

γ -H2AX 免疫荧光分析技术评估 CT 辐射损伤的临床研究

朱静芬, 滕跃, 王畅, 姚飞荣, 李勇刚, 张好

【摘要】 目的:比较双源 CT 前瞻性心电门控大螺距扫描方式与回顾性心电门控小螺距扫描方式的辐射剂量及其电离辐射对人外周血淋巴细胞内 DNA 的损伤情况,并探索 γ -H2AX 作为低剂量 X 线电离辐射损伤生物剂量计的可行性及应用前景。**方法:**将 40 例拟行冠状动脉 CTA 的患者按扫描前的心率分为两组:大螺距组 18 例,心率 <70 次/分,螺距 3.4,FLASH 序列,前瞻性心电门控;小螺距组 22 例,心率 ≥ 70 次/分,螺距 0.20~0.33,回顾性心电门控。两组均采用智能 CARE-kV 结合 CARE Dose 4D 调节技术自动选取最优管电压及管电流。于 CT 检查前及检查后 30min 每例患者抽取静脉血 4 mL,采用 γ -H2AX 免疫荧光分析法检测淋巴细胞 DNA 双链断裂(DSBs)情况(γ -H2AX 荧光点与淋巴细胞计数的比值,记为 $R_{\text{焦点/细胞}}$)。采用两组独立样本 t 检验比较两组间 BMI 及 CT 检查前后 $R_{\text{焦点/细胞}}$ 的差异,采用 Mann-Whitney U 检验比较两组间检查前后 $R_{\text{焦点/细胞}}$ 差值(ΔR)和辐射剂量指标(CTDIvol、DLP、ED)的差异,采用 Spearman 等级相关法分析 DLP 与 ΔR 的相关性。**结果:**两组患者的年龄、性别构成比及体质指数(BMI)的差异无统计学意义($P>0.05$)。大螺距组的 CTDIvol、DLP 和 ED 值分别为 (12.29 ± 1.68) mGy、 (100.28 ± 30.60) mGy·cm 和 (1.41 ± 0.43) mSv,3 个指标的均值明显低于小螺距组[分别为 (39.11 ± 10.75) mGy、 (537.27 ± 152.74) mGy·cm 和 (7.52 ± 2.14) mSv],组间差异均有统计学意义($P<0.05$)。40 例患者 CT 检查前、后的 $R_{\text{焦点/细胞}}$ 分别为 (0.137 ± 0.036) 和 (0.244 ± 0.072) ,CT 检查后检查者淋巴细胞内 DSBs 数量明显增多($t=10.294, P=0.000$)。大螺距组和小螺距组的 ΔR 分别为 (0.058 ± 0.034) 和 (0.148 ± 0.058) ,小螺距组高于大螺距组($U=27.50, P=0.000$)。仅小螺距组的 DLP 与 ΔR 之间存在等级线性相关关系($r=0.781, P=0.000$)。**结论:**前瞻性心电门控大螺距 FLASH 扫描方式的辐射剂量及电离辐射引起的 DSBs 明显低于回顾性心电门控小螺距扫描方式,而两组图像质量均能满足诊断要求; γ -H2AX 监测可较准确地反映低剂量 X 线辐射损伤,应用前景广。

【关键词】 冠状动脉;血管造影术;体层摄影术,X 线计算机;辐射量;DNA 损伤; γ -H2AX

【中图分类号】 R814.41; R815 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2018)08-0876-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2018.08.023

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Preliminary clinical study on CT radiation damage using γ -H2AX immunofluorescence assay ZHU Jing-fen, TENG Yue, WANG Chang, et al. Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Suzhou University, Jiangsu 215006, China

【Abstract】 Objective: To compare the radiation dose and in vivo DNA double-strand breaks induced during dual source CT scanning using high-pitch acquisition with prospective ECG-triggering and conventional low-pitch acquisition with retrospective ECG-triggering, and to evaluate the prospect of γ -H2AX analysis used as a sensitive biologic dosimeter of low-level X-ray radiation. **Methods:** Forty patients were divided into two groups according to heart rate (HR) before coronary computed tomography angiography (CCTA): 18 cases with low HR [<70 beats per minute (bpm)] in high-pitch group (pitch=3.4) using FLASH sequence and prospective ECG gated technique, and 22 cases with high HR (≥ 70 bpm) in low-pitch group (pitch=0.20~0.33) using retrospective ECG-gated technique. CARE kV and CARE Dose4D technique were used in both groups. Blood samples were obtained before and 30 minutes after CT scanning, and double-strand breaks (DSBs) of DNA in lymphocytes

