

放射性皮肤损伤的机制研究进展

张静 刘丽波

(吉林大学公共卫生学院 长春 130021)

摘要 放射性皮肤损伤是恶性肿瘤病人放射治疗的主要并发症之一,放射性皮肤损伤的发生机制与凋亡基因、细胞因子、细胞信号通路等有关,本文就放射性皮肤损伤在这几方面的发生机制进行综述。

关键词 放射性皮肤损伤, 凋亡基因, 细胞因子, 细胞外基质及基质金属蛋白酶, 细胞信号通路

中图分类号 R852.7, TL71

DOI: 10.11889/j.1000-3436.2015.rj.33.020101

放射治疗能够快速准确的杀死癌细胞或者抑制癌细胞的生长增殖,对恶性肿瘤的治疗效果较好,但是放射线在杀灭肿瘤细胞的同时,正常细胞也受到影响,放射性皮肤损伤即是其主要的并发症之一。轻度放射性皮肤损伤无需治疗可以自愈,严重的放射性皮肤损伤患者可能会发生难愈合的创面坏死、溃疡,反复发作并伴有较严重的疼痛反应,患者被迫停止放疗,严重影响放疗的效果。皮肤损伤愈合过程中受到细胞因子、细胞外基质成分、整合素受体以及粘附分子等的相互影响和调节^[1]。本文就放射性皮肤损伤机制进行综述。

1 放射性皮肤损伤的分子生物学机制

放射性皮肤损伤的分子生物学机制近年来已经成为国内外学者研究的热点,下面从凋亡相关基因、细胞因子等方面探讨其发生机制。

1.1 凋亡相关基因

细胞凋亡受多种基因调控,如肿瘤蛋白 53 (Protein 53, p53)、B 细胞淋巴瘤 2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)等都发挥了重要作用。辐射诱导的 P53 和 Bax 蛋白的高表达、Bcl-2 凋亡抑制蛋白的持续降低与放射性皮肤溃疡组织中血管内皮细胞、成纤维细胞生长不良进而导致病变供血不足、长期难以愈合的分子机制相关^[2]。 β 射线皮肤损伤创面愈合过程中, P53 蛋白表达出现早、水平高、持续时间长。P53 持续高表达的同时, Bax 表达增强和 Bcl-2

表达减弱,表明 P53 抑制 Bcl-2 抗凋亡活性,活化促凋亡基因 Bax,进一步促进细胞凋亡,使得创面肉芽组织形成延迟,导致创面难以愈合^[3]。研究表明 Bcl-2 家族蛋白在线粒体凋亡通路的调节中起着重要作用, Bax 启动线粒体依赖的凋亡以后,细胞凋亡蛋白酶 3 和它的效应分子导致细胞凋亡^[4]。据报道已有各种抗氧化剂如芒果苷和红参能够降低线粒体凋亡通路依赖的细胞死亡^[5-6]。谷庆阳等^[7]研究结果显示,在实验性大鼠放射性皮肤溃疡的发生发展过程中, P53、Bax、c-fos 和 c-Jun 等凋亡诱导基因在血管内皮细胞、成纤维细胞和表皮细胞中过表达, Bcl-2、Rb 和 Ras 等凋亡抑制基因和端粒酶表达极低,同时上述细胞凋亡率增高,因此推测, p53 表达增高及 Bcl-2 表达抑制共同影响新生血管的生成,导致溃疡内细胞数量明显减少,肉芽组织形成不良,上皮化过程延迟,形成难愈性的放射性皮肤损伤。

1.2 细胞因子

辐射引起的皮肤损伤主要是表皮和真皮的损伤,基本病变是上皮层细胞的破坏和血管内皮细胞的损伤。多种细胞因子在创伤的修复中发挥重要作用,如血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、促血管生成素(Angiopoietin, Ang)、血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、表皮生长因子(Epidermal growth factor, EGF)和转化生长因子

第一作者: 张静, 女, 1988 年 9 月出生, 2013 年毕业于河南科技大学, 现为吉林大学公共卫生学院硕士研究生, 放射医学专业, E-mail: 893503939@qq.com

