

# 电离辐射和一氧化氮相关性研究进展

楚瑞雪<sup>1</sup>, 张阳东<sup>2</sup>

中图分类号: TL72 R811.5 文献标识码: A 文章编号: 1004-714X(2005)02-0154-01

电离辐射(IR)是一种有足够能量使电子离开原子,引起被作用物质电离的辐射。辐射的主要产物是各种射线。生物分子损伤是一切辐射生物效应的物质基础。自由基是指分子、原子或基团中有未配对电子的一类物质。生物分子损伤与自由基生成密切相关。现就电离辐射与一氧化氮(NO)自由基的相关研究综述如下。

## 1 电离辐射的生物学效应

电离辐射可分为电磁辐射和粒子辐射。电离辐射的特点是在被作用物质局部释放很大的能量,从而使被作用物质发生电离和激发。基因组 DNA 和细胞膜是辐射的靶分子。作为辐射的重要靶分子, DNA 在电离时极易发生结构的改变,它们在细胞的突变及癌变机制中有重要作用。与细胞老化和死亡也有紧密关系。电离辐射可使各种真核细胞分裂延迟,出现 G1 和 G2 期阻滞, S 期蓄积和巨细胞形成。明显的 G2 期阻滞在辐射较小剂量(2Gy)时即可出现<sup>[1]</sup>。G1 期阻滞在辐射后是否出现视细胞内 P53 情况而定。一般认为只有表达野生型 P53 基因的细胞辐射后才有 G1 期阻滞的发生, P53 基因有突变或缺失时则无<sup>[2]</sup>。电离辐射可引起自由基的生成。自由基的生成是电离辐射诱发化学键断裂等生物化学过程和细胞组织器官系统直到整体发生病变的生物学阶段的重要原因。

## 2 NO 的生物代谢及生理功能

NO 是生物体内一种极不稳定、很快被氧化成硝酸盐或亚硝酸盐的结构简单、具有氧化还原特性的氮氧自由基。机体以 L-精氨酸和活性氧为底物在一氧化氮合酶(NOS)的作用下产生 NO。NO 生物合成的调节可通过对底物、辅助因子、产物、催化反应的酶进行选择干预。一般认为 NOS 才是生成内源性 NO 的最主要限速物质。目前发现 NOS 主要有 3 型<sup>[3]</sup>, 第 1 型为神经型 NOS(nNOS), 主要存在于神经组织中; 第 2 型为诱导型 NOS(iNOS), 主要存在于巨噬细胞、中性粒细胞等的胞浆内; 第 3 型为内皮型 NOS(eNOS), 主要存在于内皮细胞。其中 nNOS 和 eNOS 正常情况下存在于细胞内, 称为结构型 NOS(cNOS), 其活性与  $\text{Ca}^{2+}$  和(或)钙调素有关, 又称钙离子依赖型; iNOS 通常中炎症等情况下诱生, 不依赖于钙离子和(或)钙调素的改变。cNOS 通常情况下合成 NO 的量少, 主要参与机体正常生理功能的维持。iNOS 可由炎症刺激等作用而诱生大量的 NO, 主要参与机体的病理生理过程。生物体内产生的 NO 是一种无色、微溶于水、脂溶性较强的气体分子, 在生物体内可以自由地通过生物膜, 作为一种重要的生物活性分子, NO 参与体内一系列生理和病理条件下的生物过程: 调节循环、神经、免疫等一系列生理活动, 如血管扩张、血管通透性、血小板粘附和聚集、神经信号传递、宿主防御反应等, 同时也参与包括肿瘤在内的病理过程。

## 3 电离辐射诱导 NO 的产生

实验证明电离辐射可以通过增加 NOS 的活性而诱导 NO 的产生<sup>[4-5]</sup>。Clarencon D 等<sup>[6]</sup>通过腹主动脉探测 NO 电信号发现,  $\gamma$  射线 15Gy 照射后 12min 电信号增高 13%, 照射后 130min 缓慢增高 18%。而经胸腔穿刺取血检测 NO 电信号, 15 Gy 照射后 15 min 增高 17%, 照射后 24 h 增高 25.6%, 照射后 3 d 则降低 7%, 照射后 4 d 则降低 18%。实验结果提示,  $\gamma$  射线照射所致 NO 变化, 照射早期(5 min)增加可能由于 cNOS 表达增加所致, 中期(24 h)增加可能与 iNOS 表达增强有关, 而后期(2 d) NO 进行性降低, 可能与受照射动物死亡前衰竭有关。Hirakawa M 等<sup>[7]</sup>在实验中也发现, 用 X 射线照射胎牛动脉内皮细胞(BAEC), 60Gy 时 BAEC 的 eNOS 表达未见明显变化, 而 2 Gy 照射时 BAEC 的 iNOS 表达即明显增强, 表明 X 射线照射胎牛动脉内皮细胞产生 NO 主要是通过增加 iNOS 的表达诱导产生。

