

文章编号: 1007-4627(2005)02-0219-06

## 辐射基因治疗在肿瘤治疗中的研究现状<sup>\*</sup>

闵凤玲<sup>1,2</sup>, 张 红<sup>1</sup>

(1 中国科学院近代物理研究所, 甘肃 兰州 730000;

2 中国科学院研究生院, 北京 100039)

**摘 要:** 目前肿瘤基因治疗尚存在许多问题, 距临床应用还有相当的距离, 但是在传统的放疗、化疗和手术治疗的基础上, 辐射与基因治疗的有机结合在肿瘤治疗中却显示出可喜的前景。综述了近年来这一领域的研究进展, 探讨了这一疗法对肿瘤治疗的应用前景。

**关键词:** 辐射; 基因治疗; 肿瘤

**中图分类号:** Q691.5      **文献标识码:** A

### 1 引言

恶性肿瘤是威胁人类健康的主要疾病, 传统的放疗、化疗和手术治疗仍是目前治疗的主要手段。但是由于肿瘤细胞的异质性, 对放、化疗的反应相差悬殊。研究发现, 不同肿瘤细胞对化疗反应的差异远比对放疗反应的差异大, 所以, 放疗对肿瘤的治疗至关重要。特别是近 10 几年来, 随着现代放疗设备和立体适形等放疗新技术的发展, 使更多肿瘤病人接受放射治疗, 且疗效也确有提高。另外, 放疗后肿瘤局部未控、复发或远处转移及肿瘤周围正常组织损伤仍是放疗面临的难题。肿瘤基因治疗的历史尽管没有放射治疗悠久, 但在许多体外实验中却显出可喜的结果。由于肿瘤治疗涉及面广、难度大, 其基因治疗尚无突破性进展, 距临床应用还有相当的距离。分子生物学的发展为肿瘤放射治疗提供了分子水平的理论依据, 并有望在提高肿瘤细胞的放射敏感性和降低正常组织损伤上有所突破, 而基因治疗技术也正日益渗入放射治疗中, 因此美国肿瘤放射治疗学家 Weichselbaum 1992 年提出了“基因放射疗法”一词。如何有机地将基因治疗与放射治疗结合起来, 已成为放射治疗和基因治疗新的研究方向之一。下面就此领域的研究作一综述。

### 2 辐射提高基因转导效率

1963 年, Stoker 第一次发现 X 射线辐照腺病

毒感染的仓鼠肝细胞可以显著提高病毒的转染率。20 世纪 80 年代, Perez<sup>[1]</sup> 成功地应用 X 射线、紫外线和 144 keV/ $\mu\text{m}$  的氩离子提高了 DNA 介导的基因转移效率, 而且发现重离子辐照对转移效率的增强更显著, 增强率与辐射剂量大小有关。实验还发现, 辐照后有助于外源 DNA 与受体 DNA 的整合及转基因的表达, 而且表达时间也大大延长。Stevens 等<sup>[2]</sup> 发现, 9 Gy 的  $\gamma$  射线辐照可以将质粒载体介导的 DNA 的初始转染效率提高 1 400 倍,  $\gamma$  射线照射组细胞内游离质粒的数是未照射组的 50%, 但质粒整合入细胞基因组的细胞数却显著高于未照射组, 线状 DNA 的转染率高于环状 DNA。Zeng 等<sup>[3]</sup> 也发现 3 Gy 的低剂量辐照可以使腺病毒载体 Ad5-CMVlacZ 介导的基因转移效率提高 40 倍。Tang 等<sup>[4]</sup> 采用腺病毒载体 AdCMVluc 感染  $\gamma$  射线照射后的小鼠肺癌细胞, 可造成细胞内 luc 基因编码产物呈剂量依赖性扩增, 扩增效率最高可达 24 倍, 有效控制了肿瘤的生长。离子辐照介导基因转移的机理可能为: (1) 辐照使受体细胞表面受损和穿孔, 引起细胞膜通透性和跨膜电位改变, 便于带负电荷的外源 DNA 主动进入细胞; (2) 辐照导致受体细胞 DNA 损伤, 激活细胞的修复机制使外源 DNA 与受体细胞 DNA 重组和整合<sup>[5]</sup>。在后来的研究中, DNA 碱基类似物、 $\text{H}_2\text{O}_2$ 、紫外线、X 射线和重离子等都有类似的作用, 说明细胞毒或辐照处

