

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230108

· 综 述 ·

非编码 RNA 和蛋白质组学在辐射生物剂量学中的应用

刘星雨^{1,2,3}, 王 涛³, 左长京³, 蔡建明^{1,2*}

1. 海军军医大学(第二军医大学)海军医学系, 上海 200433

2. 温州医科大学公共卫生与管理学院, 温州 325035

3. 海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院核医学科, 上海 200433

〔摘要〕 理想的辐射生物标志物应该能够快速、便捷、准确地评估机体所接受的辐射剂量,并能预测辐射损伤效应。基于基因或分子表达谱的辐射剂量评估是辐射生物剂量学领域的研究热点。非编码 RNA 和蛋白质组学具有高通量的特点,可以实现实时、快速检测,在辐射生物剂量学研究中展现出巨大潜力。本文总结了近年来非编码 RNA 和蛋白质作为潜在辐射生物标志物的研究进展,并对其影响因素、应用场景等进行综述。

〔关键词〕 电离辐射; 辐射生物剂量学; 辐射生物标志物; 非编码 RNA; 蛋白质组学

〔引用本文〕 刘星雨, 王涛, 左长京, 等. 非编码 RNA 和蛋白质组学在辐射生物剂量学中的应用[J]. 海军军医大学学报, 2024, 45(12): 1540-1545. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230108.

Application of non-coding RNA and proteomics in radiation biodosimetry

LIU Xingyu^{1,2,3}, WANG Tao³, ZUO Changjing³, CAI Jianming^{1,2*}

1. Faculty of Naval Medicine, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

2. School of Public Health and Management, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, Zhejiang, China

3. Department of Nuclear Medicine, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

〔Abstract〕 An ideal ionizing radiation biomarker should be able to quickly, conveniently and accurately assess the radiation dose received by individuals, and can predict the effect of radiation-induced damage. Radiation dose assessment based on gene or molecular expression profiles is a research focus in the field of radiation biodosimetry. Non-coding RNA and proteomics have the characteristic of high-throughput that allows for rapid and real-time detection, making them highly potential for radiation biodosimetry research. This paper summarizes the research progress of non-coding RNA and proteins as potential radiation biomarkers in recent years, and also reviews their influencing factors and application scenarios.

〔Key words〕 ionizing radiation; radiation biodosimetry; radiation biomarkers; non-coding RNA; proteomics

〔Citation〕 LIU X, WANG T, ZUO C, et al. Application of non-coding RNA and proteomics in radiation biodosimetry[J]. Acad J Naval Med Univ, 2024, 45(12): 1540-1545. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230108.

随着核技术在军事、工业、农业、医疗上的广泛应用,人类暴露于核辐射的风险逐渐增加。辐射生物剂量学在大规模核事故的辐射应急响应、个体化辐射风险评估及空间辐射防护中已显示出巨大的应用潜力^[1]。辐射生物标志物对于预测和/或监测辐射暴露相关效应至关重要,已被开发并用于识别和监测辐射事故后潜在的受照人群,以及评估放射治疗过程中或治疗后的潜在辐射毒性。然而,以基于磷酸化组蛋白 H2AX 和双着丝粒染色体检测

为代表的传统辐射生物标志物的检测方法,存在检测时间范围窄、处理时间长、剂量确定范围窄等局限性^[2-3]。近年来,开发基于转录组学和蛋白质组学的生物标志物成为辐射生物剂量学研究的热点,这些新型的生物标志物具有辐射时间和剂量依赖性响应、可高通量检测等特点,适用于辐射暴露后不同时间的个体辐射剂量监测^[4-6]。本文对近年来非编码 RNA 和蛋白质作为潜在辐射生物标志物的研究进展进行综述。

〔收稿日期〕 2023-03-13

〔接受日期〕 2024-05-10

〔基金项目〕 海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院“十四五”学科固海计划(GH145-22)。Supported by “14th Five-Year” Discipline Guhai Plan of The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University) (GH145-22).

