

文章编号: 1007-4627(2007)03-0228-06

低剂量辐射超敏感性研究进展*

金晓东^{1,2}, 李 强¹

(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)

摘要: 细胞低剂量辐射反应是目前国际上研究的热点。介绍了哺乳动物细胞的低剂量反应——辐射超敏感性(HRS)和增强的辐射抗性(IRR), 即细胞在大约 0.1 Gy 时会出现单位剂量细胞杀伤增强现象, 随着剂量的升高, 细胞的 IRR 增强, 到 1 Gy 以上细胞存活符合线性平方模型。评述了近年来国际上低剂量 HRS 领域的研究进展, 着重讨论了 HRS/IRR 可能的分子机理及辐射传能线密度与 HRS/IRR 的关系, 并对 HRS/IRR 在肿瘤临床放射治疗中的应用做了初步的探讨, 最后提出了该领域进一步研究的一些问题。

关键词: 辐射; 低剂量辐射超敏感性; DNA 损伤修复; 细胞周期阻滞

中图分类号: R730 **文献标识码:** A

1 引言

自从常规克隆形成法^[1]发明以来, 研究者对受较大剂量(大于 1 Gy)辐照的哺乳动物细胞存活效应进行了广泛研究, 然而当这种常规方法用于测量剂量小于约 1 Gy 辐照后的细胞存活时, 由于细胞稀释、计数和接种等过程中的随机误差, 使得该法并不能准确测量细胞较高存活水平下的存活率。因而, 低剂量(小于 1 Gy)辐照下哺乳动物细胞存活曲线通常由较高剂量下细胞存活实验数据外推来确定。这样得到的低剂量下细胞存活规律与在较高剂量时对实验数据拟合的辐射生物物理模型有关, 因而它的有效性常被人们所质疑。

越来越多的事实说明哺乳动物细胞的辐照存活响应远比人们的想象复杂。近年来发展的新技术如动态显微扫描成像技术^[2](Dynamic Microscopic Image Processing Scanner, 简称 DMIPS)和流式细胞术^[3](Flow Cytometry, 简称 FCM)等, 提高了细胞存活测量的精度, 使得直接测定小剂量辐照下的存活规律成为可能。

1993 年 Marples 和 Joiner 等在用 X 射线照射中国仓鼠 V79-379A 细胞时, 用前一种方法发现当剂量低于 0.6 Gy 时, 细胞存活低于线性平方(Lin-

ear-Quadratic, 简称 LQ)模型由 1 Gy 以上辐照时得到的数据外推值, 单位剂量失活率在 1 Gy 时为 0.19 Gy^{-1} , 在 0.1 Gy 时为 0.37 Gy^{-1} , 而剂量在 0.6—1.0 Gy 时, 细胞表现出辐射抗性的增加, 当剂量大于 1 Gy 时其存活符合 LQ 模型^[4]。随后研究者又在 HT29 细胞^[3]和 T98G 细胞^[5]等细胞系中发现了类似的现象。

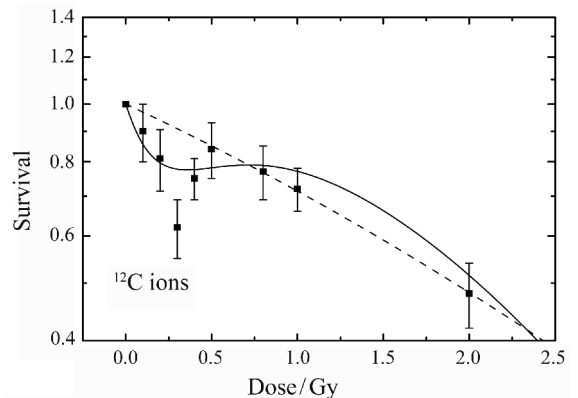


图 1 非同步化的 SMMC-7721 细胞在 50 MeV/u ¹²C 离子辐照下的存活曲线^[6]

