

电离辐射心血管系统损伤途径的研究进展

闫鹏¹, 郑代丰², 章群¹

1. 宁波市疾病预防控制中心, 浙江 宁波 315010; 2. 宁波市江北区慈城镇中心卫生院

摘要: 不同剂量电离辐射对心血管系统的损伤途径存在一定差异, 高剂量电离辐射可直接破坏微血管内皮细胞功能障碍, 影响细胞黏附分子 (cell adhesion molecules, CAMs) 等生物大分子的表达, 诱导炎症细胞渗出、组织纤维化及坏死等慢性微血管内皮细胞损伤。进而影响循环系统内环境稳态, 诱发早期心血管疾病。小剂量电离辐射对心血管系统的损伤途径主要表现为电离辐射的异常 DNA 甲基化效应和氧化应激效应, 由此产生的代谢产物如活性氧自由基 (reactive oxygen species, ROS) 和同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 均可对心血管系统造成慢性损伤, 电离辐射持续暴露导致次级效应代谢产物的蓄积将加剧心血管系统损伤倾向。

关键词: 电离辐射; 心血管系统; 细胞黏附分子; 活性氧自由基; 同型半胱氨酸

中图分类号: R14 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-3110(2018)05-0635-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2018.05.035

Research progress on the pathways of cardiovascular system injury caused by continuous exposure to ionizing radiation

YAN Peng*, ZHENG Dai-feng, ZHANG Qun

* Ningbo Municipal Center for Disease Control and Prevention, Ningbo, Zhejiang 315010, China

Corresponding author: ZHANG Qun, E-mail: zhangq@nbcdc.org.cn

Abstract: Different doses of ionizing radiation can damage cardiovascular system by different pathways. High doses of ionizing radiation can directly cause damage to microvascular endothelial cell barrier function, affect the expression of cell adhesion molecules and other biological macromolecules, and lead to chronic microvascular endothelial cell injury, such as inflammatory cell infiltration, fibrosis and necrosis. And the damaging effect will break the environmental homeostasis in the circulatory system and induce early cardiovascular disease gradually. Low-dose ionizing radiation-induced cardiovascular system damage is mainly due to abnormal DNA methylation and oxidative stress, and the resulting metabolites, such as reactive oxygen species (ROS) and homocysteine (Hcy), can cause chronic damage to cardiovascular system. The accumulation of secondary effect metabolites caused by continuous exposure to ionizing radiation will aggravate the tendency of cardiovascular system damage.

Key words: ionizing radiation; cardiovascular system; cell adhesion molecule; reactive oxygen species; homocysteine

电离辐射对机体的作用是一个长期而又复杂的过程, 射线将能量传递给有机体, 因电离辐射属性、剂量、照射条件和机体敏感度, 产生的辐射生物学效应差异巨大。近年来, 电离辐射对机体带来的慢性放射性损伤, 尤其是心血管系统慢性辐射损伤逐步被相关研究领域所关注。本文将以高剂量及小剂量电离辐射两个角度阐述射线的心血管系统损伤途径。从流行病学、分子生物学、生物化学等多维度分析电离辐射持续暴露与心血管系统损伤的关系。

基金项目: 宁波市科技计划项目 (2016A610180); 浙江省医药卫生项目 (2017KY601)

作者简介: 闫鹏 (1975-), 男, 硕士, 副主任医师, 主要从事环境与放射毒理学的工作。

通信作者: 章群, E-mail: zhangq@nbcdc.org.cn。

1 电离辐射对心血管系统的损伤作用

电离辐射性质、剂量和照射时间对心血管系统的损伤差异较大, 其中剂量的差异是损伤效应的核心要素。UNSCEAR 2000 年报告对小剂量电离辐射进行了定义, 从流行病学角度建议小剂量率应低于 200 mGy。尚无文献对高剂量电离辐射进行定义, 一般从电离辐射确定性效应考虑定为 500 mGy。高剂量电离辐射可直接对心脏功能造成损伤。Subramanian 等^[1]对胸部肿瘤放疗患者的流行病学资料分析显示, 局部高剂量电离辐射照射后心血管系统遭到损害, 辐射影响心脏信号传导通路、导致心肌渐进式纤维化, 全身炎症反应及微血管损伤, 心脏的功能和结构遭到长期损害。Heidenreich 等^[2]对 294 名治疗剂量达 35 Gy 以上的霍奇金患者的队列研究显示, 部分患者出现心脏舒张功能障碍, 传导异常及心脏瓣膜损伤。动物实验也证实,

