

放射性皮肤纤维化的研究进展

Research progress on radiation-induced skin fibrosis

Mo Wei, Cao Jianping, Yu Daojiang, Zhang Shuyu

引用本文:

莫韦, 曹建平, 余道江, 等. 放射性皮肤纤维化的研究进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2022, 46(8): 506–512. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381–202111008–00203

Mo Wei, Cao Jianping, Yu Daojiang, et al. Research progress on radiation-induced skin fibrosis[J]. *International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine*, 2022, 46(8): 506–512. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381–202111008–00203

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381–202111008–00203>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

放射性皮肤损伤的治疗进展

A review of the literature on the treatment of radiation-induced skin injury

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(7): 461–469 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381–202005043–00030>

太阳辐射对皮肤损伤及其损伤机制的研究进展

Research Progress on Mechanism of skin damage and injury induced by solar radiation

国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(6): 561–568 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673–4114.2019.06.011>

TGF- β 3通过抑制上皮间质转化拮抗放射性肺纤维化

TGF-3-ameliorated radiation-induced pulmonary fibrosis by inhibiting epithelial-mesenchymal transition

国际放射医学核医学杂志. 2018, 42(2): 129–134 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673–4114.2018.02.006>

SD大鼠放射性肺纤维化模型的建立及评价

Establishment and evaluation of radioactive pulmonary fibrosis model in SD rats

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(1): 52–58 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673–4114.2020.01.011>

放射性骨损伤的研究进展

Research progress on radiation-induced bone injury

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(9): 591–596 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381–202007046–00093>

肝纤维化分子显像的研究进展

The research progress of molecular imaging of liver fibrosis

国际放射医学核医学杂志. 2017, 41(4): 265–270 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673–4114.2017.04.006>

放射性皮肤纤维化的研究进展

莫韦¹ 曹建平¹ 余道江² 张舒羽³

¹苏州大学放射医学与防护学院, 放射医学与辐射防护国家重点实验室, 苏州 215123; ²成都医学院第二附属医院, 核工业四一六医院整形外科, 成都 610051; ³四川大学华西基础医学与法医学院放射医学研究室, 成都 610041

通信作者: 张舒羽, Email: zhang.shuyu@hotmail.com

【摘要】 放射性皮肤纤维化是电离辐射作用于皮肤组织后的晚期效应, 是放射性核事故和肿瘤放疗等之后常见的晚期并发症, 严重影响患者的生活质量。放射性皮肤纤维化表现为皮肤外观的改变、皮肤弹性消失与挛缩、皮肤坚硬难以捏起折痕, 可伴发毛细血管扩张、疼痛与瘙痒, 部分患者甚至会发生进展性的纤维化, 反复出现皮肤感染。目前关于放射性皮肤纤维化的发生机制尚不完全清楚, 也缺乏针对性的救治手段及有效治疗药物。因此, 深入探索电离辐射所致放射性皮肤纤维化的机制, 寻找更有效的防治手段显得尤为重要。笔者就放射性皮肤纤维化的影响因素、临床表现、发生机制及其治疗方法等进行综述, 并对其发展进行展望, 旨在为放射性皮肤纤维化的研究提供参考。

【关键词】 辐射; 皮肤损伤; 放射性皮肤纤维化

基金项目: 国家自然科学基金(82073477、U1967220、32071238)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202111008-00203](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202111008-00203)

Research progress on radiation-induced skin fibrosis

Mo Wei¹, Cao Jianping¹, Yu Daojiang², Zhang Shuyu³

¹State Key Laboratory of Radiation Medicine and Protection, School of Radiation Medicine and Protection, Soochow University, Suzhou 215123, China; ²Department of Plastic Surgery, Nuclear Industry 416 Hospital, the Second Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610051, China; ³Radiation Medicine Laboratory, West China School of Basic Medical Sciences & Forensic Medicine, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Zhang Shuyu, Email: zhang.shuyu@hotmail.com

【Abstract】 Radiation-induced skin fibrosis is a late effect of radiation-induced skin injury. It is a common complication of tumor radiotherapy and radioactive nuclear accidents, which seriously affects the life quality of patients. Radiation-induced skin fibrosis is characterized by changes in skin appearance, loss of skin elasticity and contracture, hard skin and difficult to pinch creases, which may be accompanied by capillary dilatation, pain and itching. Some patients may even develop progressive fibrosis and recurrent skin infections. However, the mechanism of radiation-induced skin fibrosis is not completely clear at present, and there are no effective drugs and therapies to prevent or mitigate this disease. Therefore, it is particularly important to explore the mechanism of ionizing radiation-induced skin fibrosis and find more effective prevention and treatment methods. This article reviews the influencing factors, clinical manifestations, mechanism and treatment of radiation-induced skin fibrosis, and prospects its development, aiming to provide a reference for the research of radiation-induced skin fibrosis.