通讯作者: 刘丽波, 女, 博士, 教授, 硕士生导师, E-mail: liulb@jlu.edu.cn

收稿日期: 初稿 2015-01-08; 修回 2015-03-17

β (Transforming growth factor β , TGF- β)等细胞因子可以促进创面肉芽组织的增生,增加创面胶原,促进血管内皮细胞、表皮细胞、基底细胞和成纤维细胞的增生从而加速创面的愈合^[8]。

血管再生与 VEGF、促血管生成素(Angiopoietin, Ang)和 bFGF 等生长因子相关。VEGF 主要由成纤维细胞、血管内皮细胞等合成分泌, VEGF 直接促进内皮细胞的分裂增殖和血管构建,诱导内皮细胞表达蛋白水解酶,胶原酶进而消化基质中的某些成分,促进内皮细胞、单核细胞和成骨细胞的迁移,诱导血管形成。VEGF 作用下形成的血管仅有血管内皮细胞组成,结构不完整,通透性高,易渗漏。Millar 等^[9]研究表明促血管生成素 1(Ang-1)的表达可以抑制血管内皮细胞单层通透性,防止微血管渗漏,减轻水肿,稳定新生血管,诱导血管内皮细胞的增殖迁移和形成管状结构,拮抗其凋亡,维持成熟血管的完整性。急性 β 射线皮肤损伤创面愈合过程中, Ang-1 及其受体 Tie2 持续低表达,不能形成峰值,可能是急性 β 射线皮肤损伤创面难愈合的机制之一^[10]。

bFGF 主要由成纤维细胞,内皮细胞合成分泌,通过细胞表面的特异性受体刺激成纤维细胞、血管内皮细胞和上皮细胞的增殖迁移,从而在创伤修复中起重要作用,辐射诱导 bFGF, VEGF 表达减弱,与急性放射性皮肤溃疡愈合延迟有关^[11]。

PDGF 主要由成纤维细胞、血管内皮细胞以及表皮细胞等多种细胞合成分泌,能够直接作用于成纤维细胞和肌成纤维细胞等组织修复细胞,可诱导其增值分化及向伤口迁移,促进细胞基质成分的合成分泌,缩短细胞周期,加速细胞增值,促进伤口愈合。沈国良等^[12]报道,急性 β 射线皮肤溃疡形成早期,成纤维细胞、血管内皮细胞和炎症细胞等合成及分泌 PDGF 的能力减弱,导致肉芽组织形成延迟,从而影响整个创面愈合的过程。急性 β 射线皮肤损伤创面愈合过程中, PDGF-A 及其受体 PDGFR- α 表达减弱,并持续低表达,不能形成峰值,可能是急性 β 射线皮肤损伤创面难愈合的机制之一。

EGF 广泛存在人体多种组织,是一种强有力的细胞分裂促进因子,可以刺激上皮细胞、成纤维细胞及血管内皮细胞的生长和迁移,促进伤口的上皮化过程,加速创面的愈合^[13]。戴如立等^[14]认为皮肤放射性溃疡创面 EGF 表达持续较低,出现肉芽组织

增生缓慢的现象,表明 EGF 的表达降低可能与肉芽组织形成不良有关。

TGF- β 1 主要来源于激活的血小板、巨噬细胞、淋巴细胞、成纤维细、血管内皮细胞和肥大细胞等多种细胞, TGF- β 1 参与细胞的分裂、增值、分化以及肉芽组织的形成,在创伤后组织的修复与修复后组织的改建过程中起着重要的作用。曹卫红等^[15]以 $^{60}\text{Co-}\gamma$ 射线单次局部照射大鼠后肢,发现急性放射性皮肤溃疡发生发展过程中, TGF- β 1 及其受体异常高表达,提示 TGF- β 1 可能抑制受照射细胞的分化,推测其可能是急性放射性皮肤溃疡愈合延迟的分子机理之一。

