

◇ 药学研究 ◇

X 射线照射后活性氧对巨噬细胞分泌肿瘤坏死因子- α 和转化生长因子- β 1 的影响

邹佳华,余昭胜,邓光锐,余胜年,王嫒,韩秀文,汪井龙,付红梅
(黄冈市中医医院肿瘤中心,湖北 黄冈 438000)

摘要:目的 研究 X 射线照射后活性氧(reactive oxygen species,ROS)对巨噬细胞肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和转化生长因子- β 1(TGF- β 1)的影响。方法 采用 X 射线照射巨噬细胞,收集细胞培养上清液,酶联免疫吸附实验(ELISA)法检测 RAW264.7 细胞 TNF- α 和 TGF- β 1。采用 X 射线照射巨噬细胞,荧光探针法检测 ROS。随后采用活性氧清除剂 N-乙酰半胱氨酸(NAC)和 TNF- α 抑制剂 Lenalidomide 预处理巨噬细胞后照射 X 射线,检测 ROS, TNF- α 和 TGF- β 1。采用 Western blot 检测 Nox2 的表达。结果 X 射线照射后细胞培养上清液中 ROS 在照射后 12 h 达到最高,TNF- α 在照射后 24 h 达到最高,TGF- β 1 在照射后 48 h 达到最高。使用 $3 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ NAC 后,ROS 明显受到抑制,同时 TNF- α , TGF- β 1 分泌减少。使用 $2 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ Lenalidomide 后,TNF- α 分泌明显减少,同时 TGF- β 1 分泌减少,ROS 未受到影响。X 射线照射巨噬细胞后 Nox2 的表达显著上升。结论 X 射线照射巨噬细胞激活 Nox2 导致 ROS 增加,进而激活炎症因子 TNF- α 表达,最终导致 TGF- β 1 表达升高。

关键词:巨噬细胞;X 射线;活性氧;细胞因子

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.08.004

ROS-induced expression of TNF- α and TGF- β 1 in the RAW264.7 macrophage cell after X-ray radiation

ZHOU Jiahua, YU Zhaosheng, DENG Guangrui, YU Shengnian,
WANG Xian, HAN Xiuwen, WANG Jinglong, FU Hongmei

(Tumor Center of Hubei Huanggang Traditional Chinese Medicine Hospital, Huanggang, Hubei 438000, China)

Abstract: Objective To investigate the regularity of reactive oxygen species induced secretion(ROS) of TNF- α and TGF β 1 in the

基金项目:湖北省自然科学基金(2014CFB423)

通信作者:余昭胜,男,主任医师,研究方向为肿瘤放疗,E-mail: 767046026@qq.com

16(4);391-396.

- [18] CHAN SY, SUSARLA R, CANOVAS D, et al. Vitamin D promotes human extravillous trophoblast invasion in vitro [J]. Placenta, 2015, 36(4):403-409.
- [19] CANTORNA MT, ZHU Y, FROICU M, et al. Vitamin D status, 1, 25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system [J]. Am J Clin Nutr, 2004, 80(6 Suppl):1717S-1720S.
- [20] LAIRD E, MCNULTY H, WARD M, et al. Vitamin D deficiency is associated with inflammation in older Irish adults [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(5):1807-1815.
- [21] GYSLER SM, MULLA MJ, STUHLMAN M, et al. Vitamin D reverses aPL-induced inflammation and LMWH-induced sFlt-1 release by human trophoblast [J]. Am J Reprod Immunol, 2015, 73(3):242-250.
- [22] AKBAR NA, ZACHAREK MA. Vitamin D: immunomodulation of asthma, allergic rhinitis, and chronic rhinosinusitis [J]. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2011, 19(3):224-228.
- [23] KOROSHI A, IDRIZI A. Renoprotective effects of Vitamin D and renin-angiotensin system [J]. Hippokratia, 2011, 15(4):308-311.
- [24] YUAN W, PAN W, KONG J, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter [J]. J Biol

Chem, 2007, 282(41):29821-29830.

