

国际生物剂量实验室网络建设与 生物剂量估算技术研究现状

董娟聪 左雅慧

(中国辐射防护研究院 太原 030006)

摘要 围绕核与辐射事故应急中的剂量估算问题,结合中国辐射防护研究院实际情况,介绍了国际生物剂量实验室网络建设的基本情况、生物剂量估算技术的研究现状及未来的发展趋势。

关键词 核或辐射应急,生物剂量计,网络,高通量筛选

中图分类号 TL72

DOI: 10.11889/j.1000-3436.2020.rj.38.060104

Status of international biodosimetry networks and biodosimetry technique

DONG Juancong ZUO Yahui

(China Institute of Radiation Protection, Taiyuan 030006, China)

ABSTRACT This paper mainly reviews the dose estimation in nuclear and radiation accident emergency. Based on the actual situation of China Institute of Radiation Protection, the current research status and development trend of biological dose laboratory network, and biological dose estimation technique are introduced.

KEYWORDS Nuclear or radiation emergency, Biodosimeter, Network, High-throughput screening

CLC TL72

随着核能与核技术利用的快速发展,以及可能存在的核恐怖袭击的威胁,核安全受到国际社会的高度重视。核与辐射事故医学应急是核能与核技术事业持续健康发展的重要保障。在大规模事故的医学救援中,利用快速、高通量生物剂量估算方法和技术对事故人员进行分类诊断,有利于快速处理和救治伤员,预判可能发生的远后效应,简化现场救治秩序,是目前核应急医学现场救援发展的方向。为了增强生物剂量快速评估在大规模核事故医学救援中应用的能力,国际组织在世界范围建立生物剂量实验室网络,当发生大规模核与辐射事故时,网络会被迅速激活,并向发生国提供快速、专业的技术支持,大大提高用

生物学方法估算剂量的能力。中国辐射防护研究院参与了国际生物剂量实验室网络。本文对辐射应急管理中的生物剂量实验室网络的发展和生物剂量估算技术研究现状做一综述。

1 辐射生物剂量实验室网络

大规模核与辐射事故及核恐怖袭击易造成大量人员受照,医疗救治及消除人员恐慌需要根据损伤程度进行快速分类诊断。一些生物剂量实验室的样本处理能力可能远远满足不了事故的应急需求,为解决生物剂量实验室估算能力有限的问题,在世界范围组建了规模不同的生物剂量实验室网络,有利于提高生物剂量估算能力,增强核

第一作者:董娟聪,女,1983年5月出生,2014年于吉林大学获博士学位,目前从事生物剂量学及辐射生物效应的研究

通信作者:左雅慧,博士,研究员, E-mail: yahuiz@163.com

收稿日期:初稿 2020-05-07;修回 2020-05-28

First author: DONG Juancong (female) was born in May 1983, and obtained her doctoral degree from Jilin University in 2014. Now she engages in the biological dosimetry and biological effects of radiation

Corresponding author: ZUO Yahui, doctoral degree, professor, E-mail: yahuiz@163.com

Received 07 May 2020; accepted 28 May 2020

应急响应救援能力。

1.1 网络分类及目的

目前，在全球范围内已建立了不同规模大小的生物剂量实验室网络，有全球性的、区域性的和国家性的。这些网络的成立为应对全球核与辐射事故的应急救援提供了强有力的支撑。

1.1.1 全球性生物剂量网络

世界卫生组织（World Health Organization, WHO）于2007年在瑞士日内瓦总部召开第一次磋商会议，提出建立全球生物剂量网络实验室（WHO BioDoseNet, WHO-BDN）总体框架。截止2015年，该网络由欧洲、亚洲、美洲、非洲和大洋洲的44个成员国，67个生物剂量实验室组成。实验室成员主要来自于政府机构、应急准备组织、辐射防护当局、地方研究机构及高等院校等^[1]。建立网络的主要目的是在发生全球大规模核与辐射突发事件时，为国际救援提供技术支持，促进各国生物剂量实验室能力建设，尤其是发展中国家。此外，国际原子能机构（International Atomic Energy Agency, IAEA）的应急响应和准备网络（Response and assistance network, RANET），WHO的辐射应急医学响应和援助网络（Radiation emergency medical preparedness and assistance network, REMPAN）中也包括生物剂量实验室。在发生事故后，WHO-BDN给予全球核与辐射应急救援网络，IAEA的RANET及WHO的REMPAN必要的技术支持。近年来中国辐射防护研究院也积极参与WHO-BDN的活动，2018年参加了第五次WHO-BDN协调会议，2020年3月正式加入该网络。

