

放射性肺损伤中巨噬细胞作用机制的研究进展

李梦瑶, 刘盼, 柯越海, 张雪

浙江大学医学院基础医学系, 浙江 杭州 310058

[摘要] 放射性肺损伤(RILI)是肺癌、食管癌等恶性肿瘤患者进行放射治疗时产生的不良反应,包括急性放射性肺炎和慢性放射性肺纤维化。肺巨噬细胞是维持肺部稳态的一种天然免疫细胞,在RILI整个病理过程中均发挥关键作用。在RILI早期,肺巨噬细胞发生M1型活化,分泌炎症细胞因子,诱导炎症反应,同时通过促进活性氧诱导的活性氧级联反应产生大量活性氧,进一步损伤肺组织。在RILI中晚期,肺巨噬细胞向M2型转化,分泌促纤维细胞因子,促进放射性肺纤维化的发展。本文总结了肺巨噬细胞在RILI发病机制中的作用以及潜在的临床应用前景。



[关键词] 巨噬细胞;放射性肺损伤;活性氧;炎症;肺纤维化;综述

[中图分类号] R818 **[文献标志码]** A

Research progress on macrophage in radiation induced lung injury

LI Mengyao, LIU Pan, KE Yuehai, ZHANG Xue (School of Basic Medical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

Corresponding author: ZHANG Xue, E-mail: zhangxue@zju.edu.cn, <https://orcid.org/0000-0001-5785-8217>

[Abstract] Radiation-induced lung injury (RILI), including acute radiation pneumonitis and chronic radiation-induced pulmonary fibrosis (RIPF), is a side effect of radiotherapy for lung cancer and esophageal cancer. Pulmonary macrophages, as a kind of natural immune cells maintaining lung homeostasis, play a key role in the whole pathological process of RILI. In the early stage of RILI, classically activated M1 macrophages secrete proinflammatory cytokines to induce inflammation and produce massive reactive oxygen species (ROS) through ROS-induced cascade to further impair lung tissue. In the later stage of RILI, alternatively activated M2 macrophages secrete profibrotic cytokines to promote the development of RIPF. The roles of macrophage in the pathogenesis of RILI and the related potential clinical applications are summarized in this review.

收稿日期:2020-02-03 接受日期:2020-08-13

基金项目:浙江省自然科学基金(LY18H010001);国家自然科学基金(81873418,31870901)

第一作者:李梦瑶(1995—),女,硕士研究生,主要从事放射性肺损伤的研究;E-mail: 21818541@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0001-7988-8759>

通信作者:张雪(1981—),女,博士,副教授,博士生导师,主要从事肺损伤的分子机制、蛋白质翻译后修饰调控巨噬细胞功能机制的研究;E-mail: zhangxue@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0001-5785-8217>

[**Key words**] Macrophages; Radiation-induced lung injury; Reactive oxygen species; Inflammation; Pulmonary fibrosis; Review

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2020, 49(5) :623-628.]

放射治疗是利用放射线治疗肿瘤的一种局部治疗方法。肺是放射敏感器官之一,当用高剂量射线治疗肺癌、食管癌或其他胸部肿瘤患者时,常常会伴随正常肺组织的放射性损伤(radiation-induced lung injury, RILI),其临床症状主要包括干咳、呼吸短促、胸痛、发烧,严重时甚至导致呼吸衰竭和死亡。临床上,增加放疗剂量可以更有效地杀伤肿瘤,但通常也导致更严重的 RILI。RILI 不仅影响放射线治疗肿瘤的效果,还严重威胁患者的生命。此前的研究主要关注辐射诱导的血管内皮细胞损伤对血液-肺泡屏障的破坏以及肺泡 II 型细胞受到损伤后分泌的表面活性物质减少等。近年来,陆续有研究发现肺巨噬细胞作为非增殖且高度分化的天然免疫细胞,不仅对辐射具有一定的耐受性^[1],而且在 RILI 的整个病理过程中发挥了重要调节作用^[2]。本文就肺巨噬细胞在 RILI 中促进活性氧诱导的活性氧级联反应、诱导炎症风暴和加速纤维化进程等作用研究进展做一综述。

