

# 放射性肺炎的预防和治疗进展

崔晓颖 盛李明 杜向慧

【摘要】放射性肺炎(RP)是胸部肿瘤放射治疗后可能出现的严重并发症之一,也是放射剂量的主要限制因素,极大地影响了胸部恶性肿瘤患者的治疗效果和生活质量。通常其治疗以激素为基础,不良反应多且常出现停药后反跳现象。现就 RP 的最新预防和治疗情况作一综述。

【关键词】胸部肿瘤 放射性肺炎 放射治疗 抗氧化

放射性肺炎(radiation pneumonitis, RP)是胸部恶性肿瘤放射治疗后常见的并发症之一,通常发生在放射治疗后 1 至 3 个月,发病率达 10%~30%。临床症状主要以咳嗽、胸痛、发热为主,甚至出现呼吸困难、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。基本治疗以大剂量的糖皮质激素为主,通常起始剂量为泼尼松至少 40~60mg/d[或 1mg/(kg·d)],并且在监测患者症状的同时缓慢进行剂量递减<sup>[1]</sup>。此外,激素减药后常出现反跳现象,重新开始治疗需要更高的剂量和更慢的减药速度,并且激素治疗不良反应较多,因此不建议用作预防及长期使用<sup>[2]</sup>。现本文就 RP 的预防和治疗进展作一综述。

## 1 抗氧化

1.1 大豆异黄酮 大豆异黄酮是从大豆中提取的,由木黄酮、大豆苷元和黄豆黄素植物雌激素组成。动物实验表明大豆异黄酮可以减少早期炎症反应中支气管肺泡与肺实质间隙的巨噬细胞和中性粒细胞的浸润与活化,保护具有免疫调节作用的 F4/80<sup>+</sup>CD11c<sup>+</sup> 间质巨噬细胞不被辐射所杀伤。大豆异黄酮也可以加强髓源性抑制细胞(MDSC)对辐射诱导的炎症的抑制。MDSC 分泌的精氨酸酶-1(Arg-1 酶)在抑制炎症反应中起关键作用,组织学研究证实,肺泡间质细胞在辐射后 1 周,Arg-1 酶表达明显下降,而经大豆异黄酮处理后的肺泡间质细胞 Arg-1 酶表达增加<sup>[3]</sup>。Arg-1 酶有助于免疫失活,参与脂多糖和病原体的炎症反应,通过竞争性抑制诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和降低活性氧(ROS)的

活性来干扰 NF- $\kappa$ B 等炎症因子参与的 ROS 信号传导通路。辐射后肺中 NF- $\kappa$ Bp65 的增加反映了由辐射引发的组织炎症中相关炎症因子的持续激活状态,经过大豆异黄酮的治疗可以持续抑制 NF- $\kappa$ Bp65 的表达,达到抑制炎症发生的作用。除 MDSC 外,M2 巨噬细胞也能够表达 Arg-1<sup>[4]</sup>,经大豆异黄酮治疗后 18 周左右,Arg-1 酶在辐射后的肺组织中处于高表达状态,这可能归因于 M2 巨噬细胞的分泌,同时有学者观察到肺组织中一氧化氮合酶 2(NOS2)水平下降和(Arg-1)水平上升,表明大豆异黄酮可以促进表达 NOS2 的促炎性 M1 巨噬细胞转变为表达 Arg-1 的抗炎性 M2 巨噬细胞。此外,大豆异黄酮通过对正常肺组织进行辐射防护的同时对肿瘤也具有放射增敏作用<sup>[5]</sup>。大豆异黄酮通过抑制在肿瘤细胞中激活的并且经辐射后上调的存活途径,可以增敏非小细胞肺癌(NSCLC)细胞。包括 DNA 修复过程和关键转录因子,如 NF- $\kappa$ B 和缺氧诱导因子 HIF-1 $\alpha$ ,它们参与细胞周期、蛋白水解和血管形成。而正常细胞中不存在类似的存活途径,因此不会被大豆异黄酮直接影响。