- [25] LI Y C, QIAO G, USKOKOVIC M, et al. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2004, 89-90(1-5):387-392.
- [26] RESLAN OM, KHALIL RA. Molecular and vascular targets in the pathogenesis and management of the hypertension associated with preeclampsia [J]. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem, 2010, 8(4):204-226.
- [27] MALAS NO, SHURIDEH ZM. Does serum calcium in pre-eclampsia and normal pregnancy differ? [J]. Saudi Med J, 2001, 22(10):868-871.
- [28] UDENZE IC, ARIKAWA AP, AZINGE EC, et al. Calcium and Magnesium Metabolism in Pre-Eclampsia [J]. West Afr J Med, 2014, 33(3):178-182.
- [29] ALHARBI BA, ALQAHTANI MA, HMOUD M, et al. Preeclampsia: A Possible Complication of Primary Hyperparathyroidism [J]. Case Rep Obstet Gynecol, 2016, 2016:7501263.
- [30] HOFMEYER GJ, LAWRIE TA, ATALLAH AN, et al. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014(6):D1059.

(收稿日期:2017-03-06,修回日期:2017-05-03)

RAW264.7 macrophage cell after X-ray radiation. **Methods** RAW264.7 macrophage cells were irradiated by X-ray. Then cell supernatant was collected. The secretion of TNF- α and TGF β 1 were assayed by ELISA. The level of ROS were assayed by fluorescent probe. The level of TNF- α , TGF β 1 and ROS were assayed after RAW264.7 macrophage cell pre-treated by NAC and Lenalidomide irradiated by X-ray. The expression of Nox2 were assayed by Western blot. **Results** The level of ROS reached a peak secretion after irradiation on 12 h. The level of TNF- α reached a peak secretion after irradiation on 24 h. The level of TGF β 1 reached a peak secretion after irradiation on 48 h. The level of ROS was inhibited in the RAW264.7 cell pre-treated by 3mM NAC after X-ray radiation. At the same time the level of TNF- α and TGF- β 1 declined. The level of TNF- α was inhibited in the RAW264.7 cell pre-treated by 2 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ Lenalidomide after X-ray radiation, meanwhile, the level of TGF- β 1 was declined and the level of ROS was not affected. The expression of Nox2 was significantly increased after X-ray radiation. **Conclusion** After X-ray radiation, macrophage cells activated Nox2 and led to increase of ROS, which further activated the expression of inflammatory cytokines TNF- α and lead to increased expression of TGF- β 1. **Key words:** Macrophage cell; X-ray; Reactive oxygen species; Cytokine

肺癌是全球发病率与死亡率最高的恶性肿瘤,5年生存率只有13%,放射治疗是肺癌重要治疗手段之一^[1-2]。放射性肺损伤是胸部肿瘤放射治疗中的常见并发症,因放射剂量提高导致放射性肺损伤临床发生率为5%~36%,放射性肺损伤主要表现为炎症,随着放射次数的增加炎症会逐渐导致肺纤维化,影响患者的肺功能,严重影响患者生活质量^[3-4]。

放射性肺损伤发病机制目前认可度较高的有靶细胞理论、细胞因子学说和自由基观点^[5]。现有的研究显示,放射性肺损伤病理过程由多种细胞参与,如巨噬细胞、成纤维细胞、肺泡上皮细胞和血管内皮细胞,同时大量细胞因子参与其中,如转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1),肿瘤坏死因子- α (TNF- α)^[6]。同时内源性和外源性活性氧也参与到放射性肺损伤的病理过程^[7]。

以往的研究结论往往集中在临床观察及动物实验研究,而对于体外细胞因子之间的相互联系研究明显不足。我们推测,放射性损伤早期以氧化应激损伤为主,进而激发炎症反应,随着急性炎症的消退,逐渐转向慢性炎症甚至导致肺纤维化。已有的研究显示,X射线可以引起A549非小细胞肺癌细胞产生大量的活性氧(ROS)^[8],抗氧化剂具有抑制A549的作用^[9]。Turchan等^[10]研究表明,经X射线照射的人内皮祖细胞(hEPC)有很强的杀伤A549细胞的作用,这种作用与hEPC细胞分泌的TNF- α 和TGF- β 有关。