1.1.2 区域性生物剂量网络

（1）欧洲生物剂量网络。为增强欧洲大规模核与辐射事故的应急响应能力，提供快速、全面和标准化的剂量估算方法，欧洲辐射剂量组（European Radiation Dosimetry Group, EURADOS）第10工作组于2009年成立，主要目的是将整个欧洲剂量实验室，包括物理剂量学和生物剂量学，联系起来建立合作网络。该网络目前由19个国家的46个成员组成。此外，近几年迅速发展壮大的RENEB，是在欧盟项目的支持下于2012年成立，由来自欧洲区域的实验室组建的欧

洲剂量网络，其中许多实验室已是其他网络的成员，如URADOS、WHO-BDN、IAEA-RANET等，截止2015年底，共有26个实验室加入了该网络。一旦欧洲地区发生核与辐射事故，RENEB会协助EURADOS第10工作组共同应对人群生物剂量估算工作^[2]。

（2）北美生物剂量网络。北美生物剂量网络于2002年在加拿大建立，最初由4个加拿大参考实验室组成，分别来自于加拿大卫生部（Health Canada, HC）、加拿大国防研究与发展中心（Defence Research and Development Canada - Ottawa, DRDC）、麦克马斯特大学和加拿大乔克河核实验室（Chalk River, CNL）^[3]。当时还召集了另外18个细胞遗传学实验室进行双着丝粒染色体分析。2013年，DRDC生物剂量测定实验室关闭，目前北美生物剂量网络仅有3个参考实验室^[4]。该网络建立的主要目的是增强北美大规模核与辐射事故的应急响应能力。

（3）拉丁美洲生物剂量网络。为提高拉丁美洲核与辐射事故的应急响应能力，在IAEA的资助下，拉丁美洲生物剂量网络于2007年成立，由阿根廷、巴西、智利、古巴、墨西哥、秘鲁和乌拉圭7个国家组成，覆盖整个拉丁美洲，该网络的所有实验室都在国家应急响应系统内工作^[4]。

（4）亚洲辐射剂量学组。为加强和协调亚洲各国的辐射剂量估算能力，应对亚洲地区的辐射应急事件，2015年由中国辐射防护研究院、韩国放射医学科学研究所和日本放射线医学综合研究所共同发起成立了亚洲辐射剂量学组（Asian Radiation Dosimetry Group, ARADOS）。工作组的宗旨是提高亚洲地区的辐射剂量学能力，分享各成员实验室在辐射剂量学方面的成果和技术，为亚洲地区核与辐射事故应急响应提供辐射剂量学技术支持。其中第3工作组为生物剂量组，主要由中日韩的生物剂量实验室组成^[4]。中国辐射防护研究院作为成员之一，已连续3年参加ARADOS组织的生物剂量网络比对、演练活动，并积极参加年会交流关于生物剂量相关的研究成果。

1.1.3 国家性生物剂量网络

许多国家都成立了国家性生物剂量网络，如美国^[5]、加拿大^[6]、日本^[7]、法国和韩国^[2, 8]等，这些网络大大提高了国家生物剂量估算的能力。

我国目前还没有建立生物剂量网络。为评估中国的生物剂量估算能力、规范和协调生物剂量估算过程,提高国家的核事故应急响应能力,每年由中国疾病预防控制中心(Centers for Disease Control, CDC)组织开展全国生物剂量估算能力考核工作。这项工作在2003年初,只有7个实验室参加,到2019年已增至58个实验室。我国生物剂量估算能力总体能力较好,稳中有进,多家单位已能连续参加考核,但不少生物剂量实验室能力依然有很大提升空间^[9]。中国辐射防护研究院每年参加CDC组织的全国生物剂量能力考核,自2014年始连续6年获得优秀。

1.2 网络的运行体系

1.2.1 组织机构

网络需要成立管理部门,设立主席、秘书处,主要负责与国家救援和灾害管理单位、网络成员的沟通联系;与其他网络组织及国际组织联系;组织各种活动事宜。下设不同的工作组,如RENEB共设6个工作组,分别负责网络运行中不同事务。

