

放射性肺纤维化的分子机制及其防治药物综述

郑启盛 刘培勋

(北京协和医学院&中国医学科学院放射医学研究所 天津市放射医学与分子核医学重点实验室 天津 300192)

摘要 对放射性肺纤维化(Radiation-induced lung fibrosis, RILF)的发生、发展和最终形成过程中涉及到的细胞、细胞因子、信号通路以及关键因子进行归纳、总结和讨论,并给出具有潜在治疗作用的靶点以及作用在该靶点的相关药物,为今后研发预防与治疗 RILF 的药物提供思路。

关键词 放射性肺纤维化, 分子机制, 细胞因子, 防护药物, 综述

中图分类号 R979.6, R818

DOI: 10.11889/j.1000-3436.2016.rj.34.010101

Review on molecular mechanisms and protective drugs research on radiation-induced lung fibrosis

ZHENG Qisheng LIU Peixun

(Tianjin Key Laboratory of Radiation Medicine and Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine, Peking Union Medical College & Chinese Academy of Medical Science, Tianjin 300192, China)

ABSTRACT The current understanding of the cells, cytokines, and the key factors linked to the signaling networks implicated in RILF were summarized. Targets with potential therapeutic effects for the treatment of RILF were also be discussed and listed. From all above, we hope to provide researchers with ideas in studying the drugs with prevention and (or) the treatment of RILF.

KEYWORDS Radiation-induced lung fibrosis(RILF), Molecular mechanisms, Cytokines, Protective drugs, Review

CLC R979.6, R818

电离辐射在给人类带来便利的同时也危害着人类的健康。非治疗性照射和治疗性照射,如胸部肿瘤的放疗,在受到超过其引发生物效应的阈值的剂量时均会产生肺损伤^[1]。一般而言,放射性肺损伤分为早期的急性放射性肺炎和晚期放射性的肺纤维化两个阶段。由于放射性的肺纤维化为不可逆的过程,临床上患者一旦发生,将严重影响病人的生活质量甚至危及生命。目前临床上针对放射性肺纤维化(Radiation-induced lung fibrosis, RILF)大多为辅助治疗用药,几乎没有一种机制清楚、靶点明确的特效药物^[2]。因此详细地阐明 RILF 的病理学特点及发

病的分子机制,寻找具有潜在治疗作用的靶点,对于开发具有预防和(或)治疗 RILF 疾病的药物具有重要的意义。本文将对 RILF 发生、发展和最终形成过程中涉及到的细胞、细胞因子、信号通路以及关键因子做一总结和归纳,讨论和列出具有潜在治疗作用的靶点以及作用在该靶点的相关药物,为今后研发预防与治疗 RILF 的药物提供思路。

1 RILF 的形成及其病理学特点

临床上,放疗后 1~3 个月内发生放射性的肺炎

基金项目:北京协和医学院协和青年创新基金(1568)和中国医学科学院放射医学研究所探索基金(1560)资助

第一作者:郑启盛,男,1989年3月出生,2013年毕业于井冈山大学,目前为在读硕士研究生

通讯作者:刘培勋,研究员, E-mail: liupeixun@irm-cams.ac.cn

收稿日期:初稿 2015-09-30;修回 2015-11-06

Supported by Peking Union Medical College Peking Union Youth Innovation Fund (1568) and the Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medicine Science Discovery Foundation (1560)

First author: ZHENG Qisheng, male, was born in March 1989 and graduated from Jinggangshan University in 2013. Now he is a master candidate of Peking Union Medical College

Corresponding author: LIU Peixun, professor, E-mail: liupeixun@irm-cams.ac.cn

Received 30 September 2015; accepted 06 November 2015

常出现呼吸困难、咳嗽和发热等症状。病理表现为蛋白质和炎细胞渗出,上皮细胞脱落,这与肺泡 II 型细胞及血管内皮细胞损伤密切相关^[3]。肺泡 II 型细胞损伤后,将导致肺泡张力变化,肺顺应性降低,肺泡塌陷和不张。而血管内皮细胞损伤将导致肺血流量改变及血管通透性增加,血浆蛋白渗入肺泡腔,在基底膜暴露部位的毛细血管会被碎片和血栓堵塞,内皮细胞出现局部剥脱的现象。当肺部受照超过耐受剂量时,放射性肺炎可能在放疗后 6~24 个月内发展为晚期肺泡隔纤维化。初期可能没有症状,随着纤维化发展,患者逐渐出现慢性呼吸衰竭症状。此时的肺很容易受到外来微生物的入侵,出现慢性呼吸道感染。由于放射性肺炎阶段肺泡 II 型细胞及血管内皮细胞受到严重损伤,到晚期肺放射性损伤时血管逐渐硬化,肺泡隔逐渐纤维化,接着受影响的肺泡陷闭,被结缔组织代替,引起毛细血管灌注量下降,继而表现为肺血流量减少。

2 RILF 形成过程涉及到的细胞及关键因子

2.1 炎症反应阶段

RILF 形成的病理机制非常复杂,参与的细胞类型也多种多样。当肺组织受到照射时,由于射线首先与肺组织中的水相互作用,产生活性氧,包括 O_2^- 、 $\cdot OH$ 、 H_2O_2 等再作用于生物大分子引起它们的物理和化学变化;此外,电离辐射的能量也能直接沉积于细胞中的大分子,使它们被电离和激发,进而破坏机体的核酸、蛋白质、酶、DNA 等具有生命功能的物质,引起细胞损伤或死亡^[4]。肺泡壁细胞中,大约有 90% 的肺泡 I 型上皮细胞分布在肺泡表面,而肺泡 II 型上皮细胞被认为是 I 型上皮细胞的复制前体。当肺泡壁细胞受到辐射时,在正常肺组织中,部分肺泡 I 型上皮细胞由于损伤发生凋亡脱落,刺激 II 型上皮细胞增殖转化为 I 型上皮细胞,同时分泌并释放细胞生长因子,降解细胞外基质 (Extracellular matrix, ECM),以利于清除受损的死亡细胞^[5]。另一方面,由于肺泡上皮细胞以及肺血管内皮细胞的损伤,招募炎性细胞进入损伤部位聚集,启动炎症反应。募集到肺损伤部位的炎性细胞有中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞等,它们进一步的分泌趋化因子、细胞因子和生长因子以募集更多的炎性细胞参与到损伤的修复过程中。

