

肿瘤放射增敏药物的研究进展

章鹤 宋建元 曹建平

【摘要】 放射治疗是临床肿瘤治疗的重要手段之一。肿瘤细胞的放射敏感性是影响肿瘤放疗疗效的关键因素。放射增敏药物能够增强机体的放射敏感性, 通过提高肿瘤细胞的放射敏感性达到降低照射剂量、提高放疗疗效、降低正常组织损伤的目的。现有的放射增敏药物主要分为细胞毒类药物、靶向药物以及中药制剂 3 大类。该文将对肿瘤放射增敏药物的作用机制、现状及相关研究进展进行综述。

【关键词】 肿瘤; 放射疗法; 放射增敏药物

The research progression of cancer radio-sensitization drugs Zhang He, Song Jianyuan, Cao Jianping. Jiangsu Provincial Key Laboratory of Radiation Medicine and Protection, School of Radiation Medicine and Protection, Medical College of Soochow University, Suzhou 215123, China
Corresponding author: Cao Jianping, Email: jpcao@suda.edu.cn

【Abstract】 Radiation therapy occupies an irreplaceable position for cancer therapy. The sensibility of the tumor is a fundamental factor that influences the treatment effectiveness. The drug of radiosensitization can reinforce the radiosensitivity by raising the sensitivity of the tumors in order to decrease the expose dose and the lesion of normal tissue. At present there are cytotoxic drug, targeted drug and Chinese drugs pharmaceuticals. This article reviews the mechanism of action, status quo and research progression of the radiosensitization drugs.

【Key words】 Neoplasms; Radiation therapy; Radiosensitization

肿瘤严重危及人类生命健康, 而放射治疗是临床肿瘤治疗的重要手段之一。提高放射治疗中肿瘤细胞的敏感性是提高肿瘤放疗疗效的关键。因此, 放射增敏药物的研究已成为肿瘤放射治疗学及放射生物学领域的热点问题之一。目前临床使用的放疗增敏药物主要包括细胞毒类药物、靶向药物以及中药制剂 3 大类。临床使用放疗增敏药物的主要目的是通过提高肿瘤细胞的辐射敏感性, 达到提高电离辐射对肿瘤细胞的杀伤作用, 降低辐射对正常组织的损伤, 提高放疗疗效, 减少不良反应。

1 细胞毒类药物

目前临床使用的细胞毒类药物主要有: ①铂类药物: 包括顺铂、卡铂、奈达铂以及第三代铂类制剂, 如奥沙利铂、洛铂等。铂类药物具有细胞毒

性, 通过改变肿瘤细胞 DNA 结构, 抑制电离辐射诱导肿瘤细胞亚致死损伤的修复能力。Ahmad^[1]研究证实, 铂类药物联合放疗能够抑制肿瘤细胞 DNA 损伤的修复能力, 增加辐射诱导肿瘤细胞的致死性 DNA 双链断裂。②紫杉烷类药物: 紫杉醇是目前最常与放疗联合应用的紫杉烷类药物。其作用机制是通过稳定 M 期微管, 引起细胞有丝分裂延迟及凋亡, 产生 G2/M 期阻滞^[2], 增加肿瘤细胞放射敏感性, 而紫杉烷类药物对于正常细胞的放射增敏作用远小于其对肿瘤细胞的作用。Cao 等^[3]研究发现, 多西紫杉醇联合放疗在前列腺癌的治疗中具有同样的放疗增敏作用。③抗代谢药物: 包括叶酸及嘌呤类似物、吉西他滨、胞苷衍生物 3'-C-ethynylcytidine(TAS-106)等。此类药物在结构上与正常细胞中核酸或蛋白质代谢物相似, 能与体内代谢物发生特异性结合, 从而影响或拮抗代谢功能, 产生细胞毒性。Yoshida 等^[4]研究结果显示, 叶酸及嘌呤类似物具有放射增敏性。吉西他滨作为新一代胞嘧啶核苷酸衍生物, 已应用于胰腺癌、非小细胞肺癌、膀胱癌以及软组织肿瘤的治疗^[5-6]。El Shafie