作者单位:215006 江苏,苏州大学附属第一医院放射科(朱静芬,滕跃,姚飞荣,李勇刚,张好);215123 江苏,苏州大学医学院放射医学与防护学院(王畅)

作者简介:朱静芬(1988—),女,江苏吴江人,硕士研究生,住院医师,主要从事心脏大血管影像诊断工作。

通讯作者:张好, E-mail: zhang_yu77@163.com

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81671743);2016 年江苏省高层次卫生人才“六个一工程”项目(LGY2016035)

which were stained against the phosphorylated histone variant γ -H2AX and were visualized using fluorescence microscopy, and the ratio of γ -H2AX foci and lymphocytes number ($R_{\text{foci/cell}}$) was calculated. The differences of body mass index (BMI) and $R_{\text{foci/cell}}$ before and after CT scan between the two groups were assessed by two independent samples t test. Difference of $R_{\text{foci/cell}}$ value before and after CT (ΔR) and radiation dose indexes (CTDIvol, DLP and ED) in the two groups were compared by Mann-Whitney test. Spearman correlation analysis was used for the DLP and ΔR . **Results:** The basic characteristics (the composition of age and sex, BMI) of the patients were comparable with no significant difference in the two groups. The CTDIvol, DLP and ED in high-pitch group were (12.29 ± 1.68) mGy, (100.28 ± 30.60) mGy $\cdot$ cm and (1.41 ± 0.43) mSv, which were significantly lower than those in low-pitch group [(39.11 ± 10.75) mGy, (537.27 ± 152.74) mGy $\cdot$ cm and (7.52 ± 2.14) mSv]. In all patients, the $R_{\text{foci/cell}}$ before and after CT scan was 0.137 ± 0.036 and 0.244 ± 0.072 respectively, and statistical intergroup difference was found ($t=10.294, P=0.000$). The $R_{\text{foci/cell}}$ was lower in high-pitch group (0.058 ± 0.034) than that in low-pitch group (0.148 ± 0.058) with significantly statistical difference ($U=27.50, P=0.000$). The increase of γ -H2AX foci after CT depended linearly on the DLP in low-pitch group ($r=0.78, P=0.000$), while no correlation was found in high-pitch group. **Conclusion:** Spiral CT scanning using high-pitch acquisition and FLASH sequence has significantly lower radiation dose and in vivo DNA double-strand breaks induced than using low-pitch acquisition, while diagnostic image quality was obtained in both groups. γ -H2AX analysis can be a sensitive biologic dosimeter for evaluating the radiation injury when exposed to low-level radiation.

【Key words】 Coronary; Angiography; Tomography, X-ray computed; Radiation dose; DNA breaks; Gamma-H2AX

近年来,冠状动脉 CTA 已经成为冠心病患者的常规筛查手段^[1]。然而冠状动脉 CTA 的辐射剂量较大,CT 检查所带来的超额射线暴露及诱发癌症的风险也成为放射医学人员及公众关注的焦点^[2-3]。

到目前为止,CT 检查的辐射剂量多采用物理或化学剂量测量仪来进行测量和评估,或通过不同的 CT 剂量指数由相关公式或蒙特卡罗算法进行推算^[4-5],但其只能对体外某一参考位置的剂量进行测量,尚缺乏准确评估低剂量辐射损伤的生物学测量方法,不能评价蓄积于体内造成组织细胞损伤的实际剂量。目前多认为电离辐射所致的 DNA 双链结构断裂(double-strand breaks, DSBs)是造成细胞死亡、染色体畸变及诱发癌症的最严重的损害^[6]。细胞对于 DSBs 最早的反应之一就是形成磷酸化形式的异型 H2AX 组蛋白- γ -H2AX^[7]。本研究应用 γ -H2AX 荧光分析技术对冠状动脉 CTA 扫描所致的 DNA 损伤进行探索研究,旨在探讨 γ -H2AX 作为一种反映低辐射剂量的生物剂量标记物的临床应用价值。

