

## 伽马射线辐照对小鼠认知功能及神经元的影响

乃爱桃<sup>1</sup> 王贞<sup>2</sup> 唐丽云<sup>1</sup> 万炜<sup>2</sup> 刘政海<sup>2</sup> 徐杨<sup>3</sup> 艾小红<sup>1</sup> 何淑雅<sup>4</sup> 曹文字<sup>2</sup>

<sup>1</sup> (南华大学附属第一医院肿瘤放疗科 衡阳 421001)

<sup>2</sup> (南华大学医学院应用解剖与生殖医学研究所 衡阳 421001)

<sup>3</sup> (南华大学医学院生理教研室 衡阳 421001)

<sup>4</sup> (南华大学公共卫生学院放射医学教研室 衡阳 421001)

**摘要** 57只2月龄雌性昆明小鼠分别接受不同剂量<sup>137</sup>Cs γ射线(0、4、6、8、10 Gy)单次全身照射,观察小鼠生存率及体重变化情况,35 d后进行旷场实验、新旧位置识别实验行为学检测,并采用Western blot方法检测小鼠海马区神经元标记物NeuN的表达。结果表明:4 Gy剂量组小鼠生存率100%,且一般健康状况较好,而给予8 Gy及10 Gy吸收剂量时,小鼠死亡率明显增加;与对照组相比,4 Gy及6 Gy剂量组小鼠在新旧位置识别实验中,对新位置的时间辨别指数百分比均明显降低(36.04% ± 4.39% vs. 11.45% ± 6.34% vs. -1.40% ± 9.27%,  $p < 0.05$ );海马区NeuN蛋白表达均明显下调(1.000 ± 0.045 vs. 0.795 ± 0.052 vs. 0.332 ± 0.024,  $p < 0.05$ ),且6 Gy剂量组下调趋势更加明显。研究表明,在一定剂量范围内(6 Gy及以下吸收剂量),<sup>137</sup>Cs γ射线全身照射诱导小鼠认知功能障碍及神经元损害随着吸收剂量的增加而越发明显。

**关键词** 电离辐射, γ射线, 认知功能, 神经元

**中图分类号** R818.74

**DOI:** 10.11889/j.1000-3436.2018.rj.36.050202

## Effects of gamma-ray irradiation on cognitive function and neuronal death in mice

NAI Aitao<sup>1</sup> WANG Zhen<sup>2</sup> TANG Liyun<sup>1</sup> WAN Wei<sup>2</sup> LIU Zhenghai<sup>2</sup> XU Yang<sup>3</sup>  
AI Xiaohong<sup>1</sup> HE Shuya<sup>4</sup> CAO Wenyu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>(Department of Radiation Oncology, The First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang 421001, China)

<sup>2</sup>(Clinical Anatomy & Reproductive Medicine Application Institute, Medical College, University of South China, Hengyang 421001, China)

<sup>3</sup>(Department of Physiology, Medical College, University of South China, Hengyang 421001, China)

<sup>4</sup>(Department of Radiation Medicine, School of Public Health, University of South China, Hengyang 421001, China)

基金资助: 湖南省自然科学基金项目(2018JJ3460、2018JJ4034)、湖南省教育厅项目(14A125、17B230)、南华大学博士科研启动基金(2015XQD27、2015XQD28)、2018年湖南省研究生科研创新项目资助

第一作者: 乃爱桃, 男, 1992年7月出生, 2015年毕业于南华大学, 现为南华大学附属第一医院肿瘤放射治疗学专业硕士研究生, E-mail: 499108712@qq.com

通信作者: 何淑雅, 博士, 教授, E-mail: heshuya8502@163.com; 曹文字, 博士, 讲师, E-mail: marksman0@163.com

收稿日期: 初稿 2018-05-24; 修回 2018-07-11

Supported by the Natural Science Foundation of Hunan Province, China (2018JJ3460, 2018JJ4034), the Foundation of Education Department of Hunan Province, China (14A125, 17B230), the Start-up Funds for Doctors in the University of South China (2015XQD27, 2015XQD28), and the Scientific Research Innovation Project for Postgraduate student of Hunan Province in 2018

First author: NAI Aitao (male) was born in July 1992, and graduated from University of South China in 2015. Now he is a master candidate in the Department of Radiation Oncology, The First Affiliated Hospital of University of South China. E-mail: 499108712@qq.com

