

· 综述 ·

电离辐射诱导表观遗传改变的研究进展

王苏仪¹, 宋莉¹, 刘志峰², 姜荣悦¹, 宋悦¹, 夏璐¹综述; 杨帆¹审校

1. 黑龙江省第二医院, 黑龙江 哈尔滨 150000; 2. 黑龙江省眼科医院, 黑龙江 哈尔滨 150000

摘要: 电离辐射 (IR) 是一种遗传毒性剂, 能够通过诱导表观遗传改变, 在多种疾病的发生发展中发挥重要作用。研究表明, IR 诱导表观遗传改变的基本机制包括 DNA 甲基化异常、氧化应激水平升高、组蛋白修饰变化和微小 RNA 调控等, 可引发恶性肿瘤、遗传效应、神经系统损伤、循环系统疾病和放射性白内障等健康危害。本文收集 2005—2024 年发表的有关 IR 诱导表观遗传改变的相关文献, 对 IR 诱导表观遗传改变的基本机制及相关疾病风险进行综述, 为职业暴露和放射治疗的辐射防护提供参考。

关键词: 电离辐射; 表观遗传学; DNA 甲基化

中图分类号: R14 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-5087 (2025) 04-0361-04

Research progress on epigenetic changes induced by ionizing radiation

WANG Suyi¹, SONG Li¹, LIU Zhifeng², JIANG Rongyue¹, SONG Yue¹, XIA Lu¹, YANG Fan¹

1. The Second Hospital of Heilongjiang Province, Harbin, Heilongjiang 150000, China;

2. Heilongjiang Eye Hospital, Harbin, Heilongjiang 150000, China

Abstract: Ionizing radiation (IR) is a genotoxic agent that can play an important role in the occurrence and development of various diseases by inducing epigenetic changes. Studies have shown that the basic mechanisms of IR-induced epigenetic changes include abnormal DNA methylation, increased oxidative stress levels, changes in histone modifications, and regulation by microRNAs. These can lead to health hazards such as malignant tumors, genetic effects, nervous system damage, circulatory system diseases, and radiation-induced cataracts. This article collected relevant literatures regarding epigenetic changes induced by IR from 2005 to 2024, and reviewed the basic mechanisms of IR-induced epigenetic changes and the associated disease risks, providing the reference for radiation protection in occupational exposure and radiotherapy.

Keywords: ionizing radiation; epigenetics; DNA methylation

电离辐射 (ionizing radiation, IR) 是一种遗传毒性剂, 分为高速带电粒子 (α 粒子、 β 粒子、质子) 和不带电粒子 (中子、X 射线、 γ 射线)^[1]。中等或较大剂量 IR 能引起人体的确定性效应和随机性效应^[2]; 低剂量 IR 的效应及机制更具复杂性和多样性, 对职业接触人群有潜在风险, 可诱导 DNA 损伤, 引起突变和染色体畸变。表观遗传指 DNA 序列未发生变化, 基因功能却发生可逆、可遗传的改变, 主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑和微小 RNA (microRNA, miRNA) 调控等^[3]。表观遗传事件在对 IR 等环境刺激的响应中起到调节作

用^[4]。本文通过梳理 2005—2024 年发表的有关 IR 诱导表观遗传改变的相关文献, 对 IR 诱导表观遗传改变的基本机制及相关疾病风险进行综述, 为职业暴露和放射治疗的辐射防护提供参考。

1 IR 诱导表观遗传改变的基本机制

1.1 DNA 甲基化异常

DNA 甲基化是重要的表观遗传调控方式之一, 指 DNA 在甲基转移酶催化下, 由 S 腺苷蛋氨酸提供甲基, 基因组中 CpG 岛的胞嘧啶环上第 5 位碳原子发生甲基化, 形成 5-甲基胞嘧啶, 从而改变了 DNA 的结构特性与基因活动方式。全基因组范围的低甲基化可激活重复序列和整合入人体基因组的病毒基因转录, 引起基因组的不稳定性。IR 可诱导 DNA 发生损伤, DNA 甲基转移酶的表达量和活性下降, 使 DNA

