

## 放射性肺损伤机制与防治新进展

王芳<sup>1</sup>, 侯春梅<sup>2</sup>, 袁顺宗<sup>1</sup>, 张伟京<sup>1</sup>

(1. 军事医学科学院附属医院淋巴瘤科, 北京 100071; 2. 军事医学科学院基础医学研究所, 北京 100850)

**[摘要]** 胸部肿瘤患者在接受放射治疗过程中, 常发生放射性肺损伤(放射性间质性肺炎和肺纤维化), 严重影响其生活质量。因此, 放射性肺损伤的发病机制及防治研究对于肿瘤的放射治疗具有重要意义。本文就其研究进展进行综述, 以期为进一步研究提供理论基础。

**[关键词]** 辐射损伤; 肺纤维化; 放射疗法

**[中图分类号]** R818.7

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1000-5501(2009)03-0272-03

## The progress in research on the mechanism, prevention and treatment of radiation-induced lung injury

WANG Fang<sup>1</sup>, HOU Chun-Mei<sup>2</sup>, YUAN Shun-Zong<sup>1</sup>, ZHANG Wei-Jing<sup>1</sup>

(1. Department of Lymphoma and Cancer of Head and Neck, Affiliated Hospital, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China; 2. Institute of Basic Medical Sciences, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

**[Abstract]** During radiotherapy of chest tumor, many patients often develop radiation-induced lung injury (including radiation induced interstitial pneumonia or pulmonary fibrosis), which significantly affects their quality of life. Therefore, it is very important to study the mechanism, prevention, and treatment of radiation-induced lung injury. Herein a review of recent research advances in radiation-induced lung injury is made, in order to provide theoretical basis for further research.

**[Key words]** radiation injuries; pulmonary fibrosis; radiotherapy

放射性肺损伤是目前临床常见的放射治疗并发症, 也是放射病的主要病变之一, 可使肺功能受到不同程度的影响。放射性肺损伤一般有两种表现形式: 早期放射性间质性肺炎和后期放射性肺纤维化。无论间质性肺炎或者肺纤维化, 对患者肺功能均带来不同程度的伤害, 影响胸部肿瘤和放射病的治疗效果, 甚至危及生命。目前对其尚无有效的防治措施。研究放射性肺损伤的发病机制及其防治策略对肿瘤的放射治疗和核辐射的防护具有重要的指导意义。本文就近年来放射性肺损伤的机制与防治研究进展做一综述。

### 1 放射性肺损伤的发病机制

放射性肺损伤是一个复杂的发病过程, 早期以渗出、肉芽生长为主; 至晚期, 由于肺间质内细胞外基质 (ECM) 的大量沉积而表现为肺纤维化。研究表明, 多种细胞因子和细胞群体的共同作用所形成的网络, 调控着放射性间质性肺炎和肺纤维化的发生发展过程。目前主要有以下学说。

#### 1.1 细胞因子学说

**1.1.1 放射线的直接作用** 放射线可引起肺内效应细胞如肺泡巨噬细胞、Ⅱ型肺泡上皮细胞、成纤维细胞和血管内皮细胞等产生释放多种细胞因子, 其可引发炎症反应, 并促进纤维化, 对调整并改善炎症效应起到关键的作用。研究发现, 与放射性肺损伤的发生发展密切相关的细胞因子主要包括转化生长因子- $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ )、血小板源生长因子 (PDGF)、

肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白介素-1 (IL-1)、白介素-6 (IL-6)、高分子黏蛋白样抗原如 KL-6<sup>[1]</sup>。环加氧酶-2 (COX-2) 在早期放射性间质性肺炎期间, 能引起前列腺素 E2 表达增加而加重炎症反应。激活蛋白 1 (AP1) 的缺失很可能在肺纤维化的形成中具有重要意义<sup>[2]</sup>。

**1.1.2 放射线的间接作用** 放疗后肺组织的低氧可介导多种炎性细胞因子产生, 纤维组织增生, 导致放射性肺损伤。早期小鼠受照侧肺呈中度低氧, 此时尚无肺功能和组织病理学改变; 后期即照射后 6 个月, 低氧进一步加重, 巨噬细胞活性增强、胶原沉积、肺纤维化及呼吸频率增加。免疫组化显示, TGF- $\beta$ 、VEGF 及 CD31 表达增高, 提示低氧激活了前纤维蛋白原和血管生成素原旁路。<sup>60</sup>Co  $\gamma$  射线可刺激Ⅳ型胶原、肺组织基质金属蛋白酶-9 和金属蛋白酶组织抑制剂-1 mRNA 的表达, 但随照射后时间的延长呈现不同的变化趋势, 它们之间的相互制约导致了放射性肺损伤早期的组织重建, 与后来形成的肺纤维化有必然的内在联系<sup>[3]</sup>。此外, 照射后肺组织基质金属蛋白酶-12 活性增高, 可能通过降解基底膜弹性纤维促进成纤维细胞转化, 启动肺纤维化的发生<sup>[4]</sup>。

