

# 放射性肺损伤研究进展

刘佳, 崔珍

蚌埠医学院第一附属医院肿瘤放疗科, 安徽 蚌埠 233004

**摘要:**放射性肺损伤(radiation-induced lung toxicity, RILT)是肺癌、食管癌等胸部肿瘤放疗引起的常见且较为严重的副反应,包括早期的急性放射性肺炎和晚期的放射性肺纤维化。由于肺对放射线较为敏感,当其接受一定的放疗剂量时就可能发生放射性损伤。目前放射性肺损伤的发生机制尚不清楚,且缺乏有效的预测指标和治疗措施,不仅限制了肿瘤的放疗剂量,而且严重影响患者的后续治疗及生活质量,成为提高胸部肿瘤放疗疗效的瓶颈。近年来的研究发现放射性肺损伤不仅与肺的受照剂量和体积密切相关,也与多种细胞因子的表达及信号传导有关,如炎症细胞浸润、炎性细胞因子失衡、氧化损伤等均参与了放射性肺损伤的发病过程。此外,患者的体能状况也与放射性肺损伤的发生有关。因此,放射性肺损伤的发生是多种因素相互作用的复杂过程。目前临床上主要是通过抗菌药物及糖皮质激素等应用来对症处理肺的放射性炎症,总体效果欠佳,更缺少对放射性肺纤维化确切有效的防治办法,因此放射性肺损伤的机制及临床防治研究具有重要的意义。近年来,放射性肺损伤的研究已成为热点,人们对放射性肺损伤发生机制有了更深入的研究,在临床防治方面的研究也有了一定的突破,如应用细胞因子抑制剂、基因治疗、中西医药物、干细胞移植等。本文就放射性肺损伤的发生机制、临床相关影响因素及临床防治研究进展等综述如下。

**关键词:**放射性肺损伤;胸部肿瘤;机制;临床防治;综述

**中图分类号:** R730.55 R563 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2019)11-1893-05

**DOI:** 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.001084

## Research progress of radiation-induced lung toxicity

LIU Jia, CUI Zhen

*Department of Radiotherapy, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233004, China*

**Abstract:** Radiation-induced lung toxicity (RILT), caused by lung, esophageal thoracic tumor radiation therapy, the common and serious side effects, include the early acute radiation pneumonia and late radiation pulmonary fibrosis. Because the lungs are sensitive to radiation, radiation damage may occur when they receive a certain dose of radiation. At present, the mechanism of radioactive lung toxicity is still unclear, and there is a lack of effective prediction indicators and treatment measures, which not only limits the radiotherapy dose of tumor, but also seriously affects the follow-up treatment and quality of life of patients, becoming a bottleneck to improve the efficacy of radiotherapy for chest tumor. Recent studies have found that radioactive lung toxicity is not only closely related to the exposed dose and volume of the lung, but also related to the expression and signal transduction of various cytokines, such as inflammatory cell infiltration, inflammatory cytokine imbalance, and oxidative injury, which are all involved in the pathogenesis of radioactive lung toxicity. In addition, the patient's physical condition is also related to the occurrence of radioactive lung toxicity. Therefore, the occurrence of radioactive lung toxicity is a complex process of interaction of many factors. At present, antibiotics and glucocorticoids are mainly used in clinical treatment of lung radiation inflammation, but the overall effect is not good. Because of the lack of effective prevention and treatment of radioactive pulmonary fibrosis, so the mechanism of radioactive lung toxicity and clinical prevention and treatment research is of great significance. In recent years, the research on radioactive lung toxicity has become a hot spot. People have made more in-depth research on the mechanism of radioactive lung injury and made certain breakthroughs in clinical prevention and treatment, such as the application of cytokine inhibitors, gene therapy, Chinese and western medicine, stem cell transplantation, etc. This article reviews the mechanism, clinical factors and clinical prevention and treatment of radioactive lung toxicity.