在受到辐照的肺组织的炎症反应中,巨噬细胞

也参与损伤修复过程并在肺的炎症反应阶段和纤维化阶段发挥着重要作用。根据活化状态和发挥功能的不同,巨噬细胞主要可分为 M1 型即经典活化的巨噬细胞 (Classically activated macrophage) 和 M2 型即替代性活化的巨噬细胞 (Alternatively activated macrophage)^[6-8]。M1 型巨噬细胞由 Toll 样受体配体激活,主要分泌促炎因子,表达诱导性一氧化氮合酶 (Inducible nitric oxide synthase, iNOS), 诱导发挥促炎功能;而 M2 型巨噬细胞由 IL-4 和 IL-13 激活,主要分泌抗炎因子,表达精氨酸酶 1 (Arginase 1, Arg-1), 以发挥降低炎症反应、组织修复功能为主。Zhang 等^[9]的研究表明, iNOS 的表达水平升高发生在炎症反应阶段,而 Arg-1 表达水平的升高发生在纤维化阶段。M2 型巨噬细胞产生的生长因子包括转化生长因子- $\beta 1$ (Transforming growth factor beta 1, TGF- $\beta 1$)、血小板源生长因子 (Platelet derived growth factor, PDGF), 它们能刺激肺上皮细胞和肺成纤维细胞。在正常受损的肺组织中,最初的炎症反应会随着修复的不断完整和肺功能的恢复而逐渐停止。然而,在放射性的肺纤维化组织中,炎症反应调节失衡,导致炎症程度加强、持续时间延长^[4]。

2.2 纤维化形成阶段

RILF 的病灶主要由成纤维细胞、肌成纤维细胞和沉积的 ECM 构成。在由射线引起的受损肺组织中,由于肌成纤维细胞具有更强的收缩性和分泌 ECM 的能力,它能引起过多的 ECM 沉积 (纤维化过程),并分泌 H_2O_2 和血管紧张素原使肺上皮细胞死亡并通过分泌基质金属蛋白酶 (Matrix metalloproteinases, MMP) (主要是 MMP2 和 MMP9) 破坏基底膜^[10],进而导致纤维化的发生。而在正常的肺组织修复中,肌成纤维细胞可以通过凋亡而消除,但在 RILF 的患者中肌成纤维细胞却持续存在而免于凋亡。因此,肌成纤维细胞是放射性肺纤维化病灶的关键效应细胞。肌成纤维细胞有多种来源,在正常的肺组织中,少量的肌成纤维细胞来源有原位成纤维细胞和纤维细胞 (起源于骨髓干细胞) 的转化^[11-12];最近的研究表明,受损的肺泡 II 型上皮细胞能通过上皮间充质转化 (Epithelial-mesenchymal transition, EMT) 的方式间接转化为肌成纤维细胞^[13-15]。在特发性肺纤维化 (Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 的患者中发现与 EMT 相关的蛋白表达水平显著升高,这提示肺泡 II 型上皮细

胞获得了间质化的表型^[16-17]。Tanjore 等^[18]研究发现，在博来霉素诱导的肺纤维化模型中，大约有 1/3 的肺纤维细胞来源于肺泡 II 型上皮细胞。

综上，参与 RILF 形成的细胞种类多样（图 1），主要包括炎症反应细胞和纤维化形成细胞，而由他

们产生的细胞因子、趋化因子、生长因子等也种类繁多，各种因子在纤维化形成中发挥着重要的作用（表 1），对于这些细胞及关键因子在 RILF 中的作用研究可为 RILF 的治疗提供新的靶点，以降低胸部肿瘤放疗的副作用。

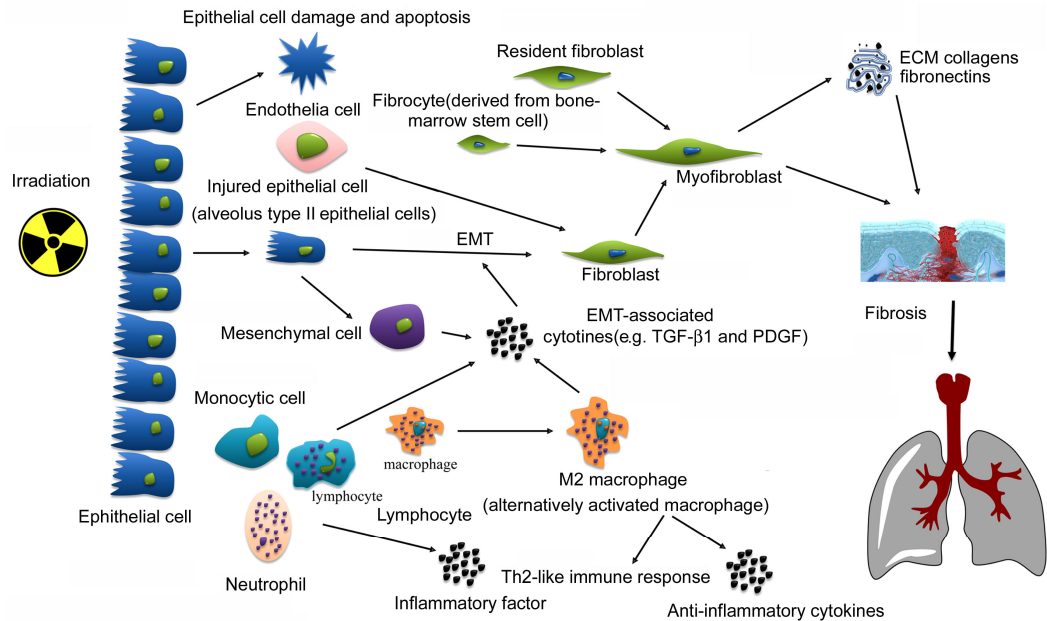


图 1 RILF 形成过程中参与的细胞
Fig.1 Numerous cell types are involved in the process of RILF