以往关于X射线对非小细胞肺癌的研究多集中在对肿瘤细胞的影响,而从氧化应激、炎症、纤维化等方面研究X射线对巨噬细胞的影响较少。本研究自2014年10月至2015年12月以X射线照射小鼠RAW264.7为模型,探讨氧化应激产生的ROS,炎症因子TNF- α ,纤维化细胞因子TGF- β 1之

间的关系,研究结果将为从巨噬细胞角度阐释放射性损伤氧化应激-炎症-纤维化之间的关系,为从该方面的抗辐射药物提供依据。

1 材料与方法

1.1 细胞株 RAW264.7细胞株,购自美国ATCC公司,来源小鼠,属于巨噬细胞。

1.2 仪器 Heal Force HF151UV CO2培养箱, Heal Force生物安全柜(上海力申科学仪器有限公司);低温高速离心机(Thermo scientific); Spectra-max M2型酶标仪(Molecular Devices公司)。西门子Primus高能直线加速器。

1.3 试剂 RPMI Medium 1640, DMEM, 胰蛋白酶, 胎牛血清购自Gibco公司。小鼠TNF- α , TGF- β 1检测试剂盒购自美国R&D公司。DCFH-DA, N-乙酰半胱氨酸(NAC)购自碧云天。TNF- α 抑制剂Lenalidomide(CC-5013)购自Selleck(中国);胰蛋白酶, 购自Thermo Fisher Scientific Inc;硝酸纤维素(Nc)膜购自美国Whatman公司;预染蛋白Marker购自美国Progenia公司;Nox2抗体购自美国Abcam;ECL检测试剂购自美国GE公司;RIPA裂解液、BCA蛋白浓度测定试剂盒购自碧云天生物技术有限公司。

1.4 细胞培养 RAW264.7细胞用RPMI 1640培养液(含10%胎牛血清)培养,置37℃,5%二氧化碳的培养箱中培养。

1.5 X射线照射RAW264.7细胞 取对数生长期的RAW264.7细胞,以0.25%胰蛋白酶溶液消化细胞,制成单细胞悬液,计数,调整细胞浓度为 $1 \times 10^8 \text{ L}^{-1}$ 。接种RAW264.7细胞于24孔培养板中,每孔1 mL细胞悬液,贴壁24 h后,分别给予不同的处理方式,对照组:用DMEM培养液培养,不做任何处理;X射线照射组:5 Gy组,10 Gy组。X射线采用西门子Primus高能直线加速器单次照射X射线5 Gy、10 Gy,照射参数为6 MV光子,计量率

2.0 Gy · min⁻¹,距细胞 1 m。照射后不同时间收集细胞上清液检测 ROS, TNF-α, TGF-β1。

1.6 ROS 检测 将细胞等密度的接种于 96 孔板中,每孔 100 μL,密度约为 $2 \times 10^8 \text{ L}^{-1}$,置于温箱培养 24 h 后,采用不同处理因素继续干预细胞后,将 96 孔板中的培养基倒掉,更换为含有 $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ DCFH-DA 的无血清培养基继续孵育 20 min,然后吸出培养基,用无血清细胞培养液洗涤细胞 3 次,以充分去除未进入细胞内的 DCFH-DA,最后再次加入 PBS 100 μL,置于酶标仪下检测,使用 488 nm 激发波长,525 nm 发射波长。ROS 水平(%) = 干预组荧光值/对照组荧光值 × 100%。

1.7 TNF-α 和 TGF-β1 检测 采用 ELISA 试剂盒检测细胞培养液上清中 TNF-α 和 TGFβ1 水平,酶标仪在 450 nm 处检测吸光度值,参照标准曲线计算其浓度值,每个样本做 3 复孔。

1.8 Nox2 检测 Western blot 法检测 Nox2 蛋白表达 不同处理方式后加入 RIPA 裂解液及蛋白酶抑制剂和磷酸酶抑制剂后收集细胞,超声破碎,离心 ($12\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 15 min, 4 °C),取蛋白上清液进行蛋白含量测定。在 SDS-PAGE 凝胶中电泳,蛋白转移到 NC 膜上,一抗 Nox2 孵育,经洗膜、二抗孵育、洗膜后,最后显影。

