

5-甲氧基色胺- α -硫辛酸盐对 6.0 Gy 受照小鼠造血系统的辐射防护作用

李德冠 唐卫生 牟感恩 姜道利 田真源 孙召金 张曼 周则卫

300192 天津, 中国医学科学院放射医学研究所, 天津市放射医学与分子核医学重点实验室

通信作者: 周则卫, Email: zhouzewe@irm-cams.ac.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.01.004

【摘要】目的 探讨新化合物 5-甲氧基色胺- α -硫辛酸盐(MLA)对亚致死剂量受照小鼠造血系统损伤的辐射防护作用。**方法** 将 15 只 C57BL/6 小鼠完全随机分为对照组、照射组和照射+MLA 组。对照组接受假照射(0 Gy), 其余两组进行 6.0 Gy 全身 ^{137}Cs γ 射线照射。照射后 2 h 将照射+MLA 组小鼠按 10 mg/kg 灌胃给药, 持续给药 3 d。待照射后 30 d 处死小鼠, 取外周血和单侧骨髓细胞进行计数, 检测骨髓细胞克隆形成能力、造血细胞活性氧以及烟酰胺腺嘌呤二核苷酸氧化酶 4(NOX4)的表达。**结果** 与对照组比较, 照射组小鼠骨髓有核细胞计数、粒细胞-单核细胞集落生成数量(CFU-GM)均明显下降($t=9.304, 7.493$, 均 $P<0.05$); 骨髓细胞活性氧水平和 NOX4 表达显著升高($t=14.74, 53.12$, 均 $P<0.05$), 且差异有统计学意义。与照射组相比, 照射+MLA 组小鼠外周血 WBC、CFU-GM 显著升高($t=4.858, 3.947$, 均 $P<0.05$); 骨髓细胞活性氧水平和 NOX4 表达显著下降($t=11.21, 33.93$, 均 $P<0.05$), 且差异有统计学意义。**结论** MLA 对辐射引起的造血系统损伤有一定的防护作用。

【关键词】 辐射防护; 辐射损伤; 活性氧; NADPH 氧化酶 4; 5-甲氧基色胺- α -硫辛酸盐

基金项目: 国家自然科学基金(81372928, 81573094); 天津市自然科学基金重点项目(15JCZDJC35200, 15JCZDJC33400); 中国医学科学院放射医学研究所基金(1526)

Protective effects of 5-methoxytryptamine- α -lipoic acid salt on mice exposed to 6.0 Gy total body irradiation Li Deguan, Tang Weisheng, Mu Gan'en, Jiang Daoli, Tian Zhenyuan, Sun Zhaojin, Zhang Man, Zhou Zewei

Tianjin Key Laboratory of Radiation Medicine and Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Science, Tianjin 300192, China

Corresponding author: Zhou Zewei, Email: zhouzewe@irm-cams.ac.cn

【Abstract】 Objective To study the protective effects of 5-methoxytryptamine- α -lipoic acid salt (MLA), a new synthesized compound, on the hematopoietic system of mice exposed to sublethal dose of total body irradiation(TBI). **Methods** Fifteen C57BL/6 mice were randomly assigned into three groups: control, irradiation, and MLA+irradiation. The mice in the control group received sham TBI, whereas the mice in the other groups underwent exposure to 6.0 Gy ^{137}Cs γ -ray TBI. The mice in the MLA group were first administered with 10 mg/kg MLA after exposure to 6.0 Gy TBI for 2 h. The MLA was administered successively for 3 d. The peripheral blood and bone marrow nucleated cells(BMNCs) were then counted after the mice were exposed to TBI for 30 d. The CFU-GM ability, reactive oxygen species(ROS) levels, and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4(NOX4) expression in the hematopoietic cells were also detected. **Results** In contrast to those of the control group, the number of BMNCs and the number CFU-GM in the irradiated groups decreased significantly($t=9.304, 7.493$, both $P<0.05$), and the ROS levels and the NOX4 expression in the bone marrow cells of the irradiated groups increased ($t=14.74, 53.12$, both $P<0.05$). Compared with those of the irradiation group, the number of white blood cells and the number of BMNCs were elevated by MLA($t=4.858, 3.947$, both $P<0.05$). The ROS levels and NOX4 expression in the bone marrow cells were inhibited by MLA($t=11.21, 33.93$, both $P<0.05$). **Conclusion** MLA can protect mice from hematopoietic injury induced by irradiation.