1.3 细胞外基质及基质金属蛋白酶

ECM(Extracellular matrix)是一个复杂的结构,在创伤愈合过程中为细胞提供支持。研究表明^[16-18],细胞外的基质成分主要包括胶原、粘多糖、玻璃体结合蛋白和层粘连蛋白,是基底膜的重要成分,它们是实验性烧伤创面自然愈合中的效应器,控制细胞迁移的速度和方向,其过度沉积会导致组织的纤维化。胶原是涉及创面愈合的主要成分, I 型和 III 型胶原是皮肤中的主要胶原成分,放射性皮肤损伤可以引起胶原含量和分型的改变。MMPs(Matrix metalloproteinases)为锌依赖的肽链内切酶,其家族有 20 多位成员,可以分为胶原酶、明胶酶和基质水解酶、模型 MMPs 和其他类型的 MMPs。其中与放射性皮肤损伤相关的 MMPs 包括 MMP-1、MMP-2 和 MMP-9。MMP-2 主要参与基底膜的溶解、血管形成和坏死组织的清除。MMP-2 可通过调节细胞外基质的合成与降解,影响细胞间、细胞与基质间的信息传递,进而调节细胞的生长、分化、黏附、迁移、损伤修复及组织重塑。Riedel 等^[19]对慢性放射性难愈性溃疡组织与正常组织进行免疫组化分析显示,慢性放射溃疡创面中基质金属蛋白酶 MMP-2 较正常组织显著增加。MMP-1 和 MMP-9 作用相似,主要参与急性创面修复的早期步骤包括角朊细胞从基底膜脱离,促进细胞沿创面基质爬行,纤维蛋白、纤维连接蛋白基质的再塑等。MMP-1 通过 I 型和 III 型胶原蛋白网支撑角质细胞的迁移,与此同时,溶基质素-1 和溶基质素-2 也通过纤维连接蛋白、葡萄糖胺聚糖支持这些细胞的迁移^[20]。MMP-9 在放射性皮肤损伤的急性和亚急性期是过表达的^[21]。上述研究表明,在放射性皮肤损伤组织中 MMPs 的产生

增加引起了ECM的降解增加,减少了ECM的沉积,从而减少或者延迟放射性皮肤损伤伤口的愈合过程。

2 放射性皮肤损伤的细胞生物学机制

皮肤由表皮和真皮组成。基底细胞是表皮的干细胞,有活跃的增殖能力,增殖后的新生细胞向表层迁移、分化形成表皮其余各层细胞。放射性皮肤损伤的病理变化主要是表皮的基底细胞和血管的变化。放射性皮肤损伤是在各种炎症介质作用下导致基底层干细胞和祖细胞的丧失以及血管的损伤^[22]。射线产生的自由基和活性氧(Reactive oxygen species, ROS)可损伤基底层细胞,阻止基底层细胞分裂增殖及向表层迁移、角化,从而引发放射性皮肤损伤。研究表明^[23],皮肤受电离辐射后产生了ROS,引起了大分子物质蛋白质、脂质和核酸的损伤,从而引起皮肤组织的损伤。辐射还可以引起细胞周期阻滞,从而影响细胞周期的进程,导致细胞分裂的延迟^[24-25]。Kim等^[26]研究表明,血管内皮细胞、组织干细胞以及祖细胞的死亡能引起更多的细胞损失,组织的损伤以及功能的丧失。Goessler等^[27]对慢性放射性皮肤溃疡组织进行体外培养,显示放射性溃疡组织中角化细胞增殖减弱,而未被照射组织中显示正常增殖,表明慢性放射性溃疡难愈与放射性损伤导致的细胞增殖减弱有关。皮肤受照射以后引起成纤维细胞功能障碍,而成纤维细胞是产生ECM的主要细胞,当成纤维细胞受到放射性损伤时,ECM成分的产生会受到较大影响,从而导致伤口愈合不良。

3 细胞信号通路与放射性皮肤损伤

放射线引起的微血管系统的损伤反应有助于皮肤组织损伤的发动、进展以及维持。皮肤受到放射线照射后发生局部微血管损伤,主要是血管内皮细胞的损伤,在局部组织照射超过10 Gy时出现内皮细胞的凋亡反应,幸存的内皮细胞形成功能失调的血管表型,过度的分泌促炎细胞因子,促进血细胞以及血小板的聚集,激活了凝血系统,增加了血管通透性,继而微血管衰竭,基膜增厚,这些效应通过引起组织的缺氧、坏死和纤维化导致正常组织的损伤。因此内皮细胞的损伤会引起正常组织的辐射损伤反应。酸性鞘磷脂酶(Acid sphingomyelinase,