随着研究的深入, Marples 等将低于 1 Gy 时, 单位剂量细胞杀伤增强的现象定义为低剂量辐射超敏感性(Low Dose Hyper-Radiosensitivity, 简称

* 收稿日期: 2006-12-20; 修改日期: 2007-01-29

* 基金项目: 中国科学院百人计划资助项目(O506120BR0); 国家高科技研究发展计划(863 计划)资助项目(2006AA02Z499)

作者简介: 金晓东(1976—), 男(汉族), 陕西蓝田人, 博士研究生, 从事辐射生物学研究; E-mail: jinxd@impcas.ac.cn

HRS), 将随后出现的抗性增强现象定义为辐射抗性增强 (Increased Radioresistance, 简称 IRR)^[4]。到目前为止, 在不同的实验室有超过 40 种细胞系用不同种类的射线照射时, 用上述两种分析方法都证实了 HRS/IRR 的存在^[7]。

图 1 显示了我们采用人类肝癌 SMMC-7721 细胞经 50 MeV/u ¹²C 离子照射时得到的存活曲线^[6], 可以明显看到当剂量小于 1 Gy 时细胞表现出的 HRS 和随剂量增大表现出 IRR。

2 HRS/IRR 对于存活模型的修正

目前所用到的细胞存活模型主要为 LQ 模型, 也称连续弯曲曲线模型, 该模型用数学方程表示为

$$SF = \exp(-\alpha D - \beta D^2),$$

其中, SF 为细胞存活率, D 为辐射剂量, α 和 β 是 LQ 模型的两个参数。这个模型是 Kellerer 和 Rossi 根据二元辐射作用理论提出的, 他们认为单击和多击效应同时存在, 总的辐射效应由它们的相对重要性决定^[8, 9]。当细胞传代在最初的 7 代以内时^[8], 细胞存活率与 LQ 模型吻合得很好。但人们用这一模型对低剂量存活率进行验证时, 发现 LQ 模型与实验结果相差很大。

Marples 和 Joiner^[7]于 1995 年提出了用修正的诱导修复模型 (Modified Induced Repair Model, 简称 MIRM) 描述低剂量细胞存活曲线, 他们给出的公式是

$$SF = \exp(-\alpha^* D - \beta D^2),$$

$$\alpha^* = \alpha_{\text{res}} \left[1 + \left(\frac{\alpha_{\text{sen}}}{\alpha_{\text{res}} - 1} \right) \right] \exp\left(\frac{-D}{D_c}\right),$$

式中, α_{res} 是高剂量存活下的剂量响应值, α_{sen} 是在低剂量实验中实际获得的剂量响应值, 在低剂量时 $\alpha_{\text{sen}} > \alpha_{\text{res}}$, 这意味着在低剂量下敏感性增加, 并且 $\alpha_{\text{sen}}/\alpha_{\text{res}}$ 的比值表征细胞 HRS 的强弱。 α_{sen} 是射线传能线密度 (LET) 的函数, 经实验验证, 对于 α 粒子, 当 LET 值大于 80 keV/ μm 时, 其值增长很快。 D_c 是一个转变 (transition) 剂量点, 在这一点上实现了 HRS 向 IRR 的转变。对于具有 HRS/IRR 性状的细胞, $D_c > 0$, 且随着射线 LET 的增大而减小^[10]。

3 HRS/IRR 可能的分子机理

细胞辐射损伤的实质是 DNA 损伤及其修复的

完整性和忠实性, DNA 双链断裂 (DSB) 是辐射失活的基础损伤^[8]。因而, 目前的研究都显示 HRS/IRR 的实质就是 DNA-DSB 的未修复 (当细胞处于 HRS 时) 和修复 (当细胞处于 IRR 时) 的过程。其分子途径主要由以下两步来完成: (1) 对于损伤的确认和信号的传导; (2) DNA 的修复。