材料与方法

1. 病例资料

将 2013 年 10 月—2014 年 6 月本院 40 例临床疑似冠心病并进行了冠状动脉 CTA 检查的患者纳入研究,男、女各 20 例,年龄 36~71 岁,平均 ($56.32 \pm$

8.81)岁。排除标准:年龄 <18 岁;碘对比剂过敏;甲状腺功能亢进;有血液系统病或染色体疾病;有严重的心、脑、肝或肾脏疾病;有放化疗史;近 7 天内进行过 X 线相关检查。本研究经苏州大学附属第一医院伦理委员会审查通过,研究对象均自愿参加并签署知情同意书。

根据扫描前患者的心率(<70 和 ≥ 70 次/分)及呼吸配合情况,将其分为两组。大螺距组 18 例,扫描过程中心率 46~61 次/分,平均 (53.50 ± 4.79)次/分;男 11 例(61.11%),女 7 例(38.89%);年龄 44~71 岁,平均 (59.44 ± 6.90)岁;体质指数(body mass index, BMI)为 (24.53 ± 2.46) kg/m²。小螺距组 22 例,扫描过程中心率 38~89 次/分,平均 (67.41 ± 11.93)次/分;男 12 例(54.55%),女 8 例(45.45%);年龄 36~67 岁,平均 (53.77 ± 9.51)岁;BMI 为 (25.10 ± 3.00) kg/m²。

2. 冠状动脉 CTA 检查方法

冠状动脉 CTA 扫描前所有患者舌下口服 0.5 mg 硝酸甘油,并监测患者心率,心率 ≥ 70 次/min 者口服倍他乐克(β 受体阻滞剂)25~50 mg。

使用 Siemens Somatom Definition Flash 双源 CT 机,扫描范围自气管分叉至膈肌下方 1 cm 水平。采用智能 CARE kV 结合 CARE Dose4D 调节技术自动选择最优管电压和管电流。大螺距组采用前瞻性心电门控,FLASH 序列,螺距 3.4,准直宽度 128×0.6 mm;小螺距组采用回顾性心电门控,结合 Sureview 技术自

动选取螺距,实际取值为 0.20~0.33,准直宽度 128×0.6 mm。使用 Ulrich medical Missouri 双筒高压注射器,以 5.0 mL/s 的流率注入 55~65mL 对比剂(优维显 370、欧乃派克 350 或威视派克 320),随后以相同流率注入 40 mL 生理盐水。采用 Bolus Tracking 技术,感兴趣区设于主气管分叉层面的升主动脉内,触发阈值在大螺距组为 70 HU,小螺距组为 100 HU。两组均自动选择最佳时相进行图像重建,重建卷积核均采用细腻平滑 B26f。

3. γ-H2AX 免疫荧光分析

在冠状动脉 CTA 检查前及检查后 30 min 经肘静脉抽取 4 mL 静脉血,全血用肝素钠抗凝。血样进实验室用 RPMI 1640 培养基 1:1 稀释并进行 γ-H2AX 免疫荧光分析。

γ-H2AX 免疫荧光分析方法在参考先前文献报道的基础上进行稍许调整^[8-11],具体方法和步骤:①在 7 mL ficoll 分离液上面缓慢加入稀释后的 7 mL 血样,注意保持分层界面清晰,使用离心机进行离心处理(2300 转/分,22 min,室温);②使用毛细吸管吸取单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PB-MCs)层,置入另一离心管中,1640 培养基洗脱 7 min×2 次,将 PBMCs 制成细胞悬液,采用推片法在防滑脱载玻片上制成标本;③使用 4%多聚甲醛固定液(温度 4℃)将标本固定 15 min;④使用 PBS 液洗脱 5 min×3 次;使用 0.2% Triton-X100 在室温下将标本进行破膜处理 15 min,再用 PBS 液洗脱 5 min×3 次;⑤使用山羊血清工作液封闭 1h(室温);⑥加入按 1:150 稀释的鼠抗 γ-H2AX 抗体(美国 Upstate 公司),在湿盒内 4℃过夜;⑦使用 1%PBST 洗脱 10 min×4 次,加入按照 1:350 稀释的山羊抗鼠 IgG 二抗(美国 Molecular Probes 公司)在室温下放置 1h,再次使用 1%PBST 洗脱 10 min×4 次;⑧使用 4'-二脒基-2-苯基吡啶(DAPI)复染 10 min,再使用 1%PBST 洗脱 10 min×2 次;⑨使用 90%甘油封片,在荧光显微镜下观察 γ-H2AX 荧光点的数量。

