

DOI: 10.13376/j.cblls/2024080

文章编号: 1004-0374(2024)06-0777-10

## 衰老与电离辐射损伤的关系进展

丁旭东, 樊赛军, 路璐\*

(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)

**摘要:** 衰老是人体的正常生命现象, 其过程会伴随着多种器官和系统功能的下降, 进而引起相关疾病的发生。细胞衰老作为衰老的关键因素之一, 在衰老过程中具有重要意义。随着科学技术的不断进步, 医学影像已经成为全球最大的人造辐射源, 放射治疗作为恶性肿瘤的辅助治疗手段之一, 在杀伤肿瘤细胞的同时也对正常器官组织造成损伤。电离辐射通过诱导 DNA 损伤改变细胞状态, 导致细胞坏死、凋亡或衰老。因此, 衰老与电离辐射损伤存在着联系。本综述主要论述了个体衰老和细胞衰老与辐射损伤的关系, 总结了在不同组织器官中衰老和辐射损伤的相关机制, 旨在为今后开展相关研究奠定基础, 以更充分了解辐射对高龄人群的损伤机制。

**关键词:** 衰老; 细胞衰老; 电离辐射损伤

**中图分类号:** Q256; R331.22; R818 **文献标志码:** A

### Study on the relationship of aging and ionizing radiation injury

DING Xu-Dong, FAN Sai-Jun, LU Lu\*

(Tianjin Key Laboratory of Radiation Medicine and Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China)

**Abstract:** Aging is a normal life phenomenon in the human body, and its process is accompanied by a decline in the function of many organs and systems, which in turn causes the occurrence of related diseases. Cellular senescence, as one of the key factors of aging, is of great significance in the aging process. With the continuous progress of science and technology, medical imaging has become the world's largest source of man-made radiation. Radiation therapy, as one of the adjuvant treatments for malignant tumors, kills tumor cells while causing damage to normal organs and tissues. Ionizing radiation alters the cellular state by inducing DNA damage, leading to cell necrosis, apoptosis or senescence. Thus, senescence establishes a link with ionizing radiation damage. This review focuses on the relationship between individual senescence and cellular senescence and radiation injury, summarizes the relevant mechanisms of senescence and radiation damage in different tissues and organs, and aims to lay the foundation for future related studies to facilitate a full understanding of the mechanisms of radiation injury in the aging population.

**Key words:** aging; cellular senescence; ionizing radiation injury

衰老是人体正常的生命现象, 但在衰老过程中会出现 DNA 损伤的累积、器官和系统功能的减退, 从而诱发多种相关的疾病。DNA 损伤的累积被认为是促进细胞衰老的主要机制, 而 DNA 损伤诱发的炎症也是许多年龄相关疾病的诱因。细胞衰老是衰老过程的关键因素之一, 衰老相关分泌表型 (senescence-associated secretory phenotype, SASP) 是衰老细胞的特征之一, 其机制复杂多样。细胞衰老是个体衰老的驱动力, 衰老个体中广泛存在着衰老

细胞的累积, 从而导致器官功能障碍。电离辐射 (ionizing radiation, IR) 虽然广泛应用于疾病诊断和癌症治疗, 但其造成的辐射损伤不容忽视。IR 对造血系统、心血管系统、胃肠道、肺、骨骼、皮肤等系统和器官均有不同程度的损伤, 损伤机制也非常

收稿日期: 2024-03-15; 修回日期: 2024-04-08

基金项目: 国家自然科学基金项目(82273577)

\*通信作者: E-mail: lulu@irm-cams.ac.cn

复杂, 其中 DNA 损伤和氧化应激是主要机制。电离辐射暴露和自然衰老相关的重叠生物标志物、途径和疾病代表了生物过程的复杂相互作用。人体随着年龄增长, 体内衰老细胞增多, 器官或系统的功能减退, 若在此基础上受到辐射损伤, 对其后果知之甚少。氧化应激和慢性炎症是将电离辐射暴露与衰老相关疾病联系起来的关键途径。由于水分子的辐射分解, 辐射暴露会产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS)。同样, 在自然衰老过程中, ROS 的产生和抗氧化防御之间不平衡, 导致氧化应激。因此, 充分了解衰老和辐射损伤的关系对于评估辐射对衰老和与年龄相关的疾病的影响以及制定减轻这些风险的策略至关重要。

## 1 衰老

衰老的广泛定义是影响大多数生物的时间依赖性的功能减退, 并伴随着死亡率增加。衰老是损伤与修复共同调节的结果。衰老的速度和年龄相关疾病受应激反应和逐渐下降的修复途径调节, 包括蛋白质稳态、DNA 损伤修复网络以及线粒体呼吸代谢。胰岛素/IGF-1、TOR 和 Sirtuin 信号通路均可控制这些关键的细胞反应<sup>[1-3]</sup>。因此, 充分了解衰老的细胞和分子基础对后续的相关研究至关重要。

### 1.1 个体衰老和细胞衰老

个体衰老和细胞衰老都是生物体正常的生命现象, 这两者之间存在着紧密联系。细胞衰老是细胞周期停滞的永久状态, 发生在受到不同压力的增殖细胞中, 是个体衰老的驱动力<sup>[4]</sup>。细胞衰老是老化的标志之一, 衰老细胞的累积是衰老器官的主要特征, 并且衰老细胞的累积也是个体衰老和衰老相关疾病的主要原因之一。衰老细胞可随着年龄增长而积累, 但衰老细胞积累的速率在整个生命过程中不是线性的, 而是随着衰老而加速, 这可能反映了由于 DNA 损伤修复缺陷、端粒功能障碍或免疫系统对衰老细胞的清除减少而导致的衰老细胞产生速率增加。也有人认为衰老细胞可以通过旁分泌的方式诱导其他细胞衰老<sup>[5-6]</sup>, 通过消除小鼠体内的衰老细胞可延迟老年小鼠的衰老相关疾病的发生<sup>[7]</sup>。因此, 研究外界因素对老人群的影响时, 对细胞衰老的考虑是不可忽略的。

