

# 医学参考报

**放射医学与防护频道**

Radiological Medicine and Protection

Number 01

## 执行主编介绍



**崔凤梅 副教授**

医学博士，苏州大学医学部放射医学与防护学院副教授。医学参考报放射医学与防护频道编委，中国毒理学会放射毒理专业委员会副秘书长，中华预防医学会自由基预防医学专业委员会委员。主要从事放射性核素内照射生物学效应及辐射损伤救治的研究。先后承担3项国家自然科学基金，发表SCI论文第一作者和/或通讯作者论文9篇。

## 导读

- 放射性皮肤损伤的治疗 2版
- 肠道干细胞在放射性肠损伤中的作用及分子机制 3版
- 纤溶酶原激活物抑制剂1片段治疗放射性肺纤维化 4版
- 放射性脑损伤的研究进展 5版
- 电离辐射与心血管疾病 6版
- 用人巨噬样THP-1细胞体外评估钆的吸收和释放 7版
- 移动通讯电磁辐射的生物效应和健康影响 8版

**消息**  
 医学参考报社网站已开通，以放射医学与防护频道为主的各频道，现正免费注册网站会员，并可网上阅读报纸以及参加继续医学教育等学术活动。  
 网址：www.yxckb.com

## 放射性皮肤损伤的机理与治疗进展

苏州大学医学部放射医学与防护学院 张舒羽

### 引言

放射性皮肤损伤是肿瘤放射治疗、放射性核事故以及骨髓移植预处理之后常见的并发症。放射性皮肤损伤不同于一般的烧伤和溃疡，射线直接作用于皮肤及其深部组织细胞，造成辐射区的皮肤萎缩、变薄、软组织纤维化、毛细血管扩张和放射性皮炎等，发生渐进性退变和坏死；同时造成微血管和小管内皮细胞的不可逆性损伤，造成患者皮肤长期不愈合，最后可能发展为癌变，严重影响患者的生活质量。

### 1、临床病理变化

皮肤是辐射中度敏感组织，角质形成细胞、毛囊干细胞、色素细胞等均对射线极为敏感。随着科技的发展，越来越多的物理、化学等无创检测手段应用于放射性皮肤损伤的检测，如红外线温度测定，可通过皮肤温度推断损伤程度。通过注射<sup>99m</sup>Tc标记的红细胞，观察闪烁图像的缺失或密度降低来反映组织损伤程度，确定损伤范围。针对放射性皮肤损伤进展潜在性的特征，Jiang等在《Scientific Reports》上报道了采用双光子成像技术检测皮肤组织在辐射损伤早期的细胞显微结构的变化。

### 2、抗氧化在放射性皮肤损伤治疗中的作用

电离辐射诱发的自由基及活性氧的产生，

是辐射间接损伤皮肤的主要因素，已有多个研究报道了采用清除自由基的酶或小分子化合物等能有效治疗放射性皮肤损伤。皮肤细胞过表达超氧化物歧化酶、血红素氧化酶、过氧化氢酶以及过氧化物酶 peroxiredoxin-6 能清除电离辐射诱发的自由基，减少皮肤细胞凋亡。本课题组将能介导蛋白质进入细胞的穿膜肽 TAT 结构域与 SOD、HO-1 等抗氧化蛋白偶联后，能介导抗氧化蛋白进入皮肤细胞进行辐射防护。Brand 等最近在《J Invest Dermatol》上报道了线粒体靶向设计的氧化还原循环氮氧化物(JP4-039)显著减轻辐射引起的皮肤屏障功能丧失，炎症和纤维化。

### 3、细胞因子变化

皮肤受照后的反应与细胞因子的分泌密切相关，尤其是 IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、TNF $\alpha$ 、IL-6、IL-8、CCL4 和 CXCL10 等等。研究表明，多种细胞因子的分泌呈波浪式往复，可持续数月甚至更长时间。本课题组在《Int J Radiat Oncol Biol Phys》杂志上报道了通过蛋白质组学发现在电离辐射引起的皮肤纤维化中蛋白酶体通路变化显著，采用蛋白酶体通路抑制剂 Bortezomib 可在细胞水平抑制 Smad2 的磷酸化及核转位，在动物模型中有效抑制电离辐射引起的皮肤损伤及纤维化。

下转第 4 版 ▶

## 专家介绍



**张舒羽 副教授**

博士，苏州大学医学部放射医学与防护学院副教授、院长助理，主要从事放射性皮肤损伤的机理与治疗研究。近年来，作为项目负责人主持国家自然科学基金项目三项，2015年获得国家自然科学基金优秀青年科学基金。发表SCI论文60余篇，第一作者和/或通讯作者论文30余篇，分别发表在Oncogene、Free Radical Biol & Med、Int J Radiat Oncol Biol Phys 和 Carcinogenesis 等杂志上。获国家发明专利三项，省部级二等奖两项。

## 专家点评

时间进入2017年，医学参考报放射医学与防护频道已经走过了5个春夏秋冬，迎来了令人期望的新的一年。在过去的5年中，我国的放射医学与防护事业，伴随着我国经济建设和发展的突飞猛进，也有了令人瞩目的发展。一批年富力强、朝气蓬勃的年轻学者，承上启下，锐意进取，在放射医学与防护领域不断开拓创新，取得了重要的阶段性成果，使我国在该领域的研究水平，进入到国际先进的行列。作为这些成果的部分代表，本期频道主要从以下4个方面介绍研究的进展：放射性皮肤损伤、放射性肠损伤、放射性心肺损伤和电磁辐射生物效应。在放射性皮肤损伤的机制和治疗研究中，通过基因组和蛋白质组学技术，揭示了一系列皮肤受照后发生反应的细胞因子、蛋白和microRNA的变化，发现miR-34a可抑制电离辐射引起的皮肤纤维化，而间充质干细胞(MSCs)可促进受照后皮肤伤口的愈合。对放射性肠损伤的机制研究发现，电离辐射可引起小肠和大肠肠道细菌组成发生明显的改变，部分肠道益生菌及其组分对肠道组织具有放射保护作用，肠道干细胞和免疫细胞如M2型巨噬细胞在肠道组织的辐射损伤修复中起重要的作用。在放射性肺损伤的早期诊断与治疗方面，发展出了一种SPECT显像方法，能够在临床表现出现之前预测放射性肺损伤的发生，同时纤溶酶原激活物抑制剂1(PAI-1)片段的应用可以显著抑制放射性肺损伤的炎症反应和纤维化过程，具备一定的临床运用前景。在放射性脑损伤研究中，发现射线能诱导时间依赖性的脑组织微血管损伤，而一种离子选择性嘌呤受体拮抗剂ATP-P2X7R可有效降低胶质细胞的活化与增殖，改善受照小鼠的空间记忆能力。在放射性心脏损伤研究中，发现高能粒子射线对动物的心血管系统有一定的影响，对未来的载人航天工程有启示意义。最后，近年来对电磁辐射的生物效应和潜在的健康影响的关注与日俱增，手机等的电磁辐射是否与脑功能改变和神经性疾病相关，值得进一步深入研究。总之，放射医学与防护领域的研究正在快速发展，我们对该领域的光明前景充满了信心与希望。

### 童建 教授

医学博士，苏州大学医学部公共卫生学院卫生毒理学系教授，博士生导师，中国中西医结合学会时间生物医学专业委员会主任委员，中国核学会、中国环境诱变剂学会理事。科学研究方向：生物节律分子机制和辐射生物效应。研究成果：在国内外专业期刊发表学术论文200余篇，主编和参编专著8部，先后主持国家自然科学基金课题6项，目前承担国家自然科学基金重大国际合作项目1项；获省部级科技进步二等奖1项，三等奖4项。



(苏州大学医学部公共卫生学院 童建)

终校	排版设计	年 月 日	经营监管部	年 月 日
	编辑出版	年 月 日	总编室	年 月 日

## 放射性皮肤损伤的治疗

苏州大学附属第二医院 王优优 刘玉龙

### 专家介绍



刘玉龙 博士

主任医师, 医学博士, 博士生导师。现任苏州大学附属第二医院核应急办主任、肿瘤职业病学科带头人及苏州大学放射性职业病教研室主任。主要研究方向为放射疾病的防、诊、治及核事故医学应急等。参加工作以来, 以第一作者或通讯作者发表科技论文 50 余篇, 获得省部级科技成果奖 10 余次。

放射性皮肤损伤是由于电离辐射对皮肤直接作用所引起的生物效应, 按照临床经过分为急性和慢性放射性皮肤损伤。放射性皮肤损伤不同于一般的热烧伤, 具有长期性、持久性、潜在性和进行性作用的特征, 患者皮肤反复溃瘍, 经久不愈, 经过一定的潜伏期后甚至可能发展为放射性皮肤癌, 严重影响患者的生活质量。放射性皮肤损伤的治疗主要有以下几个方面:

### 一、全身治疗

首先应注意合理膳食, 加强营养, 给予高蛋白、高维生素、高能量饮食, 保持水电解质平衡; 并予以抗出血、抗感染、改善微循环、补充维生素、增强免疫力等综合治疗。若全身受照剂量较大, 造血功能障碍, 尽早应用造血因子刺激造血。

### 二、局部治疗

#### 1、药物治疗

**维生素类** 维生素 C 粉局部涂用, 可吸附渗出物, 保持局部的干燥, 还可以减少自由基, 促进损伤组织的恢复。维生素 B<sub>12</sub> 有修复血管内皮细胞的功能, 可减轻血管痉挛和闭塞, 改善局部血流, 促进组织修复, 还可以抑制痛觉传入冲动的传导, 起到止痛作用。

**酶类** 超氧化物歧化酶 (SOD) 是一种催化超氧自由基歧化反应的金属酶, 是氧自由基最有效的清除剂, 外用 SOD 脂质体能够减少照射皮肤局部自由基水平, 减轻自由基对成纤维细胞造成的损伤, 促进其功能恢复, 增强胶原蛋白合成, 从而促进创面愈合。

**外源性生长因子类** 重组人表皮生长因子是一种多肽类细胞生长因子, 可促进角质形成细胞、成纤维细胞和血管内皮细胞的增殖, 进而加快创面愈合。南京“5.7”放射事故中受照人员用表皮生长因子凝胶治疗右大腿放射性皮肤损伤, 结果表明创面愈合时间缩短, 并可减轻和控制局部疼痛, 提高患者的生活质量。

