

文章编号: 1007-4627(2004)01-0048-05

## 电离辐射诱导的旁观者效应研究\*

王菊芳<sup>1,2</sup>, 李文建<sup>1</sup>

(1 中国科学院近代物理研究所, 甘肃 兰州 730000;

2 中国科学院研究生院, 北京 100039)

**摘要:** 列举了一些具有代表性的研究结果, 概括介绍了一些产生旁观者效应的可能机制以及辐照引起的活性氧基团或分子、细胞通讯和细胞因子在旁观者效应中的重要作用. 此外, 还讨论了旁观者效应的表达程度与辐照剂量和射线品质的关系. 旁观者效应的研究结果表明: 辐射产生的潜在危害可能要比以前估计的大, 这给如何评估辐射对人类造成的危害带来了新的冲击.

**关键词:** 旁观者效应; 电离辐射; 活性氧基团或分子; 细胞通讯

**中图分类号:** Q691      **文献标识码:** A

### 1 引言

早在 20 世纪 80 年代, 科学家发现丙氧鸟苷 (GCV) 虽然不能杀死一般的肿瘤细胞, 但是可以诱导转导了自杀基因的肿瘤细胞死亡. 在这两种细胞同时存在的情况下, GCV 不仅能诱导转导了自杀基因的肿瘤细胞死亡, 还可以引起临近一般的肿瘤细胞死亡, 这种现象被称作旁观者效应<sup>[1]</sup>, 是众多基因治疗方案中较有前途的一种. 近几年来, 在放射生物学领域也发现, 当少数细胞受到射线照射时, 没有受到射线直接照射的细胞也能表现出一些损伤效应. Nagasawa 和 Little 等<sup>[2]</sup>用  $\alpha$  粒子辐照中国仓鼠卵巢细胞 (CHO) 发现, 即使只有 1% 的细胞核直接受到单个  $\alpha$  粒子的作用, 也有 30% 的细胞呈现出姊妹染色体交换 (SCE). 他们还发现, 低剂量  $\alpha$  粒子所致 CHO 细胞的基因突变要比预期的高 5 倍<sup>[3]</sup>. Deshpande 等<sup>[4]</sup>用人肺成纤维细胞所做的实验也表明, 发生 SCE 的细胞要比预计的有  $\alpha$  粒子穿过的细胞多 8.6 倍. 不仅如此, 仅通过照射细胞质就可以引发细胞核的突变<sup>[5]</sup>. 这些现象被称作电离辐射诱导的旁观者效应. 除了前面提到的姊妹染色体交换和突变效应, 未受到射线直接照射的细胞还可以表现出微核率、转化率的提高, 细胞的凋亡、死亡及子代细胞中延迟出现的基因组不稳定等多种生物效应<sup>[6-9]</sup>.

### 2 作用机理

旁观者效应的研究结果主要来自低剂量带电粒子的照射和微束装置的应用, 还有一部分来自  $\gamma$  和 X 射线的辐照. 从方法上来说, 多数研究集中在少数受照细胞对周围未受照细胞所产生的生物效应, 还有部分研究集中在受照细胞的培养基对未受照细胞的影响. 综合已发表的研究结果, 旁观者效应的产生机理可以归结为以下几种:

(1) 辐照可以引起活性氧基团或分子 (ROS) 的产生, 如超氧阴离子 ( $O_2^-$ )、过氧化氢 ( $H_2O_2$ ) 及羟自由基 ( $\cdot OH$ ) 等. ROS 可以作用于多种细胞组分, 引发氧化性损伤. Nagasawa 和 Little 推测  $\alpha$  粒子作用于细胞膜时, 可以产生一些长寿命的自由基, 如  $O_2^-$ , 进而引发一系列的自由基反应, 作用于没有受到直接照射的细胞, 导致核损伤的出现<sup>[2]</sup>. Lehnert 及其合作者发现, 旁观者效应的产生与受照细胞分泌到培养基中的细胞外因子有关, 这些细胞因子可以使旁观细胞内的 ROS 增加, 他们提出旁观细胞 SCE 的发生是由长寿命的 ROS 或不断产生的新 ROS 引起的<sup>[4, 10, 11]</sup>. 吴李君等<sup>[5]</sup>的研究发现, 用单个或确定数目的  $\alpha$  粒子辐照人仓鼠杂交细胞的细胞质可以使细胞核的基因突变增加 3 倍, 若用可

收稿日期: 2003 - 09 - 24; 修改日期: 2003 - 11 - 13

\* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (10105012)

作者简介: 王菊芳 (1967-), 女 (汉族), 陕西岐山人, 助理研究员, 从事辐射生物效应的研究.

