

植物提取物防治放射性肺损伤的现状与展望

赵德云 李百龙

200433 上海, 第二军医大学海军医学系舰船辐射医学教研室

通信作者: 李百龙, Email: libailong2013@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2016.03.010

【摘要】 放射性肺损伤(RILI)是放射治疗最为常见的并发症之一,包括放射性肺炎与放射性肺纤维化。RILI影响患者的生活质量与肿瘤治疗效率。目前临床多采用糖皮质激素、细胞因子抑制剂等治疗RILI,虽然这些疗法具有一定的疗效,但均存在较大的不良反应。因此,寻找高效低毒的RILI防治药物仍是目前亟待解决的问题。近年来,大量研究表明,天然的植物提取物在防治RILI方面具有良好的效果,且不良反应小,药理作用广泛,具有潜在的应用和开发价值。笔者综述了近年来RILI防治研究领域的天然植物提取物及相关进展,为植物提取物更好地开发应用提供参考。

【关键词】 放射疗法;植物提取物;治疗作用;放射性肺损伤

基金项目:上海市自然科学基金 14ZR1449200

Protective and therapeutic effects of plant extracts on radiation-induced lung injury: present status and future prospects Zhao Deyun, Li Bailong

Department of Radiation Medicine, Faculty of Naval Medicine, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Li Bailong, Email: libailong2013@163.com

【Abstract】 Radiation-induced lung injury(RILI) is a common complication of thoracic radiotherapy, including pneumonitis and the latter fibrosis. It had great impact on long term quality of life and could result in fatal respiratory insufficiency. At present the usual method for it are corticosteroids and cytokine inhibitor. But the side effects of such drugs were also evident. Therefore, identification of safer and more effective radioprotectants for radiation-induced lung injury is urgently required. Fortunately, a great deal of research shows that plant extracts can be great potential for the treatment of RILI. Herein, we review the literature on plant extracts treatment of radiation-induced lung injury. Plant extracts generally have little toxicity and vast pharmacological applications. This review creates a solid foundation upon which to further study the efficacy of plants that are both currently used as reduce radiation-induced lung injury medicines.

【Key words】 Radiotherapy; Plant extracts; Therapeutic uses; Radiation-induced lung injury

Fund program: Natural Science Foundation of Shanghai(14ZR1449200)

放疗是乳腺癌、肺癌、食管癌以及纵隔淋巴瘤等胸部肿瘤的主要治疗方法之一,在控制与治疗恶性肿瘤方面发挥着重要作用。放疗过程中部分正常肺组织(肺组织对射线属中度敏感器官)会不可避免地受到照射,导致放射性肺损伤(radiation-induced lung injury, RILI)的发生率高达15%以上。通常在完成放疗后1~3个月发生放射性肺炎,6~24个月后可发生永久性肺纤维化。这些并发症严重影响着患者的生活质量、预后及生存率。目前临床多采用

糖皮质激素、细胞因子抑制剂等治疗RILI,虽然这些药物具有一定的疗效,但均存在较大的不良反应。因此,寻找高效低毒的RILI防治药物仍然是目前亟待解决的问题。

植物提取物是以植物为原料,按照对提取的最终产品的用途需要,经过物理化学提取分离过程,定向获取和浓集植物中的某一种或多种有效成分,不改变其有效成分结构而形成的产品。按照提取植物的成分不同,分为甙、多酚、多糖、萜类、黄

酮、生物碱等^[1]。近年来的研究发现,一些植物提取物具有显著的抗炎、抗氧化、免疫调节、抗感染和抗纤维化作用,在防治 RILI 方面具有良好的效果,以其广泛的药理学作用与不良反应小的特点,越来越受到放射医学研究者的关注。目前植物提取物用于防治肺损伤的研究热点主要集中于多酚类、生物碱类、萜类等。现将近年来研究较热的几种植物提取物对 RILI 的防治情况综述如下。

1 植物多酚类

植物多酚类是一类广泛存在于植物体内的次生代谢物,具有多个酚基团。随着植物提取物开发的兴起,植物多酚以其在植物界分布的广泛性、药理学功能的多样性等特点,成为当今研究与开发的热点。多酚类化合物包括花色苷类、黄酮类、儿茶素类、原花青素类及白藜芦醇等,其药理作用主要有抗氧化、抗变异、抗癌、抗过敏、抗菌^[2-4]等。

1.1 白藜芦醇

白藜芦醇是含有芪类结构的非黄酮类多酚化合物,广泛存在于葡萄、松树、虎杖以及花生等植物中,是植物受到生物或非生物侵害损伤而产生的一种植物抗毒素^[5]。有研究显示,白藜芦醇具有较强的抗炎、抗氧化、抗衰老、抗肿瘤及调节脂质代谢和保护心血管的作用^[6]。

白藜芦醇对多种肺部疾病具有防治作用,如慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘、肺损伤、肺癌、肺动脉高压等,已有的体内体外实验均已证实白藜芦醇对多种实验性肺损伤具有保护作用。Li 等^[7]通过实验观察白藜芦醇对小鼠单次大剂量 γ 射线照射导致全肺的急性 RILI 的治疗效果,证实白藜芦醇能够减轻由辐射诱导的肺损伤的炎性反应。白藜芦醇治疗组肺组织损伤程度相比安慰剂组小鼠明显减轻,丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 的含量、血清羟自由基浓度以及血清中转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、IL1- β 和核因子- κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 表达水平均显著降低,未观察到明显毒性。体外实验方面,伏晓月等^[8]在研究白藜芦醇对 X 射线照射对人支气管上皮细胞和人肺成纤维细胞损伤的保护作用中发现,白藜芦醇能有效地减轻辐射对细胞形态和超微结构的破坏,缓解射线对细胞活力的影响及 DNA 的损伤,降低受照后细胞的凋亡率、降低受照射细胞活性氧

的水平及 MDA 的含量,增加细胞总谷胱甘肽的含量和总超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 的活性。

白藜芦醇防治 RILI 可能与其具有较强的清除自由基的能力有关,并与共通过有效抑制 NF- κ B 的表达, TGF- β 信号通路^[9]抑制肺纤维化有关。检测发现,小鼠肺组织与血清中 MDA 的含量、血清羟自由基浓度以及血清 TGF- β 、IL1- β 和 NF- κ B 表达水平均显著降低。并有研究发现白藜芦醇对正常肺细胞具有保护作用,对肺肿瘤细胞具有辐射增敏作用,这可能与激活 caspase-9 与 caspase-3 诱导的肿瘤细胞凋亡有关^[10]。

1.2 儿茶素

儿茶素又称茶单宁,是茶叶中黄烷醇类物质的总称,在植物中广泛分布,特别是作为绿茶中茶多酚的主要成分,约占茶多酚含量的 75%~80%。儿茶素具有较为广泛的生理药理学作用,具有清除自由基、抗氧化、抗癌、抗菌、抗病毒、防治心血管疾病等作用^[11]。

