

文章编号: 1007-4627(2011)02-0230-06

辐射诱发体内旁效应特征的研究进展*

梁书剑¹, 张萌¹, 李文建², 荆西刚², 孙野青^{1, 3, #}

(1 哈尔滨工业大学航天学院, 黑龙江 哈尔滨 150001;

2 中国科学院近代物理研究所, 甘肃 兰州 730000;

3 大连海事大学环境系统生物学研究所, 辽宁 大连 116026)

摘要: 大量的细胞生物学研究显示, 辐射诱发旁效应的传输信号包括活性氧自由基(ROS)、一氧化氮自由基(NO)以及一些细胞因子。近年来, 越来越多的文献报道关于体内旁效应特征的研究, 并已经证实在生物体内辐射诱导的旁效应不仅能发生在相邻组织, 还可发生在远源器官。这些体内旁效应包括 DNA 损伤、表观遗传学改变、miRNA 及基因表达改变、细胞增殖和凋亡等。为了总结和分析辐射诱发体内旁效应的特征, 本文综述了辐射诱发体内旁效应的特点, 包括其与性别、传播途径、辐射品质的关系以及相关机制的研究。

关键词: 辐射; 旁效应; 体内研究; 表观遗传学

中图分类号: Q691

文献标识码: A

1 引言

以往研究一直认为, 辐射效应如细胞死亡、染色体异常、DNA 损伤、突变、辐射致癌等来源于离子直接辐射细胞(直接效应)或者来源于通过电解水产生 ROS 发生间接辐射(间接效应)。然而, 在过去的 20 年中, 大量研究显示, 除了上述两种直接效应和间接效应外, 还存在一种旁效应现象。辐射诱发的旁效应是指受辐射细胞能够传递辐射损伤信号到那些没有直接受到辐射的细胞中, 诱发那些没有直接受到辐射的细胞产生损伤效应^[1-3]。1992 年, Nagasawa 等^[4]首次在人纤维原细胞实验中证实了辐射诱发的旁效应现象。研究显示, 当单层细胞中少于 1% 的细胞被单个 α 粒子击中后, 超过 30% 的细胞出现姐妹染色单体交换频率增加的现象。辐射诱发的旁效应包括存活率下降^[5]、姐妹染色单体交换频率增加^[6]、微核形成与细胞凋亡^[7]、基因表达和 RNA 转录水平发生改变^[8-11]。

到目前为止, 旁效应不但在体外培养的细胞中得到了证实, 在很多体外人造组织模型中也有所证实^[12-13]。但是, 相对于活体组织或生物个体体内,

体外研究尚有一定的局限性。与个体研究相比, 体外研究缺乏有效的信号传导环境及免疫应答, 而这两者在旁效应信号传导以及癌症发生中起到了关键的作用^[14]。放疗作为近年来最为广泛有效的癌症治疗手段, 在治疗癌症的同时, 也会引起很多副作用, 包括引发健康组织的损伤及引发次级癌症。有文献报道, 接收放疗的病人中发生次级癌症的概率高达 20%^[15-16]。因此, 研究辐射诱发的体内旁效应对研究旁效应机制及癌症治疗有重要作用。

2 辐射诱发体内旁效应的研究

研究发现, 同一个器官一部分受到辐射, 在没有受到辐射的部分会发生旁效应现象。这一结果在小鼠的肺脏^[17-18]、皮肤^[19]等器官中均被证实。Koturbash 等研究发现, 用 1 Gy 的 X 射线照射小鼠的左半边身体, 辐射完成后 6 h 在被铅屏蔽的身体右半边(与辐射区距离大于 0.7 cm)皮肤上检测到 DNA 损伤, 这种损伤包含 DNA 单链断裂和 DNA 双链断裂。但是, 辐射后 4 d 在屏蔽的皮肤中却无法检测到这两种 DNA 损伤^[19]。作者进一步检测了

* 收稿日期: 2010-10-18; 修改日期: 2010-10-29

* 基金项目: 国家高技术研究发展计划(2010AA7035020E)

