

- factor, and interleukin-3 in combination soon after irradiation prevents nonhuman primates from myelosuppression: long-term follow-up of hematopoiesis. *Blood*, 2004, 103(3): 878-885.
- 8 Streeter PR, Dudley LZ, Fleming WH. Activation of the G-CSF and Flt-3 receptors protects hematopoietic stem cells from lethal irradiation. *Exp Hematol*, 2003, 31(11): 1119-1125.
- 9 Hartong SC, Neelis KJ, Wagemaker G. Co-administration of Flt-3 ligand counteracts the actions of thrombopoietin in myelosuppressed rhesus monkeys. *Br J Haematol*, 2003, 121(2): 359-367.
- 10 Drygalski A, Xu G, Constantinescu D, et al. The frequency and proliferative potential of megakaryocytic colony-forming cells (Meg-CFC) in cord blood, cytokine-mobilized peripheral blood and bone marrow, and their correlation with total CFC numbers: implications for the quantitation of Meg-CFC to predict platelet engraftment following cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2000, 25(10): 1029-1034.
- 11 Chiba S, Saito A, Ogawa S, et al. Transplantation for accidental acute high-dose total body neutron- and gamma-radiation exposure. *Bone Marrow Transplant*, 2002, 29(11): 935-939.
- 12 Dainiak N, Waselenko JK, Armitage JO, et al. The hematologist and radiation casualties. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*, 2003, 473-496.
- 13 叶根耀. 核辐射事故的医学处理新进展. *国外医学·放射医学核医学分册*, 2003, 27(3): 123-128.
- 14 Chapel A, Bertho JM, Bensidhoum M, et al. Mesenchymal stem cells home to injured tissues when co-infused with hematopoietic cells to treat a radiation-induced multi-organ failure syndrome. *J Gene Med*, 2003, 5(12): 1028-1038.

(收稿日期: 2005-06-06)

·临床放射医学·

低剂量辐射与糖尿病

赵红光 蔡露 龚守良

【摘要】 低剂量辐射(LDR)诱导免疫兴奋效应及适应性反应的机制可能与LDR诱导的保护性蛋白和抗氧化物质有关,并在糖尿病(DM)及其他疾病中具有明显的治疗效果。主要综述LDR对DM发生发展及其并发症的作用和可能的机制,并讨论LDR应用于临床及DM并发症的前景。

【关键词】 剂量效应关系,辐射;糖尿病;兴奋效应;适应性反应

【中图分类号】 Q691.3,R587.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2006)01-0059-04

Low dose radiation and diabetes mellitus

ZHAO Hong-guang¹, CAI Lu², GONG Shou-liang¹

(1. Ministry of Health, Radiobiology Research Unit, School of Public Health, Jilin University, Changchun 130021, China; 2. Department of Medicine, University of Louisville School of Medicine, 511 South Floyd Street, Louisville, KY 40202, USA)

【Abstract】 Induction of hormesis and adaptive response by low-dose radiation (LDR) has been extensively indicated. Its mechanism may be related with the protective protein and antioxidants that LDR induced, which take effects on the diabetes mellitus (DM) and other diseases. This review will summarize available data with emphasis on three points: the preventive effect of LDR on the development of diabetes, the therapeutic effect of LDR on diabetic complications and possible mechanisms by which LDR prevents the development of diabetes and diabetic complications. Finally, the perspectives of LDR clinical, diabetes-related implication are discussed.

【Key words】 Dose-response relationship, radiation; Diabetes mellitus; Hormesis; Adaptive response

在过去的20年,国内外一些学者对低剂量辐射(low-dose radiation, LDR)诱导的兴奋效应进行了广泛的研究^[1,2]。LDR对细胞的兴奋效应可以阻止

体内和体外细胞发生基因突变、DNA损伤以及减轻随后的较大剂量辐射或化学毒物引起的损伤,即所谓的适应性反应。近来,Calabrese等^[3]将LDR诱导的辐射兴奋效应或适应性反应用于医疗或其他方面进行了系统的探讨。

氧化应激以产生过多的活性氧(reactive oxygen species, ROS)或活性氮(reactive nitrogen species,

基金项目:国家自然科学基金资助项目(39870312)

