

辐射旁效应的发生机制及其研究进展

Mechanism and research progress of radiation bystander effect

Ma Tianxing, Li Jintian, Zhang Yi, Liang Jianqing

引用本文:

马天星, 李金田, 张毅, 等. 辐射旁效应的发生机制及其研究进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2023, 47(4): 254–260. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381–202210012–00297

Ma Tianxing, Li Jintian, Zhang Yi, et al. Mechanism and research progress of radiation bystander effect[J]. *International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine*, 2023, 47(4): 254–260. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381–202210012–00297

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381–202210012–00297>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

免疫系统在辐射旁效应中的作用研究进展

Research progress on the role of immune system in radiation-induced bystander effect

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(1): 54–60 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381–201911006–00001>

放射治疗诱发体内旁效应的研究进展

Research progress on the bystander effect of radiotherapy *in vivo*

国际放射医学核医学杂志. 2017, 41(3): 209–213 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673–4114.2017.03.010>

太阳辐射对皮肤损伤及其损伤机制的研究进展

Research Progress on Mechanism of skin damage and injury induced by solar radiation

国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(6): 561–568 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673–4114.2019.06.011>

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>

低剂量电离辐射职业接触人群的健康效应研究进展

Research progress in the health effects of radiation workers induced by low-dose ionizing radiation

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(8): 534–540 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381–201904013–00050>

黑茶提取物的辐射防护作用及其机制研究

Anti-radiation effects of dark tea and its mechanism

国际放射医学核医学杂志. 2017, 41(6): 407–412 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673–4114.2017.06.006>

辐射旁效应的发生机制及其研究进展

马天星 李金田 张毅 梁建庆

甘肃中医药大学中医临床学院, 兰州 730000

通信作者: 李金田, Email: ljt@gszy.edu.cn

【摘要】 深入了解放射生物学理论对于辐射影响的研究至关重要。辐射旁效应(RIBE)自被发现以来就成为了放射生物学领域的研究热点, 辐射对靶向和非靶向细胞、组织、器官的直接和间接作用影响着放射治疗恶性肿瘤的进程和结局。截至目前, 大量体内外实验研究揭示了RIBE的发生机制, 辐照产生的外源性介质迁移到旁组织或细胞中, 刺激各种信号通路的激活, 导致了免疫及炎症反应、表观遗传调节和辐射的致癌转化。笔者就RIBE及其发生机制的研究现状进行综述, 以期辐射防护新药的开发及放疗疗效的提高提供一定的理论基础。

【关键词】 辐射旁效应; 机制

基金项目: 国家自然科学基金(82160872); 甘肃省教育厅“双一流”科研重点项目(GSSYLXM-05); 甘肃省中医药研究中心开放课题(zyzx-2020-zx17); 2022年度中医学一级学科“岐黄英才”导师专项基金博导项目(ZYXKBD-202202)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202210012-00297](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202210012-00297)

Mechanism and research progress of radiation bystander effect

Ma Tianxing, Li Jintian, Zhang Yi, Liang Jianqing

Clinical College of Traditional Chinese Medicine, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: Li Jintian, Email: ljt@gszy.edu.cn

【Abstract】 A deep understanding of radiobiology theory is essential for studying the effects of radiation. Radiation bystander effect (RIBE) has become a research hotspot in the field of radiobiology since its discovery. The direct and indirect effects of radiation on targeted and non-targeted cells, tissues, and organs profoundly affect the progress and outcome of radiotherapy for malignant tumors. Up to now, a large number of experimental studies have been conducted *in vitro* and *in vivo* to reveal the mechanism of RIBE. The exogenous mediators generated by radiation migrate into the adjacent tissues or cells, stimulating the activation of various signaling pathways, leading to immune and inflammatory responses, epigenetic regulation, and radiation-induced carcinogenic transformation. This paper reviews the research status and mechanism of RIBE in order to provide a theoretical basis for the development of new drugs for radiation protection and improvement of radiotherapy efficacy.

【Key words】 Radiation bystander effect; Mechanism

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (82160872); "Double First-Class" Key Scientific Research Project of Gansu Provincial Education Department (GSSYLXM-05); Open Project of Gansu Provincial Research Center of Traditional Chinese Medicine (zyzx-2020-zx17); The First-Level Discipline of Traditional Chinese Medicine "Qihuang Yingcai" Tutor Special Fund Doctoral Guide Project in 2022 (ZYXKBD-202202)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202210012-00297](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202210012-00297)

目前, 放疗已成为治疗恶性肿瘤的重要方法^[1]。放疗过程中产生的放射生物学效应不仅局限于肿瘤细胞, 正常组织也不可避免地会受到辐照, 导致旁细胞发生相似的生物

学效应^[2]。辐射旁效应(radiation bystander effect, RIBE)的研究方法包括体内和体外2种; 其发生机制可通过辐照细胞和旁细胞之间的直接接触, 由间隙连接细胞间通讯(gap

junctional intercellular communication, GJIC) 传递, 或由外泌体、可溶性的损伤信号或应激信号(如活性氧、NO、细胞因子等)通过被动扩散与旁细胞或质膜上的受体相互作用^[2]。笔者就 RIBE 的研究方法及发生机制进行综述。

