

文章编号: 1007-4627(2009)03-0263-06

# 端粒酶活性与肿瘤放射治疗的关系\*

刘金婷<sup>1,2</sup>, 党秉荣<sup>1, #</sup>, 李文建<sup>1</sup>, 张晓文<sup>3</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 100049;

3 甘肃省医学科学院, 甘肃 兰州 730000)

**摘要:** 随着端粒酶活性与肿瘤病理学关系的明确, 对端粒酶与肿瘤关系的研究成为生物学研究领域的热点问题之一。对端粒酶活性与肿瘤的关系, 以及各种射线, 特别是重离子辐照肿瘤后端粒酶活性的变化等最新研究成果进行了综述。同时指出由于研究结论的矛盾, 试图通过抑制端粒酶活性以杀死肿瘤, 最终实现癌症治疗的方案是否可行, 端粒酶活性的检测是否能作为放射肿瘤治疗效果有效性的指标还需要更深入的探讨。

**关键词:** 端粒酶; 肿瘤; 放射治疗

**中图分类号:** Q691; R730.55

**文献标识码:** A

## 1 引言

恶性肿瘤是常见的临床疾病, 也是导致人类死亡的主要原因之一。肿瘤的发生是多基因、多水平、多因素综合作用的结果, 因此, 到目前为止尚没有一种有效的治疗肿瘤的技术或手段。端粒酶(telomerase)是一种具有逆转录活性的酶, 其最主要的功能是延长端粒(telomere)。1989年, Morin首次在人类宫颈癌细胞系(Hela)细胞提取物中检测到端粒酶活性<sup>[1]</sup>。此后, 研究人员对多种肿瘤细胞进行检测发现, 90%以上的肿瘤细胞都具有较高的端粒酶活性<sup>[2]</sup>, 而多数的体细胞则缺少端粒酶活性。随后 Harley 提出的肿瘤细胞获得永生性的“端粒一端粒酶”假说<sup>[3]</sup>被广泛地接受。进一步的研究表明, 端粒酶参与肿瘤的发生、发展。随着端粒酶与肿瘤病理学关系的发现, 端粒酶研究成为肿瘤学中的一个热点, 包括端粒酶的结构、功能、调控, 以及端粒酶在肿瘤发生中的作用机制等。同时, 端粒酶在肿瘤发生过程中的重要作用, 也使端粒酶活性抑制被认为可能是肿瘤治疗的理想靶点。目前, 抑制端粒酶活性的实验设计主要是针对端粒酶催化亚基(Telomerase reverse transcriptase, 简称 TERT),

端粒末端的 G-四聚体结构以及端粒酶 RNA 模板。

放射治疗是肿瘤治疗的主要手段之一, 放射治疗与端粒酶活性的关系研究也成为放射医学研究的热点之一。众多研究表明, 辐照后肿瘤细胞中端粒酶活性下降或消失。这提示电离辐射对端粒酶活性的抑制是肿瘤放射治疗的重要机制之一, 端粒酶活性检测有可能成为评估电离辐射对肿瘤杀伤作用的新指标<sup>[4]</sup>。本文将对端粒酶活性与肿瘤及其与放射治疗的关系的研究进行综述。

## 2 端粒酶的结构和功能

端粒是存在于真核生物染色体末端的一种特殊的结构, 由串联重复的 DNA 序列及其相关的蛋白所组成。1988年克隆得到人端粒序列(TTAGGG)<sub>n</sub><sup>[5]</sup>, 并通过 91 种代表性的脊椎动物进行的研究证实, (TTAGGG)<sub>n</sub>在脊椎动物中具有保守性<sup>[6]</sup>。端粒可维持 DNA 末端不被核酸酶识别降解, 防止染色体的端-端融合、重组, 以维持染色体结构的完整性; 区别正常染色体的末端和 DNA 双链断裂(DSB)端, 以免触发损伤反应<sup>[7]</sup>。端粒酶是一种由蛋白质和 RNA 构成的核糖核蛋白体

