

DOI: 10.13491/j.issn.1004-714X.2022.01.020

· 综 述 ·

低剂量辐射生物效应的研究进展

魏新锋, 王蕊, 衣峻萱, 王铭蔚, 金顺子

吉林大学公共卫生学院, 国家卫健委放射生物学重点实验室, 吉林 长春 130021

摘要: 低剂量辐射(low-dose radiation, LDR)生物效应仍然是放射生物学领域的研究热点。随着研究的深入, 对 LDR 产生的各种生物效应及其机制不断完善。越来越多的证据表明, LDR 诱导的生物效应和高剂量辐射不同, 这些研究对“线性无阈”模型提出质疑。本文从 LDR 诱导的旁效应、兴奋效应、适应性反应以及低剂量辐射超敏感性及其相应的机理进行综述, 以期为 LDR 生物效应的研究从基础研究到临床应用的转化提供参考。

关键词: 低剂量辐射; 旁效应; 兴奋效应; 适应性反应; 超敏感性

中图分类号: Q691 文献标识码: R 文章编号: 1004-714X(2022)01-0113-06

Research progress in biological effects of low-dose radiation

WEI Xinfeng, WANG Rui, YI Junxuan, WANG Mingwei, JIN Shunzi

Key Laboratory of Radiobiology, National Health Commission, School of Public Health,
Jilin University, Changchun 130021 China

Abstract: The biological effects of low-dose radiation (LDR) are still a research hotspot in the field of radiobiology. As research deepens on LDR-induced biological effects and the mechanisms, growing evidence shows that LDR produces distinct biological effects from high-dose radiation, which questions the linear non-threshold model. This article reviews LDR-induced bystander effect, hormesis, adaptive response, and hyper-radiosensitivity, as well as the mechanisms, in order to provide a reference for the transformation of basic research on LDR-related biological effects to clinical application.

Keywords: Low-dose radiation; Hormesis; Excitatory effect; Adaptive response; Hyper-radiosensitivity

Corresponding author: JIN Shunzi, E-mail: jinsz@jlu.edu.cn

随着科学技术的发展, 低剂量辐射产生的生物效应受到人们的广泛关注。低剂量辐射在我们的生活中随处可见, 如天然辐射、医学诊疗、核技术及应用等^[1]。1986 年联合国原子辐射效应科学委员会规定, 低水平辐射指剂量在 0.2 Gy 以内的低 LET 辐射或 0.05 Gy 以内的高 LET 辐射, 同时剂量率在 0.05 mGy/min 以内的辐射。目前将照射剂量符合上述条件而剂量率高于 0.05 mGy/min 者称为低剂量辐射。低剂量辐射对机体产生的影响是有益还是有害的问题仍存在许多争议。“线性无阈”模型认为, 即使是很低剂量的辐射也会对机体造成危害; 然而近年来许多研究对该模型提出挑战, 认为低剂量辐射与高剂量辐射不同, 可能会对机体产生有益的影响^[2]。为解决这一争议, 国内外学者对低剂量辐射诱导的生物效应做了大量研究, 如低剂量辐射引起的旁效应、兴奋效应、适应性反应以及低剂量超敏感性研究等。

1 低剂量辐射旁效应

1.1 旁效应概述 辐射旁效应是指未受辐射的细胞通过细胞接触或细胞间通讯, 从临近受辐射的细胞接收信号而表现出同样的辐射效应现象^[3]。辐射诱导的旁效应现象在多种细胞系中被发现, 包括淋巴细胞、成纤维细胞以及肿瘤细胞。随着对旁效应研究的不断进展, 发现旁效应的发生存在多种机制。研究已经证明, 间隙连接细胞间通讯 (gap junctional intercellular communication, GJIC)、氧化应激和细胞因子在旁效应的产生中发挥了重要作用。

1.2 低剂量辐射诱导旁效应的机制 早期研究发现, 1% 的细胞在接受高 LET 辐射后, 周围 30% 左右的细胞会产生姊妹染色体交换现象, 表明未受辐射的细胞出现了辐射效应。进一步深入研究证明, GJIC 和活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 在旁观

基金项目: 国家自然科学基金 (81872550)

作者简介: 魏新锋 (1995—), 男, 山东寿光人, 从事低剂量辐射生物效应研究。E-mail: 1006986708@qq.com

通信作者: 金顺子, E-mail: jinsz@jlu.edu.cn

者效应的诱导中起着重要作用^[4]。目前已确定多种信号分子参与调控靶细胞和旁观细胞之间的通讯,包括受照细胞产生的 ROS、氮氧化物以及一些可传递的细胞因子等。此外, Jia 等^[5]研究证明,辐射诱导的旁观者效应在线粒体抗病毒信号(mitochondrial antiviral signaling, MAVS)表达高的细胞中更为显著,敲低 MAVS 可抑制辐射诱导的旁观者效应,表明先天免疫信号分子 MAVS 参与了辐射诱导的旁观者效应。Fegghi 等^[6]研究发现,照射后 MCF-7 细胞活力降低,细胞凋亡和 ROS 增加,而且使用照射后的 MCF-7 细胞的培养基培养间充质干细胞和人脐静脉内皮细胞,2 种细胞同样表现出细胞活力降低和 ROS 增加。以前对旁效应的研究大多是体外实验研究,近年来体内实验发现用 X 射线全身照射小鼠,24 h 后从骨髓中分离细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)并静脉注射到未照射(所谓旁观者)的小鼠中,与受照小鼠相似,未受照小鼠也发生了复杂的 DNA 损伤^[7]。此外,一项最新的研究通过蛋白质组学分析发现,应激颗粒可能是辐射诱导旁观者效应的新潜在因素^[8]。

