

## ·基础研究·

芳香烃受体抑制剂 SR1 对小鼠造血系统  
辐射损伤的防护作用周晓靓<sup>1</sup> 李德冠<sup>1</sup> 徐文清<sup>1</sup> 王浩<sup>1,2</sup><sup>1</sup>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 300192; <sup>2</sup>天津大学医学工程与转化医学研究院 300072

通信作者: 王浩, Email: hao\_wang@tju.edu.cn

**【摘要】** 目的 研究芳香烃受体抑制剂 StemRegenin 1 (SR1) 对全身照射后小鼠造血系统辐射损伤的防护作用。方法 采用随机化区组设计, 将 15 只健康 C57BL/6J 小鼠分为 3 组: 对照组、4 Gy 照射组(简称照射组)和 4 Gy 照射+SR1 组(简称照射给药组), 每组 5 只。照射给药组在照射前 5 d 至照射后 5 d 连续灌胃给予 SR1 (50 mg/kg), 4 Gy  $\gamma$  射线全身照射后第 9 天处死小鼠, 取外周血和单侧股骨细胞, 使用全自动血液分析仪检测外周血白细胞(WBC)、红细胞(RBC)、骨髓有核细胞(BMNC)等计数; 采用粒细胞-巨噬细胞集落形成单位(CFU-GM)实验检测骨髓细胞增殖能力; 使用流式细胞仪检测 BMNC 和造血干细胞(HSC)中的活性氧(ROS)水平、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4(NOX4)水平和外周血中免疫细胞百分比。组间两两比较采用 Student *t* 检验。结果 与照射组相比, 照射给药组小鼠外周血中 WBC[(3.060±0.650)×10<sup>9</sup> 个/mL 对 (4.680±1.134)×10<sup>9</sup> 个/mL, *t*=2.770, *P*<0.05] 和 BMNC[(28.375±6.811)×10<sup>9</sup> 个/mL 对 (49.125±12.532)×10<sup>9</sup> 个/mL, *t*=3.231, *P*<0.05] 数量均明显增加; 与对照组相比, 照射给药组 RBC 数量明显减少(*t*=4.301, *P*<0.05)。与照射组相比, 照射给药组 CFU-GM 明显升高(3.4±1.7 对 13.6±6.7), 且差异有统计学意义(*t*=3.323, *P*<0.05); 照射给药组小鼠的 BMNC 和 HSC 中 ROS 水平明显降低(*t*=3.962、2.530, 均 *P*<0.05), 同时 BMNC 和 HSC 中 NOX4 水平亦明显降低(*t*=2.310、2.848, 均 *P*<0.05); 照射给药组小鼠 CD3<sup>+</sup>T 细胞百分比明显升高 [(8.512±3.716)% 对 (16.140±1.969)%], B220<sup>+</sup>B 细胞百分比亦明显升高 [(0.608±0.267)% 对 (7.240±2.828)%], *t*=4.027, *P*<0.05]。结论 芳香烃受体抑制剂 SR1 对全身照射造成的小鼠造血系统辐射损伤有一定的保护作用。

**【关键词】** 辐射损伤; 造血系统; 辐射防护剂; 芳香烃受体; StemRegenin 1**基金项目:** 国家自然科学基金(81502759、81972975); 天津市科技支撑重点项目(17YFZC SY00670)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202104026-00065

**Effect of aryl hydrocarbon receptor antagonist SR1 on radiation-induced hematopoietic system injury in mice**Zhou Xiaoliang<sup>1</sup>, Li Deguan<sup>1</sup>, Xu Wenqing<sup>1</sup>, Wang Hao<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Tianjin Key Laboratory of Radiation Medicine and Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300192, China; <sup>2</sup>Academy of Medical Engineering and Translational Medicine, Tianjin University, Tianjin 300072, China

