

# ATM基因与大肠癌放射敏感性关系的研究进展

李革

李革, 延边大学附属医院胃肠外科 吉林省延吉市 133000  
李革, 副教授, 副主任医师, 研究生导师, 主要从事大肠肿瘤基础与临床研究.

国家自然科学基金资助项目, No. 30960368

吉林省卫生厅基金资助项目, No. 2011-1

作者贡献分布: 文献检索、论文撰写和论文审校均由李革完成.

通讯作者: 李革, 副教授, 副主任医师, 研究生导师, 133000, 吉林省延吉市局子街1327号, 延边大学附属医院胃肠外科. geli522@yahoo.cn

电话: 0433-2660073

收稿日期: 2012-06-05 修回日期: 2012-08-16

接受日期: 2012-08-26 在线出版日期: 2012-09-08

## Progress in understanding the relationship between ATM gene and radiosensitivity of colorectal cancer

Ge Li

Ge Li, Department of General Surgery, Yanbian University Hospital, Yanji 133000, Jilin Province, China.

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30960368; the Foundation of Health Department of Jilin Province, No. 2011-1

Correspondence to: Ge Li, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, Yanbian University Hospital, 1327 Juzi District, Yanji 133000, Jilin Province, China. geli522@yahoo.cn

Received: 2012-06-05 Revised: 2012-08-16

Accepted: 2012-08-26 Published online: 2012-09-08

## Abstract

Ataxia telangiectasia (AT) is an autosomal recessive disease, and the responsible gene is ATM. One clinical characteristic of AT is exquisite radiosensitivity to ionizing radiation. The ATM gene has been one of the most important targets in radiobiology field that are used to elucidate the mechanisms of radiosensitivity and radioresistance. This gene is located on human chromosome 11q22-q23 and is involved in the repair of DNA damage and regulation of cell cycle checkpoints. This article reviews the structure and functions of the ATM gene and the relationship between ATM and radiosensitivity of colorectal cancer.

Key Words: Ataxia telangiectasia; Radiosensitivity; Colorectal cancer

Li G. Progress in understanding the relationship between ATM gene and radiosensitivity of colorectal cancer. Shijie

Huaren Xiaohua Zazhi 2012; 20(25): 2337-2340

## 摘要

共济失调毛细血管扩张症因ATM基因发生突变所致, 一个主要特征是对放射线极度敏感, 使ATM成为研究辐射增敏的一个重要的切入点. ATM基因位于人类染色体的11q22-q23, 其蛋白主要参与DNA的损伤识别和修复、细胞周期的调控. 本文将就有关ATM基因的结构功能及与大肠癌放射敏感性关系的研究进行相关综述.

关键词: ATM; 放射敏感性; 大肠癌

李革. ATM基因与大肠癌放射敏感性关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20(25): 2337-2340

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2337.asp>

## 0 引言

大肠癌是人类常见的恶性肿瘤之一, 过去几十年里的报道表明, 即使施行了根治性手术, 但其5年生存率只有50%左右<sup>[1]</sup>. 目前, 大肠癌的治疗中, 结合手术、化疗、放疗的治疗成为新的模式. 特别因放疗对大肠癌治疗的诸多优点, 广泛应用于临床<sup>[2-5]</sup>. 然而, 部分患者对放疗敏感性不高, 因此, 寻找一种科学、可行的途径来预测肿瘤的放射敏感性, 进而进行人为的干预, 提高放疗疗效、减少放疗的并发症, 是临床上亟待解决的问题. 研究证实, ATM基因表达与细胞放射敏感性有密切的关系. 本文就有关ATM基因的结构功能及与大肠癌放射敏感性关系的研究进行简要综述.

## 1 ATM基因的结构和功能

共济失调毛细血管扩张症(ataxia-telangiectasia, AT)是一种罕见的常染色体隐性遗传病, 以进行性中枢神经元变性、免疫缺陷、对放射线敏感为特点. 1995年Savitsky等<sup>[6]</sup>确定AT为单基因遗传病, 并由于他是AT基因突变所致, 因而将此致病基因命名为ATM(AT mutated).

## ■背景资料

多项研究已经证实ATM基因的表达与多种恶性肿瘤的放射敏感性有关, 抑制ATM基因功能或直接通过下调ATM基因产物表达可以增加恶性肿瘤患者对辐射的敏感性以提高放疗疗效, 对ATM基因的进一步深入研究可能会开辟肿瘤治疗的新途径.