Corresponding author: Ph.D. HE Shuya, professor, E-mail: heshuya8502@163.com; Ph.D. CAO Wenyu, lecturer, E-mail: marksman0@163.com

Received 24 May 2018; accepted 11 July 2018

**ABSTRACT** Fifty-seven female Kunming mice aged 2 months received full-body irradiation once with  $^{137}\text{Cs}$   $\gamma$ -rays at doses of 0, 4, 6, 8, and 10 Gy. The survival rate and body weight were then observed for 35 d. The animals' behaviors were analyzed using open-field and novelty location tests 35 d post irradiation. The expression of the neuronal marker NeuN in hippocampus was determined using western blot. The results showed that the mice in the 4 Gy group exhibited a higher survival rate and superior general status than did those in the other groups. Compared with the control group, the mice in the 4 and 6 Gy groups had a lower discrimination index in the novelty location test ( $36.04\% \pm 4.39\%$  vs.  $11.45\% \pm 6.34\%$  vs.  $-1.40\% \pm 9.27\%$ , respectively,  $p < 0.05$ ), and had a remarkably lower level of NeuN expression in hippocampus ( $1.000 \pm 0.045$  vs.  $0.795 \pm 0.052$  vs.  $0.332 \pm 0.024$ , respectively,  $p < 0.05$ ). Meanwhile, the mice in the 6 Gy group exhibited more serious cognitive dysfunction and neuronal death than did those in the 4 Gy group. The mice in the 8 and 10 Gy groups showed a higher death rate than those in the 4 and 6 Gy groups. However, no significant difference in survival rate was found between the mice in the 4 and 6 Gy groups. Our results suggest that  $^{137}\text{Cs}$   $\gamma$ -ray irradiation can induce cognitive dysfunction and neuronal death in a dose-dependent manner at a dose of  $< 6$  Gy.

**KEYWORDS** Ionizing radiation,  $\gamma$ -rays, Cognitive function, Neuron

**CLC** R818.74

随着核能的广泛利用,人们接触各种射线的机会日益增多,辐射对环境和健康的影响成为全世界专家学者的研究热点。目前,可能受到全身照射的人群主要包括:骨髓移植前进行全身放疗预处理的白血病或难治性淋巴瘤患者<sup>[1]</sup>、放射源泄漏事故的波及人员、从事放射或核能相关职业的职工或科研人员、受到宇宙射线照射的空勤人员、天然放射性高本底地区居民等。据文献报道,宇宙辐射、职业受照等全身照射对大多数人来说,虽不会构成致命威胁,但仍可引起认知功能损害<sup>[2-3]</sup>。Lowe 等<sup>[4]</sup>的研究表明,单次 0.1 Gy 剂量全身照射 4 h,可导致多种与认知相关的基因表达发生改变;孙悦等<sup>[5]</sup>的研究同样表明,单次 0.1 Gy 剂量照射可诱导 1 月龄大鼠出现认知功能障碍。因此,研究全身电离辐射引起的认知功能损害具有重大社会意义。以往的辐射诱导认知功能障碍模型多采用头颅照射,不能较好地模拟全身电离辐射诱导认知功能障碍的特点。本研究通过不同吸收剂量  $^{137}\text{Cs}$   $\gamma$ 射线全身照射小鼠,观察不同剂量辐射对小鼠健康状况、认知功能及神经元的影响,为构建全身辐射诱导认知功能障碍模型提供理论与实验依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 仪器与试剂

$^{137}\text{Cs}$  HXFS-IA 型生物辐照仪(中国核动力原设备制造厂);旷场(上海永州实验设备有限公司)。

鼠抗 NeuN 单克隆抗体(美国 Abcam 公司);鼠抗  $\beta$ -Tublin 单克隆抗体(武汉三鹰公司);辣根过氧化物酶标记羊抗鼠 IgG(北京康为世纪公司);BCA 蛋白浓度测定试剂盒、ECL 发光液(北京康为世纪公司)。

