

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.05.054

免疫器官辐射损伤与防护的研究进展*

贺许良 卢先州 陈枚 叶浩 周振华 张树友[△]

(南华大学附属南华医院普外科 湖南 衡阳 421002)

摘要:随着社会的发展,核医学技术、放射医学技术的持续发展及广泛应用,当今世界核武器、核电站泄漏等事故偶有发生,以及人类现代生活和工作中广泛应用各种高科技电子产品,各类肿瘤病人接受放疗,人类生活圈四周充满的是多种放射线。电离辐射不仅对人类生命和财产造成损害,而且也对生理和心理造成严重创伤。因此对辐射的防治极为重要,加强对辐射的损伤机制及防护研究具有十分重要的现实意义。辐射导致的免疫损伤及其引发的免疫功能障碍,是核辐射、放射治疗和放射性核事故患者最常见的并发症,死亡率极高,至今仍是临床上亟待解决的难题。本文探讨了辐射免疫损伤效应和机理研究方面需要解决的问题,以及提出了进一步研究辐射免疫损伤防护措施切入点。

关键词:免疫损伤;电离辐射;脾脏;辐射防护

中图分类号:Q691 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2014)05-997-04

Research Progress of Immune Organs Radiation Damage and Protect*

HE Xu-liang, LU Xian-zhou, CHEN Mei, YE Hao, ZHOU Zhen-hua, ZHANG Shu-you[△]

(Department of General Surgery, Affiliated Nanhua Hospital of Nanhua University, Hengyang, Hunan, 421002, China)

ABSTRACT: With the social development, nuclear medicine technology and radiology technology continuous development and wide application. In today's world nuclear weapons, nuclear power plant leaks and other accidents occasionally occur, as well as human life and work of modern extensive application of various high-tech electronic products, various cancer patients receiving radiotherapy, the human living area is filled with a variety of much radiation. Ionizing radiation not only to human life and property damage, but also to cause serious physical and psychological trauma. Therefore, prevention and treatment of radiation is extremely important to strengthen the mechanisms of injury and radiation protection research has a very important practical significance. Radiation-induced immune injury and resulting immune dysfunction, nuclear radiation, radiation therapy and radioactive nuclear accident patients with the most common complication, high mortality rate, is still clinically urgent problem. This paper discusses the radiation damage effects and mechanism of immunity need to solve the problems and make recommendations for further study of radiation protection measures immune injury to start.

Key words: Immune damage; Ionizing radiation; Spleen; Radiation Protection

Chinese Library Classification(CLC): Q691 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)05-997-04

前言

随着核医学技术、放射医学技术的持续发展及广泛应用,当今世界核武器、核电站泄漏等事故偶有发生,以及人类现代生活和工作中广泛应用各种高科技电子产品,各类肿瘤病人接受放疗,人类生活圈四周充满的是多种放射线,因此对辐射的防治极为重要,加强对辐射的损伤机制及防护研究具有十分重要的现实意义。研究表明电离辐射往往造成免疫系统严重损害,轻者造成免疫力低下和障碍,重者常因并发多处严重内外源性感染而危及生命^[1]。其急性反应主要表现为急性皮肤损伤、肺损伤、肠损伤、免疫活性淋巴细胞数量减少、细胞因子调节失

常、骨髓损伤等。辐射损伤导致的免疫功能障碍,急性放射性损伤患者最常见的并发症,至今仍是临床上亟待解决的难题^[2]。近年来,国内外学者在辐射免疫损伤规律、机制和防治措施领域进行了深入广泛的研究,取得较大进展。本文就辐射免疫损伤效应、机制、防治等进行探讨。以及提出了进一步研究辐射免疫损伤防护措施切入点,现综述如下。

1 辐射损伤的机制

电离辐射对生物体产生的损伤是通过直接效应和通过电离水解而产生的间接效应,导致细胞受损和诱导死亡的过程。研究认为辐射损伤的主要靶点是 DNA,辐射对机体的损伤主要

* 基金项目:湖南省科技厅基金项目(2011FJ3002)

作者简介:贺许良(1985-),男,硕士研究生,执业医师,主要研究方向:普外科疾病防治,E-mail:252832760@qq.com

[△]通讯作者:张树友,男,主任医师,主要研究方向:普腹外科疾病防治,

E-mail:136632525@qq.com

(收稿日期:2013-07-10 接受日期:2013-08-12)