1.9 活性氧清除剂 N-乙酰半胱氨酸(NAC)对 X 射线照射巨噬细胞 ROS, TNF-α, TGF-β1 影响

取对数生长期的 RAW264.7 细胞,以 0.25% 胰蛋白酶溶液消化细胞,制成单细胞悬液,计数,调整细胞浓度为 $1 \times 10^8 \text{ L}^{-1}$ 。接种 RAW264.7 细胞于 24 孔培养板中,每孔 1 mL 细胞悬液,贴壁 24 h 后,分为 4 组,对照组(不做任何处理),X 射线照射组(10 Gy),NAC 组,X 射线联合 NAC 组(其中 NAC 提前预处理 2 h),照射方式参照 1.5。不同干预方式处理 24 h 后检测 ROS, TNF-α, TGF-β1,检测方法参照 1.6、1.7。

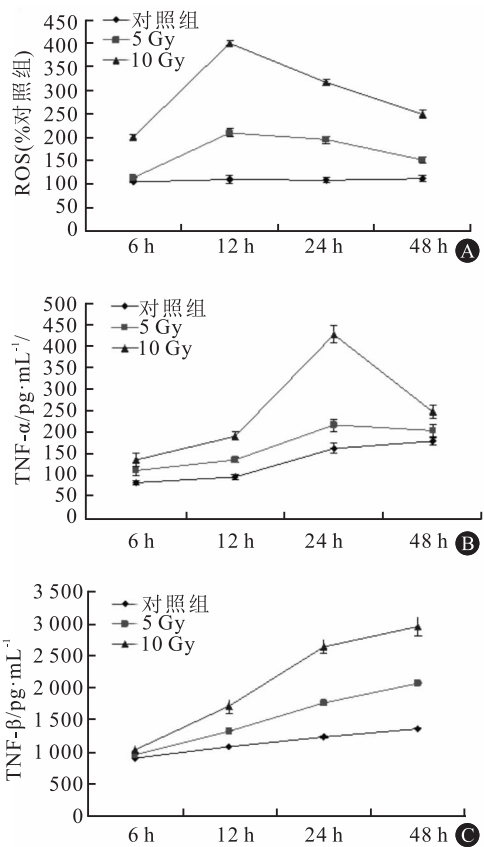
1.10 TNF-α 抑制剂 Lenalidomide 对 X 射线照射巨噬细胞 ROS, TNF-α, TGF-β1 影响 取对数生长期的 RAW264.7 细胞,以 0.25% 胰蛋白酶溶液消化细胞,制成单细胞悬液,计数,调整细胞浓度为 $1 \times 10^8 \text{ L}^{-1}$ 。接种 RAW264.7 细胞于 24 孔培养板中,每孔 1 mL 细胞悬液,贴壁 24 h 后,分为 4 组,对照组(不何处做任理),X 射线照射组(10 Gy),Lenalidomide 组,X 射线联合 Lenalidomide 组(其中 Lenalidomide 提前预处理 2 h),照射方式参照 1.5。不同

干预方式处理 24 h 后检测 ROS, TNF-α, TGF-β1,检测方法参照 1.6、1.7。

1.11 统计学方法 采用 SPSS 11.0 软件,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 *q* 检验,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 X 射线照射对巨噬细胞 ROS、TNF-α、TGF-β1 影响 与对照组相比,小鼠巨噬细胞 RAW264.7 单次(5 Gy、10 Gy) X 射线照射后细胞培养上清液中 ROS、TNF-α、TGF-β1 依次在照射后 12、24、48 h 达到最高(图 1)。是否延长时间照射时间 TGF-β1 继续升高,我们未进行检测。从 ROS, TNF-α, TGF-β1 的研究结果,10 Gy X 射线照射后 24 h 都发生显著变化,因此后续实验研究我们将选用 10 Gy X 射线照射后 24 h 作为的检测条件。

