



禁食对 ^{137}Cs γ 射线照射诱导小鼠肠道辐射损伤的代谢组学研究
路璐, 张俊伶, 李德冠, 樊赛军

引用本文:

路璐, 张俊伶, 李德冠, 等. 禁食对 ^{137}Cs γ 射线照射诱导小鼠肠道辐射损伤的代谢组学研究[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2021, 41(8): 564–570.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2021.08.002>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

吡咯烷二硫代氨基甲酸盐对急性辐射损伤小鼠的防护作用

The protective effect of pyrrolidine dithiocarbamate on acute radiation injury in mice

中华放射医学与防护杂志. 2015, 35(4): 257–260 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2015.04.005>

氮氧自由基化合物对 ^{60}Co γ 射线致BALB/c小鼠辐射损伤的防护作用

Radioprotective effects of nitroxide compound $\text{NHCOCH}_3\text{-TEMPO}$ in BALB/c mice

中华放射医学与防护杂志. 2016, 36(6): 401–405 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2016.06.001>

全胸照射引起的大鼠血浆辐射损伤早期代谢特征研究

Early metabolic characterization in plasma of rats exposed to whole thorax irradiation

中华放射医学与防护杂志. 2020, 40(12): 919–925 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2020.12.005>

亚低温对急性辐射损伤小鼠的保护作用及其机制研究

Mechanism of the protective effect of mild hypothermia on acute radiation injury in mice

中华放射医学与防护杂志. 2015, 35(5): 339–343 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2015.05.005>

^{60}Co γ 射线全身照射大鼠的小肠组织中辐射敏感脂质代谢物的筛选

Screening of radiosensitive lipid metabolites in rat small intestine after total body irradiation with ^{60}Co γ -rays

中华放射医学与防护杂志. 2021, 41(3): 172–177 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2021.03.003>

禁食对¹³⁷Cs γ 射线照射诱导小鼠肠道辐射损伤的代谢组学研究

路璐 张俊伶 李德冠 樊赛军

中国医学科学院 北京协和医学院放射医学研究所 天津市放射医学与分子核医学

重点实验室, 天津 300192

通信作者: 樊赛军, Email: fansaijun@irm-cams. ac. cn

【摘要】 **目的** 研究禁食对¹³⁷Cs γ 射线照射诱导小鼠肠道辐射损伤的干预作用, 通过非靶向代谢组学探究小鼠粪便代谢物的变化。**方法** 将小鼠分为健康对照组、γ 射线照射 (全身 9 Gy 或腹部 15 Gy) 组、禁食 (24、48、72 h) + 照射 (全身 9 Gy 或腹部 15 Gy) 组。照射后, 计算小鼠的生存率、脾脏指数和胸腺指数。非靶代谢实验测序分为 4 组, 分别为健康对照组、禁食 24 h 组、腹部局部照射 15 Gy 组、禁食 24 h 组 + 腹部局部照射 15 Gy 组、每组 6 只。于照后 3.5 d 收集各组小鼠的粪便进行非靶向代谢组学检测。**结果** 9 Gy γ 射线全身照射小鼠照射前禁食 48 和 24 h, 受照后的中位生存期提高了 1 和 4 d; 15 Gy 腹部受照小鼠照射前禁食 48 和 24 h 的小鼠的存活率分别为 16.67% 和 25%, 照射前禁食 24 h 能够提高受照后 3.5 d 小鼠的体重 ($t=2.338, P=0.042$) 和脾脏指数 ($t=2.289, P=0.045$)。非靶向代谢组学结果显示, 禁食 24 h 和未禁食的受腹部局部照射小鼠粪便样本中有 30 个差异表达代谢物; 代谢通路富集分析表明, 类固醇激素生物合成的代谢途径存在着不平衡状态。**结论** 照射前禁食可以提高肠道辐射损伤小鼠的生存率, 改变其肠道代谢产物, 提示照射前禁食或短期内饮食营养变化参与调节肠道辐射损伤。

【关键词】 禁食; 辐射损伤; 代谢组学

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81703169, 81572969, 81730086); 天津市科技支撑计划项目 (14ZCZDSY00001)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2021.08.002

Metabonomic study on the effect of fasting on ¹³⁷Cs γ-ray radiation-induced intestinal injury in mice

Lu Lu, Zhang Junling, Li Deguan, Fan Saijun

Tianjin Key Laboratory of Radiation Medicine and Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical Collage, Tianjin 300192, China