表 1 RILF 形成过程中的关键因子
Table 1 Key factors are involved in the process of RILF

关键因子	具体名称	生理功能
Key factors	Specific name	Physiological functions
TGF-β	主要为 TGF-β1 Mainly is TGF-β1	TGF-β 主要来源于肺上皮细胞、肺成纤维细胞、淋巴细胞、肺间质细胞等，具有①调节细胞生长，包括增殖、分化和凋亡，比如抑制肺上皮细胞的增殖，抑制淋巴细胞和白细胞的增殖与激活；②诱导细胞基质蛋白(胶原蛋白、MMP)的合成、使细胞外基质重构，表现出促纤维化作用；③是 TGF-β 信号通路中的重要调节因子；④肿瘤形成早期抑制肿瘤细胞生长，晚期促进肿瘤生长的效应 TGF-β is mainly produced by lung epithelial cells, fibroblasts, lymphocytes and interstitial lung cells. The functions of TGF-β are as follows: ①Regulating cell growth (including proliferation, differentiation and apoptosis). For instance, inhibition of the proliferation of lung epithelial cells, as well as the lymphocyte activation and proliferation of white blood cells. ②Inducing synthesis of extracellular matrix proteins (collagen, MMP), extracellular matrix remodeling and promoting fibrosis. ③It is the important regulatory factor in the TGF-β signaling pathway. ④TGF-β signaling elicits protective or tumor suppressive effects during the early growth-sensitive stages of tumorigenesis. However, later in tumor development, the tumor cell responds by stimulating pathways with tumor progressing effects
ECM	α-SMA E-cadherin MMPs TIMPs	ECM 为维持肺组织结构形态，为细胞提供锚定的位点，作为信号分子的媒介。其中 α-SMA 激活肺肌成纤维细胞并赋予其强的收缩特性，E-cadherin 维持细胞的极性和形态学结构，受 snail 的调节，MMPs 和 TIMPs 参与胞外基质重构 ECM provides physical support to tissues, anchorage sites for cells and a medium for diffusible signaling molecules. α-SMA is released in response to myofi-broblast activation and confers strong contractile properties. E-cadherin plays a significant role in maintaining cellular polarity and morphological structure. Snail is a critical transcriptional regulator of E-cadherin. Collagen-degrading MMPs and TIMPs are involved in remodeling the extracellular matrix

(续表 1)

关键因子	具体名称	生理功能
Key factors	Specific name	Physiological function
炎症因子	INF- γ 、TNF- α 、TNF- β 、IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、IL-13	促进炎症细胞的募集、增殖和分化，改变血管通透性，从而增强炎症反应，促纤维化作用
Inflam-		
tory factors		Promoting inflammatory cell recruitment, proliferation and differentiation. Changes in vascular permeability, enhancing inflammation, promoting fibrosis
ROS	O ²⁻ 、 $\cdot$ OH、H ₂ O ₂ 、	攻击生物大分子使细胞受损或死亡，刺激细胞产生纤维化形成因子，
Reactive	HO ⁻ ₂ 、L $\cdot$ 、LOO ⁻	影响肺组织微环境、激活信号通路
oxygen		Attacking biomacromolecules result in cells damage or dead, stimulating cells to produce
species		fibrosis, influencing the microenvironment of lung tissue and activating signal pathways
细胞因子	PDGF 单核细胞趋化蛋	PDGF 促进成纤维细胞增殖和细胞外基质的沉积，刺激成纤维细胞的趋化运动，影响纤维化的形成；M-CSF 和 MCP-1 调节单核细胞、粒细胞、淋巴细胞的增殖、存活和分化，
Cytokines	-1(macrophage	促进巨噬细胞向肺部迁移
	chemoattractant protein-1,	
	MCP-1)	PDGF promotes the fibroblast proliferation and extracellular matrix deposition, stimulates
	M-CSF	fibroblasts chemotaxis and influences the formation of fibrosis
信号通路	TGF- β /Smads、	TGF- β /Smad 为主要的信号通路，促进肺纤维化的许多方面，比如 ROS 的产生、成纤维
Signaling	TGF- β /RhoA、MEK/ERK、	细胞和纤维细胞的激活、细胞外基质成分的合成等。它还调控目的基因 snail、slug、
pathways	NF- κ B、PI3K/JNK'	scatter、 β -catenin 和 E-cadherin 等的表达
		TGF- β /Smad signaling is critical and promotes many facets of pulmonary fibrosis, such as
		ROS generation, myofibroblast and fibrocyte activation and the synthesis of extracellular
		matrix components. It also regulates the expression of many genes, including slug, snail,
		scatter, β -catenin and E-cadherin

