

靶向 Toll 样受体通路辐射防护剂研究进展

王明宇 王雯雯 查旭东 刘聪

第二军医大学 海军医学系舰船辐射医学教研室孵化基地, 上海 200433

通信作者: 刘聪, Email: victorliu20102020@163.com

【摘要】 急性辐射暴露通常会导致急性放射综合征, 包括造血、消化、皮肤、心血管和神经系统等组织广泛的细胞凋亡、坏死和自噬。在肿瘤细胞中, 凋亡机制受到抑制或者丧失, 其增殖能力便会显著增强, 与其能力相关的途径包含有 p53 和 NF- κ B 途径。Toll 样受体 (toll-like receptors, TLR) 是一类参与机体非特异性免疫的蛋白质分子, 激活后能够上调 NF- κ B 途径, 使得细胞放射抵抗能力显著增加。TLR4 具有基础的细胞辐射损伤防护效应。传统的 TLR4 激动剂拥有较多的不良反应限制了其临床应用, 近来相继发现了一些具有低不良反应率和高效辐射防护作用的 TLRs 激动剂。相比于其他亚型, TLR2、TLR4、TLR5 和 TLR9 在细胞辐射损伤防护中的效果表现得更为明显, 其相关配体包括细菌脂蛋白 (BLP)、热灭活的鼠伤寒沙门氏菌 (HKST)、细菌鞭毛蛋白和 TLR9 受体激动剂等。不过, 不同的 TLR 识别病原体的特定组分并启动不同的下游信号传导途径, 其防护效应也随之不同。

【关键词】 辐射防护; NF- κ B; Toll 样受体

基金项目: 国家自然科学基金 (81872559, 81573092)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2019.07.013

Progresses in radiation protective agents targeting Toll-like receptor pathway

Wang Mingyu, Wang Wenwen, Cha Xudong, Liu Cong

Department of Radiation Medicine, Faculty of Naval Medicine, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Liu Cong, Email: victorliu20102020@163.com

【Abstract】 Acute radiation exposure usually causes severe dysfunction in various tissues of the organism, among which hematopoiesis, digestion, skin, cardiovascular and nervous system are most obviously affected, often leading to extensive apoptosis and acute radiation syndrome. Apoptosis inhibition or loss could increase proliferation of tumor cells through p53 and NF- κ B pathways. Toll-like receptors (TLRs) are a class of protein molecules involved in non-specific immunity. Up-regulation of the NF- κ B pathway results in a significant increase in the radioresistance of cells. TLR4 has a basal cell radiation damage protection effect. Traditional TLR4 agonist lipopolysaccharide is limited in clinical application due to severe toxicity. Recently, some new TLRs agonists have been reported, which have protective effects against the lethal effects of ionizing radiation and lower toxic side effects. Among them, TLR2, TLR4, TLR5 and TLR9 play key roles in radiation protection, such as TLR2 receptor agonist bacterial lipoprotein (BLP), TLR4 receptor agonist heat-activated Salmonella typhimurium (HKST), TLR5 receptor agonism Bacterial flagellin and TLR9 receptor agonist. However, those different TLRs recognize specific components of the pathogen and thus initiate different downstream signaling pathways with different protective effects.

【Key words】 Radioprotection; NF- κ B; Toll-like receptors

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81872559, 81573092)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2019.07.013

目前,放射性物质和放射技术已经广泛用于国防、医疗、工业等各个行业。辐射所带来的不良反应不可忽视,而急性高剂量的核辐射暴露时有发生,危害公共安全,同时也具有潜在的灾难性后果^[1]。急性高剂量核辐射暴露可能来自多种潜在的灾害情景,如核反应堆熔毁或核弹爆炸等^[2]。癌症放射治疗对正常组织的不良反应也是进一步应用更高剂量

辐射的障碍^[3]。目前的核辐射防护剂主要由于其功能效果不佳和不良反应进一步限制了其在核辐射防护的临床应用^[4]。辐射防护剂,也称为预防剂,必须在暴露于辐射之前施用,通过在初始放射性化学事件发生之前起效,来防止核辐射损伤^[3-5]。

