

西咪替丁对 0.3 Gy 累积照射大鼠的保护作用

张俊玲^{1,2}, 何颖^{1*}, 沈先荣¹, 蒋定文¹, 王庆蓉¹, 宗杰¹, 李娜¹, 李佳媚¹ (1. 第二军医大学海军医学研究所, 上海 200433; 2. 复旦大学放射医学研究所, 上海 200133)

摘要:目的 观察西咪替丁(CMTD)对低剂量⁶⁰Co γ射线累积照射大鼠的辐射保护作用。方法 60只雄性SD大鼠,随机分为正常组、模型组、阳性药组、CMTD低、中、高剂量组,采用⁶⁰Co γ射线全身照射至吸收剂量0.3 Gy,剂量率为3.228 mGy·h⁻¹。照射后24 h检测外周血细胞、骨髓DNA含量、骨髓嗜多染红细胞微核率(fMNPC)、精子活力以及性激素变化。结果 累积照射0.3 Gy后,白细胞数量和骨髓DNA含量显著下降,fMNPC明显升高。精子活力、促卵泡激素(FSH)和促黄体生成素(LH)降低,雌二醇含量升高。CMTD可有效提高白细胞数量、骨髓DNA含量、FSH和LH,降低fMNPC及雌二醇含量。结论 CMTD可减缓0.3 Gy累积照射导致的DNA损伤,调节辐射所致性激素分泌紊乱,有效改善受照大鼠造血及生殖功能,具有较好的辐射保护作用。

关键词:西咪替丁;低剂量率累积照射;造血功能;生殖功能

doi:10.11669/cpj.2019.14.004 中图分类号:R965 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2019)14-1137-05

Protective Effect of Cimetidine on 0.3 Gy Accumulatively Irradiated Rats

ZHANG Jun-ling^{1,2}, HE Ying^{1*}, SHEN Xian-rong¹, JIANG Ding-wen¹, WANG Qing-rong¹, ZONG Jie¹, LI Na¹, LI Jia-mei¹ (1. Naval Medical Research Institute, The Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Institute of Radiation Medicine, Fudan University, Shanghai 200133, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the protective effect of cimetidine (CMTD) on rats irradiated with ⁶⁰Co γ-rays at low dose rate. **METHODS** Sixty male SD rats were randomly divided into normal group, model group, positive drug group, CMTD groups. The mice were irradiated with ⁶⁰Co γ rays and an absorbed dose was 0.3 Gy, and the dose rate was 3.228 mGy·h⁻¹. Twenty-four hours after irradiation, white blood cells, bone marrow DNA content, bone marrow polynuclear erythrocyte micronucleus rate (fMNPC), sperm motility and sex hormones were detected. **RESULTS** When the cumulative absorbed dose was 0.3 Gy, the peripheral blood cells and bone marrow DNA content decreased significantly, fMNPC increased significantly, and the sperm motility, follicle stimulating hormone (FSH), and luteinizing hormone (LH) levels reduced while the level of estradiol increased. Cimetidine not only could effectively increase the number of white blood cells, bone marrow DNA content, the level of FSH and LH but also reduce fMNPC and the level of estradiol. **CONCLUSION** CMTD could reduce the DNA damage which caused by 0.3 Gy cumulative irradiation, regulate sex hormone disturbance, and effectively improve hematopoietic function and reproductive function of irradiated rats. All results shows that CMTD might be a good radioprotector.

KEY WORDS: cimetidine; low-dose-rate cumulative irradiation; hematopoietic function; reproductive function

累积照射与单次照射诱导的生物效应存在差异,研究表明,长时间连续受到低剂量照射将使机体造血系统细胞受损,导致外周血白细胞减少^[1-2],骨髓细胞受到破坏^[3-5],机体免疫功能下降,引起抗氧化酶活性降低,机体蛋白质、核酸等生物大分子受损,染色体畸变等^[6-7],造成对中枢神经系统、内分泌系统、循环系统、生殖系统等的危害,使体内新陈代谢紊乱,加速衰老,遗传损伤等,严重时还可能诱发

