doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.30.006

## 1840 MHz 射频辐射对大鼠血脑屏障通透性的影响\*

高 鹏<sup>1</sup> 张克英<sup>2</sup> 周 艳<sup>2</sup> 林艳云<sup>1</sup> 张俊平<sup>2</sup> 陈永斌<sup>1</sup> 郭 玲<sup>2</sup> 刘军叶<sup>1</sup> 曾丽华<sup>1</sup> 李予蓉<sup>1</sup> 丁桂荣<sup>2</sup> 郭国祯<sup>1</sup> (1第四军医大学军事预防医学系放射医学教研室 陕西 西安 710032; 2第四军医大学军事预防医学系辐射生物学教研室 陕西 西安 710032)

摘要目的:探讨环境射频辐射暴露对雄性 SD 大鼠血脑屏障通透性的影响。方法:36 只成年雄性 SD 大鼠随机分为暴露组和假暴 露组,对暴露组大鼠进行频率为 1840 MHz、比吸收率(SAR 值)为 2 W/kg、每日 1 h、连续 7 d 的全身辐照。硝酸镧示踪透射电镜法 和白蛋白免疫组化法观察暴露后大鼠脑皮质血脑屏障超微结构和通透性,免疫印迹法检测血脑屏障紧密连接相关蛋白 ZO-1 表 达水平。结果:透射电镜结果显示,假暴露组镧颗粒仅出现在大鼠脑微血管管腔内;而在暴露组,除微血管管腔外,在局部脑皮质 微血管内皮基底膜处和周围脑实质间亦可见镧颗粒沉积。免疫组化染色显示,假暴露组大鼠脑皮质微血管周围未见白蛋白渗出, 而暴露组大鼠脑皮质微血管周围有明显白蛋白沉积。上述结果提示,射频辐射暴露可能增加血脑屏障通透性。免疫印迹结果显 示,与假暴露组相比,暴露组大鼠脑皮质 ZO-1 蛋白表达水平明显降低(P<0.001),差异具有统计学意义。结论:1840 MHz 射频辐 射可诱导血脑屏障发生一定程度地开放,紧密连接相关蛋白 ZO-1 表达水平的改变可能参与该过程。

关键词:射频辐射;血脑屏障;通透性;大鼠

中图分类号:Q64;R-33;R338 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2017)30-5827-05

# Effects of 1840 MHz Radio Frequency Electromagnetic Radiation on the Permeability of Blood-brain Barrier in Rats\*

GAO Peng<sup>1</sup>, ZHANG Ke-ying<sup>2</sup>, ZHOU Yan<sup>2</sup>, LIN Yan-yun<sup>1</sup>, ZHANG Jun-ping<sup>2</sup>,

CHEN Yong-bin<sup>1</sup>, GUO Ling<sup>2</sup>, LIU Jun-ye<sup>1</sup>, ZENG Li-hua<sup>1</sup>, LI Yu-rong<sup>1</sup>, DING Gui-rong<sup>2</sup>, GUO Guo-zhen<sup>1</sup>

(1 Department of Radiation Medicine, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China;

2 Department of Radiobiology, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: With the development of modern communication and the popularization of mobile phone, the exposure level of radiofrequency (RF) radiation emitted from mobile phone has been increased unprecedentedly, which leads to extensive public concern about the influences of RF radiation on human health. This investigation was designed to explore the effects of environmental radio frequency fields on the permeability of blood brain barrier (BBB). Methods: 36 healthy adult male SD rats were assigned to sham group and exposure group randomly. The rats of exposure group were exposed to 1840 MHz at specific absorption rate (SAR) of 2 W/kg for 1 h/day and 7 days totally. After RF exposure, the rats were sacrificed immediately. Transmission electron microscope (TEM) of exogenous lanthanum nitrate (La3+)-tracing, albumin immunohistochemical staining and western blotting were performed to observe the permeability of BBB and the protein level of tight junction (TJ) associated protein zonula occludens-1 (ZO-1). Results: The cerebral cortex of sham group showed general normal appearance of nerve cells and endothelial cells. The lanthanum nitrate was confined to the lumen. However in exposure group, there was linear deposition of lanthanum particles between the endothelial cells and the basement membrane as well as in the brain parenchyma. Similarly, albumin immunoactivity was found around cortical microvessels. These results indicated that the permeability of BBB increased after RF exposure. Meanwhile, western blot results showed that the expression level of ZO-1 decreased slightly (t=5.438, P < 0.001) compared with the sham group. At the level of  $\alpha$ =0.05, the difference was statistically significant. Conclusions: Exposure to radio frequency fields at 1840 MHz could increase the BBB permeability, and probably tight junction associated protein ZO-1 was involved in it. In this context, people who have been exposed to RF radiation with high SAR value for long time may suffer from high risk of BBB breakdown and CNS disorder.

