

- 11 刘强. 放射性脑损伤研究现状. 国外医学·放射医学核医学分册, 2004, 28(4): 178-181.
- 12 Torihata H, Ishikawa F, Okada Y, et al. Irradiation up-regulates CD80 expression through two different mechanisms in spleen B cells, B lymphoma cells, and dendritic cells. Immunology, 2004, 112(2): 219-227.
- 13 Cao MD, Chen ZD, Xing Y. Gamma irradiation of human dendritic cells influences proliferation and cytokine profile of T cells in autologous mixed lymphocyte reaction. Cell Biol Int, 2004, 28(3): 223-228.
- 14 Hong JH, Chiang CS, Tsao CY, et al. Can short-term administration of dexamethasone abrogate radiation-induced acute cytokine gene response in lung and modify subsequent molecular response? Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 51(2): 296-303.
- 15 Kim SH, Lim DJ, Chung YG, et al. Expression of TNF- α and TGF- β 1 in the rat brain after a single high-doses irradiation. J Korean Med Sci, 2002, 17(2): 242-248.

(收稿日期: 2006-03-16)

·放射生物学·

放射性肺损伤防治措施研究进展

王军英 涂斌 周菊英

【摘要】放射性肺损伤是核辐射事故、骨髓移植预处理及胸部肿瘤放疗常见的并发症。糖皮质激素常被用于减轻放射性肺损伤的症状,但疗效并不理想。许多学者致力于评估一些防治措施在减轻辐射所致动物和人肺损伤的作用。本文就其研究进展进行综述,以期阐明防治现状,并在一定程度上对临床有所帮助。

【关键词】放射性肺炎;肺纤维化;辐射损伤

【中图分类号】R818.05 【文献标识码】A 【文章编号】1673-4114(2006)05-0304-05

The progress in prevention and treatment of radiation-induced lung injury

WANG Jun-ying¹, TU Yu¹, ZHOU Ju-ying²

(1. Department of Radiation Hygiene, College of Radiation Medicine and Public Health, Suzhou University, Suzhou 215006, China; 2. Department of Radiation Oncology, The First Hospital Affiliated to Suzhou University, Jiangsu Suzhou 215006, China)

【Abstract】Radiation-induced lung injury is a well-described complication of nuclear accidents, marrow-transplanted pretreatment, thoracic radiotherapy. Corticosteroid has been routinely employed to reduce the irradiation-induced lung injury, but has been demonstrated only marginal efficacy. Many researchers are addicted to research in this field, several preventions and treatments have been evaluated for their ability to reduce radiation-induced lung injury in animals and humans. Clarifying the research status and assisting the clinic at a certain extent are the aim of this article.

【Key words】Radiation pneumonitis; Pulmonary fibrosis; Radiation injuries

放射性肺损伤是核辐射事故、骨髓移植预处理及胸部肿瘤放疗后常见的并发症,临床一般表现为早期的放射性肺炎和后期的放射性肺纤维化两个阶段。这种并发症的存在,一定程度上限制了放射治疗的剂量,降低了患者的生活质量。现阶段临床对放射性肺损伤的治疗常规采用大剂量肾上腺皮质激素

素,连用数周,并辅以抗生素、支气管扩张剂等,必要时予以吸氧对症处理,目前仍没有令人满意的治疗效果。数十年来,许多学者对放射性肺损伤的防治措施进行了大量的研究,本文就其研究进展进行综述。

1 细胞因子抑制剂的研究与应用

分子生物学研究进展使我们认识到,放射性肺损伤和化疗药物所致肺损伤是由炎症因子引起炎症细胞的趋化和激活,使信息放大增强而产生自发性

作者单位: 1. 215006, 苏州大学放射医学与公共卫生学院放射卫生室(王军英、涂斌); 2. 215006, 苏州大学附属第一医院放疗科(周菊英)

通讯作者: 涂斌 (E-mail: tuyu@suda.edu.cn)

