

放射治疗热增敏作用研究进展

万丹丹 王宏 温镭 闵莹

【摘要】 该文综述了放疗联合热疗的肿瘤治疗方法中放疗热增敏作用的机制,从热物理作用、肿瘤微环境、蛋白分子变化等角度探讨了其作用原理,并对放疗热增敏方法的临床应用进展做了简单的概述。

【关键词】 肿瘤; 放射疗法; 高温, 诱发

Progress on thermal sensitization of radiotherapy WAN Dan-dan, WANG Hong, WEN Lei, MIN Ying. Tianjin Key Laboratory of Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300192, China

Corresponding author: WANG Hong, Email: biotechong@gmail.com

【Abstract】 This article reviewed heat induced radio-sensitization in radiotherapy combined with hyperthermia of tumors. Mechanism was discussed in aspects of thermal physics, tumor microenvironment, and molecular proteins. Progress of the principle and clinical application of thermal sensitization on radiotherapy were overviewed.

【Key words】 Neoplasms; Radiotherapy; Hyperthermia, induced

肿瘤的放射治疗是一种利用放射源产生的高能射线或者医疗设备产生的 X 射线、电子束、质子束和粒子束等来破坏肿瘤生长或杀死肿瘤细胞的治疗方法。自从肿瘤放疗被应用到临床以后,此方法一直被当做是治疗恶性肿瘤的最有效的方法之一。放疗增敏方法和增敏药物一直是肿瘤放疗研究的热点,其中,热疗作为一种辅助治疗肿瘤的手段,在肿瘤的放化疗中得到了越来越广泛的应用。肿瘤热疗是利用加热的方式治疗肿瘤,利用热能在组织中的生物学作用,使肿瘤组织升至有效治疗温度(40~44℃)并维持一定的时间,引起肿瘤细胞的生长受阻或凋亡,而又不损伤正常细胞的一种方法,此方法能够缓解患者的疼痛,提高患者的生活质量^[1]。本文从放疗联合热疗的角度探讨放疗的热增敏机制及其临床应用。

1 放疗热增敏机制

1.1 直接物理作用

放疗热增敏(thermal radio-sensitization)是通过放疗联合热疗(hyperthermia)的方法来提高放疗效

果的一种增敏效应。热疗给机体全身或局部创造了高温环境,引起一些敏感的蛋白质或酶失活,甚至变性;也可直接对常温下呈液晶相的细胞膜产生影响,使磷脂、脂肪酸、蛋白等结构发生变化,引起膜的通透性和流动性改变^[2]。这种方法使得癌细胞的线粒体膜、溶酶体膜和内质网膜等均遭到破坏,进而直接致使细胞死亡。热疗也使得 RNA、DNA 和蛋白质的合成受到抑制,并且在热疗停止后长时间内受到抑制,这就阻碍了射线引起的损伤修复,提高了放疗的效率,同样,放疗中射线的直接物理作用形成的有机组织能量的吸收也可造成肿瘤细胞出现大分子结构变化、自由基引起的 DNA 损伤等^[3]。因此,放疗与热疗方法的结合可以起到协同杀伤肿瘤的作用。

1.2 对肿瘤微环境的影响

肿瘤内的血管形态异常、血管杂乱扭曲、血栓较多、乏氧、坏死组织较多,肿瘤血管神经感受器不健全,因此,在受热环境下,肿瘤不能通过加快血液循环来散热,这使得其温度比邻近正常组织高 5~10℃,肿瘤中心部位的温度比周边肿瘤高 3~7℃,形成局部高温,进而加速了肿瘤细胞凋亡^[3-4]。乏氧组织对放疗射线不敏感,而热疗作用能增加射线对乏氧细胞的作用,因此,放疗和热疗的结合使用达到了对富氧和乏氧细胞破坏的相互兼顾,从而能获

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2012.03.010

作者单位: 300192 天津,中国医学科学院放射医学研究所,天津市分子核医学重点实验室

通信作者: 王宏 (Email: biotechong@gmail.com)