近年来,一些研究证明 Toll 信号通路在辐射损伤和防护

方面具有重要作用。有研究发现^[6],在致死的全身照射之前单次注射 CBLB502 用于保护小鼠免受胃肠道和造血急性放射综合征的影响,并且使得小鼠存活率大幅提高。同时,其他学者发现 TLR2 的缺失会导致小鼠在辐射中更快的死亡^[7]。而 TLR4 则在体内可以提供内源性辐射防护以及抑制内毒素血症的发生发展^[8]。

一、Toll 样受体的生理作用

Toll 样受体 (TLR) 作为许多哺乳动物先天的免疫元件,同时也是生物体在进化的过程中存在的非常保守的一类模式受体,在有机体自我应对微生物等感染具有很重要的意义。TLRs 通过识别高度保守的结构基序来激活下游的细胞因子,完成其抗感染等特性。这类结构基序包括病原体相关分子模式 (PAMP) 或损伤相关分子模式 (DAMP)^[9-10]。相应配体通过 PAMP 和 DAMP 刺激 TLR,启动下游的信号级联放大反应,从而激活一系列转录因子,如 NF- κ B。TLR 信号传导导致多种细胞反应,包括产生干扰素、炎性细胞因子和指导适应性免疫应答的效应细胞因子的激活和级联反应。可利用这些 TLR 相关途径的激活来研究各种 TLR 配体在改变辐射响应中的能力。最近,TLR 已被证明表现出在小鼠以及猴中的抗辐射效果^[11]。该研究证明了 TLR 中的几个激动剂已具有针对电离辐射的致死作用的保护作用。然而,不同的 TLR 识别病原体的特定组分,并启动不同的下游信号传导途径,其防护效应也随之不同。同时 TLRs 之间的作用相似,而不同器官的 TLRs 的分布和丰度各不相同。因此,多个 TLR 的共激活可能比单个 TLR 激动剂发挥更强和更广泛的辐射保护作用,也是值得研究的方向。研究显示,TLRs 途径主要是通过触发髓样分化因子 88 (MyD88) 和 TRIF 依赖的信号通路来发挥其生理作用^[12]。TLR 与其配体结合后随即磷酸化其下游的介质 IKK- β 和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPKs),包括 ERK1/2、c-jun 终止激酶 (JNK) 1/2 和 p38,并得以活化核因子 NF- κ B 和蛋白 (AP)-1^[10]。

二、TLR2 及其配体在抗辐射免疫损伤中的积极作用

TLR2 具有明显的辐射防护效应,相应配体也是研究的热点方向。Shakhov 等^[13]研究指出,TLR2 配体细菌脂蛋白 (BLP) 可通过激活含有 Toll 样受体 2 (TLR2) 的异二聚体受体复合物在哺乳动物中诱导先天免疫应答。

TLR2 信号传导的激活导致抗凋亡因子、抗氧化剂和 NF- κ B 依赖性的上调并影响下游的反应,所有这些都与辐射防护相关^[14]。小鼠致死性全身照射 (TBI) 后,在照射前 48 h 和照射后 24 h 之间给予模拟的天然存在的支原体 BLP 结构的合成脂肽 (sLP) 后,可以明显提高小鼠存活率。sLP 的防护有效性主要表现在减轻核辐射导致的造血损伤。比如在骨髓和脾脏中血小板回落受到遏制,血细胞和粒细胞也相应地较大幅度增加。另外,在 Shakhov 等^[13]的实验中,sLP 并没有提高 TLR2 敲除小鼠的存活率,即 sLP 介导的辐射防护效应需要借助 TLR2 通路。同时,sLP 本身在造血中就具有许多有益的作用,注射后会强烈诱导多种细胞因子的分泌,包括粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 角质形成细胞化学引

诱物 (KC) 和白细胞介素 6 (IL-6) 等。而 sLP 诱导的细胞因子,特别是 G-CSF 可能是 sLP 的辐射防护活性的介质之一。

三、TLR4 及其配体在抗辐射免疫损伤中的积极作用

TLR4 在 TLR 家族中和 TLR2 一样,其配体以及相关机制的研究也是目前热门方向之一^[15]。近期 Xu 等^[16]的研究显示,热灭活的鼠伤寒沙门氏菌 (HKST) 具有强大的辐射防护效应,在加入 HKST 后,辐射损伤细胞的凋亡明显受到了抑制,并且增加了这些细胞的存活同时也减轻了 DNA 损伤。HKST 还延长了动物的存活期,并保护了放射敏感组织免受辐射损伤,如骨髓、脾脏和睾丸。HKST 处理也逆转了 CD4+ 和 CD8+ 细胞的减少。通过使用 TLR2 和 TLR4 敲除小鼠,现 HKST 的大多数辐射防护效应在 TLR4 敲除小鼠中被消除。但是在 TLR5 敲除小鼠中并没有发现这样的作用。因而证明了 HKST 有效保护细胞和放射敏感组织免受 TLR4 偏向机制中的辐射损伤,表明 HKST 是一种具有低毒性的潜在辐射防护剂。

