

低氧微环境与胃癌

郭花, 朱金水

郭花, 朱金水, 上海交通大学附属第六人民医院消化内科 上海市 200233

作者贡献分布: 本论文由朱金水指导、审阅; 由郭花设计、撰写完成。

通讯作者: 朱金水, 200233, 上海市宜山路600号, 上海交通大学附属第六人民医院消化内科. zhujs1803@hotmail.com

电话: 021-64369181-8970 传真: 021-64837019

收稿日期: 2008-03-26 修回日期: 2008-06-12

接受日期: 2008-06-23 在线出版日期: 2008-07-28

Hypoxia environment and gastric cancer

Hua Guo, Jin-Shui Zhu

Hua Guo, Jin-Shui Zhu, Department of Gastroenterology, the Affiliated Sixth People's Hospital of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

Correspondence to: Dr. Jin-Shui Zhu, Department of Gastroenterology, the Affiliated Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, 600 Yishan Road, Shanghai 200233, China. zhujs1803@hotmail.com

Received: 2008-03-26 Revised: 2008-06-12

Accepted: 2008-06-23 Published online: 2008-07-28

Abstract

Tumor hypoxia is a characteristic in many solid tumors. It has been demonstrated that hypoxia in gastric cancer could promote tumor microvessels angiogenesis, affect tumor cell apoptosis, regulate cell cycle, decrease the therapeutic efficacy of radiotherapy, surgery and some forms of chemotherapy, and promote tumor invasion and metastasis. Using oxygen electrodes, radiological and nuclear medical imaging techniques we could assess the tumor oxygenation status. The use of hyperbaric oxygen, carbogen and ARCON and hypoxic cell radiosensitisers can improve the efficacy of radiation and chemotherapy. Hypoxia environment indicates several new methods to treat gastric cancer, and the exogenous markers of tumor hypoxia, HIF-1 inhibitor, and HIF-1 gene therapy will be the focus in the future.

Key Words: Hypoxia; Gastric cancer; Radiotherapy; Chemotherapy

Guo H, Zhu JS. Hypoxia environment and gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(21): 2381-2384

摘要

低氧是恶性肿瘤微环境的特征之一, 胃癌低氧状态能促进肿瘤血管生成、抑制肿瘤细胞凋亡、影响细胞周期和增殖、增加放化疗及手术的抵抗性, 使肿瘤对放化疗的疗效明显下降, 并且促进肿瘤的侵袭和远处转移。通过体内氧电极测定、放射自显影、核磁影像技术等方法能够检测胃癌肿瘤的低氧微环境。采用吸入高压氧、carbogen或ARCON气体、给予缺氧细胞放射增敏剂等方法能提高肿瘤的放疗疗效。虽然胃癌肿瘤的低氧微环境对其治疗产生了一定影响, 但其低氧微环境也为临床治疗提供了新的治疗方法, 使胃癌低氧靶向治疗成为可能。因此, 针对肿瘤低氧的低氧标记药物、HIF-1抑制剂、HIF-1基因治疗等将成为今后的研究热点。

关键词: 低氧; 胃癌; 放疗; 化疗

郭花, 朱金水. 低氧微环境与胃癌. 世界华人消化杂志 2008; 16(21): 2381-2384

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/2381.asp>

0 引言

1955年Thomlinson *et al*首次发现人类肿瘤中存在肿瘤组织内低氧现象, 随着低氧检测技术的不断完善, 越来越多的证据表明人类肿瘤普遍存在低氧微环境, 低氧微环境使肿瘤对放化疗及手术治疗的疗效明显下降。1996年Brizel *et al*^[1]首次发现人类肿瘤远处转移与肿瘤低氧微环境有着密切的相关性。低氧引起肿瘤细胞发生一系列生物学改变, 如细胞代谢的变化、基因表达及基因表型改变、蛋白合成变化等^[2-4], 其结果主要表现在以下几个方面: 促进肿瘤新生血管生成、抑制肿瘤细胞凋亡、影响细胞周期、促进肿瘤的侵袭和远处转移、对放化疗产生抵抗等^[5-7]。低氧状态下的胃癌细胞对放射及化学治疗的效果不理想, 使肿瘤的治疗陷入了困境, 因此胃癌的低氧微环境成为医生及研究学者的研究热点。