1.2.2 主体

生物剂量估算技术是网络的核心,目前各种生物剂量实验室网络要求成员必须具备染色体双着丝粒分析(Dicentric assay, DCA)和估算剂量的能力。同时还建立了其他剂量测定技术,包括胞质分裂阻滞微核法(Cytokinesis-block micronucleus assay, CBMN)、荧光原位杂交技术(Fluorescence in situ hybridization, FISH)、染色体早熟凝集(Premature chromosome condensation, PCC)和 γ -H2AX等检测技术。网络的生物剂量估算技术发展依赖于各成员实验室的技术的发展,随着网络的不断壮大,生物剂量估算技术也会进一步的完善。

1.2.3 活动

网络的正常运行除了人员构成和技术之外,还需要定期对网络成员进行问卷调查,掌握整个网络的大致情况。通过实验室间比对、事故演习获得网络的整体估算能力及各个成员实验室的能力,及时发现存在的问题,提出改进的措施,从而促进网络的进一步发展及提高估算能力。教育、培训也是网络运行中非常重要的组成部分,可针

对生物剂量估算技术,质量控制,剂量-效应校准曲线建立相关的统计学知识等对网络成员进行培训。

1.2.4 质量控制

生物剂量估算是一项检测技术,需要结果准确,数据具有可比性,尤其是网络实验室内部的兼容性与国际惯例的一致性。需要制定一套适用于网络的质量控制规范,包括质量手册、程序文件及作业指导书等。可借鉴ISO中关于生物剂量的相关标准如ISO 19238、ISO 21243和ISO 17099等进行制定。

1.2.5 网络的发展

制定战略规划对于网络的持续发展壮大具有重要指导意义。主要包括对网络现有成员的考核机制、新成员的加入条件及途径、新技术的发现及评估、与其他组织的合作、资金的来源及宣传等,目前欧洲RENEB已比较完善,可为新成立或即将组建的生物剂量实验室网络提供参考。

1.3 与全球生物剂量估算能力的比较分析

中国辐射防护研究院自20世纪80年代就开展了生物剂量学研究工作,是国内最早进入该领域研究的机构之一,起草制定了中国第一个《染色体畸变分析估算生物剂量的方法》的国家标准(GB/T12715—1991),建立了染色体畸变双着丝粒+环的剂量刻度曲线,已应用于国内多起放射事故中。近些年,中国辐射防护研究院在辐射生物剂量学技术和方法的探索方面做了大量工作,建立了细胞微核法、染色体荧光原位杂交法、早熟染色体凝集技术、EPR技术,在分子辐射生物剂量计研究方面也开展了多项研究,使中国辐射防护研究院在这方面的学术优势得以保持和发展,但与国际水平相比还有一定的差距。表1为中国辐射防护研究院目前生物剂量估算能力与2015年WHO-BDN成员实验室调查能力的比较结果^[1],主要从剂量估算技术、自动化分析、质量控制、事故估算经验、生物剂量估算比对演习活动及参加区域性网络的情况等方面进行比较。通过分析,中国辐射防护研究院主要在剂量分析方面,缺少统计学的专业人员;在建立的剂量估算曲线、染色体分析能力、数据统计分析等方面需要进一步的提升。

表1 生物剂量估算能力比较
Table 1 Comparison of biological dose estimation ability

类别 Category term	国际 WHO BioDoseNet	中国辐射防护研究院 CIRP
生物剂量估算方法(DCA, MN, FISH, PCC, γ -H2AX)	2.9/lab	4
Biological dose estimation methods		
剂量估算曲线 Dose calibration curves	2.8/lab	1
样本处理 Sample processing	3.8/lab	4
染色体计数能力 Scoring capacity	3.5/lab	2
数据统计分析 Capacity for data analysis	2.3/lab	2
自动化分析系统 Automated metaphase finder systems	63%	√
统计学专业人员 Statistician	55%	无 No
质量保证与控制 Quality assurance and quality control	40%	√
体内估算经验 Experience with <i>in vivo</i> biodosimetry	95%	√
比对与演习 Intercomparisons and exercises	83%	√
国际活动 International activities	77%	√
参与网络情况 Participation in networks	66%	√

2 快速、高通量生物剂量估算技术

生物剂量估算的技术水平决定生物剂量实验室网络的整体应急响应能力。为应对核事故发生后大规模人员的快速分类诊断需求，开发自动化、高通量的生物剂量估算技术是目前研究的重点，包括传统细胞遗传学剂量估算技术的改进和分子水平上研发快速、高通量的新型生物剂量估算技术。