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2025.04.008

基金项目: 黑龙江省卫生健康委科研课题 (20231212010343)

作者简介: 王苏仪, 硕士, 助理研究员, 主要从事劳动卫生研究工作

通信作者: 杨帆, E-mail: seyjcys@163.com

甲基化发生紊乱,影响DNA的正常修复过程^[5]。

1.2 氧化应激水平升高

氧化应激可通过多种机制改变表观基因组,主要涉及DNA碱基的氧化及线粒体介导的变化,其主要靶点是CpG位点,特别是CpG岛^[6]。人体暴露并吸收IR后产生带电粒子,进而产生自由基,形成不可完全逆转的生物损伤,如导致细胞核和线粒体中不同类型DNA氧化、细胞坏死或凋亡,刺激炎症反应和氧化应激。

1.3 组蛋白修饰变化

组蛋白修饰是基因组调节的核心机制,包括小分子化学基团乙酰化、磷酸化和甲基化,肽类泛素化和小泛素样修饰化^[3]。IR暴露可导致组蛋白发生甲基化、乙酰化和泛素化等修饰,如BELLI等^[7]发现低剂量射线照射可导致胸腺组蛋白H4三甲基化降低,同时染色质致密度整体降低,整体DNA低甲基化显著增加。

1.4 miRNA 调控

miRNA在基因调控中发挥重要作用,与靶mRNA转录本互补序列的结合通常导致翻译抑制、靶mRNA降解或基因沉默。miRNA大量存在于人体细胞中,靶向约60%的基因,在细胞增殖、细胞凋亡、癌变和细胞代谢途径等通路中起作用。研究表明,miRNA调控能明显增强IR对细胞增殖和凋亡的抑制作用^[8-9]。

1.5 表观遗传机制的相互作用

研究表明,IR诱导的不同类型表观遗传机制间存在复杂的相互作用。miRNA作为细胞应激反应的关键调节因子,其活性氧(reactive oxygen species, ROS)介导的表达模式与氧化损伤靶点的脆弱位点具有对应关系^[10]。DNA甲基化、组蛋白修饰和miRNA表达变化之间存在协同作用。组蛋白修饰可调节DNA甲基化状态,而DNA甲基化与组蛋白甲基化在强化环中紧密关联;miRNA可通过靶向关键甲基化相关蛋白调控DNA甲基化^[11]。同时,DNA甲基化又能通过启动子相关CpG岛的高甲基化或低甲基化调控miRNA的表达,从而形成多层次的双向调控网络^[12]。

2 IR诱导表观遗传改变的相关疾病风险

2.1 恶性肿瘤

研究表明,全基因组甲基化水平下降、癌基因启动子区低甲基化和抑癌基因启动子区高甲基化与恶性肿瘤的发生发展密切相关。姚月良^[13]通过深部X线

治疗机辐射诱导C57BL/6小鼠胸腺瘤模型,证实IR可导致胸腺瘤p53启动子异常高甲基化。LYON等^[14]研究发现,钷辐射暴露工人肺腺癌相关基因组的甲基化发生率显著升高,93%的暴露工人至少存在1个基因组的甲基化(对照组为66%),且3个或以上基因组甲基化的发生率较对照组增加2倍,提示启动子高甲基化导致的基因失活可能是钷辐射相关肺腺癌风险增加的重要机制。此外,SU等^[15]在氡暴露的铀矿工人中也观察到肿瘤抑制基因DNA高甲基化现象。

