四川大学学报（医学版） 2026，57（2）：499－509
J Sichuan Univ（Med Sci） doi: 10.12182/20260360401

在线全文

·论　著·

ROMO1通过调控线粒体功能与细胞增殖促进放射性皮肤损伤修复*

杨婷仪[1]，涂文玲[2]，唐孝友[3]，杜梦洁[1]，马合丽亚·阿地力[1]，于祖祥[1]，瞿　帅[1]，白　皓[1]，张舒羽[1,2,3△]

1. 四川大学华西基础医学与法医学院 放射医学研究室（成都 610041）；2. 成都医学院第二附属医院 核工业四一六医院（成都 610051）；3. 西藏大学医学院（拉萨 850000）

【摘要】 **目的** 放射性皮肤损伤（radiation-induced skin injury, RISI）是肿瘤放疗及核事故等常见并发症。通过线粒体蛋白组阐明辐射诱导角质细胞线粒体参与皮肤细胞受到电离辐射作用后早期应激的机制，并揭示活性氧调节分子1（reactive oxygen species modulator1, ROMO1）在RISI中的潜在作用。**方法** 本研究采用HaCaT细胞，评估不同剂量与时间点下细胞状态、线粒体功能及氧化应激水平变化。通过线粒体蛋白质组学筛选20 Gy照射24 h后的差异表达蛋白，发现ROMO1是其中下调倍数最大的蛋白之一。在此基础上，构建了*ROMO1*过表达HaCaT细胞及皮肤条件性*Romo1*基因敲除（*Romo1*-sKO）小鼠。采用Western blot与免疫荧光分析ROMO1表达与定位；流式细胞术检测过表达*ROMO1*对ROS、mtROS及线粒体膜电位的影响；CCK-8、LDH与克隆形成实验评估细胞活力与增殖；动物实验分析*Romo1*-sKO对RISI进程与修复的影响。**结果** 与对照组相比，20 Gy照射24 h后，HaCaT细胞增殖受到明显抑制（$P<0.05$），线粒体功能显著紊乱（$P<0.000\,1$）。线粒体蛋白质组学分析共鉴定出43个差异表达蛋白（26个上调，17个下调），富集分析表明这些蛋白主要参与氧化磷酸化、线粒体组装及应激响应等生物学过程。其中，活性氧调节因子ROMO1的表达在照射后出现具有统计学意义的下调（$P<0.01$，FDR=0.03），提示其可能是辐射早期响应中的一个关键蛋白。功能实验表明，ROMO1过表达虽能提高mtROS水平并升高线粒体膜电位（$P<0.000\,1$），却导致细胞活力下降并促进增殖性死亡（$P<0.05$）。动物实验进一步证实，*Romo1*-sKO小鼠呈现出创面愈合更快、皮肤损伤评分更低的改善趋势，并且组织再生能力增强。**结论** 线粒体蛋白ROMO1作为辐射早期角质形成细胞应激应答的关键调控因子，通过影响线粒体功能抑制细胞增殖，从而延缓RISI的修复进程。靶向抑制ROMO1有望成为促进RISI愈合及防治其慢性迁延的新策略。

【关键词】 ROMO1　放射性皮肤损伤　线粒体应激反应　角质形成细胞增殖

ROMO1 Promotes the Repair of Radiation-induced Skin Injury by Regulating Mitochondrial Function and Keratinocyte Proliferation

YANG Tingyi[1], *TU Wenling*[2], *TANG Xiaoyou*[3], *DU Mengjie*[1], *Maheliya Adili*[1], *YU Zuxiang*[1], *QU Shuai*[1], *BAI Hao*[1], *ZHANG Shuyu*[1,2,3△]. 1. *Laboratory of Radiation Medicine, West China School of Basic Medical Sciences & Forensic Medicine, Sichuan University, Chengdu 610041, China*; 2. *The Second Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, China National Nuclear Corporation 416 Hospital, Chengdu 610051, China*; 3. *Medical College of Xizang University, Lhasa 850000, China*

△ Corresponding author, E-mail: zhang.shuyu@hotmail.com

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. U25A20151/No. 82404200/No. 82473568), Sichuan Science and Technology Program (No. 25QNJJ4600/No. 2026YFHZ0164), and Tianfu Jincheng Laboratory Technology Transfer Program (No. 2025ZH006).

[**Abstract**] **Objective** To investigate the molecular mechanisms of early mitochondrial stress in keratinocytes induced by ionizing radiation (IR), focusing on the key role of ROMO1 in radiation-induced skin injury (RISI). **Methods** HaCaT keratinocytes were used to assess cellular status, mitochondrial dysfunction and oxidative stress at various time points after different irradiation doses. Mitochondrial proteomics at 24 hours post-20 Gy irradiation

* 国家自然科学基金（No. U25A20151、No. 82404200、No. 82473568），四川省科技项目（No. 25QNJJ4600、No. 2026YFHZ0164）和天府锦城实验室（前沿医学中心）成果转化项目（No. 2025ZH006）资助

△ 通信作者，E-mail: zhang.shuyu@hotmail.com

出版日期：2026-03-20

identified ROMO1 as the protein with the greatest reduction in expression. *ROMO1*-overexpressing HaCaT cells and skin-specific *Romo1* knockout (*Romo1*-sKO) mice were established to investigate its functional mechanisms. ROMO1 expression and localization were analyzed by Western blot and immunofluorescence; flow cytometry measured ROS, mtROS, and mitochondrial membrane potential in *ROMO1*-overexpressing cells, while CCK-8, LDH release, and colony formation assays evaluated viability and proliferation. The role of *Romo1* in the progression and repair of radiation-induced skin injury was further examined in *Romo1*-sKO mice. **Results** At 24 hours post-20 Gy irradiation, HaCaT cells exhibited inhibited proliferation ($P < 0.05$) and mitochondrial dysfunction ($P < 0.000\,1$). Mitochondrial proteomics identified 43 differentially expressed proteins (26 upregulated, 17 downregulated), with enrichment analysis indicating their involvement in oxidative phosphorylation, mitochondrial assembly and stress response. Among these, reactive oxygen species modulator 1 (ROMO1) was identified as the most significantly downregulated key protein in the early radiation response ($P < 0.01$, FDR = 0.03). *In vitro*, ROMO1 overexpression increased mtROS levels and mitochondrial membrane potential ($P < 0.000\,1$) but suppressed cell viability and promoted reproductive death ($P < 0.05$) after radiation. *In vivo*, *Romo1*-sKO mice showed accelerated wound healing, with a reduction in skin injury score by approximately 1 point, along with enhanced tissue regeneration at 25 days post-irradiation compared to control mice. **Conclusion** The mitochondrial protein ROMO1 is a key regulator of the early keratinocyte stress response to radiation. It impedes the repair of radiation-induced skin injury by suppressing cell proliferation via modulation of mitochondrial function. Targeted inhibition of ROMO1 may represent a novel therapeutic strategy to promote healing and prevent chronic progression of radiation-induced skin injury.

[Key words] ROMO1 Radiation-induced skin injury Mitochondrial stress response Keratinocyte proliferation

随着核技术在国防、工业、农业和医疗等领域的广泛应用,放射性皮肤损伤(radiation-induced skin injury, RISI)已成为核事故与放疗中的常见并发症。肿瘤患者接受放疗期间,RISI发生率可达90%以上。其主要机制为外照射直接作用于皮肤组织,损伤持续分裂的细胞(如基底层角质形成细胞与毛囊干细胞)[1-2]。RISI具有一定潜伏期,临床症状常延迟出现,表现为红斑、水肿、色素改变、干湿性脱屑、溃疡乃至坏死[1]。尽管已有若干药物及物理疗法可用于防治,临床管理仍缺乏标准化方案,治疗效果有限[3-4]。RISI的发生涉及辐射诱导的DNA损伤、转录异常及活性氧(reactive oxygen species, ROS)大量生成,进而激活多条信号通路,引起炎症因子释放及细胞损伤。辐射同时会损害血管结构与局部微循环,持续的炎症与修复失调最终可导致成纤维细胞过度活化及胶原沉积[5]。

