

文章编号: 1001-098X(2004)04-0173-06

辐射损伤防护药及细胞因子治疗研究动态

闵锐

摘要 硝基氧、氨磷汀和甾族类化合物是目前较受关注的防护辐射损伤的候选药, 其中氨磷汀 1999 年已被美国 FDA (食品与药物管理局) 批准为放射治疗的辐射防护药。辐射损伤的细胞因子治疗已由过去单一造血细胞刺激因子的使用发展到针对多种造血细胞以及与造血及免疫细胞生长发育有关的微环境的不同功能因子的组合使用, 大大改善了大剂量辐射损伤治疗的效果。

关键词 辐射损伤; 辐射防护药; 细胞因子

中图分类号 R 818.052+.5; R979.6 文献标识码 A

Status of the research on radioprotective drugs and treatment of radiation damage by cytokines

MIN Rui

(Department of Radiation Medicine, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

Abstract Nitroxide, amifostine and steroids are most considered as candidates of radioprotective drug. Amifostine is the first radioprotective drug used in radiotherapy approved by FDA (Food and Drug Administration) of USA in 1999. The use of the cytokine in treatment of the radiation damage has been developed from single cytokine which just stimulates one cell population to the combination of cytokines which function as both hematopoietic cells and hematopoietic microenvironment. Therapeutic effect of radiation damage has been significantly improved by use of cytokine combination.

Key words radiation damage; radioprotective drug; cytokine

由于世界核安全形势和各种放射治疗的需要, 辐射损伤的防护和治疗再一次引起人们的关注和重视。在盘点过去数十年辐射损伤防治经验的基础上, 结合对急性大剂量照射、小剂量慢性照射生物损伤发生机制和规律不断加深的认识, 人们在如何预防和治疗近、远期和急、慢性辐射损伤, 如何评价、处理和对待小剂量辐射产生的远后效应, 以及在发现、挖掘有效防护和救治药物及方法手段等方面取得长足进步。

1 辐射损伤防护药

1.1 硝基氧(nitroxide)

硝基氧是一类具有不配对电子和顺磁特性的稳定化合物, 一般由六环的氮杂环己烷衍生物或五环吡咯乙酰胺衍生物组成。其药代动力学类似碘化物和钆-三胺五乙酸, 不能通过血脑屏障, 主要由肾小球过滤排泄。根据其不配对电子的特性, 硝基氧常

被用作为抗氧化研究中的自由基捕获剂, 其所具有的顺磁特性也常被用于在生物分子自旋共振研究中对硝酰基(nitroxyl)类化合物的自旋标记。

最近, 这类化合物被用于一系列抗氧化和辐射防护的实验研究。比较硝基氧和羟基胺类化合物对电离辐射或金属离子催化诱导的 DNA 损伤的防护作用发现, 对照组金属离子催化诱导的 DNA 解旋率约为 76.7%, 而硝基氧和羟基胺防护组的 DNA 解旋率分别只有 33%和 47%; 同时, 硝基氧和羟基胺类化合物都有防护过氧化氢对 V79 细胞的氧化损伤作用。但是, 若用 100Gy 的电离辐射诱导质粒 DNA 损伤, 10mmol/L 硝基氧可使质粒 DNA 的解旋率降至 32.4%~38.5%, 而 10mmol/L 的羟基胺对电离辐射诱导的质粒 DNA 降解没有防护作用, 其防护效果与未加防护剂对照组质粒 DNA 解旋率一样, 均为 79.8%^[1]。此外, 硝基氧还具有防护辐射诱导的 DNA 双链断裂, 减轻细胞损伤, 提高细胞存活率的作用, 而羟基胺则不具备这些作用。硝基氧类化合物对电离辐射的防护作用是浓度依赖

的。Samuni A 等^[2]认为, 硝基氧和羟基胺类化合物在辐射防护效果方面的差异不在于它们与 OH 自由基的作用不同, 而在于硝基氧除具有清除辐射瞬时诱导的 OH 自由基外, 同时还具有消除由 OH 自由基诱导的次级自由基的毒性作用。Mitchell JB 等^[3]指出, 在非毒性浓度条件下, 无论在体内还是在体外实验都证明, 稳定的硝基氧化合物对超氧化物、氢氧化物、有机氢过氧化物和抗癌剂诱导的氧化损伤都有防护效果, 对电离辐射诱导的 DNA 损伤、染色体畸变、细胞死亡和整体照射动物的存活率都有保护作用。

