

自噬与肝癌治疗的研究进展

赵晓彪¹, 刘冠杰², 周亚龙¹, 明玉玲³

(1. 中国人民解放军第 187 中心医院肝胆外科, 海南 海口 571159;

2. 广州暨南大学医学院, 广东 广州 510515;

3. 海南省药品检验所, 海南 海口 570216)

【摘要】 自噬是细胞维持正常新陈代谢的一种生理过程。自噬可以清除细胞内长期存活的蛋白、不再需要的生物大分子和损伤的细胞器, 并使降解产物重新被细胞利用。自噬在细胞的病理过程中同样发挥着重要作用, 正常的细胞自噬可以阻止恶性肿瘤的发生, 异常的细胞自噬可能促进恶性肿瘤的发生。肝癌是我国最常见的恶性肿瘤之一, 近年来研究表明自噬与肝癌发生发展有着密切的关系, 自噬在肝癌放化疗及综合治疗方面的作用也被进一步认识, 各种抗肿瘤药物与自噬的关系也被进一步了解, 可以为肝癌的治疗提供新的依据, 为肝癌患者的个性化治疗方案提供理论证据, 为抗肿瘤药物的研发提供新的分子生物学基础。

【关键词】 自噬; 肿瘤; 肝癌; 治疗

【中图分类号】 R735.7 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2013)21-3190-05

近年来, 随着人类对自噬现象和肿瘤发生发展及治疗等方面研究的深入, 自噬活动的程度与恶性肿瘤的关系也逐渐被关注。很多研究者认为有可能通过各种物理化学的方法控制自噬来治疗肿瘤, 为人类攻克肿瘤提供了一种新思维。

1 自噬概念

自噬是由 Ashford 和 Porter 在 1962 年发现细胞内有“自己吃自己”的现象后提出的, 是指从粗面内质网的无核糖体附着区脱落的双层膜包裹部分胞质和细胞内需降解的细胞器、蛋白质等成分形成自噬体, 并与溶酶体融合形成自噬溶酶体, 降解其所包裹的内容物。自噬是细胞为了自身的发展、分化、生存, 维持稳态的一种生理过程^[1]。是亚细胞膜结构发生动态的形态学改变, 并通过溶酶体介导的细胞器和蛋白质降解的过程, 是真核细胞蛋白降解的重要途径。其作用主要是清除降解细胞内受损伤的细胞结构、衰老的细胞器及不再需要的生物大分子等^[2]。自噬发生过低不能为细胞提供生存所需的物质和能量; 自噬过度激活会破坏过多的蛋白质和细胞器, 导致细胞死亡。细胞自噬与细胞凋亡、细胞衰老一样, 是真核生物一种十分重要的生理病理现象, 参与生物的发育、生长等多种过程。细胞自噬的异常可能导致肿瘤细胞的出现。

2 自噬与肿瘤的关系

肿瘤(Tumor)是机体在各种致癌因素作用下, 局部组织的某一个细胞在基因水平上失去对其生长的正常调控, 导致其克隆性异常增生而形成的异常病变。目前研究发现, 在多种人类肿瘤中均存在自噬活性的改变, 自噬可能是调节肿瘤发生和发展以及确定

肿瘤细胞对抗癌治疗的反应的重要机制。但是, 自噬的调节作用在这些过程是非常复杂的, 可以根据不同的情况, 有正好相反的后果^[3]。然而自噬究竟是抑制还是促进肿瘤的发生发展, 至今仍然是国际上研究的热点, 目前的研究提示, 自噬可以在肿瘤细胞处于低营养供应或各种干预治疗时作为一种应激反应机制保护肿瘤细胞。但是, 自噬还参与了通过触发一个非凋亡细胞死亡程序来消除肿瘤细胞的过程, 在肿瘤发展过程中显示一个抑制作用^[4]。在肿瘤发生早期自噬可抑制肿瘤细胞的生长; 在进展期肿瘤细胞通过激活自噬来抵抗代谢压力, 促进肿瘤细胞生存; 当肿瘤发展至晚期, 某些癌细胞可通过自噬性死亡途径得到清理^[5]。此外, 在肿瘤放射和化学治疗过程中, 自噬通路作为蛋白质清除机制的补充, 能够消除潜在的有毒蛋白质对蛋白酶抑制剂的抑制作用, 从而维持肿瘤细胞的增殖^[6]。研究显示, 某些肿瘤即使在营养条件充足的情况下也会有自噬的增强。这意味着自噬是细胞生长所必需的^[7]。自噬的过度表达或者抑制均可能会增加肿瘤的发生率, 而且各种组织对自噬的过度表达或者抑制的反应不尽相同。但是否能够诱发肿瘤, 发生肿瘤的恶性程度及肿瘤性质是否一致则有待进一步研究。并且肿瘤的发生受遗传, 环境等多种因素的影响, 它们之间的相互作用机制目前仍不明确。通过多项研究, 自噬基因敲除的小鼠肿瘤发生率明显增高^[8]; 在限制营养的条件下抑制自噬可以恢复肿瘤细胞的凋亡, 但这种坏死与炎症有关, 并且可以加速肿瘤的生长。因此, 自噬可能通过减轻代谢压力, 与细胞凋亡协作和通过坏死来阻止死亡的功能来抑制肿瘤的生长^[9]。

