

医学参考报

放射医学与防护频道

Radiological Medicine and Protection

Number 02

执行主编介绍



刘强 教授

研究员，二级教授，博士生导师，北京协和医学院放射医学系副主任，中国医学科学院放射医学研究所辐射效应室主任。中国医学科学院医学与健康科技创新工程重大协同创新项目首席专家，天津市突出贡献专家，曾获亚洲辐射研究学会优秀青年科学家奖，中国毒理学会全国青年科技奖，天津市五一劳动奖章，并入选天津市创新人才推进计划。兼任中华预防医学会放射卫生专业委员会副主任委员、青委会主任委员，天津市细胞生物学会副理事长。主要从事放射生物学研究工作。主持各类科研项目30余项，发表论文180余篇，其中SCI论文70余篇，制修订国家或行业标准5项。获得天津市科技进步奖11项；中华预防医学会科学技术奖3项；中华医学会科学技术奖1项。

放射性肺纤维化发生的分子机制和治疗进展

【据《Translational Oncology》2019年1月报道】题：放射诱导的肺纤维化其分子机制和治疗进展（作者 Zhongjie Chen 等）

放射性肺纤维化（RIPF）是肺癌和乳腺癌患者接受胸部放疗后常见的并发症。RIPF 包括一组异质性肺疾病，其特征是肺结构的不可逆性破坏和气体交换中断。RIPF 的临床表现为呼吸困难加重，肺功能恶化，间质积液，最终导致呼吸衰竭。许多信号通路参与了 RIPF 的启动和进展。本文对 RIPF 的相关文献进行综述，确定 RIPF 有效治疗的潜在领域。

相关的细胞信号通路：主要包括（1）LAP/TGF-β 信号通路；（2）TGF-β-R1/Smad3 信号通路；（3）PDGF 信号通路（图1）。

上皮细胞功能障碍和衰老：气道上皮细胞 II（AEC II）可作为肺泡干细胞，AEC II 的耗竭是肺泡修复无效的主要原因，导致上皮应激和纤维增生。暴露于诱导纤维化的照射剂量后，AEC II 衰老和肺细胞衰竭依赖于时间和剂量。

肺重塑异常：调节性 T 细胞亚群通过促进 EMT 和 β-连环蛋白在肺泡上皮的积累导致

RIPF。基质金属蛋白酶（MMPs）可降解 ECM 和其他细胞外蛋白，其重构可导致纤维化。

CTGF 刺激肌成纤维细胞表达趋化因子和细胞因子，这些趋化因子和细胞因子招募白细胞并

调节其活性，最终导致器官结构和功能的改变。

先天免疫和适应性免疫异常：胸腔照射引发各种免疫细胞进入肺，活化的 T 淋巴细胞是参与 RIPF 控制的重要细胞成分，肺泡巨噬细胞在辐照组织中的积累导致 RIPF 的发展。CCR2+ 浸润单核细胞来源的巨噬细胞在 RIPF 的发生发展中起关键作用（图2）。

有效治疗 RIPF 的潜在领域：2-ME 抑制辐射诱导的 HIF-1α 表达，可用于预防 RIPF。SPT 的特异性抑制剂多球壳菌素可延缓放射诱导的 SphK1 活化和 RIPF 进展，是治疗 RIPF 的新靶点。由两分子足叶草毒素和芦丁联合制备的 G-003M 制剂，通过减轻氧化/硝化应激和下调炎症/成纤维细胞因子的表达来调节免疫和抑制 RIPF。

结论表明，RIPF 涉及许多信号通路和潜在靶点。在药物开发的同时，重要的是要确定可预测的生物标志物，实施较低的辐射剂量，避免 RIPF 的发生。今后应努力更多地了解新型 RIPF 抑制剂，提高 RIPF 患者的治疗水平。

（高飘阳 刘强 报道）

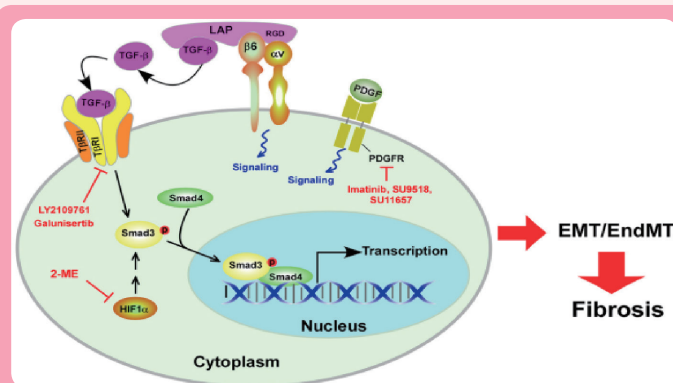


图1 相关的细胞信号通路以及潜在的治疗领域。整合素 avβ6 和位于 LAP C 端的 RGD 相互作用，释放 TGF-β，TGF-β 受体抑制剂通过抑制 TGF-β 相关的下游靶点阻止 RIPF。2-ME 抑制 HIF-1α 激活延缓 RIPF 的发生。PDGF 受体抑制剂显著减弱成纤维细胞增殖的发展和肺结构的重塑。

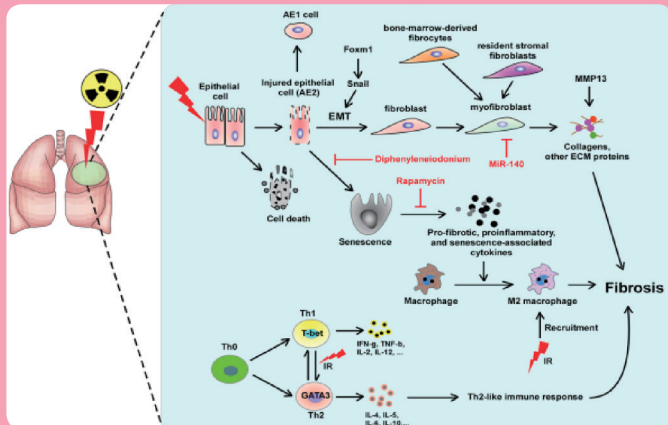


图2 上皮细胞损伤、异常的肺重塑以及相关的潜在治疗领域。二苯二甲基碘铵（DPI）抑制 NADPH 氧化酶（NOX），可防止 AECII 衰老，显著降低 RIPF。MiR-140 抑制肌成纤维细胞分化和炎症，预防 RIPF。敲除 MMP13 可显著降低肺密度和肺体积收缩，减弱 RIPF。

本期内容为放射性肺损伤基础研究，每版栏目设置均为放射性肺损伤基础研究。

导读

- bFGF能够促进放射性肺损伤后的肺再生 **2版**
- 抑制NF-κB可增加辐射敏感性并降低放射性肺损伤 **4版**
- 阻断水通道蛋白4可抑制辐射诱导的小鼠肺部炎症 **6版**
- 间充质干细胞对犬放射性肺损伤的治疗作用 **8版**

专家点评

放射性肺损伤（Radiation-induced lung injury, RILI）是胸部肿瘤放疗和骨髓移植预处理后引起的一种并发症，另外，核辐射事故也可造成肺的急性损伤。RILI 一般有两种表现形式：早期急性放射性肺炎和后期放射性肺纤维化。RILI 在很大程度上影响患者的生存质量。因此，RILI 成为目前放射防护领域关注的热点和难点问题。

RILI 是一个复杂的发展过程，损伤与修复并存。其最基本的病理改变是由于电离辐射产生自由基，损伤细胞膜和 DNA，导致细胞衰老、凋亡或死亡。在急性期，II 型细胞的表面活性物质释放增多，肺泡萎陷、膨胀不全，进而造成换气功能障碍。随着时间的延长和损伤的修复，成纤维细胞和 II 型细胞增生，肺泡间隔增厚，胶原纤维沉积，逐渐进入纤维化期。

国内外学者为探究 RILI 的发生机制开展了大量研究工作。其中大多数

研究集中于细胞因子学说。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重视。其机制涉及细胞因子间、细胞因子与细胞间、细胞与细胞间的相互作用。相关的细胞因子包括 TGF-β，IL-1，IL-6，TNF-α，PDGF 等。最新的研究发现某些非编码 RNA（如 microRNA-21）在放射性肺损伤的发生发展中起到重要的调节作用。

目前 RILI 的治疗尚无一个指南及规范，主要依靠临床经验和专家委员会的权威意见。RILI 的治疗原则为足量、足疗程的糖皮质激素治疗，预防感染、止咳祛痰、适当吸氧等对症处理。

RILI 尚有诸多问题需要探索和解决。本期以“放射性肺损伤”为主题，从 RILI 的分子机制、影像学诊断、治疗探索等全方位报道了 RILI 研究的最新进展，可为广大 RILI 研究人员提供很好的借鉴和参考。

点评专家介绍

主任医师，教授，硕士研究生导师，曾任中国医学科学院血液病医院放射病科及放射医学研究所临床部主任、卫生部核事故医学应急中心第一临床部副主任、放射卫生标准委员会副主任委员、全国放射性疾病诊断标准专业委员会秘书长、卫生部突发卫生事件医学应急专家咨询委员会辐射组副组长、中华医学会放射防护学会辐射血液学组副组长等职。

获省部级科技进步二等奖 2 项、科技进步三等奖 4 项、科技成果 16 项。填补天津市医药新技术空白 1 项。发表论文 80 余篇、主编及参编书著 8 部、主持制、修订国家职业卫生标准 27 册。

天津市政府授衔专家、天津市“十五”立功先进个人。享受国务院特殊津贴专家。

主要从事急、慢性辐射损伤基础和临床诊治、职业性放射性疾病诊断鉴定工作。承担国家及省部级科研课题 20 余项。



姜恩海 教授

终校	排版设计	年月日	经营监管部	年月日
	编辑出版	年月日	总编室	年月日

bFGF 能够促进放射性肺损伤后的肺再生

【据《Biomaterials》2018年9月报道】题: 肺内皮细胞靶向肽引导的bFGF促进放射性肺损伤后的肺再生(作者 Dongwei Guan 等)

能会导致严重的肺损伤, 包括早期肺炎, 后续的纤维化。先前研究表明, 辐射能在很短的时间内引起血管内皮细胞凋亡, 进而导致辐射损伤。因此, 尽早阻断肺血管内皮细胞凋亡是治疗放射性肺损伤(RILI)的关键。治疗放射性肺损伤的方法可能包括抗神经

酰胺抗体、鞘氨醇-1-磷酸和/或间充质干细胞。

基本的成纤维细胞生长因子(bFGF), 也称为FGF2, 是FGF超家族中应用和研究最广泛的成员。越来越多的证据表明, bFGF在胚胎发生、组织转化和再生等各种生理和病理过程中发挥有丝分裂和血管生成作用。

此外, bFGF具有抑制辐射诱导的血管内皮细胞凋亡的作用, 是目前最有前景的抗辐射药物之一。据报道, bFGF

可以保护肠道、中枢神经系统、皮肤和膀胱等组织免受辐射诱导的内皮细胞凋亡。然而, 因

为bFGF蛋白质在目标部位的浓度低和半衰期较短, bFGF治疗有时被证明是无效的。为

了达到治疗效果, 有必要增加bFGF的剂量, 但过高剂量的bFGF可能会对其他组织造成不必要或意外的副作用。因此, 解决bFGF的低靶向性和增强其结合特性是其今后于临床应用的必要和紧迫条件。

