

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.02.053

关于三氧化二砷(As_2O_3)联合药物治疗肝癌的研究进展

郝立晓 刘铁夫[△] 刘 勇 胡凤丽 米丽娜

(哈尔滨医科大学第四附属医院消化内科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要: 实验与临床研究已证实, As_2O_3 能有效治疗急性早幼粒细胞性白血病(APL)。在此基础上, As_2O_3 抗肝癌作用的研究报告日益增多。研究表明 As_2O_3 的抗肝癌效力呈剂量-时间效应关系, 但作用时间越长及药物浓度越大, As_2O_3 的毒副作用越大。为实现 As_2O_3 低毒高效的抗肿瘤目的, 联合用药引起关注。本文通过查阅 94 年至今国内外有关 As_2O_3 药物联合治疗肝癌的文献, 对 As_2O_3 联合药物治疗肝癌予以综述。

关键词: 肝癌; 治疗; 三氧化二砷; 药物联合

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)02-397-04

On the Effect of Trioxide (As_2O_3) Combined with Drugs in the Treatment of Liver Cancer

HAO Li-Xiao, LIU Tie-Fu[△], LIU Yong, HU Feng-Li, MI Li-na

(The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University of the department of Gastroenterology, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Experimental and clinical studies have demonstrated that arsenic trioxide had effect on the treatment of acute pro-myelocytic leukemia (APL). Based on this fact, more and more studies have been carried out to study its role in treatment of human hepatocellular carcinoma. And studies show that As_2O_3 's anti-human-hepatocellular-carcinoma effect is a dose-time effect relationship, but as the longer the duration and the higher drug concentration, As_2O_3 's poisonous side effect is bigger. So in order to achieve As_2O_3 's more efficient anti-cancer purposes with lower dose, combination is concerned. This article reviewed domestic and foreign literature from 1994 to now in treatment of hepatocellular carcinoma with arsenic trioxide combined other medicine.

Key words: Liver cancer; Treatment; Arsenic trioxide; Combined with other drugs

Chinese Library Classification(CLC): R735.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)02-397-04

前言

中药砒霜一直被认为是一种剧毒, 首载于《日华子本草》。它是一种致癌剂, 能抑制细胞 DNA 和 RNA 的合成, 干扰细胞代谢, 致染色体畸变。但是实验证明, 达到适量应用, 能刺激机体造血, 对人体生理功能有益。《本草纲目》中明确记载: “砒石解毒治壅、烂肉, 蚀癰腐、瘰病”。中国古代曾用来治疗牛皮癣、梅毒、风湿病等^[1]。20 世纪 70 年代, 人们开始用它治疗 APL^[2], 后秦叔逵在国内外最早报道用于临床治疗原发性肝癌, 开创了亚砷酸对肝癌治疗研究的先河^[3]。随着对其治疗肝癌研究的深入, 人们认识到 As_2O_3 的抗癌效力呈剂量-时间效应关系, 即随之作用时间延长以及药物浓度的加大, As_2O_3 毒副作用增强。CaiX 等报道 As_2O_3 10 mg/d 治疗肝功能正常的 APL 复发患者 47 例, 2 周后 1/3 的患者出现肝损害, 7 例表现为肝中毒, 说明以 As_2O_3 治疗肝功能已受损的肝癌患者可能需要选择更小剂量^[4]。因此为达到低毒高效的抗肝癌效果, As_2O_3 联合药物治疗引起重视。本文将 94 年至今国内外有关 As_2O_3 联合药物治疗肝癌的研究现状予以归纳总结, 希望对肝癌治疗有所帮助。

