

抗肿瘤血管新生联合放射治疗研究进展

杨坤禹 胡豫

【摘要】 抗肿瘤血管新生是一种新的针对肿瘤新生血管网络的治疗方法, 单独应用未能取得理想的疗效。近年来通过与放射治疗联合, 取得了较好的疗效。主要综述了抗肿瘤血管新生与放射治疗联合的方法, 并探讨了联合治疗的机制。

【关键词】 血管生成抑制剂; 放射疗法; 综合疗法

【中图分类号】 R730.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2006)02-0122-05

The progress on anti-angiogenesis combined with radiotherapy in malignancies

YANG Kun-yu¹, HU Yu²

(1. Cancer Center, Wuhan Union Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430023, China; 2. Department and Institute of Hematology, Wuhan Union Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China)

【Abstract】 The clinical results of anti-angiogenesis, which targets at the vascular system in malignancies, are not satisfying at present. In this paper, reviewed results of some recent studies, which combined anti-angiogenesis with radiotherapy, and analyzed the possible mechanisms of combination therapy.

【Key words】 Angiogenesis inhibitors; Radiotherapy; Combined modality therapy

1 概述

血管新生是形成新的毛细血管的过程, 包括基底膜降解, 内皮细胞激活、迁徙和增殖, 以及细胞间和细胞与基质之间的相互作用等复杂的过程。肿瘤的生长、代谢、远地转移和转移病灶的生长均依赖于新生血管的长入。与正常血管相比, 肿瘤新生血管的结构与功能均不正常, 通常, 肿瘤血管是扩张和扭曲的, 并有大量的分支和动静脉短路^[1]。

近年来, 针对肿瘤新生血管网络的治疗引起了越来越多研究者的兴趣, 希望藉此阻断肿瘤的血供, 它包括抗肿瘤血管新生(anti-angiogenesis)和血管靶向药物(vascular targeting agents)治疗。与传统的细胞毒治疗不同, 抗血管新生和血管靶向药物治疗的靶点不是肿瘤细胞, 而是肿瘤血管内皮细胞。与传统治疗相比, 针对肿瘤血管的治疗至少有以下几方面的优势: ① 抗血管新生和抗肿瘤血管内皮细胞的药物很容易到达内皮细胞, 比细胞毒药物更

容易到达作用的部位; ② 在成人体内, 血管新生仅发生于伤口愈合和排卵等极少数情况下, 因此, 抗肿瘤血管新生和肿瘤血管靶向药物治疗更具有特异性; ③ 抗肿瘤血管新生治疗的靶细胞是肿瘤血管内皮细胞, 在遗传学上, 比肿瘤细胞更稳定, 减少了耐药机制的发生。

抗肿瘤血管新生的治疗策略包括: 干扰血管生成信号的传递, 抑制和灭活血管生成因子, 阻断血管生成因子受体的激活, 直接影响内皮细胞的增殖、迁徙和管腔的形成。

尽管在动物实验中, 抗肿瘤血管新生治疗取得了令人期待的疗效, 但是在前期的临床试验中, 单独使用抗肿瘤血管新生治疗药物仅仅获得了微弱的抗肿瘤效应, 结果令人失望。放射治疗与抗肿瘤血管新生药物联合治疗不仅可以杀灭肿瘤细胞, 而且可以抗肿瘤血管新生, 因而受到了越来越多的重视。

2 抗肿瘤血管新生药物

根据作用靶分子的不同, 抗血管新生药物可以被分为5大类。

2.1 烟曲霉素(fumagillin)类似物

作者单位: 430023 武汉, 华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心(杨坤禹), 430022, 血液学研究所血液科(胡豫)

通讯作者: 胡豫(E-mail: huyu1964@163.net)

烟曲霉菌能够明显地抑制内皮细胞的生长和增殖,虽然其确切的作用机制尚未明确,但部分研究表明,烟曲霉素以通过完全阻断碱性成纤维细胞生长因子的活性,阻断血管新生。TNP-470是一种人工合成烟曲霉素类似物,具有很强的抗血管新生作用。体外实验表明,TNP-470对多种内皮细胞的增殖、迁徙和血管腔的形成均有抑制作用。体内试验表明,TNP-470能够显著抑制移植瘤的血管新生,新生血管长度、血管体积和血管表面积均减小^[2]。