1.2 氨磷汀(amifostine)

氨磷汀是一种有机硫代磷酸盐细胞防护剂, 其俗名是著名的 WR2721 (Water Reed 2721), 是美国 Water Reed 陆军研究所早期研制的一种游离巯基前体辐射防护药。该药在体内由碱性磷酸酶将其迅速脱磷酸化为活性形式的 WR1065, WR1065 通过直接清除自由基、直接与毒性物质(如化疗时的化学细胞毒物质)结合脱毒、作为 DNA 损伤修复的供氢体、诱导细胞乏氧等过程发挥辐射防护作用。在体内, WR1065 最终被氧化为对称的二硫化物(WR33278), 或与内源性巯基或含巯基蛋白混合为二硫化物。

氨磷汀的血浆清除速度很快, 静脉注射后 6min 血中药物残留不足 10%, 其在血中消失的方式可能是迅速转化为 WR1065, WR1065 又很快被组织吸收或转化为二硫化物。组织中 WR1065 的峰值浓度出现在注射氨磷汀后的 10~30min。

过去, 作为全身照射的辐射防护剂氨磷汀因用药量大, 产生的毒副作用严重而未能推广应用。但是, 该化合物良好的清除自由基的特性实在是让人难以割舍, 与之相关的研究一直没有中断。近年来, 氨磷汀被开发利用为放、化疗正常组织保护剂, 这是因为: ①正常组织细胞的膜结合碱性磷酸酶是肿瘤组织的 270 多倍; ②氨磷汀在正常组织中的吸收为主动运输, 在肿瘤组织则为被动扩散; ③某些肿瘤组织的血供没有正常组织丰富; ④正常组织的中性 pH 环境比某些肿瘤组织的酸性 pH 环境更有利于氨磷汀的吸收。这些因素使正常组织内氨磷汀含量可以是肿瘤组织的 50~100 倍。1999 年, 该化合物就被美国 FDA 批准为世界目前惟一的用于头颈部癌症患者放射治疗的辐射防护药^[4]。一系列临床试验

表明, 氨磷汀具有减轻放、化疗对骨髓、肾脏、神经组织、听觉器官、食道和呼吸道等组织器官的毒性损伤作用, 其对正常组织器官的保护效果依照射的剂量和所用化疗药有关。但是, 也有报道认为, 氨磷汀本身的副作用亦可造成放疗被推迟, 化疗被中断的情形, 虽然保护了正常组织, 但并不能提高癌症患者的存活率^[5,6]。氨磷汀的主要副作用是注射后短暂血压降低和呕吐, 这很大程度与用药量有关。为减轻一次大剂量用药引起的副作用, 适合氨磷汀体内释放的生物降解胶囊正在研究中^[7]。此外, 一些专家建议将一些营养辅助剂, 如维生素 E、硒元素等与低剂量的氨磷汀合用, 以减少副作用, 保持防护效果。

最近, Grdina DJ 等^[8,9]发现, 在小剂量低毒性水平照射前服用氨磷汀, 具有非常有效的阻止诱变和癌症发生的效果, 建议放弃将该药大剂量用于防护组织细胞损伤的目的, 而放在小剂量低毒性水平用于抗诱变、抗癌变。在军事方面, 该药能否用于低剂量辐射和远后效应的防治, 以及用药是否会影响执行任务的能力等有关问题, 有待进一步探讨和研究。

1.3 甾族类化合物

最近, 甾族类化合物在免疫调节和抗感染方面的特性被用于辐射损伤防护和促进损伤恢复的研究。如 β -雄甾烯三醇及其类似物可增加 IL-2(白细胞介素 2)、IL-3 和 γ -干扰素的分泌, 保护宿主细胞免受 DNA 或 RNA 病毒(如乙型肝炎病毒、流感和节肢动物传播病毒)以及致死性细菌(如粪肠球菌、绿脓杆菌、肺炎克雷白杆菌和寄生虫类隐孢子虫属、疟疾)等的感染。其在体内抗感染效力方面, 雄甾烯三醇>雄甾烯二醇>脱氢表雄酮^[10]。Whitnall MH 等^[11-13]给 B6D2F1 雌性小鼠皮下注射 160mg/kg 的雄甾烯二醇, 明显改善受 3Gy 照射小鼠外周中性粒细胞、血小板、单核细胞、天然杀伤细胞及粒-巨克隆形成细胞的下降, 增加受照小鼠 30d 存活率, 且在照前 24h 和照后 2h 给药都有效; 照射前皮下注射 160mg/kg 雄甾烯二醇, 可提高 3~7Gy 全身照射后接种肺炎克雷白杆菌小鼠和全身接受 8~12Gy 照射不接种肺炎克雷白杆菌小鼠的存活率, 其剂量减低因子分别为 1.18 和 1.26; 同样实验在 CD2F1 雄性小鼠上进行也可增加雄性小鼠存活率, 其剂量减低因子为 1.23; 在毒性试验中, 小鼠皮下