## ■同行评议者

吴泰璜, 教授, 山东省立医院肝胆外科

## ■研发前沿

对于辐射抗拒导致大肠癌放射治疗失败仍是个世界性难题的今天,利用各种方法造成类似 $ATM$ 基因突变状态、抑制 $ATM$ 基因功能或直接通过下调 $ATM$ 基因产物表达来增加患者对辐射的敏感性,可能是治疗恶性肿瘤的一个良好策略。

$ATM$ 基因定位于人类染色体11q22-23,有150 kbp的DNA, 66个外显子,其表达基因(mRNA)为13 kbp. 整个 $ATM$ 基因编码3 056个氨基酸,分子量约350 kDa,  $ATM$ 蛋白广泛表达于人体各种组织细胞中.  $ATM$ 基因由于其3'端序列与 $PI3K$ 的序列同源性,与DNA-PK等同属于 $PI3K$ 基因家族,在DNA损伤、修复以及相应的细胞周期反应信号传导中处于关键位置<sup>[7,8]</sup>,就目前所知,  $ATM$ 基因可能具有以下功能:参与DNA损伤修复,阻止细胞凋亡,调控端粒代谢活动等<sup>[9,10]</sup>.  $ATM$ 基因突变将会导致 $ATM$ 基因截短失活、 $ATM$ -mRNA转录异常,从而导致 $ATM$ 蛋白表达缺失或下降<sup>[11]</sup>. 在同源重组(homologous recombination repair, HR)修复过程中,  $ATM$ 直接或间接磷酸化HR修复复合体中的Rad51酪氨酸残基,促进同源重组复合物的形成,从而调控DNA损伤的修复,生理性 $ATM$ 通过激活细胞周期检测点信号转导系统,使受到离子辐射和放射线类似物损害而导致双链DNA断裂的细胞停滞于各个细胞周期,并对受损的DNA进行修复,因此,  $ATM$ 对维持染色体的稳定性和防止细胞癌变起重要作用<sup>[12]</sup>. 随着对 $ATM$ 功能的深入研究,人们逐渐认识到 $ATM$ 蛋白是直接感受DNA双链断裂(DNA-double strand breaks, DSB)损伤并起始诸多DNA损伤信号反应通路的主开关分子,其核心作用是对电离辐射或紫外线造成的DSB损伤起反应<sup>[13-15]</sup>. 当发生DSB时,人体主要有2条途径传递DNA损伤信号:一条途径是通过ATR传递给Chk1,引起CDC25磷酸化,通过抑制CDC25的活性,使细胞周期阻断;另一条是通过 $ATM$ 传递给Chk2,磷酸化和去磷酸化一系列蛋白底物激活各个细胞周期检测点机制,引起 $G_1/S$ 、 $S$ 、 $G_2/M$ 期阻滞,从而延缓细胞周期进程<sup>[16]</sup>. 因此,  $ATM$ 也是一个重要的细胞周期检测点蛋白,在信号传导通路和DNA损伤修复的相互协调下,在S期DNA复制或染色体有丝分裂前对受损的DNA进行修复. 大量的研究表明细胞的DNA损伤修复能力及周期调控这两方面是细胞辐射敏感性的主要决定因素<sup>[17,18]</sup>. 因此,  $ATM$ 的表达量和功能状态与细胞放射敏感性有关.  $ATM$ 细胞的 $ATM$ 表达缺失,表现为对放射线非常敏感。

## 2 $ATM$ 基因与肿瘤放射敏感性

随着分子生物学的发展,越来越多的研究证实,肿瘤细胞的放射敏感性与一系列相互关联的基因群有关. 已报道的相关基因有 $p53$ 、 $p21$ 、

$xrcc$ 、 $brca1$ 、 $brca2$ 、 $ATM$ 等<sup>[19-22]</sup>,其中 $ATM$ 基因与肿瘤细胞放射敏感性的关系是近年来研究的热点. 肿瘤的发生及放射敏感与 $ATM$ 有密切关系,电离辐射的重要靶分子是DNA. 射线可引起DNA链断裂、碱基改变、DNA交联及整个或部分高级结构的变化,从而影响其生物学功能.  $ATM$ 是细胞DNA损伤后反应传导通路中的中枢调控因子,  $ATM$ 的突变和失活可以导致基因不稳定性的增加、DNA双链断裂修复障碍,从而出现对放射的高度敏感.  $ATM$ 基因突变与细胞特殊的辐射敏感性关系,使其成为研究辐射增敏的一个重要的切入点。