ASMase)是一种催化鞘磷脂水解产生神经酰胺的酶。ASMase/神经酰胺信号通路在内皮细胞损伤反应的启动中发挥了重要的作用,单次照射15-20 Gy就可以激活ASMase/神经酰胺通路,进而启动内皮细胞凋亡的分子机制;而如果组织接受传统的分割照射时该通路不会被激活。ASMase被激活的第一步是由溶酶体易位到质膜的表面,因为该部位有ASMase的底物,ASMase快速易位后产生细胞内的凋亡信号^[28]。有几种细胞及刺激物可以激活该酶,例如凋亡蛋白酶家族的蛋白酶可以调节ASMase的活性。促凋亡Fas/Fas配体、细胞凋亡蛋白酶8可以促进ASMase的易位和激活^[29],肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和细胞凋亡蛋白酶7可以激活该酶^[30]。ASMase的激活引起了鞘脂类神经酰胺的快速和短暂的产生,这种生物活性脂质在进化上是一种高度保守的第二信使,在人工膜上神经酰胺能够自发的结合,在细胞膜鞘脂类和胆固醇分子连接,形成了“脂质筏”。辐射通过ASMase引起神经酰胺的增加,促进细胞膜的重建,从而使细胞膜脂质筏变成神经酰胺丰富的脂质筏。神经酰胺丰富的脂质筏参与细胞信号的转导,有助于死亡受体分子和其配体结合而引起细胞的凋亡。在内皮细胞间该通路是辐射诱导内皮细胞凋亡的必要的步骤。研究表明,细胞膜重建成大的神经酰胺浓缩区有助于辐射信号的传播^[31]。在内皮细胞间,ASMase/神经酰胺通路被认为是辐射致凋亡发生中必不可少的^[32]。

TGF β 通路 与放射引起的各种组织的纤维化有密切的相关性,辐射激活TGF β 通路并调节细胞外基质的形成,TGF β 和其受体结合,并通过Smad蛋白通路引起结缔组织生长因子(Connective tissue growth factor, CTGF)和纤溶酶原激活物抑制剂1(Serpine1)基因的表达^[33-36]。结缔组织生长因子能够刺激纤维细胞分化成肌成纤维细胞并表达平滑肌肌动蛋白(α -SMA),构成细胞外基质成分。Serpine1是一种蛋白酶抑制剂,能够抑制MMPs对ECM的分解,而ECM过度增加,就会引起组织的纤维化。皮肤受照区域微循环血管内皮细胞内Serpine1基因的持续高表达是引起放疗后血管阻塞及伤口不易愈合的原因之一^[37]。弄清这些信号通路的作用机制即可选择有效的药物来阻断这些通路改变引起的细胞组织的损伤。

Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)是参与非特异性免疫的一类重要的蛋白质分子。在人类已确

认的有 13 个成员(TLR1-13), 其中了解比较清楚的有 TLR2、TLR4、TLR5 和 TLR9。TLR5 主要在单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞表达, 参与调节免疫和炎症的形成, 还可以激活下游核因子 κ B (NF- κ B)信号通路。Hu 等^[38]研究表明, 聚乙烯亚胺能够激活 TLR5 介导的 NF- κ B (上调抗凋亡基因)通路而发挥抗辐射效应。Burdelya 等^[39]研究发现, 局部皮下注射 TLR5 激动剂(CBLB502 蛋白)可以保护正常上皮细胞, 使组织修复加快, 明显减轻放射性皮炎的损伤程度, 同时又不降低肿瘤的放射敏感性。Shakhov 等^[40]报道 TLR2 可以上调 NF- κ B 依赖的抗凋亡因子、抗氧化剂和细胞因子, 其激动剂(如脂肽类)具有强大的抗辐射潜能。Ciorba 等^[41]推测 TLRs 可能在宿主细胞对放射反应中发挥着重要的作用, 但具体机制尚不清楚。

