

红藻氨酸受体与神经退行性变疾病相关性研究进展

袁磊, 龚济钦, 张海霞, 徐斌, 钱诗蕾, 李广意(综述), 禹华旭(审校)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号:81171136); 湖南省大学生研究性学习和创新性实验计划项目(编号:湘教通[2013]191号-431); 湖南省高等学校“十二五”重点学科专项建设项目(编号:湘教发[2011]76号)

作者单位: 410219 湖南, 长沙医学院第一临床学院 2010 级(袁磊, 龚济钦), 基础医学院 2011 级(张海霞, 徐斌, 钱诗蕾), 湖南省重点建设学科(李广意, 禹华旭)

作者简介: 袁磊(1991-), 男, 本科在读, 研究方向: 临床医学、人体解剖学与组织胚胎学的学习与科研。E-mail: ifyuanlei@126.com

通讯作者: 禹华旭(1966-), 男, 留美博士, 博士后, 副教授, 研究方向: 神经递质与受体, 神经损伤、修复和再生等生物学研究。E-mail: xhuyu@yahoo.com

【摘要】 研究表明, 红藻氨酸受体(KARs)在神经退行性变疾病中起着重要作用。兴奋性神经递质的过度活化 KARs 可引起该受体的过度表达, 从而使神经细胞死亡。研究 KARs 的作用机制, 可为临床治疗神经退行性变疾病提供治疗的靶点。

【关键词】 红藻氨酸受体; 神经兴奋毒性; 神经退行性变疾病; 癫痫; 基因治疗

【中图分类号】 R 741 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2014)04-0367-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2014.04.33

Research progress of relationship between kainate receptors and neurodegenerative diseases YUAN Lei, GONG Ji-qin, ZHANG Hai-xia, et al. Changsha Medical University, Hunan 410219, China

【Abstract】 Studies have shown that the kainate receptors(KARs) plays a very important role in neurodegenerative diseases. The excitatory neurotransmitters can cause up-regulation of KARs expression and neuronal cell death through excessive activation of KARs. Studying the mechanism of action of KARs can provide treatment target for neurodegenerative diseases.

【Key words】 Kainate receptors(KARs); Excitotoxicity; Neurodegenerative diseases; Epilepsy; Gene therapy

谷氨酸是一种重要的中枢兴奋性神经递质, 通过作用于代谢型谷氨酸受体(mGluRs)和离子型谷氨酸受体(iGluRs), 参与机体多种重要的生理活动, 包括神经细胞的生长、发育、增殖及凋亡; 它与人的学习、记忆有关, 在调节神经递质的释放与代谢、突触的可塑性等中枢神经系统正常生理活动中起着重要的作用。其中离子型受体又可分为 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体、 α -氨基-3-羟基-5 甲基-4 异恶唑丙酸(AMPA)受体和红藻氨酸(Kainate, KA)受体(KARs)。本文就 KARs 的结构、分布和生理功能等进行简述, 并结合近年 KARs 与神经退行性变疾病的研究, 借以论述 KARs 参与中枢神经性病变的多种机制。

1 红藻氨酸受体的分子结构和亚基组成

KARs 为配体门控通道离子型受体, 它们与离子通道偶联形成受体通道复合物, 介导突触电活动。KARs 各亚基单位的膜拓扑结构相同^[1], 是由四个同源亚基围绕排列, 整条肽链在膜外有一条较长的 N 末端和 M3-M4 之间的环形结构域, 在 M1 前的大约 120 个氨基酸残基和 M3-M4 之前的大约 140 个氨基酸残基是决定受体特异性的区域, 分别为 S1 区、S2 区, 它们是与配体结合的关键区域, 与受体通道开放和脱敏有关^[2,3], 而在胞内的 C 末端上有众多磷酸化、脱磷酸化位点和胞内蛋白的结合位点, 与受体的调控密切联系。Lerma^[4]、Fleck^[5]等研究发现 S2 区上的个别氨基酸残基与 KARs 对不同受体

