

·综述·

电离辐射诱导血管内皮细胞衰老的研究进展

赵红玲 宋曼 关华 周平坤

军事科学院军事医学研究院辐射医学研究所, 放射生物学北京市重点实验室
100850通信作者: 关华, Email: ghlsh@163.com

【摘要】 血管内皮细胞(VEC)是位于动脉、静脉和毛细血管内层的单层扁平细胞,对电离辐射(IR)非常敏感。IR不仅可以诱导VEC凋亡还可以诱导其衰老。衰老的VEC表现出多种表型,导致内皮功能障碍。笔者对IR诱导VEC衰老的特征及其相关作用机制和IR诱导衰老VEC在血管疾病中的作用进行综述。

【关键词】 辐射, 电离; 内皮细胞; 细胞衰老; 血管疾病

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(31800704); 中国博士后科学基金(2018M643847)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202006045-00067](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202006045-00067)

Research progress on vascular endothelial cell senescence induced by ionizing radiation

Zhao Hongling, Song Man, Guan Hua, Zhou Pingkun

Beijing Key Laboratory for Radiobiology, Institute of Radiation Medicine, Academy of Military
Medical Sciences, Academy of Military Sciences, Beijing 100850, ChinaCorresponding author: Guan Hua, Email: ghlsh@163.com

【Abstract】 Vascular endothelial cells (VEC), a single layer of flat cells lines the arteries, veins and capillaries, are sensitive to ionizing radiation (IR). IR is able to induce apoptosis and senescence in VEC. Senescent VEC shows a variety of senescent phenotypes, which further result in endothelial dysfunction. This paper reviews the characteristic of IR-induced VEC senescence, as well as its related functional mechanisms by which IR-induced senescent VEC plays a role in vascular diseases.

【Key words】 Radiation, ionizing; Endothelial cells; Cellular senescence; Vascular diseases

Fund programs: Youth Program of National Natural Science Foundation of China (31800704);
China Postdoctoral Science Foundation (2018M643847)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202006045-00067](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202006045-00067)

电离辐射(ionizing radiation, IR)是指波长短、频率高、能量高的射线或粒子与物质作用引起电离的辐射。其可通过直接或间接作用引起生物辐射性损伤^[1]。近年来IR广泛应用于X射线检查、CT检查、肿瘤治疗和介入治疗等工业和医疗领域。众所周知,肿瘤患者在接受局部放疗时,射线会对肿瘤组织远端的正常组织产生影响,诱发疾病,如乳腺癌患者和霍奇金淋巴瘤患者在高剂量放疗后期会出现辐射诱发的心血管疾病^[2-3];头颈部肿瘤患者接受放疗后,中风风险增加^[4];IR还会促进与老化相关的神经退行性疾病的发展等^[5-6]。血管内皮细胞

(vascular endothelial cells, VEC)对IR敏感,是位于血液与血管壁之间的单层扁平细胞,它不仅是血液和组织之间的保护屏障,也是内分泌细胞。在控制血管张力和血液流动性、维持凝血和纤溶之间的平衡、调节免疫反应和血管生成等方面发挥着重要的作用^[7]。

Bautista-Niño等^[8]的研究结果表明,IR可诱导VEC衰老,而VEC衰老会导致心血管功能障碍,诱发心血管疾病^[9-10],我们对IR诱导VEC衰老的特征、作用机制以及可能诱发的相关疾病等方面进行简要综述,并简单对非编码RNA在IR诱导VEC

衰老方面的研究进行展望。

1 IR 诱导 VEC 衰老及其特征

细胞衰老是指细胞经过有限的分裂次数后,进入不可逆、永久性的细胞周期停滞,但仍可保持代谢和转录活性。根据其发生机制可分为复制性细胞衰老和应激性细胞衰老两类^[11]。IR 可通过氧化应激和 DNA 损伤诱导细胞发生应激性衰老。不同剂量的 IR 均可诱导 VEC 衰老(表 1),由表 1 可知,IR 在体内外均可诱导 VEC 衰老,人脐静脉内皮细胞为常用的实验材料,多数研究集中在单次高剂量照射处理,有少数研究是以低剂量照射或多次累积照射处理。