2 低剂量辐射兴奋效应

低剂量辐射诱导的兴奋效应被定义为低水平辐射对生物体或其组成部分的刺激作用。表现为机体受到低剂量辐射后免疫功能增强、刺激细胞增殖、抗氧化机制激活、抗肿瘤作用增强。兴奋效应的概念表明,与高剂量辐射的作用相反,低剂量辐射对机体有益,有助于防止其后高剂量辐射的有害影响^[9]。

2.1 低剂量辐射诱导免疫功能增强 免疫系统是抵御环境侵害的最重要的防御系统之一,也是对辐射敏感的系统之一^[10]。与高剂量辐射相反,低剂量辐射可以诱导免疫细胞产生兴奋效应,刺激固有免疫和适应性免疫应答。中国广东阳江高本底地区人群血清中白细胞介素-2(IL-2)水平高于普通人群,白细胞介素-2R(IL-2R)基因多态性在 IL-2 信号激活免疫系统中起作用。表明长期暴露于低剂量辐射可能会增强机体免疫功能^[11]。Yang 等^[12]研究表明,低剂量辐射可增强自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)的增殖和细胞毒性。低剂量照射后 NK 细胞上清液中干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平显著升高。有研究发现,用 0.1 Gy 或 0.2 Gy X 射线全身照射 BALB/c 小鼠,并在 2 h 后静脉注射同源 L1 肉瘤细胞,与未照射组相比,接受低剂量照射的小鼠肺部肿瘤集落数量显著减少,

并发现脾细胞悬液中 NK 细胞活性和细胞毒性增强^[13]。另一研究证明^[14],荷瘤小鼠受低剂量照射后,巨噬细胞的活性增强。并通过在实体瘤中招募肿瘤特异性 T 细胞使巨噬细胞分化为 iNOS⁺/M1 表型,从而协调有效的 T 细胞免疫治疗^[15]。Khan 等^[16]研究发现,暴露于低剂量辐射的小鼠各器官中 NK 细胞的比例明显增加。低剂量照射显著影响了 NK 细胞和 T 细胞的功能和活性。

2.2 低剂量辐射刺激正常细胞增殖 低剂量辐射诱导的兴奋效应也会表现在刺激正常细胞增殖。先前的研究早已证明,低剂量辐射可以刺激淋巴细胞、胸腺细胞、脾细胞等的增殖。近年来,有研究证明,骨髓间充质干细胞接受 10 mGy 或 50 mGy 的 X 射线照射后,与未照射的骨髓间充质干细胞相比,其增殖活性增强,且骨髓间充质干细胞的干细胞特性未受到影响。此外,骨髓间充质干细胞调节 T 细胞增殖,低剂量辐射增强了骨髓间充质干细胞对 T 细胞增殖的调节作用。其机制可能与低剂量辐射诱导细胞周期相关蛋白 Rb 和 CDK1 的磷酸化,上调 α -cyclin E 和 CDC25 有关^[17-18]。Wei 等^[19]通过体外细胞培养和体内动物实验研究发现,低剂量辐射可以促进神经干细胞的增殖,减少神经干细胞凋亡,且低剂量辐射促进了小鼠海马的神经发生,其机制可能是通过触发 Wnt/ β -Catenin 信号级联反应实现的。由于不同细胞反应存在差异,低剂量辐射对正常细胞的兴奋效应并不是绝对的。Li 等^[20]研究发现,低剂量辐射对正常前列腺细胞系 RWPE-1 细胞的细胞周期没有影响,不能促进其细胞增殖。

2.3 低剂量辐射激活抗氧化功能 谷胱甘肽(glutathione, GSH)是一种重要的细胞抗氧化剂,在维持细胞氧化还原平衡中起着重要作用。研究报道,小鼠受低剂量照射后,大脑和肝脏中的谷胱甘肽水平升高^[21-22]。此后,许多研究者针对低剂量辐射对抗氧化系统的影响进行了一系列研究。Lee 等^[23]研究发现,小鼠受到低剂量照射后,与未照射组相比,脾细胞中谷胱甘肽水平显著增加,伴随着谷氨酰-半胱氨酸连接酶(glutamate-cysteine ligase, GCL)修饰亚单位表达的升高。另一研究^[24]发现,低剂量 X 射线照射后 6 h 和 24 h,小鼠肝、肾、脑和血液中还原型 GSH 和总 GSH 水平升高,肝、肾和脑中脂质过氧化物减少。过氧化氢酶(catalase, CAT)和谷胱甘肽 s-转移酶(glutathione S-transferase, GST)活性增加。此外,低剂量 X 射线照射导致总白细胞、淋巴细胞等增加,中性粒