**皮肤保护剂** 三乙醇胺 (比亚芬) 乳膏, 是一种水包油性乳膏, 具有深部水合作用, 通过扩张局部血管、加快皮肤血流速度, 改善放射损伤引起的血液循环障碍、减轻组织水肿, 同时又可吸收渗液、促进上皮细胞的生长, 从而促进创面的愈合。

**抗生素** 抗生素局部外用是治疗皮肤细菌感染的重要措施, 临床上应用较多的有头孢类、喹诺酮类、四环素等。

#### 2、物理疗法

**高压氧治疗** 高压氧治疗能够提高细胞内氧含量, 刺激损伤组织内血管生成、纤维原细胞和造骨细胞增生、胶原形成。

**吹干氧疗法** 高流量吹氧治疗可减轻局部水肿及炎性渗出, 增加局部组织供氧, 破坏厌氧菌的生长环境, 抑制细菌生长, 有利于溃瘍创面愈合。

#### 3、手术治疗

损伤面积较大伴有全身疾病或者位于功能部位的严重放射性皮肤损伤、慢性皮肤溃瘍坏死超过 3cm 以上者均应行手术局部扩大切除及组织移植修复。南京“5.7”放射事故救治过程中两次皮瓣移植术中均选择留取胸背动脉的背阔肌为移植皮瓣, 显微外科技术及 VSD 封闭式引流技术为两次超大面积的肌皮瓣移植术作了保障, 见图 1 和图 2。

#### 4、间充质干细胞 (MSCs)

MSCs 是一种具有多向分化潜能的干细胞, 国内外已有较多文献报道 MSCs 在放射损伤治疗中的应用研究。南京“5.7”放射事故受照人员于第二次肌皮瓣移植术后 8d 及 15d 给予全身输注脐带 MSCs, 经检测, 血液标本及伤口组织标本中血管内皮生长因子值均较输注前增高, 说明 MSCs 在一定程度上促进了伤口的愈合。

放射性皮肤损伤通常伴有不同程度的全身放射病, 故临床上多采用局部保守疗法结合全身综合支持疗法治疗放射性皮肤损伤。随着医学的进步, 会不断出现更加切实有效的防治药物及措施用于放射性皮肤损伤治疗。另外, 还需加强放射源的管理和监控, 提高医疗辐射诊疗的合理性和规范性, 减少放射损伤的发生。

## 干细胞在放射性皮肤损伤治疗中的应用

苏州大学附属第二医院 郭凯琳 刘玉龙

干细胞包括间充质干细胞、内皮细胞及造血干细胞, 而骨髓相当于干细胞的储存库。当组织受损时, 这些细胞被激活, 并聚集到受损组织, 修复并重构受损组织。Chapel 等人发现, 在动物模型中间充质干细胞有利于放射性皮肤损伤的修复, 并且, 在人体研究中也有关于类似的报道。同样, 在小型猪模型中, 自体脂肪干细胞被证实有利于放射性皮肤损伤的修复。然而, 在实际应用中, 如何获得、分离并传送这些细胞到特定部位, 还存在困难。干细胞疗法的另一个策略是动员干细胞从骨髓进入血液循环, 从而避免这些问题。通过粒细胞集落刺激因子动员骨髓干细胞促进修复, 这在小鼠模型中被证实有利于放射性皮肤损伤的修复。

莎普乐福 (一种 FDA 批准的药物) 是细胞因子受体 CXCR4 的选择性拮抗剂, 其最初用于 HIV 的治疗。莎普乐福干扰干细胞表面的 CXCR4 受体与其配体相结合, 最终在 6 小时内激活前 B 细胞和前 T 细胞。在小鼠实验模型中, 当小鼠受到大剂量照射时, 该药对减轻放射性皮肤损伤具有重要意义。这种药在小鼠受照后数日后给药对减轻急性放射性皮肤损伤是最有效的。给药的最佳时期与受照后受损组织中损伤相关因子 SDF-1 的表达峰值相一致, 而这种因子与动员后干细胞的归巢有关。

在放射损伤处骨髓干细胞的补充是一种特定的过程, 并且可以被相应的机制所调控, 例如集落刺激因子 G-CSF 及莎普乐福可以有效地动员干细胞。并且, 临床试验已证实, G-CSF 联合莎普乐福能够更高效地动员骨髓干细胞。就这一点而言, 未来的工作重点应该放在如何最有效地动员干细胞以减轻放射性皮肤损伤。



图 1 显微外科技术



图 2 患者皮瓣移植手术后

医学参考报		放射医学与防护频道							
理事长兼总编辑: 巴德年 副理事长: 曹雪涛等 理事会秘书长: 周赞	社长: 魏海明 副社长: 吕春雷 副社长: 周赞	名誉主编: 吴祖泽 主编: 马力文 副主编: 陈英 刘 强 梁 莉 刘芬菊 尚 兵 常务编委: 陈红红 丁振华 郭国栋 江其生 金顺子 吕慧敏 吕玉民 李君利 李 蓉 李连波 刘玉龙 冉新泽 田 梅 问清华 万 玲 邢志伟 张照辉 朱国英 编 委: 崔凤梅 崔 勇 曹宝山 高林峰 高 玲 何 玲 鞠永健 金义光 刘福东 凌光华 李 丹 刘鉴峰 林 智 廖京辉 马庆录 马国林 宁 静 任福利 郭家龙 乌丽娅 王墨培 王嘉东 王治东 王志成 魏伟奇 肖德涛 谢 萍 肖 宇 徐 畅 姚 波 余长林 余祖胤 杨文峰 尹再哲 岳 瑶 张继勉	张玉松 张 庆 朱卫国 赵 刚 赵超英 左雅慧 专家委员会主任委员: 尉可道 专家委员会副主任委员: 贾廷珍 白 光 委 员: 傅宝华 龚守良 龚饴芬 姜恩海 李开宝 罗庆良 施仲齐 粟永萍 童 建 王洪复 王继先 王文学 王桂林 杨业鹏 周湘艳 张淑兰 编辑部主任: 张照辉 编辑部副主任: 曹宝山 廖京辉 宋娜玲 编 辑: 陈 森 岳 瑶 尹文净 张 煜 学术发展部主任: 梁 莉 学术发展部副主任: 王墨培						
社 址: 北京西城区红莲南路30号4层B0403 邮 编: 100055 总 机: 010-63265066									

终校	排版设计	年 月 日	经营监管部	年 月 日
	编辑出版	年 月 日	总 编 室	年 月 日

## 肠道干细胞在放射性肠损伤中的作用及分子机制

苏州大学医学部放射医学与防护学院 李明

小肠属于自我更新迅速的组织,对电离辐射十分敏感。研究表明,小鼠受到照射后,只要存活的隐窝数为10~15个左右即占总体的8%~12%时,整个小肠即可得以重建。位于隐窝底部的肠道干细胞在肠道辐射损伤修复中起重要作用。

由于缺乏特异性的表面标志,肠道干细胞的相关研究一度进展十分缓慢。近年来,随着基因工程小鼠和谱系追踪技术的飞速发展,一系列肠道干细胞表面标志分子被发现,确定了小肠干细胞的位置和分群。目前普遍接受的观点认为,隐窝底部可能存在两种干细胞,一种是位于+4位置的静止期干细胞,主要标志分子为Bmi1、mTert、Hopx及Lrig1等,另一种是位于隐窝底部的柱状细胞(CBCs),

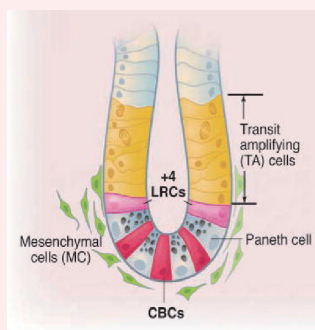


图3 肠道隐窝干细胞

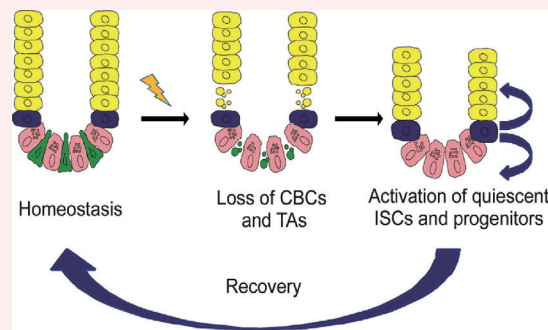


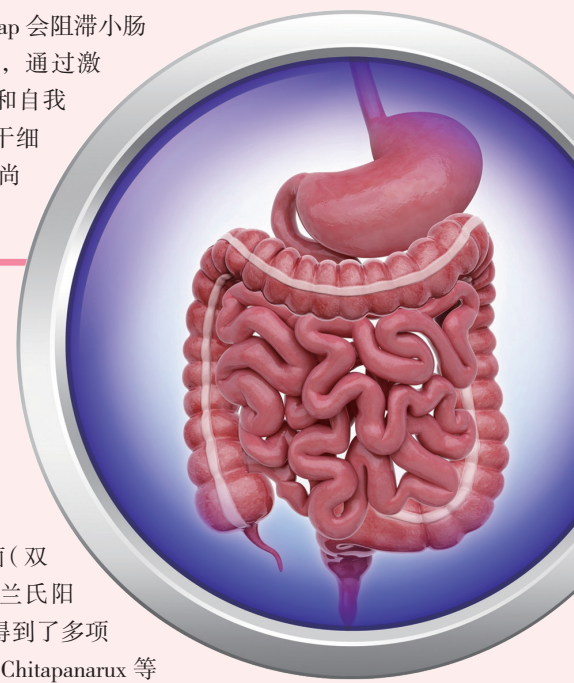
图4 辐射诱导的肠道干细胞损伤反应

即活跃期干细胞,主要标志分子为Lgr5,小肠绒毛上皮细胞的正常更新就是靠后者的增殖分化来补充的(图3)。

Yan KS等的研究表明,活跃期干细胞对电离辐射最敏感,大剂量射线照射后迅速发生凋亡,而静止期干细胞可以耐受高剂量照射,且在高剂量照射的诱导下发生增殖,分化成活跃期干细胞,并再生整个隐窝和绒毛(图4)。

