

## 线粒体 DNA 缺失作为辐射生物分子剂量计的研究现状

甘曹辉, 朱国英

**摘要:** 辐射生物剂量计, 在估算个体受照剂量中起着十分重要的作用。近年来, 线粒体 DNA 片段缺失作为一种新的辐射生物分子剂量计的可行性研究, 受到越来越多的关注。本文对线粒体 DNA 片段缺失尤其是线粒体 4977bp 缺失的研究现状作一简要概述。

**关键词:** 辐射; 生物剂量计; 线粒体 DNA 缺失; 4977bp 缺失

**Research Progress on Radiation-Induced Deletion of Mitochondrial DNA as a Biological Molecular Dosimeter** GAN Cao-hui, ZHU Guo-ying (Institute of Radiation Medicine, Fudan University, Shanghai 200032, China). Address correspondence to ZHU Guo-ying, E-mail: zhugy@shmu.edu.cn · The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

**Abstract:** Radiation biological dosimeter plays an important role in estimating individual radiation dose. Recently, growing attention has been paid to the feasibility studies of mitochondrial DNA deletion as a new biological molecular dosimeter of radiation. This review summarized current research progress on mitochondrial DNA deletion, especially 4977bp deletion.

**Key Words:** radiation; biological dosimeter; mitochondrial DNA deletion; 4977bp deletion

在当代, 核恐怖袭击和核放射事故的威胁仍然存在, 尤其是“9.11”恐怖袭击和日本福岛核电站泄漏事件发生后, 更是对核放射事故的应对和医学救援技术的储备提出了新要求<sup>[1-3]</sup>。为了及时有效地救治放射损伤人员, 需了解人体在受到电离辐射后损伤的分子机制, 建立能够对人员受照剂量进行快速和有效估算的方法, 给采取相应的救治措施提供依据。目前, 估算个体受照剂量的方法主要有两类: 物理剂量测定和生物剂量估算。由于现场环境及照射条件复杂, 物理剂量估算有很大的不确定性, 例如, 只能测量局部的受照剂量, 且事故现场人员往往未佩戴个人剂量计而无法得到物理剂量估算结果。因生物剂量计可更加客观真实和准确地估算人员受照剂量, 已成为辐射生物学和辐射防护学研究领域中备受关注的热点。迄今, 常用的辐射生物剂量计主要有以下几种: 染色体畸变分析、微核分析、早熟凝集染色体分析、体细胞基因突变分析、单细胞凝胶电泳或彗星电泳分析等<sup>[4-8]</sup>。这些辐射生物剂量计虽然具有方法较成熟、灵敏度较高等特点, 但由于其分析费时、对操作人员技术要求高, 不适于对受照人群进行快速、大规模检测, 且都无法检测不引起细胞或染色体明显变化的 DNA 分子水平的损伤。随着分子生物学技术和各种组学研究技术的深入发展, DNA、RNA 和蛋白质水平的生物标志物有可能因其简便、快速和高通量而被用作新型辐射生物剂量计<sup>[9]</sup>。因此, 本文拟就电离辐射引起线粒体 DNA 片段缺失及其作为辐射生物分子

剂量计可行性的研究现状作一综述。

### 1 线粒体 DNA 片段缺失概述

DNA 是细胞生长、发育、繁殖和遗传的重要物质基础, 它蕴藏着丰富的遗传信息, 通过转录和翻译, 指导着蛋白质和酶的生物合成, 主宰着细胞的各种生理功能。DNA 结构的辐射损伤在细胞的致突变和致癌变机制中起着重要作用, 与细胞死亡及老化等过程亦有密切关系。