**Key words:** Radiation-induced lung toxicity; Thoracic malignancies; Mechanism; Clinical prevention; Summarize

放射性肺损伤(radiation-induced lung toxicity, RILT)包括早期肺损伤和晚期肺损伤,早期肺损伤又称为急性放射性肺炎,发生于放射治疗开始后3个月内;而将放射治疗3个月后的放射性肺损伤称为晚期

放射性肺损伤,晚期损伤一般是指放射性肺纤维化。放射性肺损伤发病原因明确,主要是由于一定体积的肺组织接受了一定剂量的电离辐射所引起。在肺癌、食管癌等胸部肿瘤的放射治疗中,一定体积的正常肺组织受到一定剂量照射后,使正常肺组织受到损伤,肺的这种放射性损伤达到一定程度即可发生急性放射性肺炎,表现为低热、咳嗽、胸闷等,重者可表现为呼吸困难、胸痛,持续性干咳,如果急性放射性肺炎未能得到

**基金项目:**国家自然科学基金项目(81773362);安徽省临床医学优先发展重点专科基金(卫科教秘[2018]291号);蚌埠医学院科技发展基金(BYKF1881)

**通信作者:**崔珍, E-mail: cuizhen128@163.com

及时干预和治疗则可进一步进展为肺的放射性纤维化,导致肺功能严重受损甚至致患者死亡<sup>[1]</sup>。因此,研究放射性肺损伤的发生机制以及如何有效预防和治疗放射性肺损伤对于胸部肿瘤的放疗及患者放疗后生活质量的提高具有重要的临床意义。

## 1 发病机制

放射性肺损伤是放射生物及放射物理等多因素相互作用和影响的结果,是一个多种机制综合调控的复杂、动态反应过程。有关放射性肺损伤的发生机制,其研究已经从细胞水平发展到细胞因子水平甚至基因水平。

**1.1 细胞损伤学说** 肺泡细胞尤其是肺泡Ⅱ型细胞对放射线非常敏感,当受到放射线照射后其合成及分泌表面活性物质减少,导致肺的顺应性下降,若这种损伤超过一定程度可能会导致形态学改变,严重者可出现肺泡塌陷,从而造成缺氧及出现呼吸困难;同时血管内皮细胞因受放射损伤会导致肺微血管通透性改变,造成肺通气血流交换障碍,加重肺泡Ⅱ型细胞损伤,进一步加速肺的放射性损伤<sup>[2]</sup>。

**1.2 细胞因子学说** 细胞因子学说是放射性肺损伤研究中的一个主流学说,也是目前研究的热点,引起放射性肺损伤的细胞因子主要包括包括肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (IL-6)、转化生长因子(TGF- $\beta$ 1)等<sup>[3-4]</sup>。TNF- $\alpha$ 是一种主要由活化的单核细胞或巨噬细胞产生的强效促炎细胞因子,TNF- $\alpha$ 通过增加肺内毛细血管的通透性使中性粒细胞等炎症细胞在其趋化作用下发生了一系列的炎症反应。王雷等<sup>[5]</sup>通过研究发现,TNF- $\alpha$ 水平可以预测肺炎的发生及转归,故TNF- $\alpha$ 在放射性肺损伤的发生及发展过程中起着关键作用。IL-6主要由单核巨噬细胞、Ⅱ型肺泡细胞、T淋巴细胞及成纤维细胞等合成释放,是一种具有多种生物学活性的多能细胞因子。当机体受到伤害诸如感染、放射性损伤时,IL-6可诱导肺内的成纤维细胞分化及增生,同时C反应蛋白的合成亦增加,从而引起机体的炎症反应。沙莎等<sup>[6]</sup>通过回顾性分析106例行三维适形放疗的局部晚期非小细胞肺癌患者的临床资料发现,放疗前血浆IL-6水平较高是RILT发生的高危因素。陈茜等<sup>[7]</sup>回顾性分析60例行根治性三维适形放疗治疗的局部晚期食管鳞癌患者,研究结果提示IL-6与RILT密切相关,IL-6可作为RILT发生风险的预测因子。TGF- $\beta$ 1是由肺泡的巨噬细胞、淋巴细胞等多种细胞合成的一种细胞因子,在体细胞系中所占比例最高,活性最强。在发生放射性肺损伤时,肺泡的巨噬细胞可合成释放TGF- $\beta$ 1使正常的成纤维细胞的表型发生转化,因此成纤维细胞不断的分裂、增殖、分化及成熟,进而合成大量胶原蛋白,致使肺间质的胶原蛋白成

