



miRNAs介导辐射旁效应研究进展

舒亚妃, 顾静, 侯敏, 舍雅丽, 刘凯, 段依璠

引用本文:

舒亚妃, 顾静, 侯敏, 等. miRNAs介导辐射旁效应研究进展[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2021, 41(11): 862-866.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2021.11.012>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

γ 射线照射BEP2D细胞诱导表达的外泌体miRNA的鉴定和功能生物信息学分析

Identification and bioinformatic function analysis of differentially expressed miRNAs in the exosomes secreted from BEP2D cells irradiated by γ -rays

中华放射医学与防护杂志. 2018, 38(7): 481-488 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2018.07.001>

基于线虫增殖细胞死亡活体模型的辐射旁效应和适应性反应关联作用研究

中华放射医学与防护杂志. 2017, 37(1): 77-77 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2017.01.015>

外泌体在放射医学中的应用与机制研究进展

Research progress in the application of exosomes in radiological medicine and underlying mechanisms

中华放射医学与防护杂志. 2021, 41(7): 547-551 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2021.07.014>

电离辐射损伤医学防护剂研究进展

Research progress on medical protective agents for ionizing radiation damage

中华放射医学与防护杂志. 2020, 40(7): 554-558 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2020.07.012>

miRNAs 介导辐射旁效应研究进展

舒亚妃 顾静 侯敏 舍雅丽 刘凯 段依璠

甘肃中医药大学, 兰州 730000

通信作者: 顾静, Email: 120233234@qq.com

【摘要】 辐射旁效应是指受辐射的细胞产生信号, 并诱导未受辐照的细胞产生反应, 即受辐射和未受辐射细胞之间的通讯以及这两种细胞内的信号转导效应。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给邻近的正常组织带来潜在危险。研究发现, 电离辐射可直接改变 miRNAs 表达, 并影响未受辐射的邻近组织中基因的表达, 因此, miRNAs 可能是受辐射细胞和未受辐射细胞之间信号通路调节的重要物质。本文就 miRNAs 在辐射旁效应中的作用进行综述。

【关键词】 miRNAs; 辐射旁效应; 外泌体

基金项目: 甘肃省自然科学基金 (21JR1RA262)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2021.11.012

Research progress in miRNAs mediated radiation-induced by stander effect

Shu Yafei, Gu Jing, Hou Min, She Yali, Liu Kai, Duan Yifan

Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: Gu Jing, Email: 120233234@qq.com

【Abstract】 Radiation-induced bystander effect (RIBE) refers to that irradiated cells release signaling factors and induce responses in nonirradiated cells. In other words, it is the communication between irradiated and nonirradiated cells by intracellular signals. RIBE could influence the efficacy of tumor radiotherapy, but also has potential risk to the normal tissues outside of radiation field. Studies have found that ionizing radiation can induce the alteration of miRNA expression not only in the irradiated cells but also in adjacent nonirradiated tissues, and miRNAs may play an important role in the regulation of signaling pathways between irradiated and nonirradiated bystander cells. This article reviewed the roles of miRNAs in RIBE.

【Key words】 miRNAs; Radiation-induced bystander effect; Exosome

Fund programs: Natural Science Foundation of Gansu Province (21JR1RA262)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2021.11.012

传统的放射生物学是以靶效应理论为基础, 认为辐射效应都是辐射直接照射靶细胞所产生的结果^[1], 近年来体外实验^[2]及体内实验^[3]均表明, 电离辐射诱导的生物学效应不仅出现在受照射的靶细胞上, 还出现在周围的未受辐射的组织细胞上。辐射旁效应 (radiation-induced bystander effect, RIBE) 是指受辐射的细胞产生信号, 并诱导未受辐照的细胞产生反应, 即辐射和未辐射细胞之间的通讯以及这两种细胞内信号转导的现象^[4]。miRNAs 是一种小型非蛋白编码 RNA, 在调控如终末分化、细胞周期、凋亡和 DNA 甲基化等过程中发挥着重要作用^[5-6]。目前已有研究证实电离辐射的直接作用改变了 miRNAs 的表达, 它们可以来自受辐射的组织并影响远处未受辐射组织中的基因表达, 在远处诱导旁效应^[7]。miRNAs 可能在辐射旁效应中发挥重要的作用, 且有学者提出辐射损伤的研究应集中于阐明 miRNAs 在 RIBE 中的功能, 以及直接受照细胞和非照射细胞之间的细胞通讯^[8]。RIBE 给邻近的正常组织带来了

