

量<sup>[4]</sup>。

由于在质子治疗中包含了高低 LET两种成分,它们对细胞损伤的机制(DNA的双链断裂与簇损伤)有所不同,在质子治疗(多采用多次照射疗法)中会导致两种不同的放射性损害的修复率。此外,过高的质子瞬间剂量不仅会给剂量测量带来困难,也会使质子的生物效应发生变化<sup>[5]</sup>,这些生物效应上的变化对临床治疗的影响也应适当给予考虑。

参考文献:

[1] Belli M, Cera F, Cherubini R, et al. RBE-LET relationships for cell inactivation and mutation induced by low energy protons in V 79 cells further results at the LNL facility [J]. *Int J Radiat Biol*, 1998, 74(4): 501-

509.

[2] Deasy JO. A proton dose calculation algorithm for conformal therapy simulations based on Moliere's theory of lateral deflections [J]. *Med Phys*, 1998, 25(4): 476-483.

[3] Lomax AJ, Bortfeld T, Goitein G, et al. A treatment planning inter-comparison of proton and intensity modulated photon radiotherapy [J]. *Radiother Oncol*, 1999, 51(3): 257-271.

[4] Paganetti H. Calculation of the spatial variation of relative biological effectiveness in a therapeutic proton field eye treatment [J]. *Phys Med Biol*, 1998, 43(8): 2147-2157.

[5] Steel GG. From target to genes: a brief history of radio-sensitivity [J]. *Phys Med Biol*, 1996, 41(2): 205-222.

## Proton biological effectiveness

LIU Li<sup>1</sup>, LI Yu-xiao<sup>2</sup>, ZHAO Shu-jun<sup>2</sup>

(1. University of Science and Technology of China, Hefei 230027, China;

2. Institute of Biological Physics & Medical Engineering, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

**Abstract** Proton therapy technique is an advanced radiotherapy method for treating cancers. Much progresses have been gained in the study of the biological effectiveness of therapeutic protons, especially the low-energy protons, the potential instructive meaning in clinical therapy of this effect is discussed.

**Key words** proton therapy; relative biological effectiveness; Biological Bragg-peak

文章编号: 1001-098X(2001)04-0181-05

## 细胞因子与放射性肺损伤

曹京旭, 张旭志

(沈阳军区 210医院放射科放疗室, 辽宁 大连 116021)

**摘要:** 细胞因子作为分子水平的生物效应调节因子, 在放射性肺损伤的发病及病理过程中的作用已引起广泛的重视。在研究细胞因子致病作用的同时, 亦进一步探讨相关细胞因子在放射性肺损伤的预测、监控、预防和治疗方面的意义。

**关键词:** 细胞因子; 放射性肺损伤; 放射性肺炎; 放射性肺纤维化

中图分类号: R818.74 文献标识码: A

大量动物实验和临床研究表明, 电离辐射所致

的肺组织损伤不仅仅是单一靶细胞损伤的结果, 而且是一个有多种细胞参与、由多种细胞因子调控的复杂过程。

### 1 肺细胞因子的生物学基础

肺内细胞因子可由肺泡巨噬细胞、肺间质细胞(成纤维细胞)、肺泡上皮细胞及淋巴细胞受到激活

收稿日期: 2001-04-28

作者简介: ①曹京旭(1959-), 女, 北京人, 沈阳军区 210医院放射科放疗室副主任医师。

②张旭志(1963-), 吉林人, 沈阳军区 210医院放射科放疗室主治医师。

审校者: 中国医学科学院中国协和医科大学放射医学研究所 杨凤桐

而产生,在肺内通过自分泌 (autocrine)和旁分泌 (paracrine)方式发挥多种生物效应。基础和临床研究证实,与放射性肺损伤的发生发展密切相关的细胞因子主要包括促进成纤维细胞增殖分化、调节细胞外基质代谢的转化生长因子 $\beta$  (TGF $\beta$ )、血小板衍生生长因子 (PDGF)、成纤维细胞生长因子 (FGFs)、胰岛素样生长因子 (IGFs)和介导炎症反应为主的肿瘤坏死因子 (TNF)、白介素-1 (IL-1)、白介素-6 (IL-6)及单核细胞趋化肽 (MCP)等。

