文章编号:1000-5404(2012)21-2149-05

论著

染料木黄酮对辐射损伤小鼠肺纤维化的防护作用

夏 蕾,熊艳丽,罗 维,李 娟,肖 何,王 阁,王 东,杨镇洲 (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤中心)

[摘要] **目的** 探讨染料木黄酮(genistein, GEN)对小鼠放射性肺纤维化(radiation-induced pulmonary fibrosis, RIPF)的保护作用。**方法** 60只8周龄C57BL/6J雌性小鼠,随机分为对照组(C组)、单纯照射组(R组)、染料木黄酮+照射组(Gen+R组)和氨磷汀(Amifostine)+照射组(Ami+R组)($n=10$)。除对照组外,其余各组小鼠接受8MV X线全胸照射(12.0±0.2) Gy。Gen+R组于照射开始前24、16、8 h皮下注射GEN 200 mg/kg,Ami+R组于照射开始前30 min皮下注射氨磷汀100 mg/kg,照射后每天1次连续给药4周。照射后4、8、12周,HE染色观察肺组织病理改变,ELISA方法测定血清中的TGF-β1的含量,比色法测定肺组织羟脯氨酸的含量。**结果** 病理检测显示照射后时间越长,放射性肺损伤小鼠肺纤维化越重,染料木黄酮能减轻肺组织炎症及纤维化;照射后小鼠血清TGF-β1和肺组织羟脯氨酸的含量也呈递增趋势,染料木黄酮能降低TGF-β1和羟脯氨酸的含量($P<0.05$),尤其是照射前24 h给予染料木黄酮能达到与氨磷汀类似的疗效。**结论** 染料木黄酮可减轻肺组织的纤维化,具有明显的辐射防护作用。

[关键词] 放射性肺纤维化;染料木黄酮;羟脯氨酸;TGF-β1
[中图法分类号] R563; R818.74; R979.6 [文献标志码] A

Genistein protects mice against radiation-induced pulmonary fibrosis

Xia Lei, Xiong Yanli, Luo Wei, Li Juan, Xiao He, Wang Ge, Wang Dong, Yang Zhenzhou (Center of Cancer, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China)

[**Abstract**] **Objective** To evaluate the effect of genistein as a protecting agent on the radiation-induced pulmonary fibrosis in mice. **Methods** The thoraces of female 8-week-old C57BL/6J mice were exposed to either sham irradiation or single fraction of 8MV X ray radiation of (12.0±0.2) Gy. A total of 60 mice were divided as Sham (C group, $n=10$), radiation (R group, $n=10$), genistein + radiation (Gen + R group, $n=30$), amifostine + radiation (Ami + R group, $n=10$). The mice of Gen + R group were administered with genistein (200 mg/kg) in 8, 16 and 24 h respectively before irradiation ($n=10$) and then administered once per day until 4 weeks. While the mice of Ami + R group was injected subcutaneously by 100 mg/kg amifostine in 30 min before irradiation and in every day until 4 weeks. Mice were sacrificed at 4, 8, and 12 weeks post-irradiation. The lung tissues were removed and processed for definitive analysis, including hydroxypmline content and HE staining. ELISA was used to measure the serum level of transforming growth factor β1 (TGF-β1). **Results** Pathological study showed that pulmonary fibrosis became more severe along with the time after irradiation, and genistein attenuated lung inflammation and fibrosis. Radiation increased the expression of TGF-β1 and hydroxyprolin content in lung tissue in a time-dependent manner, and genistein reduced TGF-β1 expression and hydroxyprolin content ($P<0.05$). **Conclusion** Genistein attenuates the progress of radiation-induced lung fibrosis, and exerts significant effect on prevention against radiation.

[**Key words**] radiation-induced pulmonary fibrosis; genistein; transforming growth factor β1; hydroxyprolin

Supported by the National Natural Science Foundation of China(30970865), the Natural Science Foundation of Chongqing(CSTC2010BB5030) and the Starting Fund for Personnel Returning From Overseas of Third Military Medical University (2009XHG17). Corresponding author: Yang Zhenzhou, Tel: 86-23-68757182, E-mail: yangzhenzhou@sohu.com.

