

X线照射大脑对幼鼠学习记忆能力的影响

易战雄¹, 张 炜²

1. 东阳市人民医院核医学科, 浙江 东阳 322100

2. 同济大学附属同济医院医学影像科, 上海 200065

[摘要] **目的:**探讨多次临床剂量头颅X线检查对生长发育期大鼠学习记忆能力的影响。**方法:**取出生后21 d的SD大鼠54只,随机分为照射组(3 d照射组及7 d照射组)和对照组,每组18只。照射组大鼠于35 d龄时每天接受1次临床头颅CT检查剂量[以临床中婴幼儿(0~6岁)所采用剂量为基准,1次扫描剂量为28.5 mGy]的X线照射,其中3 d照射组连续照射3 d,7 d照射组连续照射7 d;对照组不作X线照射。待大鼠60 d龄时进行Morris水迷宫试验检测其学习记忆能力;之后处死大鼠,免疫荧光染色观察大鼠海马CA1区N-甲基-D-天冬氨酸2B亚基(NR2B)的表达,Fluoro-Jade B(FJB)染色观察神经元退变情况,蛋白质印迹法检测海马总NR2B、突触后膜致密物-95(PSD-95)蛋白的表达,并通过电镜观察海马CA1区的超微结构。**结果:**与对照组比较,7 d照射组第1~4天逃避潜伏期均延长($P < 0.01$),原站台象限停留时间均缩短、穿越原站台次数均减少($P < 0.01$)。7 d照射组海马CA1区退变神经元显著多于对照组($P < 0.01$)。7 d照射组海马CA1区NR2B表达增强,海马总NR2B、PSD-95表达明显高于对照组($P < 0.05$)。7 d照射组部分突触结构受损。3 d照射组与对照组比较,在Morris水迷宫试验各指标及海马CA1区退变神经元、NR2B表达和海马总NR2B、PSD-95表达方面差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。**结论:**头颅X线检查对学习记忆能力损伤属于确定性效应,该损伤与海马区的NR2B、PSD-95过表达导致兴奋性氨基酸毒性作用有关。

[关键词] 辐射, 电离; 迷宫学习/辐射效应; 记忆/辐射效应; 海马/病理学; N-甲基天冬氨酸; 突触/超微结构; 疾病模型, 动物; 随机对照试验

[中图分类号] R146 **[文献标志码]** A

Effect of cerebral X-ray irradiation on learning and memory function in young SD rats

YI Zhan-xiong, ZHANG Wei (1. Department of Nuclear Medicine, Dongyang People's Hospital, Dongyang 322100, China; 2. Department of Radiology, Tongji Hospital of Tongji University, Shanghai 200065, China)

Corresponding author: ZHANG Wei, E-mail: zhangwei976@163.com

收稿日期: 2014-02-19 接受日期: 2014-06-12

基金项目: 国家自然科学基金(81171297, 81200934); 上海市医学引导类科技项目(134119b2100).

作者简介: 易战雄(1978-), 男, 学士, 主治医师, 主要从事影像医学与核医学研究; E-mail: dukeyi1125@126.com

通讯作者: 张 炜(1978-), 女, 博士, 主治医师、讲师, 主要从事中枢神经系统疾病放射诊断及应用研究; E-mail: zhangwei976@163.com