Corresponding author: Wang Hao, Email: hao\_wang@tju.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the effect of the aryl hydrocarbon receptor (AHR) antagonist StemRegenin 1 (SR1) on the hematopoietic system injury of mice exposed to whole-body radiation. **Methods** Fifteen C57BL/6J mice were randomized block design to three groups (n=5) in a randomized block design as follows: control, 4 Gy, 4 Gy+SR1. Mice in the 4 Gy+SR1 group were administered SR1 (50 mg/kg) by gavage from 5 d before irradiation to 5 d after irradiation. All of the mice were sacrificed on the ninth day after 4 Gy  $\gamma$ -ray whole-body radiation. Peripheral blood and

unilateral femoral cell were harvested and tested by an automatic hematology analyzer for white blood cells (WBC), red blood cells (RBC) and bone marrow nucleated cells (BMNC) counting. The number of colony-forming units-granulocyte-macrophage (CFU-GM) was counted to assess the proliferation of bone marrow cells, and a flow cytometer was used to analyze reactive oxygen species (ROS) levels and the nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4 (NOX4) expression of BMNC and hematopoietic stem cells (HSC). The proportion of immunocytes in peripheral blood was also checked. Student's *t*-test was applied to compare differences between two groups. **Results** Compared with those of the 4 Gy group, the WBC  $((3.060\pm 0.650)\times 10^9/\text{mL}$  vs.  $(4.680\pm 1.134)\times 10^9/\text{mL}$ ,  $t=2.770$ ,  $P<0.05$ ) and BMNC  $((28.375\pm 6.811)\times 10^9/\text{mL}$  vs.  $(49.125\pm 12.532)\times 10^9/\text{mL}$ ,  $t=3.231$ ,  $P<0.05$ ) counts of the 4 Gy+SR1 group increased significantly. By contrast, RBC counts in the 4 Gy+SR1 group markedly decreased ( $t=4.301$ ,  $P<0.05$ ) compared with those in the control group. CFU-GM was higher in the 4 Gy+SR1 group than in the 4 Gy group ( $3.4\pm 1.7$  vs.  $13.6\pm 6.7$ ,  $t=3.323$ ,  $P<0.05$ ). The ROS levels of BMNC and HSC were obviously induced by radiation but could be rescued by SR1 treatment. Compared with that in the 4 Gy group, the ROS level in the 4 Gy+SR1 group significantly decreased in BMNC ( $t=3.962$ ,  $P<0.05$ ) and HSC ( $t=2.530$ ,  $P<0.05$ ). Changes in NOX4 expression levels were consistent with those of ROS levels after radiation. The NOX4 expression of BMNC and HSC markedly decreased in the 4 Gy+SR1 group compared with that in the 4 Gy group ( $t=2.310$ ,  $2.848$ ; both  $P<0.05$ ). SR1 could promote immunocytes proportions. The CD3<sup>+</sup> T cell proportion increased in the 4 Gy+SR1 group compared with that in the 4 Gy group  $((8.512\pm 3.716)\%$  vs.  $(16.140\pm 1.969)\%$ ,  $t=4.056$ ,  $P<0.05$ ). In addition, the B220<sup>+</sup> cell proportion in the 4 Gy+SR1 group increased compared with that in the 4 Gy group  $((0.608\pm 0.267)\%$  vs.  $(7.240\pm 2.828)\%$ ,  $t=4.027$ ,  $P<0.05$ ). **Conclusion** The AHR antagonist SR1 could alleviate radiation-induced hematopoietic system injury in mice.

**【Key words】** Radiation injuries; Hematopoietic system; Radiation-protective agents; Aryl hydrocarbon receptor; StemRegenin 1

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (81502759, 81972975); The Key Technology R&D Program of Tianjin (17YFZCSY00670)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202104026-00065](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202104026-00065)

急性电离辐射能够导致急性辐射综合征,造血系统是辐射最敏感的器官系统,经0.5 Gy以上剂量照射后,即可观察到造血系统损伤的临床表现<sup>[1]</sup>。电离辐射引起的造血系统损伤可表现为一过性或者长期的中性粒细胞减少症、血小板减少症和淋巴细胞减少症,这主要归因于辐射造成的造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)和祖细胞的杀伤呈剂量积累性以及某些淋巴细胞的凋亡<sup>[2]</sup>。外周血WBC的凋亡也是大多数免疫指标受到抑制的关键机制,而辐射后免疫功能的远期恢复也取决于早期胸腺祖细胞来源的骨髓衍生的HSC的恢复<sup>[3]</sup>。

芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AHR)是一类配体激活转录因子,能够被一系列芳香烃类内源性或外源性配体激活。AHR在人体除骨骼肌之外的各个器官中均有表达,其主要功能为调节异生物质的代谢酶活性。StemRegeni 1(SR1)作为高选择性AHR抑制剂,有刺激造血细胞增殖和分化

的能力<sup>[4]</sup>,包括体外促进HSC增殖以及体内促进造血祖细胞增殖。在骨髓移植的临床治疗中,已经有学者尝试将SR1用于体外的HSC增殖的研究<sup>[5]</sup>。本研究通过采用4 Gy X射线全身照射小鼠模型,研究SR1对造血系统中外周血血象、活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平以及免疫细胞百分比等指标的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要仪器和试剂

Gammacell<sup>®</sup>40 Exactor<sup>137</sup>Cs  $\gamma$ 射线照射源购自加拿大Best Theratronics公司,剂量率为0.99 Gy/min; Accuri C6流式细胞仪购自美国BD公司; MEK-7222K全自动血液分析仪购自日本光电工业株式会社。SR1(纯度>99%)购自美国MedChemExpress公司;兔还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶4(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

oxidase 4, NOX4)多克隆抗体购自武汉三鹰生物技术有限公司;其他抗体均购自美国BD公司;2',7'-二氯二氢荧光素二乙酸酯(DCFH-DA)染料购自上海碧云天生物技术有限公司。

## 1.2 实验动物

雄性 C57BL/6J 小鼠 15 只, 6~8 周龄, 体重 (20±2)g, 由北京维通利华实验动物技术有限公司提供 [无特定病原体级, 实验动物许可证编号为 SCXK(京)2016-0006]。实验小鼠饲养于中国医学科学院放射医学研究所动物中心。饲养环境为无特定病原体级动物房屏障环境, 小鼠自由饮用无菌水和进食无特定病原体级鼠繁殖饲料, 饲养温度 18~25℃, 相对湿度 40%~70%。

## 1.3 照射及给药方法

采用随机化区组设计将 C57BL/6J 小鼠分为 3 组: 对照组、4 Gy 单独照射组(简称照射组)和 4 Gy 照射+SR1 组(简称照射给药组), 每组 5 只。其中照射组和照射给药组给予 4 Gy 全身  $\gamma$  射线照射, 照射给药组在照射前 5 d 至照射后 5 d 连续灌胃给予 SR1 (50 mg/kg), 对照组给予等量生理盐水。照射后第 9 天处死全部小鼠。

## 1.4 外周血血细胞计数

经小鼠眼底取血获取外周血约 200  $\mu$ L, 使用事先加入乙二胺四乙酸三钾溶液作抗凝处理的离心管收集, 通过全自动血液分析仪分析并计数小鼠外周血血细胞。

## 1.5 骨髓有核细胞 (bone marrow nucleated cell, BMNC) 计数和粒细胞-巨噬细胞集落形成单位 (colony-forming units-granulocyte-macrophage, CFU-GM) 的检测

用冷 PBS 冲洗单侧股骨, 得到的细胞悬液用全自动血液分析仪进行 BMNC 计数; 将小鼠单侧股骨冲洗后得到的骨髓细胞悬液稀释为  $1 \times 10^6$  个/mL, 取 0.2 mL 细胞悬液加入到 2 mL M3534 培养基中, 混匀后加入到 24 孔板中, 培养 5 d 后进行 CFU-GM 计数, 以细胞数  $\geq 30$  个为阳性集落进行计数。

## 1.6 BMNC 和 HSC 中 ROS 和 NOX4 水平的测定

改良文献 [6] 中的方法并进行实验, 在小鼠骨髓细胞悬液中加入 biotin-CD5、CD4、CD8、CD11b 和 Ter-119 抗体的混合液, 冷孵育 30 min 后洗涤, 加入 Percp-streptavidin、Sca-1 和 CD117-APC 抗

