

## 会议报道

## 抗肿瘤发生与辐射防护研究现状

罗祖玉

(复旦大学生物学系, 上海)

1987年3月8~12日在美国 Gaithersburg 召开了第二届国际抗肿瘤发生及辐射防护会议。发起单位是美国国家标准局(National Bureau of Standard, NBS), 环境保护机构(Enviromental Protection Agency), 国立癌症研究所(National Cancer Institute)以及国家辐射防护委员会(National Council for Radiation Protection)。

会议旨在交流肿瘤预防的机理研究, 以及在分子生物学及自由基化学进展基础上的肿瘤治疗情况, 共分八大部分。每一部分由三到六位学者口头发言、讨论以及相应的科学墙报所组成。本文选择一些有兴趣的内容作下述介绍。

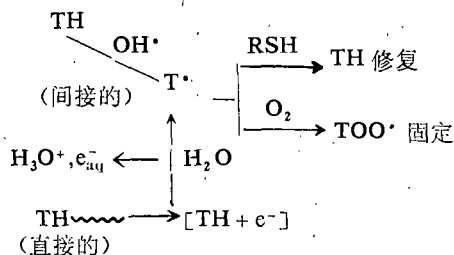
## 自由基捕获、辐射防护及抗肿瘤发生的动力学及机理

## 1. 自由基在化学致癌中的重要地位

很多原致癌剂借助于  $P_{450}$  酶系统、PGS 系统通过单电子转移氧化为致癌剂, 包含有转移能力的自由基。这两种酶系统的正常代谢活动可以导致原致癌剂氧化为致癌剂。因而, 抗氧化剂的加入可以阻断这一过程。加之, 正常呼吸时产生的自由基可引起 DNA 损伤, 从而触发 DNA 修复, 有时由于发生错误修复而致癌。

从本质上分析, 辐射损伤是氧化性的, 所以加入抗氧化剂(硫醇等)提供氢原子而使损伤得以修复。但是, 有的生物分子不能被氢原子所修复。 $OH\cdot$  加在 C—6 嘧啶上产生 C—5 自由基, 氢原子的提供反而使氧化性损伤固定下来。

## 2. 抗氧化剂与辐射损伤的自由基作用模式



T· 在该模式中占中心地位。

但是也有人认为辐射使核酸中的嘧啶形成自由基, H原子的供给不一定能使它修复, 而是使损伤固定。当电子或H原子供给核酸的糖磷酸脂骨架上的碳自由基, 由于立体异构体化使损伤固定。所以, 抗氧化剂(H原子或电子供体)是否会促进这一过程也值得探讨。

## 3. 抗氧化物机理研究

完全的致癌剂(具始发及促进双重作用)可使肝细胞的过氧化物酶体增殖, 细胞内过氧化氢及其它活性氧增加而造成氧化性重压。廿烷酸类过多可以引起许多重要的病理生理事件。

它可以使过氧化氢在细胞内形成以及细胞外含量增加, 而使细胞内外过氧化氢含量增加的诸影响因素干预疾病的过程。(J. Free Radicals in Biol. Med. 1, 97-101, 1985)。



活化物质的捕获剂。

富含氧的细胞不受外源硫醇的防护,在辐射生物学上缺氧的细胞也不受防护,而处于中间氧张(刚超过放射生物学的K值)的细胞则受到防护。可以获得一条三相存活曲线:①低剂量时(富含氧)防护作用微弱;②中等剂量时(近K值)防护作用最佳;及③高剂量时(如果乏氧细胞存在)无防护作用。

WR<sub>2721</sub> 仍是受人瞩目的抗放药物。它在进入细胞前需要去磷酸化,是组织依存性的。取决于下列三点:①内源性敏化剂(氧)与防护剂(GSH)的浓度;②药代动力学;及③产生组织机能障碍所需杀死细胞的比值。

WR<sub>2721</sub> 的摄取决定于局部的去磷酸化作用,肿瘤内皮细胞的碱性磷酸酶活性很低,这点也许可以阐明为什么肿瘤摄入 WR<sub>2721</sub> 低于正常组织。

另外要指出的是,虽然高剂量时 WR<sub>2721</sub> 有防护效果,但有毒性。于是采用照前给予小剂量 WR<sub>2721</sub>,照后补给葡聚糖的方案,由于后者可以加速重要细胞群的再增殖,使存活率、集落形成单位 E-CFU 及脾重均增加。

## 2. 氧合、贫血及放疗

肿瘤氧合作用的降低与临床贫血可以影响放疗效果。如苯肼等有些扩血管药物由于改变组织血流,可以使肿瘤内氧合作用严重缺乏。它们既增加生物还原药物的作用,又增加辐射增敏剂的效果。