以降低辐照引起的 ROS 的二甲基亚砷预先处理细胞, 则可以明显降低细胞核的基因突变, 表明 ROS 在基因突变中有重要作用. 他们还发现,  $\alpha$  粒子辐照细胞质可以引起细胞核 DNA 氧化性损伤标记物 8-羟基-脱氧鸟苷的产生.

(2) 一些研究表明, 旁观者效应与细胞间的通讯有关. 基因疗法中应用的旁观者效应与细胞间隙连接介导的信号传递有关<sup>[12,13]</sup>. 相邻细胞通过间隙连接可以直接交换小分子来实现代谢偶联或电偶联<sup>[14]</sup>. Azzam 等用人二倍体细胞研究了旁观者效应的分子机制. 他们发现, 当 2% 的细胞受到  $\alpha$  粒子照射时, TP53(p53), CDKN1A, CDC2, CCNB1 和 RAD51(一些与调控有关的小蛋白质分子) 的表达水平就有了明显的改变, 远远不是仅 2% 的细胞发生变化就能达到的. 原位免疫荧光研究表明: 受照细胞周围那些旁观细胞的 CDKN1A 表达也发生了改变, TP53/CDKN1A 信号转导通路参与了旁观者效应, 因而从基因表达水平证明了辐照可以诱导旁观细胞信号转导系统的表达<sup>[15]</sup>. 另外, 他们还发现, 若加入细胞间隙连接的阻断剂六氯化苯(Lindane), TP53 和 CDKN1A 的表达水平则明显降低, 这表明间隙连接在调节基因表达中有重要作用. Bishayee 等<sup>[16]</sup>用中国仓鼠肺 V79 细胞所做的实验也表明, Lindane 的存在可以降低旁观者效应.

以上结果都是在受照细胞与未受照细胞同时存在的情况下得到的.

有研究发现, 旁观者效应可以在受照细胞的子代细胞中诱导延迟出现的基因组不稳定性, 由于这种效应可以在受辐照后的几天、几周, 甚至几个月后观察到, 这似乎用长寿命的自由基理论难以解释. 因此推测辐照可能启动了一个可以在受照细胞子代中长期持续的程序<sup>[17]</sup>. 另有一些学者发现, 经  $\gamma$  射线照射的细胞的培养基能降低未受照射细胞的存活率, 根本不需要受照细胞与未受照细胞的直接接触, 这一结果提示旁观者效应的产生可以不依赖于细胞间的间隙连接, 可能是通过某种信号传导系统间接控制未受照细胞的生与死, 或者是受照细胞分泌出了能对未受照细胞产生毒性的因子<sup>[18,19]</sup>. 有研究发现, 转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1) 在受照细胞的培养基中有明显提高, 加入中和 TGF- $\beta$ 1 的抗体以后, 未受照细胞的 SCE 可以被完全抑制<sup>[20]</sup>. TGF- $\beta$ 1 可以激活细胞膜上的 NADH 氧化酶系统,

释放出  $H_2O_2$  和其它 ROS. 另外, Narayanan 等<sup>[21]</sup>发现, 低剂量  $\alpha$  粒子辐照可以提高细胞内白细胞介素-8 的表达, 进而导致 ROS 的提高.

旁观者效应还可能与辐射诱导的细胞凋亡有关. 凋亡是一个主动的由基因决定的自动结束生命的过程, 它包含一系列复杂的生物化学反应. 凋亡细胞可以往培养基中释放一系列能对细胞产生危害的因子, 如过氧自由基和信号分子等, 诱导子代细胞产生延迟出现的基因组不稳定性<sup>[17, 22]</sup>.

近年来还发现, 唾液腺管道上皮细胞经碳离子辐照以后, 也能表现出旁观者效应. 有趣的是: 当受照细胞与未受照细胞共同培养一段时间后, 未受照细胞的克隆形成率反而增加. 这与大多数研究结果相反, 造成这一现象的原因可能与实验所选的细胞有关<sup>[23]</sup>. Lyster 等<sup>[24]</sup>发现, 用经过小剂量照射的人肺成纤维细胞的培养基培养细胞, 可以降低随后大剂量照射所造成的细胞死亡. 也就是说, 经过辐照的细胞的培养基可以使旁观细胞产生适应性反应, 这种反应与 TP53 蛋白表达的降低、细胞内 ROS 和切除修复酶的增加有关. 这些现象体现了旁观者效应的多样性和复杂性.