1.2 氨磷汀 氨磷汀是一种合成的巯基类化合物,是美国食品药品监督管理局批准的唯一一种作为辐射防护的药物。在组织中,碱性磷酸酶可以将氨磷汀水解脱磷酸化成为具有活性的 WR-1065,其巯基结构可以清除组织中的氧自由基,修复辐射带来的损伤,因而能降低辐射毒性。在一项涉及放射治疗不良反应的 Meta 分析中,研究人群均为晚期或局部晚期的 NSCLC 患者,其中氨磷汀组患者 367 例,对照组 371 例,与对照组相比,放射治疗期间接受氨磷汀治疗的患者发生 3~4 级放射性食管炎和 RP 的 RR 分别为 0.51(95%CI:0.37~0.72,Z=3.88,P<0.01)和 0.51(95%CI:0.26~0.99,Z=1.98,P<0.05),但放射治疗的近期疗效并未降低<sup>[6]</sup>。考虑原因可能是正常组织细胞膜结合碱性磷酸酶的能力远远

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.19.2018-2735

作者单位 310053 杭州,浙江中医药大学第二临床医学院(崔晓颖);浙江省肿瘤医院(中国科学院肿瘤与基础医学研究所、中国科学院大学附属肿瘤医院)胸部放疗科(盛李明、杜向慧)

通信作者:杜向慧,E-mail:duxianghui88@aliyun.com

高于肿瘤组织,并且在正常组织中的吸收为主动运输,而在肿瘤组织中为被动扩散,加上正常组织的中性 pH 环境比某些肿瘤组织的酸性 pH 环境更有利于氨磷汀的吸收,从而氨磷汀在正常组织内的浓度可能要远远高于肿瘤组织。因此,该药物只对正常组织起保护作用,而对肿瘤细胞无保护作用。

**1.3 黄芩苷** 黄芩苷是一种从中草药黄芩的根部提纯而来的活性成分,具有包括抗氧化、抗炎、抗感染和抗肿瘤活性等多种药理作用。动物模型中,黄芩苷可以降低肺动脉高压(PAH),减缓急性淋巴细胞性白血病、肝纤维化和肺纤维化的病情进展<sup>[7]</sup>。实验表明,在辐射后用不同剂量(2、10、50 $\mu$ M)的黄芩苷处理,显微镜下 II 型肺泡上皮细胞破坏减少,特别是在高剂量(50 $\mu$ M)时,有效地减弱了辐射所诱导的肺损伤<sup>[8]</sup>。此外,通过测量上皮间质转化(EMT)相关蛋白的表达免疫印迹,黄芩苷能显著减弱辐射所引起的 E-钙黏蛋白的表达水平下调,减轻了辐射诱导的 EMT。已有研究证实 TGF- $\beta$ /Smad 和 ERK/GSK3 $\beta$  信号通路在辐射诱导的 EMT 中起关键作用<sup>[9]</sup>。通过蛋白质印迹测定 Smad2, Smad3, ERK 和 GSK3 $\beta$  的磷酸化程度,所有蛋白质的磷酸化程度在照射后增加,而黄芩苷能降低了辐射诱导的蛋白质的磷酸化,在 TGF- $\beta$ /Smad 和 ERK/GSK3 $\beta$  信号传导中具有负调节作用。

**1.4 木黄酮** 木黄酮是一种特殊类型的多酚化合物,已有研究表明它可减少巨噬细胞积聚,降低氧化应激程度,减少促纤维化细胞因子的表达(如 TNF- $\alpha$ , IL-1 和 TGF- $\beta$ )以及减少辐射后小鼠肺部的胶原蛋白沉积<sup>[10]</sup>。目前普遍观点认为,氧化应激诱导的炎症因子级联反应介导了 RP 的发生。NF- $\kappa$ B 是氧化应激反应的关键转录因子,因此,抑制 NF- $\kappa$ B 可以有效抑制炎症反应。研究表明,脱嘌呤脱嘧啶核酸内切酶 1/氧化还原因子-1(Ape1/Ref-1)是 NF- $\kappa$ B 的氧化还原活化剂。抑制 Ape1/Ref-1 可以下调 NF- $\kappa$ B 的 DNA 结合活性<sup>[11]</sup>,减少细胞内 ROS 的产生,限制炎症的扩散、减轻肺间质充血和减少肺泡毛细血管渗出。