癌变^[8-9]。为了有效维护低剂量电离辐射长期暴露人群的健康,除了采用直接的物理防护以外,安全有效的抗辐射药物是保证机体健康的重要手段。

西咪替丁作为治疗胃溃疡的临床用药,由于具有辐射防护作用及临床应用无明显毒性的特点^[10-16],引起了我们实验室的极大关注。关于西咪替丁抗辐射作用国内外虽已有报道,但仅针对短期或单次低剂量照射损伤,对于是否能够作为累积低剂量电离辐射暴

基金项目:国家新药创制科技重大专项军队特需药品保密专项课题资助(2014ZX09J14103-07B)

作者简介:张俊玲,女,博士研究生 研究方向:辐射防护医学 *通讯作者:何颖,女,博士,副研究员 研究方向:辐射防护医学与海洋生物医药 E-mail:yinghe_hys@163.com

露人群辐射损伤防治药物尚有待进一步研究。

本次实验采用低剂量率⁶⁰Co γ射线照射大鼠,当累积吸收剂量为0.3 Gy时,检测大鼠外周血细胞、骨髓DNA含量、骨髓嗜多染红细胞微核率、精子活力和性激素水平,观察西咪替丁口服给药对低剂量率累积照射大鼠造血和生殖功能的保护作用。

1 材料与方 法

1.1 主要试剂与仪器

西咪替丁(山西同达药业有限公司,批号:140401);固定液:3 mL SDS溶液、1 mL 1%戊二醛和96 mL 0.05 mol·L⁻¹ Sorensen溶液,混匀;溶液A:0.1 mL Triton-100、8 mL 1.0 mol·L⁻¹ HCl和0.877 g NaCl,加蒸馏水配置定容至100 mL;溶液B:37 mL 0.1 mol·L⁻¹枸橼酸钠溶液、63 mL 0.2 mol·L⁻¹磷酸氢二钠溶液、0.877 g NaCl、34 mg EDTA-Na₂和0.6 mL 1 mg·mL⁻¹吡啶橙混匀配置。血细胞计数仪(MEK-5216K,日本);流式细胞仪(BD公司,USA)。

1.2 动物与分组

SD大鼠(上海思莱克实验动物有限公司,合格证号:2008001654344),雄性,60只,7w龄,10只/组,分为6组:正常对照组(CG)、模型对照组(MG)、阳性药香菇多糖组(PG 89 mg·kg⁻¹·d⁻¹)、西咪替丁低剂量组(CMTD 23.3 mg·kg⁻¹·d⁻¹)、中剂量组(CMTDM 70 mg·kg⁻¹·d⁻¹)和高剂量组(CMTD 210 mg·kg⁻¹·d⁻¹)。大鼠饲养在自然采光、保持通风和温度控制在23℃左右的环境下,自由进食与饮水。饮用水2d更换1次,饲料和垫料每天更换1次。小鼠饲料由上海仕林生物科技有限公司提供,垫料均由上海市福实验室用品供应站提供。正式实验前1周,大鼠就开始饲养于该环境下已适应后续的实验环境。

1.3 辐照与给药方案

照射地点为海军医学研究所辐照中心,⁶⁰Co γ射线全身照射,连续照射12d,每天照射8h,累积剂量为0.3 Gy,剂量率为3.228 mGy·h⁻¹。未照射组为正常对照。每天照射前称量体重,按体重(1 mL·100 g⁻¹)灌胃给药1次,连续给药12d。连续照射12d后,大鼠尾静脉取血测量血象,随之腹腔麻醉大鼠,进行解剖取样。

