

放射性肺损伤的发病机制及防治研究进展

孙晓静,滕菲,史鸿云,崔桂敏,刘婵,冉玉格,王芳,鄢帅

(河北大学附属医院,河北保定 071000)

摘要:放射性肺损伤为胸部肿瘤患者经放射性治疗后常见的临床并发症,会对患者后续治疗方案的实施造成严重不良影响。如若未得到及时有效的治疗,甚至会出现不可逆的放射性肺纤维化,严重降低患者生活质量,最终甚至引起患者呼吸衰竭、死亡。全文简述放射性肺损伤的发病机制,并对其临床防治办法进行综述。

关键词:放射性肺损伤;发病机制;临床防治;放射治疗

中图分类号:R734.2 文献标识码:A 文章编号:1671-170X(2019)09-0827-03

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2019.09.B013

Research Progress on Pathogenesis and Treatment of Radiation-induced Lung Injury

SUN Xiao-jing, TENG Fei, SHI Hong-yun, CUI Gui-min, LIU Chan, RAN Yu-ge, WANG Fang, QIE Shuai

(Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071000, China)

Abstract: Radiation-induced lung injury is a common clinical complication of radiation therapy in patients with chest tumors, which will seriously impact the implementation of further treatment. It may lead to irreversible radioactive pulmonary fibrosis, reduce the quality of life, and eventually cause respiratory failure and death of the patients. In this article, the pathogenesis of radiation-induced lung injury and its prevention and treatment are reviewed.

Subject words: radiation-induced pulmonary injury; pathogenesis; clinical treatment; radiation

肿瘤患者在临床上的主要治疗方式包括放射治疗、化疗以及手术治疗^[1]。肺是电离辐射最敏感的器官之一。研究显示即使是小剂量的放射治疗,也会导致患者肺组织毛细血管内皮细胞及肺泡上皮细胞遭受破坏,引起放射性肺损伤(radiation-induced pulmonary injury, RIPI)^[2]。放射性肺损伤是胸部肿瘤临床治疗的限制因素,患者早期主要表现为放射性肺炎(radiation-induced pneumonitis, RIP),晚期时则表现为不可逆肺纤维化(pulmonary fibrosis, RPF),甚至诱发呼吸衰竭,严重降低患者生活质量。虽临床上常采取更精准的放射技术来尽可能避免地发生更大程度、更大面积的放射性肺损伤,以求保障放射治疗效果,但放射性肺损伤临床发生率依旧较高^[3]。

1 放射性肺损伤发病机制

目前临床上对于放射性肺损伤的发病机制尚不

十分明确,但可知的是,人体肺组织在遭受放射线同时,会自发的启动自身修复反应。这是自一开始接受放射线便会产生的病理改变。但是当肺组织损伤较大,超过了损伤区域细胞再生能力时,纤维结缔组织将大量增生并产生许多细胞外基质进而再修复不断产生纤维化的病理改变。

1.1 细胞损伤

正常肺组织在接受到一定剂量的射线照射时产生大量的过氧化物,会导致肺泡Ⅰ型细胞及内皮细胞损伤,进而激发修复机制。这是通过肺泡Ⅱ型细胞、巨噬细胞、成纤维细胞等多种靶细胞,也就是效应细胞释放细胞因子来实现的。细胞因子包括肿瘤坏死因子- α 、转化生长因子 β 、表皮生长因子、白介素、血小板源性生长因子、巨噬细胞生长因子以及纤维连接素等。其中肿瘤坏死因子- α 参与细胞炎症反应,转化生长因子 β 参与了肺纤维化及组织修复,实现肺结构重建;白介素正向促进了机体的免疫反应及炎症反应,与肺损伤严重程度明显相关,其中TNF- α 、IL-1、IL-6在其中起着重要作用。血小板源性生长因子在成纤维细胞增殖、细胞外基质沉积及纤维化、放射性肺纤维化方面发挥促进的作用^[4]。在放

基金项目:保定市科技计划项目(18ZF2666)

通信作者:滕菲,主治医师,硕士;河北大学附属医院放疗科,河北省保定市莲池区裕华路212号(071000);E-mail: tengfei19822215@163.com