2.2 血管生长抑素

是血浆纤溶蛋白酶原的水解片段,在体内具有抑制内皮细胞的增殖、移行并诱导内皮细胞凋亡的作用。反复静脉注射血管生长抑素可以抑制多种实验性肿瘤的血管新生和肿瘤生长^[3]。

2.3 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其受体(VEGFR)抑制剂

肿瘤细胞或基质细胞产生的内皮细胞激活因子与内皮细胞表面的相应受体结合后,启动了肿瘤血管新生。VEGF是最重要的内皮细胞激活因子,它还是一个重要的抗内皮细胞凋亡因子,在几乎所有的实体瘤中均有表达。目前针对VEGF-VEGFR的抗血管新生药物包括:抗VEGF抗体和VEGFR抑制剂,后者包括DC101, SU5416, SU6668, PTK787/ZK222548等,它们特异性阻断了VEGFR的酪氨酸蛋白激酶部分的活性。

2.4 环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)抑制剂

COX-2衍生的前列腺素能够刺激血管生成因子的产生,有研究表明,在人肿瘤组织中,COX-2的表达与VEGF的表达水平以及肿瘤的微血管密度显著相关,选择性抑制COX-2的活性可以降低肿瘤组织中VEGF的表达,并减少新生血管的形成^[4]。动物实验还发现,COX-2^{-/-}小鼠血管密度较野生型小鼠降低30%,基质成纤维细胞中VEGF水平降低了90%,通过抑制COX-2的活性可以显著降低野生型小鼠的血管密度^[5]。

2.5 表皮生长因子受体的拮抗剂

研究表明,表皮生长因子信号通路与血管新生之间有着密切的联系,阻断该信号通路能够降低肿瘤细胞中VEGF mRNA的水平和蛋白表达,减少碱性成纤维细胞生长因子和白细胞介素-8等促血管新生的细胞因子表达,以及阻止血管腔的形成。研究

表明,许多肿瘤血管内皮细胞均表达表皮生长因子受体,阻断该受体会导致血管内皮细胞发生凋亡,肿瘤血管减少。

另外,thalidomide曾经作为抗妊娠反应的药物在临床得到了广泛的应用,但是由于其致畸作用而被淘汰。近年来研究发现,thalidomide致畸作用与该药的血管新生抑制作用密切相关。其血管新生抑制作用的确切机制尚未明确,可能是通过阻断了促血管新生的细胞因子,如碱性成纤维细胞生长因子和VEGF等。

3 抗血管新生治疗联合放射治疗研究进展

由于使用的肿瘤模型、抗血管新生的药物、药物的剂量、给药的方案(序贯、同步和辅助)、放射治疗的总剂量和分割剂量不同等原因,目前报道的抗肿瘤血管新生联合放射治疗研究的结果彼此之间相互矛盾,主要存在着3种结果:拮抗作用、相加作用和协同作用。具体的联合治疗方案包括以下3个方面。

3.1 VEGF-VEGFR信号通路抑制剂联合放射治疗

目前针对VEGF-VEGFR信号通路的药物包括阻断VEGFR信号通路的药物及抗VEGF的抗体。

Schuuring等^[6]联合SU5416(一种VEGFR抑制剂)和放疗治疗移植性多形性胶质母细胞瘤,放疗治疗采用单次照射,而SU5416则每日给予,连用2周,结果显示,联合放射治疗作用是相加作用;与单纯的放射治疗或SU5416治疗相比,联合治疗组提高了肿瘤的局部控制率,延长了肿瘤移植小鼠的生存期;SU5416可以对抗由放射治疗所诱导的血管新生作用,增加了肿瘤血管内皮细胞的凋亡。Ning等^[7]发现,放射治疗联合抗VEGFR药物SU5416和SU6668,治疗放射抗拒的移植性鳞癌,结果无论是分次照射前或分次照射后给药均可以延迟肿瘤的生长,表现为相加作用。还有的研究者报道,在使用SU5416的最初数日,肿瘤血管的长度、密度和血流量均减少,与放射治疗联合后,二者的作用表现为相加作用^[8]。

