

·放射生物学·

前列腺素 E_1 注射液对急性放射性肺损伤的保护作用

王军英 涂彧 周菊英 徐晓婷 王利利

【摘要】目的 探讨前列腺素 E_1 注射液对放射诱发的早期肺损伤的保护作用。方法 健康雌性SD大鼠39只,随机分为3组:正常对照组、单纯照射组、照射加药组。用8MeV电子线单次20Gy照射右全肺,照射当日即给予前列腺素 E_1 注射液($10\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)尾静脉注射,另外两组给予等量生理盐水。照后第5、15、30日采血测定血清转化生长因子 β_1 (TGF- β_1) 浓度,肺组织进行苏木素-伊红染色。结果 照射后肺组织炎症和肺水肿进行性加重;照射后5、15、30d,单纯照射组、照射加药组血清TGF- β_1 水平较正常对照组进行性升高,尤以照射后15、30d升高明显($P<0.05$),照射加药组较单纯照射组的TGF- β_1 水平低,15、30d比较有统计学意义($P<0.05$)。结论 前列腺素 E_1 注射液能降低血清TGF- β_1 水平,增加肺组织对放射性损伤的耐受。

【关键词】放射性肺炎;放射性肺纤维化;前列腺素 E_1 类;转化生长因子 β ; Sprague-Dawley 大鼠

【中图分类号】R818.052+5 【文献标识码】A 【文章编号】1673-4114(2007)02-0115-03

The protective effect of prostaglandin E_1 injection on acute radiation pneumonitisWANG Jun-ying¹, TU Yu¹, ZHOU Ju-ying², XU Xiao-ting², WANG Li-li²

(1. Department of Medical Radioprotection, School of Radiation Medicine and Public Health, Suzhou University, Jiangsu Suzhou 215123, China; 2. Department of Radiation Oncology, The First Affiliated to Suzhou University, Jiangsu Suzhou 215006, China)

【Abstract】Objective To explore the protection of prostaglandin E_1 injection with radiation-induced lung injury. Methods Thirty-nine female Sprague-Dawley rats were randomly divided into three groups: blank control group, radiation alone group and radiation plus drug group. Irradiation was given to the whole right lung by a single dose of 20Gy with 8MeV electron. Prostaglandin E_1 injection $10\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ was injected into the rats of radiation plus drug group by vena caudalis per day for five days, starting on the first day. Animal of each group were sacrificed on days 5, 15, 30 respectively after irradiation. Transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) level in serum was measured and sections of right lung tissues were observed by hematoxylin and eosin staining. Results Pulmonary edema and pneumonia aggravated gradually. TGF- β_1 increased significantly beginning from day 5, especially on days 15, 30 ($P<0.05$) in group radiation and radiation plus drug. TGF- β_1 decreased on days 15, 30 ($P<0.05$) in group radiation plus drug. Conclusions Prostaglandin E_1 injection could decrease serum TGF- β_1 content. Inhibiting expression of TGF- β_1 in the lung tissue might be one of the mechanisms in treatment of radiation lung injury.

【Key words】Radiation pneumonitis; Radiation pulmonary fibrosis; Prostaglandin E_1 ; Transforming growth factor- β ; Sprague-Dawley rat

放射性肺损伤包括放射性肺炎和放射性肺纤维化两个阶段,是临床胸部肿瘤放射治疗、骨髓移植预处理常见的并发症。转化生长因子- β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)被认为在放射性肺损伤中起关键性作用,因此如何控制

TGF- β_1 的表达成为预防及治疗放射性肺损伤研究中的一个热点。前列腺素 E_1 在非放射性肺损伤中的治疗作用已有不少研究,实验研究表明,动物急性肺损伤早期给予此药,可以通过调节肺内炎症细胞释放细胞因子,减轻血管通透性而阻止病情进展^[1]。笔者在建立单次照射急性放射性肺损伤动物模型的基础上,观察了前列腺素 E_1 注射液对急性放射性肺损伤后 TGF- β_1 水平的影响。

作者单位:1. 215123, 苏州大学放射医学与公共卫生学院放射卫生教研室(王军英,涂彧);2. 215006, 苏州大学附属第一医院肿瘤放疗科(周菊英,徐晓婷,王利利)

通讯作者:涂彧(E-mail: tuyu@suda.edu.cn)

1 材料与方法

1.1 动物分组及给药

健康雌性 SD 大鼠 39 只 (苏州大学实验动物中心提供), 体质量 (210 ± 20)g, 随机分成 3 组: 正常对照组 (9 只)、单纯照射组 (15 只)、照射加药组 (15 只)。以 3.5% 水合氯醛 1ml/100g 腹腔内注射, 麻醉后大鼠取仰卧位固定于自制的木板上, 用西门子直线加速器 8MeV 电子线照射大鼠右全肺。照射范围上至右肺尖, 下至膈肌, 左至脊柱右侧, 右至胸廓外侧, 其余部位用铅块遮挡。源皮距 100cm, 剂量率 274.8cGy/min, 单次照射右全肺 20Gy, 照射当日起给予用脂微球作载体的前列腺素 E_1 注射液 (商品名: 凯时, 北京泰德制药有限公司提供) $10\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 尾静脉注射, 持续用药 5d, 后 4 次给药均在大鼠清醒状态下完成, 正常对照组和单纯照射组大鼠注射等体积生理盐水。分别于照射后第 5、15、30 日, 杀大鼠进行相应实验。