收稿日期:2019-02-14;修回日期:2019-05-21

射线的作用下多种效应细胞释放的细胞因子则引起患者肺泡实质细胞受损或者细胞凋亡,引起肺泡壁微血管屏障受到破坏,炎症渗出引起肺组织血气交换工作发生障碍,从而使患者发生缺氧、加重细胞损伤,促进上述各种细胞因子生成于释放,加剧肺纤维化发展^[5]。损伤、反应、修复等各环节,作用于诸多且复杂的靶细胞,进而在超出正常愈合反应的前提下形成放射性肺损伤。

1.2 基因水平

放射性肺损伤相关细胞因子的产生,是调配了多种信号通路的结果。目前的研究热点大多涉及主要的三条信号通路。转化因子- $\beta 1$ /Smad 信号通路(TGF- $\beta 1$ /Smad),两者通过相互作用调节细胞分化、增殖,并刺激产生 ECM 蛋白质进而促进结缔组织纤维化。mTOR 信号通路影响细胞内基因的翻译及转录,使细胞内调控生长蛋白无法表达,进而调节损伤细胞的生长及转化。核因子- κB 信号通路(NF- κB)的激活,使大量炎症因子表达,促进细胞纤维化。细胞内细胞通路的激活及细胞因子表达增加引发多种级联反应,促进放射性肺损伤。另外,射线激活了肺内细胞中 DNA 的凋亡机制,使其发生断裂损伤,导致细胞凋亡。研究证明,受照剂量越大, DNA 损伤越严重。另外,甘露糖-6 胰岛素样生长因子受体 2(M6P/IGF2R)基因缺失、HIF 及 VRGF 基因磷酸化,现被认为放射性肺损伤的易感基因^[2,5]。

目前仍缺少对放射性肺损伤系统全面的认知,其机制研究有待不断深入至多细胞间基因水平的探究。由于累积剂量高于生物效应阈值,从而导致放射性肺损伤的发生。虽然其发生与放射生物学基础及照射技术、分割方式、照射总剂量等多方面因素密切相关,但细胞、基因水平上的机制仍需进一步深入研究。

2 放射性肺损伤防治现状

目前开展了大量的相关临床研究,但仍缺乏放射性肺损伤的有效治疗方案。

2.1 药物防治

糖皮质激素是放射性肺损伤临床最常见的早期防治药物,其主要通过抗炎、抑制免疫效应、抑制肿瘤坏死因子的形成等作用机制,达到减轻患者肺泡上皮细胞、血管内皮细胞的损害的目的。盛宇^[6]研究

结果显示 30 例加用糖皮质激素药物患者的病死率明显低于未加用患者(对照组),患者氧合指数、相对危险度均明显优于对照组,糖皮质激素在肺损伤患者中的治疗效果显著。但当患者已经出现肺纤维化时,糖皮质激素的治疗效果不理想。

除糖皮质激素外,阿米福汀、还原型谷胱甘肽、褪黑激素等均为正常肺组织保护药物,应用于放射性肺损伤治疗时,主要通过抑制氧化的作用机制,以求达到降低关键细胞因子活性,最终减轻患者症状的治疗作用^[7]。阿米福汀为有机硫磷酸盐,能结合碱性磷酸酶,分解为含有巯基的活性形式,从而能够迅速进入细胞组织中,清除电离辐射所产生的自由基,进而对肺组织细胞起到保护作用,并有效提高肺血流灌注,使受放射线照射而出现肺组织缺血、缺氧状况得以改善。宣伟等^[8]通过动物实验研究了阿米福汀对放射性肺损伤小鼠的防护作用,在为期 2 周的照射后,注射阿米福汀的小鼠的急性炎症反应明显减轻,小鼠支气管肺泡灌洗液中的炎症因子(白介素-6、肿瘤坏死因子)水平明显下降,转化生长因子 β 水平明显升高,且小鼠 IL-1 β mRNA 表达明显下降,对放射性肺损伤起到保护作用。

