

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



王军平 所长

博士生导师，陆军军医大学军事预防医学系主任兼全军复合伤研究所所长。国家杰青、“万人计划”、科技部“创新人才推进计划”、重庆市“高层次人才特支计划”等科技创新领军人才，解放军原总后勤部“科技新星”。主要从事放射损伤及复合伤的发生机制与防治研究，主持国家“863”计划、国家杰出青年基金、新药创制重大专项、军队后勤科研重点项目等，在《Blood》、《Leukemia》等发表SCI论文30余篇；获发明专利5项、转化2项；获军队科技进步二等奖、第四届树兰医学青年奖、中国赛诺菲青年生物药物奖等；培养研究生及博士后20余名，2名博士生分获全军及重庆市优博论文。学术任职中华医学会放射医学与防护学会常委、重庆市预防医学会放射卫生与防护专委会主委、《中华放射医学与防护杂志》和《国际放射医学核医学杂志》副总编辑等。

放射损伤致血小板减少症的发生机制与救治研究

陆军军医大学全军复合伤研究所 王军平 王崧 粟永萍

核能和核技术的广泛应用增加了电离辐射引起放射损伤的潜在风险，尤其在核事故、核爆炸等情况下可能会出现大量放射损伤患者。骨髓是电离辐射敏感组织，一定剂量电离辐射即可引起骨髓造血功能障碍。据研究资料显示，血小板持续低下不仅是骨髓放射损伤的一个主要表现，更是导致机体出血、感染甚至死亡的一个重要原因，其救治难、恢复慢，且临床许多接受放疗的患者也常并发严重血小板减少，造成不良后果。但放射损伤引起血小板减少的发生机制，目前尚未完全阐明，临床上也缺乏有效的救治手段。近年来，我们主要围绕骨髓放射损伤的造血与修复，重点聚焦血小板水平持续低

下的发生机制与救治开展了深入研究，取得了系列研究成果。

一、提出了“巨核细胞生成血小板受ROS水平调控”的新认识，并从ROS介导巨核细胞凋亡和分化成熟受阻的角度深入揭示了放射损伤后血小板水平持续低下的发生机制。

血小板由巨核细胞(MK)产生，其生成需经历造血干/祖细胞增殖分化、巨核细胞分化与成熟(多倍体形成)及血小板前体形成等一系列过程，在此过程中伴随着细胞从成骨“龕”向血管“龕”的移行。根据造血干/祖细胞及不同分化阶段巨核细胞在骨髓腔中所处位置以及不同分化状态细胞对

活性氧(ROS)的反应性不同，我们提出“巨核细胞生成血小板受ROS水平调控”的新认识(Cell Death Dis, 2013, 4:e722)。ROS是电离辐射引起细胞损伤的主要效应分子，我们发现一定剂量电离辐射即可通过诱导ROS大量生成而促进巨核祖细胞/幼稚巨核细胞凋亡，导致血小板生成数量减少；另一方面，尽管成熟巨核细胞对射线相对不敏感，但电离辐射可以通过诱导ROS生成而损伤血管内皮细胞(EC)，从而影响巨核细胞从成骨“龕”向血管“龕”的移行及粘附，使放射损伤后残留巨核细胞及新生巨核细胞的分化成熟受阻，延缓血小板再生速度，最终导致放射损伤

后血小板长时间处于低水平状态(J Radiat Res, 2012, 53: 581-587; Mol Med Rep, 2014, 9: 1629-1633; J Radiat Res, 2014, 55: 443-450; J Radiat Res, 2017, 58: 456-463)。这些发现不仅解释了为什么放射损伤后血小板水平会持续低下，也为寻找救治策略及研制相关新药提供了理论依据。

二、揭示了神经内分泌调控对巨核细胞生成血小板的影响作用与机制，并在此基础上找到促进放射损伤后血小板快速恢复的新思路与途径，也为研制相关新药提供了科学依据。

鉴于机制研究发现放射损伤
下转第2版

点评专家介绍



冉新泽 书记

陆军军医大学(第三军医大学)防原医学国家重点学科、全军复合伤研究所书记，文职级别2级。大学首位原总后勤部优秀中青年技术专家，荣立二等功、三等功、嘉奖22次。获大学首届“三名(明)教师”及优秀党务工作者、科技先进个人，全军后勤重大科技成果奖章；享受国务院政府特殊津贴、军队优秀专业技术人才岗位津贴、重庆市政府岗位津贴。

从事放射损伤及其复合伤的发病机制与救治措施研究40余年，多次参加我国核试验等现场效应研究，获科教成果18项，其中国家科技进步一等奖、二等奖，中华医学科技一等奖、军队一等奖各1项，二等奖7项；优秀论文奖23项。主编或参编《公共卫生与预防医学词典》、《复合伤》、《中华烧伤医学》等著作17部，参与制定国家首部放烧、放冲复合伤诊断标准和军标4项。学术任职中华放射医学与防护学会、中华预防医学会放射卫生学专委会、中国放射毒理学专委会委员；中国天然辐射防护学会理事，中国研究型医院学会创面防治与损伤组织修复专委会顾问；《中华损伤与修复杂志(电子版)》常委、《中华放射医学与防护杂志》和《中国辐射卫生》编委等。

专家点评

放射损伤及其放射性复合伤，常见于核爆炸、核事故、贫铀弹伤害、核恐怖脏弹袭击，以及核设施遭袭击后发生的次生伤害等情况。核事故主要包括核电站事故(核反应堆事故)、辐照装置事故、丢失放射源事故、临界事故、核武器事故、放射性废物储存事故、医疗放射事故等。伴随着核能技术的日益发展及在工农业、军事、医疗卫生等领域的广泛应用，发生放射损伤及放射性复合伤的风险正在逐渐增高，必须切实加强研究。

众所周知，骨髓是放射损伤的主要靶器官，骨髓造血功能障碍所致出血与感染是放射损伤及放射复合伤的主要致死原因，骨髓放射损伤的重要表现之一是血小板减少。体内血小板水平的降低程度及恢复速度显著影响骨髓放射损伤病情的发展与转归，但血小板的产生是一个复杂而连续的过程，经历了如造血干细胞增殖、分化及巨核细胞成熟等阶段，且受到多种内、外源性因素的调控。本期重点介绍了陆军军医大学全军复合伤研究所王军平教授团队对放射损伤致血小板减少症的发生机制与救治研究的最新成果，以及国外促进放射损伤造血恢复的进展报道。

王军平团队近年在国家“863”计划、国家杰出青年基金、自然科学基金、

新药创制重大专项及军队后勤科研重点项目等资助下，从造血干细胞水平，研究类固醇受体辅激活因子-3(SRC-3)参与调控电离辐射后骨髓造血的损伤与修复；SRC-3敲除后，造血干细胞增殖增强，自我更新能力减弱，从而导致辐射敏感性增加。从巨核细胞水平，发现了内源性激素(生长激素、应激激素和雌激素等)和造血微环境(骨髓血管内皮细胞)对血小板生成及巨核细胞放射损伤的调控作用；并见外源性物质如单宁酸等能减轻辐射诱导的巨核细胞凋亡，从而促进放射损伤后血小板水平的恢复。取得可喜成果：5篇论文刊于国际著名期刊《Blood》(IF 15.132)，及《Leukemia》、《J Med Chem》等计50余篇(累计IF>150)，他引700余次；获授权发明专利5项、转化2项；指导的研究生已获全军优博、重庆市优博，或入选中国科协青年人才托举工程和重庆市博新计划等。

王军平教授团队在国内开展的造血干细胞和巨核细胞放射损伤的研究，不仅深化了对造血生成及骨髓放射损伤的新认识，阐明了放射损伤引致血小板持续低下的发生机制，更在理论与实践的结合中研制出一种具有快速、高效升血小板活性的新型抗辐射基因工程产品，具有广阔的应用前景和潜在的社会经济价值。

导读

- IGF-1促进巨核细胞生成并加速放射损伤鼠血小板恢复的机制 3版
- 电离辐射损伤内皮细胞对血小板生成的影响 4版
- 抑制黄体生成素促进放射损伤后造血恢复 5版
- 多效生长因子调控造血干细胞的维持和再生 6版
- MiRNA-142-3p对人脐带血单个核细胞的放射敏感性影响 7版

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

责任编辑：冉新泽

责任编辑: 冉新泽

上接第1版

伤后血小板恢复缓慢与巨核细胞从成骨“龕”向血管“龕”的移行减慢及分化成熟受阻有关,我们随即根据一些重要的生理现象和前期研究结果,重点从神经内分泌调控着手,积极寻找通过调节巨核细胞粘附、迁移及分化成熟而促进放射损伤后血小板快速恢复的方法与途径。

1. 发现交感神经兴奋能够通过促进巨核细胞粘附和迁移而加速放射损伤后机体血小板水平恢复:基于小鼠在受到应激刺激后血小板水平显著升高的现象,首次证实交感神经兴奋具有促进血小板生成的作用。机制研究揭示,交感神经递质(肾上腺素 EPI 和去甲肾上腺素 NE)通过激活 α_2 受体/ERK1/2 信号通路而促进巨核细胞的粘附及其向血管“龕”的迁移,从而加速其分化成熟和产板。在此基础上证实,在重度放射损伤小鼠血小板处于低谷期时给予交感神经刺激可显著加速血小板恢复;同理,10.0 Gy γ 射线致死剂量照射小鼠接受骨髓移植后给予交感神经刺激也能明显促进血小板恢复(Blood, 2016, 127: 1024-1035)。