此前, 作者通过将血管内皮生长因子与其他报道中提到的心肌缺血靶向肽连接, 构建了一种重组蛋白。这种融合蛋白可以归集于缺血心肌处, 结合到特定的损伤位点(心肌肌钙蛋白I), 并降低随后引发的心肌梗死。此外, 胶原结合域(CBD)的加入使其I型胶原结合能力更强, 从而产生更强的肿瘤靶向作用。这种CBD曾被用于修饰西妥昔单抗以增强肿瘤靶向性。这些研究表明, 靶向肽可用于向受损组织输送药物, 从而增强结合能力和治疗效果。这些研究表明, 靶向肽可用于向受损组织输送药物, 从而增强结合能力和治疗效果。因此, 作者推测它们的靶向肽介导的药物传递系统对治疗RILI将是有效的。

在本研究中, 作者选择了文献中报道的肺内皮细胞靶向肽“CGSPGWVRC”。该多肽通过噬菌体展示技术分离获得, 其可以引导一种促凋亡模体诱导肺内皮细胞凋亡, 从而导致肺气肿。同样, 作者将肺内皮细胞靶向肽(LET)与保护因子bFGF融合, 以防止辐射诱导的肺血管内皮细胞凋亡(图1)。研究结果表明, 肺内皮细胞靶向性bFGF(LET-bFGF)特异性归集于受照射肺组织, 并在RILI动物模型中发挥治疗作用(图2)。

(肖长艳 刘强 报道)

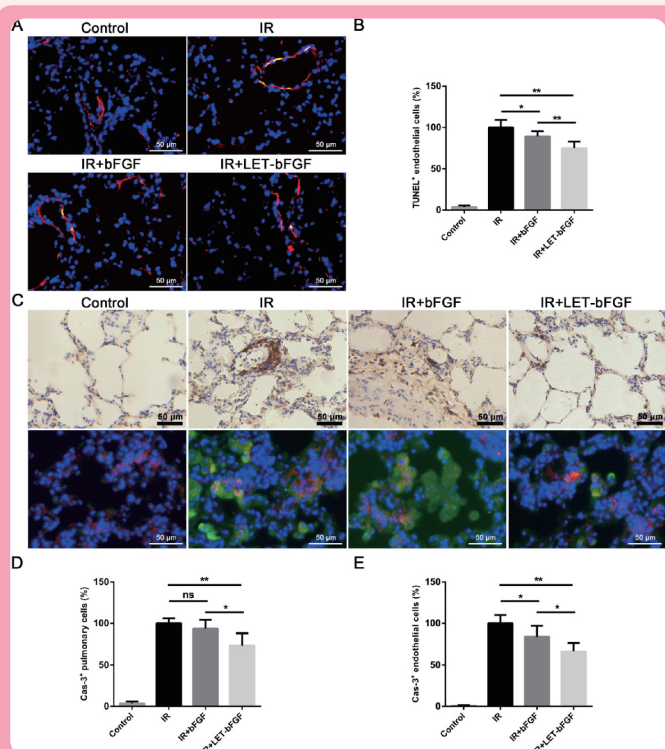


图1 LET-bFGF 保护早期和晚期肺血管内皮细胞免受凋亡

(A) 用TUNEL(绿色)和CD31(红色)在照射后4h对肺进行免疫荧光染色。黄色表示共定位。比例尺, 50 μm。
(B) TUNEL+内皮细胞的统计分析表明, 照射后4小时, 与bFGF相比, LET-bFGF可抑制更多肺血管内皮细胞的凋亡。
(C) 用抗活性caspase-3(Cas3)抗体对肺进行免疫组化染色, 照射后2个月用Cas3(绿色)和CD31(红色)双重免疫荧光染色。黄色表示共定位。比例尺, 50 μm。
(D) 免疫组化图像(C)中Cas3+肺细胞的统计分析表明, 在辐射后2个月, LET-bFGF对辐射诱导的肺细胞凋亡具有保护作用。然而, bFGF治疗组没有观察到这种保护作用。
(E) 双免疫荧光染色(C)中Cas3+内皮细胞的统计分析表明, 与bFGF治疗组相比, LET-bFGF降低了Cas3+内皮细胞的百分比。数据代表平均值±标准差, n=10, *P<0.05, **P<0.01, ns: 无统计学意义。

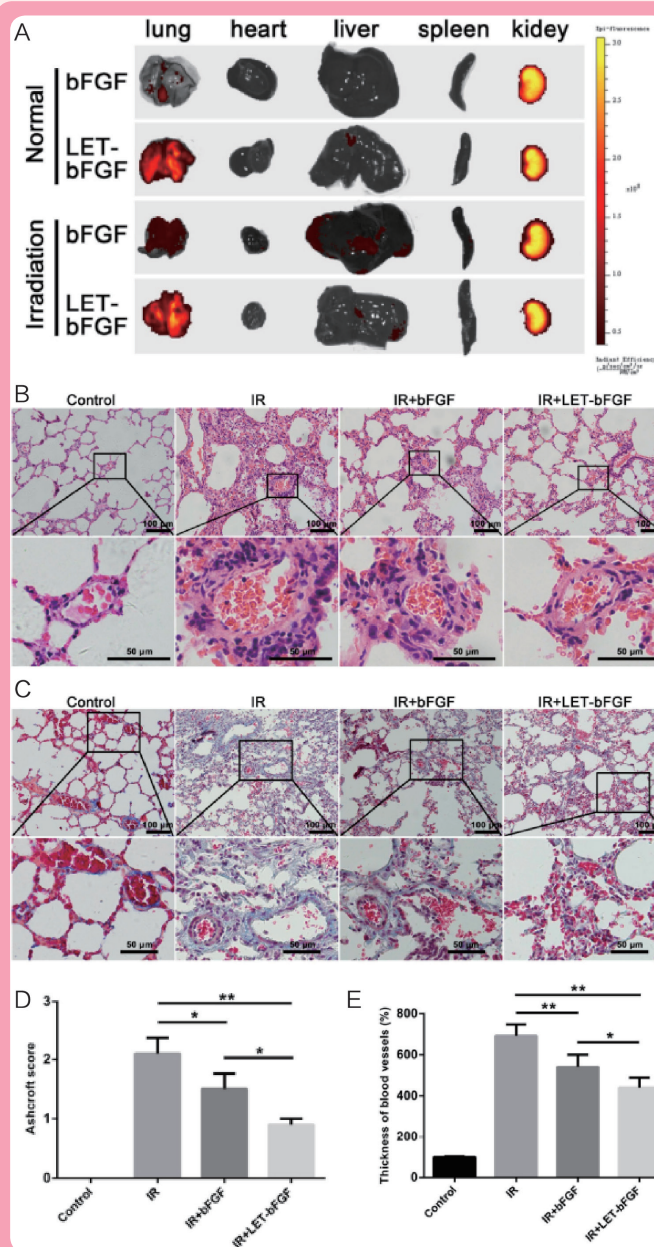


图2 LET 引导 bFGF 定位于照射肺并发挥治疗作用

(A) 肺、心、肝、脾和肾的荧光成像。图像清楚地显示了bFGF-cy7和LET-bFGF-cy7的生物分布。
(B) 照射后2个月用H&E染色进行肺组织学观察。上图: 比例尺, 100 μm; 下图: 比例尺, 50 μm。
(C) 照射后2个月用Masson染色法对肺部进行组织学观察。上图: 比例尺, 100 μm; 下图: 比例尺, 50 μm。阿什克罗夫特特分数统计分析
(D) 血管厚度
(E) 与bFGF组相比, LET-bFGF组能更有效地减少结构紊乱和血管增厚。数据代表平均值±标准差, n=10, *P<0.05, **P<0.01。

医学参考报

放射医学与防护频道

理事长兼总编辑: 巴德年
社长: 魏海明
副理事长: 曹雪涛等
副社长: 吕春雷
理事会秘书长: 周赞
副社长: 周赞

社址: 北京西城区红莲南路30号4层B0403
邮编: 100055
总机: 010-63265066

名誉主编: 吴祖泽 潘自强 张玉松 张庆 朱卫国 赵刚 赵超英 左雅慧
主编: 马力文
副主编: 陈英 刘 强 梁 莉 刘芬菊 尚 兵
专家委员会主任委员: 尉可道
专家委员会副主任委员: 贾廷珍 白光
常务编委:
陈红红 丁振华 郭国栋 江其生 金顺子 吕慧敏 傅宝华 龚守良 龚飴芬 姜恩海 李开宝 罗庆良
吕玉民 李君利 李 蓉 李连波 刘玉龙 冉新泽 施仲齐 栗永萍 童 建 王洪复 王继先 王文学
田 梅 问清华 万 玲 邢志伟 张照辉 朱国英 王桂林 杨业鹏 周湘艳 张淑兰
编委:
崔凤梅 崔 勇 曹宝山 高林峰 高 玲 何 玲 编辑部主任: 张照辉
鞠永健 金义光 刘福东 凌光华 李 丹 刘鉴峰 编辑部副主任: 曹宝山 廖京辉 宋娜玲
林 智 廖京辉 马庆录 马国林 宁 静 任福利 编 辑: 陈 森 岳 瑶 尹文净 张 煜
邹家龙 乌丽娅 王墨培 王嘉东 王治东 王志成
魏伟奇 肖德涛 谢 萍 肖 宇 徐 畅 姚 波 学术发展部主任: 梁 莉
余长林 余祖胤 杨文峰 尹在哲 岳 瑶 张继勉 学术发展部副主任: 王墨培

终校	排版设计	年 月 日	经营监管部	年 月 日
	编辑出版	年 月 日	总 编 室	年 月 日

新发现：一种预测放射性肺纤维化的生物标志物

【据《RADIATION RESEARCH》2018年11月报道】题：一种预测肺部放射性纤维化风险的潜在生物标志物（作者 Groves AM 等）

辐射暴露具有异质性并且由于并发创伤而复杂化，生物标志物在放射事件后的治疗类选中发挥重要作用。因为肺对辐射特别敏感并且由此导致的晚期效应不仅影响生活质量，而且还可能导致发病，因此需要评估辐射暴露个体发生肺部并发症的风险。

在本研究中，分别用肺上皮细胞和II型肺细胞表达的棒状细胞分泌蛋白（CCSP）和表面活性蛋白D（SP-D）的肺部和循环含量的变化用于评估几种肺损伤模型中的上皮损伤。使用联合辐射暴露模型，纤维化易感 C57BL/6J（C57）和易患肺炎的 C3H/HeJ（C3H）小鼠接受 5Gy 全身照射加 2.5-10Gy 全肺照射，并在照射后 24

