

肿瘤放射增敏剂的研究现状和应用进展

作者：唐丕斌 作者单位：山东省东营市东营区人民医院消化内科(257085)

【关键词】 肿瘤 放射治疗

增敏剂恶性肿瘤的发病率和死亡率已上升到人类疾病的第二位,在某些地区已上升至第一位,WHO 发布的资料,全球恶性肿瘤的发病率为每年 750 万人以上,死亡率约为每年 600 余万人,约占世界总死亡人口的 10%;在我国,恶性肿瘤的发病率为每年 180 万人以上,死亡率为每年 120 余万人,占全国总死亡人口的 15%以上,因此,它已成为严重威胁人类生命的常见病多发病。 肿瘤的治疗手段主要包括手术、放射治疗、化学治疗等,其中约 70%~80%的肿瘤患者需要接受放射治疗。尽管放射物理学、放射生物学及放射肿瘤学都在发展,放疗设备也不断发展和更新,但放射治疗的疗效的提高仍不能令人满意,原因是多方面的,其中最主要的原因是肿瘤内存在乏氧细胞 [1]。放射增敏剂因能提高肿瘤细胞对射线的敏感性而受到广泛的关注 [2], 迄今为止,放射增敏剂的研究已有 30 多年的历史,从乏氧细胞增敏剂开始,到目前不断涌现出来许多不同作用类型的放射增敏剂,这些增敏剂的研究,虽尚待进一步完善,但已显示了良好的开端。

1. 肿瘤乏氧细胞与放射敏感性

20 世纪 50 年代的研究已经证实,肿瘤组织中存在着部分对抗放射治疗的乏氧细胞,其比例平均占到实体肿瘤的 10%~50%。乏氧细胞对放射治疗的抗拒性一般比有氧细胞强 2.5~3 倍,正是由于这些细胞具有抵抗 LET 射线的性质,直接影响了放疗疗效。英国 Gray 实验室 Flower.GE 教授的计算认为,直径为 75mm 的肿瘤,如果全部是有氧细胞,杀死 90% 所需的照射剂量为 43Gy。如果全部是乏氧细胞,则需要 120Gy。Fertil 等 [3] 发现,低剂量(2Gy)时放疗效应对不同肿瘤差异颇大,进而发现不同肿瘤的放射治愈性与该肿瘤的放射敏感性有关,由此引发了对肿瘤放射敏感性的研究高潮。

2. 肿瘤放射增敏的研究和应用

2.1 氧的放射增敏作用氧是目前所知的最强的放射增敏剂,增加氧分压,即使常压下也可增加肿瘤的放射敏感性,在常压或高压下均可增加小鼠肿瘤内毛细血管内 Hb 的氧饱和度,提高血氧和增加溶解氧含量,均可改善肿瘤的氧和。目前临床研究较多的是 CON 方案 [4], 即 Carbogen(5%CO₂+95%O₂, 简称 CB)和烟酰胺(nicotinamide,NAM)联合应用, CB 能增加肿瘤血流,提高血液氧合慢性乏氧细胞,使 Hb 解离曲线右移, Hb 易于释放氧。NAM 能扩张肿瘤内短暂阻塞的血管而克服肿瘤的急性乏氧。肿瘤乏氧比例在空气、氧、Carbogen 时的比例分别为 19.0±1.6, 9.4±2.7, 2.9±1.5%。但高压氧和 Carbogen 临床应用的结果并不理想,除在宫颈癌和转移性淋巴结有增敏效果外,大多为阴性结果,且这种办法极不方便,并可增加 3%的小肠上皮、脊髓、软骨的放射损伤,限制了其临床应用 [5]。

2.2 乏氧细胞放射增敏剂

2.2.1 硝基咪唑类(MISO) 60 年代产生的模拟氧的亲离子类化合物,可选择性作用于乏氧细胞,通过电子转移,使辐射损伤的靶自由基不能捕获电子而修复,即起到"固定"放射损伤的作用,这是一个竞争性过程,由于增敏剂的存在导致自由基产生增加,同时由于其内收结构易于结合在 DNA 上,产生一种氧化还原作用,有直接证据表明,修复的自由基可以和内收结构竞争。MISO 可增加 β (双击)杀伤,在低剂量尤为明显。但临床试用结果令人失望,主要是 MISO 的神经毒性限制了其有效增敏剂量。通过对 MISO 的研究,建立了预测增敏剂电子亲和性的分子基础,为以后的研究提供了方法论的指导。