注射 4 000mg/kg 雄甾烯二醇血浆化学分析未见毒性作用, 54 只实验鼠仅 2 只死亡, 而口服 4 800mg/kg, 未见小鼠死亡。目前已发现的雄甾烯二醇的副作用是: ①皮下注射 320mg/kg 后发现腹部器官和脂肪组织中粒细胞增高; ②在雌性小鼠的注射部位偶见皮肤消蚀; ③约 6% 的小鼠在皮下注射 320mg/kg 后出现体重显著下降, 但在 80~160mg/kg 剂量范围没有此现象。由于雄甾烯二醇结构相对稳定, 半衰期长, 给药方便, 低毒以及服用后不会引起执行任务能力下降等优点, 甾族类化合物是一类非常有潜力的战时辐射防护候选药。

2 辐射损伤治疗中细胞因子的应用

研究发现, 即使动物受致死剂量照射仍有存活的造血干细胞, 这些存活的干细胞在造血细胞生长因子的刺激下仍能增殖、分化和成熟, 造血刺激因子的应用是辐射损伤治疗中不可缺少的一个重要环节。若按造血刺激因子在辐射损伤治疗中应用的年代进行区分, G-CSF(粒细胞集落刺激因子)、GM-CSF(粒-巨噬细胞集落刺激因子)和 IL-3 应该看作是第一代促进造血细胞生长因子。这些因子在促粒细胞生长中的作用非常肯定, 但在促巨噬细胞生长方面的效果却不佳。第二代应用的造血细胞促进因子应该以 IL-6、IL-11、血小板生成素(thrombopoietin, TPO)和巨核细胞生长发育因子(megakaryocyte growth and development factor, MGDF)为代表, 这些细胞因子都以能有效刺激血小板生成成为特点。第三代应用的造血细胞生长因子就是目前发掘和应用的有利于受照后免疫重建的细胞因子, 如 IL-4、IL-7、fms 样酪氨酸激酶 3(fms-like tyrosine kinase 3, Flt-3)、干细胞因子受体配体、胸腺基质淋巴细胞生成素和角化细胞生长因子(keratinocyte growth factor, KGF)等, 以及利用蛋白和基因工程技术将至少两种功能不同的细胞因子组合成的嵌合体, 以增强和发挥多重刺激作用, 如 IL-3 与 G-CSF 组合成的造血祖细胞生成素、IL-3 与血小板生成素受体配体组合成的促巨细胞生成素以及 flt-3 与 G-CSF 配体组合成的促粒系前体细胞生成素^[14]。这里介绍几种最近尝试应用的促进造血恢复和免疫重建的细胞因子。

2.1 IL-7

IL-7 由胸腺上皮基质细胞和骨髓细胞产生, 具

有刺激未成熟胸腺细胞的增殖、分化和成熟能力。大量来自受亚致死剂量照射鼠、同源和异源骨髓和干细胞移植以及放化疗诱导的免疫抑制的实验表明, IL-7 通过加速淋巴细胞恢复, 增加脾脏白细胞和外周血 CD4、CD8 细胞数量, 平衡 CD4/CD8 细胞比例, 促进实验动物外周 T 细胞和放化疗诱导的免疫抑制的恢复^[15,16]。有关 IL-7 使用的适应条件和副作用问题, 报道认为 IL-7 在使用过程中往往伴随着严重炎症和组织损伤。在异源干细胞移植后应慎用 IL-7 刺激淋巴细胞, 因为实验发现 IL-7 的使用可降低诱导临床移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)出现的 T 细胞阈值, 以及致死性 GVHD 出现的阈值^[17]。但是, 也有报道认为, 在宿主 T 细胞完全被剔除后的异源骨髓移植的情况下, IL-7 促进淋巴系造血恢复不会发生严重的临床 GVHD^[18]。这些结果的差异可能与 IL-7 使用的剂量、时机和持续用药时间有关, 说明有关 IL-7 刺激淋巴细胞生成的使用时机、适应证等基础问题仍需继续系统地研究。