作者简介: 梁书剑(1983—), 女(汉族), 河北献县人, 博士, 从事辐射生物学研究; E-mail: artemis1983@163.com

通讯联系人: 孙野青, E-mail: yqsun@hit.edu.cn

参与 DNA 损伤修复的关键蛋白 Rad51 的表达量,发现辐射 4 d 后在辐射区和非辐射区这种蛋白的表达量均发生上调。这说明,辐射诱导的直接损伤和旁效应均能在辐射发生后一段时间内启动机体的损伤修复机制。

旁效应现象不仅能够同一器官不同部位发生,同样,在机体的某些器官受到辐射时,被屏蔽的另外一些器官中也可能引发旁效应,即同一机体不同器官之间的旁效应现象。最初证实这一现象是 Mancuso 等^[20]。他们发现辐射处理后,在小鼠没有直接受到辐射的器官中也诱发了癌症。Mancuso 采用了一种对辐射非常敏感的小鼠 Patched1 +/-(Ptc1 +/ -)模型来进行研究。小鼠身体受到辐射后,在受屏蔽的小脑中发现遗传物质的损伤、中枢神经系统癌症风险增加,并能快速诱发成神经管细胞瘤。研究结果显示,新生杂合 Ptc1 小鼠身体上部包括头部被 4 mm 铅套保护,身体下部受到 3 Gy 剂量的 X 射线照射后,成神经管细胞瘤发病率(39%)与对照组相比显著升高。除此之外,研究还发现小鼠头部受到辐射后能够诱导某些远程脏器如脾脏^[21]、精子^[22]、睾丸和皮肤^[23]中表观遗传学改变及某些基因表达发生变化。

此外,同一机体不同器官之间对于辐射诱发的旁效应反应也不同。有研究显示,急性和慢性照射小鼠头部所诱发的远程器官脾脏及皮肤的表现遗传学改变具有明显的差异性^[24]。与皮肤相比,脾脏对于辐射诱发的旁效应更加敏感。研究表明,小鼠头部接受照射后 6 h; 96 h 和 14 d,脾脏中甲基转移酶 MeCP2 蛋白表达量显著降低,但是在皮肤组织中,只有急性照射后 6 h 可以观察到该蛋白的显著差异。

研究者以小鼠为模型,采用骨髓转移系统研究辐射诱发的旁效应对于骨髓干细胞的影响。转移的骨髓细胞和受体的骨髓细胞可以通过细胞学标志物来区分,以此为基础,就可以在体内系统中研究将受到辐射的骨髓干细胞转移到受体生物体内后,研究辐射细胞对于未受到辐射细胞的影响^[25-26]。研究表明,将受到中子或者 γ 射线照射后的骨髓干细胞转移到裸鼠体内后,观察到裸鼠体内未受到照射的骨髓细胞染色体异常率升高、染色体不稳定性尤其是缺失和转座频率增加。这说明,受到照射的细胞后代能够诱发未照射的细胞后代产生基因组不

