

JAK-STAT 信号通路与巨噬细胞炎症调控的研究进展

赵九洲^{1,2}, 姜晓旭^{3,*}, 李宏伟^{1,*}, 覃梓瀚², 陈宇豪², 刘 瑞¹, 陈子卓², 海春旭^{1,*}, 李文丽^{1,*}, 于卫华^{1,*}

(1. 空军军医大学军事预防医学院毒理学教研室, 陕西省自由基生物学重点实验室, 特殊作业环境危害评估与防治教育部重点实验室, 陕西 西安 710032; 2. 空军军医大学基础医学院学员大队, 陕西 西安 710032; 3. 空军军医大学第一附属医院综合诊疗科, 陕西 西安 710032)

【摘要】 JAK-STAT 信号通路是近年来备受关注的一条细胞因子信号转导通路, 在细胞的增殖、凋亡、分化和免疫应答中发挥重要调控作用。巨噬细胞是机体内最主要的炎症效应细胞, 在不同的环境和因素刺激下, 可分化为促炎和抗炎两种类型, 并参与多种疾病的发生发展过程。然而, 在炎症因子刺激下 JAK-STAT 信号是如何激活的, JAK-STAT 又是如何调控巨噬细胞极化分型和炎症走向, 其机制并不明确。本文综述了 JAK-STAT 与巨噬细胞炎症反应调控的最新进展, 旨在阐明 JAK-STAT 在巨噬细胞炎症调控中的关键作用, 以期为机体炎症疾病的防治提供新的依据和策略。

【关键词】 Janus 激酶; 信号传导及转录激活蛋白; 巨噬细胞; 炎症反应

中图分类号: R114

文献标志码: A

文章编号: 1004-616X(2020)05-0402-04 doi: 10.3969/j.issn.1004-616x.2020.05.014

巨噬细胞是机体内广泛存在的固有免疫细胞, 在感染和非感染性炎症疾病中均发挥关键作用。巨噬细胞在感染和脂多糖等刺激下发生 M1 型极化, 释放大量促炎因子, 如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素 6(interleukin 6, IL-6)和 IL-1 β 等。而 M2 型分化巨噬细胞则会分泌 IL-4 和 IL-10 等抗炎因子。近年来, 有关巨噬细胞炎症分化调控及其生物学功能的研究成为了国际新热点。研究表明, JAK-STAT 在多种炎症因子刺激下激活, 进而发挥信号转导和转录调控功能, 影响巨噬细胞的分化和炎症。由于炎症因子种类繁多, JAK-STAT 信号通路也存在诸多亚型, 阐明二者相互关系, 对于认识巨噬细胞极化和炎症发展过程意义重大。

1 JAK-STAT 信号通路简介

Janus 激酶(Janus kinases, JAKs)是一种非受体型酪氨酸蛋白激酶, 可在众多细胞因子作用下激活, 通过信号转导子和转录激活子(signal transducers and activators of transcription, STATs)启动下游靶基因, 进而发挥其细胞生物功能的调控作用。研究表明, JAK-STAT 途径在进化过程中高度保守, 基因突变和异常表达会导致炎症、免疫缺陷和肿瘤等多种疾病^[1-3]。JAK-STAT 通路传导主要由 3 部分构成: 酪氨酸激酶相关受体、JAKs 和 STATs。目前已经确定的 JAKs 有 4 种: JAK1、JAK2、JAK3 和酪氨酸激酶 2(tyrosine kinase 2, TYK2)。其中, JAK3 仅存在于骨髓和淋巴细胞中, 而其他 3 个成员则广泛存在于机体各组织和器官中。STATs 由 6 个成员构成, 即