[基金项目] 国家自然科学基金(30970865);重庆市自然科学基金(CSTC2010BB5030);第三军医大学回国人员启动基金(2009XHG17)
[通信作者] 杨镇洲,电话:(023)68757182,E-mail: yangzhenzhou@sohu.com

放射治疗是胸部肿瘤最主要的治疗手段之一,而放射性肺损伤(radiation-induced lung injury, RILI)[包括放射性肺炎(radiation-induced pneumonitis, RIP)和放射性肺纤维化(radiation-induced pulmonary fibrosis, RIPF)]是胸部肿瘤放疗常见的严重并发症和剂量限制因素[1]。放射性肺纤维化主要的病理改变为弥漫性肺泡炎症、肺成纤维细胞灶的形成以及细胞外基质的反复修复和过度沉积,常以呼吸功能永久丧失为最终结局,目前尚缺乏有效防护手段[2-3]。目前普遍认为TGF-β1促进成纤维细胞激活向肌成纤维细胞转化,是放射性肺纤维化这一病理过程的关键因子[4-5]。羟脯氨酸是胶原纤维中的一种特有成分,其含量恒定,能直接反映肺内胶原纤维成分的消长情况[6]。分析TGF-β1及羟脯氨酸含量可以为肺纤维化提供一个可靠的量化指标。我们前期研究证实染料木黄酮(genistein)具有广泛的生物学活性,能够有效地防护放射性肺炎,是一种值得深入研究的辐射防护剂[7]。氨磷汀(Amifostine, WR-2721)是1996年经美国FDA批准上市的一种有机硫代磷酸盐细胞保护剂,目前多用于头颈部、盆腔及胸部肿瘤患者的辐射防护作用的临床研究[8]。本研究中,我们通过检测染料木黄酮联合放疗对小鼠血清TGF-β1和肺组织中羟脯氨酸含量的影响,并与氨磷汀的防护作用进行比较,从而阐明染料木黄酮对放射性肺纤维化的防护效应。

1 材料与方法

1.1 动物分组与给药

8周龄C57BL/6J雌性小鼠60只,体质量(20±2)g,购于第三军医大学大坪医院野战外科研究所实验动物中心,均饲养于该院实验动物中心标准层流动物房,饲以标准实验室饲料。利用随机数字表法把小鼠分为4组:①对照组(C组)10只;②单纯照射组(R组)10只;③染料木黄酮(纯度≥98%,Sigma Inc)+照射组(Gen+R组)30只。分为3个亚组,每组10只,分别于照射前24、16、8 h,以生理盐水为溶剂,按200 mg/kg皮下注射,各亚组在接受照射后每天1次连续给药4周;④氨磷汀(印度太阳药业Inc)+照射组(Ami+R组)10只:照射前30 min,以生理盐水为溶剂,按100 mg/kg皮下注射。照射后每天1次连续给药4周。

1.2 照射方法

1%戊巴比妥钠肌肉注射(50 mg/kg)充分麻醉小鼠,采用特制塑料鼠夹固定,8MV X线,吸收剂量率0.5 Gy/min,SSD=100 cm行全胸照射。C组小鼠在同等条件下肺部假照射0 Gy,其余各组小鼠单次全胸照射(12.0±0.2)Gy。

1.3 肺组织相关检测

1.3.1 组织病理学观察 解剖小鼠,取左肺组织于10%的中性甲醛固定,常规脱水、浸蜡、石蜡包埋、切片(5 μm)、HE染色,在光学显微镜下观察肺组织的病理改变。

1.3.2 湿肺羟脯氨酸含量测定 采用比色法测定肺组织内羟脯氨酸含量。羟脯氨酸试剂盒购自南京建成科技有限公司。分别于照射后4、8、12周,解剖小鼠,取出右肺组织,精确称取右上叶肺组织匀浆,加入水解液后以95 ℃加热水解,冷却后加入颜色指示剂和调pH的甲液,混匀,再加调pH的乙液直至指示剂颜色变成黄绿色,调整pH值在6~6.8左右,然后加蒸馏水至10 ml,混匀后取3 ml稀释水解液,与适量活性炭混匀,离心后取上清1 ml,依次加入试剂1、2、3各0.5 ml混匀,60 ℃水浴15 min,离心后取上清在550 nm处做分光光度计检测。以每100毫克肺组织中含羟脯氨酸量的微克数表示。