2.1 传统生物剂量估算技术的自动化发展

人体外周血淋巴细胞染色体畸变分析至今已有 60 多年历史，在国内外重大核与辐射事故中起到十分重要的作用，“双着丝粒+环”被认为是辐射生物剂量估算的“金标准”。但由于传统的染色体畸变分析费时费力，通量低，对人员的技术要求高，难以满足大规模核事故情况下大量人员剂量估算的需求。此外，常用于事故人员生物剂量估算的 CBMN、FISH、PCC 同样不能满足快速、高通量剂量估算的需求。

随着电子显微镜、计算机图像处理及分子检测技术的发展，研究者通过改进血液样本的处理方法、细胞的图像采集速度及图像软件的分析能力来实现遗传学指标分析的快速自动化，从而提高剂量估算能力。美国哥伦比亚大学研究人员研制的快速、自动生物剂量测定技术 RABi-TII (2nd generation rapid automated biodosimetry technology, RABiT-II)，通过在系统上集成自动

化离心机使细胞培养时间由 72 h 缩短至 54 h^[10]。采用 96 孔板自动制备样品，简化样品处理过程及实现批量检测。将高通量成像流式细胞术用于微核样品的采集分析，实现样品的自动化处理及分析，24 h 内可处理大约 2 300 个样品^[11-12]。他们开发的全自动双着丝粒染色体分析平台 RABiT-II DCA，由 RABiT-II、平板成像仪和开发的 Fluor Quant Dic 软件组成，在 RABiT-II 系统中，用肽核酸 (Peptide nucleic acid, PNA) 或桥联核酸 (Bridged nucleic acid, BNA) 96 孔板成像仪获得，使双着丝粒染色体的自动识别变得简单，实现了从样品加载到染色体分析，均在没有人工干预的情况下进行，分析仅需 30 μ L 血样，培养结束后细胞处理分析时间由原来的 2 d 缩短至 3 h 内^[13]，大大提高了分析速度。但由于 RABiT-II DCA 不是基于对单个细胞进行分析，因此无法提供关于辐射剂量分布不均匀性的信息。此外，由于实验中需要采集荧光信号，使低剂量的假阳性增加，因此还需要进一步优化实验条件，提高剂量估算的准确性。苏州大学研究人员对采集到的高倍图像使用 DCScore 软件 (德国 CARL ZEISS 公司) 进行 Dic 自动分析，后经人工分析确认，工作量减少 96%，速度提高约 7 倍^[14]，但基于遗传工作站的 Dic 染色体自动分析剂量-效应曲线，在 0.25 Gy 剂量点的偏差高达 52%，因此剂量-效应曲线还需进一步的优化^[15]。杨学琴^[16]等利用流式细胞术检测淋巴细胞微核，可免除人工阅片的客观性差

和耗时长的缺点,实现微核的自动化检测,初步实验证实2种方法的检测结果一致。希腊研究人员^[17]建立了自动微量PCC分析方法,每次仅需100 μL 血液,可以在96孔板进行批量操作,实现细胞培养到细胞固定整个过程自动化,为PCC的自动化检测分析提供基础。中国辐射防护研究院已配备了全自动染色体扫描分析系统,研究人员也在积极探索智能化的染色体识别及剂量分析技术。

2.2 分子生物剂量估算技术的研究

分子生物学检测技术的发展,尤其是微流控芯片技术的迅速发展,可实现将样品制备、反应、分离、检测等操作单元集成到一块芯片上,自动完成检测分析的全过程,单个样品可在30~40 min内得出定量分析的结果,同时容易实现批量检测,使得采用分子生物学指标进行生物剂量估算,实现快速、高通量分析成为可能。各国研究人员在研究辐射敏感的基因、蛋白质分子方面做了大量工作。