儿茶素可通过抑制由辐射诱导的 TGF- β 、TGF- α 、TNF- α 蛋白表达,减轻放疗后早期的放射性肺炎及后期的放射性肺纤维化,减轻氧化损伤。郭立兵等^[12]在成年雌性 Wistar 大鼠腹腔注射儿茶素注射液 100 mg/(kg·d),全肺单次照射 15 Gy 的实验中,照射+儿茶素组的早期 RILI 炎症反应显著低于单纯照射组。孙万良等^[13]研究表没食子儿茶素-3-没食子酸酯 (epigallocatechin gallate, EGCG) 对大鼠 RILI 的防治作用中发现,EGCG 可明显改善肺水肿状况,降低肺系数、肺羟脯氨酸 (hydroxyproline, Hyp) 含量及肺泡炎程度,降低了肺纤维化评分。EGCG 可明显上调抗氧化指标总超氧化物歧化酶的含量,降低氧化损伤 MDA 水平。EGCG 能明显改善 RILI 及纤维化病变,这可能是通过抗氧化反应元件-核因子 NF-E2 相关因子信号途径增加抗氧化酶表达,提高了机体的抗氧化能力。

在体外实验中发现,EGCG 可抑制上皮间质转化进程,Liu 等^[14]在非小细胞癌细胞中发现,EGCG 可通过下调 Smad2 (信号转导蛋白) 与 Erk1/2 (细胞外调节蛋白激酶) 通路磷酸化来抑制 TGF- β 表达从而下调上皮间质转化进程。

1.3 槲皮素

槲皮素化学名为 3,3',4',5,7-五羟基黄酮,是

植物界分布最广泛的黄酮类化合物, 大约 68% 的植物中都含有槲皮素, 其具有广泛的生物学活性, 主要有抗肿瘤、抗氧化、抗感染、抗炎、保护心血管和调节血糖等多种药理作用^[15-16]。

早期研究发现, 槲皮素具有一定的辐射防护作用, 可提高人外周血淋巴细胞的辐射抗性, 增加照射小鼠骨髓 DNA 含量, 并且降低脾过氧化脂量^[17]。后来研究发现, 槲皮素在 RILI 中也发挥作用, 因其具有较强的抗氧化能力, 可有效抑制炎症因子产生, 研究认为可能与槲皮素通过抑制 NF- κ B 蛋白的基因转录而下调 NF- κ B 与人核因子 κ B 抑制蛋白 α 蛋白表达有关^[18]。

此外, 槲皮素还具有抗纤维化的作用, 抗纤维化机制可能与抑制成纤维细胞增殖、抑制胶原合成、阻止氧化损伤、抑制血管生成以及促进细胞凋亡等有关, 槲皮素通过减少氧化损伤, 下调 NF- κ B 蛋白。Long 等^[19]研究发现, 槲皮素能够抑制纤维细胞中的胶原合成并呈剂量依赖性, 免疫组化结果显示 I 型、II 型胶原均下调, 可能通过下调 β 型转化生长因子信使 RNA 水平而下调 TGF- β 表达, 从而减少胶原纤维的形成。因此, 槲皮素可降低照射治疗的剂量, 能有效减少辐射损伤。还有一种可能是槲皮素通过诱导含铁血红素氧合酶 1 而抑制 TGF- β 产生, 从而减少胶原蛋白的形成^[20]。Liu 等^[21]在 C57BL/6 小鼠肺损伤模型中证实, 槲皮素能够防治由电离辐射诱导的急性放射性肺炎与晚期的放射性肺纤维化, 检测槲皮素联合照射组肺组织的 MDA、TNF- α 及 TGF- β 1 含量, 结果均明显低于单纯照射组, 而 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶活性要显著高于单纯照射组。此外, 观察支气管肺泡灌洗液炎性细胞比例也低于单纯照射组。这些可能与槲皮素能够减少炎症因子分泌, 减少氧化损伤有关。

1.4 染料木黄酮

染料木黄酮 (genistein, GEN) 是多酚类化合物中的一种特殊类型, 是大豆异黄酮的主要成分, 常见于豆科植物中。GEN 在动物细胞中具有广泛的药理学作用, 其多种生物活性已有大量文献报道, 多集中在其作为一种酪氨酸蛋白激酶抑制剂的药理学活性研究中, 包括抗癌、预防心血管疾病, 以及植物雌激素应用方面的研究^[22]。

GEN 对小鼠放射性肺纤维化具有保护作用^[23], 能够减轻由辐射诱导的肺损伤, 包括放射性肺炎与

后期的放射性肺纤维化。夏蕾等^[24]研究了 GEN 对小鼠放射性肺纤维化的保护作用, GEN 联合照射组在照射开始前 8、16、24 h 皮下注射 GEN 200 mg/kg, 接受 8 MV X 线全胸照射 (12.0 \pm 0.2) Gy, 照射后每天给药 1 次, 连续给药 4 周, 照射后进行 HE 染色观察肺组织病理改变, 测定血清 TGF- β 1 的含量及检测肺组织 Hyp 的含量, 结果显示 GEN 能减轻辐射诱导的肺组织炎症及纤维化, 单纯照射后小鼠血清 TGF- β 1 和肺 Hyp 的含量呈递增趋势, 而 GEN 联合照射组能降低 TGF- β 1 和 Hyp 的含量, 尤其是照射前 24 h 给予 GEN 可达到与阳性对照药氨磷汀类似的疗效。该研究证明 GEN 可减轻肺组织的纤维化, 对 RILI 具有明显的辐射防护作用。

Mahmood 等^[25]研究大鼠经局部 18 Gy 全肺照射后, 使用 GEN 灌胃处理发现, 一系列炎症因子 (TNF- α 、IL-1 β 、TGF- β) 水平与羟脱氧鸟苷、活性氧水平均低于单纯照射组, 放射性肺炎严重程度大为减轻; 照射 28 周后, 微核实验发现, DNA 损伤程度相比单纯照射组差异有统计学意义, 证明 GEN 对 RILI 具有较好的治疗作用, 可有效缓解由于电离辐射导致的放射性肺炎与后期的放射性肺纤维化。

1.5 原花青素

原花青素是提取自蓝莓、葡萄籽等天然植物中的一类黄烷醇单体及其聚合体的多酚化合物。它不仅具有强抗氧化性, 还具有抗炎、保护血管、免疫调节和抗肿瘤的作用^[26]。

原花青素可以通过调控细胞因子 IL-13 等减轻 RILI, Huang 等^[27]使用 C57BL/6 小鼠作为 RILI 模型动物, 原花青素联合照射组小鼠每天给予原花青素剂量为 8 mg/d, 照前 1 h 开始给药, 并持续到照射后 4 周, 结果发现单纯照射组钙黏附蛋白 E 下调, 间质标志物波形蛋白与 α 平滑肌肌动蛋白上调, 而原花青素联合照射组的肺组织间质标志物波形蛋白与 α 平滑肌肌动蛋白表达明显减少, 有效抑制上皮标志物钙黏附蛋白 E 的下调, 上皮间质转化程度明显减轻。单纯照射组 MDA 含量增加, 而原花青素组 MDA 含量明显下降。通过电子自旋共振技术检测发现, 原花青素具有较强的清除羟自由基 (\cdot OH) 的能力。Huang 等^[27]与 Singh 等^[28]分别在研究中发现, 在电离辐射下原花青素对人非小细胞肺癌细胞 A549 细胞具有辐射