1.4 ELISA法测定血清中TGF-β1的含量

分别于照射后4、8、12周,1%戊巴比妥钠肌肉注射(50 mg/kg)麻醉小鼠,充分麻醉后摘除眼球,行眶静脉采血,血液收集至干净的EP管,静置30 min后,1 000 r/min离心3 min,取上清置于干净EP管中,-70 ℃冰箱保存。按ELISA试剂盒(购自NeoBioscience公司)说明书测定血清中的TGF-β1,绘制标准曲线,计算炎性因子浓度。

1.5 统计学方法

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用SPSS 13.0统计软件进行多样本均数两两比较的单因素方差分析和 t 检验。

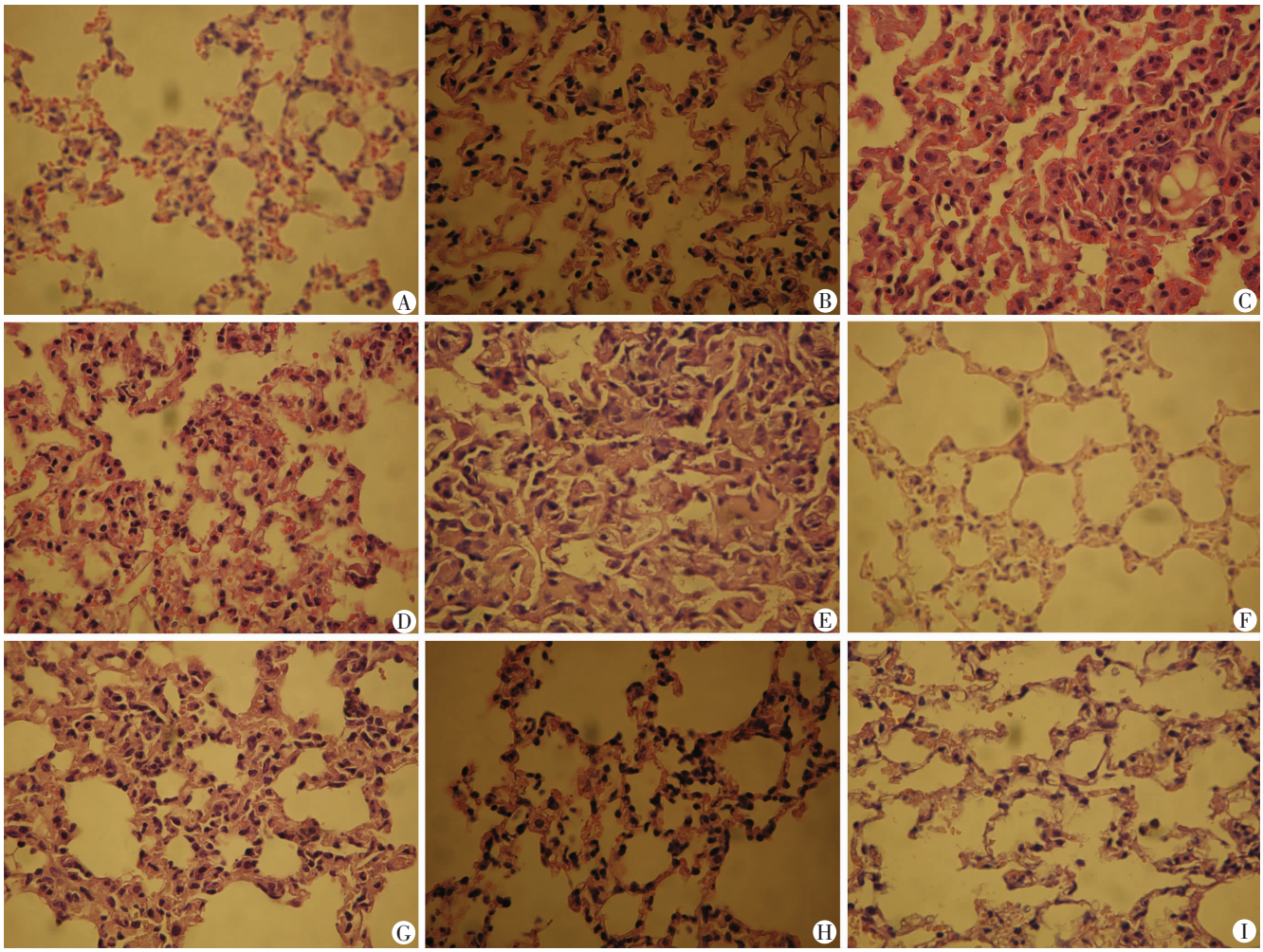
2 结果

2.1 小鼠肺组织形态学观察

对照组小鼠肺组织结构清晰,肺泡壁及毛细血管壁完整,无肺萎陷,支气管腔及肺泡腔内未见炎性渗出物(图1A)。单纯照射后第4周和8周,可见肺组织实变区呈斑片状分布,在支气管周围尤为明显。肺泡壁中度增厚,壁内成纤维细胞和毛细血管数目增多,尚见淋巴细胞、巨噬细胞及多核巨细胞;肺泡腔变小,腔内可见巨噬细胞簇集成团,局部可见陈旧性出血灶。纤维化区可见大量增生的纤维细胞和胶原纤维沉积,炎性细胞相对较少(图1B)。单纯照射后第12周肺泡壁重度增厚,肺泡腔明显变小。在血管周围、肺间质区域、肺不张区域,成纤维细胞及纤维细胞较多,出现明显的局灶性纤维化(图1C)。Gen+R组各个时间点肺组织亦呈肺间质纤维化改变,但胶原沉积、成纤维细胞灶形成以及炎性细胞浸润较单纯照射组明显减轻(图1D~G),尤其是Gen 24 h+R组(图1F、G)和Ami+R组(图1H、I),大部分肺泡结构完整,仅见少量肺泡壁增厚,肺间质少量淋巴细胞浸润,肺泡间隔无明显增宽,支气管、血管周围少量纤维胶原组织。

