

## 血红蛋白调节剂或血管活性药物致乏氧在 肿瘤治疗中的应用

福建省肿瘤医院 胡德思综述 沈瑜\* 审

**提要:** 研究血红蛋白调节剂和血管活性药物致肿瘤细胞乏氧并导致死亡, 已用于肿瘤的治疗。介绍BW12C、5-羟色胺、胍苯哒嗪致肿瘤细胞乏氧的药物, 以改善对肿瘤的控制, 提高辐射增敏的效力。

选择肿瘤治疗方法的基础是利用恶性细胞与正常细胞间存在的各种差别。近年来, 人们开始重视利用其生理学上的差别。这种差别之一是恶性组织有效的氧合水平比大部分正常组织低<sup>[1]</sup>, 这主要是实体瘤内血管分布差, 与正常组织不一样, 因此易产生乏氧<sup>[2]</sup>。乏氧细胞对放射治疗的敏感性约为有氧细胞的1/3, 肿瘤内的乏氧细胞已成为影响肿瘤治愈的重要因素。

近年来不少学者致力于改变肿瘤乏氧情况技术的研究, 特别是对血红蛋白调节剂和血管活性药物致乏氧的研究, 目的在于改善对肿瘤的控制。许多人试图以此来提高辐射增敏剂的效力, 它在加温治疗中的作用, 也越来越被重视<sup>[3]</sup>。

### 一、改变血红蛋白氧亲和力致乏氧

1克分子量的血红蛋白能结合4个克分子量的氧, 1克血红蛋白可结合1.34~1.36毫升的氧。 $\text{HbO}_2 \rightleftharpoons \text{Hb} + \text{O}_2$ , 血红蛋白与氧的结合是可逆的。血红蛋白对氧的亲合力增加,  $\text{Hb}-\text{O}_2$ 趋于氧合, 氧饱和曲线(OSC)左移, 输送到组织的氧量减少, 反之,  $\text{Hb}-\text{O}_2$ 趋于解离, OSC右移, 输送到组织的氧量增加。

血红蛋白氧亲和力与pH,  $\text{CO}_2$ 浓度有关, 但更重要的是与2,3-二磷酸甘油酸(2,3-

DPG)有关<sup>[4]</sup>, 改变2,3-DPG的水平, 能改变血红蛋白氧亲和力, 能显著地影响肿瘤的放射敏感性<sup>[4]</sup>。

1984年, 英国 wellcome 公司合成一种苯甲醛衍生物BW12C<sup>[5]</sup>, 该药可抑制镰状红细胞的形成, 是抗镰状红细胞的药物, 并能选择性地与氧合血红蛋白结合, 使OSC左移, 在一定的氧分压下, 减低了组织的氧利用率, 因此它能导致乏氧。

BW12C对正常组织的作用: 分别给鼠和猪静脉注射70mg/kg和50mg/kg BW12C, 发现OSC左移, 这与体外人血液中加BW12C, 使OSC左移的结果相同<sup>[5]</sup>。给CBA鼠类静脉注射BW12C后,  $P_{50}$ (Hb的 $\text{O}_2$ 饱和度为50%时相应的 $\text{O}_2$ 分压)由539.37Pa降至196.13Pa<sup>[6]</sup>,  $P_{50}$ 恢复到正常的半存留期, 为70~80分钟。BW12C对CBA/H鼠造血系统损伤有保护作用。单纯用250kV X线全身照射CBA/H鼠和静脉注射70mg/kg BW12C 10~20分钟后全身照射, 剂量修饰因子(DMF)为1.3。在二组 $\text{LD}_{50}$ 比较中也得到相同结果<sup>[3]</sup>。上皮的Langerhans细胞由骨髓前体分化而来, 在哺乳动物的皮肤免疫中起重要作用。用 $^{90}\text{Sr}$   $\beta$ 线照射猪皮肤, 与照射前10分钟静脉注射50mg/kg BW12C后再行照射, 二组湿性脱皮发生率为50%, DMF为1.45<sup>[3]</sup>。

