

## 中药放射增敏剂的研究进展

汤继英, 陈 萍

(十堰市人民医院肿瘤中心, 湖北十堰 442000)

关键词: 中药; 放射增敏剂; 综述

中图分类号: R256.22 文献标识码: A 文章编号: 1000-2723(2007)06-0063-04

放射治疗仍然是当前治疗恶性肿瘤的主要手段之一, 临床上约有70%的恶性肿瘤需要放射治疗, 但由于肿瘤细胞的生物学特性及局部微环境等因素往往导致放射治疗疗效不尽如人意, 因此, 寻找有效的放射增敏剂具有重要意义, 一些放射增敏化合物, 如米索硝唑(minsonidazole, MISO), 虽然能特异性地增敏乏氧细胞, 具有较高的增敏性, 但因其严重的毒副反应, 而大大限制了在临床上的运用, 近年来, 人们发现有些中草药具有放射增敏效应, 现就中草药放射增敏剂的研究现状综述如下:

### 1 活血化瘀中药

邬晓东等<sup>[1]</sup>对60例Ⅰ、Ⅱ期低分化鳞状细胞癌且有颈淋巴结转移灶的鼻咽癌的放疗研究时发现, 常规放疗加中药放疗增敏散组的近期疗效优于单纯放疗组, 中药放疗增敏散配合鼻咽癌放射治疗能缩短肿瘤的消退时间, 对提高病变消退率和降低远处转移有帮助。中药放疗增敏散主要由丹参、川芎、赤芍、红花等中药组成, 其中丹参活血化瘀为君药, 辅以川芎、赤芍、红花活血行气化瘀, 加强君药活血化瘀力, 使肿瘤区血流量增加, 改善肿瘤乏氧状态, 增强放疗敏感性; 用沙参养阴生津, 金银花清热解毒生津共为佐药; 干草调和诸药为使药, 诸药合用能缩短放疗时间, 减轻放疗副作用, 达到对鼻咽癌放疗增敏的效果。丹参有活血祛瘀、安神宁心、止痛等功效, 其抗肿瘤作用及其可能机制有细胞毒杀伤、诱导分化、诱导细胞凋亡的作用<sup>[2]</sup>。丹参对肿瘤细胞DNA合成有显著抑制作用, 具有直接杀伤肿瘤细胞作用, 对肿瘤转移和复发有防治作用<sup>[3]</sup>, 且丹参改善循环后可增加血氧水平, 减少乏氧细胞, 进而增强放疗效果。平消胶囊由净火硝、白矾、郁金、仙鹤草、枳壳、干

漆、五灵脂、马钱子等组成, 具有抗肿瘤, 改善微循环, 增加免疫力, 镇痛抗炎和减毒等五大作用, 其中硝石入血消坚、白矾入气胜湿, 二药相伍具有消瘀逐浊的功效; 郁金、枳壳能行气解瘀、散结消痞; 干漆加强去瘀消坚; 马钱子消肿止痛、祛毒入络, 另外马钱子含有的香木鳖甲、马钱子碱等可抑制癌细胞有丝分裂<sup>[4]</sup>; 仙鹤草、五灵脂则具有活血化瘀、补虚、止痛的作用。其活血化瘀功能可改善肿瘤组织的含氧量, 使富氧细胞增加, 从而达到一定的放射增敏作用, 并改善了正常组织的微循环, 提高损伤修复的能力, 从而减轻放疗的毒副作用。另外其祛瘀、散结消坚的作用, 可抑制肿瘤生长, 缩小瘤体, 使肿瘤组织的乏氧情况减少, 从而相对增加了富氧细胞, 也相对提高了放疗的敏感性<sup>[5]</sup>。丘荣良<sup>[6]</sup>通过临床观察发现平消胶囊能显著减轻鼻咽癌放疗过程中出现的口腔粘膜和唾液腺的急性毒性反应, 改善患者的进食情况, 在一定程度上提高鼻咽癌放疗的近期疗效。尹宜发等<sup>[7]</sup>通过对平消胶囊在中晚期鼻咽癌放疗过程中增敏的作用观察发现: 放疗结合平消胶囊治疗能达到顺铂增敏治疗相同的疗效, 但是其毒副反应明显较轻, 病人的治疗耐受性好。