1 放射性肺损伤病理过程中的肺巨噬细胞

肺巨噬细胞是驻留在肺组织中的天然免疫细胞,在 RILI 整个病理过程中发挥重要作用。辐射诱导的肺损伤分为两个阶段,早期(放疗后 1~3 个月)为放射性肺炎,中晚期(放疗后 6~24 个月)为放射性肺纤维化^[3]。当肺部受到辐射时,射线可直接导致 DNA 分子中的双链断裂,并且水解水分子导致大量活性氧产生^[4]。活性氧可以通过损伤 DNA、蛋白质、脂质和细胞器等引起肺泡上皮细胞和血管内皮细胞损伤或凋亡,释放损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns)招募表面有模式识别受体的炎性细胞如单核细胞和中性粒细胞等,使其聚集在肺组织损伤部位并刺激部分巨噬细胞形成泡沫细胞,分泌大量炎性细胞因子、趋化因子和生长因子,招募更多炎性细胞,形成炎性微环境^[5]。同时,巨噬细胞在辐射和低氧条件下进一步产生大量活性氧,形成活性氧诱导的活性氧级联,高浓度活性氧反过来又可以促进巨噬

细胞 M1 型极化,从而促进放射性肺炎的发展^[6]。当炎症持续加重时,机体会产生修复反应。RILI 中晚期时,机体活性氧浓度降低,促进巨噬细胞 M2 型极化,巨噬细胞通过分泌各种细胞因子激活肌成纤维细胞、促进上皮-间质转化等,导致过多细胞外基质和胶原蛋白沉积,造成损伤部位过度修复,形成放射性肺纤维化^[7]。此外,肺间质巨噬细胞作为抗原呈递者以及炎症和纤维化的调节者,在 RILI 早期通过抑制炎症反应来缓解放射性肺炎^[8];而在 RILI 中晚期可以调节肌成纤维的活化,促进放射性肺纤维化的进程^[9]。

2 肺巨噬细胞促进活性氧诱导的活性氧级联反应

机体肺部受到辐射时水解水分子产生大量活性氧,活性氧导致肺泡上皮细胞和血管内皮细胞的损伤凋亡,进而招募巨噬细胞迁移至肺部损伤部位,分泌各种细胞因子促进炎症反应;随后,环氧合酶 2、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶等的炎症介导蛋白和促氧化酶上调,导致活性氧增加及线粒体对额外自由基的进一步刺激,这个过程称为活性氧诱导的活性氧级联反应^[2]。Fleckenstein 等^[10]研究发现,大鼠经辐射后 4~10 周肺组织损伤部位招募的巨噬细胞数量增加并活化,同时肺组织损伤的微环境导致巨噬细胞氧化暴发,产生大量活性氧,可见早期肺部受到辐射时产生的活性氧是由辐射直接损伤肺组织引起,后来主要是由巨噬细胞氧化暴发导致。

巨噬细胞不仅可以产生大量活性氧,还能被活性氧诱导发生极化反应。在 RILI 早期,高浓度活性氧可以通过激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和 NF- κ B 信号促进巨噬细胞 M1 型极化, M1 型巨噬细胞通过分泌多种促炎细胞因子促进放射性肺炎的发展^[11]。在 RILI 中晚期,低浓度活性氧能增强 ERK1/2 和 p38MAPK 磷酸化,从而促进 IL-4 和 IL-13 诱导的 M2 型巨噬细胞极化。研究发现,辐射后 IL-4 水平无变化,但 IL-13 表达增高且倾向于和巨噬细胞共定位,表明低浓度活性氧主要

