

中药防治放射性肺损伤机制的研究进展

吴 艳¹ 秦媛媛² 李晓岚² 刘希璞² 郭倩蓉² 吴勉华²

(1.南京中医药大学附属医院,江苏南京210029;

2.南京中医药大学,江苏省中医药防治肿瘤协同创新中心,江苏南京210023)

摘 要 放射性肺损伤(RILI)是肺癌、食管癌等胸部肿瘤放射治疗引起的常见且较为严重的不良反应,包括早期的急性放射性肺炎和晚期的放射性肺纤维化。由于肺组织对放射线较为敏感,当其接受一定放射剂量时可能发生RILI。中药对于RILI具有一定防治作用,从现代医学角度探索其防治机制涉及细胞因子学说、细胞损伤学说及免疫学说。下一步期待对放射性肺损伤的发生机制做更深入地研究,也能通过实验研究从肺纤维化相关通路及差异代谢物方面进一步明确中药防治放射性肺损伤的作用机制,更好地为临床提供指导。

关键词 放射性肺损伤;机制;中药防治;综述

基金项目 国家自然科学基金项目(81774266);国家自然科学基金青年基金项目(81804058);中医药传承与创新“百千万”人才工程(岐黄工程,国中医药人教发〔2018〕284号);国家中医药管理局第六批全国老中医药专家学术经验继承工作项目(国中医药人教函〔2017〕29号);江苏省中医院院级课题(Y20012)

放射性肺损伤(radiation-induced lung injury, RILI)主要是由放射治疗引起的肺毒性损伤,常发生于肺癌、食道癌等胸部肿瘤的放射治疗过程中,急性损伤以放射性肺炎为主,慢性损伤则多出现放射性肺纤维化,临床可见干咳、呼吸急促、胸痛、发烧等症状,严重者甚至会导致呼吸衰竭和死亡^[1]。RILI的发生受患者年龄(高龄被认为是RILI发生的危险因素之一^[2])、性别(女性发生RILI的几率明显高于男性^[2])、体质状态、基础疾病(糖尿病、高血压、肥胖等)、放射剂量、肿瘤位置(肺后中部和肿瘤周围区域放射性肺损伤发生概率高^[3])等多种因素影响^[4]。目前西医预防RILI的主要途径有:减少放射剂量、缩小放射野、改善放疗技术、积极治疗基础疾病、预防性使用辐射保护剂,治疗以激素、抗生素等为主。国内外专家对于RILI的防治尚无有效、标准的治疗方案^[5]。

RILI可归属于中医学“喘症”“咳嗽”“肺痹”范畴,严重者可归为“肺痿”^[6]。RILI早期以邪实为主,晚期以正虚为主,热毒贯穿疾病始终^[5]。研究提示早期RILI模型大鼠有肺泡萎缩、肺间隔增宽、炎细胞浸润等特点,与热伤肺络相吻合^[7]。放射线在中医理论中属火、热、毒邪,可不经三焦、卫气营血传变而直中脏腑,其病变部位主要在皮肤、黏膜、血络及脏腑组织^[8],主要病机为热毒伤阴、瘀热相搏,以益气养阴、凉血化瘀为主要治疗大法^[6]。中药对于RILI具有一定防治作用。RILI的发生是一个多种机制综合调控

的动态反应过程,涉及细胞、细胞因子等不同层面。本研究收集近5年相关研究,对中药防治RILI的细胞、免疫学机制综述如下。

1 基于细胞因子学说的中药防治RILI作用机制

目前大多数学者认为引起RILI的细胞因子有两类:一类促进炎症反应及局部损伤(促进作用),主要包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-8和IL-10等;另一类参与组织修复及肺纤维化(抑制作用),以转化生长因子- β (TGF- β)为主。王雷等^[9]研究发现机体TNF- α 及IL-10水平可以预测肺炎的转归;郑芳芳等^[10]发现TGF- β 1的早期升高、IL-8的晚期升高与RILI炎症反应密切相关。XIE C H等^[11]发现经射线照射,小鼠肺组织TNF- α 和TGF- β 1表达水平显著高于未经照射的小鼠($P < 0.01$),提示TNF- α 和TGF- β 1表达的增高和TGF- β 1信号通路传导的激活与RILI的发生密切相关。