胃癌中的低氧微环境是由多种因素参与共同形成的, 如肿瘤组织的快速生长导致血管紊

■背景资料

胃癌低氧状态能促进肿瘤血管生成、抑制肿瘤细胞凋亡、增加放化疗及手术的抵抗性, 并且促进肿瘤的侵袭和远处转移。

■同行评议者

房静远, 教授, 上海交通大学医学院附属仁济医院, 上海市消化疾病研究所

■相关报道

低氧是恶性实体瘤的特征之一。研究表明肿瘤内部的氧压力明显低于正常组织。

乱、肿瘤的血液供应能力下降、氧气消耗增加,以及患者处于贫血状态、血红蛋白下降等有关^[8-9]。严重低氧时还可能导致肿瘤组织坏死,但非致命性低氧将对肿瘤细胞的生物学功能产生重要影响,有多种细胞因子和信号转导通路参与此变化过程。随着对肿瘤低氧微环境研究的不断深入,近20多年来人们发现低氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)与哺乳细胞低氧微环境密切相关^[10-11],而且还发现了许多提高肿瘤治疗疗效的新方法,低氧微环境这一特点为肿瘤的治疗提供了独特的方法,其中一些治疗策略已经用于动物实验模型及临床实验之中。因此,本文就胃癌低氧微环境及相关检测方法、治疗策略作一评价。

1 胃癌低氧微环境的病理生理学

胃癌细胞的低氧微环境是其病理生理学特点之一。肿瘤低氧状态是由于细胞内氧气供应和消耗之间不平衡造成,肿瘤组织生长快,其内部血流灌注低下,虽然肿瘤内有异常新生血管形成,但肿瘤细胞的氧消耗量超过组织的供氧能力,因此表现出相对不足。另外肿瘤患者的贫血状态使机体供氧能力下降也促进肿瘤低氧微环境的发生。从低氧的发生发展方式上可将胃癌缺氧分为两种:慢性缺氧和急性缺氧。慢性缺氧是由于肿瘤细胞距的距离超过氧气的有效弥散距离(100-150 μm),因而处于缺氧状态;急性缺氧由于肿瘤血管网的结构和功能异常,或肿瘤组织间液压升高使血管内血流暂时减少或阻滞等原因导致短暂的血流中断、血管周围细胞缺氧^[12],但这两种不同的缺氧类型在同一肿瘤中往往是同时存在的。有学者对原发进展期肿瘤进行局部氧分压测定,发现肿瘤组织内的氧分压水平呈区域性分布,但是在肿瘤无氧区域与低氧区域之间很难确定一个明确的分界线将两者一分为二。通过局部氧分压测定发现正常组织氧分压为40-60 mmHg,而肿瘤中氧分压多为8-10 mmHg,有40%的肿瘤氧分压低于5 mmHg, 27.5%的肿瘤氧分压低于2.5 mmHg,研究还发现肿瘤氧分压低的患者的总体生存率比氧分压高的患者预后差^[13-14]。

2 胃癌低氧环境与治疗抵抗

胃癌的低氧状态使胃癌细胞在抵抗放化疗方面扮演着非常重要的角色。临床研究发现部分胃癌患者对放疗的效果不甚理想,研究表明胃癌放疗治疗的疗效受组织氧合程度影响,含氧量低的低氧胃癌肿瘤细胞对放疗的抵抗性是正常

不乏氧细胞的3倍^[15]。这是由于在生理情况下放疗时组织细胞能产生一定数量的氧自由基,这些具有高度活性的自由基能使DNA双链断裂、细胞死亡。氧分压正常时,氧气能够稳定自由基,从而促进自由基对DNA造成损伤、破坏机体修复能力,从而达到一定的杀伤力。但在低氧的肿瘤细胞中,氧气稳定自由基的能力下降,放疗时产生氧自由基受到限制,因此低氧肿瘤对放疗的敏感性下降。Sundf r *et al*^[16]认为原发肿瘤中氧分压低于5 mmHg的亚肿瘤区域的大小是判断患者预后的重要指标。研究还发现肿瘤氧分压低于0.5 mmHg时,即使是致死剂量的放射线,对肿瘤细胞也没有杀伤作用。

此外,肿瘤患者常处于贫血状态,正常组织能够通过增加组织灌注而代偿轻度至中度贫血,但由于肿瘤组织中血管结构异常紊乱,代偿能力下降所以得不到足够的氧气。临床研究表明肿瘤患者低血红蛋白水平与放化疗效果差存在显著相关性^[17],其治疗效果不理想的主要原因仍是细胞低氧。

3 胃癌肿瘤低氧的检测技术

测定实体瘤中氧压力对判断患者预后有很高的临床价值。近年来,放射自显影、核磁影像技术、极普法等已被用于检测肿瘤的低氧区域^[18]。

体内氧电极测定法是唯一可以直接检测肿瘤氧分压的方法,研究发现正常组织中氧分压呈典型的高斯分布,氧分压平均介于40-60 mmHg,而肿瘤组织中氧分压低,其中半数低于10 mmHg。在较长一段时间内,氧电极技术曾被认为是临床上测量肿瘤内氧压力的金标准^[19]。但是该技术仅用于易于获取的浅表肿瘤组织,无法区别严重缺氧和坏死、操作时需要外科手术介入可能引起创伤等因素而存在一定局限性。