### 1.2 动物分组及照射

清洁健康雌性 2 月龄昆明小鼠 57 只,体重( $33 \pm 5$ ) g,购于湖南斯莱克景达实验动物有限公司(合格证号:SYXK(湘)2015-0001),适应性饲养 1 周后将小鼠随机分为对照组( $n=10$ )、4 Gy 剂量组( $n=15$ )、6 Gy 剂量组( $n=10$ )、8 Gy 剂量组( $n=8$ )、10 Gy 剂量组( $n=14$ )。各剂量组分别给予不同吸收剂量  $^{137}\text{Cs}$   $\gamma$ 射线单次全身照射,剂量率 1.118 Gy/min,照射方法参照文献[6]。对照组在相同的环境下,不予照射。

### 1.3 照射后小鼠一般情况

照射后观察各组小鼠 35 d 的生存率、皮肤毛发等一般情况,并在照射后的第 1、7、14、21、28、35 天分别测量并记录各组剩余小鼠体重。

### 1.4 旷场实验

采用旷场装置( $40 \text{ cm} \times 40 \text{ cm} \times 40 \text{ cm}$ )进行实验。该装置底面等分为 25 个格子,将小鼠依次放入装置中,让其自由活动 5 min,相机记录小鼠 5 min 内在箱子中的总穿越格子数和中央区活动时间,以评估小鼠的活动度及情绪状态。

### 1.5 新旧位置识别实验

实验方法参照文献[7]，采用旷场装置进行。预实验阶段时，将材质、形状及颜色完全相同的物体 A 和 B 分别放在旷场对称位置处，将小鼠放入旷场平台中央进行物体识别训练，每只小鼠计数 5 min 后取出，间隔 1 h 后进行实验期检测，将物体 A 位置保持不动，物体 B 由 A 的对称位置移动到 A 的平行位置，相机记录小鼠 5 min 内对新位置物体 B 的探索时间(N)以及旧位置物体 A 的探索时间(F)，测试物体及旷场用 70%的乙醇擦拭，以去除小鼠残留气味。测试中的新位置时间辨别指数百分比(Discrimination index,  $I_{Dis}$ , %)由公式(1)计算。

$$I_{Dis} = (N - F) / (N + F) \times 100\% \quad (1)$$

该指数越高表明小鼠记忆能力越好。

### 1.6 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测

检测参照课题组之前的方法[8]。行为学检测结束后解剖小鼠取海马组织，提取组织样本总蛋白，按 BCA 蛋白定量试剂盒说明书进行蛋白定量。取 20  $\mu\text{g}$  蛋白，以  $\beta$ -Tublin 作为内参，蛋白样品先经 10%聚丙烯酰胺凝胶电泳分离，再电转移至硝酸纤维素膜上，10%的脱脂奶粉(含吐温-20 的磷酸盐缓冲液(PBST)溶解)室温封闭 2 h，然后分别用一抗鼠抗 NeuN (1: 1 000)和鼠抗  $\beta$ -Tublin (1: 2 000)室温孵育 2 h，4  $^{\circ}\text{C}$  孵育过夜，次日 PBST 溶液(2 000 ml 磷酸盐缓冲液(PBS)+1 mL 0.2% Tween 20)洗膜 15 min $\times$ 3 次，加入二抗辣根过氧化物酶标记羊抗鼠 IgG (1: 1 000)室温孵育 2 h，PBST 溶液洗膜 15 min $\times$ 3 次后加入 ECL 发光液，凝胶图像分析系统显影。

### 1.7 统计分析

实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示。采用 GraphPad Prism 6.0 软件对数据进行统计分析并绘图。生存率比较采用 Log-rank 检验，多组间比较采用单因素方差分析，组间多重比较采用 Tukey 检验。 $p < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 $\gamma$ 射线辐照对小鼠存活率的影响

观察并记录各组小鼠照射后 35 d 内的存活情况，采用 GraphPad Prism 6.0 软件计算各组小鼠生存率并作图，小鼠生存曲线比较采用 Log-rank

(Mantel-Cox)检验，结果见图 1。由图 1 可知，10 Gy 剂量组照射后 14 d 内小鼠全部死亡，35 d 小鼠存活率为 0%，平均生存天数 10.8 d，与对照组相比，差异具有统计学意义( $p < 0.01$ )；8 Gy 剂量组照射后 35 d 小鼠存活率仅为 25%，相比于对照组差异具有统计学意义( $p < 0.01$ )；6 Gy 剂量组仅在照射后第一天死亡 1 只小鼠，虽存活率略低于对照组，但差异无统计学意义( $p > 0.05$ )；而 4 Gy 剂量组与对照组小鼠存活率均为 100%。