2.2.1 基因水平辐射敏感标志物研究

大量基于基因表达作为辐射生物剂量计的研究,目前主要集中在辐射敏感基因的筛选方面。部分研究者尝试开展了将多个基因进行组合用于生物剂量评估的可行性研究,多数研究利用基因表达谱分析获得大量的辐射诱导基因表达改变信息。研究发现,许多辐射敏感基因与细胞增殖、DNA的损伤修复调控的p53途径密切相关。何颖^[18]等研究发现经0.1 Gy与1.0 Gy γ 射线作用后与细胞周期、p53信号通路等相关的18个基因表达后均发生显著变化。Kabacik等^[19]利用全基因组表达芯片筛选人外周血中辐射敏感的基因,发现基因均与p53生物途径相关。Oh等^[20]筛选的13个辐射敏感基因中,有12个基因是p53调控的。Cruz-Garcia等^[21]采用纳米孔测序分析,经2.0 Gy X射线照射的9名健康志愿者外周血淋巴细胞,共确定了46个差异表达基因,其中表达最显著的基因是APOBEC3H和FDXR,其表达量分别为对照组的25倍和28倍,使用测序方法对APOBEC3H基因进行检测,所需时间小于3 min。此外欧洲研究人员通过转录组学方法,以小鼠、猕猴和人类外周血为研究对象,筛选得到某些miRNA和lncRNA可作为辐射敏感的生物标志物,具有较好的辐射响应特征^[22-23]。也有研究报道,在小鼠肠道组织中

筛选到一些lncRNA和circRNA可作为辐射敏感的生物标志物^[24-25]。目前大量研究表明辐射敏感分子FDXR,在生物剂量估算方面具有很好的应用前景。O'Brien等^[26]证明了FDXR在人外周血离体照射和全身照射治疗患者的表达无显著差异,且其表达与性别、感染和抗氧化剂等其他因素无显著相关。

采用基因分子评估生物剂量研究方面, Jacobs等^[27]将18个基因分子进行组合,形成了一个REDI-Dx剂量检测系统,研究表明该系统在估算>2 Gy时,其敏感性为98.5%。李爽等^[28]将多个基因分子进行组合,探索其作为辐射生物剂量计的可行性,研究表明多个基因组合可提高剂量估算的准确性。Port等^[29]采用二代测序技术对FDXR、DDB2、POU2AF1和WNT3进行检测,初步将其组合应用到大量辐照样本的分类中,研究结果表明30 h可分析1 000个样本,比标准的细胞遗传学快了3倍左右,与辐射剂量相对应的急性放射病(Acute radiation syndrome, ARS)严重程度分类的一致性达到90%~97%,提示采用该4个基因组合用于ARS的分类诊断具有可行性。中国辐射防护研究院在探索基因分子用于辐射生物剂量计方面也做了大量的工作,建立了HPRT、TCR基因突变、CDKN1A、MDM2基因、线粒体COXI、ATPase6基因、线粒体DNA4977bp缺失等基因的剂量-效应曲线。目前正在将已有的研究结果与新发现的辐射敏感分子进行合理组合,探索其在生物剂量评估中的应用。

2.2.2 蛋白质水平辐射敏感标志物研究

生物体内蛋白质的质和量变化与辐射效应密切相关,辐射作用后不同时间、不同蛋白质的出现和量的变化都可能与生物受辐射影响程度存在某种联系。目前的研究多集中于在已报道的辐射敏感蛋白质中寻找新型生物剂量计。 γ -H2AX是参与DNA损伤修复的关键分子之一,具有辐射剂量依赖性,不足的是随着DNA的修复, γ -H2AX活化荧光快速消失,在照射后24 h降到基础水平,因此严重限制了其应用^[30]。C反应蛋白和血清淀粉酶是最早发现的辐射敏感蛋白质分子,在接受全身和局部放射治疗的患者中,血清淀粉酶的表达量呈剂量依赖性增加^[31]。但与 γ -H2AX蛋白相似,C反应蛋白和血清淀粉酶在照射后短时间内开始消失,提示许多辐射敏感蛋白质分子具有其最适合的剂量响应和时间响应范围,采用单一分子标

志物估算受照剂量存在局限性和不确定性。在达喀尔事故中,通过检测血浆Flt3L浓度变化,对63名潜在受照者进行辐射暴露评估分级,其结果与细胞遗传学检测结果一致,但同时也发现Flt3L在不同种族中的表达量是不一致的^[32],提示以Flt3L作为生物剂量计需考虑种族因素。此外,越来越多的研究利用蛋白质组学方法探索辐射敏感标志物。这些研究多集中在啮齿类和灵长类实验动物的研究,得到了血液与特定组织中一些辐射暴露相关的蛋白质,这些蛋白质标志物与特定照射剂量和照射后时间相关。有研究通过给予狒狒2.5~15.0 Gy γ 射线全身照射,采集照射后0~28 d的血浆进行蛋白质组学检测分析,获得用于照射后3个时间段0~2 d、2~7 d、7~28 d的生物标志物,为辐射所致造血系统损伤提供新的诊断指标^[33]。有研究利用人源化小鼠模型,采用蛋白质谱分析0~2.0 Gy X射线照射后3 d淋巴细胞蛋白质组的定量变化,发现FDXR、BAX、DDB2、ACTN1蛋白表达呈现剂量依赖性反应^[34],但研究表明这些蛋白质只能用于辐射暴露3 d后、小于2.0 Gy的剂量评估。美国斯坦福大学的研究人员通过蛋白质组学技术检测1~10 Gy X射线照射后不同时间非人灵长类动物差异蛋白质的表达情况,筛选出辐射敏感的蛋白质分子,并将多个辐射敏感的蛋白质分子进行组合,研究表明采用蛋白质组合估算 ≥ 2.0 Gy剂量时,其敏感性大于90%^[35]。中国辐射防护研究院在蛋白质作为生物剂量计方面建立了线粒体COXI蛋白在0~5.0 Gy的剂量响应关系, γ -H2AX在不同剂量⁵⁶Fe作用后的剂量响应关系曲线及时间变化规律。