2.2 肺组织羟脯氨酸的含量变化

各组结果分析显示,照射后随时间延长,各组小鼠肺组织羟脯氨酸含量逐渐增高,说明照射后肺组织胶原蛋白水平上升,间接反映了其纤维化程度加重,是小鼠发生肺间质纤维化的一个指征。与对照组相比,照射后4周,Gen+R各组及氨磷汀+R组羟脯氨酸含量无显著差异($P>0.05$),维持在基本正常水平,而照射后8、12周,Gen+R各组及氨磷汀+R组羟脯氨酸含量高于对照组($P>0.05$);在照射后3个时间点上,Gen+R各组和氨磷汀+R组羟脯氨酸含量均明显低于单纯放疗组($P<0.05$),说明通过皮下注射途径给予染料木黄酮可以明显抑制辐射引起的肺组织羟脯氨酸含量增高,与氨磷汀的效果类似,表明染料木黄酮对小鼠放射性肺纤维化具有一定的防治作用(表1)。



A:对照组;B:R 组 8 周;C:R 组 12 周;D:Gen 8 h + R 组 8 周;E:Gen 8 h + R 组 12 周;F:Gen 24 h + R 组 8 周;G:Gen 24 h + R 组 12 周;H:Ami + R 组 8 周;I:Ami + R 组 12 周

图 1　各组小鼠双肺 8MV X 线照射后组织形态学改变　(HE ×400)

表 1　各组小鼠双肺 8MV X 线照射后肺组织羟脯氨酸含量

($n = 10$, μg/100 mg, $\bar{x} \pm s$)