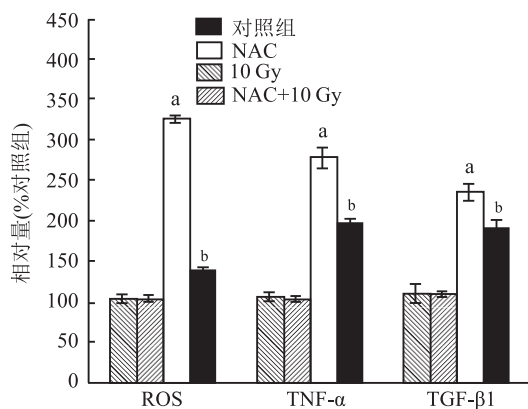


注:A 为 ROS 含量;B 为 TNF-α 含量;C 为 TGF-β1 含量

图 1 X 射线照射对巨噬细胞 ROS、TNF-α、TGF-β1 影响

2.2 NAC X 射线照射对巨噬细胞 ROS、TNF-α、TGF-β1 影响 为了研究 X 射线照射 ROS 对巨噬细胞 TNF-α、TGF-β1 之间的影响,我们采用了活性氧清除剂 NAC 作为干预条件。使用 $3 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$

NAC 后,ROS 明显受到抑制。同时 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{TGF-}\beta 1$ 均不同程度的下降。见图 2。

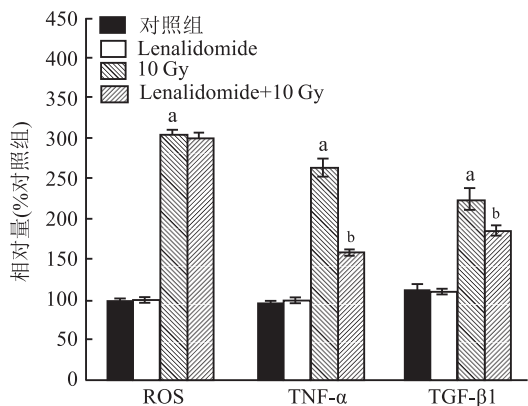


注:与对照组比较,^a $P < 0.01$; 与 10 Gy 比较,^b $P < 0.01$

图 2 活性氧清除剂 N-乙酰半胱氨酸(NAC)

X 射线照射对巨噬细胞 ROS、 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{TGF-}\beta 1$ 影响

2.3 $\text{TNF-}\alpha$ 抑制剂 Lenalidomide X 射线照射对巨噬细胞 ROS、 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{TGF-}\beta 1$ 影响 为了进一步研究 X 射线照射 $\text{TNF-}\alpha$ 对巨噬细胞 ROS、 $\text{TGF-}\beta 1$ 之间的影响,我们采用了 $\text{TNF-}\alpha$ 抑制剂 Lenalidomide 作为干预条件。使用 $2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ Lenalidomide 后, $\text{TNF-}\alpha$ 明显受到抑制,同时 $\text{TGF-}\beta 1$ 均不同程度的下降,ROS 未受到影响。见图 3。