[**Abstract**] **Objective:** To investigate the effect of cerebral X-ray irradiation on learning and memory function in young rats. **Methods:** Fifty-four SD rats aged 35 d were randomly divided into 3 groups with 18 in each group: rats in 3-d group and 7-d group received X-ray irradiation with a dose of 28.5 mGy/d for 3 d and 7 d, respectively; rats in control group received sham X-ray irradiation. Morris water maze (MWM) was tested when animals at age of 60 d; then the animals were sacrificed and brain samples were taken. The neurodegeneration was observed by Fluro-Jade B staining; the expression of N-methyl-aspartate (NMDA) receptors subunit 2B (NR2B) and postsynaptic density protein-95 (PSD-95) in the hippocampus were analyzed by immunofluorescence and Western blot methods, respectively, and ultrastructure of CA1 region was observed with electron microscopy. **Results:** No significant difference in 1-4 d escape latency as shown in MWM test was noted between 3-d group and control group ($P > 0.05$); while the escape latency in 7-d group was significantly longer than that in control group ($P < 0.01$). No significant differences in lingering in the quadrant and the frequency of passing through the original platform between 3-d group and control group ($P > 0.05$), while those in 7-d group were significantly lower than those in control group ($P < 0.01$). Compared to control group, the number of FJB positive cells in 7-d group was increased ($P < 0.01$); the expressions of NR2B and PSD-95 in hippocampus CA1 region were also increased ($P < 0.05$). The ultrastructure observation in 7-d group showed that the synapse structure of some neurons was impaired. **Conclusion:** X-ray irradiation may affect learning and memory function of young rats, which is associated with overexpression of NR2B and PSD-95 in hippocampal regions.

[**Key words**] Radiation, ionizing; Maze learning/radiation effects; Memory/radiation effects; Hippocampus/pathology; N-methylaspartate/ radiation effects; Synapses/ultrastructure; Disease models, animal; Randomized controlled trial

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2014, 43(5):535-540.]

幼年期大脑对电离辐射非常敏感, 电离辐射可以导致海马依赖性的认知损害^[1-2]。海马与学习记忆功能密切相关, 特别是海马 CA1 区^[3]。在临床诊疗过程中, 由于患儿配合欠佳, 往往需要多次重复头颅 CT 检查以确保正确诊断, 如外伤后复查、新生儿缺血缺氧性脑病所导致的脑出血、蛛网膜下腔出血等。有报道显示, 婴儿时期接受头颅 CT 扫描会影响其智力发育^[4]。虽然改变扫描参数可以在保证图像质量的前提下尽可能减少对患儿的辐射剂量, 但多次头颅 CT 检查对认知能力的影响仍需进一步研究。本研究通过建立模拟临床多次头颅 CT 检查的动物模型, 测试其空间学习记忆能力, 并检测海马区神经元形态及突触后膜致密物-95 (postsynaptic density protein-95, PSD-95)、N-甲基-D-天冬氨酸 2B 亚基 (N-methyl-

aspartate receptors subunit 2B, NR2B) 蛋白表达的变化, 旨在探讨 X 线照射幼鼠对其学习记忆能力的影响。

1 材料与方法

1.1 动物及分组

21 d 龄已断奶健康幼年 Sprague-Dawley (SD) 大鼠 54 只 (购于中国科学院上海实验动物中心), 其中雌性 27 只, 体质量 (85 ± 5) g, 雄性 27 只, 体质量 (90 ± 5) g; 饲养环境温度 (21 ± 2) °C, 昼夜周期为 12 h/12 h, 自由摄食及饮水。将大鼠随机分为照射组 (3 d 照射组及 7 d 照射组) 和对照组, 每组 18 只, 雌雄比 1:1。

1.2 模型制作

照射组大鼠于 35 d 龄时每天接受 1 次临床

头颅 CT 检查剂量[以临床中婴幼儿(0~6岁)所采用剂量为基准]的 X 线照射,其中 3 d 照射组连续照射 3 d,7 d 照射组连续照射 7 d;对照组不作 X 线照射。照射方法:照射组大鼠均予 10% 水合氯醛腹腔麻醉后,俯卧位固定在 CT 机(Sensation 64,西门子,德国)检查床上,照射范围以大鼠头颅为中心(以前囟与人字缝、矢状缝交点连线为中心),照射参数为:120 kV,200 mAs,层厚 1.0 mm,螺距 1.0 mm,扫描层数 8 层。通过机器自带专用软件,根据输入的扫描参数计算 X 线直接照射剂量,1 次扫描剂量为 28.5 mGy。照射组扫描总剂量为 85.5~199.5 mGy。照射结束后待大鼠生长至 60 d 龄时进行 Morris 水迷宫试验。整个实验过程中无大鼠意外死亡。