1 As_2O_3 的生物学特性

As_2O_3 , 俗称砒霜, 是最古老的毒物之一, 无色无味, 外观为白色霜状粉末, 故称砒霜。相对分子量: 197.84, 熔点: 砷华 275℃, 白砷石 313℃, 沸点: 457.2℃, 微溶于水生成亚砷酸 (25℃ 时, 1g 物质能在大于或等于 100 mL 且小于 1000 mL 的水中溶解), 溶于酸、碱。胃肠道给药毒副作用大, 目前临床多采用精制纯化的 0.1% As_2O_3 注射液。进入人体后, 大部分会与红细胞内的血红蛋白结合, 后分布到肝脏、肾脏、脾脏及胃肠道等全身各器官及组织中。它主要经肝肾排泄, 排泄速度较慢。具有双重生物学特性: 一方面, 砷为人体所必需的微量元素, 适量的砷能刺激造血, 促进细胞的生长繁殖。另一方面, 砷是剧毒物质, 在体内有蓄积倾向^[5]。它是一种细胞原浆毒, 与巯基具有高度亲和力, 可与含巯基的蛋白质结合, 灭活蛋白; 与含巯基的酶结合, 严重干扰酶的生理功能、结构与代谢。例如: 砷与磷的结构相似, 可代替磷影响磷酸化-去磷酸化过程。

2 As_2O_3 抗肝癌的作用机制

通过多年来对 As_2O_3 治疗肝癌的研究, 目前认为 As_2O_3 抗肝癌主要通过以下作用机制: 1. 抑制肝癌细胞增生; 2. 诱导肝癌细胞凋亡, 关于诱导凋亡机制, 也是至今研究者研究最多的一方面^[6]。深入研究后, 得出其诱导肝癌细胞凋亡主要与以下几条途径有关: ① 抑制巯基酶的活性; ② 开放线粒体通透性转运孔

作者简介: 郝立晓, 女, 硕士研究生, 电话: 0451-82576959, 15146626120, E-mail: haolixiao0012@163.com

[△]通讯作者: 刘铁夫, 教授, E-mail: liutiefuydsy@126.com

(收稿日期: 2013-03-06 接受日期: 2013-03-28)

道(MPT),活化半胱天冬蛋白酶(caspase)家族。③改变细胞内的氧化还原状态。④使胞质钙离子浓度升高。⑤抑制 Bcl-2 基因。⑥热休克蛋白的作用。3.抑制端粒酶的作用;4.抑制血管内皮生长因子(VEGF)的生成;5.影响细胞周期的调控;6.提高免疫功能;7.影响肝癌细胞的粘附和侵袭。

3 讨论

3.1 西药研究

α -干扰素是最早发现的一种细胞因子,目前已广泛用于恶性肿瘤的治疗,研究表明其有直接抑制肿瘤细胞作用和间接的免疫抗肿瘤作用。杨义明等^[7]采用 As_2O_3 与其联合,通过对中晚期肝癌患者 22 例,治疗后卡氏评分平均上升 20 分。得出亚砷酸注射液联合 α -干扰素治疗中晚期原发性肝癌疗效较好,不良反应可以耐受的结论。顺铂(PDD)是临床常用抗肝癌药物,其疗效呈剂量相关性,但大剂量可以引起严重的胃肠道反应及不可逆性肾功能损害,从而限制了临床应用及疗效的进一步提高。汤秀红等^[8]体外培养人肝癌细胞株 QGY-7701,联合应用 PDD 及 As_2O_3 后,通过对其端粒酶活性的检测,得出二者协同抗肝癌作用主要与抑制端粒酶活性方面的增强作用有关,从而拓宽了 PDD 的临床应用。

SST 类似物奥曲肽(商品名:善宁)与天然生长抑素 14 肽相比,具有血浆半衰期长、作用强大且持久等优点^[9,10]。大量的研究表明,奥曲肽不仅能抑制大多数神经内分泌肿瘤的增殖,对实体瘤诸如胃癌、肝癌、结肠癌、胰腺癌等也具有抑制作用。奥曲肽的抑瘤机制主要是通过与其特异性的生长抑素受体(SSTR)结合,激活多条信号转导通路^[11]而对肿瘤细胞的增殖产生抑制作用。其次通过抑制促肿瘤生长的激素、细胞因子的分泌^[12],抑制肿瘤血管的生成减少其血供及对肿瘤生长的免疫调节^[13],从而抑制肿瘤细胞的增殖。张霞等体外培养肝癌细胞株 SMMC-7721,得出奥曲肽与 As_2O_3 联合应用,可将肝癌细胞阻滞于 S 期并可诱导细胞凋亡,具有协同抑制肝癌细胞株的增殖作用,且 SST 类似物奥曲肽与 As_2O_3 在抑制率 >0.3 时具有较好的抗肝癌协同作用^[14]。