3 RILF 形成过程中相关信号通路

辐射引起肺组织损伤后的炎症和纤维化形成过程中，各种细胞表型的变化和各种因子的表达受到多种信号通路的调节(表 1)，在这些信号通路中(图 2)，TGF- β /Smads 信号通路在纤维化形成中发挥着重要作用。与 TGF- β 信号转导相关的受体 TGF- β 受体(TGF- β receptor, T β R)有 3 个亚型，分别为 T β RI、T β RII、T β RIII，其中，I 型和 II 型受体直接参与 TGF- β 的信号转导，而 III 型与信号转导无直接关系。T β RI 和 T β RII 受体均为单次跨膜的糖蛋白，由胞外区、跨膜区和胞内区 3 部分组成，胞外区近膜侧富含半胱氨酸，胞内区含有丝氨酸/苏氨酸激酶结构，具有丝氨酸/苏氨酸激酶活性。T β RI 的胞内区近膜内存在富含丝氨酸和甘氨酸的宝石结构域(GS 结构域)，它是 T β RI 活化的关键部位，在 GS 区旁有一个由 9 个氨基酸组成的 L45 环结构，它能和受体激活型 Smad 蛋白(Receptor activated smad, R-Smad)的 MH2 区的 L3 环特异性地结合，I 型受体不能单独与 TGF- β 自由结合，配体首先与 II 型受体结合，之后构象发生改变才能被 I 型受体识别而形成 T β RII-TGF- β -T β RI 异源三聚体复合物，活化的 T β RII 发挥丝氨酸/苏氨酸磷酸转移酶活性，磷酸化激活 T β RI 胞内侧段的 GS 结构域，进而使 T β RI 特异性的识别和活化下游信号分子 R-Smad 蛋白。之

后，磷酸化的 R-Smad (主要为 Smad3)与通用型 Smad4 结合转移至细胞核，在靶基因 SBE (Smad binding element) 区调节与形成纤维化相关基因 Snail、Slug、Scatter、 β -catenin 等的表达^[19-20]。最近的研究发现，FOXMI 能够结合 Snail 基因启动子并增加其活性^[21]，转录因子 NRF2 能够结合到 SBE 邻近区的启动子，抑制 TGF- β 靶基因的表达^[22-23]。

TGF- β 也能激活非 Smad 调节的细胞内信号通路，比如 Rho 激酶信号通路，它参与调控细胞形态维持、细胞黏附与迁移、平滑肌收缩等多种生物学行为^[24]。当 TGF- β 配体与 T β RII 受体结合时，能够诱导细胞极性蛋白 Par6 磷酸化，磷酸化的 Par6 募集 Smurf1，引起 RhoA 的泛素化降解。影响肺上皮细胞钙黏蛋白(E-cadherin)的表达以及基底膜的极性和连接的稳定性，在肺 II 型上皮细胞 EMT 过程中发挥重要作用。Monceau 等^[25]研究发现，使用 Rho 激酶抑制剂 Y-27632 (4-氨基吡啶类衍生物的盐酸盐)能够减轻辐射和博来霉素诱导的肺纤维化。

TGF- β 信号通路还与 NF- κ B、ERK、Ras、TAK、PI3K 等分子参与的信号通路之间存在着复杂的交互调节(cross-talk)机制^[26]。辐射引起的肺组织细胞内 ROS 水平升高，能够激活 ERK1/2，使未活化的 GSK3 β 复合物分解为 GSK3 β 和 Snail，释放出来的 Snail 转移至细胞核中抑制 E-cadherin 的表达^[27]。

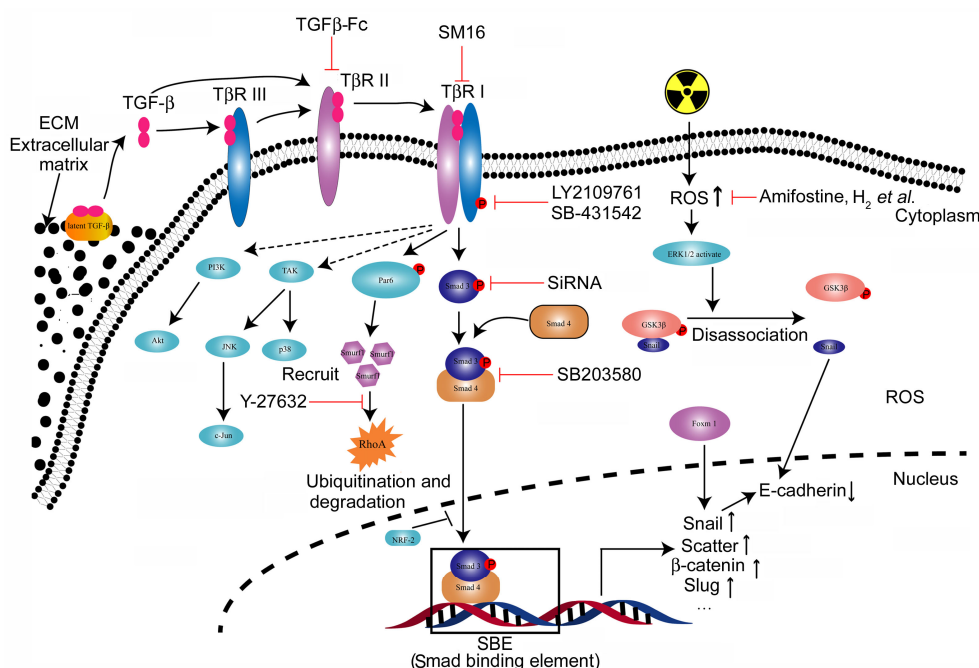


图2 RILF形成过程中信号通路及抑制剂
Fig.2 Signaling pathways and associated inhibitors in RILF

4 RILF 防治相关药物

RILF 治疗的相关药物种类繁多(表2),按照作用的靶点可以分为抗氧化剂(主要为ROS、自由基清除剂)、调节免疫平衡的抗炎剂、细胞信号通路及细胞因子抑制剂等。其中大部分药物处于细胞或者动物实验的临床前研究阶段,也包括已经上市的抗炎剂如他汀类药物、ACE抑制剂和AII受体拮抗剂的再研究。氨磷汀、甾体类抗炎剂、西维来司他等药物虽然已经应用于临床,但其只是针对症状的辅助治疗药物,而吡非尼酮虽然2008年在日本获准用于IPF的治疗,但目前未获得FDA的批准。可以说,还没有一种治疗RILF的特效药物上市。

