

基于基因表达水平和骨髓功能评估 核辐射受照剂量的研究进展

沈睿智 沈云天 范秋虹 田野 刘增礼 黄强

(苏州大学附属第二医院暨中国核工业总医院 苏州 215004)

摘要 在核事故中, 超大剂量核辐射损伤的特点是瞬时发生和不可预测, 在受辐射伤员的紧急救治过程中, 其实际受照剂量往往是完全未知的, 这给伤情的评估和针对性救治方案的制定带来了很大困难。针对这一现状, 本文综合介绍了辐射敏感基因的应答性表达改变, 可以用来评估伤员曾经接受的辐射剂量; 骨髓免疫显像可以动态评估伤员骨髓造血功能的建立情况; 建立辐射致裸小鼠骨髓毁损后骨髓移植救治模型, 可为伤员骨髓移植临床前研究奠定基础。

关键词 核辐射损伤, 医疗救治, 实验研究进展

中图分类号 TL72

DOI: 10.11889/j.1000-3436.2015.rj.33.010102

核辐射医疗救治在我国越来越受到重视, 正在进行核辐射医疗救治基地建设的有广东、陕西、内蒙和湖南等省, 应对大批伤员救治的硬件建设已经成批上马, 但一旦面对成批伤员如何救治的软件建设尚待进一步研究^[1]。前苏联切尔诺贝利核电站发生的核事故、日本地震引发的福岛核电站核物质泄漏, 造成大批伤员需要紧急救治, 制定和完善救治预案显得极为重要和迫切, 本文结合文献对核辐射医疗救治的实验研究进展进行综述, 为进一步研究预案提供参考。

1 核事故发生概况

核事故(Nuclear accident)虽然不常见, 但决不是不会再发生, 从1957年10月10日由火灾造成的英国温斯克核事故算起, 至2011年3月12日, 日本9级地震导致的福岛县第一和第二核电站发生的大量核物质泄漏的54年间, 全世界记录在案的就有17起, 平均3年左右就有一起核事故发生。同时, 随着核能源在军事装备上的大量应用, 核事故发生的概率只增不减, 其中有不以人们意志为转移的天灾, 也有可以防备而没有能够避免的人祸, 这些足以说明今后还有可能发生核事故。一旦发生核事故, 根据产生影响的大小, 国际原子能组织把它分为7

个等级, 其中的1-3级被称为核事件, 不会对外部环境产生影响; 4-7级就被称为核事故, 会对人体产生伤害, 此时就需要进行紧急的医疗救治^[2]。发生于1986年的前苏联切尔诺贝利核电站、2011年日本福岛县的核电站核物质泄漏都达到最严重的7级^[3]。在没有迅速有效的医学救治预案的情况下, 伤员往往得不到正确救治, 造成不必要的伤亡。切尔诺贝利事故中得到骨髓移植救治的伤员仍无一例能长期存活的教训是深刻的, 究其原因主要有两方面: 一是伤员受辐射的确切剂量无法快速地确定; 二是骨髓移植供体选择不尽如人意^[4]。上述的切尔诺贝利-福岛七级核事故虽然相距长达25年, 但是人们尤其是医务人员对于核辐射救治的经验依旧不足^[5], 核事故发生后, 在较短的时间里, 对受辐射人群进行准确及时的剂量评估是首先要解决的难题。

2 核辐射伤员受照剂量评估

随着高通量分子信息检测技术的应用, 研究者试图通过 cDNA microarrays (DNA 微阵列技术) 或者 MQRT-PCR (多通道实时定量 PCR) 方法检测与核辐射剂量相关的应答分子 (如离体的外周血淋巴细胞的基因变化), 有望准确、快速地对辐射剂量进