VitC 是具有许多生物学功能的水溶性己糖衍生物,本身具有还原作用,但在不同情况下显示不同的作用:低浓度时为抗氧化作用,而高浓度时为强化氧化作用^[15]。 As_2O_3 可与还原型谷胱甘肽结合,使之氧化成氧化型谷胱甘肽,从而降低了细胞的还原能力,导致细胞内氧化-还原反应失调,活性氧类物质含量增加,影响细胞的生存能力,促使细胞凋亡,而抗坏血酸(ascothacid)具有抗氧化作用,本身无毒性。任玮玮等体外培养肝癌细胞株 Bel-7402 及 SMMC-7721,得出结论 VitC 与 As_2O_3 联合应用能增强肝癌细胞株 Bel-7402 及 SMMC-7721 细胞凋亡作用,尤其是对 SMMC-7721 细胞作用更显著,这可能与两种细胞所含谷胱甘肽含量不同有关^[16]。次年李媛等培养人肝癌细胞株 HepG2 对 VitC 与 As_2O_3 联合用药再次进行研究,研究表明 VitC 能显著增强 As_2O_3 诱导细胞集中于 S 期的作用,从而诱导细胞凋亡^[17]。

全反式维甲酸,也叫做维 A 酸。其抗肿瘤作用的证实被誉为九十年代国际抗癌药物的三大发现之一,具有很强的诱导分化肿瘤细胞作用,备受国际国内医药界的关注。肖建兵等通过

建立小鼠肝癌 H22 移植瘤模型,通过对瘤体积及重量的检测,得出维 A 酸与 As_2O_3 具有联合抗肝癌作用^[18];脱氧氟脲苷(Fu-DR)、卡铂(CAP)、吡柔比星(THP)是常用的化疗药,对于肿瘤的疗效为大家所认可。周臻涛等对 2005 年 4 月-2006 年 5 月确诊的 41 例中晚期肝癌患者采用 As_2O_3 与常规化疗药物联合方案行肝动脉栓塞化疗(TACE),得出联合应用不良反应轻,疗效确切^[19]。后 2010 年查国华等^[20]再次对 As_2O_3 与常规化疗药物联合用药进行研究,再次验证了上述结论。

索拉非尼是第 1 个口服的多激酶抑制剂,一方面可靶向作用于肿瘤细胞及肿瘤血管上的丝氨酸/苏氨酸激酶及受体酪氨酸激酶,通过抑制受体酪氨酸激酶 KIT 和 FLT-3,以及 Raf/MEK/ERK 途径中的丝氨酸/苏氨酸激酶,抑制肿瘤细胞增殖;另一方面,通过上游抑制受体酪氨酸激酶 VEGFR 和 PDGFR,及下游抑制 Raf/MEK/ERK 途径中丝氨酸/苏氨酸激酶,抑制肿瘤血管生成。伍婧等体外培养 HepG2 细胞,罗丹明 123 染色观察细胞线粒体膜电位。Western-blotting 检测 ERK、p-ERK 蛋白表达,得出索拉非尼与 As_2O_3 在抗肝癌方面具有协同效应,其机制可能是共同诱导线粒体膜电位下降及抑制 Raf/MEK/ERK 信号传导通路^[21]。