3.1 HRS 向 IRR 转变需要一个阈值

细胞经射线照射时, 低剂量超敏感性和较高剂量抗性之间的转化, 使我们产生这样一种假设: 细胞监控系统不会感知低剂量对细胞造成的某种损伤或由于某种原因细胞忽略了这种伤害, 只有当这种损伤达到某一阈值, 危及细胞存活之后, 才启动一系列的分子途径对其进行修复。而 DNA 是细胞繁殖、遗传的重要物质基础, 是引起细胞一系列生理生化变化的关键物质, 普遍认为 DNA 是射线作用的关键靶^[8]。

无差错修复机制能很快地修复许多辐射诱导的 DNA 损伤 (如碱基损伤、单链断裂等), 因此这些伤害对于细胞的存活、基因的突变和不稳定性几乎没有影响。与之相反, DNA 双链断裂 (DSB) 是辐射失活的基础损伤, 不能修复和错修复的 DNA-DSB 造成了细胞的死亡和突变^[9]。

因此, 可以假设导致细胞辐射抗性增加的修复需要 DNA-DSB 的量达到阈值才能启动。目前的实验结果支持这一观点。Marples 等^[10]在用 20 cGy 预照射 V79 细胞, 这一值高于 IRR 的诱导剂量 D_c (10 cGy), 再对其进行二次照射, 发现 HRS 消失, 细胞对射线产生抗性。若用 5 cGy 进行预照射 (低于 D_c), 则二次照射表现出 HRS/IRR^[10]。低浓度的 H_2O_2 对细胞进行预处理并不能使 HRS 消失, 而用 100 倍浓度处理则消失^[10], 并且 H_2O_2 的数据说明造成 DNA-DSB 的量对启动 IRR 的重要性。

另一个实验也可以证明这一点。用 2, 20 和 200 cGy 对 MRC-5 细胞进行辐照, 其 DNA-DSB 修复的时间间隔相同, 当剂量低于 0.5 cGy 时, 这一时间延长, 在 0.12 cGy 辐照后 24 h 内未见修复。这些数据与 DNA-DSB 高于某一阈值其修复才能被激活是一致的^[11]。

3.2 损伤的确认

辐照后 DNA 损伤的确认是随后一系列修复途径的基础。在哺乳动物细胞中有一些损伤确认分

子,它们单独或联合地参与低剂量修复过程。

聚 ADP 核糖聚合酶(PARP)是一种保守的核蛋白,它可以直接迅速地被 DNA 单双链断裂所激活^[12]。如果抑制 PARP 的功能,那么修复能力就会受到影响。用 PARP 的抑制剂 3-AB(3-amino-benzamic)处理 V79 细胞时会抑制其 IRR 的产生。用强力专一性抑制剂 PJ34 处理 T98G 细胞,其 HRS 响应向更高剂量延伸^[13],这说明受抑制的细胞其修复的阈值提高。这些实验事实证明 PARP 在损伤确认方面是非常重要的。

ATM(Ataxia Telangiectasia Mutated)激酶在 DNA-DSB 确认中是很重要的。ATM 激酶在未辐照的细胞中以二聚体或高聚体形式存在,不具有生物活性。在辐照后其 1981 位的丝氨酸自身磷酸化,二聚体解聚,ATM 活化。大部分 ATM 分子会在 0.5 Gy 剂量照射后,很快磷酸化(15 min 之内)^[14],剂量作用范围在 0—1 Gy 之间,这与 HRS/IRR 在剂量上是一致的,ATM 活化的时间也与 HRS/IRR 在时间上是一致的。这种重合说明 ATM 有可能在 HRS/IRR 早期的损伤确认过程中起重要作用。H2AX(一种组蛋白)是一个 ATM 的下游分子,当 DNA-DSBs 达到一定量后,它很快地聚集在其附近,并在 ATM 的作用下磷酸化,变成 γ -H2AX,启动下一步修复^[11]。Wykes 等^[15]的实验证实了 ATM 以及 H2AX 在 HRS/IRR 的重要作用,他们发现在存在 HRS/IRR 的 M059K 和 EBS7YZ5 细胞中,用 0.2 Gy X 射线照射时(细胞处于 HRS)没有 γ -H2AX 富集,而用较高剂量(0.5, 1 和 2 Gy)照射时,会在几分钟到半小时内引起 γ -H2AX 富集,并且这一富集在 4 h 消失。而在 M059J 和 EBS7 细胞中(无 HRS/IRR 效应,存在修复缺陷)在 4 h 后富集并不消失。