线粒体是真核细胞的重要细胞器, 在氧自由基生成和细胞能量代谢过程中起着重要作用, 线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 是唯一的核外遗传物质。研究发现, 每个细胞中大约存在 1000 个线粒体, 而每个线粒体包含 2~10 个 mtDNA 分子<sup>[10]</sup>。人类 mtDNA 是由 16 569 个碱基组成的双链闭环分子, 内环为轻链, 外环为重链, 含有 37 个编码基因, 包括 13 个编码线粒体电子转移链的多肽基因及合成线粒体蛋白的 2 个核糖体 RNA (rRNA) 基因和 22 个转运 RNA (tRNA) 基因<sup>[11]</sup>。它位于线粒体内膜, 容易受到自由基的侵害, 同时缺乏组蛋白的保护以及有效的损伤修复系统。有研究证明在受照后 2 h 内, 电离辐射引起的核 DNA 断裂大部分能被修复, 但 mtDNA 断裂只有 25% 被修复<sup>[12]</sup>, 因此, mtDNA 的突变率远远高于核 DNA 的突变率, 大约是核 DNA 的 10~100 倍<sup>[13]</sup>。与核 DNA 相比, mtDNA 对电离辐射损伤更敏感, 包括 mtDNA 片段的缺失、碱基修饰以及插入突变等<sup>[14]</sup>。

至今, 已经发现的人类 mtDNA 缺失有 200 多种<sup>[15-16]</sup>。mtDNA 缺失可能与双链断裂的错误修复有关, 主要的理论有拓扑异构酶分裂、同源重组及滑行复制, 其中被广泛公认的是 mtDNA 在复制过程中滑行错配, 当 mtDNA 受到亲电子突变剂

[基金项目]上海市公共卫生重点学科建设项目(编号: 12GWZX0401)

[作者简介]甘曹辉(1986—), 男, 硕士生; 研究方向: 环境因子与辐射流行病学; E-mail: 10211140001@fudan.edu.cn

[通信作者]朱国英教授, E-mail: zhugy@shmu.edu.cn

[作者单位]复旦大学放射医学研究所, 上海 200032

攻击时, 它的双链被打开, 在延伸过程中可能发生错配<sup>[17]</sup>, 从而引起 mtDNA 缺失的发生, 错配的关键位点在缺失两侧 13bp 的正向重复序列。

如果能找到特定的 mtDNA 缺失片段, 采用实时荧光定量聚合酶链式反应 (real-time polymerase chain reaction, Real-time PCR) 检测技术进行快速定量分析, 并建立良好的剂量-效应关系, 有望成为未来的辐射生物分子剂量计, 尤其是可用于对辐射事故或核恐怖事件等涉及大人群受照暴露的生物剂量快速估算, 可为有效开展辐射防护和救治措施的研究提供剂量依据。

## 2 mtDNA4977bp 缺失

近年有关环境诱变剂所致 mtDNA 缺失的研究热点主要集中在线粒体 4977bp 缺失, 也称“常见缺失”(common deletion, CD), 该缺失位于 mtDNA 的 13bp 正向重复序列 (5'-ACCTCCCTCACCA-3'), 即 8470~8482 和 13447~13459 之间 (图 1)<sup>[18]</sup>。