DC101是一个抗VEGFR2的单克隆抗体,利用DC101与放射治疗联合治疗人源性移植性肿瘤发现,尽管该药具有抗血管新生效应,但是肿瘤内的氧合没有明显的变化,二者表现为相加作用,

DC101 的给药顺序(放射治疗前或放射治疗后给予)对肿瘤生长的影响无显著意义;放疗与 DC101 联合应用以后,肿瘤获取 50%局部控制率的照射剂量显著降低^[9]。

ZD6474 是一个口服的、有效的 VEGFR2 的抑制剂,研究表明,ZD6474 给药方案对治疗的结果具有显著影响,当 ZD6474 作为辅助治疗在放射治疗结束后给药,与单纯放射治疗组相比,该药显著增加了放射治疗的疗效;但是如果在每次放射治疗前给予 ZD6474,则疗效显著降低^[10]。

PTK787/ZK222584 也是一个口服的 VEGFR 抑制剂。Hess 等^[11]发现,单用 PTK787/ZK222584 或者放疗治疗移植性人结肠癌 SW480,仅仅具有微弱的抗肿瘤效应,二者联合则可以导致显著的肿瘤生长延迟;而且,将联合治疗后的肿瘤进行二次移植,发现肿瘤形成新生血管的能力显著降低。但是 Zips 等^[12]报道,如果在分次放疗前或者放疗中给予 PTK787/ZK222584,则没有这种辐射增敏的作用。分次照射后给予该药物维持治疗,可以显著延长肿瘤的生长时间。

3.2 血管生长抑素联合放射治疗

体外研究表明,内皮细胞对血管生长抑素敏感,后者可以诱导内皮细胞凋亡。进一步研究发现,因 p53 基因突变而对放射抗拒的大鼠胶质瘤 C6 对单纯的放射治疗或者血管生长抑素治疗均不敏感,但是,二者联合应用治疗裸鼠体内移植的胶质瘤 C6 时发现,肿瘤的生长受到明显抑制,小鼠的生存期显著延长,而且这种抑制作用与肿瘤的新生血管受到抑制显著相关,但是治疗的疗效与治疗给予的时间密切相关^[13]。其他的研究者也发现血管生长抑素联合放射治疗可以起到协同抗肿瘤效应^[14],并且减少了肺转移的发生^[15]。

3.3 其他抗血管新生药物联合放射治疗

ZD1839 是一种表皮生长因子受体的抑制剂,研究表明,放射治疗联合 ZD1839,可显著增加肿瘤细胞辐射敏感性,其作用机制除了直接的抗肿瘤作用,与其抗血管新生作用也密切相关。ZD1839 可以抑制早期的抗血管新生过程,包括诱导肿瘤内皮细胞凋亡和减少血管腔形成,从而增加了放射治疗的敏感性^[16]。

Ansiaux 等^[17]测定了给予 thalidomide 后肿瘤微

环境的变化,发现在给药后的 2d 内,肿瘤组织氧分压和血流灌注显著增加,间隙液体压降低。如果在这个时间窗内给予放射治疗,则可以显著增加肿瘤的辐射敏感性。

组织在应激或者受到损伤后,COX-2 表达增加,并且催化花生四烯酸合成前列腺素,前列腺素可以通过上调 VEGF 表达而促进血管生成。使用小鼠移植性肿瘤的研究发现,放射治疗前预先用 COX-2 抑制剂处理,可以显著增加肿瘤的辐射敏感性,联合治疗组的 50%肿瘤根治剂量降低了 1/2,肿瘤生长时间较单纯放射治疗组或者单纯 COX-2 抑制剂治疗组显著延长;进一步研究发现,预先用 COX-2 抑制剂处理可以有效减少肿瘤新生血管^[18]。

4 抗肿瘤血管新生治疗的辐射增敏效应的可能作用机制

在体内,氧是目前已知的最重要的辐射增敏因子,氧增效比(oxygen enhancement ratio, OER)为 2.5~3.0。在常规放射治疗中需要肿瘤组织充分的氧合,以增加肿瘤组织的辐射敏感性。因此,抗血管新生治疗对肿瘤内氧供给的影响在一定程度上决定了其对放射治疗疗效的影响。从表面看来,抗血管新生治疗降低了肿瘤内的血管数量,有可能减少瘤体内的血流灌注,降低氧分压,产生瘤体内乏氧,抗血管新生治疗联合放射治疗似乎不符合放射生物学的原则,也确实有研究表明,抗血管新生治疗与放射治疗相互拮抗,降低了彼此的疗效^[19]。但是通过设计合理的给药方案,抗血管新生治疗可以与放射治疗产生协同的抗肿瘤作用,起到辐射增敏的作用。