急性RISI与表皮及真皮中细胞组成变化和炎症反应密切相关[6-7]。我们前期的单细胞RNA测序(scRNA-seq)分析发现,辐射可致人与大鼠皮肤中角质形成细胞减少,而成纤维细胞与内皮细胞比例上升[8]。跨物种(小鼠、恒河猴及临床标本)研究进一步显示,皮肤结构细胞(尤其是角质基底细胞及永生化HaCaT细胞)中炎症相关转录因子IRF1表达显著升高,通过感知线粒体DNA释放,促进Caspase1依赖性炎症反应,参与基因毒性应激应答[8]。此外,线粒体作为辐射后ROS生成的主要场所,在辐射后出现结构空泡化、嵴断裂及膜通透性改变,并伴有呼吸链功能抑制、ATP合成减少与电子泄漏增加,最终导致ROS持续累积。过量ROS不仅消耗细胞内抗氧化物质,还可能诱导线粒体膜通透性转变,促使细胞色素C释放并启动细胞凋亡[9-10]。

本研究以永生化人皮肤角质细胞HaCaT为模型,系统评价了不同剂量X射线照射后多个时间点的线粒体功能与细胞状态变化。进一步通过线粒体蛋白组学分析发现,在辐射早期应激过程中,活性氧调节分子1(reactive oxygen species modulator1, ROMO1)表达显著下调。ROMO1是一种核编码的线粒体内膜蛋白,既往研究提示其不仅参与ROS调控,也可能作为非选择性离子通道发挥功能[11-13]。本研究通过蛋白质印迹与免疫荧光验证了ROMO1在辐射后的表达变化与亚细胞定位,并利用ROMO1过表达细胞模型及皮肤条件性基因敲除小鼠,深入探讨了ROMO1在调节线粒体功能与影响RISI进程中的作用。该研究为阐明RISI的分子机制提供了新线索,也为临床防治策略提供了潜在靶点。

1 材料与方法

1.1 主要设备与试剂

XCELL320 高能X射线辐照仪(美国KUBTEC公司),条件性基因敲除小鼠(广州赛业生物科技有限公司),他莫昔芬(美国Sigma-Aldrich公司),人永生化角质形成细

胞HaCaT(德国癌症研究中心), Adeasy-h-ROMO1-3xflag-Null病毒(上海汉恒生物科技有限公司), DMEM细胞培养基、胎牛血清(美国Gibco公司)、0.25%胰蛋白酶(上海逍鹏生物科技有限公司), EdU细胞增殖检测试剂盒、细胞核和细胞质提取试剂、活性氧检测试剂盒、CCK-8试剂盒、乳酸脱氢酶细胞毒性检测试剂盒、结晶紫染色液(上海碧云天生物科技有限公司), MitoSOX™ 线粒体超氧化物指示剂、MitoTracker™ Red CMXRos 染料(美国Thermo Fisher公司), 线粒体膜电位检测试剂盒(美国MCE公司), ROMO1抗体(美国OriGene公司), Flag抗体、组蛋白H3抗体(美国CST公司), GAPDH抗体、Beta Tubulin抗体、Vinculin抗体(武汉三鹰生物技术有限公司), 二抗(武汉亚科因生物技术有限公司), 引物(上海生工生物工程有限公司), 反转录荧光定量试剂盒(北京天根生化科技有限公司), VECTASHIELD® with DAPI 防荧光淬灭封片剂(美国VectorLabs公司)。

1.2　细胞培养与照射

HaCaT细胞采用DMEM高糖培养基(含10%胎牛血清、100 U/mL青霉素和100 μg/mL链霉素)进行培养, 培养条件为37 ℃、体积分数为5%CO_2。X射线辐照仪(XCELL, 320 keV)对细胞进行X射线照射, 源靶距为50 cm, 吸收剂量率为1.50 Gy/min[14]。细胞照射方案: 单次照射(20 Gy)及分割照射(10 Gy×2次、5 Gy×4次、2 Gy×10次)。

1.3　线粒体蛋白质谱分析

为分析照射对线粒体蛋白质表达的影响, 于20 Gy照后24 h提取HaCaT细胞线粒体进行蛋白质谱检测[15-16]。使用线粒体分离试剂盒提取线粒体蛋白, BCA法进行定量。取适量蛋白酶解后, 利用液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)技术进行分析。原始数据使用MaxQuant (v1.6.17.0) 软件进行数据库检索与定量。差异表达蛋白的筛选: 为控制高通量数据中的多重假设检验问题, 采用错误发现率(false discovery rate, FDR) 进行校正。差异表达蛋白的判定标准为: |Fold Change|>1.2 且 FDR校正后的P值(q值)< 0.05。

1.4　Western blot检测

20 Gy照后24 h收集HaCaT细胞, 分别采用通用型裂解液提取全蛋白样品、核蛋白与胞质蛋白提取试剂盒提取核质蛋白。测定蛋白浓度后, 进行SDS-PAGE电泳, 转膜后使用快速封闭液封闭, 分别加入抗ROMO1/Flag(1∶1000)、GAPDH/Tubulin/Vinculin(胞质内参, 1∶5000)和组蛋白H3(核内参, 1∶1000)一抗4 ℃孵育过夜。TBST洗涤后加入相应二抗, 室温孵育2 h, 最后用ECL化学发光试剂显影。使用ImageJ软件(Version 1.53)进行灰度值检测, 以目的蛋白条带与内参蛋白条带的比值为目的蛋白ROMO1的相对表达水平。

1.5　免疫荧光染色

将HaCaT细胞接种于共聚焦培养皿中, 于20 Gy照射后24 h进行染色。首先利用MitoTracker(1∶1000)对活细胞进行线粒体染色。随后, 细胞经体积分数为4%多聚甲醛固定、0.2% Triton X-100透化、5%BSA封闭, 接着加入抗ROMO1一抗4 ℃过夜。PBS清洗后, 加入相应的荧光标记二抗, 室温避光孵育2 h。最后, 使用含DAPI的抗荧光淬灭封片剂封片, 在激光共聚焦显微镜下观察并采集图像。

1.6　过表达细胞模型构建与MOI筛选

采用pAdTrack-CMV-3flag载体构建Flag标签标记的ROMO1过表达腺病毒(Adeasy-h-ROMO1-3xflag-Null)。HaCaT细胞分别以不同感染复数(MOI=0、1、2.5、5、10、20)感染腺病毒, 培养48 h后使用CCK-8法检测细胞活力。Western blot验证Flag及ROMO1蛋白表达水平。

1.7　细胞内ROS及线粒体超氧化物水平检测

为检测细胞内总ROS及线粒体超氧化物水平, 对HaCaT细胞分别进行20 Gy单次照射与10 Gy×2次分割照射, 并于照射后不同时间点使用DCFH-DA(总ROS探针)和MitoSOX Red(线粒体超氧化物探针)避光孵育30 min, 随后通过流式细胞仪检测荧光强度。

另将HaCaT细胞分为对照组、空载对照组(OE-NC)及ROMO1过表达组(OE-*ROMO1*, MOI=2.5/10/20), 于20 Gy照射后24 h, 同上述方法使用DCFH-DA与MitoSOX Red探针避光孵育并检测荧光强度。

1.8　线粒体膜电位检测

采用JC-1荧光探针法检测线粒体膜电位。HaCaT细胞经20 Gy单次照射后, 于不同时间点收集细胞, JC-1染色后通过流式细胞仪检测红/绿荧光强度比值, 以评估膜电位变化。

另将HaCaT细胞分为对照组、OE-NC组及OE-*ROMO1*组(MOI=2.5/20), 于20 Gy照射后48 h, 采用相同JC-1法检测线粒体膜电位, 定量分析红/绿荧光比例。

1.9　细胞增殖与毒性检测

将HaCaT细胞分为对照组、OE-NC组及OE-*ROMO1*组, 于20 Gy照射后72 h分别进行以下检测: 采用CCK-8法检测细胞增殖能力; 使用LDH检测试剂盒测定培养基中乳酸脱氢酶(LDH)释放量, 以评估细胞毒性。

1.10　克隆形成实验

HaCaT细胞分为OE-NC及OE-*ROMO1*组, 分别接受0、2、4 Gy照射, 随后培养10 ~ 14 d。待可见克隆形成后, 以甲醇固定细胞, 0.1%结晶紫染色, 计数≥50个细胞的克

