

非小细胞肺癌放射增敏的研究进展

赖祥丽, 郭红云(综述), 冯国生(审校)

作者单位: 545005 柳州, 广西医科大学第四附属医院内科(赖祥丽); 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院化疗一区(郭红云, 冯国生)

作者简介: 赖祥丽(1989-), 女, 医学硕士, 住院医师, 研究方向: 肺癌的综合治疗。E-mail: 249261276@qq.com

通讯作者: 冯国生(1962-), 男, 医学硕士, 硕士研究生导师, 主任医师, 研究方向: 肺癌的诊治及肿瘤综合治疗。E-mail: fengguosheng88988@163.com

[摘要] 肺癌是目前对人类威胁最大的肿瘤之一, 在所有的肺癌患者中, 非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占75%~80%, 70%的患者在确诊时已错过了根治性手术的机会, 只能采取放化疗、靶向治疗的手段, 但效果却不尽人意。因此, 如何提高NSCLC的放疗敏感性是亟待解决的问题。该文就NSCLC放射增敏的研究进展作一综述。

[关键词] 非小细胞肺癌; 放射增敏; 增敏剂

[中图分类号] R 734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2017)03-0290-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2017.03.31

The research progress of radiosensitization in non-small cell lung cancer LAI Xiang-li, GUO Hong-yun, FENG Guo-sheng. Department of Internal Medicine, the Fourth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Liuzhou 545005, China

[Abstract] Currently, lung cancers are the biggest threat to human health in all cancers, in which non-small cell lung cancer(NSCLC) accounts for about 75%~80% and 70% of the patients with NSCLC have missed the chance to receive the radical surgery when diagnosed. Radiation, chemotherapy and targeted therapy are the main therapies, but the prognosis is still poor. Therefore, improving the radiation sensitivity of NSCLC still needs to be solved. In this article, we review the research progress of radiotherapy sensitization in NSCLC.

[Key words] Non-small cell lung cancer(NSCLC); Radiosensitization; Sensitizer

肺癌是恶性肿瘤谱中的主要肿瘤之一, 2012年世界卫生组织统计资料表明, 肺癌的新发病例为180万, 病死率为89%^[1]。肺癌分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC), 前者主要采取化疗为主的综合治疗, 后者占有肺癌的75%~80%, 此类肺癌的治疗多采用综合治疗方法。临床上大部分NSCLC患者在确诊时已为局部晚期, 放化疗联合是主要治疗方法。近年来, 放射增敏研究越来越受重视, 现就NSCLC放射增敏的研究进展作一综述。

1 影响非小细胞肺癌放射效应的因素

放疗通过放射线本身的辐射能发挥抗癌作用。射线可直接作用于DNA分子, 使DNA链断裂、破坏碱基, 致细胞死亡。照射可引起细胞增殖性死亡和间期死亡, 影响放射效应的因素包括有氧效应、放射损伤的修复、细胞周期阻滞、基因表达产物的改变以

及辐射耐受细胞等因素。

1.1 有氧效应 细胞在有氧的条件下的放射敏感性比缺氧时强两倍。肿瘤血管结构的异常可引起肿瘤内部缺氧, 从而阻碍药物的进入而抗拒治疗。抗血管生成药可抑制肿瘤血管的生成, 改善乏氧, 可提高体内放射敏感性^[2]。例如, 多西他赛通过诱导敏感细胞凋亡, 降低组织的耗氧量, 使乏氧细胞与供氧血管的距离缩短, 从而改善了局部供氧状态, 乏氧的细胞再氧合, 提高了细胞的放射敏感性^[3]。

1.2 放射损伤修复能力 细胞的放射损伤修复能力是影响放射效应的重要因素^[4]。吉非替尼通过抑制细胞的DNA损伤修复能力而产生放射敏感作用, 细胞核内 γ -H2AX和pNBS1为DNA双链断裂的产物, 亦为其修复起到连接作用。同源重组性修复中起核心作用的是Rad51修复蛋白, 随辐射时间的延长其表达增加, 但经吉非替尼处理后可抑制其表