4. 图像处理和观察

采用蔡司正置荧光显微镜 Image A2(耶拿,德国)观察计数 γ-H2AX 荧光点(焦点)数量,每个标本由 2 位经过统一培训的人员进行观察计数,每个标本至少计数 40 个焦点,并同时计数相应的淋巴细胞总数(通过镜下细胞形态排除单核细胞)^[8-9,12-13]。计算每个样本的焦点数与淋巴细胞总数的比值即 $R_{\text{焦点/细胞}}$,以及 CT 检查前、后 $R_{\text{焦点/细胞}}$ 的差值(ΔR)。随后各标本均在高倍镜下(×40)采集图像,包括 γ-H2AX 荧光点和 DAPI 标记细胞核在单通道条件下的图像及两者合并后的图像(图 1)。

5. 辐射剂量评估

采用机器自动测量的平均容积 CT 剂量指数(CTDIvol)和剂量长度乘积(dose length product, DLP)。按照公式(1)计算有效剂量(effective dose, ED):

$$ED=k\times DLP \tag{1}$$

k 值采用欧盟委员会^[14]的推荐值 0.014 mSv/mGy·cm。

6. 统计学分析

使用 SPSS 17.0 软件进行数据的统计学处理。正态分布的计量资料(BMI、治疗前后的 $R_{\text{焦点/细胞}}$)的组间比较采用两独立样本 *t* 检验,非正态分布的计量资料(ΔR 、CTDIvol、DLP 和 ED)的组间比较采用两独立样本非参数 Mann-Whitney U 检验,两组间年龄及性别构成比的比较采用卡方检验,使用 Spearman 等级相关法分析 DLP 与 ΔR 两变量间的线性关系。以双侧 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 研究对象

对两组研究对象的年龄、性别构成比和 BMI 进行比较(表 1),组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 两组患者基本临床资料的比较

指标	统计量 ^a	P 值
年龄	1.580	0.742
性别构成比	0.175	0.755
BMI	0.637	0.528

注:^a年龄和性别构成比的比较采用卡方检验,BMI 的比较采用两独立样本 *t* 检验。

2. 两组中冠状动脉 CTA 辐射剂量的比较

两组的辐射剂量指标的测量值及统计分析结果见表 2。两组间辐射剂量指标的差异均有统计学意义($P<0.05$),大螺距组的辐射剂量显著低于小螺距组。

3. 两组的荧光检测结果的比较

两组患者在冠脉 CTA 检查前后的荧光检测结果见表 2。CTA 检查前两组间 $R_{\text{焦点/细胞}}$ 的差异无统计学意义($P>0.05$);检查后两组间 $R_{\text{焦点/细胞}}$ 的差异有显著统计学意义($P<0.01$)。大螺距组和小螺距组的检查后 $R_{\text{焦点/细胞}}$ 均显著高于检查前,差异均有统计学意义($t=5.897, P=0.000; Z=27.500, P=0.000$),提示冠状动脉 CTA 检查产生的电离辐射使检查者的淋巴细胞内 γ-H2AX 荧光点明显增加,即 CT 电离辐射使检查者淋巴细胞内 DNA 的 DSBs 数量显著提高。两组间 ΔR 的差异有显著统计学意义($P<0.01$)。

等级相关分析结果显示,小螺距组中 ΔR 与 DLP 具有良好的线性相关关系($r=0.78, P=0.000$;图 2),而在大螺距组中 ΔR 与 DLP 间无显著相关关系($r=$