受到一定剂量电离辐射照射后,啮齿类动物加速动脉粥样硬化、心肌变性和纤维化,出现冠状动脉疾病^[3]。而小剂量电离辐射对心血管系统的损伤则是一个长期缓慢的过程。Howe 等^[4]的研究提示,核工业工作人员长期暴露于小剂量射线,动脉粥样硬化性心脏病的病死率较对照组存在差异。Vrijheid 等^[5]通过历史性队列研究发现,长期小剂量射线照射也可能增加非肿瘤疾病的患病风险,尤其是心脏病的患病风险。日本学者发现原子弹核爆后,幸存者长期在小剂量环境中生活,炎症反应标志物如促炎性细胞因子、IL-6、CRP、红细胞沉降率等指标对对照人群上存在差异^[6-7],持续的小剂量辐射损伤血管内皮细胞并诱发微血管内炎症反应。Little 等^[8]通过回顾性研究证实中小剂量射线的长期接触可增加心血管疾病的发病倾向,并推测累积剂量负损伤血管内皮细胞进而诱导炎症反应可能是辐射致心血管损伤的致病机制。

2 高剂量电离辐射心血管系统损伤效应的作用机制

2.1 高剂量电离辐射对微血管内皮细胞的损伤

微血管内皮细胞是微血管的重要组成部分,参与血液与组织间的物质能量代谢,维持局部内环境的稳态。内皮细胞功能损伤将导致微血管循环出现障碍,在多种心血管疾病发生发展中具有重要作用。微血管内皮细胞是电离辐射的重要靶标,电离辐射通过 GTPase RhoA 及其感受器 ROCK,改变内皮通透性及内皮细胞的黏附和迁移^[9]。微血管内皮细胞屏障在血管室和间质空间中溶质的交换发挥重要的作用,电离辐射可破坏微血管内皮细胞功能屏障,导致微血管循环中内皮细胞微粒(endothelial microparticles, EMPs)升高,而 EMPs 参与促进凝血、炎症反应、内皮功能障碍等心血管疾病进展过程中病理生理反应^[10]。虽然尚无研究直接分析放射性心脏损伤与辐射致微血管损伤的关系,但有研究指出辐射致内皮细胞功能障碍与毛细血管纤维化、碱性磷酸酶活性异常,血管性血友病因子表达增加等心血管潜在危险因素相关^[11],辐射致微血管损伤被认为是形成放射性心血管损伤的潜在机制,一些流行病学调查也显示^[12-14],核爆幸存者、太空宇航员及接受放射治疗的患者均出现一定程度的心血管变性及外周动脉疾病,而电离辐射对微血管内皮细胞屏障的破坏是上述病变的病理基础。

2.2 高剂量电离辐射对细胞黏附分子表达的影响

细胞黏附分子(cell adhesion molecules, CAMs)是一类膜表面糖蛋白,按功能分类,包括细胞间黏附分子(intercellular cell adhesion molecule, ICAM)、血管细胞黏

附分子(VCAM)等。它们以配体-受体特异性结合的方式介导细胞与细胞间、细胞与细胞外基质间的相互接触和结合并调节细胞功能。机体受到高剂量电离辐射照射后,CAMs 的表达在辐射损伤效应中扮演重要的角色。而抑制 CAMs 的表达可有效减轻辐射损伤效应。Behrends 等^[15]以 10~40 Gy 的剂量照射细胞后,显示细胞间黏附分子-1(ICAM-1)mRNA 表达增强,可作为辐射诱导增强子加剧全身炎症反应。Yentrapalli 等^[16]的研究结果提示,慢性累积剂量负担能诱导血管内皮细胞衰老,途径可能与 VCAM 表达异常和 HUVECs 的增殖潜能有关。ICAM、VCAM 等^[17]表达增强对早期心血管疾病的发生发展起到重要的作用。

2.3 高剂量电离辐射对其他生物大分子的影响

电离辐射对心血管系统的其他损伤机制还可能与射线干扰尿酸代谢有关。Bui 等^[18]研究发现原型辅酶游离尿酸酶通过 C5(S)-(氢)过氧化物中间体降解尿酸,通过 100 kV 的 X 射线持续照射可特异性切断 C5(S)-(氢)过氧化物中间体中 H 键,影响尿酸的代谢,而尿酸的蓄积也是高血压、冠心病、动脉粥样硬化等心血管疾病的重要危险因素之一。