关于抗肿瘤血管新生药物的辐射增敏效应的可能作用机制,目前存在两个假说,一个假说认为:VEGF-VEGFR 系统对血管内皮细胞具有辐射保护作用,针对 VEGF-VEGFR 的抗血管新生药物去除了这种辐射保护作用,从而增加了内皮细胞的放射治疗的敏感性。已有证据表明,VEGF 可以延长内皮细胞的寿命,这种作用与抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达增加显著相关,如 VEGF 可以使血管内皮细胞抗凋亡信号分子 Bcl-2 的表达上升 5.2 倍^[20]。因此,VEGF 不仅仅能够促进血管新生,而且对于血管内皮细胞的存活具有重要的意义。在小鼠移植性肿瘤

的研究中也发现,胶质母细胞瘤细胞 GL261 表达高水平的 VEGF,并对放射治疗不敏感, SU5416 通过对抗 VEGF 的抗凋亡作用,恢复了肿瘤内血管内皮的辐射敏感性,逆转了肿瘤细胞对辐射的抗拒^[21]。不仅肿瘤细胞以及肿瘤内浸润的炎性细胞能够影响肿瘤组织内的 VEGF 水平,放射治疗本身也对肿瘤组织中 VEGF 的表达有重要的影响。研究表明,放射治疗直接增加了肿瘤细胞表达 VEGF。这种作用可能经由两条信号通路实现,首先,放射治疗激活了有丝分裂原激活的蛋白激酶信号通路,继而增加 VEGF 的产生^[22];其次,放射治疗可以诱导肿瘤组织内出现一过性缺氧,导致缺氧诱导因子-1 表达增加,继而 VEGF 表达增加^[23]。放射治疗后 VEGF 表达增加不仅会增加肿瘤血管内皮细胞的放射抗拒性,还会刺激瘤体内血管生长,导致肿瘤再生长。因此,放射治疗结束后,抗血管新生药物的维持治疗预防或延迟了肿瘤的局部复发^[24]。

另一个假说认为,在给予抗血管新生药物治疗后的一段时间内,产生了一个“血管正常化时间窗(nor-malization window)”,在此时间窗内,肿瘤氧供给增加,如果在此时间窗内行放射治疗,可以增加放射治疗的敏感性。在这一段时间内,放射治疗与抗血管新生药物治疗表现为协同效应,而在其他时间,二者仅表现为相加作用或拮抗作用^[25]。其他的研究者也发现,在抗血管新生治疗后,肿瘤内氧分压升高^[17]。

根据以上结果, Jain^[26]认为,在结构上,肿瘤血管通常是扩张的,形状呈不规则扭曲,不会形成明确的小动脉、小静脉和毛细血管,而是常常具有多重特征。这些肿瘤血管结构的异常导致肿瘤内血管功能上具有明显缺陷,常常伴有局部的渗血和出血;另外,增殖的肿瘤细胞压迫肿瘤血管和淋巴管,进一步损害肿瘤的血液供给。这些异常使得肿瘤内微环境异常,主要表现为间隙液体压升高、瘤体缺氧和酸中毒。因此,肿瘤内新生血管数目的增加并不意味着血流灌注和氧供给增加。抗血管新生药物可能通过阻断 VEGF 信号通路和激活金属基质蛋白酶清除瘤体内那些不成熟的、通透性高的肿瘤血管和无效的肿瘤血管,并重塑剩余的肿瘤血管,使其在结构上和功能上与正常血管更加相似,从而导致肿瘤血管结构和功能上出现一段时间的正常

化。这些“正常化”肿瘤血管的特点是:血管通透性降低,扭曲、扩张的血管减少,血管外皮细胞被覆增加,基底膜结构接近正常,与这些形态学改变伴随的是肿瘤血管功能的改变,如间隙液体压降低和肿瘤氧合增加。