由于 HKST 同时具有 TLR4 和 TLR2 活性,因此,TLR2 或 TLR4 对 HKST 的辐射防护作用的贡献仍然需要研究探讨^[17]。使用 TLR2 和 TLR4 的敲除小鼠可以用来进一步探索其潜在的机制。数据表明,HKST 的辐射防护作用机制更侧重于 TLR4 通路的激活^[16],因为在 TLR4 敲除的小鼠中防护效果消失。虽然 HKST 的辐射防护作用侧重于 TLR4 通路的激活,但是在 TLR2 基因敲除小鼠中的辐射防护作用却没有对照的明显,表明 HKST 也同时激活了 TLR2 通路。TLR4 通路用于细胞的核辐射防护。

由于辐射可以破坏 DNA 和蛋白质的结构和功能,这会损害代谢功能并导致细胞凋亡,衰老和坏死。DNA 是辐射最关键的靶标,细胞暴露于辐射照射中后将会导致 DNA 双链断裂,严重时可导致细胞的坏死^[18]。在此研究中,通过分析 HUVEC 细胞中的 γ -H2AX 动力学特性,发现 HKST 可以促进核辐射后 DNA 损伤的修复。深入研究其机制显示,HKST 在通过抑制 IL-6 和 TNF- α 水平升高的同时,还增加了 MyD88 的表达,以及 p38 和 JNK 的磷酸化以起到抗炎作用。同时,HKST 处理诱导 NF- κ B p65 亚基的易位,这解释了 TLR 的辐射保护作用。

另外,TLR4 的体内配体脂多糖 (LPS) 也显示出明显的辐射防护能力,但其不良反应限制了临床应用。因此,需要具有低毒性的替代 TLR4 激动剂。Guo 等^[19]发现的单磷酸脂质 A (MPLA) 使人耳目一新。MPLA 通过天然二磷酸脂质 A 的水解产生,保留由 TLR4 识别的 LPS 组分,并以 TLR4-MyD88 依赖性方式有效地保护培养的细胞和小鼠。与天然脂质 A 相比,MPLA 的这种结构变化使全身毒性降低 >99%,并且 MPLA 的毒性是 LPS 的万分之一,证明其作为新型 TLR4 防护剂的优势。

四、TLR5 及其配体在抗辐射免疫损伤中的积极作用

TLR5 较晚于 TLR2/4 的发现,但同样也具有辐射防护效应。Zhang 等^[12]的研究发现其特异性配体细菌鞭毛蛋白具备相应的特点。它通过 TLR5 识别后激活经典 NF- κ B 和

NLRC4 介导的基因表达,使得白细胞介素 1β (IL- 1β) 和 IL-18 水平的提高。TLR5 主要表达于上皮细胞、黏膜 CD11c + 吞噬细胞和肝细胞的表面,使其活化能够提供针对一系列挑战的保护,包括感染、有毒化学物质和 γ 射线^[20]。然而,TLR5 并不在表达有 TLR4 的许多先天免疫细胞上表达。这就解释了为什么鞭毛蛋白不引起全身性炎症反应(肿瘤坏死因子 α 等的大量分泌)或其相关的不良反应事件的发生。另一方面,鞭毛蛋白具有对免疫细胞增殖或动员的效用。此外,鞭毛蛋白处理的小鼠分离的骨髓前体细胞具有比未处理的骨髓前体细胞在核辐射环境中更高的生存能力。这表明鞭毛蛋白可以通过影响骨髓造血前体细胞来发挥辐射防护效应。