〔作者简介〕 刘星雨, 硕士生. E-mail: xyl_chn@163.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81871153, E-mail: cjm882003@163.com

1 非编码 RNA 用于辐射生物标志物

非编码 RNA 是指基因组转录产生的一类不编码蛋白质的 RNA, 包括 miRNA、lncRNA、环状 RNA (circular RNA, circRNA)、转运 RNA 衍生的小 RNA (transfer RNA-derived small RNA, tsRNA) 等。非编码 RNA 在 mRNA 加工、染色质重塑、基因沉默、蛋白质合成及转录和翻译调控中发挥重要作用^[7]。非编码 RNA 可以稳定存在于血液中并且在提取和保存过程中不易水解, 这一特性使其成为新兴的疾病相关候选生物标志物^[8-10]。辐射暴露后, 血液中非编码 RNA 表达会受到影响, miRNA、lncRNA、tsRNA 等均可作为指示辐射剂量的生物标志物^[11-15]。

近年来, 许多研究表明一些非编码 RNA 的表达水平与辐射剂量具有很强的相关性, 可作为潜在辐射生物标志物, 这些非编码 RNA 表达的变化最早可在辐射暴露后 6 h 被检测到, 部分非编码 RNA 的变化趋势可持续至暴露后 30 d, 并且在一定的辐射剂量范围内呈现剂量和时间依赖性^[12,14]。研

究发现在广泛的辐射剂量范围 (1~12 Gy) 内, 辐射以剂量依赖性的方式调控几种 lncRNA, 其中, Tmevpgl 的表达呈现剂量依赖性下调, 可作为潜在的辐射反应性血液生物标志物^[11]。由于多数情况下人群可能会暴露于低剂量辐射, 亟须开发能够灵敏和特异地预测低辐射剂量反应的生物标志物。有研究报道了血清中的 5 种 tsRNA 可以作为碳离子、X 射线和质子辐射剂量及时间依赖性的生物标志物, 它们在低剂量 (≤ 2 Gy) 辐射暴露早期 (6 h) 即出现显著下降趋势^[12]。基于 miRNA-150-5p/miRNA-23a-3p 的双 miRNA 辐射测定法能够在辐射暴露后 6~168 h 内区分 2 Gy 暴露与未暴露人群, 并且能在一定的辐射剂量范围内进行剂量估计^[14]。此外, 5 种 miRNA (hsa-miRNA-188-5p、hsa-let-7a-5p、hsa-miRNA-675-5p、hsa-miRNA-612 和 hsa-miRNA-671-5p) 的组合被证明与辐射剂量密切相关, 其中 hsa-let-7a-5p 的表达呈辐射剂量依赖性上调^[15]。近几年报道的非编码 RNA 辐射潜在生物标志物见表 1。

表 1 近几年报道的潜在非编码 RNA 辐射生物标志物

相关研究	非编码 RNA	研究对象	辐射类型	辐射剂量/Gy	主要结果
Aryankalayil 等 ^[11]	lncRNA Tmevpgl	C57BL/6 小鼠	X 射线	0、1、2、4、8、12	剂量依赖性下调
Wei 等 ^[12]	tRF-Val-AAC-024、tRF-Gln-CTG-018、tRF-Lys-CTT-008、tRF-Lys-TTT-019、tiRNA-Glu-TTC-003	昆明小鼠、BALB/c 小鼠、C57BL/6 小鼠	X 射线、质子、碳离子	0、0.1、0.5、1	剂量依赖性下调
Yadav 等 ^[14]	miRNA-150-5p/miRNA-23a-3p	MDS、ALL、AML 放射治疗患者	γ 射线	0、4、8、12	剂量依赖性下调
Yadav 等 ^[14]	miRNA-150-5p/miRNA-23a-3p	C57BL/6 小鼠	中子	0、0.1、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2	剂量依赖性下调
Tsogbadrakh 等 ^[15]	hsa-miRNA-188-5p、hsa-miRNA-675-5p、hsa-miRNA-612、hsa-miRNA-671-5p	Hu-NSGS 小鼠	X 射线	0、2、3、4	下调
Tsogbadrakh 等 ^[15]	miRNA hsa-let-7a-5p	Hu-NSGS 小鼠	X 射线	0、2、3、4	剂量依赖性上调

lncRNA: 长链非编码 RNA; tRF: 转运 RNA 衍生片段; tiRNA: 转运 RNA 半分子; miRNA: 微 RNA; MDS: 骨髓增生异常综合征; ALL: 急性淋巴细胞白血病; AML: 急性髓性白血病。