\* 中国医学科学院肿瘤研究所

BW12C对恶性肿瘤的作用: Honess等用250kV X线对C<sub>3</sub>H鼠类肢体肌肉或躯干皮下RIF-1移植瘤照射前30分钟, 静脉注射70mg/kg BW12C, 能增加乏氧细胞比率(HF)4~5倍。在C<sub>3</sub>H鼠的KHT移植瘤中也观察到相同结果。用250kV X线照射C57鼠类Lewis肺肿瘤的移植瘤12Gy, 和静脉注射70mg/kg BW12C后再照射, 发现BW12C有保护正常细胞和抵抗射线细胞毒的作用。对鼠类进行钳夹, 阻断供给肿瘤的血流, 可使肿瘤乏氧。该法可使肿瘤HF逐渐增加到100%, 而无钳夹时HF约为10%。对没有钳夹的鼠类, 照射前注射BW12C, 可增加瘤细胞的HF, 再给予照射, BW12C致乏氧的效果几乎相当于肿瘤钳夹所致乏氧的效果, 接近于100%。CBA/H鼠类接种T细胞淋巴瘤, 并注射BW12C, 组织学检查可观察到肿瘤浸润的淋巴结明显坏死, 而未用药组无坏死现象[2]。

实验结果说明BW12C能提高血红蛋白的氧亲和力, 用于肿瘤治疗有一定价值。BW12C对正常组织有保护作用, 或对正常组织的保护作用大于对肿瘤的保护作用, 在临床放射治疗中是有益的。BW12C可致肿瘤乏氧进而导致坏死, 可作为一种抗癌剂起辅助治疗作用。在生物还原剂和化学增敏剂的作用机制中, 乏氧至少部分参与了这些过程, 特别是乏氧代谢产生细胞毒作用。部分细胞坏死后, 影响了仍残留乏氧细胞的分布, 减小了这些乏氧细胞与局部毛细血管的距离, 使这些细胞更易于受到放射增敏剂的作用, 因此BW12C被认为有间接的放射增敏作用。已经证实, 乏氧细胞比有氧细胞对加温治疗的细胞毒作用更为敏感, BW12C可增加乏氧细胞比率, 因此可作为增敏剂提高肿瘤对加温治疗的敏感性。

## 二、血管活性药物致乏氧

许多血管活性药物, 如5-羟色胺、胍苯

哒嗪, 能选择性地减少肿瘤的血流, 因此可导致乏氧[7, 8]。这可能是由于正常组织血管扩张后反应性阻断肿瘤组织的血流。已经证实[9, 10], 5-羟色胺和胍苯哒嗪具有与放射增敏剂RSU-1069相乘的作用, 同时证实胍苯哒嗪具有增强加温对细胞的毒性作用[11]。

Horsman对C<sub>3</sub>D<sub>2</sub>F<sub>1</sub>/BOM鼠类移植的C<sub>3</sub>H/Tif乳癌局部加温在治疗前、中、后, 静脉注射5mg/kg胍苯哒嗪, 发现胍苯哒嗪能显著地增强加温治疗对肿瘤的损伤, 给药后2小时内加温治疗, 显示出最大的增强效力。其提高的疗效相当于在42.5℃加温治疗中延长1.5~2倍治疗时间。初步结果显示这种疗效与胍苯哒嗪的浓度关系不大, 因为即使使用到最大剂量30mg/kg(LP<sub>50</sub>半量), 而肿瘤生长延迟时间增加却很小。

RSU-1069对乏氧细胞毒性作用具有选择性[12]。胍苯哒嗪使肿瘤血流减少, 使瘤细胞几乎达到100%乏氧, 从而能增加RSU-1069的抗肿瘤活性[10]。这种状态在给药5mg/kg后可持续约2小时。RSU-1069对Lewis肺癌有细胞毒作用。胍苯哒嗪对瘤细胞亦有细胞毒作用。口服胍苯哒嗪5mg/kg, 可使肿瘤细胞存活率减少35%。胍苯哒嗪能增强RSU-1069对瘤细胞的细胞毒作用, 使用RSU-1069(0.1mg/g)之前3小时到用药后3小时之间, 给胍苯哒嗪5mg/kg, 都可观察到这种增强的作用。而在RSU-1069给药前1小时或同时给药, 这种增强作用最大。当给药剂量对正常组织无副作用时, 胍苯哒嗪有增加肿瘤坏死的作用[13, 14]。血管活性药物导致乏氧, 在肿瘤治疗上是有益的, 尤其在放疗及合并使用放射增敏剂时。Stratford设计下列程序治疗活体内KHT肿瘤: 增敏剂(60分钟)→X线(1分钟)→胍苯哒嗪。这样设计的策略首先是利用放射增敏剂的特性, 放疗后, 胍苯哒嗪使药物如RSU-1069或MISO对乏氧细胞表现出不同的毒性。在