\* 收稿日期: 2009-01-15; 修改日期: 2009-06-11

\* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(10875153, 30770639)

作者简介: 刘金婷(1984-), 女(汉族), 河南商丘人, 硕士研究生, 从事辐射生物学研究; E-mail: lj198412@impcas.ac.cn

# 通讯联系人: 党秉荣, E-mail: dangbr@impcas.ac.cn

(RNP) (如图 1), 主要包括 TERT、RNA 模板 (TR) 和核糖核蛋白 3 个组分<sup>[8]</sup>。1985 年, 首先从四膜虫细胞提取物中发现端粒酶<sup>[9]</sup>。端粒酶具有逆

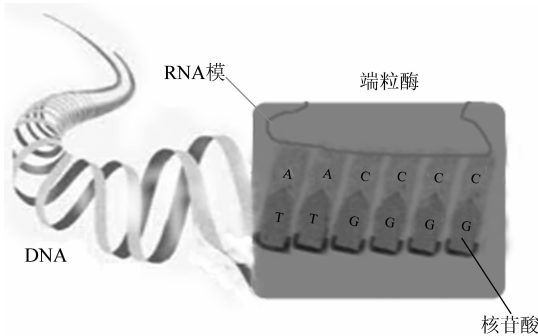


图 1 端粒酶结构图

转录活性, 其主要功能是在细胞周期中延长端粒, 以维持基因组稳定性。真核生物 DNA 为线性, 存在“末端复制问题”(如图 2), 随体细胞不断分裂增殖, 端粒逐渐缩短而导致细胞发生衰老死亡。研究证实, 除少数细胞<sup>[10]</sup>以重组机制的方式 ALT (alternative lengthening of telomeres) 延长端粒外<sup>[11]</sup>, 多数真核细胞均以端粒酶机制维持端粒长度。同时, 也有研究发现, 端粒结合蛋白 TRF2 (TTAGGG repeat binding factor-2) 在 DNA 损伤后, 迅速被磷酸化, 从端粒 DNA 上解离下来, 结合到损伤位点<sup>[12]</sup>。而抑制 TERT 的表达可消除细胞对 DNA DSB 的反应; 细胞缺少 TERT 表达, DNA 修复能力减弱<sup>[13]</sup>。所以, 有观点认为端粒酶具有选择性修复的功能<sup>[14]</sup>。

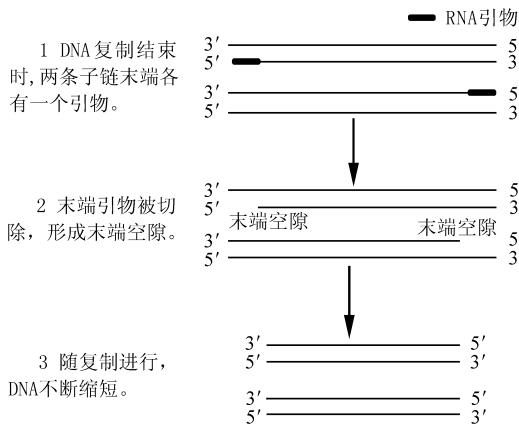


图 2 DNA 末端复制问题

端粒酶 RNA 组分是端粒合成的模板, 其与端粒重复序列互补配对, 以端粒 3' 端重复序列为引物

来延长端粒 DNA。端粒酶合成端粒 DNA 主要包括 4 个步骤(如图 3): (1)DNA 引物的识别, 端粒酶识别端粒 3' 端为引物; (2)结合, 端粒酶 RAN 组分的模板区与端粒 DNA 重复序列互补结合; (3)延伸, 以端粒 3' 端为引物, 端粒酶 RNA 为模板, 延伸 6 个碱基的重复序列; (4)移位, 延长后的端粒 DNA 与端粒酶 RNA 模板解链重新互补定位。端粒酶可进行多个循环的合成。延伸一个重复序列后, 端粒酶移位, 重新结合定位后继续合成端粒序列。最后由 DNA 聚合酶以 5'→3' 方向合成其互补链。

