

董娟聪,王婧洁,于金环,等. 模式生物斑马鱼在放射医学研究中的应用现状[J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(1): 141-148.

DONG J C, WANG J J, YU J H, et al. Application status of the model organism zebrafish in radiation medicine research [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(1): 141-148.

Doi: 10.3969/j.issn.1005-4847.2025.01.014

模式生物斑马鱼在放射医学研究中的应用现状

董娟聪^{1*}, 王婧洁¹, 于金环², 程娇¹, 党旭红¹, 杨国栋³

(1. 中国辐射防护研究院, 太原 030006; 2. 中韩(长春)国际合作示范区疾病预防控制中心, 长春 130051; 3. 中核四〇四有限公司, 甘肃 嘉峪关 735100)

【摘要】 斑马鱼作为一种介于细胞与传统哺乳动物之间的模式生物, 凭借其独特的优势在放射医学研究中展现出广阔的应用前景。其与人类基因有 87% 的同源性、高繁殖力、胚胎期短、透明易观察的胚胎等特点, 使其成为放射医学研究的重要工具。近期, 斑马鱼在低剂量辐射生物效应、放射治疗及辐射损伤防治等放射医学关键领域的应用取得了显著进展。本文综述了这些应用状况, 旨在挖掘斑马鱼在放射医学研究中的潜在价值, 为相关领域的实验研究提供借鉴与参考。

【关键词】 斑马鱼; 胚胎; 放射医学

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2025) 01-0141-08

Application status of the model organism zebrafish in radiation medicine research

DONG Juancong^{1*}, WANG Jingjie¹, YU Jinhuan², CHENG Jiao¹, DANG Xuhong¹, YANG Guodong³

(1. China Institute for Radiation Protection, Taiyuan 030006, China; 2. China-Korea (Changchun) International Cooperation Demonstration Zone Center for Disease Control and Prevention, Changchun 130051, China; 3. the 404 Company Limited, China National Nuclear Corporation, Jiayuguan 735100, China)

Corresponding author: DONG Juancong. E-mail: 15698331657@163.com

【Abstract】 As a model organism that bridges the gap between cells and traditional mammals, the zebrafish has broad application prospects in radiation medicine research. Among its unique advantages are its characteristics of a high homology with human genes, high fertility, short embryonic period, and transparent and easy to observe embryos, making it an important tool in radiation medicine research. Recently, remarkable progress has been made in the application of zebrafish to investigate low-dose radiation biological effects, radiation therapy, and radiation damage prevention and treatment, key areas of radiation medicine. In this paper, these applications are reviewed; we explore the value of zebrafish in radiation medicine research and provide a reference for experimental research in related fields.

【Keywords】 zebrafish; embryo; radiation medicine

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

核与辐射技术是一把“双刃剑”, 在为社会带来巨大福祉和便利的同时, 也潜藏着对人民生命健康和安全构成威胁的风险。电离辐射生

物效应及机制的阐明, 是核与辐射技术推广应用的重要基础。在进行电离辐射影响机体健康的相关实验研究中, 使用优质的研究对象非常重

[基金项目] 山西省基础研究计划青年科学基金项目 (202103021223454)。

Funded by Youth Scientific Research Project of Shanxi Basic Research Program (202103021223454).

[作者简介] 董娟聪, 女, 博士, 研究员, 研究方向: 放射医学。Email: 15698331657@163.com

要,当前运用最为广泛的实验动物是啮齿类,虽然便捷,但存在实验周期长,临床运用欠佳等不足。而斑马鱼,又称“水中小白鼠”,为一种介于细胞和传统哺乳动物的模式生物,其体外受精、强大的繁殖能力以及胚胎和幼体的透明性使得观察和研究变得极为便利。因此,借助斑马鱼胚胎作为实验研究对象,更能在放射医学研究领域开展更为深入和准确的研究。本文旨在探析斑马鱼在低剂量辐射生物效应、肿瘤放射治疗及辐射损伤防治研究中的应用,以期在斑马鱼在放射医学实验研究中的应用提供新的思路和方法。

1 斑马鱼简介

斑马鱼是起源于东南亚的热带淡水鱼,是一种进行脊椎动物研究的理想模式生物。它与人类基因有 87% 的同源性,使得在斑马鱼模型系统中获得的研究结果能够有效地应用于人类^[1]。相较于传统实验动物如小鼠、大鼠等,斑马鱼在经济方面更易于被接受,并具有以下的优势。

