

## ·放射生物学·

转化生长因子 $\beta$ 1与放射性肺损伤

陆忠华 周菊英 许锡元

**【摘要】** 放射性肺纤维化过程是包含了相互作用的细胞因子和生长因子的一个复杂网络。转化生长因子 $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)是其中的一个关键性细胞因子,对预测放射性肺炎以及非小细胞肺癌患者的肿瘤反应有一定作用。

**【关键词】** 转化生长因子 $\beta$ 1; 辐射损伤; 肺疾病

**【中图分类号】** R818.8 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2006)04-0247-03

**The effect of transforming growth factor- $\beta$ 1 in lung injury after radiotherapy**

LU Zhong-hua, ZHOU Ju-ying, XU Xi-yuan

(Department of Radiotherapy, Changzhou Tumor Hospital of Suzhou University, Jiangsu Changzhou 213001, China)

**【Abstract】** Transforming growth factor- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1) is considered as a key cytokine in the radiation-induced fibrotic program and it can also work as a predictor of radiation pneumonitis. This review discusses the characters and functions of TGF- $\beta$ 1 as well as the role of this cytokine in lung injury after radiotherapy.

**【Key words】** Transforming growth factor $\beta$ 1; Radiation injuries; Lung diseases

肺部肿瘤放疗后有可能出现放射性肺部损伤,对患者造成很大危害,并且限制了照射剂量,是肺癌放疗后局部控制失败的一个重要原因。目前的研究认为,细胞因子中的转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)是产生这些副反应的主要因素之一。

**1 TGF- $\beta$ 1 及其功能**

TGF- $\beta$  是哺乳动物表达的一类细胞因子家族,有3种异构体, $\beta$ 1- $\beta$ 3。在血浆中,TGF- $\beta$ 1是主要形式,TGF- $\beta$ 2和TGF- $\beta$ 3则不到5%<sup>[1]</sup>。TGF- $\beta$ 1最初由人血小板提取得到纯合子,是分子质量为 $25 \times 10^3$ 的同源二聚体,其血浆半衰期仅2~3 min,在肝中迅速隔离和降解。TGF- $\beta$ 1一般以一种未活化的、大的隐性复合物形式分泌,这种非活化型不易被降解,可到达远端靶器官以内分泌方式发挥作用<sup>[2]</sup>。

TGF- $\beta$ 1的作用显示多功能性,总的来讲在体内行使3个主要的功能:

(1) 调节细胞生长,包括增殖、分化和凋亡:TGF- $\beta$ 1能促进培养的间质细胞增生,如成

纤维细胞和成骨细胞,也刺激胞外基质蛋白(如胶原)、基质蛋白受体(如整合素)及基质修饰酶(如基质金属蛋白酶)的合成<sup>[3]</sup>。TGF- $\beta$ 1抗增生效应的一个重要步骤是在周期素激酶活性水平<sup>[4]</sup>;另一方面,TGF- $\beta$ 1在多种细胞的分化、转化进程中起重要作用,可在肿瘤发生的后期通过诱导上皮-间质转化,加剧恶性表型<sup>[5]</sup>;由于细胞生长和凋亡效应,TGF- $\beta$ 1总的来讲可作为一个肿瘤抑制因子<sup>[7,8]</sup>。

(2) 免疫抑制作用:TGF- $\beta$ 能抑制丝裂原或抗原刺激的T细胞增殖,抑制白细胞介素-2诱导的T细胞白细胞介素-2受体表达,抑制B细胞增殖和免疫球蛋白的产生,抑制细胞毒性T淋巴细胞的产生及成熟和自然杀伤细胞活化,抑制促炎性细胞因子的作用以及通过抑制NO的产生下调巨噬细胞的细胞毒作用,并作为一种信号可关闭免疫应答及炎症反应,因而能产生TGF- $\beta$ 的细胞(现认为属于Th3细胞)被视为抑制性细胞。某些肿瘤可通过分泌大量TGF- $\beta$ 来逃避机体免疫系统的作用。

(3) 控制细胞外基质的自身稳定:TGF- $\beta$ 1通过刺激细胞增加绝大多数基质蛋白的合成,减少基质降解蛋白酶的产生,增加蛋白酶抑制

作者单位:213001,苏州大学附属常州肿瘤医院放疗科

通讯作者:陆忠华(E-mail: luzhonghua8687@163.com)