2.2 遗传效应

IR可能通过诱导基因组不稳定性产生遗传影响。低剂量IR诱导的基因组不稳定性主要表现为辐射“记忆”在细胞复制过程中向子代传递,导致受照细胞后代出现多种延迟效应,典型特征包括染色体易位、缺失及微核细胞率增高等。MIOUSSE等^[16]通过⁵⁶Fe离子(600 MeV, 0.1、0.2和0.4 Gy)照射小鼠的实验证实,IR可诱导DNA甲基化等显著表观遗传改变,促进急性髓系白血病的发生发展,并观察到染色体不稳定的跨代遗传现象。孙鑫等^[17]采用¹³⁷Cs γ 射线(剂量率为8.32 mGy/min)照射正常人淋巴细胞,发现低剂量IR可诱导氧化应激反应和DNA损伤,同时引起DNA损伤修复相关基因的转录水平改变。然而,目前尚缺乏流行病学证据证实IR对人类存在遗传影响,仍需进一步深入研究。

2.3 神经系统损伤

放射治疗作为原发性或转移性脑肿瘤的主要局部治疗手段,常伴随认知功能损伤的发生。IR可通过破坏神经源性微环境导致放射性脑损伤,其发生机制与前体细胞的辐射反应及神经发生改变密切相关。脑室室管膜下区神经在中度损伤后可恢复,但在严重损伤后则不可逆^[18]。潘慧姣^[19]通过水迷宫实验证实,IR照射全脑后,小鼠的空间记忆功能受损,且小胶质细胞的激活在放射性脑损伤的发病机制中起关键作用。进一步研究发现,行为学改变与海马表观基因组重塑存在相关性,空间相关辐射照射对认知功能的负面影响可能与DNA甲基化酶水平升高等表观遗传改变有关^[20-21]。

2.4 循环系统疾病

循环系统疾病是IR的重要远期效应。放射治疗剂量>5 Gy时,IR可直接损伤心脏及循环系统的毛细血管和内皮细胞^[22];剂量<5 Gy时,人体研究^[23]及体内外实验^[24]均显示,多数炎症标志物在IR暴露后呈现长期上调;而剂量<0.5 Gy时,部分炎症标

志物则呈现下调,表现为抗炎效应。闫鹏等^[25]研究发现,低剂量 IR 对细胞的直接物理损伤相对较小,主要通过长期暴露产生的生物化学效应间接损伤微血管细胞;具体而言,持续暴露导致的 ROS 和同型半胱氨酸蓄积可能是诱发心血管系统慢性损伤的重要机制。

2.5 放射性白内障

IR 可诱导累积性生理反应,导致晶状体上皮细胞、浅表晶状体纤维细胞及房水中 ROS 生成过量。过量的 ROS 可引发晶状体蛋白氧化、变性和聚集,最终导致晶状体混浊,形成白内障^[26-27]。2012 年国际放射防护委员会提出将急性和分次/长时间低剂量 IR 暴露诱发白内障的阈值降低至 0.5 Gy,强调了晶状体对 IR 暴露的敏感性^[28]。LANZA 等^[29]研究发现,*GSTP1* 和 *OGG1* 基因调控区域的高甲基化可作为白内障的诊断性生物标志物。ALKOZI 等^[30]研究结果显示,年龄相关性核性白内障中 α -结晶蛋白表达水平的下调与特定基因启动子 CpG 岛的高甲基化密切相关。

3 小 结

IR 暴露可引起 DNA 甲基化异常、氧化应激水平升高、组蛋白修饰变化和 miRNA 调控等表观遗传改变,导致恶性肿瘤、遗传效应、神经系统损伤、循环系统疾病和放射性白内障等多种健康危害。然而,目前从表观遗传机制角度探究 IR 相关生物效应的系统化研究尚不充分,流行病学研究较少,缺乏完整的证据链。今后需进一步建立现实模型指导职业人群 IR 暴露的辐射防护,降低放射治疗继发并发症的发生风险。