得更好的疗效。

高温使得肿瘤周围的组织血管反应性扩张,使多血栓的肿瘤血管血流进一步减少,导致肿瘤组织处于低氧分压^[6]、血流变缓的状态,肿瘤细胞内的无氧代谢增加,酸性代谢产物堆积,pH值降低,溶酶体数量和活性增加,抑制肿瘤细胞DNA、RNA和蛋白质的合成,进而阻滞放射治疗形成的肿瘤细胞DNA的损伤修复,加速了肿瘤中心部位环境的恶化。

1.3 对细胞周期的影响

热疗阻滞的是细胞周期中的G₂-M期和S期,其中,对S期的阻滞较为明显,而在放射治疗中,S期细胞谷胱甘肽的合成增加,对射线有抵抗作用。实施放疗后,将有大量的G₂-M期细胞被杀死,肿瘤细胞周期再分布,剩余的S期细胞较多,然后再进行热疗。放疗联合热疗,使得这两种治疗方法在对细胞周期的阻滞上起到互补作用,能够提高治疗效果。Jung等^[9]研究发现,低热诱导的非DNA损伤会造成G₂-M期阻滞,同时还发现p53及其下游调控基因GADD45A介导的G₂-M期阻滞可能是受到硫氧还蛋白(thioredoxin)的刺激形成的。Zhou等^[7]在用梯度热处理(43℃、45℃和47℃下40 min)方法治疗人类子宫颈癌细胞系CaSki细胞时发现,热处理可诱导CaSki细胞的凋亡和坏死,细胞周期分析显示,热处理使得细胞周期阻滞在S期,细胞活力降低,45℃为最佳诱导细胞凋亡的条件,47℃直接诱导坏死;对caspase-3、smac、survivin等关键蛋白的进一步研究发现,在热处理时,caspase-3和smac蛋白水平上调,抗凋亡因子survivin下调,这些都加速了细胞程序性死亡。

1.4 对免疫系统的影响

热疗能够提高机体抗肿瘤免疫能力,增加放疗或化疗的治疗效果,其作用机制有多种途径,目前认为主要有以下几种:①热疗产生的细胞变性物质和坏死组织物刺激免疫系统产生肿瘤免疫;②高温下,肿瘤细胞的细胞膜流动性增加,使原本埋在细胞双层脂质膜中的一些抗原决定簇暴露,增加肿瘤的抗原性,同时刺激了自然杀伤细胞的增加,进而促进体液免疫;③促使肿瘤产生热休克蛋白,热诱导的热休克蛋白主要为热休克蛋白70家族成员,通过局部坏死释放热休克蛋白70激活CD4⁺T淋巴细胞免疫系统,但同时也增加了肿瘤的耐热性^[8-9]。

Fisher等^[10]研究发现,热疗刺激释放的白细胞介素6能介导CD8⁺T细胞向肿瘤的转移,促进了T细胞介导的抗肿瘤免疫。④引起非特异性炎症;⑤清除体内肿瘤免疫抑制因子。

1.5 对核酸和蛋白分子的作用

放疗的作用主要以破坏DNA的结构为主,对肿瘤细胞的杀伤主要是通过射线致使DNA单双链的损伤来实现的。正常细胞和肿瘤细胞中损伤的DNA都能在DNA损伤修复酶或其他修复相关蛋白的作用下进行修复,热疗作用能够使DNA损伤修复相关蛋白变性,使修复系统破坏、修复效率降低。例如,DNA修复过程中的一个重要调节蛋白DNA依赖性蛋白激酶(DNA-dependent protein kinase),在热疗作用下能够失活,降低肿瘤细胞DNA双链损伤的修复,提高射线对肿瘤细胞的杀伤率^[11]。减数分裂重组11同源物A基因(meiotic recombination 11 homolog A, MRE11A)表达的MRE11A蛋白主要参与DNA损伤应急、非同源末端连接和同源重组等生物作用,也可以通过C末端与细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶-2结合,进而调节羧末端结合蛋白反应蛋白(Ctip)依赖的双链断裂修复^[12],其在热疗中活性降低,能够抑制放射治疗过程中DNA双链修复。MRE11、RAD50、NBS1三者的复合蛋白体在热效应过程中有从细胞核向细胞质转移的现象,但Dymlacht等^[13]研究发现,其转移和热增敏效应并无因果关系,因为MRE11是一种耐热性极强的蛋白,其热变构现象被认为可能是热放射增敏的基础。

