

中文翻译版

# 妇科肿瘤的化疗

——现今的治疗方法和新的治疗策略

**Chemotherapy for Gynecological Neoplasms**  
*Current Therapy and Novel Approaches*

主 编 **Roberto Angioli**  
**Pierluigi Benedetti Panici**  
**John J. Kavanagh**  
**Sergio Pecorelli**  
**Manuel Penalver**

主 译 向 阳 冯凤芝

科 学 出 版 社

北 京

图字:01-2006-6138 号

## 内 容 简 介

本书第一部分论述化疗的基本原则,重点强调了各种药物的作用机制,在体外及体内试验中与其他药物的相互作用,以及与宿主的相互作用,还讨论了免疫治疗、基因治疗和药物基因组学的相关内容。第二部分讲述了化疗的一般临床问题。这一部分首先讲述了怎样书写临床方案,然后集中讨论了适用于所有化疗患者的相关问题(如支持治疗、并发症处理、心理支持、疼痛治疗等)。第三至第九部分,详细描述了女性生殖道各个器官(卵巢、输卵管、子宫、外阴和阴道)癌症的推荐化疗方案。本书可供从事妇科肿瘤基础研究和临床治疗的研究人员及肿瘤科、妇产科医生阅读。

### 图书在版编目(CIP)数据

妇科肿瘤的化疗:现今的治疗方法和新的治疗策略/(意)安焦利(Angioli R)等主编;向阳,冯凤芝译.北京:科学出版社,2007

ISBN 978-7-03-019880-8

I. 妇… II. ①安…②向…③冯… III. 妇科病:肿瘤-药物疗法  
IV. R737.305

中国版本图书馆CIP数据核字(2007)第136556号

责任编辑:农 芳 / 责任校对:鲁 素

责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

Copyright©2004 by Marcel Dekker, Inc. All Rights Reserved.

Authorized translation from English language edition published by Marcel Dekker, part of Taylor & Francis Group LLC.

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2007年9月第一版 开本:787×1092 1/16

2007年9月第一次印刷 印张:34

印数:1—2 000 字数:799 000

定价:158.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换(环伟))

## 《妇科肿瘤的化疗》译者名单

主 译 向 阳 冯凤芝

译 者 (按姓氏拼音排序)

曹 杨	陈蔚琳	戴 毅	冯凤芝
高劲松	金 滢	李 虹	李晓燕
楼伟珍	单 莹	宋亦军	王瑾晖
王文双	王子毅	向 阳	徐蕴芸
钟 森	周希亚		

谨以此书献给我们的妻子们,感谢她们的耐心、  
鼓励和对我们工作的不断支持。

Maria Pia Angioli

Emanuela Benedetti Panici

Teresa Kavanagh

Antonella Pecorelli

Cristina Penalver

# Contributors

**Roberto Angioli** Department of Obstetrics and Gynecology, University of Rome Campus Bio-Medico, Rome, Italy

**Rui Aoki** Department of Gynecologic Medical Oncology, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas, U. S. A.

**Mark Baekelandt** Department of Gynecologic Oncology, Norwegian Radium Hospital, Oslo, Norway

**Christina A. Bandera** Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, U. S. A.

**Richard R. Barakat** Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York, U. S. A.

**Filippo Bellati** Department of Obstetrics and Gynecology, University of Rome Campus Bio-Medico, Rome, Italy

**Pierluigi Benedetti Panici** Department of Obstetrics and Gynecology, University of Rome Campus Bio-Medico, Rome, Italy

**Jonathan S. Berek** Division of Gynecologic Oncology, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California, U. S. A.

**Valentino Bergamini** Policlinico G. B. Rossi, University of Verona, Verona, Italy

**Matthew P. Boente** Department of Obstetrics, Gynecology and Women's Health, University of Minnesota, Minneapolis, U. S. A.