促进 IL-13 介导的 M2 型巨噬细胞极化, M2 型巨噬细胞参与加重放射性肺纤维化的进程^[12-14]。

3 肺巨噬细胞诱导炎症风暴

机体肺部受到辐射时会引发非特异性急性“细胞因子风暴”,这些细胞因子在随后的 RILI 中起主要作用^[15]。在 RILI 早期,巨噬细胞及部分泡沫细胞被招募至损伤肺组织部位并发生 M1 型极化,通过分泌更多促炎细胞因子诱导炎症风暴,促进放射性肺炎发展^[6]。巨噬细胞可以通过蛋白激酶 p38 介导的磷酸化和蛋白酶体介导的降解引起 TNF- α 调节剂失活,上调 TNF- α 的表达,从而促进放射性肺炎的进程^[16]。Malaviya 等^[17]研究表明,在表面活性蛋白 D 缺失情况下,巨噬细胞数量增加及 iNOS 表达上调,且 iNOS 可促进炎症介质信号传导,加强炎症反应。Siva 等^[18]通过评估患者的血浆细胞因子浓度,最终确定了五种可以预测放射性肺毒性的细胞因子,即干扰素诱导蛋白 10、巨噬细胞趋化蛋白 1、嗜酸性粒细胞活化趋化因子、金属蛋白酶 1 和 IL-6,证明了巨噬细胞分泌的相关炎性细胞因子在预测早期 RILI 中的重要作用。巨噬细胞还与内皮细胞、肺肿瘤细胞共同参与经 p38/MAPK 和 NF- κ B 信号通路上调 IL-8 的表达,从而促进放射性肺炎的发展^[19]。此外, Abernathy 等^[8]研究发现,大豆异黄酮通过保护肺间质巨噬细胞使其发挥免疫调节作用,抑制巨噬细胞和中性粒细胞活化,从而缓解放射性肺炎。

4 肺巨噬细胞加速肺纤维化进程

在 RILI 中晚期, M2 型活化的巨噬细胞占主导地位, M2 型巨噬细胞可以通过分泌相关促纤维化因子加快放射性肺纤维化的进程。M2 型巨噬细胞分泌的 TGF- β 可促进成纤维细胞转化为肌成纤维细胞以及上皮-间质转化,在放射性肺纤维化中发挥作用^[20-22]。TGF- β 主要通过 TGF- β /Smad 信号通路发挥促纤维化作用,其下游 Smads 蛋白的激活可加速纤维化的发生^[23]。Smad2/3 是 TGF- β 1 的细胞质效应分子,被磷酸化后与 Smad4 结合,然后易位到细胞核中以调节靶基因的转录,包括编码 I 型和 III 型胶原的基因^[24]。细胞外信号调节激酶和丝裂原活化蛋白激酶的非 Smad 途径可以增强 TGF- β 1 介导的信号传导和纤维化反应,而磷酸肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B

(PI3K/Akt) 通路也参与了 TGF- β 1 诱导胶原蛋白表达^[25]。此外,巨噬细胞中精氨酸酶和基质金属蛋白酶 9 表达增加会导致过多细胞外基质和胶原蛋白沉积,从而加重放射性肺纤维化^[26-27]。

肺间质巨噬细胞具有调节肺纤维化的功能,在 RILI 中发挥促肺纤维化作用。Groves 等^[28-29]发现小鼠肺部受到辐射后,肺组织损伤部位释放趋化因子配体 2 (CCL2),招募循环中趋化因子受体 2 (CCR2) 浸润的单核细胞至肺组织损伤部位并分化为巨噬细胞,首先补充被消耗的肺间质巨噬细胞,可见肺间质巨噬细胞在 RILI 中的重要性。Meziani 等^[9]使用集落刺激因子受体 1 (colony-stimulating factor receptor-1, CSF1R) 的中和抗体,通过消耗肺间质巨噬细胞发挥抗纤维化的作用,认为 CSF1/CSF1R 途径可能是抑制辐射诱导肺纤维化的新型治疗方法。

5 临床治疗前景

鉴于巨噬细胞在 RILI 中的重要作用,靶向巨噬细胞治疗 RILI 正在成为临床研究的热点。表 1 为近几年相关药物研究概览^[30-45]。此外,一些潜在靶点也为 RILI 治疗提供了可能。在减轻氧化损伤中,核因子 E2 相关因子 2 作为抗氧化级联反应中的关键转录调节因子,可以通过降低过氧化物水平及巨噬细胞浸润和分泌的促炎细胞因子改善 RILI^[46];在降低炎症应激中,膜联蛋白 A1 可以抑制 IL-6 和髓过氧化物酶等炎性细胞因子的分泌,成为 RILI 潜在的治疗靶点^[47];在抑制纤维化形成中,阻滞结缔组织生长因子可以减少 M2 型巨噬细胞的流入并逆转辐射诱导的肺重构^[48]; miR-140 缺乏会促进 M2 型巨噬细胞积累并激活 TGF- β 1 信号传导,加重放射性肺纤维化,表明 miR-140 是通过抑制肌成纤维细胞活化而抵抗放射性肺纤维化的关键保护分子^[49]。