	4 周	8 周	12 周
对照组	51.206 ±0.878	51.206 ±0.878	51.206 ±0.878
R 组	146.781 ±0.492	149.793 ±6.243	156.211 ±5.296
Gen 24 h + R 组	79.569 ±18.872[a]	85.924 ±1.586[a]	94.890 ±0.615[a]
Gen 16 h + R 组	76.252 ±6.960[a]	92.014 ±0.512[a]	97.340 ±0.716[a]
Gen 8 h + R 组	87.010 ±1.430[a]	90.580 ±2.049[a]	93.130 ±0.102[a]
Ami + R 组	77.579 ±0.459[a]	78.084 ±0.051[a]	94.150 ±1.627[a]

a: $P < 0.05$ 与 R 组比较

表 2　各组小鼠双肺 8MV X 线照射后血清 TGF-β1 含量

($n = 10$, pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

	4 周	8 周	12 周
对照组	25 085.53 ±32.90	25 085.53 ±32.90	25 085.53 ±32.90
R 组	59 328.95 ±52.63	61 953.95 ±72.37	63 723.68 ±0.00
Gen 24 h + R 组	31 769.74 ±59.21[a]	32 572.37 ±32.89[a]	58 500.0 ±618.42
Gen 16 h + R 组	31 993.42 ±1 230.26[a]	31 875.0 ±1 177.632[a]	55 118.42 ±2 776.32[a]
Gen 8 h + R 组	45 572.37 ±32.89474[a]	51 782.89 ±85.53[a]	55 625.0 ±3 361.84[a]
Ami + R 组	30 664.47 ±59.21[a]	46 539.47 ±92.11[a]	48 335.53 ±72.37[a]

a: $P < 0.05$ 与 R 组比较

2.3　血清 TGF-β1 的含量变化

照射后随时间延长,各组小鼠血清中 TGF-β1 的表达也逐渐增强,照射后 12 周达到高峰($P < 0.05$)。在照射后各时间点上,Gen + R 各组及 Ami + R 组 TGF-β1 含量均高于对照组($P < 0.05$),表明肺放射性纤维化小鼠血清中存在 TGF-β1 蛋白高表达,提示 TGF-β1 与放射性肺纤维化的发生、发展密切相关,是预测放射性肺纤维化的较为敏感指标;同时,与单纯放疗组相比,Gen + R 各组小鼠 TGF-β1 含量均明显降低($P < 0.05$),该作用与 Ami + R 组比较无明显差异($P > 0.05$),提示染料木黄酮对放射性肺纤维化的保护作用与氨磷汀类似(表 2)。

3　讨论

放射性肺损伤,是胸部肿瘤放射治疗的重要并发症之一,不仅限制放射剂量且增加患者死亡率,在临床上不得不减少治疗剂量甚至中断治疗,严重影响治疗效果,至今仍缺乏有效的防治方法[1]。临床上亟待寻找一种理想的辐射防护剂。

放射性肺损伤动物模型建立对进一步研究放射性肺损伤机制及防治至关重要。目前以建立放射性肺损伤鼠类动物模型应用最为广泛。在本研究中我们应用

8周龄C57BL/6J雌性小鼠,采用12 Gy全肺单次照射,并观察受照后不同时间点各组小鼠肺组织的病理、TGF-β1炎性因子表达和羟脯氨酸含量的改变,成功地构建了放射性肺纤维化小鼠动物模型,与刘英等[9]和韩光等[10]报道的相似。