STAT1~STAT6, 含有 734~851 个氨基酸, 广泛分布于各组织。STATs 蛋白主要包含 5 段结构域: N-端保守序列、DNA 结合区、SH3(src homology 3)结构区、SH2 结构区和 C-端转录激活序列。而 STATs 的 SH2 结构域与 JAK 中的对应核心序列完全相同, 负责识别特异性的 JAK。JAK-STAT 基本信号传导过程如下: 当细胞因子与细胞表面受体结合后, 受体分子发生二聚化, 并促进 JAKs 聚合和磷酸化, 活化的 JAKs 可与 STATs 的 SH2 结构域相结合, STATs 磷酸化修饰后激活, 并最终同源或异源二聚体形式进入细胞核, 启动靶基因的转录^[4]。

2 炎症因子对 JAK-STAT 信号通路的激活调控

研究发现, γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)和白介素等炎症因子可促进 JAK-STAT 信号通路激活, 进而发挥其免疫调控功能。JAK-STAT 基因突变和功能缺失, 往往会引起动物自身免疫缺陷和肿瘤发生, 甚至会导致胚胎致死风险^[5]。IL-6 是机体免疫应答的重要炎症介质, 即可由 T 细胞、B 细胞和巨噬细胞等表达分泌。IL-6 结合受体后可活化 JAK1, 并促使 STAT3 的磷酸化和转录激活, 最终调控 T 细胞的分化和炎症反应^[6]。IFN- γ 是重要的巨噬细胞活化因子, 主要由 T 细胞和 NK 细胞生成。IFN- γ 与其受体结合, 可促进 JAK1 与 JAK2 形成二聚体和磷酸化, 并进一步诱导 STAT1 磷酸化和二聚体形成, 最终在核内启动 IL-2 和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)等下游靶基因表达, 参与机体抗感染应答^[7]。巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage colony

收稿日期: 2019-06-06; 修订日期: 2020-09-13

基金项目: 国家自然科学基金(NSFC-31800706, NSFC-31770915)

作者信息: 赵九洲, E-mail: 18802972515@163.com。*共同第一作者, 姜晓旭, E-mail: 511390237@qq.com。*通信作者, 海春旭, E-mail: cx-hai@fmmu.edu.cn; 李文丽, E-mail: liwenli@fmmu.edu.cn; 于卫华, E-mail: yuweihua1@fmmu.edu.cn

stimulating factor, GM-CSF)则通过激活 JAK2 和 STAT5, 参与调控骨髓细胞、红细胞和血小板的生成^[8]。而 IL-2 和 IL-21 可激活 JAK1/JAK3, 并通过 STAT3 转录因子调控淋巴细胞的增殖和稳态^[9]。IL-4 和 IL-13 则可通过 JAK1-STAT6 途径, 调控 T 细胞和 B 细胞和巨噬细胞的分化^[10]。IFN- γ 可选择性激活 STAT1, IL-6 可选择性激活 STAT3, GM-CSF 可选择性的激活 STAT5。然而, STAT1 也可以被 IL-2、IL-4、IL-10 和 IFN- β 等激活, STAT3 和 STAT5 也可以被 IL-2 和 IL-4 等激活。可见, 一种 JAK 激酶可参与多种细胞因子的信号转导, 一种细胞因子也可影响多种 JAK 酶的活性, 但某些细胞因子对 STAT 的激活却具有相对的选择性。

3 JAK-STAT 对巨噬细胞炎症走向的调控作用

JAK-STAT 信号通路巨噬细胞炎症分化关系密切。炎症因子种类复杂, 可激活相应的 JAK-STAT, 发挥信号转导和转录激活功能, 进而影响巨噬细胞的 M1/M2 型分化和炎症走向。