2 蛋白质用于辐射生物标志物

蛋白质标志物已广泛用于包括放射性疾病在内的多种疾病的诊断及预后评估^[16]。蛋白质组涵盖了蛋白质在任何阶段的表达、结构、功能、相互作用和修饰等各个方面。利用 ELISA 或基于质谱的蛋白质组检测技术具有快速、高通量、定量测定蛋白质的优势^[17-18], 可实现大规模筛查潜在辐射暴露个体^[19]。

辐射可通过剂量依赖性和/或时间依赖性的方式调控辐射响应蛋白^[20-26]。铁氧还蛋白还原酶 (ferredoxin reductase, FDXR) 通过 DNA 损伤诱导并参与抑癌基因 p53 和氧化应激介导的细胞凋亡, 是潜在辐射反应标志物之一, 关于基因表达的大规模研究发现 FDXR 在 0~2 Gy 辐射下呈剂量依赖性下调^[22,27]。fms 相关受体酪氨酸激酶 3 配体 (fms related receptor tyrosine kinase 3 ligand, Flt3L) 是一种辐射高度特异的生物标志物, 研究

发现在不同形式射线辐照下, 人体和小鼠血液中 Flt3L 均上调, 并且辐射暴露 1 h 内小鼠血液中的 Flt3L 水平不受应激、感染和创伤等外界刺激的影响, Flt3L 的动态变化反映了急性放射综合征的时间进程和严重程度, 并可能作为急性放射综合征的预后指标^[23-24]。暴露于高剂量辐射会导致剂量和时间依赖性多器官功能障碍, 有研究检测了致死剂量 (9 Gy) 下小鼠血浆蛋白水平, 发现 IL-22、尿激酶 (urokinase, PLAU)、抵抗素 (resistin, RETN) 和 IL-6 在存活组与死亡组间的表达水平存在显著差异, 均可作为辐射后死亡的潜在预测指标^[25]。值得注意的是, 在致死剂量辐射暴露后, 血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA) 在存活组和死亡组小鼠中均显著上调, 并且两组间的表达水平差异无统计学意义^[25]; 同时, SAA 在多项研究中被筛选为潜在辐射生物标志物, 表明 SAA 可作为一种稳定、可重复、辐射剂量高度特异的辐射生物标志物^[23,25,28-29]。

蛋白质组在不同剂量、不同类型的辐照下均可出现辐射反应, 且同一蛋白质在不同辐射条件下表达不完全一致。SAA 家族的 SAA1 和 SAA2 在损伤急性期变化显著, 其血清水平在创伤、感染和

其他刺激后均急剧上升^[30]。有研究发现 SAA1 最早可于辐射暴露后 3 h 显示出差异表达, 具有时间和剂量依赖性, 其中暴露于 1 Gy 及以上辐射剂量时呈现上调趋势, 1 Gy 以下辐射剂量则呈现下调趋势, 且在相同总剂量下表达水平不受照射次数影响, 表明 SAA1 可以作为高剂量和低剂量辐射双向调节的生物标志物^[17,20]。

因核素种类不同, 内照射的生物标志物更多集中在白蛋白等关键蛋白。有研究显示人体接受镥-177 (¹⁷⁷Lu) 治疗后可引起白蛋白水平降低, 但其与剂量的关系仍未阐明^[31]。碘-131 (¹³¹I) 是核事故中释放的主要放射性核素, 能够增加受辐射儿童甲状腺癌的发病风险^[32]。Larsson 等^[21]研究了低剂量 ¹³¹I 暴露对幼鼠甲状腺组织和血浆的长期 (9 个月) 生物学效应, 并分别筛选出存在于甲状腺和血清中的潜在生物标志物。结果表明, 甲状腺中的乳酸脱氢酶 A (lactate dehydrogenase A, LDHA) 和腺嘌呤磷酸核糖转移酶 (adenine phosphoribosyl transferase, APRT) 及血浆中的表皮转谷氨酰胺酶 3 (transglutaminase 3, TGM3) 和桥粒芯糖蛋白 4 (desmoglein 4, DSG4) 可作为剂量相关候选标志物。近几年报道的潜在蛋白质辐射生物标志物见表 2。