6 结语

巨噬细胞作为肺部的天然免疫细胞,不仅对辐射具有一定的耐受性,而且在 RILI 整个病理过程中都发挥了重要调节作用。在 RILI 初始阶段,巨噬细胞通过促进活性氧诱导的活性氧级联反应产生大量活性氧进一步损伤肺组织,高浓度的活性氧反过来会促进巨噬细胞 M1 型活化, M1 型巨噬细胞和负载脂质的泡沫细胞通过分泌炎性细胞

表1 放射性肺损伤中的巨噬细胞靶向药物研究一览

Table 1 Targeting macrophage drugs in radiation-induced lung injury

作用机制	药物	参考文献序号
减轻氧化损伤		
清除氧自由基并维持细胞内超氧化物歧化酶和谷胱甘肽水平	橙皮苷	30
抑制高速泳动族蛋白 B1/Toll 样受体 4/核因子 κ B 途径	GTS-21	31
抑制巨噬细胞-NADPH 氧化酶-活性氧-肌成纤维细胞轴	雷公藤内酯	32
抵抗脂质过氧化	褪黑素	33
减轻炎症反应		
调节巨噬细胞促炎编程,抑制 M1 型活化	鬼臼毒素和芦丁(G-003M)	34
抑制巨噬细胞中的黑色素瘤缺乏因子炎性小体介导的炎症反应	穿心莲内酯	35
抑制巨噬细胞浸润	姜黄素	36
抑制趋化因子配体 8 表达和巨噬细胞募集	尼卡芬	37
抑制白细胞介素 4-白细胞介素 4 受体 α 1-双氧化酶 2 途径	二甲双胍、褪黑素	38
抑制微小 RNA-30e/NOD 样受体家族 3 途径	褪黑素	38
抑制巨噬细胞 M1 型活化及减少炎性细胞因子分泌	2-甲氧基雌二醇	39
抑制纤维化形成		
阻断水通道蛋白 4,减少 M2 型巨噬细胞浸润	TGN-020	40
抑制高速泳动族蛋白 B1 及其他促纤维化因子	丙酮酸乙酯	41
抑制转化生长因子 β 1-Smad 依赖性途径	CpG-寡脱氧核苷酸	42
减少巨噬细胞浸润和促纤维化因子表达	岩藻依聚糖	43
抑制过氧化物酶 1/核因子 κ B/缺氧诱导因子 1 α 途径	β -榄香烯	44
减少促炎因子生成和 Nrf 信号转录,抑制转化生长因子 β 介导的纤维化	克拉霉素	45

因子加快放射性肺炎的进程。在 RILI 中晚期,低浓度活性氧使巨噬细胞向 M2 型活化,M2 型巨噬细胞分泌促纤维化因子,促进放射性肺纤维化的发展。肺间质巨噬细胞具有调节炎症和纤维化的功能,也参与调控放射性肺炎和放射性肺纤维化的过程。但是,肿瘤环境下巨噬细胞代谢改变是否影响其对 RILI 的作用,以及肿瘤巨噬细胞是否具有既治疗肿瘤又缓解 RILI 的潜力等问题,有待进一步探索。

参考文献

- [1] YOSHINO H, KUMAI Y, KASHIWAKURA I. Effects of endoplasmic reticulum stress on apoptosis induction in radioresistant macrophages [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15 (5): 2867-2872. DOI: 10. 3892/mmr. 2017. 6298.
- [2] LU L, SUN C, SU Q, et al. Radiation-induced lung injury: latest molecular developments, therapeutic approaches, and clinical guidance [J]. *Clin Exp Med*, 2019, 19 (4): 417-426. DOI: 10. 1007/s10238-019-00571-w.
- [3] DENG G, LIANG N, XIE J, et al. Pulmonary toxicity generated from radiotherapeutic treatment of thoracic malignancies [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14 (1): 501-511. DOI: 10. 3892/ol. 2017. 6268.
- [4] 李成城,张秋宁,王小虎. 活性氧与放射性肺损伤的

相关研究进展 [J]. *辐射研究与辐射工艺学报*, 2019, 37 (6): 1-7. DOI: 10. 11889/j. 1000-3436. 2019. rj. 37. 060101.