隆数。

1.11 皮肤组织条件性ROMO1敲除小鼠模型构建

利用CRISPR-AI技术于C57BL/6小鼠2号染色体*Romo1*基因外显子3(覆盖编码区44.73%)两侧引入loxP位点,获得*Romo1*$^{flox/flox}$纯合子小鼠。将其与K14-CreERT工具鼠(表达他莫昔芬诱导型上皮特异性Cre重组酶)交配,获得基因型为*Romo1*$^{flox/flox}$; K14-CreERT的皮肤特异性敲除小鼠(*Romo1*-sKO)。通过鼠尾基因组DNA提取,使用引物F1R1(扩增loxP位点,纯合子: 317 bp; 杂合子: 317 bp, 255 bp; 野生型: 255 bp)和Cre引物(Cre产物770 bp)进行PCR及电泳鉴定基因型。

1.12 组织*Romo1* mRNA表达检测

Romo1-sKO及对照小鼠连续7 d腹腔注射他莫昔芬(溶解于玉米油, 20 mg/mL, 按100 mg/kg剂量给药),以诱导上皮特异性Cre重组酶介导的基因敲除。为评估*Romo1*基因敲除效率及组织特异性,分别取*Romo1*-sKO小鼠及对照小鼠的皮肤、鼠尾、耳组织和肌肉组织,提取总RNA并反转录为cDNA。采用RT-PCR方法检测*Romo1* mRNA在各组织中的表达水平。所用引物序列如下: 正向: 5'-TTCGACCGCGTGAAGATGA-3'; 反向: 5'-TTTCCCAATGCCGCCCATTA-3'。

1.13 RISI动物模型构建与皮损评分

为构建RISI模型,对已诱导基因敲除的*Romo1*-sKO及对照小鼠进行和剃毛处理腿部照射。动物照射方案[17]: 5 Gy/d的剂量对单侧腿部进行分割照射,连续4 d,累计总剂量为20 Gy。照射期间定期记录小鼠体质量,并对照射区域皮肤进行拍照和皮损评分。皮肤损伤程度依据以下标准进行评分: 1.0分: 皮肤正常; 1.5分: 轻度红斑,轻度干燥; 2.0分: 中度红斑,皮肤干燥; 2.5分: 明显红斑,伴干燥脱屑; 3.0分: 干燥脱屑,伴轻度结痂; 3.5分: 干燥脱屑,结痂伴轻度表皮瘢痕; 4.0分: 斑片状湿润脱屑,中度瘢痕; 4.5分: 融合性潮湿脱屑、溃疡或深部结痂; 5.0分: 全层皮肤缺失伴开放性创面; 5.5分: 坏死。

1.14 统计学分析

采用Graph Pad Prism 9.5软件对数据进行分析和绘图。所有实验至少重复3次,数据符合正态分布,定量数据以$\bar{x} \pm s$形式呈现。两组数据比较采用独立样本*t*检验,方差齐性通过*F*检验评估,方差不齐时采用Welch校正*t*检验。多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),将实验组分别与对照组比较,采用Dunnett's事后检验。若方差不齐(通过Bartlett's检验判断),则采用Brown-Forsythe校正的ANOVA结合Games-Howell多重比较。当存在两个变量时,采用双因素方差分析(Two-way ANOVA)处理组和基因型两个因素的主效应及其交互作用,采用Dunnett's进行事后检验。此外,对于同一批研究对象在不同时间点的纵向观测数据,采用双因素重复测量方差分析(Two-way repeated measures ANOVA)评估基因型与时间的主效应及其交互作用,同一对象的重复测量数据在分析中进行匹配, Sidak法进行事后检验。 $P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 X射线照射引发HaCaT细胞线粒体功能障碍与持续性氧化应激

为系统评估电离辐射对皮肤角质形成细胞的影响,本研究在既往20 Gy单次照射模型基础上[17-18],比较了不同照射方案(包括20 Gy单次、5 Gy×4次大分割和2 Gy×10次常规分割)对HaCaT细胞的影响。如图1A所示, 20 Gy单次照射引起的细胞损伤早于且重于分割照射。20 Gy单次照射后3 d出现细胞死亡; 照后2 d细胞密度降低,且照后24 h的EdU检测证实其增殖能力早期即被抑制($P<0.01$)(图1B)。进一步分析20 Gy照射下细胞氧化应激动态变化发现,照后30 min内总ROS迅速上升($P<0.001$), 1 ~ 24 h回落至基线以下($P<0.05$),第2天再次升高($P<0.001$)(10 Gy×2组高于20 Gy单次组), 2 ~ 4 d持续上升($P<0.001$),呈现"急性升高-回落-晚期持续上升"的动态波动模式(图1C、1D)。考虑到线粒体是细胞内ROS的重要来源,我们进一步检测了辐射后线粒体功能的早期变化。发现在20 Gy照射后24 h内,线粒体ROS(mtROS)水平持续上升($P<0.000\,1$)(图1E),同时线粒体膜电位在48 h内显著下降($P<0.000\,1$)(图1F),表明辐射早期即可引起线粒体功能紊乱。综上, 20 Gy X射线照射不仅引起HaCaT细胞增殖抑制和晚期细胞死亡,更诱发了早期线粒体功能紊乱和持续的氧化应激,提示线粒体功能失调可能是辐射诱导皮肤细胞损伤的关键环节。

2.2 线粒体蛋白ROMO1表达下调介导电离辐射诱导的早期细胞线粒体响应

为系统揭示辐射早期影响线粒体功能的分子机制,我们对20 Gy照射后24 h的HaCaT细胞进行了线粒体蛋白组学分析(图2A)。结果显示,共鉴定出26个上调和17个下调的线粒体蛋白(图2B、2C),表明细胞为应对辐射损伤启动了广泛的线粒体适应性重组。其中,氧化磷酸化通路相关蛋白上调,线粒体核糖体蛋白表达增加,反映能量代谢和生物合成过程增强。基于Fold Change与*P*值的预设阈值,我们进一步筛选并展示了表达变化最明显的前5个蛋白(图2D)。值得注意的是,线粒体内膜蛋白ROMO1

