

肿瘤辐射增敏机制研究进展

李玉 董丹 阎英

【摘要】 辐射增敏作用机制非常复杂,迄今为止尚无明确的解释。其机制主要包括改变肿瘤微环境、清除自由基和电子、细胞周期同步化、抑制 DNA 损伤修复、促进细胞凋亡和生物还原作用。辐射增敏作用机制的研究在提高肿瘤放疗效果方面具有重要的理论指导意义。

【关键词】 肿瘤;辐射增敏药;放射疗法

【中图分类号】R811.5 【文献标识码】A 【文章编号】1673-4114(2007)01-0048-03

The development of radiosensitizer mechanisms

LI Yu¹, DONG Dan², Yan Ying¹

(1. Department of Radiotherapy, General Hospital of Shenyang Military Command, Shenyang 110015, China; 2. Department of Clinical, Dalian Medical University, Dalian 116027, China)

【Abstract】 Mechanism of radiosensitivity is very complex, there has been no definite explanation up to now. According to literatures, changing tumor microenvironment, clear free radical and electron, making cell cycle synchronization, suppressing repairment of DNA injury, promoting apoptosis and biological reduction are the main mechanisms. Studying mechanisms of radiosensitivity will help to improve the effect of radiotherapy.

【Key words】 Neoplasms; Radiosensitizing agents; Radiotherapy

放射治疗是治疗肿瘤的主要方法之一。目前,约 70%的肿瘤患者采用了放射疗法,但是许多肿瘤对射线敏感性不高,即使接受高剂量照射后仍不能得到满意疗效。因此,对于如何增加肿瘤的辐射敏感性以及增敏作用机制的研究一直是肿瘤放射治疗领域中受关注的问题。目前,关于辐射增敏作用机制的理论很多,以下对可能的增敏机制作一综述。

1 改善肿瘤微环境

大量证据表明,乏氧细胞的存在不仅限制了放疗的疗效,也成为肿瘤复发的根源。因此,改善肿瘤的乏氧可能起到辐射增敏作用,提高肿瘤放疗治疗的疗效。

1.1 氧疗

Vaupel 等^[1]研究证实,高压氧具有提高肿瘤组织内氧分压,改善肿瘤细胞乏氧的作用,从而增强其辐射敏感性。但同时也加重了正常组织的放

疗副反应。

1.2 血管生长抑制剂作用

Lee 等^[2]研究表明,抗血管内皮生长因子可以显著降低肿瘤间质内压,改善肿瘤乏氧状况,从而提高肿瘤的辐射敏感性。Ansiaux 等^[3]报道,血管生长抑制剂沙利度胺 (thalidomide, 反应停)治疗 2 d 后,肿瘤组织氧合程度出现短暂的增加,同时肿瘤组织间质内压降低,灌注增多,此时肿瘤组织对射线敏感性增强。

张红梅等^[4]研究发现,乙丙昔罗 (efaproxiral, RSR13)可通过增加与血红蛋白结合的氧的释放而提高缺血组织中的氧含量,起到辐射增敏作用。

2 清除自由基和电子

电离辐射的直接和间接作用可使细胞 DNA 产生靶分子自由基,而后因环境内化学成分的差别而产生不同的效应。降低肿瘤组织内含巯基的天然防护物质如谷胱甘肽 (glutathion, GSH)水平,可不同程度提高射线对肿瘤细胞的杀伤作用。Nguyen 等^[5]用紫杉醇对一种富含 GSH 的耐辐射淋巴瘤细胞株 LY-ar 进行辐射增敏研究时发现,紫杉醇的辐射增

作者单位: 1. 110015, 沈阳军区总医院放射治疗科(李玉, 阎英); 2. 116027 大连医科大学临床系(董丹)

通讯作者: 董丹(E-mail: dongdan1026@163.com)

敏作用是通过引起 LY-ar 细胞内 GSH 水平大幅度下降而产生的。耿长新等^[6]研究多西他赛(docetaxel, 多西紫杉醇)对人 SMMC-7721 肝癌细胞的辐射增敏作用, 用药后细胞内活性氧自由基(active oxygen species, ROS)产生增多, 从而耗竭 GSH, 这在多西他赛对 SMMC-7721 细胞辐射增敏方面起重要作用。

3 细胞周期同步化

目前研究认为, 肿瘤细胞对于电离辐射的反应依赖于其在细胞周期中所处的位置, G_1 期有一定抵抗性, G_1/S 交界期及 G_2/M 期敏感性最高, 而 S 期尤其是 S 晚期最低。某些增敏剂的作用就是将细胞阻滞在辐射敏感性最高的时期。袁健等^[7]研究表明, 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)能阻滞鼻咽癌细胞周期, 达到细胞周期同步化的作用, 从而使癌细胞辐射敏感性显著增高。研究表明, 吉西他宾(gemcitabine)的辐射增敏作用机制之一是它能引起肿瘤细胞群中对辐射耐受的 S 期细胞明显减少, 并使存活细胞同步进入对辐射敏感的 G_2/M 期^[8]。