泊洛沙姆 407 是一种温敏型原位凝胶,有研究表明兔肝内注射 P407 后,适宜肝内注射,浓度以 25%较为合适,超声观察发现其不易被血流冲走,局部停留时间大于 4 小时。张鹏等^[22]体外培养肝癌 HepG2 细胞,建立裸鼠皮下移植瘤模型,得出疗效优于单纯应用 As_2O_3 结论^[22]。

奥沙利铂为第三代铂类制剂,作用于体内产生烷化结合物,使 DNA 形成链内及链间交联,从而抑制 DNA 的合成及复制,较顺铂和卡铂在抑制 DNA 合成方面作用更强。鲍文菁等体外培养 HepG2 细胞,对 As_2O_3 与奥沙利铂联合用药进行研究,得出 As_2O_3 与奥沙利铂具有协同抗肝癌作用^[23]。后吴兴军等进行了进一步研究,得出 As_2O_3 使肝癌细胞周期阻滞 G2/M 期, L-OHP 使细胞周期阻滞 S 期和 G2/M 期,两药合用使细胞周期阻滞于 S 期和 G2/M 期,从而增强诱导肝癌细胞凋亡作用^[24]。

3.2 中药研究

姜黄是一种常见的中药,在近年研究中发现,它的主要成分姜黄素(Cur)在体外可抑制多种肿瘤的生长,具有抗炎、抗氧化、抗诱变和抗肿瘤等广泛的药理作用,在体内能抑制实验动物皮肤癌、胃癌、结肠癌及乳癌的发生。张霞等体外培养人肝癌细胞株 HepG2,后该研究表明 As_2O_3 与姜黄联合应用效应 ≥ 0.4 时具有较好的协同作用^[25]。

人参皂甙从五加科植物人参根、茎、叶中提取的主要活性成分,研究表明它具有抑制肿瘤血管生成作用。何方等体外培养人肝癌细胞株 Bel-7402,种植于 32 只雄性裸鼠皮下,得出 As_2O_3 与人参皂甙具有协同作用^[26],后何方等再次对 As_2O_3 与人参皂甙联合用药进行研究,通过检测不同组群中 Bax、Bcl-2 蛋白的表达情况,得出 As_2O_3 与人参皂甙协同抗肝癌的具体机理可能与下调凋亡基因 Bcl-2 的表达,增强促凋亡基因 Bax 的表达有关^[27]。

羟基喜树碱(HCPT)是从植物中提取的微量生物碱,因其具有抑制拓扑异构酶 I 的活性而使 DNA 断裂的独特抗癌机制倍受重视。郭红霞等体外培养人肝癌细胞株 SMMC7721,得出

As₂O₃ 与 HCPT 具有协同作用^[28]。后周艳等对此再次进行研究, 得出 As₂O₃ 主要作用于细胞周期 G2/M 期, 而羟基喜树碱则主要作用于 S 期; 二者合用可使 G2/M 期及 S 期细胞比例增加, G0/G1 期比例下降, 符合化疗方案强-强联合原则, 可发挥互补或增效的作用^[29]。

4 As₂O₃ 药物联合治疗肝癌的总结

以上是总结 94 年以来至今 As₂O₃ 联合药物治疗肝癌的实验与临床研究。通过上述的归纳总结可以看出: 1. As₂O₃ 药物联合治疗肝癌已经取得了很大进展; 2. As₂O₃ 已与多种药物联合治疗肝癌, 既包含西药, 又包含中药, 药物联用范围广泛; 3. As₂O₃ 联合药物治疗肝癌, 从动物水平、细胞水平及分子水平三个层面进行研究, 研究范围广泛; 4. As₂O₃ 联合药物治疗肝癌既有体外研究, 又有体内研究, 甚至扩展到临床试验, 具备了一定的研究深度; 5. As₂O₃ 联合药物治疗肝癌, 联用药物的选择, 既包括了与其协同抗肝癌机制的药物, 又涵盖了与其互补抗肝癌机制的药物, 研究思路开阔。