表现为产生自由基、脂质过氧化。严重者可诱发细胞癌变及遗传性状的改变等。辐射可激活细胞的凋亡程序,导致细胞死亡,细胞凋亡是细胞死亡的一种重要的生物学模式,它是体现机体细胞对非急性致死的有害物质刺激协调适应反应,是一种保护性的细胞自杀过程^[3]。细胞对 DNA 损伤应答方式包括:一是细胞周期阻滞,某些机制将使细胞 G1/S 期和 / 或 G2/M 期阻滞,为 DNA 修复提供时间或完成 DNA 复制,以维持基因组稳定。DNA 修复可有效剔除小剂量辐射所致 DNA 损伤;二是细胞程序性死亡,即凋亡。但细胞内存在多种防御机制如凋亡,以至于 DNA 损伤修复并不完美。当辐射导致 DNA 损伤严重,系统无力修复,细胞即凋亡,保持基因组稳定,避免损伤引起染色体异常和肿瘤的发生^[4]。

1.1 辐射对 T 淋巴细胞的效应

T 淋巴细胞分为两个亚群:CD4⁺T 辅助细胞(Th)和 CD8⁺T 抑制细胞(Ts)。在免疫应答中,Th 细胞以两种方式辅助 B 细胞产生抗体:(1)直接通过 Th 细胞诱导 B 细胞活化、增殖并分化成抗体生成细胞。(2)间接通过 Th 细胞释放的 IL-2、IL-4、IL-5 与 IL-6 等细胞因子促进 B 细胞增殖、分化。Ts 细胞分为:Ts1、Ts2 与 Ts3, Ts 发挥抑制效应受 MHC 限制。T 细胞和 B 细胞对辐射高度敏感,而巨噬、树突状细胞和 NK 细胞对辐射敏感性较低^[2]。众所周知大、中等剂量电离辐射对机体损害的生物效应,低剂量电离辐射(LDR)可引起免疫功能有所增强, LDR 可使 CD4 和 CD8 的功能增高,用 γ 射线照射时, T 淋巴细胞的耐受性较 B 淋巴细胞强,可能是由于 T 淋巴细胞 DNA 的修复能力较强于 B 淋巴细胞,低剂量电离辐射能增强 T 细胞的表达。调节性 T 细胞(Treg)主要表达 CD4、CD25、Foxp3,是一群在整个调节性 T 细胞群体具有免疫负性调节功能作用的特殊群体。胸腺是细胞的唯一来源,其他的 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞亦由胸腺产生,低剂量辐射照射后,可促进胸腺输送成熟 T 细胞的能力。同时 TGF- β 、IL-2 的表达上调,IL-2 可调控具有免疫负性调节作用的生存与增殖^[6]。而高剂量 X 射线照射后 Treg 细胞呈现了剂量依赖性增高趋势,具有较高的辐射抗性,有不同程度抑制免疫反应。同时,有多数文献^[7,8]报道:Treg 细胞在肿瘤的发生和发展及肿瘤的免疫逃逸中具有重要作用,推断可能高剂量辐射与肿瘤的发生存在联系。

1.2 辐射对自然杀伤细胞的效应

自然杀伤细胞最主要的作用是通过固有的免疫反应早期预防癌症和抗病原微生物,外周血细胞毒性 NK 细胞与癌症的风险密切相关:低活性增加癌症的发生率,至于 NK 细胞影响适应肿瘤的免疫反应,也就是 NK 细胞对肿瘤细胞介导的肿瘤特异性 T 细胞对肿瘤母细胞产生后续调节反应消失^[9]。辐射对 NK 细胞数量和存活能力等影响较小,但可明显降低 NK 细胞的杀伤能力。由于 NK 细胞多为成熟细胞,小剂量辐射对 NK 细胞的影响较小,抗辐射性较强且不断更新,大剂量辐射对 NK 细胞的杀伤活力影响较大。有学者使用不同剂量 X 射线对小鼠全身照射后,发现 NK 细胞的杀伤作用呈双向变化,0.5Gy 以下的剂量可导致 NK 细胞效应升高,4Gy 以上的剂量导致其效应降低,0.5~4Gy 之间的剂量未见明显影响,认为小鼠 NK 细胞的活性具有一定的抗辐射能力^[10]。另有学者^[11]以不同剂量 γ 射