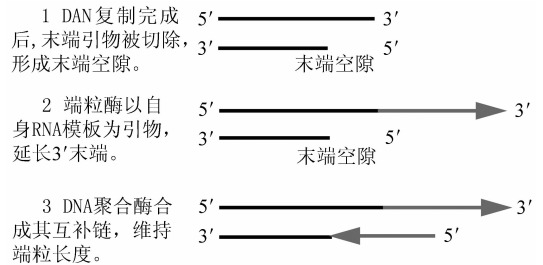


图 3 端粒酶作用示意图

### 3 端粒酶活性与肿瘤

#### 3.1 端粒酶激活与肿瘤发生

真核生物的 DNA 是线性的, 其存在末端复制问题: 起始复制的 RNA 引物被降解后, 新合成的子链 DNA 其 5' 端留下一段空缺。而 DNA 聚合酶不能从头合成 DNA, 所以, 随细胞持续分裂的进行, DNA 末端不断缩短。当端粒缩短到一定的极限时, 细胞将停止分裂, 发生衰老、死亡。

端粒酶机制是真核细胞维持端粒长度的一种普遍的机制。端粒酶激活则可延长端粒, 避免端粒继续缩短。20 世纪 90 年代, Harley 提出了“端粒—端粒酶”假说, 认为, 随着细胞分裂的不断进行, 端粒长度不断缩短。当端粒长度缩短至 5—7 kbp 时, 细胞进入危机期 M1 (crisis M1), 发生衰老死亡。如果此时细胞被病毒传染, 癌基因表达, 或抑癌基因 (如 P53, Rb) 突变, 细胞可通过 M1 期而继续分裂。此时端粒酶仍没有活性, 端粒进一步缩短。当端粒长度缩短到 2—4 kbp 时, 细胞进入危机期 M2 (crisis M2), 染色体的不稳定性增加, 染色体间出现端-端融合现象, 大部分细胞死亡。而极少数细胞的端粒酶被激活, 端粒维持在一定的长度不再缩短, 使染色体稳定, 细胞存活并获得永生性。

研究结果显示,正常体细胞,除生殖细胞、骨髓造血干细胞以及外周淋巴细胞<sup>[15]</sup>等少数细胞外,绝大多数都缺少端粒酶表达,最终细胞衰老死亡;而约85%的恶性肿瘤都高表达端粒酶,具有较高的端粒酶活性水平。有研究人员对22个结直肠癌组织样本,5个正常的结肠组织样本和HCT116(结肠癌细胞系)进行RT-PCR分析发现,正常的结肠直肠组织不表达hTERT(human TERT),多数结肠直肠癌组织高表达端粒酶<sup>[16]</sup>;85%的肝癌<sup>[17]</sup>、95%结直肠癌<sup>[19]</sup>、93%乳癌<sup>[19]</sup>细胞等也都呈端粒酶活性检测阳性。尽管也有少数端粒酶与肿瘤关系研究结果的反例,比如,端粒酶在成体鼠的体细胞中广泛表达,但仍发生衰老<sup>[20]</sup>。CD4+T(CD4阳性的T淋巴细胞)转化hTERT 10 d后,表现为高的端粒酶活性水平,其增殖也提高到120代,但最终多数细胞还是发生死亡<sup>[21]</sup>。但多数研究数据支持端粒酶可能在肿瘤发生的过程中有重要的作用,端粒酶与肿瘤的发生、发展是密切相关的。肿瘤发生的一个重要的过程就是细胞发生转化,获得无限增殖能力。多个研究结果表明,异位表达TERT可使细胞克服衰老或渡过危机期,获得永生性<sup>[22-25]</sup>。这说明,端粒酶激活可能是细胞永生化的关键因素。也有研究结果显示,端粒酶活性不只存在于恶性皮肤肿瘤细胞中(91%),也存在于良性皮肤肿瘤(60%)和恶化前的皮肤肿瘤中(89%)。所以,作者认为端粒酶激活是皮肤癌发生的一个重要的步骤<sup>[26]</sup>。其他研究人员对52个恶性损伤和52个非恶性损伤样本进行分析认为,肿瘤恶化程度与高的端粒酶活性极为相关<sup>[27]</sup>,而持续表达端粒酶可促进乳癌的发生<sup>[28]</sup>。这些研究结果提示,端粒酶对肿瘤发生、维持肿瘤细胞增殖是极其重要的,在肿瘤恶性化过程中起了关键作用。端粒酶活性检测可能被用于肿瘤的诊断和肿瘤恶化程度分析。