Ansiaux 等^[17]最近的发现给 Jain 的假说提供了强有力的支持:在给予 thalidomide 以后的 2d 内,肿瘤内的氧分压增加,但是随后氧分压降低;进一步研究发现,虽然瘤体内微血管的数量显著减少,但是剩余的血管显著扩张,肿瘤的血管密度并没有明显降低,肿瘤内血流增加,瘤体内氧分压升高。

5 展望

综上所述,合理的抗血管新生治疗联合放射治疗有可能提高肿瘤的辐射敏感性,提高肿瘤的局部控制率,以及降低根治性放射治疗的剂量,从而减少放射治疗并发症的产生。另外,肿瘤的复发和转移有赖于肿瘤新生血管,放射治疗结束后,合理的给予抗血管新生药物的维持治疗,有可能延长肿瘤的复发时间,减少肿瘤的局部复发率^[24]。再有,抗血管新生治疗联合血管靶向药物,与单药相比,可以显著延长肿瘤的生长时间,提高荷瘤小鼠的生存期^[27]。选择特异性高的抗血管新生药物和血管靶向药物与放射治疗联合,结合合理的给药方案,将有可能成为今后放射治疗研究领域中的热点之一。

参 考 文 献

- 1 Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nature Rev Cancer*, 2003, 3(6): 401-410.
- 2 Wassberg E, Hedborg F, Skoldenberg E, et al. Inhibition of angiogenesis induces chromatin differentiation and apoptosis in neuroblastoma. *Am J Pathol*, 1999, 57 (1): 36-41.
- 3 Moser TL, Stack MS, Asplin I, et al. Angiostatin binds ATP synthase on the surface of human endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(6): 2811-2816.
- 4 Sawaoka H, Tsuji S, Tsuji M, et al. Cyclooxygenase inhibitors suppress angiogenesis and reduce tumor growth in vivo. *Lab Invest*, 1999, 79(12): 1469-1477.
- 5 Williams CS, Tsujii M, Reese J, et al. Host cyclooxygenase-2 modulates carcinoma growth. *J Clin Invest*, 2000, 105(11): 1589-1594.
- 6 Shuuring J, Bussink J, Bernsen HJJ, et al. Irradiation combined with SU5416: microvascular changes and growth delay in a human xenograft glioblastoma tumor line. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 61(2): 529-534.
- 7 Ning S, Laird D, Cherrington JM, et al. The antiangiogenic agents