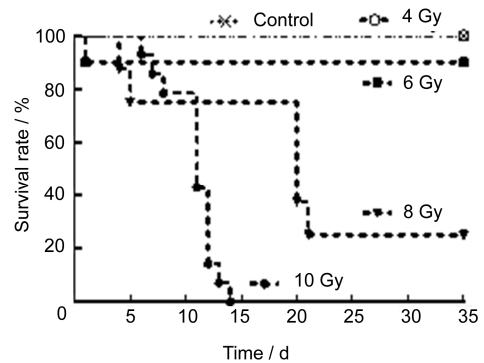


图 1  $\gamma$ 射线辐照后各组小鼠 35 d 内的存活率  
Fig.1 Survival rates in mice within 35 d after  $\gamma$ -ray irradiation

### 2.2 $\gamma$ 射线辐照对小鼠一般情况及体重的影响

给予不同剂量 $\gamma$ 射线照射后，35 d 内各组小鼠无脱毛、皮肤水肿等情况发生。10 Gy 剂量组照射后小鼠体重直线下降，与对照组相比差异有统计学意义( $p < 0.01$ )，且部分小鼠存在头部左偏、粘液便、血便、泪腺分泌增多等现象；8 Gy 剂量组小鼠在照射后第 2~3 周体重明显下降，相比于对照组差异有统计学意义( $p < 0.05$ )，部分小鼠同样存在粘液便、泪腺分泌增多等症状，但无血便现象发生；而对照组、4 Gy 剂量组和 6 Gy 剂量组照射后 35 d 内小鼠体重无明显差异( $p > 0.05$ )。如图 2 所示。

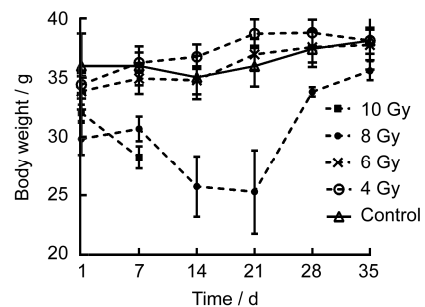


图 2  $\gamma$ 射线辐照后各组小鼠体重的变化曲线  
Fig.2 Change curves for body weight in mice after  $\gamma$ -ray irradiation

### 2.3 旷场实验检测小鼠的活动度及情绪状态

照射后 35 d, 经旷场实验检测小鼠的活动度及情绪状态。10 Gy 剂量组照射后 2 周内小鼠全部死亡, 8 Gy 剂量组照射后 5 周, 小鼠仅存活 2 只, 故此两组未进行后续认知行为学检测及 Western blot

检测。实验结果表明, 对照组、4 Gy 剂量组和 6 Gy 剂量组小鼠均能自由活动。与对照组相比, 4 Gy 及 6 Gy 剂量组小鼠总穿越格子数和中央区活动时间差异均无统计学意义( $p>0.05$ ), 提示电离辐射不影响实验小鼠的活动度及情绪状态。见表 1。

表 1 旷场实验中各组小鼠的总穿越格子数和中央区活动时间  
Table 1 Number spent in total area and time spent in inner area for mice in open field test ( $\bar{x} \pm s$ )

组别 Groups	小鼠数量 Mouse number	总格子数 Number spent in total area	中央区活动时间 Time spent in inner area / s
对照组 Control group	10	189.3±18.8	77.38±5.89
4 Gy 组 4 Gy group	15	168.4±11.4	82.85±4.52
6 Gy 组 6 Gy group	9	179.8±17.7	86.40±4.47

### 2.4 新旧位置识别实验检测小鼠认知功能

从表 2 可知, 与对照组相比, 4 Gy 与 6 Gy 剂量组小鼠对新位置的时间辨别指数百分比均明显降

低, 差异有统计学意义( $p<0.05$ ), 提示 4 Gy 或 6 Gy 吸收剂量可以诱导小鼠出现认知功能障碍, 且 6 Gy 吸收剂量组认知功能损害趋势更加明显。

表 2  $\gamma$  射线照射对小鼠认知功能的影响  
Table 2 Changes of cognitive function in mice after  $\gamma$ -ray irradiation

组别 Groups	小鼠数量 Mouse number	辨别指数百分比 Discrimination index / %
对照组 Control group	10	36.04±4.39
4 Gy 组 4 Gy group	15	11.45±6.34*
6 Gy 组 6 Gy group	9	-1.40±9.27#

注: 与对照组相比, \* $p<0.05$ , # $p<0.01$ 。  
Note: compared with control group, \* $p<0.05$ , # $p<0.01$ .