免疫反应。介导放射性肺损伤的细胞因子主要有两类:第一类是参与局部损伤与炎症反应的因子,如白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-4、IL-8、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等,其中以 IL-1 和 TNF- α 最为重要,它们通过诱导黏附分子表达,募集白细胞到组织损伤部位,诱导炎性介质的产生,促进炎症反应发生;第二类是参与组织修复和器官纤维化的因子,有转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、胰岛素样生长因子(insulinlike growth factors, IGFs)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)等,其中以 TGF- β 最重要。Anscher 等^[9]报道, TGF- β 在放射性肺损伤的发病机制中起关键作用,可促使成纤维细胞分化,在体内肺组织发生纤维化时, TGF- β 及其 mRNA 增加最显著, TGF- β 主要作用于胶原的转录和翻译过程,诱导肺脏高水平表达结缔组织生长因子,加速肺纤维化发生。Vujaskovic 等^[12]认为, TGF- β 水平的高低反映了放射性肺损伤发生风险的高低,照后随时间延长, TGF- β 在肺组织中的表达也增强。

1.1 抑制第一类细胞因子为主的制剂

(1)己酮可可碱(pentoxifylline):其作为一种磷酸二酯酶抑制剂,通过提高细胞内环一磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)在转录和转录后的水平来发挥对 TNF- α 等细胞因子的抑制作用。Rubea 等^[13]发现,照射前一周内,在饮用水中加入 500 mg/L 己酮可可碱,可抑制 12Gy 光子照射小鼠胸部引起的支气管上皮细胞、血管内皮细胞、血管平滑肌细胞的 TNF- α 表达和炎症反应。Ozturk 等^[14]对 40 例乳腺癌和肺癌患者在放疗前预防性地应用己酮可可碱,发现可以减轻放射性肺损伤发生。

(2)大环内酯类抗生素:许多研究表明,十四元环的大环内酯类抗生素具有与糖皮质激素相似的非特异性的抗炎和抗免疫作用。近年有研究发现,红霉素抑制了肺纤维化中核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)活性及 IL-1 β 和 TGF- β mRNA 的表达。NF- κ B 是一个多功能的核转录因子,能促进多种细胞因子、黏附分子和趋化因子的基因转录,在炎症反应中起重要作用。研究发现,在博莱霉素诱导的大鼠肺纤维化模型中,早期肺泡损伤阶段,肺泡巨

噬细胞的 NF- κ B 活性增高,伴有肺组织 IL-1 β 和 TGF- β mRNA 表达增高,而应用克拉霉素和罗红霉素能抑制博莱霉素诱导的急性肺损伤模型中肺间质的炎症反应和间质水肿的程度^[5]。

(3)前列腺素 E1(prostaglandin E1, PGE1): PGE1 是由环氧化酶作用形成的花生四烯酸代谢产物,可以选择性地扩张肺血管。PGE1 不仅可以扩张肺血管提高氧合,更能有效抑制血小板、中性粒细胞及其他炎性细胞在肺内聚集,减少微血栓形成和中性粒细胞的激活,抑制中性粒细胞释放蛋白酶和产生氧自由基损伤血管内皮细胞^[6]。所以,它可以作为治疗药物在急性肺损伤的早期发挥抗炎抑炎作用,真正达到治疗目的。

1.2 抑制第二类细胞因子为主的制剂

(1)TGF- β 抗体:Giris^[7]在研究中发现,给予小鼠气管内注入博莱霉素后,立即由门静脉给予 TGF- β 抗体 250 mg,并在第 5 日和第 9 日分别给予 100 mg, 14d 时可观察到胶原生成明显减少。

(2)可溶性 TGF- β 受体:Rabbani 等^[8]研究发现,用 30Gy X 射线单次照射 Fisher-344 大鼠右全肺,注射可溶性 TGF- β II 型受体,照后 4 周呼吸频率、肺组织巨噬细胞数量、活性 TGF- β I 水平均低于单纯照射组,表明给予可溶性 TGF- β II 型受体的基因治疗可以增加肺组织对放射性肺损伤的耐受。