3 自噬在肝癌发生和发展中的作用

肝癌发病率在全球癌症中位列第三,是我国最常见的恶性肿瘤之一,近年来其发病率有明显上升趋势,全球每年的新发肝癌病例中约53%在我国大陆,其发病率及死亡率在我国居各种癌症的第二位。在美国,由于丙型肝炎病毒感染的传播,其发病率预计在接下来的20年将急剧上升。乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒和长期酗酒导致的肝硬化仍是全球各国诱发肝癌最重要的原因^[10]。在肝细胞癌中自噬的作用也是非常复杂的,相关研究甚至有着完全不同的结论。研究显示在肝细胞癌中自噬相关基因及自噬活动是被抑制的。自噬作用的缺失连同凋亡活动的异常可能促进肿瘤恶性程度的分化。但另外一些研究证明作为自噬相关基因在肝癌组织中表达是增加的,而且增加的自噬活动可以降低肝癌细胞对化疗药物的敏感性。说明自噬的调控非常复杂,可能不仅局限于一种基因调控,而且不同类型的肝癌,或者肝癌不同时期调控的表达不同。临床也经常遇到上述情况,同样是肝细胞型肝癌但对同样的化疗药物及其他治疗方法敏感程度各不相同,这与多种因素有关。或许将来给肝癌分期型和预计术后生存时间将加入凋亡和自噬等调控表达的依据。

Beclin1 基因位于人类染色体17q21,定位于高尔基体,参与PI3K复合物的组成和自噬体形成,哺乳动物基因编码的*Beclin1*是迄今为止唯一发现的哺乳动物自噬基因,它通过这一死亡过程的活化抑制肿瘤的形成,在自噬泡形成过程中起重要作用,在HBV感染的肝癌组织中高表达^[11]。*Beclin1*是诱导自噬所必须的一种单倍不足肿瘤抑制蛋白,在凋亡缺陷细胞,通过一种蛋白激酶的激活或*beclin1*介导的代谢应激敏感性等位基因的破坏来抑制一种自噬的依赖性生存通道,从而抑制自噬。Qu等^[12]使用一个有针对性的突变体小鼠模型测试假说,证明了删除*Beclin1*基因促进了肿瘤的发生发展。实验表明,杂合子缺失的*Beclin1*基因的小鼠增加了自发恶性肿瘤的机率和加速了乙肝病毒诱导癌前病变的发展。此外,*Beclin1*杂合子的缺失导致体内细胞增殖增加,自噬减少^[12]。在肝细胞癌中,自噬基因的表达及其对应的自噬活性被抑制。自噬缺陷与凋亡活性的改变可能协同促进肿瘤恶性分化,结果出现一个更具侵袭性的癌症细胞表型使肝癌的预后不良。因此通常认为*Beclin1*基因是一种肿瘤抑制基因^[13]。*Beclin1*基因的突变或其他自噬基因可能有助于阐明人类癌症的发病机制^[12]。