【Key words】 Radiation; Skin injury; Radiation-induced skin fibrosis

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (82073477, U1967220, 32071238)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202111008-00203](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202111008-00203)

放射性皮肤纤维化是电离辐射所致皮肤损伤的晚期效应, 常见于放射性核事故和肿瘤放疗等之后。电离辐射引起的皮肤损伤有急性损伤和慢性损伤2种。急性放射性皮肤损伤是功能干细胞减少、皮肤内皮细胞改变、炎症以及皮肤细胞坏死的综合结果。慢性放射性皮肤损伤会持续数年, 久治不愈, 机理不明, 晚期多发展为纤维化。纤维化指正常组织成分破坏, 被基质和杂乱的胶原纤维取代, 其特征通常是细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分的产生和沉积的增加, 并伴有大量肌成纤维细胞的积累。正常伤口修复和疤痕形成过程中要对许多与ECM合成和降解有关的蛋白质进行严格调节, 包括结构蛋白质、分解蛋白质的蛋白酶和蛋白酶抑制剂等。当正常的ECM合成和降解平衡被破坏, 会导致胶原蛋白和其他ECM成分的过度积累, 最终形成纤维化^[1]。纤维化组织重塑通常会导致器官功能衰竭, 且与疾病的高发病率和病死率相关^[2]。

1 放射性皮肤纤维化的影响因素

放射性皮肤纤维化影响因素较多:(1)与治疗方式(放疗)相关的因素, 主要包括患者接受的放疗总剂量、分割放疗的剂量、受照射的组织体积以及放疗的时间等; 研究表明, 放射性皮肤纤维化的程度与放疗剂量的增加和分割次数的减少、照射范围的扩大以及治疗时间的延长直接相关^[3]。(2)与治疗相关的因素, 比如同时使用化学疗法以及在放疗之前或之后联合手术治疗等都会对放射性纤维化的发生产生一定影响^[4]。(3)与患者自身相关的因素, 如患有结缔组织疾病的患者发生放射性皮肤纤维化的可能性增加, 特别是患有全身性硬皮病、系统性红斑狼疮或马凡氏综合症的患者, 其发生放射性皮肤纤维化的可能性及严重程度明显增加^[3]。(4)遗传因素, 如乳腺癌患者接受放疗后放射性皮肤纤维化风险的增加与共济失调毛细血管扩张突变基因的遗传变异有关, 该基因主要负责DNA双链断裂修复。双链断裂等类型的DNA改变是长期的, 即使最初的损伤不再存在, 这种反应仍持续存在, 因此它们可能在放射性纤维化反应的发展中起重要作用^[5]。

2 放射性皮肤纤维化的临床表现

放射性皮肤纤维化是指在放射损伤后, ECM合成与降解失衡导致胶原及其他ECM成分过度沉积的过程。其主要机制为: 接受照射后的皮肤组织中转化生长因子(transforming growth factor, TGF) β 1、基质金属蛋白酶等的表达发生改变, 进而诱导组织中纤维化形成相关蛋白(如胶原蛋白、纤维连接蛋白及其他糖蛋白等)表达的增加, 从而导致ECM合成与降解失衡。放射性皮肤纤维化出现的时间较晚, 是放疗晚期的并发症, 通常在放疗后4~12个月发

生, 可持续数年, 它几乎影响身体所有受到辐射的部位, 临床表现取决于受照射的组织类型, 多表现为疼痛、硬化、脱发和溃疡等^[6]。一般情况下, 皮肤纤维化的主要特征为真皮层增厚、毛囊与汗腺等阻塞和皮肤中I型与III型纤维化胶原蛋白大量积累。电离辐射所致晚期皮肤损伤可表现为干燥病、皮肤鳞状和色素沉着, 且会导致毛囊、指甲及皮脂腺等皮肤附属器的丧失。放射性皮肤纤维化表现为皮肤外观的改变(干燥、鱼鳞状)、皮肤弹性消失与挛缩、皮肤坚硬难以捏起折痕, 可伴发毛细血管扩张、疼痛与瘙痒。部分患者甚至会发生进展性的皮肤纤维化, 反复出现皮肤感染, 严重影响患者的长期生存质量^[7]。

3 放射性皮肤纤维化的产生机制

辐射诱导纤维化是一个复杂的过程, 涉及多个细胞和非细胞因子的共同作用, 这些细胞因子介导辐射损伤的愈合过程。

3.1 分子机制

3.1.1 白细胞介素(interleukin, IL)家族分子

炎症反应被认为是放射性纤维化发生的重要决定因素。放射性炎症持续数月或数年后, 可发展为放射性纤维化^[5]。放疗初期会立即产生炎症反应, 早期放射性炎症反应主要由促炎细胞因子(IL-1、IL-3、IL-5、IL-6)、肿瘤坏死因子 α 、趋化因子、受体酪氨酸激酶和黏附分子(细胞间黏附分子1、E选择素和血管细胞黏附蛋白)等引起。经射线照射后, 受损的皮肤和内皮细胞释放的细胞因子将嗜中性粒细胞募集到辐射位点, 进入辐照部位的嗜中性粒细胞被进一步刺激后释放促炎细胞因子, 这些因子可募集嗜酸性粒细胞和嗜中性粒细胞产生局部炎症反应, 并增加活性氧(reactive oxygen species, ROS)的形成。单核细胞和淋巴细胞随后进入受辐照组织。单核细胞分化为巨噬细胞, 并释放血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF), 从而刺激血管生成和成纤维细胞的迁移; 巨噬细胞还可与固有内皮细胞、成纤维细胞和表皮细胞一起分泌TGF- β ^[8]。上述细胞因子中肿瘤坏死因子 α 、IL-6和IL-1主要参与炎症反应, 而TGF- β 和PDGF则参与调节成纤维细胞的活性, 并促进ECM蛋白的产生^[9]。

