DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0151　　**文章编号** 1671-8852(2025)01-0130-05

氧化应激致放射性唾液腺损伤的机制及治疗研究进展

漆慧中[1]　张霓霓[2]　李壮壮[2]　黄桂林[3]
[1]遵义医科大学　贵州　遵义　563000；
[2]遵义医科大学附属口腔医院颌面外科　贵州　遵义　563000；
[3]遵义医科大学第五附属医院珠海医院口腔科　广东　珠海　519110

摘要　放疗(RT)是头颈癌的主要治疗手段之一，然而RT可能会对周围的正常组织造成一定的损害。唾液腺(SG)作为头颈部放射性敏感器官，辐照后通常会出现不可逆性腺体损伤和功能下降，严重影响患者生活质量。因此了解放射性唾液腺损伤(RISGI)机制具有重要意义。研究表明，放射治疗会显著增加活性氧(ROS)水平，从而诱导唾液腺氧化应激。而氧化应激在细胞衰老凋亡、微血管损伤、唾液腺功能障碍中起着重要作用。在这篇综述中，我们讨论了放疗通过氧化应激导致唾液腺损伤机制，总结了如何从抗氧化的角度防治唾液腺损伤，并对未来的研究提出了一些建议。

关键词　辐射；氧化应激；放射性唾液腺损伤；防治
中图分类号　R818.3
文献标识码　A
开放科学(资源服务)标识码(OSID)：

Research progress in mechanism and treatment of radiation-induced salivary gland damage caused by oxidative stress

QI Huizhong[1], ZHANG Nini[2], LI Zhuangzhuang[2], HUANG Guilin[3]
[1]Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, China;
[2]Dept. of Maxillofacial Surgery, Affiliated Stomatological Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, China;
[3]Dept. of Stomatology, Zhuhai Hospital, Fifth Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zhuhai 519110, Guangdong, China

Abstract

Radiation therapy (RT) is a primary treatment method for head and neck cancer. However, RT can cause damage to surrounding normal tissues. The salivary gland (SG), being a radiosensitive organ in the head and neck, typically undergoes irreversible glandular damage and functional decline following irradiation, which significantly impacts patients′ quality of life. Thus, understanding the mechanism of radiation-induced salivary gland injury (RISGI) is of great importance. Studies have shown that radiation therapy markedly increases the levels of reactive oxygen species (ROS), leading to oxidative stress in the salivary gland. Oxidative stress is a key factor in cell aging and apoptosis,

课题来源：国家自然科学基金资助项目(编号：81960204)
作者简介：漆慧中，女，1996—，医学硕士生，主要从事放射性涎腺组织损伤修复研究，E-mail: 2201373571@qq.com
通信作者：黄桂林，男，1966—，医学博士，教授，主要从事放射性涎腺组织损伤修复研究，E-mail: Chaojiehuanghg1@163.com

microvascular damage, and salivary gland dysfunction. In this review, the mechanisms of oxidative stress-induced salivary gland damage during radiotherapy are discussed, preventative and therapeutic approaches from an antioxidant perspective are summarized, and suggestions for future research were offered.

Key Words　Radiation; Oxidative Stress; Radiation Induced Damage to Salivary Glands; Prophylaxis and Treatment

头颈部肿瘤的放射治疗(radiation therapy，RT)是一种常见的治疗方式，辐射可以直接断裂线粒体呼吸链，产生大量活性氧(reactive oxygen species，ROS)[1]，当细胞内源性抗氧化系统不能有效清除堆积在体内的大量活性氧自由基时，机体内氧化和抗氧化系统处于失衡状态，则会引起氧化应激反应[2]。严重损伤处于辐照范围内的正常唾液腺(salivary gland，SG)细胞结构和功能，严重影响患者生活质量[3]。在这篇综述中，我们探讨了氧化应激导致放射性唾液腺损伤(radiation-induced salivary gland injury，RISGI)的原因，并且从抗氧化应激的角度总结了预防与修复唾液腺损伤的方法。