传统生物剂量估算技术正借助高速发展的计算机技术及分子检测技术,向智能化检测方向迈进,分子辐射生物剂量估算技术的大量研究还处于辐射敏感分子的筛选阶段,初步探索多个敏感分子组合模型用于剂量估算的可行性,多个分子优化组合进行剂量估算是发展的趋势,此外剂量估算的生物标志物在体内的适用性也值得思索。但无论是传统生物剂量估算技术的改进还是新型技术的研发,均需考虑到大规模核事故发生后,大批伤员暴露剂量、时间、部位的不确定性,进一步优化剂量估算技术,而如何将生物剂量学数据与大规模核事故应急医学救援系统集成是该领域研究的重点。

3 小结与展望

生物剂量估算是大规模核与辐射事故发生后人员分类诊断的重要依据,由于事故的突发性易造成大量潜在受照人员,因此建立快速、高通量的辐射生物剂量评估系统依然是目前研究的重点。辐射剂量实验室网络是提高应急能力的手段之一,国际层面的更广泛合作是未来发展的趋势,实验的标准化操作有利于提升网络的整体应急能力。我国目前虽然有每年的生物剂量估算能力考核,但需要尽快建立生物剂量实验室网络,真正能够在发生大规模核与辐射事故情况下快速给出生物剂量估算。针对核事故人员快速分类诊断需求,自动化、智能化、高通量的生物剂量测定技术仍是生物剂量学发展的趋势,研究中需要重点考虑如何提高Dic自动分析软件的准确性,从多组学的角度探索建立多参数、多时间窗、多剂量范围的剂量估算技术。

参考文献

- 1 Wilkins R C, Carr Z, Lloyd D C. An update of the WHO biodosimetry: developments since its inception[J]. *Radiation Protection Dosimetry*, 2016, **172**(1/3): 47-57. DOI: 10.1093/rpd/ncw154.
- 2 Kulka U, Abend M, Ainsbury E, *et al.* RENEB - Running the European Network of biological dosimetry and physical retrospective dosimetry[J]. *International Journal of Radiation Biology*, 2017, **93**(1): 2-14. DOI: 10.1080/09553002.2016.1230239.
- 3 Miller S M, Ferrarotto C L, Vlahovich S, *et al.* Canadian Cytogenetic Emergency Network (CEN) for biological dosimetry following radiological/nuclear accidents[J]. *International Journal of Radiation Biology*, 2007, **83**(7): 471-477. DOI: 10.1080/09553000701370860.
- 4 Kulka U, Wojcik A, di Giorgio M, *et al.* Biodosimetry and biodosimetry networks for managing radiation emergency[J]. *Radiation Protection Dosimetry*, 2018, **182**(1): 128-138. DOI: 10.1093/rpd/ncy137.
- 5 Dainiak N, Albanese J, Kaushik M, *et al.* Concepts of operations for a US dosimetry and biodosimetry network [J]. *Radiation Protection Dosimetry*, 2019; **186**(1): 130-138. DOI: 10.1093/rpd/ncy294.
- 6 Wilkins R C, Beaton-Green L A, Lachapelle S, *et al.* Evaluation of the annual Canadian biodosimetry network intercomparisons[J]. *International Journal of Radiation*