潜在的危险, 辐射旁效应已成为焦点, 受到辐射生物学和肿瘤学研究者的密切关注。

一、miRNAs 与电离辐射

miRNAs 是长度为 21~25 个核苷酸的内源性非编码单链 RNA 分子^[9], 以发夹环的形式被输出到细胞核外, 最终被 RNase Dicer 酶加工为成熟 miRNAs^[10]。成熟的 miRNAs 与靶 mRNAs 转录物上的互补序列结合, 在转录后水平上调节基因表达^[11], 并在细胞增殖、分化和存活中发挥重要作用^[12]。miRNAs 具有高度的组织特异性和稳定性, 在物种进化上具有高度保守性, 再加上其可被高效、高通量检测分析等特点, 它们经常被作为辐射损伤的理想标志物^[13], 为辐射旁效应提供更加优质的研究对象。

miRNAs 表达谱在电离辐射后发生显著变化, 并在细胞对电离辐射的反应中发挥重要作用^[14]。例如, 辐射诱导的 miRNAs 可通过 p53 依赖的方式在转录水平上调节辐射所致的 DNA 损伤 (DNA damage responses, DDR)^[15]。研究表

明, 电离辐射在体外和体内诱导 miRNAs 的差异表达可受细胞类型、辐射剂量、辐射后时间等因素的影响^[16]。Cui 等^[17]用小鼠模型证明, 不同剂量 (0.5、2 和 10 Gy) 全身辐射可影响小鼠血浆 miRNAs 的差异表达, 可根据 miRNAs 表达特征预测不同剂量的辐射损伤。Bugden 等^[18]的研究进一步证实, 低剂量辐射以剂量、时间和年龄依赖的方式调节 miRNAs 的表达。在人类淋巴瘤细胞样 AHH-1 细胞中, miR-145、miR-663、miR-1 273 g-3p、miR-6090、miR-6727-5p 和 miR-7641 在照射后 4 或 24 h 剂量依赖性上调, 且这 6 种 miRNAs 的特征显示了它们作为辐射生物标志物在筛选和评估辐射暴露中的优越性^[19]。在接受全身放疗准备骨髓移植的患者中, 几种进化上保守的 miRNAs 在血清中的检测是稳定和敏感的, 例如 miRNA-150 被建议作为淋巴细胞耗竭和骨髓损伤的敏感标志物^[20]。以啮齿动物^[21]和非人灵长类动物^[22]为模型的研究表明, miRNAs 可以预测辐射损伤的程度以及存活或死亡等结果, 证明它们是辐射损伤的理想生物标志物。目前的大量研究证实 miRNAs 与电离辐射关系密切, 在辐射刺激下组织细胞中 miRNAs 表达谱发生变化 (上调/下调), 可能影响细胞功能分子或信号通路关键分子表达 (上调/下调), 最终导致细胞功能和信号通路调节改变。所以, 电离辐射可通过改变 miRNA 表达谱引起 RIBE。

二、电离辐射诱导旁效应

辐射旁效应出现在未受辐射的细胞中, 这种效应主要通过细胞缝隙连接通讯 (gap junction intercellular communication, GJIC)^[23-24]和靶细胞分泌的旁效应信号 (如活性氧、活性氮或物理因子等) 通过介质扩散或循环到未受照射的组织细胞^[25], 引起炎症、DNA 损伤、染色体畸变、细胞死亡、凋亡、放射适应性反应等^[26]。现有大量数据显示 miRNAs 与辐射旁效应密切相关, 来自于受照的组织细胞的 miRNAs 可影响周围组织细胞中基因的表达, 诱导非辐射区域的旁效应损伤^[27]。研究表明, miRNAs 可被包装成外泌体或微泡分泌到细胞外环境中, 可以进行长距离的细胞间通信^[28]。且 Xu 等^[29]研究显示 miRNAs 可以从受照射细胞通过外泌体转移到非受照射的旁效应细胞, 证明 miRNAs 可作为介质通过外泌体引起表观遗传变化, 介导辐射旁效应。近来, miRNAs 通过外泌体诱导的电离辐射旁效应逐渐成为研究热点。