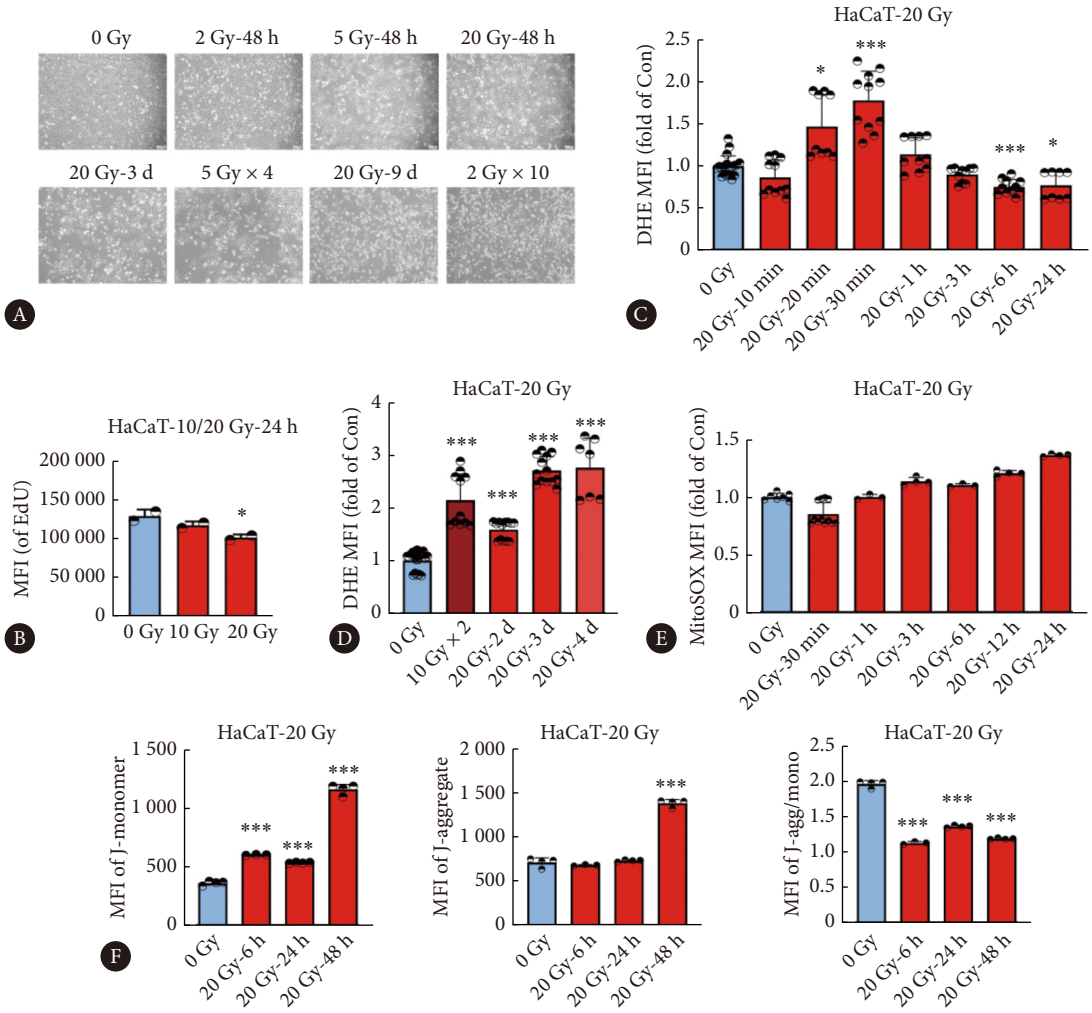


图 1　HaCaT细胞在X射线照射后的形态、增殖、氧化应激及线粒体功能变化

Fig 1　Changes in morphology, proliferation, oxidative stress, and mitochondrial function of HaCaT cells following X-ray irradiation

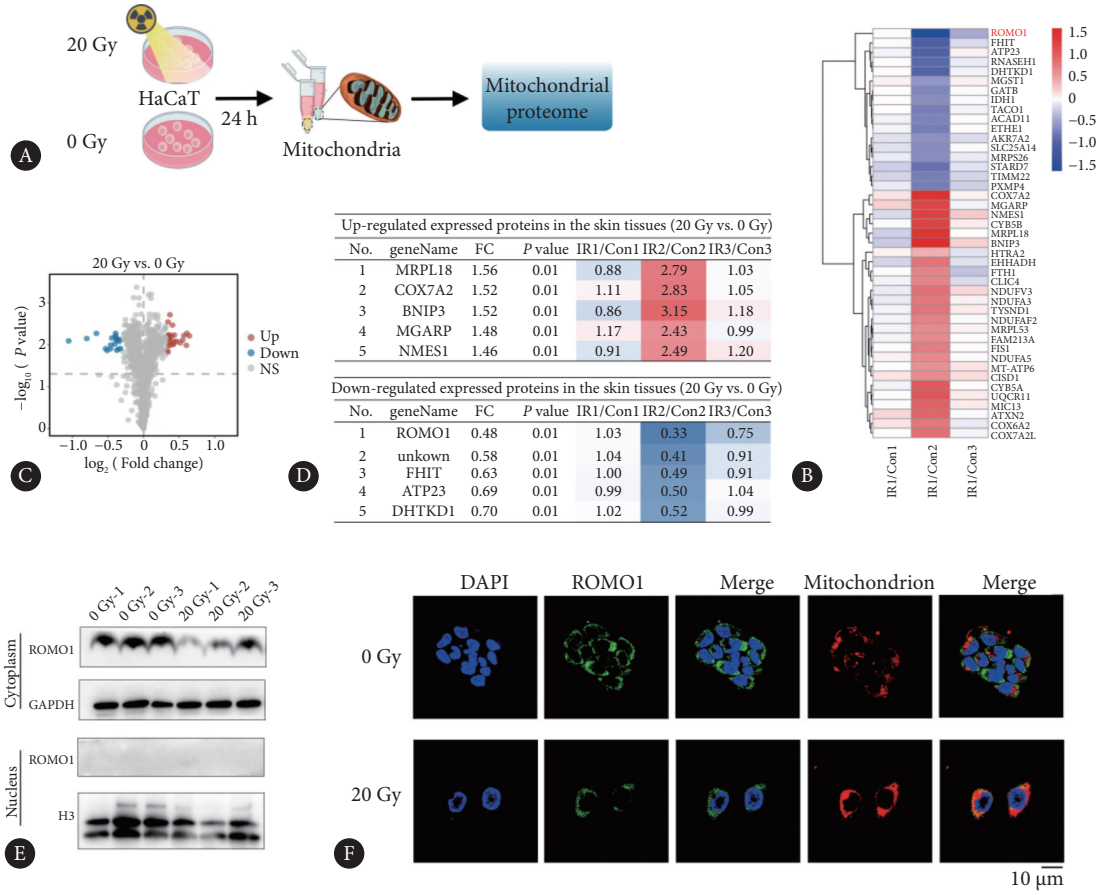
A, Morphological state of HaCaT cells after single-dose (2, 5, 20 Gy) hypofractionated (5 Gy × 4), or conventional fractionated (2 Gy × 10) irradiation protocols. B, Cell proliferation detected by EdU assay in HaCaT cells at 24 hours post-irradiation with 10 Gy or 20 Gy. C, Dynamic changes in cellular oxidative stress (ROS levels) within the first 24 hours (10, 20, 30 min, 1, 3, 6, 24 h) after 20 Gy irradiation. D, The dynamic changes in cellular oxidative stress (ROS levels) from day 2 to day 4 (10 Gy × 2, and 2, 3, 4 days after 20 Gy irradiation). E, Dynamics of mitochondrial ROS (mtROS) levels within 24 hours (30 min, 1, 3, 6, 12, 24 h) after 20 Gy irradiation. F, Changes in mitochondrial membrane potential (ΔΨm) within 48 hours (6, 24, 48 h), presented as MFI of J-monomer, J-aggregate, and the ratio of J-aggregate to J-monomer. $^{*}P<0.05$, $^{***}P<0.001$, vs. 0 Gy group.

(活性氧调节因子1)表现出最强的下调趋势(FC=0.48, $P<0.01$, FDR=0.03)(图2D、2E)。已有研究报道, ROMO1在结构上类似于Ⅱ类病毒孔蛋白的非选择性阳离子通道,其经典功能是促进线粒体ROS的生成[11, 19]。值得注意的是,特定的基础ROS水平对于正常的细胞信号传导和增殖是必要的[20]。

在本研究中,尽管照射后24 h线粒体ROS水平升高,其关键调控因子ROMO1的表达反而下降。为明确ROMO1在照后的表达水平,我们验证了20 Gy照射后24 h ROMO1的蛋白水平。ROMO1是一种核基因编码的线粒体内膜蛋白,核质分离实验结果显示,照后24 h胞质中的ROMO1蛋白水平明显降低(图2E)。进一步的亚细胞器免疫荧光分析表明,照后24 h ROMO1的荧光信号减弱,且其分布与线粒体标记存在广泛共定位(图2F)。结果提示,线粒体蛋白ROMO1的表达下调可能参与辐射早期线粒体应激反应的调控。

2.3　HaCaT细胞*ROMO1*过表达及小鼠皮肤组织条件性*Romo1*敲除模型的构建

为探究ROMO1在皮肤细胞中的功能及其对辐射损伤的影响,本研究分别构建了Flag标记的*ROMO1*过表达HaCaT细胞模型(pAdTrack-CMV-3flag载体)和C57BL/6小鼠皮肤组织条件性*Romo1*敲除模型(*Romo1*-sKO)。在细胞模型中,我们首先确定了0 ~ 20感染复数(MOI)的过表达腺病毒最佳MOI(图3A)。随后,Western blot检测证实,在OE-*ROMO1*组中,ROMO1蛋白在10 ~ 15 kDa区间



Up-regulated expressed proteins in the skin tissues (20 Gy vs. 0 Gy)

No.	geneName	FC	*P* value	IR1/Con1	IR2/Con2	IR3/Con3
1	MRPL18	1.56	0.01	0.88	2.79	1.03
2	COX7A2	1.52	0.01	1.11	2.83	1.05
3	BNIP3	1.52	0.01	0.86	3.15	1.18
4	MGARP	1.48	0.01	1.17	2.43	0.99
5	NMES1	1.46	0.01	0.91	2.49	1.20

Down-regulated expressed proteins in the skin tissues (20 Gy vs. 0 Gy)

No.	geneName	FC	*P* value	IR1/Con1	IR2/Con2	IR3/Con3
1	ROMO1	0.48	0.01	1.03	0.33	0.75
2	unkown	0.58	0.01	1.04	0.41	0.91
3	FHIT	0.63	0.01	1.00	0.49	0.91
4	ATP23	0.69	0.01	0.99	0.50	1.04
5	DHTKD1	0.70	0.01	1.02	0.52	0.99

图 2 辐射早期响应蛋白的鉴定与ROMO1表达验证

Fig 2 Discovery and validation of the early radiation-responsive protein ROMO1

A, Schematic diagram of mitochondrial proteomic profiling in HaCaT cells at 24 hours post-20 Gy irradiation. B, Heatmap of mitochondrial protein expression profiles in response to irradiation. C, Volcano plot showing differentially expressed mitochondrial proteins. D, Table of top 5 up- and down-regulated mitochondrial proteins. E, Western blot showing protein levels of ROMO1 in cytoplasmic and nuclear fractions at 24 hours post-irradiation. F, Subcellular localization of ROMO1 (green), mitochondria (red), and nuclei (blue) by immunofluorescence analysis at 24 hours post-irradiation.

