

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.24.001

电离辐射对小鼠骨髓 c-kit 阳性细胞损伤效应体外研究*

张俊伶, 刘冰, 路璐, 李德冠, 孟爱民[△]

(中国医学科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)

[摘要] **目的** 观察电离辐射引起小鼠骨髓 c-kit⁺ 细胞损伤变化。**方法** 磁珠法分选小鼠 c-kit⁺ 细胞, 生物发光法检测细胞活力, 活性氧探针(DCFH-DA)检测细胞内活性氧水平, 集落形成数目检测克隆形成能力, 流式细胞术检测细胞增殖与凋亡, 基因芯片分析细胞内信号通路变化。**结果** 与 0 Gy 组(对照组)比较, c-kit⁺ 细胞受到 1 Gy 和 4 Gy 照射后, 细胞活力下降, 克隆形成能力下降, 早期凋亡和晚期凋亡细胞比例增加, 细胞内活性氧水平升高; 与对照组比较, c-kit⁺ 细胞受到 1 Gy 照射后, 处于增殖期(S/G₂/M 期)细胞比例增加; 4 Gy 照射后处于增殖期(S/G₂/M 期)细胞比例下降; c-kit⁺ 细胞受到 4 Gy 照射后 Srxn1、Psm5、Cdkn1a、Smc1b、Bcl2l1、Lrdd 等基因表达上调; Mpo、Mtf1、Chek1、Rcc1、Ebag9、Ciapin1 等基因表达下调。**结论** 电离辐射能够引起骨髓 c-kit⁺ 细胞损伤, 导致一系列信号通路表达变化。

[关键词] 骨髓; 辐射; 电离; 辐射损伤; c-kit 阳性细胞**[中图分类号]** R811.5**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)24-3313-03Effect of ionizing radiation on bone marrow derived c-kit⁺ cells in vitro*Zhang Junling, Liu Bing, Lu Lu, Li Deguan, Meng Aimin[△]

(Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences/the Key Laboratory of Radiation and Nuclear Medicine, Tianjin 300192, China)

[Abstract] **Objective** To observe the injury effect of ionizing radiation on bone marrow derived c-kit⁺ cells. **Methods** Viability of c-kit⁺ cells was measured by bioluminescence; the level of c-kit⁺ cells reactive oxygen species was measured by DCFH-DA, the ability of colony-forming units was reflected by CFU-GM; proliferation and apoptosis of c-kit⁺ cells were measured by flow cytometry; the variation of pathway was detected by arrays of gene chip. **Results** Compared to control group(0 Gy). It had a decrease of c-kit⁺ cells' cell viability and the ability of colony-forming units after the cells receipt irradiation with the dose of 1 Gy and 4 Gy; and the level of cell reactive oxygen species, ratio of apoptosis cells increased. After 1 Gy irradiation exposure, the ratio of proliferation(S/G₂/M phase) cells increased compared to control group. However, when the c-kit⁺ cells were receipt 4 Gy irradiation exposure, the ratio of proliferation(S/G₂/M phase) cells decreased. After 4 Gy irradiation exposure, the up-regulate genes contained Srxn1, Psm5, Cdkn1a, Smc1b, Bcl2l1, Lrdd and so on; the down-regulate genes contained Mpo, Mtf1, Chek1, Rcc1, Ebag9, Ciapin1 and so on. **Conclusion** There was injury effect of ionizing radiation on c-kit⁺ cells, and it could induce variation of many pathways.