### 1.2 衰老的特征

衰老的特征主要包括基因组不稳定性、端粒缩短、表观遗传改变、蛋白质稳态丧失、营养感应失调、

线粒体功能障碍、细胞衰老、干细胞耗竭和细胞间通讯改变。衰老的一个共同点就是 DNA 损伤的累积<sup>[8]</sup>。线粒体功能障碍会导致呼吸代谢减少和 ROS 产生增加。持续性 DNA 损伤可能由氧化损伤增加和 DNA 修复效率降低引起, 从而诱发细胞凋亡、衰老和炎症。除此之外, 在小鼠衰老相关表型的研究中已经证明骨骼、脑、心血管系统、内分泌系统、肾脏、肝、肺、生殖道、感觉器官、骨骼肌、皮肤、血液等均会因年龄增加而发生改变<sup>[9]</sup>。衰老细胞的特征在于溶酶体的数目增加和代谢异常, 其中衰老相关  $\beta$ -半乳糖苷酶 (senescence-associated  $\beta$ -galactosidase, SA- $\beta$ -gal) 的活性增加, 磷酸化组蛋白  $\gamma$ -H2AX (DNA 链断裂和端粒缩短的标志物) 的表达, p16、p21 和 DNA 损伤应答 (DNA damage response, DDR) 的增加, 以及 ROS 产生增加, 这些共同促进炎症和 SASP。SASP 是衰老细胞分泌的含有数百种蛋白质的复杂混合物, 包括促炎细胞因子、趋化因子、免疫调节剂、组织损伤蛋白酶、干细胞因子、稳态因子、神经酰胺、缓激肽和生长因子等。SASP 可以是有益或是有害的, 如 SASP 可有助于抑制肿瘤、伤口愈合、胚胎发育, 也可促进肿瘤发生。虽然 SASP 细胞因子可能因细胞类型而异, 但常见的 SASP 促炎细胞因子, 如白介素-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ )、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 IL-8, 它们的产生在很大程度上取决于应激诱导的 NF- $\kappa$ B 和 p38 MAPK 信号转导。SASP 的促炎反应和组织重塑活性也会造成慢性炎症并改变组织结构。因此, SASP 被视为多种衰老相关疾病的治疗靶点, 但对其具体机制的了解还不透彻<sup>[6, 10-12]</sup>。

### 1.3 衰老的衡量与检测

探索衰老的基本机制以及开发新的干预策略的进展主要取决于实验室中使用的方法和工具。在过去的几十年中, 从各种细胞、组织和器官类型中获取大数据的方法策略加速了高通量筛选技术和利用人工智能的计算方法的发展<sup>[13]</sup>。衰老过程伴随着大量的表型变化, 因此, 可以通过评估从青年期到老年期的年龄依赖性表型变化来分析衰老。目前, 基于深度表型的方法已被用作捕获各种 SASP 变化, 包括器官系统和不同生物复杂性水平的变化<sup>[14-15]</sup>。

鉴于细胞衰老的异质性, 使用单个特定标记在组织中无法可靠地检测衰老细胞。目前使用的检测方法是标记组合法, 细胞衰老的生物标志物包括衰老相关 SA- $\beta$ -gal 活性降低, p16Ink4a、p19Arf、p21Cip、p53、Bcl2 和 Lamin B1 的表达下调<sup>[4-5, 9]</sup>。

## 1.4 衰老与肿瘤

靶向诱导肿瘤细胞内在的 DNA 损伤反应和促进肿瘤细胞衰老被认为是阻止肿瘤进展的主要策略<sup>[16-17]</sup>。但它与促进肿瘤发生的炎症存在着矛盾的联系。衰老细胞分泌的炎症介质可以调节肿瘤微环境, 从而产生两种明显相反的作用: 一方面, 通过维持衰老细胞的长期至无限期的生长停滞和免疫清除来抑制肿瘤<sup>[16, 18-20]</sup>; 另一方面, 通过吸引支持肿瘤的炎症细胞(例如巨噬细胞和成纤维细胞)来促进肿瘤生长<sup>[21-22]</sup>。衰老是否促进非移植肿瘤模型中的肿瘤发生, 以及上皮肿瘤祖细胞本身而不是相关基质细胞的衰老是否也可以促进肿瘤发生尚不清楚。阐明完整组织中衰老的机制和影响非常重要, 因为衰老的促肿瘤功能可以解释老年人癌症发病率的大幅升高, 并构成癌症预防和治疗的可能靶点。

## 2 辐射暴露与损伤

### 2.1 辐射暴露源

人类每天接触天然辐射源(如土壤、宇宙射线)和人造辐射源(如医疗设备、核能生产)<sup>[23]</sup>。随着科学技术的进步, 人们每天接触辐射的机会也日益增多, 而医学影像是全球最大的人造辐射源<sup>[24]</sup>。

### 2.2 辐射损伤

放射性损伤的病理生理学十分复杂, 可表现为多器官和系统的功能障碍。由此产生的急性放射综合征(acute radiation syndrome, ARS)和急性辐射暴露的延迟效应(delayed effects of acute radiation exposure, DEARE)的亚综合征, 因同时存在的创伤(如烧伤、开放性伤口、骨折)以及性别、年龄、原有病症和饮食状况等生物变量而变得更加复杂<sup>[25]</sup>。

#### 2.2.1 急性放射综合征

根据辐射剂量的不同, ARS 在临床上表现为从前期恶心和呕吐到造血、胃肠道、皮肤疾病或神经血管综合征的连续进展<sup>[26]</sup>。高剂量全身照射可导致造血系统 ARS, 其特征为白细胞减少、贫血和凝血功能障碍<sup>[27]</sup>。胃肠系统的辐射暴露以剂量和时间依赖的方式促成 ARS, 损伤的特征包括小肠黏膜层损伤、肠隐窝干细胞丢失、绒毛钝化和屏障破坏, 伴有体重减轻、腹泻、脱水、营养吸收减少和肠道感染等<sup>[28]</sup>。

#### 2.2.2 急性辐射暴露的延迟效应

ARS 主要是由短时间内高剂量辐射引起的, 但较低的辐射剂量会引起中期和长期健康影响, 最突出的是癌症。ARS 的幸存者有可能出现 DEARE,

这是一系列涉及多个器官系统的慢性疾病, 在辐射照射后数月至数年发生。DEARE 被认为是氧化应激、炎症、衰老、纤维化和 ARS 幸存者中干细胞自我更新潜力丧失的某种组合的结果<sup>[29]</sup>。接受腹部或骨盆放射治疗的癌症幸存者发生迟发性放射性肠炎, 在 2~3 周内出现腹泻和腹痛<sup>[30]</sup>。在接受胸部放疗的患者中, 5%~15% 在治疗后 6~24 个月发生症状性肺炎, 43% 出现放射性肺炎或肺纤维化<sup>[30]</sup>。多达 50% 的接受脑肿瘤放疗的患者在治疗后数月至数年发生神经认知缺陷<sup>[31]</sup>。造血系统 ARS 的幸存者有患迟发性肾毒性的风险<sup>[32]</sup>。