IL-1和IL-6在放射性纤维化的发生发展中起着重要作用。IL-1有助于放射后急性炎症反应的发生, 并能激活T细胞和B细胞, 它还能在纤维化后期促进成纤维细胞的增殖及胶原的合成^[10]。皮肤中IL-1的产生主要受单核细胞、巨噬细胞、成纤维细胞、角质形成细胞和许多其他免疫介质的调节。IL-1在放射性皮肤炎症的发展中起重要作用, Janko等^[11]研究发现, 缺乏IL-1或IL-1受体的小鼠出现皮肤炎症的情况较少, 病理变化不严重, 该研究为缓解

早期的放射性皮炎提供了潜在的治疗靶点。IL-6是一种由成纤维细胞、内皮细胞、免疫细胞和骨髓细胞产生的促炎性细胞因子,在放射损伤的急性阶段表达水平升高,且患者受照后IL-6水平的升高与肿瘤的疗效以及晚期纤维化的发展有关^[12]。TGF- β 超家族由3种同工型TGF- β 1、 β 2和 β 3组成,参与调节胚胎发育、细胞周期和伤口愈合等生理过程,是一种有效的纤维化因子^[13]。TGF- β 1在纤维增生性疾病中起关键作用,伤口愈合或电离辐射等因素可诱导TGF- β 1在数小时内活化,其水平会在放射损伤的早期阶段升高,并且会激活许多与放射性皮炎发生机制相关的纤维化途径。此外,血管生成、细胞黏附和基质重建相关的蛋白质,以及血小板反应蛋白1等也能促进TGF- β 1的活化^[14]。

3.1.2 TGF- β /Smad 信号通路

TGF- β 可结合TGF- β 1型受体,从而诱导细胞内受体相关Smads(R-Smads)的激活和磷酸化,活化的R-Smads与co-Smad(Smad4)形成异源异构体复合物,通过直接与DNA或其他转录因子结合,转移到细胞核内并诱导纤维化基因转录^[15]。TGF- β 也激活非Smad途径,但下游的细胞内信号传导因子主要是Smad蛋白^[13]。

3.1.3 非Smad介导的TGF- β 途径

TGF- β 除激活Smad信号传导外,也参与纤维化发病机制相关的多种替代途径,例如由细胞外信号调节激酶、p38和c-Jun氨基末端蛋白激酶介导的促分裂原激活的蛋白激酶途径、Rho相关激酶(Rho-associated kinase, ROCK)和丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶途径等^[16]。此外,信号传导及转录激活蛋白3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)作为非典型的TGF- β 下游介质,通过整合非受体酪氨酸激酶c-Src与c-Abl、Janus激酶2和Jc-Jun氨基末端蛋白激酶的激活并将其转化为促纤维化反应,诱导成纤维细胞分化和胶原释放上调,成为成纤维细胞激活的关键分子检查点。除了上游非受体酪氨酸激酶c-Src与c-Abl、Janus激酶2和JNK的直接磷酸化作用外,纤维化疾病中Smad信号的激活还可以进一步增强TGF- β 依赖性的STAT3激活,研究结果显示,敲除STAT3基因可改善小鼠皮肤纤维化^[17]。

3.1.4 Wnt/ β -catenin 信号通路

大量研究结果表明,Wnt信号是纤维化组织重塑的主要组成部分。Wnt/ β -catenin信号传导是纤维化的核心途径,是各器官的纤维化组织重塑必需的。Wnt/ β -catenin信号通路即经典的Wnt信号通路,该通路在不同物种以及器官的纤维化中均被激活,主要表现为Wnt蛋白过度表达、内源性Wnt抑制剂的下调以及核内 β -catenin的积累^[2]。研究结果显示,在人和鼠的纤维化疾病中,TGF- β 可激活肺和皮肤成纤维细胞中的经典Wnt信号通路,使 β -catenin发

生核转运,并增加靶基因的转录;抑制Wnt信号通路可抑制辐射诱导的皮肤纤维化^[18]。

3.1.5 结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)及PDGF

CTGF与TGF- β 1一样,与多种病因所致的纤维化疾病有关,且已被广泛研究,其主要通过TGF- β /Smad信号途径、丝裂原活化蛋白激酶及蛋白激酶C信号途径等多条通路诱导产生。CTGF在其启动子内有一个TGF- β 1反应元件,这是在纤维化起始过程中诱导CTGF表达的一种机制。TGF- β 1与CTGF的诱导有关,但其并不是CTGF水平升高的必要条件,在慢性纤维化状态下,可观察到CTGF的表达上调,而TGF- β 1水平却没有升高。CTGF的自分泌使纤维化过程得以持续,CTGF促进TGF- β 1介导的ECM沉积,且是TGF- β 1介导的持续性纤维化反应的必要促进剂,单独使用外源性TGF- β 1或CTGF均不能产生持续的纤维化反应^[19]。辐射后在TGF- β 1等一系列刺激因子的作用下,CTGF的表达上调并结合到非特征性的细胞膜受体,激活下游纤维化信号级联反应,促进其他类型细胞向成肌纤维细胞转化,并刺激肌成纤维细胞产生和沉积ECM^[20]。TGF- β 还可通过上调PDGF间接刺激ECM积累;PDGF刺激参与纤维化反应的细胞尤其是成肌纤维细胞募集和增殖进入组织损伤部位。在伤口愈合的后期,PDGF会加速肉芽组织的形成并刺激胶原蛋白的产生^[21]。