**Andrew D. Bottomley** Quality of Life Unit, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Data Center, Brussels, Belgium

**Alessandro Bovicelli** Department of Obstetrics and Gynecology, University of Bologna, Bologna, Italy

**Wendy R. Brewster** Department of Obstetrics and Gynecology, University of California Irvine Medical Center, Orange, California, U. S. A.

**Robert E. Bristow** Division of Gynecological Oncology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, U. S. A.

**Raleigh Butler** Department of Obstetrics and Gynecology, Princess Margaret Hospital,

Nassau, Bahamas

**Isabelle Cadron** Division of Gynecological Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium

**Marco Calcagno** Department of Obstetrics and Gynecology, University of Rome Campus Bio-Medico, Rome, Italy

**Renzo Canetta** Pharmaceutical Research Institute, Bristol-Myers Squibb, Wallingford, Connecticut, U. S. A.

**Christina S. Chu** Division of Gynecologic Oncology, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, U. S. A.

**Francesco Cognetti** Department of Medical Oncology, Regina Elena National Cancer Institute, Rome, Italy

**Nicoletta Colombo** Gynecologic Oncology Unit, European Institute of Oncology, Milan, Italy

**George Coukos** Division of Gynecologic Oncology, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, U. S. A.

**Mia Cowens** Department of Obstetrics and Gynecology, University of Alabama School of Medicine, Birmingham, Alabama, U. S. A.

**Philip J. DiSaia** Department of Obstetrics and Gynecology, University of California Irvine Medical Center, Orange, California, U. S. A.

**N. Ditsch** Department of Obstetrics and Gynecology, University of Munich, Munich, Germany

**Don S. Dizon** Developmental Chemotherapy Service, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York, U. S. A.

**Nicoletta Donadello** Ospedaale F. Del Ponte, University of Insubria, Varese, Italy

**Talia Donenberg** David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California, U. S. A.

**Levi S. Downs** Department of Obstetrics, Gynecology and Women's Health, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, U. S. A.

**Massimo Franchi** Policlinico G. B. Rossi, University of Verona, Verona, Italy

**Ralph S. Freedman** Department of Gynecologic Oncology, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas, U. S. A.

**Shilpa Gajarawala** Division of Medical and Surgical Gynecology, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, U. S. A.

**Noah A. Goldman** Department of Obstetrics, Gynecology, and Women's Health, Division of

Gynecologic Oncology, Albert Einstein College of Medicine and Montefiore Medical Center, Bronx, New York, U. S. A.

**Elfriede R. Greimel** Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Graz, Graz, Austria

**B. W. Hancock** Department of Obstetrics and Gynecology, Weston Park Hospital, University of Sheffield, Sheffield, England

**P. Harper** Guy's Hospital, London, England

**Sabine Hawighorst-Knapstein** Department of Obstetrics and Gynecology, University of Mainz, Mainz, Germany

**Maitreyee Hazarika** New York University School of Medicine, New York, New York, U. S. A.

**Michael Hicks** Henry Ford Hospital, Detroit, Michigan, U. S. A.

**Felix Hilpert** Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Kiel, Germany

**Christine H. Holschneider** Department of Obstetrics and Gynecology, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California, U. S. A.

**Tobjørn Iverson** Norwegian Radium Hospital, Oslo, Norway

**John J. Kavanagh** Department of Gynecologic Medical Oncology, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas, U. S. A.

**R. Kimmig** Department of Obstetrics and Gynecology, University of Essen, Essen, Germany

**Paul G. Knapstein** Department of Obstetrics and Gynecology, University of Mainz, Mainz, Germany

**Francis Y. Lee** Pharmaceutical Research Institute, Bristol-Myers Squibb, Princeton, New Jersey, U. S. A.

**Mario L. Leitao, Jr.** Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York, U. S. A.

**Andrew Li** Division of Gynecologic Oncology, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California, U. S. A.

**Rodger D. MacArthur** Division of Infectious Diseases, Wayne State University, Detroit Medical Center, Detroit, Michigan, U. S. A.

**Maurie Markman** Taussig Cancer Center, Department of Hematology/Oncology, The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio, U. S. A.