### 2.5 Western blot 检测 $\gamma$ 射线辐照对小鼠海马区 NeuN 蛋白表达的影响

从图 3 和图 4 可知, 与对照组相比, 4 Gy 与 6 Gy 剂量组小鼠在辐照后神经元特异性标记物 NeuN 蛋白的表达均明显下调( $1.000 \pm 0.045$  vs.  $0.795 \pm 0.052$  vs.  $0.332 \pm 0.024$ ), 差异有统计学意义( $p<0.01$ ), 且 6 Gy 剂量组 NeuN 蛋白下调趋势更加明显, 表明电离辐射可诱导小鼠海马区神经元损害, 且随着吸收剂量的增加, 神经元损害程度也明显增加, 这一结果与新旧位置识别实验行为学结果一致。

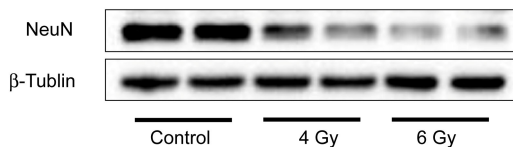


图 3  $\gamma$  射线辐照后小鼠海马区的 NeuN 蛋白表达  
Fig.3 Expression of NeuN protein in the hippocampus of mice after  $\gamma$ -ray irradiation

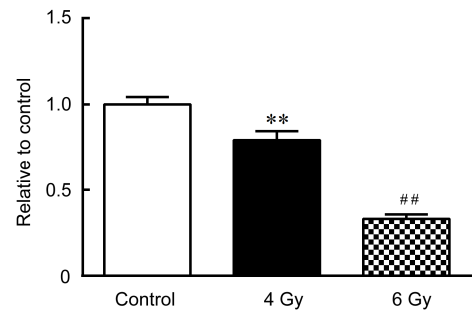


图 4  $\gamma$  射线辐照后小鼠海马区 NeuN 蛋白的相对表达量与对照组相比, \*\* $p<0.01$ ; 与 4 Gy 组相比, ## $p<0.01$   
Fig.4 Protein quantification of NeuN protein in hippocampus of mouse after  $\gamma$ -ray irradiation compared with control group, \*\* $p<0.01$ ; compared with 4 Gy group, ## $p<0.01$

## 3 讨论

电离辐射可导致机体造血系统、生殖系统、免疫系统、消化系统、神经系统等的损伤<sup>[9-10]</sup>, Dietrich 等<sup>[11]</sup>的研究表明, 电离辐射诱导中枢神经系统损伤后, 骨髓造血祖细胞可促进受损神经系统的再生修

复，提示我们探讨放射性损伤时有必要具有整体观念，从而避免过于偏重某个器官的损伤而忽略其他器官或组织对全身的系统性影响。据此，本研究通过用不同剂量<sup>137</sup>Cs γ射线对小鼠全身照射，探讨不同剂量全身照射对小鼠一般状况、认知功能及神经元的损伤效应，为建立全身照射诱导认知障碍模型提供参考依据。

胃肠道对电离辐射十分敏感，当出现放射性胃肠道损伤时，其临床表现主要为粘液便、血便、里急后重、腹泻腹痛等<sup>[12]</sup>。本实验结果也表明，小鼠接受 10 Gy 吸收剂量照射后胃肠道受到损伤，致使部分小鼠出现血便、粘液便等现象，体重直线下降，2 周内小鼠全部死亡。而 8 Gy 剂量组小鼠照射后 35 d 仅存活 25%，这与牟感恩等<sup>[13]</sup>的研究结果（全身照射至 7.5 Gy 剂量后小鼠 30 d 存活率为 41.6%）相似，其中部分死亡小鼠同样出现粘液便，但并未见到小鼠出现血便症状。对于 8 Gy 剂量组小鼠照射后在第 2~3 周体重明显下降，其原因可能也与照射导致胃肠道损伤，影响小鼠进食消化吸收等有关。在 6 Gy 剂量组中，小鼠仅在照射后第 1 天死亡一只，尚不能明确其具体死亡原因，我们猜测可能是小鼠对中等剂量照射所致损伤的个体差异性所导致。