由于电离辐射促使肺组织细胞产生过多的ROS和自由基,它们能攻击生物大分子使细胞受损或死亡,刺激细胞产生纤维化形成因子,影响肺组织微环境,激活信号通路,在肺纤维化形成中发挥重要作用。因此,清除细胞内过多的ROS和自由基是预防和治疗RILF的重要而且有效的途径之一。它仍然是RILF的研究重点和热点。氨磷汀、SOD-TAT重组蛋白、SOD模拟物(如MnTE-2-PyP5+),H₂等活性氧清除剂均可保护正常肺组织,减轻放射性肺炎和肺纤维化(表2)。

RILF的发生是一个极其复杂的网状交织过程,放射性肺炎是早期放射性损伤,与纤维化密切相关。

糖皮质激素类抗炎剂和他汀类药物也可以靶向辐射诱导肺损伤的炎症成分。它们下调多种炎症细胞因子及其受体的表达,并使内皮细胞产生的抗血栓形成的内皮型一氧化氮合酶和血栓调节蛋白增多。

RILF的形成与多种细胞因子和炎症因子的发生、表达及信号转导密切相关,特别是TGF- β 、TNF- α 等。其中由TGF- β 介导的信号通路在肺纤维化的发生、发展和形成中起着关键作用,TGF- β 的表达水平可在某种程度上直接作为RILF的独立预测指标。因此,通过阻断TGF- β 表达的信号通路来阻止早期放射性肺炎向后期纤维化发展一直是RILF的研究热点。针对该信号通路正在研究中的药物有6.3G9单克隆抗体、TGF- β 抑制剂、SM16、LY2109761、SB203580、Y-27632和MyD88等(图2及表2)。此外,血管紧张素转化酶抑制剂和一些中药也被证实具有预防或治疗作用。血管紧张素转化酶抑制剂中,如Ghosh等^[28]发现卡托普利和氯沙坦能减轻辐射诱导的血管反应,减少放射性肺炎和纤维化的形成。在中药防护放射性肺损伤的早期研究中,学者们主要以单方和单味中药来预防和治疗放射性肺损伤,截止到目前逐渐开始着眼于细胞、分子和基因水平的研究,如发现中药川芎嗪、黄芪和当归等以及清燥救肺汤、复方苦参注射液、凉血活血方和中肺合剂等均可通过下调TGF- β 1的表达起到放射性肺炎与纤维化的防治作用^[29]。

表 2 RILF 相关药物的研发现状
Table 2 Current status of drugs intervention for RILF

名称 Name	分子类型 Molecular type	靶点/活性 Target/Action	阶段 Stage	文献 Ref.
氨磷汀 Amifostine	氨巯基化合物 Ammonia thiol compound	清除活性氧自由基, 减轻氧化损伤 Scavenging ROS and free radicals, migrating oxidative damage	已应用于临床 In clinical use	[30]
SOD-TAT	重组蛋白 Recombinant protein	清除活性氧自由基, 减轻氧化损伤 Scavenging ROS and free radicals, migrating oxidative damage	动物实验 Animal testing	[31]
MnTE-2-PyP5+	SOD 模拟物 SOD simulacrum	清除活性氧自由基, 减轻氧化损伤 Scavenging ROS and free radicals, migrating oxidative damage	动物实验 Animal testing	[32]
H ₂	氢气分子 Hydrogen molecule	降低 ROS 抗氧化, 减轻氧化损伤 Reduction the level of ROS, migrating oxidative damage	细胞及动物实验 In cell and animal testing	[33]
糖皮质激素类 (如地塞米松) Glucocorticosteroids (eg.dexamethasone)	甾类化合物 Steroid	抗炎, 调节免疫, 修复免疫失衡 Reducing inflammation, regulating the immune, repairing immune imbalance	已应用于临床 In clinical use	[34]
他汀类药物 (如辛伐他汀、洛伐他汀) Statins (eg.Simvastatin, lovastatin)	HMG-CoA 抑制剂 HMG-CoA inhibitor	针对辐射诱导的炎症成分 Targeting radiation-induced inflammatory component	已应用于临床 In clinical use	[35]
6.3G9 单克隆抗体 6.3G9 monoclonal Ab	$\alpha 5\beta 6$ 粘合素 $\alpha 5\beta 6$ Integrin	抑制 $\alpha 5\beta 6$ 粘合素, 抑制肺纤维化 Inhibiting $\alpha 5\beta 6$ integrin with a specific antibody prevented fibrosis	动物实验 Animal testing	[36]
TGF- β 抑制剂 TGF- β inhibitor	抗体 Antibody	抗 TGF- β Anti-TGF- β	动物实验 Animal testing	[37]
SM16	抗体 Antibody	抗 T β RI Anti-T β RI	动物实验 Animal testing	[38]
LY2109761	喹啉类衍生物 Quinoline-derived compound	T β RI 和 T β RII 的抑制剂 T β RI and T β RII inhibitors	动物实验 Animal testing	[39]
SB431542	小分子 Small molecule	T β RI 的小分子抑制剂 Small molecule inhibitor of T β RI	细胞实验 Cellular assays	[40]
SB203580	吡啶并咪唑类化合物 Pyridine and imidazole compound	P38/MAPK 抑制剂, 能抑制 TGF- β /Smad 的信号转导 P38/MAPK inhibitor, inhibiting TGF- β /Smad signaling pathway	细胞实验 Cellular assays	[41]
Y-27632	Rho 激酶抑制剂 Rho kinase inhibitor	抑制 Rho 激酶的活性, 调节 Rho 信号通路 Inhibiting Rho kinase activity, regulating the Rho signaling pathway	动物实验 Animal testing	[42]
乌司他丁 Ulinastatin	蛋白酶抑制剂 Protease inhibitor	对粒细胞弹性蛋白酶、巯基酶、纤溶酶等多种酶有抑制作用, 清除氧自由基及抑制炎症介质释放的作用 Inhibiting neutrophil elastase, sulfhydryl enzyme, plasminogen and other enzymes. Scavenging oxygen free radicals and inhibition of the release of inflammatory mediators	已上市再研究, 动物实验 Already on the market and continue re-search. Animal testing	[43]
MyD88	重组蛋白 Recombinant protein	细胞内 TLR 信号通路的关键配体, 调节固有免疫 A key intracellular adaptor for TLR signaling, regulating innate immunity	动物实验 Animal testing	[44]