新的研究发现, 在 DNA 双链修复缺陷型的 CHO 细胞中, 旁观者效应引发的染色体畸变和基因突变要比正常 CHO 细胞高很多, 这表明旁观者效应表达的强弱与细胞 DNA 的修复能力有密切的关系<sup>[25, 26]</sup>.

旁观者效应的产生途径与研究所选的细胞类型有关. 一般来说, 成纤维细胞的通讯功能不如上皮细胞的通讯功能发达, 但它的代谢协调功能要比成纤维细胞好. 此外, 旁观者效应的产生途径还与细胞的密度、所选的生物终点等因素有关, 在某些情况下可能与上面所提到的某种机制有关, 多数情况下则可能有多种机制同时参与<sup>[27]</sup>.

### 3 与射线剂量和品质的关系

有数据表明, 在剂量很低时旁观者效应的表达就可以达到很大, 以后随着剂量的增加, 其效应不再增加, 即旁观者效应的表达在低剂量区域呈平台分布. Seymour 和 Mothersill<sup>[28]</sup>通过人上皮细胞的研究发现, 在辐照剂量为 0.01—0.5 Gy 时, 细胞死亡主要由旁观者效应引起, 并在 0.03—0.05 Gy 达到饱和; 当辐照剂量高于 0.5 Gy 时, 旁观者效应引

起的细胞死亡逐渐减弱,细胞存活率随剂量的增加而减少,符合传统的存活曲线.细胞受射线辐照后的传统存活曲线没有把旁观者效应单独区分出来,这样有可能低估了未受照细胞的潜在损伤作用.

关于旁观者效应与射线品质的关系,从已有的报道来看,致密电离辐射(高 LET 射线)和稀疏电离辐射(低 LET 射线)都可以诱导旁观者效应的产生,但这两种电离辐射所致旁观者效应的机制是否一样还不清楚.有研究表明,LET 为  $100 \text{ keV}/\mu\text{m}$  的碳离子诱导的旁观者效应比 LET 为  $13 \text{ keV}/\mu\text{m}$  的碳离子诱导的旁观者效应更为明显<sup>[23]</sup>.

## 4 研究意义

长期以来,“辐射诱导的原发 DNA 损伤是产生各种生物效应的根本原因”这一观点一直为人们所接受.也就是说,生物效应只发生在那些细胞核受到直接照射的细胞中.旁观者效应的研究无疑对这种传统的观念提出了挑战.越来越多的证据表明:没有受到射线直接照射的细胞或细胞核也可以发生多种损伤效应.尤其在辐照剂量很低,只有少数细胞核受到直接照射时,旁观者效应所产生的生物效应具有非常重要的意义.虽然有关旁观者效应的研究结果主要是从体外研究获得的,但如果证实在体内环境下细胞也是如此,那么旁观者效应无疑给如何评估辐射对人类健康造成的危害带来了新的冲击.事实上,科学家已经用小鼠研究体内环境下的旁观者效应.将标记的经射线照射和未经照射的骨髓细胞一起移植到小鼠体内,在未经照射的子代细胞中可以发现基因组不稳定的造血干细胞<sup>[29]</sup>.通过研究辐射对生血组织的短期和长期影响,发现辐射诱导的细胞凋亡可以使生血组织产生持续的巨噬细胞激活和炎症反应,这些反应对以后子代旁观细胞出现的基因组不稳定可能有重要作用<sup>[30]</sup>.

在评估居家环境中本底辐射氡释放出的  $\alpha$  粒子对人类健康影响的模型中,低剂量区域的生物效应主要由高剂量区域的生物效应曲线外推而来.以往只考虑了那些直接受到照射的细胞所产生的 DNA 损伤所引发的危害,而没有考虑这些受照射细胞对未受照细胞的影响.有资料表明,在剂量率很低时,一个受到单个  $\alpha$  粒子照射的支气管上皮细胞可以释放出能对周围 50 个细胞产生旁观者效应的信号<sup>[31]</sup>.用修复缺陷型的中国仓鼠卵巢细胞的研究也

表明,每个穿过细胞核的  $\alpha$  粒子可能诱导周围 14 个旁观细胞产生染色体畸变<sup>[25]</sup>.