作者单位:1.130021 长春,吉林大学公共卫生学院卫生部放射生物学重点实验室(赵红光、龚守良);2.美国,路易斯维尔 KY40202,美国路易斯维尔大学(蔡露)

通讯作者:龚守良(E-mail: gongsl@163.com)

RNS)和降低抗氧化物或抗氧化物酶类水平为其特征。糖尿病(diabetes mellitus, DM)出现的高血糖、高血脂甚至感染,引起的次级氧化应激是产生大部分DM并发症的关键因素^[4]。因此,无论因外源性给予链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)或四氧嘧啶(alloxan, ALX),还是因产生细胞因子所致的ROS或RNS破坏胰岛 β 细胞,都可能是通过细胞凋亡或坏死机制引发的。

本文主要综述LDR对DM发生发展及其并发症的作用和可能的机制,并讨论LDR应用于临床及治疗DM并发症的前景。

1 LDR在DM发生发展中的作用

Takehara等^[5]首先发现LDR可显著抑制ALX诱导的DM空腹血糖的增加。在随后的实验中,LDR对DM的抑制作用进一步得到了证实,这些研究主要证实了以下特征:

(1)Takehara等^[5,6]证实,急性或慢性LDR均可抑制ALX诱导的大鼠DM及小鼠自发性非肥胖型DM(non-obese diabetes, NOD),用0.25, 0.5, 1.0和2.0 Gy γ 射线一次照射ALX诱发的DM,只有0.5 Gy照射的保护作用最为显著;在预防DM发生发展的实验中,一次或两次0.5 Gy γ 射线照射无显著性差异;然而,LDR与DM发病的时间间隔可能是决定其在DM发展中保护作用及其程度的重要因素,NOD小鼠在15周龄开始出现DM,其发生率为60%,而在12、13或14周龄用LDR照射,分别于3或7周后开始出现DM,且其发病率显著降低,第13周龄时照射尤为显著。

(2)Nakayama等^[7]发现,LDR可显著降低NOD小鼠的血糖水平,并升高血浆胰岛素水平,对胰腺 β 细胞具有保护作用:于13周龄照射,14周龄时发现其胰腺 β 细胞凋亡率显著低于未照射小鼠。此结果与其他的调查结果均证实,胰腺 β 细胞凋亡是引起NOD小鼠DM的主要原因。

(3)除发现LDR具有预防DM发生外,亦对DM高血糖具有治疗作用。Sakai等^[8]研究了长期LDR对C57BL/KsJ-db/db2型DM小鼠的治疗作用:这些小鼠在10周龄时因肥胖而形成以高胰岛素血症为特征的DM,所有小鼠在开始照射时尿糖均为强阳性,于10周龄时以0.7 mGy/h照射一组雌性小鼠,发现该组有3只分别于35, 52和80周龄尿糖水平降

低,未照射的12只小鼠尿糖无1只恢复。结果提示,LDR对DM有治疗作用。

2 LDR对DM并发症的作用

各种DM并发症的主要发病机制与DM产生过多ROS或RNS及破坏组织内抗氧化能力相关^[4]。LDR是否能预防和治疗各种DM并发症是一个非常有趣的问题。虽然尚无直接用LDR治疗DM并发症的实验研究,但已有许多应用低剂量非电离辐射,如激光和电磁场照射的实验研究。

电离辐射: Takahashi等^[6]和Sakai等^[8]研究发现,LDR不但降低了小鼠DM发病率,而且增加了1型和2型DM小鼠的存活率。例如,90周龄时,LDR使NOD小鼠的存活率达75%,而未照射组存活率仅为40%,与未照射组相比,LDR使NOD小鼠死亡时间延迟20~30周;慢性LDR实验发现,照射组和未照射组小鼠在30周龄时其存活率均为100%(这些动物在10周龄时发展成DM),但是在第120周时,前者存活率为33%,而后者为0。虽然这些数据并非DM并发症的直接参数,但仍说明LDR对DM并发症可能具有保护作用而提高其生存率。