5 问题与展望

总结历年研究, As₂O₃ 药物联合治疗肝癌疗效确切。但是, 在肯定其疗效的同时, 笔者认为仍存在问题: 1. As₂O₃ 已与多种药物联合治疗肝癌, 但是联用药物范围有待进一步扩展; 2. As₂O₃ 已与多种药物联合治疗肝癌, 但是关于组间比较未有人涉足; 3. As₂O₃ 药物联合治疗肝癌, 该药物针对的只是某一种作用机制, 甚至是某两种, 寻求与 As₂O₃ 具多方面协同抗肝癌以及互补增效作用的药物值得进一步研究; 4. 既往研究认为多种药物联合会加大毒副作用, 但是 As₂O₃ 与多种传统中药联合治疗肝癌会不会打破这一传统观念, 实现利大于弊? 5. 关于 As₂O₃ 联合药物治疗肝癌的研究, 体外研究进行较多, 体内研究较少, 临床应用最少。因此, 在肯定 As₂O₃ 药物联合治疗肝癌疗效的同时, 仍需对 As₂O₃ 联合用药行进一步考证, 以为其临床应用提供更为可靠的理论依据。

参考文献(References)

- [1] Liu Jia, Zhang Da-fang, Li Chao-ying. The study of effect on anti-hepatocellular carcinoma with Arsenic Trioxide[J]. Journal of Changchun Chinese Medical University, 2008, 24(3): 252-253(In Chinese)
- [2] Zhang Xia, Tao Xiao-hong, Tang Wei-xue. Experimental Study on the Cooperative Anticarcinogenic Effect of Arsenic Trioxide and Octreotide on Human Hepatocellular Carcinoma[J]. China Pharmacy, 2005, 16(7): 501-504(In Chinese)
- [3] Qin Shu-kui, Chen Hong, Chen Hui-Ying. Preliminary study of Arsenic Trioxide inducing apoptosis in liver cancer cells [J]. Journal of Clinical Oncology, 1998, 3(2): 40-40(In Chinese)
- [4] Cai X, Shen YL, Zhu Q, et al. Arsenic trioxide 2induced apoptosis and differentiation are associated respectively with mitochondrial transmembrane potential collapse and retinoic acid signaling pathways in acute promyelocytic leukemia[J]. Leukemia, 2000, 14(2): 262-270
- [5] Fu Mei-li, Deng Yong-yue, Ma Wei-min. The update of Arsenic Trioxide for HBV and Hepatocellular Carcinoma[J]. Journal of China Prescription Drug, 2005, 10(43): 29-32(In Chinese)
- [6] Chen Bao-ling, Rao Rong-sheng. Clinical and experimental update of arsenic trioxide effect on human hepatocarcinoma [J]. The Practical Journal of Cancer, 2008, 23(2): 218-220
- [7] Yang Yi-ming, Zhang Shui-lan, Song Hua-yong, et al. Arsenic trioxide combined with INF- α in the treatment of advanced primary liver cancer[J]. Chinese Clinical Oncology, 2002, 7(5): 355-358(In Chinese)
- [8] Tang Xiu-hong, Qin Shu-kui, Chen Hui-ying, et al. Increasing anti-tumor effect of arsenic trioxide combining with cisplatin on the QGY-7701 human hepatocarcinoma cells line [J]. Cancer prevention and control research, 2002, 29(5): 362-364
- [9] Bauer W, Briner U, Doepfner W, et al. SMS201-995: a very potent and selective octapeptide analogue of so-matostatin with prolonged action [J]. Life Sci, 1982, 31(11): 1133
- [10] Ye Xiao-guang, Zhuo Shu-hong. Cost-effectiveness Analysis of Somatostatin and Octreotide in Treating Esophageal Variceal Hemorrhage[J]. China Pharmacy, 2003, 14(1): 27(In Chinese)
- [11] Patel YC. Somatostatin and its receptor family[J]. Front Neuroendocrin, 1999, 20: 157-159
- [12] Berruti A, Dogliotti L, Mosca A, et al. Effects of the so-matostatin analog Lanreotide on the circulating level of chromo-granin-A, prostate-specific Antigen, and insulin-like growth factor-I in advanced prostate cancer patients[J]. Prostate, 2001, 47: 205-211
- [13] Gulec SA, Drouant GL, Fuselier J, et al. Antitumor and anti-angiogenic effects of somatostatin receptor-targeted in situ radiation with (111) IN-DTPA-JIC 2DL[J]. J Surg Res, 2001, 97: 131-137
- [14] Zhang Xia, Tao Xiao-hong, Tang Wei-xue, et al. Effects of combination of arsenic trioxide and octreotide on proliferation and cellular apoptosis in human hepatocellular carcinoma [J]. Journal of Chongqing Medical University, 2004, 29(2): 162-166(In Chinese)
- [15] Casciari JJ, Riordan NH, Schmidt TL, et al. Cytotoxicity of ascorbate, lipoic acid, and other antioxidants in hollow fibre in vitro tumours[J]. B-J Cancer, 2001, 84(11): 1544-1550
- [16] Ren Wei-wei, Li Hong, Zhang Yuan. Apoptotic effect of Arsenic Trioxide on Hepatocarcinoma Cells is increased by ascorbic acid[J]. Guangdong Medical Journal, 2005, 26(10): 1358-1360(In Chinese)
- [17] Li Yuan, Li Jing-jing, Hu Ben-rong, et al. Study on the Apoptosis of Human Hepatocarcinoma Cells by Combining Vitamin C with Arsenic Trioxide[J]. Herald of Medicine, 2006, 25(1): 3-6(In Chinese)
- [18] Xiao Jian-bing, Lin Le-min, Li Bao-xin, et al. Inhibitory effect of all-trans-retinoic acid and arsenic trioxide on murine hepatocarcinoma cell H22 and transplantation tumor [J]. Journal of Harbin Medical University, 2006, 40(2): 113-116
- [19] Zhou Zhen-tao, Lin Xiao-jun, Cui Bo-kang, et al. Clinical Therapeutic Effects of Arsenic Trioxide Combined With FuDR, CAP, THP in the Treatment of Middle or Advanced Hepatocellular Carcinoma by Interventional Way [J]. The Practical Journal of Cancer, 2006, 21(6): 602-604(In Chinese)
- [20] Cha Guo-hua, Long Jian, Mei Lang-hua, et al. Clinical study on the treatment of middle-late liver cancer with arsenic trioxide and TACE [J]. Jiangxi Medical Journal, 2010, 45(6): 534-536(In Chinese)
- [21] Wu Jing, Luo Rong-cheng, Zhang Hua, et al. Inhibitory effect of sorafenib combined with arsenic trioxide on hepatocellular carcinoma cells[J]. J South Med Uni, 2008, 28(4): 639-645(In Chinese)