呈现两条蛋白条带。随着MOI值的增加，两条条带的信号均增强，其中分子量较高、对应Flag-ROMO1的条带增强尤为明显(图3B)。ROMO1蛋白由79个氨基酸构成，理论分子量约为8.69 kDa；而过表达病毒携带3×Flag标签，使外源表达ROMO1的预测分子量增至约11.33 kDa。此外，基于LEE等(2018)提出的ROMO1六聚体模型，我们进一步检测全膜蛋白组分(图3C)，发现OE-*ROMO1*组在10～55 kDa范围内蛋白条带普遍增强($P<0.05$)，提示过表达同样促进了ROMO1多聚体的形成。

与此同时，本研究成功构建了皮肤组织特异性*Romo1*敲除小鼠模型(图3D)。*Romo1*基因位于小鼠2号染色体，包含三个外显子，其中外显子3覆盖其编码区的44.73%，因此被选定为条件性敲除靶区(cKO区)，该区域缺失可导致*Romo1*基因功能丧失。首先利用CRISPR-AI技术获得在外显子3两侧引入loxP位点的纯合子小鼠($Romo1^{flox/flox}$)，再将其与K14-CreERT工具鼠(表达上皮特异性Cre重组酶)交配，最终获得基因型为$Romo1^{flox/flox}$；K14-Cre的皮肤特异性敲除模型(*Romo1*-sKO)。该模型在他莫昔芬诱导下可实现上皮组织中*Romo1*的特异性敲除。我们从DNA、RNA和蛋白三个层面对该敲除模型进行了验证。鼠尾组织DNA凝胶电泳显示，$Romo1^{flox/flox}$与*Romo1*-sKO组均为loxP纯合子，且仅*Romo1*-sKO组表达Cre重组酶(图3E)。进一步通过RT-PCR检测皮肤、鼠尾、耳组织及肌肉中Romo1的转录水平，发现在皮肤组织中Romo1 mRNA显著降低($P<0.01$)(图3F)。Western blot结果同样证实，与$Romo1^{flox/flox}$组相比，*Romo1*-sKO组皮肤组织中的ROMO1蛋白表达减少，表明皮肤组织特异性敲除成功实现(图3G)。

2.4 ROMO1通过调控线粒体功能抑制照后HaCaT细胞增殖

ROMO1是一种活性氧调节蛋白，为探究其在氧化应激中的作用，我们首先检测了*ROMO1*过表达对20 Gy照

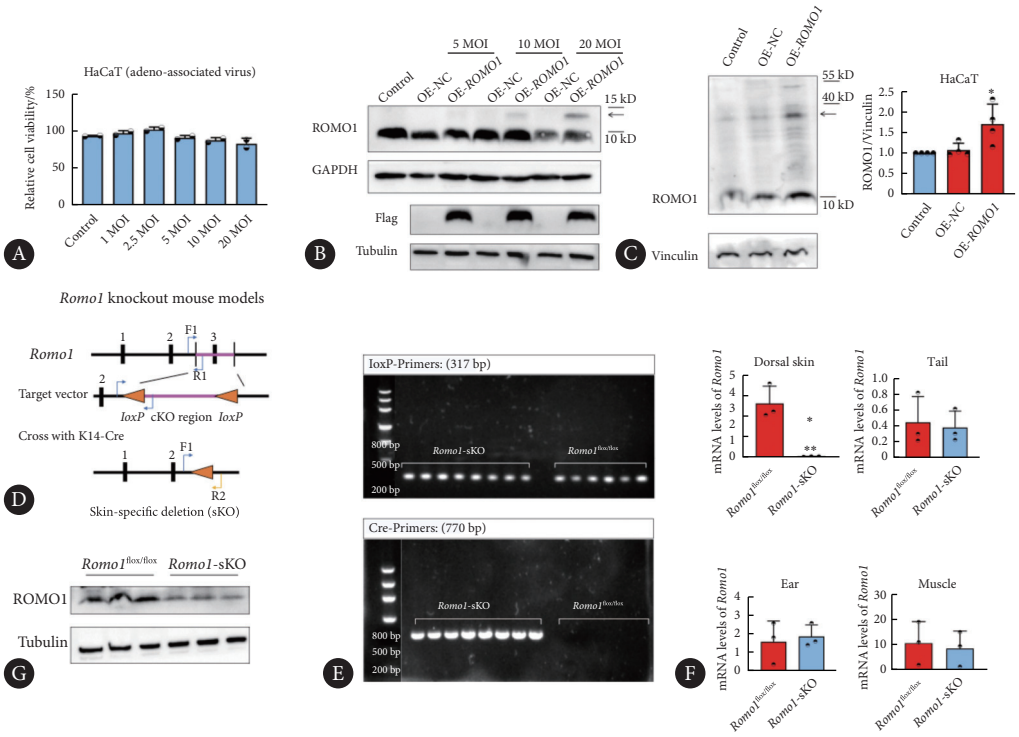


图 3　*ROMO1*过表达HaCaT细胞及皮肤条件性*Romo1*敲除小鼠模型的构建

Fig 3　Establishment of *ROMO1*-overexpressing HaCaT cells and skin-specific *Romo1* knockout (sKo) mouse model

A, Viability of HaCaT cells transduced with adenovirus at different multiplicities of infection (MOI 0-20). Western blot of FLAG-ROMO1 (B) and ROMO1 oligomerization (C) in HaCaT cells. D, Schematic of gene-targeting strategy for generating sKo mice. LoxP sites flank exon 3 of the *Romo1* gene. To generating sKO mice, *Romo1*$^{flox/flox}$ mice were crossed with K14-Cre mice in which Cre recombinase expression is driven by the K14 promoter, which is specifically expressed in epithelium. E, Genotyping of tail DNA for the loxP site and Cre recombinase by agarose gel electrophoresis. F, *Romo1* mRNA expression levels in skin, tail, ear, and muscle tissues by RT-PCR analysis. G, Western blot for ROMO1 ablation in the skin tissues of sKO mice. $^{*}P < 0.05$, vs. OE-*NC* group; $^{**}P < 0.01$, vs. *Romo1*$^{flox/flox}$ group.

射后24 h HaCaT细胞氧化水平的影响。与Control组相比，空载腺病毒感染(2.5 ~ 20 MOI)可明显降低细胞整体ROS水平(P<0.0001)，但对线粒体ROS无显著影响(图4A、4B)。相比之下，*ROMO1*过表达(2.5 MOI)可显著提高无照射及20 Gy照射后细胞中的线粒体ROS水平(与OE-NC组相比，P<0.0001)；且随着感染复数增加(10/20 MOI)，线粒体ROS进一步升高，表明ROMO1蛋白表达水平与线粒体ROS生成呈正相关(图4B)。此外，通过JC-1探针检测照射后48 h的线粒体膜电位发现，与OE-NC组相比，10 MOI *ROMO1*过表达可显著促进JC-1聚合体的形成(P<0.0001)，即增强线粒体膜电位(图4C)。基于以上结果，我们选择10 MOI进行后续表型实验，以评估ROMO1调控线粒体功能对照后皮肤细胞生存的影响。通过CCK-8(图4D)和LDH实验(图4E)检测20 Gy照后72 h的细胞活力与膜完整性，并结合克隆形成实验分析2 Gy和4 Gy照射后的细胞增殖能力，发现*ROMO1*过表达可促进辐射诱导的增殖性死亡(P<0.05)(图4F)。综上所述，ROMO1通过促进线粒体ROS生成并增强线粒体膜电位，进而抑制HaCaT细胞的增殖能力。