随着端粒酶与肿瘤病理学的这一关系的发现,端粒酶和肿瘤发生、发展的关系成为生物学和医学研究的热点之一,有关端粒酶与肿瘤关系的相关研究不断深入。自1985年端粒酶发现以来,已有7000多篇与端粒酶相关的研究报道<sup>[20]</sup>。端粒酶被认为是目前已知的较为普遍的肿瘤标志物之一。

### 3.2 端粒酶活性抑制

随着端粒酶与肿瘤病理学关系的明确,端粒酶

也被当作癌症治疗的靶<sup>[29]</sup>,多种小分子物质被用于抑制端粒酶活性,例如,抑制TERT催化位点的小分子<sup>[30]</sup>;以端粒末端G-四螺旋结构作为药物设计的靶<sup>[31]</sup>;或是基于缺失TR基因而使端粒酶活性完全丧失<sup>[32]</sup>的研究结果所设计的针对端粒酶RNA模板的抑制:研究人员合成一种含有催化结构域的锤头状核酶,催化结构域的旁侧核酸序列可与人端粒酶RNA组分互补,在端粒酶RNA模板区特定位点进行切割,以使端粒酶失活<sup>[33]</sup>。目前,已有通过抑制端粒酶活性进行癌症治疗的临床试验。抑制端粒酶活性进行癌症治疗的Phase I/II研究结果显示,端粒酶肽疫苗GV1001和HR2822接种26名非小细胞肺癌患者,都表现良好的耐受性<sup>[34]</sup>。端粒酶活性抑制有可能成为肿瘤治疗的一种重要的手段。

## 4 端粒酶活性与放射治疗

放射治疗是肿瘤治疗的主要方法之一,对放射治疗与端粒酶活性的关系的研究也成为放射医学的一个焦点。研究表明,辐照达到一定剂量,端粒酶活性就会下降或消失。低剂量(2 Gy)γ射线照射Hela细胞后,端粒酶活性一直保持高水平,然后缓慢下降;而中等剂量(4 Gy)照射细胞后,端粒酶活性达峰值后迅速下降,且一直保持下降趋势<sup>[35]</sup>。30 Gy γ射线照射细胞后继续培养48 h, Jurkat(人粒细胞白血病细胞株)和CEM-6(人T淋巴细胞白血病细胞系)细胞中的端粒酶活性分别下降了82%和93%<sup>[36]</sup>。2, 4和8 Gy剂量的<sup>137</sup>Cs源照射Hela、A431(人皮肤鳞癌细胞)、KB(人口腔鳞癌细胞)细胞,导致端粒酶活性下降,且下降幅度与辐照剂量呈正比<sup>[4]</sup>。端粒酶阳性的Hela, GM5849(成纤维细胞), RKO(人结肠癌细胞)细胞系,经20 Gy γ射线照射后培养168 h,则检测不到端粒酶活性<sup>[37]</sup>。25 Gy γ射线照射小鼠肿瘤,发现对照组鼠肿瘤的端粒酶活性水平没有变化,受照射鼠的肿瘤的端粒酶活性水平下降<sup>[37]</sup>。照射后端粒酶活性的下降说明,电离辐射对肿瘤细胞的杀伤作用机制可能是抑制端粒酶活性。

但同时,也有实验数据显示,端粒酶活性可能并不能准确反映放射治疗效果。A549(人肺腺癌细胞系)经1, 3和5 Gy照射后培养72 h,大部分细胞发生凋亡。通过原位端粒酶-凋亡双染色检测发现,