实验便利:(1) 斑马鱼在胚胎、幼鱼及成鱼等不同发育阶段均适合进行实验研究。在胚胎发育的早期阶段,斑马鱼对电离辐射表现出高度的敏感性,使其成为研究辐射基因毒性和发育的理想模型^[2]。通过观察斑马鱼胚胎的形态和行为变化,易发现辐射导致的生长迟缓和各种畸形,可为研究辐射对胎儿发育的影响提供参考;(2) 斑马鱼透明的胚胎和体外受精,有助于直接观察发育过程中的各种细节,而且无需牺牲亲代,为实验研究提供了极大的便利;(3) 斑马鱼是体内成像的理想模式生物之一^[3]。随着荧光蛋白特异性标记的转基因斑马鱼品系构建技术的成熟,使研究者能够方便地观察特定细胞的行为,如血管生成、淋巴细胞管形成、造血干细胞迁移等,实现实时成像,进一步凸显了斑马鱼作为模式生物的优势;(4) 成年斑马鱼眼睛位于身体两侧,便于解剖与观察,晶状体的结构和组分与人类极为相似,是研究辐射致眼晶状体损伤研究的理想模型;(5) 斑马鱼的开放数据库资源,如斑马鱼信息网络(ZFIN) <http://zfin.org>、Ensembl 数据库 <https://asia.ensembl.org/index.html>、FishTaco 数据库 <https://borenstein-lab.github.io>、FishMapDB 数据库 <http://fishdb.ihb.ac.cn>、国家斑马鱼资源

中心 <http://159.226.163.90/>等,使得各种数据能够方便地获取,这为进一步利用斑马鱼作为研究对象提供了重要的支持。

实验周期短:斑马鱼胚胎发育迅速,受精后 48 h 即可清晰地识别出大脑、眼睛、心脏和肝等主要器官^[4]。在受精后 72 h,幼鱼孵化出,而主要器官开始发挥功能则在受精后 5 ~ 6 d。斑马鱼在 4 ~ 6 个月内即可性成熟。因此,利用斑马鱼进行辐射生物效应实验,可以在较短时间内获得电离辐射作用后机体整个生命过程的研究结果。

适宜用于大规模筛选:斑马鱼具有体外受精和产卵量大的特点,一条雌鱼和一条雄鱼一次产卵量为 50 ~ 300 个^[5]。这种特性使得斑马鱼成为适合进行大规模药物筛选的优质模型,因为它可以在孔板中同时测试多种药物,弥补了小鼠等模式动物产量少的不足。此外,斑马鱼还广泛应用于大规模遗传筛查研究中。

实验条件要求低:作为小型脊椎动物模型,斑马鱼具有饲养经济、对环境适应能力强的特点,可以在非动物实验室条件下进行研究。由于成年斑马鱼的体积非常小,空间占用少,且其受精和发育过程均在水中进行,因此非常适合进行太空搭载实验,用于空间辐射生物效应的研究。

结果客观准确:斑马鱼在水中完成整个受精和生长发育的过程,这使得辐照剂量的分布更加均匀。此外,斑马鱼的高生育率、短传代时间和大量的后代数量,减少了实验重复的时间,增强了统计效力,使实验结果更加可靠。

由于斑马鱼具有高繁殖力、短胚胎期、视觉上透明以及适合高通量筛选等诸多优势,美国国立卫生研究院已将其视为继小鼠和大鼠之后研究人类疾病的第 3 种脊椎动物模型^[6]。

2 斑马鱼在低剂量辐射生物效应研究中的应用

低剂量辐射是指剂量 < 100 mGy 或者剂量率 < 5 mGy/h 的电离辐射^[7]。目前关于低剂量辐射的生物学效应仍存在争议。对低剂量辐射健康影响的评估主要基于高剂量辐射生物效应的结果进行外推,因此对于长期暴露于低剂量辐射环境下的人员健康评估存在较大的不确定性。研

究人员在低剂量辐射作用后斑马鱼的孵化率、死亡率、畸变率、昼夜节律、运动功能、神经系统损伤及其机制等方面进行了大量研究,这些研究结果为低剂量辐射生物效应的研究提供了重要的参考。

2.1 孵化率、存活率及畸形率

孵化率、存活率及畸形率是斑马鱼受电离辐射作用后最直观的生物学指标。多项研究表明,低剂量辐照对斑马鱼胚胎的孵化率和存活率无明显影响。当斑马鱼胚胎接受剂量率为 0.033、0.130 和 1.20 mGy/h 的 γ 射线照射 10 d 后(累积剂量分别为 0.33、1.30 及 12.0 mGy),其孵化率和存活率均未受到显著影响^[8]。另有研究发现斑马鱼胚胎在受照累积剂量为 1、2.0、2.5、15.0 mGy 的 γ 射线作用后,各组的孵化率和存活率也无明显变化^[9]。ZHAO 等^[10]也得出了一致的结果。HUREM 等^[11]的研究发现,在 0.4、3.9 和 15.0 mGy/h 的 γ 射线照射下,斑马鱼的孵化率和存活率也未出现显著变化,但在 38 mGy/h 的照射后二者则显著下降。此外,有报道 1 Gy 电离辐射可降低受精后 72 h 时斑马鱼胚胎的孵化率,延迟胚胎孵化^[12]。可见低剂量电离辐射一般不会引起斑马鱼孵化率及存活率的改变。而低剂量辐射作用后,则会引起斑马鱼胚胎发生畸形。徐超等^[9]研究发现,累积剂量为 2.5 mGy 和 15.0 mGy 的 γ 射线照射后,畸变率显著增加,分别增加了 10 倍和 12.6 倍,而 2 mGy 的 γ 射线作用后则未出现显著变化。研究者通过模拟牙科 X 射线照射的两种模式,发现在标准全景组(平均剂量为 7.83 mSv)和牙髓全景组(平均剂量 5.83 mSv)的作用后,两组均观察到斑马鱼胚胎畸形发生,表现为卵黄囊水肿和脊柱弯曲^[13]。以上结果表明在 < 0.1 Gy 和 5.0 mGy/h 的低剂量率条件下,斑马鱼的孵化率和死亡率不会受到显著影响,而可能会引起斑马鱼胚胎发生畸形。