细胞和单核细胞减少。表明低剂量 X 射线照射可以刺激内源性抗氧化防御机制,同时也增强免疫功能。

2.4 低剂量辐射抗肿瘤作用 虽然很多研究证实低剂量辐射可增强正常细胞的增殖能力,但是这种刺激作用能否在肿瘤细胞中重现引起了人们的关注。Li-an 等^[25]通过对比正常细胞和肿瘤细胞接受低剂量照射后的细胞增殖发现,低剂量辐射可促进正常细胞的增殖,而对肿瘤细胞的增殖没有影响。Kaushik 等^[26]研究发现,乳腺癌细胞接受低剂量辐射后,细胞中 JAK/STAT3 信号传导受到抑制,从而阻断了乳腺癌细胞的自我更新特征(self-renewal traits, CSCs),降低了乳腺癌细胞的侵袭性。另一研究表明,人前列腺癌细胞系 PC-3 接受 50 mGy、75 mGy 和 100 mGy 的 LDR 照射后,与未照射组相比 S 期和 G2/M 期周期阻滞增多,增殖减少^[20]。这些研究表明了临床放疗中,应用低剂量辐射保护正常组织免受辐射损伤而不降低肿瘤放疗疗效方面有一定应用潜力。

3 低剂量辐射诱导的适应性反应

1984 年, Olivieri 等^[27]最先提出适应性反应(adaptive response, AR),并将其定义为细胞预先暴露于低剂量辐射后,可以诱导细胞对随后高剂量辐射效应的抵抗。随后,国内外学者通过不同实验方法对低剂量辐射诱导的适应性反应进行了大量研究。全身照射和体外照射均可诱导适应性反应,且适应性反应的出现存在剂量率效应、时间效应和剂量效应。随着研究的深入,有些学者通过体内和体外实验发现可以在正常细胞中诱导适应性反应,而在肿瘤细胞中不能诱导适应性反应^[28]。这也为提高临床肿瘤放疗疗效,保护正常组织免受伤害提供了理论依据。

低剂量辐射诱导适应性反应的机制包括激活抗氧化功能、DNA 损伤修复、细胞信号传导以及改变代谢途径等^[29]。

3.1 低剂量辐射诱导的适应性反应可以激活抗自由基和抗氧化系统 低剂量辐射可以诱导产生氧化活性很强的自由基。抗自由基和抗氧化系统是防止氧化损伤的重要系统,其在低剂量辐射诱导的适应性反应中扮演着重要的角色。Sisakht 等^[30]通过分析证明,在辐射暴露的细胞中,氧化应激诱导各种与适应性反应相关的分子适配器。氧化应激通过线粒体膜电位去极化和激活 caspase 凋亡级联来激活凋亡途径。通过改变 DNA 结构减弱 DNA 修复机制,促进遗传不稳定性等。此外, Grdina 等^[31]通过体内和体外实

验,也发现 SOD2 在低剂量辐射诱导的适应性反应中发挥着重要作用。核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)是一个和抗氧化反应元件有关的转录因子,在维持细胞的氧化还原中发挥重要作用。据报道^[32],预先给予人外周血单核细胞 100 mGy 低剂量照射,4 h 后再给予 2 Gy 高剂量照射,细胞增殖活性强于直接给予 2 Gy 照射组。预先给予低剂量照射的细胞中活性氧水平降低,抗氧化酶如 CAT、SOD2、GPX 等水平升高。并且低剂量预照射组细胞中 NFκB 和 Nrf2 结合增加,从而减少细胞所受的氧化损伤。

3.2 低剂量辐射诱导适应性反应与 DNA 损伤修复有关 辐射可以引起 DNA 损伤,包括单链断裂、双链断裂和碱基损伤,其中最主要的是双链断裂(double strand break, DSB)^[33]。机体主要通过非同源末端连接(non-homologous end joining, NHEJ)和同源重组(homologous recombination, HR)的途径对损伤的 DNA 进行修复。低剂量辐射诱导的适应性反应通过激活与 DNA 损伤修复相关的基因,从而能够及时修复随后高剂量辐射产生的 DNA 损伤。Shelke 和 Das^[34]研究发现,外周血单核细胞预先给予 0.1 Gy 的低剂量照射,4 h 后给予 2 Gy 的高剂量照射,其 DNA 损伤水平明显少于直接给予 2 Gy 高剂量照射的细胞。且联合照射组 NHEJ 相关基因如 Ku70、Ku80、DNA-PKcs 和 XRCC4 等基因蛋白水平表达明显高于 2 Gy 照射组。Nakajima 等^[35]通过检测细胞照射后修复效率发现,LDR 预照射促进了 DNA 双链断裂末端切除,促进了 HR 修复途径的激活。

3.3 低剂量辐射诱导适应性反应的细胞信号传导机制 细胞信号传递系统在低剂量辐射诱导的适应性反应中有着重要作用。机体受到低剂量辐射后,细胞信号传递系统被激活,促进与辐射耐受有关的基因和基因产物的生成,引起基因表达或关闭,最终对随后高剂量辐射产生抵抗。丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)是信号从细胞表面传导到细胞核内部的重要传递者。研究发现,低剂量辐射可以在 BALB/c 小鼠体内诱导适应性反应,这种适应性反应与低剂量辐射在小鼠脾淋巴细胞中诱导的 MAPK 信号通路的过度激活有关^[36]。蛋白激酶 C(protein kinase, PKC)是细胞信号转导通路中的一个关键酶,PKC 介导的细胞信号通路在低剂量辐射诱导的适应性反应中具有重要作用。低剂量辐射可以激活 PKC 活性,PKC 活化后可以调控一些基因的