基金资助: 江苏省临床医学科技专项项目(BL2014040)和苏州市科技发展计划指导项目(SYSD2013087)资助

第一作者: 沈睿智, 男, 1990年7月出生, 2013年毕业于北华大学, 目前为苏州大学在读硕士研究生, 放射治疗专业

通讯作者: 范秋虹, 本科学位, 研究生学历, 主任医师, E-mail: qiu hong fan@aliyun.com

收稿日期: 初稿 2014-08-25; 修回 2014-12-13

行评估^[6-7],这方面的进展情况要追溯到30多年前,Kenyon^[8]1980年在大肠杆菌体内第一次实现了对DNA损伤应答基因的诱导转录;十年后,Woloschak^[9]第一次报道了暴露于电离辐射后的叙利亚仓鼠胚胎细胞基因表达发生了特异性改变。

就DNA微阵列技术而言,检测基因的表达并不复杂,只要将寡核苷酸探针人为地排在DNA微阵列膜上,再进行核酸杂交反应,就可以明确获取各类基因的表达状况,这样就可以单次获得大量相关基因的表达谱。目前,这种技术已经被广泛应用,使得从分子水平研究辐射效应机制成为可能。Amundson是使用该技术研究辐射应答基因的先驱,他首先使用了cDNA微阵列技术研究了p53野生型的ML-1细胞受到辐射后的基因表达的情况,结果表明,在接受20 Gy的 γ -射线辐射之后,有38个基因的表达升高,11个基因的表达出现抑制^[10]。随后,又利用了人外周血的淋巴细胞作为实验对象进行研究,淋巴细胞经2 Gy γ -射线辐射后,有48个基因出现表达上调,7个基因的表达出现抑制^[11]。但技术只能对已知的辐射应答基因进行分析。

核事故发生后,快速准确地对潜在的大量可能受辐射人群进行核辐射剂量评估是对伤员分类施救的首要措施,但目前临床中使用的各种生物剂量估算方法仍然存在各种不足,例如,最常用的是基于不同临床症状的剂量估算方法,虽然简便,但由于受辐射情况类似的人群中发生临床症状的时间和表现并不一致(个体差异),加上可以用来估算吸收射线剂量的外周血象变化的观察时间至少一周,显然这一方法在应用于群体伤员筛选时就达不到准确、快速的要求。再如,通过检测外周血有核细胞染色体畸变率对辐射剂量进行评估,虽然从20世纪80年代之后已有广泛运用^[12],但是如果发生核事故后要快速、大范围的辐射评估,这项技术也有较多不足^[13-14],首先,即使是大的专职实验室对样本处理的量也是有限的,常用的双着丝粒染色体等染色体畸变,其有效的检测剂量范围仅在0.2-5 Gy,且检测耗费的时间很长,不适用于在核事故的大量受照伤员中进行准确快速的检测^[15]。近年来,屈喜梅^[16]和王亮^[17]先后报告了指甲电子顺磁共振谱线的剂量重建和剂量学性质,虽然测定的射线剂量范围较大,但耗时很长,又是离体实验,当急需从涉及辐照群体中根据受照射剂量进行医学分流的角度进行衡量时,上述这些方法显然也是不合适的。