Iannuzzi等<sup>[23]</sup>应用变性高压液相色谱技术,在出现放疗后严重迟发反应的女性乳腺癌患者外周血中又检测出8种新的 $ATM$ 基因突变,主要为碱基的转换或颠换,证明了 $ATM$ 基因突变与辐射敏感性的密切相关性. Guha等<sup>[24]</sup>应用 $ATM$ 的反义RNA抑制 $ATM$ 蛋白的表达,成功地增加了脑胶质瘤细胞的放射敏感性. 邹剑等<sup>[25]</sup>应用载 $ATM$ 寡核苷酸纳米粒转染小鼠头颈鳞癌细胞株,发现被转染的细胞 $ATM$  mRNA及 $ATM$ 蛋白表达均下调,而且细胞的放射敏感性增加;任涛等<sup>[26]</sup>的研究证实肺癌细胞株A549和NCI-H446具有放射敏感性差异,  $ATM$ 蛋白在两个细胞株中的表达亦有显著性差异,表明 $ATM$ 蛋白表达量与放射敏感性呈负相关. 其他的方法如通过应用磷酸肌醇激酶抑制剂或基因治疗的方法抑制 $ATM$ 蛋白表达,也可提高细胞对放射线的敏感性,通过各种方式造成类似 $ATM$ 基因突变状态,抑制 $ATM$ 基因功能<sup>[27-29]</sup>,或直接通过下调 $ATM$ 基因产物的表达<sup>[30-32]</sup>,增加恶性肿瘤细胞对辐射的敏感性,已被多个实验室证实是提高放疗疗效的一个良好策略. 有研究认为,  $ATM$ 基因 $PI3K$ 功能区的突变会引起细胞辐射敏感性的改变. 也有实验证实,抑制 $ATM/PI3K$ 功能区的表达会引起细胞辐射敏感性的改变. 这些试验研究再次证明 $ATM$ 蛋白表达与细胞放射敏感/抗拒性的关系。

## 3 $ATM$ 基因与大肠癌放射敏感性

随着对细胞周期调节、细胞凋亡以及DNA修复机制了解的深入,人们开始尝试寻找能够预测放疗敏感性的分子标志物和提高放疗敏感性的方法. 已有的对大肠癌组织细胞辐射敏感性的研究表明,抑癌基因 $p53$ 、 $p21$ 的突变,  $Ku70$ 的表达,  $CDC25A$ 、 $VAV1$ 、 $TP73$ 、 $BRCA1$ 和 $ZAP70$ 的高表达,  $Bcl-2$ 的低表达、细胞增殖标

## ■相关报道

韩国学者Choi等研究咖啡因在结肠癌细胞株RKO体内外实验中,发现其通过直接抑制 $ATM$ 蛋白激酶活性可明显降低 $G_2$ 期细胞比例,细胞对射线的敏感性提高。

记Ki67、PCNA的高表达、*survivin*基因的高表达等被认为与放疗敏感性呈负相关<sup>[19-22]</sup>。Ejima等<sup>[33]</sup>对25例实体瘤细胞系作了ATM突变分析,在16个细胞系发现50种突变,其中在5个结肠癌细胞系中ATM存在高频突变;李革等<sup>[34-36]</sup>研究发现在大肠癌组织和细胞系中有ATM基因的表达,直肠癌组织中ATM蛋白阳性表达率与放射敏感性呈负相关,而且大肠癌细胞株HM7中ATM高表达,与辐射敏感性有关;Kim等<sup>[37]</sup>研究发现在结肠癌细胞株HCT-116中,抑制ATM基因的表达,明显提高HCT-116细胞的辐射敏感性;Williams等<sup>[38]</sup>对39种包括大肠癌在内的人类癌细胞株进行辐射敏感性实验,发现其中ATM基因突变与大肠癌的辐射敏感性相关,提出ATM基因可作为预测放疗敏感性的分子标志物之一。