**G. Marx** Guy's Hospital, London, England

**Luis E. Mendez** Department of Obstetrics and Gynecology, University of Miami School of Medicine, Miami, Florida, U. S. A.

**Ramin Mirhashemi** David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California, U. S. A.

**V. Möbus** Department of Obstetrics and Gynecology, Stadtische Kliniken, Frankfurt, Germany

**F. J. Montz** Division of Gynecologic Oncology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, U. S. A.

**Franco M. Muggia** New York University School of Medicine, New York, New York, U. S. A.

**Edward Newlands** Department of Medical Oncology, Charing Cross Hospital, London, England

**Wilberto Nieves-Neira** The Cancer Institute of New Jersey, Robert Wood Johnson University Medical School, New Brunswick, New Jersey, U. S. A.

**Innocenza Palaia** Department of Obstetrics and Gynecology, University of Rome Campus Bio-Medico, Rome, Italy

**Groesbeck P. Parham** Department of Obstetrics and Gynecology, University of Alabama School of Medicine, Birmingham, Alabama, U. S. A.

**Gabriella Parma** Gynecologic Oncology Unit, European Institute of Oncology, Milan, Italy

**Sergio Pecorelli** Division of Obstetrics and Gynecology, University of Brescia, Brescia, Italy

**Manuel Penalver** Department of Obstetrics and Gynecology, University of Miami School of Medicine, Miami, Florida, U. S. A.

**Edgar Petru** Department of Obstetrics and Gynecology, University of Graz, Graz, Austria

**Jacobus Pfisterer** Department of Gynecology, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Kiel, Germany

**Hellmuth Pickel** Department of Obstetrics and Gynecology, University of Graz, Graz, Austria

**Pedro T. Ramirez** Department of Gynecologic Oncology, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas, U. S. A.

**Peter Graham Rose** Department of Obstetrics and Gynecology, University MacDonal Women's Hospital, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, U. S. A.

**Stephen C. Rubin** Department of Obstetrics and Gynecology, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, U. S. A.

**Carolyn D. Runowicz** Cancer Center, University of Connecticut, Farmington, Connecticut, U. S. A.

**Emery M. Salom** Department of Obstetrics and Gynecology, University of Miami School of

Medicine, Miami, Florida, U. S. A.

**Alessandro D. Santin** Department of Obstetrics and Gynecology, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Arkansas, U. S. A

**Antonella Savarese** Department of Medical Oncology, Regina Elena National Cancer Institute, Rome, Italy

**Götz Schönefuß** Department of Obstetrics and Gynecology, University of Mainz, Mainz, Germany

**Bernd-Uwe Sevin** Division of Medical and Surgical Gynecology, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, U. S. A.

**Shivani Singh** Division of Infectious Diseases, Wayne State University, Detroit Medical Center, Detroit, Michigan, U. S. A.

**Judith A. Smith** Department of Clinical Investigations, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas, U. S. A.

**David R. Spriggs** Developmental Chemotherapy Service, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York, U. S. A.

**C. Steer** Guy's Hospital, London, England

**John Tidy** Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Sheffield, Sheffield, England

**Edward L. Trimble** Surgery Section, Division of Cancer Treatment and Diagnosis, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, U. S. A.

**Claes Tropé** Department of Gynecology, Norwegian Radium Hospital, Oslo, Norway

**M. Untch** Department of Obstetrics and Gynecology, University of Munich, Munich, Germany

**Ignace Vergote** Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium

**Jan B. Vermorken** Department of Medical Oncology, University Hospital Antwerp, Edegem, Belgium

**P. Wimberger** Department of Obstetrics and Gynecology, University of Essen, Essen, Germany

**Raimund Winter** Department of Obstetrics and Gynecology, University of Graz, Graz, Austria

**S. Yip** Guy's Hospital, London, England

**Pissamai Yuenyao** Department of Gynecologic Medical Oncology, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas, U. S. A.