## 4 NO 可提高细胞的辐射敏感性

DNA 是电离辐射作用的靶分子, 在细胞辐射损伤中起重要作用。电离辐射可通过碱基改变、DNA 链断裂、DNA 交联使 DNA 损伤, 或使 DNA 合成抑制、分解增强。机体各类细胞对辐射的敏感性并不一致。NO 可提高细胞的辐射敏感性, 而 NO 的清除剂氧化血红蛋白及 iNOS 的抑制剂则可以中和 NO 的这种功能<sup>[8]</sup>。NO 引起细胞的辐射敏感性受 IFN- $\gamma$  和 LPS 的影响<sup>[9]</sup>。单纯照射 0.5~50 Gy 巨噬细胞不诱导产生 NO, 照后 24 h 给予 IFN- $\gamma$  或 LPS 可增加 NO 产生, 并呈剂量依赖关系, iNOS 也相应平行增加; 照前应用 TNF- $\alpha$  抗体, 可阻止 TNF- $\alpha$  诱导 NO, 说明 TNF- $\alpha$  在 NO 促进巨噬细胞敏感性方面起重要作用。

## 5 NO 在肿瘤放疗中的作用

在肿瘤放射治疗中导致疗效降低的一个重要的原因是因为存在抵抗电离辐射的低氧肿瘤细胞。近年来研究发现 NO 和 NO 供体可提高哺乳类动物低氧细胞的辐射敏感性<sup>[10]</sup>。NO 提高低氧细胞辐射敏感性的机理与  $\text{O}_2$  相同。在 DNA 受电离辐射时可产生碳自由基。在没有 NO 或  $\text{O}_2$  时, 碳自由基可清除蛋白质周围的氢离子以利于 DNA 的修复, 降低每个光子引起的 DNA 损伤。而 NO 或  $\text{O}_2$  可以和碳自由基反应使其失去清除氢离子的能力, 促进受电离辐射细胞的死亡。由于 NO 比  $\text{O}_2$  具有更强的组织扩散能力, 因而在肿瘤放疗中 NO 是一种比  $\text{O}_2$  更好的辐射增敏剂<sup>[11]</sup>。通过对 NO 供体的研究发现, 并非所有的 NO 供体都能增强低氧细胞的辐射敏感性。其中亚硝基铁氰化钠(SNP)没有增敏作用, 而 S-亚硝基谷胱甘肽(GSNO)和 S-亚硝基-N-乙酰青霉胺(SNAP)是很好的增敏剂<sup>[12]</sup>。

有关研究指出, NO 可直接通过氧化损伤杀灭肿瘤细胞, 又可通过调控信号传导途径, 达到促进肿瘤细胞凋亡、抑制生长繁殖、乃至逆转的目的<sup>[13, 14]</sup>。因此通过调节体内或外源性 NO 供体和抑制剂从而调节 NO 的浓度, 可以预防和治疗肿瘤。随着研究的不断深入, NO 供体药物和 NOS 抑制剂的开发, 将为肿瘤的治疗和预防及电离辐射的防护开辟新途径, 带来新希望。

作者单位: 1 北京南礼士路二炮门诊部, 北京 100820;

2 第二炮兵总医院, 北京 100088

作者简介: 楚瑞雪(1970~), 女, 山东高密人, 主治医师, 主要从事内科疾病诊治工作。

## 【问题讨论】

## 放射卫生行政处罚探讨与商榷

刘新业, 曹海峰, 王卫东

中图分类号: R148 文献标识码: C 文章编号: 1004-714X(2005)02-0155-02

## 1 放射卫生行政处罚种类的适用。

1.1 放射卫生行政处罚的种类 《中华人民共和国职业病防治法》<sup>[1]</sup> 以下简称《职业病防治法》、《放射性同位素与射线装置放射防护条例》<sup>[2]</sup> 以下简称《条例》及相关配套法规规定的放射卫生行政处罚种类(除治安处罚外)包括: 警告、罚款、限期改进、责令限期治理、责令停止产生职业病危害的作业、责令停止产生放射危害的作业、停工或停业整顿、没收违法所得、责令关闭、吊销许可登记证。

## 1.2 限期改进、责令限期治理与放射卫生行政处罚的关系

《行政处罚法》规定, 行政机关实施行政处罚时, 应当责令当事人改正或限期改正违法行为, 是基于《职业病防治法》、《条例》中的责令限期治理、限期改进或有关法律、法规的规定所作的概括性规定。限期改进、责令限期治理本质上不属于放射卫生行政处罚而属于行政强制措施。正确理解与掌握限期改进、责令限期治理与放射卫生行政处罚的区别与联系具有十分重要的意义。