收稿日期: 2004-10-08; 修改日期: 2004-10-24

\* 基金项目: 中国科学院 2002 年度百人计划基金资助项目; 科技部重大基础研究前期专项基金资助项目(2003CCB00200)

作者简介: 闵凤玲(1968-), 女(汉族), 陕西渭南人, 博士研究生, 从事辐射生物学研究; E-mail: fuchenbb@sohu.com

理使外源 DNA 容易进入宿主细胞。此外,与电穿孔的物理作用介导基因转导相似,辐射介导基因转移无细胞特异性。

### 3 肿瘤免疫基因治疗与放射治疗

人类肿瘤的免疫原性大多较弱,容易逃避机体的免疫监视,而且肿瘤细胞还会产生多种免疫抑制因子,抑制机体细胞免疫和体液免疫。利用分子生物学技术,将某些免疫相关因子基因转入细胞,使之在体内或肿瘤细胞中持续表达,刺激宿主自身的免疫功能或增加肿瘤细胞的免疫原性,使机体免疫系统能够识别并起到一定的杀伤作用。将免疫基因治疗与放射治疗结合治疗肿瘤,理论上在加强免疫因子的抗肿瘤免疫作用的同时给予快速的外部放射杀伤治疗,可取得比单一疗效更佳的治疗效果。事实也证明,临床上单用细胞因子治疗肿瘤不仅费用昂贵,大剂量时会产生严重的毒副作用,而且大多数临床应用效果不佳<sup>[6,7]</sup>。放射治疗结合 IL-2, INF 和 TNF 等细胞因子的基因治疗已取得较好的抗癌效果。辐射诱导细胞因子基因表达最早是由 Hallahan 等<sup>[8]</sup> 和 Sherman 等<sup>[9]</sup> 发现的。他们发现辐射对哺乳动物细胞杀伤机制除了引起 DNA 损伤外,还可能与细胞因子分泌增加引起的肿瘤杀伤作用有关。Weichselbaum 等<sup>[10]</sup> 将构建的质粒 pEgr-TNF 转染人肿瘤细胞 HL525 后注射入人鳞癌细胞系 SQ-20B 的裸鼠模型,并给予 20 Gy 的照射。结果显示单纯照射组治疗后第 36 天瘤体缩 1.1%,第 50 天除 1 只裸鼠(1/7)肿瘤完全消退外,其余裸鼠全部死亡;联合治疗组在治疗后第 20 天肿瘤完全消退,仅有一只(1/7)第 36 天复发,其余均达完全治愈。提示 TNF 基因治疗与放疗联合作用的疗效高于两者单一作用。来自一些动物实验的数据表明<sup>[11]</sup>,将构建的 EGR-TNF $\alpha$  重组腺病毒载体 Ad-EGR-TNF $\alpha$  联合辐射作用人胶质瘤细胞系 D54 导致肿瘤细胞成瘤率下降 71%,其病理结果显示瘤体内血管栓塞,肿瘤细胞呈坏死状态,而单给予 TNF $\alpha$  或照射对 D54 细胞的存活无明显影响。Raben<sup>[12]</sup> 在体内外的实验证明, D54MG 人胶质瘤细胞经重组腺病毒载体感染可诱导表达人癌胚抗原,并被放射性核素标记的 COL-1 抗癌胚抗原抗体识别。章卫平等<sup>[13]</sup> 和魏道严等<sup>[14]</sup> 用体外构建的双亚基共表达腺病毒载体 AdmIL-12 基因治疗联合