LI Chengcheng, ZHANG Qiuning, WANG Xiaohu. A review of the relationship of reactive oxygen species with radiation-induced lung injuries [J]. *Journal of Radiation Research and Radiation Processing*, 2019, 37 (6): 1-7. DOI: 10. 11889/j. 1000-3436. 2019. rj. 37. 060101. (in Chinese)

- [5] FELDMAN N, ROTTER-MASKOWITZ A, OKUN E. DAMPs as mediators of sterile inflammation in aging-related pathologies [J]. *Ageing Res Rev*, 2015, 24 (Pt A): 29-39. DOI: 10. 1016/j. arr. 2015. 01. 003.
- [6] YAHYAPOUR R, SHABEED D, CHEKI M, et al. Radiation protection and mitigation by natural antioxidants and flavonoids: implications to radiotherapy and radiation disasters [J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2018, 11 (4): 285-304. DOI: 10. 2174/1874467211666180619125653.
- [7] GIURANNO L, IENT J, DE RUYSSCHER D, et al. Radiation-induced lung injury (RILI) [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 877. DOI: 10. 3389/fonc. 2019. 00877.
- [8] ABERNATHY L M, FOUNTAIN M D, ROTHSTEIN S E, et al. Soy isoflavones promote radioprotection of normal lung tissue by inhibition of radiation-induced activation of macrophages and neutrophils [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10 (12): 1703-1712. DOI: 10. 1097/JTO. 0000000000000677.

- [9] MEZIANI L, MONDINI M, PETIT B, et al. CSF1R inhibition prevents radiation pulmonary fibrosis by depletion of interstitial macrophages [J]. **Eur Respir J**, 2018, 51 (3): 1702120. DOI: 10.1183/13993003.02120-2017.
- [10] FLECKENSTEIN K, ZGONJANIN L, CHEN L, et al. Temporal onset of hypoxia and oxidative stress after pulmonary irradiation [J]. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, 2007, 68 (1): 196-204. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.12.056.
- [11] 荣建芳,余 韬,舒 徐. 活性氧调控巨噬细胞极化的研究进展 [J]. **基础医学与临床**, 2019, 39 (1): 92-96. DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2019.01.032. RONG Jianfang, YU Tao, SHU Xu. Research progress of ROS in regulating macrophage polarization [J]. **Basic & Clinical Medicine**, 2019, 39 (1): 92-96. DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2019.01.032. (in Chinese)
- [12] XU Q, CHOKSI S, QU J, et al. NADPH oxidases are essential for macrophage differentiation [J]. **J Biol Chem**, 2016, 291 (38): 20030-20041. DOI: 10.1074/jbc.M116.731216.
- [13] GNANAPRAKASAM J N R, ESTRADA-MUÑIZ E, VEGA L. The anacardic 6-pentadecyl salicylic acid induces macrophage activation via the phosphorylation of ERK1/2, JNK, P38 kinases and NF- κ B [J]. **Int Immunopharmacol**, 2015, 29 (2): 808-817. DOI: 10.1016/j.intimp.2015.08.038.
- [14] CHUNG S I, HORTON J A, RAMALINGAM T R, et al. IL-13 is a therapeutic target in radiation lung injury [J]. **Sci Rep**, 2016, 6: 39714. DOI: 10.1038/srep39714.
- [15] LIEROVA A, JELICOVA M, NEMCOVA M, et al. Cytokines and radiation-induced pulmonary injuries [J]. **J Radiat Res**, 2018, 59 (6): 709-753. DOI: 10.1093/jrr/rry067.