【Key words】 Radiation protection; Radiation injuries; Reactive oxygen species; NADPH oxidase 4; 5-methoxytryptamine- α -lipoic acid salt

Fund programs: National Natural Science Foundation of China(81372928, 81573094); Natural Science Foundation of Tianjin(15JCZDJC35200, 15JCZDJC33400); The IRM-CAMS Research Fund(1526)

人体的造血系统和免疫系统对电离辐射极为敏感, 机体受到电离辐射会引起造血及免疫系统的损伤, 形成急性放射病。而随着核技术的发展和广泛应用, 人类受到辐射的概率也在不断增加^[1]。现批准临床应用的辐射防护药物仅氨磷汀一种, 且必须静脉注射, 应用存在很大限制。因此, 开展新的具有辐射防护功效的药物研究意义重大, 将为核技术的广泛应用提供安全保障。

本研究的前期实验是应用药物组合原理, 在褪黑素主要结构功能单位的氨基位置引入具有抗自由基、抗辐射及免疫活性功效的基因 α -硫辛酸, 得到新化合物 5-甲氧基色胺- α -硫辛酸盐 (5-methoxytryptamine- α -lipoic acid salt, MLA)。初步研究发现, MLA 对急性辐射损伤具有一定的防护作用^[2]。本研究进一步探讨 MLA 对小鼠受照后 30 d 的辐射防护效果及其作用机制。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

C57BL/6 纯系小鼠, 雄性, 体重 18~22 g, 由北京维通利华实验动物中心提供, 合格证号: SCXK(京)2014-0003。抗小鼠 Sca-1-PE(R-Phycoerythrin)、CD117(c-kit)-APC(Allophycocyanin)、biotin-CD5、CD4、CD8、CD45R/B220、Ly6G/Gr-1、CD11b、Ter-119 和 Percp(Peridinin chlorophyll protein)-streptavidin 抗体购自美国 ebioscience 公司。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸氧化酶 4(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX4)抗体购自中国 Proteintech 公司。2', 7'-二氯荧光素二乙酸酯购自上海碧云天生物技术有限公司。M3534 培养基购自加拿大 Stemcell 公司。乙二胺四乙酸三钾购自美国 Sigma 公司。¹³⁷Cs γ 射线照射源购自加拿大原子能有限公司, 剂量率为 1.0 Gy/min; 流式细胞仪 Accuri C6 购自美国 BD 公司; 全自动血液分析仪 MEK-7222k 购自日本光电工业株式会社; CKKX41 倒置显微镜购自日本 Olympus 公司。

1.2 实验动物分组

将 15 只 C57BL/6 雄性小鼠完全随机分为 3 组: 对照组、照射组和照射+MLA 组, 每组 5 只。其中对照组小鼠接受假照射(0 Gy); 照射组和照射+MLA 组进行 6.0 Gy 全身 ¹³⁷Cs γ 射线照射。照射后 2 h, 对照射+MLA 组小鼠按 10 mg/kg 灌胃给