放疗用于小鼠肝癌。与两者单独使用相比,联合应用使 50% 小鼠肝癌完全消失。联合组肿瘤全消的小鼠再接种肿瘤细胞后进行攻击试验也不能形成肿瘤,而且联合组小鼠血清中 INF- $\gamma$  水平显著提高,并诱导产生特异性的限制性 T 杀伤细胞活性。在大量体外和动物试验的基础上, TNF 也被用于部分实体瘤临床治疗,如乳腺癌、肺癌、直肠癌、胰腺癌、黑色素瘤和头颈部肿瘤等一些对单纯放、化疗效果不明显的肿瘤。在 I 期临床试验中, Hanna 等<sup>[15]</sup> 观察显示接受  $4 \times 10^9$ — $4 \times 10^{9.5}$  pfu (particle forming unit) 的 Ad-EGR-TNF $\alpha$  注射联合放射治疗的 7 例病人,其中 2 例肿瘤完全消失, 2 例部分消失, 2 例轻微缩小, 1 例无变化,同期对照仅给予同剂量放射治疗,显示肿瘤未得到控制。试验组中肿瘤完全消失的分别是乳腺癌和结肠癌;部分消失的是胰腺癌和肺癌。除了注射部位疼痛和轻微寒战外,没有明显毒副作用,病人血和尿液中也未测出病毒存在,显示基因-放射治疗的重要性、有效性和安全性。

### 4 辐射诱导的肿瘤基因治疗

肿瘤基因治疗的安全性和有效性是基因治疗的关键因素,其调控机制影响基因治疗的靶向性。目前主要有两种调控机制:(1)“转录靶向调控”,即选用肿瘤相关抗原,如 AFP 和 CEA 等基因的顺式作用元件(如启动子、增强子)与相应的目的基因构成表达盒,插入基因转移载体,这样转基因仅在上述产生肿瘤相关蛋白的肿瘤细胞中表达,从而对肿瘤细胞产生特异性杀伤效应;(2)“转基因表达的外源调控”,利用可受某种因素诱导表达基因的顺式作用元件,与相应的目的基因构建表达盒,插入基因转移载体,这样转基因在体内的表达与否,直接受相应诱导因素的调控。最早发现辐射后诱导表达的基因是与早期生长反应有关的早期生长基因(EGR I)<sup>[8]</sup>, c-Jun<sup>[16]</sup>,  $\beta$ -actin 和白介素-1<sup>[17]</sup> 等。这些基因编码能结合特定 DNA 序列并控制其他基因表达的蛋白,如放射通过增加转录诱导 c-Jun 表达, Jun 蛋白与 DNA 的 Ap-1 位点结合而增加或激活下游基因表达。研究较多的放射诱导基因是 EGR-1 与不同的治疗基因构成的表达载体。EGR-1 是一种编码 533 个氨基酸的核磷蛋白转录因子,电离辐射产生的活性氧类介质可作用于该基因启动

子区的 CC(A+T rich)6GG 结构域, 而诱导启动 EGR-1 基因表达。Kawashita 等<sup>[18]</sup> 构建了可表达质粒 pEGR-TK 和 pEGR-luc, 即将 HSV-TK 基因和报告基因 luc 插入在早期生长反应基因 EGR-1 启动子的下游。将这两种质粒转染肝癌细胞系, 次日给予 10 Gy 的照射, 并加入前药丙氧鸟苷 (GCV), 结果表明, 转染 pEGR-luc 后, 照射细胞 luc 的表达是未照射细胞的 15—28 倍, 其表达水平与放射剂量呈正相关。将 pEGR-TK 转染肝癌细胞系后, 经射线照射, 细胞对 GCV 的敏感性较未照射组提高  $10^3$ — $10^4$  个数量级。将 EGR-1 作为启动子与单纯疱疹病毒胸苷激酶 (HSV-TK) 构成的载体转染胶质瘤细胞系、胰腺癌细胞系和肺癌细胞系等, 都取得了较好的治疗效果。Scott 等<sup>[19, 20]</sup> 利用一种重组的细菌噬菌体体系设计了一种分子开关, 拓展了辐射诱导的基因表达模式, EGR-1 增强子/启动子调节 Cre 重组酶的表达, 通过 loxp 原位介导的重组激活打开分子开关后, 再给予 1 Gy X 射线照射可达到完全抑制肿瘤细胞生长的目的。对 EGR-1 的研究推动了人们对其它辐射诱导启动子的研究, 如 p21(WAF1)<sup>[21]</sup>。Worthington 等<sup>[21]</sup> 将 WAF1 作为启动子与 NO 合成酶基因相联的载体注射入小鼠尾动脉, 再给予小鼠 4 Gy 照射后, 发现 NO 合成酶增加了 4 倍。