1 RIBE 的发现与发展

自伦琴发现 X 射线以来, 辐射在疾病的诊断和治疗中发挥了重要作用。辐射在杀伤靶细胞的同时, 也会损伤周围正常组织, 即辐射产生的非靶向效应^[3], 它是指辐照靶细胞通过一定的途径将辐射损伤传输信号传递至未受到辐照的正常细胞, 并产生各种生物学效应的现象, 这一现象被命名为 RIBE, 其影响包括但不限于 DNA 损伤反应、细胞凋亡、遗传损伤、基因组不稳定性等^[4]。RIBE 最早在上世纪 50 年代被发现^[5], 1992 年在 Nagasawa 和 Little^[3] 对中国仓鼠卵巢细胞的研究中得以正式命名, 该研究结果显示, α 粒子辐照仅 0.1%~1.0% 的细胞时, 其他 30%~50% 的细胞中也会发生姐妹染色单体交换。1997 年, Mothersill 和 Seymour^[6] 应用条件培养基转移的方法, 发现来自上皮细胞的辐照培养基对未辐照的成纤维细胞产生旁效应, 该研究结果表明分泌到培养基中的可溶性因子可诱导 RIBE。之后的研究结果显示, 间隙连接、外泌体可以介导细胞间通信, 在辐照细胞和非靶向邻近细胞之间传递旁效应信号^[7-8]。自此, 对 RIBE 的研究越来越广泛, 研究的内容包括不同的能量、辐射质量、线性能量转移、辐射场、细胞类型及种类、反应时间(包括辐照后时间和介质暴露时间)、目标区域、细胞转移方法等。研究结果证实, RIBE 在辐射剂量为 0.5~5.0 Gy 时表现出非线性剂量反应, 在高剂量辐照时大多数细胞因直接暴露而发生严重损伤, 因此, 中低剂量辐照对 RIBE 的产生有显著影响^[9]。

2 RIBE 的研究现状

2.1 体外研究

体外研究主要采用共培养(直接接触共培养、间接接触共培养)体系和培养基转移实验的研究方法。

共培养体系是将未辐照细胞与辐照细胞共同培养于同一环境中, 观察辐照细胞对未辐照细胞的影响。体外研究结果表明, RIBE 可由邻近受辐照的同源细胞启动^[10]。有研究者采用 Transwell insert 共培养系统, 观察人成纤维细胞 WS1 与被 α 粒子辐照的人永生角质形成细胞 HaCaT 共培养后介导的 RIBE, 结果表明, 未辐照的 WS1 细胞与辐照后的 HaCaT 细胞共培养 30 min 后, 其活性氧水平显著升高, 共培养 3 h 后, DNA 损伤标志物 53BP1 的水平发生明显变化, 这表明与辐照后的 HaCaT 细胞共培养后, WS1 细胞发生了氧化应激和 DNA 损伤^[11]。Dong 等^[12] 利用¹²⁵I 辐照

人巨噬细胞 U937, 并与未辐照的人 B 淋巴母细胞 HMy 共培养, 检测辐照 U937 细胞中丝裂原激活蛋白激酶、NO 和活性氧的变化, 结果表明共培养体系诱导了 HMy 细胞中额外的微核形成, 且这种旁细胞微核形成量取决于共培养的时间长短。

培养基转移实验是指用一定剂量的射线辐照培养细胞, 通过收集辐照细胞的培养液, 并刺激未辐照细胞, 即“刺激液模式”检测其对未辐照细胞诱导的损伤。Leu 等^[13] 通过此方法发现暴露于低剂量辐照后的细胞会诱导 RIBE, 从而促进未辐照肿瘤细胞的迁移和侵袭。Fegghi 等^[14] 也发现, 使用辐照后人乳腺癌细胞 MCF-7 的培养基培养间充质干细胞和人脐静脉内皮细胞, 后 2 种细胞均表现出与 MCF-7 细胞损伤相似的生物学效应, 如活性氧水平升高和细胞活力降低等。Mutschelknaus 等^[15] 从辐照的头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) 细胞的条件培养基中分离出外泌体并注入未辐照的 HNSCC 细胞中, 通过激活蛋白激酶 B(AKT) 信号通路和细胞外基质金属蛋白酶来促进细胞迁移, 结果证实来自辐照 HNSCC 细胞的条件培养基中分离出的外泌体诱导了未辐照 HNSCC 细胞发生迁移。

2.2 体内研究

近年来, 越来越多的文献报道了关于体内 RIBE 的特征性研究, 并已证实生物体内相邻组织间可发生 RIBE^[16]。体内研究结果表明, 影响 RIBE 的因素包括炎症、免疫应答及组织微环境中产生的体内信号等^[17]。一项近期的研究结果显示, 在辐射诱导的直肠损伤小鼠模型中, 直肠组织高缺氧区附近出现了细胞凋亡的增加, 在缺氧的细胞外囊泡(extracellular vehicles, EV)中提取的 miR-122-5p 通过 DNA 损伤标志物人磷酸化组蛋白(γ H2AX)的形成来促进肠上皮细胞的凋亡^[18]。Chai 等^[19] 通过采用 5 Gy X 射线辐照转基因小鼠下腹部, 发现非靶区肺组织和肝脏组织中转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 及其受体的表达增加, 另外还发现了支气管上皮细胞的 DNA 损伤。有研究者报道, 大鼠经颅内辐照后, 循环血液中的 C 反应蛋白水平升高, 脾细胞表现出氧化应激水平升高和细胞凋亡增加, 将从全身辐照后小鼠循环血中分离的 EV 注射到未辐照小鼠体内, 导致了小鼠旁组织脾脏中的脂质过氧化和活性氧水平升高^[20]。另一项实验结果与该研究结果一致, 显示了外泌体中差异表达的 miR-7 可靶向介导小鼠颅脑辐照后旁组织肺发生自噬反应^[21]。