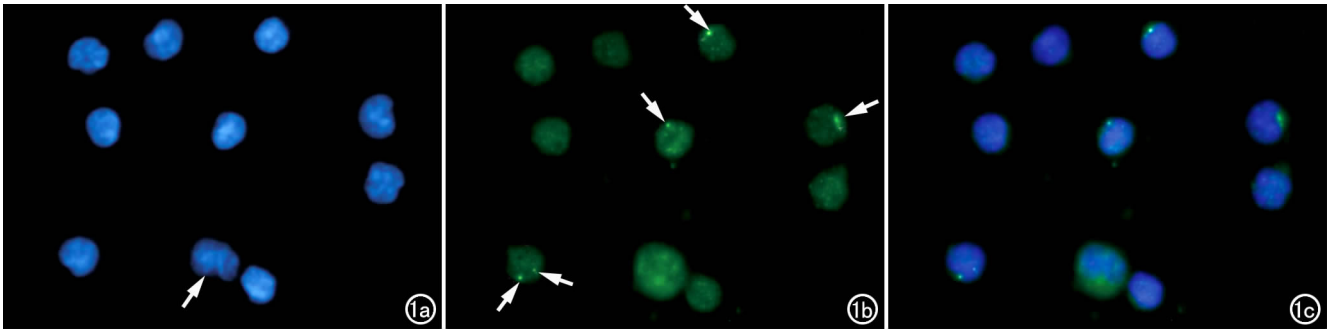


图 1 γ -H2AX 荧光成像。a) DAPI 单通道成像, 标记所有细胞核形态, 非淋巴细胞不计数(箭); b) γ -H2AX 绿色荧光通道成像, 显示细胞核内 γ -H2AX 焦点(箭); c) 上述 2 通道合成图像。

0.09, $P=0.723$)。

表 2 两组的辐射剂量及 γ -H2AX 分析结果

指标	小螺距组	大螺距组	Z/t 值	P 值
CTDIvol(mGy)	39.11±10.75 (21.70~60.88)	12.29±1.68 (10.00~15.46)	0.000	0.000
DLP(mGy·cm)	537.27±152.74 (264~842)	100.28±30.60 (54~173)	0.000	0.000
ED(mSv)	7.52±2.14 (3.70~11.79)	1.41±0.43 (0.76~2.42)	0.000	0.000
R _{焦点/细胞}				
CT 扫描前	0.141±0.030 (0.073~0.189)	0.132±0.042 (0.080~0.230)	0.772	0.445
CT 扫描后	0.289±0.060 (0.214~0.420)	0.190±0.042 (0.110~0.268)	5.897	0.000
△R	0.148±0.058 (0.081~0.310)	0.058±0.034 (0.019~0.141)	27.500	0.000

注:两组间辐射剂量指标(CTDIvol、DLP、ED)和△R 的比较采用两独立样本非参数 Mann-Whitney U 检验,检查前后 R_{焦点/细胞}的组间比较采用两独立样本 t 检验。

讨 论

辐射剂量的控制和降低是 CT 技术未来发展中一个必须突破的瓶颈。医疗行业从业人员在实际工作中合理使用低剂量,遵守辐射的合理及最低化(as low as reasonably achievable, ALARA)原则,在满足临床诊断要求的前提下尽量降低患者的受照剂量。

近年来,以双源 CT 为代表,CT 的发展进入了低剂量成像时代,相关成像技术包括大螺距扫描、前瞻性心电触发扫描、自动选择最佳电压、根据扫描条件实时

调节管电流和迭代重建算法等。自 2005 年放射学领域推行采用降低辐射剂量的策略以来,每隔两年 CTA 扫描的辐射剂量大约可以降低 50%^[15]。本研究中大螺距组的 CTDIvol 和 DLP 下降了 68.57% 和 81.35%。本研究中大螺距组的 DLP 与国外文献报道的数值相近,而小螺距组的 DLP(264~842 mGy·cm, 平均 537 mGy·cm)明显低于国外文献报道,如 Kuefner 等^[10,16]的 2 篇相关研究中 DLP 为 524~1238 和 508~1700 mGy·cm(平均 1025 和 954 mGy·cm),Brand 等^[12]的研究中为 201~1700 mGy·cm(平均 828 mGy·cm)。笔者认为,上述差异可能与本研究中采用了减低辐射剂量的扫描技术,如 CARE-kV 智能电压调节结合 CARE Dose4D 电流实时调节技术及心电门控(ECG)电流调制技术等;另一方面,可能与检查者的心率、体型及 BMI 等因素有关。