在肝癌中,自噬的发生与许多癌基因及抑癌基因有着很密切的关系,雷帕霉素靶蛋白(mTOR)在一系列的参与肿瘤的生长和发展的途径中是一个关键的

组件,它代表了一个对癌症的治疗的潜在分子目标。抑癌基因如*DAPK1*、*PTEN*、*TSC1/TSC2*及*LKB1/STK11*可以通过抑制mTOR的激活而促进自噬的发生;相反,许多癌基因如PI3K/AKT则可以通过激活mTOR而抑制自噬^[14]。p53是最常见的抑癌基因,作为一个中心肿瘤抑制蛋白,p53调节自噬的作用目前不是很明确。在原子核内,p53可以作为一个自噬诱导转录因子。细胞质内,p53发挥自噬抑制功能,其退化实际上需要自噬诱导。早期研究表明在细胞DNA损伤时p53通过损伤相关自噬调节剂(DRAM)依赖的方式诱导自噬,DRAM单独的过表达会引起最低限度的细胞死亡,DRAM在p53介导的细胞凋亡中是必不可少的^[15]。当其发生突变或杂合性丢失后,可引起肝癌转移和复发,p53基因的突变主要位于高度保守区内,以175、248、249、273、282等5个位点上氨基酸突变最为常见,不同肿瘤基因突变的位点大不相同。p53基因失活后丧失了监视DNA损伤的功能。细胞在受到外界环境致癌物作用以后,DNA出现不可修复的损伤,遗传不稳定,突变积累,重排加快,促进了正常细胞的恶性转化;突变的p53基因不仅使p53抑癌活性丧失,还有促进恶性转化的活性,p53基因由抑癌基因转变为癌基因。最新的研究表明p53的失活可以通过内质网应激促进细胞自噬的发生,即p53对自噬有抑制性作用^[16]。

PI3K/AKT-mTOR信号通路是调节自噬途径关键的调控因子,PI3K及其下AKT的激活可以促进细胞的生存并防止细胞凋亡的发生,在多种恶性肿瘤中可以发现PI3K/AKT通路的过度激活。PTEN作为肿瘤抑制基因可以下调PI3K/AKT的活性,在肝癌等多种恶性肿瘤中发现了PTEN的突变。在自噬的过程中,PI3K/AKT信号通路的激活可以通过抑制TSC1/2的活性进而促进mTOR的表达,从而抑制自噬的发生并促进细胞的生长。在肝癌细胞中同样表明,AKT通路的激活可以通过下调*Beclin1*的表达而抑制自噬的发生,故PI3K/AKT-mTOR信号通路对自噬有一定的抑制性作用^[17]。

死亡相关蛋白激酶(DAPK)在细胞生长调控中具有广泛的作用,具有抑制肿瘤发生和转移的功能,也可以通过与MAP1B相互作用而引起自噬得发生,MAP1B子转染可以加强与DAPK-1刺激细胞膜出胞,而使用短干扰RNA减少MAP1B减弱DAPK-1膜出胞活动。自噬抑制剂3甲基腺嘌呤抑制了DAPK-1和MAP1B介导的膜出胞活动^[18]。

因此,研究自噬的调节和肿瘤相关基因的关系将有助于我们阐明自噬在肝癌中的作用。

4 自噬与肝癌的治疗

由于原发性肝癌起病隐袭、早期诊断率低,多数患者在确诊时已达中晚期,失去了外科干预的最佳时机。其中不少病例又以肝动脉栓塞化疗疗效差为表现,此时可进行全身化疗作为姑息治疗,但目前的常用药物和化疗方案对其疗效不佳或无效^[19]。因此,迫切需要研究开发新型的抗肝癌药物或者其他治疗肝癌的手段。目前细胞自噬方面的研究为肝癌的预防和治疗提供了一些新方向,但自噬在肝癌中作用的详细机制尚不清楚。若能了解自噬在肝癌发生发展各个阶段的具体机制,就有可能利用自噬抑制肝癌的发生发展,从而能有效预防肝癌的发生,也有助于选择特异性抗癌药物,研究较多的有以下几种。