增敏作用, Huang 等^[27]使用原花青素作用于大鼠肺泡 II 型上皮细胞 (RLE-6TN), 结果显示其无明显的毒性, 并发现大鼠肺泡 II 型上皮细胞对辐射的敏感性具有减弱的趋势。

1.6 姜黄素

姜黄素是从姜科、天南星科中的一些植物的根茎中提取的一种具有二酮结构的酚类化合物, 具有抗氧化、抗炎、抗纤维化、抗癌、抑菌、抗病毒、预防心脑血管疾病等广泛的药理作用^[29-30]。

姜黄素对 RILI 具有防护作用, 能够减轻 mRNA 损伤, 减轻肺部炎症及胶原纤维的形成, 从而对 RILI 具有防护作用。Aravindan 等^[31]通过动物实验发现, 姜黄素具有强大的清除自由基的能力, 通过调控 NF- κ B 达到辐射防护效果。Lee 等^[32]通过研究放射性肺纤维化小鼠模型, 免疫组织化学染色显示, 姜黄素可显著抑制由辐射诱导的 TNF- α 与 IL-6 表达和促凋亡蛋白 caspase-3 的活性, 从而减轻电离辐射诱导的肺损伤。Cho 等^[33]在单次照射大鼠造模后, 每天给药 200 mg/kg, 连续 8 周灌胃, 发现姜黄素可抑制 TGF- β 与结缔组织生长因子表达, 下调 TNF- α 、TNF- α 1 受体及环氧化酶 2 的量 (NF- κ B) p65 也受到抑制, 同样证实了姜黄素可减轻肺部炎症反应及肺纤维化病变。有体外研究显示, 姜黄素也具有增强辐射敏感性的作用, 可能与姜黄素调控 NF- κ B 蛋白表达及其相关基因表达有关^[34]。

2 生物碱

生物碱是一类含氮的具有生物活性的天然有机化合物, 存在于自然界, 大多具有较复杂的氮杂环结构, 少数为非氮杂环的有机胺类, 在双子叶植物中发现最多。目前, 对 RILI 有防治作用的生物碱主要包括白毛藤、板蓝根总生物碱、川芎嗪、苦参总碱、白屈菜碱等, 它们对 TNF- α 、TGF- β 等细胞因子有较强的调控作用。

2.1 白毛藤

白毛藤又名白英, 系茄科植物, 在白毛藤的众多化学成分中, 具有明显生物活性和生理功能的是 β 羟基甾体生物碱^[35], 能够明显下调 RILI 的肺组织中 TGF- β 1 的表达, 并可通过激活跨膜蛋白通路来促进 A549 肺癌细胞凋亡^[36]。尹礼烘等^[37]在观察白英汤防治 RILI 及对 TGF- β 1 表达的影响过程中发现, 在放疗后 3 个月, 治疗组 3~4 级急性

RILI、晚期 RILI 的发生率和血浆 TGF- β 1 水平均低于对照组, 且生活质量优于对照组。证明白英能降低胸部恶性肿瘤放疗患者血浆 TGF- β 1 的过度表达, 减少急性 RILI 和晚期 RILI 发生, 具有改善患者生活质量的作用。

2.2 板蓝根总生物碱

板蓝根提取物从十字花科菘蓝属植物板蓝根中提取, 成分较复杂, 主要为板蓝根总氨基酸、总生物碱类物质, 大量的临床经验证明板蓝根具有多种药理作用, 其抗炎、抗病毒、抗肿瘤及提高免疫力作用较为突出^[38-40]。

板蓝根提取物发挥抗炎功效的主要作用部位是肺, 其能够调控 RILI 大鼠肺组织中的 TGF- β 表达水平, 抑制肺泡通透性, 能够有效预防肺水肿的发生。杨博仁等^[41]在肺部急性炎症及慢性纤维化动物模型中发现, 板蓝根提取物对肺的谷胱甘肽还原酶和 SOD 的活性具有提升的作用, 并可降低肺组织中 TNF- α 及 IL-1 β 的表达, 持续的板蓝根提取物灌胃具有显著的效果, 可明显减轻肺脏的炎症程度。持续 7 周给予板蓝根提取物, 检测肺脏组织 Hyp、胶原蛋白及 TGF- β 的含量, 通过纤维化组织特殊染色观察板蓝根对于纤维化防治的效果, 结果显示, 高剂量 (1.0 g/kg) 的板蓝根提取物可有效降低肺脏组织水解 Hyp 及 TGF- β 的浓度, 表明板蓝根对肺损伤具有防治作用, 可抑制肺纤维的形成。郑波等^[42]在研究板蓝根提取物对 RILI 的影响中发现, 大鼠肺组织中 TGF- β 表达下调; 在进行形态学研究发现, 从单纯照射组大鼠肺间质肺泡腔内观察到炎性细胞, 肺泡腔结构破坏、肺间质水肿, 炎性出血等症状, 给药组大鼠肺间质炎性细胞浸润较少, 肺泡腔破坏轻微, 无肺间质水肿, 也无炎性出血症状发生, 证明板蓝根提取物可降低放射性损伤大鼠肺成纤维细胞中 TGF- β 的表达, 抑制肺泡通透性, 预防肺水肿的发生, 从而达到减轻 RILI 的效果。

2.3 川芎嗪

川芎嗪是川芎的主要有效成分, 属酰胺类生物碱, 化学结构为四甲基吡嗪, 具有显著抑制自由基产生、提高内源性 SOD 活性、抑制炎症反应、抗组织纤维化以及减轻缺血再灌注等多种生物学活性^[43-44]。川芎嗪可通过抑制 TGF- β 1 的表达, 减小 DNA 损伤, 通过激活 Ak(蛋白激酶 B) 通路来

抑制细胞凋亡,发挥抗纤维化作用^[45]。

朱砚萍等^[46]临床研究证明,川芎嗪对胸部肿瘤放疗患者的肺功能具有保护作用,并且能抑制放疗后 TGF- β 1 的过度表达,从而减轻放疗后肺弥散功能的恶化程度。盐酸川芎嗪也显示对 RILI 具有较好的治疗作用,李金伟等^[47]研究发现,在放疗中同时应用盐酸川芎嗪能减少 RILI 的发生。王素玲等^[48]研究发现,应用川芎嗪注射液可有效预防放射性肺炎的发生,且观察到其具有放疗增敏作用,能较好地改善患者的生活质量。曾洁等^[49]使用丹参川芎嗪注射液于胸部放疗后患者中也得到相似的结论。赵磊等^[50]使用川芎嗪 (30 μ g/ml、10 μ g/ml) 加入培养基中培养人胚肺成纤维细胞可抑制 I 型前胶原基因表达,从而影响肺血管构形重组和损伤组织的修复,其原因可能与川芎嗪能够抑制胶原基因表达有关。吕晶晶等^[51]对胸部恶性肿瘤患者放疗后使用川芎嗪进行治疗,发现治疗组的放射性肺炎和放射性肺纤维化的发生率均低于对照组,表明川芎嗪可以降低放疗后放射性肺炎及放射性肺纤维化的发生率,对 RILI 具有一定的防治作用。

