

# 辐射旁效应损伤潜在靶点药物研究进展

周谷城<sup>1</sup> 张利英<sup>1,2</sup> 张苡铭<sup>1</sup> 周婷<sup>1</sup> 李洋洋<sup>1</sup> 牛帆<sup>1</sup> 刘永琦<sup>1,2\*</sup>

(<sup>1</sup>甘肃中医药大学, 甘肃省高校重大疾病分子医学与中医药防治研究重点实验室, 兰州 730000;

<sup>2</sup>甘肃中医药大学, 敦煌医学与转化省部共建教育部重点实验室, 兰州 730000)

**摘要** 放疗是治疗恶性肿瘤的常用方法之一, 但是在放疗的过程中, 辐射对肿瘤细胞造成杀伤作用的同时, 也会产生辐射旁效应(radiation-induced bystander effect, RIBE)对肿瘤周围正常组织造成损伤等不良反应。近期研究表明, 辐射旁效应的产生是由细胞间隙连接和可溶性细胞信号分子介导的, 主要包括间隙连接蛋白(Cx)、组织蛋白酶B(CTSB)、转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白介素-6(IL-6)、白介素-8(IL-8)以及活性氧和氮氧化物等。该文针对这些关键靶点蛋白, 总结了相关的治疗药物, 并进一步比较分析了药物使用的优缺点, 对临床预防肿瘤放疗所形成的旁效应损伤提供了一定的线索。

**关键词** 电离辐射; 辐射旁效应损伤防护; 靶点药物

## Advances in Research on Potential Targets of Radiation-Induced Bystander Effects Injury

ZHOU Gucheng<sup>1</sup>, ZHANG Liying<sup>1,2</sup>, ZHANG Yiming<sup>1</sup>, ZHOU Ting<sup>1</sup>, LI Yangyang<sup>1</sup>, NIU Fan<sup>1</sup>, LIU Yongqi<sup>1,2\*</sup>

(<sup>1</sup>Provincial-Level Key Laboratory for Molecular Medicine of Major Diseases and Study on Prevention and Treatment of Traditional Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; <sup>2</sup>Key Laboratory of Ministry of Education Department of Lanzhou province and Dunhuang medical transformation, Gansu University of Chinese medicine, Lanzhou 730000, China)

**Abstract** Radiotherapy is one of the commonly used methods for the treatment of malignant tumors. But during the process of radiotherapy, not only the tumor cells are killed, but the normal tissue around the tumor is also damaged, which is called RIBE (radiation-induced bystander effects). Modern studies have shown that the generation of RIBE is mediated by gap junctions and soluble cell signaling molecules, including Cx (Connexin), CTSB (cathepsin B), TGF- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ ), TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ ), IL-6 (interleukin-6), IL-8 (interleukin-8), ROS (reactive oxygen species) and nitrogen oxides. This article summarizes the drugs for these key targets and the key nodes of related cell signaling pathways, and further compares and analyzes their advantages and disadvantages. It will provide some clues for the selection of potential target drugs for side effects caused by clinical tumor radiotherapy.

**Keywords** ionizing radiation; protect against radiation-induced bystander effects injury; target drugs

收稿日期: 2020-08-08

接受日期: 2020-10-23

国家自然科学基金(批准号: 81973595、82004094)、甘肃省高校重大疾病分子医学与中医药防治研究重点实验室开放基金(批准号: FZYX17-18-13、FZYX15-16-9)、甘肃省中药药理与毒理学重点实验室开放基金项目(批准号: zyx-2020-18)和敦煌医学与转化教育部重点实验室开放基金项目(批准号: DHYX19-13)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 13919019578, E-mail: liuyongqi73@163.com

Received: August 8, 2020

Accepted: October 23, 2020

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81973595, 82004094), Open Fund Project of Key Laboratory of Molecular Medicine and Traditional Chinese Medicine Prevention and Control of Major Diseases in Colleges and Universities of Gansu Province (Grant No.FZYX17-18-13, FZYX15-16-9), Open Fund Project of Key Laboratory of Pharmacology and Toxicology of Traditional Chinese Medicine in Gansu Province (Grant No.zyx-2020-18), and Open Fund Project of Key Laboratory of Dunhuang Ministry of Medicine and Translational Education (Grant No.DHYX19-13)

\*Corresponding author. Tel: +86-13919019578, E-mail: liuyongqi73@163.com

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5421>

在放疗的过程中, 电离辐射在杀伤癌细胞的同时, 也会损伤周围正常组织, 甚至患者在接受放疗几年后, 也会出现继发性恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。学者们把这种损伤称为辐射旁效应损伤(radiation-induced bystander effect, RIBE)。辐射旁效应主要表现在基因突变、基因不稳定性、DNA损伤、染色体断裂与突变、细胞增殖及凋亡、炎症反应、致瘤性转化及癌症形成等方面。在旁效应的诱导过程中, 有两个独立且又相互联系的作用方式: 第一种是由细胞间隙连接蛋白介导的, 间隙连接蛋白(Connexin, Cx)能够将信号从受辐照的细胞传输到旁细胞中引起旁效应; 第二种是由可溶性细胞信号分子介导的, 主要有组织蛋白酶B(cathepsin B, CTSB)、转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、白介素-8(interleukin-8, IL-8)以及活性氧和氮氧化物等, 通过激活胞内信号转导, 造成非辐照细胞的旁效应<sup>[2]</sup>。细胞受到辐射后, 邻近细胞主要以间隙连接通讯介导辐射旁效应, 远端细胞辐射旁效应的产生主要是由可溶性细胞信号分子介导的。当信号通过两种方式传递到非辐照细胞时, 可通过多种途径引起非辐照细胞内活性氧增加、基因组的改变, 甚至细胞死亡<sup>[3]</sup>(图1)。目前, 在上述的关键信号分子和通路蛋白中, 细胞间隙连接蛋白抑制剂、组织蛋白酶B抑制剂、TGF- $\beta$ 抑制剂、TNF- $\alpha$ 抑制剂、IL-6抑制剂、IL-8抑制剂、氧化自