2. 发现传统抗辐射药物雌激素具有调控巨核细胞多倍体形成、促进血小板生成的作用,拓宽了雌激素在放射损伤血小板减少症方面的应用:在观察到雌

鼠放射损伤后血小板恢复速度明显快于雄鼠的基础上,进一步发现雌激素受体辅活因子 SRC-3 基因敲除小鼠放射损伤后血小板恢复更加缓慢(Mol Med Rep, 2014, 9: 1629-1633; J Radiat Res, 2014, 55: 443-450)。随后,我们证实雌激素作为一种传统抗辐射药物不仅辐照前给药能减轻放射损伤,辐照后给药也能促进血小板恢复,机制研究揭示:雌激素通过激活其 β 受体而促进 GATA-1 的转录(在此过程中需要 SRC-3 的参与),GATA-1 进而活化 STAT1 信号通路以促进巨核细胞多倍体形成和分化成熟,并最终促进血小板生成(Leukemia, 2017, 31: 945-956)。

3. 发现人生长激素(hGH)不仅具有造血重建能力,而且能促进巨核细胞终末分化和产板:基于hGH具有刺激造血干细胞增殖分化的活性,我们首先证实hGH及其主要效应分子IGF-1具有促进放射损伤后造血功能重建的作用,并发现血小板恢复更明显(J Radiat Res, 2012, 53: 581-587)。在此基础上,我们进一步揭示了hGH具有促进巨核细胞终末分化、加速血小板生成的作用,机制研究表明:hGH通过激活ERK1/2和AKT信号通路,促进巨核细胞与基质粘附及其分化成熟,并通过激活Rho激酶促进细胞骨架重排,从而加速血小板前体

形成及其向血管“龕”迁移(Blood, 2014, 123: 2250-2260)。

三、研制出一种具有快速、高效升血小板活性的新型抗辐射基因工程产品,有望成为救治放射损伤血小板减少症的特效新药。

众所周知,放射损伤所致血小板减少具有程度重、恢复慢的特点,临床现有升血小板药物大都存在着起效慢或副作用多等不足。因此,我们深入开展了具有高效、快速升血小板活性新型抗辐射基因工程药物的研制与开发。

1. 研制出一种对放射损伤血小板减少症具有突出疗效的rTMP-GH融合蛋白:在发现hGH具有促进造血功能重建并能刺激巨核细胞终末分化、加速血小板生成的基础上,为提高其升血小板活性和在放射损伤救治中的应用价值,我们运用Red/ET同源重组技术,将hGH与一种可促进巨核祖细胞增殖的TPO模拟肽二重体(dTMP)进行融合,并在大肠杆菌中表达制备出了rTMP-GH融合蛋白(Appl Microbiol Biotechnol, 2013, 97: 2885-2894)。通过融合,不仅能发挥dTMP与hGH在促血小板生成时间上的互补和效应上的协同作用,还可使hGH在dTMP引导下靶向作用于巨核细胞,提高其在促血小板生成方面的生物利用度;另一方面,与hGH融

合也可使dTMP的体内半衰期得到延长(授权发明专利:ZL200510057217.7; ZL200910191454.0)。动物实验证实,rTMP-GH融合蛋白具有快速、高效升血小板活性,对放射损伤小鼠具有突出疗效,照射后连续用药7天可快速促进重度放射损伤(6.5 Gy γ 射线全身一次性照射)后血小板水平的恢复,显著缩短血小板处于低值危象期时间(较对照组缩短5~8天),使重度放射损伤小鼠30天存活率提高了约50%(Blood, 2014, 123: 2250-2260)。

2. 完成了rTMP-GH融合蛋白的临床前研究和中试生产:依照国家《药典》和《药品注册管理办法》对生物制品1.1类新药的要求,在国家“863”计划及新药创制重大专项等课题资助下,完成了rTMP-GH融合蛋白的成药性和临床前安全性评价研究;建立了产品的质量标准和草案,并得到中国药品食品检定研究院认可;进行了生产工艺优化与放大,实现了该产品的中试生产;药效实验结果表明,该融合蛋白对放射损伤所致小鼠、犬及食蟹猴血小板减少症均具有显著疗效,与rhTPO和rhIL-11相比,rTMP-GH融合蛋白具有升血小板作用起效快、安全剂量范围宽等优点,具有广阔的应用前景和潜在社会经济价值。目前,已完成该基因工程产品的全部临床前实验。

医学参考报 - 放射医学与防护频道 2018 年总结与 2019 年计划会议纪要

2018年12月21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2018年总结和2019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、王文学和施仲齐教授,主编马力文,副主编梁莉、刘强和邹跃教授,编辑部主任张照辉,副主任廖京辉及编委会其他成员王墨培、肖宇、岳瑶和陈森等。马力文主编总结2018年医学参考报(放射医学与防护频道)工作,肯定了优点,指出了不足,表示2019年将继续再接再厉办好频道,并对2019年工作做了初步考虑。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,对该报刊的内容新颖、时效性及专业性均给予高度称赞,报刊的涉及面广知识丰富对实际应急工作意义重大;此外,对积极参加频道工作而成长起来的一代年轻生力军给予鼓励和赞扬。同时对

2019年工作进行讨论,提出了很好的建议。为办好2019年医学参考报形成如下共识:1、坚持每期有一名专家委员会专家来把关和点评;2、2018年频道的质量有明显提高,报道很多新理念和新技术,同时核应急工作仍

然是很重要的一部分,对提高应急队伍的临床救治能力有很好的指导作用,还可以增加对我国核应急队伍和机构的介绍;3、继续提高办报质量,坚持报道内容的先进性和时效性;4、学术部应充分发挥作用,今后应着手举办学术会议,为广大放射医学与防护工作者提供展示和交流的平台;5、坚持以短小精悍篇幅报道最新前沿研究成果和研究动向为指导原则。此外,大家还一致认为可刊登国际、国内相关会议信息和新版著作,亦可刊登读者的一些意见和建议,以形成大家办报,大家受益的良好局面。

记录者:张照辉

2018年12月25日

2019年出版的具体安排

期	出版时间	执行主编	点评专家	主题
第一期	2019年1月28日	王军平	冉新泽	辐射与造血调控
第二期	2019年3月28日	刘强	姜恩海	放射性器官损伤
第三期	2019年5月28日	马力文	施仲齐 白光	核应急进展
第四期	2019年7月28日	刘玉龙 袁龙	孙全福	核应急分队建设
第五期	2019年9月28日	苟巧	吕慧敏	核能发展中放射毒理学研究的新进展
第六期	2019年11月28日	左雅慧	刘占旗	超铀核素健康效应
第一期	2020年1月28日	金顺子 崔凤梅	龚守良	放射生物与肿瘤

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

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

责任编辑：陈石磊
许杨

IGF-1 促进巨核细胞生成并加速放射损伤鼠血小板恢复的机制

作者介绍



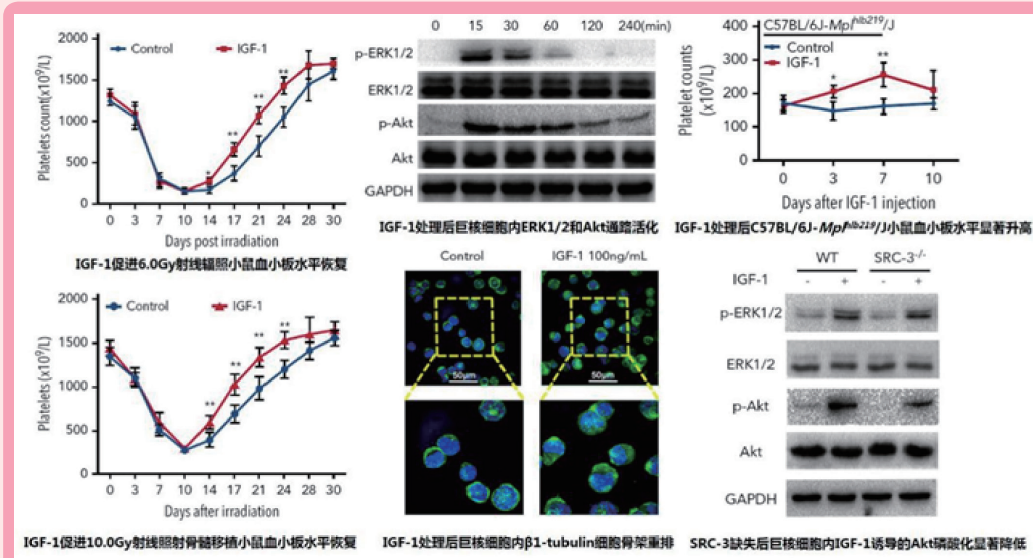
陈石磊 博士、副教授

主要从事放射损伤血小板减少的发病机制与防治研究。近3年主持国家自然科学基金课题等4项。发表学术论文20余篇，其中以第一作者在《Blood》等国际期刊发表论文5篇。入选重庆市博士后创新人才支持计划、陆军军医大学优秀人才培养对象，重庆市2017年优秀博士学位论文获得者。

【据《Blood》2018年8月报道】题：IGF-1促进巨核细胞生成并加速放射损伤鼠血小板恢复的机制（作者陈石磊等）放射损伤常见于战时核武器爆炸以及平时核事故、核威胁等多种事件中。研究发现，骨髓