凋亡细胞内有 TERT 积累。这说明,照射后凋亡细胞中的端粒酶活性仍是持续高表达的<sup>[38]</sup>。有人用射线照射人尤文肉瘤细胞系(STA-ET-1)后培养 6 d,发现端粒酶活性下降到 23%,但细胞凋亡率和坏死率却都较低,分别为 6.9%,19%<sup>[39]</sup>。这两个研究结果都说明,端粒酶活性水平并不与照射后细胞的存活水平平行,端粒酶活性能否用于评估放疗的效果有待进一步研究。但是,细胞辐照后,端粒酶活性变化与辐照所用的射线及辐照剂量有关,是细胞损伤、修复、死亡和端粒酶活性调节的综合作用结果。中小剂量照射后细胞死亡少,而修复反应明显,常表现出酶活性的增高;高剂量照射后,细胞迅速大量死亡,修复反应很少,所以端粒酶活性下降很快,且没有明显的后期细胞增殖,而保持这种低水平<sup>[35]</sup>。端粒酶与放射治疗的关系还有待深入探讨。

目前,辐照对端粒酶活性影响的研究主要集中在低 LET (Linear energy transfer) 射线的作用<sup>[35-37]</sup>。作为高 LET 射线的重离子与常规射线相比,具有多种生物学特性,重离子较之低 LET 射线有更强的肿瘤杀伤性。实验结果显示,相同剂量下,<sup>12</sup>C 离子束诱发的细胞凋亡要大于 X 射线:照射后 24 h 时,2 Gy <sup>12</sup>C 离子束辐照时的凋亡率是 X 射线辐照时的 3.1 倍,6 Gy <sup>12</sup>C 离子束的凋亡率是 X 射线辐照时的 1.8 倍;并且 <sup>12</sup>C 离子束诱发的细胞凋亡持续的时间更长<sup>[40]</sup>。80 MeV/u <sup>20</sup>Ne<sup>10+</sup> 离子束照射人肝癌细胞系(SMMC-7721)后利用单细胞凝胶电泳(single cell gel electrophoresis,简称 SCGE)技术检测,没有检测到明显的修复现象。相反,细胞损伤程度随时间延长而加重<sup>[41]</sup>。重离子正逐渐被广泛地应用到肿瘤临床治疗,成为目前肿瘤治疗的一种很重要的技术。但有关重离子照射与端粒酶活性变化关系的研究还很少。我们曾用 31 MeV/u <sup>12</sup>C 离子,以 1, 2, 3 和 4 Gy 不同剂量分别对 SMMC-7721 和人肝细胞(HL-7702)进行照射,用多聚酶链式反应-银染端粒重复序列扩增法(TRAP-PCR)检测不同剂量下细胞端粒酶活性的变化。结果显示,HL-7702 自身没有端粒酶活性(端粒酶可能没有被激活),经 1 Gy 辐照后也没有端粒酶活性,在 2 和 3 Gy 处出现端粒酶活性,在 4 Gy 处端粒酶活性又消失<sup>[42]</sup>。这说明一定剂量内的重离子照射可激活正常细胞中的端粒酶活性,而随剂量的继续增加,细

胞死亡也增多,端粒酶活性又下降或消失。而 SMMC-7721 在 1—3 Gy 处随剂量的增大、时间的推移端粒酶活性升高,在 4 Gy 处又开始下降<sup>[42]</sup>。但是肝癌细胞在 4 Gy 处端粒酶活性下降程度不是很大。这可能与辐照的能量和剂量有关。所以,目前对高 LET 辐射与细胞端粒酶活性变化的关系并不是很明确,端粒酶是否可作为一种重离子癌症治疗的检测指标也不能肯定。目前,我们正在进行以不同 LET 的 <sup>12</sup>C 离子束照射癌细胞,研究辐照后癌细胞的存活情况及细胞中端粒酶活性的变化,以确定不同 LET 的 <sup>12</sup>C 离子束对细胞的杀伤能力及与细胞端粒酶活性变化间的关系,为重离子癌症治疗提供生物学基础数据。