2.2.2 硝基咪唑衍生物 1982 年开始有了第二代亲电子化合物,其中 SR2508 比 MISO 的体内半衰期短,毒副反应小,增敏性高,局部治愈率高,不能通过血脑屏障等 [6],R0 03 8799 具有更强的电子亲和力,因此较 MISO 的增敏作用更强,能够集于肿瘤中。同时,此类化合物对化疗也有增敏作用,尤其对羟化剂。其它还有 KU 2285 和 KIN 804 等,它们有与 MISO 相似或更高的增敏作用,其神经毒性小,这些新的化合物在临床上的疗效与毒性,尚待进一步观察和评价。甘氨双唑钠是我国自行开发的国家一类创新药物,研究表明,其对实体肿瘤中的乏氧细胞有较明显的放射增敏作用 [3, 7, 8]。

2.2.3 苯并杂环化合物 [9] 本系列的放射增敏剂的代表是 SR 系列增敏剂。SR 系列增敏剂是以苯并杂环为母体的衍生物,当 R 被不同的基团取代时,增敏剂的药物性质不同,但总的来说 SR 系列增敏剂与其它增敏剂相比具有独特的双功能:①乏氧细胞毒性作用;②提高乏氧细胞对射线的敏感性作用。

2.2.4 生物还原剂 [10] 许多芳香族硝基化合物包括 N 氧化物类、醌类等能有效地杀死哺乳动物乏氧细胞,这类物质的共同特征是以酶介导的诱导激活为先决条件的细胞毒作用。诱导酶包括 DT 黄递酶、细胞色素 P450、NADPH 依赖性细胞色素 P450 诱导酶、黄嘌呤氧化酶。这类药物的还原效能取决于对细胞内诱导酶底物的作用能力和特定细胞类型中酶的表达水平。其激活的始动步骤是把一个电子给 RNO₂ 进一步诱导产生细胞毒性代谢产物,如亚硝基或羟胺衍生物,再作用于 DNA,产生毒性。替拉扎明 [11] (Tirapazamine, TPZ) 是一种新型的生物还原活化物,它在肿瘤组织乏氧细胞内能够被还原生成一种具有细胞毒性作用的代谢产物,这种代谢产物对乏氧细胞的杀伤作用显著超过它的母体化合物,使肿瘤组织内乏氧细胞死亡,可以同时显著增加肿瘤放射治疗及肿瘤一系列化学治疗药物的抗肿瘤作用。

2.2.5 其它类型的放射增敏剂 体外细胞试验与动物试验均证明烟酰胺有放射增敏作用,其机理与增加肿瘤的血流量有关。Lorvidhaya 等对 926 例 II B~IV A 宫颈癌患者进行了多中心前瞻性随机对照临床研究,结果显示采用丝裂霉素(MMC)同步放疗方案与单纯放疗相比,5 年无病生存率得到明显改善 [12]。美国 RTOG(9001)组前瞻性随机对照临床研究结果显示 [13],中晚期宫颈癌以顺铂为基础同步放化疗改善了患者的生存期,使各期相对死亡危险率降低 30%~50%。1979 年美国国立癌症研究所对数千种植物的天然提出物的抗肿瘤活性进行了筛选,发现紫杉醇是最具抗肿瘤活性的物质,且具有独特的作用机制。进一步研究表明,紫杉醇的作用机制有别于其他抗微管药物(如秋水仙碱和长春花生物碱),后者主要是促进微管拆卸并导致微管分解。紫杉醇能特异地结合到小管的 β 位上,导

致微管聚合成团块和束状并使其稳定，这些作用能抑制微管网的正常重组。紫杉醇对 G2 和 M 期细胞敏感。体外实验表明紫杉醇具有显著的放射增敏作用。此外，紫杉醇还可诱导肿瘤坏死因子 α 基因的表达。体外实验研究表明紫杉醇具有很强的 G2 M 期阻滞作用，G2 M 期细胞比率最高可达 83% [14]。在一项非小细胞肺癌的随机研究中，通过单纯放疗与放疗结合紫杉醇化疗的对比研究结果显示，化放疗组总生存率和无疾病进展生存率明显优于单放组 [15]。

2.3 中草药的放射增敏研究进展 [16] 国内放射增敏剂的研究起步较晚，近 20 年的研究发现，某些中药能增加肿瘤的放射敏感性，其中除个别有明确结构的化学成分，多半属于中药的粗提取物和中药复方制剂。

地龙提取物(912)具有一定的放射增敏作用，临床试用结果，用地龙胶囊与放疗联合用有提高食管癌和肺癌的近期缓解率的作用，且未见毒副作用。毛冬青提取物注射液：用于鼻咽癌显示有放射增敏作用，且不增加皮肤和胃肠道的放射反应，对口咽黏膜反应有一定的减轻作用。安迪注射液 [17] 主要由人参、蟾酥等中药制成，研究发现其对食管癌细胞的放射增敏作用显著，其对缺氧的人食管癌细胞株具有明显的细胞毒和放射增敏作用。此外，银杏叶多糖 [18]、马蔺子素、莪术油及扶正增效合剂也显示一定的放射增敏作用。