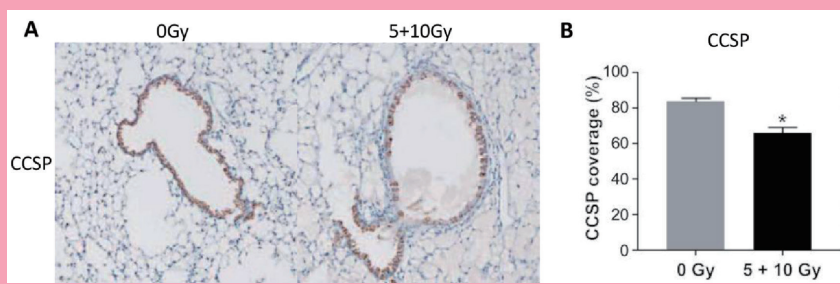


图1 联合辐射暴露后的晚期肺部结果。A. 在5Gy全身和10Gy全肺照射后26周制备来自C57小鼠的肺切片，并评估细支气管中细胞的存在，通过CCSP抗体免疫染色鉴定。B. 使用多光谱图像采集和系统采样图像的计算机辅助量化来确定辐射诱导的细支气管中CCSP覆盖百分比， $P < 0.05$ 。

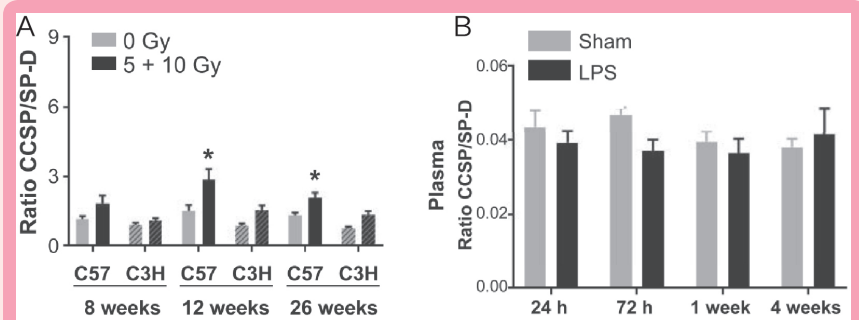


图2 辐射暴露及肺部炎症对血浆CCSP/SP-D比值的影响。A. C57和C3H小鼠接受5Gy全身和10Gy全肺照射，并在照射后第8,12和26周收集血浆。计算CCSP与SP-D的比率， $P < 0.05$ 。B. C57小鼠通过吸入接受脂多糖（LPS），并且在照射后24小时，72小时，1周和4周收集血浆。计算CCSP与SP-D的比率。

小时至26周收集肺和血浆样品。在26周时，辐射显著降低C57小鼠中细支气管CCSP的覆盖率（图1）。

在整个辐射后过程中，C57小鼠中血浆CCSP/SP-D比率（肺完整性指数）增加，C3H小鼠却没有明显变化。但CCSP/SP-D比率在暴露于LPS的C57小鼠中没有显著改变，表明CCSP/SP-D比率对辐射诱导的肺损伤的特异性（图2）。这些结果表明，血浆中测量的CCSP/SP-D比率对辐射敏感的个体差异性，且与纤维化相关，可在辐射暴露后早期检测到。

这表明CCSP/SP-D比率可用作辐射诱导的肺纤维化的生物标志物。

（杜亚南 刘强 报道）

6号染色体在辐射联合博来霉素诱导小鼠肺损伤中的作用

【据《Radiation Research》2018年12月报道】题：6号染色体，而非NK细胞，对辐射和博来霉素诱导C57BL/6J小鼠肺疾病的贡献（作者 Lemay AM 等）

近交系小鼠对辐射诱导的肺纤维化和博来霉素诱导的肺纤维化具有不同的敏感性，这些特性已被定位到6号染色体上的一群共同位点，该位点含有具有自然杀伤细胞功能的基因。为了研究这一假定的纤维化易感性位点，该研究评估了6号染色体置换小鼠（B6.6A）和自然杀伤细胞缺失小鼠C57BL/6J Ly49A转基因小鼠在胸透照射和博来霉素微泵治疗后的纤维化反应。

研究人员首先将C57BL/6J小鼠6号染色体替换为A/J小鼠等位基因，得到染色体置换小鼠（B6.6A小鼠），直接评估了6号染色体连锁区对纤维化易感性的贡献。辐照后B6.6A小鼠肺纤维化程度与A/J小鼠无显著差异，但明显轻于C57BL/6J小鼠（图1）。为了评估A/J小鼠6号染色体在肺纤维化中的保护作用，研究人员建立了第二个模型，检测C57BL/6J，A/J，B6.6A和B6.4A小鼠在博来霉素诱导下的肺纤维化程度。B6.6A小鼠相较于C57BL/6J和A/J小鼠的肺纤维化程度与辐照诱导模型类似，但是B6.4A小鼠未出现肺纤维化抵抗（图2）。证实了C57BL/6J小鼠6号染色体上存在纤维化易感性等位基因。

接下来，研究人员获得了自然杀伤（NK）细胞选择性缺失的Ly49A半合子转基因小鼠（Ly49A Tg），以此评价自然杀伤细胞受体基因作为6号染色体连锁遗传变异的候选基因。结果表明，辐照后Ly49A Tg转基因小鼠与其野生型同窝小鼠的呼吸窘迫和肺炎及肺纤维化程度并无差异（图3），博来霉素处理后，Ly49A Tg转基因小鼠与其野生型同窝小鼠的肺纤维化表型也相似。

该研究表明，A/J小鼠的6号染色体不会促进辐照后肺炎发生，而C57BL/6J小

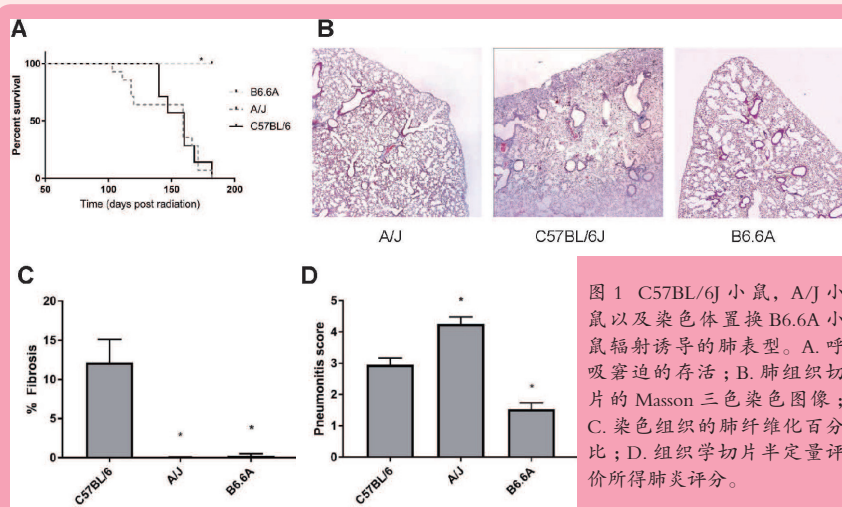


图3 C57BL/6J小鼠，A/J小鼠以及染色体置换B6.6A小鼠辐射诱导的肺表型。A. 呼吸窘迫的存活；B. 肺组织切片的Masson三色染色图像；C. 染色组织的肺纤维化百分比；D. 组织学切片半定量评价所得肺炎评分。

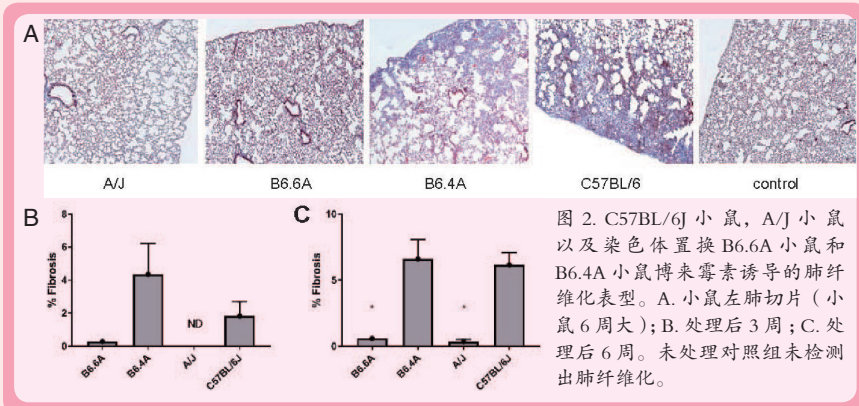


图4 C57BL/6J小鼠，A/J小鼠以及染色体置换B6.6A小鼠和B6.4A小鼠博来霉素诱导的肺纤维化表型。A. 小鼠左肺切片（小鼠6周大）；B. 处理后3周；C. 处理后6周。未处理对照组未检测出肺纤维化。

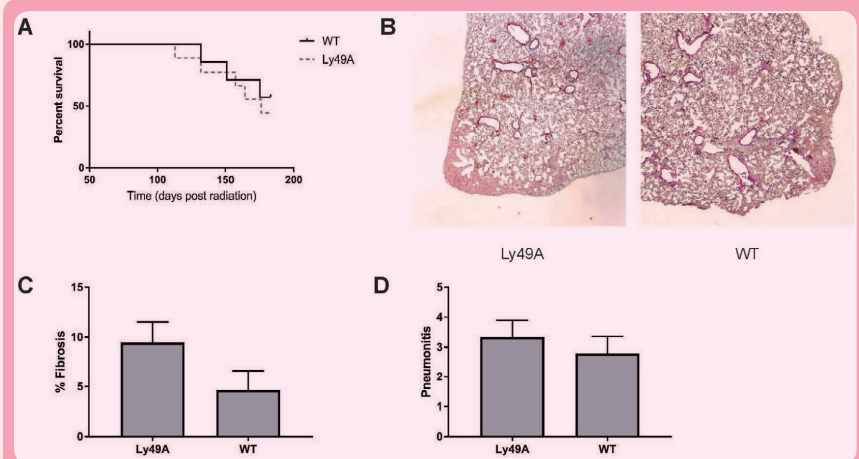


图5 Ly49A转基因小鼠和野生型同窝小鼠辐射诱导的肺表型。A. 呼吸窘迫的存活；B. 肺组织切片的Masson三色染色图像；C. 染色组织的肺纤维化百分比；D. 组织学切片半定量评价所得肺炎评分。

鼠相应6号染色体上的等位基因会促进肺炎或者肺纤维化的发生。NK细胞通过分泌细胞因子，可以避免纤维化的发展。但在该研究中，自然杀伤通路的缺失并未改变小鼠的肺表型。当然也不能排除Ly49A Tg小鼠体内残存的低水平NK细胞仍对肺纤维化表型起作用。

影响C57BL/6J小鼠肺纤维化易感性的具体基因位点还不明确，但是在其6号染色体上确实存在候选基因位点可引起辐射和博来霉素诱导的肺纤维化，而NK细胞对于此种肺纤维化并无贡献。

（蔡慧 刘强 报道）

抑制 NF-κB 可增加辐射敏感性并降低放射性肺损伤

【据《International Journal of Cancer》2018年10月报道】题:抑制NF-κB可提高辐射与EGFR-TKIs敏感性,并降低辐射诱导的肺毒性(作者Rong Wang等)

化疗联合放疗是不可切除III期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的标准治疗方法。然而,肿瘤放疗抗性以及急、慢性放射相关的副作用,如肺炎和肺纤维化,限制了良好治疗效果产生。由于辐射刺激诱导的转化生长因子α(TGF-α)分泌可导致表皮生长因子受体(EGFR)的激活,并且由于EGFR的过度表达与辐射抵抗有关,因此辐射联合抗EGFR治疗似乎是一种合理的方法。核因子kappa轻链激活B细胞增强器(NF-κB)是肿瘤中常见的关键炎症转录因子。一旦NF-κB被刺激,p50和p65就会转移到细胞核并结合到特定的DNA位点。据报道,在多种癌症中NF-κB的激活与更差的生存率和抗辐射性有关。

