

放射性骨损伤的研究进展

Research progress on radiation-induced bone injury

Xu Fei, Cheng Ruitang, Miao Sunhan, Qiu Liying

引用本文:

徐非, 程蕊棠, 缪孙涵, 等. 放射性骨损伤的研究进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2021, 45(9): 591-596. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202007046-00093

Xu Fei, Cheng Ruitang, Miao Sunhan, et al. Research progress on radiation-induced bone injury[J]. *International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine*, 2021, 45(9): 591-596. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202007046-00093

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202007046-00093>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

肠道微生物在放射性肠损伤及其治疗中的研究进展

Research progress of intestinal microbiota in radiation-induced intestinal injury and treatment

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(10): 649-654 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201906022-00080>

骨靶向放射性核素治疗肺癌骨转移疼痛的研究进展

Research progress in bone-targeting radionuclides in the treatment of bone metastases from lung cancer

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(3): 189-195 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201901046-00008>

放射性皮肤损伤的治疗进展

A review of the literature on the treatment of radiation-induced skin injury

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(7): 461-469 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202005043-00030>

放射性肠损伤模型及其评价研究进展

Progress on the evaluating and establishing methods of radiation-induced intestinal injuries animal model

国际放射医学核医学杂志. 2017, 41(1): 33-39,44 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.01.007>

Treg与放射性肺损伤

Tregs and radiation-induced lung injury

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(5): 273-275 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202003039-00042>

小胶质细胞在放射性脑损伤中的作用及其机制研究进展

The role and mechanism of microglia in radiation induced brain injury

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(2): 124-131 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202005040-00018>

放射性骨损伤的研究进展

徐非 程蕊棠 缪孙涵 邱丽颖

江南大学无锡医学院基础医学系 214122

通信作者: 邱丽颖, Email: qiulydoc@sina.com

【摘要】 射线照射是现代医疗中常用的方法之一,尤其在恶性肿瘤的治疗中应用广泛。但在放疗过程中,射线可对骨相关细胞、骨微观结构产生直接影响,或对骨髓、脉管系统等产生间接影响,从而造成骨损伤。尽管目前的研究成果对放射性骨损伤的认识并不透彻,但因其具有普遍性,故近年来逐渐受到医疗工作者的重视。笔者对射线引起的骨骼系统损伤及其预防和治疗进行综述。

【关键词】 放射疗法; 辐射损伤; 放射性骨坏死; 骨折; 骨损伤; 骨质流失; 骨生物力学
基金项目: 江苏省自然科学基金(BK20190597); 中国博士后科学基金面上资助(2019M661729)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202007046-00093](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202007046-00093)

Research progress on radiation-induced bone injury

Xu Fei, Cheng Ruitang, Miao Sunhan, Qiu Liying

Department of Basic Medicine, Wuxi Medical School, Jiangnan University, Wuxi 214122, China

Corresponding author: Qiu Liying, Email: qiulydoc@sina.com

【Abstract】 Radiation is one of the commonly used methods in modern medical treatment, especially in the treatment of malignant tumors. However, in the process of radiotherapy, radiation directly affect bone-related cells and bone microstructure, or indirectly affect bone marrow and vascular system, resulting in bone injury. Although the current research results do not have a thorough understanding of radiation-induced bone injury, it has gradually received attention from medical workers in recent years because of its universality. The bone system injury caused by radiation and its prevention and treatment are reviewed in this paper.

【Key words】 Radiotherapy; Radiation injuries; Osteoradionecrosis; Fractures; Bone injury; Bone losses; Bone biomechanics

Fund programs: Natural Science Foundation of Jiangsu Province (BK20190597); Chinese Postdoctoral Science Fund (2019M661729)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202007046-00093](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202007046-00093)

放射性骨损伤是人体全身或局部受到一次或短时间内受到分次大剂量外照射,或长期多次受到超过剂量当量限值的外照射而导致骨的一系列代谢和临床病理变化^[1]。放疗是目前公认的高效利用射线进行肿瘤治疗的方法之一。但低剂量的局部照射也会导致照射部位邻近器官、组织和血管的并发症,其中,骨因含钙量高,射线吸收率可比周围组织高30%~40%以上^[2],这表明骨对于任何给定剂量的照射的吸收率均比周围组织高很多。因此,骨是