汉防己甲素,一种双苜基异喹啉生物碱,它是中草药防己科植物粉防己根的提取物,有抗肿瘤、抗高血压、抗心绞痛、抗过敏的广泛作用,目前各种肿瘤患者应用较多,尤其用于甲状腺癌、肺癌等,近期肝癌患者也较多应用,表现出有效的抗肿瘤作用,并且有可能被用作癌症化疗剂。汉防己甲素诱导细胞内产生活性氧(ROS),增加肿瘤细胞的自噬,使用 ROS 清除剂显著降低了汉防己甲素诱导的自噬。这些结果表明,生成的活性氧在汉防己甲素诱导的自噬中扮演重要的角色。汉防己甲素诱导线粒体功能障碍导致活性氧积累和自噬。ROS 的生成促进了 ERK MAP 激酶激活,ERK 信号通路至少部分地导致了汉防己甲素在肝癌细胞诱导自噬。并且还发现汉防己甲素可以调节自噬相关基因 7(ATG7)的表达,促进了汉防己甲素诱导自噬。此外,在体外研究中,也观察到类似的结果,汉防己甲素在肿瘤异种移植模型中也能造成 ROS 的累积和诱导细胞自噬。汉防己甲素以 ROS 依赖的方式在线虫体内肌肉细胞也诱导自噬。这些结果表明,汉防己甲素诱导线粒体功能障碍导致在肝细胞癌的细胞活性氧积累和自噬^[20]。因此,这些发现表明,汉防己甲素作为一种有效的自噬受体激动剂可能成为一个有前途的临床化疗剂。

多重激酶抑制剂索拉非尼通过抑制 Raf/MEK/ERK 联合信号通路和 VEGF 受体酪氨酸激酶来抑制增殖和血管生成。肝细胞癌中,索拉非尼是唯一批准的系统性治疗药物,它能够显著延长进展期肝癌患者中位生存期,但是它只能使肿瘤处于稳定期和抑制肿瘤细胞生长,而不能使肿瘤回归或者说治愈肿瘤。组蛋白去乙酰化酶抑制剂(HDAC)通常在肿瘤中特异性表达,因此有希望成为治疗肝癌的一种靶,然而目前他们的作用在肝细胞癌的发病机制中尚不完全清楚。诺华公司研制的帕比司他是一种小分子的组蛋白去乙酰化酶抑制剂,能够诱导癌细胞的凋亡,降低

癌细胞的存活。Lachenmayer 等^[21]分析了一组 334 例人类肝癌中 HDACs 的表达,评估了帕比司他联合索拉非尼在三个肝癌细胞株和一个鼠异种移植小鼠模型的治疗效果。结果提示联合索拉非尼和帕比司他在体内体外均产生了强大的抗肿瘤效果,肿瘤细胞增殖和生存能力下降,而凋亡和自噬增加。帕比司他增加了组蛋白 H3 和 HSP90 的乙酰化作用,抑制存活素(BIRC5)和激活钙粘着蛋白(CDH1)。帕比司他和索拉非尼联合治疗在异种移植的肝细胞癌中显著降低血管密度,降低肿瘤体积和提高生存机会。帕比司他和索拉非尼联合治疗在肝细胞癌临床前模型效果非常明显,这种新的联合治疗为肝细胞癌的临床研究提供了基本原理。

新型免疫抑制剂雷帕霉素^[22]是一种新型大环内酯类免疫抑制药物,临床用于抗免疫排斥反应。近年来新的研究发现它还抑制肾癌、结肠癌、胰腺癌等多种肿瘤的生长。雷帕霉素诱导细胞死亡可能来源于两个不同的机制,在高雷帕霉素浓度时,细胞死亡可能通过自噬依赖路径,而在低浓度,细胞死亡可能出现在 G₁ 期细胞周期阻滞。这种作用是伴随着一个自噬独立的途径通过对 p21 的(Cip1)和 p27 (Kip1)上升调节的表达。同时发现雷帕霉素在低浓度可能不足以启动自噬体形成自噬,但是 *Beclin1* 超表达触发了一个附加的过程,使下游 mTOR 在 G₁ 细胞周期阻滞。研究结果表明,这些针对自噬细胞死亡的组合策略可能为癌症患者产生重大效益,因为降低雷帕霉素浓度可以使接受化疗的癌症患者的治疗副作用最小化^[23]。另外,我国学者的研究表明雷帕霉素可能可以降低肝癌细胞的侵袭能力,阻止肝癌细胞的转移。所以,雷帕霉素同时具有抑制免疫排斥和抗肿瘤的双重作用,目前在许多移植中心,取得了令人满意的疗效^[24]。