近年来,CDK1A(P21)与高 LET 射线照射引起损伤的关系越来越受到人们重视。最初发现 CDK1A 分子功能是 CDK 抑制因子,转录表达受 P53 调控,参与 G1/S 期转换的控制,但它只是 P53 下游分子之一^[8]。Jakob 等^[16, 17]发现重离子照射细胞后,其 DNA 损伤的位点出现特异性 CDK1A 的富集,其出现的时间很短(辐照后 5—15 min),并且是不依赖于 P53 的调控的,它还参与重离子引起的 DNA 修复过程。而在未照射的细胞中未发现此现象。对于 X 射线照射的细胞,在短时间未观察到

CDK1A^[18]。因此,对于高 LET 射线,CDK1A 有可能是一种新的 DNA 损伤确认分子。

3.3 HRS/IRR 与细胞周期的关系

Marples 等^[7, 19]通过实验发现 HRS/IRR 与细胞周期密切相关。对于存在 HRS/IRR 响应的 V79 和 T98G 细胞同步化后进行辐照,发现 G1 和 S 期未表现出超敏感性或此性质较弱,存活符合 LQ 模型,而 G2 期细胞 HRS 非常明显。这提示:非同步化的细胞中 HRS 的表达完全是由于 G1, S 和 G2 期细胞对于辐照不同响应的一个综合结果;而 U373 细胞没有 HRS/IRR 响应是 G2 期少量的 HRS 响应被 G1 和 S 期细胞所掩盖。因此,HRS/IRR 响应可能仅限于 G2 期细胞。

3.4 HRS/IRR 与细胞周期阻滞的关系

DNA 的损伤启动了一系列的检验点,在 G1, S 和 G2 期阻滞细胞周期,以允许对 DNA 的损伤进行修复^[20]。

在对磷酸化组蛋白 H3 标记时,发现在辐照 1 h 后,10—30 cGy 照射的细胞进入 M 期的数量未减少,而 40 cGy 以上,进入 M 期的数量急剧减少,这说明 HRS/IRR 产生后导致 G2/M 期阻滞^[21]。

而 G2/M 期有两个不同的检验点:第 1 个是早期 G2/M 检验点,特点是短时性,ATM 依赖和非剂量依赖(1—10 Gy),主要作用是阻止 G2 期细胞进入凋亡;第 2 个检验点是在辐照几小时后才表达,它依赖于剂量,但不依赖 ATM,主要起 G2 期细胞富集作用^[22]。

第 1 个检验点与 IRR 响应存在着很大程度的一致性。首先,它们都具有短时性,在辐照后立即被激活;其次,激活检验点的剂量与 IRR 的阈值要求大致相同。因此,我们认为在照射剂量低于 40 cGy 时,不能激活检验点,不能引起周期阻滞,由于 DNA 断裂未修复,辐照后的 G2 期细胞进入凋亡,表现出与 HRS 相似的情况。

3.5 DNA-DSB 的修复

DNA-DSB 修复存在许多机理,在低等生物中主要是同源性重组,真核生物至少存在 3 种途径:同源性重组、DNA-PK 依赖型非同源末端加入(NHEJ)和互接重复末端加入^[23, 24]。在哺乳动物细胞系中,DNA-DSB 修复途径主要是 NHEJ,参与