利用生物还原药物是一种检测肿瘤内氧分压的无创性技术。该类药物中最常用的内源性标志物是硝基咪唑类,硝基咪唑经过主动扩散通过细胞膜进入细胞,通过胞内还原酶(主要是黄嘌呤氧化酶)的作用,被还原产生自由的阴离子,该中间体在缺氧环境中进一步被还原,与细胞内组分共价结合形成胞内加合物而滞留在细胞中。硝基咪唑在组织中的蓄积量与低氧组织中存活细胞的氧含量呈一定比例,但不聚集于坏死细胞中,进而用正电子放射断层扫描摄影、核磁共振等影像学技术反应肿瘤内的氧化程度^[20]。由于此类化合物反应慢,需要足够的时

■创新盘点

本文对胃癌低氧微环境的病理生理机制、检测方法 & 治疗抵抗等进行了深刻的阐述,提出了新的治疗思路。

间来进行还原反应和结合反应, 因此更适用于慢性低氧细胞的检测。

利用放射性核素 ^{18}F 、 ^{62}Cu 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{123}I 等标记的缺氧组织显影剂进行SPECT或PET显影技术也可以对肿瘤内低氧组织进行定性和定量检测^[21-22], 该方法是目前检测肿瘤内低氧状态较为成熟的非侵入性技术。此外, 利用低氧细胞内源性标志物HIF-1 α 、CA9、Glut-1等也能够检测低氧肿瘤的分布空间、检测肿瘤的低氧状态。

4 改善胃癌低氧状态及提高疗效的措施

有证据表明胃癌肿瘤内低氧状态是提示患者预后的指标之一, 早期人们曾用高压氧提高肿瘤内氧含量的方法来提高放疗疗效, 但吸入高压氧可能引起呼吸抑制, 反而使肿瘤的血供更差, 所以后来在高压氧中加入适量二氧化碳气体, 于是诞生了carbogen(卡铂金), 他是由950 g/L氧气和50 g/L二氧化碳构成的混合气体, 放疗前吸入carbogen能改善组织慢性缺氧, 能扩张血管、加快血流速度, 提高放疗疗效^[23]。临床研究表明, 放疗前吸入carbogen气体能明显提高局部头颈癌、子宫颈癌的放疗疗效, 由于某些复杂的技术原因, 临床工作中并没有完全接受这种治疗方式。目前卡铂金联合烟酰胺加速放疗(accelerated radiotherapy combined with carbogen and nicotinamide, ARCON)的方法正在III期临床试验中^[24]。

放射增敏剂被认为是最有希望解决低氧细胞放射线抗拒问题的方法之一。理想的增敏剂应仅对肿瘤细胞有放射增敏作用, 而对正常组织无毒性或毒性很低, 并且能透入肿瘤细胞缺氧区域, 较少或不分布于正常组织中。其代表药物是硝基咪唑类化合物, 如5-硝基咪唑和2-硝基咪唑。他能模拟氧的放射增敏作用, 并选择性与低氧细胞结合, 由于其不参加正常细胞代谢过程, 故不受血管弥散的限制, 从而可以最大限度的使缺氧细胞增敏, 但由于其胃肠道和神经系统副作用使该类药物在临床应用上受到一定限制^[25]。新型毒性较低的增敏剂正在研究开发之中。

一种新型放疗增敏剂Tirapazamine在缺氧状态时会转变为拓扑酶抑制剂, 对肿瘤组织内乏氧细胞具有显著的杀伤作用, 抑制了肿瘤组织内由于乏氧细胞存在导致的抗凋亡作用及放射抵抗性, 因而可以显著增加肿瘤放射治疗的抗肿瘤作用^[26-27]。该药也可以与放射治疗或化学治疗药物同时使用, 消灭不同缺氧程度的癌细胞。

该药的II期临床试验证实他可以增加传统放化疗治疗的疗效, 提高患者反应率及总体生存率。该药还被用于其他癌症的同步化学疗法, 目前已有报告发现在III/IV级头颈部小细胞癌中, 该药与顺铂合用能提高患者3年生存率^[28]。