IR 诱导的 VEC 发生的应激性衰老会表现出多种衰老表型(图 1)。(1)在细胞形态上与复制性衰老表现一致,均表现为细胞扁平且宽大,细胞核和核仁体积增大^[12]。(2)衰老的 VEC 会分泌许多炎症介质(细胞因子、趋化因子和生长因子等)和细胞外蛋白酶[白细胞介素(interleukin, IL)1、IL-6、IL-8、趋化因子 2、TNF- α 、转化生长因子 β 、纤溶酶原激活物抑制剂 1、血管细胞黏附分子 1 和细胞间黏附分子 1 等]^[12-13,14-16],称为衰老相关的分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)。除此以外,常见的表现还有活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生增加、衰老相关半乳糖苷酶及与肿瘤抑制作用相关的基因(如 p16、p53 和 p21)表达水平增加;NO 生成减少、Ki-67(细胞增殖核抗原)和血栓调节蛋白减少;细胞周期阻滞和血管生成功能受损等^[12-13,16]。

2 IR 诱导 VEC 衰老的机制

IR 可诱导 VEC 衰老,有研究表明, p16/视网膜细胞瘤基因(retinoblastoma gene, Rb)信号通路和 p53/p21 信号通路在 IR 诱导的细胞衰老中起着关键作用^[17]。我们从以下方面阐述 IR 诱导 VEC 衰老的分子机制(图 2)。

2.1 p16/Rb 信号通路

p16 和 Rb 是生物体内重要的抑癌基因, p16 对细胞周期主要为负性调控作用,阻滞细胞增殖。p16/Rb 信号通路不仅参与细胞增殖、分化和凋亡过程,而且在细胞衰老过程中发挥着重要的调控作用。研究表明,人主动脉内皮细胞在受到 IR 后

生长分化因子 15 表达水平升高,研究者通过上调和下调生长分化因子 15 的表达水平发现,其主要通过激活 ROS 相关的细胞外信号调节激酶诱导 p16 的表达,从而导致人主动脉内皮细胞衰老^[18]。研究结果表明,维生素 D 在 IR 诱导的人脐静脉内皮细胞中可以抑制丝裂原活化蛋白激酶/p38 信号通路的激活,上调沉默调节蛋白 1 的表达水平,因此,其可以通过正向调节丝裂原活化蛋白激酶/沉默调节蛋白 1 信号通路,减少 IR 诱导的细胞衰老^[19]。

2.2 p53/p21 信号通路

p53 是一种抑癌基因,它既能介导由端粒缩短导致的复制性细胞衰老,也能介导应激性细胞衰老。p21 是位于 p53 下游的靶分子,是细胞周期依赖的蛋白激酶抑制剂,能抑制细胞周期,产生周期阻滞, p53 通过 p21 调控细胞的衰老。胰岛素样生长因子 1 是雷帕霉素靶蛋白的上游调节因子,照射后其表达水平升高,并使得胰岛素样生长因子 1 受体过度磷酸化,参与胰岛素样生长因子结合蛋白 5/磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B 和雷帕霉素靶蛋白信号通路的激活,使得 p53 和 p21 表达水平升高,从而加速衰老^[21-22]。IR 诱导胰岛素样生长因子结合蛋白 5 表达水平升高,并以依赖 p53 的方式参与调控 VEC 衰老^[23]。最近有研究者发现, CXC 趋化因子受体 4 和基质细胞衍生因子 1 在脑部 VEC 损伤中起着重要的作用,并且随着照射时间和剂量的增加,二者的表达水平降低, p53 和 p21 的表达水平升高,从而导致脑部 VEC 衰老;进一步通过 CXC 趋化因子受体 4 激活剂 AT12341 处理后发现, AT12341 可以抑制 IR 诱导的 VEC 衰老,减轻 IR 诱导的脑损伤^[24]。

2.3 核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路

NF- κ B 是细胞内重要的核转录因子,通常以 p50-p65 异二聚体的形式与其抑制性蛋白 κ B 结合呈非活化状态。当受到刺激因子诱导时迅速转化为活化状态。在人脐静脉内皮细胞中发现, IR 可通过 DNA 双链断链(DSB)/NF- κ B 必须调节蛋白(NEMO)信号通路使 NF- κ B 活化,活化后的 NF- κ B 会促进 VEC 形成衰老样表型,如血管生成功能受损和 SASP 因子分泌增加,从而导致 VEC 衰老^[25];另外,通过 IR 诱导肾小球 VEC 衰老的研究结果表明, DNA 损伤响应(DDR)/NF- κ B 信号通路不仅会促进 SASP 相关因子[IL-6、IL-8、IL-1、TNF- α 、单核细胞趋化蛋

表1 电离辐射诱导血管内皮细胞衰老的研究

Table 1 Research on the senescence of vascular endothelial cells induced by ionizing radiation