3 RIBE 发生机制的研究现状

RIBE 发生的潜在分子机制涉及很多方面(图 1)。辐照细胞会导致复杂的 DNA 损伤反应。由直接辐照细胞产生的

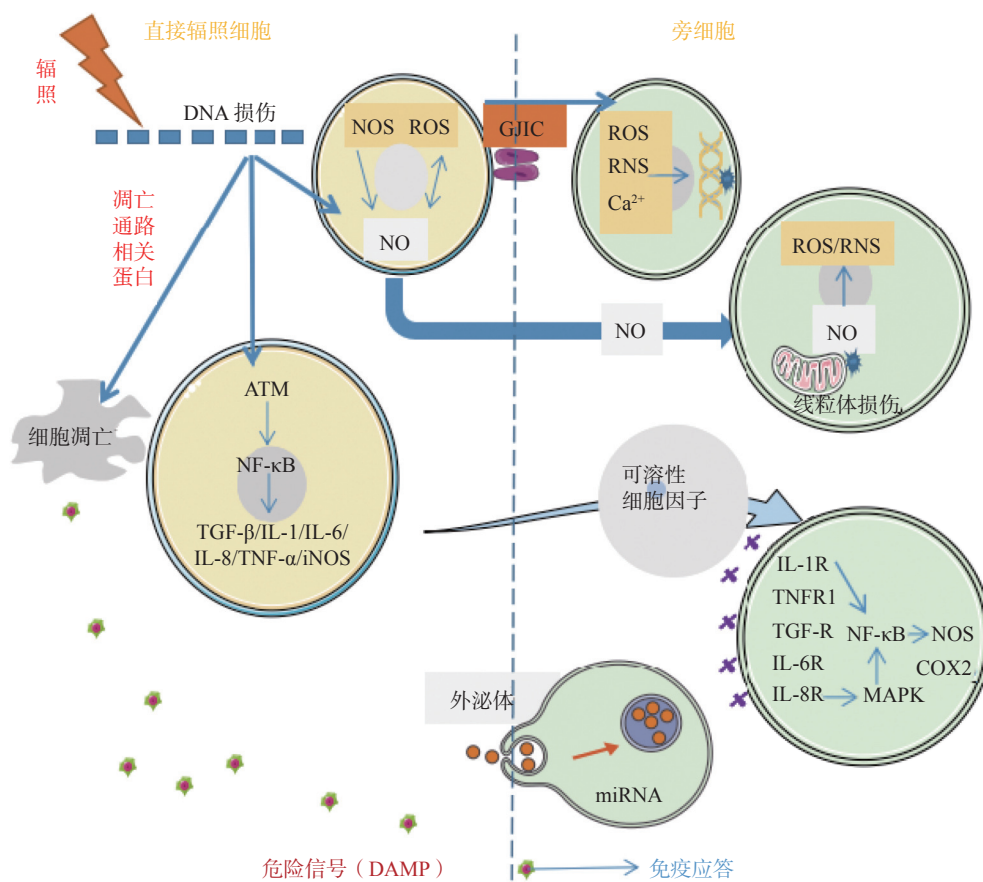


图1 辐射旁效应发生的分子机制 NOS为一氧化氮合成酶; ROS为活性氧; ATM为毛细血管扩张性共济失调突变基因; NF-κB为核因子κB; TGF-β为转化生长因子β; IL-1、6、8分别为白细胞介素1、6、8; TNF-α为肿瘤坏死因子α; iNOS为诱导型一氧化氮合成酶; GJIC为间隙连接细胞间通讯; RNS为活性氮; IL-1R、6R、8R分别为白细胞介素1、6、8受体; TNFR1为肿瘤坏死因子受体1; TGF-R为转化生长因子受体; COX2为环氧合酶2; MAPK为丝裂原激活蛋白激酶; miRNA为微小RNA; DAMP为损伤相关分子模式

Figure 1 Molecular mechanism of radiation bystander effect

活性氧和活性氮可以通过 GJIC 传递到旁细胞中,也可以通过氧化应激反应以 NO 依赖的方式释放到旁细胞,过多的 NO 与氧自由基反应生成活性氮,最终导致旁细胞 DNA 损伤。辐照细胞释放的炎症细胞因子可以通过其相应的膜受体与旁细胞结合,启动相关信号通路(核因子 κB、丝裂原激活蛋白激酶等),随后诱导细胞因子、环氧合酶 2 和一氧化氮合成酶的表达。因 DNA 损伤而发生凋亡的辐照细胞可能向旁细胞发出“危险信号”,这些信号在 RIBE 的传递中也发挥了重要作用。此外,直接辐照细胞通过外泌体分泌的微小 RNA(miRNA)可诱导旁细胞发生 RIBE。