### 1.1 促成纤维细胞增殖的细胞因子

#### 1.1.1 转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor, TGF $\beta$ )

TGF $\beta$ 是一个多功能的细胞因子,在胚胎发育和组织损伤修复再生过程中发挥着重要作用。现已证实,TGF $\beta$ 基因定位于人类19号染色体的长臂上。它以三种独立的肽分子形式存在,即TGF $\beta$ 1、 $\beta$ 2、 $\beta$ 3,三者结构和功能上密切相关。其大分子的蛋白质前体经蛋白酶的水解后成为一个具有生物活性的分子量为25 000的二聚体多肽。TGF $\beta$ 是一种强有力的促成纤维细胞分裂因子,可促进成纤维细胞的分裂增殖及其成熟分化,促进胶原蛋白、粘蛋白等细胞外基质 (ECM)成分的基因转录及蛋白合成,同时通过抑制蛋白酶的合成来阻止基质蛋白的降解。TGF $\beta$ 也是一种重要的化学趋化因子,可趋化肺泡巨噬细胞、中性粒细胞及淋巴细胞,参与炎症反应。

#### 1.1.2 血小板源性生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF)

PDGF最初是由血小板的 $\beta$ 颗粒中分离获得而得名。它是一种分子量为30 000的阳离子糖蛋白。人类PDGF是由两个独立的多肽链A、B借二硫键相连构成的A-B、A-A或B-B异源性二聚体,其功能不尽相同。具有PDGF表面受体的靶细胞主要是结缔组织细胞,如成纤维细胞、血管平滑肌细胞等。在低浓度水平范围 (pg~ ng/ml),PDGF即能有效地趋化和刺激成纤维细胞的分裂增殖。在肺内,PDGF可协同TGF $\beta$ ,调控成纤维细胞增殖及细胞外基质含量的变化。对单核细胞、中性粒细胞来说,PDGF也是重要的化学趋化因子,并可刺激其溶酶体颗粒的释放,促进其吞噬作用。

#### 1.1.3 胰岛素样生长因子 (insulinlike growth factors, IGFs)

胰岛素样生长因子又称为生长调节素 (so-

matomedins),是具有促进正常组织生长作用的一组小分子肽类,其分子量约为7 000,但在血清及生物体液中IGFs与大分子量的特异性蛋白质结合存在。IGFs中,IGF-I和IGF-II的含量最为丰富,他们是具有三个链内二硫键的单链肽。在未认识到细胞因子的局部作用之前,IGFs被认为是由肝脏合成释放入血的生长激素依赖性内分泌激素,因此可在血清中检测到IGFs含量;而现在则认为,像其他细胞因子一样,IGFs具有明显的局部作用,循环水平的IGFs是由于生长代谢旺盛的细胞非特异性释放所致。作为促生长因子,IGFs可协同PDGF,刺激体内多种细胞的有丝分裂。

#### 1.1.4 成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factors, FGFs)

与肝素有高度亲和力的FGFs是结构相近的一组多肽,按其与肝素亲和反应的条件不同,分为酸性FGFs (aFGFs)和碱性FGFs (bFGFs)。FGFs是最有力的促血管形成因子,可趋化及刺激血管内皮细胞的分裂增殖,并促进纤溶酶原激活物的合成。

### 1.2 介导炎症反应的细胞因子

#### 1.2.1 肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor, TNF $\alpha$ )

TNF $\alpha$ 是一种强有力的促炎性反应细胞因子。作为体内细胞因子调节启动因子,TNF $\alpha$ 发挥强有力的局部作用,如改变血管内皮细胞的通透性,增加血管渗出,刺激中性粒细胞等炎性细胞的趋化反应,加强单核巨噬细胞的吞噬功能,诱导前列腺素的合成,加重炎症反应。同时,TNF $\alpha$ 具有促成纤维细胞生长及刺激IL-1、IL-6、IFN等其他细胞因子产生释放的作用,但不同于其他细胞因子的是,高浓度的TNF $\alpha$ 可释放入血,发挥内分泌激素样系统作用,导致机体发热和恶性液质的发生。

