

肿瘤加温治疗的生理学效应及其影响因素

福建省肿瘤医院 胡德恩综述

陕西临潼 417 医院 孙世则审

提 要: 恶性肿瘤对加温治疗的反应受许多物理学、生理学、生物学和免疫学因素的影响。研究和调控这些影响因素,将有助于改善肿瘤的治疗效果。

一、加温治疗的机制

加温治疗抗肿瘤的作用有放射增敏、化学增敏和细胞毒性作用等三种不同的机制:放射治疗后 $40\sim 42.5^{\circ}\text{C}$ 的加温治疗,与放射治疗起协同作用,能增加对肿瘤细胞的杀伤,其放射增敏作用主要是抑制了放射线所致DNA损伤的修复; $40\sim 42.5^{\circ}\text{C}$ 的加温治疗也能够提高肿瘤细胞对某些化疗药物,尤其是烷基类药物的敏感性(化学增敏作用)。另外加温治疗也能提高博来霉素、阿霉素和顺铂的抗癌作用;高于 42.5°C 的加温治疗对肿瘤组织的作用主要是细胞毒作用,其主要的靶区是细胞膜^[1],膜蛋白质结构被改变,然后,双磷脂层不稳定,阳离子通过细胞膜的通透性改变,致使 K^{+} 流出增加,而 Ca^{++} 和 H^{+} 流入增加^[2、3]。加温治疗也影响了蛋白质表面激素受体和生长因子受体的数量和分布,导致质膜、细胞内膜结构和细胞骨架的改变。蛋白质结构的改变和细胞内外离子分布的不平衡导致微管微丝的解聚。另外,加温治疗抑制了DNA复制及RNA和蛋白质的合成,从而改变生化的平衡状态,使化学反应过程包括合成过程改变。在加温治疗过程中,合成反应先是增加,继而失调、紊乱,结果是大部分细胞能量的产生受限制,三羧酸循环障碍,导致ATP丧失,但糖酵解旁路仍维持较长时间不受影响。

加温治疗在体内和体外实验中都显示有

杀伤瘤细胞作用,并且主要杀伤S期肿瘤细胞。一些生理学或病理生理学条件的改变,如调节细胞微环境,在乏氧状态,酸性环境,营养和能量的丧失等都能调节加温治疗的细胞毒性作用。加温治疗之所以主要作用于肿瘤细胞,是由于肿瘤组织比正常组织大部分血流灌注差,血流缓慢,而且血流的灌注随肿瘤体积的增大而减少。给予一定的能量,由于肿瘤组织的散热能力下降,因此肿瘤组织比正常组织温度升高得多。肿瘤组织与正常组织对加温治疗的敏感性也不同^[4]。

在加温治疗中,肿瘤细胞的杀伤也与机体的免疫机制有关。Goldenberg等曾报告加温治疗仓鼠一侧颊囊人类肠癌移植瘤时,另一侧相同的肿瘤也退缩。此现象被称为加温治疗的Abscopal抗肿瘤作用,即Abscopal反应。

二、影响肿瘤及其周围正常组织对加温治疗反应的因素

肿瘤及其周围正常组织对加温治疗的反应受许多因素影响(图1)^[5],其中最主要的生理学因素是血流和pH。在加温治疗中,肿瘤组织和周围正常组织的温度分布主要受血液和组织床之间热传递的影响,血流灌注下降,肿瘤温度升高。降低肿瘤pH,能提高肿瘤组织对加温治疗的敏感性。