稳定性。

以上研究充分证实,在生物个体内,尽管有完整的免疫环境和修复体系,但辐射处理仍然会诱导旁效应现象的发生。

3 辐射诱发的体内旁效应与性别关系的研究

有大量研究显示,在机体受到辐照后,直接辐射效应与性别相关^[27-29]。据此推断体内辐射诱发旁效应反应也应该与性别相关。进一步研究发现,辐射诱发旁效应引起的 DNA 损伤、DNA 甲基化、细胞增殖以及细胞凋亡改变程度及 miRNA 的变化均与性别有关^[30]。与雌性小鼠相比,雄性小鼠在头部受到辐照后,脾脏中 DNA 单链断裂情况更加严重。进行性腺切除手术后,检测这种 DNA 损伤则发现损伤程度与完整小鼠相比有很大差别。对于雄性小鼠,性腺切除后不论全身受到辐射还是头部受到辐射后检测脾脏,会发现脾脏中 DNA 损伤较完整小鼠均明显减少。但是对于雌性小鼠,切除性腺后反而会增加 DNA 损伤。对全基因组甲基化水平检测也发现了相似的结果,并且雄性小鼠较雌性小鼠更倾向于整体基因组 DNA 低甲基化状态。细胞凋亡和增殖作为辐射的重要检测点,检测小鼠头部受到辐射后远程脏器脾脏中细胞凋亡水平发现雄性小鼠中凋亡细胞少于雌性,并且雄性小鼠细胞增殖程度高于雌性。当小鼠头部受到辐照后,远程脏器脾脏中 miRNA 的表达也呈现出性别相关性^[31]。头部受到辐照后,芯片检测到雄性小鼠脾脏中共有 6 个 miRNA 表达量发生变化,变化数量少于雌性(9 个)并且两性之间没有共同发生变化的 miRNA。这说明受到同样条件的辐射处理后 miRNA 的变化与性别相关。作者推测,出现这种现象可能是由于 Dicer 酶对 miRNA 前体的加工时间与性别相关,并通过实验证实切除性腺后小鼠 Dicer 酶表达模式与完整的小鼠相比有差异。以上研究均表明,辐射诱发的体内旁效应具有性别特异性。

4 辐射诱发体内旁效应信号传递途径的研究

人们一直关注着辐射诱发旁效应的传递途径。大量的细胞学研究发现,辐射诱发旁效应的信号传递途径主要有两条:直接通过细胞间通讯连接传递

损伤信号^[32-33]，或通过向培养基中释放可溶性的细胞因子来传递损伤信号^[34]。参与旁效应信号传导的分子有很多种，同时受到细胞的类型和细胞生理状态的影响。这些分子包括活性氧自由基(ROS)、一氧化氮自由基(NO)和细胞因子(如 TGF- β 1、TNF- α 、IGF 等)。蔡宇伽等^[35]研究发现，Hela 细胞存在 X 射线诱导的旁效应并且 ROS 是 NO 的上游信号。另有研究显示，受辐照细胞能够分泌细胞因子，这些细胞因子能够诱使没有受到辐射的细胞中 ROS 水平增加^[36-37]。最近，Luceet 等^[38]通过研究 γ 射线辐射癌细胞发现，死亡信号转导通路中的某些分子(如 Fas、TRAIL 及 TNF- α 等)也同样参与旁效应信号传导。除此之外，Tartier 等^[39]研究发现，缺少线粒体 DNA 的 Hela 细胞旁效应现象完全受到抑制。这暗示着，在旁效应信号传导过程中线粒体起着至关重要的作用。以上结果说明，在体外，有多种生物分子参与旁效应信号传导。

关于体内旁效应的信号传递途径，Khan 等^[17]发现，当 SD 大鼠肺下部受到⁶⁰Co γ 射线辐照时，在被屏蔽而没有受到辐射的肺上部中检测到 DNA 损伤，即形成微核，尤其是当 70% 肺下部受到照射时，这种肺上部的损伤更加明显。作者进一步研究发现，当用超氧化物歧化酶(SOD)或者一氧化氮合成酶抑制剂(L-NAME)处理后，在受屏蔽的肺上部中产生的 DNA 损伤会被抑制。这暗示着，ROS 和 NO 的生成导致间接 DNA 损伤并且诱发同一器官邻近部位的旁效应现象。用 Eukarion-189，一种类似于 SOD 过氧化氢酶处理后发现肺部辐照区和非辐照区 DNA 损伤效应均表现出减轻。这一事实暗示，在肺部非辐照区产生的 DNA 损伤可能是由于辐射诱发炎症反应导致慢性 ROS 释放所致^[40]。Calveley 等研究发现，在鼠肺部直接辐照区和旁效应区域中，DNA 损伤、巨噬细胞激活和炎症因子的表达均呈现出一种上下波动的周期表达模式。当肺部直接辐照区域生成更多的 DNA 微核时，辐照区及非辐照区的细胞因子(包括 IL-1a, IL-1, IL-6, TNF- α 和 TGF- β)的 RNA 表达水平以及巨噬细胞激活数量均增加到相似的水平^[41]。Mancuso 等研究发现，辐照小鼠身体后在受屏蔽的小脑中 γ H2AX 发生率和凋亡均增加。之后作者用一种细胞间通讯连接阻止剂 TPA 处理后发现，小脑中 γ H2AX 发生率和凋亡情况与未处理组相比均呈现出