2.2 神经系统发育

大脑对射线十分敏感,广岛和长崎幸存者所生儿童的流行病学研究表明,低至 0.31 Gy 的电离辐射会导致大脑发育缺陷和认知能力下降^[14]。长期暴露于低剂量电离辐射下的放射工作人员可出现头痛、头晕、记忆力减退、睡眠功能障碍等神经系统症状。在斑马鱼胚胎发育的早期阶段,

辐射暴露对神经行为功能的影响尤为显著,因此斑马鱼成为研究辐射神经毒性的优质活体模型。KOLLAYAN 等^[15]使用牙科 X 射线装置照射斑马鱼胚胎,剂量分别为 7.17、23.17 和 63.83 mSv,结果发现 72 hpf 时,3 组均出现心包水肿;此外,23.17 和 63.83 mSv 组在 48 hpf 时出现心包水肿。63.83 mSv 组在 72 hpf 时出现卵黄囊水肿和脊柱侧凸,表明牙科 X 射线对神经发育产生剂量相关的有害影响,提示虽然牙科的辐射水平低于医疗辐射水平,但辐射暴露的固有风险不容忽视。何楚琦^[16]将斑马鱼胚胎置于不同剂量剂率 0.1、0.2、0.4 mGy/h γ 射线下,观察 72、96 及 120 hpf 的脑损伤现象,发现与对照组相比,0.1 mGy/h 的剂量组并未发生明显变化,甚至细胞数量比对照组还要多。然而,经过 0.2 和 0.4 mGy/h 的辐照后,斑马鱼脑组织神经元细胞出现了排列紊乱、胞质浓缩、细胞间间隙增大并出现空洞的情况。另一项实验中设置了相似的剂量组 0.250、0.313、0.417 mGy/h 的¹³⁷Cs γ 射线,研究结果发现各组脑部组织均出现了空泡,部分脑部细胞变形,脑部细胞之间的界限变得模糊^[17],与何楚琦^[16]的研究结果基本一致。此外,ZHAO 等^[18]研究发现 15 mGy γ 射线辐射可引起脑部损伤效应的发生,表现为斑马鱼脑细胞凋亡增加。这些结果表明,低剂量辐射确实可以导致斑马鱼大脑发育障碍。然而,需要注意的是,这些结果主要集中在斑马鱼这一模式生物上,至于低剂量长期辐射对人类脑部发育的具体影响还需要更多的人类数据来证实。

2.3 行为运动能力

电离辐射也会引起斑马鱼行为运动发生改变。MURAT 等^[14]将斑马鱼胚胎置于 0.5 mGy/h 的 γ 射线的环境中培育,发现斑马鱼幼鱼会在光暗运动实验中的行为与对照组相比发生显著改变。有研究报道 0.1 Gy 的 γ 射线可通过增加斑马鱼褪黑素的分泌,导致其行为节律紊乱^[12]。另有研究发现,暴露在 5.0 mGy/h γ 射线下的斑马鱼幼鱼,其肌纤维断裂和神经肌肉连接发生改变,提示长期暴露于低剂量电离辐射可通过影响神经元和肌肉祖细胞,引起幼鱼自由游动缺陷。

2.4 低剂量辐射生物效应机制的探索

分子水平的研究能深入揭示辐射效应的产

生机制,可为辐射损伤预警及早干预手段的建立提供理论参考。目前利用斑马鱼为研究对象开展低剂量辐射生物效应机制的相关研究,主要集中于辐射诱导的 DNA 损伤、氧化应激、凋亡途径、炎症反应及个体发育等方面。