### 2 血管生成抑制性的中药

Ansiaux<sup>[8]</sup>研究发现抗血管生成治疗与放疗可能能够提高肿瘤局部的控制率并减低远处转移的危险性, 因为在放疗过程中, 某些肿瘤增强了他们的血管增生活力。Ergun<sup>[9-11]</sup>等研究证实血管生成抑制剂能够改善肿瘤组织血管紊乱状况而形成正常的微血管环境, 在抗血管生成治疗过程中有一个关键时间段是血管内皮因子(Vascular endothelial growth factor BEGF)与血管生成素(angiotensin APN)的比率大致正常,

收稿日期: 2007-07-30

作者简介: 汤继英(1982~), 女, 湖北省孝感市人, 硕士研究生在读, 主要从事妇科肿瘤放疗敏感性的研究。

此时,间充质细胞募集,血管基底膜形成一层薄膜,肿瘤耗氧量增高,这是一个放疗非常有利时机,因为辐射优先作用于复制期及富氧的细胞,所以在这个时期将血管生成抑制与放疗联合应用可达到最佳治疗效果,但尚不能证实抗远处转移的能力。青蒿脂(Artesunate ATR)是中药青蒿素的一种半合成衍生物,通过脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell HUVEC)模型发现青蒿脂体外具有显著的抑制血管生成作用,且这种抑制作用呈现剂量依赖性,同时发现它抑制 HUVEC 作用强于对肿瘤细胞、成纤维细胞、人类内皮细胞,表明其抑制血管生成作用强于其细胞毒作用。Aldieri<sup>[12]</sup>等对卵巢癌 HO-981 细胞转移瘤的裸鼠研究时发现:青蒿素能够抑制肿瘤增殖并能降低微血管密度,但对宿主动物无任何毒副作用,同时发现青蒿素也能降低肿瘤细胞表达的血管内皮生长因子(VEGF)及内皮细胞表达的血管内皮生长因子受体(KDR/flk-1)。

### 3 扶正固本、增强免疫功能中药

华蟾素是中华大蟾蜍之阴干全皮经严格工艺提取而制成的一种注射用灭菌水溶液,华蟾素通过抑制癌细胞的 DNA 和 RNA 的合成,阻碍细胞的分裂繁殖,抑制癌细胞生长,诱导癌细胞凋亡,参与癌细胞的直接杀伤,抑制抗凋亡基因的表达,提高机体免疫水平,达到抗肿瘤作用<sup>[13]</sup>。曾建伦等<sup>[14]</sup>应用华蟾素配合放射治疗进行鼻咽癌临床放射增敏治疗研究,结果显示华蟾素放疗组具有放射增敏作用。黄芪是一种肯定的扶正固本、增强免疫功能的药物,它对抗体形成细胞反应的双向调节可能是扶正固本的原因。它通过增强巨噬细胞吞噬作用促进淋巴细胞的转化,诱导细胞产生干扰素,提高非特异性免疫功能,是一种无毒副作用的免疫促进剂<sup>[15]</sup>。中医药治疗肿瘤的特点在于多层次、多环节、多靶点的整体调节,中西医结合的方法适合多因素复杂性疾病,对基因调控失常性疾病的治疗,因此对恶性肿瘤的治疗有不可替代的优势。临床结果表明,黄芪注射液配合放射治疗鼻咽癌可提高机体免疫功能及生活质量,有助于提高肿瘤消退速度及完全消退率<sup>[16]</sup>。聚戊烯醇是从银杏叶中分离得到的有效成分之一,选择肝癌实体型(Heps),以 5, 10 和 20mg·kg<sup>-1</sup> 不同剂量的聚戊烯醇,分别联合<sup>60</sup>Co 放疗 Heps 荷瘤鼠,并与<sup>60</sup>Co 单独放疗 Heps 进行对比,分析抑瘤效果。结果发现各剂量聚戊烯醇分别联合<sup>60</sup>Co 放疗 Heps 荷瘤鼠,对 Heps 的抑瘤率都明显高于<sup>60</sup>Co 单独放疗 Heps 的抑瘤率,尤其低剂量的聚戊烯醇联合<sup>60</sup>Co 放疗效果最好,其机制可能为提

