

文章编号: 1007-4627(2013)02-0184-06

$^{12}\text{C}^{6+}$ 离子束辐照对大鼠离体主动脉环 内皮依赖性舒张功能的影响

甘露^{1, 2, 3}, 安晓晶⁴, 李亚娟⁴, 孙超^{1, 2, 3}, 王振华^{1, 4}, 张红^{1, 2, 3}

(1. 中国科学院近代物理研究所, 甘肃 兰州 730000;

2. 中国科学院重离子束辐射生物医学重点实验室, 甘肃 兰州 730000;

3. 甘肃省重离子束辐射医学应用基础重点实验室, 甘肃 兰州 730000;

4. 石河子大学药学院新疆特种植物药教育部重点实验室, 新疆 石河子 832002)

摘要: 利用兰州重离子研究装置(HIRFL)提供的高能 $^{12}\text{C}^{6+}$ 离子束(能量为300 MeV/u, 剂量率为0.5 Gy/min)辐照大鼠离体胸主动脉环, 考察了 $^{12}\text{C}^{6+}$ 离子束辐照对主动脉环内皮依赖性舒张功能的影响, 并采用NBT还原法测定血管环生成超氧阴离子($\text{O}_2^{\cdot-}$)水平, 加入外源性超氧化物歧化酶(SOD)干预探讨了 $\text{O}_2^{\cdot-}$ 在内皮功能损伤中的作用。研究结果表明, 2.0, 4.0和6.0 Gy的 $^{12}\text{C}^{6+}$ 离子束辐照大鼠胸主动脉环后, 可致血管内皮依赖性舒张功能的剂量依赖性明显受损($P < 0.01$ vs control group), 并可致血管环NBT还原能力剂量依赖性增加(4.0 Gy时, $P < 0.05$; 6.0 Gy时, $P < 0.01$ vs control group)。辐照前加入外源性SOD对6.0 Gy $^{12}\text{C}^{6+}$ 离子束辐照所致血管环NBT还原能力升高有明显抑制作用($P < 0.01$), 对血管环内皮依赖性舒张功能也有明显的保护作用($P < 0.01$), 但辐照后10 min加入外源性SOD, 其保护作用明显不及前者。结论显示, $^{12}\text{C}^{6+}$ 离子束辐照大鼠胸主动脉环可致血管内皮功能受损, $\text{O}_2^{\cdot-}$ 清除剂SOD对内皮功能受损有保护作用, 说明 $\text{O}_2^{\cdot-}$ 介导了辐照所致内皮功能损伤。

关键词: 主动脉环; $^{12}\text{C}^{6+}$ 离子束; 内皮功能; 超氧阴离子

中图分类号: R146 **文献标志码:** A **DOI:** 10.11804/NuclPhysRev.30.02.184

1 引言

因其倒转的剂量分布特征和相对较高的生物学效应, 重离子束成为本世纪备受关注的恶性肿瘤放射治疗技术^[1]。但无论何种射线, 在杀伤肿瘤的同时, 均具有损伤正常组织的风险, 且该风险随着射线辐照剂量的增加而加大。血管网络作为机体新陈代谢的运输通路, 在维持机体正常生理功能方面起重要作用, 同样肿瘤的生长也依赖新血管的生成。尽管电离辐射所致的血管损伤可能在放射治疗抑制肿瘤生长中起关键作用, 但电离辐射所致正常组织血管损伤产生的严重不良反应有可能严重影响患者生活质量, 甚至抵消对肿瘤生长抑制的收益, 如放疗所致肺损伤^[2]、放射性

脑病^[3]和放射性肠炎^[4], 尤其是心血管疾病的风险增加^[5]等。

血管内皮细胞是血管网络中一类重要的细胞群体, 位于血管内壁, 在体内广泛分布, 形成血液与组织之间的屏障界面, 具有分泌、合成、代谢和免疫调控等多种功能。生理情况下, 血管内皮细胞释放的舒缩血管因子相互作用, 共同维持正常血管的张力^[6]。血管内皮细胞一旦受损, 其屏障功能减退或丧失, 血管通透性增加, 导致细胞外水肿的发生。当血管内皮细胞剥脱和内皮下胶原暴露时, 可引起血小板黏附和聚集, 导致继发性血栓形成, 促进炎性细胞浸润, 最终可致动脉狭窄和硬化的发生^[7]。因此, 在肿瘤放射