## 3 衰老与电离辐射损伤

鉴于人体对辐射暴露的反应错综复杂, 单一地专注于减轻单一辐射引起的疾病是片面的。此外, 电离辐射暴露引发的疾病和年龄相关的疾病之间存在大量重叠。在这两种情况下, 患者都面临心血管疾病、骨质疏松症和阿尔茨海默病等神经系统疾病的风险升高<sup>[33-36]</sup>。年龄的增长是造成 DNA 损伤累积的原因, 而肿瘤主要是 DNA 突变的结果。暴露于电离辐射会导致人类正常上皮细胞和正常成纤维细胞发生内在 DNA 损伤和细胞衰老反应<sup>[37]</sup>。内在的 DNA 损伤和细胞衰老是引发多种疾病的基础。本文在此总结了衰老和电离辐射对细胞内不同物质的影响(图 1)以及对不同器官(系统)的影响(图 2)。

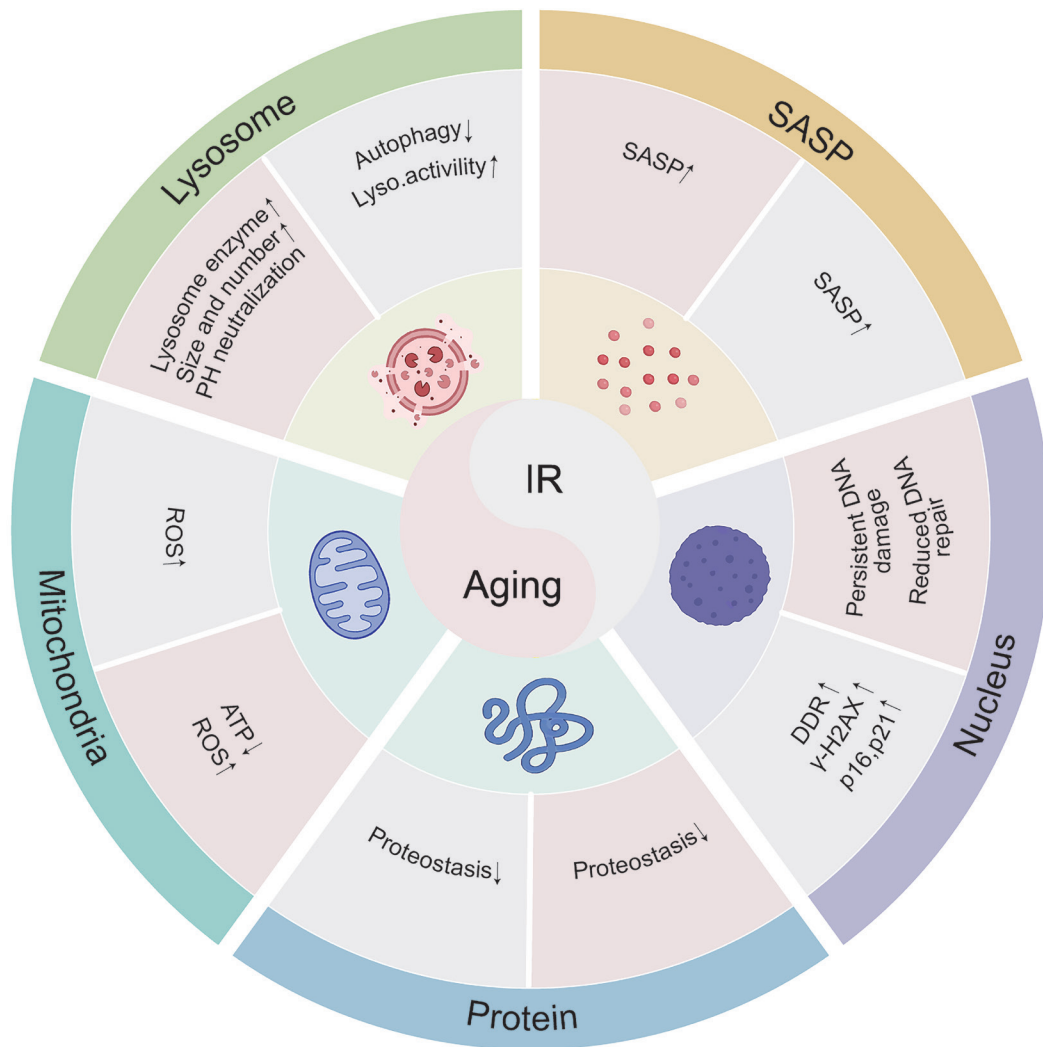
### 3.1 造血系统

全身辐射诱导可以导致造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)的细胞内 ROS 水平增加和 DNA 损伤积累<sup>[38-39]</sup>, ROS 和 DNA 损伤的累积是造成 HSCs 老化的主要原因<sup>[40]</sup>。除此之外, 辐射暴露小鼠的多能祖细胞(multipotent progenitors, MPPs)的相关指标发生明显变化, MPP1、MPP3、MPP4 细胞中的衰老细胞比例明显增高, 这一过程与照射引起的持续氧化应激和细胞衰老密切相关<sup>[39]</sup>。

随着年龄的增长, 造血干细胞的重建能力下降, 导致其功能下降, 机制包括 DNA 损伤、蛋白质稳态缺陷和血液循环环境的变化<sup>[41]</sup>。Rübe 等<sup>[42]</sup>发现来自老年供体的 HSCs 中内源性  $\gamma$ -H2AX 焦点数量增加。HSCs 及其祖细胞在衰老过程中出现 DNA 断裂的累积, 且在 HSCs 中损伤累积最大<sup>[43]</sup>。上述研究证明衰老导致了 DNA 损伤的累积, 进而导致 HSCs 的功能下降。

综上所述, 辐射损伤和年龄对 HSCs 的衰老和功能下降有着类似的影响, 但老龄和辐射损伤的具





衰老细胞的溶酶体中溶酶体酶的表达上调，溶酶体的体积和数量增加，pH中和；受到电离辐射后，细胞自噬下调，溶菌酶活性增强。衰老细胞和电离辐射后的细胞SASP分泌均增加。衰老细胞的DNA分子持续受到损伤，但DNA修复减少；受到电离辐射后，细胞内DNA损伤应答增加， $\gamma$ -H2AX表达增多，p16和p21表达增多。衰老细胞和电离辐射后的细胞内均出现蛋白质稳态失衡。衰老细胞的线粒体ROS水平升高，受到电离辐射后的细胞内的线粒体ATP合成减少，ROS水平升高。