3.1 GJIC 作用

GJIC 是由连接蛋白形成的簇状细胞管道结构,相对分子质量为 1 000~1 500 的分子经 GJIC 在辐照细胞与未辐照旁细胞之间进行信号传输和物质交换,通过该通道的重要分子包括蛋白质、二级信使和核苷酸^[22]。Kobayashi 等^[23]利用质子束辐照肺癌 A549 细胞,并将其与正常人胚肺成纤维细胞 WI-38 共培养,加入 GJIC 抑制剂 18α-甘草

次酸,于辐照后 24 h 在辐照细胞和旁细胞中检测磷酸化组蛋白水平,结果显示肺癌 A549 细胞与正常人胚肺成纤维细胞 WI-38 之间的 GJIC 参与了 DNA 损伤信号的传递。Autsavapromporn 等^[24]也通过 GJIC 抑制剂显著抑制了旁细胞微核的诱导,并且发现抑制 GJIC 会抑制人肺癌 A549 细胞的损伤信号,从而导致正常人胚肺成纤维细胞 WI-38 的 DNA 损伤减少。Arora 等^[25]的研究结果显示,顺铂通过 GJIC 诱导旁细胞产生毒性反应时,其对旁细胞的损伤作用由辐照细胞密度决定,仅在高密度间隙连接结构形成,靶向抑制连接蛋白 43 时,旁细胞不产生毒性损伤反应,表现为辐照癌细胞对顺铂耐药,表明 GJIC 有增强顺铂对旁细胞毒性损伤的作用,且其作用大小与连接蛋白的表达呈正相关。因此,GJIC 是 RIBE 发生的机制之一,GJIC 通过连接蛋白介导 RIBE。

3.2 外泌体作用

外泌体是由多种细胞分泌的多形性 EV,内含 mRNA、微小 RNA(miRNA)、RNA,相关研究结果显示,辐照细胞

或旁细胞分泌的外泌体参与了恶性肿瘤对辐射的系统反应,且受辐射类型、时间、剂量和暴露的细胞类型的影响^[26]。Mo等^[27]的研究结果表明,外泌体中的微小RNA(miRNA)在RIBE的启动中起着重要作用,正常人支气管上皮细胞受到辐照后,外泌体分泌的miR-1246水平升高,并转移到未辐照细胞中,通过直接抑制DNA连接酶4引起DNA损伤。miR-34c也可由辐照细胞的EV转移到未辐照细胞中,抑制未辐照细胞集落形成^[28]。有研究者分别于全身和局部辐照后不同时间点(24 h、15 d)提取小鼠胚胎成纤维细胞(MEF)中的外泌体,并将其转移到未辐照小鼠胚胎成纤维细胞中,结果显示,全身和局部辐照增加了辐照小鼠胚胎成纤维细胞中外泌体的数量,且接受全身和局部外泌体处理后15 d的细胞活力及DNA损伤程度较处理后24 h显著下降^[29]。此外,肿瘤来源的外泌体可以通过减少T淋巴细胞和自然杀伤细胞的增殖和分化,参与免疫抑制反应,从而促进肿瘤的发生。Freudenmann^[30]等发现,外泌体分泌的L-丝束蛋白可诱导肿瘤细胞远端增殖及克隆形成增加,但辐射会使L-丝束蛋白分泌减少,从而减少肿瘤细胞远端增殖和克隆形成,因此,减少外泌体L-丝束蛋白的产生也是RIBE的诱因。由辐照细胞或旁细胞释放的外泌体可导致受体细胞产生2种相反的功能:首先是细胞保护功能,即DNA损伤修复和细胞存活能力提升;其次是细胞毒性功能,即炎症、染色体损伤和细胞凋亡的发生。

3.3 细胞因子作用

细胞因子是先天免疫反应中信号转导的常见信号因子,通过自分泌或旁分泌机制发挥作用,与RIBE的发生有关,能对辐射产生积极反应,并影响生物体的放射损伤及修复过程^[31]。辐射产生的可溶性生物信号分子,如脂质过氧化物、次黄嘌呤及细胞活素,其可相互结合,将细胞外信号转导至细胞内,后传递到周围旁细胞中,与旁细胞膜受体的结合激活了核转录因子,从而引发了RIBE^[32]。相关研究结果显示,TGF- β 1、TNF- α 、趋化因子家族成员、核因子 κ B、丝裂原激活蛋白激酶等细胞因子及相关信号通路在RIBE的发生中发挥了关键作用^[33]。TGF- β 1是一种具有多种功能的细胞因子,主要参与细胞增殖、分化、黏附、迁移、凋亡及免疫调节。一项研究结果显示,采用TGF- β 1抑制剂预处理未辐照细胞,辐照后发现旁细胞氧化应激和DNA损伤反应减轻,这说明旁细胞中的TGF- β 1信号通路可能被条件培养基中的旁信号因子激活,从而介导RIBE^[34]。Temme和Bauer^[35]发现 γ 射线辐照人胃癌MKN-45细胞产生的超氧阴离子可通过辐照培养基转移到未辐照人胃癌MKN-45细胞中,TGF- β 1在MKN-45旁细胞产生超氧阴离子过程中起着主导作用,TGF- β 1足以介导低剂量辐射引发的RIBE。TNF- α 是一种重要的炎症介质和免疫调节因子,