携带有治疗性基因或无毒性药物酶的厌氧菌也有抗肿瘤作用, 这种厌氧菌被注射到肿瘤低氧区域后发挥活性作用, 全身不良反应少。如*C. novyi-NT*是一种厌氧型细菌, 他能增加脂质酶包裹的多柔比星等药物在肿瘤低氧区域的释放, 这种蛋白可以用于肿瘤化疗过程中药物特异性呈递, 加强微脂粒癌症药物的释放, 增加其疗效^[29]。

HIF-1是胃癌低氧微环境中重要的转录因子, 他过表达于肿瘤组织, 并且参与肿瘤的发生发展过程, 并且受PI3K/Akt、MAPK信号转导通路的调控, 因此是一个新的治疗靶点。目前已提出新靶向HIF-1转录因子治疗胃癌的新思路, 针对HIF-1转录翻译、上游信号活化、信号传导通路、下游效应分子等一些新的治疗方法已经被提出^[30]。如应用LY294002、wortmannin、PD98059等抑制PI3K-AKT-mTOR或MAPK信号转导通路^[31]、应用表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂吉非替尼和埃罗替尼^[32-33]、应用HIF-1反义RNA或shRNA基因治疗^[34]、应用HIF-1小分子抑制剂YC-1、HIF-1 DNA结合活性抑制剂、HIF-1转录活性抑制剂等方法均能抑制胃癌生长。

5 结论

胃癌肿瘤的低氧微环境是放疗、化疗、手术等疗效的重要影响因素, 胃癌低氧状态也是局部复发和远处转移的重要危险因素。低氧虽然改变了肿瘤细胞的生物学特性, 影响其临床预后, 但针对其特异的低氧微环境也为临床肿瘤治疗提供了一些新的治疗方法, 使肿瘤低氧靶向治疗成为可能。因此, 针对胃癌低氧的低氧激活药物、HIF-1信号转导通路、HIF-1抑制剂和HIF-1基因治疗等将成为今后的研究热点^[35]。

6 参考文献

- 1 Brizel DM, Scully SP, Harrelson JM, Layfield LJ, Bean JM, Prosnitz LR, Dewhirst MW. Tumor oxygenation predicts for the likelihood of distant metastases in human soft tissue sarcoma. *Cancer Res* 1996; 56: 941-943
- 2 Laconi E. The evolving concept of tumor microenvironments. *Bioessays* 2007; 29: 738-744
- 3 Le QT, Denko NC, Giaccia AJ. Hypoxic gene expression and metastasis. *Cancer Metastasis Rev*

