

文章编号: 1001-098X(2003)02-0075-03

· 放射医学 ·

## 放射性肺纤维化分子机制的研究进展

李 杨

**摘要:** 放射性肺纤维化是临床放射治疗的常见并发症,也可见于战时核辐射、平时核事故。关于其发病机制的研究已深入到分子水平,多种细胞因子、粘附分子、血管活性多肽参与了放射性肺纤维化的发生发展,某些基因与其发生具有相关性。分子机制的研究也给防治措施提供了新思路和新途径。

**关键词:** 放射性肺纤维化;细胞因子;粘附分子;血管活性多肽

**中图分类号:** R818.02 **文献标识码:** A

## Studies on the molecular pathogenesis of radiation pulmonary fibrosis

LI Yang

(Institute of Radiation Medicine, Academy Military Medical Science, Beijing 100850, China)

**Abstract:** Radiation pulmonary fibrosis(RPF) is a frequent side effect of thoracic radiotherapy for breast neoplasm and total body irradiation before bone marrow transplantation. Studies on its pathogenesis have arrived at molecular level. Many cytokines, adhesion molecules and vasoactive substances all play important role in the course of RPF. Moreover, there exists genetic loci that has relation with RPF. Furthermore, studies on the molecular pathogenesis of RPF have provided new ideas and new measures for the precaution and therapy of RPF.

**Key words:** radiation pulmonary fibrosis; cytokine; adhesion molecules; vasoactive polypeptide

放射性肺纤维化(radiation pulmonary fibrosis, RPF)是胸部肿瘤放疗和骨髓移植全身照射预处理的主要并发症,也见于战时核辐射、平时核事故。RPF的病理改变以成纤维细胞过度增殖和胶原沉积增多为特征,临床主要表现为进行性的呼吸困难,晚期常导致肺、心功能衰竭,目前尚无有效的防治措施。近年关于RPF发病的分子机制研究主要集中在其发生发展过程中某些细胞因子、粘附分子、血管活性多肽等的作用,也有研究深入到辐射敏感基因,本文就这几个方面作一综述。

### 1 细胞因子及其信号转导与RPF

1983年,Bitterman PB等<sup>[1]</sup>首次提出巨噬细胞在肺纤维化过程中被激活后自发产生某种生长因

收稿日期: 2002-08-16

基金项目: 国家自然科学基金项目(30170292)

作者简介: 李杨(1973-),女,军事医学科学院放射医学研究所实验病理研究室(北京,100850)博士研究生,主要从事放射病理学研究。

审校者: 军事医学科学院放射医学研究所 王德文 彭瑞云 毛秉智

子,作用于成纤维细胞,导致其增生。此后,许多学者的研究证实多种细胞因子参与此过程,如转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、血小板源性生长因子-A、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-1、成纤维细胞生长因子、胰岛素样生长因子-1、干扰素等<sup>[2]</sup>。从疾病发生的分子角度,RPF是一个无明确分期的连续过程,是炎症反应导致细胞因子“瀑布”的产生并持续存在的结果<sup>[2]</sup>。其中,TGF- $\beta$ 的作用最为重要,它是一个“开关”性分子,并将其作为治疗的靶分子<sup>[3]</sup>。TGF- $\beta$ 与肺纤维化关系的研究进行得较为深入,TGF- $\beta$ 的基因型<sup>[4]</sup>、活化、参与其信号转导的I和II型受体及信号蛋白Smad3<sup>[5]</sup>与肺纤维化的发生发展均密切相关。Smad3调控TGF- $\beta$ 依赖性的c-fos和c-jun的诱导表达、胶原的产生及TGF- $\beta$ 对自身的诱导,smad3基因剔除后抑制大鼠RPF的形成<sup>[5]</sup>。与肺纤维化相关的TGF- $\beta$ 靶基因中,主要是参与TGF- $\beta$ 调控细胞周期及调节细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成份的相关基因。最新鉴定的与ECM表达和调节有关的Smad的靶基因

有:coll1a1、col3a1、col5a2、timp-1、pai-1等,其启动子的活化均涉及到Smad与转录因子Sp1的功能性相互作用<sup>[6]</sup>。Smad与P300/CBP(腺病毒E1A结合蛋白/CREB结合蛋白)的相互作用也是TGF- $\beta$ 启动胶原基因过程中的一个重要事件<sup>[7]</sup>。TGF- $\beta$ 可以诱导含有胶原酶启动子AP-1结合位点的报告基因的表达<sup>[8]</sup>。TGF- $\beta$ 对细胞周期的调控主要在G<sub>1</sub>/S检查点,TGF- $\beta$ 可以激活细胞周期蛋白激酶抑制剂p21,p21启动子序列的-74~-83位碱基为TGF- $\beta$ 激活p21所必需<sup>[9]</sup>。参与RPF的各细胞因子之间存在着复杂的相互作用,通过各自的或共用的信号转导通路相互作用,调节纤维化相关基因的表达,最终导致RPF的发生发展。