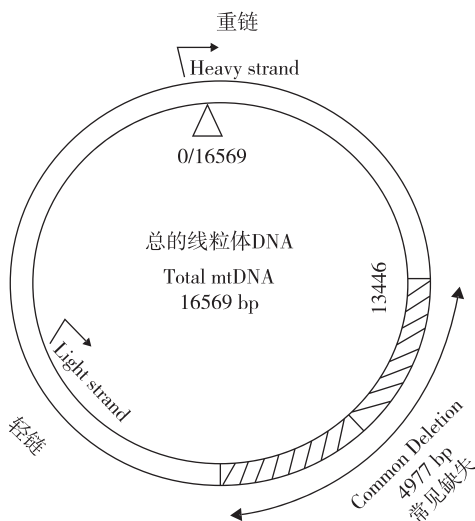


图 1 人线粒体 DNA 及常见缺失 (4977bp 缺失)<sup>[18]</sup>

### 2.1 mtDNA4977bp 缺失与年龄的关系

研究显示, 在一些人类组织中发现了 mtDNA4977bp 缺失, 且缺失可随时间累积<sup>[19-21]</sup>。PESCE 等<sup>[22]</sup>分析 92 例年龄为 13~92 岁的健康人群样本, 发现 mtDNA4977bp 缺失在 40 岁之前就存在, 但不随年龄变化; 40 岁之后缺失率开始增加。MEISSNER 等<sup>[23]</sup>收集了 10 例 20~71 岁的健康人外周血, 用 Real-time PCR 方法检测到 mtDNA4977bp 缺失的存在, 但外周血 mtDNA4977bp 缺失并没有同其他组织一样随着年龄的增长而累积, 可能是由于血细胞的高周转率所造成。MOHAMED 等<sup>[24]</sup>选取 10 例健康人进行研究, 也得到了类似结果: 在全血中 mtDNA4977bp 的缺失率在 0~0.000 18% 之间, 同样也未观察到依赖年龄的累积现象。我国学者陈晓培等<sup>[25]</sup>用 Real-time PCR 方法对收集的 27 例健康人外周血 mtDNA4977bp 缺失进行分析, 结果表明: 超过 2/3 的健康人外周血中存在 mtDNA4977bp 缺失, 且缺失率并不随着年龄的增长而增加。猜测可能是由于 mtDNA 具有异质性, 即细胞中同时存在野生型和

突变型的 mtDNA, 但随着细胞的分裂, 它们可以被分配到不同的细胞, 最终达到同质性, 分裂旺盛的细胞朝着野生型 mtDNA 的方向发展。

### 2.2 mtDNA4977bp 缺失与辐照剂量的关系

PRITHIVIRAJ SINGH 等<sup>[18]</sup>的实验结果表明, 电离辐射能诱导 mtDNA4977bp 缺失的增加, 但与辐照剂量并不存在剂量-效应关系, 且与辐射敏感性无关。PRASANNA 等<sup>[26]</sup>应用原位 PCR 方法检测了间期淋巴细胞的 mtDNA4977bp 缺失并估算与受照剂量的关系, 研究发现: 对于单次急性照射, 在 0.25~2Gy 受照剂量范围内存在较好的剂量-效应关系, 对受照剂量的估算结果较准确; 而对于慢性或迁延性照射, 用于估算受照剂量的可行性需要进一步探索。我国学者对 mtDNA4977bp 缺失开展了大量研究工作, 封江彬等<sup>[27]</sup>的研究也发现, 一定剂量的 <sup>60</sup>Co  $\gamma$  射线照射确实能诱导出外周血有核细胞 mtDNA4977bp 缺失。WANG 等<sup>[28]</sup>用 X 射线照射 HepG2 细胞后 72 h, 在 2Gy 剂量时未观察到 mtDNA4977bp 缺失, 5Gy 以上剂量照射时观察到 mtDNA4977bp 缺失的存在, 但 5Gy 和 10Gy 照射剂量诱导的 mtDNA4977bp 缺失率并无明显差异, 推测引起 mtDNA4977bp 缺失存在一个阈值剂量, 但不存在剂量-效应关系。李素芬等<sup>[29]</sup>选取了 0.2~10Gy 范围的照射剂量, 共分 10 个剂量组, 通过对琼脂糖凝胶电泳图像和灰度值的比较, 观察到在相对较低剂量照射时, mtDNA4977bp 缺失呈现一定的剂量-效应关系, 但是当照射剂量  $\geq 4.0$ Gy 时, 这种剂量-效应关系则较不稳定。最近 BOGLARKA 等<sup>[30]</sup>采用 Real-time PCR 方法分析了受照后的 S1-hTERT 细胞 mtDNA4977bp 缺失, 发现在 0.1~10Gy 剂量范围存在剂量-效应关系, 并且显示细胞的辐射敏感性, 推测与 PRITHIVIRAJ SINGH 等<sup>[19]</sup>研究结果的差异性在于后者仅采用较高的照射剂量 (2、5 和 10Gy), 即 mtDNA4977bp 缺失率在较低剂量范围内存在剂量-效应关系, 而在较高剂量照射时, 剂量-效应关系尚不明确。此外, 目前的研究结果表明 mtDNA4977bp 缺失可能非电离辐射特异性诱导, 且在不同个体间变异性大, 存在一定的局限性, 其应用前景尚待进一步研究。

