

中药与鼻咽癌放射治疗研究概述

黄初冬¹ 汤敏中²

鼻咽癌是一种区域性高发的上皮细胞恶性肿瘤,在东南亚地区和我国南方具有较高的发病趋势^[1]。由于该病对放射治疗较敏感,目前放射治疗仍然是鼻咽癌主要的治疗手段。作为一种剂量依赖型肿瘤,治疗过程中通过提高局部放射剂量可进一步提高鼻咽癌的局部控制率及生存率。但目前鼻咽癌的局部复发及远处转移依然是治疗失败的主要原因。由于接受放射治疗患者会出现放射反应,特别是急性放射反应,如皮肤反应、黏膜反应、腮腺反应及全身反应等,明显影响了患者的生活质量和放射治疗的进程,给患者造成极大的损害和痛苦。因此,寻找有效的放射增敏药物对于预防放射副反应具有重要意义。对此,研究者进行了大量的临床试验及探讨,但许多有效的化学放射增敏剂及防护剂因其有较大的毒副反应,而限制了其在临床上的应用^[2-6]。近年来,中药辅助治疗在放射增敏及保护放射损伤中发挥了积极的作用,现就其研究现状综述如下。

1 放射治疗的副反应

鼻咽癌放射治疗的进行会伴随不同程度的副反应,主要表现为 DNA 损伤、生物膜损伤、细胞内端粒酶的活性变化、免疫系统损伤和造血系统损伤等^[7,8]。自由基是放射产生的主要有毒物质,当机体组织受到放射线照射时,细胞内的水分子发生解离,形成性质活泼的自由基。正常情况下,机体的氧化与抗氧化处于动态平衡的状态,不会由于自由基水平升高而产生氧化应激。但是在某些外源性与内源性化合物和高电离辐射的状态下,会出现由于机体自由基水平升高而导致的病理现象。电离密度越大,产生的自由基越多。自由基与生物大分子如 DNA、RNA 结合,引起生物大分子的损伤。放射所致的免疫功能改变是放射损伤的另一主要表现。由于放射治疗所致免疫功能障碍,使患者处于对细菌、病毒及损伤因子的高度敏感状态,严

重影响了患者的治疗效果和生活质量。因此提高放射治疗的效率及寻找有效的放射副反应防治药物已成为当前治疗中迫切需要解决的问题,而中药在减轻放射副反应方面有其独特的优势。

2 中药与放射增敏

2.1 中药组分对放射增敏的作用 目前已发现多种中草药或其提取物配合鼻咽癌放射治疗具有放射增敏的效应。例如:马蔺子素等可显著降低肿瘤细胞内对放射有抗性的谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 含量,使肿瘤细胞更多的被阻止在对射线比较敏感的 G1 期,抑制由射线引起的 DNA 单链断裂后的重接与修复从而呈现放射增敏作用^[9,10]。吴庭安^[11]通过观察马蔺子素合并放射治疗有颈部淋巴结转移的鼻咽癌发现,马蔺子素的增敏作用主要针对肿瘤患者本身,而对口咽黏膜及皮肤没有明显的增敏作用,用药后无骨髓抑制,仅部分有症状较轻的消化道反应,一般不需停药,患者耐受性好。大黄素能够降低乏氧状态鼻咽癌上皮样细胞系 CNE1 (nasopharyngeal carcinoma epitheloid cell lines, CNE) 细胞乏氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 表达水平,同时降低辐射后细胞 DNA 双链断裂修复基因 (KU70 /KU80) mRNA 的表达水平而起到放射增敏作用^[12]。刘瑛等^[13]研究大黄素对裸鼠鼻咽癌移植瘤的放射增敏作用,结果发现,大黄素联合射线作用后,大黄素组比单纯照射组能有效的延缓肿瘤的生长,放射增敏比分别为 1.612、1.601,证明大黄素在体内也具有放射增敏作用,与体外实验结果吻合。中药青蒿素的半合成衍生物青蒿脂在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。Chen HH 等^[14]研究发现: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反应,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 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 及内皮细胞表达的血管内皮生长因子受体数目 (KDR/flk-1)。