收稿日期: 2012-07-08; 修改日期: 2012-10-08

基金项目: 国家重点基础研究发展计划项目(973计划)(2010CB834202); 国家自然科学基金面上项目(11175222); 教育部新世纪优秀人才支持计划(NCET-10-0967); 石河子大学科技攻关重点项目(ZRKX2009ZD01)

作者简介: 甘露(1985-), 女, 新疆石河子人, 研究实习员, 硕士, 从事辐射医学研究; E-mail: ganl@impcas.ac.cn

通信作者: 王振华, E-mail: wangzh@impcas.ac.cn; 张红, E-mail: zhangh@impcas.ac.cn

<http://www.npr.ac.cn>

治疗中, 尽量保护血管内皮细胞不受辐射损伤是至关重要的。目前尚未见重离子束辐照对血管影响的报道, 本研究采用离体组织灌流技术观察了 $^{12}\text{C}^{6+}$ 离子束辐照对大鼠胸主动脉环内皮依赖性舒张功能的影响, 并初步探讨了其机理, 以期为重离子束放疗技术的临床应用提供参考。

2 材料与方法

2.1 实验材料

SPF级健康成年SD大鼠, 雌雄各半, 体重220~280 g, 购自兰州大学动物实验中心, 饲养于中国科学院近代物理研究所动物实验室, 自由摄食饮水, 常规饲养适应7 d后开始实验。

去甲肾上腺素(NE), 氯化乙酰胆碱(Ach), 超氧化物歧化酶(SOD), 氯化硝基四氮唑蓝(NBT)均为Sigma公司产品, 其他试剂均为国产分析纯试剂。

2.2 血管环的制备及 $^{12}\text{C}^{6+}$ 离子束的辐照

参照文献[8]中介绍的方法, 大鼠腹腔注射10%水合氯醛(350 mg/kg 体重)麻醉后, 立即开胸取胸主动脉, 置于冰浴的以95% O_2 +5% CO_2 混合气体充分饱和的K-H液中。剔除血管周围脂肪及结缔组织后, 剪成3 mm的血管环, 避免过度牵拉血管以损伤内皮。血管环置于混合气体充分饱和的K-H液中冰浴, 每只大鼠选取完整血管环4只用于实验。

制备好的血管环置于冰浴K-H液中, 分别采用兰州重离子研究装置(HIRFL)提供的能量为300 MeV/u和剂量率为0.5 Gy/min $^{12}\text{C}^{6+}$ 离子束辐照, 剂量分别为2.0, 4.0和6.0 Gy, 另设一组未辐照组作为正常对照。

2.3 血管环内皮依赖性舒张的测定^[9]

辐照结束后, 以两支不锈钢挂钩自血管腔中穿过, 一支挂钩固定于离体组织浴槽底部, 另一支固定于张力换能器, 以10 mL K-H液充满离体组织浴槽, 浸没血管环, K-H液中持续通以95% O_2 +5% CO_2 的混合气体, 离体组织浴槽通以恒温循环水保证K-H液温度为37 °C。以4导生理记录仪(成都泰盟科技有限公司420S)记录血管环张力变化。血管环在37 °C下稳定90 min, 每15 min换液一次, 用KCl溶液(60 mmol/L)重复刺激3次, 以诱发血管的最大收缩。随

后换以K-H液孵育血管环, 调整血管环静息张力为2.0 g。加入10 $\mu\text{mol/L}$ NE预收缩血管至稳定, 再加入10 $\mu\text{mol/L}$ Ach以舒张血管至稳定, 由式(1)计算得到Ach诱导血管舒张率:

$$\text{舒张率}(\%) = \frac{\text{血管环最大收缩张力} - \text{加入Ach后的最低收缩张力}}{\text{血管环最大收缩张力} - \text{静息张力}2.0 \text{ g}} \times 100. \quad (1)$$