分异常增多,从而促进了肺纤维化的发生,同时,TGF- $\beta$ 1也可通过刺激肺损伤区的单核巨细胞和炎症细胞释放TNF- $\alpha$ 、IL-6等细胞因子从而加速肺的放射性损伤,TGF- $\beta$ 1已成为公认的预测放射性肺炎的细胞因子<sup>[8]</sup>。

**1.3 免疫机制** T辅助细胞17(Th17)及调节性T细胞(Treg)是近年来新发现的一个T细胞亚群,研究发现其在炎症性疾病及机体的防御反应中发挥着重要的作用<sup>[9-10]</sup>。局部环境的变化如发生放射性肺损伤时,初始CD4<sup>+</sup>T细胞在IL-6及TGF- $\beta$ 1等细胞因子的作用下分化为Th17细胞,Th17细胞通过分泌IL-22、IL-17A、IL-17F等炎性细胞因子发挥其效应功能。蔡清等<sup>[11]</sup>通过研究发现肺的成纤维细胞增殖进而纤维化取决于Th17细胞的活化,而成纤维细胞又可刺激Th17细胞增殖并分泌释放IL-17等炎性因子,它们彼此的相互促进作用加速了肺的损伤。因此,Th17细胞在放射性肺炎的发生、发展过程中发挥着重要的调节作用,且Th17/Treg比值可以较早预测放射性肺炎的发生,具有重要的临床意义<sup>[9]</sup>。

**1.4 基因学说** 姜军红等<sup>[12]</sup>通过临床观察发现放射性肺损伤的发生尚具有较明显的个体差异性,因此放射性肺损伤发生还可能与遗传因素有关。人类基因组上存在着大量的SNP,即由单个核苷酸的变异所引起的DNA序列多态性,这种遗传上基因组多态性是造成人类罹患疾病差异和对治疗存在不同反应的遗传基础。目前,已发现了一些与放射性肺损伤发病有显著关联的SNP位点。胡智慧等<sup>[13]</sup>搜集并总结了近年放射性肺损伤与SNP关系的多项研究,并结合其研究结果发现不同人群中放射性肺损伤发生风险的不同根本原因应该是基因差异,通过检测患者基因多态性可能提前发现放射性肺损伤的易感人群,可以早期采取措施,降低放射性肺损伤发生的风险。

## 2 放射性损伤的相关影响因素

### 2.1 临床相关影响因素

**2.1.1 慢性阻塞性肺疾病** 慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是肺内不完全气流受限所致的小气道管壁增厚、管腔狭窄及肺实质破坏导致弹性回缩力下降为病理基础的慢性肺疾病。一般发生COPD的患者,其支气管壁会有多种炎性细胞浸润而发生一系列慢性炎症反应使支气管壁遭到损伤、破坏,且支气管壁基底部会有肉芽组织和纤维组织增生,进而导致放射性肺炎甚至放射性肺纤维化。因此,这种炎性环境是放射性肺炎发生的一个诱因。李同源等<sup>[14]</sup>通过研究发现肺癌患者行三维适形放疗治疗期间,患者如合并慢性阻塞性肺疾病且双肺V<sub>30</sub>>18%,更易发生放射性肺炎。