线照射脐血 NK 细胞抗肿瘤的实验研究表明,当剂量 0.248~1.984Gy γ 射线照射后,结果显示脐血 NK 细胞活性明显增高。以剂量 3.968Gy 照射后,脐血 NK 细胞活性无明显抑制。但 5.952Gy 以上剂量照射后,导致 NK 细胞活性显著减低。脐血 NK 细胞可在一定剂量内 γ 射线照射后活性增高的机制可能是: NK 细胞本身或其他淋巴细胞激活释放某些淋巴因子促进功能增强。

1.3 辐射对 B 淋巴细胞的效应

脾脏中含有大量 B 淋巴细胞, B 淋巴细胞主要分布在脾小体边缘与红髓区。成熟淋巴细胞可通过多种内外源性刺激物激活,诱导 B 淋巴细胞活化、增殖与分化成为浆细胞,并产生特异性抗体发挥免疫效应,对机体产生免疫防护。一般来说, B 淋巴细胞对辐射的敏感性较 T 淋巴细胞差^[2]。浆细胞对辐射有一定的抗性,幼 B 淋巴细胞更加对电离辐射高度敏感。实验表明,电离辐射可使小鼠 B 淋巴细胞免疫活性降低,并随照射剂量增大损伤程度增加,分析其原因可能是电离辐射直接破坏 DNA 双链和间接产生活性氧,诱导细胞凋亡^[12,13]。张恒等^[14]以不同剂量 γ 射线照射小鼠,发现在 4Gy 剂量时,6Gy 剂量时 B 淋巴细胞活性明显下降。

1.4 辐射对细胞因子的效应

小剂量辐射可促进某些细胞因子和免疫细胞转录因子的分泌和表达,从而提高机体的免疫监视能力。如巨噬细胞可刺激分泌 IL-1 增多,促进胸腺细胞 CSF 上升, CSF 又对巨噬细胞产生刺激,进一步增强其分泌活动。辅助 T 细胞在低剂量照射下能分泌 IL-2、INF- γ 增加,同时 IL-2 受体表达增多,并协同 B 淋巴细胞,提高 NK 细胞的功能,提高抗体的分泌。有学者用低剂量的 γ 射线照射 B 细胞,可诱导 CD23 的表达且增加 CD23 表面 IL-4 的水平^[15]。采用极低剂量 γ 射线慢性照射小鼠达 6.5Gy 时,结果显示脾细胞 PFC 反应增强^[16]。用较高剂量 γ 射线来照射 T 淋巴细胞,可导致 T 淋巴细胞 β 受体的重排,有学者用 50Gy 的 γ 射线照射静脉内免疫球蛋白,免疫球蛋白没有造成任何的损伤,可能其具有较高免疫耐受^[17]。用 0.5Gy 的 γ 射线全身照射 IRC 小鼠 4-6h 后,随着 NK 细胞活性的增加,依赖性细胞介导的细胞毒作用进一步增强^[18]。

2 辐射对免疫器官的影响

2.1 胸腺

胸腺对电离辐射亦极为敏感。经高剂量照射后病变特点为:体积明显缩小;胸腺小体消失;核固缩、裂解;淋巴细胞分裂抑制。小剂量 X 射线照射后胸腺细胞形态和功能发生变化,体积明显减小。中等剂量 γ 射线照射后小鼠胸腺组织的淋巴细胞核肿胀、体积增大,电镜观察见多数淋巴细胞发生凋亡,胸腺皮质淋巴细胞的数量迅速减少,表现为核染色质浓缩、边集,染色质聚集成环状、半月形等凋亡形态特征^[19]。Cui 等^[20]研究发现,小鼠胸腺组织结构和细胞数量放射损伤后难以恢复正常,胸腺于照射后 1-2 周开始缓慢恢复。照射 1 月后,淋巴细胞出现排列趋于紧密、数量迅速增加。但均未能恢复至正常水平,这可能与辐射损伤免疫功能长期低下有关。