Corresponding author: Fan Saijun, Email: fansaijun@irm-cams. ac. cn

【Abstract】 **Objective** To study the effect of fasting on ¹³⁷Cs γ-ray radiation-induced intestinal injury in mice, and to explore the effect of fasting on fecal metabolites of mice through non-targeted metabolomics. **Methods** C57BL/6 mice were divided into healthy control group, 9 Gy γ-ray whole body irradiation (WBI) / 15 Gy γ-ray whole abdominal irradiation (WAI) group, fasting (24 h, 48 h, 72 h) + 9 Gy WBI / 15 Gy WAI group. After irradiation, the survival rate, spleen index and thymus index were calculated. C57BL/6 mice in non-target metabolism experiment were randomly divided into four groups; control group, fasting 24 h group, 15 Gy γ-ray WAI group, fasting 24 h + 15 Gy γ-ray WAI group, 6 mice in each group. After 15 Gy WAI, the feces of mice in each group were collected at 3.5 days for non-targeted metabolomics detection. **Results** The median survival time of mice with 48 h and 24 h fasting before 9 Gy γ-ray irradiation was increased by 1 day and 4 days, and the survival rates of mice treated with 48 h and 24 h fasting before 15 Gy WAI were 16.67% and 25%, respectively. 15 Gy γ-ray WAI on mice with fasting for 24 h before irradiation could increase the body weight ($t=2.338, P=0.042$) and spleen index ($t=2.289, P=0.045$) at 3.5 days after irradiation. Through non-targeted metabonomic analysis, it was found that there were 30 differentially expressed metabolites in fecal samples of fasting and non-fasting mice subjected to WAI, and metabolic pathway enrichment analysis showed that there was an imbalance in the metabolic pathway of steroid biosynthesis. **Conclusions** Fasting before irradiation can improve the survival rate of mice with intestinal radiation injury and change their intestinal metabolites,

suggesting that pre-irradiation fasting or short-term dietary nutrition changes are involved in the regulation of intestinal radiation damage.

【Key words】 Fasting; Radiation injury; Metabolomics

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81703169, 81572969, 81730086); Tianjin Science and Technology Support Plan Project (14ZCZDSY00001)

DOI: 10. 3760/ema. j. issn. 0254-5098. 2021. 08. 002

恶性肿瘤是目前人类主要死亡原因之一, 严重危害人类生命健康^[1]。放射治疗是恶性肿瘤治疗的重要手段之一。然而, 在采用放疗治疗恶性肿瘤的同时, 高能量电离辐射也导致了肿瘤周边正常组织和器官的急性辐射损伤, 严重地影响了治疗效果及患者的生活质量。此外, 核泄漏及核恐怖偶有发生, 也会对健康人群造成一定的辐射损伤。因此, 找到有效地缓解辐射暴露引起的辐射损伤的方法具有重要的临床应用价值和现实意义。

肠道辐射损伤研究中, 腹部局部照射后受损肠道的形态学变化已有研究报道^[2], 尽管受照后引起肠道菌群的变化已成为共识^[2-3], 但对肠道菌群代谢产物的变化还尚未深入研究。

本研究为了探究禁食对受照小鼠肠道菌群代谢产物的变化, 采用小鼠肠型放射损伤模型, 收集禁食处理的受辐照后 3.5 d 小鼠结肠中的粪便, 通过非靶向代谢组学测定, 分析不同处理组小鼠肠道菌群表达差异的代谢物, 进而揭示代谢产物与放射性肠损伤之间的调节关系, 为急性肠型放射损伤的预防及治疗提供新的思路。

材料与方法

1. 照射条件:¹³⁷Cs γ 射线照射源 (Autocell 40, 加拿大原子能有限公司), 由中国医学科学院放射医学研究所提供照射条件^[4], 腹部照射使用铅板覆盖耻骨联合以下、剑突以上, 剂量率为 0.98 Gy/min。

2. 实验动物分组及处理: 雄性 C57BL/6 J 小鼠 159 只, SPF 级, 8~10 周龄, 体质量 20~22 g, 购自北京维通利华实验动物有限公司提供, 合格证号: SCXK (京) 2019-0008, 由中国医学科学院放射医学研究所动物实验中心提供 SPF 级条件饲养, 环境温度 (22±2) °C, 空气湿度 40%~70%, 12 h/12 h 日夜交替采光。实验动物研究方案经中国医学科学院放射医学研究所伦理委员会审查和批准^[4]。在全身照射存活率实验中将小鼠分为 5 组: 健康对照组、全身照射 9 Gy 组、禁食 24 h+全身照

射 9 Gy 组、禁食 48 h+全身照射 9 Gy 组、禁食 72 h+全身照射 9 Gy 组, 每组 15 只。在腹部照射存活率实验中分为 5 组: 健康对照组、腹部局部照射 15 Gy 组、禁食 24 h+腹部局部照射 15 Gy 组、禁食 48 h+腹部局部照射 15 Gy 组、禁食 72 h+腹部局部照射 15 Gy 组, 每组 12 只。非靶代谢实验测序分为 4 组, 分别为健康对照组、禁食 24 h 组、腹部局部照射 15 Gy 组、禁食 24 h+腹部局部照射 15 Gy 组, 每组 6 只。健康对照组小鼠在相同条件下, 接受 0 Gy 假照射。

3. 小鼠脏器指数测定: 于照射后 3.5 d 称取小鼠体重, 脱颈处死小鼠后, 电子天平称量小鼠脾脏和胸腺的重量, 计算脏器指数。脾脏指数 = 脾质量 (mg) / 体质量 (g)。胸腺指数 = 胸腺质量 (mg) / 体质量 (g)^[5]。

