

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.03.003

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.03.003>

地塞米松对组织细胞辐射旁效应及其再传递的拮抗

展浩¹, 赵雪¹, 姚若愚¹, 张旭光^{1,2}

(1. 徐州医科大学研究生学院临床学院, 江苏 徐州 221004; 2. 徐州市肿瘤医院放射治疗科, 江苏 徐州 221004)

[摘要] 目的: 观察地塞米松对组织细胞辐射旁效应及其再传递的拮抗作用。方法: 使用6MV-X射线照射鼠卵巢癌NUTU19细胞株, 其培养液制备第1代条件培养液, 处理第1代效应细胞鼠源NUTU19细胞株、肠黏膜上皮IEC-6细胞株, 由第1代鼠源效应细胞的分泌物为第2代条件培养液, 再处理第2代效应细胞NUTU19细胞株、IEC-6细胞株和鼠淋巴细胞, 检测细胞的生长活力、凋亡水平, 各实验组均增加使用地塞米松作为平行处理对照。结果: 地塞米松对第1代、第2代条件培养液处理的鼠卵巢癌细胞株的增殖活力没有显示出保护作用; 对肠黏膜上皮细胞株的增殖活力保护明显, 第1代达到23%, 第2代达到33%。第1代、第2代条件培养液对鼠淋巴细胞没有显示出特别的损伤作用, 地塞米松也没有显示出提高细胞活力的作用。地塞米松干预后, 第1代、第2代条件培养液处理的鼠卵巢癌细胞株的凋亡水平分别减低5.8%和4.0%, 肠黏膜上皮细胞减低6%和3%。鼠淋巴细胞未显示条件培养液的杀伤作用和地塞米松的保护作用。结论: 在一定的条件下, 地塞米松能够拮抗肠上皮细胞、淋巴细胞辐射旁效应的损伤, 并可以拮抗旁效应的再传递。

[关键词] 辐射旁效应; 再传递; 地塞米松

Antagonism of dexamethasone to radiation bystander effect and its re-transmission

ZHAN Hao¹, ZHAO Xue¹, YAO Ruoyu¹, ZHANG Xuguang^{1,2}

(1. School of Clinical Medicine, Graduate School of Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221004; 2. Department of Radiation Therapy, Xuzhou Cancer Hospital, Xuzhou Jiangsu 221004, China)

Abstract **Objective:** To observe the antagonism of dexamethasone on radiation bystander effect and its re-transmission. **Methods:** 6MV X-ray irradiation of mouse ovarian cancer cell line NUTU19 was used to prepare the first generation conditioned medium. The first-generation effector cell line NUTU19 and intestinal mucosal epithelial IEC-6 were treated with the second generation conditioned medium from the secretion of the first-generation effector cells. The second-generation effector cell line NUTU19, IEC-6 and mice lymphocyte were treated with the second generation conditioned medium. The cell growth activity and apoptotic level were detected.

收稿日期 (Date of reception): 2019-12-13

通信作者 (Corresponding author): 张旭光, Email: zxgj1992@qq.com

基金项目 (Foundation item): 江苏省自然科学基金 (BK20151156)。This work was supported by the Natural Science Foundation of Jiangsu Province, China (BK20151156).

Dexamethasone was used as parallel treatment control in all experimental groups. **Results:** There was no protective effect on NUTU19 cell lines treated with conditioned medium of the first and second generation conditioned medium, and the intestinal mucosal epithelial IEC-6 cell lines was significantly protected, reaching 23% in the first generation conditioned medium and 33% in the second generation conditioned medium. The conditioned medium of the first and second generation did not show any special damage to the lymphocyte of mice, and dexamethasone did not show the effect of increasing cell viability. After the intervention of dexamethasone, the apoptotic level of ovarian cancer cell lines treated with conditioned medium of the first and second generations decreased by 5.8% and 4.0%, and the epithelial cells of intestinal mucosa decreased by 6% and 3%. The killing effect of conditioned medium and the protective effect of dexamethasone were not observed in mouse lymphocytes. **Conclusion:** Under certain conditions, dexamethasone can antagonize the injury of intestinal epithelial cells and lymphocyte by radiation bystander effect, and can also antagonize the re-transmission of radiation bystander effect.