DNA 是电离辐射作用的靶点,电离辐射可通过损伤 DNA 诱发机体基因突变和染色体改变,进而引起细胞损伤,最终引起机体功能或结构的改变。为了深入探究这一过程,研究者将斑马鱼胚胎暴露于 32.7 mGy 的 γ 射线后,发现染色质中 H3K4me3 组蛋白在 *hnf4a*、*gmn* 和 *vegfab* 基因上出现超富集现象^[19]。另有研究报道,在 0.005、0.05、0.5、5 及 50 mGy/h 的 γ 射线作用下,斑马鱼胚胎的 H3K27me3 和 H3Kme4 组蛋白基因启动子 DNA 出现了低甲基化现象^[20]。这些结果表明,低剂量电离辐射可能通过影响组蛋白的翻译后修饰来调控染色质结构,进而影响与表型相关的基因表达。另外,研究发现 7.83 和 5.83 mGy 的 X 射线作用后,斑马鱼胚胎的炎症和凋亡相关基因表达增加,氧化抗氧化平衡恶化,免疫反应受到抑制^[13]。而持续接受 0.013 和 0.12 mGy/h 的 γ 射线照射,斑马鱼胚胎发育至 4 d 时活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的表达会显著升高。而在持续接受 0.003 mGy/h 的长期作用后,斑马鱼胚胎发育至 7 d 时 ROS 表达也会显著升高^[8],表明在足够长的作用时间下,即使是更低剂量的辐射也可能通过改变氧化应激反应来影响斑马鱼胚胎的健康。由于斑马鱼具有发育迅速、胚胎期短等优势,它被视为研究辐射对发育障碍影响机制的优质动物模型。MURAT 等^[20]发现斑马鱼胚胎受到 0.005、0.05、0.5、5 及 50 mGy/h 的 γ 射线作用后,与外胚层和中胚层形态发育相关的基因表达均发生变化,在 0.5 ~ 50 mGy/h 作用下变化尤为显著。这些差异基因主要参与如 Notch、视黄酸、BMP 和 Wnt 等与发育相关的信号通路。表明调节原肠胚形态发生的转录程序在 ≥ 0.5 mGy/h 的剂量率下被扰动,这可能与发育后期神经和肌肉的功能缺陷有关。此外,长期暴露于 5 mGy/h 的 γ 射线下的斑马鱼幼鱼,其神经、肌肉发育和视黄酸信号传导都受到干扰。其中视黄酸信号的破坏可能是导致体细胞和神经发育障碍的关键途径,进而可能对认知

和行为产生不良影响^[14]。ZHAO 等^[18]研究发现,受精后 2 h 的斑马鱼胚胎在 15 mGy 的 $^{137}\text{Cs}\gamma$ 射线照射后,参与 Wnt 信号通路的基因 *axin2* 在脑组织中的表达显著增加,提示低剂量辐射可能通过抑制 Wnt 信号通路影响斑马鱼胚胎脑细胞的凋亡和发育。而对于成年斑马鱼,当在 0.05、0.5 和 5 mGy/h 的辐射下连续暴露 36 d 后,端脑差异表达的基因数量随着剂量增加而增加,分别为 27、200 和 530 个。这些基因主要参与神经传递、神经激素及下丘脑-垂体-肾间轴的功能^[21]。以上研究结果为深入理解低剂量辐射生物效应发生的机理提供支持。

3 斑马鱼在肿瘤放射治疗研究中的应用

随着核能与核技术的迅猛发展,质子、重离子、超高剂量率以及放射性靶向药物等放疗技术在肿瘤治疗领域的应用日益广泛。为了在确保肿瘤治疗效果的同时减少正常组织的不良反应,迫切需要深入了解这些新技术的生物效应。不仅有助于提高肿瘤治疗的成功率,还能为患者带来更好的生活质量。与小鼠模型相比,斑马鱼在胚胎阶段的透明色素沉积而易于检测肿瘤转移情况^[22]。斑马鱼胚胎未成熟的免疫系统可以接受人类癌细胞的移植和存活,无需免疫抑制^[23],为肿瘤模式动物的建立提供极大的便利。此外,斑马鱼模型在药物筛选研究和个体化医疗研究中也得到了证实^[24-25]。目前已开发了许多方法来复制和研究人类癌症疾病,如通过将肿瘤细胞局部显微注射到斑马鱼中,以及随后旨在通过化学筛选和体内成像评估可能的治疗方案^[26]。因此斑马鱼可作为很好的模式生物用于肿瘤放疗领域的相关研究中。

3.1 超高剂量率放射治疗 (ultra high dose rate radiotherapy, UHDR-RT)

UHDR-RT 即 FLASH 技术,是当前放疗领域研究的热点,但该技术的广泛应用需要明确其最佳的照射参数。HORST 等^[27]利用斑马鱼胚胎,在超高剂量率 (ultra high dose rate, UHDR) 和参考剂量率下,比较质子入口平台、质子布拉格峰及 30 MeV 电子束下的不同的生物学终点 (心包

水肿、脊柱弯曲、胚胎长度和眼直径), 结果表明斑马鱼胚胎模型是一种适用于 FLASH 放疗放射生物学研究的临床前高通量模型, 其结果与啮齿动物模型相当。此外, SAADE 等^[28] 通过比较 68 MeV 质子束的 UHDR 辐照(8 ~ 9 kGy/s) 与常规放射剂量率(0.2 Gy/s) 对斑马鱼胚胎的影响, 发现在接受 30 和 40 Gy 的 UHDR-RT 后, 斑马鱼胚胎的体长分别增加了 180 和 90 mm, 对照组未见明显变化。与常规放疗相比, UHDR 组仅在 30 Gy 剂量下, 心包水肿发生率减少。在存活率和脊柱弯曲度方面, 两种放疗方式没有显著差异。罗辉等^[29] 研究发现电子束 FLASH 照射较常规照射对斑马鱼胚胎损伤更小, 并证明其诱发较低的氧化应激有关。以上这些研究表明 UHDR-RT 对正常组织具有一定的保护作用, 研究结果可为 UHDR-RT 的进一步研究提供参考, 有助于推动其在肿瘤治疗领域的应用。

3.2 相对生物学效应 (relative biological effectiveness, RBE)