3.1.6 ROS

电离辐射产生的ROS是放射性纤维化的驱动机制之一。电离辐射会增加线粒体ROS的产生并改变表观遗传代谢物的浓度,导致细胞表观基因组的修饰^[22]。正常状态下,线粒体会产生一定水平的超氧化物和表观遗传代谢产物,有助于表观遗传修饰,如甲基化、乙酰化和核糖基化等。除改变代谢产物外,ROS在调节TGF- β 信号传导中也起着重要作用^[23]。ROS通过介导TGF- β 与潜伏期相关肽复合物的释放而激活TGF- β 信号。活化的TGF- β 激活Smad信号级联反应,而后者又通过还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶4的转录上调正向调控ROS的产生,从而在TGF- β 和ROS之间建立了正反馈调节机制。通过还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶4上调产生的ROS也可以导致非Smad信号通路的激活,包括非受体酪氨酸激酶c-Src和局部黏着斑激酶的激活等。TGF- β 信号通路中的这些变化也可以与磷脂酰肌醇3-激酶/丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶信号通路发生串扰,从而导致表观基因组的变化和纤维化的发展^[24]。

3.2 细胞水平变化

肌成纤维细胞源自组织固有的成纤维细胞,与组织修复和纤维化相关^[25]。此外,肌成纤维细胞还可通过上皮或

内皮细胞的上皮或内皮间质转化而形成^[26]。在正常的稳态条件下,成纤维细胞负责维持 β 肌动蛋白纤维的精细网络并与ECM接触。正常伤口愈合后,肌成纤维细胞会发生凋亡。但正常组织受照射后,会发生氧化应激、急性炎症反应等过程,成纤维细胞、上皮细胞、血管内皮细胞、血管平滑肌细胞和骨髓来源的间充质细胞等皆可分化为肌成纤维细胞,进而分泌胶原蛋白等ECM成分,促进纤维化的形成。相关研究结果显示,发生组织损伤时,成纤维细胞在转变为肌成纤维细胞后,除表达平滑肌肌动蛋白外,还产生大量胶原蛋白、纤连蛋白及其他ECM蛋白^[27]。

3.3 表观遗传基因调控

表观遗传基因调控在辐射导致的纤维化中也起着重要作用。表观遗传基因调控有多个功能层,包括DNA甲基化、组蛋白修饰和miRNA等。Wang等^[28]研究发现,辐射后纤维化的大鼠和人皮肤组织的表皮与真皮增生,通过蛋白组学分析发现,在正常皮肤组织与放射后纤维化的皮肤组织之间存在186种差异表达蛋白(53种上调、133种下调),包括角蛋白(KRT5、KRT6A、KRT16、KRT17)、胱天蛋白酶14、脂肪酸结合蛋白5等。其中脂肪酸结合蛋白5的过表达可导致人皮肤成纤维细胞中Smad2的核易位以及促纤维化TGF- β 信号通路的激活^[29]。研究人员通过甲基化DNA免疫沉淀测序比较了辐射诱发的大鼠纤维化皮肤和邻近正常组织中全基因组DNA甲基化状态,发现辐射诱导的纤维化皮肤显示出3650个蛋白质编码基因、72个microRNA、5836个长非编码RNA和3个与小卵磷脂相互作用的RNA相关的差异甲基化区域;进一步研究发现,锌离子转运蛋白9过表达导致人成纤维细胞中通过蛋白激酶B激活的TGF- β 信号通路的激活;此外,辐射引起的皮肤纤维化与锌积累增加有关;该研究结果说明了锌转运蛋白9的表观遗传调控及其在促进辐射诱发的皮肤纤维化中有关键作用^[30]。Weigel等^[31]报道,二酰基甘油激酶 α 的表观遗传调控可促进辐射诱导的纤维化,并在75例患者样本中证实了差异甲基化区域在发生纤维化的患者中甲基化程度较低,这一发现表明二酰基甘油激酶 α 是纤维化风险的新标志。此外,有研究结果显示,组蛋白修饰是组成型和诱导型基因表达的主要决定因素,干扰组蛋白修饰模式会影响皮肤的放射纤维化^[32]。

4 放射性皮肤纤维化的治疗

4.1 预防措施

预防是放射性皮肤纤维化防治的关键。高度适形的体外放疗技术(如适形调强放疗和图像引导放疗)的出现,使得肿瘤区域的照射剂量达到更高,而对正常组织的照射剂量降至更低,再加上高精度的剂量计算,使得放射性纤维

化的发生率得以降低。此外,有研究结果表明,高脂饮食可以增加皮肤脂肪含量,从而增加机体对放射性皮肤损伤的抵抗力,因此建议患者在治疗期间增加食用高脂食物的份量^[33]。

