	ch7三体	c-erbB剂量?	·?
神经母细胞瘤 <sup>(9)</sup>	小部分染色体重复	N-myc扩增	与肿瘤侵袭性有关
骨肉瘤 <sup>(10)</sup>	ch15有病毒插入	N-myc扩增 Mulvi-1前病毒位点扩增	与肿瘤侵袭有关

辐射能促进肿瘤的转移，小鼠骨髓经30Gy的局部照射后，外源黑色素瘤细胞易在其中形成肿瘤灶并转移到骨骼系统<sup>(11)</sup>。正常细胞能产生组织纤维蛋白溶酶原激活剂(t-PA)，但水平低，能被调节。它的表达能使宿主组织屏障蛋白水解，利于细胞转移。用x线照射黑色素瘤细胞能使其t-PA的mRNA转录水平剧增加50倍以上<sup>(12)</sup>，而UV也有类似作用，说明辐射可以刺激蛋白水解酶的产生，从而促进肿瘤的转移。

最近，还发现肿瘤的转移抑制基因<sup>(13)</sup>如nm23、WDM1和WDM2，并获得它们的cDNA克隆。转移抑制基因的失活将促进肿瘤的转移。虽然，尚未得到辐射引起转移抑制基因失活的证据，但对这个问题的深入研究将有助于阐明辐射致癌的机理。

### 4. DNA损伤修复对辐射致癌的影响

综上所述，遗传突变是肿瘤启动和进展的基础。辐射主要引起DNA大片段损伤，也会引起点突变。DNA损伤是不均一的，有损伤的“热点”。基因内存在着大量非编码顺序，其中一些顺序的突变对致癌无显著影响。而其他顺序，特别是影响癌基因和抑癌基因活性的顺序的突变则可能在启动和进展期起作用。DNA修复能防止突变的发生，降低辐射致癌效应，而修复缺陷则增加了突

变的形成，从而增加了成瘤的可能性。如毛细血管扩张共济失调症(A-T)患者的细胞对辐射所造成的DNA双链断裂错误修复，造成断裂点周围的DNA缺失或重排，进而引起白血病、淋巴瘤和乳腺癌。着色性干皮病(XP)患者的DNA切除修复功能缺陷，不能有效清除嘧啶二聚体，紫外辐射后易患皮肤癌。可见DNA修复功能对辐射致癌有影响。

### 5. 免疫机理对辐射致癌的影响

流行病学研究显示免疫缺陷病人易感肿瘤，如免疫缺陷的A-T和XP病人易患网状内皮细胞增生瘤和皮肤癌。说明免疫机理对辐射致癌有抑制作用。

T细胞介导的免疫反应在消除肿瘤细胞时起很大的作用，但需要肿瘤能产生较强的抗原性，而辐射所致的遗传和表型变化所产生的免疫原性却很低，显然T细胞对这类肿瘤的消灭能力是很差的。相反自然杀伤细胞NK对肿瘤的抗原性要求不高，只要膜表面发生变化，前瘤细胞即可被消灭。现在已发现NK细胞对辐射后的造血细胞有选择性抑制作用，防止前瘤细胞的代谢和增殖<sup>(14)</sup>。而其他研究发现恶性淋巴瘤、乳腺癌和白血病患者NK细胞活性与肿瘤恶性程度呈负相关。这可被用于判断肿瘤的发生、发展、

转移情况和预后。

肿瘤发展到一定程度就能逃避免疫监视。在UV诱导的鼠C3H肿瘤中，TGF- $\beta_1$ 的cDNA的导入能阻止细胞毒性T淋巴细胞的免疫应答，说明TGF- $\beta_1$ 的产生可能有逃避免疫监视的作用<sup>(15)</sup>。此外TGF- $\beta_1$ 能刺激乳腺癌的侵袭和转移，影响肿瘤的恶性发展<sup>(16)</sup>。研究还发现UV能诱导产生T细胞抑制因子、抑制免疫机能，促进肿瘤发展。

### 6. 其他因素对辐射致癌的影响

环境和饮食中的化学促癌剂对各种因素引起的肿瘤形成都有促进作用。而饮食中所含的化学促癌剂对辐射致癌有促进作用。Leudwik等<sup>(17)</sup>用1.5Gy的 $\gamma$ 线多次照射大鼠，用完全的食物喂养，雌雄鼠的成瘤率分别是89%和45%，而给无促癌物的限定食物，则分别只有23%和7%的鼠成瘤。这更证明饮食对促癌作用的重要性。

病毒在辐射致癌过程中有重要作用。Peter等<sup>(18)</sup>发现腺病毒12型和SV40能使x线暴露后的表皮角质细胞转化成恶性肿瘤，而单因素不成瘤、说明辐射致癌的多阶段性，也说明病毒在辐射致癌中的作用。研究辐射诱导的胸腺淋巴瘤时，发现原发瘤的无细胞浸出液能形成白血病，并随着肿瘤进展而加强。推测病毒参与致癌的进展期，最近已证实前病毒可以整合到淋巴瘤细胞基因组的特定部位当中<sup>(10)</sup>，但这个部位涉及哪些基因，有待进一步探讨。