随着人类活动向太空中的不断扩展,太空辐射已成为危及宇航员健康的一个重要因素,尽管重离子所占比例小,但它的总剂量贡献却很大,特别是来自银河系宇宙射线的粒子,能量可高达  $2 \text{ GeV}/\text{u}$ ,能穿过一般的辐射防护屏蔽层<sup>[32]</sup>.人们在征服太空之前,必须彻底了解和解决太空可能造成的辐射问题.旁观者效应的研究结果提示:辐射给人类健康带来的潜在危害可能要比估计的大,这对于我们正确估计太空辐射的危害、安全利用空间资源和找出有效的辐射防护措施非常重要.

各种辐射被广泛用来治疗癌症,但它潜在的致癌性也被公认.由于旁观者效应与细胞通讯有关,而许多肿瘤细胞的通讯功能减弱或消失,因此利用环-磷酸腺苷、钙调蛋白等促进间隙连接的药物可以恢复或改善肿瘤细胞的通讯,增强肿瘤细胞间的旁观者效应,这样有可能减少总照射剂量,更有利于病人的健康组织,实现肿瘤放射治疗的增益.因此旁观者效应研究的科学意义不仅局限在放射生物学领域,对于生命科学中探讨细胞间发达的通讯、联系和相互作用也有一定的学术价值和指导意义.

## 5 结束语

尽管旁观者效应产生的机理还不完全明了,但它的作用正日益受到人们的重视.最新研究表明:在经过射线照射的人鼠杂交细胞(GM1055)的子代细胞中,可以筛选出基因组不稳定的单克隆细胞,用这些细胞的培养基来培养未经照射的 GM1055 细胞,就足以造成杀伤效应,从而表明这些基因组不稳定的细胞可以分泌出杀死细胞的因子<sup>[33]</sup>.因此旁观者效应不仅可以发生在那些未受到直接照射的细胞或细胞核上,而且在辐照结束并经过多次传代以后,部分细胞还能对未受照细胞产生影响.

受带电粒子微束辐照装置的限制,国内对旁观者效应的研究较少,我们在该领域开展了一些探索性的研究工作,主要利用中国科学院近代物理研究所的重离子研究装置(HIRFL),一方面用收集受照细胞的培养基培养未受照细胞的方法来研究旁观者效应,另一方面用将受照细胞和未受照细胞共同培养的方法探讨受照细胞是否能对未受照细胞产生影

响. 研究表明, 某些细胞, 如 V79 细胞和人肝癌细胞, 经碳离子辐照后, 它们的培养基能明显抑制未受照细胞的克隆形成率; 另一些细胞, 如人胎肝细胞和人腺瘤细胞则没有明显的抑制细胞生长的效应. 将经过碳离子辐照的 V79 细胞与未经碳离子辐照的 V79 细胞按 1 : 1 共同培养一定时间后, 细胞的存活低于假定没有旁观者效应时的预期结果, 微核率和次黄嘌呤转磷酸核糖基酸基因的突变率则没有明显的变化(结果待发表). 由此可以看出, 旁观者效应的产生确实与所选的细胞类型有关; 能产生一种旁观效应的因子对另一种旁观效应的作用却可能很小. Zhou 等<sup>[34]</sup>也得到了与此类似的结果, 他

们用长有细胞的双层 Mylar 膜实验来研究受照细胞对未受照细胞的影响, 当一层 Mylar 膜的细胞受到  $\alpha$  粒子照射后, 另一层没有受到射线照射的 Mylar 膜的细胞在与之共同培养 48 h 后, 细胞存活分数有明显的下降, CD59 基因的突变率虽有增加, 但不明显. 这一结果显示: 受照细胞释放到培养基中能产生对未受照细胞存活产生毒性的因子, 对未受照细胞的突变作用却很小, 表明旁观者效应中不同的生物终点可能有不同的机制参与. 产生这种现象的原因正在进一步的研究之中, 相信在不久的将来, 一定会找到令人满意的答案.