2.4 苦参总碱

苦参总碱是由豆科植物苦参的干燥根、植株、果实经乙醇等有机溶剂提取制成,其主要有效成分为苦参碱和氧化苦参碱^[52],具有抗肺纤维化作用,可通过抑制肺成纤维细胞增殖及纤维连接蛋白的表达,下调炎症因子如 TNF- α 等的释放而发挥作用。孟玲玲等^[53]研究表明,苦参碱能有效减轻小鼠的急性 RILI,明显减轻肺部炎症反应,具有较强的抗炎效应。Chen 等^[54]发现氧化苦参碱也能减轻肺损伤模型的小鼠肺组织中的脂质过氧化及炎症反应,具有减轻小鼠肺纤维化的作用。

苦参碱注射液已在临床使用上取得了较为良好的效果,肺损伤发生率明显下降。何志坚等^[55]将苦参碱注射液用于放疗后的患者,通过比较血清 TNF- α 水平、卡氏评分以及随访放疗后 6 个月期间 RILI 的发生率,发现治疗组早期及晚期 RILI 的发生率均显著低于对照组,证明其具有减少炎症因子释放的作用,能有效预防 RILI,提高患者生活质量。

3 萜类

萜类是一系列萜类化合物的总称,是分子式为异戊二烯整数倍的烯烃类化合物,也是广泛存在于

植物体内的天然来源碳氢化合物。

3.1 穿心莲内酯

穿心莲内酯是从爵床科植物穿心莲中提取出来的二萜内酯类化合物,为穿心莲的主要有效成分之一。许多研究表明,穿心莲内酯具有抗炎、抗肿瘤、抗病毒、抗氧化、免疫调节等多种药理作用^[56-58]。

穿心莲内酯能够防治 RILI,同样在病理学、相关细胞因子水平及氧化损伤指标中显示穿心莲内酯能够有效减轻 RILI,并未见明显毒性。康亚辉等^[59]观察穿心莲内酯对 C57BL/6 小鼠 RILI 的保护效应,连续灌胃 30 d,使用 6 MV 高能 X 射线直线加速器单次 15 Gy 照射,建立小鼠全肺 RILI 模型,通过比较组织病理学差别,检测细胞因子(TGF- β 1, TNF- α)、肺组织 MDA、SOD 和 Hyp 含量,结果发现,联合照射组小鼠肺组织损伤程度较单纯照射组明显减轻,联合照射组小鼠的血清 SOD 活力明显高于单纯照射组,表明穿心莲内酯可有效减轻小鼠的 RILI,且对小鼠肺组织无明显毒性。管弦等^[60]研究发现,穿心莲内酯可通过抑制磷酸化的 NF- κ B 的抑制蛋白 α (I κ B α) 的降解及 NF- κ B 亚基 p65 单体的磷酸化来调节 NF- κ B 通路,从而减轻小鼠肺损伤的炎症变化。李静^[61]研究发现,穿心莲内酯可以减少变应原诱导的气道高反应,可部分抑制变应原诱导的气道炎症,由此推断穿心莲内酯可抑制上皮细胞中 NF- κ B 的活性。黄成亮等^[62]观察大鼠肺纤维化模型发现,使用穿心莲内酯灌胃可减轻肺泡炎,并且降低肺组织 Hyp 含量和减少肺组织中血小板衍生因子的表达,从而减轻肺纤维化程度,未观察到肝肾明显不良反应。

3.2 青蒿素

青蒿素是中药青蒿的有效成分,为具有过氧基团的新型倍半萜内酯,青蒿素及其衍生物有抗疟疾、抗肿瘤、抗寄生虫、抗纤维化、抗心律失常、免疫调节等多方面的药理作用^[63]。青蒿素具有较为明显的抗纤维化功能,有文献报道临床应用青蒿素治疗硅肺疗效可靠、安全;职业病相关研究表明,青蒿素对实验性硅肺有明显的预防和治疗作用,可抑制肺胶原增生,降低全肺胶原蛋白含量。发现青蒿素能抑制体外成纤维细胞增殖和胶原合成,对瘢痕组织形成具有抑制作用^[64]。双氢青蒿素为青蒿素的衍生物,是青蒿素类药物的体内代谢物,对 RILI 也具有防治作用,能够减轻辐射诱导的炎性

渗出。杜秀平等^[65]通过动物实验发现,照射联合双氢青蒿素组的血清及肺组织的 TNF- α 表达比单纯照射组下降,证明双氢青蒿素能够明显减轻大鼠 RILI 导致的炎症反应。戴夕超等^[66]发现双氢青蒿素能够抑制大鼠肺组织炎症渗出,下调 TNF- α 、NF- κ B,从而减轻 RILI。

4 其他植物提取物

4.1 丹参酮

丹参酮亦称总丹参酮,是从中药丹参中提取的具有抑菌作用的脂溶性菲醌化合物。丹参酮具有天然抗氧化、抗癌、心血管药理作用及抗菌消炎作用^[67],药理作用广泛。丹参酮对 RILI 具有防治作用,其机制可能是通过抑制 TGF- β 1 表达与 NF- κ B 的激活及 I κ B α [核因子 κ B (NF- κ B) 的抑制蛋白 α]磷酸化有关;使炎症及纤维化病变减轻,可能通过减少基质金属蛋白酶的产生与 Bax[上调抑制凋亡(Bcl2-Associated X 的蛋白质)]、Bcl-2[促进凋亡蛋白(B淋巴细胞瘤-2 基因)]比例表达有关。李广虎^[68]通过动物实验发现,丹参酮联合照射组与单纯照射组比较,肺泡炎、纤维化病变程度减轻,肺组织 Hyp 含量、TGF- β 1 表达下降,表明丹参酮 II A 能增加肺组织对放射性损伤的耐受,减轻由电离辐射诱导的炎症及纤维化病变。

临床上也证明了丹参酮具有减轻 RILI 的作用。刘双秀等^[69]临床研究发现,治疗组在对照组的基础上加用静脉滴注丹参酮 80 mg/d, 14 d 后治疗组的有效率优于对照组,证明丹参酮治疗放射性肺炎疗效确切。