4. 小鼠粪便样本制备: 于照射后 3.5 d 获取小鼠新鲜粪便于无菌 EP 管中, 液氮速冻后置超低温冰箱冷冻保存。分析前, 将样本于室温下解冻, 取 50 mg, 加入 450 μ l 提取液, 再加入 10 μ l L-2-氯苯丙氨酸, 旋涡 30 s; 加入磁珠, 45 Hz 研磨仪处理 4 min, 超声 5 min; 将样本 4°C 离心, 12 000 r/min 离心 15 min, 离心半径 5 cm; 小心移取 300 μ l 上清液于 1.5 ml EP 管中, 每个样本各取 60 μ l 混合成 QC 样本; 在真空浓缩器中干燥提取物; 向干燥后的代谢物加入 60 μ l 甲氧胺盐试剂, 混匀后, 放入烘箱中 80°C 孵育 30 min; 向每个样品中加入 80 μ l N, O-双 (三甲基硅基) 三氟乙酰胺 (含有 1% 三甲基氯硅烷, V/V), 将混合物 70°C 孵育 1.5 h; 冷却至室温, 向混合的样本中加入 5 μ l 脂肪酸甲酯 (溶于氯仿); 实验样本随机顺序上机检测。

5. 上机检测: Agilent 7890 气相色谱-飞行时间质谱联用仪配有 Agilent DB-5MS 毛细管 (30 m \times 250 μ m \times 0.25 μ m, 美国 J&W Scientific 公司), GC-TOF-MS 具体分析条件为: 进样量; 1 μ l; 分流模式: Splitless Mode; 隔垫吹扫流速: 3 ml/min; 载气: Helium; 色谱柱: DB-5MS (30 m \times 250 μ m \times 0.25 μ m)。

6. 数据处理、分析与代谢物的鉴定：使用 Chroma TOF 软件 (V4.3×, 美国 LECO 公司) 对质谱数据进行峰提取、基线校正、解卷积、峰积分、峰对齐等分析。使用 LECO-Fiehn Rtx5 数据库, 根据质谱匹配度、保留时间指数匹配等对代谢物进行定性鉴定。采用 PLS-DA 模型第一主成分的变量投影重要度 (variable importance in the projection, VIP) 值, 差异倍数 (fold change, FC), 并结合 *t* 检验的 *P* 值来寻找差异性表达代谢物, 设置阈值为 VIP > 1.0, 差异倍数 FC > 2.0 或 FC < 0.5 且 *P* < 0.05, 筛选差异代谢物。

7. 统计学处理：采用 GraphPad Prism 8.0 统计软件对数据进行分析。数据符合正态分布且方差齐, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用成组 *t* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。采用 Kaplan-Meier 法计算各实验组生存率。

结 果

1. 全身照射后小鼠 15 d 存活情况：如图 1 所示, 暴露于 9 Gy 全身照射, 照射组小鼠在 9 d 内全部死亡, 照射前禁食 72 h 的小鼠在 11 d 内全部死亡, 照射前禁食 48 和 24 h 的小鼠分别在 13 和 15 d 内全部死亡。

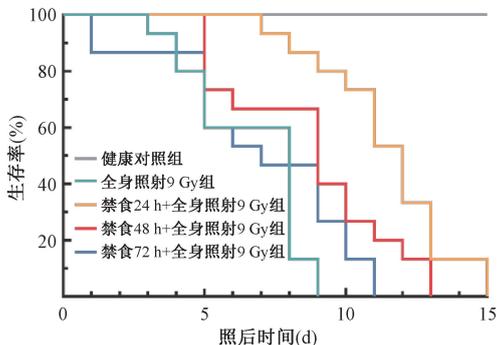


图 1 小鼠经 9 Gy 全身照射后 15 d 存活曲线

Figure 1 Survival curve of C57BL/6 mice after exposure to 9 Gy TBI

2. 腹部照射后小鼠 30 d 存活率：如图 2 所示, 暴露于 15 Gy 腹部照射, 腹部局部照射 15 Gy 组小鼠在 15 d 内全部死亡, 照射前禁食 72 h 的小鼠在 13 d 内全部死亡, 照射前禁食 48 和 24 h 小鼠的 30 d 存活率分别为 16.67% 和 25%。