非电离辐射: 随着对低强度激光照射(low-intensity laser, LIL)认识的逐步深入,近年来已被广泛应用于临床DM患者的治疗,尤其在治疗皮肤伤口愈合方面具有非常显著的作用。LIL可显著增强DM动物及人的伤口愈合能力、肌肉张力及全身和局部的微循环状态^[9-12]。虽然治疗过程中应用的是不同种类的激光,但是治疗效果主要与电磁辐射波长有关。例如,Reddy等^[9]发现,与Ga-As激光相比,He-Ne激光能更有效地增强STZ诱导的DM大鼠伤口愈合能力。

低能电磁场也可以用于治疗DM,Chebotařova等^[13]应用低能电磁场和可变磁场照射12例周围性神经病变的DM患者,通过神经肌电描技术发现两种照射均明显降低了患者的神经功能损伤及每日胰岛素的需要量,并显著增加了神经传导速度、肌肉复合动作电位(肌力)以及一些患者的外周血液循环量。

3 LDR预防和治疗DM的可能机制

3.1 LDR增强了内源性抗氧化活力

氧化应激在DM发生及其并发症中起着关键作

用, 抗氧化剂对 DM 发生及其并发症均有抑制作用。无论是 T 细胞介导的炎症性自身免疫反应, 还是 STZ 或 ALX 诱导的 DM, 其发生均因 ROS 或 RNS 形成增多、破坏 β 细胞所致。而且, 动物胰腺中抗氧化物浓度较低, 使其更易于受氧化应激损伤。有证据表明, 超氧化物歧化酶表达上调可使小鼠抵抗 DM 能力增强。硫氧还蛋白(thioredoxin, Trx)是一种具有氧化还原活性的蛋白质, 可保护细胞免受氧化应激损伤。与野生型小鼠相比, 胰岛特异表达 Trx 转基因小鼠, 表现出了非常低的自发的或 STZ 诱导的 DM 发生率^[14]。

Yamaoka 等^[15, 16]发现, LDR 可显著增加肝脏、脾脏、大脑和睾丸等组织中内源性抗氧化物的含量, 如超氧化物歧化酶、谷胱甘肽、谷胱甘肽过氧化物酶、谷胱甘肽还原酶、过氧化氢酶和 Trx 等, 这些抗氧化物进一步抑制了这些组织的氧化损伤, 例如 CCl₄ 诱导的肝损伤等。Takahashi 等^[6]研究发现, 0.5 Gy LDR 显著增加了非 DM 小鼠胰腺的超氧化物歧化酶活性, 显著抑制了 ALX 诱导的或自发性 DM 小鼠胰腺超氧化物歧化酶活力的降低, 并降低了 ALX 诱导的 DM 小鼠血浆和胰腺增高的脂质过氧化水平。这些结果表明, LDR 增强胰腺抗氧化能力是抑制 ALX 诱导的或自发的 DM 发生的主要机制之一。

DM 和高血压患者在含氡温泉疗养时血管舒张能力得到明显改善, DM 症状有所减轻。Yamaoka 等^[17]认为, 含氡温泉缓解患者高血糖及其并发症的机制是增强其抗氧化能力, 如超氧化物歧化酶和过氧化氢酶活性, 并抑制了脂质过氧化能力及机体中总胆固醇水平, 同时也增加了血浆胰岛素和葡萄糖-6 磷酸脱氢酶水平。该研究进一步支持了 LDR 可通过诱导抗氧化物的表达而抑制 DM 及其并发症。

3.2 LDR 调节免疫功能

1 型 DM 因 β 细胞受破坏而失去了生成胰岛素的能力。 β 细胞是发生自身免疫攻击的靶位之一, DM 患者的自身免疫细胞, 尤其是 T 细胞, 将 β 细胞上特异蛋白识别为外源性蛋白而除掉胰腺的 β 细胞。像其他自身免疫性疾病一样, 1 型 DM 也可因造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSC)缺陷而引起。HSC 能分化成免疫系统、血细胞和血小

板的成熟细胞。为使造血系统维持正常免疫功能而避免 1 型 DM 的发生, 骨髓移植是抑制组织自身免疫反应并逆转 NOD 小鼠自身免疫细胞引起损伤的有效措施^[18, 19]。已经证明, LDR 能刺激 HSC 增殖并促使其进入外周循环, 可能是 NOD 小鼠维持正常免疫功能而避免发生 DM 的机制之一^[20]。