对电离辐射异常敏感，由电离辐射造成的骨髓造血功能障碍一直是临床关注的热点和救治难点，而血小板数量减少又是骨髓造血功能障碍的重要表现。本单位在多项国家和军队课题的资助下，揭示了生长激素（GH）能够通过激活 ERK1/2 和 AKT 信号通路，促进巨核细胞与基质粘附及其分化成熟，并能通过激活 Rho 激酶促进细胞骨架重排，加速血小板前体形成及其向血管“龕”迁移（Blood, 2014, 123: 2250-2260）。在此基础上，针对 GH 促血小板生成的特点以及血小板生成素（TPO）促放射损伤血小板水平恢复的缺陷，研发了一种能够快速有效的促进放射损伤血小板水平恢复的药物 dTMP-GH。与现有升血小板药物相比，其优效性明显，具有广阔的应用前景和潜在社会经济价值。

研究发现，GH 发挥调控作用主要依赖于其效应分子胰岛素样生长因子-1（IGF-1）。事实上，机体多种组织器官可以合成分泌 IGF-1，但最主要的器官是肝脏，约合成血液中 80% 的 IGF-1。另外，骨组织、其他组织和细胞也能合成少量。多个实



验表明，IGF-1 具有促进细胞增殖、分化和细胞分泌作用，同时，IGF-1 还能作用于胰岛素靶器官而发挥经典的胰岛素效应，从而促进脂肪组织的糖代谢和糖转运，加速脂肪和糖元合成。此外，IGF-1 还能促进 DNA、RNA 和蛋白质合成，最终导致细胞增殖。有时还可抑制脂肪分解，抑制钙-ATP 酶活性。

鉴于 IGF-1 在机体多种重要生理活动中发挥着调控作用，我们进一步深入研究了 IGF-1 在血小板生成中的作用。体外研究发现，IGF-1 可促进 CD34⁺

细胞分化成巨核细胞（MKs），并能促进体外培养的 MKs 细胞形成血小板前体（PPF）和血小板。体内研究证实，单纯放射损伤（6.0Gy）和致命性放射（10.0Gy）损伤后骨髓移植（BMT）小鼠注射 IGF-1 血小板恢复速度显著加快，提示 IGF-1 具有通过促进血小板生成而加速放射损伤血小板水平恢复的作用。深入研究发现，与 ERK1/2 信号通路主要介导血小板生成素（TPO）的效应不同，Akt 信号通路主要介导了 IGF-1 的促血小板生成的作用。体内注射

IGF-1 后，TPO 受体纯合突变小鼠（C57BL/6J-Mpl^{fl219/J}小鼠）的血小板计数显著增加。因此，我们推测 IGF-1 对血小板形成的效应不依赖于 TPO 信号。进一步研究显示，巨核细胞中 IGF-1 触发的 Akt 信号通路激活需要类固醇受体共激活剂-3（SRC-3）辅助。所以，本研究深入揭示了 IGF-1 对血小板生成独特调控作用，也为血小板生成的非 TPO 依赖途径提供了新的认识。

（陆军军医大学全军复合伤研究所 陈石磊 王军平 冉新泽 报道）

单宁酸减轻辐射诱导的巨核细胞凋亡

作者介绍



许杨 博士、副教授

主持国家自然科学基金课题等3项；近5年发表SCI论文15篇，其中以第一或共同第一、共同通讯作者在《Blood》等国际期刊发表论文5篇，3篇IF>10。2015年分获全军和重庆市优秀博士学位论文；荣立三等功一次，2018年获大学中组“教学标兵”称号。

【据《Experimental Cell Research》2018年9月报道】题：单宁酸减轻辐射诱导的巨核细胞凋亡（作者许杨等）电离辐射能引起造血损伤

和骨髓功能障碍，导致血小板数量急剧下降，引起出血甚至是死亡。其原因主要有二，一是电离辐射可直接诱导 DNA 的损伤，二是可引发水分子氧化代谢的产生，形成 ROS 等自由基，这些自由基对生物大分子和细胞器造成损伤，诱导细胞的凋亡。有文献报道抗氧化剂能够抑制电离辐射引起的 ROS 的生成，单宁酸是一种植物提取的多酚，存在于多种坚果和水果中，具有抗氧化、抗炎的作用，在心脑血管疾病的防治中发挥了一定作用。本文阐明了单宁酸在辐射所致巨核细胞凋亡中的抗辐射作用。文章首先采用 CCK-8 检测了在辐射条件下，单宁酸对巨核细胞具有保护作用，其作用呈剂量依赖趋势，并寻找到最佳剂量。随后对辐射引起的巨核细胞的凋亡进行了检测，发现单宁酸能降低辐射所致的巨核细胞的凋亡，起到一定抗辐射作用。进一步研究发现单

宁酸能减轻辐射所致的巨核细胞 ROS 的产生，抑制线粒体膜电位（MMP）的改变，因此推测单宁酸的抗辐射作用可能与降低 ROS 产生有关。文献报道 ROS 的产生与 Nox 家族有关，而造血系统中主要表达的是 Nox1，Nox2 和 Nox4 等，作者运用 RT-PCR 对巨核细胞中 Nox1、Nox2、Nox4 的转录水平进行了检测，发现在辐射前

后巨核细胞中 Nox1 的转录发生显著改变，进一步发现单宁酸能显著降低辐射后巨核细胞 Nox1 的表达，随后运用 RNA 干扰，反向证实了这一实验结果，Nox1 可能是单宁酸减轻辐射诱导巨核细胞凋亡的关键分子。进一步研究发现，单宁酸可降低 JNK 和 P38 磷酸化水平，并且 JNK 抑制剂能降低辐射诱导的细胞凋亡，证实单宁

酸可能通过抑制 Nox1 的表达，降低 ROS 的生成，减轻辐射引起的巨核细胞的凋亡，其机制可能与其抑制 JNK/P38 信号通路活化有关。体内实验也证实单宁酸能促进辐射损伤小鼠血小板的恢复，降低血小板危险期时间；骨髓切片显示单宁酸处理后，骨髓有核细胞数量，尤其是巨核细胞的数量显著增多。同时，实验还发现单宁酸还能降低骨髓中巨核细胞凋亡的比例，并显著提高小鼠 30 天存活率，这一结果提示单宁酸可能对巨核细胞具有抗辐射作用，促进血小板的恢复。因此，文章阐明了单宁酸可能通过抑制巨核细胞 Nox1 的表达从而降低 ROS 生成，并抑制 JNK/P38 信号通路激活，降低辐射引起的巨核细胞凋亡，提高小鼠外周血血小板数量，起到抗辐射保护作用，这一研究结果将为我们研究新的抗辐射保护剂提供理论基础。

（陆军军医大学全军复合伤研究所 许杨 王军平 冉新泽 报道）

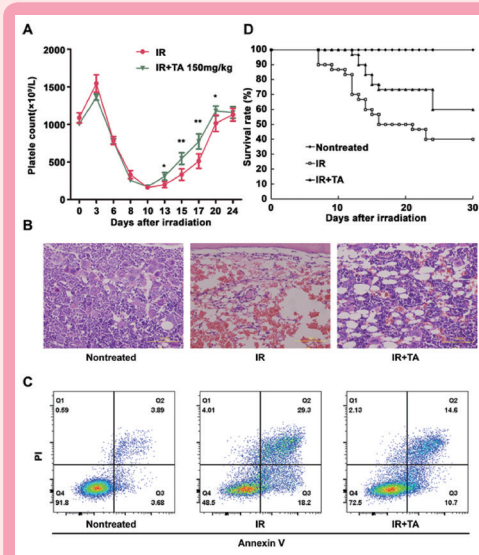


图1 单宁酸促进辐照后血小板的恢复。C57BL/6J小鼠，60Co γ 射线6Gy全身一次性均匀照射，给予单宁酸150mg/kg灌胃预处理2天，每日一次。A. 外周血血小板数量。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ ，与辐射对照组比较；B. 骨髓HE染色分析；C. 骨髓巨核细胞凋亡率分析；D. 存活率变化。Nontreated为未处理组；IR为辐射组；IR+TA为单宁酸处理辐照组

责任编辑: 顾芳 胡梦佳

电离辐射损伤内皮细胞对血小板生成的影响

作者介绍



陈芳 硕士、高级实验师

主要从事基因工程药物研发工作, 主持或参与国家自然科学基金、国家863计划等课题5项; 发表论文10余篇, 其中以第一或共同作者发表SCI论文/统计源期刊论文6篇。已建立起抗辐射新药的生物学活性检测、真核细胞表达药物研发等多个相关技术平台。

据《J Radiat Research》2017年8月报道》题: 电离辐

射损伤内皮细胞对血小板生成的影响(作者陈芳等)

血小板由骨髓巨核细胞产生, 其生成过程经历造血干细胞-巨核祖细胞-成熟巨核细胞-终末分化巨核细胞-血小板前体等多个阶段。巨核细胞终末分化及血小板的释放, 与骨髓微环境中血管内皮细胞形成的“血管窝”结构密切相关。骨髓是电离辐射的重要靶器官, 一定剂量的电离辐射即可引起红系、粒系和巨核系等多系造血细胞生成障碍, 其中因巨核细胞生成障碍导致血小板生成减少是放射损伤引起机体出血、感染乃至死亡的主要原因。既往研究认为, 电离辐射对巨核祖细胞的直接作用是导致其发育和成熟障碍, 进而引起血小板生成减少的重要原因。电离辐射损伤后及时给予造血干细胞移植并促进造血干/祖细胞增殖和分化已成为辐射损伤治疗的重要