应用放射示踪剂结合基因治疗对肿瘤细胞进行靶向诊断和治疗的研究也取得了许多进展, 辐射诱导的基因产生一种配体或转运体, 它们可作为有辐射标记的细胞毒物质的靶物质。主要集中在: 用基因诱导产生新的细胞膜受体进行受体显像和用转基因的表达物对放射性标记的特异物质进行代谢并使代谢产物滞留于细胞内进行显像定位和靶向性研究。Tjuvajev 等<sup>[22]</sup> 采用 HSV-TK 转染肿瘤细胞, 然后注射治疗剂量的放射性核素  $^{131}\text{I}$  标记的 FIAU, 结果提高了转导靶向性, 同时整合到 DNA 的  $^{131}\text{I}$ -FIAU 发射的  $\beta$  射线也作用于肿瘤细胞, 加强了杀伤效应。俄歇电子发射治疗可特异性地将射线转运至有相应受体的肿瘤细胞上, 许多研究表明, 低能电子发射的放射性核素衰变有较高的细胞毒性。早期试验表明, 给予 85 个无法切除的、促生长激素释放抑制素 (somatostatin) 受体阳性的神经内分泌肿瘤病人  $^{111}\text{In}$  标记的促生长激素释放抑制素类似物, 62%—69% 的肿瘤显示明显缩小。研究发现,  $^{111}\text{In}$

发出的  $\gamma$  射线对细胞无明显损伤, 起杀伤效应的是低能俄歇电子, 但  $^{111}\text{In}$  发出的  $\gamma$  射线可用于肿瘤定位诊断<sup>[23, 24]</sup>。钠/碘 symporter(NIS) 基因可将碘浓集于甲状腺、腮腺和胃黏膜等腺体。体外和体内试验表明, 放射性  $^{131}\text{I}$  可选择性聚集在转染了 NIS 基因的肿瘤组织, 抑制肿瘤细胞生长。NaI symporter 基因联合组织特异性启动子, 如 PAS 启动子也在进一步研究中<sup>[25, 26]</sup>。

## 5 基因治疗的放射增敏

临床上发现即使相同类型的肿瘤甚至临床分期类似, 其放射敏感性仍有很大的差异。近年发现许多与肿瘤细胞放射敏感性有关的基因, 如癌基因、抑癌基因、诱导和抑制凋亡的基因等。通过对这些基因的操纵, 调节放疗的分次剂量、分次间隔等以实现放疗个体化以及改变肿瘤细胞的放射敏感性, 降低正常组织的损伤而达到最大的治疗效益是目前研究的重点。p53 和 bcl-2 基因在肿瘤发生和发展中有重要作用, 对它们的研究也最引人注目。一些离体实验结果表明, bcl-2 蛋白的高表达会影响放疗、化疗诱导的细胞凋亡, 而抑制 bcl-2 基因的表达可能增加肿瘤的放射敏感性。1994 年, Kitada 等将 bcl-2 的反义多聚核苷酸注入睾酮依赖型前列腺癌细胞系, 发现肿瘤的放射敏感性发生了改变。Kawabe 等<sup>[27]</sup> 比较了腺病毒介导野生型 p53 转导非小细胞肺癌和正常人肺纤维细胞系的放射敏感性改变, Ad/CMV/p53 增加了两种肺非小细胞肺癌的放射敏感性, 同时肺癌细胞 Bax 基因表达上调, 而正常肺纤维细胞这两项指标无明显变化。成瘤性试验表明, 与仅转染 Ad/CMV/P53 基因或单用放疗治疗相比较, 转染 Ad/CMV/P53 的肺非小细胞肺癌细胞辐射后肿瘤生长明显受抑。Grunbaum 等<sup>[28]</sup> 观察了有辐射抗性的、p53 突变的软组织肿瘤细胞系转导 mdm2 反义寡核苷酸和野生型 P53 基因后肿瘤细胞凋亡和放射敏感性的改变。在同等辐射剂量下, 转导野生型 P53 基因的瘤细胞敏感性较未转导组增加, 克隆形成减少 2 倍, 辐照后 48 和 72 h 凋亡细胞分别为 25% 和 38.9%; 转导 mdm2 反义寡核苷酸与对照比较, 凋亡细胞比例分别是 7.7% 和 3.1%; 经 12 Gy 的剂量照射后转导野生型 p53 基因的瘤细胞凋亡细胞比例相差明显, 48 和 72 h 分别为 25% 和 38.9%。除了对 p53 基因调节, 人