1.1 中药单药提取物 李嘉斌等^[12]研究表明荔枝核醇提取物对RILI模型大鼠有一定的防护作用,其机制可能与降低炎症因子IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-8及促纤维化因子MMP-2、TIMP-1的表达有关。陈东基等^[13]选取了80例胸部肿瘤患者作为研究对象,发现川芎嗪预防RILI效果较好,可有效抑制TGF- β 1和TNF- α 表达,保护患者肺功能,减少RILI的发生。林希熹等^[14]发现肿节风能下调TGF- β 1的表达,抑制相关炎症因子的释放,减轻RILI,保护肺功能。薛

琦等^[15]发现表没食子儿茶素、没食子酸酯通过降低IL-6、IL-10、INF- γ 、TNF- α 水平来发挥辐射防护作用。

1.2 中药复方制剂及中成药 孙兴华等^[16]发现自拟益阴清热解毒方(北沙参30 g,麦冬、玉竹、百合、天花粉各15 g,桔梗、桃仁、地骨皮、杏仁、扁豆、桑叶各10 g,甘草6 g)可通过下调TNF- α 、C反应蛋白(CRP)、TGF- β 1水平来改善肺癌急性RILI患者肺功能。郭曼等^[17]发现防纤汤(蒲公英、连翘、枇杷叶各12 g,川芎9 g,地龙9 g)治疗放射性肺炎的作用机制是上调肺表面活性物质蛋白质(SP-A、AP-D)水平,抑制炎症因子IL-3、IL-6、IL-7的释放。简小兰团队^[18-19]在实验中发现地塞米松组及放炎方(丹参15 g、牡丹皮15 g、当归12 g、川芎9 g、红景天10 g、黄芪12 g、麦冬10 g、南沙参10 g、款冬花9 g、浙贝母10 g、鱼腥草15 g、桑白皮15 g、黄芩9 g、猪苓15 g、茯苓15 g、甘草5 g)各剂量组RILI模型大鼠的肺部炎症、肺泡间隔增宽、炎症细胞浸润、炎症渗出、血管损伤等RILI病理学改变均明显轻于模型组,其可能的作用机制是降低TGF- β 1、IL-6因子的表达水平。林贤雷等^[20]发现加味麻杏石甘汤可通过下调肺泡细胞A549内TGF- β 1、自噬相关蛋白(LC-3、Beclin-1)水平,调控自噬过程,减轻RILI。肖雯婧等^[21]发现大剂量桑杏护肺颗粒可有效改善大鼠继发性纤维沉积,并指出其有望作为RILI辅助治疗药物。孙芳初等^[22]发现中药血府逐瘀胶囊可降低RILI患者血TGF- β 1水平,从而在一定程度上降低RILI的发生率。

2 基于细胞损伤学说的中药防治RILI作用机制

细胞损伤是介导RILI发生的重要因素,电离辐射引起Ⅱ型肺泡上皮细胞和血管内皮细胞损伤,细胞之间的连接被破坏,成纤维细胞异常增殖,细胞外基质沉积过多,进而出现肺纤维化^[23],最终导致不可逆的肺功能丧失^[24]。ZHOU J等^[25]研究发现细胞外基质(EMC)衍生的水凝胶可通过减少肺组织上皮-间质转化、炎症和氧化损伤来预防RILI的发生。

2.1 中药单药提取物 李成城等^[26]发现生地黄和甘草两味中药常用于治疗RILI。生地黄中的环烯醚萜苷类成分可降低丙二醛(MDA)水平,从而减轻肺组织生物膜氧化应激,甘草中的甘草苷可上调血清谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)和超氧化物歧化酶(SOD)表达,从而减轻RILI的发生。陈岩岩等^[27]发现丹参提取物对RILI大鼠保护作用可能是通过降低血清IL-6、TNF- α 、TGF- β 1水平,提高血清SOD活性水平,降低肺组织MDA含量、核转录因子 κ B(NF- κ B)p65表达和右肺系数实现的。

2.2 中药复方制剂及中成药 王文龙等^[28]通过实验发现复方苦参注射液能够改善RILI模型小鼠肺纤维化,其机制可能与抑制上皮间质转化(EMT)相关的TGF- β 1、Smad3、GSK-3 β 和 β -catenin mRNA及通道蛋白表达,进而促进E-cadherin表达、抑制Vimentin蛋白表达,最终抑制EMT的发生有关。张朝宁等^[29]认为大补脾汤(人参、炙甘草、干姜各15 g,白术、麦门冬、五味子、旋覆花各5 g)对RILI大鼠具有防护作用,其机制与抑制磷酸肌醇-3-激酶(PI3K)、蛋白激酶B(Akt)磷酸化,调控PI3K/Akt信号通路相关。