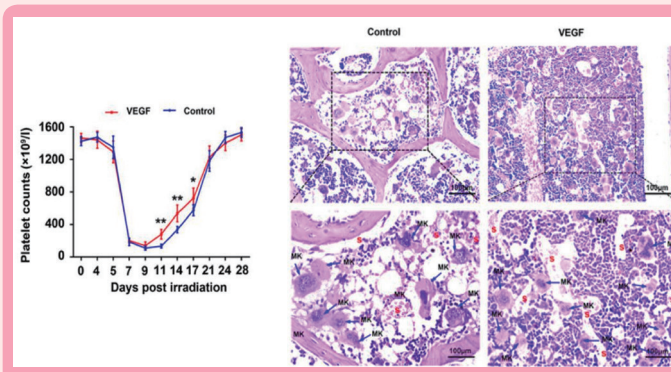


图1 VEGF对急性放射损伤小鼠的救治作用

实验结果显示, 内皮细胞经电离辐射损伤后, 巨核细胞向血管窝粘附和迁移的能力降低, 释放的血小板数量显著减少; 3、体内注射 VEGF, 能促进小鼠骨髓巨核细胞向血管窝迁移, 加速放射损伤后血小板水平恢复, 体内动物实验证实了 VEGF 对急性放射损伤引起的小鼠体内血小板生成减少有显著的救治作用(如图1)。

我们的研究表明, 电离辐射会通过损伤血管窝(包括血管内皮细胞的结构和功能改变, 其分泌的细胞因子的变化等)而影响新生巨核细胞的成熟、迁移及产板, 使血小板的生成过程受阻, 导致放射损伤后血小板水平恢复缓慢。结果提示, 骨髓微环境对巨核细胞成熟、迁移和血小板的生成具有重要调节作用, 为骨髓放射损伤的临床救治提供新思路、新策略。

(陆军军医大学全军复合伤研究所 陈芳 王军平 冉新泽 报道)

方法。临床资料表明, 接受全身放射治疗(TBI)的骨髓移植患者, 新植入造血干细胞所生成血小板的时间显著长于正常生理情况下血小板的生成历程, 提示在骨髓放射损伤后的造血功能重建过程中依旧存在着血小板生成障碍, 其发生机制值得深入研究。

已知, 血管窝的功能和结构稳定, 是维持巨核细胞正常终末期分化和血小板成熟释放的重要前提。本文中, 我们通

过损伤血管内皮细胞(HUVEC)研究骨髓造血微环境损伤对巨核细胞成熟、迁移及血小板生成的影响。研究结果如下: 1、电离辐射(5Gy)可以在早期引起血管内皮细胞增殖受抑, 血管内皮生长因子(VEGF)表达上调, 而随着辐照时间延长, VEGF表达则相应下调; 2、巨核细胞经粘附、迁移等过程到达血管窝附近以释放血小板。我们首先建立了血管内皮细胞与巨核细胞共培养体系,

SRC-3对造血干细胞稳态的调节及其在放射损伤与修复中的作用

作者介绍



胡梦佳 博士研究生

2010年考入第三军医大学, 2015年毕业并获军事预防医学专业学士学位, 期间多次获奖学金。2015年至今在陆军军医大学全军复合伤研究所硕博连读, 参与多项国家和军队课题研究, 第一作者论文刊于《Blood》2018年132卷9期。

【据《Blood》2018年8月报道】题: SRC-3对造血干细胞稳态的调节及其在放射损伤与修复中的作用(作者胡梦佳等)

类固醇受体辅激活因子-3(SRC-3)是SRC家族中的一个重要成员, 能够与多种核受体和转录因子相互作用, 调控相应靶基因的转录, 参与了多种生物学过程。研究人员最新发现, SRC-3在造血干细胞(HSC)的稳态调

控中也发挥着重要的作用。

造血干细胞主要存在于低氧的骨髓微环境中, 具有自我更新和分化成各种血细胞的功能。小鼠的造血干细胞, 即LSK细胞, 可分为长期造血干细胞(LT-HSC), 短期造血干细胞(ST-HSC)和多能造血祖细胞(MPP)。在稳态情况下, 造血干细胞是处于相对未分化的静止状态, 即G0期, 并且主要依赖糖酵解提供能量。处于静止状态(G0期)的造血干细胞对射线不敏感, 而处于增殖状态(即S/G2/M期)的造血干细胞对辐照非常敏感。

骨髓是放射损伤的主要靶器官, 辐照后由于造血干细胞的稳态失衡可能会导致造血功能衰竭。因此, 深入探索调节造血干细胞稳态的内在因素可能会对放射损伤后造血干细胞的救治提供一些新的思路。该研究首先发现 SRC-3 在小鼠的造血干细胞中有很高的表达水平(图1)。SRC-3 敲除后, 小鼠的造血干细胞稳态发生显著改变, 主要表现为造血干细胞三个亚群的比例发生变化, 静止明显减少, 增殖显著增强(图1), 从而增加了辐射敏感性(图2)。进一步研究发现, SRC-3 的敲除导致造血干细胞

在10Gy照射后的受体小鼠中竞争性造血重建能力明显下降(图3)。在机制方面, 研究人员发现 SRC-3 的敲除导致了 GCN5 的表达降低, 从而抑制了 PGC-1 α 的乙酰化。而去

乙酰化则活化了 PGC-1 α , 最终导致线粒体生成增多, 线粒体代谢明显增强。高度活化的线粒体代谢会生成过多的活性氧, 反而损伤了造血干细胞的稳态和功能(图4)。

该研究首次发现了 SRC-3 是造血干细胞稳态的重要调控因子, 也为辐照后造血干细胞的救治提供了新的靶点。

(陆军军医大学全军复合伤研究所 胡梦佳 王军平 冉新泽 报道)

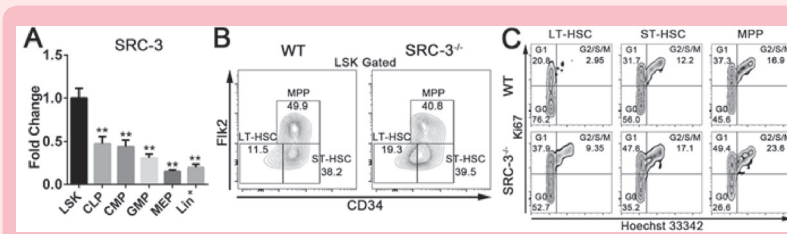


图1 SRC-3在造血干细胞中高表达, 它的敲除导致造血干细胞的稳态发生变化。(A) SRC-3在骨髓各种造血细胞中的表达;(B) SRC-3的敲除导致造血干细胞亚群比例发生

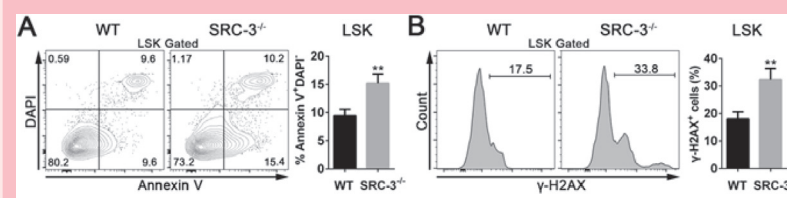
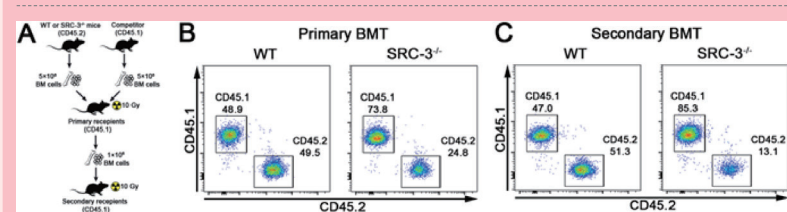
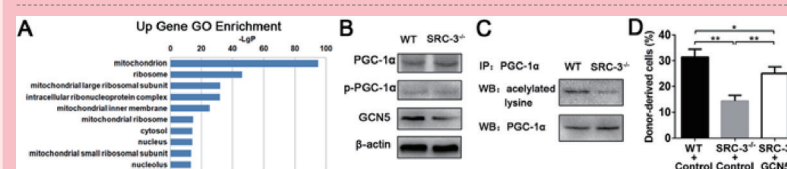
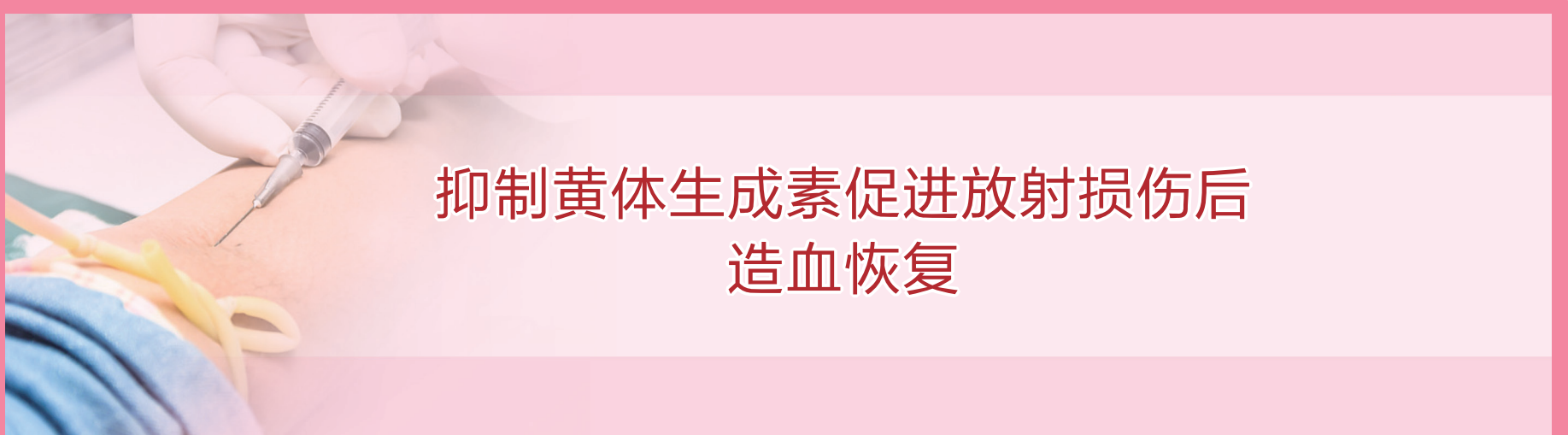
图2 SRC-3敲除后造血干细胞对辐照的敏感性明显增加。(A) 6Gy辐照后 SRC-3^{-/-}小鼠造血干细胞的凋亡增高;(B) 2Gy辐照后 SRC-3^{-/-}小鼠造血干细胞的DNA损伤加重。