放射损伤的常见部位,其并发症在接受放疗的患者中较为常见^[3]。我们主要就放疗导致的骨损伤展开综述。

1 放疗对骨的直接损伤

1.1 放疗对骨相关细胞的影响

骨微环境中大量的骨祖细胞,其可在骨折或某些骨病变的情况下被激活分化形成不同类型的细胞,在维持骨健康中起作用。骨处于多组件、多系

统构成的环境,涉及多种生理过程:骨细胞和成骨细胞参与骨形成,破骨细胞参与骨质钙化和骨吸收等。骨在生理上是矿化的,随着成骨细胞沉积形成新骨基质,破骨细胞参与骨吸收,骨的不断重建在维持矿物质稳态方面起着至关重要的作用。尽管患者的年龄、健康状况和遗传等因素都有可能影响骨健康,但本质上,辐射所造成的机体外部和内部影响都会导致骨微环境破坏、骨周转率下降和动态平衡被破坏等病理过程。其结果是骨愈合失调导致骨细胞或骨营养血管损伤;循环障碍产生的骨块或骨片坏死,引起骨坏死^[1,4]。

射线不仅会对骨相关细胞造成损伤,而且由于健康的骨需要足够的血管和神经支持^[2],辐射也可通过损伤血管的完整性对骨功能产生影响。血管受到辐射后,其内皮细胞通透性增强,会导致血管周围组织水肿、血细胞渗出等现象^[3]。

1.1.1 射线对成骨细胞的影响

成骨细胞来源于骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSC),与骨形成有关。Zhang等^[5]的研究结果表明,灵长类动物经总剂量为45 Gy的X射线照射2周以上,骨髓内成骨细胞和间充质祖细胞的数量迅速减少,在较长时间内仍未得到恢复;研究者在观察受到照射后的成骨细胞时发现,成骨细胞的增殖速率和活性受到显著影响,与胶原生成和碱性磷酸酶活性降低有关,这表明成骨细胞分泌骨基质和促进骨矿化的能力降低。另Celii等^[6]的研究结果表明,辐射影响成骨细胞的凋亡和分化,通常情况下,小于2 Gy的X射线能促进部分细胞的分化,高剂量则会抑制其分化,成骨细胞受到50 Gy的X射线照射会迅速凋亡;体外细胞实验进一步证实,辐射可导致成骨细胞的细胞周期阻滞,细胞辐射敏感性增强;体内外关于成骨细胞的研究结果均显示,辐射可直接影响成骨细胞的增殖、周期、活力、凋亡、分化和基因表达。

1.1.2 射线对破骨细胞的影响

与成骨细胞相比,破骨细胞及其祖细胞对辐射更敏感,且体内外研究结果均表明,辐射暴露可促进破骨细胞的形成^[6]。Celii和Beckmann^[6]发现,采用2 Gy的X射线照射全身可快速增强破骨细胞的活力;另外,经5 Gy的X射线单次照射全身后,破骨细胞数量显著增多,随后表现为持续减少。经照射后,早期破骨细胞数量增加迅速,从而导致丢

失的骨质无法恢复。电离辐射能迅速引起组织产生活性氧簇(reactive oxygen species, ROS),因此,电离辐射对破骨细胞的作用可能与ROS水平的升高密切相关。除此之外,电离辐射可激活NF- κ B通路,TNF、集落刺激因子1、活化T细胞核因子1、单核细胞趋化蛋白1、白细胞介素(interleukin, IL)6等促破骨细胞因子表达水平升高,最终使得破骨细胞活化^[6],导致骨质流失。

1.1.3 射线对骨细胞的影响

已有研究结果表明,成骨细胞功能抑制和破骨细胞功能增强是导致骨损伤的主要原因,然而,目前对于骨细胞的研究较少^[7]。骨细胞是成熟骨组织中最主要的细胞,其嵌入骨基质形成多个树突,从而形成腔隙-小管系统(lacunar-canalculus system, LCS)。树突的伸长是LCS形成、控制骨形成和骨吸收的基础。射线照射可直接抑制树突的伸长,引起细胞凋亡,从而改变骨细胞的形态,降低细胞活力^[8]。在体外模型中,辐射剂量低至2~4 Gy即可引起骨细胞凋亡。放射诱导的骨细胞凋亡可使骨碎裂原性增强,最终导致骨质流失^[6],这或许是癌症患者长期骨质流失和骨折风险增加的病因。