2.1.2 体能状况 体能状况与放射性肺损伤的关系的研究结果不尽一致。有研究<sup>[15]</sup>通过回顾性分析192例胸部肿瘤的患者放射性肺损伤的相关因素认为卡氏评分(KPS评分)与放射性肺损伤的发生无明显相关性;而CUI Z等<sup>[16]</sup>通过分析186例老年食管癌患者放射性肺炎发生情况时发现,KPS评分低于70的患者发生放射性肺炎的比例为25.64%,明显高于KPS评分>70分者的4.92%;王立平等<sup>[17]</sup>通过研究认为KPS评分<80分即是食管癌调强放疗患者并发放射性肺损伤的独立危险因素( $P < 0.05$ ),说明体能状况是影响放射性肺炎发生的一个重要因素。结论的不一致可能与入选患者的例数偏少有一定关系,需要扩大样本量进一步研究。

2.1.3 化疗药物 很多化疗药物具有肺毒性,如博来霉素、紫杉醇等,可引起或诱发肺损伤。化疗药物引起肺损伤的主要原因包括:药物的直接毒性作用,变态反应及特异体质所致。而CUI Z等<sup>[16]</sup>通过研究发现同步放化疗加重了肺泡Ⅱ型细胞及血管内皮细胞的损伤,增加了发生放射性肺损伤的风险。故在胸部恶性肿瘤治疗过程中,同步放化疗的患者放射性肺损伤的发生率更高。

因此,当对肿瘤患者的放疗方式作出选择时,应综合评估患者的肺功能、体能状况(KPS评分)及对放疗的耐受等情况,不能只单纯追求肿瘤患者影像学上的治疗效果还要考虑到患者放疗后的生活质量。

2.2 剂量学相关影响因素 当前,以三维适形(3D-CRT)及调强放疗(IMRT)为代表的精确放疗技术已广泛应用于临床,运用剂量体积直方图(dose volume histogram, DVH)可以准确了解危及器官的照射剂量和照射体积及剂量体积的关系,利用DVH图中有关参数可以对放射性肺炎等副反应作出合理预测<sup>[18]</sup>。DVH图中 $V_5$ 及 $V_{20}$ 是应用较多的评估放射性肺炎的参数,但有关文献报道的结果不尽一致。唐正中等<sup>[19]</sup>通过对64例局部晚期非小细胞肺癌的研究发现同期化疗、肺 $V_5$ 及放疗总剂量高、计划靶体积大是放射性肺损伤发生的独立因素;PAN W Y等<sup>[20]</sup>通过对166例肺癌患者进行回顾性分析认为辐射剂量、 $V_{20}$ 及平均肺剂量是放射性肺损伤发生的独立预测因子;王笑良等<sup>[21]</sup>通过分析153例肺癌及食管癌患者的调强放疗计划及临床资料认为GTV、总剂量、平均肺剂量、正常组织并发症发生率及肺 $V_5$ 、 $V_{10}$ 、 $V_{15}$ 、 $V_{20}$ 、 $V_{25}$ 、 $V_{30}$ 均可较好预测急性放射性肺损伤的发生,其中肺 $V_5$ 、 $V_{10}$ 及GTV是最有预测价值的指标。由此可见,尽管存在争议,但 $V_5$ 及 $V_{20}$ 作为放射性肺损伤的预测因素被广泛接受。

因此,对于胸部肿瘤的放疗不能只一味追求肿瘤的消退而给予过高的放疗剂量,否则可能因严重的肺

损伤而危及生命。应针对患者的具体情况,尽量选择适形调强等精确放疗手段,同时利用DVH图优化放疗方案及保障肿瘤周围重要器官的安全,减少放射性肺损伤的发生。

### 3 放射性肺损伤的防治

由于没有特效的治疗方法,预防放射性肺损伤的发生要远比治疗本身更有实际意义。除了上述临床及放射物理各剂量学因素外,还应根据患者的具体情况积极采用合理的药物来防治放射性肺损伤的发生。核因子E2相关因子2(Nrf2)是抗氧化级联的关键转录调控因子,TIAN X L等<sup>[22]</sup>通过研究发现Nrf2对放射性急性肺损伤具有保护作用;LIU D等<sup>[23]</sup>报道了脐带间充质干细胞通过调节炎症、纤维化因子和免疫反应可以减轻放疗引起的肺损伤;王俊等<sup>[24]</sup>通过研究发现卡托普利可通过降低CCL-2的表达,从而抑制单核细胞在急性放射性肺损伤大鼠肺组织中的聚集,进而减轻炎症反应,但在临床应用中尚未达到理想效果<sup>[25]</sup>。下述是临床上常用且被证实有效的药物。