编码的基因是 Xrcc4, 染色体定位于 5q13-14, 缺陷时的表型为双链断裂修复缺陷, 修复主要是通过 DNA-PK 复合物完成的。DNA-PK 复合物是由催化亚单位 (PRKDC) 和 Ku 异源二聚体 (Ku70 和 Ku80) 组成, 活性是依赖于 DNA-DSB 存在的^[25]。DNA-PK 活性对于 HRS/IRR 的重要性是在 Ku80 缺陷型的 XR-15B 细胞中首次得到证实的。在用 X 射线对 Ku80 缺陷型的 XR-15B 细胞照射时, 发现并不存在 IRR 响应^[26]。

近来, Marples 等^[27]又证实了 PRKDC 对于 HRS/IRR 的重要性。他们的研究对象是 M059 家族, 组成这一家族的细胞系表现出不同的 PRKDC 状态。当照射剂量在 0—0.3 Gy 时, 3 种细胞表现出了相同的敏感性, 当剂量大于 0.4 Gy 时 M059K 和 M059J/Fus1 (PRKDC 正常) 表现出明显的抗性增加, M059J (PRKDC 异常) 没有明显的 IRR。

由此可见, HRS/IRR 和 PRKDC 的存在与 DNA-PK 的活性密切相关, 其修复主要是通过 NHEJ 途径来完成。

4 LET 与 HRS/IRR 的关系

4.1 不同 LET 引起的 DNA 损伤不同

LET 是指直接电离辐射在单位长度径迹上消耗的平均能量^[8]。在相同能量沉积的情况下, 不同射线有着不同的径迹结构, 会产生不同的生物学效应。用 Monte Carlo 方法可以对射线的径迹结构进行模拟^[28]。对于低 LET 射线, 在其径迹上主要产生次级电子, 对 DNA 的损伤主要由次级电子的能量沉积造成; 而高 LET 射线以很高的电离密度将能量传递给径迹附近的细胞, 这就产生了沿离子径迹细胞内的多重损伤位点 (MDS) 和团簇损伤 (Lesion Clustering, 简称 LC)。

由于不同 LET 离子的能量沉积行为不同, 它们对 DNA 造成的损伤是不同的。以 DNA-DSB 的片段大小为生物学终点的一系列实验表明, 低 LET 射线辐照产生的 DNA 片段分布完全符合随机分布的结果^[29], 而高 LET 射线, 由于其电离密度的致密性, DNA 片段分布是非随机的^[29-33], 片段的大小分布存在两个峰值: 短片段 (200 kbp) 和中等长度的片段 (1.5 Mbp), 短片段的大小与核小体的结构类似, 中等长度的片段与染色体环的结构相

关^[34]。进一步的分析发现短片段出现的几率随 LET 的升高而增大, 中等片段与之相反。并且诱导 DSB 数目也是随 LET 升高而增加, 在离子通量相同的情况下, 225 keV/ μm 的 ^{14}N 离子引起的 DSB 数目是 80 keV/ μm 的 2 倍^[29-33]。

现有的实验结果都表明, 不同 LET 射线由于其不同的径迹结构导致 DNA 损伤在严重程度及多样性上是不同的, 高 LET 射线对 DNA 的损伤更严重、更难以修复。

4.2 高 LET 射线与 HRS/IRR

对于低 LET 射线 (如 X 和 γ 射线), 细胞在低剂量区表现出 HRS/IRR。对于高 LET 射线有两种不同的实验结果: 负 π 介子坪区照射 (LET 的值为 10—20 keV/ μm , 与 X 和 γ 射线相类似) 表现出 HRS/IRR 响应, 而峰区 (LET 的值为 35 keV/ μm) 没有 HRS/IRR 响应^[35]。对于中子照射也有相类似的现象^[36]。而用高 LET 的 ^{12}C 离子束 (LET 的值为 28 keV/ μm) 照射 V79 细胞, 却发现非常明显的 HRS/IRR 响应^[37]。在我们实验室也证实了上述实验现象^[6, 38]。对于这一点可以用以下的观点来解释: 峰区的负 π 介子和高 LET 的 ^{12}C 离子对于 DNA 的损伤虽然都是由离子径迹上的电离引起的, 但是这两种离子径迹的展宽是不同的, 负 π 介子径迹展宽很窄 ($< 1 \mu\text{m}$), 其能量沉积在一个很窄的范围内。而 ^{12}C 离子径迹的宽度相对要大 (大约 120 μm), 其能量沉积在一个很大的范围内, 两者引起的 DNA 损伤是不同的。