目前对于调控电离辐射后肠道干细胞凋亡及修复的分子机制知之甚少。George等的研究表明,p21缺失可促进辐射损伤后隐窝干细胞的存活。但也有研究表明,p53或p21缺失虽可促进隐窝再生,但同时伴有大量的非凋亡细胞死亡,加速动物死亡。此外,Qiu等发现,PUMA以p53依赖的方式被诱导,通过线粒体途径介导辐射引发的肠粘膜细胞凋亡。PUMA缺陷小鼠表现出阻断肠干祖细胞凋亡,增强隐窝增殖和再生,延长致死剂量照射后存活时间的特性。生长因子如胰岛素样生长因子(IGF-1)和碱性成纤维生长因子(bFGF)对辐射后隐窝干细胞的保护作用就是通过PI3K/AKT/p53途径抑制PUMA实现的。Jeffrey Wrana等发现,Hippo信号通路是小肠上皮在接受电离辐射后的恢复所需的。

Hippo信号通路的构成成分Yap会阻滞小肠干细胞向Paneth细胞的分化,通过激活Egfr信号通路来促进存活和自我更新。参与辐射损伤后隐窝干细胞命运调控的其他分子机制尚待深入研究。



## 肠道菌群在放射性肠损伤中的作用及分子机制

苏州大学医学部放射医学与防护学院 李明

人类肠道中大约有 $10^{14}$ 个细菌,由30属500种组成,包括需氧菌、兼性厌氧菌和厌氧菌。肠道菌群作为数量庞大、种类繁多的微小生命体对人类健康具有重要意义,示意图见图5。大量研究表明,肠道菌群与肥胖、糖尿病、肝脏疾病、心脑血管疾病、肠易激综合征、炎症性肠病、慢性肾病、艾滋病、过敏性湿疹、消化道癌症、自闭症、抑郁症及老年痴呆等精神性疾病相关,是近年来研究最热门的领域之一。

电离辐射可引起肠道菌群分布发生改变,菌群本身对肠道组织的放射敏感性亦有一定调节作用,人为对肠道菌群进行干预能有效改善电离辐射后的急性肠道损伤。

### 1、电离辐射对肠道菌群分布的影响

Kim YS等采用16SrRNA高通量测序分析技术比较照射和未照射小鼠肠道菌群的差异,发现电离辐射可引起小肠和大肠肠道细菌组成发生明显改变。与未照射小鼠相比,照射小鼠大肠中Alistipes属细菌增多,Prevotella属细菌减少;小肠中Corynebacterium属细菌增多,Alistipes属细菌减少(Anaerobe.2015;33:1-7)。Wang A等分析了11例腹部肿瘤放疗病人在放疗前后肠道菌群的变化情况,证实腹部放疗改变了肠道菌群组成结构,而放疗引起的这种肠道菌群失调可能促进了黏膜炎、腹泻和全身性炎症反应等疾病的发生发展。此外,研究还表明放疗前肠道菌群失调可作为放疗后发生腹泻的预测指标(PLoS One.2015;10(5):e0126312)。

### 2、肠道菌群对肠道组织的放射敏感性的影响

Crawford和Gordon等的结果显示无菌小鼠较带菌小鼠对致死剂量(16Gy)照射更耐受,病理学检测结果表明照射后无菌小鼠小肠绒毛内皮细胞凋亡和间质隐窝处淋巴细胞渗出明显低于带菌小鼠,因此认为肠道菌群的存在增加了肠道组织的放射敏感性(Proc Natl Acad Sci U S A.2005;102(37):13254-9)。Cui M等的研究表明混乱的昼夜节律能够改变肠道菌群的组成,进而提高宿主的放射敏感性,影响放疗患者的预后(Int J Mol Sci.2016;17(11):pii:E1786)。

### 3、益生菌对放射性肠损伤的防护作用研究

早在1974年Parker就尝试应用益生菌改善小肠菌群失调,随后经过人们不断的研究和探索,益生菌逐渐被应用于治疗炎症性肠病、便秘及放射相关性腹泻等方面。2011年Ciorba MA等通过小鼠模型实验发现,照前饲喂乳酸杆菌活菌能够明显降低放射后小肠黏膜损伤,说明乳酸杆菌对肠道组织具有放射性保护作用,且通过基因敲除证实该保护作用主要是通过TLR2/COX2途径实现的(Gut.2012;

61(6):829-38)。肠道益生菌(双歧杆菌、乳酸菌,主要为革兰氏阳性杆菌)对肠道保护作用亦得到了多项临床试验的证实。2010年,Chitapanarux等的临床随机对照试验观察了益生菌(乳酸菌联合双歧杆菌)在预防盆腔放疗中放射性腹泻的功效,共63例患者入组,随机分为放疗前口服乳酸菌联合双歧杆菌组(32例)和安慰剂组(31例)。安慰剂组45%出现2~3级腹泻,治疗组9%出现2~3级腹泻( $P=0.002$ ),且治疗组患者大便成形率明显得到改善( $P=0.000$ )(Radiat Oncol.2010;5:31)。

### 4、细菌结构成分对放射性肠损伤的防护作用研究

业已证明,细菌结构成分如脂多糖(TLR4激动剂)、肽聚糖(TLR2激动剂)、鞭毛蛋白(TLR5激动剂)、微生物核酸(TLR9激动剂)等均对放射性肠损伤具有防护作用,分子机制为上述分子分别与相应的模式识别受体TLR结合激活下游NF- $\kappa$ B信号通路,动员机体多种辐射防御机制减轻肠道损伤。其中,由鞭毛蛋白改构获得的CBLB502已被美国FDA批准开展了临床试验研究,相继获得了快通道(fast track)和孤儿药(orphan drug)地位。目前,该药已完成临床I期试验,在体内有较好的安全性和耐受性。

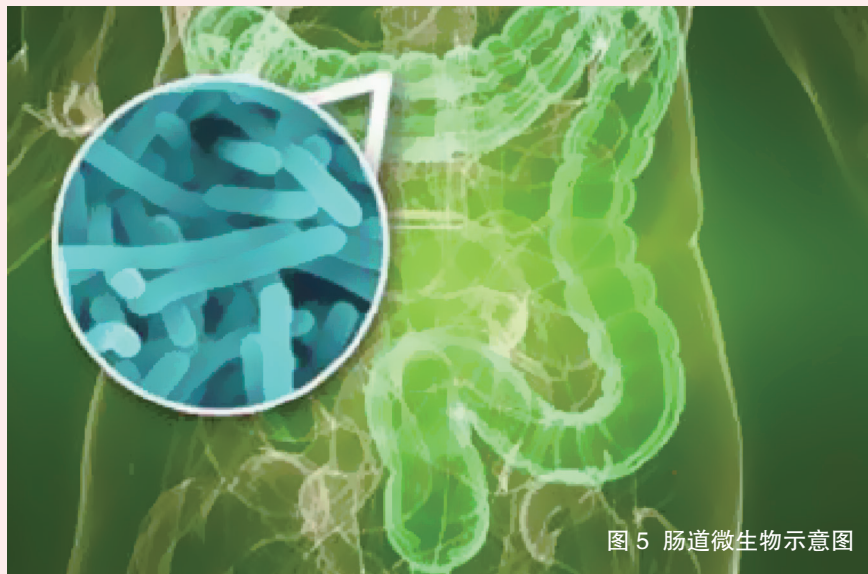


图5 肠道微生物示意图

## 纤溶酶原激活物抑制剂 1 片段治疗放射性肺纤维化

【据《Int J Radiat Oncol Biol Phys》2016年4月报道】题: 纤溶酶原激活物抑制剂 1 片段保护小鼠对抗放射性肺纤维化 (作者 Eun Joo Chung 等)

纤溶酶原激活物抑制剂 1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 属于一种丝氨酸蛋白酶, 可通过抑制组织纤溶酶原激活物和尿激酶来促进组织的纤维化, 电离辐射引起的肺组织损伤会打破纤维蛋白形成与分解的动态平衡, 使其向纤维蛋白形成发展, 而内源性的 PAI-1 在其中发挥了重要的作用, 是放射性肺纤维化的重要促进因素之一。PAI-1 片段是缺失了硫酸乙酰肝素结合域的 PAI-1, 在体内具有抑制内源性 PAI-1 的能力, 美国 NIH 的 Deborah Citrin 等研究了重组 PAI-1 片段对放射性肺纤维化的治疗效果。研究中采用了 C57BL/6 小鼠模型, 给予每日 6Gy 照射, 共 5 次 30Gy, 同时腹腔注射重组 PAI-1 片段, 结果显示 5 月后 PAI-1 片段处理组的肺组织纤维化改变明显减轻 (图 7), PAI-1 片段处理可以抑制其功能, 上调肺组织基质金属蛋白酶 3 的表达, 促进纤维蛋白的分解, 并拮抗电离辐射诱导的 II 型上皮细胞衰老表型, 抑制炎症和衰老相关细胞因子的表达和分泌, 如转化生长因子  $\beta$ 、白介素 1 $\beta$  和白介素 6, PAI-1 处理还减少了肺组织中巨噬细胞的数量。这些结果提示 PAI-1 片段的全身性运用可以显著抑制放射性肺损伤的炎症反应和纤维化过程, 具备一定的临床运用前景。

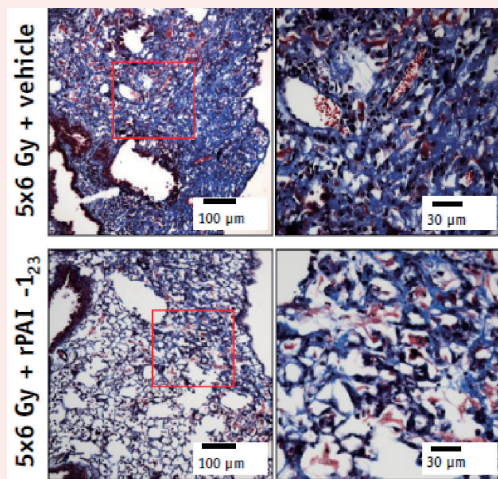


图 7 重组 PAI-1 片段处理缓解放射性肺纤维化

(俞家华 刘芬菊 报道)

