

药物调节肿瘤血流在肿瘤治疗中的应用

福建省肿瘤医院 胡德恩综述

天津市放射诊疗研究培训中心 杨天恩审

提 要:微循环在肿瘤生长、转移的发现和治理中起着重要作用。在放射治疗时,其疗效决定于局部氧密度,而它受血流所控制;在化疗和免疫治疗时,血流对输送药物起重要作用;在加温治疗时,肿瘤内温度的分布和肿瘤间质内微环境受局部血流灌注影响。近年来不少学者致力于药物选择性调节肿瘤血流的研究,目的在于提高放疗、化疗和加温治疗对肿瘤治疗的效果。

一、调节肿瘤血流在肿瘤治疗中的意义

各种非手术方法治疗肿瘤的效果很大程度上依赖于肿瘤血管的密度和血流的灌注。肿瘤微循环的异质性(heterogeneity),使人们能够利用药物来调节肿瘤血流,而减少肿瘤血流能降低肿瘤细胞的氧合水平,导致乏氧,因此能够提高放射增敏剂的效率。近来,人们^[1]利用“窃流”现象来提高生物还原药物RSU-1069的抗肿瘤作用,这种药物在乏氧情况下,其细胞毒性作用比有氧情况下大100倍^[2]。减少肿瘤血流能提高某些抗癌药物的疗效^[8],这是由于当抗癌药物在肿瘤内达到最大浓度时,使用血管活性药物减少肿瘤血流,限制肿瘤内活性药物流失,从而增加肿瘤细胞对细胞毒性药物的接触时间。

肿瘤和周围正常组织对加温治疗的反应受很多物理学、生理学、生物学、免疫学因素的影响,而最重要的是受血流和pH的影响。加温治疗时,肿瘤组织和周围组织的温度分布主要受血流和组织床之间热传递的影响。实验结果证明,血流灌注率下降,肿瘤温度升高。因此,血流量的减少可以作为评价肿瘤对加温治疗反应的一项主要指标^[4]。减少肿瘤血流还导致其它营养物质的丧失(主要是葡萄糖和谷酰胺的丧失),这增加了肿瘤细胞对加温治疗的敏感性,提高了加温治疗的效果。某些药物(如钙拮抗剂),能选择

性增加肿瘤血流,提高肿瘤放射敏感性。钙拮抗剂还能提高某些化疗药物的细胞毒性作用。总之,选择性调节肿瘤血流,有利于合理安排综合治疗方案,提高肿瘤的治疗效果。

二、肿瘤的微循环

肿瘤组织的微循环在结构上和功能上都与正常组织的微循环有很大差别^[5],肿瘤外层部分的血管密度高于肿瘤中心部分^[6,7],但肿瘤外层的血流灌注几乎2倍于肿瘤中心部分^[7,8],并且其外层部分的血流明显高于周围正常组织^[9]。Chaplin^[10]用荧光显微法还发现,某些肿瘤血管内的血流是变化着的,肿瘤组织的髓部(whole cords of tumour tissue)处于血流灌注良好、差或长时间缺乏血流灌注(约20分钟)这种状态交替中,这种状态可能是肿瘤中血流流体压力的增加、血小板聚积或红细胞张力增加所致,其结果是由于缺少血流的灌注,造成肿瘤髓部的急性乏氧状态,而肿瘤血管分布差,导致氧弥散限制,常产生慢性乏氧状态。在肿瘤组织中,乏氧细胞包括了急性乏氧细胞和慢性乏氧细胞,急性乏氧细胞比慢性乏氧细胞对放射敏感性的影响更大。由于肿瘤血管异质性及血流的暂时阻断,其结果是较大体积肿瘤的氧分压比大部分正常组织低^[11],而肿瘤组织pH值也低于正常组织^[12]。肿瘤氧合水平低,放射敏感性降低,