4.2 三七总苷

三七总苷是人参属植物三七的主要有效成分,含有多种单体皂苷,具有清除自由基、抗炎、抗氧化、抗肿瘤、降低血脂等广泛的药理作用^[70],临床上主要用于心脑血管疾病的治疗。其在防治 RILI 方面具有抗纤维化功能与调控炎症因子的作用。蔡昆道等^[71]研究表明,三七总苷可明显减轻肺纤维化,降低肺 Hyp 含量,能有效抑制巨噬细胞炎症蛋白和单核细胞趋蛋白,减轻肺纤维化时的炎症浸润,可调控细胞因子(IL-1 β 、IL-6、TNF- α)及抑制 TGF- β 的产生,从而抑制小鼠肺纤维化的发展。三七总皂苷可能通过抑制肺组织中 NF- κ B 的激活而减轻肺的病理损伤。

此外,还有研究表明白屈菜碱、生脉注射液、参芪补肺汤、银翘温胆汤等^[72-73]也具有防治 RILI 的作用,未来将会发现更多的防治 RILI 的植物提取物并应用于临床。

5 问题与展望

近年来,植物提取物作为天然药物在防治 RILI 领域的研究越来越受到重视,其中一些植物提取物已经在临床中开展了初步的应用,这些植物提取物能够有效地防治 RILI,且不良反应小,预示着植物提取物在防治 RILI 方面具有独特的作用,具有巨大的开发价值。

近年来,虽然对某些植物提取物的药理、药效和活性成分有一些探索并取得相当进展,但是植物提取物开发仍然存在一些问题,例如:提取物成分标准化提取,植物提取物长期摄入的安全性,最佳给药时间、剂量和途径等,这些均需进行深入地探索。此外,植物提取物间的相互作用等相关的毒理学、药理学、药效学等方面的研究资料较为缺乏。目前,临床研究中缺乏公认的对照药物,至今尚无较为完善的植物药效评价标准,建立有效的植物提取物的药效评价体系显得尤为重要。

此外,由于植物提取物的种类繁多、成分较为复杂,很难从细胞分子水平上探讨其防治机制,这在很大程度上限制了其广泛应用。有些植物提取物已进入临床随机对照试验的阶段,并取得了一定的效果,但是缺乏严格的临床随机对照试验方法,使其与体内外动物疾病模型的差异而导致实验结果的偏倚。因此,植物提取物防治研究对试验方法与模型的探索也显得非常必要与迫切。

虽然随着现代放疗技术的不断改进,电离辐射导致的并发症的发生率相应降低,但 RILI 仍是目前胸部肿瘤治疗的主要限制因素。开发有效且低毒的防治药物是中外放射医学的研究重点,以植物提取物为代表的天然药物结构多样,一些药物防护效果显著,甚至优于现有临床药物。植物提取物的天然成分大多无毒或低毒,且我国传统中医有着丰富的植物药用药经验,很多植物提取物的药理学价值已被证实,可是目前只有少部分被开发利用,未来需加快植物提取物进入临床试验,实现成果转化。

作为植物资源大国,植物提取物作为防治

RILI 药物的研究开发将具有广阔前景。未来研究将更加重视评估植物提取物的药效及安全性, 实现成果转化, 对植物提取物的标准化提取与鉴定规程显得尤为重要。在促进有效治疗 RILI 的同时, 也将促进我国植物资源的开发和利用。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展, 不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 赵德云负责研究命题的提出、资料检索、数据获取与分析、论文起草、修订及投稿工作; 李百龙负责论文主题设计、相关观点提出、论文审阅、修订工作。

参 考 文 献

- [1] 蒋健. 2009 年中草药、植物提取物提取现状[J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2009, 11(5): 659.
Jiang J. Extraction of Chinese herbal medicine and plant extracts in 2009 [J]. World Sci Technol-Mod Tradit Chin Med, 2009, 11(5): 659.
- [2] Singh A, Holvoet S, Mercenier A. Dietary polyphenols in the prevention and treatment of allergic diseases[J]. Clin Exp Allergy, 2011, 41(10): 1346-1359. DOI: 10. 1111/j. 1365-2222. 2011. 03773. x.
- [3] Ferrazzano GF, Amato I, Ingenito A, et al. Plant polyphenols and their anti-cariogenic properties: a review[J]. Molecules, 2011, 16(2): 1486-1507. DOI: 10. 3390/molecules16021486.
- [4] Smullen J, Koutsou GA, Foster HA, et al. The antibacterial activity of plant extracts containing polyphenols against Streptococcus mutans[J]. Caries Res, 2007, 41(5): 342-349. DOI: 10. 1159/000104791.
- [5] Fremont L. Biological effects of resveratrol[J]. Life Sci, 2000, 66(8): 663-673. DOI: 10. 1016/S0024-3205(99)00410-5.
- [6] De La Lastra CA, Villegas I. Resveratrol as an anti-inflammatory and anti-aging agent: mechanisms and clinical implications [J]. Mol Nutr Food Res, 2005, 49(5): 405-430. DOI: 10.1002/mnfr. 200500022.
- [7] Li X, Xue J, Lu Y. Resveratrol protects against acute radiation-induced lung injury in C57BL mice[J]. Tumor, 2011, 31(5): 395-399. DOI: 10. 3781/j. issn. 1000-7431. 2011. 05. 003.
- [8] 伏晓月, 薛建新, 周麟, 等. 白藜芦醇对人肺细胞株放射损伤的保护作用及其机制研究[J]. 四川大学学报: 医学版, 2012, 43(3): 319-324.
Fu XY, Xue JX, Zhou L, et al. The protection effects of resveratrol on irradiated human pneumonic cell lines and its mechanism[J]. J Sichuan Univ Med Sci, 2012, 43(3): 319-324.
- [9] 邢晓萌, 王彦, 杜利清, 等. 白藜芦醇对肺癌 A549 细胞的放射增敏作用及其机制研究[J]. 辐射研究与辐射工艺学报, 2014, 32(6): 24-28. DOI: 10.11889/j.1000.3436.rj.2014.060203.
Xing XM, Wang Y, Du LQ, et al. Study on radiosensitization effect and mechanism of resveratrol on lung A549 cells [J]. J Radiat Res Radiat Process, 2014, 32(6): 24-28.
- [10] Liao HF, Kuo CD, Yang YC, et al. Resveratrol enhances radiosensitivity of human non-small cell lung cancer NCI-H838 cells accompanied by inhibition of nuclear factor-kappa B activation[J]. J Radiat Res, 2005, 46(4): 387-393. DOI: 10. 1269/jrr. 46. 387.
- [11] Suganuma M, Saha A, Fujiki H. New cancer treatment strategy using combination of green tea catechins and anticancer drugs [J]. Cancer Sci, 2011, 102(2): 317-323. DOI: 10. 1111/j. 1349-7006. 2010. 01805. x.
- [12] 郭立兵, 石卫民, 宋维舒, 等. 茶儿茶素防治放射性肺损伤的实验研究[J]. 现代医院, 2013, 13(6): 12-14. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-332X. 2013. 06. 005.
Guo LB, Shi WM, Song WS, et al. Experimental study on the prevention and treatment of radiation lung injury by catechins[J]. Mod Hosp, 2013, 13(6): 12-14.
- [13] 孙万良, 魏丽, 张晶, 等. EGCG 对大鼠放射性肺损伤的防治作用及机制探索[J]. 生物技术通讯, 2013, 24(4): 504-509. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-0002. 2013. 04. 014.
Sun WL, Wei L, Zhang J, et al. Therapeutic effect of epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) on Radiation-Induced lung injury in rats and related mechanisms research[J]. Lett in Biotechnol, 2013, 24(4): 504-509.
- [14] Liu LC, Tsao TC, Hsu SR, et al. EGCG inhibits transforming growth factor-beta-mediated epithelial-to-mesenchymal transition via the inhibition of Smad2 and Erk1/2 signaling pathways in nonsmall cell lung cancer cells[J]. J Agric Food Chem, 2012, 60(39): 9863-9873. DOI: 10. 1021/jf303690x.
- [15] Staedler D, Idrizi E, Kenzaoui BH. Drug combinations with quercetin: doxorubicin plus quercetin in human breast cancer cells[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2011, 68(5): 1161-1172. DOI: 10. 1007/s00280-011-1596-x.
- [16] Boots AW, Wilms LC, Swennen EL, et al. In vitro and ex vivo anti-inflammatory activity of quercetin in healthy volunteers[J]. Nutrition, 2008, 24(7/8): 703-710. DOI: 10. 1016/j. nut. 2008. 03. 023.
- [17] 赵雪英, 苏燎原. 槲皮素抗辐射损伤作用的初步研究[J]. 苏州医学院学报, 1998, 18(12): 1233-1234.
Zhao XY, Gu ZG, Su LY. Preliminary study on effect of quercetin against radiation damage[J]. Acta Acad Med Suzhou, 1998, 18(12): 1233-1234.
- [18] Hayashi Y, Matsushima M, Nakamura TA, et al. Quercetin protects against pulmonary oxidant stress via heme oxygenase-1 induction in lung epithelial cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 417(1): 169-174. DOI: 10. 1016/j. bbr. 2011. 11. 078.
- [19] Long X, Zeng X, Zhang FQ, et al. Influence of quercetin and X-ray on collagen synthesis of cultured human keloid-derived fibroblasts [J]. Chin Med Sci J, 2006, 21(3): 179-183.
- [20] Nakamura T, Matsushima M, Hayashi YA, et al. Attenuation of transforming growth factor-beta-stimulated collagen production in