激动剂或者细胞外离子敏感性有关。KARs 由五种亚受体组成: GluR5、GluR6、GluR7、KA1、KA2。根据对 KARs 基因序列同源性的研究又将 KARs 分为两组亚族: GluR5-7 和 KA1、KA2。研究表明 GluR5、GluR6、GluR7 既可自身组合形成功能性的同质性聚合体也可彼此相互组装形成有功能的异聚组合体, 而 KA1、KA2 只能与 GluR5-7 组合形成特异性的异质性受体而被谷氨酸激动。KARs 广泛分布于脑中, 通过这种复杂的组合方式而形成了不同的聚合体, 而这种多样性的自由组合方式也决定了 KA 受体功能的复杂性, 不同区域组合方式的不同其表现的功能也有差异。对 KARs 功能性聚合体的分布的区域和作用机制目前尚未明了, 有待进一步研究^[6,7]。

2 红藻氨酸受体的分布和生理功能

在中枢神经系统中, KARs 的分布主要集中在海马区、皮质、小脑、杏仁核和脊髓等区域。KARs 存在的区域不同其亚受体的表达也存在一定的差异: 在海马 CA1 区锥体细胞主要表达 GluR6、KA1 和 KA2 亚受体; 在 CA3 区的锥体细胞则主要表达 GluR6 和 KA2 亚受体; 在小脑中 Purkinje 细胞主要表达 GluR5 和 KA1 亚受体, 颗粒细胞则主要表达 GluR6 和 KA2 亚受体^[8], GluR5 还存在于海马 CA1 区的 γ -氨基丁酸(GABA)能中间神经元上。在对受体的转录研究发现 KA1 mRNA 仅局限于 CA3 区和 DG 区域, 而 KA1 的表达主要存在于 CA1 区的锥体细胞、透明细胞^[9]。KARs 存在于突触后膜介导神经元的电生理活动, 在对 CA3 区苔藓纤维(MF)电生理研究首次发现了 KARs 介导的兴奋性突触后膜后电位存在: 在 GYKI53655 (AMPA 受体的特异性拮抗剂) 和 APV (2-amino-5-phosphonovaleate, NMDA 受体的拮抗剂) 存在时, 反复刺激 MF, 可检测到一种缓慢升高且衰减时间持续的电流, 而在 KARs 拮抗剂 CNQX 同时存在时, 该电流消失^[10]。同时有相关证据表明 KARs 在突触前膜也存在, 介导神经递质的释放。KARs 也可单独存在于突触上, 如松鼠视网膜锥体细胞与传出双极细胞间的突触上^[11]。一般认为 KARs 与其他谷氨酸受体, 特别是 AMPA 受体共同存在于突触后膜^[12], 但 KARs 与 AMPA 受体共同介导丘脑皮质轴突的抑制性突触后电流(IPSC)的相关研究较少。有研究表明 KARs 的相关基因与谷氨酸脱羧酶(GAD)表达有关, GluR5/GluR6 与癫痫存在很大的内在联系, 它与 GAD 的这种共同表达的现象可能与癫痫的发生有一定关系^[13]。