Key words: Radio frequency electromagnetic radiation; Blood-brain barrier; Permeability; Rat

Chinese Library Classification(CLC): Q64; R-33; R338 Document code: A Article ID: 1673-6273(2017)30-5827-05

\*基金项目:国家自然科学基金重点项目(51437008);陕西省科技计划项目(2014KTCQ03-02,2016SF-018);

△ 通讯作者:郭国祯(1956-),博士生导师,教授,主要研究方向:放射医学生物学,E-mail: guozhen@fmmu.edu.cn

丁桂荣(1971-),博士生导师,教授,主要研究方向:辐射生物学效应,E-mail: dingzhao@fmmu.edu.cn (收稿日期:2017-03-23 接受日期:2017-04-20)

作者简介:高鹏(1990-),硕士研究生,主要研究方向:放射医学生物学,E-mail: 876300551@qq.com

## 前言

射频电磁辐射 (Radio frequency electromagnetic radiation, RFR),又称无线电波,指频率在 100 kHz-300 GHz 之间的电磁 辐射,是生活环境中最常见的电磁辐射频段之一,主要产生于 手机、手机基站等通讯设备。随着手机的普及,移动通讯所产生 的 RFR 暴露水平也与日俱增,其对人类健康的影响受到人们 广泛关注。

国内外研究表明,电磁辐射作为一种新的环境污染源,可 影响人和动物的组织结构与功能,对其健康产生危害<sup>[12]</sup>。血脑 屏障(blood-brain barrier,BBB)存在于脑微血管和脑实质之间, 主要由脑微血管内皮细胞间紧密连接(tight junctions, TJs)构 成,是维持中枢神经系统内稳态的重要结构。BBB 通透性的增 加将导致脑组织受到不同程度的损伤。关于 RFR 对 BBB 通透 性影响的研究,由于辐射条件、实验体系等的不同,所得结论不 尽相同<sup>[3]</sup>。

目前,最常见的移动电话系统是全球移动通信系统(Global System for Mobile Communication,GSM),其通讯频段分布于 825-960 MHz、1710-1955 MHz 之间。该频段辐射属于 RFR。本 研究选用我国最常用的 GSM 工作频率 1840 MHz,以雄性 SD 大鼠为实验对象,通过硝酸镧和白蛋白两种血管通透性示踪剂 研究 1840 MHz RFR 对 BBB 通透性的影响,同时检测 RFR 暴 露后脑组织中 TJs 相关蛋白 ZO-1 表达水平的变化,从 TJs 角 度初步探究 RFR 开放 BBB 可能的机制。

#### 1 材料与方法

#### 1.1 实验动物及分组

清洁级成年雄性 SD 大鼠 36 只,体质量(200± 20)g,由第 四军医大学实验动物中心提供。随机分为假暴露组(sham 组, 18 只)和暴露组(RF 组,18 只)。每组 12 只动物用于检测 BBB 通透性,6 只用于分析 TJs 相关蛋白 ZO-1 表达水平。

#### 1.2 仪器及试剂

主要实验仪器和试剂包括:射频辐射发生器(华东师范大 学);低温高速离心机(德国 BIOFUGE28RS);酶标仪(伯乐公 司,美国);BIO-RAD 成像系统(伯乐公司,美国);透射电子显 微镜 JEM-100SX(日立公司,日本);硝酸镧(上海跃龙化工 厂);抗 GAPDH 鼠单克隆抗体(康为世纪);兔抗鼠 ZO-1 多克 隆抗体(ThermoFisher Scientific);山羊抗大鼠白蛋白(BETHYL LABORATORIES);PV-9001 超敏二步法免疫组化检测试剂 (北京中杉金桥生物公司);辣根酶标山羊抗鼠 IgG(北京中杉金桥生物公 司);BCA 蛋白浓度测定试剂盒(碧云天生物技术研究所);化 学发光液(Millipore)。