2.2 脾脏

脾脏对电离辐射高度敏感,小鼠脾脏具有免疫和造血两种功能。放射损伤后脾脏病变特点:脾小体缩小或消失;细胞核固缩、裂解等;核质空泡形成或细胞坏死。已有实验证实,外源性射线照射可诱发脾脏细胞出现凋亡并导致免疫功能的抑制。赵增虎等^[21]通过 0、10、15、20、25Gy 的 X 线照射大鼠后,A、B 组脾脏标本肉眼及光镜观察几乎无差异。C、D、E 组肉眼可见大鼠脾脏明显萎缩;电镜观察 B、C 组可见淋巴细胞凋亡。D 组淋巴细胞出现大量坏死;光镜观察 C、D 组脾小体数目减少、萎缩,红髓巨噬细胞数稍减少,动脉周围淋巴细胞减少,B 淋巴区细胞数显著减少。E 组骨髓、红髓结构紊乱,淋巴细胞较多坏死,伴血管血窦扩张与炎性细胞浸润。崔玉芳等^[22]研究致死剂量 γ 射线照射小鼠脾脏。6Gy 照射后数小时,脾脏体积缩小,骨髓及边缘区细胞大量凋亡,淋巴细胞凋亡率于 6h~1d 达高峰;脾脏体积第 7d 显著缩小;脾脏组织于 1~3 个月开始修复,6 个月后基本恢复正常。15、20Gy 照射后淋巴细胞数立刻急剧减少,骨髓中残存的淋巴细胞呈灶状分布,第 7d 脾脏结构消失。

2.3 淋巴结

淋巴结放射损伤后体积明显缩小,淋巴细胞核固缩、裂解,诱发凋亡形改变。崔玉芳等^[23]研究发现,6Gy γ 射线全身照射后,淋巴结于 4h 淋巴细胞凋亡达到高峰,淋巴细胞于照射后第 2~3 d 数量明显减少。5Gy γ 射线照射后,CD4⁺/CD8⁺ 比值于第 10d 升高是对照值的 2.39 倍,B 细胞下降为对照值的 22.1%。

3 辐射免疫损伤防治

急性放射损伤导致的免疫力功能不全或障碍,临床表现为易感染、贫血、出血等,以对症支持治疗为主,无特异性防治措施。近年来,国内外学者应用许多外源性细胞因子减轻辐射损伤;基因转染抑制免疫细胞凋亡;天然药物;以及激素类药物;干细胞移植等应用 γ 射线辐射损伤的防治取得了明显的疗效^[24,25]。

3.1 细胞因子

Terry 等^[26]通过实验证明,角质细胞生长因子(KGF)可促进免疫功能恢复。KGF 具有刺激胸腺等多器官损伤上皮细胞修复的能力,并认为 KGF 的主要功能是保护胸腺上皮细胞、促进 T 细胞的生成、升高外周血 T 细胞数量、刺激 IL-7 分泌来实现,以减轻正常组织的辐射损伤。王宝勤等^[27]研究发现 IL-1B、G-CSF、TNFA 对低线性能量传递(LET)辐射与高 LET 辐射都具有防护作用。当照射前 20h 应用细胞因子 IL-1B 和 TNFA 可以提高照射小鼠 30d 的存活率,但 γ 射线照射后存活率高于中子照射后。分析认为细胞因子可能具有提高免疫力,减轻损伤程度或促进其恢复。联合 IL-1B、TNFA 应用对小鼠 γ 射线照射后具有协同作用,但单药治疗的效果对中子照射小鼠 30d 的存活率更高,联合用药机制复杂、应用时间难以把握,可能与不同射线照射后细胞因子的水平、IL-1B 与 TNFA 的比例都具有关系。白介素-11(rhIL-11)是目前研究广泛、疗效确切的细胞因子之一^[28],主要作用是促进脾脏细胞与胸腺恢复功能的恢复、刺激浆细胞增殖及分化。细胞因子种类较多,防治疗效亦不确切,存在某些争议。

3.2 基因转染

有学者用 3~12Gy γ 射线照射后,T 淋巴细胞凋亡率与照射量呈剂量-效应关系,但外源基因 bcl-XL 转入细胞的凋亡率明显较对照组细胞低。检测 bcl-XL 转基因细胞蛋白和 mRNA 的表达均比未转基因的细胞高,我们认为可通过基因治疗抑制细胞凋亡,减轻放射损伤^[29]。研究发现在抗辐射球菌修复的机制中,pprI 重蛋白是一种要的修复蛋白,pprI 基因能够促进细胞体内 recA、pprA 等直接参与 DNA 损伤修复的开关基因,其通过 DR_0167 编码,使辐射后的 recA 基因转录增加,通过快速调节 recA、pprA 等基因的表达而促进对辐射引起的 DNA 损伤进行修复^[30]。