## SPECT 显像对放射性肺损伤的早期诊断

【据《J Nucl Med》2016年8月报道】题: 放射性肺炎无损分子显像的标记 (作者 Meetha Medhora 等)

放射性肺损伤的早期诊断, 特别是在其临床症状出现之前的早期预测是亟待解决的问题, 早期诊断放射性损伤的发生能为临床救治争取足够的时间, 提高治疗的效果。近期, 美国威斯康星医学院的 Meetha Medhora 等报道了一种 SPECT 显像早期诊断放射性肺损伤的方法, 他们采用了  $^{99m}\text{Tc}$  标记的大颗粒聚合白蛋白 ( $^{99m}\text{Tc}$ -MAA) 和耐久霉素 ( $^{99m}\text{Tc}$ -duramycin) (图 8), 前者能够检测肺灌注血流分布, 后者能够与凋亡细胞表面的磷脂酰乙醇胺结合, 从而探测组织内的凋亡细胞, 而放射性肺损伤早期就会发生血流供应减少和肺泡和血管内皮细胞的凋亡。研究结果发现 15Gy 单次照射大鼠胸部后, 肺灌注血流在 1 周后下降约 20% ~ 25%, 并持续三周时间, 同时肺组织摄取  $^{99m}\text{Tc}$ -duramycin 在 2 周后上升了一倍, 并持续二周时间。在 SPECT 显像发生这些变化的同时, 肺功能和组织学检查并没有发现明显的异常, 放射性肺损伤的表现要在 4 周后才能出现, 这些结果提示结合  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA 和  $^{99m}\text{Tc}$ -duramycin 的 SPECT 显像, 通过对肺灌注血流和肺组织凋亡细胞的评估, 能够在临床表现出现之前预测放射性肺损伤的发生, 该方法对常规分割放疗和不同辐射剂量引起的放射性肺损伤的预测需要进一步的研究。

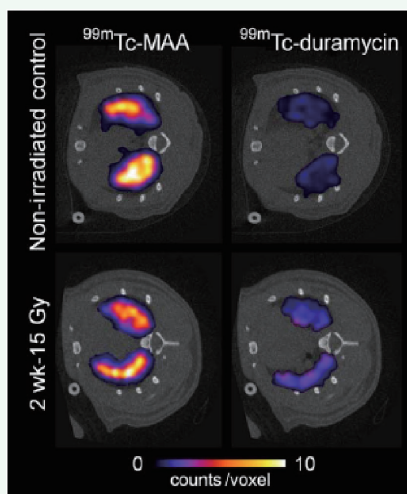


图 8 大鼠 15Gy 胸部照射后  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA 和  $^{99m}\text{Tc}$ -duramycin 成像

(俞家华 刘芬菊 报道)

## 肠道粘膜免疫在放射性肠损伤中的作用及分子机制

苏州大学医学部放射医学与防护学院 李明 陈秋

肠道不仅是机体营养物质吸收和代谢的重要脏器, 而且是机体免疫细胞的最大贮蓄组织 (约占机体 60% 左右的免疫细胞), 与肠道上皮一道维持肠道区域的稳态, 共同构成防病抗病的防御体系。

越来越多的研究揭示, 免疫细胞是干细胞研究领域不可忽视的部分, 是启动组织再生、损伤修复的关键元素。Lindemans CA 等发现, 肠道受到电离辐射损伤后, 其中的 3 型固有淋巴细胞 (ILC3) 可产生白介素 -22 (IL-22), 来促进体外培养的小肠隐窝类器官的生长。进一步的研究表明, 重组 IL-22 通过诱导 Lgr5 阳性肠道干细胞上的 STAT3 磷酸化促进肠道干细胞扩增。重组 IL-22 治疗可改善肠型放射病小鼠肠道结构, 提高小鼠存活率 (图 6) (Nature.2015;528(7583):560-4)。Saha S 等的研究表明, 当肠道受到照射后, 肠道巨噬细胞会通过分泌 Wnt5a、Wnt6、Wnt9a 蛋白质激活 Lgr5 阳性肠道干细胞增殖、再生, 改善肠道结构的损伤, 提高存活率 (Nat Commun.2016;7:13096)。本课题组的实验结果表明, 在小鼠肠道内巨噬细胞是以 M2 型存在, 这种极型不因照射而改变, 并且通过分泌表皮生长因子 (EGF), 促进 Lgr5 阳性肠道干细胞的生长增殖。肠道中 M2 型巨噬细胞的缺失会延缓肠道放射损伤的修复。

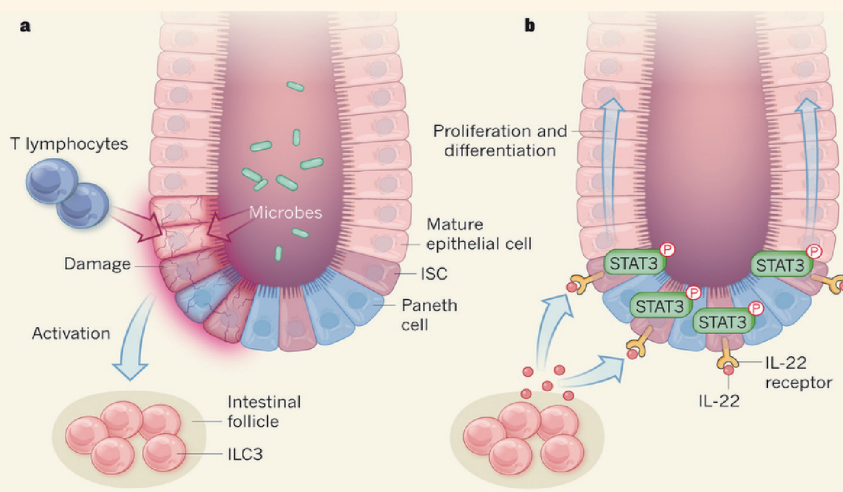


图 6 固有淋巴样细胞 ILC3 通过 IL-22 启动肠道干细胞修复程序

### 上接第 1 版

#### 4、DNA 损伤修复

X 射线、 $\gamma$  射线照射细胞后, 由细胞内产生的自由基可造成 DNA 单链或双链断裂。Osipov 等在《Oncotarget》报道采用 4.5mGy/min 的 X 射线持续照射皮肤, 在照射后 15 分钟即可观察  $\gamma$ H2AX foci 的增加; 在照射 2 小时内 foci 数目与照射时间线性增长, 在照射 2 小时后  $\gamma$ H2AX 的 foci 数目达到平台期, 这与急性照射的 DNA 损伤修复动力学存在明显不同。参与同源重组通路的 RAD51 的 foci 数目较  $\gamma$ H2AX 相比形成较慢, 但随照射时间持续增加。

#### 5、表观遗传学变化

表观遗传学是指在基因的核苷酸序列不发生改变的情况下, 基因表达的可遗传的变化, 包括 DNA 甲基化, 基因组印记, 非编码 RNA 和 RNA 编辑等等。最近 Weigel 等在《Nature Communication》上报了皮肤纤维化患者中 177 个 CpG 位点的甲基化程度异常, 大多数位点呈现低甲基化, 其中甘油二酯酶  $\alpha$  基因上存在

两处甲基化程度差异的 CpG 位点。DGKA 基因的去甲基化后通过招募促纤维化转录因子 EGR1 增加其基因的表达。

本课题组的研究表明, 皮肤受照后 72 小时, miR-21、miR-34a 以及 miR-214 等表达显著升高, 而 miR-17-5p、miR-301a 等则表达降低。Simone 等在《Int J Radiat Oncol Biol Phys》报道了在电离辐射引起的纤维化过程中, miR-15a、miR-21、miR-30a 和 miR-34a 表达变化显著。其中 miR-34a 可通过抑制 c-Met 分子抑制电离辐射引起的皮肤纤维化。

#### 6、结论与展望

关于放射皮肤损伤的诊断、分子机理和治疗研究, 虽然已有一些报道, 但远远不够。目前尚有许多问题有待解决: 1) 放射性皮肤损伤具有潜在性, 临床早期诊断仍然缺乏有效的生物标志物和生物剂量剂; 2) 临床出现的皮肤放疗回忆性反应的机制并不清楚; 3) 电离辐射引起的自由基在体内存在不断转化, 如何有效清除电离辐射引起的多种自由基; 4) 皮肤放射癌变机制及早期诊治在放射皮肤损伤中的作用及机制; 5) 细胞中的“暗物质”如 lncRNA 等如何调控皮肤细胞的放射敏感性。

# 放射性脑损伤的研究进展

苏州大学医学部放射医学与防护学院 涂彧 陈娜

放射性脑损伤 (radiation-induced brain injury, RBI) 是脑组织受到电离辐射照射后, 在多种因素作用下导致神经元变性、坏死的中枢神经系统疾病, 是临床上头颈部肿瘤放射治疗的常见并发症。这种神经元损伤往往不可逆转且逐渐加重, 严重影响了患者的生存率和生活质量。

## 1 发病机制

放射性脑损伤的发病机制目前还存在较多争议, 无统一论, 主要集中于以下四个学说。

**1.1 直接损伤学说** 射线在杀伤肿瘤细胞的同时不可避免的会对照射野内神经元和胶质细胞造成损伤, 据此有学者提出了放射性脑损伤的直接损伤学说。Mizumatsu S 等人的研究发现射线对海马区的损伤较为明显, 临床剂量的照射即可造成海马齿状回神经元损伤并且再生受到抑制。

**1.2 血管损伤学说** 内皮细胞通常被认为是血管壁辐射最敏感的细胞, 射线能引起血管内皮细胞的损伤, 最初内皮细胞明显肿胀, 随后从基底膜脱落进入外周血, 从而破坏血管的完整性, 血脑屏障结构破坏使其通透性增加, 水分在脑组织积聚, 产生血管源性脑水肿。射线引起的血管损伤在放射性脑损伤中发挥了关键作用, 目前认为血管变化是放射性脑损伤的发病基础。血管损伤机制可以解释放射性脑损伤的长潜伏期。