Keywords radiation bystander effect; re-transmission; dexamethasone

放射治疗是许多恶性肿瘤的治疗方法之一, 在临床治疗过程中, 除受照区域的放射损伤症状外, 全身的乏力、酸痛、食欲下降、消化不良、白细胞计数下降等是常见症状。在临床的放射治疗和活体的局部照射中, 旁效应对肿瘤组织及其正常组织都起作用, 且可能对正常组织的作用带来更远距离和更长时间的影响。近年来, 辐射旁效应已成为放射生物界的研究热点, 放射治疗中正常组织因为旁效应产生直接照射以外的损伤。此损伤可能为主要的不良反应。旁效应可再传递, 旁效应的效应细胞能够释放相关的物质, 从而引起其他细胞成为效应细胞。另外, 旁效应及其再传递有可能对放射治疗的不良反应有影响。例如在临床中使用皮质醇类药物如地塞米松, 可保护正常组织, 也可能对照射靶区以外的组织起保护作用。关于地塞米松在辐射旁效应中的作用, 文献报道不是很多。为此, 本研究设计以下实验, 拟观察地塞米松对组织细胞辐射旁效应及其再传递的拮抗作用。

1 材料与方法

1.1 动物

SD大鼠, 雄性, 体重(200±20)g, 均由徐州医科大学动物中心提供。

1.2 细胞

大鼠卵巢癌NUTU19细胞株和大鼠小肠黏膜隐窝上皮IEC-6细胞株(由上海赛生公司提供)、常规技术采集SD大鼠。

1.3 试剂及仪器

常规1640细胞培养试剂; 常规方法分离外周血淋巴细胞; CCK-8试剂盒购自武汉默沙克生物科技有限公司; 医用地塞米松磷酸钠注射液购自上海北杰集团关东药业有限公司。Annexin V-FITC/PI双染流式细胞仪(型号: FACSCalibur, 美国BD公司)检测细胞凋亡。Real-time PCR仪(型号: iQ5)购自美国Bio-Rad公司, qRT-PCR技术检测非编码RNA表达。采用瓦里安UNIQUE加速器, 以6MV-X线源皮距照射。

1.4 细胞培养技术和常规(非条件)培养液

使用常规1640培养基和培养技术培养鼠源NUTU19细胞株、IEC-6细胞株、大鼠淋巴细胞。

以常规方法分离大鼠外周血淋巴细胞。

1.5 条件培养液制备

1.5.1 鼠源NUTU19细胞株第1代条件培养液制备

将NUTU19细胞悬液(0代)接种于24孔培养板中(4万个细胞/孔), 37 °C 5%CO₂培养箱培养, 辐射之前细胞拍照记录。分别以空气量0、2 Gy用6MV-X射线进行照射。受照射的细胞在37 °C培养箱中分别培养24、48 h, 然后拍照记录。受2 Gy照射细胞的培养液为第1代条件培养液, 0 Gy照射者为对照培养液。

1.5.2 鼠源NUTU19和IEC-6细胞株第2代条件培养液制备

NUTU19细胞株(第1代效应细胞)和IEC-6细胞株(第1代效应细胞)分别用NUTU19第1代条件培养液培养48 h。更换新鲜1640培养液(普通非条件培

养液), 继续培养第1代效应细胞48 h后的上清培养液分别作为NUTU19第2代条件培养液、IEC-6第2代条件培养液。处理程序同上。鼠淋巴细胞未能够诱发出旁效应, 未制备鼠淋巴细胞第2代条件培养液。第2代条件培养液中与第1代条件培养液相比, 不含有(或含有极少量)受过照射的物质。第2代条件培养液中与普通非条件培养液相比, 含有被第1代条件培养液处理后(第1代效应细胞)效应细胞分泌的物质。

1.6 旁效应损伤及地塞米松干预实验

鼠源NUTU19细胞株第1代条件培养液对第1代效应细胞NUTU19、IEC-6、大鼠淋巴细胞的损伤实验: 第1代效应细胞均使用NUTU19第1代培养液处理, 分别培养24、48 h。以普通非条件培养液为对照, 设3份平行样本。CCK-8技术检测细胞存活率。Annexin V-FITC/PI双染流式细胞术检测细胞凋亡水平(图1)。

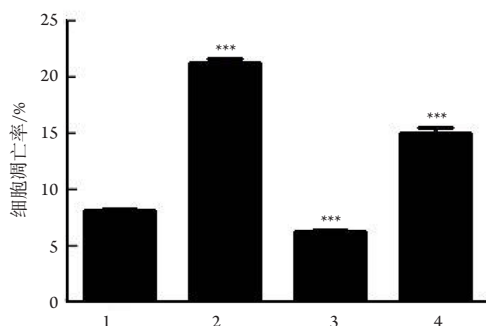


图1 流式细胞术检测细胞凋亡(第1代)