#### 1.3 动物辐照

暴露组大鼠置于有机玻璃材质的固定装置内,取固定体位,放置于距射频辐射发生器 1.5 m 处,进行全身均匀辐照。辐照频率为 1840 MHz,比吸收率 (Specific Absorption Ratio, SAR)为 2 W/kg,辐照时间为每日 1 h (早上 9:00-10:00),连续辐照 7 d。假暴露组大鼠饲养环境、在辐射装置中停留时间均与辐照组相同,但不施加射频辐照。

#### 1.4 硝酸镧灌注及电镜标本制作

每组各 6 只大鼠,于连续第 7 天辐照结束后即刻腹腔注射 10 %水合氯醛(4 mL/kg)进行麻醉。待动物处于深麻状态后,开 胸暴露心脏,将灌注针从心尖处伸入主动脉,剪开右心耳。首先 灌注生理盐水(0.9 % 氯化钠)至流出液清亮(约 200 mL/只), 再用含 4 %硝酸镧的镧醛混合液继续缓慢灌注 1 h。灌注完成 后取脑组织,分离大鼠额叶皮层,将其切成体积为 1 mm<sup>3</sup> 的小 块,立即浸泡于镧醛固定液中 2 h。后经漂洗、1 %锇酸后固定、 脱水、包埋、切片、染色,最终置于透射电子显微镜(transmission electron microscope,TEM)下,观察硝酸镧透过 BBB 的情况。

### 1.5 白蛋白免疫组织化学染色

每组各 6 只大鼠于照后即刻进行 10 %水合氯醛麻醉,向 左心室快速灌注生理盐水至右心耳流出液变清亮(200 mL/ 只),接着灌注 4 %多聚甲醛 400 mL/只,先快速灌注 15 min, 后缓慢滴注 2 h。灌注结束后,取大鼠脑额叶皮层浸泡于 4 %多 聚甲醛中固定过夜。次日,行脱水、石蜡包埋后,冠状位序列切 片,切片厚度 3 μm。应用超敏二步法免疫组化染色试剂盒,滴 加山羊抗大鼠白蛋白(1:500)4 ℃过夜。最后经 DAB 显色,光学 显微镜下观察白蛋白渗出血管情况。

#### 1.6 紧密连接相关蛋白 ZO-1 免疫印迹实验

各组大鼠于连续辐照 7 d 后即刻腹腔注射 10 %水合氯醛 进行麻醉。待动物处于深麻状态后,断头取脑,分离额叶皮层。 用 RIPA 裂解液裂解脑组织(5:1)提取蛋白质,BCA 法进行蛋 白定量。配制 8 %的分离胶,蛋白上样量为 50 µg,90 V 恒压电 泳至蛋白 Maker 条带开始分层后,转 140 V 恒压电泳 1 h。经 300 mA 恒流转膜 2 h 后,用含 5 %脱脂牛奶的 TBST 室温封闭 2 h。然后,分别以兔抗鼠多克隆 ZO-1 抗体 (1:1000)和抗 GAPDH 小鼠单克隆抗体(1:1000)4 ℃孵育过夜。TBST 漂洗 4 次,每次 5 min。再分别加入辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG (1:8000)和辣根过氧化物酶标记山羊抗鼠 IgG(1:8000)室温孵 育 2 h。TBST 清洗 4 次,每次 5 min。最后加入化学发光液,在 BIO-RAD 成像系统中发光成像并进行灰度扫描分析。

#### 1.7 统计分析

使用 BIO-RAD Quantity One-4.6.2 软件对免疫印迹结果进 行灰度分析。两组间均数比较采用独立样本 t 检验,P<0.05 认 为差异有统计学意义。数据采用 SPSS 22.0 软件进行处理分析, GraphPad Prism 6 软件进行作图。

#### 2 结果与分析

#### 2.1 硝酸镧灌注后 TEM 下观察 BBB 通透性

透射电子显微镜下观察两组标本脑微血管处 BBB 通透 性,发现假暴露组内皮细胞结构完整,镧颗粒局限于血管腔内, 未见其透过紧密连接渗透入脑实质内(见图1A)。暴露组部分 微血管内,可见内皮细胞基底膜处有镧颗粒成线状沉积,周围 脑实质内有少量镧颗粒渗入(见图1B)。表明连续辐照7d后 BBB 通透性增加。