1.3 Morris 水迷宫试验检测学习记忆能力

采用直径 180 cm、高 55 cm 的圆形水池,池内水深 42 cm,水温保持在 $(22 \pm 2)^\circ\text{C}$,房间内光照恒定。水池等距离分为 4 个象限,站台位于第三象限。参考 Ramirez-Amaya 等^[5]的 Morris 水迷宫训练程序进行测试:主要包括定位航行实验和空间探索实验两部分。每组随机选取 6 只幼鼠进行实验。定位航行实验历时 4 d,记录每只幼鼠 90 s 内找到站台的时间,即逃避潜伏期变化,每次分 2 个阶段进行,每次间隔至少 1 h。空间探索实验中记录幼鼠 180 s 内在原站台象限的停留时间,并记录其穿越原站台的次数。行为学实验结束后,进行以下实验。

1.4 免疫荧光染色观察海马 CA1 区 NR2B 蛋白表达

每组 4 只大鼠予 2% 戊巴比妥钠 45 mg/kg 腹腔注射麻醉后仰卧位打开胸腔,从左心室插入钝针头至升主动脉,剪开右心耳,同时灌注 4℃ 含肝素的 0.9% 氯化钠溶液 100 ml,再灌注 4℃ 4% 多聚甲醛固定液 100 ml。取全脑,修块,4% 多聚甲醛后固定 2 h,再移入至 30% 蔗糖溶液浸泡 48 h, OCT 胶包埋, -80℃ 冷冻,采用冰冻切片机冠状位 20 μm 切片,0.01 mol/L PBS 漂洗 5 min,共 3 次,然后浸入 2% Triton-X100 5 min,0.01 mol/L PBS 漂洗 5 min,共 3 次,20% 山羊血清封闭 30 min,加入一抗(1:300,兔抗 NR2B 多克隆抗体,Abcam 公司,美国)4℃ 过夜,0.01 mol/L PBS 漂洗 5 min 共 3 次,加入二抗(1:50,山羊抗兔 IgG 抗体,Abcam,美国),37℃ 2 h,4',6-二脒基-2-苯基

吲哚(DAPI)染核,0.01 mol/L PBS 漂洗 5 min,共 3 次,甘油封片,拍片(LSM 710,卡尔·蔡司公司,德国)。

1.5 FJB 染色评估神经元的退行性改变

FJB 染色用于评估退行性改变神经元^[6],灌注取脑组织及脑组织切片来源同上($n=4$)。0.01 mol/L PBS 漂洗 5 min,共 3 次,切片浸入含有 80% 乙醇和 1% 氢氧化钠溶液混合溶液中 5 min,再浸入 70% 乙醇溶液中 2 min,蒸馏水漂洗 2 min 后浸入 0.06% 高锰酸钾 10 min,0.01 mol/L PBS 漂洗 5 min,共 3 次,浸入含有 0.0004% FJB (Chemicon 公司,美国)的 0.1% 乙酸 20 min,0.01 mol/L PBS 漂洗 5 min,共 3 次,加入 DAPI,0.01 mol/L PBS 漂洗 15 min,共 3 次,甘油封片,摄片(LSM 710,卡尔·蔡司公司,德国)。FJB 阳性细胞计数范围为 100 倍镜下左侧海马 CA1 区为中心内的阳性细胞数,即固缩变形绿色细胞为阳性。

1.6 蛋白质印迹法检测幼鼠海马 NR2B、PSD-95 蛋白表达

①取材:用 2% 戊巴比妥钠过量麻醉每组 4 只大鼠后,迅速分离两侧海马组织,液氮冻存;②抽提海马总蛋白,于 -80℃ 保存;③十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺(SDS-PAGE)电泳;④转膜:将蛋白转印于硝酸纤维素膜上;⑤免疫反应:5% 脱脂奶粉封闭膜后加入含一抗(兔抗 PSD-95 多克隆抗体,1:500,Santa 公司,美国;兔抗 NR2B 多克隆抗体,1:500,Abcam 公司,美国)的三羟甲基氨基甲烷缓冲盐水(tris-buffered saline,TBS),4℃ 冰箱过夜;⑥洗膜后加碱性磷酸酶标记的山羊抗兔 IgG(1:1000),室温下轻摇 1 h;⑦化学发光、显影及定影,黑色条带显示为阳性结果,内参为 β -actin;⑧凝胶图像分析:采用 KS400 凝胶成像及分析系统(version 3.0,卡尔·蔡司公司,德国),采用每个样本的条带灰度值与相应样本 β -actin 的条带灰度值的比值作为目的条带的相对表达量。