2.4 血管环NBT还原能力测定

血内环内皮依赖性舒张功能测定完成后, 参照文献[10]中的方法测定血管环NBT还原能力。辐射产生的超氧阴离子($\text{O}_2^{\bullet-}$), 将氮蓝四唑还原为蓝色的甲贍, 后者在540 nm处有强吸收。各组血管条更换新鲜K-H液后, 调整至静息张力, K-H液中加入NBT至终浓度为100 $\mu\text{mol/L}$, 孵育1.0 h, 随后加入HCl至终浓度为0.5 mol/L终止反应。取下血管条以PBS冲洗3次, 滤纸吸干表面液体后称重, 根据重量加入10倍量含有40 mg/L二乙烯三胺五乙酸、0.1 mol/L NaOH以及0.1% SDS的混合溶液后, 以电动组织匀浆器匀浆(18000 r/m \times 1 min)。匀浆液于4 °C, 20000 g离心20 min, 将沉淀重新混悬后, 加入1.5 mL吡啶于80 °C水浴中加热1.5 h提取反应产生的甲贍, 待充分提取后, 混合液于10000 g离心10 min, 取上清液于540 nm测定光吸收值。通常, 待测样品的NBT还原能力可表示为

$$\text{NBT reduction} = A \times V \times (T \times W_t \times \epsilon \times l), \quad (2)$$

其中: A为蓝色甲贍于540 nm处的吸光度值; V为反应液体积; T为血管环在NBT中孵育的时间; W_t 为血管环湿重; ϵ 为摩尔消光系数, $\epsilon=0.72 \text{ L}/(\text{mmol}\cdot\text{mm})$, l为光程长度。

2.5 SOD的干预作用测定

按2.2节中介绍的方法制备大鼠离体胸主动脉血管环, 随机分为正常组(control)、辐照对照组(6.0 Gy)、SOD处理组(SOD)、SOD预处理组后辐照组(SOD+6.0 Gy)和辐照后SOD处理组(6.0 Gy+SOD)。正常对照组和SOD处理组不作辐照处理, 其余各组均按2.2节中介绍的方法和条件接受6.0 Gy $^{12}\text{C}^{6+}$ 离子束辐照, SOD各处理组分别以含150 U/mL SOD的K-H液

孵育，SOD 预处理组后辐照组于辐照前 10 min 换用含 150 U/mL SOD 的 K-H 液孵，而辐照后 SOD 处理组于辐照后 10 min 换用含 150 U/mL SOD 的 K-H 液孵血管环。分别孵育 20 min 后，按 2.3 节中介绍的方法测定血管环内皮依赖性舒张率，随后按 2.4 节中介绍的方法测定血管环 NBT 还原能力。

2.6 结果与统计分析

所有实验均设 8 个平行处理，所有数据均以均值 ± 标准差 (mean ± SD) 表示，采用 SPSS10.0 统计分析软件，以 ANOVA 中 *t* 检验 (Newman-Keuls 法) 进行显著性检验，*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

3 结果与分析

3.1 ¹²C⁶⁺ 离子束辐照抑制了血管内皮依赖性舒张功能

Ach 可通过活化血管内皮细胞 M 受体，激活内皮型一氧化氮合酶 (eNOS)，分泌 NO 等血管内皮依赖性舒张因子 (EDRF)，EDRF 作用于血管平滑肌，激活血管平滑肌鸟苷酸环化酶，后者合成 cGMP，诱导血管平滑肌的舒张，从而导致血管舒张^[11]。血管环实验中，一般以 Ach 所致舒张达 90%，则认为内皮功能完整。本实验中，加入 Ach 后，正常血管环舒张率达 90%，表明血管内皮功能完备。不同剂量的 ¹²C⁶⁺ 离子束辐照后，Ach 所致血管内皮依赖性舒张作用明显降低，舒张率呈剂量依赖性下降 (图 1)，表明 ¹²C⁶⁺ 离子束辐照损伤了血管内皮依赖性舒张功能。

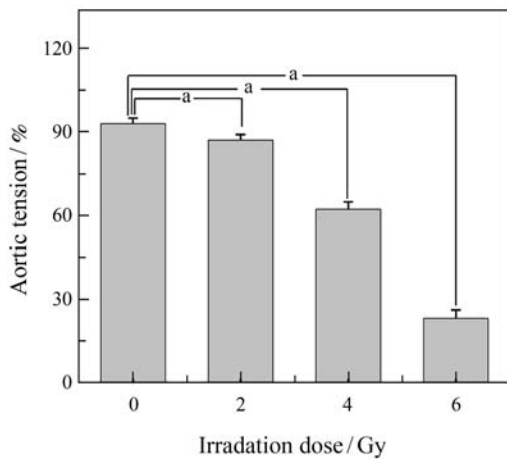


图 1 ¹²C⁶⁺ 离子束辐照对大鼠离体胸主动脉内皮依赖性舒张功能的影响 (a. *P* < 0.01)