## 1.3 限期改进、责令限期治理与行政处罚的区别 ① 性质不

同。放射卫生行政处罚是卫生行政机关对违反放射卫生行政管理秩序的行为依法律程序所给予的法律制裁, 而限期改进、责令限期治理, 是卫生行政机关实施行政处罚的过程中对违法者做出的一种作为命令。② 内容不同。放射卫生行政处罚是对违法者财产权利或资格的限制或剥夺, 是一种惩戒, 而限期改进、责令限期治理, 其本身不是制裁, 只是要求违法者履行法定义务, 停止违法行为, 消除不良后果, 恢复原状。

1.4 限期改进、责令限期治理与行政处罚的联系 ① 起因相同。二者均是违法行为引起。② 目的相同。处罚的目的在于惩戒, 促使违法者不再违反放射卫生行政管理秩序, 而限期改进、责令限期治理在于迫使违法者停止违法行为, 履行法定义务, 维护正常的放射卫生管理秩序。二者的根本目的均是维护放射卫生行政管理秩序, 保护放射工作人员及公众的健康与安全。③ 二者通常同时进行。卫生行政机关在实施相应处罚时, 应同时责令违法者限期改进或责令限期治理。因为只予处罚, 不足以恢复正常的放射卫生行政管理秩序, 仅责令限期治理、限期改进, 不足以惩戒违法者, 只有二者同步进行, 才能最终达到放射卫生行政目的。

1.5 放射卫生行政处罚种类的适用 放射卫生行政处罚的种类依据《职业病防治法》、《条例》及有关配套法规一般可以单独也可合并使用。但责令停止产生放射危害的作业、停工或停

## 参考文献:

- [1] Kim JY, Kim CH, Stratford IJ, et al. The bioreductive agent RH1 and gamma-irradiation both cause G2/M cell cycle phase arrest and polyploidy in a p53-mutated human breast cancer cell line [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004; 58(2): 376-385.
- [2] Hinata N, Shirakawa T, Zhang Z, et al. Radiation induces p53-dependent cell apoptosis in bladder cancer cells with wild-type p53 but not in p53-mutated bladder cancer cells [J]. Urol Res. 2003; 31(6): 387-396.
- [3] Anggard E. Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine [J]. Lancet. 1994; 343(8907): 1199-1206.
- [4] Sonveaux P, Dessy C, Brouet A, et al. Modulation of the tumor vasculature functionality by ionizing radiation accounts for tumor radiosensitization and promotes gene delivery [J]. FASEB J. 2002; 16(14): 1979-1981.
- [5] Zhang M, An L, Ferg H, et al. The cascade mechanisms of nitric oxide as a second messenger of ultraviolet B in inhibiting mesocotylelongations [J]. Photochem Photobiol. 2003; 77(2): 219-225.
- [6] Clamcon D, Iestaevel p, Laval JD, et al. Voltammetric measurement of blood nitric oxide in irradiated rats [J]. Int J Radiat Biol. 1999; 75(2): 201-208.
- [7] Hirakawa M, Oike M, Masuda K. Tumor cell apoptosis by irradiation-induced nitric oxide production in vascular endothelium. Cancer Res [J]. 2002; 62(5): 1450-1457.

- [8] Janssens MY, Van den Berge DL, Verovski VN. Activation of inducible nitric oxide synthase results in nitric oxide-mediated radiosensitization of hypoxic EMT-6 tumor cells [J]. Cancer Res. 1998; 58(24): 5646-5648.
- [9] McKinney LC, Apuilla EM, Coffin D. Ionizing radiation potentiates the induction of nitric oxide synthase by IFN-gamma and/or IPS in murine macrophage cell lines: role of TNF-alpha [J]. J Leukoc Biol. 1998; 64(4): 459-466.
- [10] Mitchell JB, Wink DA, DeGraff W. Hypoxic mammalian cell radiosensitization by nitric oxide [J]. Cancer Res. 1993 Dec 15; 53(24): 5845-5848.
- [11] Wink DA, Vodovotz Y, Cook JA. The role of nitric oxide chemistry in cancer treatment [J]. Biochemistry (Mosc). 1998; 63(7): 802-809.
- [12] Mitchell JB, Cook JA, Krishna MC, et al. Radiation sensitization by nitric oxide releasing agents [J]. Br J Cancer Suppl. 1996; 27(S): 181-184.
- [13] Ustyugova IV, Zeman C, Dhanwada K, et al. Nitrates/nitrites alter human lymphocyte proliferation and cytokine production [J]. Arch Environ Contam Toxicol. 2002; 43(3): 270-276.
- [14] Thomas WJ, Thomas DL, Knezetic JA, et al. The role of oxygen-derived free radicals and nitric oxide in cytokine-induced antiproliferation of pancreatic cancer cells [J]. Pancreas. 2002; 24(2): 161-168.

(收稿日期: 2004-10-08)