随后,越来越多的研究发现,在受到电离辐射之后,细胞内的基因转录会被激活,并且与射线类型和剂量率相关^[18-19],因此辐射后的基因转录应答情况可以被用来对辐射剂量进行估算^[20-21],从而作为一种新型的辐射生物剂量计。当然,筛选不同辐射条件下的应答基因,从而找到一些特异的基因是寻找这类新型的辐射生物剂量计的基础,目前的研究大多集中在人外周血的淋巴细胞上,因为它对于辐射很敏感并且易于取材。当前已有的研究成果包括:2011和2013年Kabacik^[22]和Manning^[23]先后报告了利用志愿者的血细胞(包括新鲜的血液细胞和未分化的白细胞)进行培养和辐射,利用MQRT-PCR检测不同辐射剂量下的基因表达水平,结果表明,受到辐射后的细胞出现DNA双链断裂,通过激活ATM/CHEK2/p53分子信息通路实现DNA损伤应答(DNA damage response, DDR)。在这条通路上,很多转录应答取决于肿瘤转录相关因子p53,与p53相关的辐射敏感性基因包括FDXR、PHPT1、DDB2、GADD45、CCNG1、CDKN1A、BBC3、MDM2、SESN1、TIGAR、FAS、PCNA和MYC,其中FDXR、DDB2和CCNG1暴露于2-4 Gy辐射后2-24 h内表达持续上调,因此将它们组合进行辐射剂量估算,当辐射剂量为100 mGy时,估算曲线对应的剂量为98 mGy,显然,实际照射剂量与估算剂量非常接近,但此仅限于对较低辐射剂量的评估。而在此之前,已有更高剂量评估的报告^[24-25]:用DNA微阵列技术检测接受0.5-10 Gy辐射剂量后,6 h-7 d,18种基因的表达变化,根据组合曲线估算辐射剂量,准确性为90%。之后,Paul^[26]用74种基因组合绘制的剂量估算曲线,在辐射剂量为1.25 Gy或者3.75 Gy时,准确性提高到98%。Andre^[27]利用²¹¹At α 粒子射线作为辐射源作上述类似实验,结果提示BBC3、ISG20L1、MDM2、PCNA和IFNG基因可以作为早期(小于2 h)辐射剂量估算基因,这是因为这些基因在辐射过程,随着辐射剂量的增加呈升高趋势。除了上述的离体实验,小鼠在接受0.2-2 Gy的全身辐射后1 d,其组织中(脾、胸腺)也出现了差异性表达的基因,这一结果是令人欣喜的。随着核辐射剂量相关应答分子的研究不断深入,辐射特异性的应答基因可以得到进一步的严格验证,从而可以通过PCR的快速、廉价的方法进行检测。因其具有快速、无损、自动化的优势,通过这些特异性应答的基因来推测受辐射的剂量将成为一

种新的可能。

鉴于核事故的发生概率很低, 筛选辐射特异性应答基因的研究可以通过另一条途径, 即对接受放射治疗的病人进行研究。Claudia Mayer^[28]报告了对放疗患者的研究结果, 通过对放疗后出现和未出现急性毒性反应的患者外周血淋巴细胞的研究发现, 有 150 种基因的表达上调, 表达量上调超过一倍的高达 50%; Filiano^[29] 和 Paul^[30] 分析了经全身放疗肿瘤患者的血液样本, 结果显示, 治疗前提取外周血淋巴细胞进行体外培养后进行照射与治疗直接后从患者体内抽取外周血样本进行分析, 两种样本中的辐射敏感基因的表达改变趋势是一致的。就外周血而言, 为了证明肿瘤患者与健康人对辐射的敏感性具有一致性, Kabacik^[31]报告了离体的正常人淋巴细胞受到辐射后, 辐射敏感基因表达上调, 细胞周期蛋白, 着丝粒和有丝分裂检查位点相关的基因表达下调, 这些都是 DNA 损伤应答的特异性基因; Kang 等^[32]分析了这些基因在正常人的表达水平, 发现其在正常人群的表达差异并不明显, 这使我们在分析这些基因的正常表达水平时有据可循。

3 免疫显像用于骨髓造血功能的动态评估

骨髓对辐射具有高度敏感性, 骨髓中含有丰富的造血干细胞、祖细胞和各系统不同分化阶段的幼稚细胞, 其主要功能是通过造血干细胞增殖、分化形成多种成熟细胞, 并维持其一定的数量, 以执行造血系统的多种生理功能。在核事故情况下, 骨髓极易受损, 从而导致骨髓造血功能损伤, 引起出血、贫血、感染等症状。在一定剂量范围内, 骨髓受到辐射后的病理变化经历早期破坏、清除好转、严重空虚和再生恢复 4 个阶段。骨髓免疫显像之所以可以在活体条件下动态评估上述各个阶段, 是因为它能反映全身骨髓造血组织的全貌, 评价骨髓细胞的活跃程度以及有无髓外造血。这对核辐射伤员血液系统受损程度、分期、预后、疗效评价等方面具有重要意义^[33]。