2.5　*Romo1*敲除促进小鼠RISI愈合与功能恢复

为进一步在体验证ROMO1的功能，我们构建了皮肤组织特异性*Romo1*敲除小鼠模型(*Romo1*-sKO)。通过条件性敲除皮肤组织中的*Romo1*外显子3，并利用他莫昔芬诱导一周，成功实现皮肤组织中ROMO1蛋白的特异性下调。随后，我们建立了RISI模型，对小鼠单侧右肢进行5 Gy×4次分割照射(总剂量20 Gy)，对侧左肢作为空白对照，持续观察近60 d皮肤损伤的发展与修复过程，并记录体质量变化和皮损评分(图5A)。在第15 天(即完成20 Gy照射后第11天)，两组小鼠受照腿部均出现湿性脱皮与毛发脱落等急性RISI症状(评分达5.0分)。至第20天，RISI进一步加重，小鼠体质量普遍下降：其中*Romo1*-sKO组小鼠受照肢体出现严重肿胀和爪形结构消失(图5B)。然而，20 d后小鼠体质量逐渐回升，*Romo1*-sKO组小鼠皮肤损伤开始迅速修复，肢体肿胀消退；而*Romo1*$^{flox/flox}$组损伤持续加剧，深部组织受累明显(图5B)。此后，两组虽均进入修复期，但*Romo1*-sKO组的皮损评分在数值上普遍低于对照组，显示出更快的愈合趋势；其体质量恢复曲线也始终位于对照组上方(图5D、5E)。如图5E所示，在恢

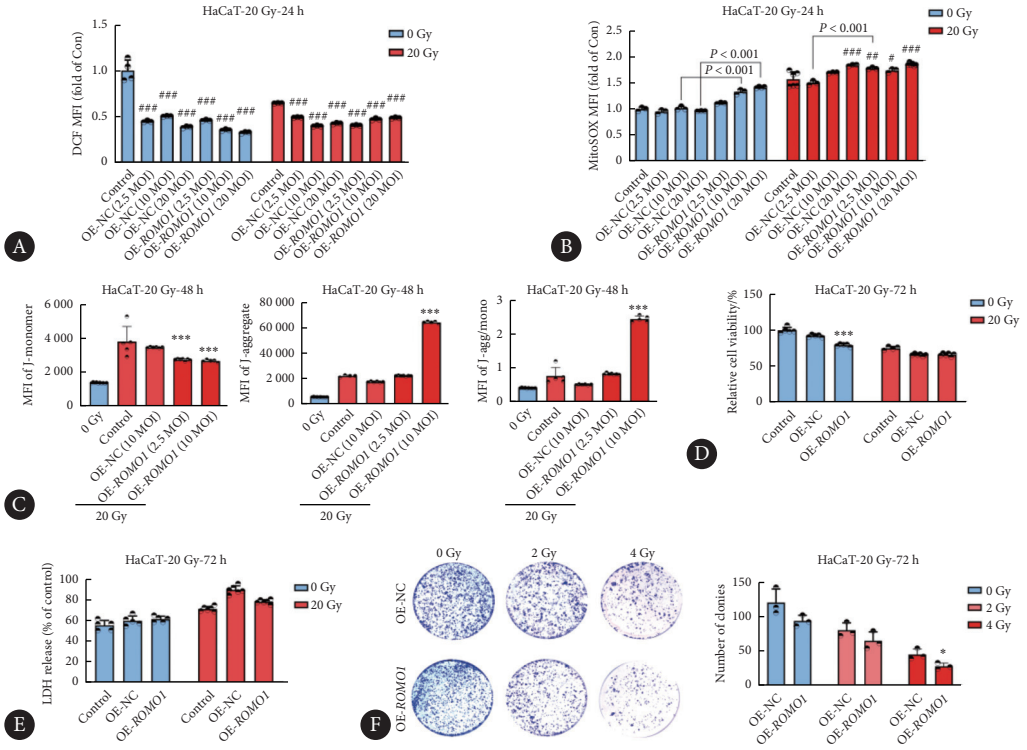


图 4 ROMO1介导的线粒体ROS与膜电位升高抑制HaCaT细胞增殖

Fig 4 ROMO1 suppresses HaCaT cell proliferation via mitochondrial dysregulation of ROS and membrane potential

A and B, Effect of *ROMO1* overexpression on total (A) and mitochondrial (B) ROS levels at 24 h post-20 Gy irradiation, as measured by DCFH-DA and MitoSOX™ staining, respectively. C, Effect of *ROMO1* overexpression on mitochondrial membrane potential at 48 h post-20 Gy irradiation, assessed by JC-1 staining. D and E, Effect of *ROMO1* overexpression on cell viability (D) and lactate dehydrogenase (LDH) release (E) at 72 h post-20 Gy irradiation, determined by CCK-8 and LDH release assays, respectively. F, Effect of *ROMO1* overexpression on cell proliferation by colony formation assay following 2 Gy or 4 Gy irradiation. $^{\#}P < 0.05$, $^{\#\#}P < 0.001$, $^{\#\#\#}P < 0.0001$, vs. control group. $^{*}P < 0.05$, $^{***}P < 0.0001$, vs. OE-NC group.

复期的第38、48、51、54天，*Romo1*-sKO组的皮损评分在数值上平均比*Romo1*$^{flox/flox}$组低约1分(例如，第38天：1.08±0.42；第48天：1.06±0.40；第51天：1.19±0.34；第54天：1.05±0.37)，但这些时间点的组间差异均未达到统计学显著性(相应*P*值分别为0.47、0.44、0.13、0.31)。至第54天，*Romo1*-sKO组部分小鼠创面基本愈合，肢体形态和关节功能均接近正常；相比之下，*Romo1*$^{flox/flox}$组仍存在深部创面未愈合、肢体挛缩及运动功能障碍(图5C)。以上结果表明，皮肤组织中敲除*Romo1*可促进RISI的愈合过程，并有助于功能性恢复。

3 讨论

皮肤作为人体最大的器官，在发挥屏障功能的同时，也因其强大的增殖与再生能力而对辐射高度敏感[21]，这使得RISI成为放射治疗与职业暴露中的常见后果。目前，RISI的临床防治仍缺乏统一标准方案[22]，因此深入阐明其分子机制具有重要科学及临床意义。根据2024版《RISI的诊断与治疗专家共识》，其发病机制尚未完全明晰，涉及多种皮肤细胞在辐射后的死亡与修复失衡，并伴随持续性的氧化应激与免疫炎症反应。电离辐射凭借其强穿透与电离能力，能直接损伤细胞的DNA、蛋白质与脂质等分子；另一方面，它也可通过诱导线粒体功能障碍，产生ROS，形成氧化应激的恶性循环，从而加剧细胞损伤。鉴于线粒体在细胞能量代谢中的核心地位，其功能失调被认为是RISI发生发展中的关键环节[4, 23]。

RISI的始动环节源于辐射对皮肤结构细胞的直接损伤。从组织学来看，人类皮肤由表皮、真皮和皮下组织构成。随着高通量多组学技术的应用，急性RISI过程中表皮与真皮内各类细胞的动态变化及相关分子机制正逐步被揭示[8, 24]。表皮作为最外层，主要由角质形成细胞构成，发挥着关键的屏障与感知功能。本研究聚焦于角质形成细胞，其功能紊乱可能是RISI早期发生及急性期发展的重要病理生理基础之一。

为此，本研究选用具有强增殖能力的人永生化角质形成细胞HaCaT[25]，通过不同剂量X射线照射发现，20 Gy照射后48 h内，细胞增殖能力抑制，并于48 h后出现明显死亡。然而，辐射触发的细胞内生化事件在照射后即刻启动：照射后30 min内，细胞内总ROS水平逐渐升高，但在