实验动物的活动度及情绪状态可能对动物的行为学结果产生影响，故本研究采用旷场实验来评估小鼠的活动度及焦虑行为。小鼠在旷场装置中的总穿越格子数可以反映小鼠的活动度，而在中央区活动时间越长则代表小鼠的焦虑性越低<sup>[14]</sup>。实验结果表明，各组小鼠的总穿越格子数以及中央区活动时间无明显差异，提示电离辐射不影响实验小鼠的活动度及情绪状态。这与 Madsen 等<sup>[15]</sup>的研究结果相一致。

新旧位置识别实验是评价小鼠海马依赖性记忆能力的常用方法<sup>[16]</sup>。该方法的实验原理即正常小鼠对新鲜事物表现出更强的好奇心，若小鼠记忆能力良好，对新位置的探索时间辨别指数百分比将显著多于旧位置。本实验中，4 Gy 或 6 Gy 剂量组小鼠探索新位置的时间辨别指数百分比均较对照组显著降低，且 6 Gy 剂量组下降趋势更加明显，表明照射至剂量 4 Gy 或 6 Gy 可诱导小鼠认知功能损害，且认知功能损害程度与吸收剂量正相关。

动物脑组织接受照射至一定剂量后，可表现出脑组织的神经元死亡以及认知功能障碍<sup>[11]</sup>，但神经元损害与认知能力下降的关系报道较少。本实验结

果表明，4 Gy 及 6 Gy 吸收剂量可诱导小鼠出现海马区神经元损害，且随着吸收剂量增加神经元损害程度也明显增加，这一结果与新旧位置识别实验中电离辐射诱导认知功能损害趋势相一致，提示神经元损害程度与认知功能下降程度可能正相关。

本研究表明，全身<sup>137</sup>Cs γ射线照射至吸收剂量 4 Gy 或 6 Gy，可诱导小鼠出现认知功能障碍，小鼠一般健康状况良好，可用于探讨全身照射对认知功能损伤的实验研究。

## 参考文献

- 1 Li D, Kong P, Sun J, *et al.* Comparison of total-body irradiation before and after chemotherapy in pretreatment for hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2012, **27**(2): 119-123. DOI: 10.1089/cbr.2011.1041.
- 2 Encinas J M, Vazquez M E, Switzer R C, *et al.* Quiescent adult neural stem cells are exceptionally sensitive to cosmic radiation[J]. *Experimental Neurology*, 2008, **210**(1): 274-279. DOI: 10.1016/j.expneurol.2007.10.021.
- 3 孔雪源, 刘玉龙, 张冰洁, 等. 某市放射工作人员焦虑抑郁状况及影响因素分析[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2014, **34**(5): 367-370. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2014.05.013.  
KONG Xueyuan, LIU Yulong, ZHANG Bingjie, *et al.* Logistic analysis on influencing factors of radiation workers anxiety and depression in some city[J]. *Chinese Journal of Radiation Medicine and Protection*, 2014, **34**(5): 367-370. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2014.05.013.
- 4 Lowe X R, Bhattacharya S, Marchetti F, *et al.* Early brain response to low-dose radiation exposure involves molecular networks and pathways associated with cognitive functions, advanced aging and Alzheimer's disease[J]. *Radiation Research*, 2009, **171**(1): 53-65. DOI: 10.1667/RR1389.1.
- 5 孙锐, 张力元, 冀胜军, 等. 10 cGy 单次全脑照射引起大鼠认知功能损害的初步实验研究[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2012, **21**(5): 474-476. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2012.05.023.  
SUN Rui, ZHANG Liyuan, JI Shengjun, *et al.* An experimental study of 10 cGy whole brain radiation induced cognitive dysfunction[J]. *Chinese Journal of Radiation Oncology*, 2012, **21**(5): 474-476. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2012.05.023.
- 6 胡雅梦, 刘琅嬛, 刘宝婵, 等. 黄芪甲苷对肝细胞的辐