Figure 1 Flow cytometry to detect apoptosis (1st generation)

1: 第1组, 外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)+生理盐水+NC-plasma; 2: 第2组, PBMC+生理盐水+GyX-plasma; 3: 第3组, PBMC+地塞米松+NC-plasma; 4: 第4组, PBMC+地塞米松+GyX-plasma. *** $P<0.001$ 。

1: Group 1, PBMC + normal saline + NC-plasma; 2: Group 2, PBMC + normal saline + GyX-plasma; 3: Group 3, PBMC + dexamethasone + NC-plasma; 4: Group 4, PBMC + dexamethasone + GyX-plasma. *** $P<0.001$.

鼠源第2代条件培养液损伤试验: 第2代效应细胞NUTU19、IEC-6、鼠淋巴细胞均分别使用NUTU19第2代培养液、IEC-6第2代条件培养液处理, 分别培养48、72 h。以普通非条件培养液为

对照。设3份平行样本。CCK-8技术检测细胞存活率。Annexin V-FITC/PI双染流式细胞术检测细胞凋亡水平(图2)。

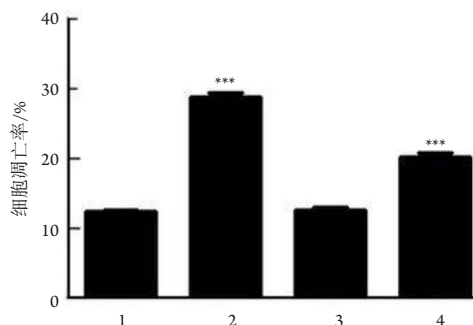


图2 流式细胞术检测细胞凋亡(第2代)

Figure 2 Flow cytometry to detect apoptosis (2nd generation)

1: 第1组, 外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)+生理盐水+NC-plasma; 2: 第2组, PBMC+生理盐水+GyX-plasma; 3: 第3组, PBMC+地塞米松+NC-plasma; 4: 第4组, PBMC+地塞米松+GyX-plasma. *** $P<0.001$ 。

1: Group 1, PBMC + normal saline + NC-plasma; 2: Group 2, PBMC + normal saline + GyX-plasma; 3: Group 3, PBMC + dexamethasone + NC-plasma; 4: Group 4, PBMC + dexamethasone + GyX-plasma. *** $P<0.001$.

1.7 统计学处理

采用Excel软件录入数据, 逻辑校对后生成数据库。采用SPSS 25.0软件进行数据分析。计量资料满足正态分布时, 以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 两组者差异的比较采用Student's t 检验; 多组间差异的比较采用方差分析, 差异有统计学意义时两两比较采用LSD法。检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠细胞学实验部分

鼠卵巢癌细胞株NUTU19: 与对照组相比, NUTU19第1代培养液对细胞抑制率约为60%, NUTU19第2代培养液对细胞抑制率约为80%, IEC-6第2代培养液对细胞无明显影响; 与对照组相比, 加地塞米松后对细胞增殖活力无明显影响; 与NUTU19第1代培养液组相比, 地塞米松干预组对细胞无明显影响; 与NUTU19第2代培养液

相比, 干预组细胞增殖活力有所增加, 差异有统计学意义; 与IEC-6第2代培养液组相比, 干预组对细胞无明显影响(表1)。

鼠肠黏膜上皮细胞株IEC-6: 与对照组相比, NUTU19第1代培养液对细胞抑制率约为90%, NUTU19第2代培养液对细胞抑制率约为90%, IEC-6第2代培养液对细胞无明显影响; 与对照组相比, 加地塞米松后对细胞增殖活力无明显影响; 与NUTU19第1代培养液组相比, 地塞米松干预组促进细胞增殖约为23%(相对值), 差异无统计学意义; 与NUTU19第2代培养液相比, 促进细胞增殖约为33%(相对值), 差异无统计学意义; 与IEC-6第2代培养液组相比, 干预组对细胞无明显影响, 差异无统计学意义($P>0.05$, 表1)。