图3 SRC-3敲除后造血干细胞的长期重建能力明显降低。(A) 竞争性移植的策略;(B) 和(C) SRC-3的敲除损伤了造血干细胞的长期重建能力。

图4 SRC-3调控了造血干细胞中线粒体的能量代谢。(A) GO富集分析显示 SRC-3敲除后造血干细胞中线粒体相关成分显著增多;(B) SRC-3敲除后 GCN5 的表达明显降低;(C) SRC-3敲除后 PGC-1 α 的乙酰化水平明显降低;(D) 过表达 GCN5 能够显著改善 SRC-3^{-/-}HSC 的缺陷。



抑制黄体生成素促进放射损伤后造血恢复

【据《Nature Medicine》2018年2月报道】题：抑制黄体生成素增强造血损伤后造血干细胞恢复（作者 Enrico Velardi 等）

骨髓是放射损伤的主要靶器官，一定剂量的电离辐射即可引起骨髓多系造血障碍，造成机体出血、感染乃至死亡。同时，骨髓损伤也是目前临床上大多数抗癌治疗的常见副作用，严重影响了肿瘤患者的治疗效果。因此，寻找安全、有效

的骨髓放射损伤防治方法显得至关重要。

造血干细胞（HSCs）是骨髓组织中一小群具有自我更新能力的细胞，是所有血细胞的原始细胞。电离辐射后 HSCs 大量减少且再生障碍是放射损伤后造血恢复迟滞的主要原因。近年来研究发现，性激素不但参与了第二性征的发育，而且影响了 HSCs 的自我更新、增殖和分化能力。同时，雌激素已成为目前预防和治疗骨髓放射损伤的主要药物治疗方法。另外，该研究还发现阻断雄激素可以促进放射损伤小鼠 HSCs 恢复和白细胞生成。在本文中，纪念斯隆-凯特琳癌症中心的研究组研究了一种抗雄激素药物—degarelix（LHRH-Ant，地加瑞克）对放射损伤后 HSCs 恢复的影响作用。LHRH-Ant 可快速阻断垂体促性腺激素释放激素（GnRH）受体与 GnRH 的结合，从而导致雄激素、黄体生成素（LH）等生成迅速减少。在本文中，该研究组发现，大剂量电离辐射后 24 小时立即给予小鼠 LHRH-Ant 处理可显著促进骨髓中 HSCs 及外周造血恢复（图 A 和 B）。然而，LHRH-Ant 的抗辐射作用并不依赖于其抗雄激素作用，反而依赖于 LH 生成的抑制。进一步研究发现，HSCs 相比其他造血祖细胞高表达 LH 受体（LHCGR），而 LH 在体外可显著促进 HSCs 进入细胞周期，促进其增殖。另一方面，抑制 LH 生成可显著上调细胞周期抑制分子如 Hes1 和 p21 与抗凋亡分子 Bcl2 和 Mcl1 的表达。最后，放射损伤后给予 LHRH-Ant 抑制 LH 生成可抑制 HSCs 凋亡及进入细胞周期，避免 HSCs 过度活化而耗竭，从而使放射损伤后骨髓残余的 HSCs 数目增多，促进骨髓造血恢复（图 C）。本研究不但揭示了 LH 对 HSCs 的调控作用，更是为放射损伤后造血再生提供了新的治疗方法（图 D）。

（陆军军医大学全军复合伤研究所 杜长虹 冉新译 王军平 报道）

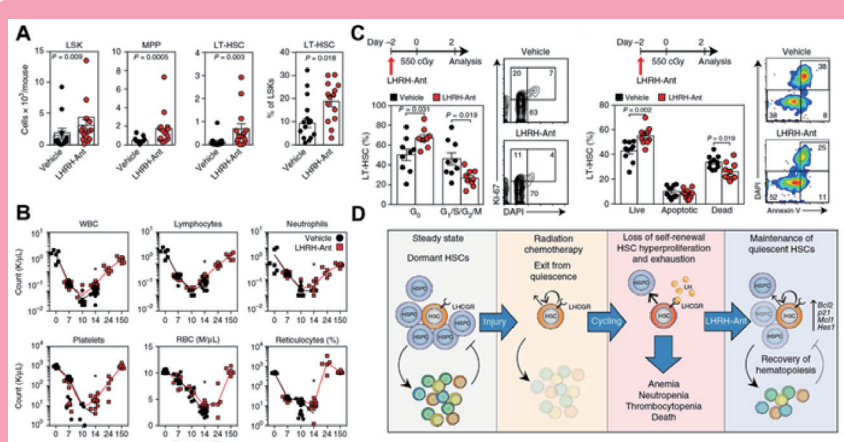


图 A-B. LHRH-Ant 显著升高大剂量辐射后小鼠骨髓内 HSCs 数目和外周血白细胞水平；C. LHRH-Ant 显著抑制大剂量辐射后骨髓内 HSCs 进入细胞周期及凋亡；D. 示意图展示 LHRH-Ant 促进辐射后造血恢复的机制。

聚乙二醇化的 IL-11：可用于促进辐照后的造血重建

【据《Health Physics》2018年7月报道】题：聚乙二醇化的 IL-11，一种新的可用于骨髓放射损伤造血保护的措施（作者 Vidya P. Kumar 等）

白介素 11（IL-11）是白介素 6 家族中的一员，具有包括抗炎、促进造血、调节巨核细胞成熟等在内的多种功能。研究发现，重组 IL-11 能减轻小鼠全身辐照（Total-body radiation, TBI）后的小肠隐窝细胞损伤，因此被用作辐射的预防和治疗用药，同时也被用作治疗化疗后的血小板减少症。但因为其有严重的副作用，如液体滞留、器官衰竭等，限制了其在临床的广泛应用。聚乙二醇化的 IL-11（PEG-IL11, BBT-059）是 IL-11 经现代生物技术生产而来的一种产物，相比于 IL-11 在哺乳动物体内有更长的半衰期，更强和更持久促进造血的能力。Vidya P. Kumar 等用严谨的实验证明了 BBT-059 作为预防和用药对辐照后造血重建的促进作用及其生物安全性。

Vidya P. Kumar 等用 CD2F1 小鼠，证明 BBT-059 的剂量在 1.2mg Kg⁻¹ 体重以内时，对 CD2F1 小鼠是安全的。在 ⁶⁰Co 放射源 9.35Gy TBI 致死剂量辐照前 24 小时，辐照后 4 小时及 24 小时单次给予 BBT-059 皮下注射，剂量为 0.3 mg Kg⁻¹，小鼠的存活率分别从 29%、50%、25% 上升到 96%、96%、75%。从实验结果来看，BBT-059 的预防效果强于治疗效果。为了进一步研究用药剂量对结果的影响，以照前及照后 24 小时作为给药时间点，来研究不同给药剂量对存活率的影响。结果表明，在一定浓度范围内，无论是照前还是照后给药，辐照后的生存率都呈剂量依赖性的升高，而在浓度过低或过高时，辐照后的生存率均较低，0.3 mg Kg⁻¹ 体重为最佳单次皮下给药剂量。

小鼠皮下注射 0.3 mg Kg⁻¹ BBT-059 24 小时后，给予 7Gy 亚致死剂量辐照，研究其在辐照后造血的重建情况。结果表明，BBT-059 处理能促进辐照后外周血各系的重建，包括血小板、红细胞、粒细胞、淋巴细胞、单核细胞等。骨髓切片 HE 染色结果表明，在辐照后 1 天及 3 天，骨髓腔内细胞量明显减少，但 BBT-059 处理组细胞量高于未处理组。第 7 天时处理组细胞量开始恢复，而未处理组 15 天才观察到恢复。除此之外，骨髓内细胞克隆形成实验结果表明，在辐照后 7 天内，未观察到明显的集落。在第七天的时候，辐照前 BBT-059 处理组，CFU-GM, CFU-GEMM, CFU-E 的数目显著增多。结果表明辐照前 BBT-059 处理，能减轻 TBI 对造血干细胞功能的损害，加快辐照后造血重建。

进一步的机制研究表明，在辐照后，TPO 及 EPO 浓度显著提高，第七天达到峰值。TPO 和 EPO 是受辐照应激后而产生的能促进造血恢复的细胞因子，而 BBT-059 处理后，TPO 及 EPO 浓度升高时间点提前，但峰值的浓度低于未处理组。这表明，BBT-059 促进辐照后快速的造血重建，可能与其能促进 TPO 及 EPO 的快速分泌，同时能减轻小鼠对辐照的应激反应相关。

这篇文章的结果，为辐照防护提供了新的选择药物，BBT-059 能保护造血系统，同时能减轻机体对辐照的应激反应。细胞因子的快速升高虽能促进造血恢复，但是在干细胞受损时过量的细胞因子极易引起干细胞耗竭，而 BBT-059 的这种作用，在某种程度上能预防致死剂量辐照引起的干细胞耗竭。