体, 室温避光染色 30 min 后加入 2',7'-二氯二氢荧光素二乙酸酯(DCFH-DA)染料, 37℃ 水浴孵育后使用流式细胞仪检测 ROS 的水平(用平均荧光强度表示)。

将骨髓细胞染色后固定破膜过夜, 加入兔 NOX4 多克隆抗体和羊抗兔二抗, 使用流式细胞仪检测 NOX4 的水平(用平均荧光强度表示)。

## 1.7 外周血中免疫细胞百分比的检测

在经抗凝处理的小鼠外周血中加入 biotin-CD3e 和 CD45R/B220 抗体混合液, 冷孵育 30 min 后洗涤, 使用流式细胞仪检测免疫细胞的百分比。

## 1.8 统计学分析

应用 GraphPad Prism 8.0 软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间两两比较采用 Student *t* 检验(方差齐)。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 SR1 对照射后小鼠外周血血象的影响

4 Gy  $\gamma$  射线全身照射后第 9 天小鼠的外周血血细胞计数结果(图 1)显示: 与对照组相比, 照射组小鼠的 WBC 和血小板数量明显减少, 且差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ), 虽然 RBC 数量减少和红细胞压积(HCT)水平下降, 但差异均无统计学意义( $t=2.209$ 、 $2.234$ , 均  $P > 0.05$ ); 与对照组相比, 照射给药组 RBC 数量明显减少, 红细胞压积(HCT)明显降低, 且差异均有统计学意义( $t=4.301$ 、 $4.144$ , 均  $P < 0.05$ ); 与照射组相比, 照射给药组的 WBC 明显增加 [ $(3.060 \pm 0.650) \times 10^9$  个/mL 对  $(4.680 \pm 1.134) \times 10^9$  个/mL,  $P < 0.05$ ], 而血小板数量未增加( $t=0.464$ ,  $P > 0.05$ )。

### 2.2 SR1 对照射后小鼠 BMNC 及 CFU-GM 的影响

由图 1 可见, 与对照组相比, 照射组小鼠 BMNC 数量减少, 而照射给药组比照射组的 BMNC 数量明显增加 [对照组:  $(32.333 \pm 6.788) \times 10^9$  个/mL, 照射组:  $(28.375 \pm 6.811) \times 10^9$  个/mL; 照射给药组:  $(49.125 \pm 12.532) \times 10^9$  个/mL, 均  $P < 0.05$ ]; 照射组小鼠骨髓中的 CFU-GM ( $3.4 \pm 1.7$ ) 明显降低, 仅为对照组 ( $27.0 \pm 8.3$ ) 的 13%, 照射给药组小鼠的 CFU-GM ( $13.6 \pm 6.7$ ) 恢复至对照组的 50%, 且差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。以上结果表明, SR1 能够明显缓解全身照射引发的小鼠骨髓造血功能