(3)秋水仙碱:体外研究证实,秋水仙碱有多重抗纤维化作用,包括抑制成纤维细胞增殖、趋化、迁移和胶原沉积,减少肺纤维化患者肺泡巨噬细胞释放 FGF 和纤维连接素。秋水仙碱可拮抗放射因素诱导的小鼠肺顺应性下降和羟脯氨酸的沉积。Douglas 等^[19]进行了一组前瞻性治疗研究,26 例特发性肺间质纤维化患者被分成两组,一组用泼尼松,另一组用秋水仙碱,结果发现秋水仙碱较泼尼松安全有效。

(4)甲苯吡啶酮:甲苯吡啶酮是一种新型口服有效抗纤维化药物,在体外可阻断 PDGE 诱导的小鼠肺成纤维细胞的增殖,主要通过细胞周期使成纤维细胞停留 G₁ 期,同时可抑制 TGF- β 诱导的胶原沉积,但不影响前胶原- α 1 mRNA 表达。给经博莱霉素刺激的小鼠口服甲苯吡啶酮后,不仅可使小鼠体内超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性明显下降,并经病理证实其对肺纤维化也有明显的抑制作用。

(5)干扰素(interferon, IFN): IFN是一个多肽分子家族,目前研究发现,IFN- β 、IFN- γ 具有抗纤维化作用。在体外,IFN- γ 可调节成纤维细胞的增殖和胶原合成,抑制来源于正常人和肺纤维化肺组织的成纤维细胞及鼠成纤维细胞的DNA合成,并减少胶原蛋白的基因表达及合成^[10]。给照射后的小鼠皮下注射IFN- γ ,可使小鼠肺泡灌洗液中淋巴细胞增加,羟脯氨酸水平下降,可抑制小鼠肺内中性粒细胞的聚集并减少蛋白的漏出。体外研究亦证实,IFN- β 1可抑制人成纤维细胞的增殖、趋化和胶原合成,并抑制胶原纤维的收缩而影响肺的重构。目前有关IFN治疗肺间质纤维化患者的试验与临床研究仍在深入,并被认为是有望取得突破性进展的治疗手段之一。

2 活性氧清除剂的研究与应用

电离辐射不仅通过水分子均裂直接产生活性氧自由基,而且通过诱发巨噬细胞等作用间接产生活性氧自由基,使组织细胞的氧化还原平衡破坏,且直接损伤蛋白质、脂质、核酸等生物大分子或扰乱细胞的信号转导途径,对组织细胞产生可逆或不可逆损伤。因此,清除活性氧、维持组织细胞的氧化还原平衡是防止放射性损伤的重要途径。

2.1 氨磷汀(amifostine, WR-2721)

WR2721是目前最有前途的放射性肺损伤预防药物之一,在体内代谢活性产物为WR-1065,其作用机制为可以清除辐射和某些细胞毒性药物产生的自由基,起到细胞保护作用。Antonadou等^[11]将73例首次接受治疗的非小细胞肺癌患者随机分为放化疗组和放化疗+WR-2721组,观察发现滴注WR-2721组在不影响放化疗效果的前提下,能减轻放射性肺损伤。

2.2 还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)

GSH含有巯基,一方面可通过巯基与体内自由基结合,加速自由基清除;另一方面可以中和氧自由基,避免活性氧和氧自由基产生过氧化脂质,从而减少或避免细胞的损伤,并可促进正常细胞蛋白质的合成,起到保护正常细胞的作用。N-乙酰-L-半胱氨酸(N-acetyl-L-cystine, NAC)是细胞合成GSH的前体之一,可使细胞的GSH明显增高。Neal等^[12]研究发现,NAC能显著抑制18Gy X射线全身照射小鼠造成的肺组织GSH下降和脂质过氧