由基清除剂、辐射旁效应相关通路抑制剂以及中药和天然化合物等均有文献报道, 可能成为辐射旁效应损伤潜在的靶点药物。

## 1 细胞间隙连接通讯抑制剂

间隙连接是一种细胞间的连接方式, 是相邻细胞进行物质交换和信息传递的膜通道结构, 由相邻细胞膜上的间隙连接蛋白连接而成。两细胞间的营养物质、代谢产物、信号分子等(相对分子质量 $\leq 1$  kDa)能够通过间隙连接进行相互交换<sup>[4]</sup>。细胞间隙连接通讯(gap junctional inter-cellular, GJIC)对细胞正常增殖和分化以及细胞代谢功能起到重要调节作用。Cx是构成细胞间隙连接通讯的基本结构和功能蛋白<sup>[5]</sup>。间隙连接蛋白43(Connexin43, Cx43)作为数量最为丰富、分布最为广泛的间隙连接蛋白, 在细胞间隙连接通讯中发挥着重要作用。Cx43在正常组织中高表达, 具有抑制肿瘤特性<sup>[6]</sup>。在肿瘤细胞中, Cx43的表达较低, 肿瘤细胞容易发生侵袭和转移可能与Cx43的表达降低有关。旁效应分子信号主要是活性氧以及氮氧化物通过细胞间隙连接通讯传递给旁细胞, 从而诱发DNA的损伤<sup>[7-8]</sup>。KOBAYASHI等<sup>[9]</sup>通过抑制细胞间隙连接间通讯, 发现人胚肺成纤维细胞辐射旁效应的发生受到抑制, 说明细胞间隙连接通讯可以将DNA损伤因子传递给正常细胞, 导致正常细胞辐射旁效应的发生。间隙连接蛋白的表达受诸多因素调控, 多种蛋白激酶(如PKA、PKC、PKG、

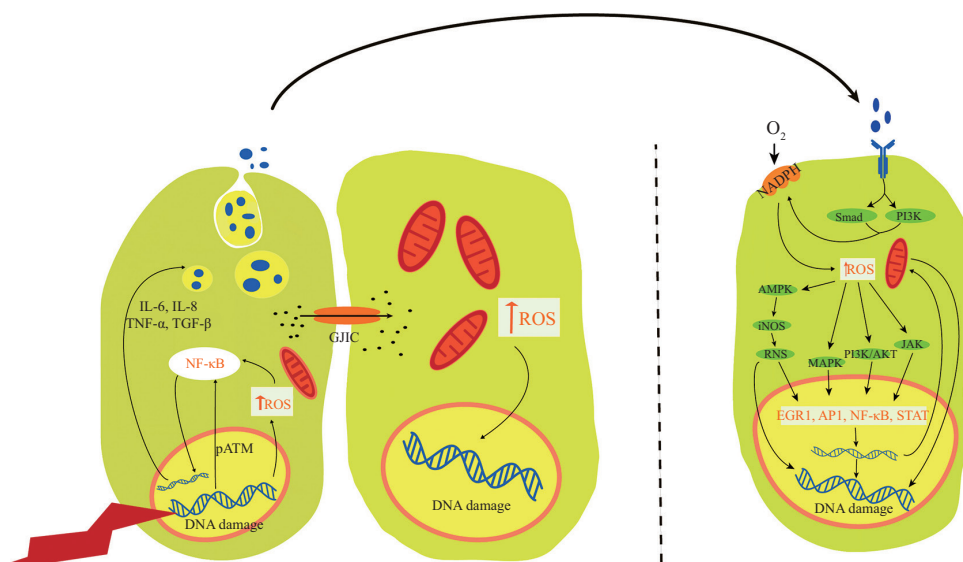


图1 辐射旁效应机制(根据参考文献[8]修改)

Fig.1 The mechanism of radiation-induced bystander effects (modified from reference [8])

MAPK、CK1等)都可直接或间接磷酸化Cx的相应位点,从而影响GJIC功能<sup>[10-12]</sup>。虽然抑制间隙连接蛋白能够起到辐射旁效应的防护作用,但在间隙连接蛋白低表达的情况下,肿瘤细胞更具有侵袭与转移的能力。因此,Cx43不能够作为辐射旁效应防护的靶点。

## 2 可溶性信号分子阻断剂

### 2.1 CTSB

组织蛋白酶为木瓜蛋白酶类半胱氨酸蛋白酶,主要存在于细胞溶酶体内,在弱酸环境下容易被活化,是溶酶体内的蛋白水解酶,参与多种生理功能,包括前体蛋白的激活,抗原提呈以及细胞分化、再生与凋亡。有研究发现,在胃癌、肠癌、肺癌、乳腺癌、前列腺癌、膀胱癌、卵巢癌等多种恶性肿瘤组织中,组织蛋白酶B的表达及其活性均高于邻近正常组织<sup>[13]</sup>。在肿瘤组织中,组织蛋白酶B通过促进TGF- $\beta$ 的分泌,从而促进肿瘤的发生与发展<sup>[14-15]</sup>;组织蛋白酶B抑制剂CA-074能够降低肿瘤细胞凋亡蛋白Bcl-2的表达抑制细胞凋亡<sup>[16]</sup>。在组织蛋白酶B缺陷型小鼠的研究中发现,小鼠肝脏中的TNF- $\alpha$ 所诱导的细胞凋亡途径被阻断,揭示了组织蛋白酶B可能参与诱导细胞凋亡途径<sup>[17]</sup>。在病理状态下,各种原因所致的细胞损伤(如病原微生物、炎症因子、辐射导致的氧化应激等),会使溶酶体膜的稳定性降低、通透性增高甚至破裂,大量的组织蛋白酶B被释放到细胞质或组织间隙中,进一步介导细胞炎症性坏死以及凋亡的发生。在辐射诱导线虫的辐射旁效应机制研究中发现,组织蛋白酶B是主要的辐射旁效应因子,可诱导多种典型的辐射旁效应,包括抑制细胞凋亡和促进细胞增殖以及致死性和应激反应的增加。通过特异性阻断组织蛋白酶B,可显著降低旁效应所产生的损伤<sup>[18]</sup>。因此,组织蛋白酶B是潜在的防护辐射旁效应的用药靶点,通过抑制组织蛋白酶B的活性,在防护辐射旁效应发生的同时可以抑制肿瘤的发展。目前开发出的组织蛋白酶抑制剂主要有CA-030、CA-074、E64d等。其中在CA-030、CA-074的动物实验研究中,没有发现这两种药物对实验动物造成短期的毒性作用。目前,作为组织蛋白酶B抑制剂,只有CA-074上市,体内实验研究发现,化合物CA-074对组织蛋白酶B具有较强的选择性抑制作用,而化合物CA-030对组织蛋白酶B没有选择性<sup>[19]</sup>,

因此,CA-074有望成为辐射旁效应的防护用药。其余关于组织蛋白酶B抑制剂报道虽然有很多,设计的种类也很多,但生物活性差距较大,尤其是对组织蛋白酶K、L、S的选择性不佳,因而副作用也较多,主要包括中枢神经系统的不良反应<sup>[20]</sup>。