4 展望

放射性皮肤损伤影响了肿瘤病人放射治疗的剂量和耐受性, 因此如何最大程度的降低放射引起的皮肤损伤, 提高肿瘤放疗的疗效成为我们面临的课题。随着对放射性皮肤损伤发病机制的深入研究, 将会为预防和治疗放射性皮肤损伤的药物选择提供理论依据。

参考文献

- Reinke J M, Sorg H. Wound repair and regeneration [J]. *European Surgical Research*, 2012, **49**(1): 35-43.
- 谷庆阳, 曹卫红. P53, Bax, Bcl-2 蛋白表达及细胞凋亡在急性放射性皮肤溃疡发生发展过程中的作用探讨[J]. *军事医学科学院院刊*, 2001, **25**(2): 103-106.
GU Qingyang, CAO Weihong. P53, Bax, Bcl-2 protein expression and apoptosis effect in the development process of acute radioactive skin ulcer [J]. *Proceedings of the Military Academy of Medical Sciences*, 2001, **25**(2): 103-106.
- 赵小瑜, 何罕亮, 祁强, 等. 急性 β 射线皮肤损伤创面愈合过程中相关凋亡基因的表达[J]. *苏州大学学报: 医学版*, 2012, **32**(6): 853-857.
ZHAO Xiaoyu, HE Hanliang, QI Qiang, *et al.* The expression of apoptosis related gene in acute β -ray skin damage wound healing [J]. *Journal of Suzhou University: Medical Sciences*, 2012, **32**(6): 853-857.
- HUANG Ziwei. Bcl-2 family proteins as targets for anticancer drug design [J]. *Oncogene* 2000, **19**(56): 6627-6631.
- Pal P B, Sinha K, Sil P C. Mangiferin, a natural xanthone, protects murine liver in pb(II) induced hepatic damage and cell death via MAP kinase, NF- κ B and Mitochondria Dependent Pathways [J]. *PLoS One*, 2013, **8**(2): 1-17.
- Dong G Z, Jang E J, Kang S H, *et al.* Red ginseng abrogates oxidative stress via mitochondria protection mediated by LKB1-AMPK pathway [J]. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2013, **13**(1): 64.
- 谷庆阳, 王德文, 杨志祥, 等. 急性放射性皮肤溃疡 PDGF-B 及其受体 PDGFR- β 的表达水平[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2003, **23**(2): 86-88.
GU Qingyang, WANG Dewen, YANG Zhixiang, *et al.* The expression of PDGF-B and its receptor in acute radioactive skin ulcer [J]. *The Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection*, 2003, **23**(2): 86-88.
- 张毓姣. 表皮细胞生长因子复合骨髓间充质干细胞促进大鼠 β 射线皮肤损伤创面愈合的实验研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2013.
ZHANG Yujiao. The experimental study of epidermal cell growth factor and bone marrow mesenchymal stem cells promoting β -ray rats skin damage wound healing [D]. Suzhou: Suzhou University, 2013.
- Millar W T. Repair kinetics in pig epidermis: an analysis based on two separate rates of repair [J]. *International Journal of Radiation Biology*, 1996, **69**(1): 123.
- 杨明忠. 急性 β 射线皮肤损伤创面愈合过程中 Ang1 及其受体 Tie2 的表达[D]. 苏州: 苏州大学, 2008.
YANG Mingzhong. The expression of Ang1 and its receptor in acute β -ray skin injury wound healing [D]. Suzhou: Suzhou University, 2008.
- 唐俊. bFGF 对大鼠 β 射线皮肤损伤创面愈合影响的实验研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2005.
TANG Jun. The experimental research of bFGF on effects of β -ray rats skin damage wound healing [D]. Suzhou: Suzhou University, 2005.
- 沈国良, 孙峰, 陆兴安, 等. 大鼠急性 β 射线皮肤损伤创面愈合过程中 PDGF 及其受体的表达[J]. *江苏医药*, 2010(17): 2045-2047.
SHEN Guoliang, SUN Feng, LU Xingan, *et al.* The expression of PDGF and its receptor in acute β -ray rat skin damage wound healing [J]. *Jiangsu Medicine*, 2010(17): 2045-2047.