淋巴细胞: 与对照组相比, NUTU19第1代培养液、NUTU19第2代培养液、IEC-6第2代培养液对细胞均明显影响; 与对照组相比, 加地塞米松后对细胞增殖活力无明显影响, 差异无统计学意义; 与NUTU19第1代培养液组相比, 地塞米松干预组对细胞增殖活力有增加, 差异有统计学意义; 与NUTU19第2代培养液相比, 干预组对细胞无明显影响, 差异无统计学意义; 与IEC-6第2代培养液组相比, 干预组对细胞无明显影响, 差异无统计学意义($P>0.05$, 表1)。

2.2 鼠细胞凋亡检测部分

鼠卵巢癌细胞NUTU19凋亡检测: 与对照组相比, 对照组+地塞米松干预后, 细胞凋亡减少; 第1代培养液组凋亡率增加9%, 第1代+地塞

米松干预后, 凋亡率增加5%; 肿瘤第2代凋亡率增加约10%, 肿瘤第2代+地塞米松干预后凋亡率增加约5%; 正常第2代处理后凋亡率增加, 正常第2代+地塞米松处理后凋亡率下降。与对照组相比, 对照组+地塞米松干预后, 细胞凋亡减少, 差异有统计学意义; 较第1代培养液组比, 第1代+地塞米松组凋亡减少约5.8%(绝对值), 差异有统计学意义; 较肿瘤第2代组比, 肿瘤第2代+地塞米松组凋亡率减少约4.2%(绝对值), 差异有统计学意义; 较正常第2代组比, 正常第2代+地塞米松组凋亡率减少约4%(绝对值), 差异有统计学意义($P>0.05$, 表2)。

鼠肠黏膜细胞IEC-6凋亡检测: 与对照组相比, 对照组+地塞米松干预后, 细胞凋亡无明显差异, 第1代培养液组凋亡率增加18.5%(绝对值)。肿瘤第2代条件培养液处理后凋亡率增加约7.8%(绝对值)。肠黏膜上皮第2代培养液、肠黏膜上皮第2代培养液+地塞米松处理凋亡率无明显变化。与对照组相比, 对照组+地塞米松干预后, 凋亡率增加, 差异有统计学意义; 较第1代培养液组比, 第1代+地塞米松干预后, 凋亡率下降6%(绝对值), 差异有统计学意义; 较NUTU19第2代条件培养液组比, 地塞米松处理后凋亡率减少, 差异有统计学意义; 较IEC-6第2代条件培养液相比, 地塞米松处理后凋亡率增加, 差异有统计学意义($P>0.05$, 表2)。

鼠淋巴细胞凋亡检测: 与对照组相比, 第1代、第2代条件培养液未增加或减少淋巴细胞凋亡率; 而第1代、第2代条件培养液+地塞米松干预后, 淋巴细胞凋亡率无明显差异($P>0.05$, 表2)。

表1 条件培养液及地塞米松处理后各种细胞增殖活力的OD值

Table 1 OD value of various cells for value-added activity after conditioned medium and dexamethasone treatment

细胞株	对照组	对照组+地塞米松	NUTU19第1代培养液	NUTU19第1代培养液+地塞米松	NUTU19第2代培养液	NUTU19第2代培养液+地塞米松	IEC-6第2代培养液	IEC-6第2代培养液+地塞米松
NUTU19	3.315	3.412	1.348	1.400	0.577	0.6317	3.14	3.299
方差检验	$F=1.4, P=0.3029$		$F=0.24, P=0.6494$		$F=9.52, P=0.0367$		$F=1.53, P=0.2834$	
IEC-6	2.382	2.297	0.236	0.294	0.165	0.220	2.278	2.110
方差检验	$F=0.86, P=0.4055$		$F=0.35, P=0.588$		$F=0.74, P=0.4373$		$F=1.97, P=0.2335$	
鼠淋巴细胞	0.116	0.091	0.140	0.118	0.136	0.118	0.112	0.082
方差检验	$F=0.79, P=0.4232$		$F=11.6, P=0.0271$		$F=0.63, P=0.4713$		$F=0.06, P=0.8151$	

表2 条件培养液及地塞米松处理后各种细胞凋亡率

Table 2 Apoptosis rates of various cells after conditioned medium and dexamethasone treatment