1.4 实验方法

1.4.1 大鼠体重变化 实验前一天(0d)开始大鼠称量体重变化,连续称量13d并记录。

1.4.2 外周血细胞计数 连续照射12d后,大鼠尾

部取血20 μL,血球细胞计数仪检测红细胞(RBC)、红细胞比容(HCT)、红细胞平均体积(MCV)、血小板(PLT)、白细胞(WBC)和血红蛋白(HGB)。

1.4.3 骨髓DNA含量检测 用10 mL注射器吸取5 mmol·L⁻¹ CaCl₂溶液10 mL,将左股骨骨髓全部冲入离心管中;4℃冰箱静置30 min后,600×g离心10 min,弃上清;沉淀物中加入0.2 mL·L⁻¹ HClO₄溶液8 mL,充分混合,90℃加热15 min;冷却后600×g离心10 min,取上清;将上清稀释3倍后,在260 nm处测定吸光度值。

1.4.4 骨髓嗜多染红细胞微核率(fMNPC)检测

用10 mL小牛血清将右股骨骨髓冲入离心管中;吸取1 mL细胞悬液,与5 mL固定液混合固定5 min;300×g离心5 min,弃上清;沉淀加入(0.06 mol·L⁻¹ Sorensen缓冲液-A液-B液=4:8:32,pH 7.2)混合液1 mL,于冰上暗处染色30 min。另制空白管,加入5 mL固定液和1 mL细胞悬液,不染色;300×g离心5 min,弃上清,各测定管加入0.06 mol·L⁻¹ Sorensen缓冲液(pH 6.8)1 mL重悬细胞,空白管加1×PBS 1 mL重悬细胞。采用流式细胞术检测嗜多染红细胞微核率。

1.4.5 精子活力检测 采用MTT法测定精子活力,取刚收集的附睾精子悬液50 μL与终质量浓度为5 mg·mL⁻¹的25 μL MTT测定液混合均匀,置于96孔板,在37℃恒温箱孵育2 h。孵育结束后,经300×g、常温离心10 min,弃上清,96孔板每孔加100 μL DM-SO,置于1 000 r·min⁻¹、常温震荡10 min,立即用酶标仪在490 nm波长测量各孔的光密度(OD值)。

1.4.6 性激素水平检测 大鼠麻醉后,腹腔动脉取全血,静置4 h后,以3 000 r·min⁻¹,离心10 min,取上清液,并置于-80℃用于血清样品中睾酮(testosterone, T)、促卵泡激素(follicle stimulating hormone, FSH)、促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、雌二醇(estradiol, E2)水平的检测,采用ELISA方法,严格按试剂盒说明书要求进行检测,试剂盒均购买于Cayman公司(USA)。

1.5 统计学处理

采用SPSS17.0软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析,进一步两两比较采用LSD-*t*检验。*P* < 0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 西咪替丁对低剂量辐照后大鼠体重的影响

照射期间连续12d称量大鼠体重,结果发现各

组小鼠体重均在正常值范围内波动上升,无显著差异。结果见图1。

2.2 西咪替丁对0.3 Gy 累积照射后大鼠外周血细胞的影响

累积照射吸收剂量为0.3 Gy 时,与正常对照组比较,大鼠 WBC 和 PLT 显著降低;相比模型对照组,西咪替丁中、高剂量组中 WBC 显著升高,西咪替丁各剂量组 PLT 仅有上升趋势,无统计学意义,见表1。

2.3 西咪替丁对0.3 Gy 累积照射后大鼠骨髓 DNA 含量的影响

与正常对照组比较,0.3 Gy 照射后,大鼠骨髓 DNA 含量显著下降,与模型对照组比较,西咪替丁低剂量组骨髓 DNA 含量呈上升趋势,但无显著差异,中、高剂量组的骨髓 DNA 含量显著升高,显示了较好的剂量依赖关系。结果见图2。

2.4 西咪替丁对0.3 Gy 累积照射后大鼠骨髓嗜多染红细胞微核率的影响

采用流式细胞术检测大鼠骨髓嗜多染红细胞微核率,结果表明,0.3 Gy 累积照射后 24 h,大鼠骨髓嗜多染红细胞微核率显著升高;与模型对照组比较,西咪替丁各剂量组大鼠骨髓嗜多染红细胞微核率有不同程度的降低,其中,西咪替丁低、中剂量组的微核率明显下降,见图3。