3. 腹部照射后 3.5 d 小鼠体重和脏器指数：15 Gy 腹部照射后 3.5 d, 小鼠体重较健康对照组有不同程度下降, 禁食 24 h 组小鼠较健康对照组

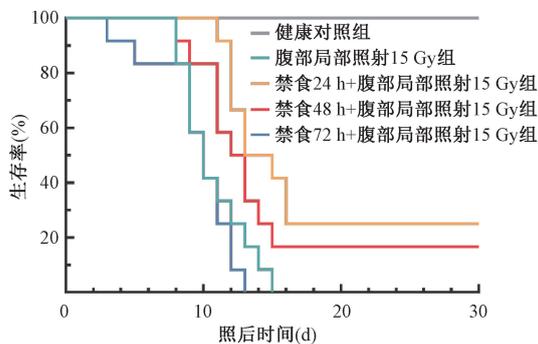


图 2 小鼠经 15 Gy 腹部照射后 15 d 存活曲线

Figure 2 Survival curve of C57BL/6 mice after exposure to 15 Gy WAI

体重略有下降, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 腹部局部照射 15 Gy 组和禁食 24 h+腹部局部照射 15 Gy 组体重显著低于健康对照组 (*t* = 17.02、16.01, *P* < 0.05), 禁食 24 h+腹部局部照射 15 Gy 组体重显著高于腹部局部照射 15 Gy 组 (*t* = 2.338, *P* = 0.042)。与健康对照组比较, 禁食 24 h 组小鼠的胸腺指数和脾脏指数降低, 但差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 腹部局部照射 15 Gy 后, 两指数均低于健康对照组 (*t* = 6.459、8.056, *P* < 0.05), 而禁食 24 h+腹部局部照射 15 Gy 组与腹部局部照射 15 Gy 组相比, 其胸腺指数 (*P* > 0.05) 和脾脏指数 (*t* = 2.289, *P* = 0.045) 呈现回调趋势, 见表 1。

4. 多变量分析：在正离子模式和负离子模式的 PCA 分析 (图 3) 中, 可以观察到禁食和未禁食的受辐照小鼠粪便样本之间有明显的分离, 表明两个实验组样本之间的代谢差异显著。为了进一步确定禁食和未禁食的受照小鼠的代谢谱的差异变化, 对正离子和负离子模式都采用偏最小二乘法-判别分析 (partial least squares discrimination analysis, PLS-DA) 模型进行有监督的数据分析 (图 3), 并进行了 7 次循环交互验证, 以防止 PLS-DA 模型的过度拟合 (图 5E 和 5F)。对于负离子代谢物模型, 反映模型拟合准确性的模型参数 *R*² = 0.95, 反映模型预测准确性的 *Q*² = 0.62, *R*² 和 *Q*² 与 *Y* 轴的截距值分别为 0.78 和 -0.92; 而正离子代谢物模型 *R*² = 0.95, *Q*² = 0.67, *R*² 和 *Q*² 与 *Y* 轴的截距值分别为 0.79 和 -0.87。说明模型的稳定性和预测率都比较高, 而且模型未过度拟合, 适用于解释禁食对受辐照小鼠之间的代谢差异和发现两组之间的差异性表达代谢物。结果表明, 禁食对受辐照小鼠的代谢有明显的干扰作用。

表 1 15 Gy γ 射线腹部照射后 3.5 d 小鼠的体重和脏器指数 ($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Body weight and organ index of C57BL/6 mice 3.5 d after 15 Gy WAI ($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	体重 (g)	胸腺指数 (mg/g)	脾脏指数 (mg/g)
健康对照组	6	23.15 \pm 0.27	1.46 \pm 0.16	3.97 \pm 0.36
禁食 24 h 组	6	22.55 \pm 0.31	1.30 \pm 0.12	3.80 \pm 0.18
腹部局部照射 15 Gy 组	6	18.09 \pm 0.12 ^a	0.45 \pm 0.02 ^a	1.01 \pm 0.11 ^a
禁食 24 h+腹部局部照射 15 Gy 组	6	18.47 \pm 0.11 ^{ab}	0.74 \pm 0.22 ^a	1.21 \pm 0.04 ^{ab}

注:^a与健康对照组比较, $t=17.02、16.01、6.459、2.650、8.056、7.628, P<0.05$; ^b与腹部局部照射 15 Gy 组比较, $t=2.338、2.289, P<0.05$

5. 差异代谢物的鉴定: 筛选出的差异代谢物如图 3 所示。通过 ChemSpider 和 mzCloud 数据库进行检索比对, 15 种代谢物在禁食和未禁食的受辐照小鼠粪便中以负离子模式差异表达, 18 种代谢物在正离子模式下差异表达 (表 2)。