### 2.2 TGF- $\beta$

TGF- $\beta$ 是一种具有多种功能的细胞因子,主要参与细胞增殖、分化、黏附、迁移和凋亡,在免疫调节方面发挥重要作用<sup>[21]</sup>。TGF- $\beta$ 作为一种促炎或者抑炎因子,在不同组织环境中作用不同。在重离子诱导的辐射旁效应中,TGF- $\beta$ 发挥重要作用<sup>[22]</sup>,辐射诱导细胞高表达的TGF- $\beta$ 能够引起周围正常组织的致癌转化<sup>[23]</sup>。TGF- $\beta$ 与相关配体结合发挥生物学效应,针对其配体或受体的抑制剂或许能够成为辐射旁效应的防护用药。目前,针对TGF- $\beta$ 配体的小分子抑制剂极少,吡非尼酮(pirfenidone, PFD)是其代表品种,可抑制多种细胞中TGF- $\beta$ 的产生,进而抑制成纤维细胞增殖,减少胶原蛋白合成,主要被用于特发性肺纤维化的治疗<sup>[24]</sup>。PFD还能减少人外周血单核细胞产生炎症因子,如TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 等<sup>[25]</sup>。针对TGF- $\beta$ 受体I激酶的抑制剂EW-7203、EW-7195和EW-7197已被开发为口服药物<sup>[26]</sup>。化合物EW-7197、LY-2157299已经进入临床研究阶段。其中,化合物LY2157299在临床治疗阶段时没有发现其对心脏的毒性作用<sup>[27]</sup>,日本晚期肿瘤患者I期临床研究也没有发现其他不良反应<sup>[28]</sup>。TGF- $\beta$ 抑制剂的研发运用重点主要在于抑制肿瘤的侵袭和转移、控制肿瘤的血管增生、增强抗癌免疫应答、控制器官纤维化等方面,同时也可与放化疗联合使用。此类药物大部分处于临床试验阶段,由于其用药的安全性及副作用仍然缺少相关数据,所以在临床上并未得到广泛使用。

### 2.3 TNF- $\alpha$

TNF- $\alpha$ 是一种重要的炎症介质和免疫调节因子,参与肿瘤细胞的杀伤作用,影响多种正常细胞的生长分化。正常水平下的TNF- $\alpha$ 可以调节免疫应答、抗感染、促进组织修复、诱导肿瘤细胞凋亡等,但若大量产生和释放则会破坏机体的免疫平衡,与其他炎症因子一起产生多种病理损伤。有研究发现,放疗患者血清中TNF- $\alpha$ 、IL-6、TGF- $\beta$ 水平在放疗结束时以及放疗6月后较放疗前均有明显升高,且在放疗结束时达到高峰<sup>[29]</sup>。在离子辐射肺癌细胞所诱导的辐射旁



效应中, TNF- $\alpha$ 占有主导作用<sup>[30]</sup>, TNF- $\alpha$ 能诱导细胞一氧化氮(nitric oxide, NO)和一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的合成, 进一步加重肿瘤周围正常组织的炎症反应<sup>[31]</sup>。因此, TNF- $\alpha$ 可以成为辐射旁效应防护的药物靶点选择。临床上常用的5种TNF- $\alpha$ 抑制剂包括英夫利昔单抗(infliximab, INF)、阿达木单抗(adalimumab, ADA)、依那西普(etanercept, ETA)、戈利木单抗(golimimumab, CNTO-148)、塞妥珠单抗(certolizumab, CDP), 目前, 主要被用于自身免疫性疾病的治疗<sup>[32]</sup>。此类大分子抑制剂作用机制就是直接与TNF- $\alpha$ 结合, 阻止TNF- $\alpha$ 与其配体的结合, 抑制下游信号通路的转导。大分子类抑制剂在与TNF- $\alpha$ 结合的能力上存在巨大差异, 导致其药效的发挥也存在差异。过度使用TNF- $\alpha$ 抑制剂会导致感染等不良反应的发生, 其原因可能是TNF- $\alpha$ 抑制剂广泛地阻断了细胞免疫因子的活性, 导致机体免疫系统紊乱, 使机体的抗感染能力下降, 因此, TNF- $\alpha$ 抑制剂在临床上并未得到广泛使用。

## 2.4 IL-6

IL-6是一种重要的多效性细胞因子, 由多种细胞分泌, 与受体结合后, 主要参与细胞的增殖分化、炎症反应和抗肿瘤效应。IL-6的表达异常与许多自身免疫性疾病和肿瘤的发病机制和发展进程相关。IL-6也是辐射旁效应中的关键因子, 体外实验研究表明, IL-6随着辐射剂量的增加而增加<sup>[33]</sup>。组织炎症反应也是辐射旁效应的表现之一。IL-6通过与IL-6受体结合, 激活ras/raf/丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路, 引起组织炎症反应<sup>[34]</sup>。在辐射旁效应的研究中, 目前没有针对IL-6特异性阻断剂使用的报道, 根据IL-6的促炎特点, 针对IL-6的抑制剂有可能通过抑制炎症反应减轻辐射旁效应的产生。TCZ(tocilizumab)是一种针对IL-6受体的抑制剂, 能够与IL-6竞争性结合IL-6受体, 抑制IL-6的促炎活性。TCZ主要被用于治疗全身型幼年特发性关节炎<sup>[35]</sup>, TCZ的III期临床试验显示, 仅有少数患者出现轻中度感染的不良反应, 有较好的安全性<sup>[36]</sup>。除了TCZ外, 针对IL-6或IL-6受体的单抗还有sarilumab、sirukumab、bolokizumab和clazakizumab, 主要被用于治疗类风湿关节炎。此类药物在临床运用时, 会导致患者出现感染、肺结核、淋巴瘤、恶性肿瘤等疾病。另外, 这些单克隆抗体属于高分子化合物, 存在相对分子质量大、使

用剂量大、价格昂贵等缺点, 并且在生产和保存技术方面也存在着许多困难。开发出小分子类拮抗剂可以解决此类问题, 目前, 正处于研究阶段的小分子类IL-6拮抗剂主要包括甾体类、烯酮类、杂环类和生物碱类。虽然目前IL-6抑制剂主要被用于治疗类风湿性关节炎、幼年特发性关节炎和Castleman病<sup>[37]</sup>, 但由于IL-6在机体炎症反应中的关键作用, IL-6抑制剂可以更加广泛地被运用于治疗急性、全身性和慢性炎症性疾病, 也包括辐射旁效应。