1.2 观察指标

1.2.1 血清 TGF- β_1 水平测定

于照后 5、15、30d, 大鼠清醒状态下固定于自制的木板上, 经胸腔心脏穿刺取血 2 ml, 25°C 下放置 30min, 普通离心机 (半径为 12 cm) 离心 5min, 取上层血清, -40°C 冰箱保存待测。血清 TGF- β_1 水平测定采用酶联免疫分析法。

1.2.2 病理观察

取右下肺浸入 10% 中性甲醛溶液中固定 24h, 常规脱水、浸蜡、包埋、切片 ($5\mu\text{m}$), 用苏木素-

伊红染色, 显微镜下观察病理学变化。

1.3 统计学处理

采用 SPSS10.0 统计软件, 以 t 检验方法进行统计学分析, 数据以平均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。

2 结果

2.1 血清 TGF- β_1 水平

血清 TGF- β_1 水平测定结果见表 1。

表 1 SD 大鼠放射性肺损伤后各组不同时间血清

组别	大鼠数 (只)	TGF- β_1 水平的变化 ($\bar{x} \pm s$)		
		TGF- β_1 (ng/ml)		
		5d	15d	30d
正常对照组	9	10.25 \pm 1.27	9.72 \pm 1.54	9.78 \pm 2.00
单纯照射组	15	13.05 \pm 1.81	16.02 \pm 0.85	18.26 \pm 1.10
照射加药组	15	12.55 \pm 1.36	14.50 \pm 1.16	15.84 \pm 1.35

结果表明, 第 15 日单纯照射组和照射加药组血清 TGF- β_1 水平升高明显, 且均高于正常对照组, 它们分别与正常对照组比较有明显统计学意义 ($t=7.67$, $t=5.04$, $P<0.01$), 单纯照射组和照射加药组血清 TGF- β_1 水平高峰值出现在第 30 日时, 照射加药组较前者血清 TGF- β_1 水平降低, 两组差异有显著性意义 ($t=3.11$, $P<0.05$)。

2.2 苏木素-伊红染色光镜观察

正常对照组: 肺组织结构正常 (见图 A)。单纯照射组: 5d 时肺泡壁增厚, 肺毛细血管扩张、充血, 炎性细胞浸润 (见图 B1); 15d 时肺间质细胞明显增多, 间质增厚, 肺泡腔变小, 肺泡腔内出现泡沫状细胞, 可见局限性炎性浸润灶 (见图 B2);

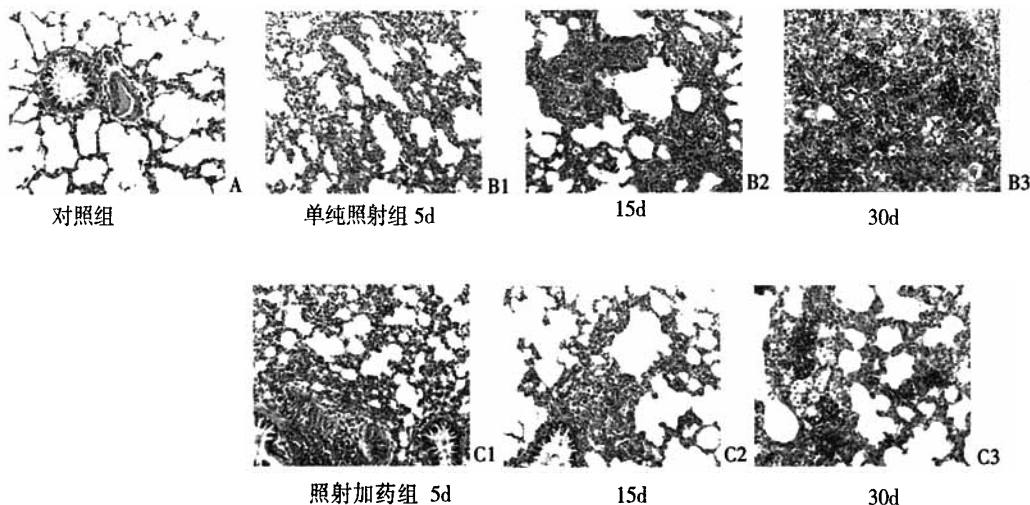


图 1 SD 大鼠放射性肺损伤后各组不同时间组织病理学变化 (苏木素-伊红染色, $\times 100$)

30d 时肺间质明显增厚, 局限性肺实变, 部分肺形成代偿性肺气肿, 肺泡腔内大量纤维素样渗出和水肿液, 成堆的泡沫样细胞, 部分血管闭塞 (见图 B3)。照射加药组: 15、30d 时炎症反应分别较相应单纯照射组明显减轻 (见图 C2-C3)。