3.1 肾上腺皮质激素 激素是目前临床上治疗放射性肺炎最常用且治疗效果较为确切的药物,尤其是对于早期放射性间质性肺炎的治疗。激素治疗放射性肺损伤的机理主要通过减轻损伤部位肺实质细胞和微血管的损害,减轻肺组织的渗出和水肿从而有效地减轻炎症症状<sup>[26]</sup>。优先推荐口服泼尼松,根据病情轻重应个体化给药,一般初始剂量为30~40 mg/d,分1~2次口服,使用数周后待症状好转且稳定后再开始逐步减量,直至停用<sup>[27]</sup>。同时可以根据患者有无伴发感染等症状,合理的给予敏感抗菌药物及吸氧等对症支持治疗,一般及时有效的防治措施可使大多数患者的症状得到控制。

3.2 阿米福汀(注射用氨磷汀) 阿米福汀原本是一种减少核辐射的放射保护剂,研究发现其也是一种广谱细胞保护剂,其本质是一种半胱氨酸化合物,它能够竞争性结合细胞膜表面的碱性磷酸酶,发挥去磷酸化作用,并生成可以清除组织中氧自由基的活性代谢产物,从而减轻肺损伤的发生<sup>[28]</sup>。GODA J等<sup>[29]</sup>通过研究发现硒代胱氨酸可以预防接受照射的小鼠放射性肺炎的发生。朱恒博等<sup>[30]</sup>通过对阿米福汀的Meta分析发现:阿米福汀可降低接受放射治疗的非小细胞肺癌患者放射性肺炎的发生率。但有关阿米福汀的给药剂量以及该药物对治疗后患者的远期疗效、总生存率的影响尚不明确,有待进一步研究。

3.3 氨溴索 氨溴索在临床上主要被用于痰液过于黏稠不易咳出的治疗。此外,氨溴索还具有抗感染及抗氧化作用,能有效减轻肺的放射性损伤。在有关氨溴索防治放射性肺炎的基础研究中,贾洪菊等<sup>[31]</sup>通过

研究表明氨溴索雾化吸入对恶性肿瘤放疗患者早期放射性肺炎、晚期肺纤维化均有一定的保护作用。临床研究认为,氨溴索对放射性肺损伤的预防及治疗有确切疗效,同时认为较大剂量的氨溴索疗效会更加显著<sup>[32]</sup>。

3.4 中药治疗 中医认为放射性肺损伤的病机为热毒之邪侵袭肺络,导致肺络受灼,阴津亏损,而肿瘤患者属正虚邪盛之体质,且病程日久,久病必瘀,热灼与痰瘀相搏结,雍滞气血,肺络受阻,出现发热及咳嗽等症状,属于中医“咳嗽”“肺萎”“喘证”等范畴。中医作为祖国医学,在很多疾病的治疗上具有西医达不到的效果,且毒副作用低。近年来中医药防治放射性肺炎逐渐成为放射性肺损伤研究的热点,其可能的作用机制主要包括:①抗氧化与清除自由基;②控制生物分子的表达;③减少和控制细胞因子表达。文献<sup>[33]</sup>显示一些具有清热解毒、活血化瘀功效的中药对于放射性肺损伤的防治有很好的效果。王彬<sup>[34]</sup>通过研究发现同步放化疗时联合应用复方苦参注射液治疗局部晚期非小细胞肺癌,可以明显减少放射性肺损伤的发生率并降低放射性肺损伤的严重程度,明显提高患者放疗中及放疗后的生活质量。