序号	实验材料	射线类型	总剂量(剂量率)	主要发现	研究者
1	HBMVEC 7周龄雄性C57BL/6 小鼠	γ射线 X射线	4 Gy(3.81 Gy/min) 8 Gy	PGC1α 乙酰化是 IR 诱导 VEC 衰老的重要 因素	Kim等 ^[5]
2	bEnd.3	X射线	20 Gy	IR诱导脑微VEC衰老	McRobb等 ^[6]
3	HUVEC	γ射线	0.69、2.07、4.13 Gy (4.1 mGy/h)	慢性低剂量率γ射线可诱导HUVEC衰老	Yentrapalli等 ^[12]
4	大鼠肾小球内皮细胞 7~8周龄雄性Dark Agti大鼠	X射线 X射线	20 Gy(4.96 Gy/min) 18 Gy(1.34 Gy/min)	IR诱导肾小球VEC衰老, IL-6为主要SASP	Aratani等 ^[13]
5	HUVEC	γ射线	4 Gy(2.82 Gy/min)	IGFBP5参与IR诱导的衰老	Kim等 ^[14]
6	TICAE	X射线	0.05、0.1、0.5、2 Gy (0.5 Gy/min)	IR诱导VEC衰老, 且IL-6和CCL2的表达水平 增加	Baselet等 ^[15]
7	HCAEC	X射线	0.5 Gy(0.5 Gy/min)	IR诱导HCAEC衰老, 且p16和p21的表达水平 显著增加	Azimzadeh等 ^[16]
8	HUVEC	X射线	8、15 Gy	IR通过TGF-BRI/ALK5抑制血管生成	Imaizumi等 ^[17]
9	HAEC	-	4 Gy	GDF15 通过 ROS 介导的 p16 途径参与 IR 诱导 的 HAEC 衰老	Park等 ^[18]
10	HUVEC	X射线	0~8 Gy(1.3 Gy/min)	维生素 D 通过调节 MAPK/SIRT1 信号通路抑 制 HUVEC 衰老	Marampon等 ^[19]
11	HUVEC	γ射线	0.2 Gy	Ku86抑制低剂量IR诱导的HUVEC衰老和凋亡	Wu等 ^[20]
12	HUVEC	γ射线	4.032 Gy(2.4 mGy/h)	PI3K/AKT/mTOR通路与IR诱导的细胞衰老 相关	Yentrapalli等 ^[21]
13	HPAEC	X射线	10 Gy(2.4 Gy/min)	IGF-1R是IR诱导细胞衰老的关键调节因子	Panganiban等 ^[22]
14	HUVEC	γ射线	2.066、4.133 Gy (4.1 mGy/h)	4.1 mGy/h 照射的 HUVEC 衰老, 且 IGFBP5 参与 IR 诱导的衰老	Rombouts等 ^[23]
15	HBMVEC 7周龄雌性C57BL/6 和BALB/c裸鼠	γ射线 X射线	4 Gy(3.5 Gy/min) 8 Gy(2 Gy/min)	CXCR4 和 SDF-1 在体内外均可抑制辐射诱导 的内皮细胞衰老	Heo等 ^[24]
16	HUVEC	γ射线	2、4、8 Gy (2 Gy/min)	IR 通过 DSB/NEMO/NF-κB 信号通路诱导 VEC 衰老	Dong等 ^[25]
17	HMVEC-L	X射线	15 Gy	p53和O ₂ ⁻ /Cplx II 参与IR诱导的VEC衰老	Lafargue等 ^[26]
18	HUVEC和HMVEC	γ射线	10 Gy	微小 RNA-494 和微小 RNA-99b 通过 MRN 复 合物抑制 DNA 修复, 导致细胞衰老	Espinosa-Diez等 ^[27]
19	TICAE	X射线	10 Gy	CD44 启动子在 IR 诱导的衰老内皮细胞中起着 重要的作用	Lowe等 ^[28]

注: HBMVEC 为人脑部微血管内皮细胞; bEnd.3 为小鼠脑微血管内皮细胞系; HUVEC 为人脐静脉内皮细胞; TICAE 为端粒酶永生化的冠脉内皮细胞; HCAEC 为人冠状动脉内皮细胞; HAEC 为人主动脉内皮细胞; HPAEC 为人肺动脉内皮细胞; HBMVEC 为人脑部微血管内皮细胞; HMVEC-L 为人肺微血管内皮细胞; PGC1α 为过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1α; VEC 为血管内皮细胞; IL-6 为白细胞介素 6; SASP 为衰老相关的分泌表型; IGFBP5 为胰岛素样生长因子结合蛋白 5; CCL2 为趋化因子 2; TGF-BRI 为转化生长因子 I 型受体; ALK5 为激活素受体样酶 5; GDF15 为生长分化因子 15; ROS 为活性氧; MAPK 为丝裂原活化蛋白激酶; SIRT1 为沉默信息调节因子 2 相关酶 1; Ku86 为参与非同源末端连接过程的一个关键分子; PI3K 为磷脂酰肌醇-3-激酶; AKT 为蛋白激酶 B; mTOR 为雷帕霉素靶蛋白; IGF1R 为胰岛素样生长因子 1 受体; CXCR4 为 CXC 趋化因子受体 4; SDF-1 为基质细胞衍生因子 1; DSB 为 DNA 双链断裂; NEMO 为 NF-κB 必须调节蛋白; NF-κB 为核因子 κB; O₂⁻ 为超氧阴离子自由基; MRN 为 MRE11a-Rad50-Nbs1 复合物; Cplx II 为线粒体呼吸复合物 II; CD44 为一种膜整合蛋白; - 为无此项内容