RBE 是评估不同类型射线所产生生物学效应的重要参数, 在肿瘤放疗方案的制定中起着非常重要的作用。随着高传能线密度 (linear energy transfer, LET) 射线放疗技术的迅速发展, 通过确定不同 LET 射线的 RBE 值, 能够更好地预测治疗效果和潜在的不良反应。LI 等^[30] 以斑马鱼睾丸生精细胞凋亡为生物终点, 获得了碳离子的 RBE 为 (1.48 ± 0.04) 。此外, 研究发现在利用小动物 (小鼠、大鼠) 为研究对象开展质子 RBE 体内实验研究时, 很难沿着质子深度剂量分布精确和重复地定位实验动物和靶区域, 而利用斑马鱼胚胎进行研究可实现对质子深度剂量分布的每毫米进行采样, 特别是在布拉格峰的远端边缘^[31]。SZABÓ 等^[31] 使用德累斯顿大学质子治疗的 150 MeV 质子束, 在两个不同的深度位置, 即入口平台和布拉格峰展宽中部照射斑马鱼胚胎。观察胚胎存活情况, 发现在 20 Gy 平台和布拉格峰展宽中部质子相对于 6 MV 光子束照射, 质子 RBE 值分别为 (1.13 ± 0.08) 和 (1.20 ± 0.04) 。可见, 实现较小的质子范围不确定性, 可利用比啮齿类动物小得多且解剖均匀的斑马鱼胚胎进行相关研究。因此, 利用斑马鱼胚胎作为质子 RBE 的研究, 是向详细的毫米级方向迈出的第一步,

此研究也为高 LET 射线, 如重离子、中子等的生物效应的研究提供了借鉴。

3.3 肿瘤辐射敏感性预测

在对肿瘤患者进行放疗方案的制定时, 确定患者的辐射敏感性非常重要。对于辐射敏感的患者, 会降低其放疗剂量, 而对于辐射耐受的患者, 则会增加其放疗剂量或改变治疗方案, 以提高肿瘤的治疗增益比。COSTA 等^[32] 利用结直肠癌患者活检组织制备了斑马鱼异种移植物, 给予放射治疗, 检测分析了细胞增殖、凋亡、肿瘤大小和 DNA 损伤等指标的变化, 来评估患者肿瘤的放射敏感性。值得注意的是, 利用斑马鱼建立肿瘤模型, 可实现在 4 d 内区分放射敏感肿瘤和放射耐受肿瘤, 这一工作开启了利用斑马鱼模型预测肿瘤对放疗反应的可能性。

3.4 辐射增敏

在临床肿瘤治疗过程中, 经常会发现, 随着治疗周期的增加, 有的肿瘤患者会发生辐射耐受现象, 因此提高患者肿瘤的辐射敏感性是提高放疗疗效的手段之一。研究者利用斑马鱼胚胎中共同培养基质细胞和头颈部鳞状细胞癌细胞, 首次模拟了斑马鱼胚胎中真实的头颈部鳞状细胞肿瘤和微环境, 发现与基质细胞共培养的肿瘤细胞对辐射的敏感性降低, 这一研究为利用斑马鱼异种移植模型靶向基质细胞或调节其活性以增强辐射敏感性的研究策略奠定了基础^[33]。COSTA 等^[34] 利用肠癌手术标本和诊断活检技术, 比较了两种放射增敏剂在斑马鱼异种移植模型中的作用, 发现二甲双胍具有强大的体内放射增敏作用, 类似于 5-氟尿嘧啶, 提示其可用于优化肿瘤放疗方案。在另一项研究中, 利用斑马鱼模型, 研究发现亲脂性他汀类药物氟伐他汀是一种潜在的放射增敏剂^[35]。可见斑马鱼模型在放射增敏药物的研究中的重要应用价值。通过使用这一模型, 可以快速筛选出具有潜在增敏作用的物质, 为肿瘤放射治疗提供新的策略和药物候选物质。

4 斑马鱼在辐射防护剂研究中的应用

随着核能与核技术利用的快速发展、世界环

境的复杂性及国际形势的日益紧张(如俄乌冲突、朝核问题、阿以冲突、伊朗问题不断反复),核事故、局部核战争、核恐怖袭击发生的可能性增加,放疗技术的快速发展,均可能会造成人员的辐射损伤,因此研发辐射防护剂对辐射损伤救治具有重要的意义。