(续表 2)

名称 Name	分子类型 Molecular type	靶点/活性 Target/Action	阶段 Stage	文献 Ref.
1-磷酸鞘氨醇类似物 Sphingosine-1-phosphate(S1P) analogue	小分子 Small molecule	1-磷酸鞘氨醇受体激动剂 Sphingosine-1-phosphate(S1P) receptor agonists	动物实验 Animal testing	[45]
西维来司他 Sivelestat	小分子 Small molecule	嗜中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂, 减少胶原蛋白沉积和嗜中性粒细胞的累积 Neutrophil elastase inhibitor, significantly decreasing collagen deposition and neutrophil accumulation	已应用于临床 In clinical use	[46]
吉非替尼、伊马替尼 Gefitinib, Imatinib	酪氨酸激酶抑制剂 Tyrosine kinase inhibitor	表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂 Epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor	上市再研究, 动物实验 Already on the market and continue research Animal testing	[47]
AKF-PD	吡啶酮类 Pyridone compound	抑制结缔组织生长因子(CTGF)的表达 Inhibiting CTGF (connective tissue growth factor) expression	动物实验 Animal testing	[48]
TNF- α 受体 I 表达载体 TNF- α receptor I expression vector	质粒 Plasmid	抑制 TNF- α 的活性 Inhibiting TNF- α activity	细胞及动物实验 In cell and animal testing	[49]
己酮可可碱 Pentoxifylline	TNF- α 抑制剂 TNF- α inhibitor	减轻放射性肺损伤 Mitigating radiation-induced lung injury	动物实验 Animal testing	[50]
吡非尼酮 Pirfenidone	小分子 Small molecule	减少对多种刺激引起的炎症细胞积聚, 减弱成纤维细胞受到细胞生长因子如 TGF- β 和 PDGF 刺激后引起的细胞增殖、纤维化相关蛋白和细胞因子产生以及细胞外基质的合成和积聚 Migrating the accumulation caused by variety of stimulation of inflammatory cells. Attenuating fibroblast cell proliferation by growth factors such as TGF- β , PDGF, fibrosis associated proteins and cytokines. And reducing extracellular matrix synthesis and accumulation.	2008 年在日本获准用于 IPF 的治疗, 但目前未获得 FDA 的批准 Approved for the treatment of IPF in 2008, Japan, but did not get FDA approval	[51]
WP631	双嵌入蒽环类抗生素 Bisintercalating anthracycline antibiotic	DNA 嵌入剂, 抑制细胞增殖 DNA intercalators, inhibition of cell proliferation	细胞实验 Cellular assays	[52]
血管紧张素转化酶抑制剂 (ACE 抑制剂) Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor	如卡托普利、依那普利、氯沙坦 eg. Captopril, Enalapril and Losartan	抑制成纤维细胞增殖, 抑制血管紧张素转化酶介导的肺上皮细胞的凋亡 Inhibiting fibroblast proliferation, and apoptosis mediated by angiotensin converting enzyme in lung epithelial cells	已上市动物实验再研究, 动物实验 Already on the market and continue research. Animal testing	[53]
中药 Traditional Chinese medicine	白藜芦醇、延胡索乙素、黄芪和当归等 Resveratrol, tetrahydropalmatine, astragalus and angelica, etc.	清除自由基、保护 DNA、下调 TGF- β 1 等 Scavenging free radicals and protecting DNA, and down-regulation TGF- β 1	大多动物小鼠实验 Most of them remain in the animal testing in mice	[29]

5 小结与展望

综上所述, 尽管对 RILF 的病理学特点及其发病的分子机制有了一定的了解, 但是对于 RILF 发生、发展及最终形成过程中涉及到的细胞、细胞因子及信号通路等方面的确切机制和作用仍有待进一步深入研究, 这也是当今及以后研究的热点和难点。RILF 的防治药物大部分也都只是停留在动物实验阶段, 从实验到临床仍然还有很长一段路要走。随着分子生物学及基因技术在辐射领域的应用, 相信对于 RILF 的发病机制会有更加深入和全面的认识, 同时更多新的潜在治疗作用靶点将会被发现, 并且不断地研发出更多更好有效的 RILF 防治药物。