如果能通过抑制ATM基因功能,调控DNA损伤修复及细胞周期变化,即可达到有效的辐射增敏作用。ATM蛋白激酶的活性改变引起DNA修复进程中断是导致放射敏感性高的主要原因。ATM激酶阻滞剂能有效地提高肿瘤细胞的放射敏感性,一些小分子抑制剂可抑制ATM中的放射敏感性相关酶的活性,导致细胞循环检测点缺失,从而提高肿瘤细胞的放射敏感性<sup>[39]</sup>。咖啡因作为治疗药物使用已有100多年的历史。生物学作用包括:环核苷酸磷酸二酯酶、单胺和环氧酶的抑制作用;钙动员和影响神经递质的吸收。研究认为咖啡因的G<sub>2</sub>废除机制是对ATM和ATR的抑制作用,从而起到增敏效果<sup>[40]</sup>。亦有作者报道咖啡因增敏作用是因为抑制DNA修复,而不是周期检查点的废除<sup>[41]</sup>。Choi等<sup>[42]</sup>应用咖啡因在结肠癌细胞株RKO体内外实验中,发现其通过直接抑制ATM蛋白激酶活性可明显减少G<sub>2</sub>期细胞比例,细胞对射线的敏感性提高;Lin等<sup>[43]</sup>应用植物提取物槲皮素对大肠癌细胞株DLD1在体内外进行辐射敏感性实验,发现其可通过抑制ATM介导的DNA损伤修复信号传导通路提高肿瘤的放射敏感性。

## 4 结论

肿瘤细胞的放射敏感性与一系列相互关联的基因群有关。其中ATM基因在DNA双链断裂损伤修复及细胞周期调控的信号传导中扮演着极其重要的作用。研究发现ATM激酶抑制剂能中断ATM依赖性检测点通路,从而达到提高肿瘤细胞放射敏感性的作用。对于辐射抗拒导致大肠癌放疗治疗失败仍是世界性难题的今天,利

用各种方法造成类似ATM基因突变状态、抑制ATM基因功能或直接通过下调ATM基因产物表达来增加患者对辐射的敏感性以提高放疗疗效,可能是治疗恶性肿瘤的一个良好策略。因此,加强对ATM基因和蛋白的研究,寻找有效的蛋白活性抑制剂,将为临床大肠癌放疗治疗的增敏作用提供理论指导和实验依据。

## 5 参考文献

- 1 Soreide K, Berg M, Skudal BS, Nedreboe BS. Advances in the understanding and treatment of colorectal cancer. *Discov Med* 2011; 12: 393-404
- 2 Rasulov AO, Shelygin IA, Boiko AV, Droshneva IV. [Influence of a total focal dose of preoperative chemoradiotherapy on direct results of treatment of rectal cancer]. *Vestn Khir Im I I Grek* 2011; 170: 34-37
- 3 Rivera S, Villa J, Quero L, Hennequin C. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: recent results, new questions. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35: 17-22
- 4 Huerta S. Rectal cancer and importance of chemoradiation in the treatment. *Adv Exp Med Biol* 2010; 685: 124-133
- 5 Patel A, Puthillath A, Yang G, Fakih MG. Neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer: is more better? *Oncology (Williston Park)* 2008; 22: 814-826; discussion 826, 828-831, 836
- 6 Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, Rotman G, Ziv Y, Vanagaite L, Tagle DA, Smith S, Uziel T, Sfez S, Ashkenazi M, Pecker I, Frydman M, Harnik R, Patanjali SR, Simmons A, Clines GA, Sarti A, Gatti RA, Chessa L, Sanal O, Lavin MF, Jaspers NG, Taylor AM, Arlett CF, Miki T, Weissman SM, Lovett M, Collins FS, Shiloh Y. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science* 1995; 268: 1749-1753
- 7 Lim DS, Kim ST, Xu B, Maser RS, Lin J, Petrini JH, Kastan MB. ATM phosphorylates p95/nbs1 in an S-phase checkpoint pathway. *Nature* 2000; 404: 613-617
- 8 McKinnon PJ. ATM and the molecular pathogenesis of ataxia telangiectasia. *Annu Rev Pathol* 2012; 7: 303-321
- 9 Ditch S, Paull TT. The ATM protein kinase and cellular redox signaling: beyond the DNA damage response. *Trends Biochem Sci* 2012; 37: 15-22
- 10 Bhatti S, Kozlov S, Farooqi AA, Naqi A, Lavin M, Khanna KK. ATM protein kinase: the linchpin of cellular defenses to stress. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68: 2977-3006
- 11 Bensimon A, Aebersold R, Shiloh Y. Beyond ATM: the protein kinase landscape of the DNA damage response. *FEBS Lett* 2011; 585: 1625-1639
- 12 Löbrich M, Jeggo PA. The two edges of the ATM sword: co-operation between repair and checkpoint functions. *Radiother Oncol* 2005; 76: 112-118
- 13 Hennequin C, Quero L, Favaudon V. [DNA repair and tumour radiosensitivity: focus on ATM gene]. *Bull Cancer* 2011; 98: 239-246
- 14 Tichý A, Vávrová J, Pejchal J, Rezáková M. Ataxia-telangiectasia mutated kinase (ATM) as a central regulator of radiation-induced DNA damage response. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2010; 53:

## ■ 创新盘点

本文对ATM基因与肿瘤放射敏感性国内外最新研究成果进行了综述。

## ■ 名词解释

ATM: 共济失调毛细血管扩张症(AT)是一种罕见的常染色体隐性遗传病,以进行性中枢神经元变性、免疫缺陷、对放射线敏感为特点。1995年Savitsky确定AT为单基因遗传病,并由于他是AT基因突变所致,因而将此致病基因命名为ATM(AT mutated)。

## ■同行评论

本文就有关ATM基因的结构功能及与大肠癌放射敏感性关系的研究进行相关综述,文章分析合理,条理分明,研究有一定意义,科学性及可读性较强。

- 13-17
- 15 Tomita M. Involvement of DNA-PK and ATM in radiation- and heat-induced DNA damage recognition and apoptotic cell death. *J Radiat Res* 2010; 51: 493-501
- 16 Fernandes N, Sun Y, Chen S, Paul P, Shaw RJ, Cantley LC, Price BD. DNA damage-induced association of ATM with its target proteins requires a protein interaction domain in the N terminus of ATM. *J Biol Chem* 2005; 280: 15158-15164
- 17 Pauwels B, Wouters A, Peeters M, Vermorken JB, Lardon F. Role of cell cycle perturbations in the combination therapy of chemotherapeutic agents and radiation. *Future Oncol* 2010; 6: 1485-1496
- 18 Hamilton J, Bernhard EJ. Cell signalling and radiation survival: the impact of protein phosphatases. *Int J Radiat Biol* 2009; 85: 937-942
- 19 Chu X, Chen L, Wang J, Guan X, Geng H, Zhang Q, Song H. SiRNA-mediated survivin inhibition enhances chemo- or radiosensitivity of colorectal cancer cells in tumor-bearing nude mice. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 1445-1452
- 20 Huang MY, Wang JY, Chang HJ, Kuo CW, Tok TS, Lin SR. CDC25A, VAV1, TP73, BRCA1 and ZAP70 gene overexpression correlates with radiation response in colorectal cancer. *Oncol Rep* 2011; 25: 1297-1306
- 21 Chen WS, Lee YJ, Yu YC, Hsiao CH, Yen JH, Yu SH, Tsai YJ, Chiu SJ. Enhancement of p53-mutant human colorectal cancer cells radiosensitivity by flavonoid fisetin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 1527-1535
- 22 Liang H, Zhan HJ, Wang BG, Pan Y, Hao XS. [Expression change of apoptosis-associated genes after hyperthermia, chemotherapy and radiotherapy in human colon cancer-transplanted nude mice]. *Zhonghua Weichang Waike Zazhi* 2008; 11: 270-275
- 23 Iannuzzi CM, Atencio DP, Green S, Stock RG, Rosenstein BS. ATM mutations in female breast cancer patients predict for an increase in radiation-induced late effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 606-613
- 24 Guha C, Guha U, Tribius S, Alfieri A, Casper D, Chakravarty P, Mellado W, Pandita TK, Vikram B. Antisense ATM gene therapy: a strategy to increase the radiosensitivity of human tumors. *Gene Ther* 2000; 7: 852-858
- 25 邹剑, 叶惠平, 张懿, 杨玉琼, 赵厚育, 陈飞, 刘世喜. 载ATM反义寡核苷酸纳米粒对小鼠SCCⅦ细胞放射增敏实验研究. *中国耳鼻咽喉颌底外科杂志* 2009; 15: 247-252
- 26 任涛, 谭榜宪, 陈晓品. ATM蛋白在不同肺癌细胞株中表达差异与放射敏感性关系的研究. *世界肿瘤杂志* 2008; 7: 256-258
- 27 Cortés ML, Oehmig A, Saydam O, Sanford JD, Perry KF, Fraefel C, Breakefield XO. Targeted integration of functional human ATM cDNA into genome mediated by HSV/AAV hybrid amplicon vector. *Mol Ther* 2008; 16: 81-88
- 28 Ahmed KM, Li JJ. ATM-NF-kappaB connection as a target for tumor radiosensitization. *Curr Cancer Drug Targets* 2007; 7: 335-342