最初骨髓显像常用的显像剂是以 ^{99m}Tc -硫化锆为代表的胶体类物质, 这一类显像剂进入人体后约 90% 被肝脏和脾脏内的网状内皮系统所摄取, 而聚集于骨骼的仅 10% 左右^[34], 从而造成骨髓显像的图像质量不高。为了克服这一不足, 研究人员开发出 ^{99m}Tc -抗粒细胞单克隆抗体 BW250/183 作为显像剂进行骨髓免疫显像这是一种粒细胞抗原抗体特异结

合, 利用免疫复合 ^{99m}Tc 对粒细胞进行特异显像的新方法, Correa 等^[35]在对急性脑卒中病人进行自体骨髓移植治疗的过程中利用 ^{99m}Tc 成功标记了骨髓单核细胞, 充分证明其是一种可靠的骨髓显像剂。吴锦昌等^[34,36-37]早期对其标记方法、血液动力学、体内生物学分布以及临床应用等方面进行了系统地研究、评价, 结果表明, ^{99m}Tc -抗粒细胞单克隆抗体 BW250/183 标记率高, 标记后体内外稳定性好, 不影响粒细胞的功能和外周血白细胞计数, 进入机体后主要聚集在红骨髓中, 肝脏和脾脏聚集量少, 是一种特异性针对骨髓干细胞的显像研究抗体, 因此为骨髓干细胞的动态观察奠定了坚实的基础。Roeske^[38]利用此技术, 并与骨扫描图像和 CT 图像结合, 成功辨别出骨髓中有活性的红骨髓区域。近年来, 不断有学者研究更新的显像方法如结合铟 (^{111}In) 标记的白细胞成像对许多疾病的诊断具有重要价值^[39]。 ^{111}In 标记的单克隆抗体可进行放射免疫骨髓显像的优点是, 可直接反映骨髓内相应细胞的功能状态, 并且显像质量好^[40]。

另外, 还有临床上常用的核磁共振(MRI)和正电子发射体层显像(PET)经改进后也可用于骨髓造血功能的动态评估。MRI 在正常情况下, T1WI 加权相上红骨髓呈现介于皮下脂肪和肌肉之间的低强度信号, 黄骨髓表现为与皮下脂肪相似的高信号。T2WI 加权相上, 红黄骨髓信号相似, 其信号高于肌肉而低于脂肪^[41-42]。病理情况下, 骨髓增生活跃时在 T1WI 加权相呈低信号; 在增生低下时呈高信号。信号强度变化与疾病的病理生理过程和治疗有着密切的关系, 并且 T1WI 序列能够敏感地辨别信号的强弱, 检测出骨髓的异常变化。Howe 等^[43]的研究已经证实了这种方法在临床应用也是可行的。至于 PET, ^{18}F 脱氧胸苷(^{18}F -FLT)原本在肿瘤的诊断和分期上被广泛应用, 近年来 Hayman 等^[44]的研究表明, 其可以识别骨髓增殖情况, 有望用于核辐射救治中监视骨髓移植后骨髓细胞归巢(Niche)和增殖过程。

4 用于核辐射救治实验的 hBMTRIDBMNM 模型

hBMTRIDBMNM 模型(Human bone marrow transplantation reconstruction by irradiation damage to bone marrow of nude mouse)是指人骨髓移植重建被辐射毁损骨髓功能的裸小鼠模型。用于核辐射救

治实验的模型既往以免疫功能正常小鼠居多^[45-46], 主要用于: (1)辐射剂量应答效应, 在设定辐射剂量情况下观察外周血淋巴细胞体外、体内分子应答和骨髓免疫显像动态评估辐射抑制骨髓粒细胞增殖情况, 并建立剂量效应曲线; (2)骨髓移植重建被辐射毁损的骨髓功能, 用于研制骨髓移植包括同品系、异品系和基因修饰等供体适配问题; (3)核辐射后的骨髓保护, 据 An 报告^[47], AMD3100 (一种专一的不可逆的 CXCR4 受体拮抗剂)在骨髓移植后给药可以增强供体细胞的归巢能力, 并且可以促进供体细胞的复苏, 其作用是通过调节骨髓微环境中可溶性因子的水平和构成来实现的。鉴定这些因子, 可为研究辐射后保护骨髓功能提供靶分子依据。