电离辐射所致的 DNA 双链结构断裂(DSBs)被认为是可造成细胞死亡、染色体畸变及诱发癌症的一种最严重的损害表现。细胞对于 DSBs 的最早反应之一就是形成 H2AX 组蛋白异型的磷酸化形式—— γ -H2AX^[7]。由于 γ -H2AX 的快速诱导、磷光信号放大,以及 γ -H2AX 焦点与 DSBs 在数量上呈一一对应的关系^[15], γ -H2AX 被认为是一种检测 DNA 双链断裂的重要生物标记物。 γ -H2AX 免疫荧光法运用 γ -H2AX 的特异性荧光抗体标记技术结合荧光显微镜,是目前研究 γ -H2AX 的最主要的方法,也是近年来发展起来的一种检测体内/外低剂量辐射导致 DSBs 的可靠检测方法。

生物剂量计与物理剂量计比较具有更直接和更准确的优势。国外有较多文献报道 γ -H2AX 免疫荧光分析方法可准确反映冠状动脉 CTA 检查的辐射损伤情况^[9-10,12,16],国内未见有相关文献报道。本研究应用 γ -H2AX 荧光分析技术对冠状动脉 CTA 扫描所致的 DNA 损伤进行检测,旨在评价 γ -H2AX 作为辐射损伤的生物标记物的可行性及应用前景。以往有研究发

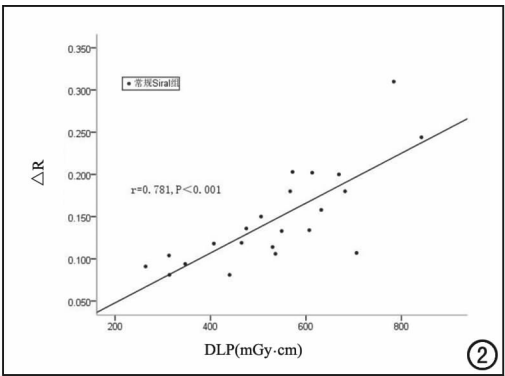


图 2 相关性分析散点图,显示小螺距组中△R 与 DLP 间具有良好的线性关系。

现 CT 检查后 30~60 min 细胞内 DNA 的 DSBs 数量达到最大并相对稳定,其后 DSBs 数量因细胞内启动修复功能而逐渐衰减,因此本实验选择 CT 检查后 30 min 作为血样采集时间。本研究中所有检查者在 CT 检查后 30 min 时 γ -H2AX 焦点均不同程度增加,且小螺距组的 DLP 与 ΔR 显示了良好的线性关系。笔者认为出现这种结果的主要原因:第一,冠状动脉 CTA 检查后确实导致了淋巴细胞内 DNA 双链断裂;第二,在很小剂量的 X 线剂量范围(如本组大螺距剂量组),DNA 双链断裂可能为随机的,分析推测存在剂量的上下限阈值,当处于阈值范围内(如本组小螺距剂量组),随着 X 线剂量的增加,DNA 双链断裂数量呈线性正相关。笔者分析原因:①本研究中螺距组的 DLP 低于国外文献^[9-10,12,16];②不同研究中样本的基本临床资料(年龄、性别、种族、样本数)及实验条件等因素不同。

γ -H2AX 免疫荧光分析方法的敏感性及其适用性为探究 CT 低剂量辐射损伤提供了可能,为研究人体低剂量辐射损伤的效应机制提供了研究平台。值得一提的是, γ -H2AX 免疫荧光分析方法还能反映个体对辐射的敏感性及其对 DNA 双链断裂的修复能力,从而不但能够作为辐射损伤严重程度的生物剂量指标,而且可用于控制职业性或其它诊断治疗性电离辐射的照射剂量^[13,17],应遵循 ALARA 原则及符合患者利益最大化原则,这是目前的物理、化学辐射剂量计所不能实现的目标。

本研究的局限性:①每组的样本量偏少,有待进一步扩大样本量;②使用对比剂可能增大电离辐射的损伤效应,本研究中对对比剂浓度及剂量等条件进行严格限定;③对 γ -H2AX 焦点的观察是在荧光显微镜下肉眼观察和人工计数,所以严格来讲应属半定量分析,但目前尚无其它更客观准确的非人工计数方法;④ γ -H2AX 不仅是电离辐射后 DNA 损伤的标志,而且也是反映 DNA 双链断裂后修复情况的重要生物标记物,本研究并没有探讨 DNA 双链断裂后的修复问题,这也是今后的研究方向之一。