1.2 放疗对骨微观结构的影响

众所周知,骨是由有机物和无机物组成的。无机物以钙含量最多,磷次之。骨中的矿物质使其更加坚硬,起到支架的作用。有机物主要包括胶原蛋白、蛋白多糖和软骨素等。骨中的有机物起促进骨骼生长、修复骨、供给骨营养、连接和支持骨细胞、参与骨新陈代谢等作用。

1.2.1 放疗对骨密度的影响

骨密度全称为骨的矿物质密度,是反映骨强度的一个重要指标。对骨密度进行测定,不仅能够判断人体是否出现骨密度异常,同时还能有效判断人体的骨生长状况。骨组织受到电离辐射以后骨细胞变性坏死,产生以骨密度降低为主的放射性骨质疏松^[1],在骨质疏松的基础上产生的骨的连续性破坏为放射性骨折^[9]。人体的骨密度受到多种因素的影响,包括年龄、性别、日常运动状况和营养摄入状况等。

除上述因素外,胡丽萍^[9]的研究结果表明,在癌症患者接受放疗的第1年内,骨密度出现显著的全身性降低。临床上接受腹部放疗的患者,胸椎和腰椎发生显著的骨密度降低。辐射剂量和骨密度降低程度成正比:盆骨受到22.5 Gy的电离辐射后导

致骨密度降低^[5]；盆腔受到45 Gy的X射线照射会导致其功能不全，骨折的发生率显著升高。对于骨密度的减少，目前没有公认的辐射剂量耐受性。因此，辐射引起的骨密度降低可能是没有剂量阈值的非随机效应^[10]。

Zhang等^[5]进一步的研究结果表明，全身照射和局部照射均可引起严重的骨质流失。用2 Gy的质子或 γ 射线对小鼠进行全身照射，骨小梁发生显著损伤。照射通过增强破骨细胞活性和降低成骨细胞活性使骨细胞的整体数量下降和功能受损，从而干扰骨小梁结构，但在皮质骨中未观察到任何影响。Omolehinwa和Akintoye^[8]的研究结果表明，X射线(5 Gy或20 Gy)照射导致骨小梁大量流失，但在后肢进行局部照射后观察到皮质骨密度增加，其原因有待进一步研究；动物实验结果表明，电离辐射对骨的影响不仅在照射部位，而且在照射范围外也检测到骨质流失等骨损伤特征。研究者发现小鼠右后肢接受2 Gy的X射线照射后，不仅损伤胫骨和股骨的骨小梁体积和微结构，而且还影响对侧被屏蔽的骨(左后肢)^[11]。同样，当Sprague-Dawley大鼠的右胫骨近端和股骨远端暴露于20 Gy的 γ 射线时，也发现全身性骨质流失现象^[12]。综上所述，骨质流失不仅发生在受辐射的骨中，也发生在未经辐射的骨中。Rocha等^[13]的研究结果表明，辐射产生的自由基对受辐射和未受辐射部位骨的BMSC存活产生不同程度的影响，且其对血管及微环境的损伤可影响干细胞在恢复期的生态位。关于骨质流失出现在非照射部位的原因，有研究者认为，未经直接照射的骨中出现细胞损伤是放疗产生的一种旁效应，或涉及免疫系统的参与。被照射的细胞或可通过向胞外释放信号分子与邻近细胞沟通，因此这种射线对非照射部位的旁效应，或是由某种信号通路介导产生的旁分泌通路引起，该过程在辐射后期持续诱导未辐射组织产生损伤。但该现象仅在动物实验中观察到，在人体内，这些旁信号是否足以影响辐射场附近的骨修复还有待进一步研究。