减少，这说明细胞间间隙连接参与旁效应信号传导。以上这些结果暗示，在体内辐射诱发的旁效应传递有 ROS 及细胞因子的参与并且传递过程中有细胞间通讯连接的参与^[20]。

5 辐射诱发旁效应与辐射类型间的关联

目前，关于旁效应与辐射剂量、辐射类型间是否存在依赖性尚处于争议中。关于旁效应与辐射剂量间的关系，有文献报道，在低剂量辐照后某些旁效应检测点如微核、凋亡率与辐射剂量之间存在剂量依赖性^[42]。但是，又有文献报道高剂量甚至致死剂量所诱发旁效应与低剂量辐照不同，例如旁细胞存活率增加^[43]。

研究表明，辐射诱发旁效应与辐射类型之间存在关联，具体表现为将不同放射性同位素标记的细胞植入体内后诱发的旁效应不同。¹²⁵I 标记的结肠癌细胞与未标记细胞混合后植入裸鼠体内，检测发现肿瘤细胞生长受到抑制^[44]。但是，混合的¹²³I 标记的腺癌细胞 LS174T 与未标记细胞植入裸鼠体内后发现与¹²⁵I 相反的效应，即肿瘤细胞生长受到刺激^[45]。在实验中所观察到的死亡细胞主要来自于两种“旁效应”：一种被称为物理旁效应，同位素标记的细胞具有放射性可以辐照标记细胞周围的旁细胞；另一种被称为生物旁效应，是由放射性同位素标记的细胞发出的信号分子所传递的旁效应^[46]。¹²³I 衰变所诱发的旁效应对细胞增殖具有刺激效应，但是¹²⁵I 衰变所诱发的旁效应对细胞增殖具有抑制效应。这可能是由于两种不同的同位素所诱发的旁效应信号传导通路不同以及旁效应诱发的可溶性因子不同。为了证实这一结果，作者收集并分析同位素标记的细胞培养基后发现，不同同位素标记的细胞培养基组分也不同，¹²⁵I 标记的细胞培养基中富含金属硫蛋白 TIMP1 和 TIMP2，然而¹²³I 标记的细胞培养基中含有促进细胞增殖的血管生成素。