4.2 抗炎治疗

皮质类固醇具有抗炎、免疫抑制、抗增殖和血管收缩特性等作用^[34]。研究结果表明,局部皮质类固醇通过减少蛋白质和细胞因子(如减少IL-1、IL-2、 γ 干扰素、肿瘤坏死因子 α 以及粒细胞巨噬细胞集落刺激因子等的产生)来阻断炎症,因此急性放射性皮肤反应通常用局部皮质类固醇治疗。埃索美拉唑(质子泵抑制剂)可显著下调TGF- β 、二甲基精氨酸二甲胺水解酶1、胶原蛋白1、3、5和纤连蛋白的表达,其配制的局部使用产品能渗透到真皮中保护皮肤免受电离辐射导致的溃疡、坏死、炎症和纤维化等^[35]。此外,Janus激酶-信号传导及转录激活蛋白和核因子 κ B途径抑制剂,己酮可可碱与生育三烯酚的联合使用,在口服和局部治疗时对放射性纤维化均具有良好的长期效果^[6]。

4.3 抗氧化治疗

皮肤纤维化的发生发展与自由基的积累密切相关,使用超氧化物歧化酶或维生素E与己酮可可碱的抗氧化疗法,可通过清除氧、防止细胞膜脂质过氧化、保护细胞膜完整性等发挥放射性损伤防护的作用。据报道,头颈部肿瘤或肝癌患者使用己酮可可碱与维生素E联合治疗后,其浅表皮肤纤维化的缓解率在治疗6个月时为53%,在12个月时达到66%^[6]。

4.4 高压氧疗

高压氧疗是指在高于大气压的压力下用100%氧气进行治疗的方法。研究结果显示,患者伤口愈合缓慢是由于伤口血管断裂表面的低氧血症引起的。对患者的皮肤病灶进行高压氧疗可以有效地增加皮肤病灶的供氧功能,减少伤口的炎性渗出,并加速伤口的干燥和愈合。高压氧疗可诱导血管生成、动员骨髓干细胞、促进伤口愈合以及正常组织放射损伤的恢复^[5]。虽然高压氧疗对放射性直肠炎以及放射性骨坏死有一定的疗效,但是其在放射纤维化治疗中的功效还需要进一步研究。

4.5 靶向治疗

4.5.1 TGF- β 1 靶向治疗

TGF- β 1是组织纤维化途径的最重要组成部分,其表达与其他促炎性和促纤维化细胞因子及胶原蛋白紧密相关。辐射可提高TGF- β 1的表达并诱导TGF- β 1的细胞外活化。TGF- β 1途径的靶向很复杂,大多数干预措施都将TGF- β 1与其受体结合。在放射性肺纤维化的动物模型中,已证实有几种抑制TGF- β 1的方法,包括同时使用TGF- β 1阻断抗体和受体激酶抑制剂,并在生理、组织和生化水平上得到

了很好的效果。小分子抑制剂 LY2109761、AMD3100、氟丁酮、槲皮素、姜黄素、二甲双胍和 siRNA 等也已用于 TGF- β 途径靶向治疗^[36]。此外, 研究发现电离辐射作用于皮肤细胞和组织后会引引起蛋白酶系统活性的下降; 采用蛋白酶抑制剂硼替佐米可改善辐射诱发的皮肤损伤和表皮增生, 抑制皮肤细胞中辐射导致的纤维化 TGF- β 下游信号传导, 但不能抑制 TGF- β 分泌^[28]。

4.5.2 靶向 CTGF、PDGF 受体酪氨酸激酶和 Rho/ROCK 细胞内信号通路的治疗

CTGF 与纤维化疾病的维持有关, 是治疗慢性纤维化重要的潜在靶标, 其诱导可通过独立于 TGF- β 1 的 Rho/ROCK 途径的激活而发生^[37]。有研究结果显示, 他汀类药物可导致 Rho 信号调节机制的下调, 普伐他汀可抑制放射性肠病患者平滑肌细胞中 CTGF、TGF- β 1 和胶原基因的表达^[38], 但尚无他汀类药物在放射纤维化治疗方面的公开临床试验数据。

PDGF 受体酪氨酸激酶是涉及多种细胞信号传导过程的信号传导分子家族。通过受体配体结合的方式激活其受体, 导致酪氨酸激酶活化及下游信号传导。受体酪氨酸激酶与纤维化疾病有关, 并且是潜在的治疗靶标。已经有几种小分子受体酪氨酸激酶抑制剂进入临床癌症试验和纤维化试验, 这些药物靶向一系列受体酪氨酸激酶。Horton 等^[39]发现, 小鼠大腿经 35 Gy X 射线照射后, 可通过喂食 0.5 mg/g 酪氨酸激酶抑制剂(伊马替尼)来抑制照射后皮肤组织中 TGF- β 和胶原蛋白的表达, 进而抑制纤维化过程, 减少受照射小鼠后肢的挛缩和真皮厚度。