### 2.3 mtDNA4977bp 缺失与辐射敏感性的关系

为了验证 mtDNA4977bp 缺失作为一个潜在的辐射生物剂量计的可行性, 了解其形成和时间累积与细胞辐射敏感性的关系十分重要。KUBOTA 等<sup>[31]</sup>选取了 3 种不同辐射敏感性的细胞株, 即辐射敏感性肿瘤细胞、辐射敏感性共济失调毛细血管扩张症 (ataxia telangiectasia, AT) 细胞及辐射不敏感性细胞, 采用 X 射线分别照射 1、2 和 10Gy, 利用巢式 PCR 分析 mtDNA4977bp 缺失, 结果均可以得到产物表达, 但所需的照射剂量不同, 即由于不同细胞对于辐射的敏感性不同, 诱导出的 mtDNA4977bp 缺失所需要的剂量不同。而 PRITHIVIRAJ SINGH 等<sup>[18]</sup>选取 15 种辐射敏感性跨度相当大的细胞株, 分别给予 2、5、10、20Gy 剂量照射, 发现 mtDNA4977bp 缺失水平与辐射敏感性并没有明显的关系。综上所述, 能否诱导出 mtDNA4977bp 缺失可能与细胞的辐射敏感性有关, 但是细胞辐射敏感性与 mtDNA4977bp 的缺失水平并不存在线性相关。

### 2.4 mtDNA4977bp 缺失的时间累积

mtDNA 复制主要在细胞周期的 S 期和 G2 期, 首先 mtDNA

进行复制,随后线粒体分裂。由于线粒体 4977bp 缺失可引起 5 个 tRNA 基因和编码细胞色素氧化酶、复合体 I 和 ATP 酶 7 个基因的丢失,破坏电子传递链的完整性,导致活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)的溢出,从而加剧线粒体产能体系的功能不全,故可导致细胞更易于趋向凋亡,但仍可随线粒体复制而得到扩增和积累,并在机体中长期存在。已经有研究证明,电离辐射能够特异性地造成多细胞动物中 mtDNA4977bp 缺失的产生<sup>[32-33]</sup>。由于辐射可引起多种动物细胞周期的紊乱,包括 G1 期阻滞、S 期延迟、G2 期阻滞及 S/M 解偶联,而且由于 mtDNA4977bp 缺失导致的线粒体功能损伤,使含有 mtDNA4977bp 缺失的细胞更可能发生凋亡,这些因素均可能影响 mtDNA4977bp 缺失在被照射对象体内或细胞群落中的累积程度<sup>[34]</sup>。所以,在研究将 mtDNA4977bp 缺失用作辐射损伤生物剂量计时需特别注意辐照后样本的取材时间,避免因细胞凋亡对 mtDNA4977bp 缺失率检测结果的影响。

PRITHIVIRAJ SINGH 等<sup>[18]</sup>认为电离辐射引起的线粒体 DNA 缺失并不在受照后立即出现,因为它们的形成需要线粒体 DNA 的复制,所以需要孵育 72h 后才会累积到可检测的水平。封江彬等<sup>[35-36]</sup>用 10Gy 的 <sup>60</sup>Co $\gamma$  射线照射指数生长长期的人淋巴细胞永生细胞系,照射后 24h、48h 提取纯线粒体 DNA 并用巢式 PCR 进行检测,结果均呈阳性。也有研究表明 mtDNA4977bp 缺失在 24~48h 达到最大值,然后开始下降,在 10 天后基本检测不出来,并发现 mtDNA4977bp 缺失仅能在死亡的细胞中被检测到,在活的细胞中则检测不出,推测可能是由于具有缺失的线粒体被分离到细胞特定的部分<sup>[28]</sup>。