们在联合其它基因调节,改变肿瘤细胞的辐射敏感性方面也做了大量工作。扣除杂交技术证明 mda-7 基因与黑色素瘤细胞分化和生长有关,可选择性抑制多种肿瘤细胞凋亡而对正常细胞无明显作用。Su 等<sup>[29]</sup>将 mda-7 基因与修复缺陷的腺病毒构成的载体转染人胶质瘤细胞系发现 Admda-7 可诱导 p53 突变或野生型的胶质瘤细胞生长抑制或凋亡,而且与生长停滞和 DNA 损伤基因(GADD)家族表达上调有关。用 Ad-p53 载体转染人胶质瘤细胞系发现 p53 突变的胶质瘤细胞生长明显受抑,而且转染 Admda-7 基因的胶质瘤对离子辐射敏感性增加。由于 P53 表达在胶质瘤中的异质性提示,在多数情况下调节 Admda-7 基因可能比操纵 p53 在基因治疗恶性胶质瘤中更有效<sup>[29]</sup>。还有许多与放射敏感性有关的基因,1995 年毛细血管扩张共济失调综合症(AT)基因得到了克隆。来自 AT 病人的细胞(常用成纤维细胞)在离体实验中表现对电离辐射的致死效应及染色体断裂效应高度敏感。AT 细胞没有明显的分次效应,而且高 LET 射线对 AT 细胞的损伤大大低于低 LET 射线。进一步研究发现,AT 细胞 DNA 拓扑异构酶抑制物活性较高,对限制性内切酶敏感性高,后者影响其 DNA 的自主修复。此外 AT 细胞照射不出现 DNA 合成抑制,具有 DNA 合成抗辐射性,容易放射致死。分子生物学研究表明 AT 细胞的放射高度敏感性与 p53 蛋白延迟升高有关。Fan 等<sup>[30]</sup>利用腺病毒载体将 ATM 反义 RNA 导入 p53 突变的前列腺癌细胞显示肿瘤细胞周期调控异常,放射敏感性明显增加。Tribius 等<sup>[31]</sup>也证明胶质瘤细胞系与原代胶质瘤细胞相比,前者在培养过程中获得了适应性特征,ATM 基因产物表达水平降低,放射抗性相应增加。

## 6 基因治疗与辐射保护

射线对肿瘤周围正常组织的损伤限制了放射治疗的剂量。为了最大限度地增加肿瘤细胞的辐射杀伤效果,保护正常组织及器官,使其处于正常耐受剂量范围内,人们在物理、化学和生物方面做了许多努力,如应用多叶准直器、便于操作的固定技术、使用计算机精确调节放疗强度以及使用一些药物保护正常组织等,但药物保护使人们不禁想到肿瘤细胞也因此逃避辐射杀伤,减低了治疗效果<sup>[32]</sup>。采用针对正常组织的转基因治疗,可使正常组织产生辐