还有其他一些药物的机制也在进一步研究中,例如环磷酰胺、阿霉素、盐酸吡柔比星、奥沙利铂、氟尿嘧啶等各类经典化疗药物。

祖国传统医学中有一些消肿散结(抗肿瘤)的药物的疗效近年也得到证实并广泛应用于临床,例如三尖杉、斑蝥、喜树、鸦胆子等,以及新型中成药制剂参一胶囊等,其作用主要是诱导肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤细胞增殖,抑制肿瘤细胞的多耐药性,抑制肿瘤血管生成,抗突变,调节细胞信号转导等,它们都与自噬有着不可分割的关系,有待于我们进一步研究。

放射治疗目前在肝癌的治疗应用较少,主要是因为传统观念认为原发性肝癌对于各种放射线治疗不敏感。但是目前有研究表明,快速中子(一种高能粒子)在人类肝细胞癌 SK-Hep1 细胞系中能够大量诱导自噬细胞死亡,能够比目前的低能辐射粒子更有效地

降低肿瘤细胞生长^[25]。

肝移植目前被认为是肝癌治疗的最佳手段,因为肝移植能最大限度的切除肿瘤及硬化的肝脏,从根本上消除肝癌产生的土壤;同时可避免出现肝切除术后肝功能衰竭等严重的并发症。但其面临的重大问题仍是移植术后的肿瘤复发。一般认为移植后肿瘤复发的原因是手术时肝外已存在常规方法检查不出的转移灶或手术操作造成的肿瘤细胞进入血循环。近期有研究认为自噬在肝癌移植术后复发中也起到相当重要的作用,但目前机制未明且缺乏临床研究证据。

5 展望

目前虽然细胞自噬方面的研究为肝癌的预防和治疗提供了一些新方向,但自噬在肝癌中作用的详细机制尚不清楚。若能了解自噬在肝癌发生发展各个阶段的具体机制,就可利用自噬抑制肝癌的发生发展,从而能有效预防肝癌的发生,也有助于选择特异性抗癌药物。可以利用各种药物调节肿瘤细胞自噬和凋亡的途径来控制肿瘤的发展和抑制肿瘤,在自噬作用机制方面,汉防己甲素诱导线粒体功能障碍导致活性氧积累和自噬,如果能够增加细胞中ROS的含量就可以提高自噬水平,那么是否可以有其他更简单更有效的方案可以使用。*Beclin1*基因作为一种新的抑癌基因,可能成为肝癌基因治疗中的靶基因。雷帕霉素靶蛋白(mTOR)作为一种肿瘤发生发展的关键元素,在将来治疗肝癌的过程中必将起到不可缺少的作用。此外,在肝癌的治疗中应该促进自噬的发生进而对肿瘤产生杀伤性的作用,还是抑制自噬从而增加化疗药物的敏感性,或者可以两者兼得,这或许因人而异,因疾病而异,具体机制和治疗方案还有待进一步的临床研究。其次,放射线治疗原发性肝癌也将取得新的进展。此外,如果能证明自噬参与肝癌移植术后复发并明确其发生机制,就可以预防肝癌移植术后的肿瘤的复发。最后,祖国传统医学中抗肿瘤药物的药理作用机制逐渐被证实,并且具有很强的耐药性和抑制对其他抗肿瘤药物的耐药性。随着研究的进一步深入,一定会有更多的中药成分被发现并应用于各型肿瘤的临床治疗,造福全人类。