表达,抑制 PKC 可以阻断适应性反应的发生,而适量的 PKC 激活物可以加强细胞的辐射抗性^[37-38]。

3.4 低剂量辐射诱导的适应性反应改变代谢途径 研究报道,代谢途径(包括氧化磷酸化和有氧糖降解)与细胞的辐射敏感性有关。Lall 等^[39]研究发现,在缺氧条件下,人淋巴细胞给予 0.1 Gy 的低剂量 X 射线照射后再给予 4 Gy 的高剂量照射,其 DNA 损伤和细胞凋亡明显少于直接给予 4 Gy 照射组。低剂量照射后缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)表达升高,葡萄糖消耗增加,乳酸盐分泌增加,且糖降解酶和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose 6-phosphate dehydrogenase, G6PD) mRNA 和蛋白水平表达增加,同时三羧酸循环酶 mRNA 和蛋白水平表达减少。并且以上实验结果在动物实验中得到了验证。低剂量辐射诱导了从氧化磷酸化到有氧糖降解的代谢转变,最终导致细胞和动物抗辐射能力增强。这种代谢转变依赖于 HIF-1,它是由低剂量辐射诱导的,将代谢途径和细胞辐射剂量反应联系起来。

4 低剂量辐射超敏感性

低剂量辐射超敏感性(low dose hyper-radiosensitivity, HRS)是细胞很低剂量照射较敏感而对其后剂量区域敏感性下降的现象^[40]。目前对于 HRS 的机制研究主要从 G₂ 周期检测点、细胞凋亡以及 DNA 损伤修复 3 个方面进行。

4.1 G₂ 周期检测点与 HRS 辐射可导致 DNA 损伤,在细胞增殖周期中存在细胞周期检测点,让受损细胞在对应检测点进行 DNA 损伤修复,防止 DNA 损伤的细胞进入下一周期。G₂/M 期检测点主要是让受损 DNA 在进入 S 期或 M 期之前有充足的时间进行修复。Xue 等^[41]将人肝癌细胞 HepG2 细胞暴露于不同剂量 γ 射线(0~4 Gy),在随后的时间点进行检测,发现低剂量 γ 射线(< 0.3 Gy),可诱导 HepG2 细胞产生 HRS;细胞周期检测发现,0.05 Gy 照射的细胞周期分布与对照组相比无明显差异,而暴露于 0.3 Gy、0.5 Gy 以及 2.0 Gy 照射的细胞 G₂/M 期增多。Krueger 等^[42]研究证实,出现 HRS 现象的细胞在低剂量辐射(< 0.3 Gy)后 G₂ 期检测点未被激活,受损的 DNA 没有得到修复,导致细胞增殖减少,未出现 HRS 现象的细胞在整个 0~2 Gy 照射剂量范围内表现出 G₂ 期细胞周期阻滞,受损 DNA 得到修复,细胞存活比例增加。上述研究证明,细胞 G₂ 周期检测点在 HRS 中起到重要作用。

4.2 细胞凋亡与 HRS 许多研究已经证明,在低剂量辐射下,细胞凋亡是细胞死亡的主要形式,一些基因,如 p53、Caspase3 以及 Bcl2 等表现出了明显的变化。Krueger 等^[43]研究发现,T98G 细胞和 MR4 细胞在低剂量照射时出现 HRS 现象,并且 T98G 细胞和 MR4 细胞在 HRS 剂量范围内凋亡显著增加,随着剂量的增加,凋亡逐渐恢复到基础水平。2 种细胞凋亡的增加与 p53 相关的 Caspase3 的激活有关。另一研究^[44]发现,A549 细胞、T98G 细胞和 MCF-7 细胞给予 0~2 Gy 照射,A549 细胞和 T98G 细胞在剂量小于 0.5 Gy 时显出明显的 HRS,而 MCF-7 细胞则未出现 HRS 现象。随后作者检测凋亡情况,A549 细胞和 T98G 细胞在照射剂量 < 0.5 Gy 时凋亡明显增加,MCF-7 细胞凋亡无明显变化。用 p53 抑制剂处理 A549 细胞和 T98G 细胞后,2 种细胞的 HRS 现象均消失。以上研究证明,HRS 的发生与 p53 通路相关的凋亡有关。

4.3 HRS 与 DNA 损伤修复 辐射导致的 DNA 损伤有多种形式,其中最主要的是 DSB。机体具有多种 DNA 损伤修复途径,已知在哺乳动物中以 NHEJ 途径为主。DNA 依赖蛋白激酶(DNA-dependent protein kinase, DNA-PKs)是 NHEJ 途径中一个重要参与者。一项研究^[45]对 10 种人癌细胞系进行了 HRS 研究,在低剂量照射(0.2 Gy)后,有 6 种细胞出现 HRS 现象,并且在 6 种出现 HRS 现象的细胞中,低剂量照射后,DNA-PKs 活性显著降低,未出现 HRS 现象的 4 种细胞中 DNA-PK 活性增加。提示 HRS 与细胞中 DNA-PKs 的表达息息相关。此外,A549 细胞接受 0.05~2 Gy 剂量范围的照射,在照射剂量 < 0.3 Gy 时,A549 细胞存活率显著降低,出现 HRS 现象。并且 0.2 Gy 照射后 1~6 h DNA 损伤修复效率降低,0.5 Gy 和 1 Gy 照射后 DNA 损伤修复效率升高。表明 DNA 损伤修复在低剂量辐射诱导 A549 细胞的 HRS 中扮演着重要角色^[46]。