# 译者序

肿瘤已成为人类的常见病,妇科肿瘤更是严重威胁妇女健康的主要疾病之一。先进科技和现代医学的发展为妇科肿瘤患者带来了希望和益处。从 Wertheim 创立的宫颈癌根治术,到 Te Linde、Bonney 这些手术大师们的精彩独到的外科技术;从 George Papanicolaou 的阴道宫颈细胞学检查及分类,到 CCT、TCT 和 TBS;内镜手术的应用越来越广泛,尤其在卵巢癌、宫颈癌和宫体癌的诊断和治疗方面,可能带来更佳的手术分期和更合理的治疗方案,从而减少手术并发症,改善生命质量。医学影像学技术的进步,尤其是 CT 扫描、MRI 及 PET 成像,极大地提高了我们明确疾病程度与性质的能力,帮助我们制定治疗方针。实验室技术的发展可以检测用于诊断和随访较为敏感、特异的肿瘤标志物。化疗药物和方案不断涌现,提供给我们更多的选择。免疫理论及其肿瘤疫苗研究,癌基因的确认和针对这些基因的分子效应而实施的特异性治疗,在肿瘤的诊治方面均有着划时代的意义。

手术、放疗、化疗作为妇科恶性肿瘤治疗的三大支柱,一直是妇科肿瘤治疗的重要手段。而化疗又是妇科肿瘤治疗过程中发展最快、临床上遇到问题最多的一个环节。在 20 世纪 60~70 年代,用于治疗妇科恶性肿瘤的化疗药物几乎屈指可数,妇科肿瘤的化疗也很难谈到专业化和规范化。随着医学技术与医疗水平的不断发展与进步、新的化疗药物的不断发现以及妇科肿瘤专业组织与专业化的确定,化疗已成为妇科肿瘤医生必须熟悉与掌握的一门亚学科。一个妇科肿瘤医生应该充分了解化疗药物的药代动力学和药效学,各种化学治疗方案和参数、药物的选择,最小创伤性的静脉用药途径,药物相关的潜在副作用和减轻该副作用所用的药物,与疾病或治疗有关的症状与处理等。

本书首先详尽阐明了化疗的基本原则,对各种化疗药物的作用机制、在体外及体内试验中与其他药物的相互作用以及与宿主的相互作用进行了讲述,还讨论了免疫治疗、基因治疗和药物基因组学的相关内容。其次,对化疗的一般临床问题进行了分节叙述,包括怎样书写临床方案以及如何处理化疗相关问题,如支持治疗、并发症处理、心理支持、疼痛治疗等。最后详细描述了女性生殖道各种不同肿瘤的推荐化疗处理。

本书由妇科肿瘤知名专家 Angioli R、Panici PB、Kavanagh JJ、Pecorelli S、Penalver M 教授主编。内容丰富详实,深入浅出,是妇科肿瘤医生必备的一本教科书,我们翻译这本书旨在与读者和同道们携手前进,在未来与妇科肿瘤的斗争中,使我们有信心去取得突破。至于译著中的疏漏恐难避免,企望指正。

向阳 冯凤芝

二〇〇七年春

# 序

这是一本令人翘首以待的书,在序中,我想谈谈妇科恶性肿瘤目前多种化疗原则的相关历史。在20世纪60年代,几乎没有什么化疗药物,能够成功用于治疗包括卵巢上皮癌在内的实体瘤的化疗药物,更是屈指可数。虽然烷化剂有明确的疗效,但治疗这些疾病仍然是医生的难题,尤其是如何控制腹水更困扰着医生。当时,肿瘤内科学只是从已经建立完善体系的血液肿瘤学中萌生出的一个新兴学科。在美国等一些地方,对治疗生殖道恶性肿瘤感兴趣的妇科医生们,有意识地采纳实体肿瘤化疗药物治疗领域的成果,从而将多数患者的治疗交给某些医生,这些医生就是早期的妇科肿瘤医生,他们认为,医生应从患者的生理和心理健康的最高利益出发。时至今日,妇科恶性肿瘤的化疗应当遵循多个原则,Angioli等撰写的这本书对所有人都是不无裨益的。