#### 1.2.2 白介素-1 (IL-1)

IL-1可引起鼠的胸腺细胞增殖,因此曾称之为淋巴细胞激活因子。现在认为,IL-1是介导凝血、炎症反应及纤维化的重要细胞因子。IL-1前体的分子量为31 000,其分泌型为17 000的活性多肽。IL-1包括二种不同基因编码的产物即IL-1 $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ ,两者具有基本相同的生物学活性并识别相同的细胞膜受体。IL-1调节辅助T淋巴细胞的活性,趋化粒细胞、巨噬细胞及淋巴细胞的积聚,促进炎症反应,因此,IL-1主要发挥局部免疫调节作用。在体外细胞培养中,IL-1也可刺激成纤维细胞合成胶原纤维。

### 1.2.3 白介素-6(IL-6)

IL-6又称之为B细胞分化因子和干扰素 $\beta$ 2,是由T淋巴细胞、成纤维细胞和单核细胞合成释放的,由184个氨基酸残基组成的、分子量为21000的糖蛋白。在体内,IL-6表现出广泛的生物学活性。它可诱导肝细胞及肺内的成纤维细胞合成释放C-反应蛋白、血清淀粉样蛋白-A等急性期蛋白,以促进非特异性的炎症反应。

### 1.2.4 巨噬细胞炎性蛋白-1(macrophage inflammatory protein-1, MIP-1)

MIP-1是巨噬细胞在内毒素刺激下产生的与肝素有亲和力的细胞因子,是一个分子量约为7800的小分子疏水性蛋白。在动物实验中,MIP-1可导致局部炎症反应并有轻微的中性粒细胞趋化作用。

## 2 细胞因子在放射性肺损伤中的作用

### 2.1 细胞因子与放射性肺损伤的潜伏期

一般认为,放射性肺损伤在经过一个时间长短不一的潜伏期后,表现为放射性肺炎和/或放射性肺纤维化。以往的观点认为,电离辐射引起的肺内靶细胞II型肺泡上皮细胞损伤,细胞功能的破坏,加之毛细血管的损伤是放射性肺损伤发生的主要机制,但据此难以解释放射性肺损伤过程中一系列的动态变化。肺组织受照后的一段时间内缺乏明显的临床表现和组织病理学改变,即表现出一个潜伏期。但是Rubin等人<sup>[1]</sup>的实验则表明,在小鼠接受5Gy的胸部照射后2周,TGF $\beta$ 、PDGF等细胞因子及胶原蛋白I、III、IV的mRNA的基因表达即开始变化,在8周左右达到高峰,而26周后才出现组织病理学的改变。该学者的另一项动物实验<sup>[2]</sup>结果显示,实验兔接受单次胸部照射后一周,即有肺泡巨噬细胞数目减少、肺泡灌洗液中TGF $\beta$ 含量升高和成纤维细胞分裂增殖的现象发生。Anscher MS<sup>[3]</sup>的研究首次获得了与上述动物实验一致的临床结果。很显然,在分子生物学水平上,放射损伤并不存在潜伏期。这一结果改变了我们以往传统的放射损伤的观点。实际上,这个所谓的潜伏期是一个肺内多种效应细胞如肺泡巨噬细胞、肺泡上皮细胞、血管内皮细胞和成纤维细胞完成细胞间质损伤信息传递,启动多种细胞因子瀑布效应的时期。因此,正常肺组织对放射损伤的反应是一个动态的连续过程。