3 基于免疫学说的中医药防治RILI作用机制

Th1/Th2失衡在RILI的发生发展中发挥着重要作用^[30],GHAZY A等^[31]发现当小鼠暴露于5 Gy或10 Gy γ 射线时会出现免疫刺激状态、细胞增殖增强和IL-12产生增加、IL-10释放减少(Th1偏倚);暴露于20 Gy γ 射线时则会表现为免疫抑制状态,即细胞增殖减少和IL-12释放减少,IL-10产生增加(Th2偏倚)。提示IL-10和IL-12与RILI的发生密切相关。CAO K等^[32]研究发现虎杖苷可抑制TGF- β /Smad3信号通路、上皮-间质转化的上调、辐射诱发的炎症及Th1/Th2失衡,从而减轻RILI晚期急性炎症和肺纤维化。WANG J等^[33]研究表明槲皮素可通过抑制NF- κ B和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径,发挥RILI小鼠肺保护作用。

4 结语

近年来,随着微观研究的不断深入,学者们对RILI发生机制有了进一步认知,在临床防治方面也有了一定的突破,如:对将行胸部放疗的患者应进行综合评估、积极处理基础疾病、提高体质状态,对于放射野以肺的后中部为主、同步配合化疗的患者尽量减少放射剂量,除上述预防措施外,还可积极使用细胞因子抑制剂、祛痰剂、中药复方制剂、中医外治法等。

由于RILI的发生机制错综复杂,且尚未完全阐明,其防治仍比较棘手。中医药防治RILI具有一定优势,但也存在部分缺陷,如:在中医辨证论治指导下的个体化治疗不利于临床广泛应用;中药复方制剂的临床疗效受中药材质量、医师用药习惯、煎煮方法等多重因素影响;中药复方制剂多为临床观察,缺乏进一步实验研究;临床疗效与患者是否具有良性的依从性密切相关;等等。目前仍期待更多相关实验研究以尽快阐明RILI发生发展机制,同时从放射性肺纤维化相关通路与差异代谢物等途径探索中药防治RILI的作用机制,以期更好地指导临床用药,切实提高肿瘤患者的生活质量。