**1.3 自身免疫学说** 射线导致的脑组织原发性损伤会诱发中枢神经系统的自身免疫反应, 有研究发现射线照射后的脑组织中血管内皮细胞生长因子 (VEGF)、血管紧张素、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等炎症相关因子表达量增加, VEGF 可能会提高微血管通透性和水肿, TNF- $\alpha$  在放射性脑损伤的纤维化中发挥着重要作用, IL-1 $\beta$  可参与局部炎症反应。自身免疫反应机制可以解释超出照射野外发生的以及照射后数年发生的放射性脑损伤。

**1.4 自由基学说** 由于脑组织富含多不饱和脂肪酸, 抗氧化能力低且富含刺激自由基产生的铁元素, 因此脑组织对自由基损伤特别敏感。电离辐射间接作用产生的大量氧自由基, 能攻击生物膜的多不饱和脂肪酸引发脂质过氧化反应, 形成的脂质过氧化物进而介导脑组织的细胞损伤。

以上四种学说都有一定的理论和实验基础, 但有各自的局限性, 都不能完整地解释放射性脑损伤的发生、发展和临床症状。中枢神经系统相对组成成分复杂, 各成分之间构成严密且相互影响, 任何单一学说均不能够全面的阐述放射性脑损伤的发生机制, 因此绝大多数学者认为是多种因素共同作用的结果。

## 2 临床分型

根据放射性脑损伤出现时间, 可分为急性损伤, 早期迟发性损伤和晚期迟发性损伤。

**2.1 急性损伤:** 一般发生在照射后是数天或数周, 射线使血管内皮细胞发生损伤, 导致血脑屏障结构的破坏、血管通透性增加, 引起血管源性脑水肿而产生的一过性神经功能障碍, 症状多为暂时性且较轻微, 一般可自愈。

**2.2 早期迟发性损伤:** 通常发生在照射后3个月内, 少突胶质细胞出现脱髓鞘反应是其特征性病理改变, 主要原因是毛细血管损伤导致局部血供不足。患者表现为短期记忆力丧失, 疲劳感和嗜睡, 有时甚至出现肿瘤相关症状的进一步加剧。多数患者临床症状较轻, 一般积极有效的治疗可恢复。

**2.3 晚期迟发性损伤:** 发生在照射后6个月至数年, 造成明显的毛细血管内皮细胞和少突胶质细胞损伤, 表现为脑萎缩、脑白质病变坏死、内分泌功能障碍、认知能力降低和痴呆, 严重者可致死。晚期放射性脑损伤大多不可逆且呈进行性加重, 最终导致患者的痴呆和死亡。

## 3 治疗

目前对于放射性脑损伤还没有有效地治疗手段, 主要是采用药物缓解症状, 必要时结合手术、高压氧治疗等综合治疗方法。

### 3.1 药物治疗

目前临床上常规治疗多采用皮质类固醇激素、肝素、华法令、甘露醇,

辅以神经营养药、镁离子、环氧合酶抑制剂、大剂量维生素及活血化瘀等对症治疗药物。糖皮质激素作为最常用的放射性脑损伤常规治疗药物已在临床广泛应用, 主要起到抗炎消肿、减少细胞因子释放、抑制免疫反应的作用。

### 3.2 高压氧

高压氧可以提高组织氧分压, 刺激血管内皮生长因子 (VEGF) 生成, 激发细胞及血管修复机制, 从而降低血管通透性。同时高压氧还可减轻放疗引起的瘤床周围正常组织坏死。Lin 等人研究发现高压氧会增加已完全缓解的头颈部肿瘤患者的复发风险, 因此高压氧治疗放射性脑损伤的安全性和有效性还有待进一步研究验证。

### 3.3 手术治疗

若出现了颅内压进行性增高, 或者需要长期依赖脱水剂和激素维持治疗, 且影像学提示广泛的脑水肿和占位病变, 应行手术治疗。如果坏死广泛且病变部位为功能区则需行去骨瓣减压术, 大多数患者术后症状有所改善。

## 4 最新研究进展

Zhezhi Deng (Zhezhi Deng, Neurochem Res, 2016) 等报道将成年雄性 BALB/C 小鼠分为对照组和照射组, 给予照射组小鼠 10Gy 的 X 射线照射, 分别于照射后 1 天、7 天、30 天、90 天和 180 天分别通过 HE 染色和免疫组化来观察小鼠脑血管的结构和数量, 结果显示: 相较于对照组, 照射组小鼠的脑组织微血管密度显著下降; 同时通过 Weston blot 方法检测, 发现血管生成素-1 (Ang-1)、内皮细胞特异性受体酪氨酸激酶 (Tie-2) 的表达显著降低, 而, 血管生成素-2 (Ang-2)、胶质纤维酸性蛋白 (GFAP)、血管内皮生长因子 (VEGF) 则表达增加。该研究

结果表明射线能诱导时间依赖性的脑组织微血管损伤, 提示血管再生术可能对放射性脑损伤患者有一定治疗作用。

Tine (Tine Verreet, Front. Behav. Neurosci, 2016) 等学者研究用 250KV 的 X 射线照射怀孕 11 天的孕鼠, 剂量分别为 0.1、0.33、0.66、1Gy, 结果发现照射剂量大于等于 0.1Gy 时新生小鼠的情感和认知能力都会受到不同程度的影响; 利用 MR T2 加权的三维图像发现当局部照射剂量为 0.33Gy 时能够观察到小头畸形的现象。

受损细胞被激活后释放出 eATP 上的嘌呤受体与大脑神经功能障碍的发病机制相关, P2X7R 是一种离子选择性嘌呤受体, 与小胶质细胞的激活和信号传递密切相关。

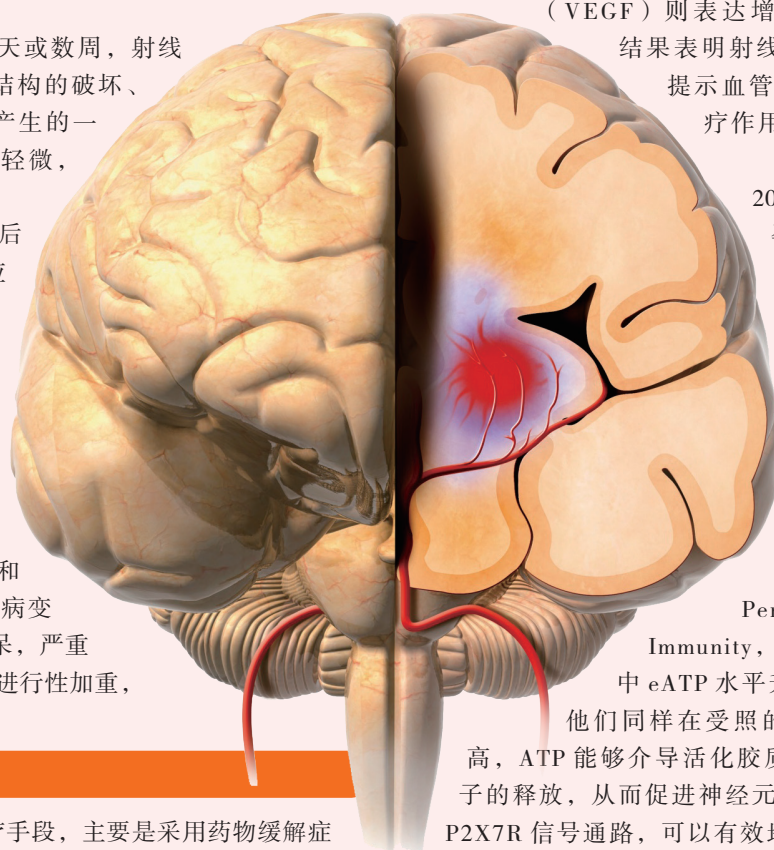
Pengfei Xu (Pengfei Xu, Brain Behavior and Immunity, 2015) 等发现放射性脑损伤病人的脑脊液中 eATP 水平升高, 且与病人临床症状的严重程度相关; 他们同样在受照的 BALB/c 小鼠脑脊液中发现 eATP 水平升高, ATP 能够介导活化胶质细胞, 诱导 COX2、TNF、IL-6 等炎症因子的释放, 从而促进神经元的凋亡。他们利用 P2X7 拮抗剂阻断 ATP-P2X7R 信号通路, 可以有效地降低海马区胶质细胞的活化与增殖, 修复受照小鼠的空间记忆能力。该研究结果证实了 ATP-P2X7R 在放射性脑损伤中的不良作用, 提示阻断 ATP-P2X7R 信号通路可能是放射性脑损伤的一种防治手段。

## 专家介绍



涂彧 教授

博士生导师。中华预防医学会放射卫生专业委员会常委, 江苏省预防医学会放射卫生专业委员会副主任委员, 中国生物物理学会辐射与环境专业委员会委员, 苏州大学放射医学与防护学院“辐射防护与核安全”团队负责人。长期从事放射卫生与防护的教学、科研与科技服务。在放射性脑损伤的防护与救治研究、医用电离辐射防护方面有一定的建树。主编出版《医学放射防护学》《放射卫生学》大学教材二部; 主讲放射医学专业本科和研究生的《放射卫生学》专业课程以及医学类专业的《放射防护学》选修课程。



## 电离辐射与心血管疾病

苏州大学医学部放射医学与防护学院 胡文涛

在遭受电离辐射人群的远期效应研究中,人们发现除了肿瘤造成的死亡率上升之外,心血管疾病造成的死亡率也显著增加。经典辐射生物学认为,拥有较低有丝分裂能力的高度分化器官具有辐射抗性。由于心肌细胞有限的增殖能力,心脏长期以来被认为是具有辐射抗性脏器的标志性器官之一,然而,研究发现心脏和血管是最具剂量限制性的脏器。

已有临床研究表明,接受高剂量放射治疗的肿瘤患者罹患心血管疾病的几率大大增加,具体包括急、慢性心包炎、心肌纤维化、心室壁运动功能减退、瓣膜功能不全、心律不齐、冠心病、心肌梗死等等。