化物丙二醛的生成,减轻放射性肺损伤。

2.3 SOD及其类似物

SOD的主要作用是还原放射线引起的过氧化物,使之对细胞的损伤作用减少,从而达到保护正常组织的目的。内源性的SOD分子质量大,半衰期短,用于临床治疗有困难,目前有各类人工合成的仿SOD化合物被用于减轻正常组织放射损伤的基础和临床研究,已取得了一些可喜成果。

(1)SOD基因的转基因治疗:Epperly等^[13]通过气管插管将带有重组Mn-SOD基因的腺病毒或脂粒脂质体导入小鼠的肺部,发现能减少放射性肺损伤,而对肿瘤组织无放射性保护作用。但由于SOD半衰期短,SOD基因的转基因治疗的复杂性限制了临床试验与推广。

(2)仿SOD化合物:Vujaskovic等^[14]用28Gy 4.5MV光子照射建立的大鼠模型,研究了仿SOD化合物AEOL10113对放射性肺损伤的防治作用:照前15 min开始,连续5 d,每日腹腔注射6 mg/kg AEOL10113,观察肺功能、TGF- β 、羟脯氨酸、免疫组化等指标,结果显示治疗组放射性肺损伤程度显著低于对照组。

2.4 褪黑激素

褪黑激素是松果体分泌的具有很强抗氧化作用的激素。Senner等^[15]进行了一项32只大鼠的全身照射实验,发现褪黑激素可以通过清除自由基及抗氧化毒性作用改善放射性肺损伤。

2.5 辅酶Q10

辅酶Q10主要集中于线粒体,在呼吸链和氧化磷酸化耦联电子转移过程中起重要作用。动物实验表明,辅酶Q10对放射性肺损伤具有防护作用,推测其机理可能为:以抗氧化作用清除射线间接作用产生的自由基;结合于膜性磷脂双层,以直接生物膜效应保护细胞膜的完整性;逆转线粒体功能失调等。

3 血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)的应用

研究发现,ACEI卡托普利可经多种机制限制纤维化进程,在体外卡托普利可抑制人成纤维细胞的增殖,其抗增殖作用可能与分子中的巯基有关。Molteni等^[16]对小鼠半侧胸腔给予20~30Gy辐射剂量,在随后的12个月内,给予胸腔灌注冲洗和肺

活组织检查, 结果表明, 给予卡托普利能使肺组织羟脯氨酸水平下降并减轻辐射诱导肺组织内皮细胞受损, 减少渗出, 减轻肺纤维化。另外, 血管紧张素可上调致纤维化细胞因子TGF- β 1的表达, 正常肺成纤维细胞不产生血管紧张素, 肺纤维化发生过程中的肺成纤维细胞可产生血管紧张素, 且血管紧张素可介导肺泡上皮细胞的凋亡, 使损伤区域不能形成上皮层, 从而导致该区域永久的纤维增殖, 卡托普利可完全抑制血管紧张素的上述作用。

4 中医药

中医认为放疗是一种热毒之邪, 可损伤人体正气和阴血, 放射性肺损伤属咳、喘证范畴, 病理机制为肺热血瘀, 气阴两伤, 宣肺失司。临床与实验研究表明: 一些具有清热解毒、养阴益气、活血化瘀功效的中药具有不同程度的预防和治疗放射性肺损伤的作用。段玉龙等^[17]用艾迪注射液(其药物成分主要有人参、黄芪、刺五加等)治疗放射性肺炎50例, 并与常规应用抗生素、糖皮质激素治疗的46例比较, 结果表明艾迪注射液从提高机体免疫力、减轻炎性细胞趋化入手, 对放射性肺炎有明显作用, 其在疗效、改善患者生存质量方面优于常规治疗组, 不良反应也较少。当然, 中医药对放射性肺损伤的作用机理、应用剂量、时间等问题有待进一步研究。