另外,相关研究表明,与安慰剂相比,血管紧张素转化酶抑制剂可以更有效地减轻放射性肺损伤患者临床症状^[9]。这是因为血管紧张素转化酶抑制剂可以有效抑制肾素—血管紧张素系统,从而抑制转化生长因子 β 、血管紧张素 II 的生成,促进肺成纤维细胞增殖,最终使细胞外基质的分解得以抑制。张海静等^[10]对 150 例肺癌患者随机均分成口服血管紧张素转化酶抑制剂的观察组与仅接受常规放疗的对照组,结果显示观察组患者放射性肺损伤发生率明显低于对照组,且观察组患者发生放射性肺损伤的时间明显较对照组晚,证明了血管紧张素转化酶抑制剂对放射性肺损伤具有预防的作用。除了上述几种常见药物之外,氨溴索、 α 胸腺肽、氨基丙嗪、维甲酸、氟伐他汀等同样能够有效减轻并保护放射性肺损伤。

中医治疗放射性肺损伤主要把握养阴清肺、清热解毒、健脾和胃、活血化瘀^[11]。研究人员通过对照研究发现加用复方六君子汤的恶性肿瘤急性放射性肺损伤患者在治疗 8 周后的卡氏评分、呼吸困难状况评分以及中医症状评分等改善情况明显优于单纯

激素口服治疗患者,且出现更好的症状延缓趋势,有利于提高患者生活质量^[12]。

2.2 生物与基因防治

转化生长因子 β 是放射性肺损伤过程中的重要细胞因子,它的一种亚型作用于患者肺泡上皮细胞及巨噬细胞,会促进放射性肺损伤进展。因此,抑制转化生长因子 β 亚型小分子干扰RNA(TGF- β 1-si-RNA),从而降低转化生长因子 β 亚型的释放与表达,进而减轻患者放射治疗后肺组织的免疫应激反应与炎症反应^[12]。LU等^[13]通过小鼠实验发现,用TGF- β 1-si-RNA处理的小鼠的TGF- β 1表达、激活水平均被明显抑制,小鼠放射性肺纤维化的发生率明显降低。间充质干细胞具有分化成肺组织内多种组织细胞的特性,还能够靶向迁移至损伤组织位置,起到保护因放射治疗而出现的上皮细胞DNA损伤,并有效减轻患者炎症反应,减轻放射性肺损伤等。杨尧等^[14]通过SD大鼠实验研究后证明间充质干细胞能降低SD大鼠肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素-6水平,并明显降低大鼠肺组织损伤评分,对大鼠肺组织起到保护作用。

除了转化生长因子 β 、间充质干细胞外,近年来临床上对CD47的关注越来越多,且其在放射治疗中的组织器官保护作用进入人们的视野。在小鼠放射线照射前阻断小鼠CD47,结果发现被阻断CD47的小鼠肺泡细胞凋亡较少^[15]。

总而言之,肿瘤患者接受胸部放射治疗期间,肺组织细胞对放射线十分敏感,导致放射性肺损伤在放射治疗期间无可避免地发生。针对其发生机制中细胞因子受放射线的影响而产生、释放的特点,给予患者药物性防治干预或者针对转化生长因子 β 、间充质干细胞等基因、细胞方面的防治干预措施十分重要。相信随着临床医疗水平的不断进步,放射性肺损伤防治定能不断进步。

参考文献:

- [1] Min Q, Hu WG, Song QB. Progress in the research on the mechanism of radioactive lung injury[J]. Journal of Oncology, 2016, 22(2): 88-92. [闵茜, 胡伟国, 宋启斌. 放射性肺损伤发生机制的研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2016, 22(2): 88-92.]
- [2] Song YH, Xia YC, Zhou CZ, et al. Analysis of the related factors of radiotherapy with modulated intensity conformal radiotherapy in elderly patients with esophageal cancer[J]. Modern Oncology Medicine, 2017, 25(2): 224-226. [宋永浩, 夏炎春, 周诚忠, 等. 调强适形放疗致老年食管癌放射性

肺损伤的相关因素分析[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(2): 224-226.]