1.7 透射电镜观察海马 CA1 区超微结构

①取材与固定:采用灌注法取每组 4 只大鼠大脑组织,固定液为 4℃ 2.5% 戊二醛,取海马 CA1 区,2.5% 戊二醛后固定 2 h 后,修块。振动切片机行冠状位切片。显微镜下取海马 CA1 区切片修整。②电镜检查步骤:0.01 mol/L PBS 漂洗 5 min,共 3 次;1% 四氧化锇固定 1 h;梯度乙醇

脱水;618 环氧树脂包埋液浸透包埋;超薄切片;铀、铅双重染色;透射电镜(Philips CM 120)进行观察、摄片。

1.8 统计学分析

采用 SPSS 14.0 统计软件分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,所有数据均呈正态分布且方差齐性。采用单因素方差分析,用最小显著差检验法(least-significant difference, LSD)进行组间检验;对行为学中大鼠逃避潜伏期变化的分析采用每个时间点的单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 三组大鼠学习记忆能力比较

表 1 三组大鼠逃避潜伏期、原站台象限停留时间、穿越原站台象限次数的比较

Table 1 Comparison of escape latency, time of lingering in the quadrant and frequency of passing through the original platform among three groups

组别	n	逃避潜伏期(s)				原站台象限停留时间	穿越原站台象限次数
		第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	(s)	
对照组	6	51.62 $\pm$ 3.07	29.25 $\pm$ 1.34	16.95 $\pm$ 1.33	7.00 $\pm$ 1.69	47.22 $\pm$ 3.78	2.83 $\pm$ 0.75
3 d 照射组	6	54.37 $\pm$ 3.36	28.92 $\pm$ 1.85	18.13 $\pm$ 1.45	7.80 $\pm$ 1.10	45.42 $\pm$ 2.15	2.33 $\pm$ 0.52
7 d 照射组	6	68.43 $\pm$ 3.52 *	33.63 $\pm$ 2.13 *	21.55 $\pm$ 1.70 *	11.17 $\pm$ 1.35 *	39.65 $\pm$ 3.73 *	1.50 $\pm$ 0.55 *

与对照组比较, * $P < 0.01$.

2.2 三组大鼠退变神经元观察情况

对照组海马 CA1 区仅见极少量 FJB 阳性细胞出现,阳性细胞数为 0.667 ± 0.516 ;3 d 照射组海马 CA1 区亦见极少量 FJB 阳性细胞出现,阳性细胞数为 0.833 ± 0.753 ;7 d 照射组海马 CA1 区可见相对较多 FJB 阳性细胞出现,阳性细胞数为 4.667 ± 1.700 ;3 d 照射组 FJB 阳性细胞数与对照组差异无统计学意义($F = 0.200, P > 0.05$),7 d 照射组 FJB 阳性细胞数显著多于对照组($F = 25.714, P < 0.01$)。三组大鼠 FJB 阳性细胞检测情况见图 1。

2.3 三组大鼠海马 CA1 区 NR2B 蛋白表达的比较

所有实验组大鼠海马 CA1 区均可见 NR2B 阳性细胞出现,呈胞浆阳性;与对照组比较,3 d 照射组海马 CA1 区 NR2B 表达未见明显变化,而 7 d 照射组海马 CA1 区 NR2B 表达增强(图 2)。