参考文献

- 尹勇, 于金明, 邢力刚. 剂量体积直方图参数评估放射性肺损伤的作用[J]. 中华肿瘤杂志, 2003, 25(04): 1-3.
YIN Yong, YU Jinming, XING Ligang. The role of dose volume histogram parameters to assess radiation-induced lung injury [J]. Chinese Journal of Oncology, 2003, 25(04): 1-3.
- Straub J M, New J, Hamilton C D, *et al.* Radiation-induced fibrosis: mechanisms and implications for therapy [J]. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 2015, 141(11): 1985-1994. DOI: 10.1007/s00432-015-1974-6.
- Ghafoori P, Marks L B, Vujaskovic Z, *et al.* Radiation-induced lung injury: assessment, management, and prevention [J]. Oncology, 2008, 22(1): 37-47.
- Zhao W, Robbins M E. Inflammation and chronic oxidative stress in radiation-induced late normal tissue injury: therapeutic implications [J]. Current Medicinal Chemistry, 2009, 16(2): 130-143.
- Trott K R, Herrmann T, Kasper M. Target cells in radiation pneumopathy [J]. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2004, 58(2): 463-469.
- Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: *in vivo* veritas [J]. Journal of Clinical Investigation, 2012, 122(3): 787-795. DOI: 10.1172/JCI59643.
- Varin A, Gordon S. Alternative activation of macrophages: immune function and cellular biology [J]. Immunobiology, 2009, 214(7): 630-641. DOI: 10.1016/j.imbio.2008.11.009.
- Gordon S, Martinez F O. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions [J]. Immunity, 2010, 32(5): 593-604. DOI: 10.1016/j.immuni.2010.05.007.
- Zhang H, Han G, Liu H, *et al.* The development of classically and alternatively activated macrophages has different effects on the varied stages of radiation-induced pulmonary injury in mice [J]. Journal of Radiation Research, 2011, 52(6): 717-726.
- Yang K, Palm J, Konig J, *et al.* Matrix-Metallo-Proteinases and their tissue inhibitors in radiation-induced lung injury [J]. International Journal of Radiation Biology, 2007, 83(10): 665-676. DOI: 10.1080/09553000701558977.
- Quan T E, Cowper S E, Bucala R. The role of circulating fibrocytes in fibrosis [J]. Current Rheumatology Reports, 2006, 8(2): 145-150.
- Epperly M W, Guo H, Gretton J E, *et al.* Bone marrow origin of myofibroblasts in irradiation pulmonary fibrosis[J]. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 2003, 29(2): 213-224. DOI: 10.1165/rcmb.2002-0069OC.
- Zeisberg E M, Tarnavski O, Zeisberg M, *et al.* Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to cardiac fibrosis [J]. Nature Medicine, 2007, 13(8): 952-961. DOI: 10.1038/nm1613.
- Willis B C, DuBois R M, Borok Z. Epithelial origin of myofibroblasts during fibrosis in the lung [J]. Proceedings of the American Thoracic Society, 2006, 3(4): 377-382. DOI: 10.1513/pats.200601-004TK.
- Zavadil J, Bottinger E P. TGF-beta and epithelial-to-mesenchymal transitions [J]. Oncogene, 2005, 24(37): 5764-5774. DOI: 10.1038/sj.onc.1208927.
- Kim K K, Kugler M C, Wolters P J, *et al.* Alveolar epithelial cell mesenchymal transition develops *in vivo* during pulmonary fibrosis and is regulated by the extracellular matrix [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2006, 103(35): 13180-13185. DOI: 10.1073/pnas.0605669103.
- Marmai C, Sutherland R E, Kim K K, *et al.* Alveolar epithelial cells express mesenchymal proteins in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology, 2011, 301(1): L71-L78. DOI: 10.1152/ajplung.00212.2010.
- Tanjore H, Xu X C, Polosukhin V V, *et al.* Contribution of

- epithelial-derived fibroblasts to bleomycin-induced lung fibrosis [J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2009, **180**(7): 657-665. DOI: 10.1164/rccm.200903-0322OC.
- 19 Kalluri R, Neilson E G. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis [J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2003, **112**(12): 1776-1784. DOI: 10.1172/JCI20530.
- 20 Derynck R, Zhang Y E. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signaling [J]. *Nature*, 2003, **425**(6958): 577-584. DOI: 10.1038/nature02006.
- 21 Balli D, Ustiyan V, Zhang Y, *et al.* Foxm1 transcription factor is required for lung fibrosis and epithelial-to-mesenchymal transition [J]. *Embo Journal*, 2013, **32**(2): 231-244. DOI: 10.1038/emboj.2012.336.
- 22 Dennler S, Itoh S, Vivien D, *et al.* Direct binding of Smad3 and Smad4 to critical TGF beta-inducible elements in the promoter of human plasminogen activator inhibitor-type 1 gene [J]. *Embo Journal*, 1998, **17**(11): 3091-3100. DOI: 10.1093/emboj/17.11.3091.
- 23 Massague J, Seoane J, Wotton D. Smad transcription factors [J]. *Genes & Development*, 2005, **19**(23): 2783-2810. DOI: 10.1101/gad.1350705.
- 24 Masszi A, Di Ciano C, Sirokmany G, *et al.* Central role for Rho in TGF-beta1-induced alpha-smooth muscle actin expression during epithelial-mesenchymal transition [J]. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 2003, **284**(5): F911-F924. DOI: 10.1152/ajprenal.00183.2002.
- 25 Monceau V, Pasinetti N, Schupp C, *et al.* Modulation of the Rho/ROCK pathway in heart and lung after thorax irradiation reveals targets to improve normal tissue toxicity [J]. *Current Drug Targets*, 2010, **11**(11): 1395-1404.
- 26 Zavadil J, Bottinger E P. TGF-beta and epithelial-to-mesenchymal transitions [J]. *Oncogene*, 2005, **24**(37): 5764-5774. DOI: 10.1038/sj.onc.1208927.
- 27 Nagarajan D, Melo T, Deng Z, *et al.* ERK/GSK3beta/snail signaling mediates radiation- induced alveolar epithelial-to-mesenchymal transition [J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2012, **52**(6): 983-992. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.11.024.
- 28 Ghosh S N, Zhang R, Fish B L, *et al.* Renin-Angiotensin system suppression mitigates experimental radiation pneumonitis [J]. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2009, **75**(5): 1528-1536. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1743.
- 29 毛艳, 刘文其. 放射性肺损伤防护的研究进展[J]. *肿瘤*, 2012, **32**(5): 389-394.
- MAO Yan, LIU Wenqi. The progress in the research on the prevention and protection of radiation-induced lung injury [J]. *Tumor*, 2012, **32**(5): 389-394.
- 30 Travis E L, Parkins C S, Holmes S J, *et al.* WR-2721 protection of pneumonitis and fibrosis in mouse lung after single doses of X rays [J]. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 1984, **10**(2): 243-251.
- 31 Pan J, Su Y, Hou X, *et al.* Protective effect of recombinant protein SOD-TAT on radiation-induced lung injury in mice [J]. *Life Sciences*, 2012, **91**(3-4): 89-93. DOI: 10.1016/j.lfs.2012.06.003.
- 32 Gauter-Fleckenstein B, Fleckenstein K, Owzar K, *et al.* Early and late administration of MnTE-2-PyP5+ in mitigation and treatment of radiation-induced lung damage [J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2010, **48**(8): 1034-1043. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.01.020.
- 33 Terasaki Y, Ohsawa I, Terasaki M, *et al.* Hydrogen therapy attenuates irradiation-induced lung damage by reducing oxidative stress [J]. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2011, **301**(4): L415-L426. DOI: 10.1152/ajplung.00008.2011.
- 34 Sekine I, Sumi M, Ito Y, *et al.* Retrospective analysis of steroid therapy for radiation-induced lung injury in lung cancer patients [J]. *Radiotherapy and Oncology*, 2006, **80**(1): 93-97. DOI: 10.1016/j.radonc.2006.06.007.
- 35 Mathew B, Huang Y, Jacobson J R, *et al.* Simvastatin attenuates radiation-induced murine lung injury and dysregulated lung gene expression [J]. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 2011, **44**(3): 415-422. DOI: 10.1165/rcmb.2010-0122OC.
- 36 Puthawala K, Hadjiangelis N, Jacoby S C, *et al.* Inhibition of integrin alpha(v)beta6, an activator of latent transforming growth factor-beta, prevents radiation-induced lung fibrosis [J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2008, **177**(1): 82-90. DOI: 10.1164/rccm.200706-806OC.
- 37 Hakenjos L, Bamberg M, Rodemann H P. TGF-beta1-mediated alterations of rat lung fibroblast differentiation resulting in the radiation-induced fibrotic phenotype [J]. *International Journal of Radiation Biology*, 2000, **76**(4): 389-394.