（陆军军医大学 王鑫森 冉新译 王军平 报道）

责任编辑:冉新泽

多效生长因子调控造血干细胞的维持和再生

【据《Cell Stem Cell》2018年9月报道】题:多效生长因子调控造血干细胞的维持和再生(作者Himburg等)

造血干细胞驻留在血管龛中,龛内血管周基质细胞和内皮细胞能分泌对造血干细胞维持至关重要的生长因子,包括干细胞因子(SCF)和趋化因子(CXCL12)等。骨髓内皮细胞还会分泌对稳态造血极为重要的分子(Jagged-1)。最近的研究表明,造血干细胞在骨髓动脉血管处维持低活性氧状态,而渗透到血管窦促进其激活。此外,激活内皮细胞的Notch信号导致毛细血管CD31+的细胞和血管周血小板源生长因子受体-β+细胞扩增,从而增加造血干细胞龛的数量。来自于血管周细胞的不同因子对造血调控的贡献也被证明。敲除外血管窦LepR+细胞中的SCF导致造血干细胞数量减少,而小动脉血管周NG2+细胞却不会。相反,敲除小动脉血管周NG2+细胞的CXCL12会导致造血干细胞数量减少,而LepR+细胞却不会产生影响。以上研究显示了在稳态情况下血管周基质细胞和骨髓内皮细胞维持造血干细胞的旁分泌功能。然

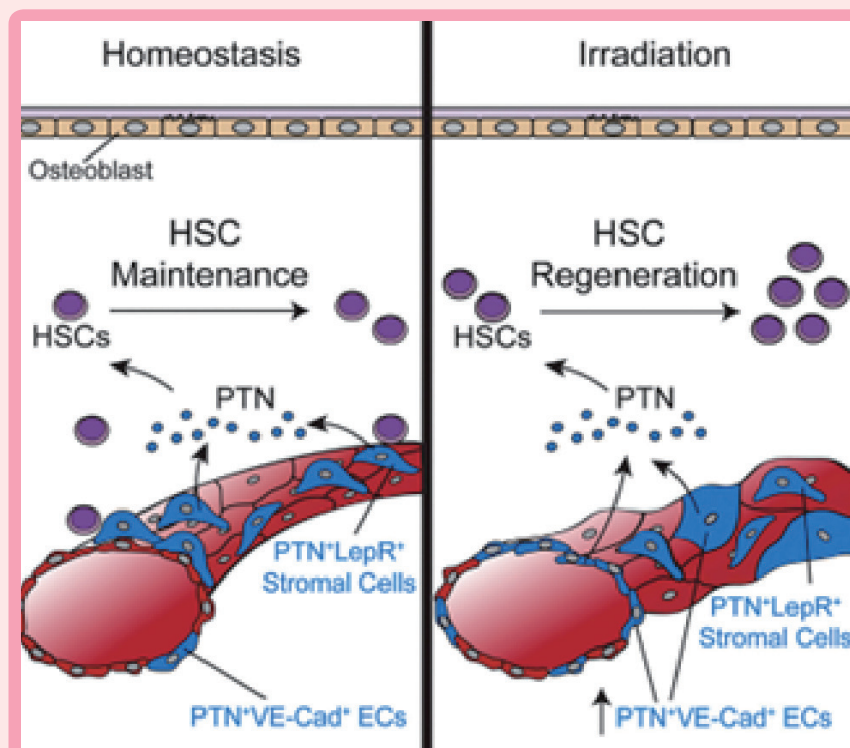


图1 PTN调节造血干细胞维持和再生的功能示意图

而,骨髓细胞清除或血管龛细胞损伤对造血作用的影响,以及受伤后通过何种龛细胞调节造血干细胞再生的机制仍不

清楚。

多效生长因子(PTN)是一种肝素结合的生长因子,能以特异性方式促进

造血干细胞体外扩增和体内造血干细胞再生。该研究通过条件敲除PTN确定骨髓龛细胞调节造血干细胞维持和再生的功能。首先,研究表明稳态下从LepR+基质细胞敲除PTN使造血干细胞维持受损,而从骨髓内皮细胞,成骨细胞和造血细胞中敲除PTN却没有影响。全身辐照促使骨髓中表达PTN的内皮细胞在血管龛富集。辐照后血液恢复需要来自于骨髓基质细胞和内皮细胞的PTN,从血管内皮钙粘蛋白阳性内皮细胞或LepR+基质细胞中敲除PTN不仅与辐照后骨髓干祖细胞减少相关,而且影响到小鼠的生存。通过竞争性移植实验证明长期造血干细胞再生也需要PTN的参与。因此研究者认为,骨髓基质细胞和内皮细胞通过PTN的分泌差异化地调控造血干细胞的维持和再生(图1)。通过明确造血龛中长期造血干细胞和造血祖细胞PTN缺乏后对辐照的不同敏感性,证明了PTN剂量对于长期造血干细胞在骨髓抑制后的再生和生存重要的作用。

(陆军军医大学曾浩冉新泽
王军平报道)

MSCs介导的Notch2信号活化可以克服辐照后HPSCs的损伤

【据《SCIENTIFIC REPORTS》2018年6月报道】题:间充质干细胞介导的Notch2活化能克服辐照诱导的造血系统的损伤(作者Areumnuri Kim等)

造血干/祖细胞能自我更新,同时能分化成所有的血细胞类型。大多数的造血干/祖细胞在骨髓中保持静止的状态,但是当受到外在刺激时就会快速增殖和分化,从而丢失干细胞的标志。

辐照暴露会通过增加DNA损伤的积累和凋亡从而严重损伤造血系统。虽然一些辐照保护剂被证明能阻止辐照诱导的损伤,但是大部分试剂只是辐照前使用才有效,并不能在辐照后提供进一步的保护作用。因此,一种能恢复辐照后造血干祖细胞的治疗途径需要被提出。

骨髓中包含了造血干/祖细胞和大量的包括间充质干细胞在内的基质细胞。间充质干细胞在骨的发育,造血细胞谱系的维持、增殖中起到重要的作用。因此,间充质干细胞在再生医学中被认为是理想的细胞治疗的来源。虽然先前的报道指出间充质干细胞能保护辐照诱导的骨髓、肠道、脑的损伤,但机制仍不清楚。

Notch信号在胚胎和成年的组织中都是发育相关的通路。它可以通过细胞和细胞间的交流来调节造血。在造血系

统中,造血祖细胞表达的Notch受体与骨髓基质细胞表达的配体相互作用可以调节造血和生存。活化的Notch信号被报道在辐照诱导的骨髓损伤后造血细胞再生中起到重要的作用,但是相关的基质仍不明确。

在这篇报道中,文章主要研究间充质干细胞是否能在体内和体外的条件下促进造血干细胞的扩增和减轻辐照诱导的造血损伤。我们发现与间充质干细胞的共培养能通过提供一个骨髓样的微环境进而促进造血

干/祖细胞的维持。另外我们发现间充质干细胞能阻止辐照诱导的对造血祖细胞的损伤,这一点通过DNA损伤和凋亡的缺失来证明(图1)。静脉注射的间充质干细胞能快速的迁移到骨髓,阻止骨髓细胞结构的丢失,这可以减少全身照射的老鼠的致死率和改善骨髓中全血细胞减少的情况。我们证明间充质干细胞产生的Jagged1能减轻辐照诱导的造血祖细胞的细胞毒性,这种作用是通过造血祖细胞里Notch信号通路和下游蛋白Bcl2和p63表达来介导的。另外,Notch2敲除能显著性的减少间充质干细胞介导的对人和鼠的造血祖细胞的辐照保护效应。我们的数据表明活化Notch及其相关的下游信号通路能阻止辐照诱导的造血损伤。因此,增强Jagged1-Notch2信号通路能通过保护辐照后造血系统免于损伤来提供治疗方案。

总而言之,该报道通过人和鼠产生的造血干祖细胞研究了间充质干细胞阻止辐照诱导的造血系统损伤的机制。同时发现了Notch信号在造血祖细胞与间充质干细胞的相互作用中起到了重要作用。该报道指出间充质干细胞为暴露于辐照后病人的造血系统的恢复提供了可能。

(陆军军医大学芦玉凯冉新泽
王军平报道)

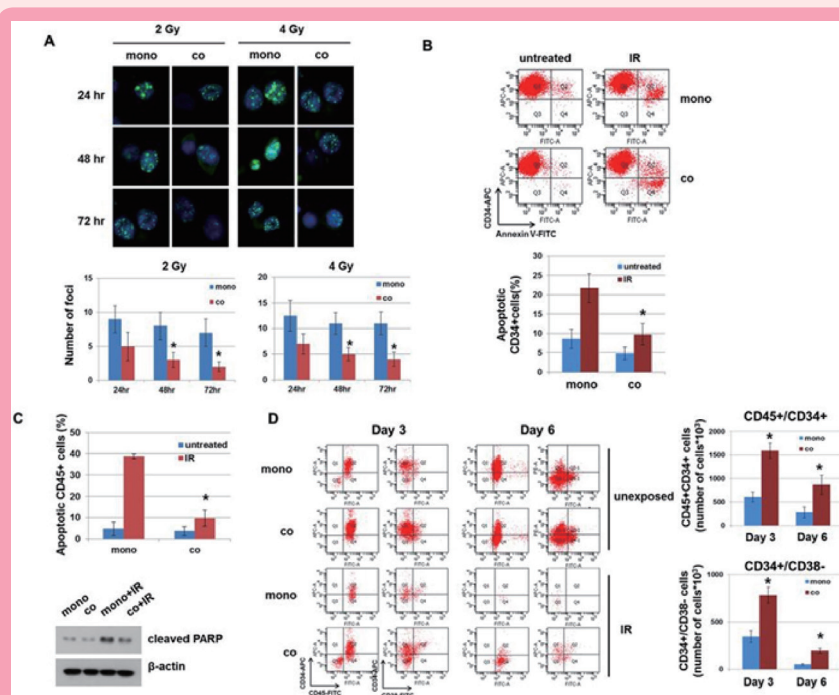


图1 间充质干细胞能阻止辐照诱导的造血干祖细胞的细胞毒性。造血干祖细胞暴露于辐照,在有/没有间充质干细胞下培养。(A)造血干祖细胞在辐照后24、48、72小时后γH2AX表达量的免疫荧光;(B)辐照3天后造血干祖细胞的凋亡分析;(C)辐照3天后所有细胞的CD45和Annexin V染色;(D)分别于辐照3天和6天,评价细胞CD45-FITC/CD34-APC和CD38-FITC/CD34-APC的表达量。