4.6 细胞疗法

骨髓干细胞对局部器官的辐射反应已被广泛研究。越来越多的证据表明, 源自骨髓的非驻留组织细胞在包括放射性纤维化在内的纤维化疾病中具有重要作用^[40-42]。Horton 等^[40]研究发现, 用同种异体和同基因骨髓干细胞对小鼠进行全身输注可治疗放射性皮肤纤维化。此外, 亦有研究结果表明, 存在不同调节纤维化的间充质干细胞群体, 其可促进纤维化的发生或具有抗纤维化作用。例如, 间充质干细胞被募集后可通过产生促纤维化介质(如 TGF- β 1)促进纤维化, 因此阻断间充质干细胞募集可能是纤维化的潜在治疗靶点^[41]。此外, 间充质干细胞也可以减少组织内的炎症和胶原沉积, 通过 Wnt 信号通路抑制因子 Dickkopf 1 介导的 Wnt/ β -catenin 通路抑制辐射诱导的肺纤维化等^[42]。

电离辐射可诱导皮肤脂质重塑, 脂肪细胞以及脂肪外血管基质组分移植可缓解辐射引起的皮肤损伤^[43]。有研究结果显示, 脂肪移植可加速组织损伤后的血运重建并减少纤维化, 脂肪来源干细胞可以增强辐射损伤皮肤的再生, 并通过抑制 TGF- β 1 的表达减轻辐射诱发的纤维化^[44]。

5 小结及展望

放疗是一种非常有效的肿瘤治疗方法, 但不可避免的会对正常组织造成损伤。辐射引起的皮肤纤维化是辐射暴露后的晚期并发症。辐射在急性期激活的纤维化途径, 甚至在照射后数年仍会导致胶原蛋白的逐步沉积、大量的皮肤硬结以及附带的软组织纤维化, 可导致明显的表形及功能障碍, 对患者的生活质量甚至疾病的疗效等产生重大影响。放射性皮肤纤维化的发生机制尚不完全清楚, 也缺乏针对性的救治手段及有效的治疗药物。纤维化的概念目前主要建立在信号转导事件和蛋白质因子作为纤维化或抗纤维化介质的分类上, 已有部分相对应的靶向治疗药物研发成功, 但均未取得较好的临床治疗效果。因此, 深入探索电离辐射致放射性皮肤纤维化的机制, 寻找更有效的防治手段显得尤为重要。当前, 关于靶向治疗药物的研发以及干细胞治疗的临床研究正在不断开展, 未来还需继续深入研究。此外, 临床环境中纤维化具有慢性、缓慢发展和不可逆性等特征, 但目前有关纤维化的研究主要是在辐射后短期内进行, 与实际临床环境具有一定差异, 这是否可以为基础研究中的药物缺乏有效的临床治疗效果提供一种可能的解释? 这有待大量的后续研究来证实。

利益冲突 所有作者无任何利益冲突

作者贡献声明 莫韦负责文献的收集整理、综述的撰写; 曹建平、余道江负责综述的修订; 张舒羽负责拟定写作思路、指导综述的撰写与审阅

参 考 文 献

- [1] Borrelli MR, Shen AH, Lee GK, et al. Radiation-induced skin fibrosis: pathogenesis, current treatment options, and emerging therapeutics[J]. *Ann Plast Surg*, 2019, 83(4 Suppl 1): S59-64. DOI: 10.1097/SAP.0000000000002098.
- [2] Distler JHW, Györfi AH, Ramanujam M, et al. Shared and distinct mechanisms of fibrosis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15(12): 705-730. DOI: 10.1038/s41584-019-0322-7.
- [3] Purkayastha A, Sharma N, Sarin A, et al. Radiation fibrosis syndrome: the evergreen menace of radiation therapy[J]. *Asia Pac J Oncol Nurs*, 2019, 6(3): 238-245. DOI: 10.4103/apjon.apjon_71_18.
- [4] Buchberger AMS, Strzelczyk EA, Wollenberg B, et al. Report on late toxicity in head-and-neck tumor patients with long term survival after radiochemotherapy[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(17): 4292[2021-11-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8428357>. DOI: 10.3390/cancers13174292.
- [5] Straub JM, New J, Hamilton CD, et al. Radiation-induced fibrosis: mechanisms and implications for therapy[J]. *J Cancer*