6 辐射诱发体内旁效应的机制研究

目前关于辐射诱发体内旁效应机制研究比较少，其确切机制尚不清楚。但是，有研究显示，表观遗传学机制参与辐射诱发的体内旁效应。例如，

当大鼠头部受到高剂量 20 Gy X 射线照射后, 在远程器官脾脏中检测到表观遗传学机制失调。具体表现为辐照后 24 h 整体基因组 DNA 甲基化明显缺失, 逆转座子 LINE-1 甲基化状态发生改变, 呈现出低甲基化状态。用 Q-PCR 验证其表达量发现逆转座子 LINE-1 表达量上调, 推测 LINE-1 表达量上调可能是由其甲基化状态改变所引起的。此外, 用芯片检测 miRNA 变化情况发现 miRNA194 在辐照后表达量发生上调并用 Q-PCR 证实该结果。同时 Q-PCR 检测发现血浆中 miRNA194 表达量也上调, 并且上调幅度大于脾脏中的变化程度。采用生物信息学分析 miRNA194 靶 mRNA 发现 DNA 甲基转移酶 DNMT3a 及 MeCP2 为该 miRNA 的靶分子, 免疫印记法检测 DNA 甲基转移酶发现表达量发生下调, 并且这种改变可以持续到辐照后 7 个月^[21]。较低剂量辐照后的结果与高剂量辐照后的结果相似, 并且在不同品系小鼠中也表现出相似的效应。当用 1 Gy X 射线照射两种不同品系小鼠 C57BL/6 和 BALB/C 后, 监测脾脏中细胞增殖、凋亡以及 p53 蛋白表达情况发现均呈现出持久稳固的改变^[47]。头部辐照诱发体内远程器官产生旁效应现象中除了对辐照比较敏感的造血器官脾脏有反应外, 还可引发远程生殖器官产生旁效应应答。Tamminga 等^[22]研究发现, 大鼠头部接受 20 Gy X 射线照射后在睾丸组织及成熟精子中 DNA 单链断裂均显著性升高, 同时, 在睾丸组织中 γ H2AX 位点数也显著增加。有趣的是, 在精子中发现 γ H2AX 位点数没有发生改变, 进一步检测成熟精子中 ATM, ATR 及 DNA-PK 表达量发现它们均为低表达, 从而暗示, 在成熟精子中, 辐射诱发体内旁效应产生的 DNA 损伤不能够被修复。精子的这种辐射诱发旁效应损伤可以通过受精作用传递给下一代。检测下一代小鼠体内骨髓、胸腺、脾脏及肝脏中 DNA 甲基化状态发现发生了改变。怀疑这可能是由于受到辐射诱发旁效应作用的睾丸和成熟精子 DNA 低甲基化导致在受精后表观遗传学重新编码, 进而影响了下一代 DNA 甲基化状态。虽然辐射诱发体内旁效应的机制研究取得了一定进展, 但是, 其确切机制尚不完全清楚。miRNA 作为一类重要的转录后水平调控因子, 参与众多基因的表达调控, 其在辐射诱发体内旁效应中的表达变化及作用尚不完全清楚。本课题组将针对检测辐射敏感性的 miRNA

在体内远源器官中的表达情况进行研究, 进一步揭示这类小分子 RNA 在辐射诱发旁效应中的作用机制。

7 总结

综上所述, 辐射诱发体内旁效应不但可以在邻近组织中发生, 还能在较远的组织和器官中出现。目前研究显示, 这种体内旁效应在脾脏中更易发生, 而且雄性比雌性更易敏感。辐射诱发的体内旁效应包括 DNA 损伤、表观遗传学改变、miRNA 及基因表达改变、细胞增殖和凋亡等。通过分析体内旁效应的传播因子发现, 旁效应的传递也可能包括活性氧自由基及一些细胞因子。但是, 这些因子如何引起非靶器官产生 DNA 损伤、表观遗传学改变, 目前尚不清楚。对于是否有更多的因子参与体内旁效应, 仍然是个谜。目前, 由于重离子辐射具有布拉格峰、能量大、带电荷多、传能线密度较高等特点而使得重离子辐射作为一种有效的癌症治疗手段被越来越多地用于各种癌症的治疗^[48]。但是, 在重离子辐射治疗癌症过程中是否能够诱使其他器官发生旁效应以及辐射所诱发的远源器官旁效应在机体中的作用是提高抗辐射能力还是加大辐射损伤还需进行实验研究。到目前为止, 关于辐射诱发体内旁效应研究主要集中在低 LET 辐射如 X 射线上, 尚未有文献报道关于高 LET 辐射如重离子辐射等诱发体内旁效应研究情况。因此, 本课题组将针对这一现象进行研究。将研究重点集中在高 LET 辐射如重离子辐照后所诱发小鼠体内产生旁效应的现象特点及其内部机制, 同时对不同剂量的重离子辐照产生旁效应特点进行比较研究, 以探索同一辐射源下低剂量及高剂量辐照所诱发的体内旁效应异同, 并通过这种对比寻找剂量与旁效应损伤之间的关联。此外, 还通过比较同一剂量下低 LET 辐射与高 LET 辐射所诱发旁效应特点研究不同能量的辐射粒子诱发的体内旁效应的发生特点。