1　放射性唾液腺炎的发病机制

电离辐射是一种能够引起生物体内分子电离的高能辐射，它可以通过直接或间接的方式与生物体内的分子发生作用，导致分子电离，产生各种自由基和活化分子，如羟基自由基、超氧阴离子和过氧化氢等活性氧[4]。这些活性氧会攻击细胞内的脂质、蛋白质和DNA，导致细胞结构和功能的破坏，从而引发细胞的氧化应激反应。此外，辐射诱导的DNA损伤、细胞死亡、炎症和氧化损伤之间联系密切。细胞因子、miRNAs、囊泡、高迁移率族蛋白1和游离DNA片段等都是细胞内介质。这些介质通过在辐射细胞中产生慢性ROS/(reactive nitrogen species，RNS)来加重细胞损伤[5]。这些介质还可以影响其他非辐射细胞。通过细胞因子或生长因子与相应受体的相互作用，通过旁分泌机制刺激旁观者细胞，可诱导旁观者细胞的信号通路和特异性基因表达，进而导致ROS/RNS通过缝隙连接从直接辐射细胞到旁观者细胞的易位，并对旁观者细胞中的线粒体和基因组DNA产生继发性的破坏作用[6]。

2　生物治疗

2.1　生长因子　生长因子如IGF-1和FGF在降低氧化应激反应中发挥了重要作用。Cui等[7]研究发现，IGF-1通过激活PERK/eIF2α信号通路，进而激活PI3K/Akt/mTOR通路[8]，激活后的Akt从细胞膜上释放出来，提高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase，SOD)、谷胱甘肽(glutathione，GSH)和过氧化氢酶(catalase，CAT)活性，这些酶能够清除自由基，从而调控细胞的抗氧化应激能力。Lu等[9]研究发现，FGF激活ERK/Nrf-2信号通路，从而上调抗氧化因子醌氧化还原酶1(quinone oxidoreductase 1，NQO1)和血红素氧合酶1(heme oxygenase 1，HO-1)蛋白表达水平。NQO1参与细胞内的氧化还原反应，而HO-1则催化血红素分解代谢成亚铁、一氧化碳和胆绿素，这些分解过程有助于减少血红素的促氧化作用，能有效地清除ROS，抵御过氧化物和超氧化物自由基。

2.2　外泌体　外泌体是一种负责将细胞内物质释放到细胞外的细胞囊泡。其功能非常广泛，包括细胞间信息传递、免疫调节、细胞增殖等。外泌体通过递送各种生物活性分子来调节细胞内氧化平衡[10,11]。Xia等[12]研究发现，骨髓间充质干细胞的外泌体(BM-MSC-exos)可以通过抑制H_2O_2诱导的细胞中的NLRP3炎症小体活化，降低体内ROS的产生，减少线粒体氧化应激作用。BM-MSC-exos中的miR-214通过抑制H_2O_2诱导的细胞中钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶2的表达，增加SOD水平，降低ROS和MDA的产生[13]。此外，Pan等[14]研究表明，BM-MSC-exos中的miR-132-3p通过抑制PI3K/AKT/eNOS信号通路，部分消除了细胞ROS的产生。

3　西药治疗

3.1　阿米福汀　阿米福汀(Amifostine，AMI)是正常细胞保护剂，主要用于各种癌症的辅助治疗。AMI进入体内后，被碱性磷酸酶去磷酸化，转化为活性代谢物WR-1065。WR-1065分子内的氢-硫键很容易断裂生成氢原子，氢原子与自由基相互作用，以此清除活性氧，起到保护细胞的作用[15]。

Yang等[16]研究表明,AMI通过调节PI3K/AKT/MTR信号通路,缓解了血红蛋白诱导的氧化应激、炎症、细胞凋亡、上皮-间充质转移和细胞外基质沉积,从而降低组织纤维化,保护组织功能。

3.2 α-硫辛酸 α-硫辛酸(alpha lipoic acid,ALA)作为一种抗氧化剂,已被应用于头颈癌患者的放疗早期,以保护腺体功能和形态,减少辐射引起的炎症和纤维化[17]。ALA通过直接和间接途径发挥抗氧化作用,以减少细胞氧化应激。在直接途径中,ALA清除羟基自由基、次氯酸和单线态氧。在间接途径中,ALA螯合过渡金属,有助于维生素E和维生素C的循环,提高细胞谷胱甘肽水平,并通过与谷胱甘肽和维生素C相互作用抑制膜脂质过氧化和蛋白质损伤。Kim等[18]研究发现,ALA在早期通过抑制Nox-2/MAPKs通路防止辐射诱导的氧化应激诱导唾液细胞死亡和唾液功能障碍,并在辐射后亚急性期通过NF-κB/TGF-β1通路降低辐射诱导的纤维化反应性。