此外,职业性或事故性的低剂量辐射暴露也导致心血管疾病的几率增加,比如核电站工作人员、放射科医护人员、核战争幸存者、涉核军事人员、进行深空探索的航天员等。低剂量职业性辐射对于心血管系统的影响最早见于美国放射协会的研究,1920~1939年间美国放射科医生相比于其他科医生,死于动脉硬化性心脏病的相对危险系数为1.15。绝大多数关于事故性低剂量辐射与心血管疾病发病关系的研究数据则来源于广岛(<sup>235</sup>U)和长崎(<sup>239</sup>Pu)的原子弹爆炸幸存者(图9)。研究发现受到1~2Gy急性辐射的人员由于心肌梗死导致的死亡率大大升高,全身照射剂量每增加1Gy,心血管疾病相关的死亡率增加17%。最近一项研究则指出0.5~2Gy的照射剂量显著增加了核爆幸存者罹患中风、心脏病以及心血管疾病的几率,且中风和心脏病导致的死亡占到除癌症外总死因的三分之一。



图9 广岛原子弹爆炸形成的蘑菇云 (图片来源于网络)



**胡文涛 博士**  
2013年毕业于中国科学院近代物理研究所,获粒子物理与原子核物理专业博士学位。博士期间赴新泽西西科与牙科大学放射肿瘤系访学一年。2013年7月至2016年7月于中国科学院近代物理研究所空间辐射生物研究室任助理研究员,2016年8月起加入苏州大学医学部放射医学与防护学院。长期从事空间辐射生物学和放射医学相关研究,作为项目负责人主持国际自然科学基金青年基金一项、中国科学院“西部之光”项目一项,作为主要人员参加包括973计划、国家自然科学基金重点项目、国家自然科学基金面上项目、中国科学院先导专项等多个项目。在国内外期刊发表文章二十余篇。

最著名的民用核事故是1986年的切尔诺贝利核电站事故。主要辐射为 $\gamma$ 和 $\beta$ 射线,超过30万救援人员受到约150mSv照射,超过35万其他人受到超过10mSv的照射。在一个包括110位遭受高剂量辐射人群的随访研究中,发现在照射后1~10天,除了严重的造血系统和皮肤损伤之外,20位病人(18%)表现为心血管系统损伤,且多为心力衰竭。

电离辐射引起的心血管疾病发病率和死亡率升高已成为共识。截至目前,已经找出了一些驱动辐射诱导的心血管疾病发生发展的因子,然而其具体的分子生物学机制以及心血管系统的病理性损伤是否存在辐射剂量阈值等问题尚悬而未决,需要进一步深入研究。

## 医学参考报-放射医学与防护频道 2016年总结与2017年计划会议纪要

2016年12月3日下午15:00-18:00在北京大学第三医院门诊楼6层会议室召开了放射医学与防护频道2016年总结和2017年计划工作会议。与会人员有专家委员会主任尉可道教授,副主任贾廷珍和白光教授,专家委员会成员周湘艳、王文学、张淑兰。主编马力文,副主编陈英、尚兵和梁莉,编辑部主任张照辉,及编委会其他成员曹宝山、李晓(代邹跃)和岳瑶等。

马力文主编总结2016年医学参考报(放射医学与防护频道)工作和2017年工作初步考虑。与会者对马主任工作总结予以充分肯定,并补充了发刊以来工作成绩,对2017年工作进行充分讨论,提出了很好的建议。此外,对年轻人积极参加频道工作给予鼓励和赞扬,指出发刊和付稿酬还不够及时。

办好2017年医学参考报形成如下共识:

- 1、每期都要有一位专家委员把关和点评。文章应图文并茂,并增加人物介绍。
  - 2、鼓励更多的年轻人参与工作,积极培养新生力量为频道多做贡献。
  - 3、频道发行不及时,分发刊物人员信息需要更新。稿酬应及时发出。
  - 4、充分发挥学术部作用,开展学术交流,最好有汇编。经费不够,可以收会议注册费。
  - 5、每期都有1-2个主题,围绕主题组稿。
  - 6、可以跨单位组稿,充分发挥编委会作用。
- 2017年发行组稿计划:

期	出版时间	承办者(点评专家)	主题
第一期	2017年1月28日	刘芬菊(童建)	辐射损伤
第二期	2017年3月28日	梁莉(贾廷珍)	核辐射应急
第三期	2017年5月28日	陈英(罗庆良)	放射医学与防护
第四期	2017年7月28日	邹跃(尉可道)	医疗照射
第五期	2017年9月28日	吕慧敏(施仲齐)	核事故
第六期	2017年11月28日	尚兵(白光)	天然辐射与NORM
第一期	2018年1月28日	刘强(姜恩海)	辐射与免疫

希望对2017年计划提出修改补充意见,特别欢迎自荐稿件。

记录整理人:张照辉  
2016年12月3日

## 阿波罗宇航员血管疾病死亡率显著高于普通宇航员

【据《Sci Rep》2016年7月报道】题:阿波罗宇航员显示更高的心血管疾病死亡率:深空辐射对血管内皮的可能效应(作者 Michael Delp 等)

宇航员是人类探索空间奥秘的先驱者,他们抵达太空进行勘测活动,不仅为太空探索做出了巨大贡献,同时自己的身体承受着高能量的太空辐射(如图10所示)。空间辐射的来源主要有(1)低轨道俘获带;(2)偶发的、高剂量的太阳粒子事件;(3)低剂量银河宇宙射线。这些宇宙射线中质子约占85%,其次是 $\alpha$ 粒子(14%)和重离子(1%)。重离子虽然剂量小,剂量率低,但能量高、穿透能力强,目前所用的材料无法对它进行屏蔽。在地球和国际空间站(位于近地轨道),地球的磁场能让大部分辐射发生偏转。但在深空中,这些高能粒子泛滥成灾。因此月球上的宇航员在保护较少的情况下接触了这些粒子。这些粒子的能量很高以致于它们在经过原子的时候会夺走原子周围的电子。宇宙射线作用于生物体产生复杂的团簇损伤难于修复,修复的正确率低,具有很强的致死、致突变和致癌变能力,对航天员的生命健康将产生严重威胁。同时这些辐射会损害血管壁内的细胞,而防止血管壁内血小板堆积的也是这些细胞。血小板堆积会导致血栓、心脏病和中风。

目前,最新一项研究表明,43%已故阿波罗号宇航员死于心脏疾病,他们在月球勘测任务中遭受太空辐射危害,他们比低地轨道太空飞行的宇航员罹患心血管疾病的概率高4~5倍。美国佛罗里达州立大学的研究人员选取了42名空间飞行宇航员进行研究,包括低轨道飞行的35名宇航员,以及7名阿波罗登月宇航员,35名非空间飞行宇航员。与没有空间飞行的宇航员相比,所有空间飞行宇航员的心血管疾病的发病率没有差异。然而登月宇航员的心血管疾病的发病率则是普通没有空间飞行宇航员的5倍。低轨道飞行的宇航员与非空间飞行宇航员的心血管疾病发病率则没有差异。不过,由于研究数据范围过小,该研究

存在明显局限性。

该研究还对小鼠进行了研究,使它们暴露在<sup>56</sup>Fe重离子辐射,辐照之后6个月,实验小鼠出现了血管上皮细胞及动脉损伤,这类似于人类动脉硬化症的现象。这些实验小鼠观测数据表明,深太空辐射将严重损害老鼠血管健康。

该研究对宇航员的致死率分析在以下方面不同于先前研究。首先是参考人员的选择,宇航员在身体素质、健康方面优于一般民众。一般来说,宇航员具有较高的收入、教育、健康以及接受医疗的水平,这些因素均有助于提高宇航员的身体健康素质。考虑到宇航员与普通民众身体健康素质的巨大差异,很难确定空间飞行中哪些特定的因素影响航天员健康。因此,该研究以没有空间飞行的宇航员作为参考人群。该研究第二个明显特征是分别比较参加低轨道飞行与深空探测飞行员的致死率。暴露于深空中高能带电射线将使得生物组织遭受严重影响,引起一系列并发症。最近动物以及细胞实验也强调了高能粒子射线对心血管系统的影响,提示科学家们在计划未来去火星或月球的载人任务时,应该考虑这一情况。

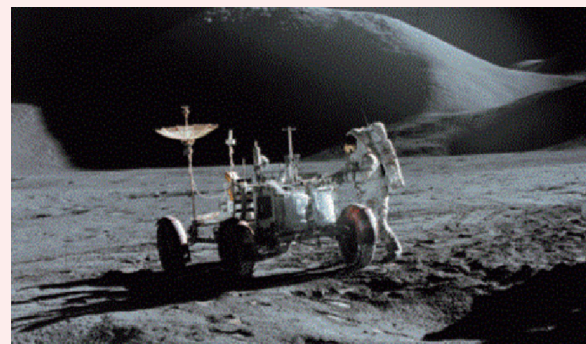


图10 宇航员在太空执行任务(图片来源于网络)

(胡文涛报道)

## 用人巨噬样 THP-1 细胞体外评估铀的吸收和释放

【据《Toxicology in Vitro》2016年7月报道】题：用人巨噬样 THP-1 细胞体外评估铀的吸收和释放（作者 Anne Van der Meeren 等）

铀化合物广泛用于核工业领域，在核燃料后处理过程中工人有可能受到照射。此外，在发生核事故或者使用放射性散布装置后，环境中会有铀系元素，如铀的释放，对公众健康造成威胁。在所有可能发生的情况下，吸入是最可能的一种污染途径，包括不同理化状态的铀，譬如氧化物和硝酸盐。铀在器官和组织中的分布取决于它的理化性质和给药途径，一旦进入机体，铀主要沉积在肝脏和骨骼中。可见，研究铀系元素吸入后的分布情况以及其在肺内滞留和清除的机制，对于评价发生长期损害效应的风险和制定更好的促排策略十分必要。为此，来自法国放射毒理学实验室的 Anne Van der Meeren 等在体外设计了一种巨噬样细胞 THP-1 细胞，来预测肺部发生核素污染后铀的行为，并观察铀与螯合物结合的可能性，进而预测和改进促排药的局部效力。THP-1 细胞经分化诱导剂 PMA 作用后，分化成巨噬细胞，广泛用于毒理学研究。