- fibroblasts by Quercetin-Induced Heme oxygenase-1[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011, 44(5): 614-620. DOI: 10.1165/rcmb.2010-0338OC.
- [21] 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.
- [22] Crisafulli A, Altavilla D, Marini H, et al. Effects of the phytoestrogen genistein on cardiovascular risk factors in postmenopausal women[J]. *Menopause*, 2005, 12(2): 186-192. DOI: 10.1097/01.GME.0000133179.59817.02.
- [23] Calveley VL, Jelveh S, Langan A, et al. Genistein can mitigate the effect of radiation on rat lung tissue[J]. *Radiat Res*, 2010, 173(5): 602-611. DOI: 10.1667/RR1896.1.
- [24] 夏蕾,熊艳丽,罗维,等.染料木黄酮对辐射损伤小鼠肺纤维化的防护作用[J].第三军医大学学报,2012,34(21):2149-2153. Xia L, Xiong YL, Luo W, et al. Genistein protects mice against radiation-induced pulmonary fibrosis[J]. *J Third Mil Med Univ*, 2012, 34(21): 2149-2153.
- [25] Mahmood J, Jelveh S, Calveley V, et al. Mitigation of radiation-induced lung injury by genistein and EUK-207[J]. *Int J Radiat Biol*, 2011, 87(8): 889-901. DOI: 10.3109/09553002.2011.583315.
- [26] Bagchi D, Bagchi M, Stohs S J, et al. Free radicals and grape seed proanthocyanidin extract: importance in human health and disease prevention[J]. *Toxicology*, 2000, 148(2): 187-197. DOI: 10.1016/S0300-483X(00)00210-9.
- [27] Huang Y, Liu W, Liu H, et al. Grape seed pro-anthocyanidins ameliorates radiation-induced lung injury[J]. *J Cell Mol Med*, 2014, 18(7): 1267-1277. DOI: 10.1111/jcmm.12276.
- [28] Singh T, Sharma SD, Katiyar SK. Grape proanthocyanidins induce apoptosis by loss of mitochondrial membrane potential of human Non-Small cell lung cancer cells in vitro and in vivo[J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e27444.[2015-08-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3210794/pdf/pone.0027444.pdf>. DOI: 10.1371/journal.pone.0027444.
- [29] Maheshwari RK, Singh AK, Gaddipati J, et al. Multiple biological activities of curcumin: A short review[J]. *Life Sci*, 2006, 78(18): 2081-2087. DOI: 10.1016/j.lfs.2005.12.007.
- [30] Rechtman MM, Bar-Yishay I, Fishman SA, et al. Curcumin inhibits hepatitis B virus via down-regulation of the metabolic coactivator PGC-1 alpha[J]. *FEBS Lett*, 2010, 584(11): 2485-2490. DOI: 10.1016/j.febslet.2010.04.067.
- [31] Aravindan N, Madhusoodhanan R, Ahmad S, et al. Curcumin inhibits NF kappaB mediated radioprotection and modulate apoptosis related genes in human neuroblastoma cells[J]. *Cancer Biol Ther*, 2008, 7(4): 569-576.
- [32] Lee JC, Kinniry PA, Arguiri E, et al. Dietary curcumin increases antioxidant defenses in lung, ameliorates Radiation-Induced pulmonary fibrosis, and improves survival in mice[J]. *Radiat Res*, 2010, 173(5): 590-601. DOI: 10.1667/RR1522.1.
- [33] Cho YJ, Yi CO, Jeon BT, 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.
- [34] 李卫红,王浩,周晓靓,等.肿瘤放射治疗增敏剂研究新进展[J].国际放射医学核医学杂志,2013,37(4):233-238. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2013.04.011. Li WH, Wang H, Zhou XL, et al. Radiosensitizers development and the path ways[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2013, 37(4): 233-238.
- [35] 崔建国,陈小军,孙志良,等.白毛藤生物碱的提取及体外抗菌活性研究[J].中兽医医药杂志,2004,23(5):41-42. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6354.2004.05.022. Cui JG, Chen XJ, Sun ZL, et al. Extraction of alkaloids from *Solanum lyratum* Thunb and its antibacterial effect in vitro[J]. *J Tradit Chin Vet Med*, 2004, 23(5): 41-42.
- [36] 涂硕,万福生,韦星,等.白英生物碱通过激活 FAS 途径诱导人肺癌 A549 细胞凋亡的研究[J].时珍国医国药,2013,24(1):66-68. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2013.01.028. Tu S, Wan FS, Wei X, et al. *Solanum lyratum* Thunberg Alkaloid Induces Human Lung Adenocarcinoma A549 Cells Apoptosis by Activating FAS-pathway[J]. *Lishizhen Med Materia Medica Res*, 2013, 24(1): 66-68.
- [37] 尹礼烘,张晓平,赵凤达.白英汤防治放射性肺损伤及对 TGF-β1 表达的影响研究[J].江西医药,2014,49(11):1153-1155. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2238.2014.11.010. Yin LH, Zhang XP, Zhao FD. Investigation of baiyingtang on prevention radiation-induced lung injury and expression of TGF-β1[J]. *Jiangxi Med J*, 2014, 49(11): 1153-1155.
- [38] 文飞翔.板蓝根抗炎活性部位抗炎作用的药理机制研究[J].中国医药指南,2013,11(30):41-42. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8194.2013.30.025. Wen FX. The pharmacological mechanisms of radix isatidis anti-inflammatory activity[J]. *Guide China Med*, 2013, (30): 41-42.
- [39] Du ZJ, Liu H, Zhang ZL, et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities of Radix Isatidis polysaccharide in murine alveolar macrophages[J]. *Int J Biol Macromol*, 2013, 58: 329-335. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2013.04.037.
- [40] 何立巍,吴晓培,杨婧妍,等.板蓝根总生物碱的提取纯化工艺及其抗病毒药理作用研究[J].中成药,2014,36(12):2611-2614. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2014.12.039. He LW, WuXP, Yang JY, et al. The extraction and purification of Total alkaloids from radix isatidis and their pharmacological role of antiviral research[J]. *Chin Tradit Patent Med*, 2014, 36(12): 2611-2614.
- [41] 杨博仁,张永勋.以动物模式评估板蓝根对肺纤维化防治的影响[D].台中:中国医药大学,2007. Yang BR, Zhang YX. Animals models to assess effects of radix isatidis on prevention and treatment of pulmonary fobrosis[D]. Taizhong: China Medical University, 2007.
- [42] 郑波,菅向东.板蓝根提取物对放射性肺损伤大鼠肺组织 TGF-