## 5 问题

目前,多数实验结果支持了端粒酶在肿瘤发生过程中的作用。但同时,也有部分研究结果并不支持端粒酶对肿瘤的作用。有研究人员对 52 个食道鳞状细胞癌样本进行检测,发现,其中有 40 个(77%)样本是端粒酶活性阳性;癌旁组织中 45/52(87%)呈端粒酶活性阳性;正常人的食道上皮组织中 8/12(73%)呈端粒酶阳性。这个实验结果说明,只有部分的癌组织或细胞是表达端粒酶活性的;而且在一些正常组织中也可能存在端粒酶活性,通过端粒酶活性来检测癌症发生可能并不准确<sup>[43]</sup>。也有研究结果显示,端粒酶活性是随培养细胞增长速率变化而变化的<sup>[44]</sup>,端粒酶活性只是细胞增殖的标志,而非细胞恶性转化的标志<sup>[45]</sup>。鼠细胞分裂不到 40 代,就发生了端粒酶的激活,而肿瘤形成后的 300 代以后,肿瘤的继续生长不再需要端粒酶<sup>[46]</sup>。这说明,端粒酶的激活可能并不是导致细胞癌变和维持癌细胞增殖的关键的控制因素。因此,有学者认为,把端粒酶作为唯一的靶进行癌症治疗的想法太天真<sup>[47]</sup>。

现在多数的针对端粒酶抑制的实验设计,都只是通过控制其中的一个参与调控端粒酶活性的组分以试图达到抑制端粒酶活性的目的。而端粒酶的调控机制是多因素、多水平的,是非常复杂的。单纯抑制 hTERT 或是敲除端粒酶 RNA 是难以完全实现端粒酶活性抑制的。转化 siRNA 敲除端粒酶 RNA 模板(使端粒酶活性急剧下降),通过杀稻瘟菌素进行选择转化的克隆,结果发现,转化 siRNA

的细胞在培养 28 d 开始快速生长,端粒酶活性亦恢复到正常水平<sup>[48]</sup>。这一结果充分说明了端粒酶调控是多因素的。而且,以端粒酶活性抑制作为癌症治疗的靶,可能会影响细胞的某些正常的活动,产生难以预料的副效应,如由于端粒酶活性的丧失,导致干细胞死亡<sup>[45]</sup>。

放射治疗已经是肿瘤治疗的广为使用的手段之一,也有相当多的实验数据支持端粒酶活性与辐照剂量存在正比关系,认为端粒酶活性检测可作为检测治疗效果的指标<sup>[4]</sup>。但也有照射后端粒酶活性的下降与细胞的凋亡并不成比例的报道<sup>[38, 39]</sup>。

所以,尽管辐射对端粒酶抑制的基础研究及其在肿瘤治疗中的应用研究已经取得不少的成果,但肿瘤的发生是多因素、多基因共同作用的结果,试图通过抑制端粒酶活性,以杀死肿瘤,最终实现癌症治疗的方案是否可行,端粒酶活性的检测是否能作为放射肿瘤治疗效果的有效性的指标还需要更深入的研究探讨。

## 6 展望

研究表明,大多数的肿瘤细胞都有较高的端粒酶活性,端粒酶是细胞永生化的关键,与肿瘤发生、细胞增殖等肿瘤生物学行为有密切的关系。端粒酶被认为是目前最为广谱的肿瘤标记物。端粒酶活性检测有可能被用于对恶性肿瘤进行早期临床诊断、预后判断。而放射治疗中,肿瘤细胞被照射后其端粒酶活性下降或消失的研究结果,使得端粒酶活性检测被认为有可能成为评估电离辐射对肿瘤杀伤作用的新指标。端粒酶活性抑制也被一些研究人员认为有可能成为对多数恶性肿瘤进行治疗的比较理想的靶。但是,目前也有端粒酶与肿瘤关系研究的反例,认为端粒酶不是肿瘤发生的关键的控制因素,把端粒酶活性抑制作为肿瘤治疗靶的方案是不可行的。不同的研究结果,不同认识的最主要原因在于对端粒酶的激活及作用机制的不清楚。所以,端粒酶的调控、表达、激活及其作用于肿瘤的机制研究是解决所有问题的关键。端粒酶机制的研究将为放射肿瘤的治疗和预后提供科学的理论基础。