参考文献

- [1] HANANIA A N, MAINWARING W, GHEBRE Y T, et al. Radiation-induced lung injury: assessment and management[J]. Chest, 2019, 156 (1): 150.
- [2] 纪跃廷. 非小细胞肺癌患者调强适形放疗后重度急性放射性肺损伤的影响因素分析[J]. 医学信息, 2020, 33 (15): 106.
- [3] 王诗颖. 肿瘤形态、部位对非小细胞肺癌调强放射治疗后放射性肺损伤发生率及程度的影响[D]. 福州: 福建医科大学, 2019.
- [4] 赵晔. 放射性肺损伤的危险因素、血清学指标及中药用药规律分析[D]. 兰州: 兰州大学, 2018.
- [5] 郑延龙, 朱振刚, 李文治. 清法论治放射性肺损伤[J]. 河南中医, 2020, 40 (10): 1471.
- [6] 李青峰, 李文婷, 李沐涵, 等. 中医药干预放射性肺损伤的机制研究进展[J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36 (6): 915.
- [7] 王蕊, 贾波, 侯天将, 等. 基于透法论治放射性肺损伤[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44 (4): 713.
- [8] 林月洁, 张培彤. 基于数据挖掘探讨我国近十年放射性肺炎中医证候、治法、用药规律研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23 (7): 44.
- [9] 王雷, 王晓梅. 肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-10在重症肺炎中的变化和意义[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38 (17): 4174.
- [10] 郑芳芳, 王炳胜, 刘秀芳, 等. 血清IL-8、TGF- β 1水平的变化与肺癌放射性肺损伤的相关性研究[J]. 肿瘤药学, 2017, 7 (2): 213.
- [11] XIE C H, ZHANG M S, ZHOU Y F, et al. Chinese medicine *Angelica sinensis* suppresses radiation-induced expression of TNF- α and TGF- β 1 in mice[J]. Oncol Rep, 2006: 1429.
- [12] 李嘉斌, 丁杰英, 杜智. 荔枝核醇提物对放射性肺损伤大鼠的防护研究[J]. 中医药导报, 2020, 26 (13): 9.
- [13] 陈东基, 李小军, 冯春兰. 川芎嗪对放射治疗胸部肿瘤患者放射性肺损伤的预防效果[J]. 医疗装备, 2019, 32 (11): 7.
- [14] 林希熹, 张强强, 熊静, 等. 肿节风对放射性肺损伤患者临床疗效研究[J]. 亚太传统医药, 2021, 17 (9): 96.
- [15] 薛琦, 王曼, 刘丽波. 表没食子儿茶素没食子酸酯的辐射防护作用及其机制研究进展[J]. 辐射研究与辐射工艺学报, 2020, 38 (5): 5.
- [16] 孙兴华, 徐杨, 杨荣阁. 自拟益阴清热解毒方辅助治疗肺癌急性放射性肺损伤患者的疗效观察[J]. 中国中医急症, 2021, 30 (8): 1428.
- [17] 郭曼, 刘鹏, 龙麟. 防纤汤对放射性肺炎大鼠的影响及作用机制[J]. 山东大学学报(医学版), 2021, 59 (8): 53.
- [18] 简小兰, 兰东强, 王柱, 等. 放炎方对放射性肺损伤模型大鼠肺组织病理的改变及其肺炎半定量分析[J]. 亚太传统医药, 2021, 17 (4): 12.
- [19] 刘伟, 兰东强, 王柱, 等. 放炎方对大鼠放射性肺损伤及其TGF- β 1、IL-6的影响[J]. 亚太传统医药, 2021, 17 (2): 18.
- [20] 林贤雷, 钟亚珍, 陆金华, 等. 基于自噬途径探讨加味麻杏石甘汤干预放射性肺损伤的分子机制[J]. 新中医, 2021, 53 (8): 15.
- [21] 肖雯婧, 呼永河, 邓凯文, 等. 桑杏护肺颗粒治疗大鼠放射性肺纤维化的实验研究[J]. 四川中医, 2020, 38 (9): 37.
- [22] 孙芳初, 刘春秋, 吴琮, 等. 血府逐瘀胶囊对肺癌患者放射性肺损伤血TGF- β 1影响的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26 (12): 1317.
- [23] HUANG Y J, ZHANG W Q, YU F R, et al. The cellular and molecular mechanism of radiation-induced lung injury[J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 3446.
- [24] CHOI S H, HONG Z Y, NAM J K, et al. A hypoxia-induced vascular endothelial-to-mesenchymal transition in development of radiation-induced pulmonary fibrosis[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21 (16): 3716.
- [25] ZHOU J, WU P F, SUN H Y, et al. Lung tissue extracellular matrix-derived hydrogels protect against radiation-induced lung injury by suppressing epithelial-mesenchymal transition[J]. J Cell Physiol, 2020, 235 (3): 2377.
- [26] 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): 5.
- [27] 陈岩岩, 周淑娟, 夏玉朝, 等. 丹参提取物对放射性肺损伤大鼠的保护作用研究[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26 (4): 522.
- [28] 王文龙, 卢宏达, 林胜友, 等. 复方苦参注射液对放射性肺损伤的肺保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26 (7): 42.
- [29] 张朝宁, 余臣祖. 敦煌医学古方大补脾汤对放射性肺损伤大鼠PI3K/Akt信号通路的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28 (11): 51.
- [30] 程静, 姚晔, 谢丛华. 放射性肺损伤与Th1/Th2免疫失衡研究进展[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2017, 26 (6): 706.
- [31] GHAZY A A, ABU EL-NAZAR S Y, GHONEIM H E, et al. Effect of murine exposure to gamma rays on the interplay between Th1 and Th2 lymphocytes[J]. Front Pharmacol, 2015, 6: 74.
- [32] CAO K, LEI X, LIU H, et al. Polydatin alleviated radiation-induced lung injury through activation of Sirt3 and inhibition of epithelial-mesenchymal transition[J]. J Cell Mol Med, 2017, 21 (12): 3264.
- [33] WANG J, ZHANG Y Y, CHENG J, et al. Preventive and therapeutic effects of quercetin on experimental radiation induced lung injury in mice[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16 (7): 2909.

第一作者: 吴艳(1993—), 女, 医学硕士, 住院医师, 主要从事中西医结合抗肿瘤方面的研究。

通讯作者: 吴勉华, 医学博士, 教授, 博士研究生导师。wmh7001@163.com

收稿日期: 2021-09-02

编辑: 吴宁 张硕秋