为了验证辐射防护剂的有效性,需要一个适合高通量药物筛选的研究模型。与小鼠、2D 和 3D 细胞培养系统相比,斑马鱼具有独特的优势。首先,斑马鱼能大量产卵,这为药物筛选提供了丰富的样本来源。其次,斑马鱼的胚胎可以直接从培养液中吸收药物,操作简便,大大提高了筛选效率。因此,利用斑马鱼作为研究对象能够满足药物筛选快速、高通量的需求。利用斑马鱼模型作为研究对象,在进行辐射防护剂研究中开展了广泛的研究。纳米颗粒 DF1、氨磷汀(WR-2721)、DNA 修复蛋白 KU80 和共济失调毛细血管扩张突变基因(ATM)以及移植的造血干细胞的辐射保护作用已被报道^[36]。Kelulut 蜂蜜通过 Hantzsch 反应生成的聚合物能够有效抑制由电离辐射诱导的 DNA 损伤及细胞凋亡过程,从而起到防护作用^[37]。据研究报道,临床上常用的降糖药、降糖药物已证实对辐射诱导的斑马鱼胚胎损伤具有防护效果。采用降压药托屈嗪进行预处理,可使电离辐射引起的 ROS 表达水平,由 1.85 倍降低至 1.56 倍^[38],显著减轻了斑马鱼的辐射损伤。此外,降糖药苯乙双胍通过减轻电离辐射作用后斑马鱼胚胎中 ROS 介导的 DNA 损伤和脂质过氧化,从而抑制了细胞凋亡、突变和随后的发育中断和停滞^[39]。另一项研究指出,二甲双胍同样具有改善辐射诱导的斑马鱼幼形态异常和畸形的作用,并能减轻辐射诱导的细胞凋亡率和氧化应激反应,进而起到对斑马鱼辐射损伤的防护作用^[40]。DIMRI 等^[41]发现,在辐照前 3 min 使用麻醉剂盐酸丙洛卡因进行预处理,可使辐照引起的不良反应减少 85%,死亡率降低 60%。辐照前用低聚岩藻糖预处理斑马鱼肝癌模型,能够减少纤维化和细胞周期/增殖标志物的表达,从而对辐射诱导的纤维化和二次癌症具有预防作用^[42]。此外,利用斑马鱼模型证实了槲寄生提取物,及腺苷均有辐射防护的潜力^[43-44]。除此之外,对于研究辐射防护剂在大脑等封闭器官中的

功效具有很大的挑战性,SUN 等^[45]构建了凋亡报告基因的斑马鱼模型,可以直观地展示辐射或药物作用后斑马鱼复杂大脑结构的变化,为研究提供了极大的便利。因此,斑马鱼在辐射防护剂研究方面具有非常好的应用前景。

5 结语

在开展放射医学研究的探索中,面临着一个严峻的挑战:如何在遵守严格的动物保护和伦理法规的前提下,有效地进行科学实验。传统的啮齿类动物实验往往受限于动物数量的限制,这使得研究的深度和广度受到一定制约。尽管细胞培养等体外实验方法可以实现高通量的研究,但它们无法完全模拟生物体内部的复杂环境,从而难以精确阐明体内的实际效应。然而,斑马鱼胚胎作为一种理想的实验模型,为放射医学研究带来了独特的机遇。特别是在以下 4 个方面:(1)适用于高通量的放射生物学研究,尤其适用于开展电离辐射对神经系统发育的影响研究,通过大规模的实验,可以迅速筛选和评估不同辐射剂量对斑马鱼胚胎的影响,为理解电离辐射对机体的损伤及作用机制提供有力支持;(2)为新兴的肿瘤放疗技术推广应用研究提供有效和可靠的工具,例如加深对观察到的剂量率依赖性的理解或进一步探索射线物理参数的空间分布;(3)在放疗之前对患者进行辐射敏感性的检测分析,助推个体化精准放疗的发展;(4)在辐射防护及辐射增敏剂的筛选研究中也发挥着重要作用。此外,放射性核素内照射对人类健康的潜在威胁已成为当前研究的焦点。斑马鱼作为模式生物,无疑为这一关键领域的研究提供了强有力的实验平台与工具。如研究氚对斑马鱼健康影响^[46]、铀的跨代毒性研究^[47]。因此,利用斑马鱼模式动物作为研究对象是对传统放射医学领域中实验研究的极大补充。随着斑马鱼模式动物在放射医学领域的深入应用,相信将会解锁更多新的应用价值,为放射生物学、精准放疗、辐射防护技术的发展提供坚实的支撑,推动放射医学的不断进步。

参 考 文 献(References)

- [1] 翟开革. 低剂量 γ 辐照通过 Wnt/Ca²⁺ 信号通路诱导斑马鱼细胞凋亡的机理研究[D]. 衡阳: 南华大学; 2022. ZHAI K G. Mechanism of apoptosis induced by low dose γ