剂的产生,调节整合素的表达,引起细胞外基质的重塑<sup>[9]</sup>。在多种纤维增生性疾病中,TGF- $\beta$ 1表现出促纤维化作用。

## 2 放射性肺纤维化形成机制

肺部肿瘤放疗后有可能出现放射性肺损伤,按其进程有(亚)急性炎症性肺组织损伤阶段、放射性肺炎及其后的慢性进行性肺纤维化,这是一种复杂的组织反应,主要特征是细胞外基质大量沉积和成纤维细胞过度增生。目前有許多研究证实,纤维化实际上是一个动态进程,以持续的塑形和长期的成纤维细胞活化为特征。绝大多数的纤维化都呈现共同的特点:在形成阶段,都含有浸润的炎性细胞和巨噬细胞,在新生毛细血管有大量内皮细胞以及丰富的、特殊的成纤维细胞-肌成纤维细胞,这是活化的成纤维细胞,能沉积纤维性基质,在纤维化发生中起中心作用;同时,局部存在异常的持续的组织修复信号释放,如TGF- $\beta$ 1和血小板衍生生长因子等细胞因子,造成了长期的、慢性的肌成纤维细胞活性的维持。在肺放射性纤维化发展的研究中发现,终末分化即祖成纤维细胞分化为有丝分裂后期成纤维细胞,是一关键的细胞学过程,TGF- $\beta$ 1对此起重要作用。放射性肺纤维化过程是包含了相互作用的细胞因子和生长因子的一个复杂网络,而TGF- $\beta$ 1则是其中的一个关键性细胞因子,这使之成为现今抗纤维化药物研究的新“靶点”。

## 3 TGF- $\beta$ 1在放射性肺损伤中的作用机制

动物模型研究显示,TGF- $\beta$ 对于放射性肺炎的病理发生至关重要。Rube等<sup>[10]</sup>给予C57BL/6大鼠胸部分别照射6 Gy、2 Gy,研究TGF- $\beta$ 与放射性肺纤维化的关系,他们发现,单次照射12 Gy后,在大鼠肺损伤的潜伏期有TGF- $\beta$  mRNA的上升,在肺炎期的开始,TGF- $\beta$ 的作用达最高值;II型肺泡细胞和成纤维细胞是TGF- $\beta$ 的重要来源;放射性损伤区可检测到持久的TGF- $\beta$ 高表达,在炎性细胞浸润和纤维化区域TGF- $\beta$ 显著聚集。故此,他们认为,TGF- $\beta$ 与放射性肺纤维化的病理发生有关。

肿瘤放射治疗中,血浆TGF- $\beta$ 1水平的改

变有两种机制:一方面,TGF- $\beta$ 1水平的下降可能是由于照射后肿瘤产生TGF- $\beta$ 1的基质细胞的死亡;另一方面,照射可以增加TGF- $\beta$ 1数量,因为在受损正常组织中的细胞可以产生此细胞因子,并且漏入循环系统中,这种情形的出现取决于内皮细胞受损水平。血浆TGF- $\beta$ 1水平的上升可能有两个来源:首先,肿瘤基质可以是一个来源,当肿瘤对治疗无反应时,其基质能持续产生TGF- $\beta$ 1;其次,照射野内逐渐累积的正常组织损伤可能在受损部位开始产生TGF- $\beta$ 1。在生理条件下,局部产生的TGF- $\beta$ 1不可能进入血液循环<sup>[11]</sup>,但在肿瘤患者和放射性损害正常组织时,血液循环中常检测到TGF- $\beta$ 1,因此可以认为过量的TGF- $\beta$ 1漏入了血液循环可以作为一个标记物在血浆中检测。同时TGF- $\beta$ 1可反向漏入受损区,被激活并且放大局部过程,在肺部则导致放射性肺炎及纤维化。

## 4 TGF- $\beta$ 1在预测放射性肺损伤中的作用

尽管TGF- $\beta$ 1水平的上升本身并不危险,但它可反映出癌症治疗后正常组织损伤的个体易感性。在数个临床试验中发现,放疗结束时,TGF- $\beta$ 1血浆水平正常化意味着治疗后发生肺部合并症的风险较低<sup>[12]</sup>,因此有人建议,TGF- $\beta$ 1可在临床用作选择此类患者以进行增加剂量照射<sup>[13]</sup>。血浆TGF- $\beta$ 1水平的上升与放射性肺炎发生之间的关系已有多篇文献报道,Anscher等<sup>[14]</sup>在其前瞻性研究报道中指出,在没有发生放射性肺炎的患者中,放疗结束时的TGF- $\beta$ 1水平普遍是正常的,血浆TGF- $\beta$ 1急速回落至正常的患者不会发生放射性肺炎,其灵敏度达90%。Vujaskovic等<sup>[15]</sup>为明确放疗中TGF- $\beta$ 1水平的变化是否可以预测放射性肺损伤以及非小细胞肺癌患者的肿瘤反应,对27例III期患者(接受60 Gy/30次放疗、合并或不合并卡铂治疗)的血浆TGF- $\beta$ 1水平(放疗中/放疗前比值)进行观测,结果有9例发生放射性肺炎,这些患者在放疗中都有持久的高TGF- $\beta$ 1水平(TGF- $\beta$ 1放疗中/放疗前的比率>1),反之没有发生放射性肺炎者其比率不变或<1;另外,有疗效的患者在治疗中TGF- $\beta$ 1水平均较低或正常。作者认为,放疗中TGF- $\beta$ 1水平的升高可能预示有较高风险