#### 4 护理作用

临床上很多肿瘤患者的思想压力较大,往往表现为食少、失眠,甚至出现焦虑、抑郁等精神症状,不能很好的配合医生的治疗,是导致治疗中断及失败的常见原因。通过积极而科学的临床护理干预措施,帮助患者树立战胜肿瘤疾病的信心,克服放疗带来的恐惧心理,对治疗过程中可能出现的并发症积极配合医生进行防治,明显降低了放化疗所产生的并发症影响,并提高了患者的生活质量<sup>[35]</sup>。

综上,如何有效防治放射性肺损伤的发生在临床上是一个比较棘手的问题,其机制尚未完全阐明,尚缺乏有效的早期诊断方法。特别是对于重度或晚期放射性肺损伤的治疗尚缺乏十分有效的治疗药物,且死亡率很高。近年来,随着分子生物学领域的不断进步,人们对放射性肺损伤发生机制有了更深入的研究,在临床防治方面的研究也有了一定的突破,如细胞因子抑制、基因治疗、中西医药物、干细胞移植等。相信不久的将来放射性肺损伤的确切发生机制终将被阐明,从而对其进行更有效的预防和治疗,最大程度上减少放射性肺损伤的发生,切实提高肿瘤患者的生活质量。

#### 参考文献

[1] 王绿化,殷蔚伯,李晔雄,等. 肿瘤放射治疗学[M]. 5版. 北京:中国协和医科大学出版社,2018:788-789.

[2] 王天昶,冯杏,王浩,等. 放疗前肺功能参数对非小细胞肺癌放射性肺炎的预测价值[J]. 实用癌症杂志,2016,31(4):581-584.

[3] 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(1):3446-3449.

[4] STENMARK M H, CAI X W, SHEDDEN K, et al. Combining physical and biologic parameters to predict radiation-induced lung toxicity in patients with non-small-cell lung cancer treated with definitive radiation therapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2012,84(2):e217-222.

[5] 王雷,王晓梅. 肿瘤坏死因子- $\alpha$  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):4174-4176.

[6] 沙莎,王茂玉,高志位,等. 细胞因子联合 DVH 参数及临床特征预测非小细胞肺癌放射性肺损伤的临床研究[J]. 癌症进展,2018,16(7):862-865,869.

[7] 陈茜,李红霞,许阳,等. 血清 IL-6、TGF- $\beta$ 、IL-33 及 S100A8 水平与放射性肺损伤的相关性研究[J]. 临床肺科杂志,2018,23(9):1584-1589.

[8] 郑芳芳,王炳胜,刘秀芳,等. 血清 IL-8、TGF- $\beta$ 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):213-218.

[9] 王燕,王洁,时亚伟,等. Th17/Treg 比值对放射性肺炎的预测价值[J]. 江苏医药,2015,41(17):2039-2041.

[10] CHANG S H. T helper 17 (Th17) cells and interleukin-17 (IL-17) in cancer[J]. Arch pharm res,2019,42(7):549-559.

[11] 蔡清,倪春辉. Treg 与 Th17 细胞在肺炎与肺纤维化中作用的研究进展[J]. 中华劳动卫生职业病杂志,2014,32(1):75-78.

[12] 姜军红,李华,谭榜宪. 放射性肺炎易感基因遗传多态性位点的研究进展[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2015,24(4):403-407.

[13] 胡智慧,张静. SNP 对放射性肺损伤预测作用的研究进展[J]. 实用肿瘤学杂志,2019,33(1):87-91.

[14] 李同源,陈鲁青,王晓红,等. 三维适形放疗肺癌患者发生放射性肺炎的相关因素分析[J]. 中国实用医药,2018,13(31):37-39.

[15] 赵继伟,李青山. 胸部肿瘤放疗致放射性肺炎相关因素研究[J]. 河北医学,2014,20(8):1304-1307.

[16] CUI Z,TIAN Y,HE B,et al. Associated factors of radiation pneumonitis induced by precise radiotherapy in 186 elderly patients with esophageal cancer[J]. Int J Clin Exp Med,2015,8(9):16646-16651.

[17] 王立平,陈凡,尹成瑞,等. 食管癌调强放疗并发放射性肺损伤的危险因素分析[J]. 现代生物医学进展,2018,18(22):4321-4324,4361.