高人体免疫能力<sup>[17]</sup>。康莱特注射液取材于中药薏苡仁,是一种新型双相广谱抗癌注射性乳剂。是非细胞毒的抗癌药,具有抑制肿瘤生长,调节机体免疫功能的作用。其作用环节主要是阻滞肿瘤细胞有丝分裂的方式抑制肿瘤细胞增殖,同时导致细胞凋亡,并能逆转多药耐药的肿瘤细胞,与化疗有协同作用<sup>[18]</sup>。刘贤称等<sup>[19]</sup>采用康莱特加放化疗治疗恶性肿瘤,其结果示康莱特与放化疗联合使用能提高疗效,改善生存质量,减轻放化疗毒副反应。实验研究发现, KLT 能使癌细胞原浆变性,细胞的核分裂停止在中期(G2-M 时期),有利于放疗对放射敏感 M 期细胞的杀灭<sup>[20]</sup>。

### 4 其他多层次功效中药

马蔺子素是天津市医药科学研究所从中草药马蔺子中提取的一种醌类化合物。大量的实验研究和临床研究证明它具有放射增敏作用<sup>[21]</sup>,机制如下:①可使肿瘤细胞更多地阻止在对射线比较敏感的 G1 期;②显著降低肿瘤细胞内对放射有抗性的 GSH 含量;③抑制由射线引起的 DNA 单链断裂后的重接与修复,使被射线杀伤的癌细胞不能恢复其生长、繁殖的能力<sup>[22,23]</sup>。吴庭安<sup>[24]</sup>通过观察马蔺子素合并放射治疗对鼻咽癌颈部淋巴结转移灶的疗效发现马蔺子素的增敏作用主要针对肿瘤本身,而对口咽黏膜及皮肤没有明显的增敏作用,不会增加其放射损伤,是一种比较有效且低毒的新型放射增敏剂,不良反应低,无骨髓抑制,仅增加了消化道反应,但均较轻,一般不需停药,患者耐受性好,值得临床进一步推广使用。三氧化二砷(As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)是中药砒霜的主要成分,它具有使细胞阻滞于 G2/M 期<sup>[25]</sup>、诱导细胞凋亡<sup>[26]</sup>、阻断肿瘤细胞的亚致死性损伤的修复<sup>[27]</sup>、下调端粒酶的活性<sup>[28]</sup>等功效,而这些特征均可能增加肿瘤细胞的放射治疗敏感性。Chun 等<sup>[25]</sup>发现 2μmol·L<sup>-1</sup> As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 能够在体内和体外都能够增强宫颈癌(HeLa229, CaSki)细胞的放射敏感性。张大昕等<sup>[26]</sup>以人卵巢癌细胞 SKOV-3 为实验对象,观察不同浓度 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 与放射联合和单纯 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 对 SKOV-3 细胞的杀伤和诱导凋亡作用,采用成克隆分析法观察 5μmol·L<sup>-1</sup> 的 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 具有放射增敏作用。Ning·S 等<sup>[29]</sup>采用成克隆分析法观察到 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 对恶性胶质瘤细胞 SNB75 及其移植瘤具有放射增敏作用。聂林等<sup>[30]</sup>研究发现 0.5~2.0μmol·L<sup>-1</sup> As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 和 1~4Gy 的 r 射线均能抑制 B 淋巴细胞株 Raji 细胞生长,诱导细胞凋亡, Bcl-2 蛋白的表达明显降低,呈现时间剂量依赖效应,联