参考文献 (References):

- [1] Mothersill C, Seymour C. *Radiat Res*, 2001, **155**(6): 759.
- [2] Ballarini F, Biaggi M, Ottolenghi A, *et al.* *Mutat Res*, 2002, **501**(1-2): 1.
- [3] Prise K M, O'Sullivan J M. *Nat Rev Cancer*, 2009, **9**(5):

- 351.
- [4] Nagasawa H, Little J B. *Cancer Res*, 1992, **52**(22): 6394.
- [5] Mothersill C, Seymour C B. *Int J Radiat Biol*, 1997, **71**(4): 421.
- [6] Lehnert B E, Goodwin E H. *Cancer Res*, 1997, **57**: 2164.
- [7] Prise K M, Belyakov O V, Folkard M, *et al.* *Int J Radiat Biol*, 1998, **74**(6): 793.
- [8] Azzam E I, de Toledo S M, Gooding T, *et al.* *Radiat Res*, 1998, **150**: 497.
- [9] Mothersill C, Seymour C. *Radiat Res*, 2001, **155**(6): 759.
- [10] Little J B. *Health Phys*, 2006, **91**(5): 416.
- [11] Rzeszowska-Wolny J, Herok R, Widel M, *et al.* *DNA Repair*, 2009, **8**(6): 732.
- [12] Belyakov O V, Mitchell S A, Parikh D, *et al.* *PNAS*, 2005, **102**(40): 14203.
- [13] Kovachuk O, Zemp F J, Filkowski J, *et al.* *Carcinogenesis*, 2010, doi:10.1093/carcin/bgq119.
- [14] Chai Y F, Hei T K. *Acta Med Nagasaki*, 2009, **53**(supl): 65.
- [15] Tubiana M. *Radiother Oncol*, 2009, **91**(1): 4.
- [16] Suit H, Goldberg S, Niemeierko A, *et al.* *Radiat Res*, 2007, **167**(1): 12.
- [17] Khan M A, Van Dyk J, Yeung I W, *et al.* *Radiother Oncol*, 2003, **66**(1): 95.
- [18] Khan M A, Hill R P, Van Dyk J. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998, **40**(2): 467.
- [19] Koturbash I, Rugo R E, Hendricks C A, *et al.* *Oncogene*, 2006, **25**(31): 4267.
- [20] Mancuso M, Pasquali E, Leonardi S, *et al.* *PNAS*, 2008, **105**(34): 12445.
- [21] Koturbash I, Boyko A, Rodriguez-Juarez R, *et al.* *Carcinogenesis*, 2007, **28**(8): 1831.
- [22] Tamminga J, Koturbash I, Baker M, *et al.* *Cell Cycle*, 2008, **7**(9): 1238.
- [23] Ilnytsky Y, Koturbash I, Kovalchuk O. *Environ Mol Mutagen*, 2009, **50**(2): 105.
- [24] Ilnytsky Y, Koturbash I, Kovalchuk O. *Environ Mol Mutagen*, 2009, **50**(2): 105.
- [25] Watson G E, Lorimore S A, Macdonald D A, *et al.* *Cancer Res*, 2000, **60**(20): 5608.
- [26] Lorimore S A, McIlrath J M, Coates P J, *et al.* *Cancer Res*, 2005, **65**(13): 5668.
- [27] Pasquinnelli A E, Reinhart B J, Slack F, *et al.* *Int J Radiat Biol*, 2005, **81**(2): 157.
- [28] Raiche J, Rodriguez-Juarez R, Pogribny I O, *et al.* *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, **325**(1): 39.
- [29] Pogribny I, Raiche J, Slovack M, *et al.* *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, **320**(4): 1253.
- [30] Koturbash I, Kutanzi K, Hendrickson K, *et al.* *Mutation Research*, 2008, **642**(1-2): 28.
- [31] Koturbash I, Zemp F J, Kutanzi K, *et al.* *Cell Cycle*, 2008, **7**(11): 1658.
- [32] Azzam E I, de Toledo S M, Little J B. *Proc Natl Acad Sci*, 2001, **98**(2): 473.
- [33] Zhou H, Randers-Pehrson G, Waldren C A, *et al.* *Proc Natl Acad Sci*, 2000, **97**(5): 2099.
- [34] Lyng F M, Seymour C B, Mothersill C. *Radiat Res*, 2002, **157**(4): 365.
- [35] Cai Yujia, Zhang Hong. *Nuclear Physics Review*, 2009, **26**(3): 253(in Chinese).
(蔡宇伽, 张红. *原子核物理评论*, 2009, **26**(3): 253.)
- [36] Narayanan P K, Goodwin E H, Lehnert B E. *Cancer Res*, 1997, **57**(18): 3963.
- [37] Shao C, Folkard M, Michael B D, *et al.* *Int J Cancer*, 2005, **116**(1): 45.
- [38] Luce A, Courtin A, Levalois C, *et al.* *Carcinogenesis*, 2009, **30**(3): 432.
- [39] Tartier L, Gilchrist L, Burdak-Rothkamm S, *et al.* *Cancer Res*, 2007, **67**(12): 5872.
- [40] Langan A R, Khan M A, Yeung I W, *et al.* *Radiother Oncol*, 2006, **79**(2): 231.
- [41] Calveley V L, Khan M A, Yeung I W, *et al.* *Int J Radiat Biol*, 2005, **81**(12): 887.
- [42] Konopacka M, Rzeszowska-Wolny J. *Mutat Res*, 2006, **593**(1-2): 32.
- [43] Mackonis E C, Suchowerska N, Zhang M, *et al.* *Phys Med Biol*, 2007, **52**(18): 5469.
- [44] Xue L Y, Butler N J, Makrigrigors G M, *et al.* *Proc Natl Acad Sci*, 2002, **99**(21): 13765.
- [45] Kishikawa H, Wang H, Adelstein S J, *et al.* *Radiation Res*, 2006, **165**(6): 688.
- [46] Mairs R J, Fullerton N E, Zalutsky M R, *et al.* *Dose Response*, 2007, **5**(3): 204.
- [47] Koturbash I, Loree J, Kutanzi K, *et al.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, **70**(2): 554.
- [48] Ye Fei, Li Qiang. *Nuclear Physics Review*, 2010, **27**(3): 309 (in Chinese).
(叶飞, 李强. *原子核物理评论*, 2010, **27**(3): 309.)