最近, 通过近交系建立的荧光裸小鼠 hBMTRIDBMNM 模型^[48], 与上述方法相比的优势在于可用人源骨髓细胞作为供体来重建被毁损小鼠的骨髓功能, 被测定的辐射敏感分子是人源性的, 模拟性更好; 还因为实验使用的是转绿色荧光蛋白基因小鼠, 包括骨髓在内的全身各脏器都发绿色荧光^[49], 这样在骨髓移植中无论作为供体还是受体, 任意一方的荧光示踪“天生”就存在, 给分析实验结果带来了方便。

5 小结与展望

核辐射医疗救治实验研究是为了一旦发生严重或比较严重的核事故, 有成批伤员需要医疗救治时制定预案有据可循; 同时也是为了伤员离开现场, 清除体外核污染后, 辐射对人体造成的后续伤害进行处理提供依据。救治的过程首先是通过应答基因的变化快速准确地评估辐射剂量, 同时利用 SPECT 和 MRI 骨髓成像评价骨髓功能受损情况, 然后使用骨髓保护剂和异体骨髓移植等方法维持伤员的骨髓功能从而保证各种基本的生理需要, 并减轻甚至完全防止辐射引发的近、远期病理性反应。今后需要进一步研究解决的问题是骨髓保护剂的开发以及异体骨髓移植的免疫排斥反应。诚然, 辐射应答基因预测辐射剂量的多种方法都还不够完善, 仍然需要用贴近临床的实验模型探索出适用于实战的方法。

参考文献

- 1 中华人民共和国国务院. 国家突发公共事件医疗卫生救援应急预案. [2006-2-26]. [2009-12-23]. http://www.gov.cn/jygl/2006-02/26/content_211628.
- 2 Internal Atomic Energy Agency, World Health Organization. Generic procedures for medical response during a nuclear or radiological emergency, Vienna: IAEA, 2005: 89-99.
- 3 Wakeford R. And now, Fukushima. *Journal of Radiological Protection*, 2011, **31**(2): 167-176.
- 4 Li Z, Zhang W Y, Liang'an Z. General situation of radiation accidents in China [J]. *Radiation Protection Dosimetry*, 2007, **124**(2): 177-177.
- 5 Jr Boice J D. Implications of radiation dose and exposed populations on radiation protection in the 21st century [J]. *Health physics*, 2014, **106**(2): 313-328.
- 6 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.
- 7 Mayer C, Popanda O, Greve B, *et al.* A radiation-induced gene expression signature as a tool to predict acute radiotherapy-induced adverse side effects [J]. *Cancer Letters*, 2011, **302**(1): 20-28.
- 8 Kenyon C J, Walker G C. DNA-damaging agents stimulate gene expression at specific loci in *Escherichia coli* [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1980, **77**(5): 2819-2823.
- 9 Woloschak G E, Chang-Liu C M, Jones P S, *et al.* Modulation of gene expression in Syrian hamster embryo cells following ionizing radiation [J]. *Cancer research*, 1990, **50**(2): 339-344.
- 10 Amundson S A, Bittner M, Chen Y, *et al.* Fluorescent cDNA microarray hybridization reveals complexity and heterogeneity of cellular genotoxic stress responses [J]. *Oncogene*, 1999, **18**: 3666-3672.
- 11 Amundson S A, Do K T, Shahab S, *et al.* Identification of potential mRNA biomarkers in peripheral blood lymphocytes for human exposure to ionizing radiation [J]. *Radiation Research*, 2000, **154**(3): 342-346.
- 12 Vral A, Fenech M, Thierens H. The micronucleus assay as a biological dosimeter of *in vivo* ionising radiation exposure [J]. *Mutagenesis*, 2011, **26**(1): 11-17.
- 13 Blakely W F, Salter C A, Prasanna P G. Early-response biological dosimetry-recommended countermeasure enhancements for mass-casualty radiological incidents and terrorism [J]. *Health Physics*, 2005, **89**(5): 494-504.