综上所述, 随着分子生物学技术的应用, 放射性肺损伤发病机制的深入研究, 将会有更有效的防治措施出现。另外, 放疗技术的提高, 在最大限度地杀灭肿瘤的同时最有效的保护正常组织, 放射性肺损伤也将会随之减少。

参 考 文 献

- 1 Anscher MS, Kong FM, Marks LB, et al. Changes in plasma transforming growth factor beta during radiotherapy and the risk of symptomatic radiation-induced pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, 37(2): 253-258.
- 2 Vujaskovic Z, Groen HJM. TGF- β , radiation-induced pulmonary injury and lung cancer. *Int J Radiat Biol Phys*, 2000, 76(2): 511-516.
- 3 Rutbea CE, Wilferta F, Danielab U, et al. Modulation of radiation-induced tumour necrosis factor α (TNF- α) expression in the lung tissue by pentoxifylline. *Radiat Oncol*, 2002, 64 (1): 177-187.
- 4 Ozturk B, Egehan I, Atavci S, et al. Pentoxifylline in protection of radiation-induced lung toxicity in patients with breast and lung cancer: a double-blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58(3): 213-219.
- 5 Kawashima M, Yatsunam J, Fukuno Y, et al. Inhibitory effects of 14-membered ring macrolid antibiotics on bleomycin-induced acute lung injury. *Lung*, 2002, 180(2): 73-89.
- 6 Kenneth M. Hemodynamic effect of PGE in patients with congenital heart disease and pulmonary hypertension. *Cathart Cardiovasc Diagn*, 1991, 24(4): 10.
- 7 Giris N. Effect of antibody to transforming growth factor β on bleomycin induced accumulation of lung collagen in mice. *Thorax*, 1993, 48(6): 959-966.
- 8 Rabbani ZN, Anscher MS, Zhang X, et al. Soluble TGF-beta type II receptor gene therapy ameliorates acute radiation-induced pulmonary injury in rats. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 57 (2): 563-572.
- 9 Douglas WW, Ryu JH, Schroeder DR. Idiopathic pulmonary fibrosis impact of oxygen and colchines, prednisone, or no therapy on survival. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161(4): 1172-1178.
- 10 Joseph AL, Luis AO. Antifibrotic therapy for the treatment of pulmonary fibrosis. *Am J Med Sci*, 2001, 322(5): 213-221.
- 11 Antonadou D, Petridis A, Synodinou M, et al. Amifostine reduces radiochemotherapy-induced toxicities in patients with locally advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol*, 2003, 30(6 Suppl 18): 2-9.
- 12 Neal R, Matthews RH, Lutz P, et al. Antioxidant role of N-acetyl cysteine isomers following high dose irradiation. *Free Radic Biol Med*, 2003, 34(6): 689-695.
- 13 Epperly MW, Guo HL, Jefferson M, et al. Cell phenotype specific kinetics of expression of intratracheally injected manganese superoxide dismutase-plasmid/liposomes (MnSOD-PL) during lung radioprotective gene therapy. *Gene Ther*, 2003, 10(2): 163-171.
- 14 Vujaskovic Z, Batinic-haberle I, Rabbani ZN, et al. A small molecular weight catalytic metalloporphyrin antioxidant with superoxide dismutase (SOD) mimetic properties protects lungs from radiation-induced injury. *Free Radic Biol Med*, 2002, 33 (6): 857-863.
- 15 Senner G, Jahovic N, Tosun O, et al. Melatonin ameliorates ionizing radiation-induced oxidative organ damage in rats. *Life Sci*, 2003, 74(5): 563-572.
- 16 Molteni A, Moulder J E, Cohen EF, et al. Control of radiation induced pneumopathy and lung fibrosis by angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor blocker. *Int J Radiat Biol Phys*, 2000, 76(4): 523-532.
- 17 段玉龙, 范向辉, 侯俊卿, 等. 艾迪注射液治疗放射性肺炎的疗效观察. *中国中西医结合杂志*, 2004, 24(3): 256-257.

(收稿日期: 2006-04-04)