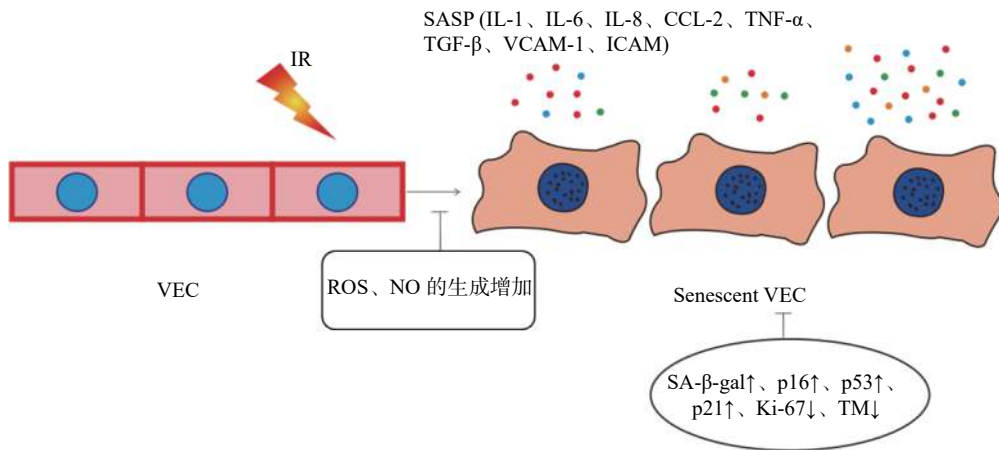


图 1 IR 诱导 VEC 衰老及其特征 IR 为电离辐射；VEC 为血管内皮细胞；ROS 为活性氧；NO 为一氧化氮；SASP 为衰老相关的分泌表型；IL 为白细胞介素；CCL2 为趋化因子 2；TNF- α 为肿瘤坏死因子 α ；TGF- β 为转化生长因子 β ；VCAM-1 为血管细胞黏附分子 1；ICAM 为细胞间黏附分子；SA- β -gal 为衰老相关半乳糖苷酶；Ki-67 为细胞增殖核抗原；TM 为血栓调节蛋白

Figure 1 Characteristics of ionizing radiation induced vascular endothelial cell senescence