该研究评估了NF-κB对辐射敏感性和对表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)敏感性、辐射诱导的肺毒性,及辐射对EGFR-TKIs敏感性的影响。作者使用IKKβ抑制剂IMD 0354或p65敲降探讨了它们在体外和体内对辐射敏感性以及对EGFR-TKIs的影响。

其次,作者评估了IMD 0354在放射性肺纤维化小鼠模型中的疗效。通过IMD 0354或p65敲降抑制NF-κB可以逆转辐射诱导的MET,增加肺癌细胞在体外和体内对辐射、EGFR-TKIs及其组合的敏感性(图1)。

此外,该研究发现,IMD 0354可显著降低辐射诱导肺炎小鼠模型的肺毒性及肺纤维化(图2)。

这些结果表明,抑制NF-κB可以显著提高放疗和EGFR-TKIs的敏感性,降低放疗诱导的肺毒性。

(肖长艳刘强报道)

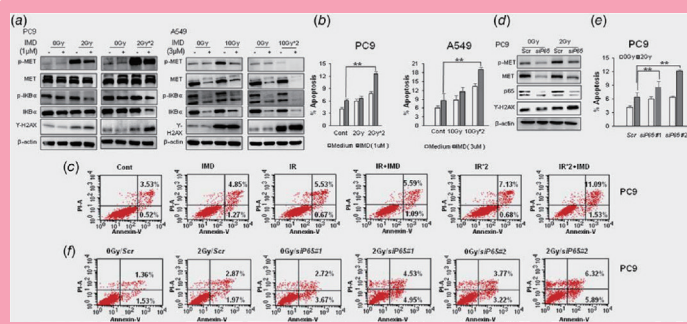
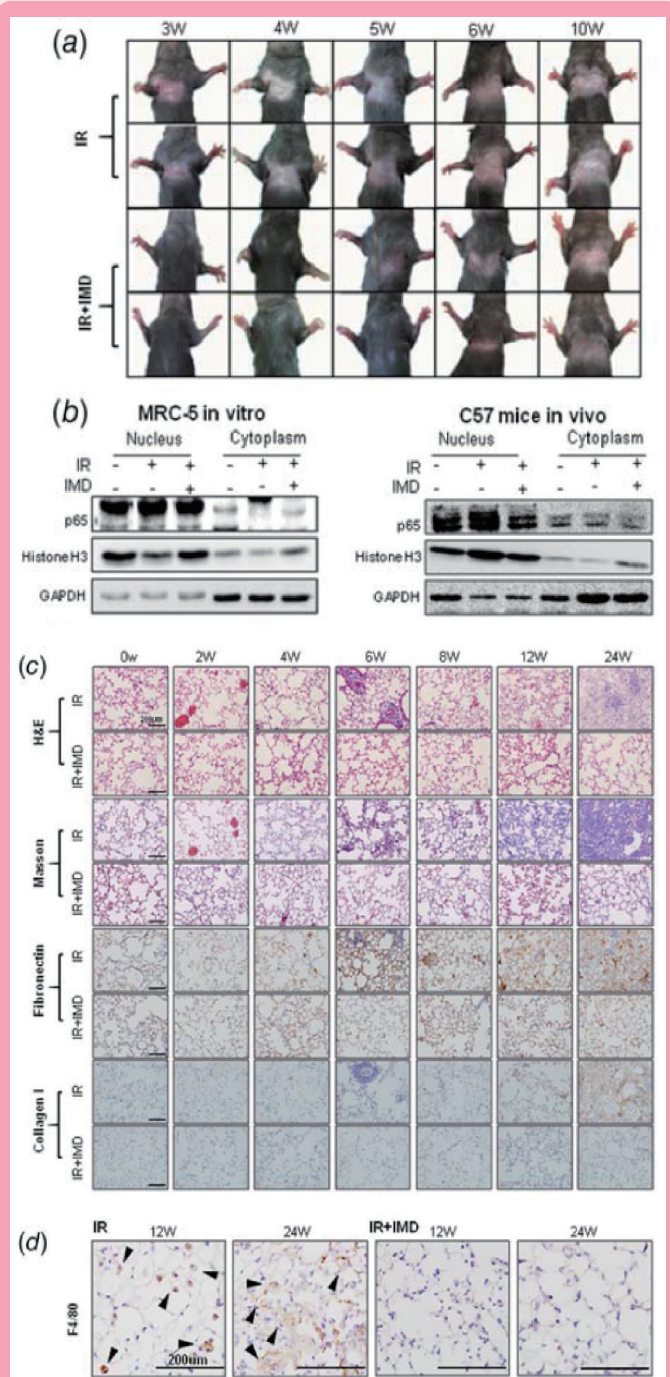


图1 通过IMD 0354或p65的缺失抑制NF-κB信号传导增加NSCLC细胞的辐射敏感性和辐射诱导的凋亡。

(a) 我们分别用1μm或3μm IMD 0354处理PC9和A549细胞1h,然后在1天或2天内用2或10Gy照射它们一次或两次。在辐照后,我们用指示性抗体检测裂解物。
(b, c) IMD 0354增加辐射诱导的细胞凋亡。显示凋亡细胞的百分比。结果以平均标准差(n=3)表示。*P<0.01,用于t检验所示的比较。
(d) 我们用p65 siRNA或scramble siRNA转染PC9细胞,培养48小时,用2 Gy照射,再培养24小时,用抗体检测裂解物。
(e, f) p65的缺失增加了辐射诱导的细胞凋亡。显示凋亡细胞的百分比。结果以平均标准差(n=3)表示。*P<0.01,用于t检验所示的比较。

图2 IMD 0354对小鼠放射性肺损伤的影响

(a) 将C57BL6小鼠随机分为3组:对照组(n=20)和辐照(n=30)或不辐照(n=30)IMD 0354(20 mg/kg)。在前10周观察到急性皮肤炎症。
(b) 用核蛋白Western blotting法测定了有无IMD 0354情况下照射前后MRC-5细胞和小鼠肺组织中的NF-κB水平。
(c) 照射后2周、4周、6周、8周、12周和24周(n=3/组,每个时间点),对小鼠实施安乐死,并且采用H&E、Masson's trichrome、纤维连接蛋白和I型胶原染色进行组织学检查,以检测IMD 0354对放射性肺纤维化的影响。
(d) 分别在照射12周和24周(每组均为n=3)后处死小鼠,用F4/80免疫组化法检测单核细胞和巨噬细胞。



患糖尿病会增加放射性肺炎的发生风险

【据《Radiotherapy and Oncology》2018年8月报道】题:立体定位胸部放疗后糖尿病与电离辐射共同诱发肺损伤(作者Noah S. Kalman等)

放射性肺炎是患者接受胸部放疗后1到6个月内出现的肺部炎症。最近研究显示,放射性肺炎发病率约为11%~20%,它的发生明显增加患者死亡风险。糖尿病作为一种常见病,在接受放疗的患者中发病率较高,并且患有糖尿病的患者接受放疗更容易发不良反应。阐明糖尿病与放射性肺炎之间的关系对临床放射治疗具有重要指导意义。

本文作者追踪观察了2007—2016年接受胸部放疗的116例患者,对他们接受放疗后3、6和12个月的CT检查结果进行观察,并统计分析肺部受照射部

位高密度/模糊区体积,剂量-密度效应值。结果发现:伴有糖尿病患者组在接受放疗后肺部高密度区和模糊区体积都较无糖尿病患者组大,且在放疗后早期(即放疗后3个月)差别较明显。剂量-密度曲线也显示伴有糖尿病患者组密度变化随剂量变化较明显。(图1)另外,临床评分为1-2的肺炎患者在伴有糖尿病患者组中更普遍。但是,规划靶区体积(PTV)、肺功能、药物处理等对放射性肺炎发生没有明显影响。

本文作者首次证明糖尿病增加接受胸部放疗患者发生放射性肺炎风险和放射性肺炎的严重程度。提示临床需要接受放疗并伴有糖尿病患者应受到高度重视。

(孙晓辉刘强报道)

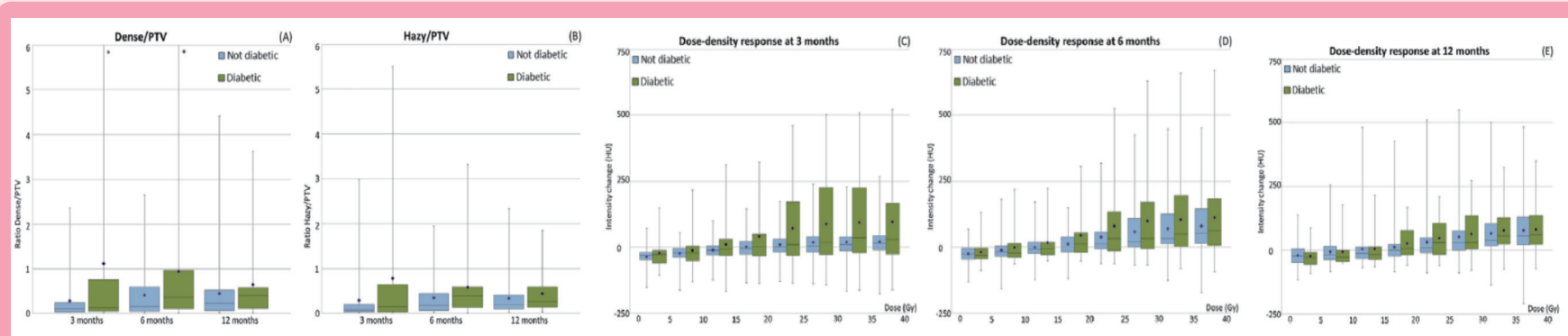


图1 组织高密度区或模糊区体积,剂量-密度效应曲线

吡非尼酮对放射性肺纤维化小鼠模型的保护作用

【据《Radiation Research Society》2018年10月报道】题: 抗纤维化药物吡非尼酮对放射性肺纤维化小鼠模型的保护作用(作者 Qin W 等)

放射治疗是治疗胸部肿瘤的主要方法之一。肺是一种放射敏感性器官,在接受或不加化疗的放射治疗时易受损伤。放射性肺损伤(RILI)的特点是肺部慢性炎症,包括放射性肺炎和放射性肺纤维化(RIPF)。吡非尼酮(PFD)是一种口服合成吡啶酮化合物,在欧盟、美国和日本被批准用于治疗特发性肺纤维化。已有的数据表明,PFD在许多动物模型中具有抗炎、抗纤维化和抗氧化的特性,它是一种具有抑制TGF- β 1信号通路作用的抗纤维化化合物,但PFD能否影响RILI仍是一个值得关注的问题。虽然在中国已经开始了一项第二阶段的研究,以评估PFD治疗II级或更高放射性肺损伤患者的安全性和有效性,据研究表明,在这方面的文献中没有相关的信息或明确的结果。