- Res Clin Oncol, 2015, 141(11): 1985–1994. DOI: 10.1007/s00432-015-1974-6.
- [6] Patel V, McGurk M. Use of pentoxifylline and tocopherol in radiation-induced fibrosis and fibroatrophy[J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2017, 55(3): 235–241. DOI: 10.1016/j.bjoms.2016.11.323.
- [7] Yang XJ, Ren HR, Guo XM, et al. Radiation-induced skin injury: pathogenesis, treatment, and management[J/OL]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(22): 23379–23393[2021-11-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7746368>. DOI: 10.18632/aging.103932.
- [8] Dadrich M, Nicolay NH, Flechsig P, et al. Combined inhibition of TGF β and PDGF signaling attenuates radiation-induced pulmonary fibrosis[J]. *Oncoimmunology*, 2015, 5(5): e1123366. DOI: 10.1080/2162402X.2015.1123366.
- [9] Bentzen SM. Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology[J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(9): 702–713. DOI: 10.1038/nrc1950.
- [10] Müller K, Meineke V. Radiation-induced alterations in cytokine production by skin cells[J]. *Exp Hematol*, 2007, 35(4 Suppl 1): S96–104. DOI: 10.1016/j.exphem.2007.01.017.
- [11] Janko M, Ontiveros F, Fitzgerald TJ, et al. IL-1 generated subsequent to radiation-induced tissue injury contributes to the pathogenesis of radiodermatitis[J]. *Radiat Res*, 2012, 178(3): 166–172. DOI: 10.1667/RR3097.1.
- [12] Marconi R, Serafini A, Giovanetti A, et al. Cytokine modulation in breast cancer patients undergoing radiotherapy: a revision of the most recent studies[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2): 382[2021-11-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6359111>. DOI: 10.3390/ijms20020382.
- [13] Derynck R, Budi EH. Specificity, versatility, and control of TGF- β family signaling[J]. *Sci Signal*, 2019, 12(570): eaav5183. DOI: 10.1126/scisignal.aav5183.
- [14] Murphy-Ullrich JE, Suto MJ. Thrombospondin-1 regulation of latent TGF- β activation: a therapeutic target for fibrotic disease[J]. *Matrix Biol*, 2018, 68-69: 28–43. DOI: 10.1016/j.matbio.2017.12.009.
- [15] Borrelli MR, Patel RA, Sokol J, et al. Fat chance: the rejuvenation of irradiated skin[J/OL]. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2019, 7(2): e2092[2021-11-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6416118>. DOI: 10.1097/GOX.0000000000002092.
- [16] Derynck R, Zhang YE. Smad-dependent and smad-independent pathways in TGF- β family signalling[J]. *Nature*, 2003, 425(6958): 577–584. DOI: 10.1038/nature02006.
- [17] Chakraborty D, Šumová B, Mallano T, et al. Activation of STAT3 integrates common profibrotic pathways to promote fibroblast activation and tissue fibrosis[J/OL]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1130[2021-11-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5654983>. DOI: 10.1038/s41467-017-01236-6.
- [18] Lee DW, Lee WJ, Cho J, et al. Inhibition of Wnt signaling pathway suppresses radiation-induced dermal fibrosis[J/OL]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 13594[2021-11-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7423922>. DOI: 10.1038/s41598-020-70243-3.
- [19] Bickelhaupt S, Erbel C, Timke C, et al. Effects of CTGF blockade on attenuation and reversal of radiation-induced pulmonary fibrosis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2017, 109(8): djw339. DOI: 10.1093/jnci/djw339.
- [20] Ejaz A, Epperly MW, Hou W, et al. Adipose-derived stem cell therapy ameliorates ionizing irradiation fibrosis via hepatocyte growth factor-mediated transforming growth factor- β downregulation and recruitment of bone marrow cells[J]. *Stem Cells*, 2019, 37(6): 791–802. DOI: 10.1002/stem.3000.
- [21] Wang B, Wei JL, Meng LB, et al. Advances in pathogenic mechanisms and management of radiation-induced fibrosis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109560. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109560.
- [22] Yamamori T, Sasagawa T, Ichii O, et al. Analysis of the mechanism of radiation-induced upregulation of mitochondrial abundance in mouse fibroblasts[J]. *J Radiat Res*, 2017, 58(3): 292–301. DOI: 10.1093/jrr/rrw113.
- [23] Richter K, Konzack A, Pihlajaniemi T, et al. Redox-fibrosis: impact of TGF β 1 on ROS generators, mediators and functional consequences[J/OL]. *Redox Biol*, 2015, 6: 344–352[2021-11-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4565043>. DOI: 10.1016/j.redox.2015.08.015.
- [24] Cheng Q, Li C, Yang CF, et al. Methyl ferulic acid attenuates liver fibrosis and hepatic stellate cell activation through the TGF- β 1/Smad and NOX4/ROS pathways[J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 299: 131–139. DOI: 10.1016/j.cbi.2018.12.006.
- [25] Smigiel KS, Parks WC. Macrophages, wound healing, and fibrosis: recent insights[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2018, 20(4): 17. DOI: 10.1007/s11926-018-0725-5.
- [26] Yi MX, Liu B, Tang Y, et al. Irradiated human umbilical vein endothelial cells undergo endothelial-mesenchymal transition via the snail/miR-199a-5p axis to promote the differentiation of fibroblasts into myofibroblasts[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 4135806. DOI: 10.1155/2018/4135806.
- [27] Pakshir P, Hinz B. The big five in fibrosis: macrophages, myofibroblasts, matrix, mechanics, and miscommunication[J]. *Matrix Biol*, 2018, 68-69: 81–93. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.01.019.
- [28] Wang WJ, Luo JD, Sheng WJ, et al. Proteomic profiling of radiation-induced skin fibrosis in rats: Targeting the ubiquitin-proteasome system[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 95(2): 751–760. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.01.021.
- [29] Song JY, Zhang HJ, Wang ZY, et al. The role of FABP5 in radiation-induced human skin fibrosis[J]. *Radiat Res*, 2018, 189(2): 177–186. DOI: 10.1667/RR14901.1.
- [30] Qiu YY, Gao YY, Yu DJ, et al. Genome-wide analysis reveals