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2014.06.014

基金项目: 国家自然科学基金(81172597, 81472917); 江苏省高校重大科研项目(11KJA310001)

作者单位: 215123, 苏州大学医学部放射医学与防护学院, 江苏省放射医学与防护重点实验室

通信作者: 曹建平 (Email: jpcao@suda.edu.cn)

等^[7]在体外实验中证实,吉西他滨在重粒子放射治疗中同样具有放射增敏作用。Yasui 等^[8]研究证实,胞苷衍生物 TAS-106 主要通过抑制细胞存活基因乏氧诱导因子 1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 的表达并加速实体瘤中乏氧细胞的凋亡,从而起到放射增敏作用。④DNA 拓扑异构酶抑制剂: DNA 拓扑异构酶是生物体内极其重要的细胞核内酶,参与 DNA 复制、转录、重组和修复等所有关键的核内过程。DNA 拓扑异构酶抑制剂通过作用于 DNA 拓扑异构酶 I 及拓扑异构酶 II, 形成稳定的 DNA 拓扑异构酶双链复合物,抑制潜在致死性损伤的修复。目前临床应用喜树碱衍生物如伊立替康、拓扑替康以及依托泊苷作为放射增敏药物,此类药物通过阻止 DNA 链断裂后修复并进一步促进细胞凋亡^[9-10],起到放射增敏作用。

2 靶向药物

分子靶向治疗是在细胞分子水平上将肿瘤发生和发展相关的特异性分子作为靶点,利用靶分子特异性制剂或药物进行治疗的手段。靶向增敏药物主要以一些与肿瘤细胞分化、增殖相关的细胞信号转导通路作为药物作用靶点,提高靶点放射敏感性。

2.1 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)靶向抑制剂

EGFR 信号转导途径对细胞的生长、增殖和分化等生理过程发挥重要的作用。EGFR 通路的异常激活能强化肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移和血管生成,最终促进肿瘤细胞的发生和发展,并且伴有肿瘤细胞的放射抗拒。EGFR 抑制剂主要有以下几类:①阻断 EGFR 细胞外受体功能区的单克隆抗体:西妥昔单抗是特异性针对 EGFR 的单克隆抗体,能与 EGFR 的配体结合域结合,从而阻断下游信号转导通路。西妥昔单抗在联合肿瘤放疗方面显示出良好的放射增敏的潜力^[11-13]。②一些能够抑制 EGFR 胞内酪氨酸激酶功能的小分子药物,能够抑制 EGFR 磷酸化,加速肿瘤细胞凋亡,如吉非替尼及埃罗替尼均显示出一定的放射增敏作用^[14-15]。③一些毒素与 EGFR 及其配体或单克隆抗体形成复合物,通过其毒性而起到杀死肿瘤细胞的作用,如 *Pseudomonas* 外毒素^[16]。

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

COX-2 是诱导型环氧合酶,在多数细胞中不

表达或少量表达,而当细胞受到促癌剂、促炎性细胞因子等刺激时,COX-2 出现高表达。COX-2 能够刺激细胞增殖和抑制凋亡,诱导肿瘤组织血管生成,并通过抑制机体免疫系统和改变肿瘤周围微环境,促进肿瘤的浸润转移,因此,COX-2 在肿瘤发生、发展过程中起重要作用。李英杰等^[17]的研究初步证实,在多种恶性肿瘤组织中出现 COX-2 基因的扩增及其蛋白的高表达,其表达水平与肿瘤预后密切相关。COX-2 抑制剂通过抑制 COX-2 表达水平从而抑制新生血管生成,诱导细胞凋亡,增加肿瘤细胞氧合状态,提高肿瘤细胞对射线的敏感性。Inoue 等^[18]研究已经初步证实,COX-2 抑制剂具有放射增敏作用。

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

VEGF 作为一种高度特异和高效的血管调控因子,在多种肿瘤组织中高表达,并被证实与肿瘤的生长关系密切。肿瘤的生长和转移离不开新生血管的形成,而 VEGF 可促进肿瘤细胞增殖和血管的生长。贝伐单抗能与 VEGF 结合并阻断其生物学活性,从而抑制肿瘤血管生成。有研究表明,贝伐单抗可增加妇科肿瘤以及头颈部肿瘤的放疗敏感性^[19-20]。