## 2 抗炎

**2.1 槲皮素** 槲皮素是一种常见的黄酮类化合物,由于其抗炎、抗病毒、抗过敏、抗氧化、抗哮喘和抗肿瘤活性,已被应用于各个领域。槲皮素在生物体内的保护作用归因于其传输电子给自由基、激活抗氧化酶和抑制氧化应激的能力<sup>[12]</sup>。在对大鼠 RP 的治疗中,通过吸入槲皮素治疗后,相较于对照组,实验组大鼠血液中白血

胞和红细胞的数量增加( $P < 0.05$ ),并且支气管肺泡灌洗液中炎性细胞的数量明显减少( $P < 0.05$ )。肺组织的组织学检查也表明,吸入槲皮素能减少了出血和炎症细胞的浸润,并抑制促炎细胞因子 TGF- $\beta$ 1 和 IL-6 的表达<sup>[13]</sup>。这表明通过吸入槲皮素可以减少炎症细胞的数量,减轻炎症反应和病理变化从而改善 RP,这有可能成为治疗 RP 的新方法。

**2.2 塞来昔布** 环氧合酶-2(COX-2)是一种可诱导的酶,参与病理状态下前列腺素的生成。COX-2 抑制剂既可以增强肿瘤组织对辐射的敏感度,减缓其生长,又不会影响正常组织<sup>[14]</sup>。COX-2 抑制剂具有强大的抗炎活性同时又可以减少不必要的不良反应(如溃疡和胃肠道出血等)。有实验者对实验组小鼠在放射照射后 80d 注射塞来昔布(25mg/kg),2 次/d,持续 40d,结果表明,实验组距离死亡时间(TTD)明显延长( $HR = 0.36$ ,  $95\%CI: 0.24 \sim 0.53$ ,  $P < 0.01$ )。因此,塞来昔布在胸部照射后数月内能显著降低辐射带来的肺毒性,从而降低病死率。

**2.3 孟鲁司特** 孟鲁司特是 I 型半胱氨酰白三烯受体(CysLT1R)的选择性药理拮抗剂,在治疗哮喘方面具有明显疗效。半胱氨酰白三烯(CysLT)具有通过上调 TNF- $\alpha$  和 TGF- $\beta$  等介质的一些与免疫调节相关的动作来发挥肺支气管收缩和炎症作用。早期的研究表明,孟鲁司特通过拮抗 CysLTs,抑制 IL-6 的释放,并在单核细胞/巨噬细胞系抑制蛋白质合成,使血浆 IL-1, IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平显著降低,从而抑制细胞凋亡和炎症反应<sup>[15]</sup>。

## 3 其他

**3.1 干细胞** 人脐带间充质干细胞是一种具有增殖和多向分化能力的干细胞。目前,它被广泛用于治疗多器官损伤。具有方便、来源广泛、数量充足、价格低廉、免疫原性、无伦理争议、快速增殖、分化能力强等临床优势。间充质干细胞(MSCs)能够携带 sT $\beta$ R 基因选择性迁移至受伤的肺部,减少 IL-10 和 IL-10 的分泌和表达同时增加 TNF- $\alpha$  的表达,抑制 TGF- $\beta$  信号通路。MSCs 在照射后能获得 II 型肺泡上皮(AT II)细胞表型,通过旁分泌角质细胞生长因子(KGF)保护 AT II 细胞免受损伤,以及对炎症反应进行调节<sup>[16]</sup>。在放射治疗前注射一定剂量干细胞可以缓解肺泡内皮细胞的损伤,从而降低放射治疗后 RP 的发生率。然而在放射治疗后进行干细胞治疗,其疗效与激素治疗组、空白对照组无异<sup>[17]</sup>。干细胞治疗与激素相比无不良反应,给 RP