注:与对照组比较,^a $P < 0.01$; 与 10 Gy 比较,^b $P < 0.01$

图 3 $\text{TNF-}\alpha$ 抑制剂 Lenalidomide X 射线照射对巨噬细胞

ROS、 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{TGF-}\beta 1$ 影响

2.4 X 射线照射对小鼠 RAW264.7 巨噬细胞 Nox2 蛋白表达影响 与对照组相比,5 Gy、10 Gy X 射线照射小鼠 RAW264.7 巨噬细胞 24 h, Nox2 明显上升。见图 4。

3 讨论

电离辐射可以导致 ROS 的产生和 DNA 损伤,氧化细胞损伤及伴随的 DNA 损伤会激活炎症反

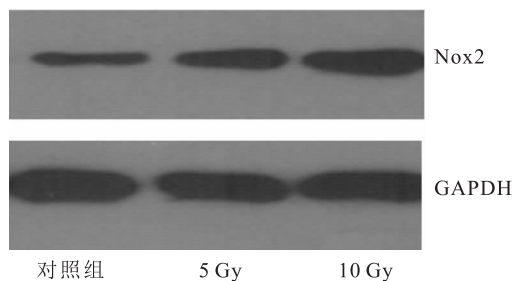


图 4 X 射线照射对巨噬细胞 Nox2 表达的影响

应^[11]。对于 X 射线辐射巨噬细胞的体外氧化应激-炎症-纤维化研究未有明确的文献报道。ROS 是氧化应激重要的标志物, $\text{TNF-}\alpha$ 是重要的炎性因子, $\text{TGF-}\beta 1$ 是纤维化重要的细胞因子。本研究采用巨噬细胞为模型,观察 ROS、 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{TGF-}\beta 1$ 之间的关系,探讨 X 射线导致的氧化应激-炎症-纤维化之间的内在联系,为 X 射线导致的纤维化提供体外依据,为 X 射线导致纤维化的药物防治提供参考。

本研究采用体外培养巨噬细胞 RAW264.7 后,采用 X 射线照射,发现 RAW264.7 细胞单次(5 Gy、10 Gy) X 射线照射后细胞培养上清液中 ROS 在照射后 12 h 达到最高;RAW264.7 细胞单次(5 Gy、10 Gy) X 射线照射后细胞培养上清液中 $\text{TNF-}\alpha$ 在照射后 24 h 达到最高;RAW264.7 细胞单次(5 Gy、10 Gy) X 射线照射后细胞培养上清液中 $\text{TGF-}\beta 1$ 在照射后 48 h 达到最高。从 ROS、 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{TGF-}\beta 1$ 产生的高峰时间,我们推测 X 射线照射后巨噬细胞首先发生氧化应激,随后产生炎症,继而导致纤维化因子的产生,即 X 射线照射后激活 ROS/ $\text{TNF-}\alpha$ / $\text{TGF-}\beta 1$ 通路。为了进一步明确我们的推测,我们进一步采用了 ROS 和 $\text{TNF-}\alpha$ 的抑制剂进行验证。使用 $3 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 活性氧清除剂 NAC 后,ROS 明显受到抑制。同时 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{TGF-}\beta 1$ 均不同程度的下降,提示 X 射线照射 ROS 是 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{TGF-}\beta 1$ 的上游。使用 $2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ Lenalidomide 后, $\text{TNF-}\alpha$ 明显受到抑制,同时 $\text{TGF-}\beta 1$ 均不同程度的下降,ROS 未受到影响,提示 X 射线照射 $\text{TNF-}\alpha$ 是 $\text{TGF-}\beta 1$ 的上游。

既往研究显示感染诱导巨噬细胞分泌促炎细胞因子如 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 等,从而引发或加剧内质网应激,其机制可能与促进 Ca^{2+} 从内质网释放和 ROS 积聚有关^[12]。1995 年 Rubin 等首次提出“细胞因子学说”,认为射线会诱导炎性细胞因子产生^[13]。放射性肺纤维化形成的病理机制非常复杂,当肺组织受到照射时,由于射线首先与肺组织中的水相互

作用,产生 ROS^[14]。因此,在放射性损伤 ROS 可导致细胞炎症,而感染可能是炎症引起 ROS 生成。基于我们的研究 X 射线首先引起 ROS 的大量产生,继而诱发炎症。

体内产生活性氧的途径很多,NADPH 氧化酶是机体促活性氧生成的主要酶类之一,Nox2 是 NADPH 氧化酶的亚型之一,主要在吞噬细胞、内皮和动脉外膜细胞中表达^[15]。因此我们检测了 Nox2 蛋白,发现 X 射线照射后 Nox2 蛋白显著上升。我们初步认为,ROS 的生产与 Nox2 密切相关,下一步我们将重点干扰 Nox2,明确 ROS 的生成与 Nox2 直接相关,课题组正在构建 Nox2 SiRNA 稳转巨噬细胞株。

我们认为 X 射线照射导致巨噬细胞氧化应激,进而激活炎症因子 TNF- α 表达,从而导致 TGF- β 1 表达升高,因此我们认为抗氧化剂可能对巨噬细胞引起的氧化损伤及炎症具有潜在的作用,甚至有可能对肺纤维化也有作用,抗氧化剂潜在治疗肺纤维化的作用进一步确认将是我们下一步研究的重点。