五、TLR9 及其配体潜在的辐射防护作用

Toll 样受体 9 (TLR9) 与其他亚型一样,在先天免疫中扮演着举足轻重的作用^[21]。它的表达主要是在各种免疫或非免疫细胞的溶酶体中进行^[22]。TLR9 在感知高度保守的未甲基化 CpG 基序后活化,使得相应的促炎细胞因子和 IFN-1 的产生并引起下游的反应。在此之外,TLR9 还与细胞应激反应有关。Pacini 等^[5]的研究表明,紫外线会很大程度上激活原代人角质形成细胞中 TLR9 的表达,并增加细胞的抗辐射效应。而 HPV 中 E6 和 E7 能够干扰这种机制,这是 β HPV 类型与皮肤癌发生机制之一。因而上调 TLR9 表达对于皮肤癌的治疗有重要作用,也间接表明 TLR9 的辐射防护作用,虽然只是在紫外线辐射防护上,但其潜在的防护作用机制更有待于日后的深入研究。

六、TLRs 之间的协同辐射防护作用

综上,包括 TLR2/4/5/9 在内的几种 TLR 在电离辐射防护上发挥着重要作用,由于不同的组织分布和 TLR 的不同功能,而同时共同激活多个 TLR 可能产生广泛和更强的辐射保护作用^[12-13,15,22]。比如已经发现的 TLR2/4/5 的共激动剂 HKST 显著抑制辐射诱导的细胞凋亡,同时增加细胞存活和减轻 DNA 损伤;以及 TLR2/4 的共激动剂大肠杆菌 O111:B4 也同样具有比单一激动剂效果强的辐射防护效应^[12,17]。在不同的组织和器官中,TLRs 的分布以及丰度也有相应的不同。因此,多个 TLR 的共激活并非不可能,其作用比单个 TLR 激动剂发挥更强和更广泛的辐射保护作用。因而研究共激动剂的辐射防护作用,亦或是研制半人工共激动剂,对于辐射防护的作用可能将会更加具有意义。

七、TLRs 上调相关机制的研究

活性氧参与诱导细胞表面 TLR2,TLR4 表达的上调。目前已知电离辐射会增加 TLR2 和 TLR4 的表达^[13],同时在人单核细胞 THP1 细胞中也增强了 TLR2/4 对激动剂的反应。因此,Yoshino 和 Kashiwaker^[23]研究了电离辐射是如何增加 THP1 细胞中 TLR2/4 的表达。将用或不用药剂如环己酰亚胺和 N-乙酰基-L-半胱氨酸(NAC)处理的 THP1 细胞暴露于射线下,然后分析 TLR 和丝裂原活化蛋白激酶的表达水平,发现射线照射确实增加了 TLR2/4 的 mRNA 表达水平,并且用蛋白质合成抑制剂环己酰亚胺处理可以消除辐射诱导的

细胞表面表达的上调。此外,用抗氧化剂 NAC 处理不仅抑制辐射诱导的 TLR2 和 TLR4 的表达上调,而且抑制辐射诱导的 c-Jun N-末端激酶(JNK)途径的激活。这些研究结果表明,活性氧与诱导细胞表面 TLR2、TLR4 表达的上调密切相关,而关键通路则是 JNK 的活化。

八、结语

急性辐射暴露所带来的不良反应不可忽视,通常会导致生物体各器官的急性损害^[24-25]。暴露于辐射会引起各种病理生理变化,包括直接的 DNA 损伤和自由基的产生,这些自由基又会导致多组织器官的辐射暴露损伤^[7,26]。TLR 是许多哺乳动物先天的免疫元件,是生物体在进化的过程中存在的非常保守的一类模式受体,在有机体自我应对中可以发挥适应性的免疫反应^[3,10]。

目前报道的 TLRs (2/4/5/9) 的配体在体外和体内都表现出良好的辐射防护作用^[7,27]。而 TLRs 主要是通过触发髓样分化因子 88 (MyD88) 和 TRIF 依赖的信号通路来发挥其辐射防护的效应^[28-29]。TLR2 的相应配体也是研究的热点方向,包括 TLR2 配体细菌脂蛋白 (BLP),它通过激活 TLR2 信号传导通路,功能性的上调抗凋亡因子,抗氧化剂和细胞因子的 NF- κ B,而天然模拟 BLP 的 sLP 诱导的细胞因子,特别是 G-CSF,可能是作为 sLP 的辐射防护/缓解活性的中间介质^[30-31]。近来 TLR4 的配体 HKST 被证明能显著抑制辐射诱导的细胞凋亡,增加细胞存活和减轻 DNA 损伤^[16-19]。由此显示 TLR4 在辐射防护中的重要地位,而 HKST 的辐射防护作用在 TLR2 基因敲除小鼠中被部分消除,表明 TLR2 也有助于 HKST 的辐射防护,因此 TLRs 之间的协同所显示出的辐射防护作用更加的不可忽视,共同激活多个 TLR 可能产生广泛和更强的辐射保护作用^[16-17]。同时 TLR5/9 受体也同样具备潜在强大的辐射防护效应,如最近研究发现的 TLR5 配体细菌鞭毛蛋白,另外 TLR9 也被证实具有潜在辐射防护效应,与紫外线辐射防护密切相关,并且上调 TLR9 表达对于皮肤癌的治疗具有重要作用^[32-33]。TLRs 上调相关机制的研究也已明确,其中活性氧的参与诱导细胞表面 TLR2,TLR4 表达的上调密切相关^[34-35]。根据这些证据,靶向的抗辐射治疗可能对整体辐射后的治疗疗效产生重大影响。