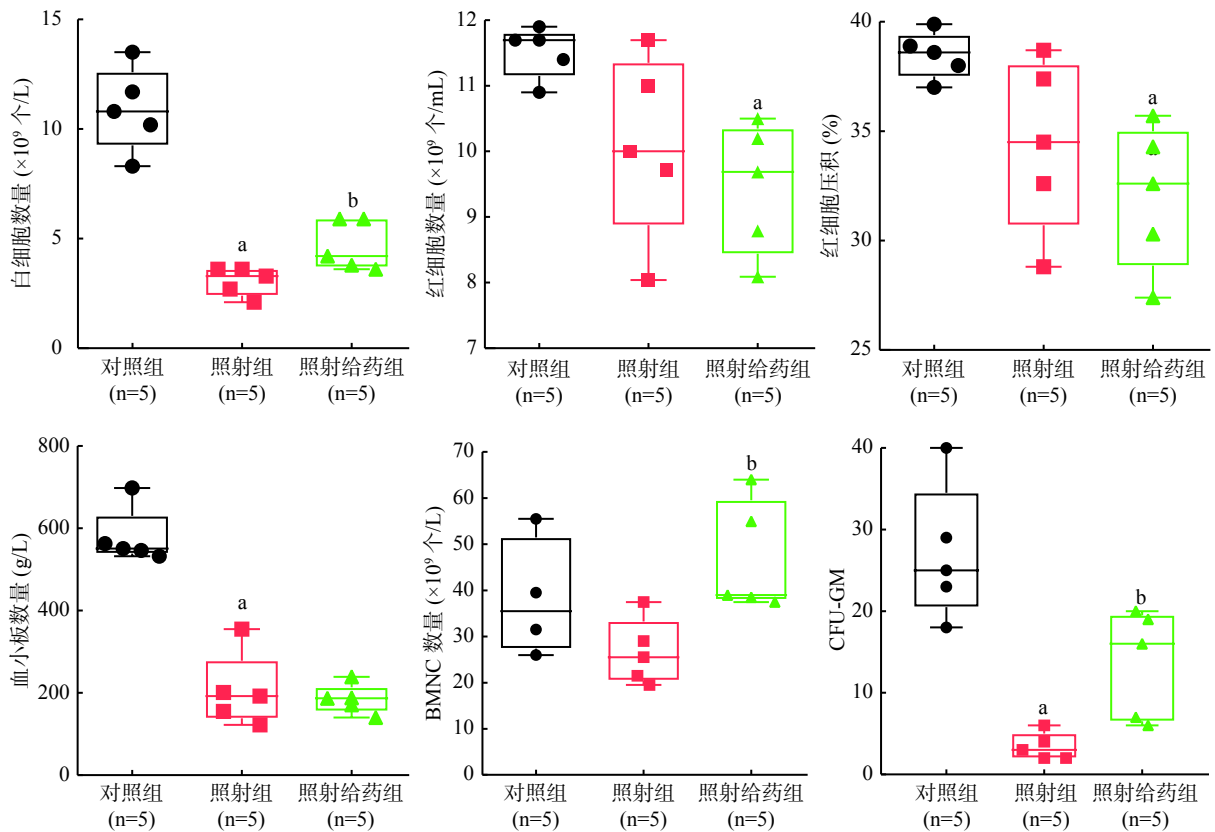


图1 SR1对4 Gy  $\gamma$ 射线全身照射后小鼠外周血血象、BMNC和CFU-GM的影响 <sup>a</sup>表示与对照组相比,差异均有统计学意义( $t=4.144\sim 8.671$ ,均 $P<0.05$ );<sup>b</sup>表示与照射组相比,差异均有统计学意义( $t=2.770、3.231、3.323$ ,均 $P<0.05$ )。照射给药组为4 Gy  $\gamma$ 射线全身照射+50 mg/kg SR1。SR1为StemRegenin 1;BMNC为骨髓有核细胞;CFU-GM为粒细胞-巨噬细胞集落形成单位

Figure 1 Effects of StemRegenin 1 on the peripheral blood hemogram, numbers of bone marrow nucleated cells and colony-forming units-granulocyte-macrophage of mice exposed to 4 Gy  $\gamma$ -ray whole-body radiation

损伤。

### 2.3 SR1对照射后小鼠BMNC和HSC中ROS和NOX4水平的影响

由图2可见,与对照组相比,照射组小鼠BMNC和HSC中ROS水平明显升高,分别为对照组的1.3倍和3.2倍,而照射给药组能明显降低照射引起的小鼠BMNC和HSC中ROS水平的升高,分别降低至照射组的63%和73%( $t=3.962、2.530$ ,均 $P<0.05$ );照射后小鼠BMNC和HSC中NOX4水平与ROS水平的变化规律一致,SR1能够明显降低照射引起的NOX4水平升高( $t=2.310、2.848$ ,均 $P<0.05$ )。以上结果表明,SR1可能通过降低NOX4的水平,从而减少NOX4诱导产生的ROS,发挥保护造血细胞的作用。

### 2.4 SR1对照射后小鼠免疫细胞的影响

由图2可见,与对照组相比,照射组小鼠CD3<sup>+</sup>T细胞百分比明显降低,而照射给药组小鼠的CD3<sup>+</sup>T细胞百分比比较照射组明显升高,接近照射前水平