3 红藻氨酸受体的过度激活介导的细胞兴奋毒性研究

3.1 KARs 介导神经元兴奋毒性的机制

谷氨酸作为一种重要的兴奋性神经递质, 参与中枢的多种生理活动。但在某些病理情况下, 比如中风、脑损伤等, 谷氨酸的过度释放导致细胞间隙内浓度过高时, 又会对神经细胞产生毒性使细胞进行性丢失, 被称为非程序化细胞死亡。在对中枢退行性疾病的研究中, 兴奋性氨基酸(EAA: Glu/Asp)介导的“细胞兴奋性毒性”被当作是一种主流的假说。现一般认为“细胞兴奋性毒性”涉及两种机制: 一是以 AMPARs 和 KARs 被过度激活, 导致 Na^+ 、 H_2O 大量入胞使细胞渗透性肿胀为特征, 可在几小时内发生; 二是以 NMDARs 过度兴奋介导的 Ca^{2+} 的持续性内流和神经细胞迟发性死亡为特征, 引起钙超载, 促使花生四烯酸产生和积聚, 细胞膜过氧化和自由基产生, 上述情况可在数小时或数天发生^[14]。 Ca^{2+} 的大量内流被认为是细胞死亡的重要一步。任振宇等^[15]认为兴奋性毒性与 Ca^{2+} 稳态失调有关: 谷氨酸受体的大量过度激活导致细胞内 Ca^{2+} 的失衡, Ca^{2+} 激活大量蛋白酶, 如一氧化氮合酶(NOS)、蛋白激酶 A(PKA)等, 活化相关的信号通路, 从而介导细胞兴奋毒性作用。近有文献报道, KARs 的过度激活, 导致 Na^+ 和少量 Ca^{2+} 内流, 而 Na^+ 的去极化能活化 L-型电压门控钙通道(L-VGCC), 使之开放促进 Ca^{2+} 大量内流, 进而启动细胞的凋亡过程^[15,16]。KARs 的过度激活引起 Na^+ 及少量 Ca^{2+} 内流, 膜持续去极化, 通过 G 蛋白偶联信号和离子通道传递信号, 可激活下路复杂的死亡信号通路。其中 MAPK 通路(包括 ERK、JNK/SAPK、P38MAPK 三条并行通路)在细胞的凋亡过程中起很大的作用: 双特异性激酶 JNK Kinase (JNKK), 包括 MKK4 (JNKK1) 和 MKK7 (JNKK2), 是 JNK/SAPK 通路的上游激活物。一方面磷酸化的 JNK3/SAPK 促使核内的转录因子 c-jun 的调节而增强 Fas-L 表达, 最终使 Fas-L 与 Fas 受体结合介导细胞死亡; 另一方面, 活化的 JNK/SAPK 留在胞内, 激活相关蛋白, 如 Bcl-2 家族中的预调蛋白 Bax/Bid, 诱导细胞色素的释放, 并引起 caspase 家族蛋白中的 caspase-3/caspase-8/caspase-9 等激活, 最终通过线粒体作用而引发死亡^[17]。Caspase-3 被称为“死亡蛋白”, 是多条凋亡或死亡信号通路汇聚的效应蛋白, 是凋亡信号转导通路中的一个重要靶点, procaspase-3 (caspase-3 的前体)的去亚硝基化和 caspase-3 的亚基化成了许多实验室争相研究的对象, 在细胞凋亡

中备受重视^[18,19]。随着近年对反义寡核苷酸研究的加深,结果表明谷氨酸受体、JNK/c-jun、caspase-3、bcl-2、FasL 等在神经退变进程中发挥作用^[19,20]。KARs 介导的细胞兴奋性毒性还与细胞外基质中的成分有关,如层粘连蛋白、纤维蛋白酶原等。Chen 等^[7]用 KA 诱导 Lamγ1 KO 小鼠神经兴奋性毒性,结果显示小鼠神经细胞对神经毒性具有抵抗作用;而用层粘连蛋白水解片段或完整的层粘连蛋白回注到 Lamγ1 KO 小鼠海马中又可增加神经细胞对兴奋毒性的敏感性;另外神经元对损伤的敏感性显示与年龄呈正相关,成熟的神经元相对于未成熟神经细胞更易受到兴奋毒性的损伤^[16]。综合可知,KARs 介导的细胞兴奋毒性的环节包括:兴奋性物质作用膜受体激活离子通道产生持续去极化;Na⁺、H₂O 内渗引起细胞肿胀;细胞内钙离子失调引起酶的活化及核内死亡机制的激活。同时还受到多种因素的调节,如细胞外基质、激素水平、年龄等影响,其机制有待进一步研究。