**[收稿日期]** 2009-02-04

**[作者简介]** 王芳 (1982-), 女, 湖北省稀归市人, 在读硕士生, Tel: 15810485699; Email: doctorwf@163.com

\* 通讯联系人, 张伟京, 男, 博士生导师, Tel: 010-66 947166; Email: zhangwj3072@163.com

## 1.2 肺泡上皮损伤学说

正常肺Ⅱ型上皮细胞分泌的前列腺素  $E_2$  ( $PGE_2$ ) 对成纤维细胞的生长起抑制作用,放射后肺Ⅱ型上皮细胞的异常变化可能使  $PGE_2$  水平降低,成纤维细胞增生。

## 1.3 毛细血管内皮细胞损伤

照射后可见毛细血管内皮细胞形态改变,几天后细胞破裂、脱落,脱落内皮损伤部位有血小板黏附,造成毛细血管堵塞。

## 1.4 自由基产生过多学说

小鼠肺经照射后,肺部自由基含量进行性增加,它具有很强的破坏性,可以破坏各种化学键及 DNA 双键,这是放射性肺损伤分子病理学的重要基础。氧自由基还可以通过调节肺脯氨酸羟化酶活性,影响胶原合成而致纤维化形成。

# 2 放射性肺损伤的防治

放射性纤维化一旦发生,往往不可逆转。因此对于放射性肺损伤的防治就显得非常重要。临床上对于肿瘤的照射治疗一定要足量,若因放射毒性中断照射治疗反而会降低生存率。目前对放射性肺损伤的治疗主要有以下几方面。

## 2.1 传统治疗方法

临床上对放射性肺损伤的有效治疗措施很少,对单纯放疗所引起的早期损伤即放射性间质性肺炎较常用的治疗即给予糖皮质激素、阿米福汀、抗生素,辅助  $\gamma$ -干扰素、支气管扩张剂、给氧等,还可应用中医方法治疗。清肺化痰去瘀疗法联合激素治疗对于放射性间质性肺炎具有确定的疗效,可以有效地降低血浆中 IL-6 和 TGF- $\beta$  水平<sup>[5]</sup>,但对于后期的放射性纤维化并无确切疗效。

## 2.2 个体化治疗

临床治疗中,很难通过严格限制照射剂量和照射野以使损伤降至最小,而调强放疗可大大提高胸腔照射安全性<sup>[6]</sup>。对患者制定放疗方案时要尽可能准确、系统、个体化<sup>[7]</sup>。高剂量率近距离放射疗法(HDR-BT)在治疗的选择上比外线束放射疗法(EBRT)显示出更多的优越性,特别是对于曾经接受过放疗的患者<sup>[8]</sup>。

## 2.3 细胞因子治疗

在损伤早期,可以通过预测 TGF、IL-6、KL-6、表面蛋白、IL-1ra 等血液生化标记来掌控远期损伤的发生<sup>[1]</sup>。将带有可溶性 TGF- $\beta$ Ⅲ型受体(T $\beta$ RⅢ)基因的重组腺病毒载体注入大鼠体内,可改善大鼠急性放射性肺损伤。在体内多种器官组织中,TGF 相关脱噬作用诱导的配体受体 TRAIL-R 可发挥炎症抑制基因和肿瘤抑制基因的作用<sup>[9]</sup>。Anscher 等<sup>[10]</sup>给予 SD 大鼠抗- $\beta$ 1 受体抑制物(SM16)0.15 g/kg,在照射后 26 周显示可减少照射后肺功能损害。还可通过抑制  $\alpha$ - $\beta$  介导的 TGF- $\beta$  的激活来进行抗纤维化治疗<sup>[11]</sup>。Larrier 等<sup>[12]</sup>通过长期研究发现,超氧化物歧化酶机体内的过量表达将大大降低放射性肺损伤的发生。Sener 等<sup>[13]</sup>研究证明,照射前或照射后即刻腹腔注射褪黑激素(20 mg/kg 或 10 mg/kg),显著抑制 800 cGy X 射线全身辐照引起的包括肺在内的多脏器氧化损伤。Rabbani 等<sup>[14]</sup>发现,大鼠胸部辐照前 24 h 注入可溶性 TGF- $\beta$ Ⅱ型受体抗体基因的人重组腺病毒,辐照后实验组放射性肺损伤程度显著低于对照组。Oz-