Ina 等^[21]研究发现, LDR 可缓解严重的自身免疫性疾病, 长期低剂量率 γ 照射 (0.35 和 1.2 mGy/h) 能显著延长 Fas 基因剔除的 MRL-lpr/lpr 小鼠的寿命, LDR 对其免疫调控的作用主要表现为 CD8⁺ T 细胞显著增加, CD3⁺CD45R/B220⁺ 及 CD45R/B220⁺CD40⁺ T 细胞显著降低, 全身淋巴结病、脾肿大、蛋白尿, 肾脏及大脑症状显著改善。另一临床研究表明, 含氡温泉显著增强了患者淋巴细胞刀豆蛋白 A 诱导的丝裂原反应, 进而缓解了 DM 患者的高血糖及其并发症^[17]。因此, LDR 调节免疫系统功能可能是 LDR 抑制 1 型 DM 机制之一。

3.3 LIL 改善 DM 皮肤伤口愈合的多种可能机制

上面所讨论的机制主要是 LDR 抑制 DM 的可能机制。然而, 不排除 LIL 治疗 DM 伤口愈合可能也涉及了其中的机制, 因为 LIL 在某些方面起了相似的作用。LDR 诱导辐射兴奋效应或适应性反应的机制之一是少量 ROS 或 RNS 的生成。细胞受 LIL 照射亦可产生特定量的 ROS 或 RNS, 并诱导适应性反应, LIL 照射后的机体抗氧化能力增强即证明了这一点^[22]。

LIL 除增强机体抗氧化力外, 亦可通过刺激信号转导途径直接刺激细胞增殖和原胶原的合成。Byrnes 等^[10]发现, DM 大鼠受 LIL 照射后其伤口碱性成纤维细胞生长因子增加。LIL 增强 DM 伤口愈合的一个特殊机制可能是改善了全身和伤口区的微循环。例如, 与未照射相比, 受单次 LIL 照射的 DM 微血管病, 通过红外热显影术发现患者皮肤血液循环显著增加^[23]。

4 展望

辐射依其剂量不同对生物体作用具有不同的生物效应, 大剂量照射破坏组织细胞, 而低剂量照射不再像以前那样认为是绝对有害, 辐射兴奋效应及其适应性反应已得到了广泛的证实。然而, 关于辐射兴奋效应和适应性反应的重要性及致癌方面仍存

在一些争议。因此,在确定当前的线性无阈假说是否应该改变之前,还需要大量的流行病学调查及更详细精确的实验研究。

然而,临床应用 LDR 与基础研究不同,临床应用 LDR 的主要目的是治疗患者的多种疾病。众所周知,临床应用的各物没有一种是完全无毒的,因此,应该像评价其他药物一样评价 LDR 的临床作用。如果 LDR 真的能够在预防或治疗某些疾病(如 DM)中起到重要作用,就不应该忽略其在临床中应用的价值。

本文阐述了 LDR 在预防 DM 和治疗 DM 并发症中的可能意义。虽然 LDR 预防 DM 发生及治疗 DM 并发症的确切机制尚不清楚,但是有许多可能机制,如增加机体抗氧化物水平、免疫调控、刺激 HSC 并使其进入周围循环及改善全身及伤口区的微循环能力等。因此,仍需要进一步的实验证实此结论,使 LDR 在 DM 相关领域的实际应用获得突破性进展。