趋化因子在RPF形成过程中也发挥作用。射线辐射可以诱导肺部某些趋化因子及其受体的慢性表达,促进淋巴细胞和巨噬细胞的募集和活化,从而促进RPF的发展,这些趋化因子包括Scyb13、Scyb6、Scyb10、Scya2和Scya7等,趋化因子受体包括Cer1、Cer2、Cer5和Cer6。该研究也提示单核/巨噬细胞及淋巴细胞的募集和活化是RPF发生的关键因素之一<sup>[10]</sup>。

## 2 细胞粘附分子与RPF

粘附分子介导细胞与细胞间或细胞与基质间相互接触和结合,参与细胞的信号转导和活化、细胞生长、分化、炎症、创伤愈合等一系列重要生理和病理过程。细胞间粘附分子-1(intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)阴性小鼠胸部受照射后不发生肺部炎性细胞的浸润,RPF发生率显著低于阳性小鼠。通过抑制ICAM-1表达或功能可以达到防治放射性肺纤维化的目的<sup>[11]</sup>。

## 3 血管活性多肽在RPF发生中的作用

细胞异常增生除与某些细胞因子有关外,血管活性多肽也起了一定作用。一些血管活性多肽如内皮素、血管紧张素、血管加压素等是很强的有丝分裂原。 $\gamma$ 射线照射后肺组织血管紧张素II(angiotensin II, AII)的表达增多<sup>[12]</sup>,而血管紧张素转换酶(angiotensin convert enzyme, ACE)抑制剂卡托普利、CL24817、依托普利或AII受体阻滞剂L-158 809可有效减轻放射性肺炎及后期肺纤维化的形成<sup>[13]</sup>。这也提供了一种防治RPF的可行性途径。

## 4 放射性肺纤维化相关敏感基因

目前关于疾病相关基因的研究是基因研究领域中的一个热点。小鼠17号染色体上的MHC区域的一个基因位点与RPF易发相关,该位点还与其他原因如博来霉素、臭氧等所致肺损伤有关,因此被认为是“通用的”肺损伤基因<sup>[14]</sup>。关于人类是否存在RPF相关敏感基因尚未见报道,但有研究发现,肺移植后肺纤维化的发生与TGF- $\beta$ 前导肽的基因多型性相关<sup>[15]</sup>。还有研究发现,特发性肺纤维化病人的TGF- $\beta$  II型受体的微卫星区不稳定<sup>[16]</sup>。随着人类疾病相关基因研究的深入,相信对此会有所发现。

## 5 结语和展望

随着对RPF分子机制的研究不断深入,为RPF防治措施的研究提供了新思路和新途径。抗细胞因子治疗、针对粘附分子的治疗、以细胞因子信号转导为靶的治疗、基因治疗等均已见研究报道,虽还处于实验室阶段,距临床应用还有一定距离,但其有着乐观的应用前景。

### 参考文献:

- [1] Bitterman PB, Adlberg S, Crystal RG. Mechanisms of pulmonary fibrosis[J]. J Clin Invest, 1983, 72: 1801-1806.
- [2] Philip R, Carl JJ, Jacqueline P, et al. A perpetual cascade of cytokines postirradiation leads to pulmonary fibrosis [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995, 33(1): 99-109.
- [3] Michele M, Jean-louse L, Sylvie D, et al. TGF- $\beta$  and radiation fibrosis: a master switch and a specific therapeutic target? [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 47(2): 277-290.
- [4] El-Camel A, Award PS, Yonan NA, et al. Transforming growth factor-beta(TGF-beta1) genotype and lung allograft fibrosis[J]. J Heart Lung Transplant, 1999, 18(6): 517-523.
- [5] Roberts AB, Piek E, Bottinger EP, et al. Is Smad3 a major player in signal transduction pathways leading to fibrogenesis? [J]. Chest, 2001, 120(1 suppl): 43s-47s.
- [6] Verrecchia F, Mauviel A. Transforming growth factor- $\beta$  signaling through the smad pathway: role in extracellular matrix gene expression and regulation [J]. J Invest Derma, 2002, 118(2): 211-215.
- [7] Ghosh AK, Yuan WH, Mori Y, et al. Antagonistic regulation of type I collagen gene expression by interferon- $\gamma$  and transforming growth factor- $\beta$ [J]. J Biol Chem, 2001, 276(14): 11041-11048.
- [8] Zhang Y, Feng XH, Rik D. Smad3 and Smad4 cooperate with c-jun/c-fos to mediate TGF- $\beta$ -induced transcription[J]. Nature, 1998, 394(27): 909-913.
- [9] Michael B, Datto W, Yong Y, et al. Functional analysis of