## 膜效应与脂肪过氧化作用

### 1. 过氧自由基ROO·

活体内脂肪与分子氧起反应,而磷脂是脂肪过氧化作用时的天然靶,产生脂质过氧自由基 ROO·。BP-7,8-diol 在 ROO· 作用下生成致癌的二羟醇环氧化物,人们可以利用 BP-7,8-diol 的环氧化作用探查靶细胞内形成的 ROO·。这可能在抗癌研究中有它的重要性。13-顺-视黄酸可以抑制大戟二萜酯的促瘤作用,也是 ROO· 的有效清除剂,与 ROO· 作用后,它生成5,6-环氧-13-顺-视黄酸。

不饱和脂肪酸氧化后形成脂肪酸的过氧化物。常吃高脂类食物会使结肠癌的发生增加。

### 2. 自由基与促瘤作用

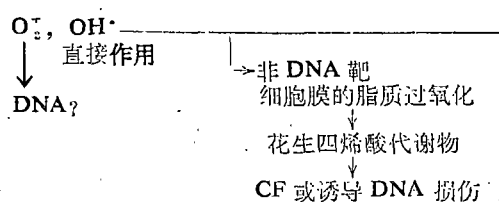
凡有产生自由基潜力的化合物(如有机过氧化物)是促瘤剂。有些促瘤剂刺激内源物质生成活性氧。活性氧的作用与促瘤剂相似。促瘤剂调节抗氧化防护系统。自由基的清除剂与去毒剂抑制促瘤作用。

大戟二萜酯(phorbol esters)由于产生 O<sub>2</sub><sup>·-</sup> 而有促瘤作用。抗蛋白酶及其它促瘤抑制剂可以抑制大戟二萜酯所产生的自由基。由于该类自由基在吞噬细胞中产生,所以,利用巨噬细胞系统可以确定促瘤剂、抗促瘤剂以及促瘤作用机理,氮兰四唑在超氧歧化酶参预下与 O<sub>2</sub><sup>·-</sup> 作用在细胞浆内形成兰色的沉淀。

### 3. 慢性炎症与致癌

人们把致分裂因子(clastogenic factors, CF)看作是慢性炎症与致癌之间的连接物。CF 小于 10,000 道尔顿,是辐射间接效应产生的。

CF 在慢性炎症、遗传病(AT,BS)时也产生。因为 O<sub>2</sub><sup>·-</sup> 参予 CF 的生成,膜的脂质过氧化作用



始发更多的 CF, 从而自动维持甚至自动扩大了这一过程。

## 抗 促 瘤 作 用

### 1. 多步骤的致癌过程

致癌过程包括始发(Initiation)促瘤(Promotion)及进展(Progression)三个阶段。始发指 DNA 损伤到遗传学改变; 促瘤指被始发细胞克隆表达而形成良性瘤; 进展则指良性瘤转恶性(生长更迅速、浸润性及转移)。由遗传不稳定性成为宏观的细胞遗传学变化。可以说, 凡加速此过程为致癌, 而抑制此过程为抗癌。

### 2. 自由基与皮肤肿瘤进展

只有 GSH 可有效地作为自由基捕获剂以降低癌肿发生率。自由基诱导拟突变事件从而形成新的、恶性程度更高的细胞群体。它们也是坏死剂, 将细胞群的一部分细胞杀死而引起再生反应, 最后形成对自由基进攻更有抗性的细胞群。凡自由基增加, 恶性程度增加, 自由基减少, 则肿瘤进展受阻抑。

### 3. 生长阻抑与自我分泌的生长调节

转化生长因子 TGF $\beta$  是一种多肽, 25 KD, 它抑制某些生长相关基因(包括 C-myc 与 KC)表达的生长因素。对成纤维细胞起自我分泌的刺激作用, 当上皮细胞丧失了对 TGF $\beta$  自我分泌抑制剂的效应时, 由于增殖能力的增长, 转化表型出现。

TGF $\beta$  与炎症、修复与致癌有关。由于它刺激成纤维细胞, 使 fibronectin、胶原 I、III、V 增加, 蛋白酶抑制剂增加, 蛋白酶下降, 从而基质蛋白积累。所以 TGF $\beta$  促进愈合, 但也形成肿瘤基质。在后一种情况下, 设想以多肽拮抗剂或专一性的封闭抗体去对付。

### 4. 高温是一种潜在性抗促瘤剂

促瘤反应有两个阶段: 参加第一阶段的 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、O<sub>2</sub><sup>-</sup> 等氧化物以及参加第二阶段的增生剂 mezerein 所致的促瘤反应均可被高温所阻断。