表 2 近年报道的潜在蛋白质辐射生物标志物

相关研究	蛋白质	研究对象	辐照类型	辐射剂量/Gy	主要结果
Ge 等 ^[17]	SAA1、SELP	C57BL/6J 小鼠	γ 射线	0、0.2、0.5	下调
Ge 等 ^[17]	IL-5、IL-12p40	C57BL/6J 小鼠	γ 射线	0、0.2、0.5	上调
Huang 等 ^[20]	SAA1	C57BL/6J 小鼠	γ 射线	0、1、2、4、8、12	剂量依赖性上调
Larsson 等 ^[21]	TGM3、DSG4、LDHA	SD 大鼠	¹³¹ I 内照射 (β+γ 射线)	0、0.001、0.01、0.1 (甲状腺吸收剂量)	剂量依赖性下调
Larsson 等 ^[21]	APRT	SD 大鼠	¹³¹ I 内照射 (β+γ 射线)	0、0.001、0.01、0.1 (甲状腺吸收剂量)	剂量依赖性上调
Lee 等 ^[22]	FDXR、Bax、DDB2、Hu-NSG 小鼠 ACTN1		X 射线	0、1、2	剂量依赖性上调
Ossetrova 等 ^[23]	Flt3L、IL-5、IL-18、B6D2F1/J 小鼠 G-CSF、GM-CSF、TPO、 EPO、SAA		中子+γ 射线	0、1.5、3、6	剂量依赖性上调
Ossetrova 等 ^[23]	IL-10、IL-12	B6D2F1/J 小鼠	中子+γ 射线	0、1.5、3、6	剂量依赖性下调
Balog 等 ^[24]	AMY1、Flt3L、MCP1	放射治疗患者	γ 射线	0、3.6、7.2、10.8	上调
Fu 等 ^[25]	IL-22、RETN、IL-6、SAA	C57BL/6 小鼠	γ 射线	0、9	上调
Fu 等 ^[25]	PLAU	C57BL/6 小鼠	γ 射线	0、9	下调
Sproull 等 ^[26]	Serpin A3K	C57BL/6 小鼠	X 射线	0、0.5、1、3	剂量依赖性上调
Sproull 等 ^[28]	Flt3L、MMP9、SAA、 PTX3、FGB	C57BL/6、BALB/c、CD2F1、 C3H/HeJ、CD-1 小鼠	X 射线	0、1、2、4、8	上调

SAA: 血清淀粉样蛋白 A; SELP: P-选择素; IL: 白细胞介素; TGM3: 表皮转谷氨酰胺酶 3; DSG4: 桥粒芯糖蛋白 4; LDHA: 乳酸脱氢酶 A; APRT: 腺嘌呤磷酸核糖转移酶; FDXR: 铁氧还蛋白还原酶; Bax: B 淋巴细胞瘤基因 2 相关 X 蛋白; DDB2: DNA 损伤结合蛋白 2; ACTN1: α-辅肌动蛋白 1; Flt3L: fms 相关受体酪氨酸激酶 3 配体; G-CSF: 粒细胞集落刺激因子; GM-CSF: 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子; TPO: 血小板生成素; EPO: 红细胞生成素; AMY1: 唾液淀粉酶 α1; MCP1: 单核细胞趋化蛋白 1; RETN: 抵抗素; PLAU: 尿激酶; Serpin A3K: 丝氨酸蛋白酶抑制剂 A3K; MMP9: 基质金属蛋白酶 9; PTX3: 正五聚蛋白 3; FGB: 纤维蛋白原。

3 开发非编码 RNA 和蛋白质辐射生物标志物的影响因素

3.1 辐射类型 针对不同辐射暴露场景, 辐射类型主要分为外照射和内照射。其中外照射主要包括 γ 辐照源 [铯-137 (^{137}Cs) 和钴-60 (^{60}Co)]、X 射线辐照源, 以及重离子、质子、中子辐照^[12,24]; 内照射主要使用 ^{131}I 、 ^{137}Cs 等放射性核素^[21,33]。重离子、质子和中子在核事故和太空空间辐射中非常重要, 但由于相关设备要求极高, 针对这些辐射类型的生物标志物的研究报道很少。目前认为 2 Gy 剂量的有效全身暴露是医疗干预的阈值, 但是这一阈值忽略了辐射类型的影响^[34]。核事故中机体往往不是暴露于单一辐射类型, 而是暴露于包括 α 射线、 β 射线、 γ 射线、X 射线、中子及质子在内的混合辐射^[35]。研究表明, 随着中子在总辐射剂量中的比例增加, 致死剂量值降低; 等效剂量的纯 γ 射线和混合照射的生物效应不同, 混合照射在较低剂量时会发生造血障碍综合征^[36]。低线性能量转移 (linear energy transfer, LET) 辐射 (如 γ 射线、X 射线) 与高 LET 辐射 (如 α 射线、质子) 引起的不同类型损伤之间的相互作用也可能会改变剂量反应, 进而影响辐射剂量评估^[14]。有研究表明, 小鼠暴露于不同比例中子和 γ 射线的混合场, 其血清 IL-18、粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) 和 SAA 水平变化显著, 表明它们可能成为评估混合场内中子所占比例的生物标志物^[23]。