## 2.5 IL-8

IL-8是一种重要的趋化因子, 具有刺激中性粒细胞、淋巴细胞发生趋化游走, 介导细胞在炎症部位聚集、活化以及修复损伤组织的功能<sup>[38]</sup>, 并且能够促进某些恶性肿瘤的血管生成和转移。FU等<sup>[39]</sup>通过研究 $\alpha$ 粒子照射巨噬细胞U937细胞和上皮细胞BEAS-2B共培养实验, 观察旁效应信号因子和细胞间通讯的级联作用, 发现受辐照细胞中ERK和p38信号通路均被激活, 并与TNF- $\alpha$ 和IL-8的自分泌和旁分泌信号有关, 从而对受照射细胞造成直接损伤; 旁细胞与照射的BEAS-2B细胞共培养后, TNF- $\alpha$ 和IL-8的表达也有类似的上调, 并且MAPK和NF- $\kappa$ B通路抑制剂能够减轻旁细胞的损伤。因此, IL-8是辐射旁效应中的关键因子, 具有促进炎症反应的作用。通过抑制IL-8的产生或者抑制与其受体的结合, 从而抑制旁细胞MAPK和NF- $\kappa$ B通路的激活, 以减轻辐射旁效应带来的组织炎症反应。基于IL-8配体和受体的药物有SB225002、SB332235、Reparixin、SCH527123、AZD5069。其中, SB225002能够减轻组织炎症反应, 常与化疗药物联合使用增加化疗的敏感性<sup>[40]</sup>。SB332235能有效地抑制阿尔茨海默病动物模型脑组织的炎症反应并且起到神经保护作用<sup>[41]</sup>。Reparixin在抗肿瘤的领域研究较多, 能够抑制肿瘤干细胞生长<sup>[42]</sup>, 对短暂性脑缺血的神经有保护作用<sup>[43]</sup>, 能够有效抑制炎症反应<sup>[44]</sup>, 临床研究也没有发现其不良反应<sup>[45]</sup>。SCH527123可以口服用药, 被用于治疗重症哮喘且安全有效<sup>[46]</sup>。AZD5069是趋化因子受体2的一种缓慢可逆的拮抗剂, 具有抗炎的作用<sup>[47]</sup>。一项随机对照实验研究发现, AZD5069耐受性良好, 能够显著降低支气管扩张患者痰液中的中性粒细胞数这项指标<sup>[48]</sup>。

## 3 细胞内氧化应激反应

一些证据表明, 旁效应分子信号主要是活性氧

以及氮氧化物通过细胞间隙连接通讯传递给旁细胞, 诱发DNA损伤<sup>[7-8]</sup>, 或者通过可溶性细胞信号分子引起旁细胞内的氧化应激反应, 旁细胞的损伤与细胞内的活性氧及氮氧化物的升高有关<sup>[49-51]</sup>。ROS可以直接由受照细胞的辐射分解产物产生, 或者间接经由炎症过程产生, 通过被动扩散、主动运输或间隙连接转移至邻近旁效应细胞<sup>[8]</sup>。活性氧是具有强氧化性的含氧分子, 包括羟自由基、超氧自由基、单态氧、过氧化氢等<sup>[52]</sup>, 具有很强的氧化反应能力。在生理情况下, ROS能够被细胞内超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化酶及时清除, 当ROS产生过多, 清除不足时, 过多活性氧在细胞内积聚会破坏细胞结构, 影响细胞的代谢状态, 破坏细胞内的氧化还原状态。当用线粒体抑制剂或超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)处理靶细胞后, 重离子诱导的辐射旁效应得到显著抑制<sup>[53]</sup>。辐射旁细胞中的氧化代谢失调会导致细胞内COX-2和iNOS的表达升高, 从而产生NO等超氧化物<sup>[54-55]</sup>, 过多的NO与氧自由基反应生成诸如氧亚硝基和亚硝酸根离子等活性氮(reactive nitrogen species, RNS), 能够造成细胞脂质与DNA损伤以及使蛋白硝基化<sup>[56]</sup>。iNOS抑制剂和NO清除剂均能够抑制辐射旁效应的产生<sup>[57]</sup>。因此, ROS、RNS、NO和SOD等氧化应激调控蛋白能够成为辐射旁效应防护的用药靶点。

目前, 抗活性氧的药物有tirilazad mesylate、edaravone、nicaravene等, 主要被用于神经系统的抗氧化的治疗, 但这些均为化学药物, 而非机体内源性产物, 有可能具有一定的毒副作用<sup>[58]</sup>。虽然也有来自于食物、天然植物、中药等抗氧化损伤方面的相关报道, 但是其成分复杂, 作用机制尚不清楚。

胺硫基类化合物(WR系列药物)可以清除辐射旁效应导致的氧自由基, 包括WR2721、WR1065、WR2822、WR2823和WR3689等。其中WR2721已进入临床使用, 可以清除放、化疗后产生的氧自由基, 减轻氧自由基对靶分子的损伤。磷酸化后的巯基化合物可以中和DNA分子表面的负电荷, 使DNA螺旋间的通道变窄, 螺旋趋向更致密, 这种结构变化可以减少DNA被羟自由基攻击的敏感部位, 进而起到减轻DNA损伤的作用<sup>[59]</sup>。WR2721是唯一被美国食品和药物管理局批准上市的辐射保护药, 但其毒副作用强烈, 并未得到广泛使用, 并且其清除氧自由基的作用方式有可能会降低放疗的生物学效应, 降

低放疗对肿瘤的杀伤效果。

iNOS抑制剂可以减少细胞内NO的生成, 包括非选择性iNOS抑制剂和选择性iNOS抑制剂。非选择性iNOS抑制剂可竞争性抑制NOS的各种亚型, 主要有L-NAME、L-NA和L-NMMA等。针对iNOS的抑制剂有氨基胍(aminoguanidine)、双异硫脲(bis-isothioureas)、GW273629和GW274150。L-NAME可以抑制内源性NO的产生, 会造成内皮功能障碍, 长期使用会导致高血压疾病发生<sup>[60]</sup>。氨基胍的研究比较多, 临床上被用于预防糖尿病肾病, 但存在安全性问题且明显缺乏疗效, 所以相关研究被停<sup>[61]</sup>。其他小分子类抑制剂也都处于药物研究开发阶段。GW273629和GW274150是体内外高效、高选择性iNOS抑制剂, 也没有发现与之相关的不良反应<sup>[62]</sup>。

#### 4 辐射旁效应相关通路抑制剂

丝裂原活化激酶(MAPK)信号通路在辐射旁效应调控过程中起关键作用<sup>[63]</sup>。在MAPK信号通路中, ROS、NO和COX-2是MAPK信号通路的初始调节因子, 通过JNK(c-Jun N-terminal kinase)、ERK(extracellular signal-regulated kinase)调节下游Bax、Bak的表达, 从而调控细胞周期、增殖和凋亡<sup>[64]</sup>。JNK/MAPK、ERK/MAPK信号通路是辐射旁效应中调控细胞增殖与凋亡的关键通路。