[Key words] bone marrow; radiation; ionizing; radiation injuries; c-kit⁺ cells

造血系统对电离辐射高度敏感, 电离辐射能够引起造血系统损伤, 包括急性骨髓抑制和持久性骨髓损伤。急性骨髓抑制在受到照射后很快发生, 主要是快速增殖的造血祖细胞(hematopoietic progenitor cell, HPC)损伤所致。持久性骨髓损伤是辐射远期损伤的主要表现, 主要是由于电离辐射引起的造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)损伤所致^[1-2]。c-kit⁺ 细胞是一群经过富集的富含 HPC 和 HSC 的一类细胞, 目前利用磁珠分选系统能在短时间内快速分选出大量的 c-kit⁺ 细胞, 因此对 c-kit⁺ 细胞电离辐射损伤的研究能够初步反应 HPC 和 HSC 损伤情况, 对辐射引起造血系统损伤机制研究及损伤防护药的初步筛选具有重要意义。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 试剂与仪器 无血清扩增培养基 SFEM, 购自 Stem Cell Technologies 公司; c-kit 磁珠, 购自美天旎公司; 细胞活力检测试剂盒 Celltiter-Glo, 购自 Promega 公司; 甲基纤维素半固体培养基 M3534, 购自 Stem Cell Technologies 公司; 活性氧(ROS)检测试剂盒, 购自碧云天生物技术有限公司; 碘化丙啶

(PI)染液, 购自索莱宝公司; 凋亡检测试剂盒, 购自 BD 公司。多功能酶标仪, 型号 InfiniteM200, 购自 TECAN 公司。137Cs γ 射线辐射源, 型号 USD, Autocell40, 购自加拿大原子能有限公司; 流式细胞仪, 型号 C6, 购自 BD 公司。

1.1.2 实验动物 无特定病原体(SPF)级 C57BL/6 雄性小鼠 15 只, 18~25 g, 购自维通利华, 饲养于中国医学科学院放射医学研究所实验动物中心。

1.2 方法

1.2.1 c-kit⁺ 细胞分离 无菌分离小鼠双侧股骨胫骨, 去除表面附着肌肉, 用 2.5 mL 一次性无菌注射器在磷酸盐缓冲液(PBS)中将骨髓细胞冲出, 计数获取的细胞数目。每 1×10⁸ 细胞加 20 μ L 的 c-kit 磁珠, 冰上孵育 30 min, 孵育结束后加入 5 mL PBS, 离心 1 500 r/min, 5 min。离心完毕用 10 mL PBS 重悬细胞, 利用磁珠分选系统进行 c-kit⁺ 细胞分离^[3]。

1.2.2 实验分组 实验分为 3 组, 对照组: 取 1×10⁷ 个/mL 浓度的 c-kit⁺ 细胞悬液 600 μ L 加入至 2 mL EP 管内, 再加入无血清扩增(SFEM)培养基 600 μ L 吹打混匀。1 Gy 照射组: 在对照组基础上进行 1 Gy 剂量 γ 射线照射; 4 Gy 照射组: 在

* 基金项目: 国家自然科学基金青年项目(81402633); 协和青年基金资助和中央高校基本科研业务费专项资金资助项目(33320140033)。

作者简介: 张俊伶(1983—), 助理研究员, 博士, 主要从事电离辐射损伤防护及机制研究。 [△] 通讯作者, E-mail: ai_min_meng@126.com。

对照组基础上进行 4 Gy 剂量 γ 射线照射。

1.2.3 小鼠 c-kit⁺ 细胞活力检测 将细胞悬液接种于 96 孔板内,每孔 200 μ L,每个实验组设置 4 个平行孔。每孔加入 20 μ L 生物发光试剂,室温避光震荡孵育 30 min,多功能酶标仪检测细胞发光值。

1.2.4 小鼠 c-kit⁺ 细胞克隆形成能力检测 0 Gy 接种细胞浓度 1×10^4 个/mL,1 Gy 接种细胞浓度 2×10^4 个/mL,4 Gy 接种细胞浓度 1×10^5 个/mL(根据前期系列预实验提示,以上接种细胞浓度在显微镜下计数最为适宜,克隆数目既不会太多也不会太少;随照射剂量增加,造血祖细胞损伤严重,形成克隆数目减少,所以随照射剂量增加需要加大接种细胞浓度)。调整细胞浓度为接种浓度的 10 倍,加 0.2 mL 细胞至 2 mL M3534,振荡器充分混匀,静置 2~5 min,待气泡消失。用 2.5 mL 注射器连接 16# 平头注射器针头,吸取 0.5 mL 细胞混悬液,加入 24 孔板,轻摇培养板,使培养基均匀分布。将培养板置入 37 $^{\circ}$ C,5% CO₂ 培养箱中培养,第 5 天低倍观察集落形成情况,细胞数大于或等于 30 为阳性集落。