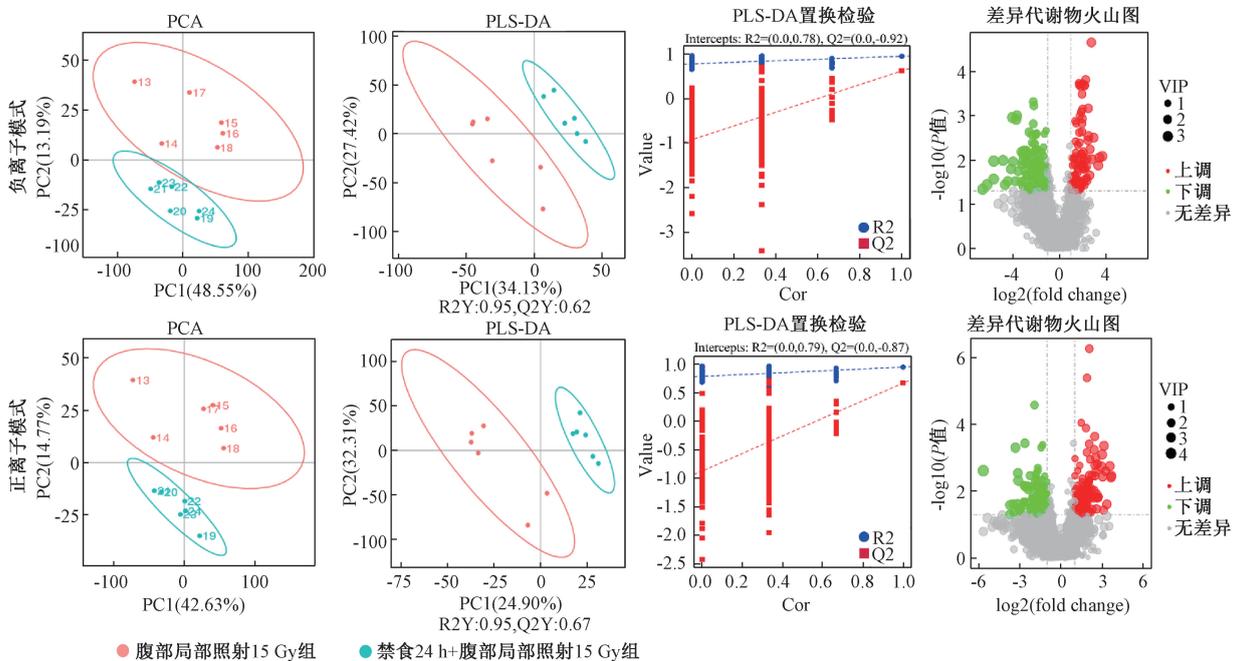
6. 禁食对受辐照小鼠粪便代谢途径的改变: 利用京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 数据库对禁食和未禁食的受辐照小鼠的差异代谢产物进行代谢通路的富集分析。涉及到的信号通路包括类固醇激素生物合成、醛固酮的合成和分泌、胆汁分泌和咖啡因代谢, 其中正负离子模式下都受到扰动且发生最显著变化的代谢通路为类固醇激素生物合成 (图 4)。

讨 论

肠道是机体重要的消化器官, 在物质代谢过

程中发挥重要的作用。肠道微生态系统是哺乳动物体内最庞杂的微生态系统, 肠道菌群是肠道微生物的重要组成部分^[6]。正常生理状态下, 肠道菌群从饮食中摄取营养物质和能量^[7], 进而促进生长发育和物质代谢以及调节平衡代谢免疫等过程^[8-9]。

粪便代谢物是宿主和肠道菌群共代谢的产物, 反映肠道菌群状态的同时, 也在共栖菌与宿主之间起着桥梁作用^[10]。新近的研究报道显示, 肠道微生物组, 尤其是肠道微生物代谢产物通过调节宿主特殊的信号通路, 直接调节宿主的生理进程^[11]。饮食可以改变肠道菌群的结构及代谢产物种类数量^[9]。代谢组学是一种研究生物标本中的小分子代谢物的系统组学方法, 它通过考察生物体受刺激后, 其代谢产物的变化以研究生物体系代谢途径。近年来, 其在放射损伤的诊断^[12-15]和