针对ERK/MAPK的抑制剂有U0126、PD184352和PD0325901、PD980590。U0126、PD184352和PD0325901存在半衰期短、口服生物利用度低、个体差异大、毒副作用强等问题<sup>[65-66]</sup>。Selumetinib(AZD-6244)口服制剂被用于治疗葡萄膜黑色素瘤, 是高特异性竞争抑制剂, 可维持MEK1/2的非活性构象, 从而抑制下游ERK分子的磷酸化<sup>[67]</sup>。Cobimetinib(GDC-0973)和TAK-733是以PD0325901为先导化合物进行优化而来的, 针对其潜在的神经系统副作用、活性及药代动力学进行优化, 对结肠癌细胞、肺癌A549细胞和异种移植模型以及黑色素瘤、多发性骨髓瘤有着良好的治疗效果<sup>[68-69]</sup>。PD980590在黑色素瘤、非小细胞肺癌、结肠癌、胰腺癌和甲状腺癌患者中显示出良好的临床反应。尽管MAPK通路靶向治疗在很多癌症患者中取得了显著的临床治疗效果, 但在治疗后期容易出现耐药性, 而且肿瘤复发率很高<sup>[70]</sup>。

JNK/MAPK抑制剂SP600125和CEP-1347, 在体内实验被证明使用有效, SP600125可显著减轻小鼠

糖尿病引起的肾脏氧化应激、炎症、纤维化、病理改变和功能障碍<sup>[71]</sup>。CEP-1347最初是被用于治疗帕金森而开发的药物,最新研究表明,CEP-1347是癌症干细胞靶向治疗的一个候选药物<sup>[72]</sup>。此类药物或许能够成为辐射旁效应防护的临床用药。

## 5 中药类辐射旁效应防护

中药能够有效防护辐射旁效应的发生,可能与其抗氧化、减轻炎症反应的作用有关。AMAGASE等<sup>[73]</sup>研究发现,枸杞多糖不仅在体外具有很强的抗氧化效应,而且可以通过刺激内源性因素增强人体内的抗氧化效应,推测枸杞多糖清除体内自由基的能力可能与其激活多种体内抗氧化因子有关。黄芪多糖通过抗氧化作用防护放疗引起的不良反应<sup>[74-75]</sup>;通过下调旁细胞内JNK/ERK的表达,降低旁细胞内的活性氧,从而防护辐射旁效应的损伤<sup>[76]</sup>。人参的水溶性提取物对辐射所致DNA损伤具有很好的保护作用,这种辐射保护作用与其自由基清除能力有着直接、间接的关系<sup>[77]</sup>。归芪益元膏可以减轻重离子辐射旁效应诱导的肺、肾细胞凋亡,保护外周血象,从而发挥其对重离子辐射旁效应损伤的防护作用<sup>[78]</sup>。黄芪甲苷可增加旁细胞中谷胱甘肽、超氧化物歧化酶含量,从而减少条件刺激液诱导的ROS的生成,达到防护辐射旁效应的目的。丁香等<sup>[79]</sup>研究发现,当归补血汤可能通过上调*NRF2*基因的表达,激活Notch通路,促进辐射小鼠骨髓细胞的增殖分化,缓解电离辐射靶效应或旁效应造成的骨髓抑制,

促进造血免疫系统重建。中药成分复杂多样,具体的作用机制有待研究,中药是天然化合物资源宝库,根据其有效成分可以开发出更多优良的药物。

## 6 结语和展望

目前随着放疗的广泛应用,辐射旁效应成为临床治疗的重点关注对象。为了提高放疗的疗效,降低射线对正常组织损伤的不良反应,临床治疗在物理、化学和生物等方面作出了很多努力,比如采用多叶准直器、精准的固定技术、复杂的放疗计划以及辐射防护剂等。目前,辐射旁效应发病机制仍不明确,临床上也无明确的对策制剂,本文从辐射旁效应产生的机制出发,找出潜在的可用于防护辐射旁效应的关键靶点,寻找已经开发出的药物,为临床用药提供参考。如表1所示,在这些药物中,CTSB抑制剂、TGF- $\beta$ 抑制剂、TNF- $\alpha$ 抑制剂、IL-6抑制剂、IL-8抑制剂、辐射旁效应相关信号通路抑制剂、抗氧化剂以及中药都能够成为潜在的药物去防护辐射旁效应。这些药物主要是通过抑制炎症反应以及抵抗旁细胞内的氧化应激而达到目的。辐射旁效应的产生在起到杀伤肿瘤的同时,会造成非辐照区正常细胞的成瘤性,这将会导致晚期器官损伤和辐射诱发的继发性癌症,导致未分化肿瘤细胞的致癌转化和分化,还可能导致肿瘤复发<sup>[80]</sup>。在放疗的同时,加入可溶性信号分子阻断剂作为辅助治疗,主要是预防辐射旁效应所致正常组织的成瘤性,防止患者出现继发性肿瘤以及肿瘤的复发。

表1 针对辐射旁效应相关靶点的治疗药物总结

Table 1 Summary of medications for radiation-induced bystander effect protection targets

类别 Category	药物名称 Drug name
CTSB inhibitor	CA-030, CA-074, E64d
TGF- $\beta$ inhibitor	Pirfenidone, EW-7203, EW-7195, EW-7197, LY-2157299,
TNF- $\alpha$ inhibitor	Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Certolizumab
IL-6 inhibitor	Tocilizumab, sarilumab, sirukumab, bolokizumab, clazakizumab
IL-8 inhibitor	SB225002, SB332235, Reparixin, SCH527123, AZD5069
Anti-reactive oxygen species	Tirilazad Mesylate, Edaravone, Nicaravene, WR2721
Nitric oxide synthase inhibitor	L-NAME, L-NA, L-NMMA, Aminoguanidine, Bis-isothioureas, GW273629, GW274150
ERK/MAPK inhibitor	U0126, PD184352, PD0325901, PD980590, AZD-6244, GDC-0973, TAK-733
JNK/MAPK inhibitor	SP600125, CEP-1347
Traditional Chinese medicine	Lycium barbarum polysaccharide, Astragalus polysaccharide, Astragaloside IV, Water-soluble extract of ginseng, Guiqi Yiyuan Ointment, Danggui Buxue Decoction