1.2.2 放疗对骨骼有机成分的影响

骨是由有机物、矿物质、水等组成的多相分层结构，骨的微结构和机械性能取决于有机基质或有机基体与矿物磷灰石晶体之间的特定排列和相互作用，从而形成复合物^[14]。拉曼光谱法被用于分析电离辐射后的骨成分，提供骨组织矿物质和基质的

化学特征^[15]。拉曼退偏比结果表明，接受照射的动物骨中，矿物质和胶原的退偏比均显著低于对照组。这些成分变化与不良的骨质量有关，并在照射后持续较长时间^[5]。因此，放疗除了能影响骨密度外，还能破坏骨有机物的成分，这可能是导致骨脆性增加的原因。

此外，Limirio等^[16]的研究结果表明，辐射可抑制原纤维滑动，降低骨的可塑性，从而导致骨硬度显著下降，引起骨脆性增加。水经放射分解产生的自由基会使胶原蛋白分子变性，改变其与羟基磷灰石形成胶原蛋白界面键的概率。特定的胶原蛋白交联增加，从而增加键的数量；这不仅会使胶原蛋白严重降解，还会限制原纤维的滑动。

Zhang等^[5]对大鼠半下颌骨进行照射后，用拉曼光谱法量化骨的矿物质和基质化学成分性质，发现骨中的羟基磷灰石以其长轴为方向，沿胶原纤维方向排列。辐射可影响矿物质和胶原纤维的排列，这可能是由于辐射诱导胶原纤维束中分子间和纤维间形成病理交联，一旦胶原蛋白被破坏，病理性交联在重塑过程中将很难被吸收。故任何新形成的组织都将在有缺陷的支架上构建，最终导致骨生物力学性能下降。此外，在辐射早期会诱导骨糖基化瞬时增加，胶原蛋白老化。高级糖基化终产物交联的形成增加会使胶原纤维变脆并破坏骨的机械性能。

2 放疗对骨的间接损伤

2.1 放疗对骨髓的间接影响

骨髓是填充于骨髓腔和骨松质间隙内的一种海绵状组织，由多种类型的细胞和网状结缔组织构成。骨髓是机体中唯一有骨祖细胞的组织，且相关细胞对成骨有很强的诱导能力。因此，骨髓组织在骨损伤修复中发挥重要作用。骨髓移植可显著修复骨创伤^[17]，提高骨损伤的治愈率。

动物单肢照射模型研究结果表明，骨髓中B细胞和CD8⁺T淋巴细胞增加可诱导BMSC成骨能力降低。此外，骨细胞或骨髓在照射后产生的细胞因子、炎症因子信号可提高破骨细胞的骨吸收能力^[14]。有研究者将鼠单核巨噬细胞RAW264.7接种在模拟骨表面的孔板中以刺激破骨细胞形成。此外，将鼠单核巨噬细胞RAW264.7与类骨细胞MLO-Y4或骨髓细胞共同培养，给予照射刺激后，破骨细胞的分化相较于单独培养的鼠单核巨噬细胞RAW264.7更

为明显^[13]。以上结果表明, 全身性辐射诱发的骨质流失可能是由受损的骨髓间接导致的结果。然而, 骨髓中的哪些细胞及其以何种方式参与调节骨稳态还需进一步研究。Chandra 等^[18]的进一步研究结果表明, 当以干骺端为中心, 在一个小的准直场内给予 16 Gy 的 X 射线局灶性照射, 在未照射到骨髓腔的情况下, 并没有引起全身骨质流失。此研究未阐明全身性骨损伤的原因及其是否与放疗中未涉及到骨髓腔有相关性。以上研究大多是基于整个肢体范围受照射后的结果, 想要挖掘照射引起全身性骨质流失的具体机制, 或需采取针对骨髓特定部位的照射方案。

另外, 有研究报道, 移植 BMSC 分泌的外泌体可改善移植受体的骨质疏松表型, 并通过表观遗传学改善受体骨量的减少, 且移植来源于 BMSC 的外泌体可促进局部血管生成和防止骨质流失, 从而对股骨头坏死起到预防作用^[19]。在此基础上, 建立辐射诱导的大鼠左胫骨骨损伤模型, 发现外泌体可以减轻 DNA 和氧化应激损伤, 延缓细胞衰老; 还可通过 Wnt/ β -连环蛋白信号恢复受照射 BMSC 的成脂和成骨的分化平衡, 使 BMSC 的功能得到恢复, 从而减轻辐射诱导的骨质流失。以上研究结果表明, BMSC 分泌的外泌体可能是治疗放射性骨质流失的一种有前景的无细胞治疗方法^[20]。