药 MLA, 持续给药 3 d。待照射后 30 d 处死小鼠, 进行相关分析。

1.3 WBC 和骨髓有核细胞(bone marrow nucleated cells, BMNCs)计数

取外周血后用乙二胺四乙酸三钾溶液包被的抗凝管收集, PBS 冲洗单侧股骨细胞, 采用全自动血液分析仪进行检测。

1.4 集落形成能力测定

分离小鼠骨髓细胞, 计数后调整细胞浓度。取 0.2 mL 细胞悬液加入到 2 mL M3534 培养基中, 充分混匀, 用 5 mL 注射器连接 16# 平头注射器针头, 加入到 24 孔板中。培养 5 d 后进行观察计数。细胞数 ≥ 30 为阳性集落, 以每 10^5 个细胞形成的集落数分析结果。

1.5 造血细胞活性氧测定

分离小鼠骨髓细胞, 加入 biotin-CD5、CD4、CD8、CD45R/B220、Ly6G/Gr-1、CD11b 和 Ter-119 的混合抗体, 冰上孵育 30 min 后, 洗涤 1 次。加入 Percp-streptavidin、Sca-1-PE 和 CD117(c-kit)-APC 抗体, 冰上孵育 30 min, 随后加入 2', 7'-二氯荧光素二乙酸酯染料, 37°C 水浴孵育 30 min, 洗涤 1 次后上流式细胞仪进行检测。

1.6 造血细胞 NOX4 测定

分离小鼠骨髓细胞, 加入 biotin-CD5、CD4、CD8、CD45R/B220、Ly6G/Gr-1、CD11b 和 Ter-119 的混合抗体, 冰上孵育 30 min 后, 洗涤 1 次。加入 Percp-streptavidin、Sca-1-PE 和 CD117(c-kit)-APC 抗体, 冰上孵育 30 min 后将染色的细胞固定破膜隔夜。第 2 日分别加入 NOX4 一抗和二抗, 上流式细胞仪进行检测。

1.7 统计学分析

符合正态分布的计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 Excel 软件中非配对双边 *t* 检验的方法对组间数据进行比较, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 MLA 对 6.0 Gy 照射小鼠外周血 WBC 计数的影响

小鼠接受 6.0 Gy 照射后 30 d, 外周血 WBC 计数检测结果见表 1。与对照组相比, 照射组和照射+MLA 组小鼠的 WBC($t=10.68$ 、 8.45 , 均 $P < 0.05$)、RBC($t=6.437$ 、 5.819 , 均 $P < 0.05$)等计数结果均明显

表1 6.0 Gy 全身照射后 30 d 小鼠外周血计数(n=5)

Table 1 The peripheral blood counts of mice exposed to 6.0 Gy total body irradiation for 30 d(n=5)

组别	WBC/ ($\times 10^9/L$)	RBC/ ($\times 10^{12}/L$)	血红蛋白/(g/L)	红细胞比容/%	血小板/ ($\times 10^9/L$)
对照组	7.6 \pm 1.8	8.4 \pm 0.3	112.0 \pm 7.0	28.5 \pm 1.7	379.0 \pm 84.0
照射组	2.5 \pm 0.3	7.0 \pm 0.6	90.0 \pm 11.0	24.6 \pm 1.9	337.0 \pm 50.0
照射+ MLA 组	3.5 \pm 0.3	8.2 \pm 0.2	110.0 \pm 6.0	27.8 \pm 1.3	517.0 \pm 186.0

注：表中，MLA：5-甲氧基色胺- α -硫辛酸盐。

下降，差异具有统计学意义。与照射组比较，MLA 可显著提高受照小鼠 WBC 和 RBC 等计数结果($t=4.858$ 、 3.335 ，均 $P<0.05$)，差异具有统计学意义。

2.2 MLA 对 6.0 Gy 照射小鼠 BMNCs 计数及集落形成能力的影响

对小鼠单侧 BMNCs 计数及集落形成能力进行检测，结果见表 2。在小鼠接受 6.0 Gy 照射 30 d 后，与对照组相比，照射组 BMNCs 计数下降 36%，集落形成能力下降 58%，差异均具有统计学意义($t=9.304$ 、 7.493 ，均 $P<0.05$)。与照射组比较，在给予 MLA 处理后，BMNCs 计数和集落形成能力均有所增加，且差异具有统计学意义($t=5.629$ 、 3.947 ，均 $P<0.05$)。