在本文提到的这些抑制剂中,CTSB抑制剂、TGF- $\beta$ 抑制剂、TNF- $\alpha$ 抑制剂、IL-6抑制剂、IL-8抑制剂、辐射旁效应相关信号通路抑制剂和抗氧化剂大多为中和抗体等大分子,这些大分子存在相对分子质量大、不易保存、抗原性强、药物作用靶点单一、选择性强且作用范围广等问题,临床上常出现较多不可预测的不良反应。中药与西药不同,中药具有多靶点、多成分及低亲和力、低选择性,且具有协同作用的特点。但中药治疗和预防疾病的具体成分和机制尚不完全清楚,我们可以通过分子对接和网络药理学等现代信息学技术去寻找中药中具体的作用小分子以便开发出新的药物,这或许是将来发展新型特异性拮抗小分子药物的新途径。

### 参考文献 (References)

- [1] BRENNER, DAVID J. Exploring two two-edged swords [J]. *Radiat Res*, 2012, 178(1): 7-16.
- [2] DJORDJEVIC B. Bystander effects: a concept in need of clarification [J]. *Bioessays*, 2000, 22(3): 286-90.
- [3] KLAMMER H, MLADENOV E, LI F, et al. Bystander effects as manifestation of intercellular communication of DNA damage and of the cellular oxidative status [J]. *Cancer Lett*, 2015, 356(1): 58-71.
- [4] ALEXANDER D, GOLDBERG G. Transfer of biologically important molecules between cells through gap junction channels [J]. *Curr Med Chem*, 2003, 10(19): 2045-58.
- [5] WILLECKE K. Structural and functional diversity of connexin genes in the mouse and human genome [J]. *Biol Chem*, 2002, 383(5): 725-37.
- [6] ISMAIL R, RASHID R, ANDRABI K, et al. Pathological implications of Cx43 down-regulation in human colon cancer [J]. *Asian Pac J Cancer P*, 2014, 15(7): 2987-91.
- [7] YAKOVLEV V A. Role of nitric oxide in the radiation-induced bystander effect [J]. *Redox Biol*, 2015, 6: 396-400.
- [8] AZZAM E I, DE TOLEDO S M, LITTLE J B. Oxidative metabolism, gap junctions and the ionizing radiation-induced bystander effect [J]. *Oncogene*, 2003, 22(45): 7050-7.
- [9] KOBAYASHI A, AUTSAVAPROMPORN N, AHMAD T, et al. Bystander WI-38 cells modulate DNA double-strand break repair in microbeam-targeted A549 cells through GAP junction intercellular communication [J]. *Radiat Prot Dosim*, 2019, 183: 142-6.
- [10] WANG J, YANG Z Y, GUO Y F, et al. Targeting different domains of gap junction protein to control malignant glioma [J]. *Neuro Oncol*, 2018, 20: 885-96.
- [11] TACHEAU C, LABOUREAU J, MAUVIEL A, et al. TNF- $\alpha$  represses connexin 43 expression in hacat keratinocytes via activation of JNK signaling [J]. *J Cell Physiol*, 2008, 216(2): 438-44.
- [12] ZHAO Y B, YU L, XU S, et al. Down-regulation of connexin 43 gap junction by serum deprivation in human endothelial cells was improved by epigallocatechin gallate via ERK MAP kinase pathway [J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2011, 404(1): 217-22.
- [13] FROHLICH E, SCHLAGENHAUFF B, MOHRLE M, et al. Activity, expression, and transcription rate of the cathepsins B, D, H, and L in cutaneous malignant melanoma [J]. *Cancer*, 2001, 91(5): 972-82.
- [14] ANDL C D, MCCOWAN K M, ALLISON G L, et al. Cathepsin B is the driving force of esophageal cell invasion in a fibroblast-dependent manner [J]. *Neoplasia*, 2010, 12(6): 485-98.
- [15] PETRA W, KYRIAKOS O, IDA E, et al. UV radiation promotes melanoma dissemination mediated by the sequential reaction axis of cathepsins-TGF-beta1-FAP-alpha [J]. *Cancer*, 2017, 117(4): 535-44.
- [16] YAN B Z, CHEN L Y, KANG L, et al. Hepatoprotective effects of cathepsin B inhibitor on acute hepatic failure induced by lipopolysaccharide/D-galactosamine in mice [J]. *Hepatob Pancreat Dis*, 2013, 12(1): 80-6.
- [17] GUICCIARDI M E, DEUSSING J, MIYOSHI H, et al. Cathepsin B contributes to TNF-alpha-mediated hepatocyte apoptosis by promoting mitochondrial release of cytochrome c [J]. *J Clin Invest*, 2000, 106(9): 1127-37.
- [18] PENG Y, ZHANG M, ZHENG L J, et al. Cysteine protease cathepsin B mediates radiation-induced bystander effects [J]. *Nature*, 2017, 547(7664): 458-62.
- [19] TOWATARI T, NIKAWA T, MURATA M, et al. Novel epoxy-succinyl peptides. A selective inhibitor of cathepsin B, *in vivo* [J]. *FEBS Lett*, 1991, doi: 10.1016/0014-5793(91)80319-x.
- [20] LOWRY J R, KLEGERIS A. Emerging roles of microglial cathepsins in neurodegenerative disease [J]. *Brain Res Bull*, 2018, 139(5): 144-56.
- [21] SCHUSTER N, KRIEGLSTEIN R. Mechanisms of TGF- $\beta$  mediated apoptosis. [J]. *Cell Tissue Res*, 2002, 307(1): 1-14.
- [22] 崔大超, 李强, 吴庆丰, 等. C离子辐照引起细胞分泌旁效应信号因子浓度随时间的变化[J]. *原子核物理评论(CUI D C, LI Q, WU Q F, et al. C-ion irradiation induces a change in the concentration of paracrine effect signaling factors in cells over time [J]. Nucl Phys Rev)*, 2012, 29(2): 189-95.
- [23] HU W T, PEI W W, ZHU L, et al. Microarray profiling of TGF- $\beta$ 1 induced long Non-Coding RNA expression patterns in human lung bronchial epithelial BEAS-2B cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50(6): 2071-85.
- [24] MAHER T M. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Drug Today*, 2010, 46(7): 473-82.
- [25] GRATTEINDICK K J, NAKASHIMA J M, FENG L, et al. Effects of three anti-TNF-alpha drugs: etanercept, infliximab and pirfenidone on release of TNF-alpha in medium and TNF-alpha associated with the cell *in vitro* [J]. *Int Immunopharmacol*, 2008, 8(5): 679-87.
- [26] SHEEN Y Y, KIM M J, PARK S A, et al. Targeting the transforming growth factor- $\beta$  signaling in cancer therapy [J]. *Biomol Ther*, 2013, 21(5): 323-31.
- [27] KOVACS R J, MALDONADO G, AZARO A, et al. Cardiac safety of TGF- $\beta$  receptor I kinase inhibitor LY2157299 monohydrate in cancer patients in a First-in-Human dose study [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2015, doi: 10.1007/s12012-014-9297-4.
- [28] FUJIWARA Y, NOKIHARA H, YAMADA Y, et al. Phase 1 study of galunisertib, a TGF-beta receptor I kinase inhibitor, in Japanese patients with advanced solid tumors [J]. *Cancer Chemother Pharm*, 2015, 76(6): 1143-52.