3.2 KARs 介导的细胞兴奋毒性与神经退行性变疾病的关系 神经退行性变疾病被认为是一种以细胞凋亡为主要形式,引起神经系统的功能和结构的逐步丧失、萎缩为特征性的病变,常见的疾病有阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson disease, PD)、亨廷顿舞蹈病(Huntington disease, HD)和肌萎缩性侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)等。这些疾病的共同病理学特点是伴随有神经细胞大量凋亡,在凋亡的神经细胞周围形成一些不溶性的沉淀物,如老年斑、Tau 蛋白、Lewy 小体、Huntington 蛋白、A-syn 的积聚体等^[21]。范文娟等^[22]于其论文中提到 Bell 等发现在 AD 患者脑组织中谷氨酸能系统正常结构发生改变,谷氨酸转运体及谷氨酸重摄取的功能下降。另外 β 淀粉样前体蛋白和 Tau 蛋白可以抑制细胞外谷氨酸的摄入,这种抑制作用将导致细胞外谷氨酸水平增高,从而产生兴奋性毒性作用。在对 caspase-3 靶点的研究发现,caspase-3 不仅控制正常的细胞凋亡,还直接参与了与神经退行性疾病密切相关的淀粉样前体蛋白(APP)、早衰素(Presenilins, PS)、Tau、Huntington 等蛋白质的水解,这些蛋白上均存在有 caspase-3 的切割位点^[21,23,24]。实验证明这些水解产物形成凋亡信号又能加速神经细胞的凋亡。KARs 的激活使 caspase-3 活化增加,对 APP 等蛋白水解作用也增强,反过来这些蛋白质的水解产物又能加强细胞死亡信号,使细胞死亡。在 PD 研究中发现,多巴胺神经元

的死亡与多巴胺神经元上的谷氨酸受体过度激活有关。Saporito 等^[25]通过实验证明,PD 模型中谷氨酸受体的过度活化,使 MKK4 和磷酸化的 JNK 的含量明显增加,从而激活 JNK 信号控制通路,导致多巴胺能神经元凋亡。另外,谷氨酸的重摄取代谢减少是导致谷氨酸代谢平衡失调的重要因素,谷氨酸介导的兴奋毒性使兴奋性能和抑制性能神经元不平衡,从而造成神经退变中细胞的迟发性死亡和功能的降低。使用对谷氨酸重摄取增加的药物或谷氨酸受体的拮抗剂可在 PD/AD 等模型中起到神经保护作用^[22]。

3.3 KARs 介导的细胞兴奋毒性与癫痫的关系

癫痫是一种慢性中枢性疾病,表现为神经元的突然、同步性异常放电。脑损伤(中风、机械损伤等)经常是继发癫痫的诱因,其使谷氨酸释放到组织间隙增多,激活谷氨酸受体而介导神经细胞的死亡。大量研究证实 GluR5、GluR6 在癫痫病理机制中起重要的作用,敲除 GluR5 基因可增加小鼠癫痫样放电;而 GluR6 基因缺失小鼠对 KA 有更大的耐受性,可以阻断 KA 诱导的 gamma 波和癫痫样的放电^[26,27]。这与两种受体存在的区域和神经元的不同有关:GluR5 只存在于 CA1 区的 GABA 能中间神经元上,而 GluR6 存在于 CA1、CA3 区的锥体细胞上,KARs 被激活时,使谷氨酸能和 GABA 能神经递质的释放不平衡而引起发病。在对颞叶癫痫的临床治疗和实验中发现,CA3 区神经元存在广泛死亡,进而 MF 侧枝出芽,与齿状回内分子层的颗粒细胞间形成突触联系形成兴奋环路^[28],这种新环路的形成可导致神经元的异常放电的频率增大。在对脑中风、脑机械损伤和癫痫等疾病的研究中,GluR6-PSD95-MLK3 信号模块在细胞死亡中起重要的作用。癫痫等疾病激活 GluR6,进而与突触后密集区蛋白 95(PSD95)、MLK3 组合增加,使磷酸化 JNK 增加,继续向下活化底物 c-jun,激活 Fas-L、caspase-3 等使细胞死亡。Liu 等^[29]第一次在 KA 诱导癫痫的模型中发现 Fas-L 的表达增加,有证据表明 Fas 与 FasL 的结合可激活 caspase-3 并诱导细胞凋亡,但其机制未明。Herzog^[30]明确提出孕期三个不同时期可加重癫痫发病,即围月经期、围排卵期和黄体不全期,提示经期癫痫的发生还可与血清中雌激素水平升高或孕激素水平降低有关。