- β 表达水平的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(7): 37-39.
- Zheng B, Jian XD. Effect of extraction of radix isatidis on the expression levels of TGF- β in lung tissues of rats with radioactive lung injury[J]. Chin J Biochem Pharms, 2014, 34(7): 37-39.
- [43] Jiang F, Qian J, Chen S, et al. Ligustrazine improves atherosclerosis in rat via attenuation of oxidative stress[J]. Pharm Biol, 2011, 49(8): 856-863.
- [44] Feng L, Ke NW, Cheng F, et al. The protective mechanism of ligustrazine against renal ischemia/reperfusion injury[J]. J Surg Res, 2011, 166(2): 298-305. DOI: 10.1016/j.jss.2009.04.005.
- [45] Zheng H, Wang S, Zhou P, et al. Effects of ligustrazine on DNA damage and apoptosis induced by irradiation[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2013, 36(3): 1197-1206. DOI: 10.1016/j.etap.2013.09.023.
- [46] 朱砚萍, 王国民, 傅美娜, 等. 川芎嗪对胸部肿瘤放射治疗后肺损伤的干预作用[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2004, 13(4): 309-312. DOI: 10.3760/j.issn:1004-4221.2004.04.017.
- Zhu YP, Wang GM, Fu MN, et al. Effect of ligustrazine on radio-protection of lung and expression of plasma transforming growth factor beta-1 in patients with lung radiotherapy[J]. Chin J Radiat Oncol, 2004, 13(4): 309-312.
- [47] 李金伟, 王蓉, 肖海, 等. 盐酸川芎嗪预防放射性肺损伤的临床研究[J]. 现代预防医学, 2014, 41(18): 3439-3442.
- Li JW, Wang R, Xiao H, et al. Clinical research of ligustrazine hydrochloride injection for prevention of radiation-induced lung injury[J]. Modern Prevent Med, 2014, 41(18): 3439-3442.
- [48] 王素玲, 崔克春, 金传峰, 等. 川芎嗪防治Ⅲ期非小细胞肺癌放射性肺损伤的临床研究[J]. 山东中医杂志, 2013, 32(4): 232-233.
- Wang SL, Cui KC, Jin CF, et al. Ligustrazine on stage III non-small cell lung cancer clinical study of radiation-induced lung injury[J]. Shandong J Tradit Chin Med, 2013, 32(4): 232-233.
- [49] 曾洁, 沈伟生, 盛华明, 等. 丹参川芎嗪注射液治疗放射性肺损伤的疗效及其机制研究[J]. 湖北中医药大学学报, 2014, 16(1): 35-37. DOI: 10.3969/j.issn.1008-987x.2014.01.12.
- Zeng J, Shen WS, Sheng HM, et al. Effects of salvia ligustrazine injection on radiation-induced lung injury patients[J]. J Hubei Univ Chin Med, 2014, 16(1): 35-37.
- [50] 赵磊, 杨红, 郭晓明, 等. 低氧对人胚肺成纤维细胞增殖及 I 型前胶原基因表达的影响[J]. 中国医学科学院学报, 1998, 20(2): 109-113.
- Zhao L, Yang H, Guo XM, et al. Effect of hypoxia on proliferation and $\alpha 1(I)$ procollagen gene expression by human fetal lung fibroblasts[J]. Acta Acad Med Sine, 1998, 20(2): 109-113.
- [51] 吕晶晶, 李庆云, 左凤霞. 川芎嗪对放射性肺损伤防治作用的临床观察[J]. 肿瘤基础与临床, 2010, 23(5): 401-402. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5412.2010.05.014.
- Lyu JJ, Li QY, Zuo FX. The clinical research of chuanqiongqin in preventing and treating Radiation-Induced pulmonary injury[J]. J Basic & Clin Oncol, 2010, 23(5): 401-402.
- [52] 郭德祥, 郭亚楠, 李向阳. 苦参碱的提取纯化工艺研究[J]. 河南畜牧兽医: 综合版, 2013, 48(3): 12-14. DOI: 10.3969/j.issn.1004-5090.2013.03.004.
- Guo DX, Guo YN, Li XY. Extraction and purification process of alkaloids from *S. flavescens*[J]. Henan J Anim Husbandry & Vet Med, 2013, 48(3): 12-14.
- [53] 孟玲玲, 冯林春, 石怀银, 等. 苦参碱防治放射性肺损伤的实验观察[J]. 军医进修学院学报, 2008, 29(2): 134-136. DOI: 10.3969/j.issn.1005-1139.2008.02.020.
- Meng LL, Feng LC, Shi HY, et al. Effect of matrine on radiation-induced pneumonitis in mice[J]. Acad J Pla Postgrad Med Sch, 2008, 29(2): 134-136.
- [54] Chen XH, Sun RS, Hu JM, et al. Attenuation of bleomycin-induced lung fibrosis by oxymatrine is associated with regulation of fibroblast proliferation and collagen production in primary culture[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2008, 103(3): 278-286. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2008.00287.x.
- [55] 何志坚, 刘海云, 万爱萍. 苦参碱注射液防治放射性肺损伤的临床研究[J]. 实用癌症杂志, 2014, 29(12): 1702-1704. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2014.12.063.
- He ZJ, Liu HY, Wan AP. Clinical study of matrine injection in the prevention of radiation-induced lung injury[J]. Prac J Cancer, 2014, 29(12): 1702-1704.
- [56] 尹青, 邓明明. 穿心莲内酯抗炎作用机制研究进展[J]. 广东医学, 2014, 35(5): 786-788. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.2014.05.061.
- Yin Q, Deng MM. Research progress on mechanism of anti-inflammatory effects of andrographolide[J]. Guangdong Med J, 2014, 35(5): 786-788.
- [57] Lu CY, Yang YC, Li CC, et al. Andrographolide inhibits TNF α -induced ICAM-1 expression via suppression of NADPH oxidase activation and induction of HO-1 and GCLM expression through the PI3K/Akt/Nrf2 and PI3K/Akt/AP-1 pathways in human endothelial cells[J]. Biochem Pharmacol, 2014, 91(1): 40-50. DOI: 10.1016/j.bcp.2014.06.024.
- [58] 贺欣, 储小飞, 罗丹, 等. 穿心莲药物对辐射损伤效应影响的初步研究[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2015, 39(5): 375-380. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.05.005.
- He X, Chu XF, Luo D, et al. Exploration of andrographolide effects on radiation injury[J]. Int J Radiat Med Nucl Med, 2015, 39(5): 375-380.
- [59] 康亚辉, 王金凤, 张曲, 等. 穿心莲内酯对小鼠放射性肺损伤的防护作用[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2014, 34(7): 507-511. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2014.07.007.
- Kang YH, Wang JF, Zhang Q, et al. Andrographolide protects against radiation-induced lung injury in mice[J]. Chin J Radiol Med Prot, 2014, 34(7): 507-511.
- [60] 管弦, 朱涛, 王导新. 穿心莲内酯对脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤中 NF- κ B 信号通路的影响[J]. 中国生物制品学杂志, 2013, 26(4): 524-527.