参考文献

- [1] 王乐.石家庄市放射工作人员外周血淋巴细胞染色体畸变率和微核细胞率影响因素的调查与分析 [D].石家庄:河北医科大学,2016.
WANG L. Investigation and analysis of influencing factors of chromosome aberration rate and micronucleus cell rate in peripheral blood lymphocytes of radiation workers in Shijiazhuang City [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2016. (in Chinese)
- [2] 董小梅.低剂量电离辐射职业接触人群的遗传损伤和氧化—抗氧化效应的研究 [D].重庆:第三军医大学,2015.
DONG X M. Study on genetic damage and oxidation—antioxidant effects in occupational exposure to low dose ionizing radiation [D]. Chongqing: Third Military Medical University, 2015. (in Chinese)
- [3] 朱凌玉.肺癌细胞获得辐射抗性的 H3K4 组蛋白甲基化修饰规律 [D].厦门:厦门大学,2017.
ZHU L Y. Methylation of H3K4 histone in lung cancer cells acquiring radiation resistance [D]. Xiamen: Xiamen University, 2017. (in Chinese)
- [4] PACCHIEROTTI F, SPANÒ M. Environmental impact on DNA methylation in the germline: state of the art and gaps of knowledge [J/OL]. BioMed Res Int, 2015 [2025-02-28]. <https://doi.org/10.1155/2015/123484>.
- [5] 高辉.辐射诱导小鼠免疫应答的基因组学基础及表观遗传学机制 [D].长春:吉林大学,2018.
GAO H. Genomic basis and epigenetic mechanism of immune response induced by radiation in mice [D]. Changchun: Jilin University, 2018. (in Chinese)
- [6] HELM J S, RUDEL R A. Adverse outcome pathways for ionizing radiation and breast cancer involve direct and indirect DNA damage, oxidative stress, inflammation, genomic instability, and interaction with hormonal regulation of the breast [J]. Arch Toxicol, 2020, 94 (5): 1511–1549.
- [7] BELLI M, TABOCCHINI M A. Ionizing radiation-induced epigenetic modifications and their relevance to radiation protection [J/OL]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (17) [2025-02-28]. <https://doi.org/10.3390/ijms21175993>.
- [8] 李思,张勇,潘鑫艳,等.辐射诱导旁效应对遗传与表观遗传影响的研究进展 [J].解放军医学院学报,2019,40 (5): 494–497.
LI S, ZHANG Y, PAN X Y, et al. Research progress of effects of radiation induced side effects on heredity and epigenetic inheritance [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2019, 40 (5): 494–497. (in Chinese)
- [9] WANG S, WU W, CLARET F X. Mutual regulation of microRNAs and DNA methylation in human cancers [J]. Epigenetics, 2017, 12 (3): 187–197.
- [10] KIETZMANN T, PETRY A, SHVETSOVA A, et al. The epigenetic landscape related to reactive oxygen species formation in the cardiovascular system [J]. Br J Pharmacol, 2017, 174 (12): 1533–1554.
- [11] HUAN T X, MENDELSON M, JOEHANE R, et al. Epigenome-wide association study of DNA methylation and microRNA expression highlights novel pathways for human complex traits [J]. Epigenetics, 2020, 15 (1/2): 183–198.
- [12] 刘萌萌,宋曼,田梅,等.氧化应激和 DNA 损伤在小剂量电离辐射诱导血管内皮细胞损伤中的作用研究 [J].中国医学装备,2023,20 (2): 171–175.
LIU M M, SONG M, TIAN M, et al. Effects of oxidative stress and DNA damage on vascular endothelial cell injury induced by low dose ionizing radiation [J]. China Medical Equip, 2023, 20 (2): 171–175. (in Chinese)
- [13] 姚月良. MSCs 抑制辐射诱导性胸腺瘤作用及其与 p53 甲基化的相关性分析 [D].长春:吉林大学,2012.
YAO Y L. Inhibitory effect of MSCs on radiation-induced thymoma and its correlation with p53 methylation [D]. Changchun: Jilin University, 2012. (in Chinese)
- [14] LYON C M, KLINGE D M, LIECHTY K C, et al. Radiation-induced lung adenocarcinoma is associated with increased frequency