注: PCA. 主成分分析; PLS-DA. 偏最小二乘法判别分析; R2. 反映模型拟合准确性的模型参数; Q2. 反映模型预测准确性的模型参数

图 3 两组小鼠粪便非靶向代谢组学分析

Figure 3 Non-targeted metabolomics analysis of two groups of mice feces

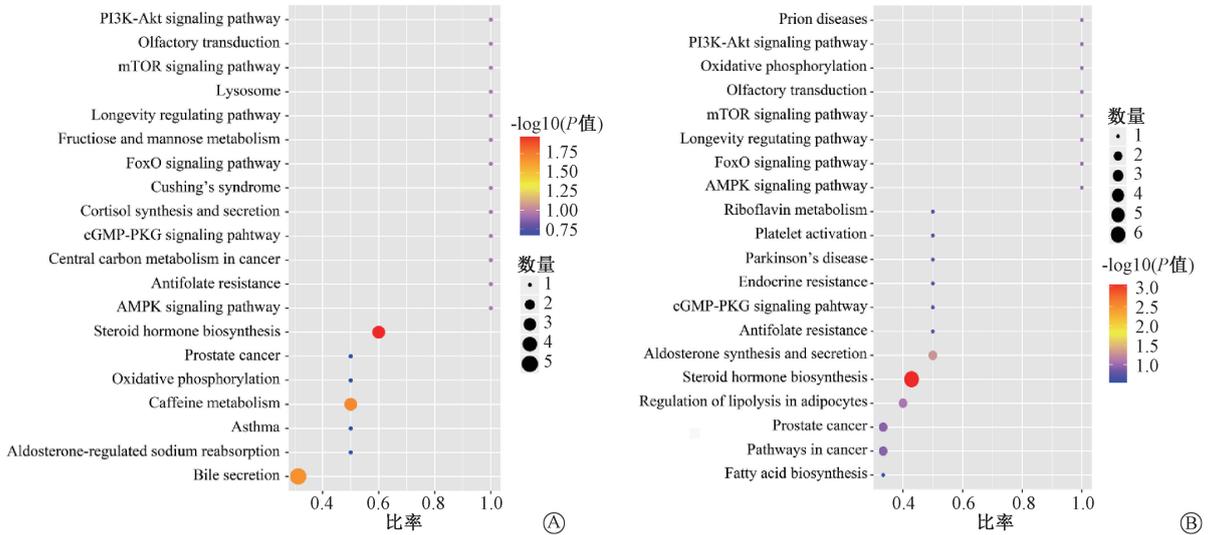


图 4 KEGG 富集代谢途径分析 A. 负离子模式; B. 正离子模式

Figure 4 KEGG enrichment analysis A. negative ion; B. positive ion

表 2 15 Gy γ 射线腹部照射后 3.5 d 小鼠粪便差异代谢物

Table 2 Differential metabolites of C57BL/6 mice 3.5 d after 15 Gy WAI

代谢物	分子式	模式	保留时间 (min)	变化倍数	P 值	VIP
1-甲基黄嘌呤	C ₆ H ₆ N ₄ O ₂	正离子	4.14	5.82	0.001	2.72
己酸睾丸酮	C ₂₇ H ₄₀ O ₃	正离子	11.75	2.57	0.002	1.34
苯乙酮	C ₈ H ₈ O	正离子	1.43	0.02	0.002	4.80
17 α -乙炔雌二醇	C ₂₀ H ₂₄ O ₂	正离子	9.99	5.64	0.003	2.32
磷酸三(2-氯乙基)酯	C ₆ H ₁₂ Cl ₃ O ₄ P	正离子	10.69	0.49	0.005	1.08
皮质酮	C ₂₁ H ₃₀ O ₄	正离子	9.30	3.96	0.005	1.95
α -亚麻酸	C ₁₈ H ₃₀ O ₂	正离子	14.91	0.37	0.009	1.47
己内酰胺	C ₆ H ₁₁ NO	正离子	1.33	0.32	0.021	1.61
5 α -孕烷-3, 20-二酮	C ₂₁ H ₃₂ O ₂	正离子	13.57	0.18	0.022	2.07
5'-单磷酸腺苷	C ₁₀ H ₁₄ N ₅ O ₇ P	正离子	1.75	0.11	0.024	2.77
二氢胸腺嘧啶	C ₅ H ₈ N ₂ O ₂	正离子	2.10	0.29	0.025	1.60
埃克戈宁	C ₉ H ₁₅ NO ₃	正离子	9.10	2.83	0.026	1.35
L(-)-肉碱	C ₇ H ₁₅ NO ₃	正离子	1.19	0.43	0.026	2.21
香豆素	C ₉ H ₆ O ₂	正离子	1.54	2.52	0.030	1.50
Nor-9-羧基- δ 9-THC	C ₂₁ H ₂₈ O ₄	正离子	11.19	6.04	0.034	2.58
棕榈油酸	C ₁₆ H ₃₀ O ₂	正离子	14.11	0.28	0.035	1.62
诺孕酮	C ₂₁ H ₂₈ O ₂	正离子	12.02	4.52	0.043	2.20
丙戊普罗胺	C ₈ H ₁₇ NO	正离子	11.49	0.49	0.048	1.33
β -D-葡萄糖醛酸	C ₆ H ₁₀ O ₇	负离子	1.24	0.21	<0.001	1.90
D(-)-奎宁酸	C ₇ H ₁₂ O ₆	负离子	1.24	0.25	0.003	1.58
胆酸	C ₂₄ H ₄₀ O ₅	负离子	12.34	3.38	0.004	1.62
(R)-3-羟基肉豆蔻酸	C ₁₄ H ₂₈ O ₃	负离子	12.82	0.25	0.006	1.72
1-甲基黄嘌呤	C ₆ H ₆ N ₄ O ₂	负离子	4.22	4.21	0.007	2.15
1-甲基尿酸	C ₆ H ₆ N ₄ O ₃	负离子	1.72	5.30	0.009	1.99
5'-单磷酸腺苷	C ₁₀ H ₁₄ N ₅ O ₇ P	负离子	1.42	0.11	0.011	2.55
亚油酸	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	负离子	14.53	0.25	0.019	1.78
3'-磷酸辅酶 A	C ₂₁ H ₃₅ N ₇ O ₁₃ P ₂ S	负离子	6.16	0.07	0.030	2.48
大豆皂苷 I	C ₄₈ H ₇₈ O ₁₈	负离子	12.53	0.01	0.036	3.42
黄素腺嘌呤二核苷酸 (FAD)	C ₂₇ H ₃₃ N ₉ O ₁₅ P ₂	负离子	6.94	0.33	0.038	1.26
单磷酸尿苷 (UMP)	C ₉ H ₁₃ N ₂ O ₉ P	负离子	1.37	0.16	0.039	2.00
L-组氨酸	C ₆ H ₉ N ₃ O ₂	负离子	1.38	0.21	0.046	1.58
黄嘌呤	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O ₆	负离子	1.50	2.03	0.046	1.43
N-乙酰-DL-色氨酸	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃	负离子	7.37	0.41	0.049	1.06

辐射损伤机制的阐明^[16]，以及辐射损伤防护代谢物的发现^[17]等方面的研究中起着不可忽视的作用^[18]。急性放射性肠损伤发生后，会导致与之相关的代谢网络发生变化^[17]。