- 13 Ryu S H, Kim Y H, Lee S W, *et al.* The preventive effect of recombinant human growth factor (rhEGF) on the recurrence of radiodermatitis [J]. *Journal of radiation research*, 2010, **51**(5): 511-517.
- 14 戴如立, 林广明, 骆映峰, 等. 重组人表皮细胞生长因子治疗急性放射性皮肤溃疡的临床观察[J]. *中国现代药物应用*, 2010, **4**(16): 59-60.
DAI Ruli, LIN Guangming, LUO Yingfeng, *et al.* Human recombinant epidermal cell growth factor in treatment of acute radioactive skin ulcer clinical observation [J]. *Modern Chinese Medicine Application*, 2010, **4**(16): 59-60.
- 15 曹卫红, 杨志祥, 谷庆阳, 等. 急性放射性皮肤溃疡愈合过程中 TGF β 及受体表达的研究[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2003, **23**(1): 44-45.
CAO Weihong, YANG Zhixiang, GU Qingyang, *et al.* The TGF beta and its receptor expression of acute radioactive skin ulcer healing process [J]. *The Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection*, 2003, **23**(1): 44-45.
- 16 Olczyk P, Komosinska-Vashev K, Winsz-Szczotka K, *et al.* Propolis induces chondroitin/dermatan sulphate and hyaluronic acid accumulation in the skin of burned wound [J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013: 290675.
- 17 Olczyk P, Komosińska-Vashev K, Winsz-Szczotka K, *et al.* Propolis modulates vitronectin, laminin, and heparan sulfate/heparin expression during experimental burn healing [J]. *Journal of Zhejiang University Science B*, 2012, **13**(11): 932-941.
- 18 Olczyk P, Wisowski G, Komosinska-Vashev K, *et al.* Propolis modifies collagen types I and III accumulation in the matrix of burnt tissue [J]. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2013: 423809.
- 19 Riedel F, Philipp K, Sadick H, *et al.* Immunohistochemical analysis of radiation-induced non-healing dermal wounds of the head and neck [J]. *In Vivo*, 2005, **19**(2): 343-350.
- 20 Olczyk P, Mencner L, Komosinska-Vashev K. The role of the extracellular matrix components in cutaneous wound healing [J]. *BioMed research international*, 2014, **32**(350): 7.
- 21 Jenrow K A, Brown S L, Kolozsvary A J, *et al.* Time-dependent inhibition of pan-inflammatory cytokines mitigates radiation-induced skin injury in mice [J]. *Radiation Research*, 2014, **182**(3): 316-321.
- 22 Yarnold J, Brotons M C. Pathogenetic mechanisms in radiation fibrosis [J]. *Radiation Oncol*, 2010, **97**(1): 149-161.
- 23 Gutowski M, Kowalczyk S. A study of free radical chemistry: their role and pathophysiological significance [J]. *Acta Biochim Pol*, 2013, **60**(1): 1-16.
- 24 Quaas M, Muller G A, Engeland K. p53 can repress transcription of cell cycle genes through a p21(WAF1/CIP1)-dependent switch from MMB to DREAM protein complex binding at CHR promoter elements [J]. *Cell Cycle*, 2012, **11**(24): 4661-4672.
- 25 Zhang X P, Liu F, Wang W. Coordination between cell cycle progression and cell fate decision by the p53 and E2F1 pathways in response to DNA damage [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2010, **285**(41): 31571-31580.
- 26 Kim J H, Jenrow K A, Brown S L. Mechanisms of radiation-induced normal tissue toxicity and implications for future clinical trials [J]. *Radiation Oncology Journal*, 2014, **32**(3): 103-115.
- 27 Goessler U R, Bugert P, Kassner S, *et al.* *In vitro* analysis of radiation-induced dermal wounds [J]. *Otolaryngology Head Neck Surgery*, 2010, **142**(6): 845-850.
- 28 Truman J P, Garcia-Barros M, Kaag M, *et al.* Endothelial membrane remodeling is obligate for anti-angiogenic radiosensitization during tumor radiosurgery [J]. *PLoS One*, 2010, **5**(9): 1-12.
- 29 Grassme H, Cremesti A, Kolesnick R, *et al.* Ceramide-mediated clustering is required for CD95-DISC formation [J]. *Oncogene*, 2003, **22**(35): 5457-5470.
- 30 Edelmann B, Bertsch U, Tchikov V, *et al.* Caspase-8 and caspase-7 sequentially mediate proteolytic activation of acid sphingomyelinase in TNF-R1 receptosomes [J]. *The EMBO Journal*, 2011, **30**(2): 379-394.
- 31 Rotolo J, Stancevic B, Zhang J, *et al.* Anti-ceramide antibody prevents the radiation gastrointestinal syndrome in mice [J]. *The Journal clinical investigation*, 2012, **122**(5): 1786-1790.
- 32 Haimovitz-Friedman A, Kan C C, Ehleiter D, *et al.* Ionizing radiation acts on cellular membranes to generate ceramide and initiate apoptosis [J]. *The Journal of Experimental Medicine*, 1994, **180**(2): 525-535.
- 33 Boerma M, Wang J, Sridharan V, *et al.* Pharmacological induction of transforming growth factor-beta1 in rat models enhances radiation injury in the intestine and the heart [J]. *PLoS One*, 2013, **8**(7): 1-11.