3.2 ¹²C⁶⁺ 离子束辐照增强血管环的 NBT 还原能力

在完成血管环内皮依赖性舒张功能测定后，进一步采用 NBT 还原实验测定了血管环的 NBT 还原能力。结果表明，经 ¹²C⁶⁺ 离子束辐照后，血管环的 NBT 还原能力呈剂量依赖性地升高，且 4.0 Gy (*P* < 0.05) 和 6.0 Gy (*P* < 0.01) ¹²C⁶⁺ 离子束辐照组均明显高于正常对照组 (如图 2 所示)。表明 ¹²C⁶⁺ 离子束辐照可诱导血管环生成 O₂⁻ 水平增加。

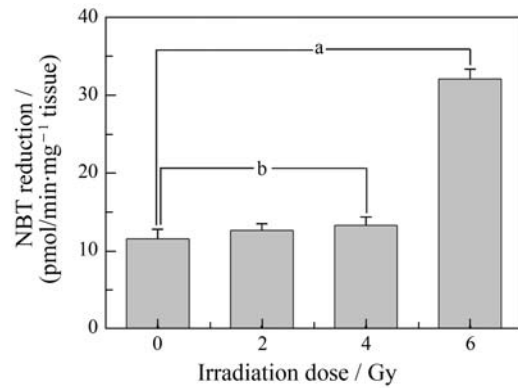


图 2 ¹²C⁶⁺ 离子束辐照对大鼠离体主动脉环 NBT 还原能力的影响 (a. *P* < 0.01, b. *P* < 0.05)

3.3 SOD 改善了 ¹²C⁶⁺ 离子束辐照对血管内皮依赖性舒张的损害

本实验进一步采用 O₂⁻ 特异性清除酶—超氧化物歧化酶 (SOD) 验证了 O₂⁻ 在 ¹²C⁶⁺ 离子束辐照致血管内皮依赖性舒张功能损害中的作用，结果如图 3 所示。外源性 SOD 预处理 20 min 对血管环内皮依赖性舒

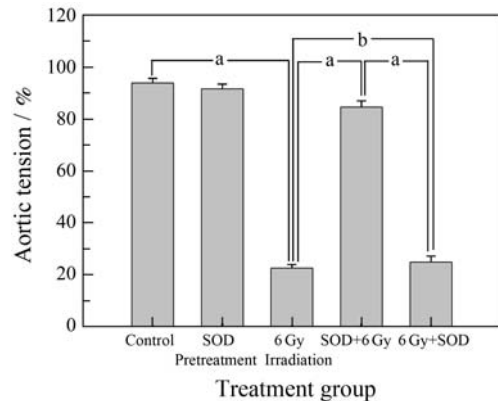


图 3 外源性 SOD 对 ¹²C⁶⁺ 离子辐射致血管环内皮依赖性舒张功能损害的保护作用 (a. *P* < 0.01, b. *P* < 0.05)

张功能未有明显影响，而 6.0 Gy ¹²C⁶⁺ 离子束辐照明显地降低了 Ach 诱导的内皮依赖性舒张反应 (*P* < 0.01 vs control)。采用 150 U/mL SOD 预处理离体胸主

动脉环 10 min 后接受 $^{12}\text{C}^{6+}$ 离子束辐照, 可明显保护 $^{12}\text{C}^{6+}$ 离子束辐照所致动脉环内皮依赖性舒张功能损害。 $^{12}\text{C}^{6+}$ 离子束辐照后 10 min 再采用 SOD 处理动脉环, 对内皮依赖性舒张功能损害也有明显保护作用 ($P < 0.05$ vs 6.0 Gy group), 作用不及预处理组 ($P < 0.01$ vs SOD+6.0 Gy group)。

3.4 SOD抑制 $^{12}\text{C}^{6+}$ 离子束辐照引起的血管环NBT还原能力升高

进一步测定了 SOD 对 $^{12}\text{C}^{6+}$ 离子束辐照引起的血管环 NBT 还原能力升高的影响, 结果如图 4。单纯 SOD 处理对血管环的 NBT 还原能力有一定抑制作用, 但效果未有明显统计学意义。6.0 Gy $^{12}\text{C}^{6+}$ 离子束辐照组血管环 NBT 还原能力明显升高 ($P < 0.01$ vs control), SOD 预处理血管环与 $^{12}\text{C}^{6+}$ 离子束单纯辐照组相比 NBT 含量显著降低 ($P < 0.01$), 辐照后 SOD 后处理组与 $^{12}\text{C}^{6+}$ 离子束单纯辐照组相比 NBT 含量也有明显下降 ($P < 0.01$), 但作用不及 SOD 预处理组 ($P < 0.01$)。