#### 参 考 文 献:

- [1] Moolten F L. Tumour Chemosensitivity Conferred by Inserted Herpes Thymidine Kinase Genes; Paradigm for a prospective cancer control strategy[J]. *Cancer Res*, 1986, **46**: 5 276.
- [2] Nagasawa H, Little J B. Induction of Sister Chromatid Exchanges by Extremely Low Dose of  $\alpha$ -particles[J]. *Cancer Res*, 1992, **52**: 6 394.
- [3] Nagasawa H, Little J B. Unexpected Sensitivity to the Induction of Mutation by very Low Doses of Alpha-particle Radiation; Evidence for abystander effect[J]. *Radiat Res*, 1999, **152**: 552.
- [4] Deshpande A, Goodwin E H, Bailey S M, *et al.* Alpha-particle-induced Sister Chromatid Exchange in Normal Human Lung Fibroblasts; Evidence for an extranuclear target[J]. *Radiat Res*, 1996, **145**: 260.
- [5] Wu L-J, Randers-Pehrson G, Xu A, *et al.* Targeted Cytoplasmic Irradiation with Alpha Particles Induces Mutation in Mammalian Cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, **96**: 4 959.
- [6] Prise K M, Belyakov O V, Folkard M, *et al.* Studies of Bystander Effects in Human Fibroblasts Using a Charged Particle Microbeam[J]. *Int J Radiat Biol*, 1998, **74**: 793.
- [7] Belyakov O V, Prise K M, Trott K R, *et al.* Delayed Lethality, Apoptosis and Micronucleus Formation in Human Fibroblasts Irradiated with X-rays or  $\alpha$ -particles[J]. *Int J Radiat Biol*, 1999, **75**: 985.
- [8] Seymour C B, Mothersill C. Delayed Expression of Lethal Mutations and Genomic Instability in the Progeny of Human Epithelial Cells that Survived in a Bystander-killing Environment[J]. *Radiat Oncol Invest*, 1997, **5**: 106.
- [9] Sawant S G, Randers-Pehrson G, Geard C R, *et al.* The Bystander Effect in Radiation Oncogenesis: I Transformation in C3H 10T<sub>1/2</sub> cells in vitro can be initiated in the unirradiated neighbors of irradiated cells[J]. *Radiat Res*, 2001, **155**: 397.
- [10] Lehnert B E, Goodwin E H. Extracellular Factor(s) Following Exposure to  $\alpha$ -particles can Cause Sister Chromatid Exchanges in Normal Human Cells[J]. *Cancer Res*, 1997, **57**: 2 164.
- [11] Narayanan P K, Goodwin E H, Lehnert B E.  $\alpha$ -particles Initiate Biological Production of Superoxide Anions and Hydrogen Peroxide in Human Cells[J]. *Cancer Res*, 1997, **57**: 3 969.
- [12] Pitts J D. Cancer Gene Therapy: A bystander effect using the gap junctional pathway[J]. *Mol Carcinogen*, 1994 **11**: 127.
- [13] Diber M S, Abedi M R, Christensson B. Gap Junctions Promote the Bystander Effect of Herpes Simplex virus Thymidine Kinase in Vivo[J]. *Cancer Res*, 1997, **57**: 1 523.
- [14] 翟中和, 王喜中, 丁明孝主编. 细胞生物学[M]. 北京: 高等教育出版社, 2000, 124—129.
- [15] Azzam E I, Toledo S M, Gooding T, *et al.* Intercellular Communication Is Involved in the Bystander Regulation of Gene Expression in Human Cells Exposed to very Low Fluences of Alpha Particles[J]. *Radiat Res*, 1998, **150**: 497.
- [16] Bishayee A, Dandamudi V R. Evidence for Pronounced Bystander Effects Caused by Nonuniform Distributions of Radioactivity Using a Novel Three-dimensional Tissue Culture Model[J]. *Radiat Res*, 1999, **152**: 88.
- [17] Morgen W F, Hartmann A, Limoli C L, *et al.* Bystander Effects in Radiation-induced Genomic Instability, Mutation Research[J]. 2002, **504**: 91.
- [18] Mothersill C, Seymour C B. Medium from Irradiated Human Epithelial Cells but not Human Fibroblasts Reduces the Clonogenic Survival of Unirradiated Cells[J]. *Int J Radiat Biol*,