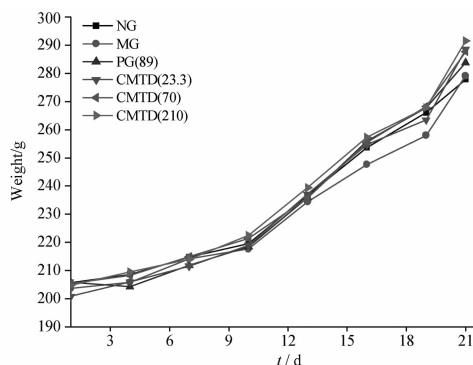


图1 大鼠体重变化情况

Fig. 1 The range of rats' weight

表1 西咪替丁对0.3 Gy 累积照射大鼠外周血细胞的影响. $n=10, \bar{x} \pm s$

Tab. 1 The effect of cimetidine on peripheral blood cell in 0.3 Gy cumulatively irradiated rats. $n=10, \bar{x} \pm s$

| Group | RBC/T · L ⁻¹ | HCT/% | MCV/fL | PLT/g · L ⁻¹ | WBC/g · L ⁻¹ | HGB/g · L ⁻¹ |
|-------------|----------------------------|---------------|----------------------------|---------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| CG | 8.37 ± 0.910 | 47.95 ± 3.624 | 60.5 ± 1.080 | 946 ± 120.6 | 16.3 ± 1.427 | 128 ± 6.136 |
| MG | 7.98 ± 0.563 | 46.96 ± 2.291 | 59.8 ± 1.751 | 763 ± 142.8 ²⁾ | 9.3 ± 0.836 ¹⁾ | 128 ± 6.363 |
| PG (89) | 8.07 ± 0.682 | 47.04 ± 3.845 | 60.3 ± 1.418 | 900 ± 132.4 | 11.6 ± 1.084 ¹⁾³⁾ | 129 ± 12.111 |
| CMTD (23.3) | 7.54 ± 0.318 ²⁾ | 45.02 ± 2.001 | 61.6 ± 2.716 | 887 ± 143.3 | 10.5 ± 1.550 ¹⁾ | 130 ± 10.822 |
| CMTD (70) | 8.04 ± 0.501 | 48.81 ± 3.037 | 60.8 ± 1.229 | 873 ± 66.7 | 10.6 ± 0.723 ¹⁾⁴⁾ | 135 ± 7.599 ²⁾⁴⁾ |
| CMTD (210) | 7.90 ± 0.874 | 46.42 ± 4.544 | 59.2 ± 1.394 ¹⁾ | 772 ± 118.5 ²⁾ | 10.8 ± 1.133 ¹⁾⁴⁾ | 130 ± 12.693 |

注:与正常对照组比较,¹⁾ $P < 0.01$,²⁾ $P < 0.05$;与模型对照组比较,³⁾ $P < 0.01$,⁴⁾ $P < 0.05$

Note:¹⁾ $P < 0.01$,²⁾ $P < 0.05$, vs CG; ³⁾ $P < 0.01$,⁴⁾ $P < 0.05$, vs MG

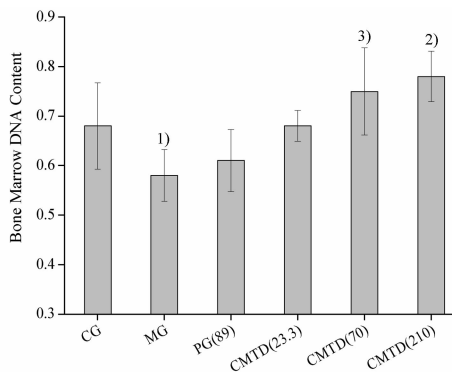


图2 西咪替丁对0.3 Gy 累积照射大鼠骨髓 DNA 含量的影响. $n=10, \bar{x} \pm s$

与正常对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与模型对照组比较,²⁾ $P < 0.01$,³⁾ $P < 0.05$

Fig. 2 The effect of cimetidine on bone marrow DNA content in 0.3 Gy cumulatively irradiated rats. $n=10, \bar{x} \pm s$