3 小剂量射线持续暴露心血管系统损伤倾向的作用机制

3.1 小剂量射线持续暴露的氧自由基效应对心血管系统的损伤

小剂量射线作用于细胞内生物大分子可持续生成活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)。在心血管系统中,ROS 在控制内皮功能、血管张力等方面都有扮演重要角色,ROS 参与血管内皮依赖性功能的调节、血管平滑肌细胞和内皮细胞的增殖和凋亡及血管壁的重构。超氧阴离子($\cdot O_2^-$)可以使血管舒张因子一氧化氮失活,进而损害血管舒张功能并引起内皮功能障碍,促使血管张力改变,阻力增加,以致血管重构,引起心血管疾病^[19]。ROS 引起的炎症反应也是心血管疾病的重要危险因素,ROS 持续产生的氧化应激效应引起促炎症反应分子及黏附分子的表达,脂质过氧化及细胞的迁移,这一系列过程将诱发血管的重构^[20]。ROS 对核因子 kb 的活化作用,及改变促细胞生长信号传导等在心血管疾病的发生发展过程中也起到重要作用^[19]。此外,ROS 在血管内皮细胞的增殖、凋亡、迁移和纤维化等发挥重要的病理生理作用。

3.2 小剂量电离辐射的 DNA 低甲基化效应对心血管系统的损伤

电离辐射的 DNA 甲基化改变表现为机体细胞全基因组低甲基化和肿瘤抑制基因启动子区

CpG 岛 DNA 的高甲基化。机体甲基化失衡的程度与电离辐射的类型、强度和照射时间相关,也与机体对电离辐射的反应和相关酶类的活性相关^[21]。DNA 甲基化的恢复与甲硫氨酸循环和 1 碳单位的供应直接相关,机体长期暴露于小剂量电离辐射环境中,机体通过快速的甲硫氨酸循环补充大量的 1 碳单位来恢复 DNA 甲基化状态,这一过程导致心血管系统重要损伤物质同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 的大量蓄积^[22]。当 Hcy 浓度超过机体清除能力时,将导致高同型半胱氨酸血症。同时,机体处于高 Hcy 血症状态下,Hcy 可通过自氧化发生反应及抑制内皮细胞内抗氧化酶的表达,造成血管平滑肌内皮细胞内活性氧物质 (ROS) 相对升高^[19]。

Hcy 浓度的升高将引起一系列微血管损伤效应。其损伤机制主要与 Hcy 及次生 ROS 共同作用有关。主要表现为:① 高 Hcy 水平可诱导内皮型一氧化氮合酶与硫氧还原蛋白的含量下降,抑制二甲基精氨酸二甲胺水解酶 (DDAH),间接导致二甲基精氨酸 (ADMA) 堆积,以及细胞内线粒体的损伤,产生 O_2^- 和 H_2O_2 等一系列活性氧自由基,诱导血管内皮细胞变性、坏死^[23]。② 高浓度 Hcy 可与内源性 NO 反应生成 S-亚硝基-Hcy,导致 NO 介导的内皮依赖性血管舒张功能明显受损^[23]。③ 高浓度 Hcy 可导致动脉平滑肌增殖效应,其机制可能与线粒体能量代谢受损有关^[23]。④ 高 Hcy 水平可破坏机体凝血和纤溶之间的平衡,激活凝血因子 V 和 X 因子,抑制凝血酶调节蛋白,减少凝血酶原因子 III 和 VII 的活性,增加血液内血小板的黏附性增强,促使微血管血栓形成,导致心血管系统损伤^[24]。

综上,电离辐射是心血管疾病的潜在危险因素之一。高剂量照射传能线密度较高,能量较强,对微血管细胞的损伤主要集中于射线的物理损伤效应,表现为持续炎症、组织纤维化、坏死等心血管病损的前期体征。而小剂量电离辐射对细胞的直接物理损伤较小,对微血管细胞的损伤主要表现为长期暴露生物化学效应带来的次生产物对细胞的损伤。持续暴露导致 ROS 和 Hcy 的蓄积,而 ROS 和 Hcy 均可对心血管系统带来慢性损伤。心血管疾病的发生与发展是一个非常复杂的过程,生活习惯、饮食、遗传等一系列因素均与之相关,电离辐射应急照射或职业暴露等仅是心血管损伤效应潜在的危险因素之一。机体存在强大的修复能力,除去大剂量照射直接导致放射性心脏损害外,其他职业照射或应急照射等带来的心血管系统损伤倾向仍需从累积剂量负担、累积暴露时间和流行病学等多