3.1 JAK-STAT 与巨噬细胞的促炎调控

巨噬细胞在促炎因子刺激下, 可释放一系列促炎因子, 而这些细胞因子可进一步促进巨噬细胞的募集和 M1 型极化, 形成恶性循环, 这也就解释了机体炎症反应的自我放大效应和相关疾病的治疗困境。大量研究显示, JAK-STAT 信号通路可能与巨噬细胞的促炎分化密切相关。与野生型小鼠相比, TYK2、STAT1 和 STAT4 缺失小鼠对内毒素的抵抗作用显著增强, 主要表现为巨噬细胞的 M1 型极化和促炎因子分泌的减少^[11]。而 JAK2 可通过调控多种 STAT 亚型活化, 参与巨噬细胞的免疫功能调控, 给予 JAK2 抑制剂 AG490 可显著抑制 LPS 和 IFN- γ 诱导巨噬细胞中 HMGB1 和 IL-6 分泌。在盲肠穿孔的小鼠脓毒症血症模型中, 通过抑制剂和基因敲减干预 JAK2-STAT3 通路, 可有效阻断核转录因子 kappa-B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 激活, 提高小鼠的生存率^[12]。STAT1 抑制剂 Fludarabine 可阻断 LPS 诱导的巨噬细胞 iNOS 和 NO 合成增多。研究发现敲减 JAK2 或 STAT5, 可显著降低 LPS 诱导的巨噬细胞表达 IL-6。此外, 还有研究认为 JAK-STAT 通路可与 Toll 样受体(toll like receptor, TLR)交互作用, 共同调控巨噬细胞的 M1 型极化和炎症反应^[13]。由此可见, JAK-STAT 可能在巨噬细胞炎症启动调控中发挥了关键作用。

3.2 JAK-STAT 与巨噬细胞的抗炎调控

M2 型巨噬细胞可分泌 IL-4 和 IL-10 等抗炎因子, 在机体的炎症消除和创伤修复中扮演重要角色。研究发现, JAK-STAT 可能参与了巨噬细胞 M2 型激活和抗炎分化的调控过程。IL-10 可抑制 LPS 诱导的 TNF- α 表达, 而这一作用则依赖于 JAK1。JAK1 可激活 STAT3, 进而参与巨噬细胞抗炎因子的转录调控^[14]。骨髓特异性敲除 STAT3 的小鼠会分泌大量的 TNF- α 等促炎因子, 而给予 IL-10 则无法抑制炎症的发展^[15]。而有关 STAT6 在炎症调控中的作用存在一定的争议。一些研究发现, STAT6 缺失小鼠会对盲肠穿孔引起的脓毒症血症产生抵抗作用, 促炎因子水平和组织炎症损伤较野生型动物组显著降低, 认为 STAT6 活化促进了机体炎症反应^[16]。而大多数研究则支持 STAT6 的激活是巨噬细胞抗炎分化中的关键事件, 与野生型毒

物相比, STAT6 基因缺失小鼠的炎症水平和死亡率更高^[17]。在 IL-4 刺激的 M2 型分化巨噬细胞中, 检测到 STAT6 磷酸化显著升高, 沉默 STAT6 可逆转 IL-4 诱导的抗炎相关因子分泌^[18]。此外, 研究还发现 STAT4 基因缺失可显著促使巨噬细胞的 M2 型极化, 并改善 LPS 诱导的小鼠急性肺损伤^[19-20]。Fukao 等^[21]的研究发现, Th2 型细胞因子可刺激巨噬细胞 STAT4 磷酸化, 抑制 IFN- γ 以及 NO 等促炎因子的表达。可见, STAT4 与巨噬细胞 M2 型极化的调控关系也存在争议, 但大多数研究认为 STAT4 激活促使巨噬细胞抗炎分化, 相关问题仍需进一步深入研究。