- [29] 田同德, 杨峰, 唐静雯, 等. 清热活血散结复方对放射性肺炎及肺纤维化血清细胞因子IL-6, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ -1水平的影响[J]. 中国实验方剂学杂志(TIAN T D, YANG F, TANG J W, et al. Effect of Qingre Huoxue Sanjie compound on the levels of IL-6, TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$ 1 in serum of patients with radiation pneumonia and pulmonary fibrosis [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2014, 20(5): 127-30.
- [30] DONG C, HE M Y, TU W Z, et al. The differential role of human macrophage in triggering secondary bystander effects after either gamma-ray or carbon beam irradiation [J]. Cancer Lett, 2015, 363(1): 92-100.
- [31] SINGH U, KUMAR A, SINHA R, et al. Calreticulin transacylase catalyzed modification of the TNF-alpha mediated pathway in the human peripheral blood mononuclear cells by polyphenolic acetates [J]. Chem Biol Interact, 2010, 185(3): 263-70.
- [32] PEREIRA R, LAGO P, FARIA R, et al. Safety of anti-TNF therapies in immune-mediated inflammatory diseases: focus on infections and malignancy [J]. Drug Develop Res, 2015, 76: 419-27.
- [33] TUBIN S, VALERIANI M, SALERNO G, et al. Manipulation of radiation-induced bystander effect in prostate adenocarcinoma by dose and tumor differentiation grade: *in vitro* study [J]. Int J Radiat Oncol, 2015, 91(2): 166-71.
- [34] SCHELLER J, CHALARIS A, SCHMIDT A D, et al. The pro-and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6 [J]. Biochim Biophys Acta, 2011, 1813(5): 878-88.
- [35] LANGEVITZ P, LIDAR M, ROSNER I, et al. A study of the efficacy and safety of subcutaneous injections of tocilizumab in adults with rheumatoid arthritis [J]. Isr Med Assoc J, 2020, 9(22): 491-7.
- [36] BIELAK M, HUSMANN E, WEYANDT N, et al. IL-6 blockade in systemic juvenile idiopathic arthritis-achievement of inactive disease and remission (data from the German AID-registry) [J]. Pediatr Rheumatol, 2018, 16(1): 22.
- [37] NISHIMOTO N, HASHIMOTO J, MIYASAKA N, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab [J]. Ann Rheum Dis, 2007, 66(9): 1162.
- [38] LEE J, HORUK R, RICE G C, et al. Characterization of two high affinity human interleukin-8 receptors [J]. J Biol Chem, 1992, 267(23): 16283-7.
- [39] FU J M, WANG J, WANG X D, et al. Signaling factors and pathways of  $\alpha$ -particle irradiation induced bilateral bystander responses between Beas-2B and U937 cells [J]. Mutat Res, 2016, doi: 10.1016/j.mrfmmm.2016.04.004.
- [40] DU M, QIU Q, GRUSLIN A, et al. SB225002 promotes mitotic catastrophe in chemo-sensitive and -resistant ovarian cancer cells independent of p53 status *in vitro* [J]. PLoS One, 2013, 8: e54572.
- [41] RYU J K, CHO T, CHOI H B, et al. Pharmacological antagonism of interleukin-8 receptor CXCR2 inhibits inflammatory reactivity and is neuroprotective in an animal model of Alzheimer's disease [J]. J Neuroinflammation, 2015, doi: 10.1186/s12974-015-0339-z.
- [42] GINESTIER C, LIU S L, DIEBEL M E, et al. CXCR1 blockade selectively targets human breast cancer stem cells *in vitro* and *in vivo* [J]. J Clin Invest, 2010, doi: 10.1172/JCI39397.
- [43] GARAU A, BERTINI R, COLOTTA F, et al. Neuroprotection with the CXCL8 inhibitor repertaxin in transient brain ischemia [J]. Cytokine, 2005, 30(3): 125-31.
- [44] CASILLI F, BIANCHINI A, GLOAGUEN I, et al. Inhibition of interleukin-8 (CXCL8/IL-8) responses by repertaxin, a new inhibitor of the chemokine receptors CXCR1 and CXCR2 [J]. Biochem Pharmacol, 2005, 69(3): 385-94.
- [45] CITRO A, CANTARELLI E, MAFFI P, et al. CXCR1/2 inhibition enhances pancreatic islet survival after transplantation [J]. J Clin Invest, 2012, 122(10): 3647-51.
- [46] NAIR P, GAGA M, ZERVAS E, et al. Safety and efficacy of a CXCR2 antagonist in patients with severe asthma and sputum neutrophils: a randomized, placebo-controlled clinical trial [J]. Clin Exp Allergy, 2012, 42(7): 1097-103.
- [47] NICHOLLS D J, WILEY K, DAINTY I, et al. Pharmacological characterization of AZD5069, a slowly reversible CXC chemokine receptor 2 antagonist [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2015, 353(2): 340-50.
- [48] DE S A, PAVORD I, ELBORN J S, et al. A randomised, placebo-controlled study of the CXCR2 antagonist AZD5069 in bronchiectasis [J]. Eur Respir J, 2015, 46(4): 1021-32.
- [49] SHAO C L, FURUSAWA Y, KOBAYASHI Y, et al. Bystander effect induced by counted high-LET particles in confluent human fibroblasts: a mechanistic study [J]. FASEB J, 2003, 17(11): 1422-7.
- [50] LEHNERT B E, GOODWIN E H, DESHPANDE A. Extracellular factor(s) following exposure to alpha particles can cause sister chromatid exchanges in normal human cells [J]. Clin Cancer Res, 1997, 57(11): 2164-71.
- [51] SCHAU D, KACHIKWU E L, MCBRIDE WILLIAM H. Cytokines in radiobiological responses: a review [J]. Radiat Res, 2012, 178(6): 505-23.
- [52] DROGE W. Free radicals in the physiological control of cell function [J]. Physiol Rev, 2002, 82(1): 47-95.
- [53] HE M Y, DONG C, KONISHI T, et al. Differential effects of p53 on bystander phenotypes induced by gamma ray and high LET heavy ion radiation [J]. Life Sci Space Res, 2014, 1: 53-9.
- [54] FARDID R, NAJAFI M, SALAJEGHEH A, et al. Radiation-induced non-targeted effect *in vivo*: evaluation of cyclooxygenase-2 and endothelin-1 gene expression in rat heart tissues [J]. J Cancer Res Ther, 2017, 13(1): 51-5.
- [55] ALDERTON W K, COOPER C E, KNOWLES R G. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition [J]. Biochem J, 2001, doi: 10.1042/0264-6021:3570593.
- [56] SCHRODER H. No nitric oxide for HO-1 from sodium nitroprusside [J]. Mol Pharmacol, 2006, doi: 10.1124/mol.106.023416.
- [57] HE M, YE S, REN R, et al. Cytochrome-c mediated a bystander response dependent on inducible nitric oxide synthase in irradiated hepatoma cells [J]. Brit J Cancer, 2012, 106(5): 889-95.
- [58] PEREL P, ROBERTS I, SENA E, et al. Comparison of treatment effects between animal experiments and clinical trials: systematic review [J]. Balk Med J, 2007, 334(7586): 197-200.
- [59] OBERLY L W. Mechanism of the tumor suppressive effect of MnSOD overexpression [J]. Biomed Pharmacother, 2005, 59(4): 143-8.
- [60] RIBEIRO M O, ANTUNES E, DE N G, et al. Chronic inhibition