4 神经退行性变疾病治疗靶点的研究

目前临床上治疗神经退行性变疾病还没有理想的方案,主要通过药物调控神经递质的释放,运用神

经营养因子对受损神经进行修复和再生,深部电刺激,同时结合合理的饮食,适度的锻炼康复等。神经退行性变疾病中,细胞死亡主要与兴奋性神经递质介导的“兴奋性神经毒性”有关。抑制 KARs 的激活和死亡信号通路的相关靶点,将对神经退行性变进程起到阻止作用。Chen 等^[7]对层粘连蛋白的研究显示,阻断 LN 的水解可能降低神经元对兴奋毒性的敏感性。 Ca^{2+} 的升高是细胞通往死亡不可逆的一步,钙超载引起自由基的产生,同时过度激活 nNOs、PKA 等酶,表现病理损伤,因此在早期病变中钙离子拮抗剂的使用将起到重要的作用^[16]。NO 对神经细胞有保护作用,研究称与 NO 参与巯基的亚硝基化有关,应用 NO 供体药物,如 GSNO/SNP 等可抑制 procaspase-3 的去亚硝基化,并促进谷氨酸受体、JNK、caspase-3 等亚硝基化,从而达到治疗的目的^[20]。Caspase-3/caspase-9 被认为是死亡通路的两个重要的靶点,与氧化应激及内质网应激机制有很大联系,特异性抑制剂和降低 caspase-3/caspase-9 活性的药物,能明显减缓神经退行性疾病病理进程。对抑制性神经递质能神经元的研究发现,雌激素(苯丙酸雌二醇,EB)对癫痫及 AD 等中枢退变模型海马神经元具有保护作用^[30-32]。另外神经干细胞移植治疗一直是近年的研究热点,现虽然研究仅局限于动物实验,但有广阔的研究前景。

5 结语

神经退行性变疾病是由多种因素共同作用的结果,虽然 KARs 的研究受到了较大的关注,但因其中枢神经系统中的复杂性,其研究也尚处于初级实验阶段。相信在分子生物学等学科的不断努力下,能对 KARs 及神经退行性变疾病的研究更加深入,造福于社会。

参考文献

- Nanao MH, Green T, Stern-Bach Y, et al. Structure of the kainate receptor subunit GluR6 agonist binding domain complexed with domoic acid[J]. PNAS, 2005, 102(5): 1708-1713.
- Berbon A, Gervasoni A, LaVia L, et al. Human GluR6C, a functional splicing variant of GluR6, is mainly expressed in non-nervous cells[J]. Neurosci Lett, 2008, 434(1): 77-82.
- 吴政,孔德虎,王烈成. Kainate 受体与癫痫的研究进展[J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2007, 20(3): 182-186.
- Lerma J, Paternain AV, Rodriguez-Moreno A, et al. Molecular physiology of kainate receptors[J]. Physiol Rev, 2001, 81(3): 971-998.
- Fleck MW, Cornell E, Mah SJ. Amino-acid residues involved in glutamate receptor 6 kainate receptor gating and desensitization[J]. J Neurosci, 2003, 23(4): 1219-1227.
- 郭东华,刘湘华,曾杰,等. KA1 表达再分布对神经元兴奋毒性的影响[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(2): 287-290.