- Biology, 2015, **91**(5): 443-451. DOI: 10.3109/09553002.2015.1012305.
- 7 Yoshida M A, Hayata I, Tateno H, *et al.* The chromosome network for biodosimetry in Japan[J]. Radiation Measurements, 2007, **42**(6/7): 1125-1127. DOI: 10.1016/j.radmeas.2007.05.047.
- 8 Chauhan V, Duncan D, Wilkins R C. Radiological/nuclear human monitoring tabletop exercise[J]. Health Physics, 2017, **112**(6): 580-586. DOI: 10.1097/hp.0000000000000678.
- 9 吴丽娜, 潘艳, 阮健磊, 等. 全国生物剂量估算能力考核结果分析[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2018, **38**(5): 360-363. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0254-5098.2018.05.007.
WU Lina, PAN Yan, RUAN Jianlei, *et al.* Analysis of results of national biological dose estimation[J]. Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection, 2018, **38**(5): 360-363. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0254-5098.2018.05.007.
- 10 Repin M, Pampou S, Brenner D J, *et al.* The use of a centrifuge-free RABiT-II system for high-throughput micronucleus analysis[J]. Journal of Radiation Research, 2019, **61**(1): 68-72. DOI: 10.1093/jrr/rrz074.
- 11 Wang Q, Rodrigues M A, Repin M, *et al.* Automated triage radiation biodosimetry: integrating imaging flow cytometry with high-throughput robotics to perform the cytokinesis-block micronucleus assay[J]. Radiation Research, 2019, **191**(4): 342. DOI: 10.1667/rr15243.1.
- 12 Repin M, Pampou S, Garty G, *et al.* RABiT-II: a fully-automated micronucleus assay system with shortened time to result[J]. Radiation Research, 2019, **191**(3): 232. DOI: 10.1667/rr15215.1.
- 13 Royba E, Repin M, Pampou S, *et al.* RABiT-II-DCA: a fully-automated dicentric chromosome assay in multiwell plates[J]. Radiation Research, 2019, **192**(3): 311. DOI: 10.1667/rr15266.1.
- 14 Bi J L, Dai H, Feng J C, *et al.* Rapid and high-throughput detection of peripheral blood chromosome aberrations in radiation workers[J]. Dose-Response, 2019, **17**(2): 155932581984085. DOI: 10.1177/1559325819840852.
- 15 戴宏, 刘玉龙, 冯骏超, 等. 双着丝粒染色体自动分析生物剂量估算研究[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2017, **37**(3): 182-186. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0254-5098.2017.03.004.
DAI Hong, LIU Yulong, FENG Junchao, *et al.* Study on the automatic analysis of dicentric chromosome biodosimetry[J]. Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection, 2017, **37**(3): 182-186. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2017.03.004.
- 16 杨学琴, 李丽梅, 陈钰婷, 等. 流式细胞术在人外周血淋巴细胞微核检测中的应用[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2018(38): 580-583. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0254-5098.2018.08.004.
YANG Xueqin, LI Limei, CHEN Yuting, *et al.* Application of flow cytometry in the automatic analysis of peripheral blood lymphocyte micronucleus[J]. Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection, 2018 (38): 580-583. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2018.08.004.
- 17 Pantelias A, Terzoudi G I. Development of an automatable micro-PCC biodosimetry assay for rapid individualized risk assessment in large-scale radiological emergencies[J]. Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 2018, **836**: 65-71. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2018.05.013.
- 18 何颖, 沈先荣, 钱甜甜, 等. 低剂量 γ 射线辐照对人淋巴瘤细胞基因表达转录谱的影响[J]. 辐射研究与辐射工艺学报, 2013, **31**(5): 050203.
HE Ying, SHEN Xianrong, QIAN Tiantian, *et al.* Effects of low dose γ -ray on transcription profiles of human lymphoblastoid cells[J]. Journal of Radiation Research and Radiation Processing, 2013, **31**(5): 050203.
- 19 Kabacik S, MacKay A, Tamber N, *et al.* Gene expression following ionising radiation: Identification of biomarkers for dose estimation and prediction of individual response [J]. International Journal of Radiation Biology, 2011, **87** (2): 115-129. DOI: 10.3109/09553002.2010.519424.
- 20 Oh J H, Wong H P, Wang X W, *et al.* A bioinformatics filtering strategy for identifying radiation response biomarker candidates[J]. PLoS One, 2012, **7**(6): e38870. DOI: 10.1371/journal.pone.0038870.
- 21 Cruz-Garcia L, O'Brien G, Sipos B, *et al.* Generation of a transcriptional radiation exposure signature in human blood using long-read nanopore sequencing[J]. Radiation Research, 2019, **193**(2): 143. DOI: 10.1667/rr15476.1.
- 22 Aryankalayil M J, Chopra S, Makinde A, *et al.* Microarray analysis of miRNA expression profiles following whole body irradiation in a mouse model[J]. Biomarkers, 2018, **23**(7): 689-703. DOI: 10.1080/1354750x.2018.1479771.
- 23 Aryankalayil M J, Chopra S, Levin J, *et al.* Radiation-induced long noncoding RNAs in a mouse model after