通过对PKC途径的研究，发现大量的抗促癌剂或抗致癌剂。主要为蛋白酶抑制剂。其中，鞘氨醇类物质能抑制PMA对 $\gamma$ 线诱导的细胞的促癌作用<sup>(18)</sup>，主要是通过抑制PKC途径实现。此外抗痛素、抑凝乳蛋白酶、多磷酸肌醇、淋巴毒素等等对辐射致癌的促癌剂都有抑制作用。

### 7. 结束语

辐射致癌机理研究起步较晚，现在受到很大的重视。1991年春，国际原子能机构

(IAEA)组织专家讨论了辐射致癌的机理。在启动期主要阐明原癌基因的激活的作用；在促癌期主要阐明PKC途径和自由基形成的促癌作用；在进展期主要证明染色体结构变化对肿瘤恶性进展的作用。总的来说这些认识仍很肤浅，待研究的问题很多。随着现在分子生物学技术的发展，新的实验动物模型的建立，深入研究癌基因和抑癌基因及其它肿瘤相关基因的作用机理将为研究辐射致癌提供广阔的前景，可望不久的将来有重大的进展。

### 参 考 文 献

1. Sloan, SR et al. Neutron radiation can activate K-ras via a point mutation in codon 146 and induces a different spectrum of ras mutation than does gamma radiation. *Mol Cell Biol* 1990; 10: 409
2. Silver A, et al. Interleukin-1 $\beta$  gene deregulation associated with chromosomal rearrangement: A candidate initiating event for murine radiation-myeloid leukemogenesis. *Mol Carcinogenesis* 1989; 2: 226
3. Reik W. Genomic imprinting and genetic disorder in man. *Trend Genet* 1989; 5: 331
4. Toguchida J et al. Preferential mutation of paternally derived RB as the initial event in sporadic osteosarcoma. *Nature* 1989; 338: 156
5. Woloschak GE, et al. Regulation of PKC by ionizing radiation. *Cancer Res* 1990; 50: 393
6. Dennis E, et al. PKC mediates X-ray inducibility of nuclear signal transducers EGB1 and JUN. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 2156
7. Mary SM, et al. Longwave Ultraviolet radiation and promotion of skin carcinoma. *Cancer Cells* 1991; 3: 8
8. Nowell PC, et al. Cytogenetics of tumour progression. *Cancer* 1990; 65: 2172
9. Heim S, et al. Primary chromosome abnormalities in human neoplasia. *Adv Cancer*

- Res 1989; 52:2
10. Janowski M, et al. The molecular biology of radiation-induced carcinogenesis: thymic lymphoma, myeloid leukaemia and osteosarcoma. *Int J Radiat Biol* 1990; 57: 677
  11. Arguelli F, et al. Regional radiation results in a systemic increase in susceptibility to experiment bone metastasis. *Cancer Res (supplement)*1991; 32: 73
  12. Boothman DA, et al. Induction of tissue t-PA by ionizing radiation in human melanoma cell. *Cancer Res (supplement)*1991; 32: 74
  13. Nicolson GL. Gene expression, cellular diversification and tumour progression to the metastatic phenotype. *BioEssays* 1991; 13: 337
  14. Pantel K, et al. Inhibition of haemopoietic recovery from radiation-induced myelosuppression by natural killer cells. *Radiat Res* 1990; 122: 168
  15. Guillermo TA, et al. A highly immunogenic tumor transfected with a murine TGF- $\beta$ 1 cDNA escapes immune surveillance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 1468
  16. Danny RW, et al. TGF- $\beta$ 1 stimulate mammary adenocarcinoma cell invasion and metastatic potential. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 7678
  17. Ludwik G, et al. Prevention of spontaneous and radiation-induced tumors in rats by reduction of food intake. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 6759
  18. Carmia B, et al. Long-chain (sphingoid) bases inhibit multistage carcinogenesis in mouse C3H10T $\frac{1}{2}$  cells treated with radiation and phorbol 12-myristate 13 acetate (PMA). *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 15953
  19. Peter T, et al. Neoplastic transformation of immortalized epidermal keratinocytes by ionizing radiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 1174

(上接第59页)

学物质也可以和蛋白质形成加合物。带有加合物的DNA修复酶可能会影响DNA损伤修复的效率。本结果提示,暴露于其它诱变剂/致癌剂环境中的吸烟者比暴露于相同环境中的非吸烟者较易产生一些严重的健康问

题。总之,本研究对香烟雾的遗传毒理效应提出了新的见解,对理解和降低吸烟对健康造成的不良影响提供了非常有用的信息。

原载 *Mutation Research* 1991; 260: 137.

董艳摘译 郭光明审

### 中国科协召开四届二次全委会

1992年3月24日至26日,在北京友谊宾馆召开了中国科协四届二次全委会。中国科协主席朱光亚在开幕式讲话中,提出了中国科协所属学术团体在今后十年中所肩负的任务,并指出1992年中国科协要做的三件事:大中型企业技术改造的咨询;科技兴农;培养青年科技工作者。国家科委李绪鄂副主任到会作了重要讲话,充分肯定了中国科协对国家科技发展所起的作用,再次强调了科技是第一生产力,要充分发挥学会、协会、研究会和科协在国民经济发展中的作用,国家政府部门要为广大科技工作者施展才智创造必要的条件,科学家们要为科技转化为生产力作出贡献。中国科协名誉主席钱学森在闭幕式上也作了重要讲话。会议期间,中国科协会同国家各部委有关部门召开了如何搞好学会工作的座谈会。

(蒋左庶)