编者首先对化疗的基本原则进行了讨论,包括一些还在探讨中的领域,如化疗的耐药机制、基因治疗和大剂量化疗。在化疗的临床问题中,编者从所谓的“雌激素敏感型”恶性肿瘤的激素替代疗法到孕妇的化疗问题,阐述了各种主题,这一部分的独到之处在于,对有特殊情况的妇科恶性肿瘤患者的治疗,进行了专门的讨论。

随后,编者依次讨论了不同部位的妇科恶性肿瘤的化疗,包括卵巢癌、输卵管癌、子宫体癌、宫颈癌、外阴阴道癌以及妊娠滋养细胞疾病。

每一章节的作者都是世界级的专家,遂成此书,使之成为一种参考资料。我相信,每个治疗和护理妇科恶性肿瘤患者的医护人员都应必备该书,因为这本书不仅写得好,处于科学前沿,而且还非常详实和深入。

Philip J. DiSaia 博士  
Irvine 加州大学妇产科教授  
妇科肿瘤组组长

# 前 言

妇科恶性肿瘤的化疗在最近几年内取得了可观的成就,但还缺乏条理清楚的相关参考书,本书在此背景下应运而生。

以往,妇科、普通外科和肿瘤内科医生都在治疗妇科恶性肿瘤患者,并在各个专科间进行着紧密的合作。然而,最近40年来,妇科肿瘤学得到了迅速发展,成为一个特殊的亚学科,因为它包含了多个传统专科,如盆/腹腔手术、化疗、放疗和分子生物学。此外,妇科恶性肿瘤患者的化疗变得高度专业化。目前,通常由妇科肿瘤学家和肿瘤内科学家来决定和实施这些患者的化疗方案。显然,需要对妇科恶性肿瘤的化疗做一个系统性的讨论。我们的主要目标之一就是编写一本极其实用的书来论述标准的治疗方法和目前正在进行的重大试验以及未来的研究方向。

本书第一部分论述化疗的基本原则,重点强调了各种药物的作用机制,在体外及体内试验中与其他药物的相互作用,以及与宿主的相互作用,还讨论了免疫治疗、基因治疗和药物基因组学的相关内容。

第二部分讲述了化疗的一般临床问题。这一部分首先讲述了怎样书写临床方案,然后集中讨论了适用于所有化疗患者的相关问题(如支持治疗、并发症处理、心理支持、疼痛治疗等)。

第三至第九部分,详细描述了女性生殖道各个器官(卵巢、输卵管、子宫、外阴和阴道)癌症的推荐化疗方案。

有些章节由相关领域的资深专家负责撰写,有些章节由该领域的国际专家组共同撰写。各个工作组之间密切合作,尽可能遵循统一的标准。

本书面向接受培训和进行研究的基础科学家,也可用于从事癌症治疗的研究人员、肿瘤内科医生、妇科肿瘤医生的培训和实践。我们认为本书非常适用于培训和日常临床工作,在妇科恶性肿瘤患者的当前治疗方法和将来的可能措施方面,为医护人员提供了帮助。

Roberto Angioli  
Pierluigi Benedetti Panici  
John J. Kavanagh  
Sergio Pecorelli  
Manuel Penalver

# 目 录

## 第一部分 化疗的基本原则

第一章	抗肿瘤药物的分类和作用机制	(3)
第二章	化疗敏感和耐药机制	(12)
第三章	药物敏感性/耐药性的体外试验	(41)
第四章	剂量强化原则和大剂量化疗	(49)
第五章	妇科恶性肿瘤的免疫治疗	(55)
第六章	卵巢癌的基因治疗	(76)
第七章	化疗给药顺序和联合给药的基本概念	(96)
第八章	药物经济学在妇科肿瘤学中的应用	(110)