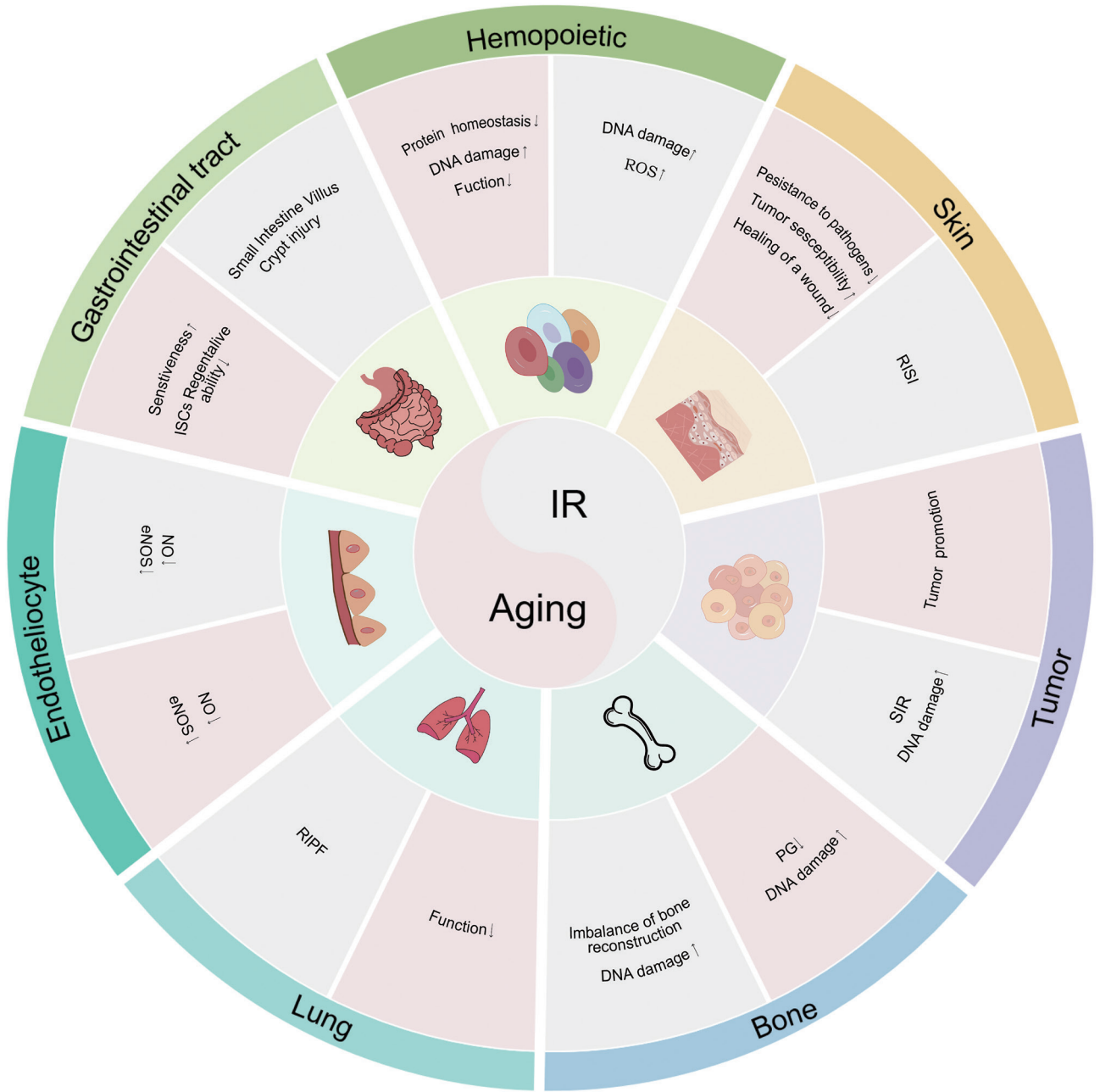
图1 衰老与电离辐射对细胞内物质的影响

体联系尚未可知。

### 3.2 胃肠道

衰老影响胃肠系统的功能，包括随着年龄的增加，胃微生物群的变化、黏膜保护能力下降、胃血流量的减少以及修复机制受损<sup>[44]</sup>。此外，胃黏膜受损的敏感性和年龄呈正相关<sup>[45]</sup>。在衰老过程中，肠道干细胞 (intestinal stem cells, ISCs) 再生能力受损，发生慢性炎症的概率增加，通过 RNA-seq 的方法鉴定出老年小鼠的肠上皮黏膜免疫力下降<sup>[46]</sup>。在动物实验中观察到，高龄小鼠相较于年轻小鼠的绒毛宽度和高度增加，黏膜表面积减少<sup>[44]</sup>。衰老细胞释放的 Pkt7 因子通过非经典 Wnt 信号通路破坏肠道器官形态，并且这种因子在高龄小鼠的肠道中表达增

加。使用小鼠肠道类器官模型发现老化的肠上皮细胞再生能力下降，如 Wnt 信号转导减少、Cdc42 活性升高和代谢变化等年龄依赖性变化也被认为可导致肠隐窝中肠干细胞活性降低<sup>[47]</sup>。不仅如此，高龄人群的肠道菌群会发生显著变化，包括肠道内细菌多样性减少、优势菌群变化，表现为有益微生物减少，兼性厌氧菌增加等<sup>[48]</sup>。在放射损伤方面，接受放射治疗的癌症患者通常会因为治疗而损伤临近的胃肠道黏膜<sup>[49]</sup>。IR 可导致小鼠小肠细胞衰老、p16 和 p21 表达上调、肠道菌群变化、小肠绒毛的断裂和隐窝的损伤<sup>[50-51]</sup>。无论是年龄还是辐射对肠道的影响都非常复杂，但是目前对于辐射对高龄群体的肠道影响还没有清晰的认知。



衰老会导致造血系统中蛋白质稳态失衡、DNA损伤以及造血功能障碍；电离辐射使造血系统出现DNA损伤和ROS水平升高。衰老导致皮肤抗病原体的能力下降，肿瘤易感性增加以及伤口愈合能力下降；电离辐射导致放射性皮肤损伤的发生。衰老会使骨细胞中DNA损伤增加，椎间盘中的PG丢失；电离辐射会导致骨重建失衡，骨细胞中DNA损伤增加。衰老会引发肺功能障碍；电离辐射会导致放射性肺纤维化。衰老和电离辐射都会导致血管内皮中NO含量下降和eNOS的表达下调。衰老会导致胃肠道的敏感性增加，肠道干细胞的再生能力下降；电离辐射会导致小肠的绒毛和隐窝损伤。

图2 衰老与电离辐射对不同器官(系统)的影响

### 3.3 血管内皮

内皮是一种内衬在身体各个器官和腔体的一种单层细胞组织，特别是心脏、血管以及淋巴管。它有助于维持血管的稳态，也参与了多种病理生理过程，如血栓形成、炎症、高血压等。年龄和 IR 均对血管内皮有显著影响。