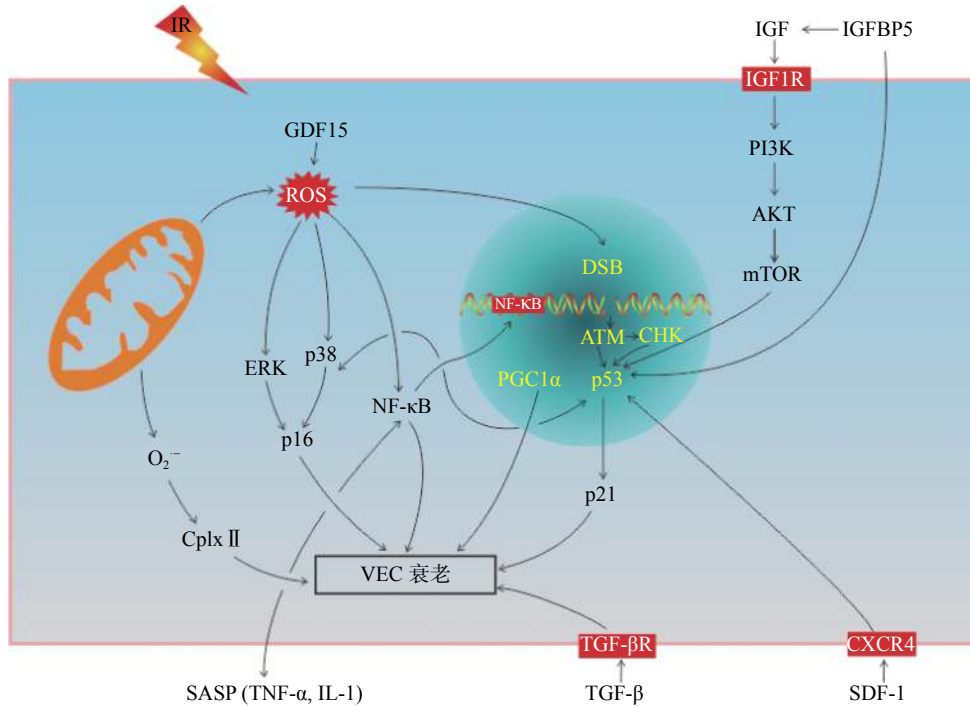


图 2 IR 诱导血管内皮细胞衰老的分子机制 IR 为电离辐射；O₂⁻ 为超氧阴离子自由基；Cplx II 为线粒体呼吸复合物 II；GDF15 为生长分化因子 15；ROS 为活性氧；ERK 为细胞外信号调节激酶；NF- κ B 为核因子 κ B；PGC1 α 为过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1 α ；SASP 为衰老相关的分泌表型；TNF- α 为肿瘤坏死因子 α ；IL 为白细胞介素；DSB 为 DNA 双链断裂；ATM 为共济失调毛细血管扩张突变基因；CHK 为细胞周期检测点激酶；TGF- β R 为转化生长因子 β 受体；TGF- β 为转化生长因子 β ；IGF 为胰岛素样生长因子；IGF1R 为胰岛素样生长因子 1 受体；PI3K 为磷脂酰肌醇-3-激酶；AKT 为蛋白激酶 B；mTOR 为雷帕霉素靶蛋白；IGFBP5 为胰岛素样生长因子结合蛋白 5；CXCR4 为 CXC 趋化因子受体 4；SDF-1 为基质细胞衍生因子 1

Figure 2 The mechanism of ionizing radiation induced vascular endothelial cells senescence

白 1、纤溶酶原激活物抑制剂 1、血管内皮细胞生长因子、细胞间黏附分子 1 和血管细胞黏附分子 1) 分泌导致 VEC 衰老，而且分泌的 SASP 因子 (如 IL-1 和 TNF- α) 还能激活 NF- κ B 信号通路，加速 VEC 衰老^[13]。

2.4 参与 VEC 衰老的其他机制

除以上所述的信号通路参与 VEC 衰老的调控外，还有研究表明，脑部 VEC 受到 IR 后，通过蛋白质免疫印迹 (Western blot) 实验分析发现，过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1 α 乙酰

化水平升高,导致线粒体功能障碍而加速 IR 诱导的 VEC 衰老。因组蛋白去乙酰化酶 1 作为一种脱乙酰酶在细胞衰老过程中起着重要的作用,经 IR 后,组蛋白去乙酰化酶 1 和沉默调节蛋白 1 表达水平降低,增加了过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1 α 乙酰化,促进 VEC 衰老^[5]; IR 还可以通过降低线粒体呼吸复合物 II (Cplx II) 的活性,增加线粒体超氧阴离子自由基的产生来诱导 VEC 衰老^[26]; 激活素受体样酶 5 激活也与 IR 诱导的 VEC 衰老有关^[18]。研究表明,VEC 微小 RNA-494 和微小 RNA-99b 可能通过 MRN 基因修复复合体 [包括 MRE11(减数分裂重组 11 同源物 a)、Rad50 (DNA 修复蛋白)和 Nbs1(DNA 修复蛋白)3 种蛋白质]血管内皮细胞生长因子受体 2 信号通路,靶向 MRN(MRE11a-Rad50-Nbs1)复合物,抑制 DNA 修复,从而加剧 DNA 损伤,导致 VEC 衰老^[27]。

3 IR 诱导的 VEC 衰老在血管疾病中的作用

细胞衰老是一把双刃剑,既能阻止受损细胞的增殖,又是慢性疾病的致病因素。当衰老细胞产生的速度超过免疫系统的清除能力时,就会促进各种与年龄相关的疾病发生。研究者发现,IR 会对 VEC 造成损伤,使 VEC 功能障碍,从而使与年龄相关的血管疾病的发生风险增加^[15]。而 IR 诱导的衰老 VEC 产生的多种衰老样表型,也可以导致 VEC 功能障碍,促进血管疾病的发生。阐明 IR(尤其是低剂量 IR)诱导的 VEC 衰老在血管疾病中的作用,有助于防治 IR 诱导的血管疾病,从而改善患者的生活质量。