¹⁾ $P < 0.05$, vs CG; ²⁾ $P < 0.01$,³⁾ $P < 0.05$, vs MG

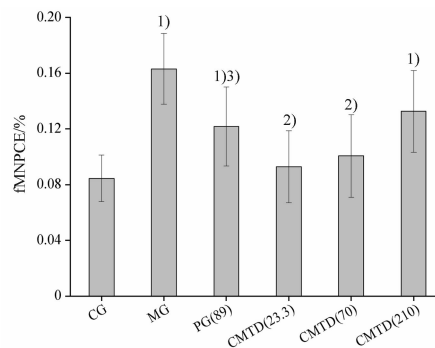


图3 西咪替丁对0.3 Gy 累积照射大鼠骨髓红细胞微核率的影响. $n=10, \bar{x} \pm s$

与正常对照组比较,¹⁾ $P < 0.01$;与模型对照组比较,²⁾ $P < 0.01$,³⁾ $P < 0.05$

Fig. 3 The effect of cimetidine on the frequencies of micronucleated polychromatic erythrocytes (fMNPC%) in 0.3 Gy cumulatively irradiated rats. $n=10, \bar{x} \pm s$

¹⁾ $P < 0.01$, vs CG; ²⁾ $P < 0.01$,³⁾ $P < 0.05$, vs MG

2.5 西咪替丁对0.3 Gy 累积照射后大鼠精子活力的影响

在累积吸收剂量为0.3 Gy 时,大鼠精子活力受到显著影响,西咪替丁各剂量组的精子活力有升高,但尚未显示统计学差异,见图4。

2.6 西咪替丁对0.3 Gy 累积照射后大鼠性激素水平的影响

0.3 Gy 累积照射后,大鼠血清中的 FSH 和 LH 均显著下降,E2 含量显著升高。与模型组相比,西咪替丁高剂量组中的 LH 和 FSH 均显著升高,西咪替丁中剂量组中 LH 含量显著降低;西咪替丁个剂量组中 E2 均显著降低,见表2。

3 讨论

随着辐射防护意识的提高,累积低剂量电离辐射暴露的健康危害和防护措施越来越受到人们的关注。张其波^[17] 在研究长期低剂量职业照射对

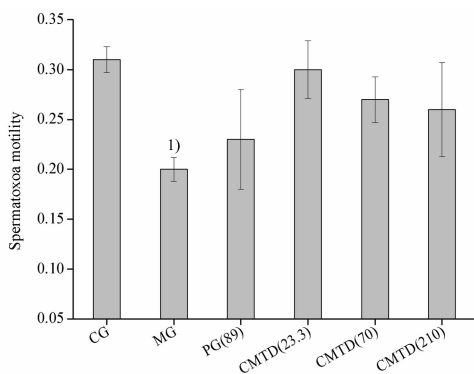


图4 西咪替丁对0.3 Gy 累积照射大鼠精子活力的影响. $n = 10, \bar{x} \pm s$

与正常对照组比较,¹⁾ $P < 0.01$

Fig. 4 The effect of CMTD on the spermatozoa motility in 0.3 Gy cumulatively irradiated rats. $n = 10, \bar{x} \pm s$

¹⁾ $P < 0.01$, vs CG

表2 CMTD 对0.3 Gy 累积照射大鼠性激素的影响. $n = 10, \bar{x} \pm s$

Tab. 2 The effect of CMTD on the rat hormone in 0.3 Gy cumulatively irradiated rats. $n = 10, \bar{x} \pm s$