- 射防护作用[J]. 辐射研究与辐射工艺学报, 2015, **33**(6): 060202. DOI: 10.11889/j.1000-3436.2015.rj.33.060202.
- HU Yameng, LIU Langhuan, LIU Baochan, *et al.* Radioprotective effects of astragaloside IV on the liver cell[J]. Journal of Radiation Research and Radiation Processing, 2015, **33**(6): 060202. DOI: 10.11889/j.1000-3436.2015.rj.33.060202.
- 7 Rosa R D, Garcia A A, Braschi C, *et al.* Intranasal administration of nerve growth factor (NGF) rescues recognition memory deficits in AD11 anti-NGF transgenic mice[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2005, **102**(10): 3811-3816. DOI: 10.1073/PNAS.0500195102.
- 8 Cao W, Duan J, Wang X, *et al.* Early enriched environment induces an increased conversion of proBDNF to BDNF in the adult rat's hippocampus[J]. Behavioural Brain Research, 2014, **265**: 76-83. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.02.022.
- 9 林素兰, 丁楠, 危文俊, 等. GANRA 纳米药对淋巴瘤母细胞的辐射防护作用及辐射敏感 microRNA 的影响[J]. 辐射研究与辐射工艺学报, 2017, **35**(3): 030201. DOI: 10.118879/j.1000-3436.2017.rj.35.030201.
- LIN Sulan, DING Nan, WEI Wenjun, *et al.* Assessment of the protective effects of GANRA nanoparticles against X-ray radiation-induced cellular damage and microRNA alterations[J]. Journal of Radiation Research and Radiation Processing, 2017, **35**(3): 030201. DOI: 10.118879/j.1000-3436.2017.rj.35.030201.
- 10 Wei L, Leibowitz B J, Wang X, *et al.* Inhibition of CDK4/6 protects against radiation-induced intestinal injury in mice[J]. Journal of Clinical Investigation, 2016, **126**(11): 4076-4087. DOI: 10.1172/JCI88410.
- 11 Dietrich J, Baryawno N, Nayyar N, *et al.* Bone marrow drives central nervous system regeneration after radiation injury[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2018, **128**(1): 281-293. DOI: 10.1172/JCI90647.
- 12 夏欣欣, 李跃军, 周冬枝, 等. 二七方对急性放射性肠损伤大鼠肠道的保护作用及机制[J]. 广州中医药大学学报, 2017, **34**(4): 559-565. DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2017.04.021.
- XIA Xinxin, LI Yuejun, ZHOU Dongzhi, *et al.* Protective effect of *Erqi* Decoction on intestinal tract of acute radiation intestinal injury rats and its mechanism[J]. Journal of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, 2017, **34**(4): 559-565. DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2017.04.021.
- 13 牟感恩, 龙伟, 李园园, 等. N-乙酰基-S-烯丙基-L-半胱氨酸的合成及其抗辐射活性[J]. 辐射研究与辐射工艺学报, 2017, **35**(5): 050201. DOI: 10.11889/j.1000-3436.2017.rj.35.050201.
- MU Gan'en, LONG Wei, LI Yuanyuan, *et al.* Synthesis and anti-irradiation activities of N-acetyl-S-allyl-L-cysteine[J]. Journal of Radiation Research and Radiation Processing, 2017, **35**(5): 050201. DOI: 10.11889/j.1000-3436.2017.rj.35.050201.
- 14 Xu Y, Cao W, Zhou M, *et al.* Inactivation of BRD7 results in impaired cognitive behavior and reduced synaptic plasticity of the medial prefrontal cortex[J]. Behavioural Brain Research, 2015, **286**: 1-10. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.02.031.
- 15 Madsen T M, Kristjansen P E, Bolwig T G, *et al.* Arrested neuronal proliferation and impaired hippocampal function following fractionated brain irradiation in the adult rat[J]. Neuroscience, 2003, **119**(3): 635-642. DOI: 10.1016/S0306-4522(03)00199-4.
- 16 Christie L A, Acharya M M, Limoli C L. Quantifying cognitive decrements caused by cranial radiotherapy[J]. Journal of Visualized Experiments, 2011(56): e3108. DOI: 10.3791/3108.