细胞	对照组	对照组+ 地塞米松	NUTU19第 1代培养液	NUTU19第1代培 养液+地塞米松	NUTU19第 2代培养液	NUTU19第2代 培养液+地塞米松	IEC-6第2代 培养液	IEC-6第2代培养 液+地塞米松
NUTU19	3.817	2.013	12.8	7.093	13.3	8.08	7.247	3.44
方差检验	$F=97.37, P=0.0006$		$F=43.48, P=0.0027$		$F=21.52, P=0.0097$		$F=679.74, P=0.000013$	
IEC-6	1.047	4.88	19.5	13.63	8.817	5.707	3.14	5.847
方差检验	$F=40.3, P=0.0032$		$F=312.93, P=0.00006$		$F=44.06, P=0.0027$		$F=387.68, P=0.00004$	
淋巴	0.9393	0.5193	0.5336	0.4877	0.561	0.45	0.8266	1.2816
方差检验	$F=2.31, P=0.2032$		$F=0.12, P=0.7497$		$F=1.69, P=0.2638$		$F=3.41, P=0.1386$	

3 讨论

自1992年辐射旁效应被首次观察到以来,人们逐渐发现放射治疗时体内旁效应是一把“双刃剑”,即旁效应对肿瘤组织及其正常组织都起作用。

研究^[1]显示:肾细胞癌患者受局部放射治疗后,有14%(4/28)患者的未接受射线照射的肾癌组织出现了损伤退化,且该4例患者之前没有接受任何其他治疗,说明肾癌细胞的损伤退化可能是通过放射治疗的体内旁效应发生的。Konoeda等^[2]在以单一放射治疗为肿瘤治疗手段的乳腺癌患者中,35.7%(15/42)的患者的转移淋巴结中发现旁效应,52.4%(22/42)的患者在组织病理学检查中发现远端损伤,提示体内旁效应有利于肿瘤治疗。Camphause等^[3]在C57BL/6小鼠背部及腿部分别植入小鼠肺癌肿瘤,肿瘤长大后对背部肿瘤进行局部照射并观察远处腿部肿瘤大小,结果显示:在野生型小鼠中,辐照组的腿部肿瘤增长速度明显小于对照组,进一步证明放射治疗引起的体内旁效应有利于未照射部位肿瘤的治疗。

从细胞增殖、凋亡水平上来讲,辐射旁效应是可以在细胞间传递的^[4]。肿瘤细胞、上皮细胞、淋巴细胞都可以作为传递者。它们是旁效应的效应细胞,也是传递细胞,传递出的第2代旁效应强度相当有力。而且它们都是主动参与的,不是单纯的“信使”,可认为它们是在细胞水平对旁效应作出应答。

本研究中可以观察到肿瘤细胞产生了较高效应的第1代、第2代条件培养液,肿瘤细胞对培养液的旁效应响应强度也最高。这一方面与临床中观察到远处肿瘤受放射治疗抑制是相符的。另外,其他许多研究者也使用肿瘤细胞配制条件培

养基。Kong等^[5]使用HeLa细胞配制旁效应条件培养基,诱导HeLa细胞分泌白细胞介素-6(IL-6),并观察到HeLa细胞自噬。他推测其机制可能为辐射诱导救援的效应。Bill等^[6]使用尿路上皮癌细胞配制条件培养基,发现辐射诱导的旁观者信号通过激活嘌呤能促进凋亡途径而增强尿路上皮癌细胞的杀伤作用。肿瘤细胞损伤的收益伴随着正常的尿上皮损害,说明放射治疗的膀胱毒性也部分是旁效应介导的。

Siva等^[7]对非小细胞肺癌患者放射治疗和化学药物治疗时,观察到未接受照射的毛囊中DNA受到损伤,以及对原本不是针对大脑部位放射治疗而引起脑内多处基础代谢减退和持续性的神经炎症。Khan等^[8-9]照射大鼠局部肺,从而诱发肺未照射区域产生辐射旁效应、DNA损伤呈周期性变化。Koturbash等^[10]半身照射小鼠皮肤,在照射96 h后,发现照射旁区皮肤组织一直在进行DNA损伤修复。Koturbash等^[11-12]照射大鼠脑部,发现脾脏发生了显著的表现遗传学变化,甚至能一直维持到照射后7个月;在未照射的生殖器官如睾丸组织发生明显的DNA损伤和DNA甲基化的变化。