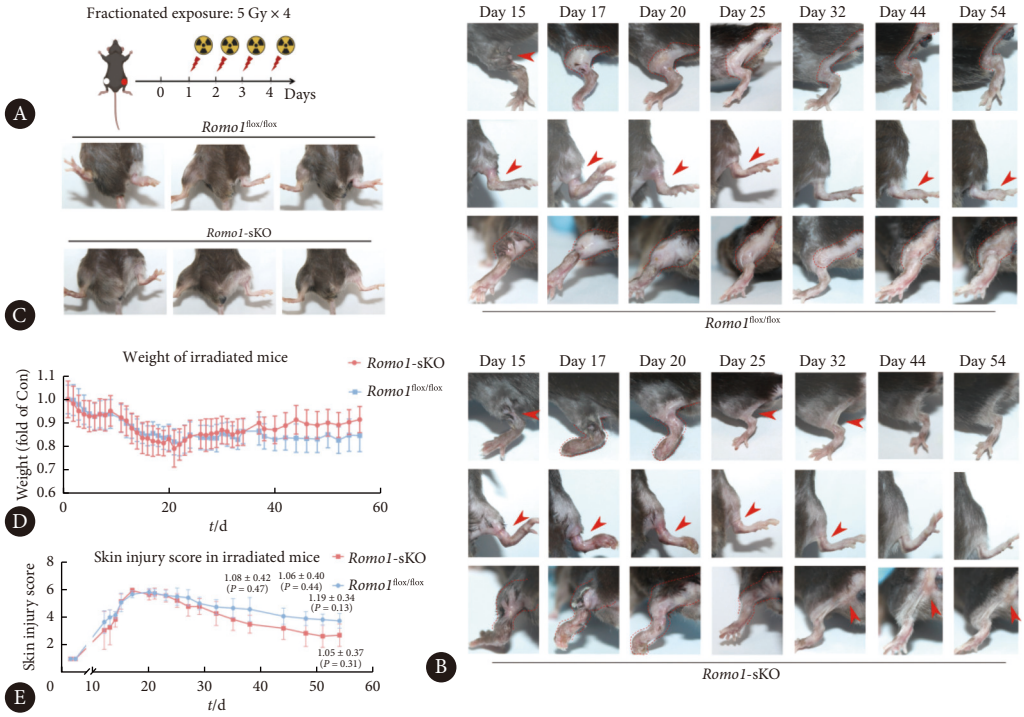


图 5　ROMO1缺失加速放射性皮肤损伤的修复并改善晚期结局

Fig 5　ROMO1 deficiency accelerates healing and ameliorates late radiation-induced skin injury in mice

A, Schematic of the fractional radiation schedule (5 Gy × 4; total dose 20 Gy) for establishing the radiation-induced skin injury model. B, Representative images showing the progression and resolution of typical radiogenic skin injury over 54 days post-irradiation. The arrow indicates the leg skin wound site, with the dotted line depicting the extensive moist wound region. C, Skin condition and limb contracture in mice at day 54 post-irradiation. D and E, Weight changes (D) and skin injury scores (E) throughout the course of radiation-induced skin injury in mice.

1 ~ 24 h间整体呈下降趋势。值得注意的是，此期间线粒体ROS（mtROS）水平持续上升，同时线粒体膜电位逐渐下降，提示总ROS与mtROS可能受到差异调控。总ROS的早期爆发可能主要源于细胞膜上NADPH氧化酶等非线粒体来源，随后被细胞内抗氧化系统迅速清除；同时，辐射早期即可诱导角质形成细胞中的线粒体发生动态响应。

为进一步阐明早期线粒体响应的分子机制，我们对20 Gy照射后24 h的HaCaT细胞进行了线粒体分离与蛋白质组学分析，发现ROMO1的蛋白水平显著下降。自2006年被发现以来，ROMO1已被广泛报道参与氧化应激调控，但其在不同细胞环境中对ROS生成表现出促进或抑制的双重作用。2025年最新研究聚焦于ROMO1的巯基修饰，提出其可通过与靶蛋白形成二硫键直接清除ROS[26]。这一机制与早期研究中“ROMO1在癌细胞中高表达促进ROS产生”的结论存在分歧[27]。该研究进一步利用转基因及心肌组织特异性敲除小鼠模型证明，ROMO1对维持线粒体多功能性具有积极作用，并可延缓衰老相关的器官功能减退。

在本研究中，通过上调HaCaT细胞中ROMO1的表达，我们发现随着ROMO1表达升高，线粒体ROS生成增加，同时膜电位也相应上升，表明ROMO1表达与线粒体ROS水平呈正相关，提示其在线粒体氧化还原稳态调控中起关键作用。然而，尽管ROMO1高表达在一定程度上增强了线粒体功能，却导致了正常HaCaT细胞活性受损，并抑制了照射后的细胞增殖。这些结果提示，ROMO1可能通过诱导线粒体依赖的细胞应激反应，阻碍辐射后皮肤细胞的修复进程。该发现既与ROMO1作为氧化应激调节因子的已有认知相符，也首次揭示了其在辐射应答中的具体功能模式。此外，我们成功构建了皮肤组织特异性*Romo1*基因敲除小鼠（*Romo1*-sKO），用于在体水平研究ROMO1的功能。结果表明，与对照组相比，皮肤组织中下调ROMO1可促进照射后期修复阶段的创面愈合与组织结构重建，并有效减轻晚期的纤维化与挛缩程度。

综上所述，本研究揭示了电离辐射可诱发早期细胞应激，表现为线粒体氧化应激水平升高与细胞增殖抑制；与此同时，线粒体蛋白ROMO1的表达下降，可能为细胞在辐射压力下的一种保护性反馈。功能实验进一步表明，ROMO1上调会加剧线粒体氧化应激，从而阻碍角质形成细胞的增殖；而ROMO1缺失则有助于减轻皮肤氧化负荷，促进RISI的组织修复。这些结果表明，ROMO1是

辐射诱导线粒体氧化应激与细胞损伤的关键介导因子。在辐射损伤背景下,抑制其功能或可通过减轻氧化压力为组织修复创造有利条件,提示靶向抑制ROMO1可能成为一种潜在的治疗策略。

然而,本研究尚未完全阐明ROMO1在皮肤细胞中的具体作用机制。值得注意的是,ROMO1的功能呈现显著的背景依赖性。YORDANOV等[11]系统综述指出,ROMO1的功能从"在多数癌症中发挥促癌作用"演变为"具有多重复杂功能"。该团队还发现ROMO1在宫颈癌早期高表达而在晚期下降,进一步提示其功能可能具有组织类型与疾病阶段的特异性[28]。基于此,后续研究将重点解析ROMO1在皮肤细胞中的相互作用蛋白及下游信号网络,系统比较其在生理稳态、辐射应激及恶性转化等不同状态下的功能差异;同时考察ROMO1在线粒体内膜的同源寡聚化现象在辐射应激中的动态变化,分析其对ROS稳态调控及细胞命运决定的影响机制,从而完善ROMO1在RISI中的作用框架,为开发靶向ROMO1的皮肤放射防护策略提供理论依据。

* * *

作者贡献声明 杨婷仪负责论文构思、正式分析、调查研究、研究方法、验证、可视化、初稿写作和审读与编辑写作,涂文玲负责数据审编、经费获取和软件,唐孝友负责正式分析、研究方法和可视化,杜梦洁和马合丽亚·阿地力负责正式分析和研究方法,于祖祥和瞿帅负责可视化,白皓负责经费获取、研究项目管理、提供资源和监督指导,张舒羽负责论文构思、经费获取、研究项目管理、提供资源、监督指导和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表的版本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution YANG Tingyi is responsible for conceptualization, formal analysis, investigation, methodology, validation, visualization, writing--original draft, and writing--review and editing. TU Wenling is responsible for data curation, funding acquisition, and software. TANG Xiaoyou is responsible for formal analysis, methodology, and visualization. DU Mengjie and Maheliya Adili are responsible for formal analysis and methodology. YU Zuxiang and QU Shuai are responsible for visualization. BAI Hao is responsible for funding acquisition, project administration, resources, and supervision. ZHANG Shuyu is responsible for conceptualization, funding acquisition, project administration, resources, supervision, and writing--review and editing. All authors consented to the submission of the article to the journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突 本文作者张舒羽是本刊编委会编委。该文在编辑评审过程中所有流程严格按照期刊政策进行,且未经其本人经手处理。除此之外,所有作者声明不存在利益冲突。

Declaration of Conflicting Interests ZHANG Shuyu is a member of the Editorial Board of the journal. All processes involved in the editing and reviewing of this article were carried out in strict compliance with the journal's policies and there was no inappropriate personal involvement by the author. Other than this, all authors declare no competing interests.

参 考 文 献

[1] LEE J, JANG W H, SHIM S, *et al*. Characterization of early-stage cutaneous radiation injury by using optical coherence tomography angiography. Biomed Opt Express, 2020, 11(5): 2652-2664. doi: 10.6084/M9.FIGSHARE.C.4891266.V1.