参考文献

- [1] Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease [J]. *Cell*, 2008, 132(1): 27-42.
- [2] Komatsu M, Waguri S, Ueno T, et al. Impairment of starvation-induced and constitutive autophagy in Atg7-deficient mice [J]. *Journal of Cell Biology*, 2005, 169(3): 425-434.
- [3] Hippert MM, O'Toole PS, Thorburn A. Autophagy in cancer: Good, bad, or both? [J]. *Cancer Research*, 2006, 66(19): 9349-9351.
- [4] Ogier-Denis E, Codogno P. Autophagy: A barrier or an adaptive response to cancer [J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2003, 1603(2): 113-128.
- [5] Sharma N, Thomas S, Golden EB, et al. Inhibition of autophagy and induction of breast cancer cell death by mefloquine, an antimalarial agent [J]. *Cancer Letters*, 2012, 326(2): 143-154.
- [6] Driscoll JJ, Chowdhury RD. Molecular crosstalk between the proteasome, aggresomes and autophagy: Translational potential and clinical implications [J]. *Cancer Letters*, 2012, 325(2): 147-154.
- [7] Yang S, Wang X, Contino G, et al. Pancreatic cancers require autophagy for tumor growth [J]. *Genes & Development*, 2011, 25(7): 717-729.
- [8] Furuya N, Yu J, Byfield M, et al. The evolutionarily conserved domain of Beclin 1 is required for Vps34 binding, autophagy and tumor suppressor function [J]. *Autophagy*, 2005, 1(1): 46-52.
- [9] Degenhardt K, Mathew R, Beaudoin B, et al. Autophagy promotes tumor cell survival and restricts necrosis, inflammation, and tumorigenesis [J]. *Cancer Cell*, 2006, 10(1): 51-64.
- [10] Parikh S, Hyman D. Hepatocellular cancer: A guide for the internist [J]. *American Journal of Medicine*, 2007, 120(3): 194-202.
- [11] Chen Z, Huo JR, Yang L, et al. Effect of ligustrazine on mice model of hepatic veno-occlusive disease induced by *Gynura segetum* [J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2011, 26(6): 1016-1021.
- [12] Qu X, Yu J, Bhagat G, Furuya N, et al. Promotion of tumorigenesis by heterozygous disruption of the beclin 1 autophagy gene [J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2003, 112(12): 1809-1820.
- [13] Ding ZB, Shi YH, Zhou J, et al. Association of autophagy defect with a malignant phenotype and poor prognosis of hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Research*, 2008, 68(22): 9167-9175.
- [14] Maiuri MC, Tasdemir E, Criollo A, et al. Control of autophagy by oncogenes and tumor suppressor genes [J]. *Cell Death and Differentiation*, 2009, 16(1): 87-93.
- [15] Crighton D, Wilkinson S, O'Prey J, et al. DRAM, a p53-induced modulator of autophagy, is critical for apoptosis [J]. *Cell*, 2006, 126(1): 121-134.
- [16] Tasdemir E, Maiuri MC, Galluzzi L, et al. Regulation of autophagy by cytoplasmic p53 [J]. *Nature Cell Biology*, 2008, 10(6): 676-687.
- [17] Gou X, Ru Q, Zhang H, et al. HAb18G/CD147 inhibits starvation-induced autophagy in human hepatoma cell SMMC7721 with an involvement of Beclin 1 down-regulation [J]. *Cancer Sci*, 2009, 100(5): 837-843.
- [18] Harrison B, Kraus M, Burch L, et al. DAPK-1 binding to a linear peptide motif in MAP1B stimulates autophagy and membrane blebbing [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2008, 283(15): 9999-10014.
- [19] Lee JG, Choi SB, Kim KS, et al. Central bisectionectomy for centrally located hepatocellular carcinoma [J]. *Br J Surg*, 2008, 95(8): 990-995.
- [20] Gong K, Chen C, Zhan Y, et al. Autophagy-related gene 7 (ATG7) and reactive oxygen species/extracellular signal-regulated kinase regulate tetrandrine-induced autophagy in human hepatocellular carcinoma [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2012, 287(42): 35576-35588.
- [21] Lachenmayer A, Toffanin S, Cabellos L, et al. Combination therapy for hepatocellular carcinoma: Additive preclinical efficacy of the HDAC inhibitor panobinostat with sorafenib [J]. *Journal of Hepatology*, 2012, 56(6): 1343-1350.
- [22] Adi-Harel S, Erlich S, Schmukler E, et al. Beclin 1 Self-Association Is Independent of Autophagy Induction by Amino Acid Deprivation and Rapamycin Treatment [J]. *Journal of Cellular Biochemistry*,

¹²⁵I 放射性粒子组织间植入治疗肝癌的研究进展

曹 阳, 刘 桦, 吴 念

(重庆市第五人民医院普外科, 重庆 400062)

【摘要】 ¹²⁵I 粒子组织间植入是将 ¹²⁵I 放射性粒子准确植入人肿瘤体内, 通过微型放射源发出持续、短距离的 γ 、 χ 放射线, 最大限度杀伤肿瘤组织, 不损伤或轻微损伤正常组织的技术, 在临床广泛应用。肿瘤局部控制效果较好, 延缓局部复发或转移, 能改善患者生活质量, 提高生存率, 已成为肝癌治疗的新热点。本文从 ¹²⁵I 粒子治疗肝癌的生物学特点、作用机理、实验研究及临床应用的最新进展进行综述。