影响多种正常细胞的生长,在辐照肿瘤细胞所诱导的长期RIBE中起着主导作用,可诱导NO和一氧化氮合成酶的合成,加重了肿瘤周围正常组织的炎症反应^[36]。Nogueira-Pedro^[37]等通过低剂量辐射辐照小鼠骨髓间充质干细胞,然后采用TNF- α 刺激,并在旁细胞(小鼠脾细胞)中培养,结果显示骨髓间充质干细胞中NO的水平因受到TNF- α 的刺激而升高,此外,低剂量辐射联合TNF- α 刺激的骨髓间充质干细胞的条件培养基降低了旁细胞的增殖及代谢活性。趋化因子家族相关成员白细胞介素1(interleukin, IL-1)、IL-6、IL-8等具有介导细胞在炎症部位聚集、活化、修复损伤组织的功能^[38]。有研究结果显示,活性氧可以诱导RIBE中IL-6的长期释放,IL-6参与了放疗后肝胆肿瘤细胞中乙型肝炎病毒的重激活,且来自辐照肿瘤细胞的条件培养基导致了旁细胞克隆存活率的升高,其克隆存活率的变化与IL-6和IL-8的水平相关^[39]。为阐明辐照引起的RIBE的信号传输机制,有研究者通过直接辐照人皮肤成纤维细胞,发现旁细胞中核因子 κ B依赖的基因IL-6和IL-8表达升高,证实了核因子 κ B在RIBE的激活中发挥重要作用^[40]。核因子 κ B及丝裂原激活蛋白激酶作为许多基因的关键转录因子,参与细胞对刺激的反应过程,二者协同参与了RIBE的激活^[41]。

3.4 氧化应激调控作用

氧化应激是由于活性氧和活性氮产生过多,体内氧化与抗氧化作用失衡,导致蛋白质、脂质和DNA损伤,而活性氧作为氧化应激反应中诱导RIBE的首要因素,可直接由辐照细胞的分解产物产生,或间接由炎症反应产生,再通过主动运输、被动扩散或间隙连接转导至邻近细胞^[42]。有研究者发现,人类造血干细胞对活性氧高度敏感,RIBE可诱导人类造血干细胞旁细胞中的DNA损伤,辐照产生的过量活性氧可导致线粒体功能障碍,进而使ATP的产生减少,诱导细胞凋亡,该研究还证明了多种抗氧化剂可以减轻RIBE对旁细胞的损伤^[43]。Tian等^[11]还发现,成纤维细胞中的抗氧化剂超氧化物歧化酶2参与了RIBE,其过表达消除了旁细胞人成纤维细胞WS1的氧化应激和DNA损伤。一项研究评估了大鼠盆腔辐照后不同时间点旁组织肺的氧化损伤情况,结果显示,盆腔辐照引起了远处肺组织的氧化损伤,导致超氧化物歧化酶活性急剧下降,证实了活性氧在诱发RIBE中的作用与辐照后时间密切相关^[44]。此外,NO在介导RIBE中的作用已被广泛研究,辐照旁细胞中的氧化代谢失调会导致细胞内环氧合酶2和一氧化氮合成酶的表达升高,从而促进NO等超氧化物的产生,细胞内高水平的NO可导致线粒体膜渗漏并致其功能缺陷,使超氧阴离子释放到细胞质中,又能使旁细胞的氧化应激反应增加^[2]。由此可见,线粒体作为关键细胞器在RIBE中发挥了重要作用,一方面因线粒体被认为是内源性活性氧的主

要来源,这些活性氧在ATP产生过程中释放;另一方面,由于线粒体膜电位的变化,细胞内高水平的活性氧、NO又会导致线粒体的功能缺陷^[32]。有研究表明,辐射通过使线粒体活性氧持续释放导致细胞抗氧化剂谷胱甘肽水平降低,引起辐照细胞的慢性氧化应激,导致线粒体DNA损伤,证实了线粒体DNA损伤可作为评估辐射影响的标志物^[45]。

4 小结与展望

综上,RIBE的发生机制是由细胞中GJIC或可溶性细胞因子与邻近细胞发生信号传递,激活多个通路,调节旁细胞产生损伤反应,与此同时外泌体也可介导细胞间通信,发挥RIBE的传递作用。辐照产生的活性氧在被辐照直接靶向的细胞中的累积效应可以触发旁信号通路的激活,由这种信号通路诱导的细胞因子可以改变非靶向的旁细胞的氧化应激状态。除了上述机制外,与氧化应激反应机制相关的应激颗粒首次被确定为辐照细胞条件培养基中潜在的RIBE生物标志物^[46]。经文献总结发现,RIBE的激活途径因细胞类型的不同而发生变化,且依赖于辐照剂量与时间,每种细胞因子表达的不同取决于激活的DNA传感器的不同组合^[47]。

RIBE的客观存在,对辐射防护安全标准的制定及辐射生物学传统理论的创新提出了新的挑战,希望在不久的将来,通过对其新的分子机制包括通路的激活时间以及不同辐照剂量诱导的细胞因子表达变化的深入研究,能够对辐射可能导致的损伤的风险进行准确评估,建立最优化模型,研发辐射防护新药,对辐射损伤的防护及肿瘤的治疗提供新方法和新思路。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 马天星负责文献的查阅、综述的撰写;李金田、张毅、梁建庆负责综述的审阅与最终版本的修订