- [22] Zhang Peng, Wang Wen, Hang Li, et al. An experimental study of effects of intratumoral injection of arsenic trioxide-poloxamer 407 on nude mice transplants of human hepatocellular carcinoma[J]. Chinese Clinical Oncology, 2009, 14(4): 293-296(In Chinese)
- [23] Bao Wen-jing, Feng Jue-ping, Li Min, et al. Study on the proliferation and apoptosis by combining arsenic trioxide with oxaliplatin in HepG2 Cells in vitro [J]. Chin Hosp Pharm, 2009, 29(20): 1761-1764(In Chinese)
- [24] Wu Xing-Jun, Cui Lin, Liu Jian-jun, et al. Effects of Combination of Arsenic Trioxide and Oxaliplatin on Viability of Hepatocellular Carcinoma Cell Line HepG2 in Vitro [J]. The Practical Journal of Cancer, 2010, 25(4): 333-336(In Chinese)
- [25] Zhang Xia, Tao Xiao-hong, Yang Yong-zhi. Effect of combination of curcumin and arsenic trioxide on proliferation of human hepatocellular carcinoma[J]. Chongqing Medicine, 2004, 3(4): 584-586(In Chinese)
- [26] He Fang, Zeng Wen-ting, Shen Hao-xian. Effect of Ginsenoside Rg3 Combined with Arsenic Trioxide on Tumor MVD and PCNA in Human Hepatic Carcinoma in Nude Mice [J]. J Henan Univ Sci Tech (Med Sci), 2007, 25(3): 167-170(In Chinese)
- [27] He Fang, He Li. Combined Effect of Arsenic Trioxide and Ginsenoside Rg3 on the Induction of Apoptosis of Hepatoma Cells [M]. Journal of Tropical Medicine, 2009, 9(1): 29-31(In Chinese)
- [28] Wu Hong-xia, Zhou Yan, Yu Zhi-Jian, et al. Study on synergetic anti-cancer effects with arsenic trioxide and 10-hydroxycamp to thecine in hepatocellular[J]. Chinese Clinical Oncology, 2007, 12(6): 413-416(In Chinese)
- [29] Zhou Yan, Yu Jia-wei, Wu Hong-yan, et al. Anti-cancer effects with arsenic trioxide and 10-hydroxycamp to thecine in hepatocellular SMMC-7721[J]. Shandong Hosp Pharm, 2009, 49(51): 49-51(In Chinese)