角度思考并循证。

参考文献

- [1] Subramanian V, Seemann I, Merl-Pham J, et al. Role of TGF beta and PPAR alpha signaling pathways in radiation response of locally exposed heart: integrated global transcriptomics and proteomics analysis [J]. J Proteome Res, 2017, 16(1): 307-318.
- [2] Heidenreich PA, Hancock SL, Vagelos RH, et al. Diastolic dysfunction after mediastinal irradiation [J]. Am Heart J, 2005, 150(5): 977-982.
- [3] Eltringham JR, Fajardo LF, Stewart JR. Adriamycin cardiomyopathy: enhanced cardiac damage in rabbits with combined drug and cardiac irradiation [J]. Radiology, 1975, 115(2): 471-472.
- [4] Howe GR, Zablotzka LB, Fix JJ, et al. Analysis of the mortality experience amongst U.S. nuclear power industry workers after chronic low-dose exposure to ionizing radiation [J]. Radiat Res, 2004, 162(4): 517-526.
- [5] Vrijheid M, Cardis E, Ashmore P, et al. Mortality from diseases other than cancer following low doses of ionizing radiation: results from the 15-Country Study of nuclear industry workers [J]. Int J Epidemiol, 2007, 36(3): 1126-1135.
- [6] Hayashi T, Kusunoki Y, Hakoda M, et al. Radiation dose-dependent increases in inflammatory response markers in A-bomb survivors [J]. Int J Radiat Biol, 2003, 79(1): 129-136.
- [7] Hayashi T, Morishita Y, Kubo Y, et al. Long-term effects of radiation dose on inflammatory markers in atomic bomb survivors [J]. Am J Med, 2005, 118(1): 83-86.
- [8] Little MP, Tawn EJ, Tzoulaki I, et al. A systematic review of epidemiological associations between low and moderate doses of ionizing radiation and late cardiovascular effects, and their possible mechanisms [J]. Radiat Res, 2008, 169(1): 99-109.
- [9] Rousseau M, Gaugler MH, Rodallec A, et al. RhoA GTPase regulates radiation-induced alterations in endothelial cell adhesion and migration [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 414(4): 750-755.
- [10] Bartoloni E, Alunno A, Bistoni O, et al. Characterization of circulating endothelial microparticles and endothelial progenitor cells in primary Sjögren's syndrome: new markers of chronic endothelial damage [J]. Rheumatology, 2015, 54(3): 536-544.
- [11] Boerma M, Hauer-Jensen M. Preclinical research into basic mechanisms of radiation-induced heart disease [J]. Cardiol Res Pract, 2010, 4: 2011.
- [12] Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, et al. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: solid cancer and non-cancer disease mortality: 1950-1997 [J]. Radiat Res, 2003, 160(3): 381-407.
- [13] Graebe A, Schuck EL, Lensing P, et al. Physiological, pharmacokinetic, and pharmacodynamic changes in space [J]. J Clin Pharm, 2004, 44(8): 837-853.
- [14] Jurado JA, Bashir R, Mark W, et al. Radiation-induced peripheral artery disease [J]. Cath Card Interv, 2008, 72(5): 563-568.
- [15] Behrends U, Peter RU, Hintermeier-Knabe R, et al. Ionizing radiation induces human intercellular adhesion molecule-1 *in vitro* [J]. J Invest Dermatol, 1994, 103(5): 726-730.
- [16] Yentrappalli 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(13): 1096-1107.
- [17] 刘丽华, 李兢, 张小云. OSAS 患者循环 ICAM-1, VCAM-1 及 L-选择素水平与心血管疾病的研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2002, 12(1): 4-6.
- [18] Bui S, von Stetten D, Jambrina PG, et al. Direct evidence for a peroxide intermediate and a reactive enzyme-substrate-dioxygen configuration in a cofactor-free oxidase [J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2014, 53(30): 13710-13714.
- [19] 杨红玲, 张敏, 甘萍, 等. 同型半胱氨酸诱导人脐静脉血管内皮细胞活性氧升高的机制研究 [J]. 昆明医科大学学报, 2009, 30(1): 19-22.