3.3 天然药物

我国中药资源丰富、价格低廉、低毒副作用、获取简单等优点成为近年来的研究热点。刺五加、人参、蜂胶、黄芪、玉竹、茯苓、甘草、陈皮、当归、秦皮、枸杞、黄芪、薏苡仁、知母、党参、鱼腥草、褐藻糖胶、槲皮素、灵芝、肉苁蓉、山楂、八珍汤、天山雪莲等,均能保护电离辐射直接对大分子的损害,清除自由基。近年来天然药物辐射防护取得了显著的科研成效,但是多数的研究尚为初级阶段,亟待进一步开发^[31,32]。

3.4 激素类药物

激素类抗电离辐射药物种类繁多,随着研究的逐步深入,已经发现了多种抗辐射药物并已有部分用于临床治疗。包括重组人催乳素(rhPRL)、重组胸腺素 α 原、褪黑素(N-乙酰基-5-甲氧基色胺)、白藜芦醇(RES)、甾族类化合物(尼尔雌醇、雌三醇)等激素类药物。其对辐射损伤的防治认为主要是对造血干细胞、骨髓有核细胞、祖细胞具有明显的防护作用,促进辐射损伤的修复,且毒副作用小^[33]。

3.5 间充质干细胞移植

间充质干细胞移植(MSC)因具有独特的生物学特性,研究日益广泛,间充质干细胞单独或联合造血干细胞移植治疗电离辐射损伤方兴未艾。MSC 具有分泌造血生长因子、修复造血微环境、低抗原性、外源基因易转染及高表达等优点。对狗一次性致死剂量照射后,自体移植体外扩增的 MSC 与外周血造血干细胞(HSC),移植后造血功能重建。6 个月后提取骨髓,PCR 和 RT-PCR 检测到经荧光蛋白标记的 MSC 同源的基质细胞。联合 MSC 与 HSC 移植有利于巨核系重建,增加血小板和巨核细胞数量,有益于改善并发症。MSC 对 HSC 具有显著扩增作用,移植 MSC 对 HSC 的植入具有促进作用^[34,35]。罗利民等^[36]对经 60Co γ 射线照射前后移植脐间质干细胞小鼠的脾脏细胞进行分析,结果示照射前静注脐间质干细胞组的 S、G2M 期细胞比例均不同程度升高,而 G0/G1 期细胞比例下降。照射后小鼠的脾细胞凋亡率显著增加,脐间质干细胞能够提高细胞增殖率并对细胞凋亡有保护作用。单纯照射组的 CD4⁺、CD8⁺、NK 细胞标记率较正常对照组低。脐间质干细胞移植对辐射损伤脾脏细胞的作用可能与促进脾脏细胞增殖、修复,提高 CD4⁺、CD8⁺ 数量和 NK 细胞活性有关^[37]。但 MSC 在电离辐射损伤治疗的研究才刚起步,仍存在许多问题亟待解决。

4 研究趋势和展望

综上所述,目前大量研究证实,放射生物效应产生的关键

是电离辐射直接作用于细胞和电离水解产生间接效应,导致细胞受损和诱导死亡的过程。使体内氧化 - 抗氧化平衡破坏,主要表现为产生自由基、脂质过氧化,细胞 DNA、亚细胞、分子和组织器官损伤并诱发细胞死亡^[38]。虽然我们在辐射损伤机制中的研究取得了大的进展,但目前来说仍无可靠有效的方法完全避免和通过物理学方法完全阻止辐射的损伤。辐射防护剂的研究虽取得了较大成果,而防护药物也仅能减轻损伤的程度。仍存在某些问题如:辐射防护剂作用机制、作用时间、作用部位、作用靶点等,当机体遭受大剂量辐射损伤时,重症急性辐射损伤常涉及多脏器、多组织,无论从临床救治,还是护理技术要求都很高。笔者认为在我们在今后的研究中,可在以下方面作为切入点:①为了使核事故应急救援工作严整化和科学化,需进一步巩固和完善核事故医学急救预案。②通过基因芯片技术,研究辐射与相关基因表达谱的变化,进一步研究不同差异基因表达的功能,通过分子学机制阐明免疫系统辐射的损伤与修复。③对已有良好抗辐射药物,通过提高药物纯度、改变剂型或复方制剂,提高防治疗效;继续在传统中草药深入研究新型抗辐射药物。④继续开发和优化细胞因子疗法,结合相关支持疗法,增强治疗效果。⑤探讨间充质干细胞单独或联合造血干细胞移植治疗电离辐射损伤防治新策略。