合应用比单独应用抑制作用显著,从而推测  $As_2O_3$  能够提高恶性淋巴瘤细胞的放射敏感性。有学者通过实验表明,  $As_2O_3$  在毒性较低的浓度下对 CSNET21 鼻咽癌 BALBP c 小鼠移植瘤有放射增敏作用,该结果与先前的体外实验结果吻合,并且已经开始了初步的临床实验<sup>[31]</sup>。骆志国等<sup>[32]</sup>研究发现辐射诱导人喉鳞癌细胞株 Hep-2 细胞获放射抗拒性后其端粒酶活性升高、端粒平均长度增长,端粒酶抑制剂能通过降低端粒酶活性、缩短端粒长度而对其有增敏效应。

## 5 结语

目前大量的实验和临床验证均显示许多中药可通过各种途径起放疗增敏作用,并具有疗效佳、毒性低、使用方便等优势,实用性强。但也存在着一些不足之处:①某些药物的增敏机理尚不明确,一些中药辐射增敏剂本身就具有一定的抗癌作用,究竟是起增敏作用还是抗癌协同作用有待于进一步深入研究。②目前所开发的辐射增敏剂多是单味药,复方及中草药混合性提取物,尚未达到完全提纯的程度,而中草药成分较复杂,这为进一步确切探讨其药理作用带来了困难。③肿瘤的种类各异,而目前对中草药放射增敏剂的病种特异性研究欠缺,因此给临床选择用药带来一定的困难。所以中药放射增敏剂的研究可能出现以下集中趋向:①进一步加强增敏机理的研究。②更侧重于对已开发的有效方药的对比、筛选研究,设法从中筛选出单一有效成份。③加强药物对病种特异性的研究。

## 【参考文献】

- [1] 郭晓东,史建军,刘锦全,等. 中药放疗增敏散对鼻咽癌放疗增敏作用的临床观察 [J]. 中国中西医结合耳鼻喉科杂志, 2003, 11 (1): 20-22.
- [2] 张文君,李洪波,陈浩宏. 丹参临床应用研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2004, 13 (12): 1658.
- [3] 李国庆. 复方丹参注射液的临床应用与研究 [J]. 临床荟萃, 2002, 17 (5): 288.
- [4] 刘渡舟. 中医肿瘤防治大全 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 1994, 644.
- [5] 陈绪元,朱宇熹,陈晓品,等. 平消胶囊与放疗同步治疗中晚期鼻咽癌增敏研究 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2005, 10 (2): 163-165.
- [6] 丘荣良,吴慧,张景伟,等. 平消胶囊对鼻咽癌放疗增效减毒作用的临床观察 [J]. 现代肿瘤医学, 2005, 13 (3): 415-416.
- [7] 尹宜发,周海波,邹立勇,等. 平消胶囊在中晚期鼻咽癌放疗中的增敏作用 [J]. 现代肿瘤医学, 2006, 14 (4): 483-485.
- [8] Ansiaux R, Baudelet C, Jordan BF, et al. Thalidomide Radiosensitizes Tumors Through Early Changes in The Tumor Microenvironment [J]. Clin Cancer Res. 2005, 11 (2Pt1): 743-750.
- [9] Ergun A, Camphausen K, Wein LM. Optimal Scheduling of Radiotherapy and Angiogenicinhibitors [J]. Bull Math Biol. 2003, 65 (3): 407-424.
- [10] Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Sivridis E, et al. Squamous Cell head and Neck Cancer: Evidence of Angiogenic Regeneration During Radiotherapy [J]. Anticancer Res. 2001, 21 (6B): 4301-4309.
- [11] Ma BB, Bristow RG, Kim J, Siu LL. Combined-modality Treatment of Solid Tumors Using Radiotherapy and Molecular Targeted Agents [J]. J Clin Oncol. 2003, 21 (14): 2760-2776.
- [12] Chen HH, Zhou HJ, Wu GD, Lou XE. Inhibitory Effects of Artesunate on Angiogenesis and on Expressions of Vascular Endothelial Growth Factor and VEGF receptor KDR/flk-1 [J]. Pharmacology. 2004, 71 (1): 1-9.
- [13] 姚杰,陈长怀. 华蟾素治疗晚期非小细胞肺癌临床观察 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2002, 8 (3): 176.
- [14] 曾建伦,文兆明,朱泽文,等. 华蟾素对鼻咽癌放疗增敏的临床研究 [J]. 中国临床医药研究杂志, 2005, 总 144: 1557.
- [15] 戴令娟,侯杰,蔡后荣. 中药和中西药结合治疗肺纤维化的实验研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24 (2): 130-132.
- [16] 陆新岸. 黄芪注射液配合放射治疗鼻咽癌 30 例临床观察 [J]. 中华实用中西医杂志, 2004, 4 (17): 1690-1691.
- [17] 王成章,沈兆邦,刘好婵,等. 银杏叶聚戊烯醇联合<sup>60</sup>Co 放疗 Hep5 荷瘤鼠的药效研究 [J]. 药物生物技术, 2004, 11 (5): 329-331.
- [18] 陈颖娟,扬飞月. 化疗加康莱特治疗恶性肿瘤临床观察 [J]. 实用肿瘤杂志, 2000, 15 (5): 354-356.
- [19] 刘贤称,陈不尤,季斌,等. 康莱特注射液在恶性肿瘤综合治疗中作用的临床观察 [J]. 肿瘤防治杂志, 2002, 9 (1): 89-90.
- [20] 张民庆,龚惠明. 抗肿瘤中草药的临床应用 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000, 210-211.
- [21] 李德华. 一种新型肿瘤放射增敏药“安卡”(马蔺子素) [J]. 中国肿瘤临床, 1999, 26 (2): 153-154.
- [22] 李德华,于苏萍,章萍,等. 应用微分光光度术研究 Iq7611 对艾氏腹水癌 (EAC) 细胞周期的影响 [J]. 中国肿瘤临床, 1987, 14 (2): 90-91.