2.2 单味中药及复方制剂对放射增敏的作用

丹参具有活血祛瘀、安神止痛等功效。丹参对肿瘤细胞 DNA 合成具有显著的抑制作用,其抗肿瘤机制可能涉及细胞毒杀伤,诱导分化及诱导细胞凋亡的作用。丹参辅以川芎、赤芍、红花等中药,通过改善循环,增加

基金项目:广西科技计划资助项目 (No. 114003A - 49)

作者单位:1. 广西科技大学医学院公共卫生药理学系 (广西柳州 545005); 2. 广西梧州市红十字会医院鼻咽癌病因学及分子机理重点实验室 (广西梧州 543002)

通讯作者:汤敏中, Tel: 0774 - 3849595, Email: gxtom2000 @ gmail.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2013. 11. 1575

血氧水平,减少乏氧细胞,进而增强放疗效果。仙鹤草、五灵脂具有活血化瘀、补虚止痛的作用,通过改善肿瘤组织的含氧量,使组织内富氧细胞增加,从而达到放射增敏的作用,并且其祛瘀散坚可抑制肿瘤细胞的生长缩小瘤体^[15]。邬晓东等^[16]应用常规放疗加中药放疗增敏散对 60 例低分化鳞状细胞癌且有颈淋巴转移灶的鼻咽癌患者进行治疗发现,其近期疗效优于单纯放疗组。尹宜发等^[17]通过对平消胶囊在中晚期鼻咽癌放射治疗过程之中的增敏效应观察发现:放射治疗结合平消胶囊治疗能达到顺铂增敏治疗相同的疗效,且毒副反应明显减轻,用药后患者的治疗耐受情况好。中药砒霜的主要成分是三氧化二砷(As_2O_3),它具有诱导细胞凋亡、使细胞阻滞于 G2/M 期、阻断肿瘤细胞的亚致死性修复、下调端粒酶的活性等功效,这些特征均有增加肿瘤细胞的放射治疗敏感性的可能^[18-21]。聂林等^[22]研究发现 0.5 ~ 2.0 $\mu\text{mol/L}$ As_2O_3 和 1 ~ 4 Gy 的 γ 射线均能抑制 B 淋巴瘤细胞株 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荷 SCNE-1 鼻咽癌 BALB/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,并进行了初步的临床实验^[23]。抗肿瘤中药紫龙金,对肿瘤细胞的调节是一个多途径的复合调节,主要是使 G1 期细胞抑癌基因 P16 的表达上调,从而抑制细胞的增殖,促进细胞分化^[24]。唐秋等^[25]通过集落形成方法进行紫龙金对人鼻咽癌细胞系 CNE-1 的放射增敏作用进行离体研究,结果表明紫龙金在鼻咽癌放射治疗中增敏效果显著,增敏组放射治疗结束时完全缓解(complete remission, CR)率远高于对照组,与对照组比较,增敏组 P16 有上调趋势, cyclinD1 有下调趋势。

中药通过多种途径在放射治疗中呈现增敏作用,在大量的实验和临床验证中均被报道。但是在实际应用中仍存在不足之处:由于中草药成分的复杂性,实验及临床应用的单味药、复方药及混合提取物辐射增敏剂药效主要成分难以确定,这为进一步探讨其药理带来困难;一些放射增敏中药本身就具有抗癌作用,其在放疗过程中是起到协同作用还是增敏作用仍需通过进一步的机理分析或对比试验才能确定。

3 中药对放射损伤的防护作用

3.1 放射损伤的发病及防护机理 中医理论认为,放射线是“火热毒邪”,治疗体表溃疡需重视热、

火、毒、湿。放射性损伤的发病机理主要是射线热毒之邪侵袭人体,导致机体功能失调所表现出的一系列临床表现。而放射性皮肤损伤区域血流受阻所产生疼痛与中医“不通则痛”的理论完全一致,血流通畅则疼痛消失。因此放射性损伤的防护和治疗应该以清热解毒、化瘀消肿止痛为治疗目的。

研究显示,具有清热解毒、补血益气养阴的中草药具有不同程度的抗辐射作用^[26-28]。应用中草药防治因电离辐射造成的机体损伤引起临床研究人员的密切关注。放射治疗为热性杀伤剂,射线不仅直接损伤皮肤黏膜,并使放射野的微血管管壁发生肿胀、痉挛、管腔变窄或堵塞,使受损部位因血供不良而影响愈合,且伤口易感染。放射性损伤主要是“热盛伤阴”,随着组织细胞吸收剂量逐渐增加,热盛蕴结成毒,伤阴灼津。活血化瘀、养阴清热的中药不仅能促进溃疡愈合,并能增加肿瘤细胞对射线敏感性、减轻放射部位的炎症、水肿和感染。