放疗的射线在杀伤细胞的同时,通过一氧化氮途径刺激了血管内皮生长因子,使其表达增强,会导致肿瘤血管抗辐射性增强,但热疗可抑制肿瘤源性血管内皮因子的产生,阻止了血管内皮增生及肿瘤血管生成,所以,热疗协同放疗能达到更好的效果。Xie等^[14]对乳腺癌细胞系MCF-7细胞分别在43℃、45℃、47℃和37℃下加热30 min后分析发现,基质金属蛋白酶2和9的活性被抑制,血管内皮生长因子和转化生长因子β1的mRNA和蛋白也受到抑制,MCF-7细胞的侵袭能力降低。

2 放射治疗热增敏技术的发展

最早应用的热疗技术治疗肿瘤并发表了论文的是1866年的德国医生Bush,他利用病毒感染使患有面部肿瘤的患者肿瘤消失,并于次年提出了热疗

应用于肿瘤的治疗。随着科技的发展,肿瘤热疗的方法和技术也有了很大的进步,全身热疗也从开始的病毒感染、体外加温循环、热浴等方法发展到红外辐射加热舱等,多用于同时联合放疗或化疗使用;随着微波、电磁、超声等技术的发展,肿瘤病灶区局部治疗也得到快速发展及应用,分为体内热疗和体外热疗两种,多用于早期实体瘤的治疗。

以上治疗技术都是基于低热疗基础的疗法,随着靶向热消融技术的发展,对加热区域的控制也越来越精确,使得高温热疗方法得以应用^[15]。其功能的实现依赖于激光、微波、超声和磁性靶向加热技术,其中磁性靶向性热疗中的纳米技术具有靶向性和热效应强等优点,成为近年来研究的热点^[16-17]。Basel等^[18]将灌注顺铁/氧化铁纳米颗粒的肿瘤归巢细胞 RAW264.7 细胞(小鼠单核细胞/巨噬细胞样细胞)注射至腹膜腺癌小鼠模型,3 d后用 20 min 的交变磁场引起细胞传递的纳米粒子产生热能,使肿瘤小鼠的生存期延长 31%。Murase 等^[19]的研究证实,在选用的参数最优的情况下,超顺磁性氧化铁纳米粒子靶向热疗对肿瘤细胞的治疗能取得较为理想的疗效。Sirotkina 等^[20]利用激光热疗技术和纳米金颗粒激光共振技术在肿瘤小鼠模型的治疗上取得较好的效果。

3 放射治疗热增敏的临床应用

目前,肿瘤热疗的广泛应用得益于肿瘤治疗的多学科综合治疗方法的发展,肿瘤联合放化疗方法是提高治疗效果的一个方向,放疗中的热增敏效应得到广泛认可,相关细胞和动物学实验为临床应用提供了较好的基础,新技术和疗法在许多临床应用上取得了较好的效果,且不良反应较小,对一些浅表部位的肿瘤、中晚期放射敏感性差的肿瘤等的疗效尤为突出。

放疗联合热疗的临床应用已广泛应用于各种肿瘤的综合治疗方案,且被证实并不增加放疗的不良作用。Maluta 等^[21]在对从 2000 年至 2008 年间的 68 例癌症患者进行的单纯放疗和放疗联合局部热疗的效果的观察中发现,热疗并未增加放化疗毒性。Oldenborg 等^[22]回顾性分析了从 1988 到 2001 年间的 78 例曾实施过放射治疗的乳腺癌复发患者,对其行放疗和热疗联合治疗,结果发现,对局部复发的乳腺癌患者实施放疗联合热疗的治疗方案安全有