[18] 李宛阳,温义成. 肺癌放射治疗后放射性肺炎与剂量体积直方图相关性分析[J]. 医学信息,2019,32(6):94-96.

[19] 唐正中,胡宗涛,王崇,等. 局部晚期非小细胞肺癌三维适形放射治疗致放射性肺损伤相关因素探讨[J]. 安徽医药,2018,22(6):1116-1119.

[20] PAN W Y, BIAN C, ZOU G L, et al. Combining NLR, V20 and mean lung dose to predict radiation induced lung injury in patients with lung cancer treated with intensity modulated radiation therapy and chemotherapy[J]. Oncotarget,2017,8(46):81387-81393.

[21] 王笑良,张玉芳,郑振华,等. 胸部肿瘤调强放疗致急性放射性肺损伤相关因素分析[J]. 现代医药卫生,2019,35(4):528-531.

[22] TIAN X L, WANG F, LUO Y, et al. Protective role of nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 against radiation-induced lung injury and inflammation[J]. Front Oncol,2018,8:542.

[23] LIU D, KONG F, YUAN Y, et al. Decorin-modified umbilical cord mesenchymal stem cells (mscs) attenuate radiation-induced lung in-

- juries via regulating inflammation, fibrotic factors, and immune responses[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 101(4):945-956.
- [24] 王俊, 卢宏达, 雷章, 等. 卡托普利通过抑制 CCL-2 表达缓解大鼠急性放射性肺损伤的机制研究[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2017, 10(6):1209-1213.
- [25] SMALL W J R, JAMES J L, MOORE T D, et al. Utility of the ACE inhibitor captopril in mitigating radiation-associated pulmonary toxicity in lung cancer: results from NRG oncology RTOG 0123[J]. *Am J Clin Oncol*, 2018, 41(4):396-401.
- [26] 陈作明, 林连兴, 许鸿鹄, 等. 不同途径应用糖皮质激素治疗急性放射性肺炎的疗效观察[J]. *现代诊断与治疗*, 2015, 26(1):170-171.
- [27] 王绿化, 殷蔚伯, 李晔雄, 等. *肿瘤放射治疗学*[M]. 5版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2018:791-793.
- [28] 宣伟, 李帅, 吴秀艳, 等. 阿米福汀对小鼠放射性肺损伤的防护作用研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(2):26-32.
- [29] GODA J, KUNWAR A, GOTA V, et al. A novel oral selenocystine prevents pneumonitis in a mouse model exposed to whole lung radiation[J]. *Radiother Oncol*, 2018, 127(1):584-585.
- [30] 朱恒博, 许斌, 宋启斌. 阿米福汀减少非小细胞肺癌放射性肺炎发生的 Meta 分析[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2015, 44(6):731-736.
- [31] 贾洪菊, 张瑜, 宋波, 等. 氨溴索雾化吸入对恶性肿瘤放射性肺损伤的保护作用[J]. *临床肺科杂志*, 2016, 21(11):2056-2059.
- [32] 李由. 大剂量盐酸氨溴索治疗放射性肺炎的疗效分析[J]. *临床肺科杂志*, 2014, 19(8):1406-1408.
- [33] 崔珍, 柳雯, 殷红梅, 等. 清肺祛痰汤预防食管癌同步放化疗致放射性肺炎的疗效观察[J]. *中国中西医结合杂志*, 2016, 36(3):317-321.
- [34] 王彬. 复方苦参注射液对同步放化疗肺癌患者放射性肺损伤及生活质量的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2018, 45(9):1888-1890.
- [35] 张静. 肺癌同步放化疗导致放射性肺炎的护理体会[J]. *湖南中医药大学学报*, 2018, 38(1):296.