参 考 文 献

- [1] Chandra RA, Keane FK, Voncken FEM, et al. Contemporary radiotherapy: present and future[J]. *Lancet*, 2021, 398(10295): 171-184. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00233-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00233-6).
- [2] Tang HY, Cai LW, He XY, et al. Radiation-induced bystander effect and its clinical implications[J/OL]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1124412[2022-10-14]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2023.1124412/full>. DOI: [10.3389/fonc.2023.1124412](https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1124412).
- [3] Nagasawa H, Little JB. Induction of sister chromatid exchanges by extremely low doses of alpha-particles[J]. *Cancer Res*, 1992, 52(22): 6394-6396.
- [4] Eftekhari Z, Fardid R. The bystander effect of ultraviolet radiation and mediators[J/OL]. *J Biomed Phys Eng*, 2020, 10(1): 111-118[2022-10-14]. https://jbpe.sums.ac.ir/article_44588.html. DOI: [10.31661/jbpe.v0i0.956](https://doi.org/10.31661/jbpe.v0i0.956).
- [5] Parsons WB Jr, Watkins CH, Pease GL, et al. Changes in sternal marrow following roentgen-ray therapy to the spleen in chronic granulocytic leukemia[J]. *Cancer*, 1954, 7(1): 179-189. DOI: [10.1002/1097-0142\(195401\)7:1<179::aid-cnrcr2820070120>3.0.co;2-a](https://doi.org/10.1002/1097-0142(195401)7:1<179::aid-cnrcr2820070120>3.0.co;2-a).
- [6] Mothersill C, Seymour C. Medium from irradiated human epithelial cells but not human fibroblasts reduces the clonogenic survival of unirradiated cells[J]. *Int J Radiat Biol*, 1997, 71(4): 421-427. DOI: [10.1080/095530097144030](https://doi.org/10.1080/095530097144030).
- [7] Shao CL, Furusawa Y, Aoki M, et al. Role of gap junctional intercellular communication in radiation-induced bystander effects in human fibroblasts[J]. *Radiat Res*, 2003, 160(3): 318-323. DOI: [10.1667/rr3044](https://doi.org/10.1667/rr3044).
- [8] Al-Mayah AHJ, Irons SL, Pink RC, et al. Possible role of exosomes containing RNA in mediating nontargeted effect of ionizing radiation[J]. *Radiat Res*, 2012, 177(5): 539-545. DOI: [10.1667/RR2868.1](https://doi.org/10.1667/RR2868.1).
- [9] Lepleux C, Marie-Brasset A, Temelie M, et al. Bystander effectors of chondrosarcoma cells irradiated at different LET impair proliferation of chondrocytes[J]. *J Cell Commun Signal*, 2019, 13(3): 343-356. DOI: [10.1007/s12079-019-00515-9](https://doi.org/10.1007/s12079-019-00515-9).
- [10] He M, Ye S, Ren R, et al. Cytochrome-c mediated a bystander response dependent on inducible nitric oxide synthase in irradiated hepatoma cells[J]. *Br J Cancer*, 2012, 106(5): 889-895. DOI: [10.1038/bjc.2012.9](https://doi.org/10.1038/bjc.2012.9).
- [11] Tian WQ, Yin XM, Wang LX, et al. The key role of miR-21-regulated SOD2 in the medium-mediated bystander responses in human fibroblasts induced by α -irradiated keratinocytes[J]. *Mutat Res*, 2015, 780: 77-85. DOI: [10.1016/j.mrfmmm.2015.08.003](https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2015.08.003).
- [12] Dong C, He MY, Ren RP, et al. Role of the MAPK pathway in the observed bystander effect in lymphocytes co-cultured with macrophages irradiated with γ -rays or carbon ions[J]. *Life Sci*, 2015, 127: 19-25. DOI: [10.1016/j.lfs.2015.02.017](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.02.017).
- [13] Leu JD, Wang CY, Lo CC, et al. Involvement of c-myc in low dose radiation-induced senescence enhanced migration and invasion of unirradiated cancer cells[J/OL]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(18): 22208-22231[2022-10-14]. <https://www.aging-us.com/article/203527/text>. DOI: [10.18632/aging.203527](https://doi.org/10.18632/aging.203527).
- [14] Fegghi M, Rezaie J, Mostafanezhad K, et al. Bystander effects induced by electron beam-irradiated MCF-7 cells: a potential mechanism of therapy resistance[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2021, 187(3): 657-671. DOI: [10.1007/s10549-021-06250-3](https://doi.org/10.1007/s10549-021-06250-3).
- [15] Mutschelknaus L, Azimzadeh O, Heider T, et al. Radiation alters the cargo of exosomes released from squamous head and neck cancer cells to promote migration of recipient cells[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 12423[2022-10-14]. <https://www.nature.com/articles/s41598-017-12403-6>. DOI: [10.1038/s41598-017-12403-6](https://doi.org/10.1038/s41598-017-12403-6).
- [16] 马天星, 李金田, 李娟, 等. 归芪益元膏对¹²C⁶⁺束辐射旁效应肺