[对照组:(20.938±2.761)%,照射组:(8.512±3.716)%,照射给药组:(16.140±1.969)%, $t=6.002、4.056$ ,均 $P<0.05$ ];与对照组相比,照射组小鼠B220<sup>+</sup>B细胞百分比明显降低,而照射给药组小鼠的B220<sup>+</sup>B细胞百分比比较照射组明显升高[对照组:(1.884±0.920)%,照射组:(0.608±0.267)%,照射给药组:(7.240±2.828)%, $t=2.978、4.027$ ,均 $P<0.05$ ]。

## 3 讨论

造血系统是维持外周血细胞数量稳定和免疫稳态的重要器官,在结构和功能上都与免疫系统息息相关<sup>[7]</sup>。其中,HSC是保持造血功能、胸腺免疫细胞发育功能,以及辐射引起骨髓抑制后实现多谱系重建的核心。造血功能主要在骨髓和胸腺的特殊部位(龕)实现,干细胞龕可为干细胞提供特殊的微环境,从而在调节成体干细胞的存活、更新和分化方面发挥重要作用。外周血血象是电离辐射损伤最灵敏的检测指标之一,根据国际放射防护委员会

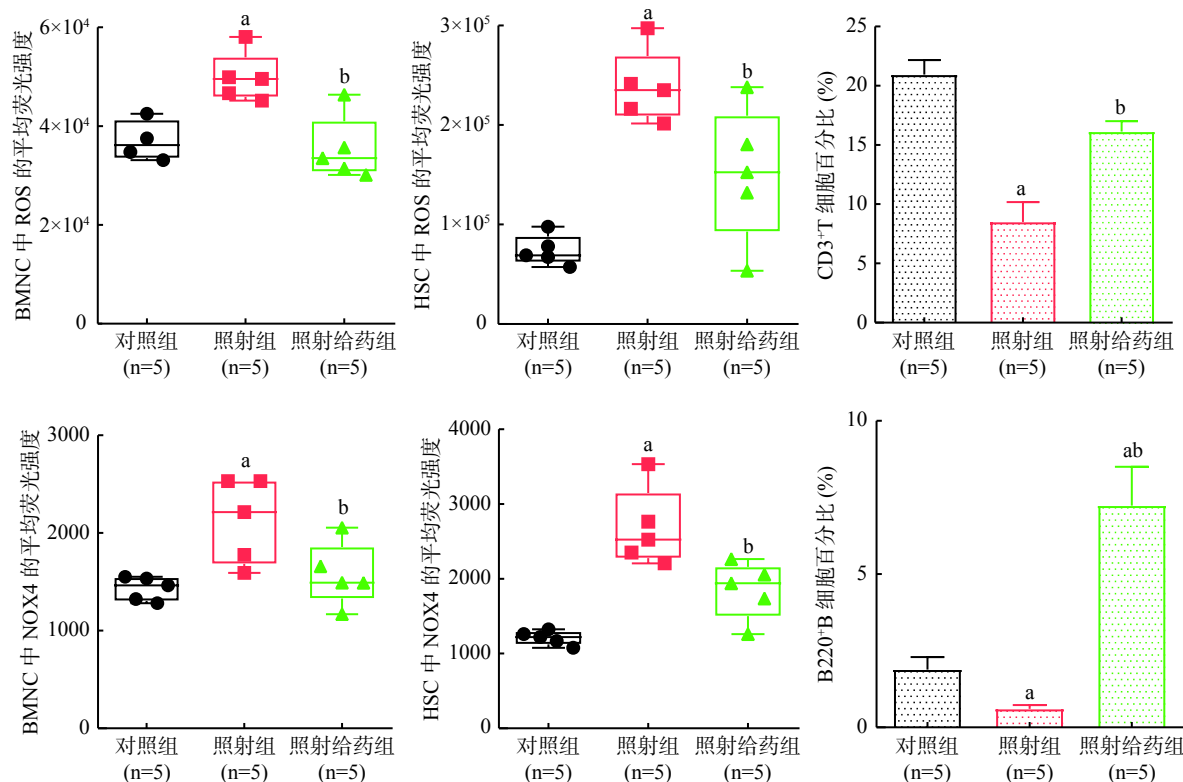


图2 SR1对4 Gy  $\gamma$ 射线全身照射后小鼠BMNC和HSC中ROS、NOX4水平以及免疫细胞的影响。<sup>a</sup>表示与对照组相比,差异均有统计学意义( $t=2.978\sim 9.305$ ,均 $P<0.05$ );<sup>b</sup>表示与照射组相比,差异均有统计学意义( $t=2.310\sim 4.056$ ,均 $P<0.05$ )。照射给药组为4 Gy  $\gamma$ 射线全身照射+50 mg/kg SR1。SR1为StemRegenin 1;BMNC为骨髓有核细胞;HSC为造血干细胞;ROS为活性氧;NOX4为还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶4

Figure 2 Effects of StemRegenin 1 on the levels of reactive oxygen species and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4 in the bone marrow nucleated cells and hematopoietic stem cells, and immunocytes of mice exposed to 4 Gy  $\gamma$ -ray whole-body radiation