| Group | $\rho_{E2}/pg \cdot mL^{-1}$ | $\rho_{LH}/ng \cdot mL^{-1}$ | $\rho_{FSH}/ng \cdot mL^{-1}$ |
|-------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| CG | 1 193 ± 67.71 | 1.99 ± 0.507 | 1.64 ± 0.202 |
| MG | 1 308 ± 65.17 ¹⁾ | 1.50 ± 0.192 ²⁾ | 1.33 ± 0.155 ¹⁾ |
| PG (89) | 1 290 ± 125.56 ²⁾ | 1.98 ± 0.403 ³⁾ | 1.35 ± 0.065 ¹⁾ |
| CMTD (23.3) | 1 199 ± 89.23 ⁴⁾ | 1.67 ± 0.458 | 1.54 ± 0.498 |
| CMTD (70) | 1 194 ± 62.12 ³⁾ | 2.40 ± 0.781 ³⁾ | 1.71 ± 0.190 |
| CMTD (210) | 1 076 ± 80.53 ¹⁾⁴⁾ | 1.97 ± 0.311 ³⁾ | 1.67 ± 0.268 ⁴⁾ |

注:与正常对照组比较,¹⁾ $P < 0.01$,²⁾ $P < 0.05$;与模型对照组比较,³⁾ $P < 0.01$,⁴⁾ $P < 0.05$

Note:¹⁾ $P < 0.01$,²⁾ $P < 0.05$, vs CG; ³⁾ $P < 0.01$,⁴⁾ $P < 0.05$, vs MG

放射工作者健康影响时发现,放射工作人员的血液红细胞、白细胞、血红蛋白、血小板异常率均较高,且外周血象与暴露时间及累积剂量有关。除了造血系统,电离辐射对生殖系统的损伤效应也备受关注,电离辐射是目前公认的导致男性性功能障碍最常见原因之一。睾丸是辐射极其敏感的器官,低剂量电离辐射即可引起生殖细胞的损伤效应^[18-19]。罗琼等^[20] 研究证实,一次性⁶⁰Co γ 射线局部照射大鼠睾丸组织,导致大鼠血清 T、LH、FSH 明显下降,E2 明显升高。下丘脑-垂体-性腺轴系统对睾丸的生精以及生精过程中所需雄激素的产生具有重要调节作用,而血清性激素水平检测能反映下丘脑-垂体-性腺轴的功能。

由于低剂量电离辐射效应复杂,累积低剂量电离辐射损伤模型不成熟,导致低剂量电离辐射损伤效应的实验室研究开展相对较少,尤其是低剂量辐射损伤防护药物的研究,目前几乎是空白。我们实验室长期从事低剂量电离辐射生物效应及防护措施研究,具有较好的实验室研究条件和基础。蒋定文等^[1] 研究发现,低剂量率中子累积照射可使大鼠外周血 WBC 明显下降,在累积剂量为0.3 和0.4 Gy 时白细胞数明显低于对照,在累积剂量0.5 Gy 停止照射后35 d,照射组的 WBC 非常显著低于对照组。马丽等^[21] 研究发现,低剂量率裂变中子累积剂量在0.3 Gy 时可明显降低照射组大鼠的睾丸、附睾脏器指数及血清睾酮含量,而畸形精子率明显增加。本次实验在前期实验基础上,通过建立低剂量率⁶⁰Co γ 射线累积照射损伤动物模型,观察和评价 CMTD 对低剂量率 γ 射线累积照射损伤的保护作用。实验结果显示,在累积吸收剂量为0.3 Gy 时,模型对照组中外周血白细胞和血小板显著降低,骨髓 DNA 含量显著下降,骨髓嗜多染红细胞微核率明显增加,说明当累积吸收剂量为0.3 Gy 时,低剂量率⁶⁰Co γ 射线即可造成大鼠骨髓细胞 DNA 损伤继而导致外周血白细胞、血小板数量显著下降。0.3 Gy 时,大鼠精子活力显著下降,血清中促卵泡激素和促黄体生成素均显著下降,雌二醇含量显著升高。说明当累积吸收剂量为0.3 Gy 时,大鼠生殖系统也出现了一定程度的损伤。

体内外实验表明,西咪替丁无论是对大剂量照射,还是对低剂量照射,均有较好的保护作用。体内研究主要采用一次性照射前单次腹腔注射西咪替丁,观察指标主要集中在受照动物生存率和微核发生率^[10-11,15]。本实验为了探讨西咪替丁是否具有低剂量电离辐射损伤防治药物的应用前景,改变了给药途径和给药时间,采用灌胃给药和每天照射前给