预防带来了新的希望,但具体因素及其作用有待进一步研究。

**3.2 ACEIs 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEIs)**是一类耐受性良好的 RAS 抑制剂,常用于治疗高血压,可通过调节 TGF- $\beta$ 、VEGF 和其他与组织损伤有关的细胞因子,抑制细胞生长和血管生成,减弱肿瘤增长,甚至提高生存率<sup>[18]</sup>。ACEIs 可能通过下调 TGF- $\beta$ 1 的水平,降低肺动脉高压和抑制肾素-血管紧张素系统来降低 RP 的发生率<sup>[19]</sup>。Sun 等<sup>[20]</sup>对 2004 年至 2016 年间的 7 项研究进行了 Meta 分析,其中纳入了 1 412 例在放射治疗后 12 个月内患有 2 级以上 RP 的患者,结果显示服用 ACEIs 的患者发生 RP 的风险较未服用的患者低( $OR=0.46, 95\%CI:0.31\sim0.67, P<0.01$ )。对于老年患者(年龄 $\geq 70$ 岁)的保护效果更为明显( $OR=0.12, 95\%CI:0.02\sim0.67, P<0.05$ )。

**3.3 中药**在癌症治疗中,中草药与化学疗法、放射疗法或靶向疗法相结合,可以增强疗效,改善机体的免疫系统功能,减少这些疗法引起的不良反应和并发症<sup>[21]</sup>。因为放射疗法在中医理论中被认为是一种加热肿瘤的过程,所以处方一般都集中在去除热量上。用于放射治疗的草药主要为滋阴和补气类的中药。一项回顾了 22 项涉及 1 819 例接受放射治疗的肺癌患者的研究发现,与单独放射治疗组相比,中药加放射治疗组患者 RP 的发生率显著下降( $RR=0.53, 95\%CI:0.45\sim0.63, I^2=8\%$ ),并且与生活质量相关的卡氏功能状态评分也显著增加( $WMD=4.62, 95\%CI:1.05\sim8.18, I^2=82\%$ )<sup>[22]</sup>。

近年来出现了许多预防和治理 RP 的新兴治疗手段,但疗效不能得到确切的证实,临床上运用较少。目前针对 RP 的治疗仍旧是以激素治疗为主,随着科技的发展,相信在不久的将来,将会有更多临床试验和动物研究对此进行探究,为癌症患者带来福音。