表2 6.0 Gy 全身照射后 30 d 小鼠免疫器官指数的变化(n=5)

Table 2 The immune organs index changes of mice exposed to 6.0 Gy total body irradiation for 30 d(n=5)

组别	BMNCs/($\times 10^6$ /股骨)	CFU-GM/($\times 10^5$ 细胞)
对照组	24.4 \pm 3.0	251.0 \pm 57.0
照射组	15.7 \pm 0.9	109.0 \pm 21.0
照射+MLA 组	18.8 \pm 0.6	169.0 \pm 22.0

注：表中，MLA：5-甲氧基色胺- α -硫辛酸盐；BMNCs：骨髓有核细胞；CFU-GM：粒细胞-单核细胞集落生成数量。

2.3 MLA 对 6.0 Gy 照射小鼠造血细胞活性氧水平的作用

对小鼠造血细胞活性氧水平进行检测分析，结果见图 1。与对照组比较，照射组小鼠 BMNCs、造血祖细胞(hematopoietic progenitor cells, HPCs)和造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)中的活性氧水平均升高($t=14.74$ 、 41.77 、 20.04 ，均 $P<0.05$)。与照射组比较，给予 MLA 处理后，3 类细胞中的活性氧水平均出现显著下降，且差异具有统计学意义($t=11.21$ 、 26.80 、 4.968 ，均 $P<0.05$)。

2.4 MLA 对 6.0 Gy 照射小鼠造血细胞 NOX4 表达的作用

对小鼠造血细胞 NOX4 表达进行检测，结果见

图 2。与对照组比较，照射组小鼠 BMNCs、HPCs 和 HSCs 中的 NOX4 表达均升高，且差异有统计学意义($t=53.12$ 、 21.5 、 64.43 ，均 $P<0.05$)。与照射组比较，给予 MLA 处理后，3 类细胞中的 NOX4 表达均出现显著下降，且差异有统计学意义($t=33.93$ 、 13.83 、 12.93 ，均 $P<0.05$)。

3 讨论

辐射可引起机体不同的生理变化，包括 DNA 损伤和氧化应激反应，进而造成多器官的辐射损伤^[3]。而对辐射防护药物和辐射治疗药物的研发始终是放射医学研究的热点。褪黑素发现于 40 多年前，经过大量研究证实其可作为直接清除自由基和间接的抗氧化剂，对不同器官的辐射损伤具有防护和治疗作用^[4-5]。 α -硫辛酸是 1951 年从牛肝中分离的天然产品，被证实能够在脂肪相和水溶液中有效清除自由基，从而阻止细胞膜的脂质过氧化和蛋白损伤^[6-7]。本研究在两个化合物的基础上，经过药物组合原理合成新化合物 MLA。前期研究已经在建立的亚致死剂量 6.0 Gy 全身照射小鼠造血系统辐射损伤及防护评价模型基础上，明确了 MLA 对急性辐射损伤的防护效果。本研究进一步观察 MLA 对受照小鼠外周血的辐射防护作用，结果发现，MLA 可以有效地提高受照小鼠的外周血 WBC、RBC 等计数，表明 MLA 对造血系统有一定的防护作用。随后，对单侧 BMNCs 计数和骨髓细胞集落形成能力进行了观察，结果表明，MLA 同样可以缓解辐射损伤效应。该结果与对褪黑素和 α -硫辛酸的相关研究结果一致，但本研究发现 MLA 在 10 mg/kg 就有较好的辐射防护效果，其给药剂量显著低于褪黑素和 α -硫辛酸单独给药剂量^[5-7]。