责任编辑: 冉新泽

MiRNA-142-3p 对人脐带血单个核细胞的放射敏感性影响

【据《Scientific Reports》2018年8月报道】题: MiRNA-142-3p 对人脐带血单个核细胞的放射敏感性 (作者 FangYuan 等)

放射疗法广泛用于癌症治疗, 最常见的副作用是骨髓抑制。人脐带血单个核细胞 (hUCB-MNC) 是祖细胞和干细胞的合适来源。CD133 是一种跨膜糖蛋白, 是特定类别的人脐带血来源的 CD34 阴性 HSC8 的阳性标记物, 可以抵抗骨髓抑制。CD133+ 细胞是 HUCB-MNC 中大多数干细胞的来源, CD133 对 HUCB-MNCs 的放射敏感性至关重要。

miRNA 是某些细胞过程的关键调节因子, 其控制参与造血干细胞的增值和分化。本研究中通过涉及 CD133、AKT 和 ERK 途径的方法将 miR-142-3p 鉴定为 CD133+HUCB-MNC 细胞的关键调节剂。

为了探索 CD133 对细胞对辐射的反应的影响, 将 CD133+HUCB-MNC 细胞和 CD133-HUCB-MNC 细胞暴露于不同剂量的辐射并进行克隆形成测定, CD133+HUCB-MNC 细胞的存活率在 4 Gy 时高得多。CCK8 增殖实验结果显示, 辐射后 CD133- 细胞的生长速度明显低于

CD133+ 细胞。进一步研究 CD133 对分级剂量 (0, 2, 4, 6, 8 Gy) 辐射后细胞凋亡的影响, CD133+HUCB-MNC 细胞中细胞凋亡的比例在 2 Gy 下降 (图 1)。为了检查 CD133 介导的对细胞周期的影响, 以流式细胞术分析 CD133 对细胞周期的影响, CD133+ 细胞中 S 期细胞的比例增加。这些结果表明 CD133+ 细胞与 CD133- 细胞相比更具抗辐射性, 这是由于增殖速率的增加, 辐射诱导的细胞凋亡的减少和辐射暴露后 S 期的延长。

通过 AKT 和 ERK 途径的信号传导控制细胞增殖。Western 印迹用于分析 p-AKT, t-AKT, p-ERK (T202/Y204), t-ERK 表达。结果表明 CD133+ 细胞在辐射后显示出更高的 p-AKT 和 p-ERK 水平。

结合 CD133 分子调控和人脐带血单个核细胞表达 miRNA 两个方面的信息, 最终证实与 CD133- 的细胞相比, CD133+ 细胞中 MiR-142-3p 水平降低。

荧光素酶测定的结果显示 miR-142-3p 通过与 CD133 mRNA 的 3'-UTR 结合而沉默 CD133。与对照相比, MiR-142-3p 模拟显著降低 CD133 mRNA 水平; CD133+ 细胞中 miR-142-3p 模拟

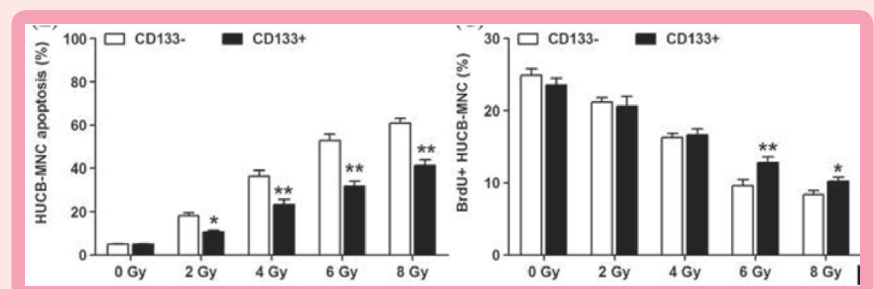


图 1 细胞在不同剂量辐射后的凋亡比例 (左)、细胞周期 (右)

物的转染下调 CD133 表达和蛋白质水平。miR-142-3p 抑制剂在 CD133+ 细胞中的转染增加 CD133 的表达。因此, miR-142-3p 作用于 CD133 mRNA 的 3'UTR 以抑制 CD133 表达。

为探讨 miRNA-142-3p 对 CD133+ 细胞放射敏感性的影响, 采用 miRNA-142-3p 模拟物和 miRNA-142-3p 抑制剂检测细胞增殖, 细胞凋亡, 细胞周期, 6 Gy 辐射后 AKT 和 ERK 蛋白和 mRNA 水平。与对照组相比, miRNA-142-3p 模拟降低 CD133+ 细胞的增殖率, 凋亡比例增加, p-ERK (T202/Y204) / t-ERK 的比例下降。miRNA-142-3p 抑制剂上调 S 期细胞比例, 并且对 p-AKT 和 p-ERK

(T202/Y204) 水平显示出相反的作用。没有观察到对 AKT 和 ERK mRNA 水平的影响。结果表明 miRNA-142-3p 模拟增加 CD133+ 细胞的放射敏感性。

总之, 与 CD133- 细胞相比, CD133+ 细胞更具抗辐射性, CD133+ 细胞在辐射后显示更高的 p-AKT 和 p-ERK 水平。通过深入研究放射治疗的耐药机制, 为此类血液系疾病的治疗提供了新的策略。鉴定 miRNA-142-3p 控制下的标志物及其在 CD133+ 细胞中的调节可以帮助开发有效的靶向治疗, 改进的诊断方法和更好的预后评估。

(陆军军医大学 吴一丁 冯柳 冉新泽 王军平 报道)

低剂量至中等剂量 γ 射线照射对小鼠造血系统的影响

【据《Radiation Research》2018年10月报道】题: 低剂量至中等剂量 γ 射线照射对小鼠造血系统的影响 (作者 XiangHong Li 等)

本研究数据显示在低到中等剂量全身辐射 (0.5~5Gy) 后会对小鼠造血和免疫细胞产生显著的不同反应。血细胞计数显示淋巴细胞对辐射最为敏感; 在 3 和 5Gy 全身辐射的小鼠中, 中性粒细胞和淋巴细胞的计数显著减少, 在 21~42 天都低于基线水平。在 1Gy 和 3Gy 全身辐射后血小板计数短暂下降, 只有 5Gy 时第 7 天到第 28 天会出现血小板减少, 表明血小板对辐射的耐受性高于中性粒细胞和淋巴

细胞。这些结果表明 CD2F1 小鼠在接受超过 3Gy 的全身辐射后, 显示出长期降低的血细胞计数。而有趣的是, 血液细胞计数, 包括淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞, 在 0.5Gy 辐射后, 3~14 天都有所增加。这些血细胞计数的改变可能表明小鼠的先天免疫系统对低剂量辐射敏感且产生了应答。此外, 由于骨髓中造血干祖细胞的显著减弱, 导致脾脏和胸腺细胞的死亡数量增多; 而因不同剂量辐射受到损伤的免疫细胞和造血细胞恢复则较为困难, 并与其后造血和免疫系统的细胞衰竭以至随最终可能的感染风险的增加有一定的相关性。

虽然 0.5Gy 和 1Gy 的低剂量没有引起在脾脏和胸腺中的细胞死亡和 T 细胞亚群改变, 但是观察到在被低剂量辐射后的小鼠骨髓中集落数量减少。在 CFU 里, 早期造血祖细胞 (CFU-GEMMs) 是对辐射最敏感的群体 (图 1); 0.5Gy 低剂量暴露所诱导的对 CFU-GEMMs 损伤, 导致总集落数量减少直到第 42 天。进一步检测骨髓细胞中干细胞因子, 表明 0.5~5Gy 全身辐射会以剂量依赖的方式抑制干细胞因子的表达, 且与小鼠骨髓中 CFUs 的下降相一致 (图 1)。大量发表的文章数据显示在小鼠和血清中辐射诱导促炎细胞因子的释放, 提示可以使用这些细胞因子作为对放射人员伤亡的分类和示踪的预测标志物。然而, 人们对在受到低到中度辐射的暴露后, 这些细胞因子作用于造血细胞的潜在作用知之甚少。本研究检测了经过 0.5~5Gy 全身辐射后小鼠血清中 23 种细胞因子、趋化因子和生长因子。在辐射后第三天, 在小鼠血清中的细胞因子 / 趋化因子以辐射剂量依赖的方式被大量释放且在第 7 天才恢复到基线。体外实验研究用来评估在从辐射小鼠中收集的血清共培养人类 CD34+ 细胞之后的集落形成能力, 发现从受过低到中度剂量全身辐射后的小鼠中收集到的血清能够显著降低 CD34+ 细胞中 CFUGEMM 的数量, 而在用辐射小鼠血清共培养后添加干细胞因子并不能保护损伤后早期人类 CD34+ 细胞集落形成, 表明在受照小鼠血清中作为促炎因子的细胞因子 / 趋化因子在造血细胞损伤中起着至关重要的作用, 这些循环的促炎因子与辐射诱导的骨髓中 SCF 的减少可能都是造血细胞对辐射灵敏度提高的原因。