turk 等<sup>[15]</sup>通过实验证明,己酮可可碱对早期放射性肺损伤有明显的防护作用,照射治疗或化疗之前用于皮肤表面可减少严重损伤的发生<sup>[16]</sup>。照射前胃内灌入辅酶 Q10 溶液,能有效减轻胸部辐照引起的大鼠放射性肺损伤。此外,雾化吸入二苯基亚砷溶液并配以肺部有关区域的药电泳,也取得了一定的疗效。阿米斯丁亦可减少胸部照射后急性肺损伤的发生。其他如动物实验中得到的角质化细胞生长因子、血小板-内皮黏附分子抗体、血管紧张素转换酶抑制剂、氨基丙腈、硒制剂、细胞因子抑制剂等均有报道对放射性肺损伤有减轻或保护作用。

## 2.4 基因治疗

研究显示,结缔组织生长因子(CTGF)参与肺成纤维细胞向成肌纤维细胞的分化,在肺纤维化的发病中起到很重要的作用。一种 CTGF 小型干扰核糖核酸(CTGF-siRNA)对 CTGF 的靶向作用是当前肺纤维化治疗一个比较新的思路<sup>[17]</sup>。

## 2.5 干细胞治疗

Yan 等<sup>[18]</sup>证实通过给小鼠尾静脉输注同源骨髓来源的 Flk-1<sup>+</sup> 间充质干细胞(MSC),可以修复放射性肺损伤;MSC 也可以改善平阳霉素(博来霉素)诱导的小鼠肺损伤,并可在小鼠肺组织内检测到供者来源的肺泡上皮细胞、血管内皮细胞和成纤维细胞<sup>[19]</sup>。Kahler 等<sup>[20]</sup>也证明了注入静脉的骨髓来源的内皮祖细胞只会在急性损伤肺的损伤脉管植入并扩增。目前干细胞修复的远期效应、药理毒理方面的研究以及机制方面的证据还不很确切,有待于以后的进一步深入研究<sup>[21]</sup>。

# 3 展望

肺纤维化是肺组织受到其他因素(包括手术、照射、化疗、感染损伤、慢性炎症反应等)损伤后自身修复的结果,与损伤发生的次数和严重程度密切相关。修复的过程包括了成纤维细胞的生成、增殖以及胶原质的合成。急性肺损伤导致正常细胞的死亡,并被纤维细胞替代,发生的机制还不很明确,而放射技术也有待完善、提高。研究表明,当损伤性因素作用于肺组织时,对肺泡上皮和肺血管造成损伤,对肺功能造成了很不利的影响,此时局部微环境释放的一些细胞因子刺激肺组织内的干细胞增殖、分化、再生并修复损伤的细胞;损伤引起的组织细胞变化又可动员骨髓中的干细胞迁移到肺组织,进一步促进损伤修复。同时肺组织损伤的内环境也能够促使外源间充质干细胞向损伤部位趋化,参与组织损伤修复。而明确上述防止肺损伤的机制,包括控制肿瘤,提高生存率以及生活质量等等是以后需要加强关注的热点问题。

## [参考文献]

- [1] Kong FM, Ao X, Wang L, et al. The use of blood biomarkers to predict radiation lung toxicity: a potential strategy to individualize thoracic radiation therapy[J]. Cancer Control, 2008, 15 (2): 140-150.
- [2] Haase MG, Klawitter A, Bierhaus A, et al. Inactivation of API proteins by a nuclear serine protease precedes the onset of radiation-induced fibrosing alveolitis[J]. Radiat Res, 2008, 169 (5): 531-542.