3 讨论

基础和临床研究表明, 放射性肺损伤是由电离辐射引起肺内效应细胞产生、释放多种细胞因子, 这些细胞因子引起炎症细胞的趋化、激活, 使信息放大增强而产生自发性免疫反应。在众多细胞因子中, TGF- β_1 被认为与放射性肺损伤的发生、形成关系最密切的介导因子, 在炎症进展中起重要作用。其主要表现为: ①趋化成纤维细胞、肺泡巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞参与炎症反应, 促进成纤维细胞的增殖、分化, 并诱导这些细胞产生白细胞介素 1、肿瘤坏死因子、血小板源性生长因子等; ②促进成纤维细胞、Ⅱ型肺泡上皮细胞、巨噬细胞分泌促间质细胞生长因子; ③促进基质蛋白降解酶抑制物的产生, 阻止细胞外基质降解; ④抑制Ⅱ型肺泡上皮细胞合成表面活性物质^[2]。不少临床研究已经把血清 TGF- β_1 水平的变化用于预测放射性肺损伤, 并对胸部肿瘤放疗中的患者进行监测, 作为筛选患者进一步提高放疗剂量的指标之一^[3]。笔者在本实验研究中观察到, 大鼠单纯照射组放射性肺炎随时间增加而加重, 血清 TGF- β_1 水平亦逐渐增加, 与林白桦等^[4]实验观察到的 C57/BL 小鼠放射性肺损伤后血清 TGF- β_1 水平的变化相一致, 结果显示血清 TGF- β_1 水平的变化与放射性肺损伤的程度相关。

前列腺素 E_1 注射液是以脂微球为载体的前列腺素 E_1 制剂, 利用其在体内特异性分布、选择性作用于肺血管和改善微循环等作用, 临床上用于急性呼吸窘迫综合征的治疗, 以提高生存率, 改善预后^[5]。放射性肺损伤的早期病理学改变与急性呼吸窘迫综合征相似, 均为肺泡-毛细血管通透性增加, 引起肺泡溢液、肺泡间质水肿和炎症细胞浸润。前列腺素 E_1 注射液能通过抑制血小板的黏附、聚集, 直接保护血管内皮细胞及微血管系统; 通过抑制中

性粒细胞的活性, 提高超氧化物歧化酶及过氧化氢酶的活性, 降低对血管内皮的损伤; 促进红细胞变形能力, 使红细胞易于通过毛细血管, 有效改善微循环; 减少氧自由基的产生和蛋白水解酶的释放, 降低血栓素 A2 的合成, 从而降低肺血管通透性, 减轻肺间质水肿, 提高心输出量, 改善氧合, 促进肺损伤的修复。郭虹^[6]等研究前列腺素 E_1 对单侧输尿管梗阻大鼠肾间质纤维化的作用后认为, 前列腺素 E_1 可以通过抑制间质中单核细胞的浸润和肾组织中 TGF- β_1 mRNA 的表达而减轻肾间质纤维化。笔者的实验结果表明, 照射加药组血清 TGF- β_1 水平较单纯照射组有显著降低, 早期放射性肺炎减轻, 推测其可能通过抑制炎症细胞浸润和肺组织 TGF- β_1 mRNA 的表达、释放, 以及抑制血小板聚集、减少氧自由基释放、减轻血管内皮损伤等途径减轻放射性肺损伤。

血清 TGF- β_1 是与肺损伤相关的主要细胞因子, 其水平的降低可能与前列腺素 E_1 注射液保护肺组织少受损伤, 引起 TGF- β_1 合成、释放减少有关, 然而放射性肺损伤的发病机制复杂, 具体作用机制有待于进一步的分子生物学研究证实。

参 考 文 献

- 1 白浪, 刘建军, 贺伯明. 前列腺素 E_1 对稀盐酸吸入性急性肺损伤的保护作用. 复旦学报, 2001, 28(2): 103-106.
- 2 刘纯杰, 王德文, 高亚兵, 等. 细胞因子及其受体在放射性肺纤维化发生中的分子病理机制研究. 中华放射医学与防护杂志, 2000, 20(6): 391-394.
- 3 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.
- 4 林白桦, 蔡晶, 许昌韶. C57/BL 小鼠在不同照射剂量下 TGF 及 TNF 在不同时段下的变动情况与放射性肺损伤关系的研究. 苏州大学学报(医学版), 2004, 24(3): 288-290.
- 5 施小燕, 沈惠云, 洪远, 等. 脂微球-前列腺素 E_1 治疗创伤后急性呼吸窘迫综合征疗效评价. 中华创伤杂志, 2002, 18(10): 589-591.
- 6 郭虹, 朱妙珍, 段建, 等. 前列腺素 E_1 对输尿管梗阻大鼠肾间质纤维化及转化生长因子 β_1 mRNA 表达的影响. 中国医师杂志, 2003, 5(3): 359-377.

(收稿日期: 2006-10-27)