4 天然药物治疗

4.1 红景天 红景天苷(Salidroside,Sal)是红景天的关键成分,能显著降低辐照后SMG细胞中的线粒体活性氧含量,促进线粒体结构和能量代谢的恢复,减少细胞凋亡。辐照会破坏线粒体超微结构,降低能量代谢能力[19]。Sun等[20]的实验表明,红景天预处理不仅能使辐照的下颌下腺细胞(SMG)中线粒体ROS显著降低,还能降低辐照引发的细胞色素C释放以及胱天蛋白酶3(Caspase-3)急剧增加,使SMG凋亡细胞数量显著减少[21]。这些发现揭示了Sal在抗辐射损伤中的重要作用。

4.2 姜黄素 姜黄素是姜黄中发现的主要抗氧化和抗炎物质。其通过抗氧化应激的方式来抑制细胞凋亡,维持腺体细胞数量,保护腺体功能[22]。在酶水平上,姜黄素可以通过减少了环氧合酶和氧化酶产生的ROS[23],以及增加GSH和过氧化氢酶活性来中和活性氧,从而降低线粒体氧化应激,防止氧化损伤并防止线粒体功能障碍[24]。Jakubczyk等[25]的实验表明,姜黄素可以通过控制多种酶活性来防止脂质、血红蛋白和DNA的氧化降解。姜黄素通过增加Nrf2的蛋白质水平并帮助Nrf2迁移到细胞核以调节HO-1和谷氨酸半胱氨酸连接酶(glutamate cysteine ligase catalytic subunit,GCLC)的表达来消除ROS,从而提高细胞抗氧化应激能力,减少细胞凋亡[26]。

4.3 虫草素 虫草素可刺激唾液标志物基因和蛋白表达以及淀粉酶的分泌,同时通过抗氧化和抗凋亡活性,减少颌下腺细胞内ROS的产生。增强SG细胞的存活并恢复唾液分泌功能。Jaiboonma等[27]的实验结果表明,虫草素处理后显著上调了H_2O_2诱导的下颌下腺细胞中SOD2、CAT和GPX2基因的表达,并且显著降低了Caspase-3的表达;同时虫草素增强了下颌下腺细胞中血清淀粉酶(amylase,AMY1A)和AQP5基因的表达,而AMY和AQP5是功能性唾液腺的两个重要特异性标志物[28]。

生物疗法、西药与天然药物抗放射性氧化应激的相关研究总结见表1。

表1 各类药物抗放射性氧化应激的相关研究

第一作者	发表年份	药物	主要结论
Cui[7]	2022	IGF1	IGF-1通过激活PI3K/Akt/mTOR通路,提高抗氧化酶表达,清除自由基,调控细胞的抗氧化应激能力
Lu[9]	2019	FGF	FGF激活ERK/Nrf-2信号通路,从而上调抗氧化因子NQO1和HO-1蛋白表达水平,抵御过氧化物和超氧化物自由基
Xia[12]	2019	BM-MSC-exos	抑制细胞中的NLRP3炎症小体活化,降低体内ROS的产生,减少线粒体氧化应激作用
Xia[12]	2019	miR-214	抑制CAMKK2的表达,增加SOD水平,降低ROS和MDA的产生
Pan[14]	2020	miR-132-3p	抑制PI3K/AKT/eNOS信号通路,消除细胞ROS的产生
Yang[16]	2023	AMI	AMI通过调节PI3K/AKT/MTR信号通路,缓解氧化应激,降低组织纤维化,保护组织功能
Kim[18]	2016	ALA	ALA通过抑制Nox-2/MAPKs通路减低放射性氧化应激,并通过抑制NF-κB/TGF-β1通路降低辐射诱导的组织纤维化
Sun[20]	2022	Sal	Sal不仅能降低辐照的SMG细胞中线粒体ROS,还能降低辐照引发的细胞色素C释放以及Caspase3含量,明显降低SMG凋亡细胞数量
Jakubczyk[25]	2020	姜黄素	姜黄素通过上调Nrf2表达,以调节HO-1和GCLC的表达来消除ROS,提高细胞抗氧化应激能力
Jaiboonma[27]	2020	虫草素	虫草素上调抗氧化酶表达及降低Caspase3表达起到抗氧化及抗凋亡的作用。同时虫草素增强了下颌下腺细胞中AMY1A和AQP5基因的表达,提高唾液腺分泌功能