5 结语和展望

在现代医学中,放射治疗是常规的肿瘤治疗手段。然而,肿瘤的放射治疗应用的都是高剂量电离辐射,尚未见到低剂量电离辐射在肿瘤治疗方面的应用。尽管先前的研究已证明低剂量辐射诱导的生物效应不同于高剂量辐射,低剂量辐射可诱导对机体有益的效应,如兴奋效应、适应性反应及超敏感性等,但是目前关于低剂量辐射生物效应的研究仍然存在许

多争议,究其原因可能是对于低剂量辐射的研究不像高剂量辐射一样深入,其机制仍不明确,尚无法给出准确定论。

随着低剂量辐射生物效应研究的深入,越来越多的证据证明低剂量辐射存在一定的临床应用潜力。低剂量辐射不仅可以诱导对高剂量辐射的适应性反应,还可以诱导某些化疗药物的交叉适应性反应^[47]。这对于提高放、化疗疗效,保护正常组织免受辐射损伤至关重要。此外,近期一项研究发现,低剂量辐射通过调节纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)表达,降低非小细胞肺癌的辐射抗性^[48]。

综上所述,低剂量辐射生物效应的研究提示低剂量辐射在肿瘤治疗方面存在潜力。希望有更多的研究来深入探讨低剂量辐射生物效应机制,进而为低剂量辐射在临床肿瘤放疗中的应用提供更可靠的理论依据,并为提高临床肿瘤放、化疗疗效提供新的思路。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,排名无争议。文章不涉及任何利益冲突

作者贡献声明 魏新锋设计文章思路,起草文章,负责文章全部撰写,修订论文;王蕊查找资料,采集数据与统计分析;衣峻萱查找资料,整理文献;王铭蔚查找资料;金顺子提出研究方向,负责对论文全面指导,包括对文章的知识性内容作批评性审阅,审核和修订论文,提供研究经费

参考文献

- [1] Kabilan U, Graber TE, Alain T, et al. Ionizing radiation and translation control: a link to radiation hormesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (18) : E6650. DOI: [10.3390/ijms21186650](https://doi.org/10.3390/ijms21186650).
- [2] Nishad S, Chauhan PK, Sowdhamini R, et al. Chronic exposure of humans to high level natural background radiation leads to robust expression of protective stress response proteins[J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1) : 1777. DOI: [10.1038/s41598-020-80405-y](https://doi.org/10.1038/s41598-020-80405-y).
- [3] Yang XJ, Ma LL, Ye ZJ, et al. Radiation-induced bystander effects may contribute to radiation-induced cognitive impairment[J]. *Int J Radiat Biol*, 2021, 97 (3) : 329-340. DOI: [10.1080/09553002.2021.1864498](https://doi.org/10.1080/09553002.2021.1864498).
- [4] Hu BR, Wu LJ, Han W, et al. The time and spatial effects of bystander response in mammalian cells induced by low dose radiation[J]. *Carcinogenesis*, 2006, 27 (2) : 245-251. DOI: [10.1093/carcin/bgi224](https://doi.org/10.1093/carcin/bgi224).
- [5] Jia R, Chen YX, Jia C, et al. Suppression of innate immune signaling molecule, MAVS, reduces radiation-induced bystander effect[J]. *Int J Radiat Biol*, 2021, 97 (1) : 102-110. DOI: [10.1080/09553002.2020.1807642](https://doi.org/10.1080/09553002.2020.1807642).
- [6] Feghhi M, Rezaie J, Mostafanezhad K, et al. Bystander effects induced by electron beam-irradiated MCF-7 cells: a potential mechanism of therapy resistance[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2021, 187 (3) : 657-671. DOI: [10.1007/s10549-021-06250-3](https://doi.org/10.1007/s10549-021-06250-3).
- [7] Szatmári T, Kis D, Bogdándi EN, et al. Extracellular vesicles mediate radiation-induced systemic bystander signals in the bone marrow and spleen[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 347. DOI: [10.3389/fimmu.2017.00347](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00347).
- [8] Tudor M, Gilbert A, Lepleux C, et al. A proteomic study suggests stress granules as new potential actors in radiation-induced bystander effects[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (15) : 7957. DOI: [10.3390/ijms22157957](https://doi.org/10.3390/ijms22157957).
- [9] Csaba G. Hormesis and immunity: a review[J]. *Acta Microbiol Immunol Hung*, 2019, 66 (2) : 155-168. DOI: [10.1556/030.65.2018.036](https://doi.org/10.1556/030.65.2018.036).
- [10] Lumniczky K, Impens N, Armengol G, et al. Low dose ionizing radiation effects on the immune system[J]. *Environ Int*, 2021, 149: 106212. DOI: [10.1016/j.envint.2020.106212](https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106212).
- [11] Wen CJ, Su SB, Tang Y, et al. *IL-2* and *IL-2R* gene polymorphisms and immune function in people residing in areas with high background radiation, Yangjiang, China[J]. *Int J Radiat Biol*, 2020, 96 (11) : 1466-1472. DOI: [10.1080/09553002.2020.1820607](https://doi.org/10.1080/09553002.2020.1820607).
- [12] Yang GZ, Kong QY, Wang GJ, et al. Low-dose ionizing radiation induces direct activation of natural killer cells and provides a novel approach for adoptive cellular immunotherapy[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2014, 29 (10) : 428-434. DOI: [10.1089/cbr.2014.1702](https://doi.org/10.1089/cbr.2014.1702).
- [13] Cheda A, Wrembel-Wargocka J, Lisiak E, et al. Single low doses of X rays inhibit the development of experimental tumor metastases and trigger the activities of NK cells in mice[J]. *Radiat Res*, 2004, 161 (3) : 335-340. DOI: [10.1667/rr3123](https://doi.org/10.1667/rr3123).
- [14] Ibuki Y, Goto R. Contribution of inflammatory cytokine release to activation of resident peritoneal macrophages after *in vivo* low-dose gamma-irradiation[J]. *J Radiat Res*, 1999, 40 (3) : 253-262. DOI: [10.1269/jrr.40.253](https://doi.org/10.1269/jrr.40.253).
- [15] Klug F, Prakash H, Huber PE, et al. Low-dose irradiation programs macrophage differentiation to an iNOS⁺/M1 phenotype that orchestrates effective T cell immunotherapy[J]. *Cancer Cell*, 2013, 24 (5) : 589-602. DOI: [10.1016/j.ccr.2013.09.014](https://doi.org/10.1016/j.ccr.2013.09.014).
- [16] Khan AUH, Blimkie M, Yang DS, et al. Effects of chronic low-dose internal radiation on immune-stimulatory responses in mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (14) : 7303. DOI: [10.3390/ijms22147303](https://doi.org/10.3390/ijms22147303).
- [17] Cho W, Kim ES, Kang CM, et al. Low-dose ionizing γ -radiation promotes proliferation of human mesenchymal stem cells and maintains their stem cell characteristics[J]. *Tissue Eng Regen Med*, 2017, 14 (4) : 421-432. DOI: [10.1007/s13770-017-0045-2](https://doi.org/10.1007/s13770-017-0045-2).
- [18] Yang L, Liu ZL, Chen C, et al. Low-dose radiation modulates human mesenchymal stem cell proliferation through regulating