促瘤剂可使蛋白酶活性增加, 蛋白质分解抑制剂(即抗肿瘤剂)可以阻断这一过程。但是, 高温并不降低它的活性, 所以蛋白酶活性抑制并不等于热的抗促瘤作用, 有可能蛋白质合成的暂时抑制参预所观察到的肿瘤发生的抑制。

## 肿瘤发生中的遗传学变化

### 1. 化学致癌剂活化癌基因

ras 基因是始发致癌剂突变作用的靶。亚硝甲基脒 NMU 使 G 转换为 A, 大鼠乳腺癌的 H-ras 参予其中。NMU 可以激活多种癌基因(neu、K-ras、H-ras, oncR<sub>3</sub>)。DMBA 不能使 G $\rightarrow$ A。

### 2. 致癌基因与抑癌基因

人 11 号染色体转入人癌细胞, 其肿瘤表达可以受到控制, 说明它包含肿瘤抑制基因, 使形成肿瘤的活性受阻抑。

人角质细胞可以有效地被质粒转染。受活化的致癌基因 H-ras 的多点正合对于转为恶性生长的行为显然是必要的。

原癌基因(ras, raf, myc)的合作在肺癌细胞中是重要的。肺癌细胞可以产生它们自身的生长因素并以“自我分泌”形式作用。促胃酸激素释放肽 GRP(Gastrin Release Peptide)可以作, 为小细胞肺癌的致癌基因。一种抗 GRP 的单克隆抗体已在病人中试用。

### 3. 致癌与抗致癌的病毒

寄主细胞的基因由于病毒基因的活化而发生癌变。HSV 作用于寄主细胞 DNA 而发生基因重新排列。以病毒编码的 DNA 多聚酶是一种关键酶。

HSV 或理化致癌剂使细胞发生癌变,而非自主性细小病毒可以阻断这一过程。以致癌剂处理细小病毒感染过的细胞,病毒 DNA 扩增,细胞被杀死率增加,证明细小病毒有抗癌作用。

我们实验室以细小病毒 H-1 对人肿瘤细胞的裂解效应观察也证实了这一点(中国科学 B 辑, 4 期, pp. 403—413, 1987)

### 4. 作为抗癌剂的蛋白酶抑制剂

抗癌剂包括蛋白酶抑制剂及抗氧化剂(Vit. E, DMSO)。前者不可逆地抑制转化过程,使细胞逆转为“未受始发”状态。它们抑制肿瘤发生、C-myc 基因的表达以及一种蛋白分解活力(Boc-Val-Pro-Arg-MCA 水解活力)。

BBI 是从豆类提纯的蛋白酶抑制剂,它可以阻止:①二甲基胍诱导的小鼠结肠癌;②7,12-DMBA 诱导的仓鼠口腔癌以及③3-甲基胆蒽诱导的小鼠肺部肿瘤。实验证明转化的 10 T 1/2 比正常细胞的类糜蛋白酶活性高出两倍,转化细胞有五种类糜蛋白酶,只有两种受 BBI 抑制。后者与膜相联。BBI 有抗肿瘤发生的作用。可能包含由受体介导的细胞内饮作用。由于篇幅,不再一一详述了。

## 一点感想

此次会议的规模属中型,参加者 200 余人,人员水准较高,来自美国的占多数,英、德、法、瑞典等也有参加,极个别来自中国与日本。会议重点在于抗肿瘤发生与辐射防护的机理探讨。

我国肿瘤防治的队伍不小,研究机理的也有一些。近年来,较多地集中于致癌基因的确认及其产物的研究上,这当然是很必要的,但是对其它方面的研究有些忽视。我感到多学科专家协作在解决肿瘤发生及抗肿瘤发生问题上也是十分必要的。建议以几家主要的肿瘤研究所及肿瘤医院为主体,把生物物理学、生物化学、细胞生物学、分子生物学、辐射化学等结合在一起,共同研究,乃是加速此领域工作的关键所在。

## ADVANCE IN CARCINOGENESIS AND RADIATION PROTECTION

Luo Zuyu

(Fudan University, Shanghai, China)

**ABSTRACT** The 2nd conference on anticarcinogenesis and radiation protection was introduced in this paper. It consists of five parts. The contents focus on oxidative stress and molecular damage caused by radiation and chemical pro-oxidative and this role in carcinogenesis; and on mechanisms of deregulation of the expression of oncogenes and some other genes in carcinogenic initiation and promotion.

**KEY WORDS** Free radical scavenger; Chemical modifiers; Carcinogenesis and anti-carcinogenesis; Lipid peroxidation and antioxidants; Antipromotion

(稿件收到日期: 1987 年 8 月 5 日)