5　结语与展望

目前研究表明，RISGI的机制尚未完全阐明。但可以了解到的是，辐射损伤机制与氧化应激密切相关。RT会导致线粒体呼吸链断裂并且改变内源性抗氧化防御机制的平衡，当机体内氧化和抗氧化系统处于失衡状态时，则会引起氧化应激反应。RT产生的ROS通过氧化应激加速端粒的缩短，并直接损伤DNA，从而诱导细胞衰老和凋亡，此为RT导致SG细胞功能丧失的两个重要因素。此外，氧化应激还会导致微血管内皮细胞发生凋亡，微血管密度降低，而副交感经功能降低间接导致AQP5蛋白的水平下降，从而导致唾液腺功能减弱。本文从生物治疗、西药治疗与天然药物治疗三个方面进行阐述。抗氧化药物可通过提高抗氧化酶含量、降低氧化酶含量、直接清除ROS等方式降低氧化应激反应，起到防治唾液腺功能下降的作用，提高临床患者的生活质量。

参考文献

[1] Vona R, Gambardella L, Cittadini C, et al. Biomarkers of oxidative stress in metabolic syndrome and associated diseases[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 8267234.

[2] Wei JL, Wang B, Wang HH, et al. Radiation-induced normal tissue damage: Oxidative stress and epigenetic mechanisms[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 3010342.

[3] Jasmer KJ, Gilman KE, Muñoz Forti K, et al. Radiation-induced salivary gland dysfunction: Mechanisms, therapeutics and future directions[J]. J Clin Med, 2020, 9(12): 4095.

[4] Lima DDD, Cyrino LAR, Ferreira GK, et al. Neuroinflammation and neuroprogression produced by oxidative stress in euthymic bipolar patients with different onset disease times[J]. Sci Rep, 2022, 12: 16742.

[5] Farhood B, Ashrafizadeh M, Khodamoradi E, et al. Targeting of cellular redox metabolism for mitigation of radiation injury[J]. Life Sci, 2020, 250: 117570.

[6] Ruzgys P, Navickaitė D, Palepšienė R, et al. Induction of bystander and abscopal effects after electroporation-based treatments[J]. Cancers, 2022, 14(15): 3770.

[7] Cui HX, Zhang SJ, Wu ZX, et al. Insulin-like growth factor-1 reduces hyperoxia-induced lung inflammation and oxidative stress and inhibits cell apoptosis through PERK/eIF2α/ATF4/CHOP signaling[J]. Exp Lung Res, 2022, 48(4/5/6): 187-197.

[8] Zhang R, Jiang M, Zhang JB, et al. Regulation of the cerebrovascular smooth muscle cell phenotype by mitochondrial oxidative injury and endoplasmic reticulum stress in simulated microgravity rats via the PERK-eIF2α-ATF4-CHOP pathway[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2020, 1866(8): 165799.

[9] Lu YF, Li R, Zhu JY, et al. Fibroblast growth factor 21 facilitates peripheral nerve regeneration through suppressing oxidative damage and autophagic cell death[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(1): 497-511.

[10] Yao J, Zheng J, Cai JY, et al. Extracellular vesicles derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate rat hepatic ischemia-reperfusion injury by suppressing oxidative stress and neutrophil inflammatory response[J]. FASEB J, 2019, 33(2): 1695-1710.

[11] Zhang WJ, Liu R, Chen YH, et al. Crosstalk between oxidative stress and exosomes[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 3553617.

[12] Xia C, Zeng ZY, Fang B, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate intervertebral disc degeneration via anti-oxidant and anti-inflammatory effects[J]. Free Radic Biol Med, 2019, 143: 1-15.

[13] Xia C, Dai ZQ, Jin YM, et al. Emerging antioxidant paradigm of mesenchymal stem cell-derived exosome therapy[J]. Front Endocrinol, 2021, 12: 727272.

[14] Pan QW, Kuang XL, Cai SY, et al. MiR-132-3p priming enhances the effects of mesenchymal stromal cell-derived exosomes on ameliorating brain ischemic injury[J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 260.

[15] Cheema AK, Li YX, Girgis M, et al. Metabolomic studies in tissues of mice treated with amifostine and exposed to gamma-radiation[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 15701.