达而提高放射敏感性^[5,6]。

1.3 细胞周期阻滞 肿瘤细胞的放射敏感性还依赖于细胞周期,在细胞周期的各个时相中, G_2 期对放射最敏感,其次是 G_1 期,而 S 期对辐射抗拒,原因可能为染色体解聚为单体时最易受辐射损伤。此外, G_0 期细胞因为乏氧和修复时间充足而表现为辐射抗性。吉非替尼可以引起细胞周期的重新分布,使 10% ~ 15% 的细胞从放射抗拒的 S 期分布于 G_0 / G_1 期,从而使整个细胞群体增加放射敏感性^[7]。紫杉醇通过破坏微管系统的平衡,阻滞细胞的有丝分裂,将肿瘤细胞阻滞在放射敏感的 G_2 /M 期,从而提高放射效应^[5]。

1.4 基因表达产物的改变 放射治疗的作用机制主要是引起肿瘤细胞 DNA 损伤与破坏促凋亡和抗凋亡蛋白之间的平衡,改变周期调控有关的基因表达产物,从而启动肿瘤细胞的凋亡过程。p53、p21、p27、Bcl-2、pEGFR、pAKT、pERK、p16 等基因是被证明与肺癌放射增敏有关的基因。如多西紫杉醇通过增加促凋亡蛋白的表达,破坏了促凋亡和抗凋亡蛋白之间的平衡,细胞受辐射损伤后迅速启动凋亡增强电离辐途径,增强辐射效应^[7]。

1.5 辐射耐受 辐射耐受细胞的存在是放疗失败的根源之一,分次放疗可以促使肿瘤细胞加速再增殖,从而产生放射抗拒。此外,对于肺癌而言,放射敏感性还与表皮生长因子受体(EGFR)突变状态有关,突变型较野生型敏感。Das 等^[8]选择 10 种 EGFR 野生型的 NSCLC 细胞系以及 9 种为 EGFR 突变型的 NSCLC 细胞系(其中 6 种为 19 外显子突变,3 种为外显子 21 L858R 缺失)作为研究对象,结果经放疗后的 EGFR 突变型细胞系(包括 T790M 突变)均对放射线敏感,而野生型对放射线抗拒。其原因可能为修复的延迟以及凋亡的增加。

2 肺癌放射增敏剂的研究

精准医疗成为未来肿瘤治疗的重要方向,研究最为热门的肺癌放射增敏剂(radiosensitizer)为 EGFR 通路的酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)^[9],然而 TKIs 只对 EGFR 基因突变的肺癌效果较好,而且容易出现耐药性。因此,寻找新型的肿瘤靶向治疗药物,探讨其放射增敏效果及机制具有极其重要的意义^[10]。

2.1 血管生成抑制剂 血管生成抑制剂通过消除幼稚的肿瘤血管,降低耗氧细胞的数目和血管通透性,改善血供、减轻肿瘤乏氧。大多数恶性肿瘤表达多种促血管生成因子,仅抑制其一条途径对于控制肿瘤来说远远不足,因此出现了血管生成抑制剂与

放疗相结合的实验研究。蒋晓东^[11]研究发现,肺癌患者使用恩度约 1 周左右可改善乏氧,在这一周内使用恩度联合放疗治疗乏氧性非小细胞肺癌具有良好的局部控制率,且毒性反应较轻,但总生存率没有明显提高。另外,蒋晓东进行体外实验发现,在乏氧条件下,恩度能增加 A549 细胞的放射敏感性,相反,在常氧的条件下恩度并不能增加 A549 细胞的放射敏感性。内皮细胞暴露于射线时会产生保护性抗体 VEGF,以减少内皮细胞的放射损伤。因此抗 VEGF 是放射增敏的新靶点之一,研究显示,单用抗 VEGF 药物可抑制肿瘤细胞的增殖,而联合放疗后能明显提高肿瘤的控制率,提示抗 VEGF 药物具有放射增敏的效果,但可能仅限于 VEGF 受体大量表达于内皮细胞^[12]。

2.2 c-Met 小分子酪氨酸激酶抑制剂 Li 等^[13]研究发现 c-Met 小分子酪氨酸激酶抑制剂 AMG458 能提高肺癌细胞株 H441 的放射敏感性。此外,AMG458 能下调因放射引起的 c-Met 下游基因 p-Akt 和 p-Erk 的高表达。单芳^[14]研究发现 c-Met 小分子酪氨酸激酶抑制剂 ARQ197 通过作用于 c-Met 受体,抑制电离辐射诱导的 c-Met 蛋白磷酸化,从而抑制其下游 PI3K 及 MAPK 途径的信号传导,对肺癌 H1299 细胞株具有明显的放射增敏作用。