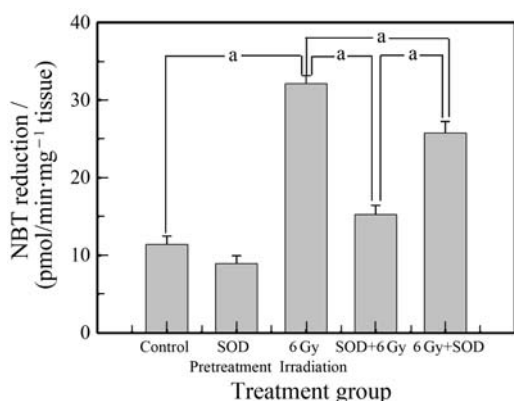


图 4 外源性 SOD 对 $^{12}\text{C}^{6+}$ 离子束辐照所致大鼠胸主动脉环 NBT 还原能力升高的影响 (a. $P < 0.01$)

4 讨论

血管内皮系统在维护正常血管张力和血管通透性, 防止血细胞粘附和血栓形成等方面起关键作用。一旦受损, 可致血管张力改变, 影响血压, 血管通透性升高, 引起组织水肿、血小板聚集、血栓形成和动脉粥样硬化等多种病理损害, 可影响到机体的各个组织器官^[12]。电离辐射包括电磁辐射 (X 射线、 γ 射线等) 和粒子辐射 (电子、质子、中子、重离子等)。随着科技水平的提高, 愈来愈多的电离辐射技术被用于临床诊疗。研究表明, 重离子比 X 和 γ 射线等有更

强的细胞杀死效应, 但作为电离辐射, 也能引起机体组织和器官的损伤, 生成活性氧, 造成生物分子化学键断裂, 或与生物有机分子作用, 使生物体的部分酶失活、DNA 损伤和生物膜通透性改变等^[13]。有报道表明, 电离辐射可抑制血管内皮细胞增殖, 诱导其凋亡^[14], 抑制其迁移^[15], 但未见电离辐射对内皮依赖性血管舒张功能影响的报道。本研究采用大鼠离体胸主动脉环, 考察了 $^{12}\text{C}^{6+}$ 离子束辐照对血管内皮依赖性舒张的影响, 发现 2.0~6.0 Gy $^{12}\text{C}^{6+}$ 离子束辐照可剂量依赖性地损害乙酰胆碱诱导的大鼠胸主动脉环内皮依赖性舒张功能, 表明 $^{12}\text{C}^{6+}$ 离子束辐照损伤了血管内皮功能。进一步采用 NBT 还原实验测定了 $^{12}\text{C}^{6+}$ 离子束对大鼠血管环生成 $\text{O}_2^{\bullet-}$ 的影响, 发现随辐照剂量增高, 血管环生成 $\text{O}_2^{\bullet-}$ 随之增加。机体内含量最高的物质—水经电离辐射可辐解为羟自由基 (OH), 可进一步反应生成 $\text{O}_2^{\bullet-}$ ^[16]。另外, 电离辐射亦可活化细胞的 NADPH 氧化酶^[17] 或损伤线粒体^[18] 导致细胞内 $\text{O}_2^{\bullet-}$ 水平的升高。过量 $\text{O}_2^{\bullet-}$ 可造成血管内皮细胞的氧化应激损伤^[19]。本实验未能确定 $^{12}\text{C}^{6+}$ 离子束辐照诱导血管环生成 $\text{O}_2^{\bullet-}$ 的确切来源, 有待进一步实验阐明。