1.2.5 小鼠 c-kit⁺ 细胞内 ROS 水平检测 将 c-kit⁺ 细胞悬液 1 mL 加入 2 mL 无菌 EP 管内,1 500 r/min,离心 5 min 后弃上清液。每管内加入 500 μ L ROS 检测探针[无血清 1640 与 ROS 探针(DCFH-DA)比例为 3 000 : 1],37 $^{\circ}$ C CO₂ 水浴锅内孵育 30 min 后离心,弃去上清液后用无血清 RPMI-1640 培养基洗涤 3 次以洗去多余未结合探针,最后用无血清 RPMI-1640 培养基将细胞悬起,流式细胞仪检测荧光素(FITC)通道平均荧光强度。

1.2.6 小鼠 c-kit⁺ 细胞周期检测 取 c-kit⁺ 细胞悬液 500 μ L,加入 1 mg/mL 的 PI 染液 25 μ L,使 PI 染液终浓度为 50 μ g/mL,室温避光孵育 1 h。孵育结束加 5 mL 体积的 PBS 溶液,1 500 r/min,离心 5 min 后弃上清液。加入 200 μ L 体积的 PBS 溶液重悬细胞,流式细胞仪检测细胞周期。

1.2.7 小鼠 c-kit⁺ 细胞凋亡检测 取 c-kit⁺ 细胞悬液,离心去上清液后加入 100 μ L BD 凋亡试剂盒内 1 \times Binding buffer 试剂,加入 BD 凋亡试剂盒内的 Annexin V 试剂和 7-AAD 试剂各 5 μ L,室温避光孵育 15 min,再加入 BD 凋亡试剂盒内 1 \times Binding buffer 试剂 200 μ L,流式细胞仪检测凋亡情况。

1.2.8 小鼠 c-kit⁺ 细胞受照射后发生改变的信号通路分析 取 c-kit⁺ 细胞悬液,离心去上清液后加入 1 mL 体积的 Trizol 试剂,交由上海康成生物工程有限公司进行全基因组的基因芯片分析后进行聚类分析。

1.3 统计学处理 采用 GraphPad Prism5 软件对数据进行处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间的均数比较采用单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 电离辐射对小鼠 c-kit⁺ 细胞活力、细胞克隆形成能力(CFU-GM)及细胞内 ROS 水平的影响 与对照组比较,受照射后小鼠 c-kit⁺ 细胞活力下降,细胞克隆形成能力下降,以上两项检测指标随细胞受照射剂量增加而递减。与对照组比较,受照射后小鼠 c-kit⁺ 细胞内 ROS 水平升高,且随照射剂量增加递增,见表 1。

2.2 电离辐射对小鼠 c-kit⁺ 细胞 S/G₂/M 期、早期凋亡及晚期凋亡的影响与对照组比较 与对照组比较,受 1 Gy 照射后小鼠处于 S/G₂/M 期细胞比例增加($P < 0.05$),受 4 Gy 照射后小鼠 c-kit⁺ 细胞处于 S/G₂/M 期细胞比例明显下降($P < 0.05$)。与对照组比较,受照射后小鼠早期凋亡及晚期凋亡细胞比例随照射剂量加大而明显增加,见表 2。

表 1 受照射后 c-kit⁺ 细胞细胞活力、克隆形成能力、细胞内 ROS 水平变化($\bar{x} \pm s$)