[16] Yang WT, Pan L, Cheng YJ, et al. Amifostine attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice through inhibition of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. Sci Rep, 2023, 13: 10485.

[17] Sheikholeslami S, Khodaverdian S, Dorri-Giv M, et al. The radioprotective effects of alpha-lipoic acid on radiotherapy-induced toxicities: A systematic review[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 96: 107741.

[18] Kim JH, Kim KM, Jung MH, et al. Protective effects of alpha lipoic acid on radiation-induced salivary gland injury in rats[J]. Oncotarget, 2016, 7(20): 29143-29153.

[19] Chen HG, Zhang YH PJ. Enzymatic regeneration and conservation of ATP: Challenges and opportunities[J]. Crit Rev Biotechnol, 2021, 41(1): 16-33.

[20] Sun YM, Wang XY, Zhou XR, et al. Salidroside ameliorates radiation damage by reducing mitochondrial oxidative stress in the submandibular gland[J]. Antioxidants, 2022, 11(7): 1414.

[21] Wang J, Xia ZM, Su ZY, et al. Knockdown of microRNA-96-5p resists oxidative stress-induced apoptosis in nucleus pulposus cells[J]. Am J Transl Res, 2023, 15(7): 4912-4921.
[22] Kim JM, Kim JW, Choi ME, et al. Protective effects of curcumin on radioiodine-induced salivary gland dysfunction in mice[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2019, 13(4): 674-681.
[23] Del Prado-Audelo ML, Caballero-Florán IH, Meza-Toledo JA, et al. Formulations of curcumin nanoparticles for brain diseases[J]. Biomolecules, 2019, 9(2): 56.
[24] Sathyabhama M, Priya Dharshini LC, Karthikeyan A, et al. The credible role of curcumin in oxidative stress-mediated mitochondrial dysfunction in mammals[J]. Biomolecules, 2022, 12(10): 1405.
[25] Jakubczyk K, Drużga A, Katarzyna J, et al. Antioxidant potential of curcumin — A meta-analysis of randomized clinical trials[J]. Antioxidants, 2020, 9(11): 1092.
[26] Lin XY, Bai DP, Wei ZX, et al. Curcumin attenuates oxidative stress in $RAW_{264.7}$ cells by increasing the activity of antioxidant enzymes and activating the Nrf2-Keap1 pathway[J]. PLoS One, 2019, 14(5): e0216711.
[27] Jaiboonma A, Kaokaen P, Chaicharoenaudomrung N, et al. Cordycepin attenuates salivary hypofunction through the prevention of oxidative stress in human submandibular gland cells[J]. Int J Med Sci, 2020, 17(12): 1733-1743.
[28] Li YL, Li XH, Pang RX, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of radiotherapy-induced xerostomia: A review[J]. J Oncol, 2022, 2022: 7802334.

(2024-03-06 收稿)
编辑 沈建国

(上接第129页)

[48] Zhao HC, Li TJ, Zhao Y, et al. Single-cell transcriptomics of human oocytes: Environment-driven metabolic competition and compensatory mechanisms during oocyte maturation[J]. Antioxid Redox Signal, 2019, 30(4): 542-559.
[49] Ye M, Yang ZY, Zhang Y, et al. Single-cell multiomic analysis of *in vivo* and *in vitro* matured human oocytes[J]. Hum Reprod, 2020, 35(4): 886-900.
[50] Yang ZY, Ye M, Xing YX, et al. Changes in the mitochondria-related nuclear gene expression profile during human oocyte maturation by the IVM technique[J]. Cells, 2022, 11(2): 297.
[51] Takeuchi H, Yamamoto M, Fukui M, et al. Single-cell profiling of transcriptomic changes during *in vitro* maturation of human oocytes[J]. Reprod Med Biol, 2022, 21(1): e12464.
[52] Guo YS, Cai LB, Liu XF, et al. Single-cell quantitative proteomic analysis of human oocyte maturation revealed high heterogeneity in *in vitro*-matured oocytes[J]. Mol Cell Proteomics, 2022, 21(8): 100267.
[53] Huo Y, Yuan P, Qin QY, et al. Effects of vitrification and cryostorage duration on single-cell RNA-Seq profiling of vitrified-thawed human metaphase Ⅱ oocytes[J]. Front Med, 2021, 15(1): 144-154.

(2023-07-17 收稿)
编辑 沈建国