- 14 Omaruddin R A, Roland T A, Wallace H J 3rd, *et al.* Gene expression as a biomarker for human radiation exposure [J]. *Human Cell*, 2013, **26**(1): 2-7.
- 15 郭月凤, 张慧芳, 杨彪, 等. 急性辐射损伤的生物剂量估算方法 [J]. *辐射研究与辐射工艺学报*, 2012, **31**(3): 135-141.
GUO Yuefeng, ZHANG Huifang, YANG Biao, *et al.* Biodosimetry estimation methods for acute radiation damage [J]. *Journal of Radiation Research and Radiation Processing*, 2012, **31**(3): 135-141.
- 16 屈喜梅, 刘忠超, 张文艺, 等. 基于辐照后指甲电子顺磁共振谱线的剂量重建 [J]. *辐射研究与辐射工艺学报*, 2013, **32**(2): 24-27.
QU Ximei, LIU Zhongchao, ZHANG Wenyi, *et al.* Dose reconstruction based on EPR spectra of irradiated fingernails [J]. *Journal of Radiation Research and Radiation Processing*, 2013, **32**(2): 24-27.
- 17 王亮, 张海英, 张文艺, 等. 指甲电子顺磁共振波普信号的剂量学性质 [J]. *辐射研究与辐射工艺学报*, 2014, **33**(4): 36-40.
WANG Liang, ZHANG Haiying, ZHANG Wenyi, *et al.* Study on dosimetric properties of fingernail electron paramagnetic resonance spectrum signals [J]. *Journal of Radiation Research and Radiation Processing*, 2014, **33**(4): 36-40.
- 18 Danielsson A, Claesson K, Parris T Z, *et al.* Differential gene expression in human fibroblasts after alpha-particle emitter ²¹¹At compared with ⁶⁰Co irradiation [J]. *International Journal of Radiation Biology*, 2013, **89**(4): 250-258.
- 19 Veitia R A, Bottani S, Birchler J A. Gene dosage effects: nonlinearities, genetic interactions, and dosage compensation [J]. *Trends in Genetics*, 2013, **29**(7): 385-393.
- 20 Tucker J D, Divine G W, Grever W E, *et al.* Gene Expression-Based Dosimetry by Dose and Time in Mice Following Acute Radiation Exposure [J]. *PloS one*, 2013, **8**(12): e83390.
- 21 El-Saghire H, Thierens H, Monsieurs P, *et al.* Gene set enrichment analysis highlights different gene expression profiles in whole blood samples X-irradiated with low and high doses [J]. *International Journal of Radiation Biology*, 2013, **89**(8): 628-638.
- 22 Kabacik S, Ortega-Molina A, Efeyan A, *et al.* A minimally invasive assay for individual assessment of the ATM/CHEK2/p53 pathway activity [J]. *Cell Cycle*, 2011, **10**(7): 1152-1161.
- 23 Manning G, Kabacik S, Finnon P, *et al.* High and low dose responses of transcriptional biomarkers in *ex vivo* x-irradiated human blood [J]. *International Journal of Radiation Biology*, 2013, **89**(7): 512-522.
- 24 Dressman H K, Muramoto G G, Chao N J, *et al.* Gene expression signatures that predict radiation exposure in mice and humans [J]. *PLoS Med*, 2007, **4**: e106.
- 25 Meadows S K, Dressman H K, Muramoto G G, *et al.* Gene expression signatures of radiation response are specific, durable and accurate in mice and humans [J]. *PLoS One*, 2008, **3**: e1912.
- 26 Paul S, Amundson S A. Development of gene expression signatures for practical radiation biodosimetry [J]. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2008, **71**(4): 1236-1244.
- 27 Turtoi A, Schneeweiss F H. Effect of ²¹¹At α -particle irradiation on expression of selected radiation responsive genes in human lymphocytes [J]. *International Journal of Radiation Biology*, 2009, **85**(5): 403-412.
- 28 Mayer C, Popanda O, Greve B, *et al.* A radiation-induced gene expression signature as a tool to predict acute radiotherapy-induced adverse side effects [J]. *Cancer Letters*, 2011, **302**(1): 20-28.
- 29 Filiano A N, Fathallah-Shaykh H M, Fiveash J, *et al.* Gene expression analysis in radiotherapy patients and C57BL/6 mice as a measure of exposure to ionizing radiation [J]. *Radiation Research*, 2011, **176**(1): 49-61.
- 30 Paul S, Barker C A, Turner H C, *et al.* Prediction of *in vivo* radiation dose status in radiotherapy patients using *ex vivo* and *in vivo* gene expression signatures [J]. *Radiation Research*, 2011, **175**(3): 257-265.
- 31 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.
- 32 Kang C M, Park K P, Song J E, *et al.* Possible biomarkers for ionizing radiation exposure in human peripheral blood lymphocytes [J]. *Radiation Research*, 2003, **159**(3): 312-319.
- 33 Schmidt G P, Reiser M F, Baur-Melnyk A. Whole-body