2.4 三组大鼠海马 NR2B、PSD-95 总蛋白表达的比较

定位航行试验中,与对照组比较,3 d 照射组第 1~4 天逃避潜伏期未发生明显变化,差异均无统计学意义($F = 2.118, 0.128, 0.179, 0.945$, 均 $P > 0.05$);7 d 照射组第 1~4 天逃避潜伏期均显著延长,差异均有统计学意义($F = 77.819, 18.187, 27.140, 22.226$, 均 $P < 0.01$)。空间探索实验中,与对照组比较,3 d 照射组原站台象限停留时间及穿越原站台次数均未发生明显变化($F = 1.026, 1.800$, 均 $P > 0.05$),与对照组及 3 d 照射组比较,7 d 照射组原站台象限停留时间及穿越原站台次数均显著减少($F = 12.158, 12.308$, 均 $P < 0.01$)。三组大鼠逃避潜伏期、原站台象限停留时间、穿越原站台象限次数的比较见表 1。

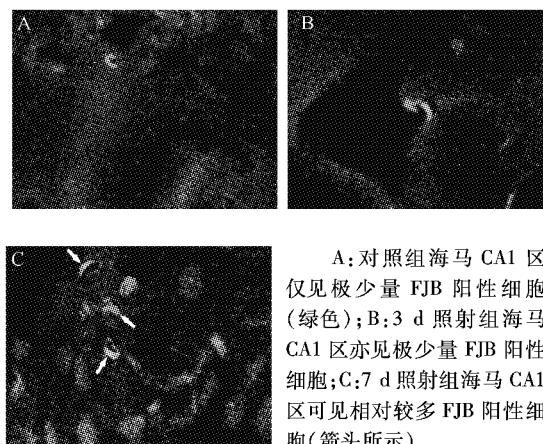


图 1 三组大鼠 FJB 阳性细胞检测情况(FJB 染色 $\times 400$)

Fig. 1 Expression of FJB positive cells in three groups (FJB staining $\times 400$)

海马总 NR2B、PSD-95 蛋白相对表达量对照组分别为 $0.462 \pm 0.025, 0.377 \pm 0.023$, 3 d 照射组分别为 $0.450 \pm 0.022, 0.360 \pm 0.027$, 7 d 照射

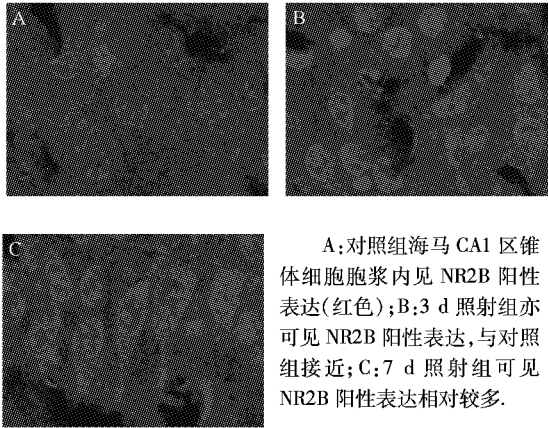


图2 三组大鼠海马 CA1 区锥体细胞胞浆 NR2B 蛋白表达情况(免疫荧光染色 ×400)

Fig.2 Expression of NR2B proteins in three groups (Immunofluorescence staining ×400)

组分别为 0.493 ± 0.019 、 0.408 ± 0.015 ; 与对照组比较,3 d 照射组海马总 NR2B、PSD-95 蛋白相对表达量无明显变化 ($F = 0.079$ 、 1.445 , 均 $P > 0.05$),7 d 照射组海马总 NR2B、PSD-95 蛋白相对表达量均明显升高 ($F = 5.861$ 、 6.991 , 均 $P < 0.05$),见图 3。

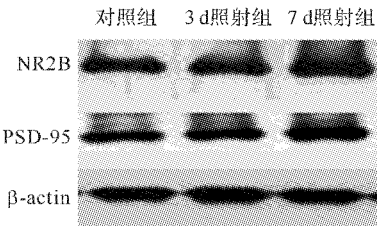


图3 三组大鼠海马总 NR2B、PSD-95 蛋白凝胶电泳图

Fig.3 Expression of total proteins of NR2B, PSD-95 in hippocampal regions by western blot in three groups