3.2 辐照方式 科学研究中通常通过设定不同辐照方式 (单次照射、分次照射、全身照射和局部照射) 模拟不同辐射场景。

3.2.1 单次照射和分次照射 辐射事故中的工作人员及放射治疗患者所受到的分割辐射剂量可能影响辐射反应。在小鼠模型研究中, 研究人员模拟放射治疗患者予以小鼠低剂量分次照射, 在相同总剂量不同分割方式下, 辐射相关蛋白质 (IL-5、IL-10、IL-12p40、P-选择素) 表达水平随着分割次数的减少而发生显著变化, 相同剂量单次照射下蛋白质表达量的变化比分次照射更显著^[17]。

3.2.2 全身照射和局部照射 多数辐射生物剂量学研究使用全身照射, 较少使用局部照射^[20]。全身

照射模型适用于机体受到辐照后早期辐射剂量测定, 局部照射模型适用于长期辐射剂量监测。由于辐射暴露后机体会出现延迟效应, 部分脏器的损伤在受到辐射数年后才显现, 使机体损伤的评估更为复杂^[37]。局部照射模型能够确保接受高剂量辐照的动物存活至暴露后 2~4 个月, 可用于延迟效应 (如肺、心脏或肾损伤) 的剂量测定研究^[38]。相较于全身照射, 在实际核事故中局部照射的发生率更高, 包括身体局部暴露于电离辐射及吸入或摄入放射性核素导致的内照射^[39]。因此, 对辐照方式的鉴别可提高对临床结果的预测价值。在一项针对非人灵长类动物模型的研究中, 55 个 miRNA 被鉴定可用于区分全身照射与局部照射, 其中 21 种 miRNA 变化与暴露体面积百分比存在线性关联^[40]。另有研究证实了利用蛋白质多变量全身照射模型预测局部照射模型的潜力, 随着辐射暴露体重百分比的增加, 全身照射预测的准确性逐渐增高^[29]。

3.3 实验模型 辐射相关实验通常使用包括啮齿动物 (小鼠和大鼠) 和非人灵长类动物在内的动物模型。不同人群 (如不同性别、年龄) 会出现对辐射暴露的特异性生理反应, 应选择有代表性的实验模型用于辐射暴露后生物标志物的研究^[28]。较大的哺乳动物模型, 如犬、猪或灵长类动物与人体辐射反应接近, 更适用于模拟研究, 有助于验证从动物实验数据到人体临床指标的生物剂量学特征的有效性^[14,41]。

由于不同物种之间的基因存在一定的差异, 动物模型研究结果并不能充分地转化到人类研究, 即便是动物模型的候选基因与人类具有基因序列同源性^[42]。许多已知的辐射反应基因在人体和动物模型中出现相反的表达。例如, 经辐照后, 狒狒血液中的 FDXR 表达下调^[43], 而在人体血液中 FDXR 表达上调^[27]。因此, 实验动物与人类辐射反应的生物学差异对候选辐射生物标志物提出了相当大的转化挑战。人源化小鼠模型已被广泛用于包括辐射损伤在内的多种损伤的机制验证^[22,44-45]。相较于传统小鼠模型, 人源化小鼠在生理结构、基因表达等方面更接近人类, 能够较准确地模拟人类生物学反应, 为辐射损伤评估提供更可靠的数据^[22,46]。Tsogbadrakh 等^[15]构建了 CD34⁺人源化小鼠模型并用于辐射反应研究, 结果表明单个 miRNA 或 hsa-miRNA-188-5p、hsa-let-7a-5p、hsa-miRNA-675-5p、hsa-miRNA-612 和 hsa-miRNA-671-5p 的组合可用