### 3 其他 mtDNA 缺失

除了 mtDNA4977bp 缺失以外,人们逐渐发现越来越多的环境诱变剂包括电离辐射引起的 mtDNA 片段缺失,并可能具备成为辐射生物分子剂量计的潜力。

WANG 等<sup>[28]</sup>发现一种电离辐射引起的新的 mtDNA 缺失——4934bp 缺失,位于碱基序列 8435~13368 之间。电离辐射可特异性地诱导人肿瘤细胞株 HepG2 细胞 mtDNA4934bp 缺失发生,而过氧化氢和博来霉素则不能诱导,并且在 45d 后还能检测到,而常见缺失即 mtDNA4977bp 缺失在受照后 10d 就检测不到。封江彬等<sup>[37]</sup>利用半定量 PCR 分析,证实 41% 的正常人存在 mtDNA4934bp 缺失,而且缺失率随着年龄的增加而增加,但与性别无关,与 mtDNA4977bp 缺失相同,且缺失水平随着照射剂量(0、2、6 Gy)而增高,初步证明该指标有望成为辐射生物剂量计。

研究发现在事故发生后 10 年,电离辐射事故受照者外周血淋巴细胞中仍然存在 mtDNA889bp 的缺失<sup>[38]</sup>。此外,在所有未受照的淋巴细胞永生细胞系中未发现 mtDNA889bp 的缺失,而电离辐射可特异性地诱导 mtDNA889bp 的缺失<sup>[36]</sup>。因此,mtDNA889bp 缺失有可能成为回顾性辐射生物剂量计。

此外,MURPHY 等<sup>[39]</sup>用  $\gamma$  射线照射角质细胞(HPV-G 细胞)后发现一种新的 mtDNA 缺失,位于 8624~13513 之间,称为 4881bp 缺失。刘青杰等<sup>[40]</sup>用 10Gy <sup>60</sup>Co $\gamma$  射线照射正常人淋巴细胞细胞系,也发现了两种新的 mtDNA 缺失,即

mtDNA7455bp 缺失(位于 475~7929)和 mtDNA9225bp 缺失(位于 7714~369),均为 8bp 正向重复序列。

综上所述,在放射生物学领域,对 mtDNA 缺失的研究越来越多,但结果都不尽相同,迄今还没有一个统一的定论。此外,从最初的普通 PCR 到现在的 Real-time PCR,从定性检测到定量检测,检测技术有了很大发展,为 mtDNA 片段缺失的研究提供了新的技术手段和可行性,但 mtDNA 缺失作为辐射生物剂量计并进入实际应用,尚需要积累更多的研究证据。