效,能得到较好的局部控制率,且多次低剂量的照射能有效缓解再次照射所带来的不良反应。

近年来,放疗联合热疗的治疗方式在我国也得到广泛的开展,并进行了深入的临床研究。陈宏等^[23]将 50 例骨转移瘤患者随机分成两组,25 例骨转移灶行单纯局部放疗(单纯放疗组),另外 25 例骨转移灶采用局部放疗联合内生场热疗(放、热疗联合组),结果发现,放、热疗联合治疗组患者疼痛完全缓解的有效率为 91.6%,显著高于单纯放疗组的 68.0% ($u=2.049, P<0.05$)。邓敬锋等^[24]通过对 21 例行全身热疗联合放化疗治疗的鼻咽癌患者与 39 例行放化疗治疗的鼻咽癌患者的对比研究发现,全身热疗联合放化疗治疗患者的症状缓解率为 90.5%,显著高于行放化疗治疗患者的 66.7% ($\chi^2=4.127, P<0.05$)。尤传文等^[25]比较了用射频热疗联合放化疗法和单纯放化疗法治疗局部晚期食管癌的临床效果,结果发现,射频热疗联合放化疗治疗局部晚期食管癌的疗效优于单纯放化疗,且效果显著。郎平等^[26]在热疗联合放疗治疗颈部转移癌的临床观察中发现,联合治疗能减少局部放疗剂量,减轻放疗带来的不良反应,提高转移癌局部控制率。

4 展望

放射热增敏作用在放疗联合热疗应用中的疗效是非常显著的,热能提高对放疗不敏感的肿瘤患者的生存率,在不增加放疗不良反应的基础上,有效地缓解症状,减少患者痛苦,增强机体免疫能力,在肿瘤的综合治疗上有很大的发展潜力。尽管热疗设备和方法有了很大的发展,很多发达国家也将热疗作为特定肿瘤综合治疗方案,但仍存在一些待解决问题,如肿瘤微创内测温、加热受限性、分子机制机理尚未完全清楚等,需要人们进一步研究。相信随着热疗技术的发展,热疗辅助放疗在肿瘤综合治疗中的作用将进一步加强。

参 考 文 献

- [1] 康艳霞,张贺龙. 肿瘤热疗机制的研究进展. 现代肿瘤学, 2008, 16(3): 473-475.
- [2] Hildebrandt B, Wust P, Ahlers O, et al. The cellular and molecular basis of hyperthermia. Crit Rev Oncol Hematol, 2002, 43 (1): 33-56.
- [3] Sun X, Xing L, Ling CC, et al. The effect of mild temperature hyperthermia on tumour hypoxia and blood perfusion: relevance for