- imaging of bone marrow [J]. *Semin Musculoskeletal Radiology*, 2009, **13**(02):120-133.
- 34 刘增礼, 吴锦昌. $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -抗粒细胞单克隆抗体 BW250/183 的体内生物学分布 [J]. *中华核医学杂志*, 2000, **20**(4): 175-177.
LIU Zengli, WU Jinchang, SHI Yizhen, *et al.* The *in-vivo* pharmacokinetics study of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -labeled antigranulocyte monoclonal antibody BW250/183 and bone marrow radioimmunoimaging [J]. *Chinese Journal Nuclear Medicine*, 2000, **20**(4): 175-177.
 - 35 Correa P L, Mesquita C T, Felix R M, *et al.* Assessment of intra-arterial injected autologous bone marrow mononuclear cell distribution by radioactive labeling in acute ischemic stroke [J]. *Clinical Nuclear Medicine*, 2007, **32**(11): 839-841.
 - 36 刘增礼, 吴锦昌, 石怡珍, 等. $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -BW250/183 骨髓免疫显像诊断恶性肿瘤骨转移的临床价值 [J]. *中华核医学杂志*, 2001, **21**(1): 30-32.
LIU Zengli, WU Jinchang, SHI Yizhen, *et al.* The clinical value of bone marrow immunoscintigraphy using $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ labeled antigranulocyte monoclonal antibody BW250/183 in determining bone metastasis [J]. *Chinese Journal Nuclear Medicine*, 2001, **21**(1): 30-32.
 - 37 刘增礼, 吴锦昌, 唐军, 等. 再生障碍性贫血患者 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -BW250/183 骨髓免疫显像 [J]. *中华核医学杂志*, 2002, **22**(2): 80-82.
LIU Zengli, WU Jinchang, TANG Jun, *et al.* The clinical application study of bone marrow immunoscintigraphy using $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -BW250/183 in evaluating patients with aplastic anemia [J]. *Chinese Journal Nuclear Medicine*, 2002, **22**(2): 80-82.
 - 38 Roeske J C, Lujan A, Reba R C, *et al.* Incorporation of SPECT bone marrow imaging into intensity modulated whole-pelvic radiation therapy treatment planning for gynecologic malignancies [J]. *Radiotherapy and Oncology*, 2005, **77**(1): 11-17.
 - 39 Love C, Palestro C J. Radionuclide imaging of inflammation and infection in the acute care setting [J]. *Semin in Nuclear Medicine*, 2013, **43**(2): 102-113.
 - 40 Rieter W J, Keane T E, Ahlman M A, *et al.* Diagnostic performance of In-111 capromab pendetide SPECT/CT in localized and metastatic prostate cancer [J]. *Clinical Nuclear Medicine*, 2011, **36**(10): 872-878.
 - 41 McGuire S M, Menda Y, Ponto L L, *et al.* A methodology for incorporating functional bone marrow sparing in IMRT planning for pelvic radiation therapy [J]. *Radiotherapy and Oncology*, 2011, **99**(1): 49-54.
 - 42 Biffar A, Dietrich O, Sourbron S, *et al.* Diffusion and perfusion imaging of bone marrow [J]. *European journal of Radiology*, 2010, **76**(3): 323-328.
 - 43 Howe B M, Johnson G B, Wenger D E. Current Concepts in MRI of Focal and Diffuse Malignancy of Bone Marrow [J]. *Semin Musculoskeletal Radiology*, 2013, **17**(02): 137-144.