2.4 HIF-1 抑制剂

HIF-1 是一种重要的转录因子,其在肿瘤乏氧细胞中的高表达对肿瘤血管的形成和对肿瘤细胞的增殖、转移、侵袭、凋亡等有着重要的影响。Harada 等^[21]研究表明,HIF-1 抑制剂 YC-1 能够抑制肿瘤细胞 HIF-1 的表达,加速细胞凋亡,抑制肿瘤生长。PX-478 是一种新型的抑制 HIF-1 α 表达的药物。

2.5 蛋白酶体抑制剂

蛋白酶体系统在体内发挥重要作用,调节蛋白的活化和降解,调控细胞的分化、生长、凋亡等过程,与肿瘤的发生、发展密切相关。蛋白酶体抑制剂 Bortezomib 能够特异性抑制哺乳动物细胞内 26S 蛋白酶体的类胰凝乳蛋白酶活性,对细胞一系列信号转导通路产生影响,最终诱导肿瘤细胞凋亡。Bortezomib 的放射增敏作用已在体外实验研究中得到证实^[22]。

2.6 胰岛素样生长因子受体 1(insulin-like growth factor receptor-1, IGF-1)激酶抑制剂

IGF-1 是一种四聚体结构的跨膜酪氨酸蛋白

受体, 其与配体结合后, 激活细胞内酪氨酸激酶, 引起胞内信号转导, 可以诱导细胞分裂分化以及组织分化。IGFR-1 在一些恶性肿瘤组织中呈高表达。Isebaert 等^[23]研究表明, IGFR-1 激酶抑制剂 NVP-AEW541 具有一定的放射增敏作用。

3 中药制剂

中药制剂在肿瘤的放射治疗中被广泛应用。中药制剂能够改善血象和细胞免疫功能, 改善肿瘤细胞的微循环, 减少乏氧肿瘤细胞, 增强放疗的敏感性。吴冬梅和杨荣宁^[24]通过实验证明, 莪术油可以抑制鼻咽癌细胞 CNE-2 的增殖并诱导其凋亡。汉防己甲素是从中药粉防己根中提取出来的双苄基异喹啉类生物碱, 对鼻咽癌具有放射增敏作用^[25]。三氧化二砷是中国传统中药砒霜的主要有效成分, 体外实验证实, 三氧化二砷对胃癌、宫颈癌细胞及鼻咽癌离体细胞有放射增敏作用^[26-28]。盐酸小檗碱是从毛茛科植物中提取的季胺类化合物。盐酸小檗碱放射增敏的作用机制可能是由于盐酸小檗碱下调了乏氧细胞内 HIF-1 蛋白的表达, 增加放射线诱导的肿瘤细胞的凋亡, 从而增加乏氧环境下食管癌细胞的凋亡率^[29]。王振华等^[30]研究发现, 去甲斑蝥素对肺癌细胞有着放射增敏作用。传统抗疟药青蒿素及其衍生物具有强大的抗肿瘤作用, 越来越受到人们的关注。最近研究又发现, 青蒿素及其衍生物具有辐射增敏作用, 能通过调控细胞周期、产生氧自由基介导细胞毒作用、抑制谷胱甘肽合成、抑制 DNA 损伤修复作用等方式提高辐射对肿瘤细胞的杀伤能力^[31-32]。另外, 活血化瘀中药以及扶正固本中药在肿瘤的放射增敏中也有相关报道^[33]。

4 小结及展望

放射增敏药物应具备的特性: 单独使用不杀伤正常细胞, 性质稳定; 在有效剂量下无毒或毒性较低; 易溶于水, 便于给药; 针对肿瘤细胞, 特别是肿瘤乏氧细胞有较强的放射增敏作用; 有较长的生物半衰期, 能渗入到整个肿瘤组织中; 在常规放疗中, 较低的药物剂量即可起到放射增敏作用。尽管放射增敏药物的研究已经取得了一定的成果, 但其仍存在特异性不高、毒性较大、缺乏大样本的临床试验等缺陷。对于放射增敏药物仍需进一步的研究和探索, 有必要寻找高效低毒乃至无毒的放射增敏