邱腾颖等^[16]使用 8 Gy 的 X 射线照射 RAW264.7 细胞后也发现巨噬细胞产生了大量 TNF- α ,与我们的研究具有一致性;研究同时发现 NF- κ B p65 表达明显升高,但对 NF- κ B 于 TNF- α 之间的关系未进行探讨。NF- κ B 转录因子参与了 X 射线引起的巨噬细胞生物学变化,是否其他转录因子如 STAT3 也参与了该进程,需要进一步研究。同时,X 射线照射巨噬细胞后分泌的相关因子是否会影响肺癌细胞的生长,影响成纤维细胞的生长,尚需进一步的细胞和动物实验验证。

参考文献

- [1] RISCH A, PLASS C. Lung cancer epigenetics and genetics[J]. Int J Cancer, 2008, 123(1):1-7.
- [2] BERMAN AT, RENGAN R. New approaches to radiotherapy as definitive treatment for inoperable lung cancer[J]. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2008, 20(3):188-197.
- [3] SUN CY, ZHONG W, et al. The expression of aquaporins 1 and 5 in rat lung after thoracic irradiation[J]. J Radiat Res, 2014, 55(4): 683-689.
- [4] 闵茜. 放射性肺损伤发生机制的研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2016, 22(2): 88-92.
- [5] 胡凯,王仁生. 放射性肺损伤发病机制的研究进展[J]. 华夏医学,2016, 29(3): 167-171.
- [6] 王静,林殿杰,高桂新,等. 放射性肺损伤的发病机制研究进展[J]. 国际呼吸杂志,2015, 35(8):637-640.
- [7] 陈曦,赵路军,徐利明,等. 氧化应激在放射性肺损伤中的相关研究进展[J]. 中华放射医学与防护杂志,2016, 36(4):312-315.
- [8] SUN M, PAN D, CHEN Y, et al. Coroglaucigenin enhances the radiosensitivity of human lung cancer cells through Nrf2/ROS pathway[J]. Oncotarget, 2017, 8(20):32807-32820.
- [9] ARAMBULA JF, MCCALL R, SIDORAN KJ, et al. Targeting Antioxidant Pathways with Ferrocenylated N-Heterocyclic Carbene Supported Gold(I) Complexes in A549 Lung Cancer Cells[J]. Chem Sci, 2016, 7(2):1245-1256.
- [10] TURCHAN WT, SHAPIRO RH, SEVIGNY GV, et al. Irradiated human endothelial progenitor cells induce bystander killing in human non-small cell lung and pancreatic cancer cells[J]. Int J Radiat Biol, 2016, 92(8):427-33.
- [11] REZAEYAN A, HADDADI GH, HOSSEINZADEH M, et al. Radioprotective effects of hesperidin on oxidative damages and histopathological changes induced by X-irradiation in rats heart tissue[J]. J Med Phys, 2016, 41(3): 182-91.
- [12] 王镜淇,龚国清. 内质网应激与炎症反应的研究进展[J]. 药学研究, 2017, 36(5):279-282.
- [13] RUBIN P, JOHNSTON CJ, WILLIAMS JP, et al. A perpetual cascade of cytokines postirradiation leads to pulmonary fibrosis[J]. Int J Radial Oncol Biol Phys, 1995, 33(1):99-109.
- [14] ZHAO W, ROBBINS ME. Inflammation and chronic oxidative stress in radiation-induced late normal tissue injury: therapeutic implications[J]. Current Medicinal Chemistry, 2009, 16(2): 130-143.
- [15] 张洁洁,彭军. NADPH 氧化酶激活机制和病理意义[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2014, 28(1): 139-142.
- [16] 邱腾颖,张洁曼,许建华. X 射线照射对 RAW264.7 细胞 TNF- α 和 NF- κ B 表达的影响[J]. 海峡药学, 2012, 24(3): 31-33.

(收稿日期:2017-05-27,修回日期:2017-07-22)