- radiotherapy, vascular targeting and imaging. *Int J Hyperthermia*, 2010, 26(3): 224-231.
- [4] 丁素银, 肖广显, 李青山. 热疗的方法对放疗的增敏作用. *医学信息*, 2010, 23(12): 124-127.
- [5] Griffin RJ, Dings RP, Jamshidi-Parsian A, et al. Mild temperature hyperthermia and radiation therapy: role of tumour vascular thermotolerance and relevant physiological factors. *Int J Hyperthermia*, 2010, 26(3): 256-263.
- [6] Jung HJ, Seo YR. Protective effects of thioredoxin-mediated p53 activation in response to mild hyperthermia. *Oncol Rep*, 2012, 27(3): 650-656.
- [7] Zhou J, Wang X, Du L, et al. Effect of hyperthermia on the apoptosis and proliferation of CaSki cells. *Mol Med Report*, 2011, 4(1): 187-191.
- [8] Jolesch A, Elmer K, Bendz H, et al. Hsp70, a messenger from hyperthermia for the immune system. *Eur J Cell Biol*, 2012, 91(1): 48-52.
- [9] Zhang HG, Mehta K, Cohen P, et al. Hyperthermia on immune regulation: a temperature's story. *Cancer Lett*, 2008, 271(2): 191-204.
- [10] Fisher DT, Chen Q, Skitzki JJ, et al. IL-6 trans-signaling licenses mouse and human tumor microvascular gateways for trafficking of cytotoxic T cells. *J Clin Invest*, 2011, 121(10): 3846-3859.
- [11] Tomita M. Involvement of DNA-PK and ATM in radiation-and heat-induced DNA damage recognition and apoptotic cell death. *J Radiat Res*, 2010, 51(5): 493-501.
- [12] Buis J, Stoneham T, Spehalski E, et al. Mre11 regulates CtIP-dependent double-strand break repair by interaction with CDK2. *Nat StructMolBiol*, 2012, 19(2): 246-252.
- [13] Dynlacht JR, Batuello CN, Lopez JT, et al. Identification of Mre11 as a target for heat radiosensitization. *Radiat Res*, 2011, 176(3): 323-332.
- [14] Xie X, Shao X, Gao F, et al. Effect of hyperthermia on invasion ability and TGF- β 1 expression of breast carcinoma MCF-7 cells. *Oncol Rep*, 2011, 25(6): 1573-1579.
- [15] 廖遇平. 靶向热消融治疗恶性肿瘤的现状. *中国现代医学杂志*, 2004, 14(3): 69-71.
- [16] 陆耀红, 傅深. 金纳米微粒的光热治疗及放疗增敏研究. *天津医药*, 2011, 39(11): 1080-1083.
- [17] Chatterjee DK, Diagaradjane P, Krishnan S. Nanoparticle-mediated hyperthermia in cancer therapy. *Ther Deliv*, 2011, 2(8): 1001-1014.
- [18] Basel MT, Balivada S, Wang H, et al. Cell-delivered magnetic nanoparticles caused hyperthermia-mediated increased survival in a murine pancreatic cancer model. *Int J Nanomedicine*, 2012, 7: 297-306.
- [19] Murase K, Oonoki J, Takata H, et al. Simulation and experimental studies on magnetic hyperthermia with use of superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Radiol Phys Technol*, 2011, 4(2): 194-202.
- [20] Sirotkina MA, Elagin VV, Subochev PV, et al. Laser hyperthermia of tumors with the use of golden nanoparticles under the control of optical coherent tomography and acoustothermometry. *Biofizika*, 2011, 56(6): 1142-1146.
- [21] Maluta S, Schaffer M, Pioli F, et al. Regional hyperthermia combined with chemoradiotherapy in primary or recurrent locally advanced pancreatic cancer: an open-label comparative cohort trial. *Strahlenther Onkol*, 2011, 187(10): 619-625.
- [22] Oldenborg S, Van Os RM, Van rij CM, et al. Elective re-irradiation and hyperthermia following resection of persistent locoregional recurrent breast cancer: A retrospective study. *Int J Hyperthermia*, 2010, 26(2): 136-144.
- [23] 陈宏, 王永刚, 丁云霞, 等. 放疗联合内生场热疗治疗骨转移瘤疗效观察. *现代肿瘤学*, 2010, 18(2): 354-357.
- [24] 邓敬锋, 邵讯帆, 史建军, 等. 全身热疗联合化疗治疗Ⅲ、Ⅳa期鼻咽癌的临床研究. *中国医药科学*, 2011, 1(21): 30-32.
- [25] 尤传文, 温林春, 陆锡燕, 等. 射频热疗联合同步放疗治疗局部中晚期食管癌效果分析. *临床合理用药, 临床合理用药*, 2011, 4(98): 12-14.
- [26] 郎平, 徐朝盈, 黄梅芳, 等. 热疗配合放疗治疗颈部转移瘤的临床观察. *内蒙古中医药*, 2011, 30(22): 80-81.

(收稿日期: 2012-03-26)

·读者·作者·编者·

关于投稿论文中缩略语使用的规定

关于来稿中涉及的缩略语用法, 本刊规定: 已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用, 例如: DNA、RNA、ATP、PCR、RT-PCR、CT、MRI、PET、SPECT、PET-CT等。另外, 本刊允许直接使用的与放射医学和核医学相关的缩略语如下:

^{18}F -FDG: ^{18}F -氟脱氧葡萄糖(^{18}F -fluorodeoxyglucose); $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP: $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -亚甲基二膦酸盐($^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -methylenediphosphonate); $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI: $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -甲氧基异丁基异腈($^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -methoxyisobutylisonitrile); $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA: $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -二亚乙基三胺五乙酸($^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -diethylenetriaminepentaacetic acid); ROI: 感兴趣区(region of interest); T/N: 靶/非靶比(the ratio of target to non-target); SUV: 标准化摄取值(standardized uptake value); TLD: 热释光剂量计(thermoluminescent dosimeter); TNM: 肿瘤、结节、转移(tumor, node, metastasis)等。

《国际放射医学核医学杂志》编辑部