 - 44 Hayman J A, Callahan J W, Herschtal A, *et al.* Distribution of proliferating bone marrow in adult cancer patients determined using FLT-PET imaging [J]. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2011, **79**(3): 847-852.
 - 45 Xu L H, Fang J P, Xu H G, *et al.* Homing and engraftment of bone marrow cells derived from different donors in a murine model of sensitization [J]. *Hematology*, 2012, **17**(4): 215-219.
 - 46 Zhang C P, Zeng L Y, Pan B, *et al.* Effect of recipient mouse age on occurrence of graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation [J]. *Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi*, 2012, **20**(2): 405-411.
 - 47 An N, Janech M G, Bland A M, *et al.* Proteomic analysis of murine bone marrow niche microenvironment identifies thioredoxin as a novel agent for radioprotection and for enhancing donor cell reconstitution [J]. *Experimental Hematology*, 2013, **41**(11): 944-956.
 - 48 陈骅, 郭辰, 沈云天, 等. 辐射诱发裸小鼠骨髓功能毁损与示踪骨髓移植重建其功能的研究 [J]. *中华实验外科杂志*, 2013, **30**(7): 1425-1427.
CHEN Hua, GUO Chen, SHEN Yuntian, *et al.* Establishment of the tracing bonemarrow reconstituted nude mice model [J]. *Chinese Journal of Experimental Surgery*, 2013, **41**(11): 944- 956.
 - 49 吴自成, 黄强, 邵义祥, 等. 人脑胶质瘤干细胞移植于表达绿色荧光蛋白裸小鼠的研究 [J]. *中华医学杂志*, 2009, **88**(33): 2317-2320.
WU Zhicheng, HUANG Qiang, SHAO Yixiang, *et al.* Transplantation of human glioma stem cells in nude mice with green fluorescent protein expression [J]. *National Medical Journal of China*, 2009, **88**(33): 2317-2320.

Progress of nuclear radiation dose based on gene express level and bone marrow function evaluation

SHEN Ruizhi SHEN Yuntian FAN Qiuhong TIAN Ye LIU Zengli HUANG Qiang

(Second Affiliated Hospital of Soochow University and China Nuclear Industry General Hospital, Suzhou 215004, China)

ABSTRACT In the nuclear accident, high doses of nuclear radiation may lead to instant and unpredictable injury. In the emergency treatment of radiation casualties, it is very difficult to assess the injury and carry out treatment programs because of the uncertainty of actual individual radiation dose. Therefore this article focuses on the progress of the following: radiation-sensitive gene expression changes can be used to evaluate the radiation dose of the wounded; bone marrow immune imaging can be used to dynamically assess the reconstruction of the bone marrow hematopoietic function; radiation damaged bone marrow of nude mice can be reconstructed by bone marrow transplantation, while this model can establish foundation for the preclinical study of casualties' bone marrow transplantation.

KEYWORDS Nuclear radiation damage, Medical rescue, Experimental developments

CLC TL72