利益冲突 无

作者贡献声明 王明宇撰写论文;王雯雯、查旭东负责收集、整理资料;刘聪负责论文修改

参 考 文 献

- [1] Konowich J, Gopalakrishnan A, Dietzold J, et al. Divergent functions of TLR2 on hematopoietic and nonhematopoietic cells during chronic mycobacterium tuberculosis infection [J]. J Immunol, 2017, 198 (2): 741-748. DOI: 10.4049/jimmunol.1601651.
- [2] Monlish DA, Bhatt ST, Schuettpeiz LG. The role of toll-like receptors in hematopoietic malignancies [J]. Front Immunol,

- 2016,7;390. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00390.
- [3] Singh VK, Romaine PL, Seed TM. Medical countermeasures for radiation exposure and related injuries: characterization of medicines, FDA-approval status and inclusion into the strategic national stockpile [J]. *Health Phys*, 2015, 108 (6): 607-630. DOI: 10.1097/HP.0000000000000279.
 - [4] Liu W, Chen Q, Wu S, et al. Radioprotector WR-2721 and mitigating peptidoglycan synergistically promote mouse survival through the amelioration of intestinal and bone marrow damage[J]. *J Radiat Res*, 2015,56(2):278-286. DOI: 10.1093/jrr/rru100.
 - [5] Pacini L, Ceraolo MG, Venuti A, et al. UV radiation activates toll-like receptor 9 expression in primary human keratinocytes, an event inhibited by human papillomavirus 38 E6 and E7 oncoproteins [J]. *J Virol*, 2017, 91 (19): e01123-17. DOI: 10.1128/JVI.01123-17.
 - [6] Burdelya LG, Krivokrysenko VI, Tallant TC, et al. An agonist of toll-like receptor 5 has radioprotective activity in mouse and primate models[J]. *Science*, 2008,320(5873):226-230. DOI: 10.1126/science.1154986.
 - [7] Gao F, Zhang C, Zhou C, et al. A critical role of toll-like receptor 2 (TLR2) and its' *in vivo* ligands in radio-resistance[J]. *Sci Rep*, 2015,5;13004. DOI: 10.1038/srep13004.
 - [8] Liu C, Zhang C, Mitchel RE, et al. A critical role of toll-like receptor 4 (TLR4) and its' *in vivo* ligands in basal radio-resistance [J]. *Cell Death Dis*, 2013,4:e649. DOI: 10.1038/cddis.2013.161.
 - [9] Rosen EM, Day R, Singh VK. New approaches to radiation protection[J]. *Front Oncol*, 2014,4;381. DOI: 10.3389/fonc.2014.00381.
 - [10] Singh VK, Pollard HB. Patents for toll-like receptor ligands as radiation countermeasures for acute radiation syndrome[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2015, 25 (10): 1085-1092. DOI: 10.1517/13543776.2015.1064900.
 - [11] Sanguri S, Gupta D. Mannan oligosaccharide requires functional ETC and TLR for biological radiation protection to normal cells[J]. *BMC Cell Biol*, 2018, 19 (1): 9. DOI: 10.1186/s12860-018-0161-4.
 - [12] Zhang BY, Oyewole-Said D, Zou J, et al. TLR5 signaling in murine bone marrow induces hematopoietic progenitor cell proliferation and aids survival from radiation [J]. *Blood Adv*, 2017, 1 (21): 1796-1806. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017006981.
 - [13] Shakhov AN, Singh VK, Bone F, et al. Prevention and mitigation of acute radiation syndrome in mice by synthetic lipopeptide agonists of Toll-like receptor 2 (TLR2) [J]. *PLoS One*, 2012,7 (3):e33044. DOI: 10.1371/journal.pone.0033044.
 - [14] Lu H. TLR agonists for cancer immunotherapy: tipping the balance between the immune stimulatory and inhibitory effects[J]. *Front Immunol*, 2014,5;83. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00083.