三、miRNAs 作为旁效应信号通过外泌体传递给邻近细胞

外泌体在辐射反应中的作用研究, 是放射生物学的一个显著进步。研究显示, 外泌体是直径为 40~150 nm 且具有完整脂质双层结构的独立囊泡, 由细胞将其释放到胞外环境中, 这些囊泡包含着 mRNA、miRNAs 和蛋白质, 可作为分子信号被递送到其他细胞中, 介导细胞间通信^[30]。Jella 等^[31]研究使用 0.005、0.05 和 0.5 Gy 的 γ 射线照射人角质 HaCaT 细胞, 结果显示外泌体的数量以剂量依赖的方式增加, 并进一步揭示了外泌体在辐射诱导的旁效应信号

传导中起作用。Al-Mayah 等^[32]用 2 Gy 的 X 射线照射 MCF7 细胞, 收集细胞培养基中分离的外泌体, 并先用 RNase 处理消除培养基在旁效应细胞中诱导的染色体损伤, 然后以事先收集的外泌体干预旁效应细胞, 研究显示基因组的损伤加重。这些结果表明介导旁效应和基因组不稳定的信号分子来源于外泌体, 并暗示了该信号分子可能与 RNA 有关。陈纤等^[33]用 X 射线照射肺癌 H460 细胞, 研究结果显示外泌体可诱导辐射旁效应损伤, 且证明 RNA 作为重要的信号分子参与这种旁效应。

外泌体介导的细胞间信号通讯是辐射旁效应的一个重要机制^[31]。Le 等^[34]研究了介导辐射旁效应信号分子 RNA 的来源, 证明信号分子 RNA 主要来源于外泌体。此外, 外泌体介导的细胞间通讯机制主要是刺激免疫系统的细胞 (如 B 淋巴细胞和树突状细胞), 这些细胞通过融合外泌体并将外泌体信号传递到靶细胞, 例如, 外泌体能够通过钙信号的触发诱导靶细胞活性氧产生, 引起靶细胞氧化应激损伤^[35]。已知外泌体经常在树突状细胞之间转移 miRNAs^[36], 有研究显示, miRNAs 作为介质以外泌体为载体, 即外泌体转运 miRNAs 通过表观遗传变化引发旁效应^[32]。Denzer 等^[37]提出, 外泌体通过与靶细胞的质膜融合, 能将外泌体的内容物输送到靶细胞中。miRNAs 可通过这种机制作为一种重要的信号分子, 通过外泌体在细胞之间穿梭, 并诱导旁效应。综上, miRNAs 被外泌体独特的囊泡结构包裹后避免了 RNase 的降解, 在电离辐射的刺激下作为一种重要的信号分子, 通过外泌体在细胞之间穿梭, 并诱导旁效应。另外, 外泌体作为 miRNAs 传递的载体在介导 RIBE 的过程中同样起着重要作用, 为进一步研究 RIBE 的分子机制奠定了基础, 并为保护正常组织免受辐射损伤提供新的研究思路。

四、miRNAs 在辐射旁效应中的作用

辐射旁效应是非辐射细胞中的一种破坏性反应, 也是决定肿瘤放疗的主要因素之一^[8]。目前关于 miRNAs 介导的 RIBE 研究主要集中在辐射旁效应对周围正常组织细胞的影响。其中对正常组织细胞的损伤研究数量较多, 而防护性的研究较少, 见表 1。