IR 通过诱导 NF-κB 通路激活，最终导致内皮细胞的活化。虽然内皮细胞活化是身体防御机制的正常过程，但是正常活化和有害活化之间存在明显差异，包括促炎性刺激的性质、程度、持续时间等。若长期暴露于风险因素下，内皮细胞内源性抗炎系统的保护作用会被耗尽，最终导致功能障碍。除此

之外, IR 还会影响血管张力, IR 引起的氧化应激会导致血管扩张剂一氧化氮 (NO) 被超氧自由基灭活, 内皮型 NO 合酶 (eNOS) 活性降低<sup>[52-53]</sup>。但是高剂量照射反而会促进 eNOS 的表达和活性, 导致 NO 的产生增加<sup>[54]</sup>。因此, IR 对 NO 和 eNOS 的影响机制是非常复杂的。此外, IR 还会引起凝血功能障碍和血栓形成, 甚至内皮细胞的死亡<sup>[55]</sup>。因此, 放射治疗具有明确的心血管疾病的副作用, 如引发冠心病、心包炎、心肌病和心脏瓣膜病等<sup>[56]</sup>。

心血管疾病是衰老的常见后果, 在不同年龄段的表现有所不同。衰老是心脑血管的主要风险因素。老年动脉以内皮功能障碍、慢性炎症、血管平滑肌细胞迁移和增殖以及动脉钙化为主要特征, 血管老化主要引起血管内膜增厚, 尤其是血管内膜中层的厚度显著增加, 血管壁增厚的机制主要是血管平滑肌细胞的增殖和迁移、弹性蛋白纤维完整性受损和细胞外基质的沉积。其中, 内皮功能障碍被认为是心血管疾病发展的重要前兆。随着年龄增长, 血管内皮的结构和功能会发生变化, 血管舒张能力下降是由于血管舒张因子和血管收缩因子同时缺失所致<sup>[57-58]</sup>。在这个过程中, 起到关键作用的物质就是 NO, 以往动物实验发现 eNOS 的活性随年龄的增长而降低, 也就意味着 NO 的合成减少<sup>[59-60]</sup>。

综上所述, NO 和 eNOS 是 IR 和衰老共同的影响对象, 高龄人群发生心血管功能障碍和接受医疗辐射的概率均高于正常人群。高龄人群更容易受到与年龄相关的心血管变化的影响, 同时, 辐射暴露会加剧这些趋势。因此, 了解这些细微差别对于跨年龄组的心血管疾病的有效管理至关重要。

### 3.4 肺

约有 9%~30% 接受胸部肿瘤放射治疗 (包括肺癌、乳腺癌、食管癌和纵隔癌) 的癌症患者会出现放射性肺纤维化 (radiation pulmonary fibrosis, RPF), 这是一种严重的治疗并发症, 其特征是肺组织的进行性和不可逆性的功能恶化, 可导致呼吸衰竭和死亡。IR 诱导加速细胞衰老, 如成纤维细胞和 II 型气道上皮细胞, 从而诱发 RPF<sup>[61-62]</sup>。IR 还会诱导巨噬细胞衰老并增加衰老巨噬细胞 SASP 的分泌, 其中 p16、SASP 趋化因子 (Ccl2、Cxcl10 和 Ccl17) 和 SASP 基质金属蛋白酶 (MMP2、MMP9 和 MMP12) 的表达显著升高, 这可能会刺激肺成纤维细胞的纤维化表型<sup>[62]</sup>。通过靶向抑制 NADPH 氧化酶来抑制细胞衰老可以预防 RPF 并延缓放射诱导的小鼠肺

纤维化进展<sup>[63-64]</sup>。总而言之, IR 通过电离或自由基反应或 ROS 破坏 DNA、脂质和蛋白质的结构和功能, 最终导致细胞的衰老甚至死亡, 其中 DNA 是 IR 诱导细胞衰老和死亡的关键靶点<sup>[61]</sup>。

对于老年人而言, 呼吸系统的功能会发生明显改变, 包括肺活量降低、缺氧、残气量增加、肺弥散功能变差等<sup>[65]</sup>。年龄的增长是恶性转化和癌症发展的主要风险因素。超过 50% 的肿瘤发生在 70 岁以上的个体中<sup>[66]</sup>。因此, 高龄人群接受放射治疗的可能性也会更高, 这也意味着高龄人群患 RPF 的概率更高。

### 3.5 骨骼

放射治疗已成为肿瘤患者的辅助治疗方法之一, 研究表明肿瘤放射治疗与辐射诱导的骨损伤和细胞衰老有关<sup>[67]</sup>。受辐射的骨细胞显示出明显的 DNA 损伤, 代表着细胞衰老的开始。辐射还可造成骨形成和吸收失调, 导致骨重建失衡。辐射降低了股骨和胫骨的原代骨细胞的活力, 影响了关键的树突状形态, 改变了功能蛋白的表达, 包括 NF- $\kappa$ B 配体和硬骨素的上调, 以及骨保护素的下调<sup>[68]</sup>。骨重建失衡是造成骨质疏松的主要机制<sup>[69]</sup>。骨髓基质细胞 (bone marrow stromal cell, BMSCs) 数量和功能的改变也是老年性骨质疏松症的一个关键原因<sup>[70]</sup>。随着年龄增长, BMSCs 分化为脂肪细胞而不是成骨细胞, 并经历衰老, 导致骨形成减少, 进而形成老年性骨质疏松症<sup>[71]</sup>。

除骨骼之外, 椎间盘的结构和功能也与电离辐射和年龄密切相关。椎间盘是两个相邻椎骨的椎体之间的软骨连接, 由纤维环、髓核及上下椎体的透明软骨板组成。高剂量的 IR 会改变椎体的结构完整性<sup>[72]</sup>。椎间盘会随着年龄的增长而发生退化, 衰老细胞数量增加。衰老导致 DNA 分子损伤积累, 进而使椎间盘活性降低和蛋白聚糖 (proteoglycan, PG) 进行性丢失, 而 PG 是椎间盘结构基质的重要组成部分。DNA 损伤可以驱动细胞的衰老, 也会通过细胞衰老来驱动椎间盘的特异性老化<sup>[73-74]</sup>。IR 与年龄相关的椎间盘退变相关, 但目前 IR 对其的影响机制还有太多未知需要探索<sup>[75]</sup>。

### 3.6 皮肤

人体的上皮组织不断更新, 持续的促有丝分裂信号可导致细胞的复制性衰老。衰老细胞可能以细胞自主性或非细胞自主性的方式促进皮肤衰老, 皮肤老化则伴随着生理功能的下降, 包括对病原体的防护降低、伤口愈合延迟以及肿瘤易感性增加等。