目前许多实验室的研究结果与流行病学调查资料存在较大差异,某些结果存在争议,我们认为可能是缺乏统一的标准、各个实验室条件差异限定。往往由于研究目标不同,各实验室所采用的动物、辐射方法、照射部位、照射时间、辐射强度、检测生物学效应指标等方面不一致,导致结果出现一定的差异性 or 重复性。相信随着辐射研究的深入,机体对辐射生物效应的机制将会进一步揭示,我们可通过各种方法选择性地加强或减少某些生物学效应,减轻辐射损伤,使核能更好更安全的服务人类。

参考文献(References)

- [1] Mao JP, Fang J, Zhou Y, et al. Immunomodulator, immunosuppression of radiation and immune reconstruction[J]. Bulletin of the academy of military medical sciences, 2010, 34(5):480-484
- [2] Tajima G, Delisle AJ, Hoang K, et al. Immune system phenotyping of radiation and radiation combined injury in outbred mice [J]. Radiat Res, 2013, 179(1):101-112
- [3] Lu KY, Li XF. Radiation and apoptosis [J]. Journal of Shanxi university, 2004, 35(3):311-313
- [4] Yang L, Xu YX, Zhao GL, et al. The activation of death receptor signaling pathways on cell membrane by Ionizing radiation activities [J]. Chinese journal of radiological health, 2006, 15(2):133-137
- [5] Hoeijmakers JH. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer[J]. Nature, 2001, 411(6835):366-374
- [6] Swee LK, Bosco N, Malissen B, et al. Expansion of peripheral naturally occurring T regulatory cells by Fms-like tyrosine kinase 3 ligand treatment[J]. Blood, 2009, 113(25): 6277-6287
- [7] Wei S, Egenti MU, Teitz-Tennenbaum S, et al. Effects of tumor irradiation on host T-regulatory cells and systemic immunity in the context of adoptive T-cell therapy in mice[J]. J Immunother, 2013, 36(2):124-132
- [8] Chaput N, Louafi S, Bardier A, et al. Identification of CD8+CD25+Foxp3 suppressive T cells in colorectal cancer tissue [J]. Gut, 2009, 58(4):520-529
- [9] Rosental B, Appel MY, Yossef R, et al. The effect of chemotherapy/radiotherapy on cancerous pattern recognition by NK cells [J]. Current Medicinal Chemistry, 2012, 19(12):1780-1791
- [10] Liu SZ. Retrospect and prospect of radiation immunology research [J]. Chinese journal of radiation mediation and protection, 2005, 25(2):193-200
- [11] Yang G, Liu CA, Jia YZ. Effect of gamma-ray irradiation on cord blood lymphocyte proliferation and NK cell activity[J]. Chinese journal of radiation mediation and protection, 2006, 26(1), 6-9
- [12] Mognato M, Girardi C, Fabris S, et al. DNA repair in modeled microgravity: double strand break rejoining activity in human lymphocytes irradiated with gamma-rays [J]. Mutat Res, 2009, 26(1-2):32-39
- [13] Liu Q, He X, Liu Y, et al. NADPH oxidase-mediated generation of reactive oxygen species: A new mechanism for X-ray-induced HeLa cell death [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 377(3):775-779
- [14] Zhang H, Wu HY, Li DG, et al. The study of Ionizing radiation on proliferation of mouse spleen B lymphocyte [J]. Chinese journal of radiological health, 2010, 19(2): 143-144
- [15] Rho HS, Park SS, Lee CE. Gamma irradiation up-regulates expression of B cell differentiation molecule CD23 by NF-kappaB activation[J]. J Biochem Mol Biol, 2004, 37(4):507-514
- [16] Martina C, Wayne J, Bell A, et al. In vivo ligation of CD3 on neonatal thymocytes blocks gamma-irradiation-induced TCRbeta rearrangements and thymic lymphomagenesis[J]. Immunology Lett, 2003, 85(3):279-286
- [17] Tran H, Marlowe K, McKenney K, et al. Functional integrity of intravenous immunoglobulin following irradiation with a virucidal dose of gamma radiation[J]. Biologics, 2004, 32(2):94-104
- [18] Kojima S, Nakayama K, Ishida H. Low dose gamma-rays activate immune functions via induction of glutathione and delay tumor growth[J]. J Radiat Res, 2004, 45 (1):33-39
- [19] Cui YF, Ding YQ, Xu H, et al. Relationship between apoptosis of mouse thymic lymphocytes and expressions of bax, bcl-2 and bcl-X_L after (γ-ray) radiation with lethal dose[J]. Journal of Cellular and Molecular Immunology, 2004, 20(6): 750-753
- [20] Cui YF, Yang H, Wu SX, et al. Molecular Mechanism of Damage and Repair of Mouse Thymus Lymphocytes Induced by Radiation[J]. Chinese Medical Journal, 2002, 115(7):1070-1073
- [21] Zhao ZH, Huang Y, Liu XF, et al. Different doses of X-ray irradiation effects on rat spleen lymphocytes[J]. Shandong Medical Journal, 2008, 48(34):43-44
- [22] Cui YF, Di YQ, Zhang Y, et al. Apoptotic characteristics of spleen lymphocytes in mice irradiated by lethal dose and its relationship to the expression of Bax and Bcl-X_L proteins[J]. Chinese Critical Care Medicine, 2005, 17(2): 109-112
- [23] Cui YF, Ding YQ, Xu H, et al. Apoptotic dynamic changes of mouse lymph node lymphocytes irradiated by lethal dose γ-irradiation and its relationship to the expressions of apoptosis-related proteins[J]. Journal of Radiation Research and Radiation Processing, 2005, 23(1): 57-61