- [3] Shi DK, Wei M. Protective effect of PDTC on radiological lung injury in rats and its mechanism[J]. Shandong Medicine, 2017, 57(32): 42-44. [史殿魁, 魏明. PDTC对大鼠放射性肺损伤的保护作用及其机制[J]. 山东医药, 2017, 57(32): 42-44.]
- [4] Chen J, Qiao WB. Research progress on the correlation between cytokines and radiation lung injury[J]. Modern Oncology Medicine, 2016, 24(22): 3670-3673. [陈晶, 乔文波. 细胞因子与放射性肺损伤的相关性研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(22): 3670-3673.]
- [5] Liu F, Nie C, Zhao N, et al. MiR-155 alleviates septic lung injury by inducing autophagy via inhibition of transforming growth factor- β -activated binding protein 2[J]. Shock, 2017, 48(1): 61-68.]
- [6] Sheng Y. Study on the therapeutic effect of glucocorticoid on acute lung injury[J]. Chinese Medical Guide, 2017, 15(16): 50-51. [盛宇. 研究糖皮质激素对急性肺损伤的治疗效果[J]. 中国医药指南, 2017, 15(16): 50-51.]
- [7] Zhang QQ, Wang YM. Research progress of radioactive lung injury[J]. Journal of Practical Medicine, 2016, 33(8): 751-753. [张秋琪, 汪延明. 放射性肺损伤研究进展[J]. 实用医药杂志, 2016, 33(8): 751-753.]
- [8] Xuan W, Li S, Wu XY, et al. A study on the protective effect of amifostine on radiation-induced lung injury in mice[J]. Chinese Journal of Modern Medicine, 2018, 28(2): 26-32. [宣伟, 李帅, 吴秀艳, 等. 阿米福汀对小鼠放射性肺损伤的防护作用研究[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(2): 26-32.]
- [9] Wang Y, Wang Y, Wu H, et al. Tanshinone II A attenuates paraquat-induced acute lung injury by modulating angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin-(1-7) in rats[J]. Mol Med Rep, 2018, 18(3): 2955-2962.
- [10] Zhang HJ, Yang GR, Zhang SK, et al. Clinical preventive effect of angiotensin converting enzyme inhibitors on radioactive lung injury[J]. Journal of Weifang Medical College, 2015, 37(5): 395-397. [张海静, 杨国儒, 张绍坤, 等. 血管紧张素转换酶抑制剂对放射性肺损伤的临床预防作用[J]. 潍坊医学院学报, 2015, 37(5): 395-397.]
- [11] Fei YX, Zheng Q, Zhao ZZ, et al. Progress in experimental study of traditional Chinese medicine in the treatment of radioactive lung injury[J]. International Journal of Traditional Chinese Medicine, 2017, 39(10): 949-952. [裴迎霞, 郑琦, 赵志正, 等. 中医药治疗放射性肺损伤实验研究进展[J]. 国际中医中药杂志, 2017, 39(10): 949-952.]
- [12] Chen S, Chen X, Wu X, et al. Hepatocyte growth factor-modified mesenchymal stem cells improve ischemia reperfusion-induced acute lung injury in rats[J]. Gene Ther, 2016, 24(1): 3-11.
- [13] Lu Z, Ma Y, Zhang S, et al. Transforming growth factor- β 1 small interfering RNA inhibits growth of human embryonic lung fibroblast HFL-I cells in vitro and defends against radiation-induced lung injury in vivo[J]. Mol Med Rep, 2015, 11(3): 2055-2061.
- [14] Yang Y, Zhu YB, Li G, et al. Simvastatin combined with mesenchymal stem cells in the treatment of acute lung injury[J]. Chinese Journal of Practical Diagnosis and Treatment, 2016, 30(12): 1170-1173. [杨尧, 朱耀斌, 李刚, 等. 辛伐他汀联合间充质干细胞治疗急性肺损伤效果研究[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30(12): 1170-1173.]
- [15] Soto-Pantoja DR, Miller TW, Pendrak ML, et al. CD47 deficiency confers cell and tissue radioprotection by activation of autophagy[J]. Autophagy, 2012, 8(11): 1628-1642.