作预测辐射暴露的影响。此外,该研究表明通过使用人源化小鼠模型显著提高了其与辐照后人体基因表达反应的一致性。

4 小 结

由于辐射暴露的复杂性,研究人员致力于开发快速、特异的生物剂量计以判断辐射损伤程度。尽管已经有多种辐射剂量反应性非编码 RNA 和蛋白质被筛选为潜在的辐射生物标志物,但在宽泛的剂量范围内其灵敏性和稳定性并不理想。此外,由于缺乏系统性评估,目前美国 FDA 尚未批准用于人体诊断的辐射生物剂量测定方法或仪器设备。近年来,非编码 RNA 和蛋白质组学在辐射剂量评估和个体化放射损伤预测方面显示出巨大潜力,然而,如何确保这些生物标志物的稳定性和可靠性,并明确它们在辐射事故中的应用场景,将是此领域未来的研究重点。

[参考文献]

- [1] AINSBURY E A, MOQUET J, SUN M, et al. The future of biological dosimetry in mass casualty radiation emergency response, personalized radiation risk estimation and space radiation protection[J]. *Int J Radiat Biol*, 2022, 98(3): 421-427. DOI: 10.1080/09553002.2021.1980629.
- [2] DE LEMOS PINTO M M P, SANTOS N F G, AMARAL A. Current status of biodosimetry based on standard cytogenetic methods[J]. *Radiat Environ Biophys*, 2010, 49(4): 567-581. DOI: 10.1007/s00411-010-0311-3.
- [3] VRAL A, FENECH M, THIERENS H. The micronucleus assay as a biological dosimeter of *in vivo* ionising radiation exposure[J]. *Mutagenesis*, 2011, 26(1): 11-17. DOI: 10.1093/mutage/geq078.
- [4] AMUNDSON S A. Transcriptomics for radiation biodosimetry: progress and challenges[J]. *Int J Radiat Biol*, 2023, 99(6): 925-933. DOI: 10.1080/09553002.2021.1928784.
- [5] HUANG J, WANG Q, HU Y, et al. Proteomic profiling for serum biomarkers in mice exposed to ionizing radiation[J]. *Dose Response*, 2019, 17(4): 1559325819894794. DOI: 10.1177/1559325819894794.
- [6] OSTHEIM P, AMUNDSON S A, BADIE C, et al. Gene expression for biodosimetry and effect prediction purposes: promises, pitfalls and future directions-key session ConRad 2021[J]. *Int J Radiat Biol*, 2022, 98(5): 843-854. DOI: 10.1080/09553002.2021.1987571.
- [7] HOMBACH S, KRETZ M. Non-coding RNAs: classification, biology and functioning[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 937: 3-17. DOI: 10.1007/978-3-319-42059-2_1.
- [8] WANG J, CHEN J, SEN S. MicroRNA as biomarkers and diagnostics[J]. *J Cell Physiol*, 2016, 231(1): 25-30. DOI: 10.1002/jcp.25056.
- [9] GHIZONI J S, NICHELE R, DE OLIVEIRA M T, et al. The utilization of saliva as an early diagnostic tool for oral cancer: microRNA as a biomarker[J]. *Clin Transl Oncol*, 2020, 22(6): 804-812. DOI: 10.1007/s12094-019-02210-y.
- [10] HO P T B, CLARK I M, LE L T T. MicroRNA-based diagnosis and therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 7167. DOI: 10.3390/ijms23137167.
- [11] ARYANKALAYIL M J, CHOPRA S, LEVIN J, et al. Radiation-induced long noncoding RNAs in a mouse model after whole-body irradiation[J]. *Radiat Res*, 2018, 189(3): 251-263. DOI: 10.1667/RR14891.1.
- [12] WEI W, BAI H, CHEN Y, et al. Circulating tRNA-derived small RNAs as novel radiation biomarkers of heavy ion, proton and X-ray exposure[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(24): 13476. DOI: 10.3390/ijms222413476.
- [13] CHOPRA S, SHANKAVARAM U, BYLICKY M, et al. Profiling mRNA, miRNA and lncRNA expression changes in endothelial cells in response to increasing doses of ionizing radiation[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 19941. DOI: 10.1038/s41598-022-24051-6.
- [14] YADAV M, BHAYANA S, LIU J, et al. Two-miRNA-based finger-stick assay for estimation of absorbed ionizing radiation dose[J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(552): eaaw5831. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaw5831.
- [15] TSOGBADRAKH B, JUNG J A, LEE M, et al. Identifying serum miRNA biomarkers for radiation exposure in hematopoietic humanized NSG-SGM3 mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 599: 51-56. DOI: 10.1016/j.bbrc.2022.02.010.
- [16] GUIPAUD O. Serum and plasma proteomics and its possible use as detector and predictor of radiation diseases[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2013, 990: 61-86. DOI: 10.1007/978-94-007-5896-4_4.
- [17] GE C, LIANG Y, ZHANG Y, et al. Plasma proteins as biodosimetric markers of low-dose radiation in mice[J]. *Dose Response*, 2021, 19(2): 15593258211016257. DOI: 10.1177/15593258211016257.
- [18] KUANG Z, HUANG R, YANG Z, et al. Quantitative screening of serum protein biomarkers by reverse phase protein arrays[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(66): 32624-32641. DOI: 10.18632/oncotarget.25976.
- [19] NONGRUM S, VAIPHEI S T, KEPPEM J, et al. Identification and preliminary validation of radiation response protein(s) in human blood for a high-throughput molecular biodosimetry technology for the future[J]. *Genome Integr*, 2017, 8: 5. DOI: 10.4103/2041-9414.198910.
- [20] HUANG J, QI Z, CHEN M, et al. Serum amyloid A1 as a biomarker for radiation dose estimation and lethality prediction in irradiated mouse[J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(23): 715. DOI: 10.21037/atm.2019.12.27.
- [21] LARSSON M, RUDQVIST N, SPETZ J, et al. Long-term transcriptomic and proteomic effects in Sprague Dawley rat thyroid and plasma after internal low dose ¹³¹I exposure[J]. *PLoS One*, 2020, 15(12): e0244098.