射耐受的同时,加大对肿瘤细胞的放射剂量。一般参与辐射保护的基因应具有抑制细胞凋亡途径、削弱氧自由基和辐射诱导的损伤以及中和细胞因子作用。所应用的载体为组织或器官特异性的,而且对正常细胞无病理作用。研究最多的是超氧化物歧化酶(SOD),它是一类广泛存在于机体内,能清除自由基的重要酶类,该酶类的作用是细胞对抗氧化应激的重要防御机制。SOD 可被许多环境因子和化学物质诱导。由于 SOD 的诱导,机体对器官损伤的保护能力增强,对这些外源性毒性物质产生了耐受性。锰-超氧化物歧化酶(Mn-SOD)基因是目前比较理想的辐射保护基因,研究发现其他辐射抗性基因不可避免的都存在一定毒副作用。Mn-SOD 基因抗辐射机理可能与细胞经离子辐射后通过辐射诱导的 NF- $\kappa$ B 转录活化因子激活 Mn-SOD 基因启动子引起基因表达上调有关。Mn-SOD 主要分布在原核细胞和真核细胞的线粒体基质中,由于线粒体在介导辐射诱导的凋亡中有重要作用,体外研究首先评价了与线粒体膜稳定性有关的基因。Epperly 等<sup>[33]</sup>证明了定位于线粒体的 Mn-SOD 对辐射保护的重要性,将 Cu/Zn-SOD 基因、Mn-SOD 基因分别转导 32D cl 3 细胞使之过表达,两者显示相似的抗氧化活性,但 Cu/Zn-SOD 基因转导组细胞无辐射保护作用,其辐射保护作用与线粒体定位信号有关。最近的数据显示转导定位于线粒体的 Mn-SOD 基因的细胞受辐射后,稳定的线粒体膜可以阻止细胞色素-C 释放进入细胞质激活细胞死亡途径<sup>[34]</sup>。目前在人造血干细胞上已成功表达了单纯疱疹病毒介导的 Mn-SOD 基因,进一步的研究是表达 Mn-SOD 的造血干细胞是否仍有高度的自我更新和分化能力,对人脐血干细胞的转基因研究可为骨髓移植病人全身放疗时正常造血干细胞的保护提供实验依据<sup>[35, 36]</sup>。Epperly 等<sup>[37-39]</sup>应用 C57BL/6J 小鼠模型研究了辐射后 TGF, IL-1 和 TNF- $\alpha$  等细胞因子与肺组织炎性反应的关系以及 MnSOD-PL 的保护作用。照射前经气管给予 MnSOD-PL 或腺病毒介导的 Mn-SOD 可阻止急性或慢性辐射损伤,照射前 24 h 气管内给予 250 ugMnSOD-PL 可减少辐射诱导的电子自旋共振(ESR)信号,肺组织病理显示肺泡纤维化程度较未给予 MnSOD-PL 和照射后不同时间给予 MnSOD-PL 组明显减轻。推测机理可能为骨髓来源的巨噬细胞和支气管巨噬祖细胞迁移至

受辐射的肺组织血管中, 通过其表面的粘附分子与肺上皮细胞表面的 VCAM-1 和 VCAM-2 结合, 分化为巨噬细胞产生 TGF- $\beta$ 1 和 TGF- $\beta$ 2, 使骨髓纤维祖细胞迁移至肺组织。已有实验证明支气管巨噬细胞产生的 TGF- $\beta$ 1 和 TGF- $\beta$ 2 可介导来自肺巨噬细胞的信号, 引起纤维祖细胞向肺迁移。另有推测认为, 循环中的纤维祖细胞不依赖 TGF- $\beta$ 1 和 TGF- $\beta$ 2 直接与肺组织中上调的粘附分子结合<sup>[40]</sup>。辐射后食管的急性和慢性损伤与肺损伤相似, 但也有差异<sup>[41]</sup>。Stickle 和 Epperly 等<sup>[42, 43]</sup>发现单次照射后 24 h 就可观察到小鼠食管基层鳞状干细胞凋亡, 并逐渐发展为镜下可见的溃疡, 10 d 后呈肉眼可见的溃疡灶, 治疗中相当数量的小鼠发生脱水、体重减轻、较高频率的食管狭窄、甚至死亡, 在单次照射前 24 h 或分次照射中每间隔 3—4 d 给予 MnSOD-PL, 可明显减少辐射诱导的细胞凋亡, 减少脱水、体重减轻和死亡小鼠的数量以及食管狭窄的发生。当前有关食管辐射毒性反应的研究集中在 MnSOD-PL 对食管干细胞的辐射保护机理研究, 实验结果表明, 与单纯照射相比, 照射前 24 h 给予 MnSOD-PL 可加快食管干细胞群的恢复。