### 2.2 细胞因子与放射性肺炎

放射性肺炎的组织病理学改变的特征是肺间质

水肿,间质和肺泡内炎细胞浸润及II型肺泡上皮细胞的增生。目前认为,这种炎症改变并非仅由于组织损伤所致,而是一个由局部损伤组织直接或间接产生细胞因子介导的病理过程。大量的研究证实,在受照局部,肺泡巨噬细胞、成纤维细胞和血管内皮细胞等合成释放多种致炎性细胞因子,如TNF、IL-1、IL-6、MCP及促进成纤维细胞增殖分化,调节细胞外基质代谢的TGF $\beta$ 、PDGF、IGFs。其中,TNF是细胞因子调节网络的启动因子,在放射性肺炎的发生和维持过程中有着重要地位。在TNF的作用下,血管内皮细胞的反应性改变,前列腺素的合成增加,凝血酶原调节蛋白受抑,引起微血管内凝血,同时TNF发挥阳性化学趋化作用,诱导中性粒细胞、淋巴细胞等炎细胞的渗出,启动炎症反应。此外,TNF引发IL-1、IL-6、MCP等其他细胞因子的合成释放,产生细胞因子的瀑布效应。因此,TNF、IL-1等致炎细胞因子在放射性肺炎的发病机制中起着关键作用。

值得一提的是,近年来一些临床观察表明,在放射性肺损伤中存在着一种完全不同于经典的放射性肺炎的病变类型:观察单侧肺的照射可引起双侧的放射性肺炎样改变。如Roberts CM等人<sup>[4]</sup>的临床研究发现,乳腺癌术后单侧胸壁放疗诱发双侧淋巴细胞性肺炎(bilateral lymphocytic alveolitis)的患者中,双侧肺泡灌洗液中含有大量激活的CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞,且双肺<sup>67</sup>Ga核素显像异常。至今这种由放射引起的淋巴细胞性肺炎的病理机制尚无定论,推测可能与放射损伤组织产生释放细胞因子,激活淋巴细胞系统所致。其临床特点是:①无法预测的发病部位;②呼吸困难程度与胸部受照体积不符;③仅在少数病人(5%~10%)中发生;④症状消失后肺内无纤维化等后遗症出现。一些学者亦称之为散发型放射性肺炎(sporadic radiation pneumonitis)或特发性支气管闭塞性肺炎(idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia)。

### 2.3 细胞因子与放射性肺纤维化

肺组织的晚期放射损伤表现为肺纤维化。细胞因子与放射性肺纤维化的关系是近年来研究的热点问题。大量的基础实验和临床研究<sup>[5,6]</sup>表明,放射性肺纤维化是电离辐射引起肺内效应细胞,主要是肺泡巨噬细胞、II型肺泡上皮细胞、成纤维细胞和血管内皮细胞产生释放多种细胞因子,尤其是促纤维细胞生长因子如TGF $\beta$ 、PDGF、IGFs等,启动成纤维

细胞的增殖分裂,导致胶原蛋白的大量合成,最终形成肺间质的胶原沉积,血管壁增厚闭合即纤维化的组织病理学改变。因此,放射性肺纤维化的发生是一个由多种细胞因子启动和维持的胶原蛋白代谢调控失衡的结果。在众多的促纤维细胞生长因子中,  $TGF\beta$  被公认为与放射性肺纤维化发生和形成关系最为密切的介导因子。作为强有力的促纤维细胞生长因子,  $TGF\beta$  的主要作用表现为①趋化并促进纤维细胞分裂增殖及成熟分化;②刺激成纤维细胞大量合成胶原蛋白 I、III、IV,尤其是IV型胶原蛋白,以增加肺间质的胶原成分,同时  $TGF\beta$  可抑制胶原蛋白酶及纤溶酶原激活物的合成,增加蛋白酶抑制物的形成,以减少肺间质细胞外基质 (ECM) 的降解,造成 ECM 调控失衡;③趋化炎细胞及单核巨噬细胞,合成释放 PDGF、IGFs、TNF、IL-1、IL-6 等细胞因子,扩大生物效应<sup>[7]</sup>。