2.2 放疗对脉管系统的影响

Lee 等^[21]的研究结果表明, 辐射可导致脉管系统的损伤, 进而影响骨结构。射线可导致闭塞性动脉炎、内皮细胞肿胀和空泡化, 还可导致骨髓腔内硬化性结缔组织形成。在放射条件下, 骨的血管首先表现为微血管的通透性增强等功能性改变, 例如出现坠积性充血、张力减退型张力障碍和溢血等, 晚期则会出现血管壁加厚、管腔变窄和血栓等现象, 以致堵塞管腔, 并引起营养障碍等。此外, Hopewell^[22]的研究结果表明, 阴极射线管导致骨密度变化的机制或与小血管和毛细血管的损伤有关。在阴极射线的作用下, 骨中的脉管系统受到损伤, 血管被破坏, 进而破坏骨细胞, 损伤骨, 引起破骨细胞和成骨细胞凋亡, 并造成脂肪浸润环状骨髓的出现。

3 放射性骨损伤的预防与治疗

由于在放疗开始时破骨细胞就被激活, 骨质流

失的进程可能非常迅速, 因此, 原疾病治疗方案的制定、辅助治疗方案的选择和预防在控制放射性骨损伤中尤为重要。由于肿瘤放疗过程中极易造成放射性损伤, 因此预防与治疗应贯穿整个放疗过程^[23]。

3.1 药物的预防与治疗

补充以还原型谷胱甘肽为基础的一类抗自由基药物, 配合激素治疗急性放射性损伤是目前治疗放射性损伤较为常用的手段。迄今为止, 研究者已发现多种抗氧化剂有助于减少 ROS 产生的损伤, 此类抗氧化剂通过促进 BMSC 的成骨分化功能使其免受辐射影响, 提高成骨细胞的存活率并促进成骨分化。已被证明具有辐射防护作用的抗氧化剂包括抗坏血酸、 α -硫辛酸、氨磷汀、氧化铈纳米颗粒和亚硒酸钠等^[24]。Donneys 等^[25]的实验结果证实, 氨磷汀可逆转辐射引起的骨细胞数量减少与骨空洞增加。需要注意的是, 应在照射前短期内给药, 照射后再给药则无法很好地预防骨质流失。此外, 硒(亚硒酸钠)对去卵巢大鼠的成骨细胞和软骨细胞具有保护作用, 可促进骨修复, 起辐射防护作用^[24,26]。双膦酸盐是一类常用的抗骨吸收药物, 用于治疗骨质疏松症和骨转换率增高的疾病。在放疗过程中, 其可降低破骨细胞的活性并诱导细胞凋亡^[25], 从而起辐射保护作用。在连续放疗过程中, 吸收剂量呈累积增加趋势, 导致成骨细胞功能障碍和大多数破骨细胞凋亡。因此, 具有合成代谢作用的试剂是首选, 除了包括先前提及的抗氧化剂, 还可以利用甲状旁腺素对骨起辐射保护作用, 其通过蛋白激酶 A (PKA)/ β -连环蛋白信号通路^[4], 提高成骨细胞和骨细胞的存活率, 最终逆转辐射的负面影响^[26-27]。此类药物的研究与开发是预防及治疗放射性骨损伤的主要措施。

3.2 总剂量效应对骨损伤的影响

值得注意的是, 放疗过程中的辐射效应与可修改参数密切相关, 例如总剂量、剂量率、分馏、视野大小、束能量、线性能量转移等。骨对于低剂量的辐射很敏感, 因此在放疗过程中, 应当充分考虑射线所用的总剂量^[25]。例如, 生产 CT 设备时控制好辐射剂量, 对准直器、探测器、过滤器等进行改进; 提高 CT 检查医务人员的技术水平, 最大程度地降低医疗辐射剂量, 防止放射性骨损伤的发生。