药物, 并最终在临床上进行大量推广应用。近年来, 随着肿瘤分子生物学的快速发展, 已有研究表明 B 淋巴细胞瘤-2 基因特异性小干扰 RNA 能增强食管癌细胞辐射敏感性^[34], 反义技术应用用于辐射敏感性的研究国外报道日益增多, 同时促血小板生成素也是非常具有前途的增敏剂, 伴随着基因工程等技术的引入, 放射增敏药物有望从传统的细胞增敏剂延伸到融合基因治疗在内的广阔领域。

参 考 文 献

- [1] Ahmad S. Platinum-DNA interactions and subsequent cellular processes controlling sensitivity to anticancer platinum complexes[J]. Chem Biodivers, 2010, 7(3): 543-566.
- [2] Ren F, Chen R, Wang Y, et al. Paclitaxel-loaded poly (n-butylcyanoacrylate)nanoparticle delivery system to overcome multidrug resistance in ovarian cancer[J]. Pharm Res, 2011, 28(4): 897-906.
- [3] Cao W, Shiverick K, Namiki K, et al. Docetaxel and bortezomib downregulate Bcl-2 and sensitize PC-3-Bcl-2 expressing prostate cancer cells to irradiation[J]. World J Urol, 2008, 26(5): 509-516.
- [4] Yoshida D, Ebara T, Sato Y, et al. Interaction of radiation and pemetrexed on a human malignant mesothelioma cell line in vitro[J]. Anticancer Res, 2011, 31(9): 2847-2851.
- [5] Morgan MA, Parsels LA, Maybaum J, et al. Improving gemcitabine-mediated radiosensitization using molecularly targeted therapy: a review[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(21): 6744-6750.
- [6] Murphy JD, Lucas DR, Somnay YR, et al. Gemcitabine-mediated radiosensitization of human soft tissue sarcoma[J]. Transl Oncol, 2008, 1(1): 50-56.
- [7] El Shafie RA, Habermehl D, Rieken S, et al. In vitro evaluation of photon and raster-scanned carbon ion radiotherapy in combination with gemcitabine in pancreatic cancer cell lines[J]. J Radiat Res, 2013, 54 Suppl 1: S1113-1119.
- [8] Yasui H, Ogura A, Asanuma T, et al. Inhibition of HIF-1alpha by the anticancer drug TAS106 enhances X-ray-induced apoptosis in vitro and in vivo[J]. Br J Cancer, 2008, 99(9): 1442-1452.
- [9] Illum H. Irinotecan and radiosensitization in rectal cancer[J]. Anticancer Drugs, 2011, 22(4): 324-329.
- [10] Nam C, Doi K, Nakayaam H. Etoposide induces G2/M arrest and apoptosis in neural progenitor cells via DNA damage and all ATM/p53-related pathway[J]. Histol Histopathol, 2010, 25(4): 485-493.
- [11] Griffin S, Walker S, Sculpher M, et al. Cetuximab plus radiotherapy for the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. Health Technol Assess, 2009, 13 Suppl 1: S49-54.
- [12] Stagno F, Vigneri P, Del Fabro V, et al. Concomitant and feasible treatment with dasatinib and the anti-EGFR antibody cetuximab