- 1997, **71**: 421.
- [19] Mothersill C, Seymour C B. Cell-cell Contact During Gamma Irradiation Is not Required to Induce a Bystander Effect in Normal Human Keratinocytes: Evidence for release during irradiation of a signal controlling survival into medium[J]. *Radiat Res*, 1998, **149**: 256.
- [20] Lyer R, Lehnert B E. Factors Underlying the Cell Growth-related Bystander Responses to  $\alpha$ -particles[J]. *Cancer Res*, 2000, **60**: 1 290.
- [21] Narayanan P K, LaRue K E, Goodwin E H, *et al.*  $\alpha$ -particles Induce the Production of Interleukin-8 by Human Cells [J]. *Radiat Res*, 1999, **152**: 57.
- [22] Limoli C L, Hartman A, Shephard L, *et al.* Apoptosis, Reproductive Failure, and Oxidative Stress in Chinese Hamster Ovary Cells with Compromised Genomic Integrity[J]. *Cancer Res*, 1998, **58**: 3 712.
- [23] Shao C L, Aoki M, Furusawa Y. Medium-mediated Bystander Effects on HSG Cells Co-cultivated with Cells Irradiated by X-rays or a 290 MeV/u Carbon Beam[J]. *J Radiat Res*, 2001, **42**: 305.
- [24] Lyer R, Lehnert B E. Low Dose, Low-LET Ionizing Radiation-induced Radioadaptation and Associated Early Responses in Unirradiated Cell[J]. *Mut Research*, 2002, **503**: 1.
- [25] Nagasawa H, Little J B. Bystander Effect for Chromosomal Aberrations Induced in Wild-type and Repair Deficient CHO Cells by Low Fluencies of Alpha Particles[J]. *Mut Res*, 2002, **508**: 121.
- [26] Nagasawa H, Huo L, Little J B. Increased Bystander Mutagenic Effect in DNA Double-strand Break Repair-deficient Mammalian Cells[J]. *Int J Radiat Biol*, 2002, **100**: 1.
- [27] Ballarini F, Biaggi M, Ottolenghi A, *et al.* Cellular Communication and Bystander Effects: A critical review for modeling low-dose radiation action[J]. *Mut Res*, 2002, **501**: 1.
- [28] Seymour C B, Mothersill C. Relative Contribution of Bystander and Targeted Cell Killing to the Low Dose Region of the Radiation Dose-response Curve[J]. *Radiation Research*, 2000, **153**: 508.
- [29] Watson G E, Lorimore S A, Macdonald D A, *et al.* Chromosomal Instability in Unirradiated Cells Induced in vivo by a Bystander Effect of Ionizing Radiation[J]. *Cancer Research*, 2000, **60**: 5 608.
- [30] Lorimore S A, Coates P J, Scobie G E, *et al.* Inflammatory-type Responses after Exposure to Ionizing Radiation in Vivo: A mechanism for radiation-induced bystander effects [J]. *Oncogene*, 2001, **20**: 7 085.
- [31] Brenner D J, Sachs R K. Do Low Dose-rate Bystander Effects Influence Domestic Radon Risks [J]. *Int J Radiat Biol*, 2002, **78**: 593.
- [32] 杨垂绪(美), 梅蔓彤(中). 太空放射生物学[M]. 广州: 中山大学出版社, 1995, 1-20.
- [33] Nagar S, Smith L E, Morgan W F. Characterization of a Novel Epigenetic Effect of Ionizing Radiation: The death-inducing effect[J]. *Cancer Res*, 2003, **63**: 324.
- [34] Zhou H, Suzuki M, Geard C R, *et al.* Effects of Irradiation Medium with or without Cells on Bystander Cell Responses [J]. *Mut Res*, 2002, **499**: 135.

## Study on Ionizing Radiation Induced Bystander Effects\*

WANG Ju-fang<sup>1, 2</sup>, LI Wen-jian<sup>1</sup>

(1 *Institute of Modern Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China;*

2 *Academy of Graduate Student, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100039, China)*

**Abstract:** Recent studies have indicated that biological effects, such as chromosomal aberration, gene mutation and cell death and so on, can be induced in cells that are not traversed by radiation directly. This phenomenon has been termed as bystander effects. In this paper, a few representative studies were reported and the possible mechanisms underlying the bystander effects were summarized. The reactive oxygen species (ROS) induced by ionizing radiation, cellular communication and some factors play important roles. Besides, the expression extent of bystander effects depended on radiation dose and quality were discussed. Bystander effects suggest that potential health risks associated with radiation exposure may be greater than those of original thought and this makes ultimate impact on human radiation risk assessment.

**Key words:** bystander effect; ionizing radiation; reactive oxygen species; cellular communication

\* **Foundation item:** National Natural Science Foundation of China(10105012)