- whole-body irradiation[J]. *Radiation Research*, 2018, **189**(3): 251. DOI: 10.1667/rr14891.1.
- 24 Lu Q Y, Gong W, Wang J H, *et al.* Analysis of changes to lncRNAs and their target mRNAs in murine jejunum after radiation treatment[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2018, **22**(12): 6357-6367. DOI: 10.1111/jcmm.13940.
 - 25 Lu Q Y, Gong W, Wang J H, *et al.* Identification of circular RNAs altered in mouse jejuna after radiation[J]. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2018, **47**(6): 2558-2568. DOI: 10.1159/000491652.
 - 26 O'Brien G, Cruz-Garcia L, Majewski M, *et al.* FDXR is a biomarker of radiation exposure *in vivo*[J]. *Scientific Reports*, 2018, **8**: 684. DOI: 10.1038/s41598-017-19043-w.
 - 27 Jacobs A R, Guyon T, Headley V, *et al.* Role of a high throughput biodosimetry test in treatment prioritization after a nuclear incident[J]. *International Journal of Radiation Biology*, 2020, **96**(1): 57-66. DOI: 10.1080/09553002.2018.1532615.
 - 28 李爽, 封江彬, 陆雪, 等. ^{60}Co γ 射线照射正常人外周血基因组表达模型的建立[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2018, **38**(4): 241-246. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2018.04.001.
LI Shuang, FENG Jiangbin, LU Xue, *et al.* Establishment of a biodosimeter model based on multiple gene expressions in human peripheral blood cells after ^{60}Co γ -rays irradiation[J]. *Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection*, 2018, **38**(4): 241-246. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2018.04.001.
 - 29 Port M, Ostheim P, Majewski M, *et al.* Rapid high-throughput diagnostic triage after a mass radiation exposure event using early gene expression changes[J]. *Radiation Research*, 2019, **192**(2): 208. DOI: 10.1667/rr15360.1.
 - 30 潘艳, 高刚, 刘澜涛, 等. 钴-60伽玛射线诱导淋巴细胞 γH2AX 表达的研究[J]. *辐射研究与辐射工艺学报*, 2014, **32**(2): 020201. doi: 10.11889/j.1000-3436.2014.rrj.32.020201.
PAN Yan, GAO Gang, LIU Lantao, *et al.* Study on γH2AX expression of human lymphocytes induced by ^{60}Co gamma-rays[J]. *Journal of Radiation Research and Radiation Processing*, 2014, **32**(2): 020201. doi: 10.11889/j.1000-3436.2014.rrj.32.020201.
 - 31 Akashi M, Hiramata T, Tanosaki S, *et al.* Initial symptoms of acute radiation syndrome in the JCO criticality accident in tokai-Mura[J]. *Journal of Radiation Research*, 2001, **42**(Suppl): S157-S166. DOI: 10.1269/jrr.42.s157.
 - 32 Bertho J M, Roy L. A rapid multiparametric method for victim triage in cases of accidental protracted irradiation or delayed analysis[J]. *The British Journal of Radiology*, 2009, **82**(981): 764-770. DOI: 10.1259/bjr/49063618.
 - 33 Blakely W F, Bolduc D L, Debad J, *et al.* Use of proteomic and hematology biomarkers for prediction of hematopoietic acute radiation syndrome severity in baboon radiation models[J]. *Health Physics*, 2018, **115**(1): 29-36. DOI: 10.1097/hp.0000000000000819.
 - 34 Lee Y, Pujol Canadell M, Shuryak I, *et al.* Candidate protein markers for radiation biodosimetry in the hematopoietically humanized mouse model[J]. *Scientific Reports*, 2018, **8**: 13557. DOI: 10.1038/s41598-018-31740-8.
 - 35 Balog R P, Chang P, Javitz H S, *et al.* Development of a point-of-care radiation biodosimeter: studies using novel protein biomarker panels in non-human Primates[J]. *International Journal of Radiation Biology*, 2020, **96**(1): 35-46. DOI: 10.1080/09553002.2018.1532612.