- irradiation through WNT/Ca²⁺ signaling pathway in zebrafish cells [D]. Hengyang: University of South China; 2022.
- [2] SHANG Y, ZHANG S, CHENG Y, et al. Tetrabromobisphenol a exacerbates the overall radioactive hazard to zebrafish (*Danio rerio*) [J]. Environ Pollut, 2023, 316(2): 120424.
- [3] LIU J, LI W, JIN X, et al. Optimal tagging strategies for illuminating expression profiles of genes with different abundance in zebrafish [J]. Commun Biol, 2023, 6(1): 1300.
- [4] CHOI V W Y, YU K N. Embryos of the zebrafish *Danio rerio* in studies of non-targeted effects of ionizing radiation [J]. Cancer Lett, 2015, 356(1): 91–104.
- [5] WEINTRAUB A. All eyes on zebrafish [J]. Lab Anim, 2017, 46(8): 323–326.
- [6] RASOOLY R S, HENKEN D, FREEMAN N, et al. Genetic and genomic tools for zebrafish research: the NIH zebrafish initiative [J]. Dev Dyn, 2003, 228(3): 490–496.
- [7] MAHESH M, FRUSH D P, GROS S, et al. Proposed priorities for low-dose radiation research and their relevance to the practice of radiology [J]. Radiology, 2023, 309(2): e222590.
- [8] GAGNAIRE B, ARCANJO C, CAVALIÉ I, et al. Effects of gamma ionizing radiation exposure on *Danio rerio* embryonal stages-comparison with tritium exposure [J]. J Hazard Mater, 2021, 408: 124866.
- [9] 徐超, 李天阳, 胡晨剑, 等. 低剂量⁶⁰CO-γ 射线对斑马鱼胚胎发育及行为的影响 [J]. 浙江工业大学学报, 2021, 20(1): 106–110.
- XU C, LI T Y, HU C J, et al. Effects of low-dose ⁶⁰CO-γ rays on embryonic development and behavior of zebrafish [J]. J Zhejiang Univ Technol, 2021, 20(1): 106–110.
- [10] ZHAO W, HU N, DING D, et al. Developmental toxicity and apoptosis in zebrafish embryos induced by low-dose γ-ray irradiation [J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2019, 26(4): 3869–3881.
- [11] HUREM S, MARTÍN L M, BREDE D A, et al. Dose-dependent effects of gamma radiation on the early zebrafish development and gene expression [J]. PLoS One, 2017, 12(6): e0179259.
- [12] ZHAO W, MAO L, HE C, et al. Effects of low dose radiation on behavior rhythm of zebrafish (*Danio rerio*) [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2023, 255: 114779.
- [13] KARAGÖZ A, BELER M, ALTUN B D, et al. Panoramic dental X-ray exposure leads to oxidative stress, inflammation and apoptosis-mediated developmental defects in zebrafish embryos [J]. J Stomatol Oral Maxillofac Surg, 2023, 124(6S): 101661.
- [14] MURAT EL HOUDIGUI S, ADAM-GUILLERMIN C, LORO G, et al. A systems biology approach reveals neuronal and muscle developmental defects after chronic exposure to ionising radiation in zebrafish [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 20241.
- [15] KOLLAYAN B Y, CANSIZ D, BELER M, et al. Effects of low-dose ionizing radiation on the molecular pathways linking neurogenesis and autism spectrum disorders in zebrafish embryos [J]. Drug Chem Toxicol, 2024, 47(6): 960–973.
- [16] 何楚琦. miRNA 在低剂量 γ 辐射影响斑马鱼胚胎神经发育中的作用及机制 [D]. 衡阳: 南华大学; 2021.
- HE C Q. The effects and mechanism of low-dose radiation on miRNA-mediated neurodevelopment of zebrafish [D]. Hengyang: University of South China; 2021.
- [17] 苑朋辉, 赵维超, 胡南, 等. 低剂量率 γ 射线辐照对斑马鱼胚胎脑部发育形态学的影响 [J]. 南华大学学报(自然科学版), 2019, 33(3): 28–32.
- YUAN P H, ZHAO W C, HU N, et al. Effects of low dose rate γ-ray irradiation on the developmental morphology of brain in zebrafish embryo [J]. J Univ South China (Sci Technol), 2019, 33(3): 28–32.
- [18] ZHAO W, YUAN P, HU N, et al. Effects of low-dose gamma-ray radiation on apoptosis and development of zebrafish embryo brain [J]. Radiat Res, 2020, 194(1): 61–70.
- [19] LINDEMAN L C, KAMSTRA J H, BALLANGBY J, et al. Gamma radiation induces locus specific changes to histone modification enrichment in zebrafish and Atlantic salmon [J]. PLoS One, 2019, 14(2): e0212123.
- [20] MURAT EL HOUDIGUI S, ADAM-GUILLERMIN C, ARMANT O. Ionising radiation induces promoter DNA hypomethylation and perturbs transcriptional activity of genes involved in morphogenesis during gastrulation in zebrafish [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(11): 4014.
- [21] CANTABELLA E, CAMILLERI V, CAVALIE I, et al. Revealing the increased stress response behavior through transcriptomic analysis of adult zebrafish brain after chronic low to moderate dose rates of ionizing radiation [J]. Cancers, 2022, 14(15): 3793.
- [22] HASON M, BARTŮŇEK P. Zebrafish models of cancer-new insights on modeling human cancer in a non-mammalian vertebrate [J]. Genes, 2019, 10(11): 935.
- [23] TREDE N S, LANGENAU D M, TRAVER D, et al. The use of zebrafish to understand immunity [J]. Immunity, 2004, 20(4): 367–379.
- [24] NAKAYAMA J, MAKINOSHIMA H. Zebrafish-based screening models for the identification of anti-metastatic drugs [J]. Molecules, 2020, 25(10): 2407.
- [25] WAHBI W, KORELIN K, SIEVILÄINEN M, et al. Evaluation of *in vitro* and *in vivo* personalized cancer