- 34 Westbury C B, Yarnold J R. Radiation fibrosis—current clinical and therapeutic perspectives [J]. Clinical Oncology (Royal College of Radiologists), 2012, **24**(10): 657-672.
- 35 Akhurst R J, Hata A. Targeting the TGFbeta signalling pathway in disease [J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2012, **11**(10): 790-811.
- 36 Chai Y, Lam R K, Calaf G M, *et al.* Radiation induced non-targeted response *in vivo*: role of the TGFbeta-TGFBR1-COX-2 signalling pathway [J]. British Journal of Cancer, 2013, **108**(5): 1106-1112.
- 37 Halle M, Ekstrom M, Farnebo F, *et al.* Endothelial activation with prothrombotic response in irradiated microvascular recipient veins [J]. Journal of Plastic Reconstructive Aesthetic Surgery, 2010, **63**(11): 1910-1916.
- 38 Hu Z, Xing Y, Qian Y, *et al.* Anti-radiation damage effect of polyethylenimine as a toll-like receptor 5 targeted agonist [J]. Journal of Radiation Research, 2013, **54**(2): 243-250.
- 39 Burdelya L G, Gleiberman A S, Toshkov I, *et al.* Toll-like receptor 5 agonist protects mice from dermatitis and oral mucositis caused by local radiation: implications for head-and-neck cancer radiotherapy [J]. International Journal of Radiation Oncology·Biology·Physics, 2012, **83**(1): 228-234.
- 40 Shakhov A N, Singh V K, Bone F, *et al.* Prevention and mitigation of acute radiation syndrome in mice by synthetic lipopeptide agonists of Toll-like receptor 2 (TLR2) [J]. PloS One, 2012, **7**(3): 1-12.
- 41 Ciorba M A, Riehl T E, Rao M S, *et al.* Lactobacillus probiotic protects intestinal epithelium from radiation injury in a TLR-2/cyclo-oxygenase-2-dependent manner [J]. Gut, 2012, **61**(6): 829-838.

The mechanism research progress of radiation skin injury

ZHANG Jing LIU Libo

(School of Public Health, Jilin University, Changchun 130021, China)

ABSTRACT Skin injury caused by radiation is one of the major complications suffered by malignant tumor patients receiving radiation therapy. The mechanisms underlying skin injury by radiation involve apoptosis genes, cytokines, cell signal pathways, *etc.* Therefore, this paper is to summarize the mechanisms of radiation skin injury.

KEYWORDS Radiation skin injury, Apoptosis genes, Cytokines, Extracellular matrix and matrix metalloproteinases, Cell signal pathways

CLC R852.7, TL71