3.1 心血管疾病

VEC 是心脏微血管和大血管系统的主要成分,IR 诱导的 VEC 衰老在心血管疾病的发病机制中起着重要的作用,如 IR 诱导的衰老 VEC 的 ROS 产生增加,NO 的产生减少,使血管舒张功能受损,导致高血压的发生;衰老的 VEC 分泌的 SASP 因子会促进动脉粥样硬化和血栓的发生^[15,28];衰老的 VEC 血管生成功能受损,使心脏毛细血管和小冠状动脉的密度降低,加速大血管动脉粥样硬化等^[29]。因此,IR 诱导的 VEC 衰老会促进心血管疾病的发生。

3.2 神经血管疾病

脑部微血管 VEC 对 IR 特别敏感,且在脑内稳态中发挥着重要作用。研究者发现, γ 射线诱导的

衰老微血管 VEC 分泌的 SASP 因子,如 IL-6、IL-1 和单核细胞趋化蛋白 1 可以改变脑部微血管 VEC 的微环境,促进神经炎症的发生并使神经元功能受损^[30]; IR 可通过诱导脑部微血管 VEC 衰老使血管生成功能受损^[30]; IR 诱导的衰老脑部微血管 VEC 中去整合素金属蛋白酶 10 的表达水平降低,这增加了阿尔兹海默病和大脑淀粉样血管病的发生风险^[6]。脑部微血管 VEC 表面的蛋白质在血脑屏障中的信号传递和运输中起着关键的作用,通过进一步识别更多与衰老相关的蛋白质,对发现早期神经病变有着重要的意义。

3.3 血栓性微血管疾病

有研究表明,IR 诱导的 VEC 衰老在肾小球损伤和慢性肾功能衰竭中也起着重要的作用^[13]。衰老的肾小球 VEC 的血管生成功能受损,毛细血管数量减少,肾小球滤过率降低,会促进慢性肾功能衰竭的发生;其次,衰老的肾小球 VEC 分泌的 SASP 因子在肾小球疾病中也起着重要的作用,其中 IL-6 被认为是主要的衰老相关分泌因子。这也是首次阐明 IR 诱导的衰老肾小球 VEC 在肾小球损伤的发生发展中起着重要的作用。因此,研究者应该进一步关注细胞衰老与慢性肾脏疾病之间的相关性,预防和改善 IR 引起的与细胞衰老相关的慢性肾脏疾病。

4 小结与展望

IR 诱导的 VEC 衰老会诱发动脉粥样硬化或阿尔茨海默症等心脑血管疾病的发生,阐明其特点及相关作用机制对于有效预防可能接触 IR 的人员(放疗患者、放射事故幸存者和宇航员等)的健康和生存质量具有重要意义。IR 诱导衰老的 VEC 分泌 SASP 因子,ROS 水平升高,NO 水平降低,血管生成功能受损等,这与细胞周期阻滞、p53/p21 信号通路和 p16/Rb 信号通路激活等关系密切。但对于非编码 RNA[微小 RNA(miRNAs)、长链非编码 RNA(lncRNAs)和内源竞争 RNA(ceRNA)等]在 VEC 衰老过程中的调控作用的研究有限,可以通过单细胞测序分析和类器官培养系统等新技术或新方法开展研究。此外,将微血管(毛细血管和窦血管)、小动脉、小静脉或动脉作为 VEC 来源的研究对象对于阐明 IR 对 VEC 衰老的机制具有重要意义。因此,从细胞、动物、临床等不同层次开展对

VEC 衰老机制的探索和实验验证, 丰富放射生物学的理论基础, 为临床相关疾病的防治提供新的思路 and 策略具有重要的意义。

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 赵红玲负责文献的收集、综述的撰写; 宋曼负责文献的收集、图片的制作; 关华负责命题的提出、综述的内容设计、综述的修订; 周平坤负责综述的审阅与修订。