因辐射损伤大部分都是通过形成活性氧而造成间接损伤，本研究观察了 MLA 对造血细胞中活性氧水平的影响。结果表明，MLA 不仅可以降低骨髓成熟细胞的活性氧水平，还能够有效降低 HPCs 和 HSCs 的活性氧水平，该结果与在受照后 9 d 的防护结果相一致，说明 MLA 可持续降低辐射引起的造血细胞活性氧升高^[2]。前期研究表明，NOX4 在造血细胞活性氧的生成过程中起着一定的

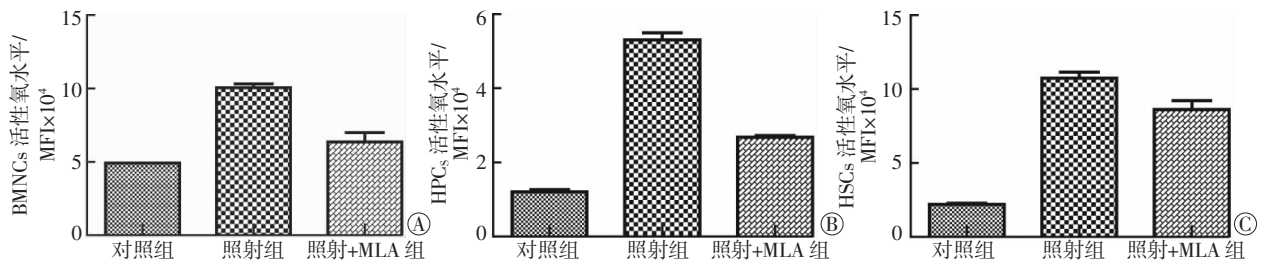


图1 MLA对6.0 Gy照射后30 d小鼠造血细胞活性氧水平的影响。图中, A: MLA对骨髓有核细胞活性氧的影响; B: MLA对造血祖细胞活性氧的影响; C: MLA对造血干细胞活性氧的影响。MLA: 5-甲氧基色胺- α -硫辛酸盐; BMNCs: 骨髓有核细胞; MFI: 平均荧光强度; HPCs: 造血祖细胞; HSCs: 造血干细胞。

Fig.1 The effects of 5-methoxytryptamine- α -lipoic acid salt on the ROS levels in the hematopoietic cells of mice exposed to 6.0 Gy total body irradiation for 30 d

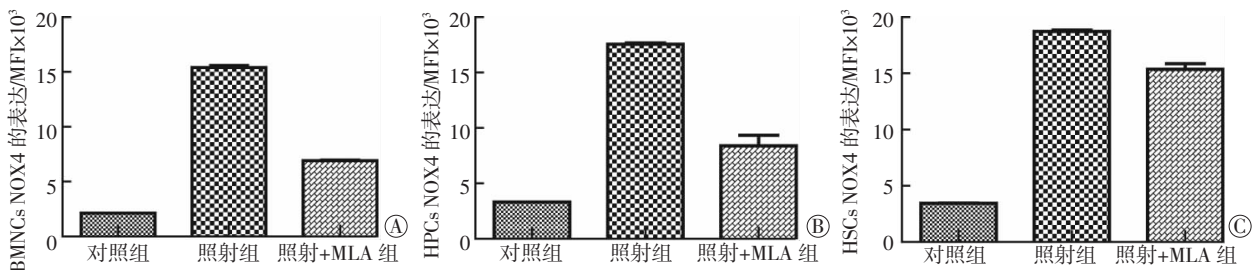


图2 MLA对6.0 Gy照射后30 d小鼠造血细胞NOX4表达的影响。图中, A: MLA对BMNCs NOX4表达的影响; B: MLA对HPCs NOX4表达的影响; C: MLA对HSCs NOX4表达的影响。MLA: 5-甲氧基色胺- α -硫辛酸盐; BMNCs: 骨髓有核细胞; NOX4: 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸氧化酶4; HPCs: 造血祖细胞; HSCs: 造血干细胞; MFI: 平均荧光强度。