组别	细胞活力 (RLU)	克隆数目 (个/ 10^5 细胞)	ROS(MFI)
<i>n</i>	4	6	3
对照组	333 837.5 \pm 3 339.6	705.0 \pm 53.9	733 933.0 \pm 71 742.8
1 Gy 组	187 787.5 \pm 2 568.5 ^a	340.8 \pm 22.0 ^a	1 795 565.0 \pm 230 079.6 ^a
4 Gy 组	101 239.3 \pm 2 197.7 ^a	22.7 \pm 4.6 ^a	2 815 854.0 \pm 189 153.2 ^a

^a: $P < 0.01$, 与对照组比较。

表 2 受照射后 c-kit⁺ 细胞 S/G₂/M 期、早期凋亡及晚期凋亡细胞比例变化($\bar{x} \pm s$)

组别	S/G ₂ /M 期细胞 比例(%)	早期凋亡 细胞比例(%)	晚期凋亡 细胞比例(%)
对照组	26.3 \pm 2.6	3.2 \pm 0.4	1.3 \pm 0.2
1 Gy 组	32.3 \pm 0.5 ^a	4.5 \pm 0.7 ^a	2.3 \pm 0.3 ^a
4 Gy 组	19.9 \pm 0.2 ^a	11.0 \pm 1.0 ^a	4.5 \pm 0.5 ^a

^a: $P < 0.05$, 与对照组比较。

2.3 小鼠 c-kit⁺ 细胞受照射后上调基因变化 与对照组比较,c-kit⁺ 细胞受 4 Gy 剂量 γ 射线照射后,氧化应激相关的 2 个基因表达上调、细胞周期相关的 34 个基因表达上调、细胞凋亡相关的 35 个基因表达上调,见表 3。

表 3 表达升高 2 倍以上的前 10 位基因

聚类分析类别	上调基因 数目	探针 名称	基因 名称 e	上调 倍数
GO:0006979 (response to oxidative stress)	2	BC011325	Srxn1	2.937
		BC012246	Psmb5	2.136
GO:0007049(cell cycle)	34	NM_001111099	Cdkn1a	4.117
		BC129800	Smc1b	3.412
		AK089939	Nuf2	3.370
		BC052856	Hira	3.180
		BC046980	Smpd3	3.175
		AK029140	Prc1	2.880
		AK033934	Fgf7	2.856
		BC113148	Gsg2	2.834
		AK044478	Cdc23	2.827
		AK161465	Cdc37l1	2.755
GO:0006915(apoptosis)	35	AK172250	Bcl2l1	6.354
		BC145857	Lrdd	5.423
		AY034611	Trp53inp1	5.135
		AK155704	Elmol1	4.687
		BC100600	Actc1	4.388
		AK044634	Ank2	4.307
		AK002446	Dad1	4.217
		AK169002	Bad	3.972
		AK039241	Prune2	3.739
		AF016695	Muc2	3.516

2.4 小鼠 c-kit⁺ 细胞受照射后下调基因变化 与对照组比较,c-kit⁺ 细胞受 4 Gy 剂量 γ 射线照射后,氧化应激相关的 6 个基因表达下调、细胞周期相关的 96 个基因表达下调、细胞凋

亡相关的 56 个基因表达下调,见表 4。

表 4 表达降低 2 倍以上的前 10 位基因

聚类分析类别	下调基因数目	探针名称	基因名称	下调倍数
GO:0006979 (response to oxidative stress)	6	BC053912	Mpo	25.341
		AK012676	Mtf1	22.617
		AK085811	Ttn	3.817
		BC002066	Sod1	3.211
		BC086886	Sod1	2.748
		BC028816	Apoe	2.249
GO:0007049 (cell cycle)	96	BC037613	Chek1	7.897
		BC019807	Rec1	6.656
		NM_001111078	Uhrf1	5.958
		AK141312	Sept9	5.809
		BC049086	Cend2	5.119
		BC023245	Rassf4	4.994
		AK154197	Cdk6	4.673
		AK088079	Myb	4.234
		BC011513	Myb	4.012
		BC050848	Clsn	3.894
GO:0006915 (apoptosis)	56	BC119118	Ebag9	4.274
		AK186862	Ciapi1	4.157
		AK011536	Htra2	4.142
		U51279	Bcl2l1	4.081
		AK134480	Api5	3.913
		AK142569	Casp2	3.847
		AF027570	Traf2	3.728
		BC037440	Stk3	3.473
		BC068315	Edar	3.390
		AK156097	Birc3	3.368