本研究通过非靶向代谢组学评价了禁食对肠型急性辐射损伤小鼠的干预作用，结果表明，禁食具有显著干预小鼠肠型急性辐射损伤程度的作用。研究中以 C57BL6/J 小鼠的单次腹部照射作为肠型急性辐射损伤模型，前期工作已经研究了肠型急性辐射损伤小鼠的肠道损伤的形态学及肠道菌群结构的变化^[2]，本研究重点对该模型进行非靶向代谢组学的测定。

禁食可以促进组织再生^[19]，提高肠道干细胞功能^[19]。过往文献报道，哺乳动物在禁食 72 h 内不会引起胃排空和死亡^[20-21]。本研究结果显示，与全身照射 9 Gy 组比较，照射前禁食 48 和 24 h 的小鼠受照后的中位生存期提高了 1 和 4 d，提示照射前禁食 48 和 24 h 对急性电离辐射损伤有一定的调节作用。通过局部腹部照射模型评价禁食对急性肠型辐射损伤的干预作用，本研究结果表明，照射前禁食显著提高了 γ 射线照射小鼠的生存时间，表明禁食可以影响肠型急性辐射损伤。为了进一步确定禁食对小鼠粪便代谢物的影响，采用 15 Gy γ 射线腹部局部照射禁食 24 h 的小鼠，并在辐照后 3.5 d 取材进行相关检测，照射前禁食 24 h 能够提高受照小鼠的体重和脾脏指数，提示照射前禁食 24 h 对电离辐射引起的免疫器官损伤有一定的调节作用。

肠道代谢物由饮食、机体代谢物以及微生物代谢物组成，这些物质可以塑造微生物群与宿主之间的相互作用关系^[22]。代谢组学实验结果分析显示，类固醇激素生物合成途径存在着显著的不平衡状态。类固醇激素对机体发展、应激反应、抗炎、免疫调节和改善新陈代谢等方面有明确的作用。该结果可能与应激反应调节、抗炎相关，具体的分子机制还需要更深的研究。

本研究通过非靶向代谢组学测定研究了禁食对小鼠急性放射性肠损伤的影响，解析了其粪便代谢物，发现类固醇激素生物合成代谢通路发生了显著变化，提示照射前禁食或营养调节可缓解辐射引起的肠道损伤，为肿瘤放疗患者和职业接触辐射人员的辐射防护提供新的研究思路。

利益冲突 由署名作者按以下贡献声明独立开展，未接受有关公司的任何资助，不涉及各相关方的利益冲突

致谢 感谢中国医学科学院医学与健康科技创新工程、服务“一带一路”战略先导科研专项（2017-I2M-3-019，2017-I2M-B&R-13）、中国医学科学院放射医学研究所青年科研骨干项目（2019033）对本研究的资助

作者贡献声明 路璐负责实验设计、数据分析和论文撰写；张俊伶、李德冠协助实验；樊赛军指导实验设计和论文的修改

参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019 [J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69 (1): 7-34. DOI: 10.3322/caac.21551.
- [2] Lu L, Jiang M, Zhu C, et al. Amelioration of whole abdominal irradiation-induced intestinal injury in mice with 3, 3'-Diindolylmethane (DIM) [J]. Free Radic Biol Med, 2019, 130: 244-255. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.10.410.
- [3] Cui M, Xiao H, Li Y, et al. Faecal microbiota transplantation protects against radiation-induced toxicity [J]. EMBO Mol Med, 2017, 9 (4): 448-461. DOI: 10.15252/emmm.201606932.
- [4] 王津喆, 路倩颖, 纪凯华, 等. 基于转录组测序的放射性肠损伤基因动态变化望[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2018, 38 (2): 81-86. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2018.02.001.
Wang JH, Lu QY, Ji KH, et al. The dynamic changes of gene expressions in radiation-injured intestine based on RNA-sequence analysis [J]. Chin J Radiol Med Prot, 2018, 38 (2): 81-86. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2018.02.001.
- [5] 路璐, 李德冠, 张俊伶, 等. 不同剂量¹³⁷Cs γ -射线辐照后造血干/祖细胞辐射敏感性差异研究[J]. 天津医药, 2016, 44 (3): 314-317. DOI: 10.11958/20150115.
Lu L, Li DG, Zhang JL, et al. The difference in the radiosensitivity between hematopoietic stem and progenitor cells after different doses of ¹³⁷Cs γ -radiation [J]. Tianjin Med J, 2016, 44 (3): 314-317. DOI: 10.11958/20150115.
- [6] Park W. Gut microbiomes and their metabolites shape human and animal health [J]. J Microbiol, 2018, 56 (3): 151-153. DOI: 10.1007/s12275-018-0577-8.
- [7] Rey FE, Gonzalez MD, Cheng J, et al. Metabolic niche of a prominent sulfate-reducing human gut bacterium [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110 (33): 13582-13587. DOI: 10.1073/pnas.1312524110.
- [8] Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease [J]. Nat Neurosci, 2017, 20 (2): 145-155. DOI: 10.1038/nrn.4476.
- [9] Honda K, Littman DR. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease [J]. Nature, 2016, 535 (7610): 75-84. DOI: 10.1038/nature18848.
- [10] 付业佩, 孙启慧, 李灿, 等. 基于粪样代谢组学研究麻黄