参 考 文 献

- [1] Soloviev AI, Kizub IV. Mechanisms of vascular dysfunction evoked by ionizing radiation and possible targets for its pharmacological correction[J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 159: 121–139. DOI: [10.1016/j.bcp.2018.11.019](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.11.019).
- [2] Adams MJ, Lipsitz SR, Colan SD, et al. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(15): 3139–3148. DOI: [10.1200/JCO.2004.09.109](https://doi.org/10.1200/JCO.2004.09.109).
- [3] Darby SC, McGale P, Taylor CW, et al. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300 000 women in US SEER cancer registries[J]. *Lancet Oncol*, 2005, 6(8): 557–565. DOI: [10.1016/S1470-2045\(05\)70251-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70251-5).
- [4] Wethal T, Nedregaard B, Andersen R, et al. Atherosclerotic lesions in lymphoma survivors treated with radiotherapy[J]. *Radiother Oncol*, 2014, 110(3): 448–454. DOI: [10.1016/j.radonc.2013.10.029](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.10.029).
- [5] Kim SB, Heo JI, Kim H, et al. Acetylation of PGC1 α by histone deacetylase 1 downregulation is implicated in radiation-induced senescence of brain endothelial cells[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2019, 74(6): 787–793. DOI: [10.1093/gerona/gly167](https://doi.org/10.1093/gerona/gly167).
- [6] McRobb LS, McKay MJ, Gamble JR, et al. Ionizing radiation reduces ADAM10 expression in brain microvascular endothelial cells undergoing stress-induced senescence[J/OL]. *Aging*, 2017, 9(4): 1248–1268[2020-06-29]. <https://www.aging-us.com/article/101225/text>. DOI: [10.18632/aging.101225](https://doi.org/10.18632/aging.101225).
- [7] Krüger-Genge A, Blocki A, Franke RP, et al. Vascular endothelial cell biology: an update[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4411[2020-06-29]. <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/18/4411>. DOI: [10.3390/ijms20184411](https://doi.org/10.3390/ijms20184411).
- [8] Bautista-Niño PK, Portilla-Fernandez E, Vaughan DE, et al. DNA damage: a main determinant of vascular aging[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(5): 748[2020-06-29]. <https://www.mdpi.com/1422-0067/17/5/748>. DOI: [10.3390/ijms17050748](https://doi.org/10.3390/ijms17050748).
- [9] Minamino T, Miyauchi H, Yoshida T, et al. Endothelial cell senescence in human atherosclerosis: role of telomeres in endothelial dysfunction[J]. *J Cardiol*, 2003, 41(1): 39–40.
- [10] Kurz DJ, Decary S, Hong Y, et al. Chronic oxidative stress compromises telomere integrity and accelerates the onset of senescence in human endothelial cells[J]. *J Cell Sci*, 2004, 117(11): 2417–2426. DOI: [10.1242/jcs.01097](https://doi.org/10.1242/jcs.01097).
- [11] Gorgoulis V, Adams PD, Alimonti A, et al. Cellular senescence: defining a path forward[J]. *Cell*, 2019, 179(4): 813–827. DOI: [10.1016/j.cell.2019.10.005](https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.005).
- [12] Yentrapalli R, Azimzadeh O, Barjaktarovic Z, et al. Quantitative proteomic analysis reveals induction of premature senescence in human umbilical vein endothelial cells exposed to chronic low-dose rate gamma radiation[J]. *Proteomics*, 2013, 13(7): 1096–1107. DOI: [10.1002/pmic.201200463](https://doi.org/10.1002/pmic.201200463).
- [13] Aratani S, Tagawa M, Nagasaka S, et al. Radiation-induced premature cellular senescence involved in glomerular diseases in rats[J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 16812[2020-06-29]. <https://www.nature.com/articles/s41598-018-34893-8>. DOI: [10.1038/s41598-018-34893-8](https://doi.org/10.1038/s41598-018-34893-8).
- [14] Kim KS, Kim JE, Choi KJ, et al. Characterization of DNA damage-induced cellular senescence by ionizing radiation in endothelial cells[J]. *Int J Radiat Biol*, 2014, 90(1): 71–80. DOI: [10.3109/09553002.2014.859763](https://doi.org/10.3109/09553002.2014.859763).
- [15] Baselet B, Belmans N, Coninx E, et al. Functional gene analysis reveals cell cycle changes and inflammation in endothelial cells irradiated with a single X-ray dose[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 213[2020-06-29]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2017.00213/full>. DOI: [10.3389/fphar.2017.00213](https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00213).
- [16] Azimzadeh O, Subramanian V, Ständer S, et al. Proteome analysis of irradiated endothelial cells reveals persistent alteration in protein degradation and the RhoGDI and NO signalling pathways[J]. *Int J Radiat Biol*, 2017, 93(9): 920–928. DOI: [10.1080/09553002.2017.1339332](https://doi.org/10.1080/09553002.2017.1339332).
- [17] Imaizumi N, Monnier Y, Hegi M, et al. Radiotherapy suppresses angiogenesis in mice through TGF- β R1/ALK5-dependent inhibition of endothelial cell sprouting[J/OL]. *PLoS One*, 2010, 5(6): e11084[2020-06-29]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0011084>. DOI: [10.1371/journal.pone.0011084](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011084).
- [18] Park H, Kim CH, Jeong JH, et al. GDF15 contributes to radiation-induced senescence through the ROS-mediated p16 pathway in human endothelial cells[J/OL]. *Oncotarget*, 2016, 7(9): 9634–9644[2020-06-29]. <https://www.oncotarget.com/article/7457/text>. DOI: [10.18632/oncotarget.7457](https://doi.org/10.18632/oncotarget.7457).
- [19] Marampon F, Gravina GL, Festuccia C, et al. Vitamin D protects endothelial cells from irradiation-induced senescence and apoptosis by modulating MAPK/SirT1 axis[J]. *J Endocrinol Invest*, 2016, 39(4): 411–422. DOI: [10.1007/s40618-015-0381-9](https://doi.org/10.1007/s40618-015-0381-9).
- [20] Wu K, Chen ZJ, Peng Q, et al. Ku86 alleviates human umbilical vein endothelial cellular apoptosis and senescence induced by a low dose of ionizing radiation[J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(2): 893–904. DOI: [10.1177/0300060518805302](https://doi.org/10.1177/0300060518805302).