新近的研究认为放射性肺损伤(radiation-induced lung injury, RILI)的发生是一个由多种细胞参与并相互作用而产生的多种因子共同调控的复杂病理过程[11-12]。一旦靶细胞即肺泡Ⅱ型上皮细胞、血管内皮细胞等受辐射损伤后,立即合成和分泌多种生长因子和抑制因子,并持续至放射后数周至数月,如肿瘤坏死因子(TNF)、纤维母细胞生长因子β(FGFβ)、转化生长因子(TGFβ)、表皮生长因子(EGF)、白介素-1(IL-1)、白介素-6(IL-6)、血小板源性生长因子(PDGF)和纤维连接素(fibronec-tion)等[13-14],其中TGF-β1起着关键性的作用[15-16]。已有研究证实肺泡II型上皮细胞和纤维母细胞是表达TGF-β1的主要细胞;TGF-β1主要作用于胶原的转录和翻译过程,诱导肺脏高水平表达结缔组织生长因子,加速肺纤维化发生[17-18]。TGF-β1高表达的患者发生放射性肺纤维化的几率较低表达水平者要高,且更严重。新近的研究结果均表明,肺的成纤维细胞增殖和细胞外基质增加应归咎于肺实质细胞产生的TGF-β1的作用,TGF-β1是诱发放射性肺纤维化的主要细胞因子。羟脯氨酸是胶原纤维中特有的一种成分,占正常胶原蛋白的13.4%左右,其含量恒定,参与了肺纤维化的发展,能直接反映肺组织内胶原纤维的变化情况。分析羟脯氨酸含量可以为病理状态下的肺纤维化提供一个可靠的量化指标,已广泛应用于肺纤维化的研究。我们前期的研究已经证实TGF-β1是预测急性放射性肺损伤的较为敏感指标,本研究中我们应用ELISA法检测放射性肺纤维化小鼠血清TGF-β1表达的变化和比色法检测肺组织中羟脯氨酸含量的变化,发现电离辐射可导致TGF-β1和羟脯氨酸表达显著升高,照射后随着时间延长,TGF-β1和羟脯氨酸的表达亦逐渐增强,其表达水平的高低反映了放射性肺纤维化的严重程度,这与国内外其他学者认为血清TGF-β1和肺组织羟脯氨酸水平可作为放射性肺纤维化预测因子的研究结果相一致[19],其中血清的TGF-β1相比较肺组织的羟脯氨酸更能敏感地预测肺放射性肺纤维化。

目前放射性肺损伤最常用的治疗方法仍是使用肾上腺皮质激素,同时辅以抗生素、支气管扩张剂、给氧等对症治疗措施,但并不能有效预防或逆转放射性肺炎及进一步的肺纤维化。染料木黄酮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,我们前期研究证实5,7,4′-三羟基异黄酮(genistein)能有效地防护急性放射性肺炎,是一种值得深入研究的辐射防护剂。本研究结果清楚的显示:在总体趋势上,除对照组外,其余各实验组小鼠的肺组织按照射后时间延长呈现由肺泡炎至肺纤维化的动态变化,与文献[20]报道一致。照射后各个时间点上,于照射前24、16、8 h皮下注射染料木黄酮以及照射前30 min皮下注射氨磷汀各组肺组织均出现肺纤维化变化,但与单纯放疗组对比,炎症范围缩小,胶原纤维增生减少,表明放疗前给予染料木黄酮可明显缓解放射性肺纤维化反应,与氨磷汀一样对放射性肺纤维化有明显的防护作用。本研究还发现,在照射后4、8、12周,各实验组小鼠TGF-β1相对含量明显高于对照组,这种增高的趋势从第4周就开始,第12周达到高峰,而羟脯氨酸的含量也逐步增加,两者动态的变化趋势与小鼠肺纤维化的病理发展过程相关,但TGF-β1较羟脯氨酸更能敏感合理地预测放射性肺纤维化。染料木黄酮能明显抑制照射后TGF-β1和羟脯氨酸的表达,在所测的3个时间点上Gen + R各组和Ami + R组的TGF-β1和羟脯氨酸的相对含量都低于单纯照射组,且均维持在较低水平,特别是照射前24 h给予染料木黄酮能达到照射前30 min应用氨磷汀的类似疗效。

总之,染料木黄酮能抑制胶原的形成,减轻放射性肺纤维化发生的程度。这一结论进一步丰富了染料木黄酮作为一种天然的小分子化合物防护放射性肺炎的理论,有望为今后的临床防护放射性肺损伤提供一条新的、有效的治疗途径。

参考文献:

[1] Mahmood J, Jelveh S, Calveley V, *et al*. Mitigation of lung injury after accidental exposure to radiation[J]. Radiat Res, 2011, 176(6): 770-780.

[2] Milano M T, Constine L S, Okunieff P. Normal tissue tolerance dose metrics for radiation therapy of major organs[J]. Semin Radiat Oncol, 2007, 17(2): 131-140.