首先,PFD减轻胸部照射引起的肺密度增加。放射治疗4周后,我们观察到弥散、斑片状阴影和磨玻璃影,作为急性或亚急性肺炎的一种表现。照射后12周,小鼠肺密度增加,肺内出现大的不规则影,提示肺纤维化。在20周时,CT扫描显示整个肺有明显的肺实变。这一发现表明肺纤维化是在照射后进展的。(图1A)此外,作为肺纤维化的一项指标,还对肺组织密度进行了定量评估。照射组和PFD处理组12周时下降约64 HUs,20周时下降86 HUs。(图1B)这些结果表明,pfd可显著降低辐射所致的肺密度,而肺密度则因辐射照射而升高。

其次,PFD减轻辐射诱导的肺胶原沉积。PFD处理显著改善了辐照和PFD处理动物的炎症浸润和结构损伤。Masson's三色染色显示,仅接受放射治疗的小鼠的肺组织中有广泛的蓝色染色,表明肺纤维化的严重程度。(图2A)照射组和PFD组大鼠肺组织蓝染减少,肝纤维化程度减轻,与对照组比较,差

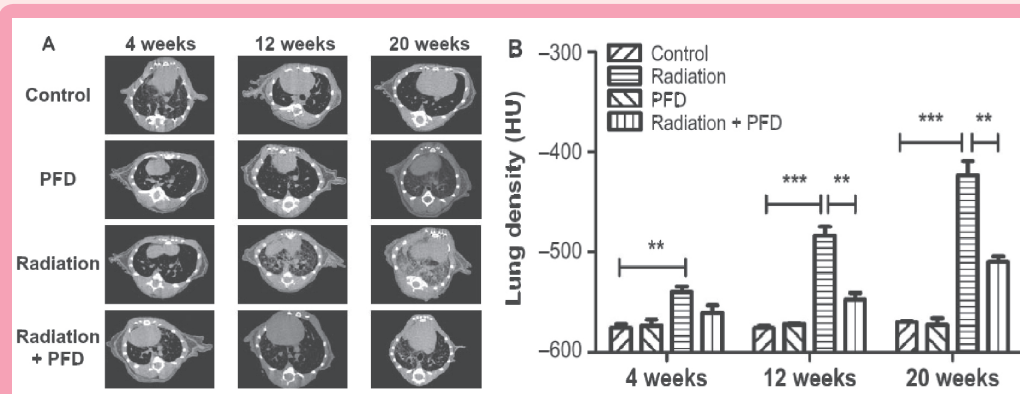


图1 无创放射性肺监测。A图:不同小鼠在放射后不同时间的显微CT所获得的有代表性的图像。B图: Hounsfield单位(Hu),取自4、12次CT扫描。照射后20周,PFD可降低肺密度,照射后肺密度增加。

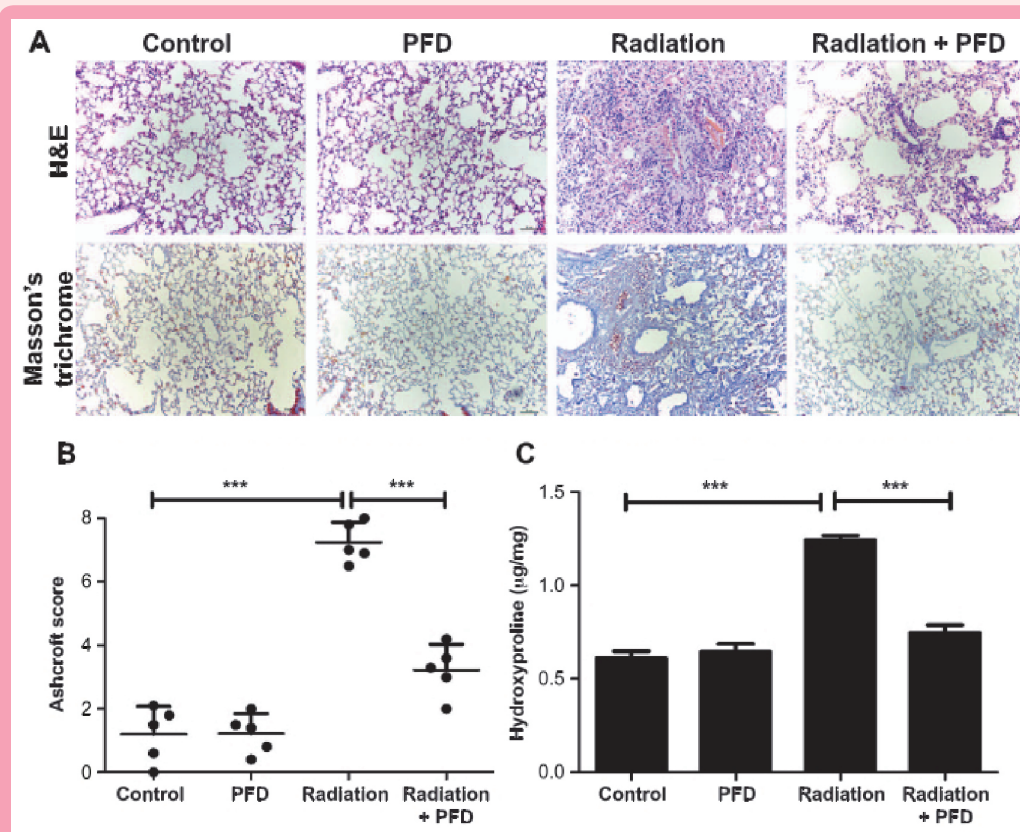


图2 PFD治疗可减少放射性肺损伤的组织学征象。A图:H&E和Masson染色。B图:肺组织病理分级纤维化评分(每组5例),C图:肺组织羟脯氨酸含量。(P, 0.001)。

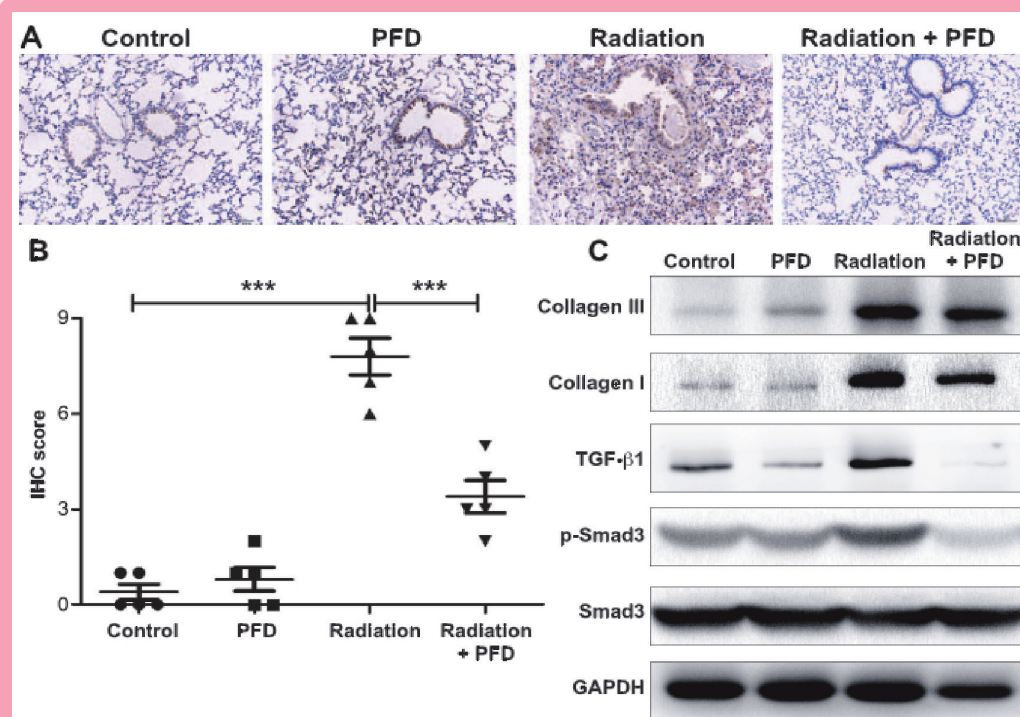


图3 PFD抑制TGF- β 1/Smad3信号通路。A图:免疫组织化学染色显示,TGF- β 1在受照射的肺组织中高表达,尤其是在支气管周围。PFD可抑制TGF- β 1在肺组织中的表达,而未治疗组(对照组)和单纯PFD组肺组织中TGF- β 1的表达无明显差异($P > 0.05$),PFD组肺组织TGF- β 1表达明显低于对照组($P < 0.05$)。B图:免疫组化分级的IHC评分($P < 0.001$)。C图:Western blot检测不同组肺组织匀浆中I型胶原、III型胶原、TGF- β 1、p-Smad3和Smad3蛋白的含量。

异显著($P < 0.05$)。未治疗对照组和单纯PFD治疗组均未见明显的组织病理学改变。对肺纤维化的评估进一步证实,经PFD治疗后,照射小鼠的肺纤维化程度有所下降。纤维性疾病的程度,通过组织学来量化,与影像学结果有很好的相关性。羟脯氨酸存在于少数其它胶原蛋白中,正因为如此,羟脯氨酸含量已被用来作为一个指标,以确定总胶原蛋白在组织中的数量。如图,照射小鼠肺组织羟脯氨酸含量几乎是未照射对照组的两倍,提示照射小鼠肺组织胶原过度表达。PFD降低受照射肺组织羟脯氨酸的表达(图2C)。

最后,为了进一步探讨PFD辐射防护作用的机制,作者采用免疫组化和Western blot方法检测了肺组织中促纤维化细胞因子的表达。TGF- β 1在照射组肺组织中高表达,尤以支气管上皮细胞胞浆表达最多。(图3A和B)而照射组和PFD处理组支气管和肺泡TGF- β 1的含量明显减少。肺组织匀浆Western blot分析显示(图3C),照射后肺组织I、III型胶原、TGF- β 1和磷酸化Smad3的表达均显著增加(图1),TGF- β 1在对照组和单纯PFD组肺组织中的表达均较对照组明显减少($P < 0.05$),肺组织匀浆的Western blot分析也显示辐射可显著增加I型胶原、III型胶原、TGF- β 1和磷酸化Smad3的表达,在照射组和PFD治疗组,这种表达降低,表明PFD通过抑制TGF- β 1的表达和其下游信号分子来减轻辐射诱导的纤维化。

本研究表明,口服PFD四周能显著降低BALB/6小鼠的RIPF,延长小鼠的生存期,而单独照射后,RIPF明显降低。这项研究表明,PFD具有抑制TGF- β 信号通路和胶原沉积的能力,这与其他已发表的研究结果一致。综上所述,这些数据表明PFD可能是一种安全可行的缓解RIPF的药物。

(刘志佳 刘强 报道)

阻断水通道蛋白 4 可抑制辐射诱导的小鼠肺部炎症

【据《ORIGINAL ARTICLE》2018年8月报道】题：阻断水通道蛋白4可抑制辐射诱导的小鼠肺部炎症，调节巨噬细胞极化（作者 Yuhui Li 等）

肺癌是对人类健康和生命威胁最大的恶性肿瘤之一，放射治疗是肺癌非常重要的治疗手段，但放疗所引起的放射性肺炎却是不可避免的并发症。严重的放射性肺炎可能引起受照射组织外的广泛累及，导致双侧淋巴细胞性肺炎，还可能激活对组织炎症的

先天免疫反应，导致肺纤维化。AQP4 是一系列双向，高容量水通道蛋白家族的成员。已有研究表明 AQP4 在脑水肿形成和消退中的重要作用，而本研究则阐明 AQP4 在电离辐射诱导的肺部炎症中的作用。