- [16] KRISHNAMURTHY P M, SHUKLA S, RAY P, et al. Involvement of p38-beta/TrCP-Tristetraprolin-TNFalpha axis in radiation pneumonitis [J]. **Oncotarget**, 2017, 8 (29): 47767-47779. DOI: 10.18632/oncotarget.17770.
- [17] MALAVIYA R, GOW A J, FRANCIS M, et al. Radiation-induced lung injury and inflammation in mice: role of inducible nitric oxide synthase and surfactant protein D [J]. **Toxicol Sci**, 2015, 144 (1): 27-38. DOI: 10.1093/toxsci/kfu255.
- [18] SIVA S, MACMANUS M, KRON T, et al. A pattern of early radiation-induced inflammatory cytokine expression is associated with lung toxicity in patients with non-small cell lung cancer [J/OL]. **PLoS One**, 2014, 9 (10): e109560. DOI: 10.1371/journal.pone.0109560.
- [19] SONG Y H, CHAI Q, WANG N L, et al. X-rays induced IL-8 production in lung cancer cells via p38/MAPK and NF- κ B pathway [J]. **Int J Radiat Biol**, 2020; 1-8. DOI: 10.1080/09553002.2020.1683643.
- [20] PARK H, JO S, JUNG U. Ionizing radiation promotes epithelial-to-mesenchymal transition in lung epithelial cells by TGF- β -producing M2 macrophages [J]. **In Vivo**, 2019, 33 (6): 1773-1784. DOI: 10.21873/invivo.11668.
- [21] TOMASEK J J, GABBIANI G, HINZ B, et al. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling [J]. **Nat Rev Mol Cell Biol**, 2002, 3 (5): 349-363. DOI: 10.1038/nrm809.
- [22] 陈志远,董 卓,魏 威. TGF- β 1 对放射性肺纤维化作用的研究进展 [J]. **辐射防护**, 2018, 38 (2): 171-175. CHEN Zhiyuan, DONG Zhuo, WEI Wei. Research progress of TGF- β 1 on radiation-induced pulmonary fibrosis [J]. **Radiation Protection**, 2018, 38 (2): 171-175. (in Chinese)
- [23] MACIAS M J, MARTIN-MALPARTIDA P, MASSAGUÉ J. Structural determinants of Smad function in TGF- β signaling [J]. **Trends Biochem Sci**, 2015, 40 (6): 296-308. DOI: 10.1016/j.tibs.2015.03.012.
- [24] GRATCHEV A. TGF- β signalling in tumour associated macrophages [J]. **Immunobiology**, 2017, 222 (1): 75-81. DOI: 10.1016/j.imbio.2015.11.016.
- [25] FARHOOD B, KHODAMORADI E, HOSEINI-GHAHFAROKHI M, et al. TGF- β in radiotherapy: Mechanisms of tumor resistance and normal tissues injury [J]. **Pharmacol Res**, 2020, 155: 104745. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104745.
- [26] DE LEVE S, WIRS DÖRFER F, CAPPUCINI F, et al. Loss of CD73 prevents accumulation of alternatively activated macrophages and the formation of profibrotic macrophage clusters in irradiated lungs [J]. **FASEB J**, 2017, 31 (7): 2869-2880. DOI: 10.1096/fj.201601228R.
- [27] YAMAGISHI T, KODAKA N, KUROSE Y, et al. Analysis of predictive parameters for the development of radiation-induced pneumonitis [J]. **Ann Thorac Med**, 2017, 12 (4): 252-258. DOI: 10.4103/atm.ATM_355_16.
- [28] GROVES A M, JOHNSTON C J, WILLIAMS J P, et al. Role of infiltrating monocytes in the development of radiation-induced pulmonary fibrosis [J]. **Radiat Res**, 2018, 189 (3): 300-311. DOI: 10.1667/RR14874.1.
- [29] GROVES A M, JOHNSTON C J, MISRA R S, et al. Whole-lung irradiation results in pulmonary macrophage alterations that are subpopulation and