3. 肿瘤乏氧的新概念及放射增敏剂的前景

对肿瘤乏氧的研究使人们认识到：第一，乏氧细胞是肿瘤的一种普遍现象，能够降低放疗效果；第二，乏氧细胞毒药物可直接杀伤细胞，又可增加放射敏感性；第三，乏氧时新的基因被激活，新的蛋白被合成。

细胞乏氧时最早的基因表达是低氧张力和低糖引发的一系列蛋白合成，同糖调节蛋白相似的 5 种原始的氧调节蛋白，乏氧诱导蛋白 ORP33KD 被认为是一种氧和酶。已知辐射造成的活性氧的产物可介导蛋白激酶 C 通道的开放。如能够把乏氧基因传导系统提纯，将增加基因导入肿瘤的成功率，进而把乏氧特异启动基因的质粒连在产生毒素的基因闭合环上或连在准药物上，可特异性的杀死乏氧细胞。理想的放射增敏剂应具备以下的条件 [19]：

①能在肿瘤组织中达到足够的浓度并选择性的作用于肿瘤组织；②对分次放疗的药代动力学是可预测并适用于各种放射治疗；③放射增敏剂本身及放疗的毒性很低或者对增加的毒性可以逆转。在深入分子机制的研究中，相关基因诱导和表达机制的揭示将为我们诊断和治疗肿瘤提供根治肿瘤的良好措施，尽管目前尚无十分完美的增敏剂可供临床应用，相信不久的将来，乏氧有可能不再是阻碍放射治疗肿瘤的障碍，可能为我们利用其乏氧创造一个治愈肿瘤的新途径。

【参考文献】

1. 王小兵，赵桂森.抗肿瘤放射增敏剂的研究进展.中南药学，2005，3(5)：293
2. Hao H, Lu J.Survey of Radiosensitizing Agent (Synthesized chemicals and Gene Therapeutic Agent) Since 2000 [J] .Chin Phar Sci, 2003，12(3):164

3. 张霞, 季洪兵, 陈中华等. 甘氨双唑钠对肺癌体内外放射增敏作用研究. 中华放射医学与防护杂志, 2005, 25(4): 316
4. 陆雪官, 冯炎, 胡超苏. 恶性肿瘤内乏氧细胞研究现状. 中华放射肿瘤学杂志, 1999, 8(1): 57
5. Bush RS, Jenkins ROT, Allt WEC, et al. Definitive evidence for hypoxic cells influencing cure in cancer therapy. Br J Cancer. 1978, 37(suppl III): 302
6. Marcus KJ, Dutton SC, Barnes P, et al. A phase I trial of etanidazole and hyperfractionated radiotherapy in children with diffuse brainstem glioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 55(5):1182
7. 王晓萍, 云松, 张新良等. 放疗增敏剂甘氨双唑钠的 II 期临床研究. 临床肿瘤学杂志, 2003, 8(1): 28
8. 刘孟忠, 卢泰祥, 胡永红等. 甘氨双唑钠对比研究放疗增敏作用的临床研究. 中国肿瘤临床与康复, 2003, 10(3): 199
9. 骆伟, 黄荣清, 骆传环等. 苯并杂环化合物的放射增敏研究进展. 中华放射医学与防护杂志, 2004, 24(2): 170
10. 陈晓晶, 金一尊. 生物还原剂的作用机理研究概况. 辐射研究与辐射工艺学报, 2003, 21(2): 187
11. 张鹏, 李平. 替拉扎明乏氧细胞增敏剂的基础及临床研究进展. 华西医学, 2003, 18(3): 129
12. Lorvidhaya V, Chitapannarux I, Sangruchi S, et al. Concurrent mitomycin C, 5 fluorouracil, and radiotherapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix: a randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 55(5):1226
13. Eifel PJ, Winter K, Morris M, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para aortic irradiation for high risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. J Clin Oncol, 2004, 22(5): 827
14. 赵炳芬. 紫杉醇在食管癌放疗中增敏作用的临床研究. 中华腹部疾病杂志, 2004, 4(12): 880

15. Sarihan S, Kayisohullari U, Ercan I, et al. Randomized phase 2 study of radiotherapy alone versus radiotherapy with paclitaxel in non small cell lung cancer. J Int Med Res, 2004, 32(4): 375
16. 黄金昶, 张代钊. 恶性肿瘤放射增敏中药的研究. 癌症进展杂志, 2004, 2(6): 446
17. 李勤, 谢艳华, 孙纪元等. 中药安迪注射液对人食管癌细胞的放射增敏作用. 中国药科大学学报, 2003, 34(4): 356
18. 侯华新, 黎丹戎, 黄桂宽等. 银杏叶多糖在肿瘤放化疗中的增敏作用研究. 广西医科大学学报, 2005, 22(1): 29
19. Kvols LK. Radiation sensitizers: A selective review of molecules targeting DNA and non DNA targets. J Nucl Med, 2005, 21(4): 187