3 讨 论

HSC 是造血系统中一类特殊的细胞群,在进行自我更新的同时能够定向分化为 HPC 及各类成熟的血液细胞。c-kit 又名 CD117,是特异性存在于 HSC 及 HPC 表面的抗原分子,c-kit 能够与干细胞因子特异性结合,调控细胞的生存及增殖^[4]。由于在已经成熟分化的造血细胞表面没有 c-kit 的表达,因此本研究选用 c-kit⁺ 细胞群研究电离辐射对 HSC 及 HPC 损伤效应及损伤相关的基因表达变化。

研究提示,c-kit⁺ 细胞在经过 1 Gy 和 4 Gy 剂量照射后,细胞活力下降,造血祖细胞克隆形成数目减少,细胞内 ROS 水平升高,这些变化随照射剂量的增加而呈递减或递增变化。研究结果与之前对小鼠进行整体照射后的 HSC 变化一致^[5-7],说明对 c-kit⁺ 细胞体外研究能够反映全身照射小鼠造血系统变化。本研究进一步应用流式细胞仪对电离辐射后 c-kit⁺ 细胞增殖凋亡变化进行分析,结果提示,经过 1 Gy 照射后,处于增殖期

(S/G₂/M 期)c-kit⁺ 细胞比例明显增加,凋亡细胞明显增加;然而经过 4 Gy 照射后,处于增殖期(S/G₂/M 期)c-kit⁺ 细胞比例明显下降,凋亡细胞明显增加。分析上述结果,低剂量的电离辐射(1 Gy)较短时间内可能会刺激 c-kit⁺ 细胞进入增殖期,对电离辐射引起的细胞损伤起到代偿作用,然而,受损伤后发生凋亡的细胞明显多于增殖细胞,导致 1 Gy 照射后存活细胞减少。随着照射剂量增加到 4 Gy,增殖细胞减少,凋亡细胞增加,存活细胞数目进一步减少。对细胞增殖和凋亡的检测能够更深入地解释细胞活力随照射剂量的增加而下降的现象。

电离辐射引起 HSC 及 HPC 损伤的分子机制尚不完全明确,已有的研究提示电离辐射引起 ROS-NOX4-p38MAPK-p16, ATM-Chk2-p53-p21^[6,8] 等信号通路发生变化,对这些基因采取激活或者抑制的方法不能完全阻断电离辐射引起的 HSC 及 HPC 损伤。因此对 c-kit⁺ 细胞进行 4 Gy 照射后,提取细胞 RNA 进行全基因组基因芯片分析,对分析出的基因进行进一步的聚类分析,总结出经过照射后表达上调及下调的与氧化应激、细胞周期、细胞凋亡的一系列相关基因,并列表总结出涉及以上细胞生物学过程的表达上调及下调的前十位基因。结果提示,氧化应激相关的基因 Srxn1^[9]、Psm5b^[10],细胞周期相关的 Cdkn1a^[8]、Smc1b^[11] 等基因,细胞凋亡相关的 Bcl2l1^[12]、Lrdd^[13] 等基因表达上调。氧化应激相关的 Mpo^[14]、Mtf1^[15] 等基因,细胞周期相关的 Chek1^[16]、Rec1^[17] 等基因,细胞凋亡相关的 Ebag9、Ciapi1^[18] 等基因表达下调。之前的关于电离辐射对小鼠造血干祖细胞损伤的研究都较少涉及以上相关基因,进一步的研究工作可以参考以上基因表达变化,因此筛选出的新基因对造血系统电离辐射损伤研究可能具有重要意义。