衰老细胞及其分泌表型对伤口愈合却有着重要意义, 衰老细胞的缺失会影响肉芽形成, 减少肌成纤维细胞数量, 导致纤维化并延迟伤口愈合时间<sup>[12]</sup>。

大约 95% 接受放射治疗的癌症患者出现放射性皮肤损伤 (radiation-induced skin injury, RISI)。辐射可引起细胞周期阻滞, 从而影响细胞周期的进程, 进而导致细胞早衰。短暂诱导的细胞早衰促进伤口愈合, 成纤维细胞是辐射衰老细胞的中心亚群, IL-33 是衰老成纤维细胞高表达的最重要的细胞因子之一。从机制上讲, IL-33 诱导巨噬细胞向 M2 表型极化, 加速成纤维细胞活化、血管生成、细胞增殖, 并最终导致巨噬细胞增殖。而持续的细胞早衰对伤口愈合的影响与短暂诱导的细胞早衰对伤口愈合的影响是截然相反的, 持续的细胞早衰减缓伤口愈合进程<sup>[76-77]</sup>。因此, 衰老细胞在 RISI 中具有积极作用, 短暂诱导的细胞衰老能够促进 RISI 的伤口愈合。

### 3.7 肿瘤

恶性肿瘤通常被认为是衰老的标志, 但在不同年龄段的发病率和发病机制上表现出差异。最近的基因组研究揭示了各种癌症类型背后的年龄特异性遗传改变。虽然老年人更容易发生与年龄相关的基因组变化<sup>[66]</sup>, 但辐射暴露会同时影响年轻人和老年人群的肿瘤发展。肿瘤放射治疗是一把“双刃剑”, 在杀伤肿瘤细胞的同时, 也会对正常组织造成损伤。质子放射治疗在肿瘤部位诱导更精确的 DNA 损伤, 同时减少对邻近正常组织的副作用。研究证明, 质子全身照射会诱导衰老相关炎症反应 (senescence-associated inflammatory responses), 衰老相关炎症反应参与结肠癌的发生和进展, 因此, 暴露于质子照射会引起结直肠癌发生和进展的显著变化<sup>[37]</sup>。

## 4 结语与展望

本文主要阐述了衰老和辐射损伤的关系。在个体老化过程中会伴随着衰老细胞的累积, 而衰老细胞的累积则是造成系统或器官功能减退的主要原因。IR 会通过不同机制对器官或系统造成不同程度的损伤。若已经衰老的细胞受到电离辐射, 后果如何尚未有详细的研究报道。从机制上讲, 衰老和电离辐射损伤的结果都是 DNA 损伤的累积, 进而导致器官和系统的功能障碍; 但不能一概而论, 在皮肤组织中, 衰老细胞反而能促进伤口的愈合。在肿瘤中也是如此, 放射治疗使癌细胞衰老死亡, 但是也会造成正常组织的损伤。因此, 衰老和电离辐

射损伤的关系十分复杂, 开展衰老和辐射暴露交叉点的研究可以深入了解其具体机制。使用单细胞 RNA 测序和表观基因组分析等先进测序技术, 可以对衰老背后的分子事件及其与辐射诱导过程的潜在交叉提供更深刻的见解。人工智能和机器学习在预测放射治疗结果和优化治疗计划方面发挥了重要作用。例如, 强化学习算法可以根据患者的反应实时调整治疗计划, 确保提供最有效的剂量, 同时最大限度地减少对健康组织的损害<sup>[78-79]</sup>。此外, 个性化医疗方法可以根据个人的生物年龄和辐射暴露史定制干预措施。这种精准医学范式有可能减轻与辐射暴露相关的健康风险, 并增强抵御衰老相关疾病的能力。

综上所述, 本文总结了衰老和电离辐射在一些器官和系统中产生的影响。了解辐射暴露如何加速生物衰老可以为经常遇到电离辐射的核工业工人、宇航员和医疗保健专业人员改进安全指南和辐射防护策略。随着人类前往火星及更远地区的任务即将到来, 确定辐射暴露与衰老之间的联系对于保障宇航员在长期太空旅行期间的健康至关重要。电离辐射暴露和自然衰老之间存在重叠生物标志物、途径和疾病, 若后续发现电离辐射可以引起机体的老化, 则可以制定减轻辐射引起的老化影响的策略。放射治疗是癌症治疗的基石, 如果发现辐射暴露会加剧生物衰老, 则可以设计个性化的放射治疗计划, 以尽量减少癌症幸存者在接受放射治疗后加速衰老的相关风险, 优化放射治疗对不同人群的预后。探索辐射与衰老之间的联系可以开辟抗衰老干预的新途径。这可能会引起药物、生活方式干预措施和疗法的发展, 以减轻自然衰老和辐射引起的衰老的影响。此外, 研究辐射暴露对生物衰老的影响对于评估和减轻与切尔诺贝利和福岛等的核事故以及在自然本底辐射升高的地区的长期暴露相关的健康风险具有重要意义。最后, 与辐射暴露和衰老相关的调查结果可以为有关职业暴露限制、环境辐射标准和辐射安全指南的政策决策提供信息。总之, 从本质上讲, 揭示辐射暴露与生物衰老之间的联系不仅会加深人们对基本生物学过程的理解, 而且会对医疗保健、太空探索、辐射安全和长寿研究产生深远影响, 最终使个人和整个社会受益。

### [参 考 文 献]

- [1] Campisi J, Kapahi P, Lithgow GJ, et al. From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing. *Nature*, 2019, 571: 183-92