Fig.2 The effects of MLA on the NOX4 expression in the hematopoietic cells of mice exposed to 6.0 Gy total body irradiation for 30 d

作用^[8]。NOX4的升高可引起造血细胞中活性氧的升高,因此本研究观察MLA对造血细胞中NOX4表达的影响,结果发现,MLA可显著降低受照小鼠造血细胞中NOX4的表达水平。

综上所述,本研究利用MLA对接受6.0 Gy全身照射小鼠进行治疗,结果发现MLA不仅能够提高受照小鼠外周血和单侧BMNCs,还能增加骨髓细胞的集落形成能力。进一步研究发现,MLA可能通过抑制造血细胞中NOX4的表达,降低活性氧的生成,从而对辐射损伤发挥治疗作用。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 李德冠负责数据统计、论文撰写和修改;牟感恩、姜道利负责数据统计、论文撰写;唐卫生、田真源、孙召金、张曼负责方法建立、现场试验;周则卫负责论文审阅。

参 考 文 献

[1] 赵洁,康肖梦,王华伟,等.循环系统辐射损伤的防治药物[J].国际放射医学核医学杂志,2014,38(6):421-426. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2014.06.017.

Zhao J, Kang XM, Wang HW, et al. The drugs for the prevention and treatment of radiation-induced circulatory damage[J]. *Inter J Radiat Med Nucl Med*, 2014, 38(6): 421-426.

[2] Li DG, Tian ZY, Tang WS, et al. The protective effects of 5-Methoxytryptamine- α -lipoic acid on ionizing Radiation-Induced hematopoietic injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(6): 935. DOI: 10.3390/ijms17060935.

[3] Tahamtan R, Monfared AS, Tahamtani YA, et al. Radioprotective effect of melatonin on radiation-induced lung injury and lipid peroxidation in rats[J]. *Cell J*, 2015, 17(1): 111-120.

[4] 曹婉婷,李浣洋,陈雪英,等.正常组织在放射治疗中并发的迟发性损伤[J].国际放射医学核医学杂志,2015,39(3):260-263. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114,2015.03.016.

Cao WT, Li HY, Chen XY, et al. Late effects of radiotherapy on normal tissue[J]. *Inter J Radiat Med Nucl Med*, 2015, 39(3): 260-263.

[5] Shirazi A, Mihandoost E, Mohseni MA, et al. Radio-protective effects of melatonin against irradiation-induced oxidative damage in rat peripheral blood[J]. *Phys Med*, 2013, 29(1): 65-74. DOI:10.1016/j.ejmp.2011.11.007.

[6] Jung JH, Jung J, Kim SK, et al. Alpha lipoic acid attenuates radiation-induced thyroid injury in rats[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9

负担,担心所受累积剂量当量反而升高。然而随着使用次数的增多,不断总结经验,摸索出一套新的连接流程后,时间大幅度缩小,与常规连接操作时相差无几。从实验组和对照组的累积剂量当量的比较分析中可以得出,操作者所受累积剂量当量并没有因为时间的延长而大幅增加,甚至超过无屏风的状态。上述实验验证了铅屏风在临床应用中的可操作性及其防护射线的有效性。

^{18}F -FDG 对医务工作者所致的辐射为外照射,最有效的防护措施为时间防护、距离防护和屏蔽防护^[5]。由于床边操作的特殊性,距离防护措施没办法实施,只能从屏蔽防护和时间防护上着手研究,本实验设计的初衷就是在尽可能不增加操作时间及操作繁琐程度的基础上,采取铅屏风进行屏蔽防护,分析此方法是否可以真正起到降低工作人员所受辐射剂量的目的。实验结果表明,铅屏风屏蔽防护方式在熟练运用并规范操作流程后,可以真正起到降低床边操作人员所受辐射的目的,符合防护最优化的原则。