- and influencing factors of NT-proBNP[J]. Chin J Cardiol, 2009, 37(9): 804-808
- [14] Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, et al. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a large sample of the general population[J]. Heart, 2003, 89: 745-751
- [15] Guillermo R, Gloria F, Hugo R, et al. NT-proBNP in cardiac surgery: a new tool for the management of our patients [J]. Int Cardiovascular Thoracic Surg, 2005, 4(1): 242-247
- [16] Crerar-Gilbert A, Dewhurst A, Barnes SC, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in perioperative cardiac surgical patients[J]. Critical Care 2001, 5 (Suppl 4): S1-S6
- [17] Kerbaul F, Giorgi R, Oddo C, et al. High concentrations of N-BNP are related to non-infectious severe SIRS associated with cardiovascular dysfunction occurring after off-pump coronary artery surgery[J]. British J Anaesthesia, 2004, 93(5): 639-644
- [18] Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, et al. Treatment of heart failure guided by plasma amino terminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations[J]. Lancet, 2000, 355(9210): 1126-1130
- [19] Carolyn SP, Susan C, Karen C, et al. Influence of Sex and Hormone Status on Circulating Natriuretic Peptides [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(6): 618-626
- [20] Sandeep RD, Mark HD, Daniel LD, et al. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptide results from the Dallas Heart Study[J]. Circulation, 2005, 112: 2163-2168
- [21] 杨静, 李钰兰, 李喜云, 等. N 端 B 型脑钠肽检测在老年慢性心力衰竭患者诊断中的临床应用研究 [J]. 临床合理用药, 2011, 4(7c): 14-15
- Yang Jing, Li Yu-lan, Li Xi-yun, et al. The clinical application research of NT-proBNP in the diagnosis of chronic heart failure of elderly patients. [J]. Clinical Rational Drug Use, 2011, 4(7c): 14-15
- [22] Baggish AL, van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr. The differential diagnosis of an elevated amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide level[J]. Am J Cardiol, 2008, 101(3A): 43-48
- [23] Seino Y, Ogawa A, Yamashita T, et al. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: a more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure [J]. Eur J Heart Fail, 2004, 6: 295-300
- [24] 宛新民. N 末端脑钠肽前体在心力衰竭患者中应用[J]. 中国医药科学, 2011, 1(11): 93-94
- Wang Xin-min. The application of NT-proBNP in the patients of heart failure[J]. Chinese Medical Science, 2011, 1(11): 93-94
- [25] Pfister R, Schneider CA. Natriuretic peptides BNP and NT-pro-BNP: established laboratory markers in clinical practice or just perspectives [J]. Clin Chim Acta, 2004, 349(1-2): 25-38
- [26] Gasparovic H, Burcar I, Kopjar T, et al. NT-proBNP, but not C-reactive protein, is predictive of atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery surgery[J]. Eur J Cardio-thoracic Sur, 2010, 37: 100-105
- [27] Krzych J, Szurlej D, Ko odziej T, et al. Diagnostic accuracy of preoperative NT proBNP level in predicting short term outcomes in coronary surgery: a pilot study[J]. Kardiologia Polska, 2011, 11: 1121-1127