#### 2.2 白蛋白免疫组织化学染色结果

假暴露组大鼠额叶皮层微血管周围无白蛋白渗出,管腔内 可见轻微阳性产物,呈浅褐色。暴露组大鼠额叶皮层微血管周 围有明显的白蛋白免疫阳性产物沉积,呈棕褐色。该结果与硝

• 5828 •

酸镧示踪结果一致。

2.3 ZO-1 蛋白表达水平检测结果

后,TJs 相关蛋白 ZO-1 表达水平明显下降(t=5.438, P<0.001), 差异具有统计学意义(图 2)。

免疫印迹实验结果显示,与假暴露组相比,连续辐照7d



图1透射电镜下脑皮质微血管观察结果(× 50 000)

## Fig.1 Effect of RF on BBB permeability (TEM, scale bar: 200 nm)

Note: (A) In sham group, no La3+ was observed in cortical parenchyma. (B) In RF group, La3+ were deposited on the basement membrane and exuded into parenchyma.





Note: sham group (A), no albumin immunoreactivity (brown) was found around cortical microvessels; RF group (B), the albumin immunoreactivity was found around cortical microvessels.



## 3 讨论

目前,国内使用的 RFR 测量标准有两种,分别是功率密度 标准和比吸收率标准。功率密度指单位面积所接收到的辐射功 率,衡量的是信号强度。比吸收率(SAR)是给定时间下,单位质 量的生物组织吸收的电磁辐射能量,反映的是辐射对人体的影 响。国际非电离辐射防护委员会(ICNIRP)制定的电磁辐射暴 露限值为:任意 10g生物组织、任意连续6min平均SAR值不 得超过 2.0 W/kg,我国对于移动电话电磁辐射局部暴露的限值 遵从该标准。基于此,本研究选取SAR值为2W/kg的RFR进 行研究,以探究环境 RFR的生物学效应。

生理状态下,BBB 对物质具有选择透过性,大部分外源性物质或分子量大于 500 Da 的分子、蛋白等均无法透过 BBB<sup>(4)</sup>。 而在各种病理因素作用下,BBB 结构功能出现障碍,通透性增加,使得许多大分子进入脑实质。硝酸镧分子量较小,为 433 Da,是一种不能透射电子的示踪剂,在 TEM 观察下呈现为致 密的黑色颗粒。当 BBB 结构完整时,硝酸镧仅局限于血管腔 内;病理情况下,BBB 通透性增加,镧颗粒可透过 BBB 进入内 皮细胞基底膜甚至出现在脑实质。硝酸镧灌注后透射电镜观察 脑皮质微血管 BBB 的超微结构,对于判断 BBB 通透性具有更 加直观、准确、灵敏度高的优点。白蛋白是一种分子量约为 67 kD 的内源性蛋白,是判断 BBB 开放程度的经典指标,血浆白 蛋白的渗出还有可能导致神经组织的进一步损害<sup>[5]</sup>。本研究发 现,1840 MHz、2.0 W/kg RFR 辐照 SD 大鼠 1 h/ 天,连续 7 d 后,大鼠脑额叶皮层局部 BBB 基底膜处出现镧颗粒沉积,并有 少量渗入脑实质。白蛋白免疫组化染色显示同样的结果。说明 辐照后大鼠 BBB 受损,通透性增加。

一直以来,国内外有关手机 RFR 对 BBB 通透性影响的研究较少,既往主要采用的频率为 900 MHz 和 2.5 GHz,功率密度为 2.5-100 mW/cm<sup>2</sup>,SAR 值为 0.0018-20 W/kg<sup>[621]</sup>。1981 年, Albert 采用频率为 2450 MHz,功率密度 10 mW/cm<sup>2</sup>,SAR 值 2.5 mW/g 的电磁波照射中国仓鼠,发现仓鼠 BBB 发生可逆性开放<sup>[17]</sup>。其后,有学者利用体外 BBB 模型进行的研究也证实, 1.8 GHz 的 RFR 后,14C 标记的蔗糖透过 BBB 的数量显著增多<sup>[18]</sup>,说明 BBB 通透性增加。此外,Sirav,B<sup>[8]</sup>、张渊<sup>[15]</sup>、李翔<sup>[19]</sup>、苏镇涛<sup>[20]</sup>等也先后报道了 900 MHz 和 1800 MHz 辐射可明显增加 BBB 通透性。本文与以上研究的结论一致。