1. miRNAs 促进辐射旁效应损伤: miRNAs 被认为是基因表达的主要调节因子, 可通过外泌体传递引起遗传变化从而介导辐射旁效应。Xu 等^[29]报道了通过外泌体将 miR-21 模拟物转染到未照射的 MRC-5 细胞中, miR-21 的过度表达可诱导未受照射细胞产生 ROS 以及 SOD 抑制, 反过来预先抑制 miR-21 的表达可以在一定程度上减轻辐射旁效应损伤。另有研究显示 miR-21 可通过调节 TGF- β 1 信号通路^[38]以及 SOD2^[39], 导致旁效应细胞的氧化应激和 DNA 损伤。Tan 等^[40]通过共培养实验, 证明受照人皮肤角质 HaCaT 细胞分泌的外泌体包裹的 miR-27a 出现在未受照的 WS1 细胞中, 并通过结合 5' 非翻译区 (5'-UTR) 靶向诱导基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase 2, MMP2) 高表达引起辐射旁效应损伤。miR-769-5p 经外泌体转染正常人

表 1 miRNAs 在辐射旁效应中的作用

Table 1 The role of miRNAs in radiation induced bystander effect

MicroRNA (s)	模型	靶点	作用
miR-17-92 系	在体外重建人体三维组织培养系统	E2F1、RB1	影响旁效应组织中的凋亡和 DNA 低甲基化 ^[5]
miR-29 系		DNMT3a、MCL1	介导凋亡及细胞周期失调 ^[5]
miR-16		BCL2	介导细胞凋亡 ^[5]
miR-21	人正常胚胎肺成纤维细胞系 MRC-5	Bcl-2、E2F1、SOD3	从辐照条件培养基中分离的外泌体可诱导旁效应 ^[26]
miR-21	H1299 非小细胞肺癌细胞	TGF-β1	诱导氧化应激, DNA 损伤, 抑制细胞增殖 ^[38]
miR-21	HaCaT 细胞和 WS1 细胞	SOD2	诱导氧化应激和 DNA 损伤 ^[39]
miR-27a	HaCaT 细胞和 WS1 细胞	MMP2	旁效应 WS1 细胞迁移受抑制, 影响组织修复 ^[40]
miR-769-5p	人皮肤成纤维细胞	TGF-β1	氧化损伤增加, 辐射旁效应损伤加剧 ^[41]
miR-1246	BEP2D 细胞	LIG4	DNA 损伤 ^[42]
miR-34c	小鼠胚胎成纤维细胞	ROS	氧化应激 ^[43]
miR-663	人宫颈癌细胞	TGF-β1	以反馈模式抑制 RIBE 的传递 ^[44]
miR-7-5p	人支气管上皮 BEP2D 细胞	EGFR/Akt/mTOR 信号通路	诱导自噬损伤未受照射的细胞 ^[45]
miR-7	C57BL/6 小鼠和 LC3B-GFP 转基因小鼠	Bcl-2	诱导肺组织的自噬 ^[46]
miR-495	HepG2 细胞	TGF-β1	增强肿瘤细胞放射的敏感性 ^[50]

皮肤成纤维细胞后可通过直接靶向 3' 非翻译区 (3'-UTR) 下调 TGF-β1 基因表达, 致人皮肤成纤维细胞增殖降低、氧化损伤增加、凋亡, 加剧辐射旁效应损伤等^[41]。Mo 等^[42] 提出受照射 BEP2D 细胞来源的外泌体中 miR-1246 增加, 增加的 miR-1246 抑制未受辐射细胞的增殖。miR-1246 模拟物和来自受照射细胞外泌体的 miR-1246 可诱导未受照射细胞中的 DNA 损伤, 具体机制与 miR-1246 调节关键基因修复连接酶 IV (LIG4) 的表达有关, LIG4 是 DNA 损伤修复途径的关键组成部分, 来源于外泌体中的 miR-1246 通过直接靶向 LIG4 的 3' 非翻译区 (3' -UTR) 下调 LIG4 的表达造成为未照射细胞 DNA 的损伤。miR-34c 亦可通过细胞外小泡从受照射细胞转移到未受照射细胞, 从而引起氧化应激^[43]。