辐射旁效应对正常组织主要表现为损伤效应。地塞米松和辐射之间的关系,也是包括肿瘤组织和正常组织两部分。在脑胶质母细胞瘤治疗中,地塞米松能够降低放射治疗疗效。Aasland等^[13]发现放射治疗不能激活胶质母细胞瘤的MGMT启动子,而地塞米松能够在MGMT启动子未甲基化的病例中诱导MGMT基因,并可能导致替莫唑胺耐药性进一步升高,减低放射治疗效果。Luedi等^[14]发现:地塞米松可降低替莫唑胺诱导的胶质瘤干细胞的凋亡水平,降低辐射敏感性。喜树碱作为地塞米松介导的不良反应的潜在中和剂。Ortega-Martínez等^[15]在脑星形细胞瘤研

究中则得出了相反的结论: 在前列腺癌治疗中, 地塞米松起消极作用。Rane等^[16]研究发现: 地塞米松降低了辐射敏感基因表达, 前列腺细胞癌辐射敏感性下降。糖皮质激素受体抑制剂米非司酮增加基因表达, 提高辐射敏感性。接受姑息性放射治疗的疼痛性骨转移的患者, 有40%经历了短暂的疼痛增加, 称为疼痛爆发。Furfari等^[17]发现预防性地使用地塞米松能将疼痛发作的发生率降低到25%。与地塞米松反应相关的物质来自肿瘤细胞外基质和细胞骨架调节相关基因, 通过基因识别有可能预测疼痛发作和地塞米松反应, 进行有针对性的预防治疗。

地塞米松对正常组织的作用以保护为主。Weidenfeld等^[18]的研究显示: 与对照组相比, 全脑照射后9周和20周, 动物基础和应激诱导的皮质酮水平升高, 糖皮质激素所施加的负反馈受损。这可能是由于海马损伤可能导致下丘脑-垂体-肾上腺皮质(HPA)轴的异常反应, 而海马损伤在调节糖皮质激素的反馈效应中起重要作用。Surace等^[19]发现地塞米松具有在放射治疗期间有限制地激活补体和免疫系统的抗肿瘤作用。Alt等^[20]使用地塞米松保护了电离辐射小鼠视网膜中的小胶质细胞, 并抑制骨髓间充质干细胞的浸润。

关于地塞米松在辐射旁效应中的作用, 相关报道并不多。Robe等^[21]发现地塞米松能降低旁效应中的缝隙连接介导的细胞间通信。而对细胞间可溶性物质介导的旁效应作用, 没有相关报道。本研究使用的是细胞间可溶性物质介导的旁效应作用, 结果显示: 地塞米松对第1代、第2代条件培养液处理的鼠卵巢癌细胞株的增殖活力没有显示出保护作用, 然而对肠黏膜上皮细胞株的增殖活力保护明显, 第1代培养液达到23%(相对值), 第2代培养液达到33%(相对值)。第1代、第2代条件培养液对鼠淋巴细胞没有显示出特别的损伤作用, 地塞米松也没有显示出提高细胞活力的作用。在利用地塞米松进行干预后, 第1代、第2代条件培养液处理的鼠卵巢癌细胞株的凋亡水平绝对值分别减低5.8%和4.0%, 肠黏膜上皮细胞绝对值减低6%和3%。鼠淋巴细胞未显示条件培养液的杀伤作用和地塞米松的保护作用。有趣的是, 被地塞米松处理后的黏膜上皮细胞株, 与普通血浆、上皮细胞来源第2代培养液处理相比, 凋亡率有所上升。但这需要进一步重复试验。

综上所述, 地塞米松与辐射的关系是一致的。未来需要更多试验, 在分子水平上进一步研究, 明确其作用环节和机制。本研究为临床放射

治疗中外周血白细胞减少提供了一个新的机制解释, 进一步认识辐射远程效应(旁效应)在放射治疗中对正常组织损伤的作用, 为预防和治疗放射治疗中正常组织损伤提供了新思路, 未来需进一步对间接辐射损伤淋巴细胞的作用进行评价, 并探索其机制。