综上,本研究在体外水平分析了受到不同剂量照射后,c-kit⁺ 细胞在细胞活力、细胞内 ROS 水平、细胞功能、细胞增殖及凋亡水平的变化,进一步揭示了引起这些变化可能存在的分子机制,为电离辐射导致 HSC 及 HPC 损伤的研究奠定了基础,具有重要的提示意义。

参考文献

- [1] Shao L, Feng W, Li H, et al. Total body irradiation causes long-term mouse BM injury via induction of HSC premature senescence in an Ink4a- and Arf-independent manner [J]. *Blood*, 2014, 123(20): 3105-3115.
- [2] Li H, Wang Y, Pazhanisamy SK, et al. Mn(III) meso-tetrakis-(N-ethylpyridinium-2-yl) porphyrin mitigates total body irradiation-induced long-term bone marrow suppression [J]. *Free Radic Biol Med*, 2011, 51(1): 30-37.
- [3] Ema H, Morita Y, Yamazaki S, et al. Adult mouse hematopoietic stem cells: purification and single-cell assays [J]. *Nat Protoc*, 2006, 1(6): 2979-2987.
- [4] Masson K, Rönstrand L. Oncogenic signaling from the hematopoietic growth factor receptors c-Kit and Flt3 [J]. *Cell Signal*, 2009, 21(12): 1717-1726.
- [5] Zhang H, Zhai ZB, Wang YE, et al. Resveratrol ameliorates ionizing irradiation-induced long-term hematopoietic stem cell injury in mice [J]. *Free Radical Biol Med*, 2013, 54: 40-50.
- [6] Wang Y, Liu L, Pazhanisamy SK, et al. Total body irradiation causes residual bone marrow injury by induction of persistent oxidative stress in murine hema- (下转第 3318 页)