发生肺毒性, 并且往往预示治疗失败。Evans 等<sup>[16]</sup>对因肺癌而接受胸部放疗的 121 例患者行系列 TGF- $\beta$ 1 水平监测(放疗前、放疗中约 35 Gy 和放疗结束约 70 Gy 时各测量 1 次), 观察 TGF- $\beta$ 1 的绝对值和比率(放疗结束时水平/基线值), 所有患者行三维治疗计划、计算机计算肺剂量学参数[如最小致死剂量(minimum lethal dose, MLD)、 $V_{20}$ (受到 20 Gy 以上剂量照射的肺体积占全肺总体积的百分比)]并随访 6 个月以上。结果, 121 例患者中 32 例(26.4%)发生了放射性肺炎, 按 TGF- $\beta$ 1 水平(基线和放疗结束时)、TGF- $\beta$ 1 比率、MLD 和  $V_{20}$  值(MLD 和  $V_{20}$  平均值分别为 20 Gy、30%)分成几个亚群, 其中, 在  $V_{20}>30\%$  患者中, TGF- $\beta$ 1 比率  $\geq 1$  者其放射性肺炎发生率(45.5%)显著高于 TGF- $\beta$ 1 比率  $< 1$  者(5.9%)。据此, Evans 等认为, 在放疗前和放疗中检测 TGF- $\beta$ 1 水平对放射性肺炎的发生有一定预测作用。

## 5 结语

放射性肺纤维化过程是包含了相互作用的细胞因子和生长因子的一个复杂网络, 而在放射性肺损伤的发生、发展中 TGF- $\beta$ 1 是一个关键性细胞因子, 并且对预测放射性肺炎有一定作用, 这就有助于在明确放射生物学易感因素的基础上使癌症放疗个体化, 从而可提高肿瘤剂量, 降低正常组织放射性合并症, 提高局部控制率, 进而使长期生存率得到提升; 而作用于 TGF- $\beta$ 1 信号途径的新一代抗肺纤维化药物的研发, 有助于逆转纤维化进程, 将大大增加治愈这类损害的可能。

## 参 考 文 献

- 1 Nouakova-Jiresoua A, Van Gamcraen MM, Coppes RP, et al. Transforming growth factor- $\beta$  plasma dynamics and post-irradiation lung injury in lung cancer patients. *Radiation Oncol*, 2004, 71(2):183-189.
- 2 Prud'homme GJ, Piccirillo CA. The inhibitory effects of transforming growth factor-beta-1 (TGF- $\beta$ 1) in autoimmune diseases. *J Autoimm-un*, 2000, 14(1): 23-42.
- 3 Choi KC, Kang KS, Tai CJ, et al. The regulation of apoptosis by activin and transforming growth factor-beta in early neoplastic and tumorigenic ovarian surface epithelium. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(5): 2125-2135.
- 4 Lin SW, Lee MT, Ke FC, et al. TGFbeta1 stimulates the secretion of matrix metalloproteinase 2 (MMP2) and the invasive behavior in human ovarian cancer cells, which is suppressed by MMP inhibitor BB3103. *Clin Exp Metastasis*, 2000, 18(3): 493-499.
- 5 Martin M, Lefaix J, Delanian S. TGF- $\beta$ 1 and radiation fibrosis: a master switch and a specific therapeutic target?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 47(2): 277-290.
- 6 Akhurst RJ, Balmain A. Genetic events and the role of TGF beta in epithelial tumor progression. *J Pathol*, 1999, 187(1): 82-90.
- 7 Zeng X, Gray M, Stahlman MT, et al. TGF-beta1 perturbs vascular development and inhibits epithelial differentiation in fetal lung in vivo. *Dev Dyna*, 2001, 221(3): 289-301.
- 8 Hagimoto N, Kuwano K, Inoshima I, et al. TGF-beta 1 as an enhancer of Fas-mediated apoptosis of lung epithelial cells. *J Immunol*, 2002, 168(12): 6470-6478.
- 9 Derynck R, Akhurst RJ, Balmain A. TGF-beta signaling in tumor suppression and cancer progression. *Nat Genet*, 2001, 29(2): 117-129.
- 10 Rube CE, Uthe D, Schmid KW, et al. Dose-dependent induction of transforming growth factor (TGF-) in the lung tissue of fibrosis-prone mice after thoracic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 47(4): 1033-1042.
- 11 Grainger DJ, Mosedale DE, Metcalfe JC. TGF- $\beta$  in blood: a complex problem. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2000, 11 (1-2): 133-145.
- 12 Vujaskovic Z, Groen HJ. TGF-beta, radiation-induced pulmonary injury and lung cancer. *Int J Radiat Biol*, 2000, 76(4): 511-516.
- 13 Anscher MS, Marks LB, Shafman TD, et al. Using plasma transforming growth factor beta-1 during radiotherapy to select patients for dose escalation. *J Clin Oncol*, 2001, 19 (17): 3758-3765.
- 14 Anscher MS, Kong FM, Andrews K, et al. Plasma transforming growth factor beta1 as a predictor of radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998, 41(5): 1029-1035.
- 15 Vujaskovic Z, Groen HJ. TGF-beta, radiation-induced pulmonary injury and lung cancer. *Int J Radiat Biol*, 2000, 76(4): 511-516.
- 16 Evans ES, Kocak Z, Huang H, et al. The role of TGF- $\beta$  in predicting radiation-induced pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 60(1suppl): 328.

(收稿日期: 2005-10-24)