2. miRNAs 抑制辐射旁效应损伤: miRNAs 是一把“双刃剑”, 除可介导上述辐射旁效应损伤外, 也有文献提出电离辐射引起 miRNAs 表达变化可使辐射旁效应损伤减轻。如 Hu 等^[44] 还证明了辐射诱导的 miR-663 能以反馈方式靶向 TGF-β1 抑制旁效应损伤信号的传递。此外有研究显示, 外泌体来源的 miRNAs 通过自噬诱导辐射旁效应。Song 等^[45] 从 2 Gy 照射的人支气管上皮 BEP2D 细胞收集的外泌体中鉴定了一组差异表达的 miRNAs, 其中的 miR-7-5p 可以通过靶向 EGFR/Akt/mTOR 信号通路诱导自噬损伤未受照射的细胞。另有研究提出, 照射小鼠大脑可以提高脑组织中星形胶质细胞和少突胶质细胞来源的外泌体 miR-7 水平, 增加的 miR-7 通过靶向 Bcl-2 降低未受照射肺组织中 Bcl-2 水平, 诱导肺组织的自噬^[46]。细胞自噬是一种基因调控过程, 是旁效应细胞的一种反应。有研究证实, RIBE 亦可通过诱导细胞自噬来减轻损伤效应^[47]。但目前辐射旁效应诱导细胞自噬的研究仍然很少, 尤其是 miRNAs 诱导的自噬效应。因此, 关于 miRNAs 诱导自噬对邻近正常组织是损伤还是防护的问题还有待进一步的研究, 细胞自噬也有望成为临床干预 RIBE 的新靶点。

此外, 还有部分研究关注 miRNAs 影响细胞的放射敏

感性。研究证实 miRNA 可以通过影响 DNA 损伤修复、细胞周期检查点、凋亡、信号转导通路和肿瘤微环境来影响肿瘤的放射敏感性^[48]。如 miR-101 表达上调可有效降低肿瘤细胞 DNA-PKcs 和 ATM 蛋白水平, 使肿瘤细胞对辐射敏感^[49]。Fu 等^[50] 研究表明, miR-495 可增强肿瘤细胞放射的敏感性, 同时 miR-495 调节 TGF-β1 的表达可对辐射旁效应损伤的发生具有一定的预防作用, 这体现了 miR-495 可作为肿瘤放射治疗佐剂的潜在应用价值。因此, miRNAs 为肿瘤的治疗与防护提供了新途径。

综上, 放射治疗通常是癌症综合治疗的重要组成部分。电离辐射诱导 miRNAs 表达谱发生变化, 因 miRNAs 不受内源性核糖核酸酶活性的影响, 具有高度组织特异性以及稳定性, 它们可作为辐射暴露的理想生物标志物。同时, miRNAs 可作为旁效应信号分子, 通过外泌体转移至未受辐射组织细胞, 引起遗传变化, 因而在辐射旁效应中起着重要作用。基于 miRNAs 在受照与未受照细胞间的通讯转导效应, 未来为减轻辐射旁效应损伤, 保护正常组织免受辐射损伤可从以下几方面着手: 调节/抑制 miRNAs 的表达; 抑制外泌体的释放或者阻断外泌体向旁效应细胞的传递; 可利用外泌体可作为新型药物载体, 传递有效成分至旁效应组织细胞, 干预放射治疗和辐射旁效应损伤。但目前关于辐射后特定 miRNAs 诱导 RIBE 的发生机制的研究依然是有限的, 还需要进一步探索, 通过对 miRNAs、外泌体和 RIBE 的关注, 今后对辐射旁效应的发生机制将有更多且深入的阐述, 为提高临床对肿瘤放疗的有效性, 减少 RIBE 损伤即放疗不良反应的防护提供更加可靠的依据。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