目前, 大多数研究集中于总剂量效应。我们尚不清楚其他参数对骨损伤的作用, 仍需更多研究发

现此类可修改因素与辐射效应之间的关系。这将有助于临床医师选择适当的放疗计划,最大程度地减少不良反应。此外,辐射对骨微环境的局部扰动可引起邻近骨丢失。因此,探究射线对局部和全身骨组织的作用机制对于制定对策以预防射线引起的骨损伤具有重要意义。

3.3 放射性损伤的评价指标

即使同样的疾病、同样的放疗部位、同一台医疗设备、相同的照射剂量,甚至几乎相同的靶区勾画,不同个体的放射性损伤程度也具有很大差异。人体不同的组织器官的放射敏感性亦不同。

骨髓损伤是传统癌症治疗中最常见的照射剂量的限制因素之一,分析骨髓细胞中的细胞凋亡信号通路可能有助于确定新的治疗策略,从而减少不良反应。有研究结果显示,一种重要的DNA损伤修复基因范可尼贫血补充组D2(fanconi anemia complementation group D2, FANCD2)可通过多水平调节铁代谢和脂质过氧化以非自噬的方式抑制Erastin诱导的BMSC铁死亡^[28]。另外,辐射产生损伤效应时,第一步是招募巨噬细胞,有研究结果表明,辐射可诱导骨髓源性巨噬细胞的NLRP3炎性小体激活和细胞焦亡,通过测定NLRP3炎性小体激活情况,可判断是否发生辐射损伤^[29]。有研究报道,NRF2调节的蛋白是理想的辐射损伤生物标志物,易于从血清、尿液、唾液、汗液等中获得,存在辐射剂量依赖,在分诊时间框架内持续存在,具有辐射特异性,并且不会被其他应激源混淆^[30]。与放射性骨损伤有关的特征性基因或分子或能成为预测和治疗放射性骨损伤的指标。

3.4 适当强度的运动

在啮齿类动物实验中,模拟阻力训练的高强度运动可使皮质和骨膜表面的质量、密度、松质骨显微结构和骨形成率得到改善^[27],因此,适当强度的运动也是预防和治疗放射性骨损伤的有效方法之一。

4 小结

在癌症治疗过程中,放疗虽已成为一种常用方法,但其对骨的损伤不容忽视。射线可直接对骨相关细胞产生影响,进而影响骨的正常状态,增加骨质流失和骨折的风险。另外,射线还可通过对骨的矿物质和有机成分产生影响,导致骨骼微观结构和机械性能被破坏。除直接影响外,放疗还可通过影

响骨髓系统,诱导破骨细胞分化,间接引起骨质流失,也可通过引起血管腔闭塞或损伤骨的脉管系统,使骨发生营养障碍,破坏骨细胞,导致骨髓脂肪浸润。值得注意的是,放疗对骨的损伤并非单方面的,或伴随多方面的损伤。在治疗放疗引起的骨损伤时要充分考虑射线的可修改参数,最常考虑的是总剂量效应。充分考虑不同阶段局部和全身作用机制对预防及治疗放射性骨损伤是非常重要的。

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 徐非负责文题的设计、综述的撰写;程蕊棠、缪孙涵负责文献的整理、综述的修订;徐非、邱丽颖负责综述的立题与审阅。