(ICRP)第118号出版物中的报道:经2~10 Gy照射后,辐射引起的骨髓抑制可导致一过性的或长期的中性粒细胞减少症、血小板减少症和淋巴细胞减少症<sup>[8]</sup>。本研究结果表明,小鼠4 Gy  $\gamma$ 射线全身照射后第9天,WBC明显减少,而SR1照射前给药能够明显改善辐射造成的WBC减少。然而,SR1对于照射后血小板数量的减少未表现出保护作用,且与对照组相比,照射给药组的RBC数量明显减少,红细胞压积(HCT)明显降低,该作用可能与AHR功能受到抑制后,导致成熟RBC分化减少有关。BMNC的数量和功能是评价骨髓造血功能的重要指标,本研究结果表明,4 Gy照射后,BMNC数量显著减少,CFU-GM数量也明显减少,而SR1能够使BMNC的数量明显增加,同时将CFU-GM恢复至照射前的50%,这进一步说明SR1对骨髓造血功能有保护作用。

ROS的形成是电离辐射造成细胞损伤的重要诱因,我们对BMNC和HSC中ROS水平的研究结果

显示,照射后第9天仍能够观察到BMNC和HSC中ROS水平升高,而SR1能够下调ROS水平,在对NOX4水平的检测中也观察到了相同的趋势。Wang等<sup>[9]</sup>报道,辐射能够诱导NOX4的表达和细胞内ROS水平的升高,从而激活核因子 $\kappa$ B,促进炎症反应;抑制NOX4能够明显抑制辐射诱导的小鼠HSC中ROS水平,同时降低全身照射诱导产生的DNA氧化损伤和双链断裂,而且小鼠后代含不稳定染色体畸变的细胞数量也会减少。Kim等<sup>[10]</sup>的研究结果表明,四氯二苯并-对-二恶英(TCDD)诱导的AHR活化能够通过激活NOX4诱导氧化应激和炎症反应。Eleftheriadis等<sup>[11]</sup>也进一步报道了AHR能够通过调节乏氧诱导因子1 $\alpha$ 和核因子E2相关因子2等通路参与体内氧化应激反应。因此,我们推断SR1对BMNC和HSC中ROS的调节可能是通过调节体内NOX4通路的直接或间接效应实现的。

AHR是非常重要的免疫系统调节剂,是自体

免疫调控的重要靶点,在T细胞的功能调节方面发挥着重要作用。本研究结果表明,4 Gy全身照射后,T细胞和B细胞的百分比均降低,而SR1能够明显使T细胞和B细胞百分比得到回升。有研究者也报道了SR1能够在体外诱导造血系统的淋巴祖细胞及祖T细胞的产生,但是对于B细胞的调节作用还没有达成共识<sup>[12-13]</sup>。因此,本研究中B细胞百分比升高是AHR调控的直接效应还是辐射引起的全身炎症反应的间接效应仍需要进一步的实验证明。