- CDK and Rb[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9 (4) : 1914-1921.
- [19] Wei LC, Ding YX, Liu YH, et al. Low-dose radiation stimulates Wnt/ β -catenin signaling, neural stem cell proliferation and neurogenesis of the mouse *Hippocampus in vitro* and *in vivo*[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2012, 9 (3) : 278-289. DOI: [10.2174/156720512800107627](https://doi.org/10.2174/156720512800107627).
- [20] Li SJ, Liang XY, Li HJ, et al. Low-dose irradiation inhibits proliferation of the p53null type human prostate cancer cells through the ATM/p21 pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41 (1) : 548-554. DOI: [10.3892/ijmm.2017.3237](https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.3237).
- [21] Yamaoka K, Kojima S, Takahashi M, et al. Change of glutathione peroxidase synthesis along with that of superoxide dismutase synthesis in mice spleens after low-dose X-ray irradiation[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1998, 1381 (2) : 265-270. DOI: [10.1016/s0304-4165\(98\)00021-x](https://doi.org/10.1016/s0304-4165(98)00021-x).
- [22] Kojima S, Matsuki O, Nomura T, et al. Elevation of antioxidant potency in the brain of mice by low-dose γ -ray irradiation and its effect on 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced brain damage[J]. *Free Radic Biol Med*, 1999, 26 (3/4) : 388-395. DOI: [10.1016/S0891-5849\(98\)00200-7](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(98)00200-7).
- [23] Lee EK, Kim JA, Kim JS, et al. Activation of de novo GSH synthesis pathway in mouse spleen after long term low-dose γ -ray irradiation[J]. *Free Radic Res*, 2013, 47 (2) : 89-94. DOI: [10.3109/10715762.2012.747678](https://doi.org/10.3109/10715762.2012.747678).
- [24] Sharma S, Singla N, Chadha VD, et al. A concept of radiation hormesis: stimulation of antioxidant machinery in rats by low dose ionizing radiation[J]. *Hell J Nucl Med*, 2019, 22 (1) : 43-48. DOI: [10.1967/s002449910958](https://doi.org/10.1967/s002449910958).
- [25] Liang XY, Gu JL, Yu DH, et al. Low-dose radiation induces cell proliferation in human embryonic lung fibroblasts but not in lung cancer cells: importance of ERK1/2 and AKT signaling pathways[J]. *Dose Response*, 2016, 14(1): 1559325815622174. DOI: [10.1177/1559325815622174](https://doi.org/10.1177/1559325815622174).
- [26] Kaushik N, Kim MJ, Kim RK, et al. Low-dose radiation decreases tumor progression via the inhibition of the JAK1/STAT3 signaling axis in breast cancer cell lines[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 43361. DOI: [10.1038/srep43361](https://doi.org/10.1038/srep43361).
- [27] Olivieri G, Bodycote J, Wolff S. Adaptive response of human lymphocytes to low concentrations of radioactive thymidine[J]. *Science*, 1984, 223 (4636) : 594-597. DOI: [10.1126/science.6695170](https://doi.org/10.1126/science.6695170).
- [28] Zhao X, Cui JW, Hu JH, et al. Effects of low-dose radiation on adaptive response in colon cancer stem cells[J]. *Clin Transl Oncol*, 2017, 19 (7) : 907-914. DOI: [10.1007/s12094-017-1624-3](https://doi.org/10.1007/s12094-017-1624-3).
- [29] Yang GZ, Li W, Jiang HY, et al. Low-dose radiation may be a novel approach to enhance the effectiveness of cancer therapeutics[J]. *Int J Cancer*, 2016, 139 (10) : 2157-2168. DOI: [10.1002/ijc.30235](https://doi.org/10.1002/ijc.30235).
- [30] Sisakht M, Darabian M, Mahmoodzadeh A, et al. The role of radiation induced oxidative stress as a regulator of radio-adaptive responses[J]. *Int J Radiat Biol*, 2020, 96 (5) : 561-576. DOI: [10.1080/09553002.2020.1721597](https://doi.org/10.1080/09553002.2020.1721597).
- [31] Grdina DJ, Murley JS, Miller RC, et al. A manganese superoxide dismutase (SOD2)-mediated adaptive response[J]. *Radiat Res*, 2013, 179 (2) : 115-124. DOI: [10.1667/RR3126.2](https://doi.org/10.1667/RR3126.2).
- [32] Paraswani N, Thoh M, Bhilwade HN, et al. Early antioxidant responses via the concerted activation of NF- κ B and Nrf2 characterize the gamma-radiation-induced adaptive response in quiescent human peripheral blood mononuclear cells[J]. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*, 2018, 831: 50-61. DOI: [10.1016/j.mrgentox.2018.04.007](https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2018.04.007).
- [33] Nickoloff JA, Sharma N, Allen CP, et al. Roles of homologous recombination in response to ionizing radiation-induced DNA damage[J]. *Int J Radiat Biol*, 2021: 1-12. DOI: [10.1080/09553002.2021.1956001](https://doi.org/10.1080/09553002.2021.1956001).
- [34] Shelke S, Das B. Dose response and adaptive response of non-homologous end joining repair genes and proteins in resting human peripheral blood mononuclear cells exposed to γ radiation[J]. *Mutagenesis*, 2015, 30 (3) : 365-379. DOI: [10.1093/mutage/geu081](https://doi.org/10.1093/mutage/geu081).
- [35] Nakajima NI, Hagiwara Y, Oike T, et al. Pre-exposure to ionizing radiation stimulates DNA double strand break end resection, promoting the use of homologous recombination repair[J]. *PLoS One*, 2015, 10 (3) : e0122582. DOI: [10.1371/journal.pone.0122582](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122582).
- [36] Premkumar K, Shankar BS. Involvement of MAPK signalling in radioadaptive response in BALB/c mice exposed to low dose ionizing radiation[J]. *Int J Radiat Biol*, 2016, 92 (5) : 249-262. DOI: [10.3109/09553002.2016.1146829](https://doi.org/10.3109/09553002.2016.1146829).
- [37] Shimizu T, Kato T Jr, Tachibana A, et al. Coordinated regulation of radioadaptive response by protein kinase C and p38 mitogen-activated protein kinase[J]. *Exp Cell Res*, 1999, 251 (2) : 424-432. DOI: [10.1006/excr.1999.4582](https://doi.org/10.1006/excr.1999.4582).
- [38] Rigaud O, Moustacchi E. Radioadaptation for gene mutation and the possible molecular mechanisms of the adaptive response[J]. *Mutat Res*, 1996, 358 (2) : 127-134. DOI: [10.1016/s0027-5107\(96\)00113-3](https://doi.org/10.1016/s0027-5107(96)00113-3).
- [39] Lall R, Ganapathy S, Yang M, et al. Low-dose radiation exposure induces a HIF-1-mediated adaptive and protective metabolic response[J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21 (5) : 836-844. DOI: [10.1038/cdd.2014.24](https://doi.org/10.1038/cdd.2014.24).
- [40] Wang Q, Chen YY, Chang HY, et al. The role and mechanism of ATM-mediated autophagy in the transition from hyper-radiosensitivity to induced radioresistance in lung cancer under low-dose radiation[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 650819. DOI: [10.3389/fcell.2021.650819](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.650819).