志谢 本研究受甘肃中医药大学重点实验室开放课题 (ZYFY-2020-006)、甘肃省中医药管理局项目 (GZKZ-2020-10) 资助

作者贡献声明 舒亚妃负责整理资料和撰写论文; 顾静、侯敏、舍雅丽、刘凯、段依璠协助论文修改

参 考 文 献

- [1] Goodhead DT. New radiobiological, radiation risk and radiation protection paradigms[J]. *Mutat Res*, 2010, 687 (1-2): 13-16. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2010.01.006.
- [2] Olivares A, Alcaraz-Saura M, Achel DG, et al. Radiation-induced bystander effect: loss of radioprotective capacity of rosmarinic acid *in vivo* and *in vitro* [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10 (2): 231. DOI: 10.3390/antiox10020231.
- [3] Mothersill C, Bucking C, Smith RW, et al. Communication of radiation-induced stress or bystander signals between fish *in vivo* [J]. *Environ Sci Technol*, 2006, 40 (21): 6859-6864. DOI: 10.1021/es061099y.
- [4] Daguene E, Louati S, Wozny AS, et al. Radiation-induced bystander and abscopal effects: important lessons from preclinical models [J]. *Br J Cancer*, 2020, 123 (3): 339-348. DOI: 10.1038/s41416-020-0942-3.
- [5] Kovalchuk O, Zemp FJ, Filkowski JN, et al. MicroRNAome changes in bystander three-dimensional human tissue models suggest priming of apoptotic pathways [J]. *Carcinogenesis*, 2010, 31 (10): 1882-1888. DOI: 10.1093/carcin/bgq119.
- [6] Pasi F, Corbella F, Baio A, et al. Radiation-induced circulating miRNA expression in blood of head and neck cancer patients [J]. *Radiat Environ Biophys*, 2020, 59 (2): 237-244. DOI: 10.1007/s00411-020-00832-3.
- [7] Chaudhry MA. Radiation-induced microRNA: discovery, functional analysis, and cancer radiotherapy [J]. *J Cell Biochem*, 2014, 115 (3): 436-449. DOI: 10.1002/jcb.24694.
- [8] Du Y, Du S, Liu L, et al. Radiation-induced bystander effect can be transmitted through exosomes using miRNAs as effector molecules [J]. *Radiat Res*, 2020, 194 (1): 89-100. DOI: 10.1667/RADE-20-00019.1.
- [9] Zhang Y, Yun Z, Gong L, et al. Comparison of miRNA evolution and function in plants and animals [J]. *Micro RNA*, 2018, 7 (1): 4-10. DOI: 10.2174/2211536607666180126163031.
- [10] Lönnerdal B. Human milk microRNAs/exosomes: composition and biological effects [J]. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*, 2019, 90: 83-92. DOI: 10.1159/000490297.
- [11] Prasad A, Sharma N, Prasad M. Noncoding but coding: pri-miRNA into the action [J]. *Trends Plant Sci*, 2021, 26 (3): 204-206. DOI: 10.1016/j.tplants.2020.12.004.
- [12] Saliminejad K, Khorram Khorshid HR, Soleymani Fard S, et al. An overview of microRNAs: biology, functions, therapeutics, and analysis methods [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (5): 5451-5465. DOI: 10.1002/jcp.27486.
- [13] Singh VK, Pollard HB. Ionizing radiation-induced altered microRNA expression as biomarkers for assessing acute radiation injury [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2017, 17 (10): 871-874. DOI: 10.1080/14737159.2017.1366316.