1. 加温治疗对正常组织和肿瘤组织血流的影响

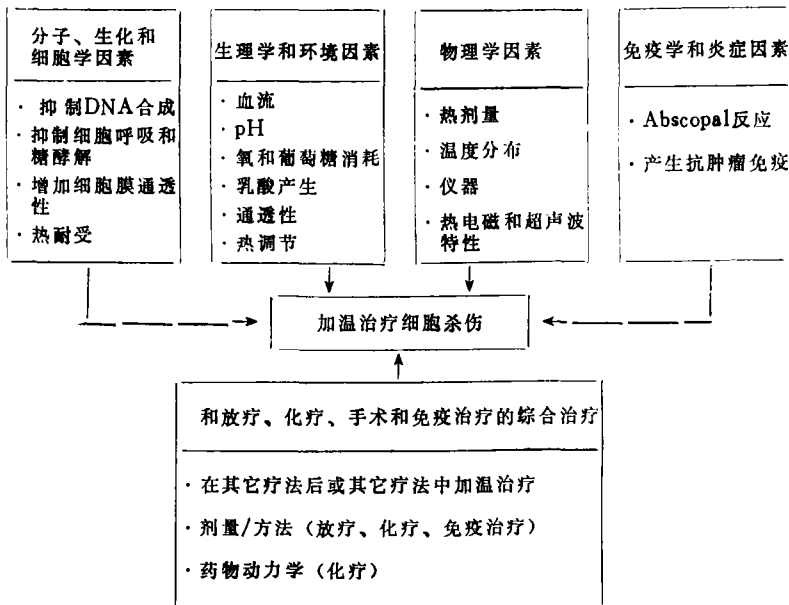


图 1. 对肿瘤加温治疗的各种影响因素

正常组织在 45°C 加温30~60分钟(温度升高率不超过 $0.7^{\circ}\text{C}/\text{分}$)，其血流量显著增加，加温后1~2小时，其灌注率恢复正常。在正常温度和休息状态，皮肤和骨骼肌的血流量约 $3\sim 5\text{ml}/(100\text{g}\cdot\text{min})$ 〔6〕。 45°C 加温，皮肤血流增加约20倍，肌肉血流增加约10倍。正常组织血流的增加是由于热调节机制的作用，是正常组织对有害热负荷增加的反作用——增加对流散热的结果。它是由于反应性血管扩张，血管阻力明显减小，功能血管容量明显增加的结果。

加温治疗却使肿瘤血流量明显减少，其机制可能相当复杂(图2)〔7、8〕。

在肿瘤中可以观察到组织病理学的改变：血管扩张，组织充血，上皮肿胀，上皮细胞突入血管腔；微血管壁破裂，导致大量血浆外漏甚至出血到间质内。在较高热剂量下，红细胞和血小板聚集，肿瘤微血管被血细胞沉积形成阻塞。在内皮细胞不完整处，血栓形成。在加热中，白细胞由于低切变应力，倾向粘附于血管壁。血液粘度增加，间质水肿。肿瘤毛细管和静脉阻力增大，导致肿瘤细动脉管极度收缩。加温治疗使红细胞刚性

增强。温度超过 42°C 时，在低pH环境下，80%红细胞生理形状改变，红细胞膜出现镰状皱纹样改变。在 43°C 、 $\text{pH}=6.5$ 时，红细胞的变形能力比 37°C 、 $\text{pH}7$ 时显著降低〔9〕。加温治疗导致肿瘤血流的减少与低pH环境下血管内纤维蛋白原凝胶形成有关，也与周围正常组织血管扩张、肿瘤组织血流“窃流”有关。在加温治疗中，血浆从血管内外漏，间质水肿，间质内液体压力的升高，使血管阻力进一步增加，肿瘤血流进一步减少(形成恶性循环)。加温治疗抑制肿瘤血流引起的一系列病理生理改变，增加了加温治疗杀伤肿瘤细胞的作用，它改变了细胞内微环境，因此改变了抗癌药物的药物动力学；改变了肿瘤内的药物动力学，因此能强化一些原先对肿瘤无效的药物应用于肿瘤治疗；它能导致肿瘤乏氧，提高放射增敏剂的作用。但在与放疗和化疗结合应用时，必须有合理的序贯。