然而,部分研究却呈现了相反的结果。如 2009 年, Soderqvist, F<sup>[13]</sup>等人开展了 2 项人群研究以探究 GSM 频段 RFR 对 BBB 完整性的影响。结果表明,以血清 S100β 蛋白为 BBB 损坏标志物,长期使用手机人群或短期暴露于 GSM 频段 RFR(890 MHz,1 W/kg)的志愿者未出现 BBB 通透性增加的现 象。Masuda<sup>[21]</sup>等采用实时荧光成像技术观察局部大脑皮层暴露 于 RFR 时(局部 SAR 值 2.0 W/kg,全身平均 SAR 值 0.022 W/kg,频率 1439 MHz),大鼠 BBB 通透性的改变,结果未发现 通透性的增加。以上研究结论的不一致说明,手机 RFR 对 BBB 通透性的影响仍存在很大争议,其效应的差异很可能与 RFR 的性质、辐射强度、物种以及个体耐受性有关。

BBB 主要由脑微血管内皮细胞、周细胞、基膜和星形胶质 细胞足突构成,其屏障功能的结构基础为内皮细胞间的 TJs。 TJs 主要构成蛋白为跨膜蛋白和胞质粘附蛋白,跨膜蛋白包括 闭合蛋白 (claudin)、咬合蛋白 (occludin)、和连接粘附分子 (junctional adhesion molecule, JAM),胞质粘附蛋白包括闭锁小 带蛋白(ZO)和扣带蛋白<sup>[22]</sup>。其中 Occuludin 和 ZO-1 受关注较 多。有研究发现电磁脉冲或 RFR 可通过 VEGF/Flk-1-ERK 途径 抑制 TJs 相关蛋白 Occuludin 的表达<sup>[623]</sup>,影响其与 ZO-1 的结 合,从而诱导 BBB 损伤。本研究表明,1840 MHz RFR 暴露可引 起 SD 大鼠脑皮质中 ZO-1 蛋白表达水平一定程度的下降,具 有显著的统计学差异。该结果提示,RFR 还可能通过某种途径 影响 ZO-1 的表达水平,从而破坏 BBB 结构完整性,使其通透 性增加。

本研究也存在一些不足之处,比如在 RFR 诱导 BBB 通透 性增加的机制方面,仅通过免疫印迹法检测了脑皮质中 ZO-1 表达水平的变化,实验设计和检测指标单一,其结论尚需进一 步验证。接下来,我们将分别提取脑微血管和脑实质,应用实时 定量 PCR 和基因芯片等方法研究 RFR 对多种 TJs 相关蛋白的 影响,包括 Claudins、Occuludins 和 JAMs 等,并深入探索其通 路。另一方面,除紧密连接之外,内皮细胞表面大量的外排蛋白 也参与构成 BBB 的屏障功能,如 P-糖蛋白、多重耐药相关蛋 白等<sup>[24]</sup>,RFR 对外排蛋白表达及功能的影响尚需大量研究。

综上所述,本文认为 1840 MHz 的 RFR 暴露会导致雄性 SD 大鼠 BBB 通透性一定程度的增加,其机制可能与 TJs 相关 蛋白表达水平下降有关。提示,长期暴露于通信 RFR 可能对 BBB 造成一定危害,进而出现中枢神经系统功能紊乱。目前, RFR 致 BBB 通透性增加的时间、空间分布规律以及具体机制 仍不清楚,需要更加深入的研究。

#### 参考文献(References)

 [1] 卑伟慧,曹毅. 电磁辐射的生物学效应 [J]. 辐射防护通讯, 2007, (03): 27-31

Bei Wei-hui, Cao Yi. Biological Effects of Electromagnetic Radiation [J]. Radiation Protection Bulletin, 2007, (03): 27-31