随着影像医疗的不断发展,放射线越来越多地被应用在日常临床的诊疗过程中。它在给人类的医疗卫生事业带来巨大利益的同时,也给各类奋斗在一线的医务工作人员带来或多或少的身体损伤,我国医疗卫生执法部门制定了一系列的法律法规来保障医务人员的身体健康,比如佩戴个人剂量仪完善个人记录监测,定期进行放射性从业人员体检,建立个人档案终身存档等^[6]。我们应该在最大限度地利用射线的同时加强防护,尽量避免或降低电离辐射引起的健康危害。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 赵檬负责整理数据,撰写及修改文章;陈世容负责文章的总体设计;程祝忠负责实验步骤的具体实施;肖定琼负责

数据的测量、记录和分析;陆皓负责制表及文章的修改;江骁和王潇雄负责文内英文内容的撰写。

参 考 文 献

- [1] 胡荣剑,姚稚明,潘纪成,等. ^{18}F -FDG PET/CT 和增强 CT 对胰腺病变定性诊断的价值比较[J]. 中华核医学杂志, 2007, 27(2): 68-72. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2007.02.002.
Hu RJ, Yao ZM, Pan JS, et al. The value of combining ^{18}F -FDG PET/CT and CECT in differential diagnosis of malignant and benign pancreatic lesions[J]. Chin J Nucl Med, 2007, 27(2): 68-72.
- [2] 杨小东. 甲亢和甲减患者的血糖及血脂代谢异常的临床研究[J]. 中国实用医药, 2015, 10(36): 58-59. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2015.36.038.
Yang XD. The clinical studies of blood glucose and lipid metabolic abnormalities about patients with Hyperthyroidism and Hypothyroidism[J]. China Prac Med, 2015, 10(36): 58-59.
- [3] 商洁,韦应靖,崔伟,等. 国内常用直读式 X、Y 个人计量仪的性能测试与评价[J]. 中国辐射卫生, 2016, 25(1): 88-92.
Shang J, Wei YJ, Cui W, et al. Performance test and evaluation about direct reading type X-ray, gamma-ray personal dosimeter[J]. Chin J Radiol Health, 2016, 25(1): 88-92.
- [4] 陈新梯,柏苏克,郭进瑞,等. PET-CT 系统外照射屏蔽防护探讨[J]. 海峡预防医学杂志, 2009, 15(5): 52-53.
Chen XT, Bo SK, Guo JR, et al. Discussing the external radiation shielding protection about PET-CT system[J]. Strait J Prevent Med, 2009, 15(5): 52-53.
- [5] 彭立华,张锦艳. 核医学医务人员的职业风险分析与放射防护措施[J]. 中国伤残医学, 2013, 21(6): 384. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6567.2013.06.339.
Peng LH, Zhang JY. The occupational risk analysis and radiological protection measures about nuclear medicine staff[J]. Chin J Trauma Disability Med, 2013, 21(6): 384.
- [6] 高芳,高向东,刘继平,等. 某医院临床核医学放射卫生防护分析与讨论[J]. 中国辐射卫生, 2014, 23(2): 140-142.
Gao F, Gao XD, Liu JP, et al. The analysis and discussion about clinical nuclear medicine radiological protection[J]. Chin J Radiol Health, 2014, 23(2): 140-142.

(收稿日期:2016-10-18)

(上接第 22 页)

(11): e112253[2016-06-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25401725>. DOI: 10.1371/journal.pone.0112253.

- [7] Ramachandran L, Nair CK. Protection against genotoxic damages following whole body γ radiation exposure in mice by lipoic acid[J]. Mutat Res, 2011, 724(1/2): 52-58. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2011.06.002.

- [8] Wang Y, Liu L, Pazhanisamy SK, et al. Total body irradiation causes residual bone marrow injury by induction of persistent oxidative stress in murine hematopoietic stem cells[J]. Free Radic Biol Med, 2010, 48(2): 348-356. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.11.005.

(收稿日期:2016-06-29)