- treatment assays for oral squamous cell carcinoma [J]. *Transl Oncol*, 2023, 33: 101677.
- [26] LAM P Y, PETERSON R T. Developing zebrafish disease models for *in vivo* small molecule screens [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2019, 50: 37–44.
- [27] HORST F, BODENSTEIN E, BRAND M, et al. Dose and dose rate dependence of the tissue sparing effect at ultra-high dose rate studied for proton and electron beams using the zebrafish embryo model [J]. *Radiother Oncol*, 2024, 194: 110197.
- [28] SAADE G, BOGAERTS E, CHIAVASSA S, et al. Ultrahigh-dose-rate proton irradiation elicits reduced toxicity in zebrafish embryos [J]. *Adv Radiat Oncol*, 2023, 8(2): 101124.
- [29] 罗辉, 马蕾杰, 毛荣虎, 等. 超高剂量率照射减轻斑马鱼胚胎放射损伤的作用及机制研究[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2024, 44(3): 174–180.
- LUO H, MA L J, MAO R H, et al. Effects and mechanism of ultra-high dose rate irradiation in reducing radiation damage to zebrafish embryos[J]. *Chin J Radiol Med Prot*, 2024, 44(3): 174–180.
- [30] LI H, ZHANG W, ZHANG H, et al. Mitochondrial proteomics reveals the mechanism of spermatogenic cells apoptosis induced by carbon ion radiation in zebrafish [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(12): 22439–22449.
- [31] SZABÓ E R, BRAND M, HANS S, et al. Radiobiological effects and proton RBE determined by wildtype zebrafish embryos [J]. *PLoS One*, 2018, 13(11): e0206879.
- [32] COSTA B, FERREIRA S, PÓVOA V, et al. Developments in zebrafish avatars as radiotherapy sensitivity reporters-towards personalized medicine [J]. *EBioMedicine*, 2020, 51: 102578.
- [33] WAHBI W, AWAD S, SALO T, et al. Stroma modulation of radiation response in head and neck squamous cell carcinoma: Insights from zebrafish larvae xenografts [J]. *Exp Cell Res*, 2024, 435(1): 113911.
- [34] COSTA B, FERNANDEZ L M, PARÉS O, et al. Zebrafish Avatars of rectal cancer patients validate the radiosensitive effect of metformin [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 862889.
- [35] MOHAPATRA D, DAS B, SURESH V, et al. Fluvastatin sensitizes pancreatic cancer cells toward radiation therapy and suppresses radiation- and/or TGF- β -induced tumor-associated fibrosis [J]. *Lab Invest*, 2022, 102(3): 298–311.
- [36] MOHAPATRA A P, PARIDA D, MOHAPATRA D, et al. Zebrafish larvae as a model to evaluate potential radiosensitizers or protectors [J]. *J Vis Exp*, 2022, 186: 1–10.
- [37] ADENAN M N H, YAZAN L S, CHRISTIANUS A, et al. Radioprotective effects of kelulut honey in zebrafish model [J]. *Molecules*, 2021, 26(6): 1557.
- [38] DIMRI M, JOSHI J, CHAKRABARTI R, et al. Todalazine protects zebrafish from lethal effects of ionizing radiation: role of hematopoietic cell expansion [J]. *Zebrafish*, 2015, 12(1): 33–47.
- [39] GAN L, GUO M, SI J, et al. Protective effects of phenformin on zebrafish embryonic neurodevelopmental toxicity induced by X-ray radiation [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 4202–4210.
- [40] WANG B, DONG J, XIAO H, et al. Metformin fights against radiation-induced early developmental toxicity [J]. *Sci Total Environ*, 2020, 732: 139274.
- [41] DIMRI M, JOSHI J, SHRIVASTAVA N, et al. Prilocaine hydrochloride protects zebrafish from lethal effects of ionizing radiation: role of hematopoietic cell expansion [J]. *Tokai J Exp Clin Med*, 2015, 40(1): 8–15.
- [42] WU S Y, YANG W Y, CHENG C C, et al. Low molecular weight fucoidan prevents radiation-induced fibrosis and secondary tumors in a zebrafish model [J]. *Cancers*, 2020, 12(6): 1608.
- [43] RIM C H, KOUN S, PARK H-C, et al. Radioprotective effects of mistletoe extract in Zebrafish embryos *in vivo* [J]. *Int J Radiat Biol*, 2019, 95(8): 1150–1159.
- [44] CRUZ F F, PEREIRA T C B, COSTA K M, et al. Effect of adenosine treatment on ionizing radiation toxicity in zebrafish early life stages [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2024, 397(1): 521–534.
- [45] SUN L W H, ASANA MARICAN H T, BEH L K, et al. Imaging the radioprotective effect of amifostine in the developing brain using an apoptosis-reporting transgenic zebrafish [J]. *Int J Radiat Biol*, 2024, 100(3): 433–444.
- [46] SCHIANO DI LOMBO M, CAVALIÉ I, CAMILLERI V, et al. Tritiated thymidine induces developmental delay, oxidative stress and gene overexpression in developing zebrafish (*Danio rerio*) [J]. *Aquat Toxicol*, 2023, 265: 106766.
- [47] XU C, GONG H, NIU L, et al. Maternal exposure to dietary uranium causes oxidative stress and thyroid disruption in zebrafish offspring [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2023, 265: 115501.

[收稿日期] 2024-05-11