- [15] Uwineza A, Kalligeraki AA, Hamada N, et al. Cataractogenic load - A concept to study the contribution of ionizing radiation to accelerated aging in the eye lens[J]. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 2019, 779: 68-81. DOI: [10.1016/j.mrrev.2019.02.004](https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2019.02.004).
- [16] Hamada N, Fujimichi Y. Role of carcinogenesis related mechanisms in cataractogenesis and its implications for ionizing radiation cataractogenesis[J]. *Cancer Lett*, 2015, 368 (2) : 262-274. DOI: [10.1016/j.canlet.2015.02.017](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.02.017).
- [17] Wiley LA, Rajagopal R, Dattilo LK, et al. The tumor suppressor gene Trp53 protects the mouse lens against posterior subcapsular cataracts and the BMP receptor Acvr1 Acts as a tumor suppressor in the lens[J]. *Dis Model Mech*, 2011, 4 (4) : 484-495. DOI: [10.1242/dmm.006593](https://doi.org/10.1242/dmm.006593).
- [18] Shiels A, Hejtmancik JF. Molecular genetics of cataract[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2015, 134: 203-218. DOI: [10.1016/bs.pmbts.2015.05.004](https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.05.004).
- [19] Yang M, Zhang J, Su S, et al. Allelic interaction effects of DNA damage and repair genes on the predisposition to age-related cataract[J]. *PLoS One*, 2018, 13 (4) : e0184478. DOI: [10.1371/journal.pone.0184478](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184478).
- [20] Sireesha R, Laxmi SGB, Mamata M, et al. Total activity of glutathione-S-transferase (GST) and polymorphisms of GSTM1 and GSTT1 genes conferring risk for the development of age related cataracts[J]. *Exp Eye Res*, 2012, 98: 67-74. DOI: [10.1016/j.exer.2012.03.002](https://doi.org/10.1016/j.exer.2012.03.002).
- [21] De Stefano I, Tanno B, Giardullo P, et al. The patched 1 tumor-suppressor gene protects the mouse lens from spontaneous and radiation-induced cataract[J]. *Am J Pathol*, 2015, 185 (1) : 85-95. DOI: [10.1016/j.ajpath.2014.09.019](https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.09.019).
- [22] Worgul BV, Smilenov L, Brenner DJ, et al. Atm heterozygous mice are more sensitive to radiation-induced cataracts than are their wild-type counterparts[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99 (15) : 9836-9839. DOI: [10.1073/pnas.162349699](https://doi.org/10.1073/pnas.162349699).
- [23] Kleiman NJ, David J, Elliston CD, et al. Mrad9 and atm haploinsufficiency enhance spontaneous and X-ray-induced cataractogenesis in mice[J]. *Radiat Res*, 2007, 168 (5) : 567-573. DOI: [10.1667/rr1122.1](https://doi.org/10.1667/rr1122.1).
- [24] Su Y, Wang Y, Yoshinaga S, et al. Lens opacity prevalence among the residents in high natural background radiation area in Yangjiang, China[J]. *J Radiat Res*, 2021, 62 (1) : 67-72. DOI: [10.1093/jrr/rraa073](https://doi.org/10.1093/jrr/rraa073).