 - [15] Hritz I, Mandrekar P, Velayudham A, et al. The critical role of toll-like receptor (TLR) 4 in alcoholic liver disease is independent of the common TLR adapter MyD88 [J]. *Hepatology*, 2008, 48 (4):1224-1231. DOI: 10.1002/hep.22470.
 - [16] Xu Y, Chen Y, Liu H, et al. Heat-killed salmonella typhimurium (HKST) protects mice against radiation in TLR4-dependent manner [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (40): 67082-67093. DOI: 10.18632/oncotarget.17859.
 - [17] Xu WY, Wang L, Wang HM, et al. TLR2 and TLR4 agonists synergistically up-regulate SR-A in RAW264.7 through p38 [J]. *Mol Immunol*, 2007, 44 (9): 2315-2323. DOI: 10.1016/j.molimm.2006.11.013.
 - [18] Agrawal T, Bhengraj AR, Vats V, et al. Expression of TLR 2, TLR 4 and iNOS in cervical monocytes of chlamydia trachomatis-infected women and their role in host immune response[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2011,66(6):534-543. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2011.01064.x.
 - [19] Guo J, Chen Y, Lei X, et al. Monophosphoryl lipid A attenuates radiation injury through TLR4 activation [J]. *Oncotarget*, 2017,8 (49):86031-86042. DOI: 10.18632/oncotarget.20907.
 - [20] Muñoz-Wolf N, Rial A, Fougeron D, et al. Sublingual flagellin protects against acute pneumococcal pneumonia in a TLR5-dependent and NLRC4-independent fashion [J]. *Future Microbiol*, 2016,11;1167-1177. DOI: 10.2217/fmb-2016-0045.
 - [21] Vincent IE, Zannetti C, Lucifora J, et al. Hepatitis B virus impairs TLR9 expression and function in plasmacytoid dendritic cells [J]. *PLoS One*, 2011,6(10):e26315. DOI: 10.1371/journal.pone.0026315.
 - [22] Parroche P, Roblot G, Le CF, et al. TLR9 re-expression in cancer cells extends the S-phase and stabilizes p16 (INK4a) protein expression [J]. *Oncogenesis*, 2016,5(7):e244. DOI: 10.1038/oncsis.2016.49.
 - [23] Yoshino H, Kashiwakura I. Involvement of reactive oxygen species in ionizing radiation-induced upregulation of cell surface Toll-like receptor 2 and 4 expression in human monocytic cells [J]. *J Radiat Res*, 2017,58(5):626-635. DOI: 10.1093/jrr/rrx011.
 - [24] Kelly-Scumpia KM, Scumpia PO, Delano MJ, et al. Type I interferon signaling in hematopoietic cells is required for survival in mouse polymicrobial sepsis by regulating CXCL10 [J]. *J Exp Med*, 2010,207(2):319-326. DOI: 10.1084/jem.20091959.
 - [25] Li B, Sun M, Gao F, et al. Up-regulated expression of miR-23a/b targeted the pro-apoptotic Fas in radiation-induced thymic lymphoma [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2013,32(6):1729-1740. DOI: 10.1159/000356607.
 - [26] Singh VK, Wise SY, Fatanmi OO, et al. Alpha-tocopherol succinate- and AMD3100-mobilized progenitors mitigate radiation combined injury in mice [J]. *J Radiat Res*, 2014,55(1):41-53. DOI: 10.1093/jrr/rrt088.
 - [27] Zou L, Feng Y, Zhang M, et al. Nonhematopoietic toll-like receptor 2 contributes to neutrophil and cardiac function impairment during polymicrobial sepsis [J]. *Shock*, 2011,36(4):370-380. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3182279868.
 - [28] Chen J, Hartono JR, John R, et al. Early interleukin 6 production by leukocytes during ischemic acute kidney injury is regulated by TLR4 [J]. *Kidney Int*, 2011,80(5):504-515. DOI: 10.1038/