- [2] Pan H, Finkel T. Key proteins and pathways that regulate lifespan. *J Biol Chem*, 2017, 292: 6452-60
- [3] Haigis MC, Yankner BA. The aging stress response. *Mol Cell*, 2010, 40: 333-44
- [4] Khosla S, Farr JN, Tchkonja T, et al. The role of cellular senescence in ageing and endocrine disease. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16: 263-75
- [5] Calcinotto A, Kohli J, Zagato E, et al. Cellular senescence: aging, cancer, and injury. *Physiol Rev*, 2019, 99: 1047-78
- [6] He S, Sharpless NE. Senescence in health and disease. *Cell*, 2017, 169: 1000-11
- [7] Mohamad Kamal NS, Safuan S, Shamsuddin S, et al. Aging of the cells: insight into cellular senescence and detection methods. *Eur J Cell Biol*, 2020, 99: 151108
- [8] López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell*, 2013, 153: 1194-217
- [9] Xie K, Ehninger D. Ageing-associated phenotypes in mice. *Mech Ageing Dev*, 2023, 214: 111852
- [10] Kim JH, Brown SL, Gordon MN. Radiation-induced senescence: therapeutic opportunities. *Radiat Oncol*, 2023, 18: 10-21
- [11] Watanabe S, Kawamoto S, Ohtani N, et al. Impact of senescence associated secretory phenotype and its potential as a therapeutic target for senescence associated diseases. *Cancer Sci*, 2017, 108: 563-9
- [12] Velarde MC, Demaria M. Targeting senescent cells: possible implications for delaying skin aging: a mini-review. *Gerontology*, 2016, 62: 513-8
- [13] Mkrtychyan GV, Abdelmohsen K, Andreux P, et al. ARDD 2020: from aging mechanisms to interventions. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12: 24484-503
- [14] Xie K, Fuchs H, Scifo E, et al. Deep phenotyping and lifetime trajectories reveal limited effects of longevity regulators on the aging process in C57BL/6J mice. *Nat Commun*, 2022, 13: 6830-59
- [15] Xie K, Neff F, Markert A, et al. Every-other-day feeding extends lifespan but fails to delay many symptoms of aging in mice. *Nat Commun*, 2017, 8: 155
- [16] Bartkova J, Horejsí Z, Koed K, et al. DNA damage response as a candidate anti-cancer barrier in early human tumorigenesis. *Nature*, 2005, 434: 864-70
- [17] Nardella C, Clohessy JG, Alimonti A, et al. Pro-senescence therapy for cancer treatment. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11: 503-11
- [18] Chen Z, Trotman LC, Shaffer D, et al. Crucial role of p53-dependent cellular senescence in suppression of Pten-deficient tumorigenesis. *Nature*, 2005, 436: 725-30
- [19] Kang TW, Yevsa T, Woller N, et al. Senescence surveillance of pre-malignant hepatocytes limits liver cancer development. *Nature*, 2011, 479: 547-51
- [20] Xue W, Zender L, Miething C, et al. Senescence and tumour clearance is triggered by p53 restoration in murine liver carcinomas. *Nature*, 2007, 445: 656-60
- [21] Krtolica A, Parrinello S, Lockett S, et al. Senescent fibroblasts promote epithelial cell growth and tumorigenesis: a link between cancer and aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98: 12072-7
- [22] Pribluda A, Elyada E, Wiener Z, et al. A senescence-inflammatory switch from cancer-inhibitory to cancer-promoting mechanism. *Cancer Cell*, 2013, 24: 242-56
- [23] Bugden M, Billing S, Mak KC, et al. Ionizing radiation affects miRNA composition in both young and old mice. *Int J Radiat Biol*, 2019, 95: 1404-13
- [24] Ribeiro ASF, Husson O, Drey N, et al. Radiation exposure awareness from patients undergoing nuclear medicine diagnostic <sup>99m</sup>Tc-MDP bone scans and 2-deoxy-2-(18F) fluoro-D-glucose PET/computed tomography scans. *Nucl Med Commun*, 2020, 41: 582-8
- [25] Satyamitra MM, Cassatt DR, Taliaferro LP. Meeting commentary: a poly-pharmacy approach to mitigate acute radiation syndrome (ARS). *Radiat Res*, 2021, 196: 423-8
- [26] Qian L, Cen J. Hematopoietic stem cells and mesenchymal stromal cells in acute radiation syndrome. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 8340756
- [27] Rittase WB, Muir JM, Slaven JE, et al. Deposition of iron in the bone marrow of a murine model of hematopoietic acute radiation syndrome. *Exp Hematol*, 2020, 84: 54-66
- [28] Huang W, Yu J, Jones JW, et al. Proteomic evaluation of the acute radiation syndrome of the gastrointestinal tract in a murine total-body irradiation model. *Health Phys*, 2019, 116: 516-28
- [29] Wu T, Orschell CM. The delayed effects of acute radiation exposure (DEARE): characteristics, mechanisms, animal models, and promising medical countermeasures. *Int J Radiat Biol*, 2023, 99: 1066-79
- [30] Hauer-Jensen M, Denham JW, Andreyev HJ. Radiation enteropathy-pathogenesis, treatment and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11: 470-9
- [31] Yamada MK. A link between vascular damage and cognitive deficits after whole-brain radiation therapy for cancer: a clue to other types of dementia? *Drug Discov Ther*, 2016, 10: 79-81
- [32] Gasperetti T, Frei A, Prasad Sharma G, et al. Delayed renal injury in survivors of hematologic acute radiation syndrome. *Int J Radiat Biol*, 2023, 99: 1130-8
- [33] Baker JE, Moulder JE, Hopewell JW. Radiation as a risk factor for cardiovascular disease. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15: 1945-56
- [34] Currey JD, Foreman J, Laketić I, et al. Effects of ionizing radiation on the mechanical properties of human bone. *J Orthop Res*, 1997, 15: 111-7
- [35] Bevelacqua JJ, Mortazavi SMJ. Alzheimer's disease: possible mechanisms behind neurohormesis induced by exposure to low doses of ionizing radiation. *J Biomed Phys Eng*, 2018, 8: 153-6
- [36] Jaul E, Barron J. Age-related diseases and clinical and public health implications for the 85 years old and over population. *Front Public Health*, 2017, 5: 335-42
- [37] Kim SB, Bozeman RG, Kaisani A, et al. Radiation promotes colorectal cancer initiation and progression by inducing senescence-associated inflammatory responses. *Oncogene*, 2015, 35: 3365-75
- [38] Lu L, Dong J, Li D, et al. 3,3'-diindolylmethane mitigates total body irradiation-induced hematopoietic injury in