另外值得注意的一点是, ^{12}C 离子引起的 HRS 与 γ 射线引起的相比较, 其转变剂量 D_0 变小, 这可能是由于不同 LET 引起的损伤效率不同造成的。

5 HRS/IRR 在肿瘤临床治疗中的应用

将 HRS 应用到肿瘤临床治疗中要考虑到以下 3 个问题: (1) 体内 (in vivo) 的肿瘤细胞是否存在 HRS 响应; (2) 肿瘤周围的正常组织是否也有超敏感性; (3) 分次照射的时间间隔。

在前两个问题中, 仅有的实验数据是相互矛盾的: 在对 T98G 细胞辐照时, 超分次 (ultrafractionated, 每次 0.4 Gy, 每天 3 次, 30 d) 与传统的分次治疗 (1.2 Gy, 每天一次, 30 d) 相比, 有不太明显的增强的肿瘤生长抑制^[39]。Beauchesne 等^[40]对

G152 细胞的研究证明了这一点。然而, Krause 等^[41]发现 A7 细胞超分次照射的肿瘤细胞控制率与传统方法相比较是下降的。

在动物的正常组织中也存在类似的实验结果: 在对鼠的皮肤、肾、肺照射和当分次剂量低于 1 Gy 时, 造成同样伤害所用的总剂量要大于分次照射 (2 Gy)^[42-44]。但是, Wong 等^[45]在剂量低于 0.6 Gy 辐照脊髓的实验中未发现超敏感性。

目前, 对于人类正常组织的低剂量超敏感性数据非常有限。Hamilton 等^[46]以皮肤红斑作为生物学终点对分次照射进行了研究。他们发现, 当剂量低于 1.5 Gy 时, 红斑的峰值高于 LQ 模型的估计。最近, Harney 等^[47]的实验为应用 HRS 治疗肿瘤提供了新的证据。他们发现, 超分次 (每次 0.5 Gy, 每天 3 次, 12 d) 与传统的分次 (1.5 Gy/d, 12 d) 治疗相比较, 病人的肉瘤的生长抑制提高 24%, 黑色素瘤提高 11%。

另据报道, 应用超分次方法对哺乳动物细胞进行分次照射时, 照射的结果与分次的间隔时间有关^[48]。这一时间间隔应如何确定? 我们认为只有当低剂量照射的间隔时间与 G2 期细胞完全得到补充的时间相一致时, HRS 才会有累积效应, 超分次治疗才能达到最佳的效果^[49]。

6 结束语

目前, HRS/IRR 机理的框架已经建立, 但其中还有一些细节性问题还不清楚, 需进一步研究。

最根本的问题是为什么 DNA 修复系统需要一个阈值来启动? 是由于剂量太低、引起的损伤太轻微和未被细胞监控所识别, 还是由于允许少量细胞在低剂量下死亡, 而不是冒着突变的风险对 DNA-DSB 进行修复。还有一种假设是 DNA 的修复系统的活化对于基因是有危险的。特别是 NHEJ 是一种有错误倾向的 DNA 修复, 因此一种明智的选择是保持这一途径关闭, 直至需要为止^[50]。

还有一些问题值得探讨, 在损伤确认的过程中, 起主导作用的是 PARP 分子还是 ATM 分子? 还是这两种分子的协同作用? 还有其它的信号分子是否也参与了这一确认过程? G2/M 第一检验点只与超敏感性存在特性上的对应关系, 但是其实质是否相关, 还有待进一步证实。