综上,本研究初步探讨了AHR抑制剂SR1对全身照射引起的小鼠造血系统辐射损伤的保护作用,主要评估了外周血血象、BMNC数量和功能、免疫细胞百分比等指标。本研究结果表明,SR1对辐射引起的骨髓抑制有一定的缓解作用,部分作用与其体外刺激HSC增殖和分化的作用一致,其中进一步的分子机制仍有待探究。

**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** 周晓靓负责实验数据的分析、论文的撰写;李德冠负责实验的设计与实施;徐文清负责论文的审阅;王浩负责研究题目的提出、实验的设计。

### 参 考 文 献

- [1] Baranov A, Gale RP. Blood cell changes after radiation exposure[J]. *Bone Marrow Transplant*, 1988, 3(5): 523.
- [2] Anno GH, Baum SJ, Withers HR, et al. Symptomatology of acute radiation effects in humans after exposure to doses of 0.5-30 Gy[J]. *Health Phys*, 1989, 56(6): 821-838. DOI: 10.1097/00004032-198906000-00001.
- [3] Schwarz BA, Bhandoola A. Trafficking from the bone marrow to the thymus: a prerequisite for thymopoiesis[J]. *Immunol Rev*, 2006, 209(1): 47-57. DOI: 10.1111/j.0105-2896.2006.00350.x.
- [4] Boitano AE, Wang J, Romeo R, et al. Aryl hydrocarbon receptor antagonists promote the expansion of human hematopoietic stem cells[J]. *Science*, 2010, 329(5997): 1345-1348. DOI: 10.1126/science.1191536.
- [5] Wagner JE Jr, Brunstein CG, Boitano AE, et al. Phase I/II Trial of StemRegenin-1 expanded umbilical cord blood hematopoietic stem cells supports testing as a stand-alone graft[J]. *Cell Stem Cell*, 2016, 18(1): 144-155. DOI: 10.1016/j.stem.2015.10.004.
- [6] 李德冠,唐卫生,牟感恩,等. 5-甲氧基色胺- $\alpha$ -硫磺酸盐对6.0 Gy受照小鼠造血系统的辐射防护作用[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2017, 41(1): 19-22. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.01.004.  
Li DG, Tang WS, Mu GE, et al. Protective effects of 5-methoxytryptamine- $\alpha$ -lipoic acid salt on mice exposed to 6.0 Gy total body irradiation[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2017, 41(1): 19-22. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.01.004.
- [7] Gale RP, Armitage JO, Hashmi SK. Emergency response to radiological and nuclear accidents and incidents[J]. *Br J Haematol*, 2021, 192(6): 968-972. DOI: 10.1111/bjh.16138.
- [8] Stewart FA, Akleyev AV, Hauer-Jensen M, et al. ICRP publication 118: ICRP statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs—threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context[J]. *Ann ICRP*, 2012, 41(1/2): 1-322. DOI: 10.1016/j.icrp.2012.02.001.
- [9] Wang MF, Dong YP, Wu J, et al. Sitagliptin mitigates total body irradiation-induced hematopoietic injury in mice[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 8308616. DOI: 10.1155/2020/8308616.
- [10] Kim HR, Kim JC, Kang SY, et al. Rapamycin alleviates 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-Induced aggravated dermatitis in mice with imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis by inducing autophagy[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 3968 [2021-04-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33921372>. DOI: 10.3390/ijms22083968.
- [11] Eleftheriadis T, Pissas G, Filippidis G, et al. Reoxygenation induces reactive oxygen species production and ferroptosis in renal tubular epithelial cells by activating aryl hydrocarbon receptor[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(1): 41. DOI: 10.3892/mmr.2020.11679.
- [12] Villa M, Gialitakis M, Tolaini M, et al. Aryl hydrocarbon receptor is required for optimal B-cell proliferation[J]. *EMBO J*, 2017, 36(1): 116-128. DOI: 10.15252/emj.201695027.
- [13] Vaidyanathan B, Chaudhry A, Yewdell WT, et al. The aryl hydrocarbon receptor controls cell-fate decisions in B cells[J]. *J Exp Med*, 2017, 214(1): 197-208. DOI: 10.1084/jem.20160789.

(收稿日期: 2021-04-27)