[3] Arpin D, Mahe MA, Servois V, *et al*. Predictive factors for acute radiation pneumonitis[J]. Rev Pneumol Clin, 2009, 65(3): 177-186.

[4] Willis B C, Borok Z. TGF-beta-induced EMT: mechanisms and implications for fibrotic lung disease[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2007, 293(3): L525-L534.

[5] Gauldie J, Bonniaud P, Sime P, *et al*. TGF-beta, Smad3 and the process of progressive fibrosis[J]. Biochem Soc Trans, 2007, 35(Pt 4): 661-664.

[6] Sminia P, Mayer R, van-der-Kleij A, *et al*. Recent progress in defining mechanisms and potential targets for prevention of normal tissue injury after radiation therapy: In regard to Anscher *et al*. (Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 62(1): 255-259)[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 63(2): 649-650.

[7] Zhou Y, Mi M T. Genistein stimulates hematopoiesis and increases survival in irradiated mice[J]. J Radiat Res (Tokyo), 2005, 46(4): 425-433.

[8] Kouvaris J R, Kouloulias V E, Vlahos L J. Amifostine: the first selective-target and broad-spectrum radioprotector[J]. Oncologist, 2007,

12(6): 738 – 747.
[9] 刘英, 李杨, 彭瑞云, 等. C57BL/6J 和 C3H/HeN 小鼠放射性肺损伤进程的比较研究[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2007, 27(6): 530 – 533.
[10] 韩光, 周云峰, 王兆华, 等. 小鼠放射性肺损伤中细胞间黏附因子-1 的表达[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2007, 27(4): 318 – 321.
[11] Wang S, Liao Z, Wei X, *et al*. Analysis of clinical and dosimetric factors associated with treatment-related pneumonitis (TRP) in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT)[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 66(5): 1399 – 1407.
[12] Hart J P, Broadwater G, Rabbani Z, *et al*. Cytokine profiling for prediction of symptomatic radiation-induced lung injury[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 63(5): 1448 – 1454.
[13] Wang S, Liao Z, Wei X, *et al*. Analysis of clinical and dosimetric factors associated with treatment-related pneumonitis (TRP) in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT)[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 66(5): 1399 – 1407.
[14] Hart J P, McCurdy MR, Ezhil M, *et al*. Radiation pneumonitis: correlation of toxicity with pulmonary metabolic radiation response[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 71(4): 967 – 971.
[15] Lee J W, Zoumalan R A, Valenzuela C D, *et al*. Regulators and mediators of radiation-induced fibrosis: Gene expression profiles and a rationale for Smad3 inhibition[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2010, 143(4): 525 – 530.
[16] Puthawala K, Hadjiangelis N, Jacoby S C, *et al*. Inhibition of integrin alpha(v)beta6, an activator of latent transforming growth factor-beta, prevents radiation-induced lung fibrosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 177(1): 82 – 90.
[17] Cappuccini F, Eldh T, Bruder D, *et al*. New insights into the molecular pathology of radiation-induced pneumopathy[J]. Radiother Oncol, 2011, 101(1): 86 – 92.
[18] Svatek R S, Jeldres C, Karakiewicz P I, *et al*. Pre-treatment biomarker levels improve the accuracy of post-prostatectomy nomogram for prediction of biochemical recurrence[J]. Prostate, 2009, 69(8): 886 – 894.
[19] Xue J, Gan L, Li X, *et al*. Effects of lysophosphatidic acid and its receptors LPA? on radiation pneumonitis[J]. Oncol Rep, 2010, 24(6): 1515 – 1520.
[20] Gao J, Feng L J, Huang Y, *et al*. Total glucosides of Danggui Buxue Tang attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis via inhibition of extracellular matrix remodelling[J]. J Pharm Pharmacol, 2012, 64(6): 811 – 820.