- [14] Metheerairat C, Slack FJ. MicroRNAs in the ionizing radiation response and in radiotherapy [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2013, 23 (1): 12-19. DOI: 10.1016/j.gde.2013.01.002.
- [15] Goeman F, Strano S, Blandino G. MicroRNAs as key effectors in the p53 network [J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2017, 333: 51-90. DOI: 10.1016/bs.iremb.2017.04.003.
- [16] Fu H, Su F, Zhu J, et al. Effect of simulated microgravity and ionizing radiation on expression profiles of miRNA, lncRNA, and mRNA in human lymphoblastoid cells [J]. *Life Sci Space Res (Amst)*, 2020, 24: 1-8. DOI: 10.1016/j.lssr.2019.10.009.
- [17] Cui W, Ma J, Wang Y, et al. Plasma miRNA as biomarkers for assessment of total-body radiation exposure dosimetry [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (8): e22988. DOI: 10.1371/journal.pone.0022988.
- [18] Bugden M, Billing S, Mak KC, et al. Ionizing radiation affects miRNA composition in both young and old mice [J]. *Int J Radiat Biol*, 2019, 95 (10): 1404-1413. DOI: 10.1080/09553002.2019.1569771.
- [19] Song M, Xie D, Gao S, et al. A biomarker panel of radiation-upregulated miRNA as signature for ionizing radiation exposure [J]. *Life (Basel)*, 2020, 10 (12): 361. DOI: 10.3390/life10120361.
- [20] Jacob NK, Cooley JV, Yee TN, et al. Identification of sensitive serum microRNA biomarkers for radiation biodosimetry [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (2): e57603. DOI: 10.1371/journal.pone.0057603.
- [21] Gao F, Liu P, Narayanan J, et al. Changes in miRNA in the lung and whole blood after whole thorax irradiation in rats [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 44132. DOI: 10.1038/srep44132.
- [22] Fendler W, Malachowska B, Meghani K, et al. Evolutionarily conserved serum microRNAs predict radiation-induced fatality in nonhuman primates [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9 (379): eal2408. DOI: 10.1126/scitranslmed.aal2408.
- [23] Kobayashi A, Autsavapromporn N, Ahmad TAFT, 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 (1-2): 142-146. DOI: 10.1093/rpd/ncy249.
- [24] Shao C, Furusawa Y, Aoki M, et al. Role of gap junctional intercellular communication in radiation-induced bystander effects in human fibroblasts [J]. *Radiat Res*, 2003, 160 (3): 318-323. DOI: 10.1667/r3044.
- [25] 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. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.12.017.
- [26] Havaki S, Kotsinas A, Chronopoulos E, et al. The role of oxidative DNA damage in radiation induced bystander effect [J]. *Cancer Lett*, 2015, 356 (1): 43-51. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.01.023.
- [27] Shemetun OV, Pilinska MA. Radiation-induced bystander effect-modeling, manifestation, mechanisms, persistence, cancer risks (literature review) [J]. *Probl Radiac Med Radiobiol*, 2019, 24: 65-92. DOI: 10.33145/2304-8336-2019-24-65-92.