## 第二部分 化疗的临床方面

第九章	临床试验设计书写规范	(119)
第十章	妇科肿瘤疗效的评价:何时以及如何进行?	(137)
第十一章	如何进行化疗的实践指南	(148)
第十二章	化疗患者的评估	(159)
第十三章	妊娠期化疗	(164)
第十四章	妇科恶性肿瘤的支持治疗	(183)
第十五章	妇科恶性肿瘤患者的激素替代治疗	(192)
第十六章	妇科恶性肿瘤患者的感染:预防和处理	(201)
第十七章	妇科恶性肿瘤中疼痛的药物治疗	(214)
第十八章	化疗过程中输血的利与弊	(233)
第十九章	肿瘤标志物在妇科肿瘤中的作用	(240)
第二十章	化疗保护剂在妇科肿瘤化疗中的作用	(248)
第二十一章	妇科肿瘤中的化学药物预防	(255)
第二十二章	心理支持在化疗中的作用	(271)
第二十三章	化疗期间的生活质量:对妇科癌症患者进行生活质量调查的近期结果 及方法学挑战	(278)

## 第三部分 卵 巢

第二十四章	卵巢癌	(289)
第二十五章	早期上皮性卵巢癌的治疗	(298)
第二十六章	晚期原发性上皮性卵巢癌的化疗:新辅助化疗和辅助化疗	(306)

第二十七章	持续和复发性卵巢癌	(318)
第二十八章	腹腔化疗:基本概念和临床试验	(337)
第二十九章	生殖细胞肿瘤的化疗	(342)
第三十章	性索-间质肿瘤的化疗	(355)
第三十一章	卵巢癌:一线治疗以外的基本原则和策略	(364)

## 第四部分 输 卵 管

第三十二章	输卵管癌	(377)
第三十三章	输卵管癌的化疗	(382)

## 第五部分 子 宫 体

第三十四章	子宫内膜癌	(391)
第三十五章	要求生育的子宫内膜增生和早期子宫内膜癌患者的药物治疗	(398)
第三十六章	子宫癌:原发和复发性肿瘤的化疗	(407)
第三十七章	子宫间质肿瘤的化疗	(414)

## 第六部分 子 宫 颈

第三十八章	宫颈癌	(429)
第三十九章	宫颈癌的新辅助化疗	(435)
第四十章	宫颈癌的放化疗	(447)
第四十一章	复发和晚期宫颈癌的化疗	(459)

## 第七部分 外 阴 和 阴 道

第四十二章	外阴癌	(475)
第四十三章	外阴癌的化疗	(481)
第四十四章	阴道癌	(487)
第四十五章	阴道癌的化疗	(491)

## 第八部分 妊 娠 滋 养 细 胞 疾 病

第四十六章	葡萄胎的处理	(497)
第四十七章	滋养细胞疾病	(504)

## 第九部分 罕 见 肿 瘤

第四十八章	罕见肿瘤:黑色素瘤-淋巴瘤-肉瘤	(517)
-------	------------------	-------

# 第一部分

## 化疗的基本原则

# 第一章

# 抗肿瘤药物的分类和作用机制

Rui Aoki and John J. Kavanagh

近几年来,新开发的抗肿瘤药物的数量有了极为显著的增加。在这一章,将讨论已经用于治疗妇科恶性肿瘤的主要抗肿瘤药物的作用机制。

## 根据作用机制分类

妇科抗肿瘤药物的作用机制与所影响的细胞周期时相有关,根据其作用机制的不同,可将它们主要分为四类(表 1-1)。下面分别讨论列表中的各个药物(表 1-2)。

表 1-1 妇科抗肿瘤药物的分类

分类	作用的细胞周期时相(期)	抗肿瘤药物
烷化剂	G1, G2	环磷酰胺, 异环磷酰胺, 苯丙氨酸氮芥, 六甲蜜胺, 顺铂, 卡铂, 放线菌素 D(更生霉素), 丝裂霉素, 博来霉素
抗代谢药物	G1/S	甲氨蝶呤, 氟尿嘧啶, 吉西他滨
有丝分裂微管抑制剂	M	长春新碱, 长春碱, 长春瑞滨, 紫杉醇, 多西紫杉醇
拓扑异构酶抑制剂	S	托泊替康, 依立替康, 依托泊苷, 多柔比星