铀的溶解性因化学条件不同差异很大，实验结果表明：柠檬酸铀溶解性最好，胶体铀溶解性次之。测定了来源于大鼠原代肺泡巨噬细胞的 THP-1 细胞对不同化学形态铀的吸收能力，结果表明，孵育铀 2h 后，未分化的 THP-1 细胞与用 PMA 诱导分化的 THP-1 细胞对柠檬酸铀的摄取能力没有差别，可能柠檬酸铀是可溶的，不存在吞噬过程的缘故。

肺泡巨噬细胞和 THP-1 细胞的放射自显影结果表明（见图 11）：细胞内的单体铀能够形成独立的痕迹，能够看到一些铀聚集在 THP-1 细胞内，但由于化合物是可溶的，径迹是独立的，且不来源于单一起点，而胶体铀中轨迹则会形成密集的黑色星状体。硝酸铀介于两者之间。

DTPA 是一种对铀有高度亲和性的螯合物，是一种高效促排药。但 DTPA 对细胞内的铀效果不佳，除非封装在脂质体内。Anne Van der Meeren 等测试了 DTPA 对巨噬细胞释放铀的影响。结果表明，DTPA 除了结合离子状态下的铀，还可以加速胶体铀溶解，考虑到是因为 DTPA 抑制了能够黏附与塑料表面复合物形成的可能性。不管铀的最初形态是什么，DTPA 都可以加速铀从 THP-1 分化细胞中排出。

总之，PMA 诱导分化的 THP-1 细胞对于铀的摄取和释放，与完全分化的巨噬细胞相比，结果相似。此外，与用大鼠肺部污染获得的体内数据一致性很好。据此，认为该模型可以用来预测巨噬细胞摄取和释放铀，以及与螯合物结合的可能性。

（张蒙 崔凤梅 报道）

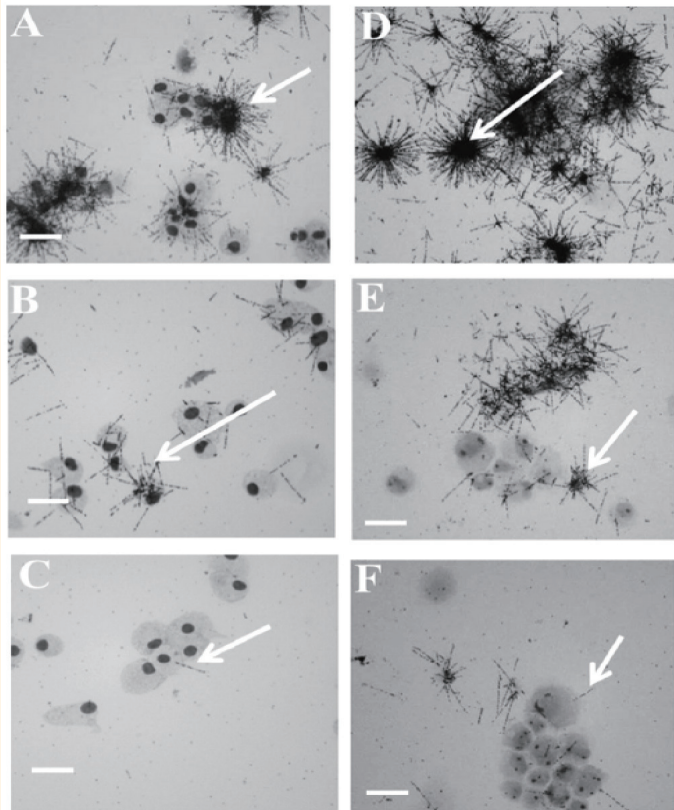


图 11 肺巨噬细胞和 PMA 分化的 THP-1 细胞摄入不同铀化合物的放射自显影。ABC 是肺巨噬细胞，DEF 是 PMA 分化的 THP-1 细胞，二者均为 10KBq/106 细胞的铀化合物中培养 2h，其中 A 和 D 为胶体，B 和 E 为硝酸盐，C 和 F 为柠檬酸盐。

## 饮水中铀暴露相关的健康效应和环境公正

【据《CurrEnvir Health Rpt》2016年11月报道】题：饮水中铀暴露相关的健康效应和环境公正（作者 Laura Corlin 等）

铀作为一种放射性核素，在饮用水中比较常见，平均每个美国人每天通过饮水摄入约 0.9 ~ 1.5 μg 的铀。在美国一些依赖于受污染的地下水的区域，铀的浓度可能远远超过了这个水平。虽然铀的衰变产物和放射特性与许多健康效应相关，但铀本身的放射性比活度通常是低的。

铀对健康的影响：先前已经有文献详尽论述铀照射对健康的影响，故来自美国塔夫茨大学的 Laura Corlin 等主要强调最近几年关于受到过量铀污染的饮水对健康效应相关的流行病学研究（2011 ~ 2016）。最近的流行病学研究论述了铀对肾、心血管、生殖与发育及致癌的潜在效应。据研究表明，饮水中铀的照射与肾的损伤相关联，主要累及肾近端小管而非肾小球，也有研究表明尿液中铀的含量与肾功能的生物指标有关联，但临床意义不清楚。还有研究表明肾毒性主要由于高水平的急性照射而非低水平的慢性照射。有研究称饮水中铀的浓度与血压相关联，此外从事铀职业照射的人死于循环系统疾病的风险增加。毒理学研究表明发育障碍尤其是先天畸形与高水平铀的照射相关联。流行病学研究也发现铀会引起先天畸形和男女比例差异。生活或工作在铀矿附近的人或生存于废弃铀矿附近的动物会出现染色体损害。最近的生态学研究表明饮水中的铀可能与白血病、肾癌、女性的肺癌和结直肠癌相关。

### 铀的环境公正

敏感或服务匮乏的群体，尤其是特定的地理区域，可能面临着不成比例的负担，而且这些群体可能最缺乏处理这些附加健康风险的准备。人们时常没有意识到他们饮水中存在的有毒元素或与照射相关的潜在风险。

个案研究：以纳瓦霍人为例，他们是易于受到饮水中毒性元素潜在污染的群体，如铀和砷天然存在于纳瓦霍族居住地。从二十世纪四十年代到二十世纪八十年代，大量的铀矿出现于纳瓦霍族居住地，铀的主要购买方是美国政府。由于缺乏对潜在健康危害的认识（尤其来自矿中的氡）和恶劣的不符合规定的工作条件导致矿工受到显而易见的伤害，可能对附近的群体也造成影响。尽管美国政府花费 1 亿多美元与纳瓦霍国合作制定两个五年计划（2008 ~ 2013, 2014 ~ 2018）进行补救，但贯穿纳瓦霍国废弃的铀矿周围仍有大量的污染，这会威胁地下水的供给。根据抽样调查，将近 26% 的井水中铀和砷的浓度超过美国 EPA 标准，其中 5% 的样品超过 30 μg/L 的铀标准，22% 的样品超过 10 μg/L 的砷标准，还有 4% 的样品超过两者的标准。根据水质监控结果发现砷污染和较小程度的铀污染广泛存在于当前用于饮水的未经调控的井中。

建议与总结：根据当前的研究，对饮水中铀的暴露对健康的影响做了简要的概述，同时用一个案例研究来阐明了环境公正的含义。从研究的角度来看，应当努力开展研究，为因摄入铀而引起慢性暴露（>365 天）的州制定一个合理的最小的风险水平。要努力保护最敏感的群体，尤其是那些有毒理学和流行病学证据表明低于当前水平会对健康造成影响的区域。为了更合理的评价健康风险，未来的工作应当集中于提高暴露水平的评估。个人暴露水平的评估是有必要的，因会随着水资源的变化而变化。未来若进行大规模的、长期的队列研究将会非常有意义，这种队列研究应集中于环境相关的浓度和当前饮水中慢性、低水平暴露的累积剂量。这些研究通过告知 WHO 指南和美国 EPA 标准来更好的保护公众的健康。

（曾亚楠 崔凤梅 报道）

## 氘水对海洋贻贝的基因毒性和转录组效应

【据《Journal of Environmental Radioactivity》2016年7月报道】题：升高温度暴露于氘水：对海洋贻贝（M.galloprovincialis）的基因毒性和转录组效应（作者 Anne Van der Meeren 等）

温度是评估放射性核素对海洋物种的潜在影响时需要特别关注的非生物因素。对于评估在核设施中冷却过程的氘水（HTO）排放的氘而言，尤其如此。此外，预计在未来 30 ~ 100 年内海表温度将升高 0.5 ~ 3.5℃，评估或确定升高的温度与放射性暴露的相互作用显得尤其重要，但从未进行相关研究。为此，来自法国放射毒理学实验室的 Anne Van der Meeren 等评估氘水的组织特异性积累，关键基因的转录表达和氘水对海洋贻贝的基因毒性。

在 15℃ 或 25℃，7 天的时间进程，在 1 小时，12 小时，3 天和 7 天取样。使用的氘水活性浓度导致氘累积随时间和温度变化，但是连续产生 <20Gy/h 的剂量率（使用 ERICA 工具计算），即显著低于原子能机构和欧洲原子能的推荐指导值。尽管如此，仍观察到存在显著的 DNA 链断裂（通过彗星实验测定），也显示温度依赖性时间改变。在 15℃ 下，DNA 损伤仅在 7 天后显著升高，与 25℃ 相反，其在仅 3 天后观察到类似的应答。hsp70、hsp90、mt20、p53 和 rad51 的转录情况表明这种温度诱导的基因毒性加速的可能机制。具体来说，参与蛋白质折叠，DNA 双链断裂修复和细胞周期检查点控制的基因在 15℃ 下氘水暴露 3 天后被上调，但当在 25℃ 下发生相同的氘水暴露时，显著下调。该研究是第一个调查对生态相关的海洋无脊椎动物贻贝的辐射诱导基因毒性受温度的影响。从生态学的角度来看，该研究表明暴露于温度升高和 HTO 的贻贝（或类似的海洋物种）可能具有抵御基因毒性胁迫受损的能力。

（崔凤梅 陈秋 报道）

## 移动通讯电磁辐射的生物效应和健康影响

苏州大学医学部公共卫生学院 Vijayalaximi 曹毅

### 专家介绍



曹毅 教授

医学博士, 苏州大学医学部毒理学系主任, 注册核安全工程师。中国毒理学学会遗传毒理专业委员会委员, 中国电磁生物学会委员, 江苏省毒理学学会常务理事。主要研究方向为电磁辐射生物学效应。以第一作者或通讯作者发表SCI论文15篇, 主编专著3部。