- [2] K Sir N. Mobile Phone Radiation: Physiological & Pathophysiologcal Considerations[J]. Indian J Physiol Pharmacol, 2015, 59(2): 125-135
- [3] Manna D, Ghosh R. Effect of radiofrequency radiation in cultured mammalian cells: A review [J]. Electromagn Biol Med, 2016, 35(3): 265-301
- [4] Gherardini L, Ciuti G, Tognarelli S, et al. Searching for the perfect wave: the effect of radiofrequency electromagnetic fields on cells[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(4): 5366-5387
- [5] Levine S M. Albumin and multiple sclerosis [J]. BMC Neurol, 2016, 16:47
- [6] Wang L F, Li X, Gao Y B, et al. Activation of VEGF/Flk-1-ERK Pathway Induced Blood-Brain Barrier Injury After Microwave Exposure[J]. Mol Neurobiol, 2015, 52(1): 478-491
- [7] Soderqvist F, Carlberg M, Hardell L. Biomarkers in volunteers exposed to mobile phone radiation [J]. Toxicol Lett, 2015, 235(2): 140-146
- [8] Sirav B, Seyhan N. Effects of GSM modulated radio-frequency electromagnetic radiation on permeability of blood-brain barrier in male & female rats[J]. J Chem Neuroanat, 2016, 75(Pt B): 123-127
- [9] Masuda H, Hirota S, Ushiyama A, et al. No Dynamic Changes in Blood-brain Barrier Permeability Occur in Developing Rats During Local Cortex Exposure to Microwaves [J]. In Vivo, 2015, 29 (3): 351-357
- [10] Masuda H, Ushiyama A, Takahashi M, et al. Effects of 915 MHz electromagnetic-field radiation in TEM cell on the blood-brain barrier and neurons in the rat brain[J]. Radiat Res, 2009, 172(1): 66-73
- [11] Nittby H, Brun A, Eberhardt J, et al. Increased blood-brain barrier permeability in mammalian brain 7 days after exposure to the radiation from a GSM-900 mobile phone [J]. Pathophysiology, 2009, 16(2-3): 103-112
- [12] Mcquade J M, Merritt J H, Miller S A, et al. Radiofrequencyradiation exposure does not induce detectable leakage of albumin across the blood-brain barrier[J]. Radiat Res, 2009, 171(5): 615-621
- [13] Soderqvist F, Carlberg M, Hardell L. Use of wireless telephones and serum S100B levels: a descriptive cross-sectional study among

healthy Swedish adults aged 18-65 years[J]. Sci Total Environ, 2009, 407(2): 798-805

- [14] Belyaev I Y, Koch C B, Terenius O, et al. Exposure of rat brain to 915 MHz GSM microwaves induces changes in gene expression but not double stranded DNA breaks or effects on chromatin conformation[J]. Bioelectromagnetics, 2006, 27(4): 295-306
- [15] 张渊,张建波,唐俊,等.900 MHz 电磁辐照对大鼠学习记忆能力和血脑屏障通透性的影响 [J]. 第三军医大学学报,2014,(03): 217-221

Zhang Yuan, Zhang Jian-bo, Tang Jun, et al. Continuous exposure to 900 MHz electromagnetic field alters spatial memory and blood brain barrier permeability in rats [J]. Journal of Third Military Medical University, 2014, (03): 217-221

- [16] Tang J, Zhang Y, Yang L, et al. Exposure to 900 MHz electromagnetic fields activates the mkp-1/ERK pathway and causes blood-brain barrier damage and cognitive impairment in rats[J]. Brain Res, 2015, 1601: 92-101
- [17] Albert E N, Kerns J M. Reversible microwave effects on the bloodbrain barrier[J]. Brain Res, 1981, 230(1-2): 153-164
- [18] Schirmacher A, Winters S, Fischer S, et al. Electromagnetic fields (1.8 GHz) increase the permeability to sucrose of the blood-brain barrier in vitro[J]. Bioelectromagnetics, 2000, 21(5): 338-345
- [19] 李翔,彭瑞云,胡向军,等. Occludin 在微波辐射致大鼠血脑屏障

损伤中的变化及意义[J]. 解放军医学杂志, 2011, (07): 765-769 Li Xiang, Peng Rui-yun, Hu Xiang-jun, et al. Changes and significance of occludin expression in rats with blood-brain barrier injury induced by microwave radiation[J]. Medical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2011, (07): 765-769

- [20] 苏镇涛,李翔, 胡向军. 微波辐射对大鼠血脑屏障通透性影响[J]. 中国公共卫生, 2008(07): 802-804
  Su Zhen-tao, Li Xiang, Hu Xiang-jun, et al. Effects of microwave radiation on permeability changes of blood - brain barrier in rats[J]. Chinese Journal of Public Health, 2008, (07): 802-804
- [21] Masuda H, Hirota S, Ushiyama A, et al. No changes in cerebral microcirculatory parameters in rat during local cortex exposure to microwaves[J]. In Vivo, 2015, 29(2): 207-215
- [22] Reinhold A K, Rittner H L. Barrier function in the peripheral and central nervous system - a review [J]. Pflugers Arch, 2017, 469(1): 123-134
- [23] Li H J, Guo L M, Yang L L, et al. Electromagnetic-pulse-induced activation of p38 MAPK pathway and disruption of blood-retinal barrier[J]. Toxicol Lett, 2013, 220(1): 35-43
- [24] Parrish K E, Sarkaria J N, Elmquist W F. Improving drug delivery to primary and metastatic brain tumors: Strategies to overcome the blood-brain barrier [J]. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2015, 97(4): 336-346