- 503-509.
- 38 Anscher M S, Thrasher B, Zgonjanin L, *et al.* Small molecular inhibitor of transforming growth factor-beta protects against development of radiation-induced lung injury [J]. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2008, **71**(3): 829-837. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.02.046.
- 39 Flechsig P, Dadrich M, Bickelhaupt S, *et al.* LY2109761 attenuates radiation-induced pulmonary murine fibrosis via reversal of TGF-beta and BMP-associated proinflammatory and proangiogenic signals [J]. Clinical Cancer Research, 2012, **18**(13): 3616-3627. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2855.
- 40 Laping N J, Grygielko E, Mathur A, *et al.* Inhibition of transforming growth factor (TGF)-beta1-induced extracellular matrix with a novel inhibitor of the TGF-beta type I receptor kinase activity: SB-431542 [J]. Molecular Pharmacology, 2002, **62**(1): 58-64.
- 41 Li Y, Song L W, Peng R Y, *et al.* Effects of SB203580 and WP631 on Smad signal transduction pathway in lung fibroblasts after irradiation [J]. Chinese Journal of Cancer, 2008, **27**(7): 698-702.
- 42 Monceau V, Pasinetti N, Schupp C, *et al.* Modulation of the Rho/ROCK pathway in heart and lung after thorax irradiation reveals targets to improve normal tissue toxicity [J]. Current Drug Targets, 2010, **11**(11): 1395-1404.
- 43 Bao P, Gao W, Li S, *et al.* Effect of pretreatment with high-dose ulinastatin in preventing radiation-induced pulmonary injury in rats [J]. European Journal of Pharmacology, 2009, **603**(1-3): 114-119. DOI: 10.1016/j.ejphar.2008.12.007.
- 44 Brickey W J, Neuringer I P, Walton W, *et al.* MyD88 provides a protective role in long-term radiation-induced lung injury [J]. International Journal of Radiation Biology, 2012, **88**(4): 335-347. DOI: 10.3109/09553002.2012.652723.
- 45 Stone M L, Sharma A K, Zhao Y, *et al.* Sphingosine-1-phosphate receptor 1 agonism attenuates lung ischemia-reperfusion injury [J]. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology, 2015, **308**(12): L1245-L1252. DOI: 10.1152/ajplung.00302.2014.
- 46 Fujino N, Kubo H, Suzuki T, *et al.* Administration of a specific inhibitor of neutrophil elastase attenuates pulmonary fibrosis after acute lung injury in mice [J]. Experimental Lung Research, 2012, **38**(1): 28-36. DOI: 10.3109/01902148.2011.633306.
- 47 Wang C, Abe S, Matsuda K, *et al.* Effects of gefitinib on radiation-induced lung injury in mice [J]. Journal of Nippon Medical School, 2008, **75**(2): 96-105.
- 48 Chen LX, Yang K, Sun M, *et al.* Fluorofenidone inhibits transforming growth factor-beta1-induced cardiac myofibroblast differentiation [J]. Pharmazie, 2012, **67**(5): 452-456.
- 49 Przybyszewska M, Miloszevska J, Rzonca S, *et al.* Soluble TNF-alpha receptor I encoded on plasmid vector and its application in experimental gene therapy of radiation-induced lung fibrosis[J]. Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis, 2011, **59**(4): 315-326. DOI: 10.1007/s00005-011-0133-2.
- 50 Bohm L. Inhibition of homologous recombination repair with Pentoxifylline targets G2 cells generated by radiotherapy and induces major enhancements of the toxicity of cisplatin and melphalan given after irradiation [J]. Radiation Oncology, 2006, **1**: 12. DOI: 10.1186/1748-717X-1-12.
- 51 Wand O, Kremer M R. Novel therapies for idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Harefuah, 2015, **154**(7): 446-450, 469, 468.
- 52 Li Y, Song L W, Peng R Y, *et al.* Effects of SB203580 and WP631 on Smad signal transduction pathway in lung fibroblasts after irradiation [J]. Chinese Journal of Cancer, 2008, **27**(7): 698-702.
- 53 Molteni A, Moulder J E, Cohen E F, *et al.* Control of radiation-induced pneumopathy and lung fibrosis by angiotensin-converting enzyme inhibitors and an angiotensin II type 1 receptor blocker [J]. International Journal of Radiation Biology, 2000, **76**(4): 523-532.