- mice. *Free Radic Biol Med*, 2016, 99: 463-71
- [39] Luan YY, Yang J, Yang S, et al. Chronic injury of mice bone marrow multipotent hematopoietic progenitor cells induced by ionizing radiation. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2023, 31: 871-9
- [40] Li X, Zeng X, Xu Y, et al. Mechanisms and rejuvenation strategies for aged hematopoietic stem cells. *J Hematol Oncol*, 2020, 13: 31-47
- [41] Liao M, Wang J. Mechanisms of hematopoietic stem cell ageing and targets for hematopoietic tumour prevention. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1086: 117-40
- [42] Rube CE, Fricke A, Widmann TA, et al. Accumulation of DNA damage in hematopoietic stem and progenitor cells during human aging. *PLoS One*, 2011, 6: e17487
- [43] Beerman I, Seita J, Inlay MA, et al. Quiescent hematopoietic stem cells accumulate DNA damage during aging that is repaired upon entry into cell cycle. *Cell Stem Cell*, 2014, 15: 37-50
- [44] Dunic I, Nordin T, Jecmenica M, et al. Gastrointestinal tract disorders in older age. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 2019: 6757524
- [45] Tamawski AS, Ahluwalia A, Jones MK. Increased susceptibility of aging gastric mucosa to injury: the mechanisms and clinical implications. *World J Gastroenterol*, 2014, 20: 4467-82
- [46] Funk MC, Gleixner JG, Heigwer F, et al. Aged intestinal stem cells propagate cell-intrinsic sources of inflammaging in mice. *Developmental Cell*, 2023, 58: 2914-29.e7
- [47] Yun J, Hansen S, Morris O, et al. Senescent cells perturb intestinal stem cell differentiation through Ptk7 induced noncanonical Wnt and YAP signaling. *Nat Commun*, 2023, 14: 156
- [48] Salazar N, Valdés-Varela L, González S, et al. Nutrition and the gut microbiome in the elderly. *Gut Microbes*, 2017, 8: 82-97
- [49] Byrne JD, Young CC, Chu JN, et al. Personalized radiation attenuating materials for gastrointestinal mucosal protection. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8: 2100510
- [50] Zhao Y, Zhang J, Han X, et al. Total body irradiation induced mouse small intestine senescence as a late effect. *J Radiat Res*, 2019, 60: 442-50
- [51] Lu L, Jiang M, Zhu C, et al. Amelioration of whole abdominal irradiation-induced intestinal injury in mice with 3,3'-Diindolylmethane (DIM). *Free Radic Biol Med*, 2019, 130: 244-55
- [52] Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol*, 1996, 271: C1424-37
- [53] Hong CW, Kim YM, Pyo H, et al. Involvement of inducible nitric oxide synthase in radiation-induced vascular endothelial damage. *J Radiat Res*, 2013, 54: 1036-42
- [54] Sonveaux P, Brouet A, Havaux X, et al. Irradiation-induced angiogenesis through the up-regulation of the nitric oxide pathway: implications for tumor radiotherapy. *Cancer Res*, 2003, 63: 1012-9
- [55] Baselet B, Sonveaux P, Baatout S, et al. Pathological effects of ionizing radiation: endothelial activation and dysfunction. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76: 699-728
- [56] Sallam M, Benotmane MA, Baatout S, et al. Radiation-induced cardiovascular disease: an overlooked role for DNA methylation? *Epigenetics*, 2022, 17: 59-80
- [57] Izzo C, Carrizzo A, Alfano A, et al. The impact of aging on cardio and cerebrovascular diseases. *Int J Mol Sci*, 2018, 19: 481-512
- [58] Tesaro M, Mauriello A, Rovella V, et al. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification. *J Intern Med*, 2017, 281: 471-82
- [59] Tschudi MR, Barton M, Bersinger NA, et al. Effect of age on kinetics of nitric oxide release in rat aorta and pulmonary artery. *J Clin Invest*, 1996, 98: 899-905
- [60] Cernadas MR, Sánchez de Miguel L, García-Durán M, et al. Expression of constitutive and inducible nitric oxide synthases in the vascular wall of young and aging rats. *Circ Res*, 1998, 83: 279-86
- [61] He Y, Thummuri D, Zheng G, et al. Cellular senescence and radiation-induced pulmonary fibrosis. *Transl Res*, 2019, 209: 14-21
- [62] Su L, Dong Y, Wang Y, et al. Potential role of senescent macrophages in radiation-induced pulmonary fibrosis. *Cell Death Dis*, 2021, 12: 527-39
- [63] Hecker L, Logsdon NJ, Kurundkar D, et al. Reversal of persistent fibrosis in aging by targeting Nox4-Nrf2 redox imbalance. *Sci Transl Med*, 2014, 6: 231ra47
- [64] Citrin DE, Shankavaram U, Horton JA, et al. Role of type II pneumocyte senescence in radiation-induced lung fibrosis. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105: 1474-84
- [65] Dodig S, Čepelak I, Pavić I. Hallmarks of senescence and aging. *Biochem Med (Zagreb)*, 2019, 29: 030501
- [66] Smith ALM, Whitehall JC, Greaves LC. Mitochondrial DNA mutations in ageing and cancer. *Mol Oncol*, 2022, 16: 3276-94
- [67] Silwal P, Nguyen-Thai AM, Mohammad HA, et al. Cellular senescence in intervertebral disc aging and degeneration: molecular mechanisms and potential therapeutic opportunities. *Biomolecules*, 2023, 13: 686-716
- [68] Wang Y, Xu L, Wang J, et al. Radiation induces primary osteocyte senescence phenotype and affects osteoclastogenesis *in vitro*. *Int J Mol Med*, 2021, 47: 76-88
- [69] Florencio-Silva R, Sasso GR, Sasso-Cerri E, et al. Biology of bone tissue: structure, function, and factors that influence bone cells. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 421746
- [70] Kiernan J, Davies JE, Stanford WL. Concise review: musculoskeletal stem cells to treat age-related osteoporosis. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6: 1930-9
- [71] Qadir A, Liang S, Wu Z, et al. Senile osteoporosis: the involvement of differentiation and senescence of bone marrow stromal cells. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 349-72
- [72] Samartzis D, Cheung KM. Ionizing radiation exposure and the development of intervertebral disc degeneration in humans: myth or reality. *Spine J*, 2011, 11: 979-82
- [73] Patil P, Niedernhofer LJ, Robbins PD, et al. Cellular senescence in intervertebral disc aging and degeneration.

- Curr Mol Biol Rep, 2018, 4: 180-90
- [74] Yousefzadeh M, Henpita C, Vyas R, et al. DNA damage-how and why we age? *Elife*, 2021, 10: e62852
- [75] Zhong J, Chen J, Oyekan AA, et al. Ionizing radiation induces disc annulus fibrosus senescence and matrix catabolism via MMP-mediated pathways. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 4014-27
- [76] Chen Y, Ma L, Cheng Z, et al. Senescent fibroblast facilitates re-epithelization and collagen deposition in radiation-induced skin injury through IL-33-mediated macrophage polarization. *J Transl Med*, 2024, 22: 176
- [77] 陈婕, 田梅, 高玲. 细胞早衰对放射性皮肤损伤中伤口愈合的影响及机制研究. *中华放射医学与防护杂志*, 2023, 43: 149-53
- [78] Tseng HH, Luo Y, Ten Haken RK, et al. The role of machine learning in knowledge-based response-adapted radiotherapy. *Front Oncol*, 2018, 8: 266-88
- [79] Tseng HH, Luo Y, Cui S, et al. Deep reinforcement learning for automated radiation adaptation in lung cancer. *Med Phys*, 2017, 44: 6690-705