Progress of Research on Ionizing Radiation-induced Bystander Effects *in vivo* *

LIANG Shu-jian¹, ZHANG Meng¹, LI Wen-jian², JING Xi-gang², SUN Ye-qing^{1, 3, #}

(1 School of Astronautics, Harbin Institute of Technology, Harbin 150001, China;

2 Institute of Modern Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China;

3 Institute of Environmental System Biology, Dalian Maritime University, Dalian 116026, China)

Abstract: Radiation-induced bystander effect is defined as the induction of damage in neighboring non-hit cells by signals released from directly-irradiated cells. ROS, NO and cytokines are involved in signaling pathways of bystander effects. Recently, the bystander effects *in vivo* have been reported more and more. It has been indicated that radiation induced bystander effect was localized not only in bystander tissues but also in distant organs. This effect includes many biological endpoints such as DNA damage, epigenetic, miRNA and gene expression changes, cell proliferation and apoptosis. In this review we described different aspects of ionizing radiation-induced bystander effects such as its characteristics, sex specific, signaling transfer, dose and LET dependence, and related mechanisms.

Key words: radiation; bystander effect; *in vivo*; epigenetic

* Received date: 19 Oct. 2010; Revised date: 29 Oct. 2010

* Foundation item: National High Technology Research and Development Program of China(2010AA7035020E)

Corresponding author: Sun Ye-qing, E-mail: yqsun@hit.edu.cn