- 损伤大鼠的保护作用及其机制[J]. *解放军医学杂志*, 2021, 46(9): 876–882. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2021.09.06.
- Ma TX, Li JT, Li J, et al. Effect and mechanism of Guiqi Yiyuan ointment on rats injured by side effect of $^{12}\text{C}^{6+}$ beam radiation[J]. *Med J Chin PLA*, 2021, 46(9): 876–882. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2021.09.06.
- [17] Cirincione R, Di Maggio FM, Forte GI, et al. High-intensity focused ultrasound- and radiation therapy-induced immunomodulation: comparison and potential opportunities[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2017, 43(2): 398–411. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.09.020.
- [18] Xu YQ, Ge YL, Chen XM, et al. Hypoxic cell-derived extracellular vesicles aggravate rectal injury following radiotherapy via MiR-122-5p[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 892575[2022–10–14]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2022.892575/full>. DOI: 10.3389/fcell.2022.892575.
- [19] Chai Y, Lam RKK, Calaf GM, et al. Radiation-induced non-targeted response *in vivo*: role of the TGF β -TGFBR1-COX-2 signalling pathway[J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(5): 1106–1112. DOI: 10.1038/bjc.2013.53.
- [20] Hargitai R, Kis D, Persa E, et al. Oxidative stress and gene expression modifications mediated by extracellular vesicles: an *in vivo* study of the radiation-induced bystander effect[J/OL]. *Antioxidants* (Basel), 2021, 10(2): 156[2022–10–14]. <https://www.mdpi.com/2076-3921/10/2/156>. DOI: 10.3390/antiox10020156.
- [21] Cai S, Shi GS, Cheng HY, et al. Exosomal miR-7 mediates bystander autophagy in lung after focal brain irradiation in mice [J/OL]. *Int J Biol Sci*, 2017, 13(10): 1287–1296[2022–10–14]. <https://www.ijbs.com/v13p1287.htm>. DOI: 10.7150/ijbs.18890.
- [22] Sawal H, Asghar K, Bureik M, et al. Bystander signaling via oxidative metabolism[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 3925–3940[2022–10–14]. <https://www.dovepress.com/bystander-signaling-via-oxidative-metabolism-peer-reviewed-fulltext-article-OTT>. DOI: 10.2147/OTT.S136076.
- [23] Kobayashi A, Autsavapromporn N, Ahmad TAFT, et al. Bystander WI-38 cells modulate DNA double-strand break repair in microbeam-targeted A549 cells through GAP junction intercellular communication[J]. *Radiat Prot Dosimetry*, 2019, 183(1/2): 142–146. DOI: 10.1093/rpd/ncy249.
- [24] Autsavapromporn N, Liu CH, Kobayashi A, et al. Emerging role of secondary bystander effects induced by fractionated proton microbeam radiation[J]. *Radiat Res*, 2018, 191(2): 211–216. DOI: 10.1667/RR15155.1.
- [25] Arora S, Heyza JR, Chalfin EC, et al. Gap junction intercellular communication positively regulates cisplatin toxicity by inducing DNA damage through bystander signaling[J/OL]. *Cancers* (Basel), 2018, 10(10): 368[2022–10–14]. <https://www.mdpi.com/2072-6694/10/10/368>. DOI: 10.3390/cancers10100368.
- [26] Jokar S, Marques IA, Khazaei S, et al. The footprint of exosomes in the radiation-induced bystander effects[J/OL]. *Bioengineering* (Basel), 2022, 9(6): 243[2022–10–14]. <https://www.mdpi.com/2306-5354/9/6/243>. DOI: 10.3390/BIOENGINEERING9060243.
- [27] Mo LJ, Song M, Huang QH, et al. Exosome-packaged miR-1246 contributes to bystander DNA damage by targeting LIG4[J]. *Br J Cancer*, 2018, 119(4): 492–502. DOI: 10.1038/s41416-018-0192-9.
- [28] Rastogi S, Hwang A, Chan J, et al. Extracellular vesicles transfer nuclear Abl-dependent and radiation-induced miR-34c into unirradiated cells to cause bystander effects[J]. *Mol Biol Cell*, 2018, 29(18): 2228–2242. DOI: 10.1091/mbc.E18-02-0130.
- [29] Tuncay Cagatay S, Mayah A, Mancuso M, et al. Phenotypic and functional characteristics of exosomes derived from irradiated mouse organs and their role in the mechanisms driving non-targeted effects[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8989[2022–10–14]. <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/21/8389>. DOI: 10.3390/ijms21218389.
- [30] Freudenmann LK, Mayer C, Rodemann HP, et al. Reduced exosomal L-plastin is responsible for radiation-induced bystander effect[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 383(1): 111498. DOI: 10.1016/j.yexcr.2019.111498.
- [31] Lierova A, Jelicova M, Nemcova M, et al. Cytokines and radiation-induced pulmonary injuries[J]. *J Radiat Res*, 2018, 59(6): 709–753. DOI: 10.1093/jrr/rry067.
- [32] Havaki S, Kotsinas A, Chronopoulos E, et al. The role of oxidative DNA damage in radiation induced bystander effect[J]. *Cancer Lett*, 2015, 356(1): 43–51. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.01.023.
- [33] 周谷城, 张利英, 张苜铭, 等. 辐射旁效应损伤潜在靶点药物研究进展[J]. *中国细胞生物学学报*, 2021, 43(1): 10–18. DOI: 10.11844/cjcb.2021.01.0002.
- Zhou GC, Zhang LY, Zhang YM, et al. Advances in research on potential targets of radiation-induced bystander effects injury[J]. *Chin J Cell Biol*, 2021, 43(1): 10–18. DOI: 10.11844/cjcb.2021.01.0002.
- [34] Jiang Y, Chen X, Tian W, et al. The role of TGF- β 1-miR-21-ROS pathway in bystander responses induced by irradiated non-small-cell lung cancer cells[J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(4): 772–780. DOI: 10.1038/bjc.2014.368.
- [35] Temme J, Bauer G. Low-dose gamma irradiation enhances superoxide anion production by nonirradiated cells through TGF- β 1-dependent bystander signaling[J]. *Radiat Res*, 2013, 179(4): 422–432. DOI: 10.1667/RR3161.2.
- [36] Zhang YM, Zhang LY, Li YY, et al. Radiation-induced bystander effect on the genome of bone marrow mesenchymal stem cells in lung cancer[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2023, 38(10/12): 747–767. DOI: 10.1089/ars.2022.0072.
- [37] Nogueira-Pedro A, Makiyama EN, Segreto HRC, et al. The role of low-dose radiation in association with TNF- α on immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2021, 17(3): 968–980. DOI: 10.1007/