(**收稿**:2012-06-11;**修回**:2012-07-24)
(编辑 邓强庭)

(上接 2148 页)

和蔓延[1]。Wong 等[2]通过电生理研究提示 MFS 和 GBS 可能同属于脑-脊髓-神经根-神经病的病谱,只是中枢和周围神经存在不同程度受累而已。但大多数认为 MFS 本身即为自身免疫性疾病,故其累及中枢神经系统损害应与诸多免疫因素有关。MFS 具有的抗原性的交叉反应可导致中枢神经及周围神经不同程度脱髓鞘现象[3]。Hamaguchi 等[4]提出了"急性免疫性神经病"的概念,他认为脱髓鞘病均是由免疫因素所致,只是病原体组分或致敏原的不同对中枢神经和周围神经造成致敏原不同的免疫应答,从而出现临床不同亚型。此外空肠歪曲菌(CJ)感染后易诱发 GBS[5]。GBS 可累及周围神经系统及中枢神经系统,出现免疫介导的炎性脱髓鞘改变的观点也被提出。有研究[3]指出 MFS 出现周围神经及中枢神经系统损害与抗 GQ1b IgG 抗体、T 细胞介导的免疫反应有关。90% 以上的 MFS 急性期血清中可检测到抗 GQ1b、GQ1a 抗体(IgG 类抗体),该类抗体有高效特异性[3]。而 CJ 是 20 世纪 80 年代受国内外广泛重视的人畜共同感染的病原菌。它的细胞壁上的脂多糖核心低聚糖能诱导体液免疫反应,表明 CJ 脂多糖核心低聚糖与 GQ 1b/GQ 1a 神经节苷脂的分子结构相似,即 CJ 脂多糖核心低聚糖与外周神经节苷脂属同种抗原决定簇。CJ 即是通过分子模拟机制与外周神经表面结构神经节苷脂的交叉反应引起自身免疫,从而导致外周神经脱髓鞘,同时可引起中枢神经系统损害[3]。另外研究发现周围脱髓鞘抗原中的 P1 碱性蛋白相当于 CNS 的髓鞘素碱性蛋白(MBP)。动物实验用 P1 免疫动物可同时诱发实验性自身免疫性神经炎(EAN)和实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)。其作用机制为 P1 碱性蛋白能产生的自身免疫性 T 细胞,以及其自身抗体会在周围神经和中枢神经系统引起免疫应答,导致周围和中枢同时脱髓鞘,并在局部产生细胞因子,破坏血脑屏障,引起脑水肿及脑脊髓损害[6]。

MFS 国内治疗仍以人血免疫球蛋白治疗为首选,激素、血浆置换、免疫抑制剂亦有效。但国外回顾性研究发现静脉输注免疫球蛋白对最终转归无影响;血浆置换也没有明确的临床益处,对于 MFS 治疗需充分考虑到该病自愈的可能[3]。本病预后较好。由于抗 GQ1b 抗体在 MFS 中具有特异性,其滴度在神经症状出现时最高,随着病情好转而降低,可作为跟踪病情的指标。中枢神经系统病灶也会随周围神经系统症状好转而消失,必要时可通过影像学等手段定期随访。

参考文献:

[1] 林世和, 赵节绪, 江新梅, 等. 吉兰-巴雷综合征中枢神经系统病理改变[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2001, 27(1): 13 – 15.
[2] Wong V. A neurophysiological study in children with Miller Fisher syndrome and Guillain-Barre syndrome[J]. Brain Dev, 1997, 19(3): 197 – 204.
[3] Lo Y L. Clinical and immunological spectrum of the Miller Fisher syndrome[J]. Muscle Nerve, 2007, 36(5): 615 – 627.
[4] Hamaguchi K. Guillain-Barre syndrome and acute disseminated encephalomyelitis(ADEM)[J]. Rinsho Shinkeigaku, 1996, 36(12): 1301 – 1307.
[5] 向淑利, 蔡方成, 张晓萍. neuB1 失活空肠弯曲菌 O:19 突变株感染致病力的初步研究[J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(23): 2223 – 2225.
[6] 刘怀军, 陈薇, 刘瑞春, 等. 空肠弯曲菌感染后中枢神经系统病变动物模型的初步研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2005, 13(1): 12 – 15.

(**收稿**:2012-04-17;**修回**:2012-06-20)
(编辑 王小寒)