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

### 参考文献:

- [1] TSUBOKURA M, GILMOUR S, TAKAHASHI K, et al. Internal radiation exposure after the Fukushima nuclear power plant disaster[J]. JAMA, 2012, 308(7): 669-670.
- [2] YOSHIDA K, HASHIGUCHI K, TAIRA Y, et al. Importance of personal dose equivalent evaluation in Fukushima in overcoming social panic[J]. Radiat Prot Dosimetry, 2012, 151(1): 144-146.
- [3] 孙全富. 从核电站事故谈职业性放射性疾病的预防[J]. 劳动保护, 2011, (5): 80-82.
- [4] PONOMAREV AL, GEORGE K, CUCINOTTA FA. Computational model of chromosome aberration yield induced by high- and low-LET radiation exposures[J]. Radiat Res, 2012, 177(6): 727-737.
- [5] ROPOLLO M, BALIA C, ROGGIERI P, et al. The micronucleus assay as a biological dosimeter in hospital workers exposed to low doses of ionizing radiation[J]. Mutat Res, 2012, 747(1): 7-13.
- [6] BALAKRISHNAN S, SHIRSATH K, BHAT N, et al. Biodosimetry for high dose accidental exposures by drug induced premature chromosome condensation (PCC) assay[J]. Mutat Res, 2010, 699(1-2): 11-16.
- [7] VEREMEYeva G, AKUSHEVICH I, POCHUKHAILOVA T, et al. Long-term cellular effects in humans chronically exposed to ionizing radiation[J]. Health Phys, 2010, 99(3): 337-346.
- [8] ROESSLER U, HORNHARDT S, SEIDL C, et al. The sensitivity of the alkaline comet assay in detecting DNA lesions induced by X rays, gamma rays and alpha particles[J]. Radiat Prot Dosimetry, 2006, 122(1-4): 154-159.
- [9] BLAKELY WF, MILLER AC, GRACE MB, et al. Radiation biodosimetry: applications for spaceflight[J]. Adv Space Res, 2003, 31(6): 1487-1493.
- [10] WALLACE DC. Mitochondrial genetics: a paradigm for aging and degenerative diseases[J]. Science, 1992, 256(5057): 628-632.
- [11] ANDERSON S, BANKIER AT, BARRELL BG, et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome[J]. Nature, 1981, 290(5806): 457-465.
- [12] MAY A, BOHR VA. Gene-specific repair of gamma-ray-induced DNA strand break in colon cancer cells: no coupling to transcription and no removal from the mitochondrial genome[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 269(2): 433-437.
- [13] RICHARD SM, BAILLIET G, PAEZ GL, et al. Nuclear and