#### (上接第 5826 页)

- [17] Li L, Fan B, Zhang L H, et al. Trichostatin A potentiates TRAILinduced antitumor effects via inhibition of ERK/FOXM1 pathway in gastric cancer[J]. Tumor Biology, 2016, 37(8): 10269-10278
- [18] Lee W S, Kim N, Park Y R, et al. Myeloid cell leukemia-1 promotes epithelial-mesenchymal transition of human gastric cancer cells [J]. Oncology reports, 2015, 34(2): 1011-1016
- [19] Radhakrishnan P, Ruh N, Harnoss J M, et al. Prolyl Hydroxylase 3 Attenuates MCL-1-Mediated ATP Production to Suppress the Metastatic Potential of Colorectal Cancer Cells [J]. Cancer research, 2016, 76(8): 2219-2230
- [20] Ding X, Zhou X, Jiang B, et al. Triptolide suppresses proliferation, hypoxia-inducible factor-1 and c-Myc expression in pancreatic cancer cells[J]. Molecular medicine reports, 2015, 12(3): 4508-4513
- [21] Castel S E, Martienssen R A. RNA interference in the nucleus: roles for small RNAs in transcription, epigenetics and beyond [J]. Nature Reviews Genetics, 2013, 14(2): 100-112
- [22] Liu Y C, Sharma S, Peters B, et al. In Vivo RNA Interference Screens Identify Regulators of Antiviral CD4 and CD8 T Cell Differentiation [J]. Immunity, 2014, 41: 325-338
- [23] 张丹,吕亮,申兴斌,等.大肠癌中 Survivin, NF-κB, I-κB及
   Caspase-3 的表达及意义 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(03): 549-552

Zhang Dan, Lv Liang, Shen Xing-bin, et al. Expression of Survivin, NF- $\kappa$ B, I- $\kappa$ B and Caspase-3 in colorectal carcinoma and its significance [J]. Chinese Journal of gerontology, 2017, 37(03): 549-552

- [24] Moshtaghi F, Esmaeilzadeh Bahabadi S, Mazaheri M, et al. Increasing of Caspase3 Gene Expression in Mcf7 Breast Cancer Cell Line by Nigella Sativa Hydro Alcoholic Extract [J]. SSU\_Journals, 2016, 24(1): 1-11
- [25] Katayama S, Shimoda K, Takenaga Y. Loss of ADAR1 in human iPS cells promotes caspase3 mediated apoptotic cell death [J]. Genes to Cells, 2015, 20(8): 675-680
- [26] Baumgart A, Mazur P K, Anton M, et al. Opposing role of Notch1 and Notch2 in a KrasG12D-driven murine non-small cell lung cancer model[J]. Oncogene, 2015, 34(5): 578-588
- [27] Alabi R O, Glomski K, Haxaire C, et al. ADAM10-Dependent Signaling Through Notch1 and Notch4 Controls Development of Organ-Specific Vascular BedsNovelty and Significance [J]. Circulation Research, 2016, 119(4): 519-531
- [28] Hong K J, Wu D C, Cheng K H, et al. RECK Inhibits Stemness Gene Expression and Tumorigenicity of Gastric Cancer Cells by Suppressing ADAM Mediated Notch1 Activation [J]. Journal of cellular physiology, 2014, 229(2): 191-201
- [29] Wang Z, Li Y, Banerjee S, et al. Down-regulation of Notch-1 and Jagged-1 inhibits prostate cancer cell growth, migration and invasion, and induces apoptosis via inactivation of Akt, mTOR, and NF-B signaling pathways (Retraction of vol 109, pg 726, 2010)[J]. Journal of cellular biochemistry, 2016, 117(8): 1960-1960
- [30] Kelly G L, Grabow S, Glaser S P, et al. Targeting of MCL-1 kills MYC-driven mouse and human lymphomas even when they bear mutations in p53[J]. Genes & development, 2014, 28(1): 58-70