(上接第 388 页)

- [24] Nahta R and Esteva FJ. HER-2-targeted therapy: lessons learned and future directions[J]. Clin Cancer Res, 2003, 9(14): 5078-5084
- [25] Hurwitz SJ, Zhang HZ, Yun SJ, et al. Pharmacodynamics of DT-IgG, a dual-targeting antibody against VEGF-EGFR, in tumor xenografted mice[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2012, 69(3): 577-590
- [26] Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(1): 21-28
- [27] Jacene HA, Filice R, Kasecamp W, et al. Comparison of 90Y-ibritumomab tiuxetan and 131I-tositumomab in clinical practice[J]. J Nucl Med, 2007, 48(11): 1767-1776
- [28] Sakata K, Someya M, Matsumoto Y, et al. Ability to repair DNA double-strand breaks related to cancer susceptibility and radiosensitivity[J]. Radiat Med, 2007, 25(9): 433-438
- [29] Vens C and Begg AC. Targeting base excision repair as a sensitization strategy in radiotherapy[J]. Semin Radiat Oncol, 2010, 20(4): 241-249
- [30] Veuger SJ, Curtin NJ, Richardson CJ, et al. Radiosensitization and DNA repair inhibition by the combined use of novel inhibitors of DNA-dependent protein kinase and poly (ADP-ribose) polymerase-1 [J]. Cancer Res, 2003, 63(18): 6008-6015
- [31] Kon T, Zhang X, Huang Q, et al. Oncolytic virus-mediated tumor radiosensitization in mice through DNA-PKcs-specific shRNA [J]. Transl Cancer Res, 2012, 1(2): 4-14
- [32] Henness S, Davey MW, Harvie RM, et al. Fractionated irradiation of H69 small-cell lung cancer cells causes stable radiation and drug resistance with increased MRP1, MRP2, and topoisomerase IIalpha expression[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 54(3): 895-902
- [33] 刘宇, 张幸平, 陈鸿雁, 等. 放射治疗对鼻咽鳞癌 P 糖蛋白的影响 [J]. 重庆医科大学学报, 2004, 29(6): 786-788
Liu Yu, Zhang Xing-ping, Chen Hong-yan, et al. Effect of radiotherapy on P-glycoprotein expression in nasopharyngeal squamous carcinoma[J]. Journal of Chongqing Medical University, 2004, 29(6): 786-788 (In Chinese)
- [34] Kim WK, Kim JH, Yoon K, et al. Salinomycin, a P-glycoprotein inhibitor, sensitizes radiation-treated cancer cells by increasing DNA damage and inducing G2 arrest[J]. Invest New Drugs, 2012, 30(4): 1311-1318