而pH值降低,又提高了对加温治疗的敏感性;但肿瘤血管的异质性又限制加温治疗肿瘤温度的均匀;而选择性改变肿瘤血流,可以显著改善这些方法的效果,提高疗效。

三、用血管活性药物选择性改变肿瘤血流

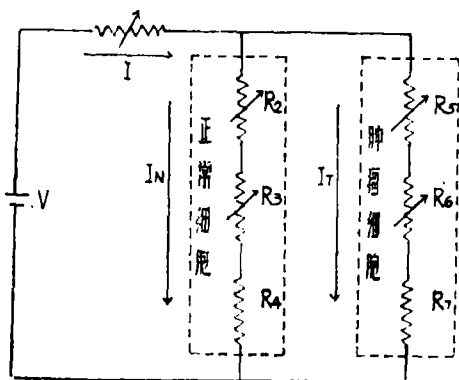
正常组织和肿瘤组织的血流都可以用关

系式 $Q = \frac{\Delta P}{FR}$ 来表示。 Q 是组织血流 (ml/s), ΔP 是毛细血管压力差 ($\text{达因}/\text{cm}^2$), FR 是血流阻力,它是多种参数综合作用的结果。 $FR = \frac{128L}{\pi D^4} \eta$, D 是血管直径 (cm),

L 是血管长度 (cm), η 是血液的粘度 (泊), $\frac{128L}{\pi D^4}$ 是血管的几何参数。在肿瘤组织,由

于血管生成因子的刺激^[13],肿瘤新形成毛细血管床。由于药物很难改变肿瘤血管的长度,因此调节肿瘤血流主要靠改变血管的直径和血液粘度。由于血流与血管直径呈四次方关系,因此血管直径的轻微改变,都将极大地改变肿瘤血流。目前人们利用血管收缩剂(去甲肾上腺素,血管紧张素Ⅱ,以及5-羟色胺)和血管扩张剂(肼苯哒嗪、钙拮抗剂)来改变血管直径,从而选择性调节肿瘤血流。

血流与毛细血管网的压力差以及血流阻力可以用下图表示^[14],



附图 正常组织与肿瘤组织的血流、毛细血管网压力差以及血流阻力的关系图

图中, V 表示毛细血管网的压力差, I 、 I_N 、

I_T 分别表示通过组织的总血流、通过正常组织的血流和通过肿瘤组织的血流, $I = I_N + I_T$ 。 R_1 代表主要营养血管的阻力, R_2 、 R_3 分别代表正常组织与肿瘤组织小血管的阻力, R_3 、 R_6 分别代表正常组织与肿瘤组织毛细血管的阻力, R_6 、 R_7 分别代表正常组织与肿瘤组织毛细血管床的阻力。 $R_N = R_2 + R_3 + R_4$, 表示正常组织总的血管阻力。 $R_T = R_5 + R_6 + R_7$, 表示肿瘤组织总的血管阻力。由于肿瘤组织毛细血管床平行于周围正常组织毛细血管床,因此总阻力 $R_{TOT} = R_1 + (R_T R_N / (R_N + R_T))$ 。

1. 去甲肾上腺素(NE): NE 主要用于血管平滑肌的 α_1 受体,血管的反应与药物剂量有关。大剂量NE将使所有血管收缩,包括主要营养血管(即 R_1)^[15],因此大剂量NE将使正常组织与肿瘤组织的血流明显减少。由于 R_5 和 R_6 明显小于 R_2 和 R_3 , (即肿瘤组织的小动脉管、细动脉管经常处于扩张状态,而正常组织经常处于紧张状态)。同时肿瘤外周部分血流常大于周围正常组织,因此NE增加 R_5 和 R_6 的作用大于对 R_2 和 R_3 的作用。由于大量NE最终作用是明显减少并平衡正常组织与肿瘤组织的血流,因此它不能用于改善放疗和化疗的治疗效果,但它可能改善加温治疗的效果,特别是在肿瘤外周血流明显大于周围正常组织的情况下。

2. 血管紧张素Ⅱ(AT-Ⅱ): AT-Ⅱ缩血管的效率比NE大20~30倍。AT-Ⅱ主要用于血管平滑肌特殊的可饱和受体,这种受体主要分布于毛细血管前括约肌小动脉,其数量依组织不同而定^[15]。注射AT-Ⅱ后,由于 R_3 和 R_6 阻力增加,因此正常组织与肿瘤组织的血流减少。由于这种小动脉主要分布于正常组织,而极少分布于肿瘤组织,因此AT-Ⅱ主要减少正常组织血流,而对肿瘤组织血流减少极少。实际上,如果动脉压力显著升高,肿瘤血流反而增加^[16]。Suzuki在对动物持续灌注AT-Ⅱ的情况下,