## 7 小结

基因在人类疾病中的作用随着人类基因组计划

工作的发展将逐步明确, 针对肿瘤的基因治疗将成为肿瘤治疗的重要组成部分。尽管就目前来看, 它还无法取代常规的手术、化疗和放疗。但肿瘤基因治疗与其他方法结合, 扬长避短、优势互补, 使抗肿瘤效果得以进一步提高是未来的发展方向。与 X、 $\gamma$  光子、电子束和快中子相比, 重离子在肿瘤治疗中具有能量沉积高、定位精确和实时监控等独特优势, 我们利用中国科学院近代物理研究所在重离子治癌中的便利条件和成功经验, 拟采用 Ad-p53 载体转导耐辐射的人和小鼠的黑色素瘤细胞系, 观察正常 p53 功能基因导入和 p53 过表达对黑色素瘤细胞生长抑制、诱导凋亡和对重离子辐射敏感性的变化。此外, 利用辐射可增加外源基因转导的特点, 我们准备用重离子辅助腺病毒载体, 将 p53 基因导入人非小细胞肺癌、宫颈癌、肝癌和直肠癌等 p53 缺失的肿瘤细胞系, 研究重离子对增加基因转导率和上述肿瘤细胞系导入 p53 基因后辐射敏感性的改变情况。总之, 在辐射基因治疗中, 急待解决的问题仍是基因治疗中普遍存在的寻求高效基因转移载体、有效的靶基因以及基因治疗的安全性等问题。相信随着分子生物学的发展, 基因治疗的完善和改进将使肿瘤传统治疗的疗效进一步提高。

## 参 考 文 献:

- [1] Perez C F, Skarsgard L D. *Radiat Res*, 1986, **106**(3): 451.
- [2] Stevens C W, Zeng M, Cerniglia G J. *Hum Gene Ther*, 1996, **7**(14): 1 727.
- [3] Zeng M, Cerniglia G J, Eck S L, *et al.* *Hum Gene Ther*, 1997, **8**(9): 1 025.
- [4] Tang D C, Jennelle R D, Shi Z, *et al.* *Hum Gene Ther*, 1997, **8**(17): 2 177.
- [5] Herrlich P, Bender K, Knebel A, *et al.* *C R Acad Sci III*, 1999, **322**(2-3): 121.
- [6] Muc-Wierzgon M, Baranowski M, Madej K. *Haematologia* (Budap), 1996, **27**(2): 85.
- [7] Niemela M, Maenpaa H, Salven P, *et al.* *Clin Cancer Res*, 2001, **7**(3): 510.
- [8] Hallahan D E, Sukhatme V P, Sherman M L, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, **88**(6): 2 156.
- [9] Sherman M L, Datta R, Hallahan D E, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, **87**(15): 5 663.
- [10] Weichselbaum R, Hallahan D, Beckett M, *et al.* *Cancer Res*, 1994, **15**(16): 4 266.
- [11] Kianmanesh A, Hackett N R, Lee J M, *et al.* *Hum Gene Ther*, 2001, **12**(17): 2 035.
- [12] Raben D, Buchsbaum D J, Khazaeli M B, *et al.* *Gene Ther*, 1996, **3**(7): 567.
- [13] 章卫平, 曹雪涛. *中华医学杂志*, 1998, **78**(1): 33.
- [14] 魏道严, 戴冰冰, 陈诗书. *中华医学杂志*, 2001, **81**(16): 994.
- [15] Hanna N N, Nemunaitis J, Cunningham C C, *et al.* *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2002, **21**: (abstr344).
- [16] Sherman M L, Datta R, Hallahan D E, *et al.* *Proc Natl Acad Sci, USA*, 1990, **87**(15): 5 663.
- [17] Woloschak G E, Chang-Liu C M, Jones P S, *et al.* *Cancer Res*, 1990, **50**(2): 339.
- [18] Kawashita Y, Ohtsuru A, Kaneda Y, *et al.* *Hum Gene Ther*, 1999, **10**(9): 1 509.