- 29 Williams JR, Zhang Y, Russell J, Koch C, Little JB. Human tumor cells segregate into radiosensitivity groups that associate with ATM and TP53 status. *Acta Oncol* 2007; 46: 628-638
- 30 Tichý A, Zášková D, Rezacová M, Vávrová J, Vokurková D, Pejchal J, Vilasová Z, Cerman J, Osterreicher J. Gamma-radiation-induced ATM-dependent signalling in human T-lymphocyte leukemic cells, MOLT-4. *Acta Biochim Pol* 2007; 54: 281-287
- 31 Wang HM, Chen LH, Zheng XK, Li QS, Wu XY, Xia YF. [Radiosensitization of nasopharyngeal carcinoma cell line CNE1 by inhibiting the expression of ATM/PI3K functional region]. *Ai Zheng* 2006; 25: 1097-1101
- 32 Mirzayans R, Severin D, Murray D. Relationship between DNA double-strand break rejoining and cell survival after exposure to ionizing radiation in human fibroblast strains with differing ATM/p53 status: implications for evaluation of clinical radiosensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 1498-1505
- 33 Ejima Y, Yang L, Sasaki MS. Aberrant splicing of the ATM gene associated with shortening of the intronic mononucleotide tract in human colon tumor cell lines: a novel mutation target of microsatellite instability. *Int J Cancer* 2000; 86: 262-268
- 34 李革, 李林虎, 尹玩熙. 直肠癌自发性细胞凋亡、ATM蛋白表达和放射敏感性关系的研究. *广东医学* 2008; 29: 50-52
- 35 李革, 李林虎, 尹玩熙. 凋亡相关基因与直肠癌放射敏感性相关关系的研究. *陕西医学杂志* 2008; 37: 131-132
- 36 李革, 李香俊, 罗强, 印平. ATM蛋白在不同放射敏感性大肠癌细胞株中的表达. *中国现代医学杂志* 2010; 20: 3559-3561
- 37 Kim WJ, Vo QN, Shrivastav M, Lataxes TA, Brown KD. Aberrant methylation of the ATM promoter correlates with increased radiosensitivity in a human colorectal tumor cell line. *Oncogene* 2002; 21: 3864-3871
- 38 Williams JR, Zhang Y, Zhou H, Gridley DS, Koch CJ, Russell J, Slater JS, Little JB. A quantitative overview of radiosensitivity of human tumor cells across histological type and TP53 status. *Int J Radiat Biol* 2008; 84: 253-264
- 39 Rainey MD, Charlton ME, Stanton RV, Kastan MB. Transient inhibition of ATM kinase is sufficient to enhance cellular sensitivity to ionizing radiation. *Cancer Res* 2008; 68: 7466-7474
- 40 Sarkaria JN, Busby EC, Tibbetts RS, Roos P, Taya Y, Karnitz LM, Abraham RT. Inhibition of ATM and ATR kinase activities by the radiosensitizing agent, caffeine. *Cancer Res* 1999; 59: 4375-4382
- 41 Wang H, Boecker W, Wang H, Wang X, Guan J, Thompson LH, Nickoloff JA, Iliakis G. Caffeine inhibits homology-directed repair of I-SceI-induced DNA double-strand breaks. *Oncogene* 2004; 23: 824-834
- 42 Choi EK, Ji IM, Lee SR, Kook YH, Griffin RJ, Lim BU, Kim JS, Lee DS, Song CW, Park HJ. Radiosensitization of tumor cells by modulation of ATM kinase. *Int J Radiat Biol* 2006; 82: 277-283
- 43 Lin C, Yu Y, Zhao HG, Yang A, Yan H, Cui Y. Combination of quercetin with radiotherapy enhances tumor radiosensitivity in vitro and in vivo. *Radiother Oncol* 2011 Nov 25. [Epub ahead of print]

编辑 李军亮 电编 鲁亚静