发现肿瘤组织与正常组织血流都减少,而正常组织血流减少的百分比大于肿瘤组织血流减少的百分比,因此肿瘤组织相对血流比率增加。NE与AT-Ⅱ都是血管收缩剂,但二者对肿瘤血流的作用却相反,因此不能选择AT-Ⅱ用于加温治疗。Suzuki^[16]在丝裂霉素C的实验中合并使用AT-Ⅱ,结果显示在化疗中应用AT-Ⅱ是有增强作用的。

3. 5-羟色胺(5-HT): 5-HT通过作用于血管平滑肌的5-HT受体产生血管活性效应,同时还通过收缩血管上皮细胞间接产生血管活性效应。这种间接作用的结果是使上皮细胞突入管腔,使 R_4 和 R_7 阻力增加,因此可以使用5-HT来调节 R_4 和 R_7 的阻力。许多实验已证实5-HT在各种治疗中使用的价值:多次注射5-HT可以抑制肿瘤生长^[17];使用5-HT能明显减少肿瘤组织的血流,增加肿瘤组织的乏氧细胞比率^[7,18];灌注5-HT能选择性地明显降低肿瘤组织的氧分压,因此5-HT能增强放射增敏剂的效力;还能显著增强放射增敏剂RSU-1069的细胞毒性作用^[1,33];Crile还发现5-HT能明显提高肿瘤组织对加温治疗的敏感性。血管活性药物主要作用于血管平滑肌细胞,但这种细胞在大部分肿瘤中含量少,而5-HT能直接收缩肿瘤上皮细胞(即增加 R_7),从而选择性减少肿瘤血流。这是5-HT比其它血管活性药物所独具的一个特点。

4. 胍苯哒嗪(HDZ): HDZ的主要作用在于松弛血管平滑肌,并对动脉的作用大于对静脉的作用。由于肿瘤血管处于最大的扩张状态,血管平滑肌的数量较正常组织少,因此HDZ使细动脉扩张,降低了血液流向正常组织的阻力。由于 R_N 下降比 R_T 多, $I = I_N + I_T$, I_N 增加, I_T 减少,血液被正常组织从肿瘤组织“窃流”^[18,20]。HDZ能选择性地减少肿瘤血流、增加放射增敏剂的效力,能显著增强加温治疗对肿瘤的损伤^[21],它对提高抗癌药Mel

phalan的效力还有非常高的特异性^[8]。

四、改变血液粘度来调节肿瘤血流

根据血流、毛细血管压力差、血液粘度及血管几何参数的关系方程式可以看出,改变血管直径能明显地改变血流,但是由于肿瘤血管常呈扭曲状态,增加了血流阻力,因此改变血液粘度也能很大程度地改变血流。实验证明,葡萄糖和钙拮抗剂能够明显改变血液粘度,进而改变血流。

1. 葡萄糖(GS): Calderwood^[22,23]发现腹腔注射6g/kg GS后肿瘤血流减少:1小时减少90%,2小时减少98%,8小时后才恢复到原来的50%。静脉滴注GS2g/kg/h:1小时血流减少85%,2小时减少93%,4小时血流仅微量;而持续滴注,血流持续被抑制。其他作者^[24,25]也证实注射GS后肿瘤血流减少。Urano^[26]还发现注射GS后肿瘤乏氧细胞增加,这也证实GS能引起肿瘤血流减少。Ward-Hartley^[27]发现静脉注射GS后引起血液粘度的增加,从而减少了血流,特别是肿瘤组织的血流(因为肿瘤组织血管曲折)。Dipette^[24]报告静脉和腹腔注射GS后心输出量分别减少25%或43%,同时引起心输出的重新分配,这也可导致肿瘤血流的“窃流”现象。作者认为,GS引起血流减少可能由全身和局部的作用所致,一是心输出量减少,心输出重新分配;二是血液粘度增加。最近亦有报告说GS能直接降低pH值^[28]和直接增加RBC刚性^[29]。