药的方式,观察了西咪替丁对连续照射 12 d,累积吸收剂量为 0.3 Gy 的大鼠造血系统和生殖系统的辐射保护作用。实验结果表明,西咪替丁可降低受照大鼠骨髓嗜多染红细胞微核率,提高骨髓 DNA 含量、外周血白细胞数和精子活力,有效调节促卵泡激素、促黄体生成素和雌二醇等性激素水平。

综上所述,西咪替丁对低剂量率⁶⁰Co γ射线累积照射大鼠造血和生殖系统具有较好的保护作用,可作为潜在的低剂量辐射防护药物。电离辐射会使机体内产生氧化活性很强的自由基。如果体内过量自由基不能及时被清除,可诱导细胞产生一系列氧化应激连锁反应,引起 DNA 损伤、染色体畸变,蛋白质和酶被破坏,机体合成代谢受阻,转录因子和信号分子被氧化修饰,最终导致细胞解体乃至机体病变和死亡。关于西咪替丁清除自由基的研究早有报导,Ching^[22]在研究 H2 受体拮抗剂时,发现西咪替丁和其他受体拮抗均有较好的清除自由基的效果。西咪替丁是强有力的羟自由基清除剂^[23],也是很好的金属螯合剂,与铜离子反应生成 Cu(II)/西咪替丁复合物^[24-25]。Kirkova^[26]在研究西咪替丁及其金属复合物时,发现其清除超氧阴离子的效果较好,且清除效果与西咪替丁的剂量呈依赖关系。而我们的实验发现,西咪替丁可提高受照后体内抗氧化酶活性,故猜测西咪替丁发挥辐射保护作用,与其抗氧化能力有关,因此,也是我们下一步研究机制的作用靶点。

REFERENCES

[1] JIANG D W, LEI C X, SHEN X R, *et al.* Effects of long-term, low dose rate fission neutron irradiation on the peripheral hematological cells in rats[J]. *Chin J Radiol Health*(中国辐射卫生), 2008, 17(1):1-3.

[2] JIANG D W, LEI C X, JIA F X, *et al.* Effects of long-term, low dose rate neutron irradiation on the peripheral white blood cells in rats [J]. *J Navy Med*(海军医学杂志), 2007, 28(1):10-11.

[3] ZHOU M J, ZHENG L, DING Z H. Hematopoietic system responses of ionization radiation exposure[J]. *Foreign Med Sci · Sec Radiat Med Nucl Med*(国外医学·放射医学核医学分册), 2004, 28(3):139-142.

[4] ZHOU Q H, YU H J, FU F Y, *et al.* Assessment of hematopoiesis and cytogenetics changes in interventional radiologist[J]. *J Zhejiang Univ (Med Sci)*(浙江大学学报:医学版), 2016, 45(6):626-630.

[5] WANG M J, YANG F, CHEN C, *et al.* Analysis of the effect of low-dose radiation on the hematopoietic system of radiation workers[J]. *Mod Prev Med*(现代预防医学), 2014, 41(12):2137-2157.

[6] LI K. Study on immune function and DNA damage level in long-term low-dose ionizing radiation[D]. Beijing:Chinese Center for Disease Control and Prevention, 2015.

[7] MA H J, LIU J H, ZHANG S X, *et al.* Analysis of physical examination results of officers and soldiers of a long-term low-dose ionizing radiation operation[J]. *People's Mil Surg*(人民军医),

2018, 61(2):111-122.

[8] QIU Y S, ZHOU R. Effects of long-term exposure to low-dose microwave radiation on male fertility[J]. *China Health Ind*(中国卫生产业), 2012, 9(27):151.

[9] ZHAN H, LIU C K, ZHOU J H. Effects of long-term low-dose γ-ray irradiation and irradiation plus electric shock on sex hormone, liver function and lipid peroxide in presenile rats[J]. *Chin J Appl Physiol*(中国应用生理学杂志), 1990, 6(4):55-59.