- Chen ZL, Yu H, Yu WM. Proteolytic fragments of laminin promote excitotoxic neurodegeneration by up-regulation of the KA1 subunit of the kainate receptor[J]. J Cell Biol, 2008, 183(7): 1299-1313.
- Paternain AV, Herrera MT, Lerma J, et al. GluR5 and GluR6 kainate receptor subunits coexist in hippocampal neurons and coassemble to form functional receptors[J]. J Neurosci, 2000, 20(1): 196-205.
- Dreier JP. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease[J]. Nat Med, 2011, 17(4): 439-447.
- Vignes M, Collingridge GL. The synaptic activation of kainate receptors[J]. Nature, 1997, 388(6638): 179-182.
- DeVries SH, Schwartz EA. Kainate receptors mediate synaptic transmission between cones and 'off' bipolar cells in a mammalian retina[J]. Nature, 1999, 397(6715): 157-160.
- Frerking M, Malenka RC, Nicoll RA. Synaptic activation of kainate receptors on hippocampal interneurons[J]. Nat Neurosci, 1998, 1(6): 479-486.
- 侯文婷,刘晓湘,曹德寿. KA 受体的研究进展[J]. 解剖科学进展, 2004, 10(2): 150-154.
- Nicholls D, Attwell D. The release and uptake of excitatory amino acids[J]. Trends Pharmacol Sci, 1990, 11(11): 462-468.
- 任振宇,于小倩,彭双清. 兴奋性神经毒性中的钙稳态失调及其在退行性病变中的作用[J]. 中国药理学通报, 2007, 23(3): 289-292.
- Vincent P, Mulle C. Kainate receptors in epilepsy and excitotoxicity[J]. Neuroscience, 2009, 158(1): 309-323.
- Minden A, Lin A, Smeal T, et al. c-Jun N-terminal phosphorylation correlates with activation of the JNK subgroup but not the ERK subgroup of mitogen-activated protein kinase[J]. Mol Cell Biol, 1994, 14(10): 6683-6688.
- Katunuma N, Matsui A, Le QT, et al. Novel procaspase-3 activating cascade mediated by lysopoptases and its biological significances in apoptosis[J]. Adv Enzyme Regul, 2001, 41: 237-250.
- 闫慧. 海人藻酸诱导癫痫中 Caspase-3 前体的去亚硝基化与活化的研究[D]. 徐州: 徐州医学院, 2010: 1-54.
- Porter AG, Janicke RU. Emerging roles of caspase-3 in apoptosis[J]. Cell Death Differ, 1999, 6(2): 99-104.
- 张亚辉,李佳,周忠良. Caspase-3 治疗神经退行性疾病的新靶点[J]. 生物化学与生物物理进展, 2003, 30(2): 175-179.
- 范文娟,李瑞玲,邓锦波. 谷氨酸受体与神经退行性疾病[J]. 医学研究杂志, 2009, 38(2): 18-24.
- Gervais FG, Xu D, Robertson GS, et al. Involvement of caspases in proteolytic cleavage of Alzheimer's amyloid-beta precursor protein and amyloidogenic A beta peptide formation[J]. Cell, 1999, 97(3): 395-406.
- Fasulo L, Ugolini C, Visintin M, et al. The neuronal microtubule associated protein tau is a substrate for caspase-3 and an effector of apoptosis[J]. J Neurochem, 2000, 75(2): 624-633.
- Saporito MS, Thomas BA, Scott RW, et al. MPTP activates c-Jun NH2-terminal kinase (JNK) and its upstream regulatory kinase MKK4 in nigrostriatal neurons in vivo[J]. J Neurochem, 2000, 75