- DOI: 10.1371/journal.pone.0244098.
- [22] LEE Y, PUJOL CANADELL M, SHURYAK I, et al. Candidate protein markers for radiation biodosimetry in the hematopoietically humanized mouse model[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 13557. DOI: 10.1038/s41598-018-31740-8.
 - [23] OSSETROVA N I, STANTON P, KRASNOPOLSKY K, et al. Biomarkers for radiation biodosimetry and injury assessment after mixed-field (neutron and gamma) radiation in the mouse total-body irradiation model[J]. *Health Phys*, 2018, 115(6): 727-742. DOI: 10.1097/HP.0000000000000938.
 - [24] BALOG R P, BACHER R, CHANG P, et al. Development of a biodosimeter for radiation triage using novel blood protein biomarker panels in humans and non-human primates[J]. *Int J Radiat Biol*, 2020, 96(1): 22-34. DOI: 10.1080/09553002.2018.1532611.
 - [25] FU H, XUE Y, SU F, et al. Plasma proteins as biomarkers of mortality after total body irradiation in mice[J]. *Dose Response*, 2020, 18(2): 1559325820920141. DOI: 10.1177/1559325820920141.
 - [26] SPROULL M, SHANKAVARAM U, CAMPHAUSEN K. Novel murine biomarkers of radiation exposure using an aptamer-based proteomic technology[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 633131. DOI: 10.3389/fphar.2021.633131.
 - [27] CRUZ-GARCIA L, O'BRIEN G, SIPOS B, et al. *In vivo* validation of alternative FDXR transcripts in human blood in response to ionizing radiation[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 7851. DOI: 10.3390/ijms21217851.
 - [28] SPROULL M, SHANKAVARAM U, CAMPHAUSEN K. Comparison of proteomic biodosimetry biomarkers across five different murine strains[J]. *Radiat Res*, 2019, 192(6): 640-648. DOI: 10.1667/RR15442.1.
 - [29] SPROULL M, KRAMP T, TANDLE A, et al. Multivariate analysis of radiation responsive proteins to predict radiation exposure in total-body irradiation and partial-body irradiation models[J]. *Radiat Res*, 2017, 187(2): 251-258. DOI: 10.1667/RR14558.1.
 - [30] JR S G H. Serum amyloid A (SAA) proteins[J]. *Subcell Biochem*, 2020, 94: 421-436. DOI: 10.1007/978-3-030-41769-7_17.
 - [31] BERGSMA H, KONIJNENBERG M W, VAN DER ZWAN W A, et al. Nephrotoxicity after PRRT with ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(10): 1802-1811. DOI: 10.1007/s00259-016-3382-9.
 - [32] SUZUKI K, MITSUTAKE N, SAENKO V, et al. Radiation signatures in childhood thyroid cancers after the Chernobyl accident: possible roles of radiation in carcinogenesis[J]. *Cancer Sci*, 2015, 106(2): 127-133. DOI: 10.1111/cas.12583.
 - [33] GHANDHI S A, CHAO S, WEBER W M, et al. Dose and dose-rate effects in a mouse model of internal exposure to ¹³⁷Cs. Part 1: global transcriptomic responses in blood[J]. *Radiat Res*, 2020, 196(5): 478-490. DOI: 10.1667/RADE-20-00041.