## 参考文献(References):

[1] Morin G B. *Cell*, 1989, 59(3): 521.

[2] Kim N W, Piatyszek M A, Prowse K R, *et al.* *Science*, 1994, 266: 2011.

[3] Harley C B, Futcher A B, Greider C W. *Nature*, 1990, 345: 458.

[4] Zhu Hanneng, Mo Suzhen, Xiong Sidong, *et al.* *J Radiat Res Radiat Process*, 2000, 18(2): 133(in Chinese).  
(朱涵能, 莫素珍, 熊思东等. *辐射研究与辐射工艺学报*, 2000, 18(2): 133.)

[5] Moyzis R K, Buckingham J M, Cram S, *et al.* *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1988, 85: 6622.

[6] Yne J M, Ratliff R L, Moyzis R T. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1989, 86: 7049.

[7] Lansdorp P M. *Mechanisms of Ageing and Development*, 2000, 118: 23.

[8] Ford L P, Wright W E, Shay J W. *Oncogene*, 2002, 21(4): 580.

[9] Greider C W, Blackburn E H. *Cell*, 1985, 43: 405.

[10] Ulaner G A, Hsuan Y H, Oteto J, *et al.* *Cancer Research*, 2003, 63: 1759.

[11] Mathias Bollmann F. *Canc Treat Rev*, 2007, 33: 704.

[12] Tanaka H, Mendonca M S, Bradshaw P S, *et al.* *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2005, 102(43): 15539.

[13] Msutomi K, Possemato R, Wong J M Y, *et al.* *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2005, 102(23): 8222.

[14] Lingner J, Hughes T R, Shevchenko A, *et al.* *Science*, 1997, 276: 561.

[15] Broccoli D, Young J W, Lange T D. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1995, 92: 9082.

[16] Choi J H, Soo H P, Park J, *et al.* *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2007, 361: 615.

[17] Tahara H S, Nakanishi T, Kitamoto M, *et al.* *Cancer Research*, 1995, 55: 2734.

[18] Tahara H S, Kuniyasu H, Yokozaki H, *et al.* *Clinical Cancer Research*, 1995, 1: 1245.

[19] Eiso H, Lauren G, Tsuyoshi K, *et al.* *J Natl Cancer Inst*, 1996, 88: 116.

[20] Carmen M H. *Colitz. The Veterinary Journal*, 2008, 177: 153.

[21] Roth A, Baerlocher G M, Schertzer M, *et al.* *Blood*, 2005, 106: 43250.

[22] Bodnar A G, Ouellette M, Frolkis M, *et al.* *Science*, 1998, 279: 349.

[23] Vaziri H, Benchimol S. *Current Biology*, 1998, 8(5): 279.

[24] Counter C M, Hahn W C, Wei Wenyi, *et al.* *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1998, 95: 14723.

[25] Mondello C, Mondello M, Rebuzzini P, *et al.* *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2003, 308: 914.

[26] Ueda M, Ouhit A, Bito S, *et al.* *Cancer Research*, 1997, 57: 370.

[27] Fujita H, Nagata M, Hoshina H, *et al.* *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2004, 33: 693.