3.2 中药对放射损伤的防护作用 黄芩、绿茶、人参、螺旋藻、灵芝等许多中药成分均具有不同程度的抗氧化和清除自由基的作用。如:从绿茶中提取的多酚类物质绿茶多酚具有抗肿瘤、抗突变、抗辐射、防止心血管疾病等多种功效^[29]。王驰^[30]以人鼻咽癌细胞株(human nasopharyngeal carcinoma cell line, HNE-1)和 HNE-1(200)耐药细胞株为研究对象,研究天然有效成分茶多酚对两组细胞的增殖抑制作用。发现茶多酚对两组实验细胞均有抑制作用,且这种作用呈浓度依赖关系;茶多酚对两种细胞株的抑制率没有显著差别。研究发现黄芪有抗缺血缺氧损伤的作用,可改善缺血缺氧后脑血流量、减少自由基的生成、降低兴奋性氨基酸毒副反应,从而减轻神经细胞损伤^[31-33]。唐惠华^[34]对 30 Gy 的 χ 射线单次照射培养至 12 天的海马神经元用 DAPI 染核方法检测其凋亡情况,发现应用黄芪注射液可以显著减少海马神经元放射性损伤导致的凋亡,提高其对放射性损伤的耐受能力。中药苦参在中医临床上常用于清热燥湿,祛风杀虫。近年来,对苦参提取物苦参碱、氧化苦参碱等进行深入研究,发现其在肿瘤治疗方面除了抗肿瘤及免疫调节外,还可起到减轻放、化疗所致的纤维化作用。李海英等^[35]通过实验观察苦参碱对人鼻咽癌 CNE2 细胞的作用,并探讨其作用机制发现,苦参碱能抑制人鼻咽癌 CNE2 细胞的增殖,它通过阻滞细胞周期和诱导凋亡来抑制 CNE2 的增殖。邹雨荷^[36]通过对 120 例病理确诊鼻咽癌进行分组分析报道,全部患者均行根治性放射治疗,采用直线加速器 6 MVX 线和

8~12 MeV 电子射线, 实验组在放射治疗期间服用活血化瘀、养阴清热之中药, 对照组用朵贝氏液含漱, 每日 5~8 次。两组给药均从放射治疗开始至放射治疗结束。给予患者中药治疗后急性放射性口咽炎的发生率明显低于对照组, 且口咽炎的程度较轻, 愈合较快。王强^[37]对包括 74 例头颈部肿瘤在内的 128 例肿瘤患者行包括大黄、黄连、黄芩、黄柏、芙蓉叶、泽兰叶、紫草、虎杖等药物的解毒化瘀中药浓缩液外敷, 治疗放射性皮肤损伤。临床试验证实上述中药外用可有效地治疗放射性急性皮肤损伤, 疗效明显, 有效率达 90.63%。虽然中药对放射性损伤的防护作用研究日益增多, 但仍存在很多尚待解决的问题, 例如放射防护的最佳应用时机、剂量以及各种药物之间联合应用的最佳方案、中药对辐射防护的详细机制等均需要进一步的研究。

4 总结与展望

放射治疗是鼻咽癌治疗的重要手段之一。近年来研究者进行了大量的中药辅助治疗与鼻咽癌放射治疗相结合的临床试验及中药在放射增敏、放射防护等方面的相关机制研究, 取得了初步的成绩和较好的疗效。但与临床研究相比, 基础研究相对滞后, 还存在许多的问题尚待解决, 部分研究缺乏远期疗效追踪报道及量效分析。因此, 根据药物临床使用要求寻找具有高效低毒、防治兼备的药物, 对已开发的有效方药进行对比, 从中筛选出中药有效成份, 通过药理学、分子生物学等学科结合的方式对其涉及的分子机制进行深入研究, 必将获得新的突破。