2.2 KGF

电离辐射后促存活细胞的扩增只是保证造血和免疫恢复的一个方面, 另一重要方面就是改善和重建对细胞成长有重要作用和影响的基质微环境。造血细胞与造血微环境被喻为是种子与土壤的关系。越来越多的研究发现, 无论是骨髓还是胸腺微环境对造血和免疫幼稚前体细胞的成长和发育都起着异乎寻常的重要作用。

与造血和免疫细胞发育成长有关的基质环境一般由各种各样的基质细胞、体液因子、微血管及微小梁等成分组成。大剂量照射除直接和间接杀死造血细胞、免疫细胞外, 也会杀伤、损害和破坏细胞赖以生存的微环境。在这种情况下, 如果一味强调输入造血细胞和免疫细胞, 忽略对照后造血和免疫细胞恢复生长所必需的微环境的改善和重建, 造血和免疫重建的结果多以失败而告终。对于 T 细胞, 复杂的胸腺上皮细胞网络和腺内的体液因子构成幼稚 T 细胞发育成长的重要微环境。KGF 是酸性成胶原细胞生长因子家族成员之一, 可由胸腺皮质和髓质区的上皮细胞、成胶原细胞和微血管上皮细胞等分泌, 这些细胞表面也表达 KGF 受体。在胸腺, KGF 与 KGF 受体的相互作用支撑着胸腺细胞的存活。已有实验发现, KGF 和 KGF 受体缺乏的

小鼠胸腺细胞生成严重缺陷, 胸腺组织发育不全, 胸腺内皮细胞发育受损。最近的一些实验表明, KGF 可通过刺激胸腺、消化系统和呼吸系统上皮细胞损伤的恢复, 减轻正常组织放疗化疗后的损伤, 促进免疫恢复^[19-21]; 在各种各样的小鼠骨髓移植模型中, 移植前给予 KGF 可改善 GVHD 的各项临床症状, 降低死亡率^[22]。KGF 主要是通过保护胸腺上皮细胞, 促进 IL-7 分泌, 增强淋巴细胞生成以及增加外周血功能 T 细胞数量来实现的。因此, 作为改善微环境的一环, KGF 在促进辐射损伤造血和免疫抑制恢复中的应用值得关注和进一步研究。

2.3 Flt-3L(fms-like tyrosine kinase 3 ligand)

Flt-3L 是早期造血干细胞向淋巴前体细胞定向过程中的一种多效生长刺激因子。在观察胸腺切除和未切除的啮齿类动物骨髓移植模型 T 细胞恢复的实验中发现, Flt-3L 既可增强胸腺非依赖的内环境稳定, 也可增强胸腺依赖的 T 细胞恢复过程^[23]。Westermann J 等^[24]发现, 与单一的 DNA 疫苗比较, Flt-3L 可协同增加 DNA 疫苗诱导的抗原特异性增殖反应, 但同时也发现 Flt-3 诱导扩增的基质细胞多具尚未被激活的不成熟的细胞表型(CD80、CD86 和 CD40 缺乏或低表达), 说明在外周 TH1/TH2 细胞的极化过程中 Flt-3L 不起主要作用。相反, 在特定条件下大量未成熟基质细胞的扩增还会抑制 TH1 细胞的免疫作用。也有报道, 在促进大剂量照射引起的髓系免疫抑制的恢复中, Flt-3L 与 G-CSF 受体组成的嵌合体促粒细胞恢复的效果优于单一的 Flt-3L 或 G-CSF 治疗的效果^[25]。

2.4 核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)

最早发现 NF- κ B 是一种调节小鼠 B 淋巴细胞 κ 轻链蛋白表达的核蛋白, 后来发现其在许多细胞内都存在, 是细胞多种信号传递通路下游的共同信号蛋白。细胞在未受到刺激时, NF- κ B 与 I κ B α (抑制体 κ B α) 和 I κ B β (抑制体 κ B β) 以结合的形式位于胞浆, 这种结合可以阻止 NF- κ B 进入核内。当细胞受到刺激时, 特异磷酸酶将 I κ B 磷酸化后由蛋白体酶将其降解, 从 I κ B 释放的 NF- κ B 则可进入核内结合到靶基因启动子区域的特异部位启动转录。蛋白激酶 C 激活体、氧化剂、病毒、免疫刺激、辐射等都可活化 NF- κ B。活化的 NF- κ B 调节包括免疫和炎症反应相关的许多基因表达, 被认为是炎症发生和进展的一个重要原因。也因为如此, NF-