### 3 细胞因子的临床意义

随着分子生物学技术的迅速发展,人们在研究细胞因子致病作用的同时,亦不断地探讨细胞因子在放射性肺损伤的预测、监控、预防和治疗方面的意义。Anscher MS 等人<sup>[8]</sup>测定了肺癌病人在放疗前、放疗过程中及放疗后随访期的血浆  $TGF\beta$  含量的变化,发现在发生放射性肺炎的病人中血浆  $TGF\beta$  含量在放疗结束时持续升高,因此提出  $TGF\beta$  可作为放射性肺炎的危险预测因子,首次将细胞因子的检测应用于临床上放射性肺损伤的监测。

利用细胞因子抗体或受体的拮抗剂,阻断细胞因子的生物效应,调控放射性肺损伤的发病过程也是学者们研究的方向。干扰素  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) 作为一种激活的 T 淋巴细胞产物,在体内外可以抑制成纤维细胞的增殖分裂和胶原蛋白合成。Rosiello RA 等<sup>[9]</sup>的实验表明,利用 IFN $\gamma$  进行干预性治疗的实验鼠胸部受照后,其肺泡灌洗液分析 (BAL) 显示肺泡蛋白渗出含量及炎细胞计数均明显低于对照组,并得到了组织学的证实。近年来,角质细胞生长因子 (keratinocyte growth factor, KGF) 的抗辐射作用受到了学者们的重视。一些基础及动物实验<sup>[10,11]</sup>显示, KGF 可以减少电离辐射或过氧化物等有害物质引发的呼吸道和胃肠道上皮细胞的损害,减轻放射性肺炎和肺纤维化的改变。其保护效应的机制尚不明确,推测 KGF 可减少电离辐射对 II 型肺泡上皮细胞的损伤,促进 II 型肺泡上皮细胞及支气管上皮细胞的增殖,同时增加 II 型肺泡上皮细胞的功能。

作为一种细胞辐射保护剂, KGF 在防治放射性肺损伤方面可能有着重要的临床意义。

### 参考文献:

- [1] Rubin P, Johnston CJ, Williams JP, et al. A perpetual cascade of cytokines postirradiation leads to pulmonary fibrosis [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 33 (1): 99-109.
- [2] Rubin P, Finkelstein J, Shapiro D, et al. Molecular biology mechanisms in the radiation induction of pulmonary injury syndromes: Interrelationship between the alveolar macrophage and the septal fibroblast [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992, 24(1): 93-101.
- [3] Anscher MS, Murase T, Prescott DM, et al. Changes in plasma  $TGF\beta$  levels during pulmonary radiotherapy as a predictor of the risk of developing radiation pneumonitis [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994, 30(3): 671-676.
- [4] Roberts CM, Foulcher E, Zaunders JJ, et al. Radiation pneumonitis: a possible lymphocyte-mediated hypersensitivity reaction [J]. *Ann Int Med*, 1993, 118: 696-700.
- [5] Neta R. Modulation with cytokine of radiation injury: suggested mechanisms of action [J]. *Environ Health Perspect*. 1997, 105: 1463-1465.
- [6] Westermann W, Schobl R, Rieber EP, et al. Th2 cell as effectors in postirradiation pulmonary damage preceding fibrosis in the rat [J]. *Int J Radiat Biol*. 1999, 75: 629-638.
- [7] Franko AJ, Sharplin J, Ghahary A, et al. Immunohistochemical localization of transforming growth factor- $\beta$  and tumor necrosis factor- $\alpha$  in the lung fibrosis prone and 'non-fibrosing' mice during the latent period and early phase after irradiation [J]. *Radiat Res*, 1997, 147: 245-256.
- [8] Anscher MS, Kong FM, Jirtle RL, et al. The relevance of transforming growth factor beta 1 in pulmonary injury after radiation therapy [J]. *Lung Cancer*, 1998, 19 (2): 109-120.
- [9] Rosiello RA, Merrill WW, Rockwell S, et al. Radiation pneumonitis-brochoalveolar lavage assessment and modulation by a recombinant cytokine [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1993, 148: 1671-1676.
- [10] Danilenko DM. Preclinical and early clinical development of keratinocyte growth factor, and epithelial-specific tissue growth factor [J]. *Toxicol Pathol*, 1992, 27 (1): 64-71.
- [11] Savla U, Waters CM. Barrier function of airway epithelium: Effects of radiation and protection by ker-

atinocyte growth factor [J]. *Radiat Res*, 1998, 150(2):

195-203.