- [28] Chen L, Heikkinen L, Wang C, et al. Trends in the development of miRNA bioinformatics tools [J]. *Brief Bioinform*, 2019, 20 (5): 1836-1852. DOI: 10.1093/bib/bby054.
- [29] Xu S, Wang J, Ding N, et al. Exosome-mediated microRNA transfer plays a role in radiation-induced bystander effect [J]. *RNA Biol*, 2015, 12 (12): 1355-1363. DOI: 10.1080/15476286.2015.1100795.
- [30] Koritzinsky EH, Street JM, Star RA, et al. Quantification of exosomes [J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232 (7): 1587-1590. DOI: 10.1002/jcp.25387.
- [31] Jella KK, Rani S, O'Driscoll L, et al. Exosomes are involved in mediating radiation induced bystander signaling in human keratinocyte cells [J]. *Radiat Res*, 2014, 181 (2): 138-145. DOI: 10.1667/RR13337.1.
- [32] Al-Mayah AH, Irons SL, Pink RC, et al. Possible role of exosomes containing RNA in mediating nontargeted effect of ionizing radiation [J]. *Radiat Res*, 2012, 177 (5): 539-545. DOI: 10.1667/rr2868.1.
- [33] 陈纤, 蒋友芹, 尹晓明, 等. 外泌体—电离辐射诱导旁效应的另一种机制 [J]. *辐射研究与辐射工艺学报*, 2014, 32 (3): 26-32.
Chen X, Jiang YQ, Yin XM, et al. Exosomes: another mechanism of radiation-induced bystander effect [J]. *J Radiat Res Radiat Process*, 2014, 32 (3): 26-32.
- [34] Le M, Fernandez-Palomo C, McNeill FE, et al. Exosomes are released by bystander cells exposed to radiation-induced biophoton signals; reconciling the mechanisms mediating the bystander effect [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (3): e0173685. DOI: 10.1371/journal.pone.0173685.
- [35] Yahyapour R, Motevaseli E, Rezaeyan A, et al. Mechanisms of radiation bystander and non-targeted effects; implications to radiation carcinogenesis and radiotherapy [J]. *Curr Radiopharm*, 2018, 11 (1): 34-45. DOI: 10.2174/1874471011666171229123130.
- [36] Montecalvo A, Larregina AT, Shufesky WJ, et al. Mechanism of transfer of functional microRNAs between mouse dendritic cells via exosomes [J]. *Blood*, 2012, 119 (3): 756-766. DOI: 10.1182/blood-2011-02-338004.
- [37] Denzer K, van Eijk M, Kleijmeer MJ, et al. Follicular dendritic cells carry MHC class II-expressing microvesicles at their surface [J]. *J Immunol*, 2000, 165 (3): 1259-1265. DOI: 10.4049/jimmunol.165.3.1259.
- [38] Jiang Y, Chen X, Tian W, et al. The role of TGF- β 1-miR-21-ROS pathway in bystander responses induced by irradiated non-small-cell lung cancer cells [J]. *Br J Cancer*, 2014, 111 (4): 772-780. DOI: 10.1038/bjc.2014.368.
- [39] Tian W, Yin X, Wang L, et al. The key role of miR-21-regulated SOD2 in the medium-mediated bystander responses in human fibroblasts induced by α -irradiated keratinocytes [J]. *Mutat Res*, 2015, 780: 77-85. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2015.08.003.
- [40] Tan W, Zhang Y, Li M, et al. MiR-27a-containing exosomes secreted by irradiated skin keratinocytes delayed the migration of unirradiated skin fibroblasts [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15 (10): 2240-2255.
- [41] Ni N, Ma W, Tao Y, et al. Exosomal miR-769-5p exacerbates ultraviolet-induced bystander effect by targeting TGFBR1 [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 603081. DOI: 10.3389/fphys.2020.603081.
- [42] Mo LJ, Song M, Huang QH, et al. Exosome-packaged miR-1246 contributes to bystander DNA damage by targeting LIG4 [J]. *Br J Cancer*, 2018, 119 (4): 492-502. DOI: 10.1038/s41416-018-0192-9.
- [43] Rastogi S, Hwang A, Chan J, et al. Extracellular vesicles transfer nuclear abl-dependent and radiation-induced miR-34c into unirradiated cells to cause bystander effects [J]. *Mol Biol Cell*, 2018, 29 (18): 2228-2242. DOI: 10.1091/mbc.E18-02-0130.
- [44] Hu W, Xu S, Yao B, et al. MiR-663 inhibits radiation-induced bystander effects by targeting TGFBI in a feedback mode [J]. *RNA Biol*, 2014, 11 (9): 1189-1198. DOI: 10.4161/rna.34345.
- [45] Song M, Wang Y, Shang ZF, et al. Bystander autophagy mediated by radiation-induced exosomal miR-7-5p in non-targeted human bronchial epithelial cells [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 30165. DOI: 10.1038/srep30165.
- [46] Cai S, Shi GS, Cheng HY, et al. Exosomal miR-7 mediates bystander autophagy in lung after focal brain irradiation in mice [J]. *Int J Biol Sci*, 2017, 13 (10): 1287-1296. DOI: 10.7150/ijbs.18890.
- [47] Yang X, Xu S, Su Y, et al. Autophagy-src regulates connexin43-mediated gap junction intercellular communication in irradiated hepG2 cells [J]. *Radiat Res*, 2018, 190 (5): 494-503. DOI: 10.1667/RR15073.1.
- [48] Zhao L, Bode AM, Cao Y, et al. Regulatory mechanisms and clinical perspectives of miRNA in tumor radiosensitivity [J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33 (11): 2220-2227. DOI: 10.1093/carcin/bgs235.
- [49] Yan D, Ng WL, Zhang X, et al. Targeting DNA-PKcs and ATM with miR-101 sensitizes tumors to radiation [J]. *PLoS One*, 2010, 5 (7): e11397. DOI: 10.1371/journal.pone.0011397.
- [50] Fu J, Jiang M, Zhang M, et al. MiR-495 functions as an adjuvant to radiation therapy by reducing the radiation-induced bystander effect [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2016, 48 (11): 1026-1033. DOI: 10.1093/abbs/gmw098.

(收稿日期: 2021-06-09)