- [23] 李明润, 关俊玲, 柴淑, 等. Iq7611 对离体培养的人宫颈癌细胞谷胱甘肽含量的影响——放射增敏机理探讨 [J]. 中国肿瘤临床, 1987, 14 (21): 92-94.
- [24] 吴庭安. 马蔺子素配合放疗对鼻咽癌颈部淋巴结转移灶的近期疗效观察 [J]. 基层医学论坛, 2005, (9) 8: 673-674.
- [25] Chun YJ, Park IC, Park MJ, et al. Enhancement of Radiation Response in Human Cervical Cancer Cells In-vitro and In-vivo by Arsenic Trioxide ( $As_2O_3$ ) [J]. FEBS Lett, 2002, 519 (13): 195-200.
- [26] 张大昕, 王兵. 三氧化二砷对卵巢癌细胞的放射增强作用 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2003, 12 (1): 16-18.
- [27] Hiroshi Y, Yoshito A, Katsumi Y, et al. Evaluation of DNA Damage in Patients with Arsenic Poisoning: Urinary 8-hydroxydeoxyguanine [J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2004, 198 (3): 291-296.
- [28] 刘加军. 三氧化二砷对 K562 细胞端粒酶活性及 P53 蛋白表达水平的调节 [J]. 中国免疫学杂志, 2004, 5 (5): 348-351.
- [29] Ning S, Knox SJ. Optimization of Combination Therapy of Arsenic Trioxide and Fractionated Radiotherapy for Malignant Glioma [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 65 (2): 493-498.
- [30] 聂林, 张涸, 李萍, 等. 三氧化二砷提高恶性淋巴瘤细胞放射敏感性的观察 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 2005, 25 (1): 43-45.
- [31] 谢良喜, 李德锐, 林昆, 等. 三氧化二砷对鼻咽癌 BALBPc 小鼠移植瘤的放射增敏作用 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 2005, 25 (1): 49-52.
- [32] 骆志国, 周福祥, 周云峰, 等. 鳞癌细胞株放射敏感性与端粒酶活性及端粒长度变化的关系 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 2005, 25 (3): 232-235.