 - [34] GOANS R E, WASELENKO J K. Medical management of radiological casualties[J]. *Health Phys*, 2005, 89(5): 505-512. DOI: 10.1097/01.hp.0000172144.94491.84.
 - [35] PARRISH J S, SEDA G. Disasters resulting from radiologic and nuclear events[J]. *Crit Care Clin*, 2019, 35(4): 619-631. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.06.005.
 - [36] OSSETROVA N I, STANTON P, KRASNOPOLSKY K, et al. Comparison of biodosimetry biomarkers for radiation dose and injury assessment after mixed-field (neutron and gamma) and pure gamma radiation in the mouse total-body irradiation model[J]. *Health Phys*, 2018, 115(6): 743-759. DOI: 10.1097/HP.0000000000000939.
 - [37] 左雅慧, 童建. 电离辐射的非靶效应和延迟效应[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2007, 31(3): 176-179. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2007.03.016.
 - [38] WILLIAMS J P, BROWN S L, GEORGES G E, et al. Animal models for medical countermeasures to radiation exposure[J]. *Radiat Res*, 2010, 173(4): 557-578. DOI: 10.1667/RR1880.1.
 - [39] PRASANNA P G, BLAKELY W F, BERTHO J M, et al. Synopsis of partial-body radiation diagnostic biomarkers and medical management of radiation injury workshop[J]. *Radiat Res*, 2010, 173(2): 245-253. DOI: 10.1667/RR1993.1.
 - [40] OSTHEIM P, HAUPT J, HERODIN F, et al. miRNA expression patterns differ by total- or partial-body radiation exposure in baboons[J]. *Radiat Res*, 2019, 192(6): 579-588. DOI: 10.1667/RR15450.1.
 - [41] BALOG R P, CHANG P, JAVITZ H S, et al. Development of a point-of-care radiation biodosimeter: studies using novel protein biomarker panels in non-human primates[J]. *Int J Radiat Biol*, 2020, 96(1): 35-46. DOI: 10.1080/09553002.2018.1532612.
 - [42] PARK J G, PAUL S, BRIONES N, et al. Developing human radiation biodosimetry models: testing cross-species conversion approaches using an *ex vivo* model system[J]. *Radiat Res*, 2017, 187(6): 708-721. DOI: 10.1667/RR14655.1.
 - [43] PORT M, MAJEWSKI M, HERODIN F, et al. Validating baboon *ex vivo* and *in vivo* radiation-related gene expression with corresponding human data[J]. *Radiat Res*, 2018, 189(4): 389-398. DOI: 10.1667/RR14958.1.
 - [44] COSTANTINI T W, MEADS M, DANG X, et al. The response to burn injury in mice with human hematolymphoid systems[J]. *Ann Surg*, 2016, 263(1): 199-204. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001123.
 - [45] HOEHN D, PUJOL-CANADELL M, YOUNG E F, et al. Effects of high- and low-LET radiation on human hematopoietic system reconstituted in immunodeficient mice[J]. *Radiat Res*, 2019, 191(2): 162-175. DOI: 10.1667/RR15148.1.
 - [46] GHANDHI S A, SMILENOV L, SHURYAK I, et al. Discordant gene responses to radiation in humans and mice and the role of hematopoietically humanized mice in the search for radiation biomarkers[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 19434. DOI: 10.1038/s41598-019-55982-2.