2.3 mTOR 抑制剂 mTOR 是哺乳动物雷帕霉素靶蛋白,mTOR 抑制剂 RAD001 是一种雷帕霉素类似物,主要用于肾癌的治疗。体外实验^[15,16]发现,RAD001 对人乳腺癌细胞以及人非小细胞肺癌细胞株具有明显的放射增敏效应。在人非小细胞肺癌细胞株中,RAD001 的增敏作用与 PIK3CA 和 KRAS 基因状态有关,双野生型的放射增敏比为 1.41,而双突变型的为 1.022。其机制可能与 Akt 的激活、DSBs 修复通路蛋白的改变有关。

2.4 NF- κ B 分子靶向抑制剂 MG132 是 NF- κ B 分子靶向抑制剂。MG132 联合 X 射线照射 A549 和 H1299 细胞,通过增加凋亡蛋白 Bax 的表达,降低抗凋亡蛋白 Bcl-2 基质、金属蛋白酶-2、金属蛋白酶-9 的表达,起到增强辐射诱导凋亡的作用。研究发现,NF- κ B 在肿瘤放射抵抗的发展过程中具有重要作用,而抑制肿瘤细胞的 NF- κ B 信号通路可以起到放射增敏作用。因此,NF- κ B 分子靶向抑制剂成为一个潜在地协助肿瘤放射治疗的新型辅助疗法^[17]。

2.5 下调泛素表达 泛素蛋白酶体通路是所有细胞,尤其是肿瘤细胞增殖和生存的关键,故泛素蛋白酶体通路成为具有吸引力的抗肿瘤治疗新方向^[18]。

唐益庭^[19]通过构建沉默泛素表达的 shRNA 质粒,转染入 H1299、A549 细胞从而下调泛素表达,再联合 X 射线照射,发现能明显增加人非小细胞肺癌 H1299 细胞的放射敏感性(SER = 1.44),而在 A549 细胞中不存在该效应(SER = 1.05)。其机制可能通过降低 H1299 细胞的 NF- κ B、p-AKT 及 cyclinD 的表达,抑制 NF- κ B 活化,下调泛素表达等发挥放射增敏作用。

2.6 NRP1 靶向抑制 NRP1 是一种跨膜蛋白,在许多肿瘤中高表达,且与不良预后相关。研究^[20]表明,通过抑制 NRP1 的表达可以抑制肿瘤细胞的生长。董娟聪^[21]通过构建 NRP1 不同表达水平的 A549 模型,研究 NRP1 表达水平与放射敏感性的关系,发现 NRP1 水平越高,A549 辐射抗拒性越强。通过建立靶向抑制 NRP1 发现,抑制 NRP1 联合照射后,细胞的 DNA 损伤程度和凋亡率增加,而细胞的增殖、侵袭能力、集落形成率均明显降低;此外,抑制 NRP1 可协同照射明显地抑制移植瘤的生长,减少移植瘤的微血管密度。

2.7 乳酸脱氢酶抑制剂 众所周知,正电子发射成像法(PET-CT)显像剂是 F-18 标记的葡萄糖,是基于肿瘤细胞对葡萄糖具有较高的摄取率的原理。肿瘤细胞由于线粒体、能量代谢通路上的蛋白酶的活性的异常,主要通过糖酵解产生能量,并生成大量的乳酸等代谢副产物。“瓦伯格效应”是指肿瘤细胞对糖酵解通路产生能量的依赖性增强的现象^[22]。瓦伯格效应可促进肿瘤细胞生长及侵袭。在很多肿瘤细胞中乳酸脱氢酶的活性是异常增强的,而且其高表达提示肿瘤预后差^[23]。草氨酸钠抑制癌细胞内乳酸脱氢酶活性,干扰肿瘤细胞的能量代谢,并增加细胞内活性氧含量^[24]。在肝癌细胞、乳腺癌细胞中抑制乳酸脱氢酶的活性能降低肿瘤细胞的增殖及侵袭,其机制可能与抑制诱导细胞凋亡及周期阻滞有关^[22]。草氨酸是一种特异性的乳酸脱氢酶抑制剂,其对正常细胞和组织几乎无毒,研究发现其可抑制多种肿瘤细胞的增殖,并且可提高某些化疗药物的疗效^[25]。杨洋^[26]研究发现,在非小细胞肺癌细胞系如 A549、H1299、H1975、H1395 细胞中,草氨酸钠没有引起细胞的明显凋亡,细胞内的凋亡相关蛋白没有明显变化,而是启动了细胞内保护性的自噬现象。其具有明显的放射增敏作用,机制可能与草氨酸钠抑制 DNA 损伤修复蛋白、抑制能量代谢相关蛋白长寿蛋白 SIRT1 及肥胖蛋白 FTO 的表达从而抑制能量代谢相关。