- SU5416 and SU6668 increase the antitumor effects of fractionated irradiation. *Radiat Res*, 2002, 157(1): 45-51.
- 8 Geng L, Donnelly E, MacMahon G, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor signaling leads to reversal of tumor resistance to radiotherapy. *Cancer Res*, 2001, 61(6): 2413-2419.
 - 9 Kozin SV, Boucher Y, Hicklin DJ, et al. Vascular endothelial growth factor receptor-2-blocking antibody potentiates radiation-induced long-term control of human tumor xenographs. *Cancer Res*, 2001, 61(1): 39-44.
 - 10 Williams KJ, Telfer BA, Brave S, et al. ZD6474, a potent inhibitor of vascular endothelial growth factor signaling, combined with radiotherapy: schedule-dependent enhancement of antitumor activity. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(24): 8587-8593.
 - 11 Hess C, Vuong V, Riesterer O, et al. Effect of VEGF inhibitor PTK787/ZK222548 combined with ionizing radiation on endothelial ZK222548 combined with ionizing radiation on endothelial cells and tumor growth. *Br J Cancer*, 2001, 85(12): 2010-2016.
 - 12 Zips D, Krause M, Hessel F, et al. Experimental study on different combination schedules of VEGF-receptor inhibitor PTK787/ZK222548 and fractionated irradiation. *Anticancer Res*, 2003, 23(5A): 3869-3876.
 - 13 Griscelle F, Li H, Cheong C, et al. Combined effects of radiotherapy and angiostatin gene therapy in glioma tumor model. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(12): 6698-6703.
 - 14 Mauceri HJ, Hanna NN, Beckett MA, et al. Combined effects of angiostatin and ionizing radiation in anti-tumor therapy. *Nature*, 1998, 394(6690): 287-291.
 - 15 Gorski DH, Mauceri HJ, Salloum RM, et al. Prolonged treatment with angiostatin reduces metastatic burden during radiation therapy. *Cancer Res*, 2003, 63(2): 308-311.
 - 16 Huang SM, Li J, Armstrong EA, et al. Modulation of radiation response and tumor-induced angiogenesis after epidermal growth factor receptor inhibition by ZD1839(lressa). *Cancer Res*, 2002, 62(15): 4300-4306.
 - 17 Ansiaux R, Baudelet C, Jordan BF, et al. Thalidomide radiosensitizes tumors through early changes in the tumor microenvironment. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(2 Pt 1): 743-750.
 - 18 Choy H, Milas L. Enhancing radiotherapy with cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors: a rational advance?. *J Natl Cancer Inst*, 2003, 95(19): 1440-1452.
 - 19 Fenton BM, Paoni SF, Ding L, et al. Effect of VEGF receptor-2 antibody on vascular function and oxygenation in spontaneous and transplanted tumors. *Radiother Oncol*, 2004, 72(2): 221-230.
 - 20 Gerber HP, Dixit V, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor induces expression of antiapoptotic protein Bcl-2 and A1 in vascular endothelial cell. *J Biol Chem*, 1998, 273(21): 13313-13316.
 - 21 Geng L, Donnelly E, McMahon G, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor receptor signaling leads to reversal of tumor resistance to radiotherapy. *Cancer Res*, 2001, 61(6): 2413-2419.
 - 22 Park JS, Qiao L, Su ZZ, et al. Ionizing radiation modulates vascular endothelial factor (VEGF) expression through multiple mitogen activated protein kinase dependent pathways. *Oncogene*, 2001, 20(25): 3266-3280.
 - 23 Forsythe JA, Jiang BH, Iyer NV, et al. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. *Mol Cell Biol*, 1996, 16(9): 4604-4613.
 - 24 Zips D, Hessel F, Krause M, et al. Impact of adjuvant inhibition of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases on tumor growth delay and local tumor control after fractionated irradiation in human squamous cell carcinomas in nude mice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 61(3): 908-914.
 - 25 Winkler F, Kozin SV, Tong RT, et al. Kinetics of vascular normalization by VEGFR2 blockade governs brain tumor response to radiation: role of oxygenation, angiopoietin, and matrix metalloproteinases. *Cancer Cell*, 2004, 6(6): 553-563.
 - 26 Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science*, 2005, 307(5706): 58-62.
 - 27 Siemann DA, Shi WY. Efficacy of combined antiangiogenic and vascular disrupting agents in treatment of solid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 60(4): 1233-1240.

(收稿日期: 2005-08-23)

(上接第 121 页)

- 鼠黑色素瘤的实验研究. *中华肿瘤杂志*, 2004, 26(3): 143-145.
- 5 Ma JK. Genes, greens, and vaccines. *Nat Biotechnol*, 2000, 18(11): 1141-1142.
 - 6 王卫东, 陈正堂. 缝隙连接与自杀基因旁观者效应研究进展. *中华肿瘤生物治疗杂志*, 2001, 8(3): 231-233.
 - 7 Kawashita Y, Ohtsuru A, Kaneda Y, et al. Regression of hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo by radiosensitizing suicide gene therapy under the inducible and spatial control of radiation. *Hum Gene Ther*, 1999, 10(9): 1509-1519.
 - 8 魏道严, 戴冰冰, 陈诗书. 放射诱导经 Egr-1 启动子调控的腺病毒介导 CDglyTK 基因的肿瘤靶向表达. *中华医学杂志*, 2001, 81(16): 999-1003.
 - 9 Jin GH, Jin SZ, Liu Y, et al. Therapeutic effect of gene-therapy in combination with local X-irradiation in a mouse malignant melanoma model. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 330(3): 975-981.
 - 10 王卫东, 陈正堂, 李德志, 等. 缺氧辐射双敏感性启动子调控 HSV-TK 表达对肺癌移植瘤的作用. *癌症*, 2004, 23(7): 788-793.
 - 11 Zhu H, Jackson T, Bunn HF. Detecting and responding to hypoxia. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17(1): 3-7.
 - 12 Greco O, Marples B, Dachs GU, et al. Novel chimeric gene promoters responsive to hypoxia and ionizing radiation. *Gene Ther*, 2002, 9(20): 1403-1411.

(收稿日期: 2005-08-31)