2. 加温治疗对肿瘤组织pH的影响

肿瘤组织比正常组织呈现更高的有氧氧化和无氧酵解率，使酸生成率增加，导致组织酸中毒。由于肿瘤大量消耗葡萄糖，同时

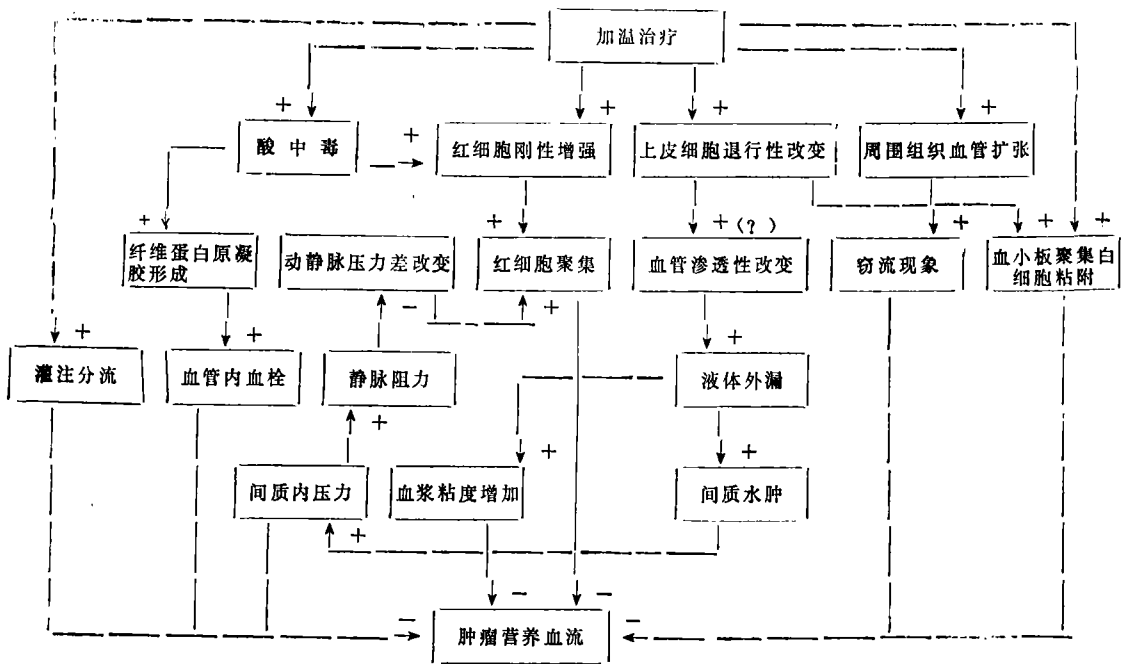


图 2. 加温治疗导致肿瘤血流减少的可能机制

由于血管的异质性，葡萄糖与氧的正常利用率低，A T P生成减少。A T P的丧失增加了肿瘤细胞对温度的敏感性，从而在低pH时，增强了加温治疗杀伤癌细胞的能力。低pH能抑制加热损伤的修复，组织的酸中毒能抑制肿瘤热耐受的形成。肿瘤细胞内的pH比细胞外pH对加温治疗的敏感性影响更大^[10]。加温治疗能降低肿瘤组织的pH^[11、12]，它与A T P水解增强，组织酸中毒增强有关。

三、选择性减少肿瘤血液和降低肿瘤pH值

选择性减少肿瘤血液和降低肿瘤pH值能显著地提高加温治疗抗肿瘤效果^[13]。胍苯吡嗪是临床应用的一种抗高血压药，但它能选择性减少肿瘤血流，增加肿瘤乏氧细胞比率，提高放射增敏剂的效力^[14、15]，它也能增加加温治疗对肿瘤的损伤^[16]。我们最近的实验结果表明，在C₃HKHT肿瘤43℃30分钟加温治疗前20分钟静脉注射5mg/kg胍苯吡嗪，综合治疗组比单纯加温治疗组的肿瘤

生长延迟显著增加。高葡萄糖血症能显著增加肿瘤细胞对加温治疗的敏感性，腹腔或静脉注射葡萄糖后，肿瘤血流减少^[17、18]、血液粘度增高^[19]、肿瘤pH下降^[20]，注射葡萄糖合并加温治疗比单纯加温治疗对肿瘤生长明显抑制^[21]。

四、其它加温治疗的增敏剂^[22]