(本文编辑:陈子康)

收稿日期:2019-05-09

(上接第 1855 页)

呈正相关<sup>[15]</sup>。而在针对亚甲减的研究中却发现,在 $\geq 65$ 岁的亚甲减患者中,并未见 TSH 与骨质疏松或骨折风险的相关性。由此可以推测,在甲状腺功能正常时,正常高限或正常低限的 TSH 都可能对骨代谢产生一定影响<sup>[16]</sup>。本研究中, A 组的 TSH 处于正常低限, C 组的 TSH 处于正常高限, A、B、C 3 组患者  $L_{2-4}$ 、股骨颈、全髌 BMD 的差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), Pearson 相关性分析显示,血清 TSH 与  $L_{2-4}$ 、股骨颈、全髌的 BMD 均呈正相关性,因此可以认为,在甲状腺功能正常情况下,血清 TSH 与骨密度呈正相关。

综上所述,绝经后甲状腺功能正常的女性 T2DM 患者血清 TSH 水平与骨密度呈正相关。

## 参考文献

- [1] 宋永进, 应锦河. 阿托伐他汀联合雌激素在绝经期骨质疏松女性患者中的应用价值[J]. *中华全科医学*, 2016, 14(9):1485-1487.
- [2] EPSTEIN S, DEFEUDIS G, MANFRINI S, et al. Diabetes and disordered bone metabolism (diabetic osteodystrophy): time for recognition[J]. *Osteoporosis Int*, 2016, 27(6):1931-1951.
- [3] 刘璇, 陆祖宏. 骨代谢调控的垂体-骨轴机制[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2011, 27(2):184-188.
- [4] 向红丁, 张化冰. ADA: 糖尿病医学诊断标准-2010(摘要)[J]. *中国糖尿病杂志*, 2010, 18(3):164-171.
- [5] 余卫. 国际临床骨测量学会 2007 年骨测量文件简介[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2010, 3(2):141-148.
- [6] SHARMA B, SINGH H, CHODHARY P, et al. Osteoporosis in otherwise healthy patients with type 2 Diabetes: a prospective gender based comparative study[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2017, 21(4):535-539.
- [7] 陈国芳, 刘超. 促甲状腺素在骨代谢中的作用[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2015, 31(6):555-557.
- [8] ZHANG W, ZHANG Y, LIU Y, et al. Thyroid-stimulating hormone maintains bone mass and strength by suppressing osteoclast differentiation[J]. *J Biomech*, 2014, 47(6):1307-1314.
- [9] ABE E, MARIANS R C, YU W, et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling[J]. *Cell*, 2016, 115(2):151-162.
- [10] DUMICULE I, DRACA N, LUETIC A T, et al. TSH prevents bone resorption and with calcitriol synergistically stimulates bone formation in rats with low levels of calcitropic hormones[J]. *Horm Metab Res*, 2014, 46(5):305-312.
- [11] PLOTKIN L I, GORTAZAR A R, DAVIS H M, et al. Inhibition of osteocyte apoptosis prevents the increase in osteocytic receptor activator of Nuclear Factor  $\kappa$ B Ligand (RANKL) but does not stop bone resorption or the loss of bone induced by unloading[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(31):18934-18942.
- [12] 王佳丹, 张巧, 时立新, 等. 绝经后女性促甲状腺激素生理变异对骨密度和骨质疏松症的影响研究[J]. *中华全科医学*, 2017, 20(8):907-909.
- [13] BASSEN J H, WILLIAMS G R. Role of thyroid hormones in skeletal development and bone maintenance[J]. *Endocr Rev*, 2016, 37(2):135-187.
- [14] SALARI P, KESHTKAR A, SHIRANI S, et al. Coronary artery calcium score and bone metabolism: a pilot study in postmenopausal women[J]. *J Bone Metab*, 2017, 24(1):15-21.
- [15] BLUM M R, BAUER D C, COLLET T H, et al. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2015, 313(20):2055-2065.
- [16] GARIN M C, AMOLD A M, LEE J S, et al. Subclinical thyroid dysfunction and hip fracture and bone mineral density in older adults: the cardiovascular health study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(8):2657-2664.

(本文编辑:谢飞凤)

收稿日期:2019-06-12