2.8 TrxRl 的抑制剂 硫氧化还原蛋白系统(thioredoxin system, Trx 系统)在肿瘤中高表达,其可促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移,另外还可介导肿瘤对化疗药物的耐药^[27],导致头颈部肿瘤细胞、宫颈癌细胞、前列腺癌细胞的放射抗拒^[28]。因此,抑制 Trx 系统的功能可逆转上述化疗耐药和放射抗拒。Auranofin(金诺芬,商品名 Ridoura)是金类衍生物,所含有的重金属金可以直接作用于硫氧化还原蛋白还原酶 1(thioredoxin reductase 1, TrxRl),抑制肿瘤细胞的生长。李振宇^[29]选取肺腺癌细胞系 A549 和肺大细胞癌细胞系 H460 作为研究对象,结果提示 Auranofin 对该细胞的生长抑制成时间-剂量依赖性,克隆形成实验发现,1.0 μ M 的 Auranofin 对 A549 细胞具有显著的放射增敏效果,放射增敏比高达 3.0。其可能通过增加 NSCLC 细胞中血红素加氧酶蛋白的表达、影响凋亡抑制基因 Bcl-2 家族, IAP 家族以及 TRAF 家族的表达,促进凋亡,达到增加细胞的放射敏感性的作用。此外,该作者还发现, Auranofin 通过影响 VEGF 的表达,抑制 NSCLC 的血管形成。

3 结语

综上所述,放射增敏剂通过改变细胞的氧合、抑制放射损伤的修复、细胞周期的阻滞、诱导细胞凋亡、降低放射抵抗等机制增强了 NSCLC 细胞系的放射敏感性。目前尚未找到效果较理想的放射增敏剂,各种靶向治疗药物成为众多学者探索的重点,我们相信随着基础与临床研究的不断深入,靶向药物联合放疗在肺癌中会有广阔的前景。

参考文献

- 1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87–108.
- 2 Jain R K. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy [J]. Science, 2005, 307(5706): 58–62.
- 3 Spalding AC, Lawrence TS. New and emerging radiosensitizers and radioprotectors [J]. Cancer Invest, 2006, 24(4): 444–456.
- 4 Bignami M, Casorelli I, Karran P. Mismatch repair and response to DNA-damaging antitumour therapies [J]. Eur J Cancer, 2003, 39(15): 2142–2149.
- 5 Ohnishi T, Taki T, Hiraga S, et al. In vitro and in vivo potentiation of radiosensitivity of malignant gliomas by antisense inhibition of the RAD51 gene [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1998, 245(2): 319–324.
- 6 Williams KJ, Telfer BA, Stratford IJ, et al. ZD1839 ('Iressa'), a specific oral epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, potentiates radiotherapy in a human colorectal cancer xenograft model [J]. Br J Cancer, 2002, 86(7): 1157–1161.
- 7 Yang Y, Ikezoe T, Nishioka C, et al. NFV, an HIV-1 protease inhibitor, induces growth arrest, reduced Akt signalling, apoptosis and

docetaxel sensitisation in NSCLC cell lines[J]. Br J Cancer, 2006, 95(12):1653 – 1662.

8 Das AK, Sato M, Story MD, et al. Non-small cell lung cancers with kinase domain mutations in the epidermal growth factor receptor are sensitive to ionizing radiation[J]. Cancer Res, 2006, 66(19):9601 – 9608.

9 Chinnaiyan P, Huang S, Vallabhaneni G, et al. Mechanisms of enhanced radiation response following epidermal growth factor receptor signaling inhibition by erlotinib(Tarceva)[J]. Cancer Res,2005, 65(8):3328 – 3335.

10 Kobayashi S,Boggon TJ,Dayaram T,et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib[J]. N Engl J Med,2005,352(8):786 – 792.

11 蒋晓东. 重组人血管内皮抑素改善乏氧增强非小细胞肺癌放射敏感性的实验和临床研究[D]. 天津:天津医科大学,2012.