该项研究对小鼠左肺进行 75Gy 单剂量照射以诱导其放射性肺炎。照射后每两天给予小鼠腹腔内 200mg/kg 的 TGN-020 来抑制 AQP4。首先研究了四组不同处理组的肺功能的参数，

包括吸气能力 (IC)，准静态顺应性 (Cst)，组织阻力 (G) 和组织弹性 (H)。结果表明 TGN-020 对辐射诱导的肺损伤具有显著的保护作用。通过在组织学中对炎症病灶、肺细支气管上皮厚度及胶原沉积等的进一步研究，同样发现利用 TGN-020 阻断 AQP4 能够有效缓解辐射引起的肺损伤(图1)。

通过对炎症细胞浸润和炎症相关基因表达的研究发现用 TGN-020 阻断 AQP4 导致了炎症细胞浸润的抑制和炎

性细胞因子 (IL-6, IL-17 和 TGF- β)，趋化因子 (MIP1a 和 MCP1)，纤维化相关 (Col3a1 和 Fn1) 以及照射后的 M2 巨噬细胞标记物 (Arg1) 的下调。另外，使用 CD197 和 CD206 标记通过肺组织的免疫荧光染色研究 TGN-020 对巨噬细胞极化的影响。研究中发现与没有 IR 的肺组织相比，辐照肺组织中 M1 标记 CD197 和 M2 标记 CD206 的表达显著更高。与单照射相比，来自 TGN-020 + IR 组的肺组织中 M1 标记物 CD197 的表达降低，但没有显著差异。然而，与单照射相比，来自 TGN-020 + IR 组的肺组织中 M2 标记物 CD206 的表达显著降低(图2)。

最后，用脂质体氯膦酸盐消耗巨噬细胞减轻了辐射诱导的肺损伤。此外，进行 M1 或 M2 巨噬细胞过继转移到氯膦酸盐处理的小鼠中。结果显示 M2 巨噬细胞的过继转移显著增加了炎症评分，厚度和纤维化评分，阻断 AQP4 减轻了辐射肺损伤的发展和严重程度。这些结果都表明了激活的 M2 巨噬细胞在 IR 损伤发展尤其是 IR 后的肺纤维化过程中的关键作用。

通过以上研究证实，AQP4 阻断显著减弱了 IR 诱导的肺损伤模型中肺损伤的进展和严重程度。这些保护作用的机制涉及减弱炎症细胞的浸润，减少促炎细胞因子的产生，并抑制 M2 巨噬细胞的活化。这为今后的相关放射性肺炎治疗药物的研发及临床治疗奠定了理论基础。

(孙昊 刘强 报道)

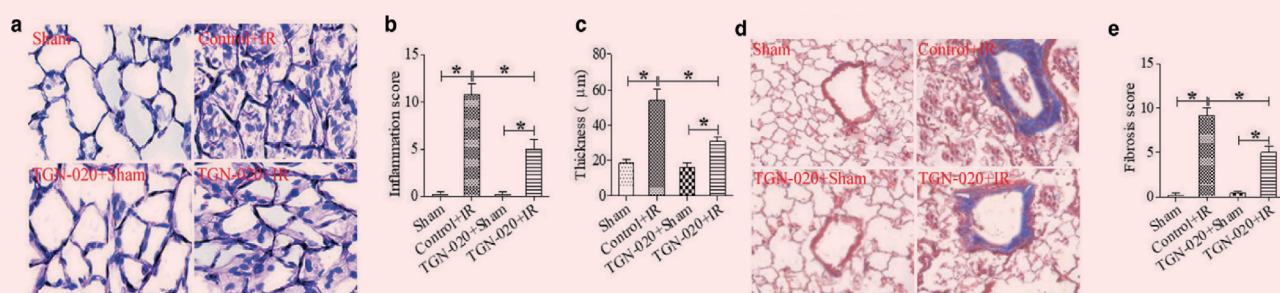


图1 AQP4 阻断减轻了 IR 引起的肺损伤。苏木精和伊红染色的肺切片。b 炎症病灶的定量。c 细支气管上皮的厚度。d 马松的三色染色。e 纤维化灶的定量。数据表示为平均值 ± 标准误差 (* $P < 0.01$, $n = 8$)。

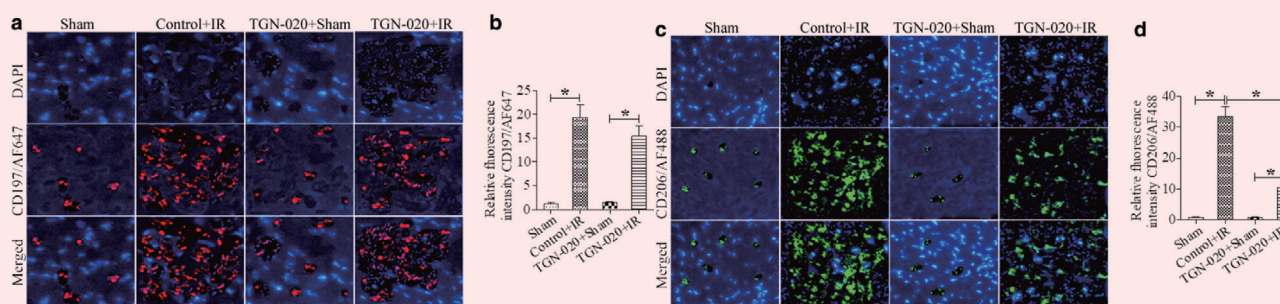


图2 AQP4 阻断调节肺组织中的巨噬细胞极化。在照射的肺组织中评估与 M1 巨噬细胞 CD197 (a,b) 和 M2 巨噬细胞 CD206 (c,d) 相关的标志物 (* $P < 0.01$, $n = 8$)。

卵泡抑素样蛋白 1 减弱小鼠放射性肺纤维化的机制研究

【据《International Journal of Radiation Oncology Biology Physics》2019年1月报道】题：卵泡抑素样蛋白1单倍体缺失减弱辐射诱导的小鼠肺纤维化（作者 Zhongjie Chen 等）

放射性肺纤维化是胸部肿瘤患者接受放射治疗后发生的一种严重且危及生命的并发症，大量证据表明 TGF- β 参与肺损伤的多个过程。卵泡抑素样蛋白 1 (Fstl1) 属于 Fst-SPARC 蛋白家族，最初发现是由 TGF- β 诱导产生的。有研究发现，Fstl1 在博来霉素或二氧化硅诱导的肺损伤中表达升高，并作为促纤维化因子参与肺纤维化过程，在百草枯损伤小鼠模型中同样观察到 Fstl1 发挥诱导作用。而 Fstl1 单倍体缺失小鼠或使用中和抗体阻断 Fstl1 后，两种模型中均发现体内纤维化症状减轻，但是 Fstl1 在放射性肺纤维化中的作用尚不清楚。

该研究发现 Fstl1 在放射引起的肺损伤中表达升高。C57BL/6 小鼠经过 15 Gy 或 20 Gy X 射线右肺单侧照射 20 周后，右肺组织中 Fstl1 mRNA 表达水平显著升

高，并且这种升高具有剂量依赖性(图1)。

其次，作者利用 Fstl1 单倍体缺陷 (Fstl1 $^{+/-}$) 小鼠进一步探究 Fstl1 对放射性肺纤维化的调节作用。小鼠经过 20Gy X 射线照射后，组织学检查证实 Fstl1 $^{+/-}$ 小鼠中肺纤维化减少，通过马松三色和天狼猩红染色进一步证明 Fstl1 $^{+/-}$ 小鼠中肺纤维化减弱(图2A)。这些结果表明 Fstl1 单倍体缺失可以保护小鼠免受辐射诱导的肺纤维化。此外，作者对肺切片进行了 α -SMA (肌成纤维细胞的标志物) 免疫组化检测。在 X 射线照射 20 周后，野生

型小鼠纤维化区域 α -SMA 染色显著增加，而 Fstl1 $^{+/-}$ 小鼠中的 α -SMA 阳性染色明显降低(图2A)，Fstl1 单倍体缺失可能是通过减少 X-射线诱导的肌成纤维细胞聚集来抑制纤维化发生。从野生型和 Fstl1 $^{+/-}$ 小鼠中分离原代肺成纤维细胞，并用 8Gy X 射线处理，24 小时后检测 α -SMA 和 I 型胶原蛋白 (Col1) 水平，发现 Fstl1 $^{+/-}$ 小鼠中 α -SMA 和 Col1 表达均显著降低

(图2B)，这也证明 Fstl1 单倍体缺失抑制了肌成纤维细胞分化和 Col1 产生。

该研究发现放射性肺纤维化动物模型中 Fstl1 表达水平显著升高，Fstl1 $^{+/-}$ 小鼠在经过 X 射线照射后具有减弱的纤维化表型，并且 Fstl1 单倍体缺失是通过减弱肌成纤维细胞聚集和分化以及 I 型胶原沉积物产生而发挥保护作用的。

(赵晓彤 刘强 报道)

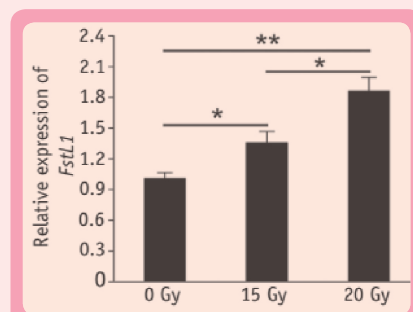


图1 放射诱导肺纤维化小鼠肺组织中 Fstl1 表达升高。* $P < 0.05$

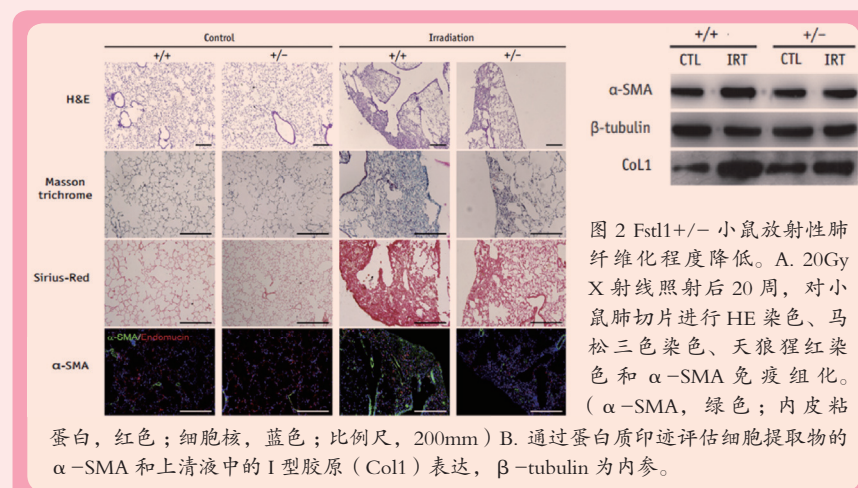


图2 Fstl1 $^{+/-}$ 小鼠放射性肺纤维化程度降低。A. 20Gy X 射线照射后 20 周，对小鼠肺切片进行 HE 染色、马松三色染色、天狼猩红染色和 α -SMA 免疫组化。(α -SMA, 绿色; 内皮粘蛋白, 红色; 细胞核, 蓝色; 比例尺, 200mm) B. 通过蛋白质印迹评估细胞提取物的 α -SMA 和上清液中的 I 型胶原 (Col1) 表达, β -tubulin 为内参。