- protein synthesis by miRNAs; how many mechanisms[J]. *Trends Cell Biol*, 2007, 17(3): 118-126.
- [5] Kwak PB, Iwasaki S, Tomari Y. The microRNA pathway and cancer[J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(11): 2309-2315.
- [6] 胡晓娟, 聂红. MicroRNA 在免疫系统中的作用[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2011, 27(8): 930-932.
- [7] Takyar S, Vasavada H, Zhang JG, et al. VEGF controls lung Th2 inflammation via the miR-1-Mpl (myeloproliferative leukemia virus oncogene)-P-selectin axis[J]. *J Exp Med*, 2013, 210(10): 1993-2010.
- [8] 刘煜, 李华, 李东, 等. MicroRNA-1 对肝癌细胞 BAG4 表达的影响[J]. *免疫学杂志*, 2014, 30(6): 479-482, 487.
- [9] 滕尧树, 曹晓林, 李勇. microRNA 在气道变应性疾病中的研究进展[J]. *中国医学科学院学报*, 2014, 36(1): 114-118.
- [10] 温志红, 周薇雅, 胡琼燕, 等. 哮喘患儿免疫球蛋白 E、白细胞介素-13 检测的意义[J]. *实用儿科临床杂志*, 2007, 22(21): 1621-1622.
- [11] Feng MJ, Shi F, Qiu C, et al. MicroRNA-181a, -146a and -146b in spleen CD4⁺ T lymphocytes play proinflammatory roles in a murine model of asthma[J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 13(3): 347-353.
- [12] Chiba Y, Tanabe M, Goto K, et al. Down-regulation of miR-133a contributes to up-regulation of RhoA in bronchial smooth muscle cells[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180(8): 713-719.
- [13] Chiba Y, Misawa M. MicroRNAs and their therapeutic potential for human diseases: MiR-133a and bronchial smooth muscle hyperresponsiveness in asthma [J]. *J Pharmacol Sci*, 2010, 114(3): 264-268.
- [14] 刘新彦. 白细胞介素-17 和嗜酸性粒细胞趋化因子与上呼吸道变应性病变相关性的研究进展[J]. *河北北方学院学报: 自然科学版*, 2013, 29(1): 100-104.
- [15] Sun B, Mallampati S, Gong Y, et al. Sox4 is required for the survival of pro-B cells[J]. *J Immunol*, 2013, 190(5): 2080-2089.
- [16] Mathelier A, Carbone A. Large scale chromosomal mapping of human microRNA structural clusters[J]. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41(8): 4392-4408.
- [17] Gao Z, Shi T, Luo X, et al. High-throughput sequencing of small RNAs and analysis of differentially expressed microRNAs associated with pistil development in Japanese apricot[J]. *BMC Genomics*, 2012, 13: 371.
- [18] Zhao WG, Yu SN, Lu ZH, et al. The miR-217 microRNA functions as a potential tumor suppressor in pancreatic ductal adenocarcinoma by targeting KRAS[J]. *Carcinogenesis*, 2010, 31(10): 1726-1733.
- [19] Qin A, Wen Z, Zhou Y, et al. MicroRNA-126 regulates the induction and function of CD4(+) Foxp3(+) regulatory T cells through PI3K/AKT pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2013, 17(2): 252-264.
- (收稿日期: 2015-02-22 修回日期: 2015-08-10)
-
- (上接第 3315 页)
- topoietic stem cells[J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 48(2): 348-356.
- [7] Li D, Wang Y, Wu H, et al. The effects of p38 MAPK inhibition combined with G-CSF administration on the hematoimmune system in mice with irradiation injury[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e62921.
- [8] Shao L, Li H, Pazhanisamy SK, et al. Reactive Oxygen species and hematopoietic stem cell senescence[J]. *Int J Hematol*, 2011, 94(1): 24-32.
- [9] Zhou Y, Duan S, Zhou Y, et al. Sulfiredoxin-1 attenuates oxidative stress via Nrf2/ARE pathway and 2-Cys prdxs after oxygen-glucose deprivation in astrocytes[J]. *J Mol Neurosci*, 2015, 55(4): 941-950.
- [10] Cho HY, Reddy SP, Kleeberger SR. Nrf2 defends the lung from oxidative stress[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2006, 8(1/2): 76-87.
- [11] Takabayashi S, Yamauchi Y, Tsume M, et al. A spontaneous smc1b mutation causes cohesin protein dysfunction and sterility in mice[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2009, 234(8): 994-1001.
- [12] Wu H, Xue D, Chen G, et al. The BCL2L1 and PGAM5 axis defines hypoxia-induced receptor-mediated mitophagy[J]. *Autophagy*, 2014, 10(10): 1712-1725.
- [13] Telliez JB, Bean KM, Lin LL. LRDD, a novel leucine rich repeat and death domain containing protein[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2000, 1478(2): 280-288.
- [14] Mine Y, Young D, Yang C. Antioxidative stress effect of phosphoserine dimers is mediated via activation of the Nrf2 signaling pathway[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2015, 59(2): 303-314.
- [15] Li Y, Liu X, Zhou T, et al. Inhibition of APE1/Ref-1 redox activity rescues human retinal pigment epithelial cells from oxidative stress and reduces choroidal neovascularization[J]. *Redox Biol*, 2014, 2: 485-494.
- [16] Sankunni M, Parikh RA, Lewis DW, et al. Targeted inhibition of ATR or CHEK1 reverses radioresistance in oral squamous cell carcinoma cells with distal chromosome arm 11q loss[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2014, 53(2): 129-143.
- [17] Bierbaum M, Bastiaens PI. Cell cycle-dependent binding modes of the ran exchange factor RCC1 to chromatin[J]. *Biophys J*, 2013, 104(8): 1642-1651.
- [18] Yang Z, Wang WE, Zhang Q. CIAPIN1 siRNA inhibits proliferation, migration and promotes apoptosis of VSMCs by regulating Bcl-2 and Bax[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2013, 10(1): 4-10.
- (收稿日期: 2015-02-22 修回日期: 2015-08-07)