参 考 文 献

- [1] Tang M, Zeng Y, Poisson A, et al. Haplotype-dependent Hla susceptibility to nasopharyngeal carcinoma in a southern Chinese population [J]. *Genes Immun*, 2010, 11(4): 334-342.
- [2] 陈诚, 吴永忠, 胥尹, 等. 全反式维甲酸对人肺腺癌 a549 细胞放射敏感性的影响 [J]. *重庆医科大学学报*, 2012, 37(5): 413-417.
- [3] 崔冉, 季晖, 赖宜生. 一氧化氮供体/一氧化氮供体型化合物在肿瘤治疗中的研究进展 [J]. *临床合理用药杂志*, 2012, 5(17): 175-177.
- [4] 丁锐, 黄荣清, 肖炳坤, 等. 表皮生长因子受体抑制剂放射增敏作用机制的研究 [J]. *解放军医药杂志*, 2012, 24(1): 53-56.
- [5] 王旭飞. 高 z 重金介质的肿瘤放疗增敏效应研究现状 [J]. *中国医学物理学杂志*, 2012, 29(3): 3337-3345.
- [6] Addeo R, Sperlongano P, Montella L, et al. Protracted low dose of oral Vinorelbine and Temozo-

- lomide with whole-brain radiotherapy in the treatment for breast cancer patients with brain metastases [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 70(4): 603-609.
- [7] 刘金婷, 党秉荣, 李文建, 等. 端粒酶活性与肿瘤放射治疗的关系 [J]. *原子核物理评论*, 2009, 26(3): 263-268.
- [8] 朱茂祥, 杨陟华, 龚治芬, 等. 辐射诱发细胞内活性氧增高与 DAN 氧化损伤研究 [J]. *辐射研究与辐射工艺学报*, 2001, 19(4): 270-274.
- [9] 单娟, 葛红, 陆寓非, 等. 马薊子素放射增敏的前瞻性研究 (附 120 例临床分析) [J]. *中国肿瘤临床*, 2003, 30(5): 28-30.
- [10] 林华明, 朱土福, 陈梓宏. 马薊子素与放疗合用治疗中晚期鼻咽癌疗效分析 [J]. *中国肿瘤临床*, 2001, 28(6): 40-41.
- [11] 吴庭安. 马薊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.
- [12] 刘瑛, 侯华新, 黎丹戎, 等. 大黄素对乏氧鼻咽癌细胞的放射增敏性与 DNA 修复基因的关系 [J]. *中国药理学通报*, 2009, 25(3): 348-352.
- [13] 刘瑛, 侯华新, 黎丹戎, 等. 大黄素对人鼻咽癌裸鼠移植瘤的放射增敏作用研究 [J]. *中国药理学杂志*, 2010, 45(17): 1331-1334.
- [14] Chen HH, Zhou HJ, Wu GD, et al. Inhibitory effects of artesunate on angiogenesis and on expressions of vascular endothelial growth factor and VEGF receptor Kdr/Fik-1 [J]. *Pharmacology*, 2004, 71(1): 1-9.
- [15] 陈绪元, 朱宇豪, 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.
- [16] 邬晓东, 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.
- [17] 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, 11(4): 483-485.
- [18] Chum YJ, Park IC, Park MJ, et al. Enhancement of radiation response in human cervical cancer cells *in vitro* and *in vivo* by arsenic trioxide (As₂O₃) [J]. *FEBS Lett*, 2002, 519(1-3): 195-200.
- [19] 张大昕, 王兵, 胡雷光. 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): 52-55.
- [20] Yamauchi H, Aminaka Y, Yoshida K, et al. Evaluation of DNA damage in patients with arsenic poisoning: urinary 8-hydroxydeoxyguanine [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2004, 198(3): 291-296.
- [21] 刘加军, 潘祥林, 伍新尧, 等. 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,2004,20(5):348-351.
- [22] 聂林,张洹,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):47-49.
- [23] 谢良喜,李德锐,林昆,等. 三氧化二砷对鼻咽癌 BALB/c 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):53-56.
- [24] 李宝园,梁云燕,王代树. 中药紫龙金与 HMBA 对人胃癌不同周期细胞基因表达调控的共性研究[J]. 山西医科大学学报,2004,35(4):321-323.
- [25] 唐秋,郭勇,胡巧英,等. 紫龙金对鼻咽癌增敏作用临床研究[J]. 中华中医药学刊,2012,30(6):1256-1258,1442.
- [26] 陈建业. 中药放射防护剂的研究进展[J]. 癌症,1999,18(2):229-231.
- [27] 王炳胜,刘秀芳,王涛. 活血益气养阴方防治急性放射损伤的研究[J]. 中国中西医结合杂志,2000,20(3):180-182.
- [28] 胡岳然,吴超权,刘雅洁,等. 参芪放后方防治头颈部肿瘤放射损伤的疗效观察[J]. 中国中西医结合杂志,2005,25(7):623-625.
- [29] 杨贤强. 茶多酚药理药效研究进展[J]. 茶叶,2005,31(3):139-142.
- [30] 王驰. 茶多酚对鼻咽癌 HNE-1 及 HNE-1(200) 细胞株增殖抑制作用研究[J]. 重庆医学,2008,37(20):2266-2267.
- [31] 李平. 黄芪对脑缺血后细胞凋亡相关基因表达的影响[J]. 安徽中医学院学报,2001,20(4):48-50.
- [32] Qu YZ, Li M, Zhao YL, et al. Astragaloside attenuates cerebral ischemia/reperfusion induced increase in permeability of the blood-brain barrier in rats [J]. Eur J Pharmacol, 2009, 606 (1-3): 137-141.
- [33] 张雅丽. 黄芪注射液抑制缺氧缺糖后复氧复糖大鼠海马神经细胞凋亡的研究[J]. 中国老年学杂志,2009,29(7):793-796.
- [34] 唐惠华. 黄芪注射液对原代培养大鼠海马神经元放射性损伤的保护作用[J]. 中华肿瘤防治杂志,2010,17(14):1049-1051.
- [35] 李海英. 苦参碱抗人鼻咽癌 CNE2 细胞的作用及其机制研究[J]. 浙江中医杂志,2009,44(1):27-29.
- [36] 邹雨荷. 中药防治鼻咽癌急性放射性口咽炎 60 例临床研究[J]. 中医杂志,2005,46(7):520-522.
- [37] 王强. 中药外敷治疗急性放射性皮肤损伤 128 例[J]. 世界中医药,2008,3(5):290.