- strain specific[J]. **Radiat Res**, 2015, 184(6): 639-649. DOI:10.1667/RR14178.1.
- [30] HADDADI G H, REZAEYAN A, MOSLEH-SHIRAZI M A, et al. Hesperidin as radioprotector against radiation-induced lung damage in rat: a histopathological study [J]. **J Med Phys**, 2017, 42(1): 25-32. DOI:10.4103/jmp.JMP_119_16.
- [31] MEI Z, TIAN X, CHEN J, et al. α 7-nAChR agonist GTS21 reduces radiation induced lung injury [J]. **Oncol Rep**, 2018, 40(4): 2287-2297. DOI: 10.3892/or.2018.6616.
- [32] CHEN C, YANG S, ZHANG M, et al. Triptolide mitigates radiation-induced pulmonary fibrosis via inhibition of axis of alveolar macrophages-NOXes-ROS-myofibroblasts [J]. **Cancer Biol Ther**, 2016, 17(4): 381-389. DOI: 10.1080/15384047.2016.1139229.
- [33] TAHAMTAN R, SHABESTANI MONFARED A, TAHAMTANI Y, et al. Radioprotective effect of melatonin on radiation-induced lung injury and lipid peroxidation in rats [J]. **Cell J**, 2015, 17(1): 111-120. DOI:10.22074/cellj.2015.517.
- [34] NADELLA V, RANJAN R, SENTHILKUMARAN B, et al. Podophyllotoxin and rutin modulate M1 (iNOS+) macrophages and mitigate lethal radiation (LR) induced inflammatory responses in mice [J]. **Front Immunol**, 2019, 10: 106. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00106.
- [35] GAO J, PENG S, SHAN X, et al. Inhibition of AIM2 inflammasome-mediated pyroptosis by andrographolide contributes to amelioration of radiation-induced lung inflammation and fibrosis [J]. **Cell Death Dis**, 2019, 10(12): 957. DOI:10.1038/s41419-019-2195-8.
- [36] CHO Y J, YI C O, JEON B T, et al. Curcumin attenuates radiation-induced inflammation and fibrosis in rat lungs [J]. **Korean J Physiol Pharmacol**, 2013, 17(4): 267-274. DOI: 10.4196/kjpp.2013.17.4.267.
- [37] YAN C, LUO L, URATA Y, et al. Nicaraven reduces cancer metastasis to irradiated lungs by decreasing CCL8 and macrophage recruitment [J]. **Cancer Lett**, 2018, 418: 204-210. DOI:10.1016/j.canlet.2018.01.037.
- [38] AZMOONFAR R, AMINI P, SAFFAR H, et al. Metformin protects against radiation-induced pneumonitis and fibrosis and attenuates upregulation of dual oxidase genes expression [J]. **Adv Pharm Bull**, 2018, 8(4): 697-704. DOI: 10.15171/apb.2018.078.
- [39] ELZAYAT M A, BAYOUMI A, ABDEL-BAKKY M S, et al. Ameliorative effect of 2-methoxyestradiol on radiation-induced lung injury [J]. **Life Sci**, 2020, 255: 117743. DOI:10.1016/j.lfs.2020.117743.
- [40] LI Y, LU H, LV X, et al. Blockade of aquaporin 4 inhibits irradiation-induced pulmonary inflammation and modulates macrophage polarization in mice [J]. **Inflammation**, 2018, 41(6): 2196-2205. DOI: 10.1007/s10753-018-0862-z.
- [41] CHEN B, NA F, YANG H, et al. Ethyl pyruvate alleviates radiation-induced lung injury in mice [J]. **Biomed Pharmacother**, 2017, 92: 468-478. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.05.111.
- [42] ZHANG C, ZHAO H, LI B L, et al. CpG-oligodeoxynucleotides may be effective for preventing ionizing radiation induced pulmonary fibrosis [J]. **Toxicol Lett**, 2018, 292: 181-189. DOI:10.1016/j.toxlet.2018.04.009.
- [43] YU H H, CHENGCHUAN KO E, CHANG C L, et al. Fucoidan inhibits radiation-induced pneumonitis and lung fibrosis by reducing inflammatory cytokine expression in lung tissues [J]. **Mar Drugs**, 2018, 16(10): 392. DOI:10.3390/md16100392.
- [44] YU X, LI Z, ZHANG Y, et al. β -elemene inhibits radiation and hypoxia-induced macrophages infiltration via Prx-1/NF- κ B/HIF-1 α signaling pathway [J]. **Onco Targets Ther**, 2019, 12: 7713-7714. DOI:10.2147/OTT.S229714.
- [45] LEE S J, YI C O, HEO R W, et al. Clarithromycin attenuates radiation-induced lung injury in mice [J/OL]. **PLoS One**, 2015, 10(6): e0131671. DOI:10.1371/journal.pone.0131671.
- [46] TIAN X, WANG F, LUO Y, et al. Protective role of nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 against radiation-induced lung injury and inflammation [J]. **Front Oncol**, 2018, 8: 542. DOI: 10.3389/fonc.2018.00542.
- [47] HAN G, LU K, XU W, et al. Annexin A1-mediated inhibition of inflammatory cytokines may facilitate the resolution of inflammation in acute radiation-induced lung injury [J]. **Oncol Lett**, 2019, 18(1): 321-329. DOI:10.3892/ol.2019.10317.
- [48] BICKELHAUPT S, ERBEL C, TIMKE C, et al. Effects of CTGF blockade on attenuation and reversal of radiation-induced pulmonary fibrosis [J]. **J Natl Cancer Inst**, 2017, 109(8). DOI: 10.1093/jnci/djw339.
- [49] DURU N, ZHANG Y, GERNAPUDI R, et al. Loss of miR-140 is a key risk factor for radiation-induced lung fibrosis through reprogramming fibroblasts and macrophages [J]. **Sci Rep**, 2016, 6: 39572. DOI:10.1038/srep39572.