- of genes inactivated by promoter hypermethylation [J]. *Radiat Res*, 2007, 168 (4): 409-414.
- [15] SU S B, JIN Y L, ZHANG W, et al. Aberrant promoter methylation of p16^{INK4a} and O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase genes in workers at a Chinese uranium mine [J]. *J Occup Health*, 2006, 48 (4): 261-266.
- [16] MIOUSSE I R, SHAO L, CHANG J, et al. Exposure to low-dose ⁵⁶Fe-ion radiation induces long-term epigenetic alterations in mouse bone marrow hematopoietic progenitor and stem cells [J]. *Radiat Res*, 2014, 182 (1): 92-101.
- [17] 孙鑫, 李爽, 陆雪, 等. 低剂量电离辐射对人淋巴细胞氧化应激及 DNA 损伤的影响 [J]. *癌变·畸变·突变*, 2024, 36 (2): 94-99.
- SUN X, LI S, LU X, et al. Effects of low dose ionizing radiation on oxidative stress and DNA damage of human lymphocytes [J]. *Carcinog, Teratog Mutagen*, 2024, 36 (2): 94-99. (in Chinese)
- [18] BETLAZAR C, MIDDLETON R J, BANATI R B, et al. The impact of high and low dose ionising radiation on the central nervous system [J]. *Redox Biol*, 2016, 9: 144-156.
- [19] 潘慧姣. Fractalkine 通过促进小胶质细胞 M2 表型转化减轻放射性脑损伤 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2020.
- PAN H J. Fractalkine alleviates radiation brain injury by promoting microglial M2 phenotypic transformation [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2020. (in Chinese)
- [20] IMPEY S, JOPSON T, PELZ C, et al. Short- and long-term effects of ⁵⁶Fe irradiation on cognition and hippocampal DNA methylation and gene expression [J]. *BMC Genomics*, 2016, 17 (1): 825-842.
- [21] ACHARYA M M, BADDOUR A A, KAWASHITA T, et al. Epigenetic determinants of space radiation-induced cognitive dysfunction [J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7 [2025-02-28]. <https://doi.org/10.1038/srep42885>.
- [22] SCHULTZ-HECTOR S, TROTT K R. Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 67 (1): 10-18.
- [23] LITTLE M P, TAWN E J, TZOULAKI I, et al. A systematic review of epidemiological associations between low and moderate doses of ionizing radiation and late cardiovascular effects, and their possible mechanisms [J]. *Radiat Res*, 2008, 169 (1): 99-109.
- [24] MITCHEL R E J, HASU M, BUGDEN M, et al. Low-dose radiation exposure and atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice [J]. *Radiat Res*, 2011, 175 (5): 665-676.
- [25] 闫鹏, 郑代丰, 章群. 电离辐射心血管系统损伤途径的研究进展 [J]. *实用预防医学*, 2018, 25 (5): 635-638.
- YAN P, ZHENG D F, ZHANG Q. Research progress of ionizing radiation damage pathway of cardiovascular system [J]. *Pract Prev Med*, 2018, 25 (5): 635-638. (in Chinese)
- [26] BRENNAN L A, MCGREAL R S, KANTOROW M. Oxidative stress defense and repair systems of the ocular lens [J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2012, 4 (1): 141-155.
- [27] TRUSCOTT R. Age-related nuclear cataract: oxidation is the key [J]. *Exp Eye Res*, 2005, 80 (5): 709-725.
- [28] AINSBURY E A, BARNARD S, BRIGHT S, et al. Ionizing radiation induced cataracts: recent biological and mechanistic developments and perspectives for future research [J]. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 2016, 770 (PtB): 238-261.
- [29] LANZA M, BENINCASA G, COSTA D, et al. Clinical role of epigenetics and network analysis in eye diseases: a translational science review [J/OL]. *J Ophthalmol*, 2019 [2025-02-28]. <https://doi.org/10.1155/2019/2424956>.
- [30] ALKOZI H A, RAFAEL F, PINTOR J J. Epigenetics in the eye: an overview of the most relevant ocular diseases [J/OL]. *Front Genet*, 2017 [2025-02-28]. <https://doi.org/10.3389/fgene.2017.00144>.

收稿日期: 2024-11-25 修回日期: 2025-02-28 本文编辑: 高碧玲