- [28] Schachner T, Wiedemann D, Fetz H, et al. Influence of preoperative serum N-terminal pro-brain type natriuretic peptide on the postoperative outcome and survival rates of coronary artery bypass patients[J]. Clinics, 2010, 65(12): 1239-1245
- [29] Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels and early outcome after cardiac surgery: a prospective cohort study [J]. British Journal of Anaesthesia, 2009, 103(5): 647-653
- (上接第 1000 页)
- [24] Luo QL, Cong YW, He J, et al. Hematopoietic growth factors and acute radiation sickness[J]. Medical journal of Chinese people's liberation army, 2005, 30(3): 186-190
- [25] Yang ZZ, Cheng XH. Anti-radiation drugs is reviewed [J]. Chongqing Medical Journal, 2004, 33(3): 764-766
- [26] Terry NH, Brinkley J, Doig AJ, et al. Cellular kinetics of murine Lung : model system to determine basis for radioprotection with keratinocyte growth factor[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 58(2): 435-444
- [27] Wang BQ, Wang Y, Tan HL, et al. Radioprotective effects of cytokines on neutron or γ ray irradiated mice and their mechanisms[J]. Chinese journal of radiation mediation and protection, 1997, 17(6): 404-407
- [28] Berl T, Schwertschlag U. Preclinical pharmacologic basis for clinical use of rhIL-11 as an effective platelet-support agent [J]. Oncology, 2000, 14(9 Suppl 8): 12-20
- [29] Wang ZB, Zhang Y, Cui YF, et al. Bcl-xL overexpression restricts gamma-radiation-induced apoptosis [J]. Cell Biology Int, 2006, 30(1): 15-20
- [30] Hua Y, Narumi I, Gao G, et al. Ppr1: a general switch responsible extreme radioresistance of Deinococcus radiodurans [J]. Biochem. Biophys. Res, 2003, 306(2): 354-360
- [31] Wu HX, Yang JT. Research status of radiation resistant agent [J]. Journal of radioimmunology, 2005, 18 (1): 58-60
- [32] Wang QB, Han T, Sun LN, et al. Progress on anti-radiation natural medicines[J]. Journal of pharmaceutical practice, 2012, 5(30): 171-177
- [33] Liu L, Huang RQ, Xiao BK, et al. Research into the hormonal drugs against radiation [J]. Herald of medicine, 2010, 29(6): 744-746
- [34] Konchalovsky MV, Baranov AE, Kolganov AV. Multiple or gan involvement and failure: selected Russian radiation accident cases revisited[J]. BJR Suppl, 2005, 27: 26-29
- [35] Ou YL, Wang XR, Luo QL. Drug prevention and treatment research progress of radiation damage[J]. Chinese journal of radiological health, 2009, 18(1): 113-115
- [36] Luo LM, Bu L. Effects of vein transplantation of human umbilical cord blood mesenchymal stem cells on biological effects of mouse splenocytes following ^{60}Co gamma irradiation[J]. Journal of clinical rehabilitative tissue engineering research, 2009, 13(1): 145-148
- [37] Rogers I, Casper RF. Umbilical cord blood stem cells [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2004, 18(6): 893-908
- [38] Khatoon Z, Kale RK. Radiomodulation by Hoechst 33258 against radiation-induced damage in murine splenocytes [J]. Indian J Exp Biol, 2012, 50(8): 517-530