#### 4 参考文献

- [1] Bledsoe TJ, Nath SK, Decker RH. Radiation Pneumonitis[J]. Clin Chest Med, 2017, 38(2):201-208.DOI:10.1016/j.ccm.2016.12.004.
- [2] Henkenberens C, Janssen S, Lavae-Mokhtari M, et al. Inhalative steroids as an individual treatment in symptomatic lung cancer patients with radiation pneumonitis grade II after radiotherapy—a single-centre experience[J]. Radiat Oncol, 2016, 11(1):12. DOI: 10.1186/s13014-016-0580-3.
- [3] Abernathy LM, Fountain MD, Joiner MC, et al. Innate Immune Pathways Associated with Lung Radioprotection by Soy Isoflavones[J]. Front Oncol, 2017, 7:7. DOI:10.3389/fonc.2017.00007.
- [4] Abernathy LM, Fountain MD, Rothstein SE, 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.
- [5] Hillman GG, Singh-Gupta V, Hoogstra DJ, et al. Differential effect of soy isoflavones in enhancing high intensity radiotherapy and protecting lung tissue in a pre-clinical model of lung carcinoma [J]. Radiother Oncol, 2013, 109(1):117-25.DOI:10.1016/j.radonc.2013.08.015.
- [6] 王升晔,张沂平,马胜林,等.阿米福汀在局部晚期非小细胞肺癌放射治疗中作用的 meta 分析[J].2012,15(9):539-544.DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2012.09.06.
- [7] Orzechowska B1, Chaber R2, Wiśniewska A, et al. Baicalin from the extract of Scutellaria baicalensis affects the innate immunity and apoptosis in leukocytes of children with acute lymphocytic leukemia[J]. Int Immunopharmacol, 2014, 23(2):558-567. DOI:10.1016/j.intimp.2014.10.005.
- [8] Lu J, Zhong Y, Lin Z, et al. Baicalin alleviates radiation-induced epithelial-mesenchymal transition of primary type II alveolar epithelial cells via TGF- $\beta$  and ERK/GSK3 $\beta$  signaling pathways[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 95:1219-1224. DOI:10.1016/j.biopha.2017.09.037.
- [9] DevipriyaNagarajan, TahiraMelo, ZhiyongDeng, et al. ERK/GSK3 $\beta$  / 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.
- [10] Jackson IL, Zodda A, Gurung G, et al. BIO 300, a nanosuspension of genistein, mitigates pneumonitis/fibrosis following high-dose radiation exposure in the C57L/J murine model[J]. Br J Pharmacol, 2017, 174(24):4738-4750.DOI:10.1111/bph.14056.
- [11] Liu GD, Xia L, Zhu JW, et al. Genistein alleviates radiation-induced pneumonitis by depressing Ape1/Ref-1 expression to down-regulate inflammatory cytokines[J]. Cell Biochem Biophys, 2014, 69(3):725-733.DOI:10.1007/s12013-014-9859-x.
- [12] Liu H, Xue JX, Li X, et al. Quercetin liposomes protect against radiation-induced pulmonary injury in a murine model[J]. Oncol Lett, 2013, 6(2):453-459.DOI:10.3892/ol.2013.1365.
- [13] Qin M, Chen W, Cui J, et al. Protective efficacy of inhaled quercetin for radiation pneumonitis[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(6):5773-5778.DOI:10.3892/etm.2017.5290.
- [14] Hunter NR, Valdecanas D, Liao Z, et al. Mitigation and treatment of radiation-induced thoracic injury with a cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 85(2): 472-476.DOI:10.1016/j.ijrobp.2012.04.025.
- [15] Tokat AO, Akbulut A, Billur D, et al. Montelukast Attenuates Radioactive I131 Induced Pulmonary Damage on Rats[J]. International Journal of Radiation Biology, 2018, 94(6):1. DOI:10.1080/09553002.2018.1466065.
- [16] Xue J, Li X, Lu Y, et al. Gene-modified mesenchymal stem cells protect against radiation-induced lung injury[J]. Mol Ther, 2013, 21(2):456-465.DOI:10.1038/mt.2012.183.
- [17] Wang R, Zhu CZ, Qiao P, et al. Experimental treatment of radia-

- tion pneumonitis with human umbilical cord mesenchymal stem cells[J]. Asian Pac J Trop Med, 2014, 7(4):262-266. DOI:10.1016/S1995-7645(14)60034-1.
- [18] Bracci S, Valeriani M, Agolli L, et al. Renin-Angiotensin System Inhibitors Might Help to Reduce the Development of Symptomatic Radiation Pneumonitis After Stereotactic Body Radiotherapy for Lung Cancer[J]. Clin Lung Cancer, 2016, 17(3):189-197. DOI:10.1016/j.clcc.2015.08.007.
- [19] Wang H, Liao Z, Zhuang Y, et al. Do angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce the risk of symptomatic radiation pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer after definitive radiation therapy? Analysis of a single-institution database[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 87(5):1071-1077. DOI:10.1016/j.ijrobp.2013.08.033.
- [20] Sun F, Sun H, Zheng X, et al. Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors Decrease the Incidence of Radiation-induced Pneumonitis Among Lung Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. J Cancer, 2018, 9(12):2123-2131. DOI:10.7150/jca.24665.
- [21] Kim KI, Jun JH, Baek H, et al. Oral administration of herbal medicines for radiation pneumonitis in lung cancer patients: A systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2018, 13(5):e0198015. DOI:10.1371/journal.pone.0198015.
- [22] Wang Z, Qi F, Cui Y, et al. An update on Chinese herbal medicines as adjuvant treatment of anticancer therapeutics[J]. Biosci Trends, 2018, 12(3):220-239. DOI:10.5582/bst.2018.01144.