- zinc transporter ZIP9 regulated by DNA methylation promotes radiation-induced skin fibrosis via the TGF- β signaling pathway[J]. *J Invest Dermatol*, 2020, 140(1): 94–102.e7. DOI: [10.1016/j.jid.2019.04.027](https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.04.027).
- [31] Weigel C, Veldwijk MR, Oakes CC, et al. Epigenetic regulation of diacylglycerol kinase α promotes radiation-induced fibrosis[J/OL]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10893[2021-11-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4792958>. DOI: [10.1038/ncomms10893](https://doi.org/10.1038/ncomms10893).
- [32] Weigel C, Schmezer P, Plass C, et al. Epigenetics in radiation-induced fibrosis[J]. *Oncogene*, 2015, 34(17): 2145–2155. DOI: [10.1038/ncr.2014.145](https://doi.org/10.1038/ncr.2014.145).
- [33] Xiao YJ, Mo W, Jia HM, et al. Ionizing radiation induces cutaneous lipid remodeling and skin adipocytes confer protection against radiation-induced skin injury[J]. *J Dermatol Sci*, 2020, 97(2): 152–160. DOI: [10.1016/j.jdermsci.2020.01.009](https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2020.01.009).
- [34] Mehta AB, Nadkarni NJ, Patil SP, et al. Topical corticosteroids in dermatology[J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2016, 82(4): 371–378. DOI: [10.4103/0378-6323.178903](https://doi.org/10.4103/0378-6323.178903).
- [35] Pham N, Ludwig MS, Wang M, et al. Topical esomeprazole mitigates radiation-induced dermal inflammation and fibrosis[J]. *Radiat Res*, 2019, 192(5): 473–482. DOI: [10.1667/RR15398.1](https://doi.org/10.1667/RR15398.1).
- [36] Cao JM, Zhu W, Yu DJ, et al. The involvement of SDF-1A/CXCR4 axis in radiation-induced acute injury and fibrosis of skin[J]. *Radiat Res*, 2019, 192(4): 410–421. DOI: [10.1667/RR15384.1](https://doi.org/10.1667/RR15384.1).
- [37] Haydont V, Mathé D, Bourcier C, et al. Induction of CTGF by TGF- β 1 in normal and radiation enteritis human smooth muscle cells: smad/rho balance and therapeutic perspectives[J]. *Radiation Oncol*, 2005, 76(2): 219–225. DOI: [10.1016/j.radonc.2005.06.029](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2005.06.029).
- [38] Haydont V, Bourcier C, Pocard M, et al. Pravastatin inhibits the Rho/CCN2/extracellular matrix cascade in human fibrosis explants and improves radiation-induced intestinal fibrosis in rats[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(18 Pt 1): 5331–5340. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-07-0625](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-0625).
- [39] Horton JA, Chung EJ, Hudak KE, et al. Inhibition of radiation-induced skin fibrosis with imatinib[J]. *Int J Radiat Biol*, 2013, 89(3): 162–170. DOI: [10.3109/09553002.2013.741281](https://doi.org/10.3109/09553002.2013.741281).
- [40] Horton JA, Hudak KE, Chung EJ, et al. Mesenchymal stem cells inhibit cutaneous radiation-induced fibrosis by suppressing chronic inflammation[J]. *Stem Cells*, 2013, 31(10): 2231–2241. DOI: [10.1002/stem.1483](https://doi.org/10.1002/stem.1483).
- [41] Hiwatashi N, Bing RJ, Kraja I, et al. Mesenchymal stem cells have antifibrotic effects on transforming growth factor- β 1-stimulated vocal fold fibroblasts[J]. *Laryngoscope*, 2017, 127(1): E35–E41. DOI: [10.1002/lary.26121](https://doi.org/10.1002/lary.26121).
- [42] Shao LH, Zhang YY, Shi WY, et al. Mesenchymal stromal cells can repair radiation-induced pulmonary fibrosis via a DKK-1-mediated Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Cell Tissue Res*, 2021, 384(1): 87–97. DOI: [10.1007/s00441-020-03325-3](https://doi.org/10.1007/s00441-020-03325-3).
- [43] Yu DJ, Zhang SJ, Mo W, et al. Transplantation of the stromal vascular fraction (SVF) mitigates severe radiation-induced skin injury[J]. *Radiat Res*, 2021, 196(3): 250–260. DOI: [10.1667/RADE-20-00156.1](https://doi.org/10.1667/RADE-20-00156.1).
- [44] Borovikova AA, Ziegler ME, Banyard DA, et al. Adipose-derived tissue in the treatment of dermal fibrosis: antifibrotic effects of adipose-derived stem cells[J]. *Ann Plast Surg*, 2018, 80(3): 297–307. DOI: [10.1097/SAP.0000000000001278](https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000001278).

(收稿日期: 2021-11-04)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于关键词的使用

1. 关键词是为了便于编制文献索引、检索和阅读而选取的能反映文章主题概念的词或词组。一般每篇论文选取 2~5 个关键词。中英文关键词应一致。

2. 关键词尽量从美国国立医学图书馆的 Mesh 数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=mesh>)中选取, 其中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编译的《医学主题词注释字顺表》。未被词表收录的新的专业术语(自由词)可直接作为关键词使用, 建议排在最后。中医药关键词应从中国中医科学院中医药信息研究所编写的《中医药主题词表》中选取。

3. 应特别注意首标关键词的选用, 该词应反映全文最主要的内容; 切勿将副主题词当作关键词列出。未被词表收录的词(自由词), 必要时可作为关键词使用, 但排序应在最后。

本刊编辑部