$\text{O}_2^{\bullet-}$ 可被 SOD 催化生成过氧化氢 (H_2O_2), 后者在内源性过氧化氢酶 (CAT) 的作用下生成 H_2O 和 O_2 , 从而可终止氧自由基所致的链式损伤反应, 保护细胞免受损伤。本实验于辐照前或辐照后加入外源性 SOD, 以验证 $\text{O}_2^{\bullet-}$ 的生成在 $^{12}\text{C}^{6+}$ 离子束辐照所致血管环内皮依赖性舒张功能损害中的作用, 发现 SOD 预处理可显著抑制 $^{12}\text{C}^{6+}$ 离子束辐照所致的血管环内皮依赖性舒张功能损害, 表明过量生成的 $\text{O}_2^{\bullet-}$ 的确参与了 $^{12}\text{C}^{6+}$ 离子束辐照对内皮功能的损害作用。于辐照后采用 SOD 处理血管环对其内皮依赖性舒张功能也具有明显保护作用, 但效果不及 SOD 预处理组 ($P < 0.01$), 表明 $^{12}\text{C}^{6+}$ 离子束辐照在短时间内 (10 min) 已造成明显的不可逆损伤。这种损伤与 $\text{O}_2^{\bullet-}$ 水平升高相关, 也是后期血管环生成过量 $\text{O}_2^{\bullet-}$ 的原因。已有研究表明, X 射线或 γ 射线造成的细胞 30%~40% 归功于射线的直接损伤, 而 60%~70% 归因于射线诱发的氧化应激所造成的损伤^[20-21]。本研究也证实, $\text{O}_2^{\bullet-}$ 参与了 $^{12}\text{C}^{6+}$ 离子束对血管内皮的早期损伤, 也参与了较迟的损伤效应, 是 $^{12}\text{C}^{6+}$ 离子束所致血管内皮功能损害的重要原因。

本研究表明, $^{12}\text{C}^{6+}$ 离子束辐照可致血管内皮依赖性舒张功能损害, 与辐照诱导的过量 $\text{O}_2^{\bullet-}$ 生成相关, 提示采用抗氧化剂对 $^{12}\text{C}^{6+}$ 离子束所致血管损伤有一定保护作用。阐明 $^{12}\text{C}^{6+}$ 离子辐照诱导血管生成 $\text{O}_2^{\bullet-}$ 确切来源, 对于防护重离子辐照所致血管损伤具有重要意义, 值得深入研究。

参考文献(References):

- [1] XIAO Guoqing, ZHANG Hong, LI Qiang, *et al.* Nuclear Physics Review, 2007, **24**(2): 85. (in Chinese)
(肖国青, 张红, 李强, 等. 原子核物理评论, 2007, **24**(2): 85.)
- [2] ABDERRAHMANI R, FRANCOIS A, BUDRD V. Plos One, 2012, **7**(4): e35740.
- [3] WU P H, COULTRAP S, PINNIX C, *et al.* Plos One, 2012, **7**(5): e37677.
- [4] OGATA T, YAMAZAKI H, TERUKI T. Radiation Oncology, 2010, **5**(26):2.
- [5] SCHMITZ K H, PROSMITA R G, SCHWARTA A L, *et al.* Cancer, 2012, **118**(8): 2270.
- [6] YU Peng, CHEN Xiaohu. Chinese Journal of the Practical Chinese with Modern Medicine, 2006, **19**(19): 2272. (in Chinese)
(俞鹏, 陈晓虎. 中华实用中医药杂志, 2006, **19**(19): 2272.)
- [7] STAERCKE C, PHILLIPA D J, HOOPER W C. Endothelium, 2003, **10**(2): 71.
- [8] YANG Caiyu, WANG Zhenhua, FU Wei, *et al.* Acta Biophysica Sinica, 2010, **4**(26): 334. (in Chinese)
(杨彩玉, 王振华, 付伟, 等. 生物物理学报, 2010, **4**(26): 334.)
- [9] JIANG H D, CAI J, XU J H, *et al.* Journal of Ethno pharmacology, 2005, **101**(1/3): 221.
- [10] WANG H D, PAQANO J, DU Yue, *et al.* Circulation Research, 1998, **82**(7): 810.
- [11] FURCHGOTT R F. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 1984, **24**: 175.
- [12] GAUGLAR M H. BJR Suppl, 2005, **27**:100.
- [13] WU Zhenhua, ZHANG Hong, LI Sha, *et al.* Radiat Res Proces, 2008, **26**(5): 89.
- [14] ZHANG H P, TAKAYAMA K, SU B, *et al.* J Radiat Res, 2011, **52**(1): 1.
- [15] ZHENG X, MOHAN S, OTTO R A, *et al.* J Radiat Res, 2011; **52**(3): 320.
- [16] WALLACE S S. Radiat Res, 1988, **150**(5): s60.
- [17] LIU Q, HE X, LIU Y. Biochem Biophys Res Commun, 2008, **377**(3): 775.
- [18] MOTOORI S, MAJIMA H J, EBARS M, *et al.* Cancer Res, 2001, **61**(14): 5382.
- [19] WANG Liankai. Journal of Hubei Insitute for Nationalities: Medical Edition, 2008, **25**(1): 49. (in Chinese)
(汪莲开. 湖北民族学院学报: 医学版, 2008, **25**(1): 49.)
- [20] CHAMPMAN J D, REUVERS A P, BORSA J, *et al.* Radiat Res, 1973, **56**(2): 291.
- [21] ROOTS R, OKADA S. Radiat Res, 1975, **64**(2): 306.