- [3] 李明,宋良文,孙丽,等. IV型胶原、MMP-9和TIMP-1基因表达在早期放射性肺纤维化启动中的作用[J]. 解放军医学杂志,2007,(10):1063-1065.
- [4] 李新春,宋良文,杨蕾蕾,等. MMP-12异常表达对放射性肺损伤大鼠肺内成纤维细胞转化的影响[J]. 解放军医学杂志,2009,(3):267-270.
- [5] Lin SY, Han XH, Yang QC. Treatment of acute radiation pneumonia with Qingfei Huatan Quyu method [J]. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi (Chin J TCM Western Med Integrat), 2008, 28 (5):414-417.
- [6] Chafoori P, Marks LB, Vujaskovic Z, et al. Radiation-induced lung injury. Assessment, management, and prevention [J]. Oncology, 2008,22 (1):37-47.
- [7] Stroian G, Martens C, Souhami L, et al. Local correlation between Monte-Carlo dose and radiation-induced fibrosis in lung cancer patients [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 70 (3):921-930.
- [8] Kubaszewska M, Skowronek J, Chichel A, et al. The use of high dose rate endobronchial brachytherapy to palliate symptomatic recurrence of previously irradiated lung cancer [J]. Neoplasma, 2008, 55 (3):239-245.
- [9] Finnberg N, Klein-Szanto AJ, El-Deiry WS. TRAIL-R deficiency in mice promotes susceptibility to chronic inflammation and tumorigenesis [J]. J Clin Invest, 2008, 118 (1):111-123.
- [10] Anscher MS, Thrasher B, Zgonjanin L, et al. Small molecular inhibitor of transforming growth factor-beta protects against development of radiation-induced lung injury [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 71 (3):829-837.
- [11] Puthawala K, Hadjiangelis N, Jacoby SC, et al. Inhibition of integrin alpha(v) beta6, an activator of latent transforming growth factor-beta, prevents radiation-induced lung fibrosis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 177 (1):82-90.
- [12] Larrier NA, Rabbani ZN, Chen L, et al. Defining the pathway of radiation induced lung toxicity in mice overexpressing extracellular superoxide dismutase [J]. J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 60(1):328.
- [13] Sener G, Jahovcic N, Tosuna O, et al. Melatonin ameliorates ionizing radiation induced oxidative organ damage in rats [J]. Life Sci, 2003,74(5):563-572.
- [14] Rabbani ZA, Anscher MS, Zhang X, et al. Soluble TGFbeta type II receptor gene therapy ameliorates acute radiation induced pulmonary injury in rats [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 57(3):563-572.
- [15] 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 [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 58(3):213-219.
- [16] 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.
- [17] Liu X, Wu W, Chen H. Effects of CTGF gene silencing on the proliferation and myofibroblast differentiation of human lung fibroblasts [J]. Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi, 2008,25 (2):407-412.
- [18] Yan X, Liu Y, Han Q, et al. Injured microenvironment directly guides the differentiation of engrafted Flk-1 (+) mesenchymal stem cell in lung [J]. Exp Hematol, 2007, 35 (9):1466-1475.
- [19] Rojas M, Xu J, Woods CR, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells in repair of the injury lung [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2005, 33(2):145-152.
- [20] Kahler CM, Wechselberger J, Hilbe W, et al. Peripheral infusion of rat bone marrow derived endothelial progenitor cells leads to homing in acute lung injury [J]. Respir Res, 2007, (8):50.
- [21] Rodman DM. Proof-of-concept trials for lung stem cell therapy [J]. Proc Am Thorac Soc, 2008,5(6):731-735.

(本文编辑 姜晓舜)

(上接第266页)

## [参考文献]

- [1] 刘桂玲. 国防医学立论及其任务体系研究[D]. 军事医学科学院硕士学位论文. 2008. 27.
- [2] 中华人民共和国军事法规选编 1949-2007 [M]. 北京: 解放军出版社, 2007. 240-1527.
- [3] 中华人民共和国国防法 [M]. 北京: 法律出版社, 1997.
- [4] 薛刚凌, 周健. 军事法学 [M]. 北京: 法律出版社, 2006. 41.
- [5] 辞海编辑委员会. 辞海 [M]. 上海: 上海辞书出版社, 1999.
- [6] 葛洪义. 法理学 [M]. 北京: 中国法制出版社, 2007. 119-121.
- [7] 突发公共卫生事件应急条例 [M]. 北京: 中国法制出版社, 2003.
- [8] 国家突发公共事件总体应急预案 [M]. 北京: 中国法制出版社, 2003.
- [9] 中华人民共和国防汛条例 [M]. 北京: 法律出版社, 2005.
- [10] 破坏性地震应急条例 [M]. 北京: 地震出版社, 1995.
- [11] 军队参加抢险救灾条例 [M]. 北京: 中国法制出版社, 2005.
- [12] 中华人民共和国职业病防治法 [M]. 北京: 中国法制出版社, 2001.
- [13] 中华人民共和国宪法 [M]. 北京: 中国法制出版社, 2004.
- [14] 医药卫生法律适用全书 [M]. 北京: 中国法制出版社, 2006. 20.
- [15] 曹文献. 论国防卫生动员的发展趋势 [J]. 东南国防医药, 2005,7(5):393-394.

(本文编辑 孙承媛)