4 JAK-STAT 信号抑制剂在炎症相关疾病中的应用

鉴于 JAK/STAT 信号通路与炎症疾病的密切关系, 相关小分子抑制的研发及在疾病中应用成为了国际上研究的热点^[22]。由于 JAK 和 STAT 家族成员众多, 且彼此结构相似, 多数 JAK 抑制剂特异性较差。Ruxolitinib 是一种 JAK1 和 JAK2 的小分子抑制剂, 目前已被美国食品与药物管理局(FDA)批准上市, 专门用于治疗骨髓纤维化。临床研究证实, 口服 Ruxolitinib 可有效抑制骨髓纤维化患者的脾脏增大和炎症因子增多^[23-24]。在 2018 年的一项随机双盲临床研究, 研究者使用 Ruxolitinib 治疗乳腺癌和全身性炎症疾病, 患者病情均得到明显改善^[25]。而美国哥伦比亚大学的研究则认为, Ruxolitinib 可阻断免疫细胞对头发毛囊的破坏, 可令秃头或脱发患者重新长出头发^[26]。Tofacitinib 是辉瑞公司开发的一款新型 JAK 抑制剂, 不仅可阻断 JAK1 和 JAK2 激活, 还可强力抑制 JAK3, 目前主要用于类风湿性关节炎的治疗^[27]。而 AG490 作为一种 JAK2 和 JAK3 的抑制剂, 在基础研究中大量使用, 在脓毒症、心肌缺血再灌注和肿瘤等疾病治疗中显示出良好的效果^[28-29]。关于 STATs 抑制剂的研究较多的是 STAT3, 产品种类比较丰富, 包括 Stattic、Napabucasin 和 Artesunate 等。2017 年 Drugs 报道表明, STAT3 抑制剂 Napabucasin 可降低癌症干细胞的活性, 增强动物抗肿瘤免疫活性, 阻止多种癌症的复发和转移^[30]。Stattic 可通过抑制 STAT3 而降低肿瘤组织内巨噬细胞的 M2 型, 进而发挥抗肿瘤作用^[31]。此外, 大量研究表明, 姜黄素、红景天苷和黄芪等中医药可抑制 JAK/STAT 信号通路, 并在多种炎症相关疾病中显示出良好效果^[32-33]。可见, JAK/STAT 在炎症和免疫相关疾病中应用前景较广, 值得进一步的深入研究和挖掘。

5 小结

JAK-STAT 是机体内重要的信号传导通路, 尤其在炎症反应和巨噬细胞活化中发挥关键作用。本文就 JAK-STAT 信号通路与巨噬细胞炎症反应的相关文献进行了综述。细胞因子和 JAK-STAT 的激活调控关系复杂, 一种 JAK 激酶可能被多种细胞因子激活, 一种细胞因子也可能影响多种 STAT 酶活性。但某些细胞因子对 STAT 的激活却具有相对的选择性, 如 IL-6 可选择性激活 STAT3, GM-CSF 可选择性地激活 STAT5。此外, 在外界刺激因素和机体分泌的炎症因子作用下, 巨噬细胞内 JAK-STAT 通路激活, 可反馈调控巨噬细胞自身的分化。一方面, 在致炎因子刺激下巨噬细胞 JAK2 及其下游的多种 STAT 被激活, 进而增强相关促炎基因表达。另一方面, 在 IL-4 和 IL-



10刺激下,巨噬细胞的STAT4和STAT6激活,进而调控Arg1等抗炎因子表达升高。事实上,炎症因子与JAK-STAT的相关调控研究尚不完全清楚,很多研究还存在争议,有待于进一步完善。

毋庸置疑的是,JAK-STAT通路和炎症因子关系密切,炎症因子可刺激JAK-STAT信号激活,而JAK-STAT途径可通过转录调控作用影响炎症因子的表达。此外,我们还探讨了JAK-STAT通路抑制剂在炎症和免疫相关疾病中应用,目前开发的JAK-STAT抑制剂种类较多,但特异性不是很好。尽管如此,已有多款小分子抑制剂已经获批上市,并广泛用于自身免疫病和肿瘤的治疗。因此,JAK-STAT相关药物研发前景光明,但药物特异性和安全性问题研究任重而道远。