- (3):1200-1208.
- 26 Fisahn A, Contractor A, Traub RD, et al. Distinct roles for the kainate receptor subunits GluR5 and GluR6 in kainite-induced hippocampal gamma oscillations[J]. J Neurosci, 2004, 24(43):9658-9668.
- 27 Mülle C, Sailer A, Swanson GT, et al. Subunit composition of kainate receptors in hippocampal interneurons[J]. Neuron, 2000, 28(2):475-484.
- 28 Epsztein J, Represa A, Jorquera I, et al. Recurrent mossy fibers establish aberrant kainate receptor operated synapses on granule cells from epileptic rats[J]. J Neurosci, 2005, 25(36):8229-8239.
- 29 Liu XM, Pei DS, Guan QH, et al. Neuroprotection of Tat-GluR6-9c against neuronal death induced by kainate in rat hippocampus via nuclear and non-nuclear pathways[J]. J Biol Chem, 2006, 281(25):17432-17445.
- 30 Herzog AG. Progesterone therapy in women with complex partial and secondary generalized seizures[J]. Neurology, 1995, 45(9):1660-1662.
- 31 汪 昕. 雌激素在海人藻酸诱导去势大鼠癫痫发作中的作用[D]. 上海:复旦大学, 2006.
- 32 曾 杰. 17 α 雌二醇对 APP/PSIN2a 基因转染细胞 A β 生成的影响及其机制的研究[D]. 长沙:中南大学, 2010.
- [收稿日期 2013-11-27][本文编辑 谭 毅 黄晓红]

新进展综述

同步放化疗在中晚期宫颈癌中的应用进展

甘祖焕, 甘浪舸(综述), 谭 毅(审校)

作者单位: 530021 南宁, 广西医科大学第一附属医院放疗科

作者简介: 甘祖焕(1985-), 男, 研究生学历, 硕士学位, 住院医师, 研究方向: 常见肿瘤的放疗。E-mail: 317697334@qq.com

通讯作者: 甘浪舸(1960-), 男, 研究生学历, 硕士学位, 主任医师, 研究方向: 常见肿瘤的放疗。E-mail: ganlangge@163.com

[摘要] 同步放化疗治疗中晚期宫颈癌较单纯放疗能提高总生存率和无进展生存率, 降低复发率, 改善预后。同步放化疗不是简单的放疗与化疗相加, 化疗不仅能杀死癌细胞, 杀灭肿瘤亚临床病灶, 同时对放疗有增敏作用。同步放化疗机制可能是化疗抑制肿瘤细胞放疗后损伤的修复, 减少对放疗不敏感的乏氧细胞的比例和促使肿瘤细胞同步化进入对放疗敏感的细胞周期。目前大多数研究者认为使用以顺铂为基础同步放化疗方案效果更佳。同步放化疗较单纯放疗的毒副作用相对较大, 具体使用仍处于摸索阶段。

[关键词] 中晚期宫颈癌; 同步放化疗

[中图分类号] R 73 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2014)04-0371-06

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2014.04.34

A application progress of concurrent chemoradiotherapy in medium-term and advanced cervical cancer

GAN Zu-huan, GAN Lang-ge, TAN Yi. Department of Radiotherapy, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

[Abstract] The chemoradiotherapy for medium-term and advanced cervical cancer has better efficacy than the pure radiotherapy to improve overall survival rate and progression free survival rate, it can reduce the recurrence rate and improve prognosis. Chemoradiotherapy is not a simple radiotherapy combined with chemotherapy and chemotherapy can not only kill cancer cells and tumor subclinical lesions, also increase sensitivity of cancer cells to radiotherapy. Chemoradiotherapy mechanism may be: chemotherapy could inhibit tumor cells' radiation damage repair, reduce the proportion of hypoxic cells which is not sensitive to radiotherapy and promote the tumor cells entering into the radiation sensitive cell cycle synchronously. Most think that the effect of concurrent chemoradiotherapy program based on cisplatin is better, concurrent chemoradiotherapy has more side effects than alone radiotherapy, and its concrete usage is still in groping stage.

[Key words] Medium-term and advanced cervical cancer; Concurrent chemoradiotherapy