【关键词】 ¹²⁵I 粒子; 肝癌; 放疗; 近距离治疗

【中图分类号】 R735.7 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2013)21-3194-03

Research progress of iodine-125 brachytherapy in the treatment of hepatocellular carcinoma. CAO Yang, LIU Hua, WU Nian. Department of General Surgery, Chongqing Fifth People's Hospital, Chongqing 400062, CHINA

【Abstract】 Iodine-125 brachytherapy is a radioactive method that implants iodine-125 seeds into the tumor tissue accurately in vivo, which destroys the tumor tissue maximumly, with no or minor damage to the normal tissue through the gamma and X-radiation. It is very popular for clinical doctor to use the iodine-125 to treat hepatocellular carcinoma patients. It was reports that this method have an effect on the local tumor, delaying local recurrence or metastasis, and improving the survival and patients' quality. This article reviews the recent research progress on iodine-125, including the biological characteristics, the mechanism of the killing, the experiment and clinical research in hepatocellular carcinoma.

【Key words】 Iodine-125 seed; Hepatocellular carcinoma; Radiotherapy; Brachytherapy

原发性肝癌是我国最常见的恶性肿瘤之一, 起病隐匿, 恶性程度高, 发展快, 大多数患者就诊时已经到中晚期, 手术切除率低, 术后复发转移十分常见^[1-4]。当前需寻找新的方法配合手术综合治疗肝癌。放射性粒子组织间植入是近距离放疗(Brachytherapy)的一种, 指把放射性同位素制成种子(Seed), 通过外科手术将其植入到肿瘤组织中, 利用同位素衰变产生的各种射线杀伤肿瘤细胞, 直至衰变结束。放射性粒子植入为肝癌的治疗提供了一条新的有效的途径, 尤其是碘-125 粒子(¹²⁵I)的应用, 在全球范围内引起了越来越多研究者的重视^[5-7]。

1 ¹²⁵I 放射性粒子植入治疗肝癌的生物学特点

肝细胞癌放射生物学观念的改变为肝癌放射治

疗的开展奠定了理论基础, 目前认为肝细胞肝癌的放射敏感性与低分化鳞癌相似。Zeng 等^[8]引用 L-Q 模式, 通过集落细胞生存曲线, 得出肝细胞癌的 α/β 比值为 11.2 Gy, 这数值相当于低分化鳞癌(如鼻咽癌), 认为肝细胞肝癌属于放射敏感肿瘤。

¹²⁵I 粒子是一种人工合成的新型放射性同位素, 由 ¹²⁴Xe 吸收 1 个中子并以电子俘获方式变为 ¹²⁵I, 它是含有吸附活性 ¹²⁵I 钼丝和钛合金外壳组成, 外形呈圆柱型, 总长 4.5 mm, 直径 0.8 mm。单个粒子活度为 0.3~1.0 mCi, 释放 27.4~31.4 keV 的 X 射线和 35.5 keV 的 γ 射线, 这种低剂量率持续性照射能破坏肿瘤细胞核 DNA 双链, 使肿瘤失去增殖能力, 还可以延缓增殖细胞的周期进程, 提高正常组织亚致死性损伤的修复

通讯作者: 刘 桦。E-mail: e2y8@sina.com.cn

2010, 110(5): 1262-1271.

[23] Eum KH, Lee M. Targeting the autophagy pathway using ectopic expression of Beclin 1 in combination with rapamycin in drug-resistant v-Ha-ras-transformed NIH 3T3 cells [J]. *Molecules and Cells*, 2011, 31(3): 231-238.

[24] 李艳雯, 黎宇, 姜孝新. 雷帕霉素抑制人肝癌细胞 HepG-2 侵袭

能力的实验研究[J]. *海南医学*, 2011, 22(11): 122-123.

[25] Altmeyer A, Josset E, Denis JM, et al. The mTOR inhibitor RAD001 augments radiation-induced growth inhibition in a hepatocellular carcinoma cell line by increasing autophagy [J]. *International Journal of Oncology*, 2012, 41(4): 1381-1386.

(收稿日期: 2013-03-09)