参考文献

- [1] 杨昕,唐哲,张鹏,等. JAK/STAT信号通路在肺癌中的研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(1): 45-51.
- [2] 彭长铁. JAK2-STAT3信号通路在缺血性疾病的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(1): 159-164.
- [3] 宋舟,张立艳,董海兵,等. JAK-STAT信号通路研究进展[J]. 中国畜牧兽医, 2012, 39(6): 128-132.
- [4] 薛翔,刘红梅,邵旦兵,等. JAK/STAT信号通路调节机制的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(11): 2161-2165.
- [5] MATSUKAWA A. STAT proteins in innate immunity during sepsis: lessons from gene knockout mice[J]. Acta Med Okayama, 2007, 61(5): 239-245.
- [6] 赵璐. IL-6/STAT3信号传导通路及其在肿瘤靶向治疗的研究进展[J]. 中外医学研究, 2012, 10(14): 144-146.
- [7] NIEHUES H, RÖSLER B, VAN DER KRIEKEN D A, et al. STAT1 gain-of-function compromises skin host defense in the context of IFN- γ signaling[J]. J Allergy Clin Immunol, 2019, 143(4): 1626-1629.
- [8] SHENG W, YANG F, ZHOU Y, et al. STAT5 programs a distinct subset of GM-CSF-producing T helper cells that is essential for autoimmune neuroinflammation[J]. Cell Res, 2014, 24(12): 1387-1402.
- [9] 徐毅晖,杨元生,陈昱,等. IL-21/STAT3通路在溃疡性结肠炎小鼠发病中的表达及其意义[J]. 国际医药卫生导报, 2012, 18(22): 3235-3238.
- [10] D D, SL R, Jr U J, et al. Stat6 regulation of in vivo IL-4 responses[J]. J Immunol, 2000, 164(5): 2303-2310.
- [11] KAMEZAKI K, SHIMODA K, NUMATA A, et al. The role of Tyk2, Stat1 and Stat4 in LPS-induced endotoxin signals[J]. Int Immunol, 2004, 16(8): 1173-1179.
- [12] GREENHILL C J, ROSE-JOHN S, FERLIN W, et al. PL1-3 IL-6 Trans- signaling modulates TLR4-dependent inflammatory responses via STAT3[J]. Cytokine, 2010, 52(1/2): 3.
- [13] HU X, CHEN J, WANG L, et al. Crosstalk among Jak-STAT, Toll-like receptor, and ITAM-dependent pathways in macrophage activation[J]. J Leukoc Biol, 2007, 82(2): 237-243.
- [14] YEGANEHI M, LEUNG C G, MARTINS A, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GR-1-induced IL-10 production in human placental trophoblast cells involves activation of JAK/STAT and MAPK pathways[J]. Reprod Sci, 2010, 17(11): 1043-1051.
- [15] MATSUKAWA A, TAKEDA K, KUDO S, et al. Aberrant inflammation and lethality to septic peritonitis in mice lacking STAT3 in macrophages and neutrophils[J]. J Immunol, 2003, 171(11): 6198-6205.
- [16] 祝建波,夏冰,郭秋莎,等. STAT6基因多态性与炎症性肠病的相关性研究[C]//中华医学会第七次全国消化病学术会议. 山东济南, 2007.
- [17] OHMORI Y, HAMILTON T A. STAT6 is required for the anti-inflammatory activity of interleukin-4 in mouse peritoneal macrophages[J]. J Biol Chem, 1998, 273(44): 29202-29209.