- mitochondrial genome instability in human breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(15): 4231-4237.
- [14] JAKUPCIAK JP, DAKUBO GD, MARAGH S, et al. Analysis of potential cancer biomarkers in mitochondrial DNA[J]. *Curr Opin Mol Ther*, 2006, 8(6): 500-506.
- [15] SAMUELS DC, SCHON EA, CHINNER YF. Two direct repeats cause most human mtDNA deletions[J]. *Trends Genet*, 2004, 20(9): 393-398.
- [16] RUIZ PE, LOTT MT, PROCACCIO V, et al. An enhanced MITOMAP with a global mtDNA mutational phylogeny[J]. *Nucleic Acids Res*, 2007, 35(Database issue): D823-D828.
- [17] SUZUKI S, OKA Y, KADOWAKI T, et al. Clinical features of diabetes mellitus with the mitochondrial DNA 3243(A-G) mutation in Japanese: Maternal inheritance and mitochondria-related complications[J]. *Diabetes Res Clin Pr*, 2003, 59(3): 207-217.
- [18] PRITHIVIRAJ SINGH S, STORY MD, BERGH SA, et al. Accumulation of the common mitochondrial DNA deletion induced by ionizing radiation[J]. *FEBS Lett*, 2004, 571(1-3): 227-232.
- [19] YEN TC, SU JH, KING KL, et al. Ageing-associated 5 kb deletion in human liver mitochondrial DNA[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1991, 178(1): 124-131.
- [20] WEI YH, LEE HC. Oxidative stress, mitochondrial DNA mutation, and impairment of antioxidant enzymes in aging[J]. *Exp Biol Med*, 2002, 227(9): 671-682.
- [21] MOHAMED SA, HANKE T, ERASMI AW, et al. Mitochondrial DNA deletions and the aging heart[J]. *Exp Gerontol*, 2006, 41(5): 508-517.
- [22] PESCE V, CORMIO A, FRACASSO F, et al. Age-related mitochondrial genotypic and phenotypic alterations in human skeletal muscle[J]. *Free Radical Biol Med*, 2001, 30(11): 1223-1233.
- [23] MEISSNER C, MOHAMED SA, KLUETER H, et al. Quantification of mitochondrial DNA in human blood cells using an automated detection system[J]. *Forensic Sci Int*, 2000, 113(1-3): 109-112.
- [24] MOHAMED SA, WESCH D, BLUMENTHAL A, et al. Detection of the 4977bp deletion of mitochondrial DNA in different human blood cells[J]. *Exp Gerontol*, 2004, 39(2): 181-188.
- [25] 陈晓培, 王平, 赵阳辉, 等. 实时定量PCR分析健康人外周血线粒体DNA4977 bp 缺失[J]. *中国卫生检验杂志*, 2007, 17(7): 1186-1188, 1209.
- [26] PRASANNA PG, HAMEL CJ, ESCALADA ND, et al. Biological dosimetry using human interphase peripheral blood lymphocytes[J]. *Mil Med*, 2002, 167(2): 10-12.
- [27] 封江彬, 陆雪, 陈德清, 等. 巢式PCR分析电离辐射诱导人外周血线粒体DNA4977bp 缺失[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2004, 24(6): 533-536.
- [28] WANG L, KUWAHARA Y, LI L, et al. Analysis of common deletion (CD) and a novel deletion of mitochondrial DNA induced by ionizing radiation[J]. *Int J Radiat Biol*, 2007, 83(7): 433-442.
- [29] 李素芬, 韩燕荣, 姜恩海, 等. 人外周血线粒体DNA4977bp 缺失与电离辐射相关性研究[J]. *中国职业医学*, 2008, 35(2): 98-100.
- [30] SCHILLING-TÓTH B, SÁNDOR N, KIS E, et al. Analysis of the common deletions in the mitochondrial DNA is a sensitive biomarker detecting direct and non-targeted cellular effects of low dose ionizing radiation[J]. *Mutat Res*, 2011, 716(1-2): 33-39.
- [31] KUBOTA N, HAYASHI JI, INADA T, et al. Induction of a particular deletion in mitochondrial DNA by X rays depends on the inherent radiosensitivity of the cells[J]. *Radiat Res*, 1997, 148(4): 395-398.
- [32] YANG JH, LEE HC, LIN KJ, et al. A specific 4977-bp deletion of mitochondrial DNA in human ageing skin[J]. *Arch Dermatol Res*, 1994, 286(7): 386-390.
- [33] BIRCH-MACHIN MA, TINDALL M, TURNER R, et al. Mitochondrial DNA deletions in human skin reflect photo rather than chronologic aging[J]. *J Invest Dermatol*, 1998, 110(2): 149-152.
- [34] 周鑫, 张红. 应用mtDNA4977bp 缺失作为辐射损伤的生物剂量计[J]. *医学分子生物学杂志*, 2009, 6(2): 134-137.
- [35] 封江彬, 陆雪, 陈德清, 等. 电离辐射诱导淋巴细胞线粒体DNA889bp 和3895bp 缺失的分析[J]. *辐射研究与辐射工艺学报*, 2007, 25(5): 312-315.
- [36] 封江彬, 陆雪, 陈德清, 等. 电离辐射诱发的淋巴细胞线粒体DNA 多个片段缺失的分析[J]. *癌变·畸变·突变*, 2008, 20(2): 115-118.
- [37] 封江彬, 李玉文, 陆雪, 等. 人外周血线粒体DNA4934bp 自发缺失及 $^{60}\text{Co}$   $\gamma$  射线诱发缺失的剂量效应关系初探[J]. *辐射研究与辐射工艺学报*, 2008, 26(3): 189-192.
- [38] WANG ZC, WANG XM, JIAO BH, et al. Detection of mitochondrial DNA deletion by a modified PCR method in a  $^{60}\text{Co}$  radiation-exposed patient[J]. *IUBMB Life*, 2003, 55(3): 133-137.
- [39] MURPHY JE, NUGENT S, SEYMOUR C, et al. Mitochondrial DNA point mutations and a novel deletion induced by direct low-LET radiation and by medium from irradiated cells[J]. *Mutat Res*, 2005, 585(1-2): 127-136.
- [40] 刘青杰, 封江彬, 赵宝峰, 等. 电离辐射诱导的两种新线粒体DNA 缺失的分析鉴定[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2008, 28(1): 9-12.

(收稿日期: 2012-06-28)

(英文编审: 金克峙; 编辑: 郭薇薇; 校对: 徐新春)