2. 钙拮抗剂:在低 O_2 、高 CO_2 、低pH的环境中,红细胞的变形能力下降,这种环境在肿瘤组织中普遍存在。由于ATP水平不足以维持细胞内正常的钙离子水平、红细胞变成球形而使血液粘度增高。因此阻断钙离子进入红细胞,使血液粘度维持在正常水平,因而能改善肿瘤的血流灌注。钙拮抗剂主要抑制钙离子直接通过离子通道,使细胞去极化。钙拮抗剂Flunarizine和Verapamil

能够明显地增加肿瘤血流^[30~32]。1mg/kg Flunarizine能增加肿瘤血流50~60%，且至少持续45分钟^[31]，Flunarizine还能提高肿瘤细胞氧浓度24%^[33]，它能减少KHT肉瘤的乏氧细胞比率，尤其是急性乏氧细胞比率，因此提高了放射治疗的敏感性^[32]。由于增加了肿瘤血流，它提高了阿霉素对肿瘤细胞的细胞毒性作用^[32]。Verapamil也能增加抗癌药物 Melphalan的细胞毒性作用^[34、35]。

Nisoldipine也是一种钙拮抗剂，Knapp报告^[18]，腹腔注射0.04~4mg/kg Nisoldipine能明显减少肿瘤的血流，而其作用机制与Verapamil和Flunarizine不同，它是由于扩张了正常组织血管，是由于“窃流”而使肿瘤血流下降。

五、其它药物导致肿瘤血流的改变

Misonidazole (MISO) 是乏氧细胞增敏剂，也能增强许多化疗药物的疗效。在超过500mg/kg剂量时，它能降低实验动物的体温、心率和呼吸率。近来发现其剂量超过500mg/kg时，有降低肿瘤血流的作用^[36]。用药后2小时，肿瘤血流降低60%，24小时后仍处于降低状态。血流阻力的增加，同时肿瘤间质压力的升高，血管的萎陷，可能是MISO减少肿瘤血流的原因。另外，高浓度MISO对上皮细胞亦有细胞毒性作用。

BW12C是一种抗镰状红细胞病的药物，但它能选择性地与氧合血红蛋白结合，使氧离曲线左移，因此它能导致乏氧、提高放射增敏剂的作用^[21]。最近发现，鼠类静脉注射70mg/kg BW12C后1小时，其肢体和躯干肿瘤的血流分别减少64%和34%^[37]。另外，Horsman等^[38]发现，烟酰胺能增加肿瘤血流，提高鼠类肿瘤对放射的敏感性。BW12C和烟酰胺对肿瘤血流的作用机制尚未完全明了，有待进一步探索。

参 考 文 献

1. Chaplin DJ, et al; Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987, 13:579
2. Straford IJ, et al; Br J Cancer 1986, 53: 339
3. Straford IJ, et al; Br J Cancer 1988, 58: 122
4. Song GW; In "Hyperthermia in Cancer Therapy" F.K. Storm (Ed) Boston G.K. Hall Med Publ 1983, P187
5. Jain RK; Cancer Res 1988, 48:2641
6. Kaelin WG, et al; Cancer Res 1984, 44: 896
7. Shrivastav S, et al; Cancer Res 1985, 45:3203
8. Jirtle RL, et al; Eur J Cancer 1981, 17:53
9. Samulski TV, et al; Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987, 13:83
10. Chaplin DJ, et al; Cancer Res 1987, 47: 597
11. Endrich B, et al; JNCI 1982, 68:475
12. Wike-Hooley JL, et al; Radiotherapy Oncology 1984, 2:343
13. Folkman J; Cancer Res 1986, 46:467
14. Jirtle RL; Int J Hyperthermia 1988, 4: 355
15. Grogg GJ, et al; Fed Proc 1987, 46:270
16. Suzuki M, et al; JNCI 1981, 67:663
17. Burtin C, et al; Br J Cancer 1982 45: 54
18. Knapp WH, et al; Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985, 11:1357
19. Chaplin DJ; Br J Cancer 1986, 54:727
20. Voorhes WD, et al; Eur J Cancer Clin Oncol 1982, 18:1027
21. 胡德恩; 国外医学·放射医学核医学分册 1989, 13:9
22. Calderwood SK, et al; Cancer Res 1980, 40:4728
23. Calderwood SK, et al; NCI Monograph 1982, 61:221
24. Dipette DJ, et al; Cancer Res 1986, 46: 6299
25. Seivick EM, et al; Cancer Res 1988, 48: 1201
26. Urano M, et al; Radiat Res 1987, 111: 488
27. Ward-Hartley KA, et al; Cancer Res 1987, 47:317