■应用要点

HIF-1与低氧的关系十分密切, 针对胃癌低氧的HIF-1抑制剂及其信号通路、HIF-1基因治疗等将成为今后的研究热点。

■同行评价

本文内容新颖, 文笔流畅, 论据充分, 为临床肿瘤治疗提供了新方法。

- 2004; 23: 293-310
- 4 Brahimi-Horn MC, Chiche J, Pouyssegur J. Hypoxia and cancer. *J Mol Med* 2007; 85: 1301-1307
- 5 Chan DA, Giaccia AJ. Hypoxia, gene expression, and metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 2007; 26: 333-339
- 6 Melillo G. Targeting hypoxia cell signaling for cancer therapy. *Cancer Metastasis Rev* 2007; 26: 341-352
- 7 Gort EH, Groot AJ, van der Wall E, van Diest PJ, Vooijs MA. Hypoxic regulation of metastasis via hypoxia-inducible factors. *Curr Mol Med* 2008; 8: 60-67
- 8 Trédan O, Galmarini CM, Patel K, Tannock IF. Drug resistance and the solid tumor microenvironment. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1441-1454
- 9 Liao D, Johnson RS. Hypoxia: a key regulator of angiogenesis in cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2007; 26: 281-290
- 10 Weidemann A, Johnson RS. Biology of HIF-1 α . *Cell Death Differ* 2008; 15: 621-627
- 11 Rankin EB, Giaccia AJ. The role of hypoxia-inducible factors in tumorigenesis. *Cell Death Differ* 2008; 15: 678-685
- 12 Vaupel P, Harrison L. Tumor hypoxia: causative factors, compensatory mechanisms, and cellular response. *Oncologist* 2004; 9 Suppl 5: 4-9
- 13 Subarsky P, Hill RP. The hypoxic tumour microenvironment and metastatic progression. *Clin Exp Metastasis* 2003; 20: 237-250
- 14 Vaupel P, Thews O, Hoeckel M. Treatment resistance of solid tumors: role of hypoxia and anemia. *Med Oncol* 2001; 18: 243-259
- 15 Okunieff P, Fenton B, Chen Y. Past, present, and future of oxygen in cancer research. *Adv Exp Med Biol* 2005; 566: 213-222
- 16 Sundfør K, Lyng H, Rofstad EK. Tumour hypoxia and vascular density as predictors of metastasis in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Br J Cancer* 1998; 78: 822-827
- 17 Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; 116 Suppl 7A: 11S-26S
- 18 Bratasz A, Pandian RP, Deng Y, Petryakov S, Grecula JC, Gupta N, Kuppusamy P. In vivo imaging of changes in tumor oxygenation during growth and after treatment. *Magn Reson Med* 2007; 57: 950-959
- 19 Serganova I, Humm J, Ling C, Blasberg R. Tumor hypoxia imaging. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 5260-5264
- 20 Höckel M, Vaupel P. Tumor hypoxia: definitions and current clinical, biologic, and molecular aspects. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 266-276
- 21 O'Donoghue JA, Zanzonico P, Pugachev A, Wen B, Smith-Jones P, Cai S, Burnazi E, Finn RD, Burgman P, Ruan S, Lewis JS, Welch MJ, Ling CC, Humm JL. Assessment of regional tumor hypoxia using 18F-fluoromisonidazole and 64Cu(II)-diacetyl-bis(N4-methylthiosemicarbazone) positron emission tomography: Comparative study featuring microPET imaging, Po2 probe measurement, autoradiography, and fluorescent microscopy in the R3327-AT and FaDu rat tumor models. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 1493-1502
- 22 Padhani A. PET imaging of tumour hypoxia. *Cancer Imaging* 2006; 6: S117-S121
- 23 Hoskin PJ, Rojas AM, Phillips H, Saunders MI. Acute and late morbidity in the treatment of advanced bladder carcinoma with accelerated radiotherapy, carbogen, and nicotinamide. *Cancer* 2005; 103: 2287-2297
- 24 Bernier J, Denekamp J, Rojas A, Minatel E, Horiot JC, Hamers H, Antognoni P, Dahl O, Richaud P, Glabbeke MV, PieArart M. ARCON: accelerated radiotherapy with carbogen and nicotinamide in head and neck squamous cell carcinomas. The experience of the Co-operative group of radiotherapy of the european organization for research and treatment of cancer (EORTC). *Radiother Oncol* 2000; 55: 111-119
- 25 Hoogsteen IJ, Marres HA, van der Kogel AJ, Kaanders JH. The hypoxic tumour microenvironment, patient selection and hypoxia-modifying treatments. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007; 19: 385-396
- 26 McKeown SR, Cowen RL, Williams KJ. Bioreductive drugs: from concept to clinic. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007; 19: 427-442
- 27 Bache M, Kappler M, Said HM, Staab A, Vordermark D. Detection and specific targeting of hypoxic regions within solid tumors: current preclinical and clinical strategies. *Curr Med Chem* 2008; 15: 322-338
- 28 Rischin D, Peters L, Fisher R, Macann A, Denham J, Poulsen M, Jackson M, Kenny L, Penniment M, Corry J, Lamb D, McClure B. Tirapazamine, Cisplatin, and Radiation versus Fluorouracil, Cisplatin, and Radiation in patients with locally advanced head and neck cancer: a randomized phase II trial of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG 98.02). *J Clin Oncol* 2005; 23: 79-87
- 29 Cheong I, Huang X, Bettgowda C, Diaz LA Jr, Kinzler KW, Zhou S, Vogelstein B. A bacterial protein enhances the release and efficacy of liposomal cancer drugs. *Science* 2006; 314: 1308-1311
- 30 Cairns RA, Papandreou I, Sutphin PD, Denko NC. Metabolic targeting of hypoxia and HIF1 in solid tumors can enhance cytotoxic chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 9445-9450
- 31 Maynard MA, Ohh M. The role of hypoxia-inducible factors in cancer. *Cell Mol Life Sci* 2007; 64: 2170-2180
- 32 Lu Y, Liang K, Li X, Fan Z. Responses of cancer cells with wild-type or tyrosine kinase domain-mutated epidermal growth factor receptor (EGFR) to EGFR-targeted therapy are linked to downregulation of hypoxia-inducible factor-1 α . *Mol Cancer* 2007; 6: 63
- 33 Hatake K, Tokudome N, Ito Y. Next generation molecular targeted agents for breast cancer: focus on EGFR and VEGFR pathways. *Breast Cancer* 2007; 14: 132-149
- 34 Melillo G. Inhibiting hypoxia-inducible factor 1 for cancer therapy. *Mol Cancer Res* 2006; 4: 601-605
- 35 Patiar S, Harris AL. Role of hypoxia-inducible factor-1 α as a cancer therapy target. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13 Suppl 1: S61-S75

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