- s12015-020-10084-9.
- [38] Teijeira A, Garasa S, Ochoa MC, et al. IL8, neutrophils, and NETs in a collusion against cancer immunity and immunotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(9): 2383–2393. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1319.
- [39] Desai S, Kumar A, Laskar S, et al. Cytokine profile of conditioned medium from human tumor cell lines after acute and fractionated doses of gamma radiation and its effect on survival of bystander tumor cells[J]. *Cytokine*, 2013, 61(1): 54–62. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.08.022.
- [40] Ivanov VN, Zhou HN, Ghandhi SA, et al. Radiation-induced bystander signaling pathways in human fibroblasts: a role for interleukin-33 in the signal transmission[J]. *Cell Signal*, 2010, 22(7): 1076–1087. DOI: 10.1016/j.cellsig.2010.02.010.
- [41] Mukherjee S, Dutta A, Chakraborty A. The interaction of oxidative stress with MAPK, PI3/AKT, NF- κ B, and DNA damage kinases influences the fate of γ -radiation-induced bystander cells[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2022, 725: 109302. DOI: 10.1016/j.abb.2022.109302.
- [42] Hu LP, Yin XX, Zhang YW, et al. Radiation-induced bystander effects impair transplanted human hematopoietic stem cells via oxidative DNA damage[J]. *Blood*, 2021, 137(24): 3339–3350. DOI: 10.1182/blood.2020007362.
- [43] Jella KK, Moriarty R, McClean B, et al. Reactive oxygen species and nitric oxide signaling in bystander cells[J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13(4): e0195371[2022–10–14]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0195371>. DOI: 10.1371/journal.pone.0195371.
- [44] Najafi M, Fardid R, Takhshid MA, et al. Radiation-induced oxidative stress at out-of-field lung tissues after pelvis irradiation in rats[J]. *Cell J*, 2016, 18(3): 340–345. DOI: 10.22074/cellj.2016.4561.
- [45] Shimura T. Mitochondrial signaling pathways associated with DNA damage responses[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6128[2022–10–14]. <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/7/6128>. DOI: 10.3390/ijms24076128.
- [46] Tudor M, Gilbert A, Lepleux C, et al. A proteomic study suggests stress granules as new potential actors in radiation-induced bystander effects[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 7957[2022–10–14]. <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/15/7957>. DOI: 10.3390/ijms22157957.
- [47] Zhang ZQ, Li K, Hong M, Radiation-induced bystander effect and cytoplasmic irradiation studies with microbeams[J/OL]. *Biology (Basel)*, 2022, 11(7): 945[2022–10–14]. <https://www.mdpi.com/2079-7737/11/7/945>. DOI: 10.3390/biology11070945.

(收稿日期: 2022–10–15)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于论文的摘要

1. 论著类文章摘要的内容应包括研究目的、研究方法、主要发现(包括关键性或主要的数据)和主要结论,一般应写成四段式结构式摘要:“目的(Objective)”、“方法(Methods)”、“结果(Results)”和“结论(Conclusions)”。临床试验研究论著结构式摘要的小标题也可以扩展,例如“背景”(Background)包括提供背景资料和研究目的(Objective),“方法”可包括研究设计(Design)、附属机构(Setting)、患者或研究对象(Patients or participants)、干预措施(Interventions)、主要结果测定(Main outcome measures)等,“结论”包括研究最终结论、应用前景和优缺点等。

2. 综述类文章的摘要,应包括综述的主要目的、资料来源、综述时所选择的文献量和依据、数据提炼的规则和应用方法、数据综合得出的结果和结论。可以结构式形式写出:背景(Background);数据来源(Data sources);结果(Results);结论(Conclusions)。也可写成指示性或报道指示性摘要。

3. 中文摘要一般使用第三人称撰写,不列图、表,不引用文献,不加评论。除了公知公认者外,摘要中首次出现的缩略语、代号等须注明全称或加以说明。新术语或尚无合适汉语译名的术语,可使用原文或在译名后括号中注明原文。

4. 中文摘要一般 250~400 字,英文摘要与中文摘要内容原则上相对应,但考虑到国外读者的需要,可更详细。

本刊编辑部