(编辑: 左媛媛)

## (上接第 62 页)

- [12] Alain Tedgui. The role of Inflammation in Atherothrombosis: Implications for Clinical Practice [J]. Vascular Medicine, 2005, 10 (1): 45-53.
- [13] Endres M. Statins: Potential new Indications in Inflammatory Conditions [J]. Atheroscler Suppl, 2006, Apr, 7 (1): 31-35.
- [14] Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very High Intensity Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis: the asteroid Trial [J]. JAMA, 2006 Apr 5; 295 (13): 1556-1565.
- [15] 郑志平, 冷辉林, 宋永建. 普拉固对颈动脉粥样硬化的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2004, 12 (5): 593-595.
- [16] 彭化生, 孙翠云, 吕红霞. 辛伐他汀与阿司匹林联合用药对高血压病患者颈动脉粥样硬化的干预作用 [J]. 中国脑血管病杂志, 2006, 3 (1): 15-18.
- [17] Yang XP, Yan DG, Qiao CP, et al. Increased Atherosclerotic Lesions in ApoE Mice with Plasma Phosphor Lipid Transfer Protein Overexpression [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003, 23: 1601-1607.
- [18] Jiang XC, Qin S, Qiao C, et al. Apolipoprotein B Secretion and Atherosclerosis are Decreased in Mice with Phosphor Lipid Transfer Protein Deficiency [J]. Nat Med, 2001, 7 (7): 847-852.
- [19] Jiang XC, Zhou HW. Plasma lipid Transfer proteins [J]. Curr Opin Lipidol, 2006, 17: 302-308.
- [20] 李宗信, 黄小波, 陈文强, 等. 脑动脉硬化的中医聚类分型 [J]. 中国中医药信息, 2005, 12 (12): 15-16.
- [21] 谢梅林, 顾振纶, 钟蓓, 等. 消痰片对颈动脉粥样硬化患者颈动脉血流参数和形态学的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22 (2): 98-100.
- [22] 陈咸川, 谢吟灵, 吴晨, 等. 益气活血化痰通络方治疗颈动脉硬化 30 例 [J]. 陕西中医, 2006, 27 (2): 187-189.
- [23] 李宗信, 黄小波, 陈文强. 影响脑动脉硬化患者痰证的多因素分析 [J]. 中国中医药信息杂志, 2005, 9 (12): 16-17.
- [24] 陈文强, 李宗信, 黄小波. 影响脑动脉硬化患者痰证的多因素分析 [J]. 中国老年学杂志, 2006, 12 (26): 1618-1619.
- [25] 高书荣, 李文彦, 沈均, 等. 银杏叶片治疗老年颈动脉粥样硬化斑块的临床观察 [J]. 中国老年学杂志, 2006, 16 (3): 323-324.
- [26] 何国厚, 艾志兵, 刘勇. 小檗碱对颈动脉粥样硬化中内膜增生和巨噬细胞趋化作用的影响 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2006, 23 (1): 94-96.
- [27] 周强, 冯健兰. 地黄饮子治疗颈动脉粥样硬化斑块的疗效及对血内皮素、丙二醛和 C 反应蛋白的影响 [J]. 中国全科医学, 2006, 9 (4): 335-337.
- [28] 吴伟康, 黑子清, 孙惠兰, 等. 四逆汤对高胆固醇喂饲所致动脉粥样硬化形成和氧化损伤的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2003, 11 (6): 505-508.
- [29] 彭哲, 王硕仁, 李秋梅, 等. 解毒活血益气方药物血清对兔血管平滑肌细胞增殖及脂质过氧化的影响 [J]. 中国医药学报, 2004, 19 (6): 341-343.

(编辑: 左媛媛)