没有给胍苯哒嗪时, 100mg/kg MISO的 ER为1.3, 浓度1000mg/kg时ER为2.1。放疗后给药, MISO浓度为1000mg/kg时, 没有观察到细胞杀伤的增加。相反, 在低浓度时, 胍苯哒嗪增加了细胞的杀伤, 在100mg/kg浓度时, 相当于单纯使用10000mg/kg浓度的水平。胍苯哒嗪和5-羟色胺都有增强RSU-1069对乏氧细胞的细胞毒作用, 但前者无论在RSU-1069给药的前、中、后给药, 均可显示出增强作用, 而后者只有在RSU-1069给药后给药, 才显示出增强作用。有的认为这可能是在RSU-1069之前给5-羟色胺, 使血流减少, 使到达瘤组织的RSU-1069减少, 因此不能观察到细胞毒性作用的增强<sup>[9]</sup>。也有的认为可能是5-羟色胺作用时间短暂, 因此过早给药, 无法观察到因乏氧导致的细胞毒性的增强<sup>[10]</sup>。由于胍苯哒嗪作用时间长, 因此单纯使用也可观察到细胞杀伤, 即本身的细胞毒性作用, 这可能是慢性血流减少, 造成低氧张力和pH下降的结果<sup>[15]</sup>。胍苯哒嗪不仅有增强对乏氧细胞的细胞毒作用, 同时有增强放射合并加温治疗的效果<sup>[11]</sup>。

### 三、改变血红蛋白氧亲和力致乏氧与血管活性药物致乏氧的不同点及有待进一步探讨的问题

改变血红蛋白氧亲和力致乏氧, 但它不损害血流供应, 其结果是除氧之外其它靠血液输送的营养物质得到维持。而血管活性药物致乏氧, 伴随着营养物质的丧失, 主要是葡萄糖和谷酰胺的丧失, 二者有何不同, 有待进一步探讨。许多文献报告说, 乏氧细胞比有氧细胞对加温治疗敏感, 对肿瘤组织来说, 并不是由于乏氧细胞本身, 而是由于乏氧所造成低pH或营养缺乏的结果。

已经证实BW12C使猪皮肤的血流增加, 设想这可能是由于某些器官乏氧生理性反作用引起的。

使用血管活性药物, 由于生理性反应,

将导致心输出量的增加。血管活性药物减少肿瘤组织血流, 使许多正常组织血流增加<sup>[7, 11, 16]</sup>。但也有报告说某些正常组织血流保持不变, 甚至轻微减少<sup>[15]</sup>。

血红蛋白调节剂和血管活性物质都可致乏氧, 肿瘤组织的自然乏氧细胞比率与肿瘤部位有密切关系。C3H鼠肢体RIF转移瘤的HF为0.3%, 躯干为5%。而KHT转移瘤在肢体HF为8~10%。确定各部位的HF, 制定可比较的水平, 也是有待探讨的问题。

### 参考文献

1. Vaupel PW, et al; Cancer Res 1981, 41: 2008
2. Vaupel PW; Oxygen Supply to malignant tumors 1979, P.143, west palm Beach, CRC Press
3. Adams GE, et al; Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986, 12: 1299
4. Hirst DG, et al; Br J Cancer 1987, 55: 487
5. Beddell CR, et al; Br J Pharmac 1984, 84: 397
6. Adams GE, et al; Some new developments in tumor radiosensitization. Proc. 3rd Int Meeting On Progress in Radio-oncology. March 27-30th 1985, Vienna, Austria
7. Chan RC, et al; JNCI 1984, 72: 145
8. Knapp WH, et al; Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985, 11: 1357
9. Chaplin DJ; Br J Cancer 1986, 54: 727
10. Chaplin DJ, et al; Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987, 13: 1357
11. Voohees WD, et al; Vasodilator enhanced hyperthermia therapy: A veterinary clinical study (Abstr. Bf-3) radiation research society meeting, 1986. Las Vegas, Nevada
12. Chaplin DJ, et al; Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986, 12: 1091
13. Jone GRN; Br J Cancer 1982, 45: 638
14. Jone GRN, et al; Med Hypotheses 1984, 15: 349
15. Rotin D, et al; Cancer Res 1986, 46: 2821
16. Leier CV, et al; Circulation 1981, 63: 102