2.5 三组大鼠海马 CA1 区透射电镜观察情况

对照组和 3 d 照射组突触结构完整,PSD 均匀、致密,突触间隙清晰、均匀;7 d 照射组部分突触结构受损,表现为 PSD 轻度不均匀增多,突触间隙模糊。见图 4。

3 讨论

在海马发育早期,谷氨酸能神经元内的 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体即可参与长时程增强(long-term potentiation,LTP)的建立,NMDA 受体

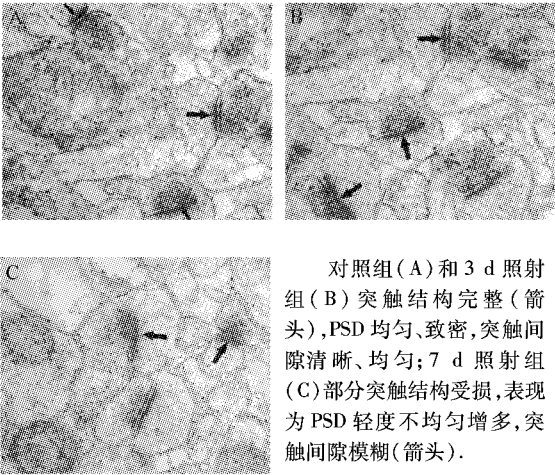


图4 三组大鼠海马 CA1 区透射电镜观察情况(×46 000)

Fig.4 Ultrastructure in hippocampal CA1 by transmission electron microscope in three groups (×46 000)

由 NR1 与 NR2 亚基以复合受体形式存在,完整有功能的 NMDA 受体至少需要 1 个 NR2 亚基参与^[7]。NR2B 在发育早期呈高表达状态,主要分布在海马和前脑组织中^[8]。NR2B 转基因小鼠表现为海马 LTP 增强、超强的学习记忆能力^[9]。PSD-95 是一种膜相关蛋白,其 PDZ 区域可与 NMDA 亚型相结合,在突触水平对兴奋性信号转导进行整合。敲除 PSD-95 基因的小鼠会出现 LTP 诱导障碍及学习记忆能力下降^[10]。

本研究选择的是出生后 35 d 正处于快速生长发育阶段的大鼠。结果显示,3 d 照射组大鼠并未表现出学习记忆能力受损,而随着照射次数的增加,7 d 照射组大鼠表现出认知能力下降,提示达到一定照射次数时其学习记忆能力均受损。另外,3 d 照射组大鼠生长至 60 d 龄时不仅未表现出学习记忆能力受损,而且海马区 NR2B、PSD-95 蛋白的表达与对照组比较亦无明显变化,由此我们认为连续 3 d 的头颅 CT 扫描不会对大鼠的认知产生影响,也可能照射结束后大鼠在生长过程中对受到的短暂损伤进行了自身修复。Hou 等^[11]和肖昭扬等^[12]认为,PSD-95 不仅参与生理条件下 LTP 的调节,而且可以增强 NMDA 受体介导的兴奋性氨基酸毒性作用,上调 NMDA 受体的功能,使细胞损伤加重。本研究结果显示,7 d 照射组大鼠海马区 NR2B、PSD-95 蛋白呈高表达状态,提示此照射条件下 X 线可促使 PSD-95、NR2B 过表达,引起兴奋性氨基酸毒性反应导致行为学

缺陷。

突触可塑性是学习与记忆的重要分子机制,其与 PSD 关系密切。本研究结果显示,3 d 照射组大鼠海马 CA1 区突触形态结构未见异常,随着照射次数的增加,7 d 照射组大鼠海马 CA1 区可见 PSD 不均匀增多,考虑突触形态结构受损,导致突触间传递效能降低,进而引起学习记忆受损。此外,认知损害与神经元退行性改变相关,而电离辐射可导致神经元发生凋亡或退行性改变^[13]。本研究结果也显示 7 d 照射组大鼠退变神经元逐渐增多。我们推测,X 线照射促使神经元退变也是导致大鼠学习记忆能力降低的一个重要因素。