提高加热介导的细胞杀伤，细胞膜是重要的靶区。已发现一些能改变细胞膜活性的药物具有加温治疗的增敏作用：麻醉剂、安定药、短链脂肪族醇类等作用于细胞膜，能引起细胞膜结构和功能的改变；局部麻醉剂能阻断神经冲动的产生和传导，主要作用点位于细胞膜，因此这类药物被用于细胞膜介导的细胞过程和调节机制的研究；盐酸普鲁卡因具有增强加温治疗细胞毒性的作用；酒精是有效的加温增敏剂，它能降低温度的阈值，低pH和巯基乙胺能提高加温治疗和酒精的细胞毒性作用；二性霉素B是一种抗真菌药物，它能与质膜的固醇结合，在42~

43℃加温治疗中, 它能增强加温治疗对瘤细胞的杀伤。

肿瘤细胞能量的丧失, 能提高对加温治疗的敏感性, 因此抑制糖酵解或氧化磷酸化能提高肿瘤的热敏感性。糖酵解抑制剂5-硫-D-葡萄糖和Pentalenolactone能提高乏氧细胞对加温治疗的敏感性; 氧化磷酸化抑制剂CCCH(carbonyl cyanide chlorophenyl hydrazone)能显著提高加温治疗的敏感性; Quercetin是一种生物类黄酮, 能抑制乳酸转运, 在37℃无细胞毒性作用, 而在41~42℃能显著增强加热介导的细胞毒性作用; Polyamines是小的多阳离子肽(small polycationic peptides), 它参与许多生物过程, 特别是参与DNA的稳定和RNA的甲基化, 外源性Polyamines能增强加热介导的细胞毒作用。使用Polyamines合并加温治疗, 能使肿瘤生长延迟增加; 巯基乙胺和半胱氨酸等巯基化合物能增加加热介导的细胞杀伤, 它们在37℃时无细胞毒性作用, 而巯基乙胺在42~43℃间表现出显著的协同作用, 半胱氨酸能促进自由基反应; GSH(谷胱甘肽)在维持细胞氧化还原状态和解毒方面起重要作用, 降低细胞GSH含量可能提高肿瘤对加温治疗的敏感性。DEM(die-thylmaleate)和BSO(buthionine sulfoximine)能降低GSH含量, 因此能提高加温治疗的效果。关于加温治疗增敏剂的机理及应用, 尚待进一步探索。

参 考 文 献

1. Arancia G, et al; Radiat Res 1986, 106:47
2. Anghileril LJ, et al; Eur J Cancer Clin Oncol 1985, 21:981
3. Ruifrock Acc, et al; Radiat Res 1985, 101:326
4. Gerweck, LE; Cancer Res 1985, 45:3408
5. Ward KA, et al; Int J Hyperthermia 1988,

4:223

6. Thews G, et al; Autonomic function in human physiology springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo 1985
7. Reinhold HS, et al; Environmental factors, blood flow and microcirculation In Hyperthermic oncology 1984 Vol. 2, J. overgaard (Ed) Taylor & Francis London, 1985, p41
8. Morris CC, et al; Int J Radiat Biol 1985, 47:41
9. Barnikol WAR, et al; Funkt Biol Med 1985; 4:55
10. Chu GL, et al; Radiat Res 1988, 114:154
11. Reinhold HS, et al; Int J Hyperthermia 1986, 2:111
12. Vaupel PW, et al; Recent Results Cancer Res 1987, 104:71
13. 胡德恩; 国外医学·放射医学核医学分册 1990, 14(2):9
14. Chaplin DJ, et al; Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987, 13:579
15. Broun JM, et al; Abstr 8th Int Congress Radiat Res Edinburgh Scotland 1987, E43-7
16. Nussbaum GH, et al; Int J Hyperthermia 1986, 2:61
17. Dipette DJ, et al; Cancer Res 1986, 46:6299
18. Scivick EM, et al; Cancer Res 1988, 48:1201
19. Ward-Hartley KA, et al; Cancer Res 1987, 47:317
20. Traykov TT, et al; Int J Microcirc Clin Exp 1987, 6:35
21. Ura noM, et al; Radiat Res 1987, 111:488
22. Kim JH; Modification of Thermal Effects, Chemical Modifiers in Hyperthermia and Oncology, Vol1 Thermal Effects on Cells and Tissues VSP, Utrecht, 1988, p99