参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国卫生部. GBZ 100-2010 放射性骨损伤诊断[S]. 北京: 中国标准出版社, 2011.
Ministry of Health of the People's Republic of China. GBZ 100-2010 Diagnostic criteria for external radiation bone injury[S]. Beijing: Standards Press of China, 2011.
- [2] Costa S, Reagan MR. Therapeutic irradiation: consequences for bone and bone marrow adipose tissue[J/OL]. *Front Endocrinol*, 2019, 10: 587[2020-07-28]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2019.00587/full>. DOI: 10.3389/fendo.2019.00587.
- [3] Higham CE, Faithfull S. Bone health and pelvic radiotherapy[J]. *Clin Oncol*, 2015, 27(11): 668-678. DOI: 10.1016/j.clon.2015.07.006.
- [4] 林调. 激活经典 Wnt/ β -catenin 信号通路促进成骨细胞 DNA 修复和存活: 放射性骨损伤的机制和治疗[D]. 杭州: 浙江大学, 2015.
Lin T. Activating canonical Wnt/ β -catenin pathway enhances DNA repair and promotes cell survival in osteoblasts: a novel anabolic treatment for radiotherapy associated bone damage[D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2015.
- [5] Zhang J, Qiu XY, Xi KD, et al. Therapeutic ionizing radiation induced bone loss: a review of *in vivo* and *in vitro* findings[J]. *Connect Tissue Res*, 2018, 59(6): 509-522. DOI: 10.1080/03008207.2018.1439482.
- [6] Celii FG, Beckmann NM. Radiation-induced insufficiency fracture of the femur 18 years after radiation therapy[J]. *Radiol Case Rep*, 2019, 14(2): 179-183. DOI: 10.1016/j.radcr.2018.10.025.
- [7] He FL, Bai JT, Wang JP, et al. Irradiation-induced osteocyte damage promotes HMGB1-mediated osteoclastogenesis in vitro[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 17314-17325. DOI: 10.1002/jcp.28351.
- [8] Omolehinwa TT, Akintoye SO. Chemical and radiation-associated jaw lesions[J]. *Dent Clin North Am*, 2016, 60(1): 265-277. DOI: 10.1016/j.cden.2015.08.009.