- the transforming growth factor responsive elements in the WAF1/Cip1/P21 promoter[J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(48): 28623-28628.
- [10] Johnston CJ, Williams JP, Okunieff P. Radiation-induced pulmonary fibrosis: examination of chemokine and chemokine receptor families[J]. *Radiat Res*, 2002, 157(3):256-265.
- [11] Hallahan DE, Geng L, Shyr Y. Effects of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) null mutation on radiation-induced pulmonary fibrosis and respiratory insufficiency in mice[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2002, 94(10): 733-741.
- [12] Song LW, Wang DW, Cui XM, et al. Kinetic alterations of angiotensin-II and nitric oxide in radiation pulmonary fibrosis[J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 1998, 17(2):141-150.
- [13] Molteni A, Moulder JE, Cohen EF, et al. Control of radiation-induced pneumopathy and lung fibrosis by angiotensin-converting enzyme inhibitors and an angiotensin II type 1 receptor blocker[J]. *Int J Radiat Biol*, 2000, 76(4): 523-532.
- [14] Haston CK, Zhou X, Gumbiner-Russo L. Universal and radiation-specific loci influence murine susceptibility to radiation-induced pulmonary fibrosis[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(13): 3782-3788.
- [15] Mori M, Kida H, Morishita H, et al. Microsatellite instability in transforming growth factor-beta 1 type I receptor gene in alveolar lining epithelial cells of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2001, 24(4): 398-404.
- [16] Haase M, Geyer P, Appold S, et al. Down-regulation of SP1 DNA binding activity in the process of radiation-induced pulmonary fibrosis[J]. *Int J Radiat Biol*, 2000, 76(4): 487-492.

文章编号: 1001-098X(2003)02-0077-03

## 细胞色素 P-450 与电离辐射的关系

郝福荣, 金一尊

**摘要:** 电离辐射可以改变细胞色素 P-450(主要有 CYP1B1、CYP1A1、CYP4A11、CYP2E1 等)的活性和(或) mRNA、蛋白含量, 从而影响药物代谢和有毒化学物的生物转化过程及其生物学作用。细胞色素 P-450 参与了生物还原活性物 TMQ、AQ4N 在机体内的还原。动物实验和已有的临床研究表明, 调节 P-450 可以提高生物还原活性物的辐射增敏作用和抗肿瘤作用。

**关键词:** 细胞色素 P-450; 辐射; 生物还原活性物

**中图分类号:** Q506, Q559.9 **文献标识码:** A

## Relation between cytochrome P-450 and ionizing radiation

HAO Fu-rong, JIN Yi-zun

(Institute of Radiation Medicine, Fudan University, Shanghai 200032, China)

**Abstract:** Ionizing radiation can change the activity and/or the expression of mRNA, protein of Cytochrome P-450 (CYP1B1, 1A1, 4A11, 2E1), consequently influence the biotransformation and biological effects of the drugs and toxicoid metabolism. Cytochrome P-450 participated in the reduction of bioreductive drugs (including TMQ, AQ4N). Animal experiments and clinical trials show Cytochrome P-450 can be taken advantage to exert well sensitization for radiotherapy and chemotherapy.

**Key words:** cytochrome P-450; radiation; bioreductive drugs

1958年Klingenberg M和Garfinkel D发现一种

收稿日期: 2002-08-30

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号:30100042)

作者简介: ①郝福荣(1974-), 男, 中国人民解放军第145医院(山东省莱阳市, 265200)医师, 博士研究生, 主要从事细胞色素 P-450 与药物代谢的研究。

②金一尊(1939-), 女, 复旦大学放射医学研究所(上海, 200032)研究员, 博士生导师, 主要从事肿瘤增敏药物研究。

细胞色素, 其还原型与一氧化碳气体结合只在 450nm 处出现一个强吸收峰, 因此取名细胞色素 P-450(以下简称 P-450), P 代表色素。P-450 是一个多基因家族, 属于含血红素的内源性或可诱导性氧化酶类。在体内, 它是多种内源性物质、药物代谢的主要酶类(包括正常组织和肿瘤细胞中抗肿瘤药物的代谢), 同时可活化或灭活许多致癌物。因而