- [21] Yentrapalli R, Azimzadeh O, Sriharshan A, et al. The PI3K/Akt/mTOR pathway is implicated in the premature senescence of primary human endothelial cells exposed to chronic radiation[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e70024[2020-06-29]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0070024>. DOI: 10.1371/journal.pone.0070024.
- [22] Panganiban RAM, Day RM. Inhibition of IGF-1R prevents ionizing radiation-induced primary endothelial cell senescence [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e78589[2020-06-29]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0078589>. DOI: 10.1371/journal.pone.0078589.
- [23] Rombouts C, Aerts A, Quintens R, et al. Transcriptomic profiling suggests a role for IGF1BP5 in premature senescence of endothelial cells after chronic low dose rate irradiation[J]. *Int J Radiat Biol*, 2014, 90(7): 560–574. DOI: 10.3109/09553002.2014.905724.
- [24] Heo JI, Kim KI, Woo SK, et al. Stromal cell-derived factor 1 protects brain vascular endothelial cells from radiation-induced brain damage[J/OL]. *Cells*, 2019, 8(10): 1230[2020-06-29]. <https://www.mdpi.com/2073-4409/8/10/1230>. DOI: 10.3390/cells8101230.
- [25] Dong XR, Tong F, Qian C, et al. NEMO modulates radiation-induced endothelial senescence of human umbilical veins through NF- κ B signal pathway[J]. *Radiat Res*, 2015, 183(1): 82–93. DOI: 10.1667/RR13682.1.
- [26] Lafargue A, Degorre C, Corre I, et al. Ionizing radiation induces long-term senescence in endothelial cells through mitochondrial respiratory complex II dysfunction and superoxide generation [J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 108: 750–759. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.04.019.
- [27] Espinosa-Diez C, Wilson R, Chatterjee N, et al. MicroRNA regulation of the MRN complex impacts DNA damage, cellular senescence, and angiogenic signaling[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(6): 632[2020-06-29]. <https://www.nature.com/articles/s41419-018-0690-y>. DOI: 10.1038/s41419-018-0690-y.
- [28] Lowe D, Raj K. Premature aging induced by radiation exhibits pro-atherosclerotic effects mediated by epigenetic activation of CD44 expression[J]. *Aging Cell*, 2014, 13(5): 900–910. DOI: 10.1111/acel.12253.
- [29] Taunk NK, Haffty BG, Kostis JB, et al. Radiation-induced heart disease: pathologic abnormalities and putative mechanisms [J/OL]. *Front Oncol*, 2015, 5: 39[2020-06-29]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2015.00039/full>. DOI: 10.3389/fonc.2015.00039.
- [30] Ungvari Z, Podlutzky A, Sosnowska D, et al. Ionizing radiation promotes the acquisition of a senescence-associated secretory phenotype and impairs angiogenic capacity in cerebrovascular endothelial cells: role of increased DNA damage and decreased DNA repair capacity in microvascular radiosensitivity[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2013, 68(12): 1443–1457. DOI: 10.1093/gerona/glt057.

(收稿日期: 2020-06-30)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于关键词的使用

1. 关键词是为了便于编制文献索引、检索和阅读而选取的能反映文章主题概念的词或词组。一般每篇论文选取 2~5 个关键词。中英文关键词应一致。

2. 关键词尽量从美国国立医学图书馆的 Mesh 数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=mesh>)中选取, 其中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编译的《医学主题词注释字顺表》。未被词表收录的新的专业术语(自由词)可直接作为关键词使用, 建议排在最后。中医药关键词应从中国中医科学院中医药信息研究所编写的《中医药主题词表》中选取。

3. 应特别注意首标关键词的选用, 该词应反映全文最主要的内容; 切勿将副主题词当作关键词列出。未被词表收录的词(自由词), 必要时可作为关键词使用, 但排序应在最后。

本刊编辑部