- [18] LIU Y, ZHANG H, NI R, et al. IL-4R suppresses airway inflammation in bronchial asthma by inhibiting the IL-4/STAT6 pathway[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2017, 43: 32-38.
- [19] JIMÉNEZ- GARCÍA L, HIGUERAS M Á, HERRANZ S, et al. A hispanolone-derived diterpenoid inhibits M2-Macrophage polarization *in vitro* via JAK/STAT and attenuates chitin induced inflammation *in vivo*[J]. Biochem Pharmacol, 2018, 154: 373-383.
- [20] RAHAL O M, WOLFE A R, MANDAL P K, et al. Blocking interleukin (IL)- and IL13-mediated phosphorylation of STAT6 (Tyr641) decreases M2 polarization of macrophages and protects against macrophage-mediated radioresistance of inflammatory breast cancer[J]. Int J Radiat Oncol, 2018, 100(4): 1034-1043.
- [21] FUKAO T, FRUCHT D M, YAP G, et al. Inducible expression of Stat4 in dendritic cells and macrophages and its critical role in innate and adaptive immune responses[J]. J Immunol, 2001, 166(7): 4446-4455.
- [22] GOLL G L, KVIEN T K. New-generation JAK inhibitors: how selective can they be?[J]. Lancet, 2018, 391(10139): 2477-2478.
- [23] BRECCIA M, ANDRIANI A, MONTANARO M, et al. Ruxolitinib in clinical practice for primary and secondary myelofibrosis: an analysis of safety and efficacy of Gruppo Laziale of Ph- negative MPN[J]. Ann Hematol, 2017, 96(3): 387-391.
- [24] 王静雅. Ruxolitinib治疗骨髓纤维化的研究进展[J]. 国际输血及血液学杂志, 2013, 36(3): 247-250.
- [25] O' SHAUGHNESSY J, DEMICHELE A, MA C X, et al. A randomized, double-blind, phase 2 study of ruxolitinib or placebo in combination with capecitabine in patients with advanced HER2-negative breast cancer and elevated C-reactive protein, a marker of systemic inflammation[J]. Breast Cancer Res Treat, 2018, 170(3): 547-557.
- [26] HARRIS J E, RASHIGHI M, NGUYEN N, et al. Rapid skin repigmentation on oral ruxolitinib in a patient with coexistent vitiligo and alopecia areata (AA)[J]. J Am Acad Dermatol, 2016, 74(2): 370-371.
- [27] 张春燕,范小冬,秦元,等. JAK抑制剂托法替布治疗类风湿性关节炎效果的Meta分析[J]. 第三军医大学学报, 2018, 40(6): 543-550.
- [28] 李志铭,朱颖杰. JAK/STAT通路及其阻断剂AG490在淋巴瘤中的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(19): 1221-1224.
- [29] 王克明,王彬,贺大林. JAK/STAT通路阻断剂AG490的研究现状[J]. 现代泌尿外科杂志, 2003, 8(1): 57-59.
- [30] HUBBARD J M, GROTHEY A. Napabucasin: an update on the first-in-class cancer stemness inhibitor[J]. Drugs, 2017, 77(10): 1091-1103.
- [31] 朱丽华,徐刚,龚爱华,等. STAT3抑制剂 Stattic对肝癌细胞Bel-