同时, 对于将 HRS/IRR 应用到肿瘤临床治疗

上的工作才刚刚起步, 还有大量的实际工作需要做。相信随着对 HRS/IRR 研究的深入, 将有助于人们更好地设计治疗分次, 在肿瘤放射治疗中最大程度地杀灭癌细胞同时保护正常组织。

参考文献 (References):

- [1] Puck T T, Marcus P I. *J Exp Med*, 1956, **103**: 653.
- [2] Spadinger I, Palcic B. *Int J Radiat Biol*, 1993, **63**: 183.
- [3] Wouters B G, Skarsgard L D. *Radiat Res*, 1994, **138**: S76.
- [4] Marples B, Joiner M C. *Radiat Res*, 1993, **133**: 41.
- [5] Short S, Mayes C, Woodcock M, *et al.* *Int J Radiat Biol*, 1999, **75**: 847.
- [6] Jin X D, Li Q, Li W J. *Nucl Instr and Meth*, 2006, **B245**: 310.
- [7] Short S, Woodcock M, Marples B, *et al.* *Int J Radiat Biol*, 2003, **79**: 99.
- [8] Xia S X. *Radiobiology*. Beijing: Military Medical Sciences Press, 1998, 60(in Chinese).
(夏寿萱. 放射生物学. 北京: 军事医学科学出版社, 1998, 60.)
- [9] Jeggo P A. *Adv in Gene*, 1998, **38**: 185.
- [10] Marples B, Joiner M C. *Radiat Res*, 1995, **141**: 160.
- [11] Rothkamm K, Lobrich M. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100**: 5 057.
- [12] Herceg Z, Wang Z Q. *Mutat Res*, 2001, **477**: 97.
- [13] Chalmers A, Johnston P J, Woodcock M, *et al.* *Oncol Biol Phys*, 2004, **58**: 410.
- [14] Bakkenist C J, Kastan M B. *Nature*, 2003, **421**: 499.
- [15] Wykes S M, Piasentin E, Joiner M C, *et al.* *Radiat Res*, 2006, **165**: 516.
- [16] Jakob B, Scholz M, Taucher-Scholz G. *Rad Res*, 2000, **154**: 398.
- [17] Jakob B, Scholz M, Taucher-Scholz G. *Int J Radiat Biol*, 2002, **78**: 75.
- [18] Taucher-Scholz G, Jakob B, Becker G, *et al.* *Nucl Instr and Meth*, 2003, **B209**: 270.
- [19] Mrples B, Wouters B G, Joiner M C. *Radiat Res*, 2003, **160**: 38.
- [20] Zhou B B, Elledge S J. *Nature*, 2002, **408**: 433.
- [21] Mrples B, Wouters B G, Joiner M C. *Radiat Res*, 2003, **160**: 38.
- [22] Xu B, Kim S, Kastan M B. *Mol Cell Biol*, 2002, **22**: 1 049.
- [23] Jeggo P A. *Radiat Res*, 1998, **150**: 580.
- [24] Thacker J. *CR Acad Sci Paris*, 1999, **322**: 103.
- [25] Featherstone C, Jackson S P. *Current Biology*, 1999, **9**: 759.
- [26] Skov K, Marples B, Matthews J B, *et al.* *Radiat Res*, 1994, **138**(Suppl): S126.