- 细辛附子汤对肾阳虚外感小鼠的干预作用[J]. 中药材, 2017, 40 (8): 1926-1930. DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2017.08.040.
- Fu YP, Sun QH, Li C, et al. Study on the intervention effect of *Mahuang Xixin Fuzi* decoction on *Kidney-Yang* deficiency syndrome mice model infected with influenza virus a based on fecal metabolomics [J]. J Chin Med Mater, 2017, 40 (8): 1926-1930. DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2017.08.040.
- [11] Descamps HC, Herrmann B, Wiredu D, et al. The path toward using microbial metabolites as therapies [J]. EBioMedicine, 2019, 44: 747-754. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.05.063.
- [12] Lanz C, Patterson AD, Slavik J, et al. Radiation metabolomics. 3. Biomarker discovery in the urine of gamma-irradiated rats using a simplified metabolomics protocol of gas chromatography-mass spectrometry combined with random forests machine learning algorithm [J]. Radiat Res, 2009, 172 (2): 198-212. DOI: 10.1667/RR1796.1.
- [13] Johnson CH, Patterson AD, Krausz KW, et al. Radiation metabolomics. 4. UPLC-ESI-QTOFMS-Based metabolomics for urinary biomarker discovery in gamma-irradiated rats [J]. Radiat Res, 2011, 175 (4): 473-484. DOI: 10.1667/RR2437.1.
- [14] Li HH, Lin YT, Laiakis EC, et al. Serum metabolomic alterations associated with Cesium-137 internal emitter delivered in various dose rates [J]. Metabolites, 2020, 10 (7): 270. DOI: 10.3390/metabo10070270.
- [15] Satyamitra MM, Cassatt DR, Hollingsworth BA, et al. Metabolomics in radiation biodosimetry: current approaches and advances [J]. Metabolites, 2020, 10 (8): 328. DOI: 10.3390/metabo10080328
- [16] Wu H, Xu C, Gu Y, et al. An improved pseudotargeted GC-MS/MS-based metabolomics method and its application in radiation-induced hepatic injury in a rat model [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2020, 1152: 122250. DOI: 10.1016/j.jchromb.2020.122250.
- [17] Guo H, Chou WC, Lai Y, et al. Multi-omics analyses of radiation survivors identify radioprotective microbes and metabolites [J]. Science, 2020, 370 (6516): eaay9097. DOI: 10.1126/science. aay9097.
- [18] 刘海翔, 王治东, 陈英. 代谢组学研究方法及其在放射医学领域的应用展望[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2012, 32 (2): 221-224. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2012.02.031.
- Liu HX, Wang ZD, Chen Y. Metabonomics research methods and their application prospects in the field of radiation medicine [J]. Chin J Radiol Med Prot, 2012, 32 (2): 221-224. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2012.02.031.
- [19] Mihaylova MM, Cheng CW, Cao AQ, et al. Fasting activates fatty acid oxidation to enhance intestinal stem cell function during homeostasis and aging [J]. Cell Stem Cell, 2018, 22 (5): 769-778. e4. DOI: 10.1016/j.stem.2018.04.001.
- [20] Sokolović M, Wehkamp D, Sokolović A, et al. Fasting induces a biphasic adaptive metabolic response in murine small intestine [J]. BMC Genomics, 2007, 8: 361. DOI: 10.1186/1471-2164-8-361.
- [21] Brito MV, Yasojima EY, Teixeira RK, et al. Fasting does not induce gastric emptying in rats [J]. Acta Cir Bras, 2015, 30 (3): 165-169. DOI: 10.1590/S0102-865020150030000001.
- [22] Franzosa EA, Sirota-Madi A, Avila-Pacheco J, et al. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease [J]. Nat Microbiol, 2019, 4 (2): 293-305. DOI: 10.1038/s41564-018-0306-4.

(收稿日期: 2020-11-11)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊开设“在国外发表的SCI论文介绍”栏目

近年来许多报道国内优秀科研成果的论文首先投向国外,特别是被美国科学引文索引(SCI)收录的高水平国际期刊上,虽然有助于促进国际间的学术交流,让世界更好地了解中国,但所导致的直接后果是中国科学家的许多优秀科研成果不能为本国的同行首先获悉,也使国内的科技期刊在学术水平和国际化方面陷入极大的困境。

为了将这些高质量、有影响的论文介绍给国内的广大读者,《中华放射医学与防护杂志》已开设“在国外发表的SCI论文介绍”栏目,目的是使国内更多的读者共享我国的科研成果和了解相关学科的进展。

具体要求:国内作者在国外SCI期刊中已经发表的优秀论文,其主要作者可撰写1000字左右的大摘要,用第三人称介绍研究背景、主要方法和结果,说明参加人员情况,最后给出首次发表的文献处(包括刊名、年、卷、页),所载期刊的影响因子。

(本刊编辑部)