- plus radiotherapy in a CML patient with multiple squamous neoplasias[J]. *Acta Oncol*, 2010, 49(1): 109-110.
- [13] Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(1): 21-28.
- [14] Sato Y, Ebara T, Sunaga N, et al. Interaction of radiation and gefitinib on a human lung cancer cell line with mutant EGFR gene in vitro[J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(11): 4877-4881.
- [15] Rao K, Kalapurakal S, Chalasani P, et al. A phase II study of intra-arterial cisplatin with concurrent radiation and erlotinib for locally advanced head and neck cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 72(3): 545-552.
- [16] Visentin M, Biason P, Toffoli G. Drug interactions among the epidermal growth factor receptor inhibitors, other biologics and cytotoxic agents[J]. *Pharmacol Ther*, 2010, 128(1): 82-90.
- [17] 李英杰, 于长海, 张文, 等. COX-2 与 LRP 在非小细胞肺癌中的表达与肺癌预后的关系[J]. *临床肺科杂志*, 2010, 15(12): 1707-1709.
- [18] Inoue T, Anai S, Onishi S, et al. Inhibition of COX-2 expression by topical diclofenac enhanced radiation sensitivity via enhancement of TRAIL in human prostate adenocarcinoma xenograft model[J]. *BMC Urol*, 2013, 13: 1.
- [19] Koontz BF, Miles EF, Rubio MA, et al. Preoperative radiotherapy and bevacizumab for angiosarcoma of the head and neck: two case studies[J]. *Head Neck*, 2008, 30(2): 262-266.
- [20] Viswanathan AN, Lee H, Berkowitz R, et al. A prospective feasibility study of radiation and concurrent bevacizumab for recurrent endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 132(1): 55-60.
- [21] Harada H, Itasaka S, Zhu Y, et al. Treatment regimen determines whether an HIF-1 inhibitor enhances or inhibits the effect of radiation therapy[J]. *Br J Cancer*, 2009, 100(5): 747-757.
- [22] Tamatani T, Takamaru N, Hara K, et al. Bortezomib-enhanced radiosensitization through the suppression of radiation-induced nuclear factor- κ B activity in human oral cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2013, 42(3): 935-944.
- [23] Isebaert SF, Swinnen JV, McBride WH, et al. Insulin-like growth factor-type 1 receptor inhibitor NVP-AEW541 enhances radiosensitivity of PTEN wild-type but not PTEN-deficient human prostate cancer cells[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81(1): 239-247.
- [24] 吴冬梅, 杨荣宁. 莜术油对鼻咽癌 CNE-2 细胞的凋亡及放疗增敏机制的影响[J]. *肿瘤防治研究*, 2008, 11(35): 778-782.
- [25] 曹远东, 孙新臣, 成红艳, 等. 汉防己甲素配合放射线增敏治疗鼻咽癌的临床研究[J]. *东南大学学报*, 2008, 27(2): 106-109.
- [26] 刘少龙, 罗辉, 谢淑华. 三氧化二砷对胃癌细胞放射增敏作用的研究[J]. *江西医学院学报*, 2009, 49(2): 47-50.
- [27] 汤继英, 潘东风, 石小燕, 等. 三氧化二砷对人宫颈癌细胞的放射增敏作用[J]. *郧阳医学院学报*, 2008, 27(2): 109-111.
- [28] 谢良喜, 李德锐, 林英城, 等. 三氧化二砷对鼻咽癌离体细胞的放射增敏作用[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2004, 24(3): 240-242.
- [29] 杨百霞, 杨曦, 朱琪伟, 等. 盐酸小檗碱对乏氧食管癌细胞的放射增敏作用[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2013, 33(5): 484-488.
- [30] 王振华, 师国珍, 张宁, 等. 去甲斑蝥素对肺癌 A549 细胞株体外放射增敏作用[J]. *中国实用医刊*, 2009, 36(24): 8-10.
- [31] 封阳, 周媛媛, 杨巍, 等. 青蒿素联合 ^{60}Co γ 射线对 HeLa 和 SiHa 细胞所致 DNA 损伤的研究[J]. *苏州大学学报: 医学版*, 2011, 31(1): 2-5.
- [32] 陈遐林, 曹建平, 纪蓉, 等. 二氢青蒿素对人宫颈癌 HeLa 细胞放射增敏作用的研究[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2009, 29(4): 360-363.
- [33] 郭素敏, 宗会迁, 孙超英, 等. 中药扶正联合放射治疗肺癌的临床研究[J]. *河北医药*, 2008, 30(8): 1164-1165.
- [34] 刘军叶, 郭鹂, 郭国祯. Bcl-2 基因特异性小干扰 RNA 增强食管癌细胞辐射敏感性的实验研究[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2006, 30(2): 110-113.

(收稿日期: 2013-12-05)