- [27] Marples B, Cann N E, Mithell C R, *et al.* Int J Radiat Biol, 2002, **78**: 1 139.
- [28] Michalik V. Radiat Prote and Dosim, 1994, **52**: 245.
- [29] Hoglund E, Blomquist E, Carlsson J, *et al.* Int J Radiat Biol, 2000, **76**: 539.
- [30] Lobrich M, Cooper P, Rydberg B. Int J Radiat Biol, 1996, **70**: 493.
- [31] Newman H, Prise K, Folkard M, *et al.* Int J Radiat Biol, 1997, **71**: 347.
- [32] Karaxenberage F, Weber K J, Friedl A A, *et al.* Radiat and Envi Biol, 1998, **37**: 107.
- [33] Hoglund E, Stenerlow B. Radiat Res, 2001, **155**: 818.
- [34] Zhai Z H. Cell Biology. Beijing: Higher Education Press, 2000, 270(in Chinese).
(翟中和. 细胞生物学. 北京: 高等教育出版社, 2000, 270.)
- [35] Marples B, Lam G K, Zhou H, *et al.* Radiat Res, 1994, **138**: S81.
- [36] Lambin P, Marples B, Fertil B, *et al.* Int J Radiat Biol, 1993, **63**: 639.
- [37] Bohrnsen G, Weber J K, Scholz M. Int J Radiat Biol, 2002, **78**: 259.
- [38] Jin X D, Li Q, Li W J, *et al.* Nuclear Physics Review, 2005, **22**(2): 208 (in Chinese).
(金晓东, 李 强, 李文建等. 原子核物理评论, 2005, **22**(2): 208.)
- [39] Short S. Gray Lab Research Report, London: 1999, 151.
- [40] Beauchesne P D, Bertrand S, Branche R, *et al.* Int J Cancer, 2003, **105**: 33.
- [41] Krause M, Hessel F, Wohlfarth J, *et al.* Int J Radiat Biol, 2003, **179**: 377.
- [42] Joiner M C, Denekamp J, Maughan R L, Int J Radiat Biol Related Studies Phys Chem Med, 1986, **49**: 565.
- [43] Joiner M C, Johns H. Radiat Res, 1988, **114**: 385.
- [44] Parkins C F, Fowler J. Br J Cancer, 1986, **7**(Suppl): 320.
- [45] Wong C S, Minkin S, Hill R P. Radiotheray Oncol, 1992, **23**: 176.
- [46] Hamilton C S, Denham J W, O'Brien M, *et al.* Radiotheray Oncol, 1996, **40**: 23.
- [47] Harney J, Short C, Shah N, *et al.* Int J Rad Onc Biol Phys, 2004, **59**: 1 190.
- [48] Short S, Kelly J, Woodcock M, *et al.* Int J Radiat Biol, 2001, **77**: 655.
- [49] Jin X D, Li Q, Guo C L, *et al.* Nuclear Physics Review, 2006, **23**(2): 42(in Chinese).
(金晓东, 李 强, 郭传玲等. 原子核物理评论, 2006, **23**(2): 42.)
- [50] Maples B, Wouters B G, Collis S J, *et al.* Radiat Res, 2004, **161**: 247.

Progress in Low Dose Radiation Related Hyper-radiosensitivity*

JIN Xiao-dong^{1, 2, 1)}, LI Qiang¹

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

2 *Graduate School of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China*)

Abstract: At present, cell response to low dose radiation is attracting growing interests all over the world. Hyper-radiosensitivity (HRS) and increased radioresistance (IRR) were introduced in this paper. This phenomenon means that an excess cell killing per unit dose appears at about 0.1 Gy (HRS) and then the cell radiation sensitivity increases with increasing dose (IRR). When the dose outstrips 1 Gy, the cell surviving fraction coincides with the value predicted by the commonly accepted linear-quadratic (LQ) model. We further reviewed the progress to date in the study of low dose HRS, especially the possible molecular mechanisms underlying HRS/IRR and the relationship between HRS/IRR and linear energy transfer (LET). An initial insight into the clinical application of HRS/IRR in tumor radiotherapy was presented as well. Moreover, several topics concerning the HRS/IRR investigation, which deserved to be reinforced, were put forward.

Key words: radiation; low dose hyper-radiosensitivity; DNA damage repair; cell cycle arrest

* **Received date:** 20 Dec. 2006; **Revised date:** 29 Jan. 2007

* **Foundation item:** Century Program of Chinese Academy of Sciences (O506120BR0); National High Technology Research and Development Program of China (863 Program, 2006AA02Z499)

1) E-mail: jinxd@impcas.ac.cn