[2] LÓPEZ E, GUERRERO R, NÚÑEZ M I, *et al*. Early and late skin reactions to radiotherapy for breast cancer and their correlation with radiation-induced DNA damage in lymphocytes. Breast Cancer Res, 2005, 7(5): R690-R698. doi: 10.1186/bcr1277.

[3] YANG X, REN H, GUO X, *et al*. Radiation-induced skin injury: pathogenesis, treatment, and management. Aging (Albany NY), 2020, 12(22): 23379-23393. doi: 10.18632/aging.103932.

[4] CUI J, WANG T J, ZHANG Y X, *et al*. Molecular biological mechanisms of radiotherapy-induced skin injury occurrence and treatment. Biomed Pharmacother, 2024, 180: 117470. doi: 10.1016/j.biopha.2024.117470.

[5] TUIENG R J, CARTMELL S H, KIRWAN C C, *et al*. The effects of ionising and non-ionising electromagnetic radiation on extracellular matrix proteins. Cells, 2021, 10(11): 3041. doi: 10.3390/cells10113041.

[6] 王萍, 范莉, 田梅. 放射性皮肤损伤机制的研究进展. 中国辐射卫生, 2022, 31(4): 524-529. doi: 10.13491/j.issn.1004-714X.2022.04.027.
WANG P, FAN L, TIAN M. Progress on the mechanism of radiation-induced skin injury. Chin J Radiol Health, 2022, 31(4): 524-529. doi: 10.13491/j.issn.1004-714X.2022.04.027.

[7] YU H, ZHONG T, XU Y, *et al*. Molecular profiling of skin cells identifies distinct cellular signatures in radiation-induced skin injury across various stages in the murine dataset. Exp Hematol Oncol, 2025, 14(1): 18. doi: 10.1186/s40164-025-00596-w.

[8] YAN T, YANG P, BAI H, *et al*. Single-cell RNA-Seq analysis of molecular changes during radiation-induced skin injury: the involvement of Nur77. Theranostics, 2024, 14(15): 5809-5825. doi: 10.7150/thno.100417.

[9] 田连琛, 原雅艺, 党旭红. 线粒体: 电离辐射损伤的靶点. 生物化学与生物物理进展, 2025, 52(4): 836-844. doi: 10.16476/j.pibb.2024.0394.
TIAN L C, YUAN Y Y, DANG X H. Mitochondria: the target of ionizing radiation damage. Progress in Biochemistry and Biophysics, 2025, 52(4): 836-844. doi: 10.16476/j.pibb.2024.0394.

[10] ZHANG C, GAO X, LI M, *et al*. The role of mitochondrial quality surveillance in skin aging: focus on mitochondrial dynamics, biogenesis and mitophagy. Ageing Res Rev, 2023, 87: 101917. doi: 10.1016/j.arr.2023.101917.

[11] YORDANOV A, TSONEVA E. ROMO1: a distinct mitochondrial protein with dual roles in dynamics and function. Antioxidants (Basel), 2025, 14(5): 540. doi: 10.3390/antiox14050540.

[12] CHUNG Y M, KIM J S, YOO Y D. A novel protein, Romo1, induces ROS production in the mitochondria. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 347(3): 649-655. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.06.140.Epub2006Jul5.

[13] CHUNG J S, LEE S B, PARK S H, *et al*. Mitochondrial reactive oxygen species originating from Romo1 exert an important role in normal cell cycle progression by regulating p27(Kip1) expression. Free Radic Res, 2009, 43(8): 729-737. doi: 10.1080/10715760903038432.

[14] 唐绍凯, 陈建辉, 耿凤豪, 等. 干扰素基因激活因子激动剂对人皮肤黑色素瘤细胞的放射增敏作用研究. 中华放射医学与防护杂志, 2023, 43(1): 1-7. doi: 10.3760/cma.j.cn112271-20220826-00350.
TANG S K, CHEN J H, GENG F H, *et al*. The radiosensitization effect of STING agonist on cutaneous melanoma cells. Chin J Radiol Med Prot, 2023, 43(1): 1-7. doi: 10.3760/cma.j.cn112271-20220826-00350.

[15] SHENG N, ZHANG Z, ZHENG H, *et al*. Scutellarin rescued mitochondrial damage through ameliorating mitochondrial glucose oxidation via the Pdk-Pdc Axis. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(32): e2303584. doi: 10.1002/advs.202303584.

[16] 张月华, 刘杭丰, 张舒羽, 等. 辐射诱导的大鼠放射性食管炎的蛋白质组学分析. 中华放射医学与防护杂志, 2024, 44(9): 725-733. doi: 10.3760/cma.j.cn112271-20240103-00003.

ZHANG Y H, LIU H F, ZHANG S Y, *et al*. Proteomic analysis of radiation-induced esophagitis in rats, Chin J Radiol Med Prot, 2024, 44(9): 725-733. doi: 10.3760/cma.j.cn112271-20240103-00003.

[17] GENG F, CHEN J, SONG B, *et al*. Chaperone- and PTM-mediated activation of IRF1 tames radiation-induced cell death and the inflammatory response. Cell Mol Immunol, 2024, 21(8): 856-872. doi: 10.1038/s41423-024-01185-3.

[18] GENG F, ZHONG L, YANG T, *et al*. A frog skin-derived peptide targeting SCD1 exerts radioprotective effects against skin injury by inhibiting STING-mediated inflammation. Adv Sci (Weinh), 2024, 11(25): e2306253. doi: 10.1002/advs.202306253.

[19] LEE G Y, YOU D G, LEE H R, *et al*. Romo1 is a mitochondrial nonselective cation channel with viroporin-like characteristics. J Cell Biol, 2018, 217(6): 2059-2071. doi: 10.1083/jcb.201709001.

[20] JOMOVA K, RAPTOVA R, ALOMAR S Y, *et al*. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. Arch Toxicol, 2023, 97(10): 2499-2574. doi: 10.1007/s00204-023-03562-9.

[21] WANG K, TEPPER J E. Radiation therapy-associated toxicity: Etiology, management, and prevention. CA Cancer J Clin, 2021, 71(5): 437-454. doi: 10.3322/caac.21689.

[22] SORIANO J L, CALPENA A C, SOUTO E B, *et al*. Therapy for prevention and treatment of skin ionizing radiation damage: a review. Int J Radiat Biol, 2019, 95(5): 537-553. doi: 10.1080/09553002.2019.1562254.

[23] AZZAM E I, JAY-GERIN J P, PAIN D. Ionizing radiation-induced metabolic oxidative stress and prolonged cell injury. Cancer Lett, 2012, 327(1/2): 48-60. doi: 10.1016/j.canlet.2011.12.012.

[24] RÜBE C E, FREYTER B M, TEWARY G, *et al*. Radiation dermatitis: radiation-induced effects on the structural and immunological barrier function of the epidermis. Int J Mol Sci, 2024, 25(6): 3320. doi: 10.3390/ijms25063320.

[25] SEO M D, KANG T J, LEE C H, *et al*. HaCaT keratinocytes and primary epidermal keratinocytes have different transcriptional profiles of cornified envelope-associated genes to T helper cell cytokines. Biomol Ther (Seoul), 2012, 20(2): 171-176. doi: 10.4062/biomolther.2012.20.2.171.

[26] XU F, HUANG H, PENG K, *et al*. ROMO1 overexpression protects the mitochondrial cysteinome from oxidations in aging. Nat Commun, 2025, 16(1): 5133. doi: 10.1038/s41467-025-60503-z.

[27] CHUNG J S, PARK S, PARK S H, *et al*. Overexpression of Romo1 promotes production of reactive oxygen species and invasiveness of hepatic tumor cells. Gastroenterology, 2012, 143(4): 1084-1094.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2012.06.038.

[28] TSONEVA E, DIMITROVA P D, METODIEV M, *et al*. The effects of ROMO1 on cervical cancer progression. Pathol Res Pract, 2023, 248: 154561. doi: 10.1016/j.prp.2023.154561.

（2025 – 10 – 12收稿, 2025 – 11 – 23修回）

编辑　何学令

开放获取　本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用4.0国际许可协议（CC BY-NC 4.0），详细信息请访问https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/。

OPEN ACCESS　This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/.

© 2026《四川大学学报（医学版）》编辑部

Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*