(下转第408页)

估,研究了9种核素的影响。在ERICA方法中选取了从苔藓到大型哺乳动物13种参考生物作为研究对象;在RESRAD-BIOTA方法中选取了8种参考生物作为研究对象。结果显示,利用ERICA方法计算得到的生物辐射剂量率为0.3~14.4 $\mu\text{Gy/h}$, RESRAD-BIOTA程序计算的动物和植物的辐射剂量率分别为7和3 $\mu\text{Gy/h}$ 。电离辐射对该地区生物的影响不显著,两种方法之间的结果差异是由于用于计算生物体内浓度活度的转移参数不同引起的。该研究结果显示了ERICA和RESRAD-BIOTA均是灵活有效的评估非人类物种辐射效应的方法。

4 总结和展望

本文通过对两种方法的原理过程和应用实例的比较认为:ERICA方法和RESRAD-BIOTA方法都是有效的非人类物种辐射效应评估手段,两种方法评估结果的差异来自评估过程中参数的差异,RESRAD-BIOTA方法比较笼统,评价结果偏保守,而ERICA方法比较灵活,参数和参考生物的选择均可以进行自定义。在具体的应用中,可根据实际需要选择不同的评价方法,或者根据评价过程的不同阶段采用不同的评价方法进行评估。

参考文献

- [1] National Council on Radiation Protection and Measurements. Effects of ionizing radiation on aquatic organisms[R]. New York: Malcolm Pirnie, 1991: 1-15.
- [2] Internat. Atomic Energy Agency. Effects of ionizing radiation on plants and animals at levels implied by current radiation protection standards [J]. Environ Int, 1993, 19(1): 103.
- [3] VALENTIN J. A framework for assessing the impact of ionising radiation on non-human species: ICRP Publication 91[J]. Ann ICRP, 2003, 33(3): 201-270.
- [4] VIVES I BATLLE J, BALONOV M, BEAUGELIN-SEILLER K, et al. Inter-comparison of absorbed dose rates for non-human biota[J]. Radiat Environ Biophys, 2007, 46(4): 349-373.
- [5] United States Department of Energy. DOE-STD-1153-2002 A graded approach for evaluating radiation doses to aquatic and terrestrial biota [S]. Washington DC: US DOE, 2002: 1-8.
- [6] BERESFORD N, BROWN J, COPPLESTONE D, et al. An Integrated Approach to the assessment and management of environmental risks from ionising radiation: Description of purpose, methodology and application[R]. European Commission, Community Research, ERICA (Contract Number: FI6R-CT-2004-508847), 2007.
- [7] LARSSON C M. The FASSET framework for assessment of environmental impact of ionising radiation in European ecosystems: an overview[J]. J Radiol Prot, 2004, 24(4a): 1-12.
- [8] BROWN J E, ALFONSO B, AVILA R, et al. The ERICA tool[J]. J Environ Radioact, 2008, 99(9): 1371-1383.
- [9] LARSSON C M. An overview of the ERICA Integrated Approach to the assessment and management of environmental risks from ionising contaminants[J]. J Environ Radioact, 2008, 99(9): 1364-1370.
- [10] 傅小城, 王茹静, 杜风雷. 非人类物种辐射影响评价方法分析[J]. 核安全, 2014, 13(3): 84-89, 77.
- [11] United States Department of Energy. DOE-STD-1153-2002 A graded approach for evaluating radiation doses to aquatic and terrestrial biota [S]. Washington DC: US DOE, 2002: 1-8.
- [12] DOMOTORA S L, PETERSON JR H T, HIGLEYB K A. The US Department of Energy's graded approach for evaluating radiation doses to aquatic and terrestrial biota[J]. Protect Environ Iron Radiat, 2003: 171.
- [13] 白晓平. RESRAD-BIOTA程序的改进及其应用研究[J]. 科技导报, 2009, 27(12): 61-64.
- [14] 姚青山. 非人类物种辐射剂量评估方法研究[D]. 北京: 中国原子能科学研究院, 2006.
- [15] 刘悦, 曾志, 赵颖, 等. 大亚湾周围海域几种水生生物的辐射剂量估算[J]. 辐射防护, 2011, 31(5): 300-305.
- [16] 白晓平, 杜红燕, 郑伟. RESRAD-BIOTA和ERICA程序对滨海核电厂浅水鱼的辐射剂量估算比较研究[J]. 辐射防护, 2011, 31(2): 65-71.
- [17] ČUJIĆ M, DRAGOVIĆ S. Assessment of dose rate to terrestrial biota in the area around coal fired power plant applying ERICA tool and RESRAD BIOTA code[J]. J Environ Radioact, 2018, 188: 108-114.
- [18] 7402生长、迁移、侵袭和放射敏感性的影响[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2015, 35(6): 413-418.
- [19] 陈浩, 李七一, 陆曙. 中医药调控JAK/STAT信号通路的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(19): 2258-2262.
- [20] 高玉桥, 苏丹, 张汉辉. 中药干预JAK/STAT信号通路的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(9): 2236-2240.

(上接第404页)