12 Gaffney DK, Haslam D, Tsodikov A, et al. Epidermal growth factor receptor(EGFR) and vascular endothelial growth factor(VEGF) negatively affect overall survival in carcinoma of the cervix treated with radiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2003,56(4):922 – 928.

13 Li B, Torossian A, Sun Y, et al. Higher levels of c-Met expression and phosphorylation identify cell lines with increased sensitivity to AMG-458, a novel selective c-Met inhibitor with radiosensitizing effects[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2012,84(4):e525 – e531.

14 单 芳. c-Met 小分子酪氨酸激酶抑制剂 ARQ197 对肺腺癌细胞放射增敏作用及其机制的实验研究[D]. 苏州:苏州大学,2015.

15 陈 豫. RAD001 对 PIK3CA 基因及 KRAS 基因不同类型人肺 NSCLC 细胞放射增敏作用研究[D]. 武汉:华中科技大学,2011.

16 Mohseni M, Park BH. PIK3CA and KRAS mutations predict for response to everolimus therapy: now that’s RAD001[J]. J Clin Invest,2010,120(8):2655 – 2658.

17 Sandur SK. Deorukhkar A,Pandey MK,et al. Curcumin modulates the radiosensitivity of colorectal cancer cells by suppressing constitutive and inducible NF- κ B activity[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 75(2):534 – 542.

18 Wu WKK, Cho CH, Lee CW, et al. Proteasome inhibition: a new therapeutic strategy to cancer treatment[J]. Cancer Letters, 2010, 293(1):15 – 22.

19 唐益庭. 下调泛素表达对人肺癌细胞放射敏感性的影响及作用机制研究[D]. 苏州:苏州大学,2014.

20 Grandclement C, Borg C. Neuropilins: a new target for cancer therapy[J]. Cancers(Basel), 2011,3(2):1899 – 1928.

21 董娟聪. NRP1 在非小细胞肺癌辐射抗性中的作用及分子机制[D]. 长春:吉林大学,2014.

22 Wang ZY, Loo TY, Shen JG, et al. LDH-A silencing suppresses breast cancer tumorigenicity through induction of oxidative stress mediated mitochondrial pathway apoptosis [J]. Breast Cancer Res Treat, 2012,131(3):791 – 800.

23 Thornburg JM, Nelson KK, Clem BF,et al. Targeting aspartate aminotransferase in breast cancer[J]. Breast Cancer Res, 2008,10(5):R84.

24 Fiume L, Manerba M, Vettraino M, et al. Impairment of aerobic glycolysis by inhibitors of lactic dehydrogenase hinders the growth of human hepatocellular carcinoma cell lines[J]. Pharmacology,2010, 86(3):157 – 162.

25 Zhou M, Zhao Y,Ding Y,et al. Warburg effect in chemosensitivity: targeting lactate dehydrogenase-A re-sensitizes taxol-resistant cancer cells to taxol[J]. Mol Cancer, 2010,9:33.

26 杨 洋. 草氨酸钠对人非小细胞肺癌生长及放射敏感性的影响[D]. 苏州:苏州大学,2013.

27 Liu JJ, Liu Q, Wei HL, et al. Inhibition of thioredoxin reductase by auranofin induces apoptosis in adriamycin-resistant human K562 chronic myeloid leukemia cells[J]. Pharmazie,2011,66(6):440 – 444.

28 Javvadi P, Hertan L, Kosoff R, et al. Thioredoxin reductase-I mediates curcumin-induced radiosensitization of squamous carcinoma cells[J]. Cancer Res,2010,70(5):1941 – 1950.

29 李振宇. 硫氧化还原蛋白还原酶抑制剂 Auranofin 的抗肿瘤血管与放射增敏的基础研究 [D]. 武汉:华中科技大学, 2012.

[收稿日期 2016 – 05 – 16][本文编辑 谭 毅 韦 颖]

参考文献中英文作者姓名的著录方法

医学期刊的论文中,引用英文文献的比例很高,但有不少作者将英、美人的姓名搞错,以至用光盘核实时出现错姓、错名或姓名全错。英、美人姓名的习惯写法是:“名”可以有 1 个、2 个或 3 个,但“姓”只有一个。姓是不可以简写的;“名”可以缩写,第一个字母大写,不用缩写点。

例如:John Quincy Public 写为 Public JQ