## Cytokines and radiation – induced pulmonary injury

CAO Jing-xu, ZHANG Xu-zhi

(Department of Radiotherapy, PLA 210 Hospital, Liaoning Dalian 116021, China)

**Abstract** As a biologic modulator of molecular biology, the cytokines in the lung play a important role in radiation induced injury of the normal lung and it would contribute to the predicting, preventing and treating of radiation induced pulmonary injury.

**Key words** cytokines; radiation induced pulmonary injury; radiation pneumonitis; pulmonary fibrosis

文章编号: 1001-098X(2001)04-0185-04

## 应用生物标志对肿瘤辐射敏感性的研究

郭万峰<sup>1</sup> 桂荣<sup>1</sup> 韩良辅<sup>2</sup>

(1. 第四军医大学放射医学教研室; 2. 第四军医大学西京医院放疗科, 西安 710032)

**摘要:** 为了实现肿瘤放射治疗方案的个体化, 确定肿瘤的辐射敏感性是一个重要内容。许多实验室从不同水平研究了应用单个生物标志和多个生物标志在预测肿瘤辐射敏感性时的作用。虽然目前尚无特异性的生物标志, 但提供了良好的研究模式。

**关键词:** 辐射敏感性; 生物标志; 放射治疗

**中图分类号:** Q691; R730.5 **文献标识码:** A

目前, 放射治疗仍然是肿瘤治疗的重要手段之一, 但如何根据每个患者的肿瘤辐射敏感性确定治疗方案, 避免辐射剂量过高或过低, 即实现肿瘤放射治疗的个体化, 仍然是放射医学工作者面临的一个重要课题。肿瘤放疗个体化的关键是对肿瘤本身固有辐射敏感性的检测, 虽然许多实验室以检测生物标志来预测肿瘤的辐射敏感性, 但尚缺乏特异性。现就有关内容作一综述

### 1 单个生物标志用于辐射敏感性的预测

在细胞水平, 染色体与 DNA 分子水平和基因水平上, 可用单一生物指标来预测肿瘤细胞或组织

的辐射敏感性

#### 1.1 细胞水平的生物标志

##### 1.1.1 2Gy照射后肿瘤细胞的存活分数 ( $SF_2$ )

统计分析表明,  $SF_2$  是一独立变动值, 其高低与疾病分期、癌症等级、病人年龄、细胞成灶效率以及癌瘤体积等无关。Bjork-Eriksson T 等<sup>[1]</sup>报道, 156 例头颈部肿瘤患者经组织活检, 离体培养, 用 soft-agar clonogenic assay 测量  $SF_2$  作为肿瘤内在辐射敏感性指标, 结果表明, 作为  $SF_2$ , 对于观察头颈部肿瘤的局部疗效是一个重要的预测因素。该法缺点是细胞成集落培养需要的时间长, 要求样品的数量较多, 不能完全适应临床需要, 只作为实验研究的金标准。

##### 1.1.2 微核

微核 (micronucleus, MN) 是由细胞有丝分裂时未进入主核的染色体断片或整条染色体所形成。该法利用松胞素 B 在一定浓度下可以阻止细胞质分裂而不阻止细胞核分裂的特点, 通过双核特征容易分辨出一次丝裂细胞, 通过双核细胞中形成的微

收稿日期: 2001-04-13

作者简介: ① 郭万峰 (1974-), 男, 西安第四军医大学放射医学教研室硕士研究生。

② 丁桂荣 (1971-), 女, 西安第四军医大学放射医学教研室博士。

③ 韩良辅 (1964-), 男, 西安第四军医大学西京医院放疗科博士。

审校者: 西安第四军医大学放射医学教研室 郭国祯