- of nitric oxide synthesis. A new model of arterial hypertension [J]. *Hypertension*, 1992, 20(3): 298-303.
- [61] THORNALLEY P J. Use of aminoguanidine (Pimagedine) to prevent the formation of advanced glycation endproducts [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2003, 419(1): 31-40.
- [62] ALDERTON W K, ANGELL A D R, CRAIG C, et al. GW274150 and GW273629 are potent and highly selective inhibitors of inducible nitric oxide synthase *in vitro* and *in vivo* [J]. *Brit J Pharmacol*, 2005, doi: 10.1038/sj.bjp.0706168.
- [63] HEI T K, ZHOU H N, IVANOV V N, et al. Mechanism of radiation-induced bystander effects: a unifying model [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2008, 60(8): 943-50.
- [64] DONG C, HE M Y, REN R P, et al. Role of the MAPK pathway in the observed bystander effect in lymphocytes co-cultured with macrophages irradiated with  $\gamma$ -rays or carbon ions [J]. *Life Sci*, 2015, doi: 10.1016/j.lfs.2015.02.017.
- [65] HAURA E B, RICART A D, LARSON T G, et al. A phase II study of PD-0325901, an oral MEK inhibitor, in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(8): 2450-7.
- [66] MC C, STEELMAN L S, ABRAMS S L, et al. Emerging MEK inhibitors [J]. *Expert Opin Emerg Dr*, 2010, 15(2): 203-23.
- [67] RICHARD D C, GARY K S, HELEN M, et al. Study design and rationale for a randomised, placebo-controlled, double-blind study to assess the efficacy of selumetinib (AZD6244; ARRY-142886) in combination with dacarbazine in patients with metastatic uveal melanoma (SUMIT) [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15(1): 467.
- [68] RIBAS A, GONZALEZ R, PAVLICK A, et al. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAF(V600)-mutated melanoma: a phase 1b study [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(9): 954-65.
- [69] DE L P P, MUZ B, JIN A, et al. MEK inhibitor, TAK-733 reduces proliferation, affects cell cycle and apoptosis, and synergizes with other targeted therapies in multiple myeloma [J]. *Blood Cancer J*, 2016, 6(2): e399.
- [70] SHIN M H, KIM J, LIM S A, et al. Current insights into combination therapies with MAPK inhibitors and immune checkpoint blockade [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7): 2531.
- [71] ZHANG H, LIU X X, ZHOU S S, et al. Keap1SP600125 suppresses expression and results in NRF2-mediated prevention of diabetic nephropathy [J]. *J Mol Endocrinol*, 2018, doi: 10.1530/JME-17-0260.
- [72] OKADA M, TAKEDA H, SAKAKI H, et al. Repositioning CEP-1347, a chemical agent originally developed for the treatment of Parkinson's disease, as an anti-cancer stem cell drug [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(55): 94872-82.
- [73] EPPERLY M W, WEGNER R, KANAI A J, et al. Effects of MnSOD-plasmid liposome gene therapy on antioxidant levels in irradiated murine oral cavity orthotopic tumors [J]. *Radiat Res*, 2007, 167(3): 289-97.
- [74] SUN G G, HU W N, WANG Y D, et al. Bidirectional regulation of manganese superoxide dismutase (MnSOD) on the radiosensitivity of esophageal cancer cells [J]. *Asian Pac J Cancer P*, 2012, 13(7): 3015-23.
- [75] SAVOYE C, SWENBERG C, HUGOT S, et al. Thiol WR-1065 and disulphide WR-33278, two metabolites of the drug Ethiol (WR-2721), protect DNA against fast neutroninduced strand breakage [J]. *Int J Radiat Oncol*, 1997, 71(2): 193-202.
- [76] ZHANG L Y, YONG W X, WANG L, et al. Astragalus polysaccharide eases G1 phase-correlative bystander effects through mediation of TGF-R/MAPK/ROS signal pathway after carbon ion irradiation in BMSCs [J]. *Am J Chinese Med*, 2019, 47(3): 595-612.
- [77] AMAGASE H, SUN B, BOREK C. Lycium barbarum juice improves *in vivo* antioxidant biomarkers in serum of healthy adults [J]. *Nutr Res Rev*, 2009, 29(1): 19-25.
- [78] 张朝宁, 李金田, 刘永琦, 等. 归芪益元膏对重离子辐射旁效应损伤大鼠Bax、Bcl-2及外周血象的影响[J]. *中华中医药杂志* (ZHANG C N, LI J T, LIU Y Q, et al. Effect of guiqi yiyuan ointment on Bax, Bcl-2 and peripheral blood in rats with injury induced by heavy ion radiation [J]. *Chin J TCM P*), 2018(1): 333-6.
- [79] 丁香, 王丽帆, 刘志强, 等. 当归补血汤干预NRF2-Notch信号调控辐射旁效应“毒损髓络”的机制研究[J]. *时珍国医国药* (DING X, WANG L F, LLIU Z Q, et al. The mechanism of danggui buxue decoction on NRF2-Notch signaling regulating “toxic damage to medulla” [J]. *Lishizhen Med Materia Med Res*), 2018, 29(5): 1042-5.
- [80] SJOSTEDT S, BEZAK E. Non-targeted effects of ionising radiation and radiotherapy [J]. *Australas Phys Eng S*, 2010, 33(3): 219-31.