- Guan X, Zhu T, Wang DX. Effect of andrographolide on NF- κ B signal pathway in lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice[J]. *Chin J Biol*, 2013, 26(4): 524-527.
- [61] 李静. 穿心莲内酯对变应原诱导的小鼠气道炎症影响及作用机制[D]. 泸州: 泸州医学院, 2010. DOI: 10.7666/d.y1786600.
- Li J. The effects and mechanism of andrographolide on allergen-induced airway inflammation in mice[D]. Luzhou: Luzhou Medical College, 2010.
- [62] 黄成亮, 王文军, 朱惠兰, 等. 穿心莲内酯对博来霉素致肺纤维化大鼠肺组织羟脯氨酸和 PDGF 表达的影响[J]. *时珍国医国药*, 2012, 23(4): 904-907. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2012.04.052.
- Huang CL, Wang WJ, Zhu HL, et al. Effect of andrographolide on expression of hydroxyproline and PDGF in lung tissue of bleomycin-induced rat pulmonary fibrosis[J]. *Lishizhen Med Mate Med Res*, 2012, 23(4): 904-907.
- [63] 杨丹, 都艳玲, 赵楠, 等. 青蒿素及其衍生物的药理作用研究进展[J]. *吉林医药学院学报*, 2014, 35(2): 132-134.
- Yang D, Du YL, Zhao N, et al. Advances in pharmacological effects of artemisinin and its derivatives[J]. *J Jilin Medical Coll*, 2014, 35(2): 132-134.
- [64] 谭涛, 秦宗会, 谭蓉. 青蒿素类药物的药理作用研究进展[J]. *中国药业*, 2009, 18(3): 63-64. DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2009.03.045.
- Tan T, Qin ZH, Tan R. Research progress of pharmacological effects of artemisinin[J]. *China Pharmaceuticals*, 2009, 18(3): 63-64.
- [65] 杜秀平, 韩正祥, 高向阳, 等. 双氢青蒿素防治大鼠放射性肺损伤[J]. *江苏医药*, 2010, 36(5): 554-556.
- Du XP, Hang ZX, Gao XY, et al. Prevention and treatment of radiation pulmonary injury with dihydroartemisinin in rats[J]. *Jiangsu Med J*, 2010, 36(5): 554-556.
- [66] 戴夕超. 双氢青蒿素对大鼠放射性肺损伤的防护作用及对 TNF- α 、NF- κ B 的影响[D]. 徐州: 徐州医学院, 2007.
- Dai XC. The function of dihydroartemisinin in preventing radiation pulmonary injury of rats and its effect on tumor necrosis factor α , nuclear factor κ B[D]. Xuzhou: Xuzhou Medical College, 2007.
- [67] Niu XL, Ichimori K, Yang X, et al. Tanshinone II-A inhibits low density lipoprotein oxidation in vitro[J]. *Free Radic Res*, 2000, 33(3): 305-312. DOI: 10.1080/10715760000301471.
- [68] 李广虎. 丹参酮 II A 对放射性肺纤维化防治作用的实验研究[D]. 成都: 四川大学, 2005. DOI: 10.7666/d.y793263.
- Li GH. Assessment of the modifiable effect of tanshinone II A on radiation pulmonary fibrosis[D]. Chengdu: Sichuan University, 2005.
- [69] 刘双秀, 郭和宗, 冯书凤, 等. 丹参酮治疗放射性肺炎临床观察[J]. *中医学报*, 2014, 29(10): 1411-1412.
- Liu SX, Guo HZ, Feng SF, et al. Clinical observation of tanshinone treatment of radiation pneumonitis[J]. *China J Chin Med*, 2014, 29(10): 1411-1412.
- [70] 彭书玲, 郭兆安. 三七总皂苷的作用机制研究进展[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2008, 15(1): 63-64. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2008.01.025.
- Peng SL, Guo ZA. Research progress on mechanism of total saponins of *Panax notoginseng*[J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2008, 15(1): 63-64.
- [71] 蔡昆道, 陈光伟. 三七治疗小鼠肺纤维化之应用评估[D]. 台中: 中国医药大学, 2005.
- Cai KD, Chen GW. Assessment of *Radix Notoginseng* effects on pulmonary fibrosis in mice[D]. Taichung: China Medical University, 2005.
- [72] Arora R, Gupta D, Chawla R, et al. Radioprotection by plant products: Present status and future prospects[J]. *Phytotherapy Research*, 2005, 19(1): 1-22. DOI: 10.1002/ptr.1605.
- [73] 陈连生, 杨光华, 付尚志, 等. 银翘温胆汤治疗放射性肺病 180 例临床疗效观察[J]. *临床军医杂志*, 2013, 4(10): 1010-1012. DOI: 10.3969/j.issn.1671-3826.2013.10.07.
- Chen LS, Yang GNH, Fu SZ, et al. Clinical curative effect of Yin-qiao-wen-dan decoction on 180 cases of radiation pneumonia[J]. *Clin J Med Off*, 2013, 41(10): 1010-1012.

(收稿日期: 2015-12-11)