- [19] Scott S D, Marples B, Hendry J H, *et al.* *Gene Ther*, 2000, **7**(13): 1 121.
- [20] Marples B, Scott S D, Hendry J H. *Gene Ther*, 2000, **7**(6): 511.
- [21] Worthington J, Robson T, Murray M. *et al.* *Gene Ther*, 2000, **7**(8): 1 126.
- [22] Tjuvajev J G, Finn R, Watanabe K, *et al.* *Cancer Res*, 1996, **56**(18): 4 087.
- [23] Tiensuu Janson E, Eriksson B, Oberg K, *et al.* *Acta Oncol*, 1999, **38**: 373.
- [24] McCarthy K E, Woltering E A, Anthony L B. *Q J Nucl Med*, 2000, **44**: 88.
- [25] Boland A, Ricard M, Opolon P. *et al.* *Cancer Res*, 2000, **60**: 3 484.
- [26] Cho J Y, Xing S, Liu X, *et al.* *Gene Ther*, 2000, **7**: 740.
- [27] Kawabe S, Munshi A, Zumstein L A, *et al.* *Int J Radiat Biol*, 2001, **77**(2): 185.
- [28] Grunbaum U, Meye A, Bache M. *et al.* *Anticancer Res*, 2001, **21**(3B): 2 065.
- [29] Su Z Z, Lebedeva I V, Sarkar D. *et al.* *Oncogene*, 2003, **22**(8): 1 164.
- [30] Fan Z, Chakravarty P, Alfieri A, *et al.* *Cancer Gene Ther*, 2000, **7**(10): 1 307.
- [31] Tribius S, Pidel A, Casper D. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, **50**(2): 511.
- [32] Andreassen C N, Grau C, Lindegaard J C. *Smin Radiat Oncol*, 2003, **13**(1): 62.
- [33] Epperly M W, Gretton J E, Sikora C A, *et al.* *Radiat Res*, 2003, **160**(5): 568.
- [34] Guo H L, Seixas-Silva J A, Epperly M, *et al.* *Radiat Res*, 2003, **159**(3): 361.
- [35] Goff J P, Shields D S, Boggs S S, *et al.* *Radiat Res*, 1997, **147**(1): 61.
- [36] Goff J P, Shields D S, Wechuck J B, *et al.* *Mol Ther*, 2002, **5**(5): 5 407.
- [37] Epperly M, Bray J, Kraeger S, *et al.* *Gene Ther*, 1998, **5**(2): 196.
- [38] Epperly M W, Guo H L, Jefferson M, *et al.* *Gene Ther*, 2003, **10**(2): 163.
- [39] Epperly M W, Travis E L, Sikora C, *et al.* *Biol Blood Marrow*, 1999, **5**(4): 204.
- [40] Epperly M W, Sikora C, DeFilippi S J, *et al.* *Biol Blood Transplant*, 2002, **8**(4): 175.
- [41] Epperly M W, Defilippi S, Sikora C, *et al.* *Mil Med*, 2002, **167**(2 Suppl): 71.
- [42] Epperly M W, Kagan V E, Sikora C, *et al.* *Int J Cancer*, 2001, **96**(4): 221.
- [43] Stickle R L, Epperly M W, Klein E, *et al.* *Radiat Oncol Invest Clinical & Basic Res*, 1999, **7**(4): 204.

## Current Status of Tumor Radiogenic Therapy<sup>\*</sup>

MIN Feng-ling<sup>1, 2</sup>, ZHANG Hong<sup>1</sup>

(1 *Institute of Modern Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China;*

*2 Graduate School of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100039, China)*

**Abstract:** Although tumor gene therapy has a distance to clinical use due to some problems, the combination of irradiation and gene therapy holds much promise in cancer therapy based on the traditional radiotherapy, chemotherapy and surgery. We have termed this therapeutic radiogenic therapy. This review focuses on the group of radiogenic therapy that are either: (1) improvement of gene transfer efficiency by irradiation; (2) radiotherapy combined with cytokines gene delivery or enhancement of the immunity of tumor cells by transgene; (3) directly stimulated by radiation to produce either directly or indirectly cytotoxic agents; (4) increasing of radiosensitivity in gene therapy; (5) radioprotective gene therapy-enhances radiation tumor killing effect while protecting the normal tissue and organs with transgene using transfer vector.

**Key words:** radiation; gene therapy; tumor

<sup>\*</sup> **Foundation item:** One Hundred Person Project Foundation of Chinese Academy of Sciences; Dedicated Project of National key Basic Research of Science and Technology Ministry of China (2003CCB00200)