[10] MOZDARANI H, GHARBALI A. Radioprotective effects of cimetidine in mouse bone marrow cells exposed to γ rays as assayed by the micronucleus test[J]. *Int J Radiat Biol*, 1993, 64(2):189-194.

[11] MOZDARANI H, SALIMI M, FROUGHIZADEH M. Effect of cimetidine and famotidine on survival of lethally gamma irradiated mice[J]. *Iran J Radiat Res*, 2008, 5(4):187-194.

[12] KOJIMA Y, KONDO T, ZHAO Q L, *et al.* Protective effects of cimetidine on radiation-induced micronuclei and apoptosis in human peripheral blood lymphocytes[J]. *Free Radical Res*, 2002, 36(3):255-263.

[13] MOZDARANI H, VESSAL N J. Cimetidine can modify the effects of whole body γ irradiation on lymphohematopoietic system[J]. *Med J IR Iran*, 1993, 7(2):95-99.

[14] MOZDARANI H. Can cimetidine be used as a radioprotector[J]. *J Iran Univ Med Sci*, 1996, 3(1):106-117.

[15] MOZDARANI H, KHOSHBIN-KHOSHNAZAR A R. *In vivo* protection by cimetidine against fast neutron-induced micronuclei in mouse bone marrow cells[J]. *Cancer Lett*, 1998, 124(1):65-71.

[16] HU W P, YU Z A. Famotidine-sine and cimetidine in treatment of stress ulcer hemorrhage: a randomized controlled clinical trial [J]. *Chin Pharm J*(中国药理学杂志), 2003, 38(1):22-23.

[17] ZHANG Q B, JIAO Y F, LIU J W, *et al.* Health effects of long-term exposure to low-dose occupational radiation among radiology workers [J]. *Chin J Public Health*(中国公共卫生), 2015, 31(3):362-364.

[18] HAMER G, GADEMAN I S, KAL H B, *et al.* Role for c-Abl and p73 in the radiation response of male germ cells[J]. *Oncogene*, 2001, 20(32):4298-4304.

[19] LIU G, GONG P, ZHAO H, *et al.* Effect of low-level radiation on the death of male germ cells[J]. *Radiat Res*, 2006, 165(4):379-389.

[20] LUO Q, REN S C, YANG M L, *et al.* Effect of laminarina japonica polysacchocrides on sexual function of male rats after irradiation of testis[J]. *Acta Nutrim Sin*(营养学报), 2009, 31(3):259-262.

[21] MA L, LEI C X, SHEN X R, *et al.* Effects of long-term, low dose rate fission neutron irradiation on the reproductive system of male rat [J]. *Chin J Radiol Health*(中国辐射卫生), 2008, 17(2):157-159.

[22] CHING T L, HAENEN G, BAST A. Cimetidine and other H2 receptor antagonists as powerful hydroxyl radical scavengers[J]. *Chem Biol Interact*, 1993, 86(2):119-127.

[23] UCHIDA K, KAWAKISHI S. Cimetidine anti-ulcer drug as a powerful hydroxyl radical scavenger[J]. *Agric Biol Chem*, 1990, 54(9):2485-2487.

[24] KIMURA E, KOIKE T, SHIMIZU Y, *et al.* Complexes of the histamine H2-antagonist cimetidine with divalent and monovalent cooper ions[J]. *Inorg Chem*, 1986, 25(13):2242-2246.

[25] GREENAWAY F T, BROWN L M, DABROWIAK J C, *et al.* Copper(II) complexes of the antiulcer drug cimetidine[J]. *J Am Chem Soc*, 1980, 102(26):7782-7784.

[26] KIRKOVA M, ATANASSOVA M, RUSSANOV E. Effects of cimetidine and its metal complexes on nitroblue tetrazolium and ferri-cytochrome C reduction by superoxide radicals[J]. *Gen Pharmacol*, 1998, 33(3):271-276.

(收稿日期:2018-09-16)