4 抑制 DNA 损伤修复

电离辐射可引发 DNA 单链断裂、双链断裂(double strand breaks, DSB)、DNA 交联、碱基突变等多种类型的损伤。然而, 在适当条件下, 细胞又可对受损的 DNA 进行断链重接、切除或重组等多种类型的修复, 使之恢复生理功能。近期研究发现, DSB 修复缺陷的细胞对射线敏感性增高^[8], 而在对射线耐受的细胞内 DSB 修复蛋白高表达^[9]。这些均表明抑制 DSB 修复是辐射增敏的机制之一。辐射增敏对修复的抑制作用于细胞损伤的修复时段, 从而抑制亚致死性损伤修复, 增加致死性损伤。

4.1 抑制修复基因或蛋白表达增敏

这方面的研究多集中于 DNA 依赖性蛋白激酶。Kim 等^[10]研究发现, 辐射后靶向抑制 DNA 依赖性蛋白激酶可增加乳腺癌细胞的辐射敏感性。

4.2 加温增敏

近年来, 有关学者就两者协同作用与 DSB 的相关性进行了研究。结果发现, 加温的辐射增敏作用缘于增加了错误率较高的慢反应修复^[11], 加温结合放疗的作用靶点是 Mre11 复合体^[12]。

4.3 化疗药物增敏

目前, 临床放疗常用的稀疏电离射线产生的 DSB 较容易被修复, 但如果 DSB 损伤点在时间和空间上距离很近, 就会增加未修复和错误修复的概率, 提高肿瘤细胞死亡率^[13]。顺铂、阿霉素和博来霉素等化疗药均能导致 DSB, 当与射线同时应用时即产生上述效果。近期研究显示, 铂类药物可干扰切除修复和非同源末端连接, 使可修复的 DSB 转变为不可修复, 从而增敏放疗^[14]。吉西他宾在同源重组修复(homologous recombination repair, HRR)缺陷细胞接受照射后, 无增敏现象发生; 而对 HRR 无缺陷的细胞株则有明显的增敏作用, 说明吉西他宾通过阻断 HRR 起到增敏作用^[15]。

4.4 表皮生长因子受体抑制剂增敏

Dittmann 等^[16]对表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)抑制剂增敏放疗的研究结果表明, EGFR 信号通路对维持核内 DNA 依赖性蛋白激酶水平有重要作用, EGFR 蛋白克隆抗体 C225 通过降低核内 DNA 依赖性蛋白激酶水平来发挥抑制 DNA 修复的作用, 进而增敏放疗。

4.5 其他

DNA I 型拓扑异构酶抑制剂与 DNA I 型拓扑异构酶形成稳定的双链复合物, 阻断 DNA 链断裂修复, 起到辐射增敏的作用。直接针对 DNA 修复基因靶的特异性抑制剂, 细胞周期依赖性蛋白激酶抑制剂已进入临床试验阶段^[17]。

5 促进细胞凋亡

辐射敏感性与细胞凋亡有关。肖绍文等^[18]研究发现, 腺病毒介导的野生型 p53 基因可以明显增加胃癌细胞的辐射敏感性, 且不依赖细胞内 p53 基因状况。崔滨滨等^[19]研究发现, 野生型 p53 基因可增加 p53 突变的结直肠癌细胞对辐射治疗的敏感性。Gallo 等^[20]通过免疫组化法检测了 71 例头颈部鳞状细胞癌患者的放疗前后活检切片的 bcl-2 基因的表达情况, 显示放疗后有更高的 bcl-2 基因, 且 bcl-2 基因表达情况与患者的 5 年生存率有密切关系, 提示 bcl-2 基因的表达在肿瘤的辐射反应中发挥重要作用。

6 生物还原作用

生物还原活性物可通过生物还原作用对乏氧细

胞产生毒性并具有辐射增敏作用。另外,生物还原活性物可以与DNA结合形成DNA链间交联,直接引起DNA损伤。目前临床已应用的肿瘤治疗药物丝裂霉素即具有这种生物还原性,可使肿瘤细胞的DNA结构扭曲,抑制DNA复制加速凋亡^[21]。替拉扎明(tirapazamine, TPZ)对乏氧细胞有选择性细胞毒作用,通过酶促单电子还原反应产生高活性自由基,作用于乏氧细胞DNA,造成其DNA链断裂。TPZ与顺铂及放疗并用治疗头颈部肿瘤的临床研究已取得显著疗效^[22]。