(收稿:2012-11-09 修回:2013-08-21)

第三届中国药理学会补益药药理专业委员会学术研讨会在杭州召开

“第三届中国药理学会补益药药理专业委员会学术研讨会”于2013年10月13日—15日在浙江省杭州市召开。本次大会由中国药理学会补益药药理专业委员会主办,浙江中医药大学药物研究所承办。参加会议的有中国科学院资深院士陈可冀教授、中国药理学会第二任理事长张均田教授、第三任理事长林志彬教授、中国药理学会副理事长李学军教授、国家自然科学基金委员会王昌恩教授、山西省人大副主任/山西中医学院院长周然教授、补益药药理专业委员会主任委员陈乃宏教授、浙江中医药大学校长范永升教授、补益药药理专业委员会副主任委员吕圭源教授、承德医学院院长张树峰教授、遵义医学院院长石京山教授、河北科技大学副校长张丹参教授以及来自全国各地药理学及相关学科专家、学者、代表等200余人。

大会共设7位专家大会演讲,10位专家专题报告。陈可冀院士做了“补益方药的临床实践与研究”、张均田教授和陈乃宏教授分别做了“人参皂苷 Rg1 抗抑郁作用及机制研究”和“人参皂苷 Rg1 及 Rb1 介于‘调节囊泡运输’促进神经递质释放机制研究”、林志彬教授和吕圭源教授分别做了“食用菌的营养、保健和药用价值”和“铁皮石斛的药效学评价系统研究”、李学军教授做了“自噬与多酚类药物的作用”、王昌恩教授做了“国家自然科学基金支持中医药学基础研究”等学术报告。报告内容从补益药作用基础到临床药效研究,从安神促智到抗抑郁、抗痴呆、抗癌治疗研究,从中药的营养保健到药物代谢及毒性研究,从方剂、单体有效成分到药物交互作用研究,可谓补益药全方位研究领域的缩影。

此次大会以国内外知名专家大会报告为主,与会时间紧凑合理,涉及面广、信息量大。与会同时,还召开了第三届中国药理学会补益药药理专业委员会理事扩大会议,讨论增补了8名新的委员。