κ B 抑制成为炎症控制的一个重要靶点。在放疗, 尤其是腹部放疗中, 急性辐射诱导的炎症是导致照射剂量限制、治疗程序中断的重要原因, Linard C 等^[26]在照射前 15min 和照后每三日给小鼠腹膜内注射 30mg/kg 咖啡酸苯乙酯发现, 可抑制 NF- κ B 活化诱导的炎性因子 IL-6、IL-6 受体和细胞因子信号 3 抑制体基因的表达, 上调抗炎性因子 IL-10。另一方面, Egan LJ 等^[27]发现, 选择性剔除 NF- κ B 活化所必需的 I κ B 激酶 β , NF- κ B 不能活化导致辐射诱导的小肠上皮细胞凋亡增加, 同时伴随 P53 蛋白表达和活性增加, 抗凋亡 Bcl-2 家族蛋白表达降低。因此, 在照射前通过 I κ B 激酶系统预先活化 NF- κ B 可减少照射后肠上皮细胞的凋亡, 为提高肿瘤照射剂量创造条件。可见, 研究 NF- κ B 及其相关信号转导通路的活化或抑制在辐射防护和辐射损伤治疗中的作用具有潜在价值。

2.5 细胞因子的联合使用

辐射损伤, 尤其是造血系统的损伤往往是多细胞、多系统受到累及, 其修复也牵涉到方方面面。过去辐射损伤治疗中单一细胞因子的使用虽在一定时期、一定程度、某一方面对促进造血恢复起到一定作用, 但对长期稳定的修复和重建的效果往往不是很理想。最近, Herodin F 等^[28]用不同组合的早期起作用的细胞因子处理全身受 8Gy 致死剂量照射的小鼠, 照射后 2h 和 24h 腹膜内分别给予每种因子为 50ug/kg 的四种细胞因子组合 [Flt-3L + TPO + IL-3 + SCF(stem cell factor, 干细胞因子)]和五种细胞因子组合[Flt-3L+TPO+IL-3+SCF+SDF-1 (stromal derived factor-1, 间质细胞源性因子-1)], 发现两种细胞因子组合都能将受照鼠 30d 的存活率从 8.3% (未照射对照组)分别提高至 81.2% 和 87.5%; 而同样条件下单一细胞因子仅能使小鼠 30d 存活率提高 58.3%(TPO)和 29.2%(SDF-1); 三种细胞因子组合 (SCF + Flt-3L + TPO)的存活率只提高 50%。可见, 无论是照前还是照后给药, 选择不同细胞因子的组合, 探索不同给药量和给药时间间隔、给药次数对于提高受照小鼠短、长期存活率十分重要。在上述工作的基础上, Drouet M 等^[29]对恒河猴在 5Gy γ 射线全身照射后 2h 静脉给予 TPO + SCF + Flt-3L + IL-3 四种细胞因子的组合, 每种细胞因子 50ug/kg, 结果四只实验猴无一发生血小板贫血, 仅一只实验猴发生短暂性粒细胞贫血, 而未给药的四只对照猴

分别在5~12d经历粒细胞贫血,在5~31d经历血小板贫血;细胞因子处理猴0~90d之间的粒细胞、血小板、白细胞和红细胞计数显著高于未处理对照组;照后24h和4d细胞因子处理猴肱骨骨髓细胞克隆活力明显受到保护,造血状态和干细胞没有明显损害。Drouet M等认为,上述四种细胞因子组合使用是一种有效的辐射事故损伤紧急处理方案。