自噬与神经系统退行性疾病的研究进展

杨越, 龙鼎新

南华大学公共卫生学院, 湖南 衡阳 421001

摘要: 自噬 (autophagy) 是一种在真核细胞中广泛存在的重要过程, 其与细胞生长、发育以及多种疾病有着重要的联系。自噬通过自噬溶酶体来吞噬降解受损的细胞器以及异常蛋白, 并释放出对细胞有利的小分子物质进行二次利用, 以维持细胞内稳态。自噬既是一种保护机制, 也被认为是一种有关于细胞程序性死亡的死亡机制。自噬因其具有“双刃剑”的特点, 在神经系统损伤以及神经系统退行性疾病 (如阿尔茨海默症、帕金森病和亨廷顿舞蹈病等) 中起着重要作用。深入了解研究自噬的调节机制, 对于神经系统退行性疾病的预防以及治疗有着重要意义。

关键词: 自噬; 神经系统; 神经退行性疾病

中图分类号: R741 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-3110(2018)05-0638-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2018.05.036

Research progress on autophagy and nervous system degenerative diseases

YANG Yue, LONG Ding-xin

School of Public Health, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China

Corresponding author: LONG Ding-xin, E-mail: dxlong99@163.com

Abstract: Autophagy is an important process which is widespread in eukaryotic cells, and it is closely associated with cell growth and development as well as a series of diseases. Autophagy lets the autophagosomes devour and degrade the damaged organelles and abnormal proteins, and then the released small molecules which are useful substances for the cells are employed for secondary use so as to maintain intracellular homeostasis. Not only is autophagy a protective mechanism, it is also considered to be a mechanism of death associated with programmed cell death. Autophagy due to the features of "double-edged sword", plays an important role in the nervous system damage and neurodegenerative diseases (such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease and Huntington's disease). It is of great value to intensively study the regulating mechanism of autophagy for preventing and treating neurodegenerative diseases.

Key words: autophagy; nervous system; neurodegenerative disease

自噬是一种重要的细胞-生物过程, 它负责处理不能被泛素-蛋白酶体系统降解的长寿蛋白、蛋白聚集体、损伤的细胞器以及细胞内病原体。其响应于细胞应激被激活, 并在细胞发育、分化和衰老中发挥重要作用。自 1997 年来, 自噬被首次提出, 随后自噬的机制也被研究报道。近几年对自噬的研究呈爆发性增长, 自噬已经继凋亡后成为生命科学中最为热门的一个研究领域。本文拟对自噬与神经系统退行性疾病进

行综述, 深入了解研究自噬的调节机制, 对于神经系统退行性疾病的预防以及治疗有着重要意义。

1 自噬分类

根据溶酶体的传递机制, 自噬被分为三种类型: 巨自噬 (macroautophagy)、微自噬、分子伴侣介导的自噬^[1], 见图 1。巨自噬指细胞内膜系统不断延伸最终闭合形成一个双层膜结构, 其包裹细胞内所需要降解的蛋白质及细胞器, 之后与溶酶体结合形成自噬溶酶体, 溶酶体水解酶将自噬溶酶体降解进而产生小分子被细胞二次利用。微自噬是指溶酶体直接吞噬胞浆内成分并将其降解的过程。分子伴侣介导的自噬则是需

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81673227, 81172712)

作者简介: 杨越 (1993-), 女, 黑龙江哈尔滨人, 硕士研究生, 研究方向: 卫生毒理学。

通信作者: 龙鼎新, E-mail: dxlong99@163.com。

- [20] Batra V, Mishra KP. Modulation of DNA methyltransferase profile by methyl donor starvation followed by gamma irradiation [J]. Mol Cell Biochem, 2007, 294 (1/2): 181-187.
- [21] Perez-de-Arce K, Foncerea R, Leighton F. Reactive oxygen species mediates homocysteine-induced mitochondrial biogenesis in human endothelial cells; modulation by antioxidants [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 338 (2): 1103-1109.

- [22] Tan KC, Xu A, Chow WS, et al. Hypoadiponection is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89 (2): 765-769.
- [23] 沈成凤, 刘伟丽, 刘晓华, 等. 同型半胱氨酸促进平滑肌细胞增殖与凋亡的线粒体机制 [J]. 营养学报, 2016, 38 (4): 356-360.
- [24] Lentz SR. Homocysteine and vascular dysfunction [J]. Rev Life Sci, 1997, 1997 (6): 1205-1215.

收稿日期: 2017-04-14