(收稿日期:2018-11-06)

(本文编辑:沈昱平)

(上接第 2086 页)

且这种平衡被病理状态打破,就可导致细胞外基质及血管壁的重构<sup>[7]</sup>。(2)Cys C 亦可影响中性粒细胞等炎性细胞的迁移,参与炎症过程,导致血管内皮损伤,神经变性等<sup>[8]</sup>。(3)Cys C 可通过抑制半胱氨酸蛋白酶活性而升高血清 Hcy 水平。本研究亦发现 2 型糖尿病患者中 Cys C 与 Hcy 水平呈正相关。Hcy 可诱导氧化应激,促进毛细血管增殖,激活凝血因子,加快血小板聚集<sup>[9]</sup>,从而导致 DR 的发生和进展。因此 Cys C 可能通过增加 Hcy 间接促使 DR 的发生和进展。

综上所述,本研究发现在 2 型糖尿病患者中,Cys C 与 DR 的发生、发展具有显著相关性,临床检测 Cys C 水平对早期诊断 DR 存在一定指导意义,但 Cys C 参与 DR 的病理机制尚未明确,仍待进一步研究证实。

#### 4 参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J].中华糖尿病杂志,2014,6(7):447-498. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.
- [2] Aulakh NK, Bansal E, Bose A, et al. Can cystatin C become an easy and reliable tool for anesthesiologists to calculate glomerular filtration rate[J]. Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology, 2015, 31:44-48. DOI:10.4103/0970-9185.150538.
- [3] He R, Shen J, Zhao J, et al. High cystatin C levels predict severe retinopathy in type 2 diabetes[J]. Eur J Epidemiol, 2013, 28:775-778. DOI:10.1007/s10654-013-9839-2.
- [4] Jonsson KB, Frydkjaerolsen U, Grauslund J. Vascular changes and neurodegeneration in the early stages of diabetic retinopathy: which comes first?[J]. Ophthalmic Res, 2016, 56(1):1-9. DOI:10.1159/000444498.
- [5] 陈丹丹,帅天娇,李娟,等.糖尿病视网膜病变微血管神经病变发病机制的研究进展[J].国际眼科杂志,2018,18(5):844-846. DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.5.18.
- [6] Satpal A, Poonam A, Leif E, et al. rdl mouse retina shows an imbalance in the activity of cysteine protease cathepsins and their endogenous inhibitor cystatin C[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49(3):1089-1096. DOI:10.1167/iovs.07-0549.
- [7] Tong B, Wan B, Wei Z, et al. Role of cathepsin B in regulating migration and invasion of fibroblast-like synoviocytes into inflamed tissue from patients with rheumatoid arthritis [J]. Clin Exp Immunol, 2014, 177(3):586-597. DOI:10.1111/cei.12357.
- [8] Xu Y, Ding Y, Li X, et al. Cystatin C is a disease-associated protein subject to multiple regulation[J]. Immunol Cell Biol, 2015, 93(5):442-451. DOI:10.1038/icb.2014.121.
- [9] 孙佳鹏,肖慧捷,丁洁.同型半胱氨酸:肾脏损伤的共同标志之一[J].中华实用儿科临床杂志,2015,30(17):1355-1357. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428x.2015.17.020.

(收稿日期:2018-05-24)

(本文编辑:严玮雯)

# 欢迎投稿 欢迎订阅