总之,鉴于电离辐射损伤的特点,对化学类辐射防护剂的要求首先是结构稳定、高效和低毒;其次,防护剂本身应不易在电离辐射后成为细胞毒性化合物,最好同时是供氢体或供电子体,从而提供损伤分子的化学修复;最后,从清除自由基的角度,化学防护剂应既可清除原发水的辐解产物也可清除继发生物分子自由基,其本身被自由基修饰后不会介导进一步的靶分子损伤。由于大剂量电离辐射诱导的生物效应和后果与低水平电离辐射诱导的生物效应和后果大为不同,在大剂量照射情况下表现出防护效果的化学防护剂不一定能用于小剂量辐射损伤的防护。在细胞因子治疗辐射损伤方面,既要考虑到受损细胞的恢复、未受损细胞的扩增,也要考虑建造有利于细胞恢复和扩增的微环境。了解不同细胞因子作用的特性、环节和靶点,选择不同功能的细胞因子组合,摸索细胞因子组合中的最佳剂量,给药时机和给药的间隔次数,观察多次给药可能产生的负效应等应该是细胞因子辐射损伤治疗中需要注意的问题。

参 考 文 献

- Xavier S, Yamada K, Samuni AM, et al. Differential protection by nitroxides and hydroxylamines to radiation-induced and metal ion-catalyzed oxidative damage [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2002, 1573(2): 109-120.
- Samuni A, Goldstein S, Russo A, et al. Kinetics and mechanism of hydroxyl radical and OH-adduct radical reactions with nitroxides and with their hydroxylamines[J]. *J Am Chem Soc*, 2002, 124(29): 8719-8724.
- Mitchell JB and Krishna MC. Nitroxides as radiation protectors [J]. *Mil Med*, 2002, 167(1 suppl): 49-50.
- Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, et al. Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(19): 3339-3345.
- Rades D, Fehlauer F, Bajrovic A, et al. Serious adverse effects of amifostine during radiotherapy in head and neck cancer patients [J]. *Radiother Oncol*, 2004, 70(3): 261-264.
- Komaki R, Lee JS, Milas L, et al. Effects of amifostine on acute toxicity from concurrent chemotherapy and radiotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer: report of a randomized comparative trial

- [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58(5): 1369-1377.
- Pamujula S, Graves RA, Kishore V, et al. Preparation and in vitro characterization of amifostine of biodegradable microcapsules [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2004, 57(2): 213-218.
- Grdina DJ, Murley JS and Kataoka Y. Radioprotectants: current status and new direction [J]. *Oncology*, 2002, 63(2 suppl): 2-10.
- Grdina DJ, Murley JS, Kataoka Y, et al. Relationship between cytoprotection and mutation prevention by WR1065 [J]. *Mil Med*, 2002, 167(1 suppl): 51-53.
- Loria RM. Immune up-regulation and apoptosis by androstene steroids [J]. *Steroids*, 2002, 67(12): 953-966.
- Whitnall MH, Elliott TB, Landauer MR, et al. Protection against gamma-irradiation with 5-androstenediol [J]. *Mil Med*, 2002, 167(2 suppl): 64-65.
- Whitnall MH, Inal CE, Jackson WE 3rd, et al. In vivo radioprotection by 5-androstenediol: stimulation of the innate immune system [J]. *Radiat Res*, 2001, 156(3): 283-293.
- Whitnall MH, Wilhelmson CL, McKinney L, et al. Radioprotective efficacy and acute toxicity of 5-androstenediol after subcutaneous or oral administration in mice [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2002, 24(4): 595-626.
- Fry SA, Neta R, Weiss JF, et al. Prevention and treatment: summary statement [J]. *Mil Med*, 2002, 167(1 suppl): 87-93.
- Fry TJ, Moniuszko M, Creekmore S, et al. IL-7 therapy dramatically alters peripheral T cell homeostasis in normal and SIV-infected nonhuman primates [J]. *Blood*, 2003, 101(6): 2294-2299.
- Storek J, Gillespy T, Lu H, et al. Interleukin-7 improves CD4 T cell constitution after autologous CD34 cell transplantation in monkeys [J]. *Blood*, 2003, 101(10): 4209-4218.
- Sinha ML, Fry TJ, Fowler DH, et al. Interleukin 7 worsens graft-versus-host disease [J]. *Blood*, 2002, 100(7): 2642-2649.
- Alpdogan O, Muriglan SJ, Eng JM, et al. IL-7 enhances peripheral T cell reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(7): 1095-1107.
- Min D, Taylor PA, Panoskaltsis-Mortari A, et al. Protection from thymic epithelial cell injury by keratinocyte growth factor: a new approach to improve thymic and peripheral T cell reconstitution after bone marrow transplantation [J]. *Blood*, 2002, 99(12): 4592-4600.
- Terry NH, Brinkley J, Doig AJ, et al. Cellular kinetics of murine lung: model system to determine basis for radioprotection with keratinocyte growth factor [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58(2): 435-444.
- Hille A, Rave-Frank M, Pradier O, et al. Effect of keratinocyte growth factor on the proliferation, clonogenic capacity and colony size of human epithelial tumor cells in vitro [J]. *Int J Radiat Biol*, 2003, 79(2): 119-128.
- Panoskaltsis-Mortari A, Ingbar DH, Jung P, et al. KGF pretreatment decreases B7 and granzyme B expression and hostens repair in lung of mice after allogeneic BMT [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2000, 278(5): L988-L999.
- Dainiak N, Waselenko JK, Armitage JO, et al. The hematologist and radiation casualties. [J]. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*, 2003, 473-496.
- Westermann J, Nguyen-Hoai T, Mollweide A, et al. Flt-3 ligand as adjuvant for DNA vaccination augments immune responses but dose not