据统计, 截至2016年2月全世界74亿人口中有超过70亿人在使用手机, 中国每百人拥有93部手机, 美国每百人拥有103部手机。本文简述了手机发展的历史, 使用手机的危害和潜在的健康影响。

电磁辐射是指能量以电磁波的形式发射到空间的现象, 普遍存在于生产和生活环境中(图12)。根据辐射能量的大小, 辐射分为电离辐射和非电离辐射, 狭义的电磁辐射指的是非电离辐射, 其中频率范围为100KHz~300GHz的辐射成为射频辐射(radio-frequency, RF), 主要用于广播、电视、雷达、移动通讯、工业焊接、射频治疗等领域。

在无线电过程发展的早期, 人们就致力于将电磁辐射应用于手持式移动电话。1917年, 芬兰的Eric Tigerstedt博士申请了专利“带有极小碳麦克风的袖珍折叠电话”。二战后许多国家竞相生产使用400~2000MHz电磁辐射的便携式电话。1973年4月3日, 美国摩托罗拉公司的工程师Martin Cooper博士第一次使用移动电话与另一公司的一位工程师进行了通话。第一部移动电话重1.1Kg, 尺寸为228.6mm×127mm×44.4mm, 充满电需要10个小时, 可通话半小时。1979年日本NTT公司建立了第一个商用自动化移动网络。1981年丹麦、芬兰、挪威和瑞典成立了北欧移动电话公司(Nordic Mobile Telephone, NMT)。

第一代移动通讯技术(1G)主要采用的是模拟技术和频分多址(FDMA)技术。第二代移动通讯技术(2G)以数码语音传输技术为核心, 无法直接传送如电子邮件、软件等信息。第三代移动通讯技术(3G)支持高速数据传输。第四代移动通讯技术(4G)能够传输高质量视频和图像。二十世纪八十年代以来手机也在不断发展, 性能不断改善。当今的智能手机具有强大的计算能力, 能够传输高质量的语音、大量的数据、和清晰的视频。手机的应用使得人们能够在任何时候、任何地方和任何环境下进行沟通和获取信息, 因此手机得到了快速的普及。手机的使用给人们带来方便的同时, 也带来一些潜在的危险。

经常看到有人在开车或者骑车的时候使用手机打电话、发短信和上网等, 这是一种非常危险的行为, 往往导致交通事故甚至死亡。2011年进行的一次调查显示, 超过90%的人在开车的时候使用过手机。包括我国在内的许多国家立法禁止在驾驶机动车的过程中使用手机。在国外某些城市, 学生上学和放学期间, 学校附近禁止使用手机。

随着移动通讯技术的发展和手机的普及, 与之相关的电磁辐射的生物效应和健康影响也引起了人们的广泛关注。国际电器电子工程师学会(Institute of Electrical and Electronics Engineers, IEEE)和国际非电离辐射防护委员会(International Commission on Nonionizing Radiation Protection, ICNIRP)等国际组织建立了各自的电磁辐射暴露安全标准和限值, 以保护工作人员和公众的健康和安全。研究表明比

吸收率(specific absorption rate, SAR)不超过4w/kg的电磁辐射暴露不会引起机体明显的温度升高, 据此ICNIRP制定的电磁辐射职业和公众暴露限值分别为0.4w/kg和0.08w/kg。我国2015年1月1日起实施的《电磁环境控制限值》(GB8702-2014)规定的移动通讯电磁辐射公众暴露的功率密度限值为0.4w/m<sup>2</sup>。

在过去的几十年间, 人们在分子、细胞、组织器官、整体动物和人群等不同水平对移动通讯电磁辐射的生物效应和健康影响进行了大量的研究, 积累了大量的资料。多数的研究结果表明手机电磁辐射与有害生物效应和健康影响没有直接的因果关系。然而由于使用手机的人数众多, 暴露时间长(很多人手机一直保持开机状态), 其潜在的健康影响需要进一步关注。

由于使用手机通话时, 天线靠近头部, 人们最为关注的是手机电磁辐射是否会导致头部肿瘤。2011年, 世界卫生组织所属的国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)邀请了来自14个国家的30位电磁辐射专家对有关的资料从以下几方面进行了评估:(1)电磁辐射与头部肿瘤和其他类型癌症相关性的流行病学研究;(2)电磁辐射致癌性的动物研究, 实验对象包括正常的、转基因和易患癌症的动物;(3)电磁辐射的遗传损伤研究;(4)电磁辐射的遗传损伤研究, 研究指标包括细胞周期/增殖改变、凋亡、细胞间/细胞内信号传导、基因表达、蛋白质水平、氧化应激、免疫、生殖、发育、神经行为改变等;(5)电磁辐射致癌机制。经过10天的讨论和激烈辩论, 基于移动通讯电磁辐射与人类和动物头部肿瘤发生相关性的有限证据, IARC最终将移动通讯相关的电磁辐射划为人类“2B”类致癌因素, 即“可能的人类致癌因素”, 与咖啡和腌制蔬菜属同一类别。详细的评估报告参见IARC于2013年发布的102号专题报告。

随后, 澳大利亚、比利时、加拿大、芬兰、法国、德国、新西兰、挪威、瑞典、瑞士、英国、美国等国家也成立了专家组, 对电磁辐射的生物效应和潜在健康影响进行了评估。使用手机时头部受到的电磁辐射剂量大, 可能与头部辐射相关的癌症、阿尔茨海默症/帕金森病, 以及其他影响脑功能的神经性疾病的潜伏期长, 而电磁辐射长期暴露的研究还很不充分, 使用手机超过15年的人群流行病学调查还很少, 鉴于这种情况, 专家组认为需要对手机电磁辐射的健康危害采取预防措施(precautionary measures)。专家组对使用手机提出了如下建议:(1)尽量减少通话次数;(2)尽量缩短每次通话的时间;(3)使用免提装置;(4)儿童尽可能少用手机。

以前IARC对手机电磁辐射评估的重点是其引起脑癌和其他类型肿瘤的危险, 目前WHO正对电磁辐射的其他健康效应进行评估, 比如对听力、视力、心血管、免疫系统、神经系统、生殖、发育的潜在影响, 以及与头痛和抑郁的可能联系等, 其评估报告将于2017年发表。

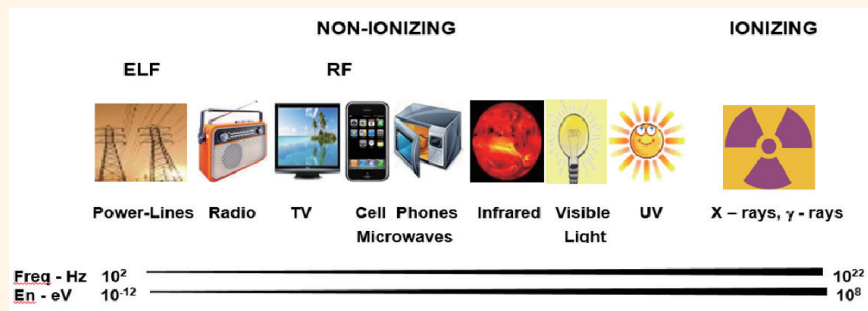


图12 电磁波种类

### 微波和阿尔茨海默病

【据《Experimental and Therapeutic Medicine》2016年7月报道】题:微波和阿尔茨海默病(综述)(作者XIA ZHANG等)

移动通讯电磁辐射对人体健康的影响, 一直受到人们的广泛关注。由于手机发射的射频辐射能够穿透血脑屏障直接作用于头部神经系统, 引起神经元的遗传损伤, 因此手机辐射的致癌危险尤为公众所关注。根据目前的研究结果, 来自徐州市中心医院的XIA ZHANG等得出结论, 长期暴露于手机产生的微波是不安全的。研究证明, 手机辐射作用于儿童头部可能会产生严重的神经元损伤。长期使用手机, 罹患头部肿瘤的风险明显增加。很多人将手机放在裤子口袋中, 靠近生殖腺, 因此, 生育能力差、流产和儿童癌症增加可能与手机辐射有关。

阿尔茨海默病(Alzheimer's diseases, AD)是最常见的痴呆型神经退行性疾病, 其病因不明, 目前尚没有有效的治疗方法。在使用手机通话过程中, 手机发射的微波辐射直接作用使用者头部。研究表明, 长期暴露于微波会导致海马受损, 可能造成神经递质破坏, 导致认知功能的损害。有证据表明, 微波可能对中枢神经系统(CNS)产生各种生物效应。许多研究证实手机微波辐射可能与包括AD在内的许多中枢神经疾病病理生理机制有关。但也有许多动物研究结果显示微波辐射能够产生有益的效应, 减轻AD病人的认知障碍症状。(宗林 曹毅报道)

### 高频电磁辐射对精子功能的影响

【据《Society for Reproduction and Fertility》2016年12月报道】题:高频电磁辐射对精子功能的影响(作者Houston BJ等)

手机已成为我们生活中不可或缺的一部分。然而, 手机发射的射频电磁辐射(radiofrequency electromagnetic radiation, RF-EMR)是否对生殖系统产生影响目前还没定论, 手机和生物体相互作用机制还不清楚。因此, 来自澳大利亚纽卡斯尔大学的Houston BJ等对有关RF-EMR影响男性生殖系统的研究文献进行了分析和总结。在调查RF-EMR对男性生殖系统影响的27项研究中, 21项研究显示手机电磁辐射对男性生殖系统产生有害影响。在这21项研究中, 有15项研究精子活力, 其中11项报告中精子活力显著下降, 有7项研究检测活性氧(ROS)产生, 结果显示ROS水平升高, 有5项研究DNA损伤, 其中有4项显示RF-EMR暴露引起DNA损伤。有6项研究显示暴露于RF-EMR后, 精子抗氧化水平显著降低, 3项研究显示, 精子暴露RF-EMR后, 补充抗氧化剂可以减轻电磁辐射损伤。鉴于此, 研究者提出了手机电磁辐射影响精子功能的可能机制: RF-EMR致线粒体功能障碍, 导致ROS升高, 从而影响精子功能。(宗林 曹毅报道)