- [9] 胡丽萍. 妊娠期骨密度检测对孕期的指导作用[J]. 中国卫生标准管理, 2016, 7(2): 168–169.
Hu LP. Guiding significance of bone mineral density testing during pregnancy for pregnant women[J]. Chin Health Stand Manage, 2016, 7(2): 168–169.
- [10] Wei RL, Jung BC, Manzano W, et al. Bone mineral density loss in thoracic and lumbar vertebrae following radiation for abdominal cancers[J]. *Radiother Oncol*, 2016, 118(3): 430–436. DOI: [10.1016/j.radonc.2016.03.002](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.03.002).
- [11] Wright LE, Buijs JT, Kim HS, et al. Single-limb irradiation induces local and systemic bone loss in a murine model[J]. *J Bone Miner Res*, 2015, 30(7): 1268–1279. DOI: [10.1002/jbmr.2458](https://doi.org/10.1002/jbmr.2458).
- [12] Zou Q, Hong W, Zhou Y, et al. Bone marrow stem cell dysfunction in radiation-induced abscopal bone loss[J]. *J Orthop Surg Res*, 2016, 11: 3. DOI: [10.1186/s13018-015-0339-9](https://doi.org/10.1186/s13018-015-0339-9).
- [13] Rocha FS, Dias PC, Limirio PHJO, et al. High doses of ionizing radiation on bone repair: is there effect outside the irradiated site?[J]. *Injury*, 2017, 48(3): 671–673. DOI: [10.1016/j.injury.2016.11.033](https://doi.org/10.1016/j.injury.2016.11.033).
- [14] Imbert L, Gourion-Arsiquaud S, Villarreal-Ramirez E, et al. Dynamic structure and composition of bone investigated by nanoscale infrared spectroscopy[J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13(9): e0202833[2020-07-28]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0202833>. DOI: [10.1371/journal.pone.0202833](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202833).
- [15] Gong B, Oest ME, Mann KA, et al. Raman spectroscopy demonstrates prolonged alteration of bone chemical composition following extremity localized irradiation[J]. *Bone*, 2013, 57(1): 252–258. DOI: [10.1016/j.bone.2013.08.014](https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.08.014).
- [16] Limirio PHJO, Soares PBF, Emi ETP, et al. Ionizing radiation and bone quality: time-dependent effects[J]. *Radiat Oncol*, 2019, 14(1): 15. DOI: [10.1186/s13014-019-1219-y](https://doi.org/10.1186/s13014-019-1219-y).
- [17] 谢涛江, 蓝勇波, 张彤, 等. 闭合复位空心螺钉固定联合自体红骨髓移植治疗股骨颈骨折的疗效观察[J]. *临床和实验医学杂志*, 2018, 17(13): 1419–1421. DOI: [10.3969/j.issn.1671-4695.2018.13.023](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-4695.2018.13.023).
Xie TJ, Lan YB, Zhang T, et al. Effect of closed reduction and hollow screw fixation combined with autologous red bone marrow transplantation with medullary decompression on femoral neck fracture[J]. *J Clin Exp Med*, 2018, 17(13): 1419–1421. DOI: [10.3969/j.issn.1671-4695.2018.13.023](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-4695.2018.13.023).
- [18] Chandra A, Lin T, Young T, et al. Suppression of sclerostin alleviates radiation-induced bone loss by protecting bone-forming cells and their progenitors through distinct mechanisms [J]. *J Bone Miner Res*, 2017, 32(2): 360–372. DOI: [10.1002/jbmr.2996](https://doi.org/10.1002/jbmr.2996).
- [19] Liu XL, Li Q, Niu X, et al. Exosomes secreted from human-induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells prevent osteonecrosis of the femoral head by promoting angiogenesis[J]. *Int J Biol Sci*, 2017, 13(2): 232–244. DOI: [10.7150/ijbs.16951](https://doi.org/10.7150/ijbs.16951).
- [20] Zuo R, Liu MH, Wang YQ, et al. BM-MSC-derived exosomes alleviate radiation-induced bone loss by restoring the function of recipient BM-MSCs and activating Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 30. DOI: [10.1186/s13287-018-1121-9](https://doi.org/10.1186/s13287-018-1121-9).
- [21] Lee SW, Yeo SG, Oh IH, et al. Bone mineral density in women treated for various types of gynecological cancer[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2016, 12(4): e398–e404. DOI: [10.1111/ajco.12584](https://doi.org/10.1111/ajco.12584).
- [22] Hopewell JW. Radiation-therapy effects on bone density[J]. *Med Pediatr Oncol*, 2003, 41(3): 208–211. DOI: [10.1002/mpo.10338](https://doi.org/10.1002/mpo.10338).
- [23] 曹善峰. 放射性损伤的分子基础及治疗策略 [D]. 郑州: 郑州大学, 2017.
Cao SF. Molecular basis and treatment strategy of acute radiation injury[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2017.
- [24] de Freitas DQ, de Moraes Ramos-Perez FM, Neves EG, et al. Radioprotective effect of sodium selenite on bone repair in the tibia of ovariectomized rats[J]. *Braz Dent J*, 2012, 23(6): 723–728. DOI: [10.1590/s0103-64402012000600017](https://doi.org/10.1590/s0103-64402012000600017).
- [25] Donneys A, Tchanque-Fossuo CN, Blough JT, et al. Amifostine preserves osteocyte number and osteoid formation in fracture healing following radiotherapy[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2014, 72(3): 559–566. DOI: [10.1016/j.joms.2013.09.006](https://doi.org/10.1016/j.joms.2013.09.006).
- [26] Rogers MJ, Crockett JC, Coxon FP, et al. Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates[J]. *Bone*, 2011, 49(1): 34–41. DOI: [10.1016/j.bone.2010.11.008](https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.11.008).
- [27] Shirazi-Fard Y, Alwood JS, Schreurs AS, et al. Mechanical loading causes site-specific anabolic effects on bone following exposure to ionizing radiation[J]. *Bone*, 2015, 81: 260–269. DOI: [10.1016/j.bone.2015.07.019](https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.07.019).
- [28] Song XX, Xie YC, Kang R, et al. FANCD2 protects against bone marrow injury from ferroptosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 480(3): 443–449. DOI: [10.1016/j.bbrc.2016.10.068](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.10.068).
- [29] Liu YG, Chen JK, Zhang ZT, et al. NLRP3 inflammasome activation mediates radiation-induced pyroptosis in bone marrow-derived macrophages[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(2): e2579. DOI: [10.1038/cddis.2016.460](https://doi.org/10.1038/cddis.2016.460).
- [30] Purbey PK, Scumpia PO, Kim PJ, et al. Defined sensing mechanisms and signaling pathways contribute to the global inflammatory gene expression output elicited by ionizing radiation[J]. *Immunity*, 2017, 47(3): 421–434.E3. DOI: [10.1016/j.immuni.2017.08.017](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.08.017).

(收稿日期: 2020–07–29)