skew TH1/TH2 polarization[J]. Gene Ther, 2004, 11(13): 1048–1056.

25 Drouet M, Mourcin F, Grenier N, et al. Single administration of stem cell factor, Flt-3 ligand, megakaryocyte growth and development factor, and interleukin-3 in combination soon after irradiation prevents nonhuman primates from myelosuppression: long-term follow-up of hematopoiesis [J]. Blood, 2004, 103(3): 878–885.

26 Linard C, Marquette C, Mathieu J, et al. Acute induction of inflammatory cytokine expression after gamma irradiation in the rat: effect of an NF-kappaB inhibitor [J]. Int J Radiat Oncol Biophys, 2004, 58(2): 427–434.

27 Egan LJ, Eckmann L, Greten FR, et al. I (kappa)B-kinase (beta)-dependent NF-(kappa)B activation provides radioprotection to the intestinal epithelium [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(8): 2452–2457.

28 Herodin F, Bourin P, Mayol JF, et al. Short-term injection of anti-apoptotic cytokine combinations soon after lethal g irradiation promotes survival [J]. Blood, 2003, 101(7): 2609–2616.

(收稿日期：2004–05–23)

文章编号：1001-098X(2004)04-0178-04

放射性脑损伤研究现状

刘强

摘要 从发病机制，临床表现，诊断和治疗等方面综述了放射性脑损伤的研究进展。血管内皮细胞和少突胶质细胞的凋亡为放射性脑损伤提供了主要病理基础。细胞因子的应用和神经干细胞移植将为放射性脑损伤的治疗开辟广阔前景。

关键词 放射性脑损伤；放射治疗；细胞因子

中图分类号 R815.2 文献标识码 A

Present investigation of radiation brain injury

LIU Qiang
(Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China)

Abstract Review the present investigation in pathogenesis, clinical symptom, diagnosis and treatment of radiation brain injury. The basic pathology is apoptosis of the vascular endothelial cell and oligodendrocyte. Cytokine and neural stem cell transplantation will make great future for treatment of radiation brain injury.

Key words radiation brain injury; radiotherapy; cytokine

放射治疗是中枢神经系统肿瘤和颅内血管畸形的重要治疗手段。随着立体定向放射治疗的发展，其治疗效果有目共睹，但是其副作用也不容忽视。临床上有关放射性脑损伤的报道也逐渐增多。本文将其研究进展作一综述。

1 发病机制

放射性脑损伤的发病机制目前尚无统一定论，主要有以下几种学说：血管损伤、胶质细胞损伤和自身免疫反应。目前关注的焦点多集中在前两种。

1.1 血管损伤学说

作者单位：300192 天津，中国医学科学院中国协和医科大学放射医学研究所

此学说的基本观点为：血管内皮细胞死亡增加→血管损伤→缺血→晚期迟发性坏死。Pena LA 等^[1]用单次大剂量(5~100Gy)照射小鼠全脑，照后早期血管内皮细胞体积增大，核固缩、碎裂，内皮细胞数量减少，而且此变化具有时间、剂量依赖性；血管周围炎症细胞粘附和浸润，进而导致血管通透性升高、血脑屏障破坏及血管周围水肿。照后晚期血管壁增厚，管腔扩张，毛细血管萎陷，瘢痕形成及纤维化等，影响脑局部血流及能量供应，加速脑组织的液化坏死^[1,2]。

血管损伤是晚期放射性脑损伤的主要病理基础。根据此学说的基本观点进行推论，对缺血最敏感的灰质应该最易发生坏死，然而实际并非如此，