综上所述,本研究结果提示,头颅 X 线检查对学习记忆能力损伤属于确定性效应,该损伤与海马区的 NR2B、PSD-95 过表达导致兴奋性氨基酸毒性作用有关。

参考文献:

- [1] HERNÁNDEZ-RABAZA V, LLORENS-MARTÍN M, VELÁZQUEZ-SÁNCHEZ C, et al. Inhibition of adult hippocampal neurogenesis disrupts contextual learning but spares spatial working memory, long-term conditional rule retention and spatial reversal [J]. *Neuroscience*, 2009, 159(1): 59-68.
- [2] HOSSAIN M, UMA DEVI P. Effect of irradiation at the early foetal stage on adult brain function of mouse: learning and memory [J]. *Int J Radiat Biol*, 2001, 77(5): 581-585.
- [3] ROSENZWEIG E S, REDISH A D, MCNAUGHTON B L, et al. Hippocampal map realignment and spatial learning [J]. *Nat Neurosci*, 2003, 6(6): 609-615.
- [4] HALL P, ADAMI H O, TRICHOPOULOS D, et al. Effect of low doses of ionising radiation in infancy on cognitive function in adulthood: Swedish population based cohort study [J]. *BMJ*, 2004, 328 (7430): 19.
- [5] RAMÍREZ-AMAYA V, BALDERAS I, SANDOVAL J, et al. Spatial long-term memory is related to mossy fiber synaptogenesis [J]. *J Neurosci*, 2001, 21(18): 7340-7348.
- [6] SCHMUEDE L C, HOPKINS K J. Fluoro-Jade B: a high affinity fluorescent marker for the localization of neuronal degeneration [J]. *Brain Res*, 2000, 874 (2): 123-130.
- [7] FURUKAWA H, SINGH S K, MANCUSO R, et al. Subunit arrangement and function in NMDA receptors [J]. *Nature*, 2005, 438(7065): 185-192.
- [8] OKABE S, COLLIN C, AUERBACH J M, et al. Hippocampal synaptic plasticity in mice overexpressing an embryonic subunit of the NMDA receptor [J]. *J Neurosci*, 1998, 18(11): 4177-4188.
- [9] BLISS T V. Young receptors make smart mice [J]. *Nature*, 1999, 401(6748): 25-27.
- [10] MIGAUD M, CHARLESWORTH P, DEMPSTER M, et al. Enhanced long-term potentiation and impaired learning in mice with mutant postsynaptic density-95 protein [J]. *Nature*, 1998, 396(6710): 433-439.
- [11] HOU X Y, ZHANG G Y, YAN J Z, et al. Increased tyrosine phosphorylation of alpha (1C) subunits of L-type voltage-gated calcium channels and interactions among Src/Fyn, PSD-95 and alpha (1C) in rat hippocampus after transient brain ischemia [J]. *Brain Res*, 2003, 979(1-2): 43-50.
- [12] 肖昭扬, 孙长凯, 肖绪武, 等. 银杏叶提取物抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体介导兴奋毒性作用及机制研究 [J]. *中华医学杂志*, 2006, 86 (35): 2479-2484.
XIAO Shao-yang, SUN Chang-kai, XIAO Xu-wu, et al. Effects of Ginkgo biloba extract against excitotoxicity induced by NMDA receptors and mechanism thereof [J]. *National Medical Journal of China*, 2006, 86(35): 2479-2484. (in Chinese)
- [13] 田野, 包仕尧, 刘春风, 等. 大鼠大脑照射后海马区细胞凋亡与病理形态学变化的研究 [J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2000, 20(2): 84-86.
TIAN Ye, BAO Shi-yao, LIU Chun-feng, et al. Apoptosis and morphological changes in hippocampus of rat brain after hemisphere irradiation [J]. *Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection*, 2000, 20(2): 84-86. (in Chinese)

[本文编辑 沈 敏 蒋婉洁]