参 考 文 献

- Calabrese EJ. Hormesis: changing view of the dose-response, a personal account of the history and current status. *Mutat Res*, 2002, 511(3): 181-189.
- Calabrese EJ, Baldwin LA. Hormesis: the dose-response revolution. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2003, 43: 175-197.
- Calabrese EJ. Hormesis: a revolution in toxicology, risk assessment and medicine. *EMBO Rep*. 2004: S37-S40.
- Cai L, Kang YJ. Oxidative stress and diabetic cardiomyopathy: a brief review. *Cardiovasc Toxicol*, 2001, 1(3): 181-193.
- Takehara Y, Yamaoka K, Hiraki Y, et al. Protection against alloxan diabetes by low-dose ^{60}Co gamma irradiation before alloxan administration. *Physiol Chem Phys Med NMR*, 1995, 27(3): 149-159.
- Takahashi M, Kojima S, Yamaoka K, et al. Prevention of type I diabetes by low-dose gamma irradiation in NOD mice. *Radiat Res*, 2000, 154(6): 680-685.
- Nakayama M, Nagata M, Yasuda H, et al. Fas/Fas ligand interactions play an essential role in the initiation of murine autoimmune diabetes. *Diabetes*, 2002, 51(5): 1391-1397.
- Sakai K, Normura T, Ina Y. Enhancement of bio-protective functions by low-dose/dose-rate radiation. Abstracts of the 14th Pacific Basin Nuclear Conference, Honolulu: Hawaii, 2004. 364-367.
- Reddy GK. Comparison of the photostimulatory effects of visible He-Ne and infrared Ga-As lasers on healing impaired diabetic rat wounds. *Lasers Surg Med*, 2003, 33(5): 344-351.
- Byrnes KR, Barna L, Chenault VM, et al. Photobiomodulation improves cutaneous wound healing in an animal model of type II diabetes. *Photomed Laser Surg*, 2004, 22(4): 281-290.
- Kawalec JS, Hetherington VJ, Pfennigwerth TC, et al. Effect of a diode laser on wound healing by using diabetic and nondiabetic mice. *J Foot Ankle Surg*, 2004, 43(4): 214-220.
- Zinman LH, Ngo M, Ng ET, et al. Low-intensity laser therapy for painful symptoms of diabetic sensorimotor polyneuropathy: a controlled trial. *Diabetes Care*, 2004, 27(4): 921-924.
- Chebotařova LL, Chebotařov Hle. Use of low-power electromagnetic therapy in diabetic polyneuropathy. *Fiziol Zh*, 2003, 49(2): 85-90.
- Hotta M, Tashiro F, Ikegami H, et al. Pancreatic beta cell-specific expression of thioredoxin, an antioxidative and antiapoptotic protein, prevents autoimmune and streptozotocin-induced diabetes. *J Exp Med*, 1998, 188(8): 1445-1451.
- Yamaoka K, Kataoka T, Nomura T, et al. Inhibitory effects of prior low-dose X-ray irradiation on carbon tetrachloride-induced hepatopathy in acatalasemic mice. *J Radiat Res (Tokyo)*, 2004, 45(1): 89-95.
- Zhang H, Zheng RL, Wei ZQ, et al. Effects of pre-exposure of mouse testis with low-dose ^{60}Co gamma-rays on sperm shape abnormalities, lipid peroxidation and superoxide dismutase (SOD) activity induced by subsequent high-dose irradiation. *Int J Radiat Biol*, 1998, 73(2): 163-167.
- Yamaoka K, Mitsunobu F, Hanamoto K, et al. Biochemical comparison between radon effects and thermal effects on humans in radon hot spring therapy. *J Radiat Res (Tokyo)*, 2004, 45(1): 83-88.
- Chilton PM, Rezzoug F, Fugier-Vivier I, et al. Flt3-ligand treatment prevents diabetes in NOD mice. *Diabetes*, 2004, 53(8): 1995-2002.
- Nikolic B, Takeuchi Y, Leykin I, et al. Mixed hematopoietic chimerism allows cure of autoimmune diabetes through allogeneic tolerance and reversal of autoimmunity. *Diabetes*, 2004, 53(2): 376-383.
- Li W, Wang G, Cui J, et al. Low-dose radiation (LDR) induces hematopoietic hormesis: LDR-induced mobilization of hematopoietic progenitor cells into peripheral blood circulation. *Exp Hematol*, 2004, 32(11): 1088-1096.
- Ina Y, Sakai K. Prolongation of life span associated with immunological modification by chronic low-dose-rate irradiation in MRL-lpr/lpr mice. *Radiat Res*, 2004, 161(2): 168-173.
- Kao MJ, Sheen LY. Effects of infrared and low-power laser irradiation on cell viability, glutathione and glutathione-related enzyme activities in primary rat hepatocytes. *J Formosan Med Assoc*, 2003, 102(7): 486-491.
- Schindl A, Heinze G, Schindl M, et al. Systemic effects of low-intensity laser irradiation on skin microcirculation in patients with diabetic microangiopathy. *Microvasc Res*, 2002, 64(2): 240-246.

(收稿日期: 2005-08-09)