岩藻多糖缓解放射性肺炎和肺纤维化的机制研究

【据《Mar. Drugs》2018年10月报道】题:岩藻多糖通过降低肺组织中炎症细胞因子的表达缓解放射性肺炎和肺纤维化(作者 Hsin-Hsien Yu 等)

放疗(Radiotherapy, RT)是治疗多种癌症的重要手段,放射性肺炎是胸部放射治疗后的主要并发症之一。岩藻多糖(Fucoidan)是一种水溶性的硫酸杂多糖,普遍存在于各种褐藻中。近年来研究发现岩藻多糖具有抗氧化、抗炎、抗增殖、抗癌、促凋亡等多种生物活性,此外发现岩藻多糖对受照的小鼠具有保护作用。因此该研究聚焦探讨岩藻多糖对放射性肺炎以及放射诱导的肺纤维化的影响。

该研究发现岩藻多糖可减轻放射性肺炎和放射诱导的肺纤维化。首先使用照射诱导小鼠肺纤维化的模型,将小鼠分为 Sham、RT、RT+Fucoidan、Fucoidan 四组,10Gy 肺部照射后第 31

天处死小鼠,通过马松三色染色检测各组肺纤维化,发现 RT+Fucoidan 组较 RT 组有明显改善,并且通过 ELISA 实验测定肺组织中前胶原 1 (pro-collagen 1 alpha), RT+Fucoidan 组较 RT 组出现明显降低(图 1)。

其次,发现岩藻多糖可减少肺组织中中性粒细胞和巨噬细胞的浸润。将小鼠分为 Sham、RT、RT+Fucoidan、RT+Dextran(一种多糖作为对照)四组,10Gy 肺部照射后第 15 天处死,通过 Ly6G 抗体以及 F4/80 抗体分别检测中性粒细胞及巨噬细胞的浸润情况并将各组小鼠肺左叶全部匀浆,进行 qRT-PCR 检测 Ly6G 和 F4/80 的表达水平,发现 RT+Fucoidan 组较 RT 组中性粒细胞和巨噬细胞的浸润出现明显降低(图 2)。

最后在肺组织中细胞因子的表达可反映炎症状态,因此本研究,将小

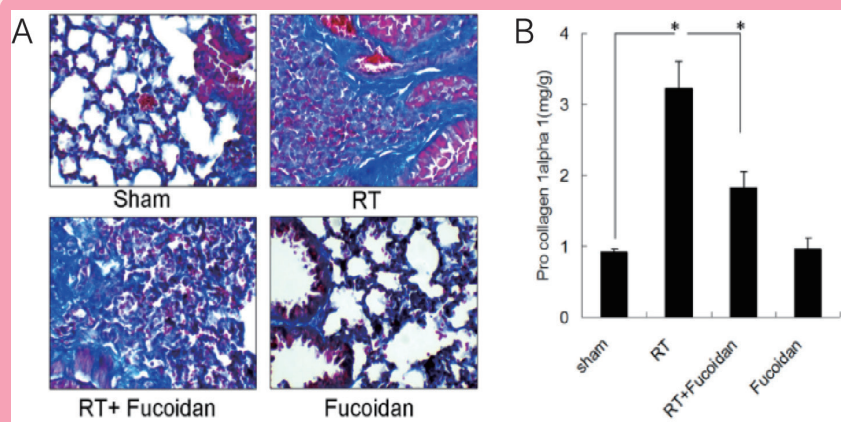


图 1 Fucoidan 对辐照小鼠肺组织肺纤维化的影响。A. 照射后 31 天后处死小鼠的肺组织中马松三色染色后的情况。B. 每组小鼠左肺的整个左叶匀浆中,ELISA 法测定 pro-collagen 1 alpha 表达水平。N=5/组, *P<0.05。

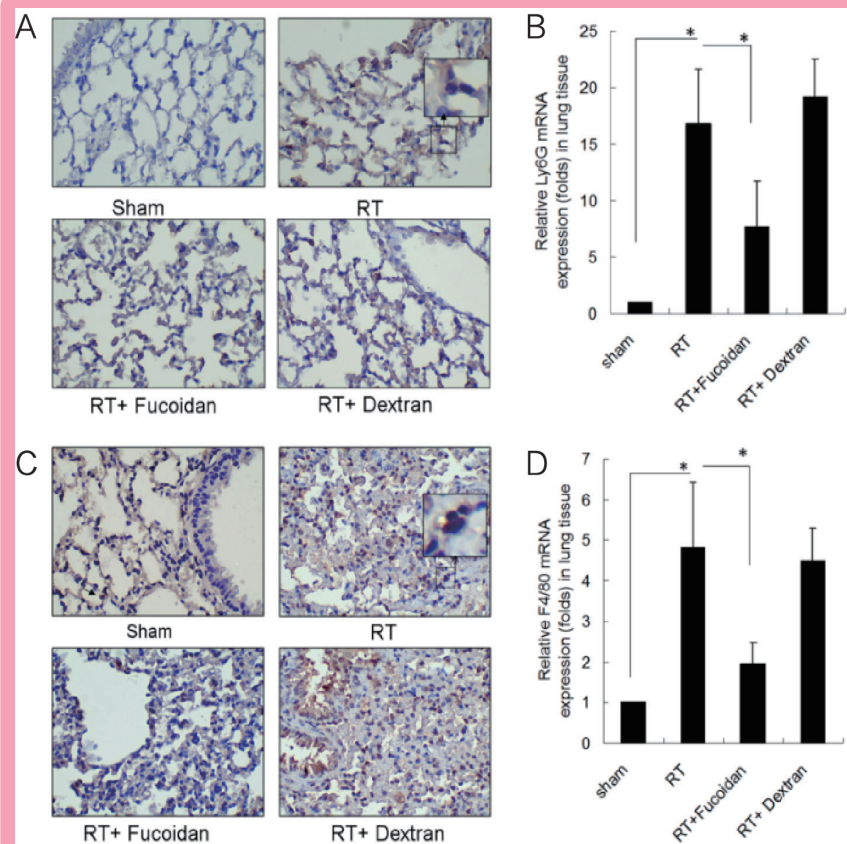


图 2 Fucoidan 对小鼠肺组织中中性粒细胞和巨噬细胞的浸润的影响。A. 中性粒细胞浸润的典型图像。B. 每组小鼠左肺全叶匀浆,进行 qRT-PCR 检测 Ly6G 表达水平。N=5/组, *P<0.05。C. 巨噬细胞的浸润的典型图像。D. 每组小鼠左肺全叶匀浆,进行 qRT-PCR 检测 F4/80 的表达水平。N=5/组, P<0.05。

鼠分为四组 RT、RT、RT+Fucoidan、Fucoidan,10Gy 肺部照射后第 15 天处死,收集小鼠胸膜液,采用细胞因子阵列分析炎症细胞因子的表达模式。细胞因子阵列图像及其定量结果显示,岩藻多糖给药改变了小鼠胸膜液中炎症细胞因子的表达模式,TIMP-1、CXCL1、MCP-1、MIP-2、白介素-1ra 的表达水平明

显升高,但 Fucoidan 给药后明显降低(图 3、图 4)。

在本研究中,Fucoidan 改变了炎症细胞因子的表达模式,从而减弱放射性肺炎和放射诱导的肺纤维化。从而提示 Fucoidan 可作为放射性肺炎减弱或预防的潜在治疗药物。

(杨蒙蒙 刘强 报道)

沙利度胺减轻放射性肺纤维化的机制研究

【据《Free Radical Biology and Medicine》2018年12月报道】题:沙利度胺(THD)通过下调 TGF- β /Smad3 信号通路以 Nrf2 依赖性的方式减轻辐射诱导的肺纤维化(RILF)(作者 Chao Bian 等)

放疗是对肺癌、食管癌、乳腺癌等胸部癌症患者的一种标准护理方法。辐射诱导的肺部损伤(RIL)包括放射性肺炎和放射性纤维化,是胸部癌症放疗患者的潜在并发症。通常情况下,放射诱导的肺炎在胸透后 1~3 个月左右可复发,而放射诱导的肺纤维化(RILF)发生在 6~12 个月,可持续 2 年。目前发现,沙利度胺(THD)是一种合成谷氨酸衍生物,对纤维化和炎症性疾病有治疗作用。本研究的目的是研究 THD 对小鼠 RILF 的治疗作用,更好地了解其潜在的调节机制。

首先,验证 THD 对 RILF 小鼠组织学改变的影响,收集了辐照后 12 周的肺组织样本,分别进行 H&E 染色和

Masson 染色,辐照组小鼠肺内可见广泛的胸膜下胶原沉积,而 THD 组小鼠肺内未见明显的胸膜下胶原沉积,可以证明 THD 可以减轻小鼠辐射引起的纤维化(图 1)。

同时,为探索 THD 对 RILF 治疗作用的分子机制,利用 DCFDA 检测了 THD 对辐照后 THP-1 细胞内 ROS 水平的影响,THD 处理抑制了辐照诱导的 THP-1 细胞内活性氧(ROS)生成。比较不同组细胞中 TGF- β /Smad3 信号通路的表达水平,发现 THD 降低了辐射诱导的细胞的 TGF- β 1 表达水平,同时,当 THD 存在时,辐照诱导的 Smad3 磷酸化显著减弱。THD 对 RILF 的作用与低水平活性氧(ROS)的升高有关,低水平活性氧通过激活核因子(red-derivative 2)-like 2(Nrf2)抑制转化生长因子- β (TGF- β)/Smad3 信号通路。用 Nrf2-/- 小鼠模型分析 THD 的治疗效果,证实了 Nrf2

在体内的作用。

最后,为确定 THD 是否仅对正常组织有辐射保护作用,对 A549 和 KYSE30 细胞进行了加药处理和 x 射线照射。随后进行克隆分析,发现 THD 对胸腺癌细胞系无放射保护作用。

综上所述,这些数据表明 THD 对小鼠 RILF 的抑制作用是通过 Nrf2 依赖性下调 TGF- β /Smad3 通路介导的,进而提示 THD 是一种潜在的预防 RILF 的新药物。

(孙毓筱 刘强 报道)

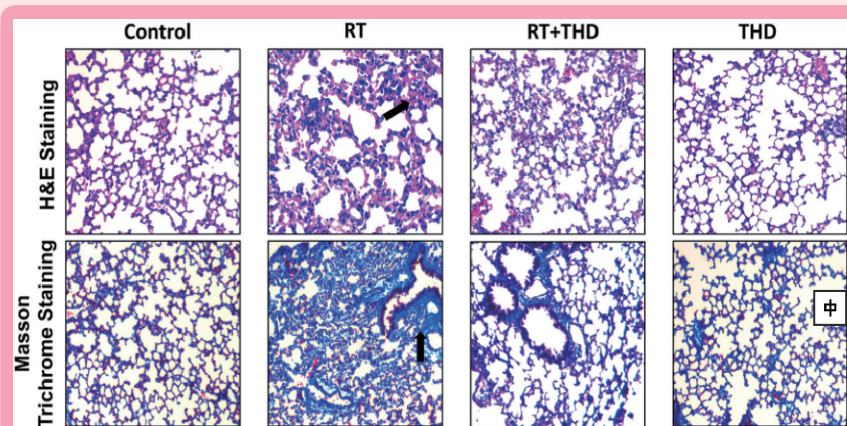


图 3 沙利度胺(THD)对放射性肺纤维化(RILF)小鼠组织学改变的影响,雌性野生型(WT) C57BL/6 小鼠暴露于 22.5 Gy 胸廓照射(RT)下,给予 THD 或 vehicle 处理。