温质量得不到保障。为了较好地评价加温对肿瘤患者的潜在作用,必须改进热传递和温度测量设备和技术,严格选择病人,从而达到好的治疗效果。

[张宇光摘 李雨民校]

029 照射所致星形细胞瘤[英]/Kitanaka C...//J Neurosurg.—1989, 70(3).—469~474

作者报告两例分别因颅内生殖细胞瘤与颅咽管瘤照射后发生恶性星形细胞瘤,并结合文献的35例作了讨论。

例1:男,13岁,1980年因头痛、恶心入院。经CT诊断为松果体生殖细胞瘤,未手术。用 ^{60}Co 20Gy对穿野放疗后肿瘤明显缩小,提示为敏感性生殖细胞瘤,相继又给34Gy,肿瘤全消失,未化疗。7年后又因头痛与恶心入院。经CT、MRI与血管造影显示浸润性肿瘤。为除外生殖细胞瘤复发,给10Gy诊断性照射无效。后手术与病理证实为间变性星形细胞瘤。

例2:女,7岁,1970年因头痛、呕吐入院。经血管、气脑造影显示鞍上肿块,手术切除病检为颅咽管瘤。1年后复发,作部分切除与室房分流术。

术后用 ^{60}Co 对穿野放疗,总剂量60Gy/33次/47天。16年后患者以头痛、恶心入院。经CT与血管造影提示为胶质瘤,手术证明为恶性胶质瘤伴瘤内血肿,组织学证实为3级星形细胞瘤伴内皮增生与有丝分裂。

作者指出,本文两例的第一个肿瘤均无复发,都符合照射导致第二个肿瘤的标准:①第二个肿瘤发生在先前照射野内;②第一与第二个肿瘤组织学不同;③从照射到发生第二个肿瘤有一定潜伏期;④可除外有关肿瘤素质的家族史。文献报告的35例中,16例在1984~1986年报道,放疗时年龄从二周~52岁,平均15岁;照射肿瘤量从4~60Gy,平均39Gy;潜伏期从1~26年,平均11年;诊断第二个肿瘤时的年龄平均26岁,峰值20岁。从37例(包括本文2例)表明,恶性程度与放射剂量或病人年龄无关,与潜伏期亦无统计学意义。

作者认为,随着放疗技术的进展,在第一个肿瘤放疗后由于患者生存期延长,故放射导致胶质瘤、特别在儿童的发生率可能会增加。

[赵德明摘 洪元康校]

(上接第56页)

28. Thistlethwaite AJ, et al; Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987, 13:603
29. Traykov TT, et al; Int J Microcirc; Clin Exp 1987, 6:35
30. Kaelin WG, et al; Cancer Res 1982, 42: 3944
31. Kaelin WG, et al; Cancer Res 1984, 44: 896
32. Hill RP, et al; The Eighth Int Congress of Radiat Res Vol.2, edited by EM Fielden et al (London Taylor & Francis), 1987, P725
33. Vaupel P, et al; Adv Exp Med Biol 1987, 215:393
34. Robinson BA, et al; Br J Cancer 1985, 52:813
35. Robinson BA, et al; Br J Cancer 1986, 53:607
36. Murray JC, et al; Br J Cancer 1988, 58: 128
37. Honess DJ, et al; Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989, 16:1187
38. Horsman MR, et al; Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988, 15:685