(收稿日期:2021-09-23)

(上接第 118 页)

- [41] Xue J, Zong Y, Li PD, et al. Low-dose hyper-radiosensitivity in human hepatocellular HepG2 cells is associated with Cdc25C-mediated G2/M cell cycle checkpoint control[J]. *Int J Radiat Biol*, 2016, 92 (10) : 543-547. DOI: [10.1080/09553002.2016.1206235](https://doi.org/10.1080/09553002.2016.1206235).
- [42] Krueger SA, Collis SJ, Joiner MC, et al. Transition in survival from low-dose hyper-radiosensitivity to increased radioresistance is independent of activation of ATM Ser1981 activity[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 69 (4) : 1262-1271. DOI: [10.1016/j.ijrobp.2007.08.012](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.08.012).
- [43] Krueger SA, Joiner MC, Weinfeld M, et al. Role of apoptosis in low-dose hyper-radiosensitivity[J]. *Radiat Res*, 2007, 167 (3) : 260-267. DOI: [10.1667/RR0776.1](https://doi.org/10.1667/RR0776.1).
- [44] Enns L, Bogen KT, Wizniak J, et al. Low-dose radiation hypersensitivity is associated with p53-dependent apoptosis[J]. *Mol Cancer Res*, 2004, 2 (10) : 557-566. DOI: [10.1097/0000-8390-200410000-00019](https://doi.org/10.1097/0000-8390-200410000-00019).
- [45] Vaganay-Juéry S, Muller C, Marangoni E, et al. Decreased DNA-PK activity in human cancer cells exhibiting hypersensitivity to low-dose irradiation[J]. *Br J Cancer*, 2000, 83 (4) : 514-518. DOI: [10.1054/bjoc.2000.1258](https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1258).
- [46] Wu HG, Chen QT, Zhang Y, et al. The role of DNA damage repair and Chk2 protein in hyper-radiosensitivity of lung adenocarcinoma A549 cells[J]. *J Huazhong Univ Sci Tec*, 2012, 32 (5) : 750-754. DOI: [10.1007/s11596-012-1029-z](https://doi.org/10.1007/s11596-012-1029-z).
- [47] Jiang X, Hong YQ, Zhao D, et al. Low dose radiation prevents doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. *Oncotarget*, 2018, 9 (1) : 332-345. DOI: [10.18632/oncotarget.23013](https://doi.org/10.18632/oncotarget.23013).
- [48] Park G, Son B, Kang J, et al. LDR-induced miR-30a and miR-30b target the PAI-1 pathway to control adverse effects of NSCLC radiotherapy[J]. *Mol Ther*, 2019, 27 (2) : 342-354. DOI: [10.1016/j.ymthe.2018.10.015](https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.10.015).

(收稿日期:2021-08-21)