参考文献:

- [1] Kerl JM, Schoepf UJ, Zwerner PL, et al. Accuracy of coronary artery stenosis detection with CT versus conventional coronary angiography compared with composite findings from both tests as an enhanced reference standard[J]. Eur Radiol, 2011, 21(9): 1895-1903.
- [2] Berrington de Gonzalez A, Darby S. Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries[J]. Lancet, 2004, 363(9406): 345-351.
- [3] Hricak H, Brenner DJ, Adelstein SJ, et al. Managing radiation use in medical imaging: a multifaceted challenge[J]. Radiology, 2011,

258(3): 889-905.

- [4] Huda W, Ogden KM, Khorasani MR. Converting dose-length product to effective dose at CT[J]. Radiology, 2008, 248(3): 995-1003.
- [5] Ghekiere O, Salgado R, Buls N, et al. Image quality in coronary CT angiography: challenges and technical solutions [J/OL]. Br J Radiol, 2017, 90(1072): 20160567. DOI: 10.1259/bjr.20160567.
- [6] Kuo LJ, Yang LX. Gamma-H2AX: a novel biomarker for DNA double-strand breaks[J]. In Vivo, 2008, 22(3): 305-309.
- [7] Fillingham J, Keogh MC, Krogan NJ. γ -H2AX and its role in DNA double-strand break repair. Biochem[J]. Cell Biol, 2006, 84(4): 568-577.
- [8] Lobrich M, Rief N, Kuhne M, et al. In vivo formation and repair of DNA double-strand breaks after computed tomography examinations[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(25): 8984-8989.
- [9] Geisel D, Zimmermann E, Rief M, et al. DNA double-strand breaks as potential indicators for the biological effects of ionising radiation exposure from cardiac CT and conventional coronary angiography: a randomised, controlled study[J]. Eur Radiol, 2012, 22(8): 1641-1650.
- [10] Kuefner MA, Grudzenski S, Hamann J, et al. Effect of CT scan protocols on x-ray-induced DNA double-strand breaks in blood lymphocytes of patients undergoing coronary CT angiography [J]. Eur Radiol, 2010, 20(12): 2917-2924.
- [11] 张博. 基于 γ -H2AX 的免疫荧光分析技术定量检测 CT 照射后人外周血单个核细胞的 DNA 损伤[D]. 苏州大学, 2009. <http://www.docin.com/p-119789728.html>.
- [12] Brand M, Sommer M, Achenbach S, et al. X-ray induced DNA double-strand breaks in coronary CT angiography: comparison of sequential, low-pitch helical and high-pitch helical data acquisition[J]. Eur J Radiol, 2012, 81(3): 357-362.
- [13] Herskind C, Talbot CJ, Kerns SL, et al. Radiogenomics: A systems biology approach to understanding genetic risk factors for radiotherapy toxicity[J]. Cancer Lett, 2016, 382(1): 95-109.
- [14] Bongartz G, Golding SJ, Jurik AG, et al. European Guidelines for multislice computed tomography: appendix C [D/OL]. Accessed March 26, 2009. www.msct.eu/PDF_FILES/EC%20D5%20-%20Dosimetry.pdf.
- [15] Raff GL. Radiation dose from coronary CT angiography: five years of progress[J]. J Cardiovasc Comput Tomogr, 2010, 4(6): 365-374.
- [16] Kuefner MA, Hinkmann FM, Alibek S, et al. Reduction of X-ray induced DNA double-strand breaks in blood lymphocytes during coronary CT angiography using high-pitch spiral data acquisition with prospective ECG-triggering[J]. Invest Radiol, 2010, 45(4): 182-187.
- [17] Fernandez Capetillo O, Lee A, Nussenzweig M, et al. H2AX: the histone guardian of the genome[J]. DNA Repair, 2004, 3(8-9): 959-967.
- [18] Rothkamm K, Horn S. Gamma-H2AX as protein biomarker for radiation exposure[J]. Ann Ist Super Sanita, 2009, 45(3): 265-271.

(收稿日期: 2018-02-11 修回日期: 2018-05-07)