7 展望

放射治疗是临床常用的治疗肿瘤的方法之一。然而,由于肿瘤内存在大量对辐射不敏感的乏氧细胞,使得部分肿瘤在提高放疗剂量后仍不能得到局部控制,而放疗剂量超过一定限度又会损伤周围正常组织,甚至引发严重并发症。因此,有关辐射增敏剂的研究具有重要的临床意义。到目前为止,已出现的辐射增敏剂效果均不理想,主要原因是肿瘤的微环境极其复杂,增敏剂作用机制尚未明确,因此对增敏作用机制的研究亟待解决。近10年,随着X射线晶体衍射、RNA干扰以及蛋白质组学等技术的广泛开展,辐射增敏作用机制的研究不断深入,这将大大推动高效辐射增敏剂的研究。

参 考 文 献

- 1 Vaupel P, Kellehe DK, Thews O. Modulation of tumor oxygenation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998, 42(4): 843-848.
- 2 Lee CG, Heijn M, di Tomaso E. Anti-Vascular endothelial growth factor treatment augments tumor radiation response under normoxic or hypoxic conditions. *Cancer Res*, 2000, 60(19): 5565-5570.
- 3 Ansiaux R, Baudalet C, Jordan BF. Thalidomide radiosensitizes tumors through early changes in the tumor microenvironment. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(2 Pt 1): 743-750.
- 4 张红梅,王唯红.乙丙昔罗对肿瘤放射治疗的增敏作用及机制. *中国新药与临床杂志*, 2004, 23(11): 799-803.
- 5 Nguyen LN, Munshi A, Hobbs ML, et al. Paclitaxel restores radiation-induced apoptosis in a bcl-2-expressing, radiation resistant lymphoma cell line. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 49(4): 1127-1132.
- 6 耿长新,曾昭冲,王吉耀.多西他赛对人肝癌放疗增敏及作用机制探讨. *复旦学报(医学版)*, 2003, 30(3): 255-258.
- 7 袁健,孙宁.细胞周期与鼻咽癌的放射增敏. *海南医学院学报*, 2004, 10(3): 139-142.
- 8 Kuhne M, Riballo E, Rief N, et al. Double-strand break repair defect in ATM-deficient cells contributes to radiosensitivity. *Cancer Res*, 2004, 64(2): 500-508.
- 9 Allal AS, Kahne T, Reverdin AK, et al. Radioresistance-related proteins in rectal cancer. *Proteomics*, 2004, 4(8): 2261-2269.
- 10 Kim CH, Park SJ, Lee SH. A targeted inhibition of DNA-dependent protein kinase sensitizes breast cancer cells following ionizing radiation. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 303(2): 753-759.
- 11 Dikomey E, Duen D. Effect of heat on DSB repair in G1- and S-phase studied in the human HeLa S3 cell line. *Int J Radiat Biol*, 2000, 76(10): 1335-1341.
- 12 Seno JD, Dynlacht JR. Intracellular redistribution and modification of proteins of the Mre11/Rad50/Nbs1 DNA repair complex following irradiation and heat-shock. *J Cell Physiol*, 2004, 199(2): 157-170.
- 13 Nikiforova MN, Stringer JR, Blough R, et al. Proximity of chromosomal loci that participate in radiation-induced rearrangements in human cells. *Science*, 2000, 290(5489): 138-141.
- 14 Gradzka I, Buraczewska I, Kuduk-Jaworska J, et al. Radiosensitizing properties of novel hydroxydicarboxylatoplatinum (II) complexes with high or low reactivity with thiols: two modes of action. *Chem Biol Interact*, 2003, 146(2): 165-177.
- 15 Wachters FM, van Putten JW, Maring JG, et al. Selective targeting of homologous DNA recombination repair by gemcitabine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 57(2): 553-562.
- 16 Dittmann K, Mayer C, Rodemann HP. Inhibition of radiation-induced EGFR nuclear import by C225 (Cetuximab) suppresses DNA-PK activity. *Radiother Oncol*, 2005, 76(2): 157-161.
- 17 Taverna P, Hwang HS, Schupp JE, et al. Inhibition of base excision repair potentiates iododeoxyuridine-induced cytotoxicity and radiosensitizer. *Cancer Res*, 2003, 63(4): 838-846.
- 18 肖绍文,张珊文,吕有勇,等.外源性p53基因对人胃癌细胞的放射增敏作用. *北京大学学报(医学版)*, 2001, 33(5): 427-431.
- 19 崔滨滨,刘明,赵鹏,等.重组腺病毒介导的野生型p53基因对结直肠癌细胞的放射治疗增敏作用. *中华外科杂志*, 2005, (43)15: 1002-1005.
- 20 Gallo O, Boddi V, Calzolari A, et al. Bcl-2 protein expression correlates with recurrence and survival in early stage head and neck cancer treated by radiotherapy. *Clin Cancer Res*, 1996, 2(2): 261-267.
- 21 Kelly JD, Williamson KE, Weir HP, et al. Induction of apoptosis by mitomycin-C in an ex vivo model of bladder cancer. *BJU Int*, 2000, 85(7): 911-917.
- 22 Rischin D, Peters L, Hicks R, et al. Phase I trial of concurrent tirapazamine, cisplatin, and radiotherapy in patients with advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*, 2001, 19(2): 535-542.