参考文献

1. Wersall PJ, Blomgren H, Pisa P, et al. Regression of non-irradiated metastases after extracranial stereotactic radiotherapy in metastatic renal cell carcinoma[J]. *Acta Oncol*, 2006, 45(4): 493-497.
2. Konoeda K. Therapeutic efficacy of pre-operative radiotherapy on breast carcinoma: in special reference to its abscopal effect on metastatic lymph-nodes[J]. *Nihon Gan Chiryō Gakkai Shi*, 1990, 25(61): 1204-1214.
3. Camphausen K, Moses MA, Menard C, et al. Radiation abscopal antitumor effect is mediated through p53[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(8): 1990-1993.
4. Yang S, Jing X, Shao W, et al. Radiation-induced bystander effects in a549 cells exposed to 6 MV X-rays[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 72(3): 877-882.
5. Kong EY, Cheng SH3, Yu KN. Induction of autophagy and interleukin 6 secretion in bystander cells: metabolic cooperation for radiation-induced rescue effect?[J]. *J Radiat Res*, 2018, 59(2): 129-140.
6. Bill MA, Srivastava K, Breen C, et al. Dual effects of radiation bystander signaling in urothelial cancer: purinergic-activation of apoptosis attenuates survival of urothelial cancer and normal urothelial cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(57): 97331-97343.
7. Siva S, Lobachevsky P, Macmanus MP, et al. Radiotherapy for non-small cell lung cancer induces DNA damage response in both irradiated and out-of-field normal tissues[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(19): 4817-4826.
8. Khan MA, Hill RP, Van Dyk J. Partial volume rat lung irradiation: an evaluation of early DNA damage[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998, 40(2): 467-476.
9. Calveley VL, Jelveh S, Langan A, et al. Genistein can mitigate the effect of radiation on rat lung tissue[J]. *Radiat Res*, 2010, 173(5): 602-611.
10. Koturbash I, Rugo RE, Hendricks CA, et al. Irradiation induces DNA damage and modulates epigenetic effectors in distant bystander tissue in vivo[J]. *Oncogene*, 2006, 25(31): 4267-4275.
11. Koturbash I, Zemp FJ, Kutanzki K, et al. Sex-specific microRNAome deregulation in the shielded bystander spleen of cranially exposed mice[J]. *Cell Cycle*, 2008, 7(11): 1658-1667.
12. Tamminga J, Koturbash I, Baker M, et al. Paternal cranial irradiation

- induces distant bystander DNA damage in the germline and leads to epigenetic alterations in the offspring[J]. *Cell Cycle*, 2008, 7(9): 1238-1245.
13. Aasland D, Reich TR, Tomicic MT, et al. Repair gene O6-methylguanine-DNA methyltransferase is controlled by SP1 and up-regulated by glucocorticoids, but not by temozolomide and radiation[J]. *J Neurochem*, 2018, 144(2): 139-151.
 14. Luedi MM, Singh SK, Mosley JC, et al. A dexamethasone-regulated gene signature is prognostic for poor survival in glioblastoma patients[J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2017, 29(1): 46-58.
 15. Ortega-Martínez S. Dexamethasone acts as a radiosensitizer in three astrocytoma cell lines via oxidative stress[J]. *Redox Biol*, 2015, 5: 388-397.
 16. Rane JK, Erb HH, Nappo G, et al. Inhibition of the glucocorticoid receptor results in an enhanced miR-99a/100-mediated radiation response in stem-like cells from human prostate cancers[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(32): 51965-51980.
 17. Furfari A, Wan BA, Ding K, et al. Genetic biomarkers associated with pain flare and dexamethasone response following palliative radiotherapy in patients with painful bone metastases[J]. *Ann Palliat Med*, 2017, 6(Suppl 2): S240-S247.
 18. Weidenfeld J, Siegal T, Ovadia H. Delayed effects of brain irradiation--part 1: adrenocortical axis dysfunction and hippocampal damage in an adult rat model[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2013, 20(1): 57-64.
 19. Surace L, Lysenko V, Fontana AO, et al. Complement is a central mediator of radiotherapy-induced tumor-specific immunity and clinical response[J]. *Immunity*, 2015, 42(4): 767-777.
 20. Alt C, Runnels JM, Mortensen LJ, et al. In vivo imaging of microglia turnover in the mouse retina after ionizing radiation and dexamethasone treatment[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(8): 5314-5319.
 21. Robe PA, Nguyen-Khac M, Joloi O, et al. Dexamethasone inhibits the HSV-tk/ganciclovir bystander effect in malignant glioma cells[J]. *BMC Cancer*, 2005, 5: 32.

本文引用: 展浩, 赵雪, 姚若愚, 张旭光. 地塞米松对组织细胞辐射旁效应及其再传递的拮抗[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(3): 510-516. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.03.003

Cite this article as: ZHAN Hao, ZHAO Xue, YAO Ruoyu, ZHANG Xuguang. Antagonism of dexamethasone to radiation bystander effect and its re-transmission[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(3): 510-516. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.03.003