- [28] Artandi S E, Alson S, Tietze M K, *et al.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 2002, 99(12): 8191.
- [29] Shay J W, Wright W E. Cancer Cell, 2002, 2: 257.
- [30] El-Daly H, Kull M, Zimmermann S, *et al.* Blood, 2005, 105: 1742.
- [31] Hurley L H, Richard T. Pharmacology and Therapeutics, 2000, 85: 141.
- [32] Hsu M, Mceachern M J, Dandjinou A T, *et al.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 2007, 104(28): 11682.
- [33] Folini M, Colella G, Villa R, *et al.* The Journal of Investigative Dermatology, 2000, 114(2): 259.
- [34] Brunsvig P F, Aamdal S, Gjertsen Ma K, *et al.* Cancer Immunol Immunother, 2006, 55: 1553.
- [35] Liu Weidong, Wang Xu, Liu Ling. China Cancer, 2005, 14 (7): 463(in Chinese).  
(刘卫东, 王绪, 刘凌. 中国肿瘤, 2005, 14 (7): 463.)
- [36] Lin Zhaosheng, Lim S, Viani M A, *et al.* Am J Pathol, 2001, 159(2): 711.
- [37] Sawant S G, Gregoire V, Sonudhar, *et al.* The Federation of American Societies for Experimental Biology, 1999, 13: 1047.
- [38] Zou Yue, Sun Mingzhu, Zhou Xiangyan. J Radiat Res Radiat Process, 2003, 21(4): 260(in Chinese).  
(邹跃, 孙铭柱, 周湘艳. 辐射研究与辐射工艺学报, 2003, 21 (4): 260.)
- [39] Schuck A, Poremba C, Lanvers C, *et al.* Trahlenther Onkol, 2002, 12: 701.
- [40] Su Fengtao, Li Qiang, Jin Xiaodong. Nuclear Physics Review, 2008, 25(1): 72(in Chinese).  
(苏锋涛, 李强, 金晓东. 原子核物理评论, 2008, 25(1): 72.)
- [41] Qiu Limei, Li Wenjian, Feng Yan, *et al.* J Radiat Res Radiat Process, 2003, 21(4): 264(in Chinese).  
(邱丽梅, 李文建, 冯岩等. 辐射研究与辐射工艺学报, 2003, 21(4): 264.)
- [42] Hu Kaiqian, Dang Bingrong, Li Wenjian, *et al.* J Radiat Res Radiat Process, 2008, 26(3): 166(in Chinese).  
(胡凯骞, 党秉荣, 李文建等. 辐射研究与辐射工艺学报, 2008, 26(3): 166.)
- [43] Ikeguchi M, Unate H H, Maeta M H, *et al.* Langenbeck's Arch Surg, 1999, 384: 550.
- [44] Holt S E, Aisner D L, Shay J W, *et al.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 1997, 94: 10687.
- [45] Belair C D, Yeager T R, Lopez P M, *et al.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 1997, 94: 13677.
- [46] Blasco M A, Han W L, Prakash Hande M, *et al.* Cell, 1997, 91: 25.
- [47] Argyle D J. The Veterinary Journal, 2008, 175: 149.
- [48] Lund J R, Paoloni M, Kurzman I, *et al.* The Veterinary Journal, 2008.

## Research Progress on Telomerase Activity of Radiotherapy\*

LIU Jin-ting<sup>1, 2</sup>, DANG Bing-rong<sup>1</sup>, LI Wen-jian<sup>1</sup>, ZHANG Xiao-wen<sup>3</sup>

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

2 Graduate School of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China;

3 Institute of Medical Science of Gansu, Lanzhou 730000, China)

**Abstract:** The study on the relationship between telomerase and tumor become one of hotspots in biology because of its function in tumorigenesis. We reviewed the changes of telomerase activity of cancer cells irradiated by different radiations, especially heavy ion. Meanwhile, because of contradictory results, we should be cautious to the application of telomerase inhibition to kill tumor cell and thought deeply about evaluating the killing effect of radiotherapy by telomerase activity index.

**Key words:** telomerase; tumor; radiotherapy

\* Received date: 15 Jan. 2009; Revised date: 11 Jun. 2009

\* Foundation item: National Natural Science Foundation of China(10875153, 30770639)

# Corresponding author: Dang Bing-rong, E-mail: dangbr@impcas.ac.cn