- ki.2011.140.
- [29] Juric MK, Shevtsov M, Mozes P, et al. B-cell-based and soluble biomarkers in body liquids for predicting acute/chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Front Immunol*, 2016,7;660. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00660.
- [30] Jin LZ, Lu JS, Gao JW. Silencing SUMO2 promotes protection against degradation and apoptosis of nucleus pulposus cells through p53 signaling pathway in intervertebral disc degeneration [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38 (3): BSR20171523. DOI: 10.1042/BSR20171523.
- [31] Gudkov AV, Gurova KV, Komarova EA. Inflammation and p53: a tale of two stresses [J]. *Genes Cancer*, 2011, 2 (4): 503-516. DOI: 10.1177/1947601911409747.
- [32] Min W, Ahmad I, Chang ME, et al. Baicalin protects keratinocytes from toll-like receptor-4 mediated DNA damage and inflammation following ultraviolet irradiation [J]. *Photochem Photobiol*, 2015,91(6):1435-1443. DOI: 10.1111/php.12505.
- [33] Herrmann A, Cherryholmes G, Schroeder A, et al. TLR9 is critical for glioma stem cell maintenance and targeting[J]. *Cancer Res*, 2014,74(18):5218-5228. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1151.
- [34] Schaeue D, McBride WH. T lymphocytes and normal tissue responses to radiation [J]. *Front Oncol*, 2012, 2: 119. DOI: 10.3389/fonc.2012.00119.
- [35] Li ZT, Wang LM, Yi LR, et al. Succinate ester derivative of δ -tocopherol enhances the protective effects against ^{60}Co γ -ray-induced hematopoietic injury through granulocyte colony-stimulating factor induction in mice [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40380. DOI: 10.1038/srep40380.

(收稿日期: 2019-03-27)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于《中华放射医学与防护杂志》2019 年投稿规范修订的通知

为进一步提升杂志的品牌影响力,中华医学会系列杂志从 2019 年第 1 期起出版的期刊编排格式做出修订,请广大作者按以下要求投稿。

1. 所有文章题名、全部作者信息、基金项目以及参考文献均采用中英文双语著录。
2. 中、英文摘要著录全部作者单位,作者单位另段排。

示例 1:

过表达 miR-29c 靶向抑制 AKT2 增强肝癌 HepG2 细胞放射敏感性的实验研究

黄长山¹ 余伟¹ 王谦¹ 叶柯² 谢毅³

¹河南省肿瘤医院肝胆胰脾外科, 郑州 450008; ²河南省肿瘤医院放疗科, 郑州 450008; ³河南省人民医院胃肠外科, 郑州 450008

Overexpressing miR-29c targeting AKT2 enhances the radiosensitivity of human hepatocellular carcinoma cell line HepG2

Huang Changshan¹, Yu Wei¹, Wang Qian¹, Ye Ke², Xie Yi³

¹Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450008, China; ²Department of Radiotherapy, Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450008, China; ³Gastrointestinal Surgery, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450008, China

3. 基金项目中、英文分别置于中、英文摘要“关键词”下行。

4. 临床试验注册号:在中、英文摘要结束处。以“临床试验注册”为标题,写出注册机构名称和注册号,机构名称和注册号间用“,”间隔。

5. 利益冲突和作者贡献声明:著录于正文末、参考文献前。

示例 2:

利益冲突:本研究接受汕头大学医学院临床研究提升计划项目赞助,进行“脊柱转移瘤立体定向放疗”相关研究,所有研究者,未因进行该研究而接受任何不正当的职务或财务利益,在此对研究的独立性和科学性予以保证。

作者贡献声明:庄婷婷,设计研究方案,收集数据后统计并起草论文;林柏翰,协助提供符合入组病例;李东升,指导、监督试验进行,修改论文;吴丽丽,负责进行试验,设计放疗计划

6. 文后参考文献为中文时,双语著录。用双语著录参考文献时,首先应用信息资源的原语种,然后用其他语种著录。作者姓名的英译文采用汉语拼音形式表示,姓的首字母大写,名按音节首字母大写的缩写形式。中文刊名使用其刊名的英文简称,不使用汉语拼音名称,无规范英文简称者著录全部英文刊名。对有 DOI 编码的文章必须著录 DOI,列于该条文献末尾。

(本刊编辑部)