间充质干细胞对犬放射性肺损伤的治疗作用

【据《International Journal of Radiation Oncology Biology Physics》2018年10月报道】题:人脐带间充质干细胞对犬放射性肺损伤的治疗作用(作者Hao Y等)

放射性肺损伤是放射治疗胸部肿瘤后常见的并发症。我们的研究表明,在15Gy的X射线照射后180天可以观察到犬辐射诱导的肺损伤,并且气管内移植间充质干细胞可以减少氧化应激,炎症

反应,转化生长因子- β -Smad2/3通路激活,从而减轻肺损伤。该发现为间充质干细胞在放射性肺损伤的临床移植疗法中的应用提供了基础。

本研究目的是探讨人脐带间充质干细胞(MSC)移植对犬放射性肺损伤的影响。

选用小猎犬接受局部15Gy X射线照射到右下肺,建立放射性肺损伤模型。

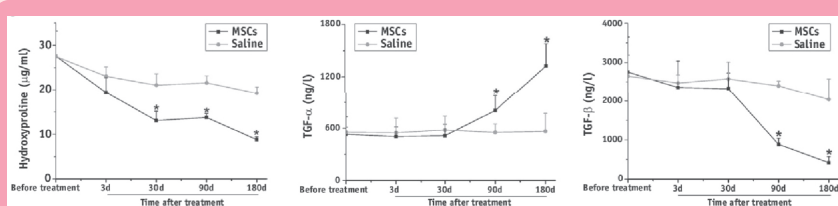


图1 间充质干细胞(MSCs)对辐射后肺纤维化水平的影响。使用ELISA试剂盒在MSC移植后3,30,90和180天测量血清羟脯氨酸(A),转化生长因子- α (TGF- α)(B)和TGF- β (C)的水平, * $P < 0.05$ 。

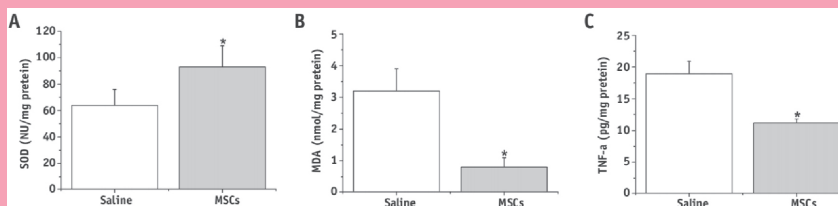


图2 间充质干细胞(MSCs)对辐射后氧化应激,炎症细胞因子的影响。使用相应试剂盒检测肺组织中的超氧化物歧化酶(SOD)(A)和丙二醛(MDA)(B)含量。MSC移植后180天,血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)(C)的含量, * $P < 0.05$ 。

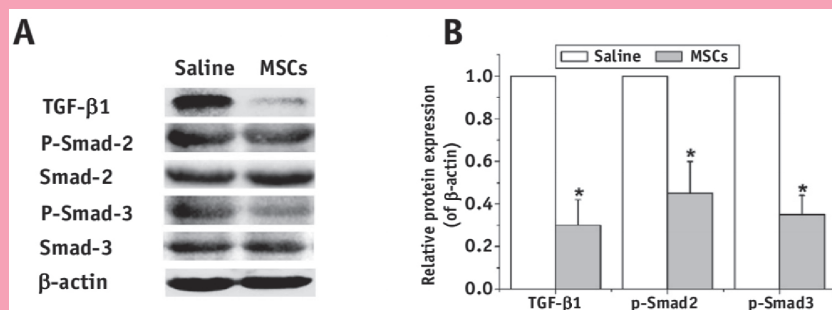


图3 间充质干细胞(MSCs)对转化生长因子(TGF)- β -Smad2/3信号通路的影响。Western印迹分析来自盐水和MSC组的肺组织中TGF- β 1, Smad2/3和磷酸化Smad2/3的蛋白质表达水平(A)。以内部 β -肌动蛋白为对照将印迹的密度值标准化(B), * $P < 0.05$ 。

180天后,将狗分成2组(每组4只)。MSC组接受气管内MSC移植,生理盐水组通过灌洗接受相同体积的生理盐水。然后在移植后180天评估MSC移植对肺损伤的影响。

结果显示,15Gy辐射后180天,犬动脉血氧分压显著降低,外周血中羟脯氨酸和转化生长因子(TGF)- β 水平显著升高,而TGF- α 水平显著降低。计算机断层扫描评估显示右侧中下肺部有明显的蜂窝状阴影。随着时间的推移,MSC组血氧分压逐渐升高,而外周血中羟脯氨酸和TGF- β 水平呈下降趋势,TGF- α 水平逐渐增加,这与盐水组中

观察到的结果显著不同(图1)。此外,计算机断层扫描和病理检查显示MSC组的肺损伤程度较轻。MSC组还显示出显著增加的肺超氧化物歧化酶水平并显著降低肿瘤坏死因子- α (图2)。进一步研究证实,MSC移植可抑制肺组织中TGF- β -Smad2/3的活化(图3),体外实验表明,MSCs条件培养基可有效抑制TGF- β 1诱导的Smad2和3水平的升高。

结论表明,15Gy放射后180天可观察到犬放射性肺损伤。MSC移植可以减少氧化应激,炎症反应和TGF- β -Smad2/3通路激活,从而减少肺损伤。(杜亚南 刘强 报道)

MEN1 基因对小鼠放射性肺纤维化形成的影响机制

【据《Gene》2018年8月报道】题: MEN1 基因在小鼠放射性肺纤维化中的作用机制(作者Wei Wei等)

本研究探讨了MEN1基因在辐射诱导的小鼠肺纤维化中的调控机制,为临床治疗放射性肺纤维化提供新的理论依据。

首先,选择80只8周龄,体重18~22g的C57BL/6小鼠,其中一半是雄性,另一半是雌性。根据随机数表的方法将小鼠分成对照组和照射组(每组40只小鼠)。建立辐射诱导的肺纤维化小鼠模型,其中对照组的右肺施加

20Gy的单一X射线照射;用H&E和Masson染色验证模型在照射后4、8、16和24周是否成功。(图1)Western blot和qPCR检测肺组织中MEN1,平滑肌肌动蛋白(α -SMA),Collagen-1和转化生长因子(TGF- β)的表达。其次,在小鼠胚胎成纤维细胞系(MEF)和小鼠肺上皮细胞系(MLE-12)中,我们分别用10Gy X射线照射构建了MEN1敲除和干扰的细胞模型。通过qPCR检测 α -SMA, Collagen-1和TGF- β /Smads信号通路分子的表达。最后,使用免疫沉淀(IP)方法,我们可以检测Smad2

与MEN1基因编码的蛋白质menin之间的相互作用。

结果显示,小鼠放射性肺纤维化模型的结果显示,与对照组相比,实验组中肺泡隔增宽,肺泡完整性降低,肺组织略微增厚,4~8周后出现少量胶原沉积。在第24周,观察到肺组织的间质空间中的大量细胞和局部的局灶性纤维化区域。(图1)进一步研究发现,放射诱导纤维化炎症细胞因子TGF- β 上调,下调MEN1基因表达,进而增强 α -SMA的表达,促进成纤维细胞向肌成纤维细胞的转化;

同时,胶原蛋白-1的表达增强,这表明细胞外基质过度浓缩并最终促进肺纤维化的形成。在体外,我们发现MEN1基因的敲除和干扰可显著增强辐射诱导的纤维化,上调TGF- β 信号通路下游分子Smad2和Smad3的表达,下调Smad7的表达。此外,它在调节放射性核素纤维化过程中发挥了重要作用。

结论表明,MEN1通过调节TGF- β 的分泌和TGF- β /Smads信号通路的激活,在肺纤维化形成中起关键作用。(赵晓彤 刘强 报道)

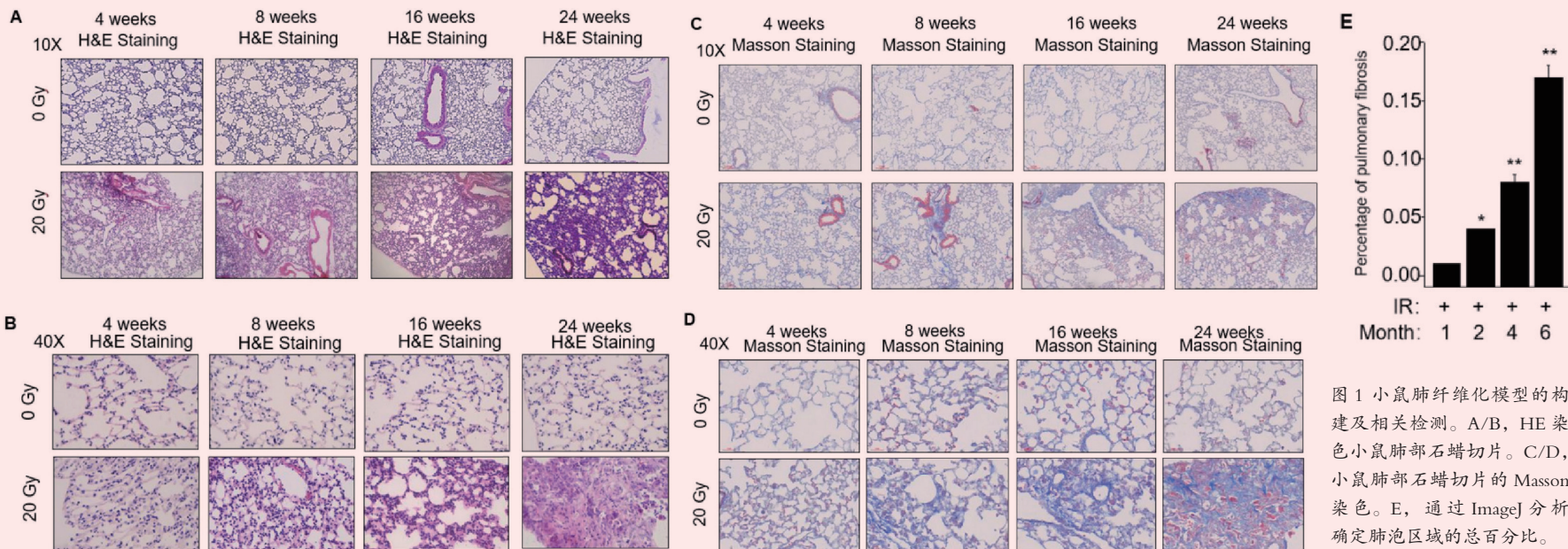


图1 小鼠肺纤维化模型的构建及相关检测。A/B, HE染色小鼠肺部石蜡切片。C/D, 小鼠肺部石蜡切片的Masson染色。E, 通过ImageJ分析确定肺区域的总百分比。