实验表明小鼠在受到低到中度剂量辐射所诱导的细胞反应是细胞类型所依赖的。辐射之后细胞的命运取决于病灶的数量和严重程度, 以及和修复与损伤调节之间的这些相关信号通路之间的平衡有关。辐射抑制小鼠骨髓中干细胞因子的表达并诱导炎症因子释放进入循环; 这些最终都会导致造血祖细胞损伤。全身照射 0.5Gy 时并没有立即导致 CD2F1 小鼠血液减少, 细胞计数减少和脾脏及胸腺细胞的死亡, 但显著抑制了其骨髓多能祖细胞的克隆源性, 因此对造血和免疫系统都有长期影响。本研究涉及到造血和免疫细胞再生中的关键因子, 以及低剂量辐射后最小化和减轻伤害的新方法, 可能对保护公众对来自辐射暴露的有害影响有重要的作用。

(陆军军医大学 张子豪 冯柳 冉新泽 王军平 报道)

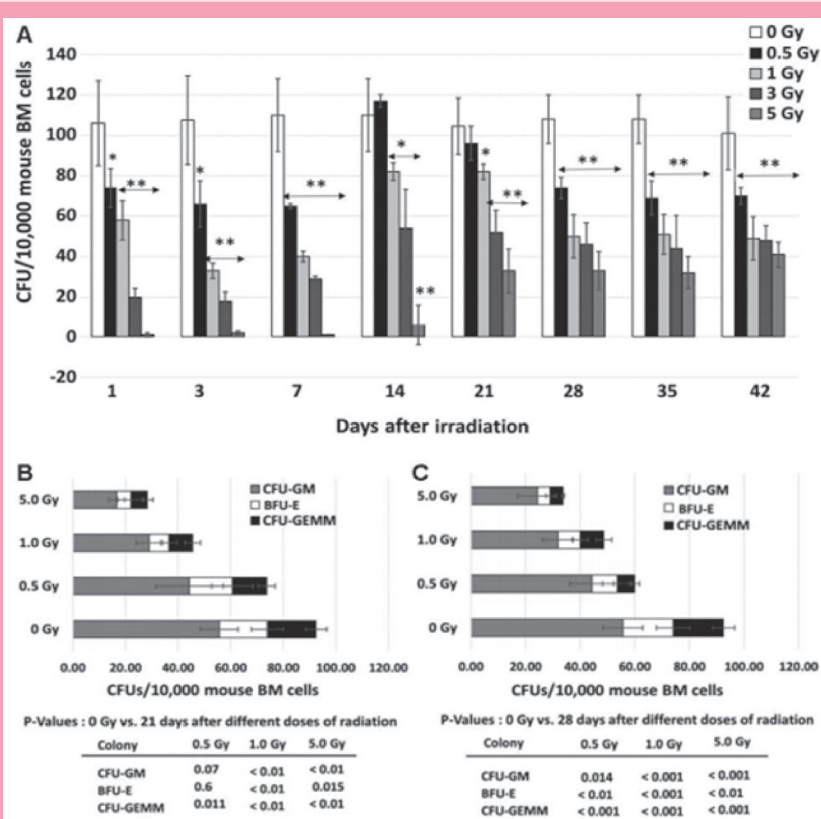
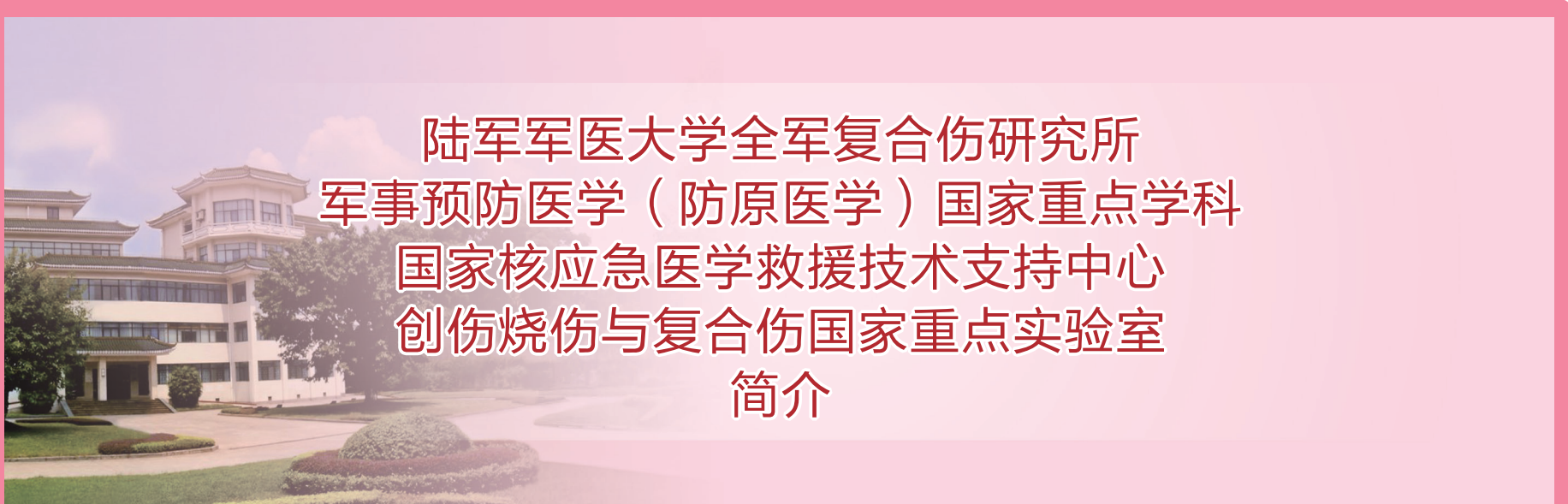


图 1 钴-60 全身照射后小鼠骨髓造血干祖细胞的存活率变化 (用标准半固体培养基来定量小鼠骨髓细胞集落形成)。图 A: 1~42 天不同剂量辐射后总集落形成; 图 B 和图 C: 分别为照后 21 和 28 天培养 10 天之后的 CFU-GM 和 CFU-GEMM。



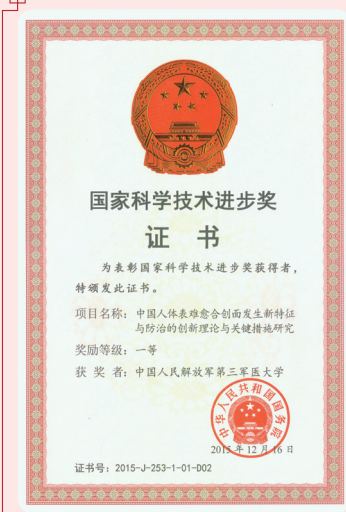
陆军军医大学全军复合伤研究所 军事预防医学（防原医学）国家重点学科 国家核应急医学救援技术支持中心 创伤烧伤与复合伤国家重点实验室 简介

陆军军医大学（第三军医大学）全军复合伤研究所的前身为1955年成立的医学防护教研室和1979年成立的复合伤研究室，1997年经原总后勤部批准成立中国人民解放军复合伤研究所。其学科任务是研究战时核爆炸与平时核事件，以及其他来源电离辐射所致伤害

的医学防护；重点研究复合伤的发病机制与救治措施。
复合伤研究所所在的防原医学学科，1978年为国家首批硕士学位授权学科，1986年成为博士学位授权学科，1989年被评为国家首批重点学科（防原医学），2001后连续多届续评为国家

重点学科（军事预防医学）。其复合伤研究一直处于国内领先、国际先进水平，1993和2000年先后被评为全军重点实验室和全军“重中之重”实验室；1999年批准设立博士后流动站，2005年成为军队首家国家重点实验室（复合伤分室）。2015年9月29日，国家

核应急医学救援技术支持中心和军队核应急医学救援分队在该大学挂牌授旗，标志着陆军军医大学正式成为我国核应急准备与响应国家能力体系的首批成员单位，并将在西南地区核应急医学救援中发挥重要作用。该团队在中国工程院院士程天民教授的带领下，于1965至1980年间，先后41人116人次赴戈壁滩参加了我国17次不同当量、不同爆炸方式的核武器试验生物效应研究，对我国防原医学的发展做出了重大贡献。承担《防原医学》、《放射卫生学》和《军事预防医学》3门课程教学，其中《核武器损伤防治学》为军队首批国家精品课程。迄今已培养研究生和博士后216人。承担国家“九七三”、“八六三”计划、国家重点研发计划、国家自然科学基金重点项目、国家杰出青年基金项目、军队指令性攻关课题等120多项。获国家科技进步一、二等奖各2项，军队（省部）科技进步一等奖4项、二等奖18项；国家教学成果一等奖1项、二等奖2项，军队教学成果一等奖3项。发表学术论文1400余篇，SCI论文180篇；主编了我国第一部《核武器损伤与防护》、《防原医学》、《创伤战伤病理学》、《军事预防医学》和《复合伤》等专著教材21部，副主编6部，参编28部。主持制订了“复合伤诊断处理原则”等首部国家标准和军用标准等7部。目前，该所已发展成为全国全军学术领先、国际知名的军事医学研究机构，为国家军事医学的发展做出了重大贡献。（冉新泽 报道）



国家科技进步一等奖
(2015.12)



国家科技进步一等奖
(1993.12)



国家教学成果一等奖
(2009.09)



制定的国家标准和军标