Effects of $^{12}\text{C}^{6+}$ Ion Beams Irradiation on Endothelial Dependent Relaxation in Isolated Rat Aortic Rings

GAN Lu^{1, 2, 3}, AN Xiaojing⁴, LI Yajuan⁴, SUN Chao^{1, 2, 3}, WANG Zhenhua^{1, 4}, ZHANG Hong^{1, 2, 3}

(1. Institute of Modern Physics, Chineses Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China;

2. Key Laboratory of Heavy Ion Radiation Biology and Medicine of Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China;

3. Key Laboratory of Heavy Ion Radiation Medicine of Gansu Province, Lanzhou 730000, China;

4. School of Pharmacy, Shihezi University, Key Laboratory of Xinjiang Endemic Phytomedicine Resources, Ministry of Education, Shihezi 832002, Xinjiang, China)

Abstract: Heavy ion beam has many characteristics, and it is expected to be the most suitable radiation therapy technique for malignant tumor. It is lack of depth-understanding on the potential adverse reactions caused by using this technique, because heavy ion radiotherapy is applied to clinical for a short time. Studies have shown that the vascular injury plays a pivotal role in normal tissue damage induced in the conventional radiation therapy, but there was no research

Received date: 8 Jul. 2012; **Revised date:** 8 Oct. 2012

Foundation item: National Basic Research Program of China(973 Program) (2010CB834202); National Natural Science Foundation of China (11175222); New Century Excellent Talents in University (NCET-10-0967); Key Project of Shihezi University (ZRKX2009 ZD01)

Corresponding author: WANG Zhenhua, E-mail:wangzh@impcas.ac.cn; ZHANG Hong, E-mail:zhangh@impcas.ac.cn

<http://www.npr.ac.cn>

report on heavy ion beam irradiation-induced vascular injury. In the present study, the isolated aortic rings of rats were irradiated by $^{12}\text{C}^{6+}$ ion beam (300 MeV/u, 0.5 Gy/min) delivered by HIRFL(Heavy Ion Research Facility in Lanzhou), the effects of $^{12}\text{C}^{6+}$ ion beam irradiation on aortic rings with endothelium dependent diastolic function have been investigated. NBT reduction method was used for assaying the vascular ring formation of superoxide anion ($\text{O}_2^{\bullet-}$) level, and the involvement of superoxide anion in endothelial function injury in rats was investigated through the intervention test of exogenous superoxide dismutase (SOD) on $\text{O}_2^{\bullet-}$. The results showed that, the vascular endothelial dependent vasodilation was impaired significantly ($P < 0.01$ vs control group) by irradiation with 2.0, 4.0 and 6.0 Gy $^{12}\text{C}^{6+}$ ion beam in a dose-dependent manner, and the NBT reduction of vascular rings increased dose-dependently ($P < 0.05$ at 4.0 Gy, $P < 0.01$ at 6.0 Gy vs control group). Adding exogenous SOD before irradiation could significantly inhibit the increasing of NBT reduction ($P < 0.01$), and also had protective effect on vascular endothelium dependent diastolic function ($P < 0.01$), but 10 min after irradiation with exogenous SOD, its protective function was significantly less than before. Conclusion indicated that $^{12}\text{C}^{6+}$ ion beam irradiation could cause endothelial function impaired, $\text{O}_2^{\bullet-}$ scavenger SOD has a protective effect on endothelial dysfunction, suggesting that $\text{O}_2^{\bullet-}$ mediates endothelial injury induced by heavy ion irradiation.

Key words: aortic tension; $^{12}\text{C}^{6+}$ ion beam; endodermis function; superoxide anio