表 1-2 妇科主要抗肿瘤药物的血浆终末半衰期和药代动力学特征

药物	血浆终末半衰期( $t_{1/2}$ , 单位: h)	特征
环磷酰胺	4 ~ 6.5	肾功能不全患者半衰期延长
异环磷酰胺	7 ~ 15	肾功能不全患者半衰期延长
六甲蜜胺	5 ~ 13	在小转移瘤内浓度较高
多柔比星	30 ~ 50	聚乙二醇化多柔比星脂质体的半衰期较长
放线菌素 D(更生霉素)	36	快速分布, 血浆终末半衰期长
丝裂霉素	0.4 ~ 1.5	如肝、肾功能受损, 不受影响
博来霉素	2 ~ 4	腔内注射有效
顺铂	24	在 24h 时 AUC 与血浆浓度几乎相等
卡铂	22 ~ 40	AUC = 剂量 / (肌酐清除率 + 25)
甲氨蝶呤	8 ~ 10	大剂量治疗需监测血浆浓度
氟尿嘧啶	2 ~ 5	剂量增加, 清除率下降
吉西他滨	1.4	不与蛋白结合, 快速分布到组织
长春新碱(VCR)	23 ~ 85	清除率小于 VBL 和 VRL

续表

药物	血浆终末半衰期( $t_{1/2}$ , 单位: h)	特征
长春碱(VBL)	20 ~ 64	清除率大于 VCR 和 VRL
长春瑞滨(VRL)	18 ~ 49	组织分布比 VCR 和 VBL 多
紫杉醇	11 ~ 19	非线性药代动力学
多西紫杉醇	11 ~ 14	药代动力学与紫杉醇相似
托泊替康	2.6(内酯), 3.3(整体)	AUC 与血小板计数相关
依立替康	7.0(内酯), 10.5(整体)	与托泊替康相比, 半衰期较长, 血浆浓度较高
依托泊苷	6 ~ 8	与给药时间相关

注: AUC: 曲线下面积。

## 一、烷化剂

烷化剂能与细胞大分子尤其是 DNA 的烷基共价结合。烷化剂的高反应性中间体通过产生 DNA 链间交联、停止细胞复制所必需的 DNA 合成, 从而主要侵袭 DNA。烷化剂属细胞周期非特异性药物, 通过随后的细胞分裂发挥致死作用。

### (一) 典型的烷化剂

**1. 环磷酰胺** 肝脏微粒体中的多功能氧化酶将环磷酰胺活化为烷基化的代谢物<sup>[1]</sup>。代谢中间产物 4-羟基环磷酰胺和醛磷酰胺是传递磷酰胺芥的运输工具, 而磷酰胺芥在环磷酰胺的细胞毒性中发挥明显的作用。环磷酰胺的细胞毒性作用与交联的量有关, 包括: ①DNA 双链之间(链间交联)。②同一条链上两个位点(链内交联)之间。③DNA 和组蛋白之间<sup>[2]</sup>。DNA 的交联会导致 DNA 模板失活、合成终止, 从而造成细胞死亡。

**2. 异环磷酰胺** 异环磷酰胺与环磷酰胺的化学性质相仿。它在肝脏微粒体的 P450 酶系作用下被活化, 形成高反应性的中间体<sup>[3,4]</sup>, 最终侵袭 DNA 的活性烷基化部分。合成的代谢产物, 尤其是 4-羟基异环磷酰胺, 会在血浆和外周组织中分解, 产生丙烯醛及其烷化物<sup>[5]</sup>。需要注意的是, 丙烯醛代谢产物会积聚在膀胱, 造成剂量相关的尿毒性<sup>[6]</sup>。异环磷酰胺的活化速度比环磷酰胺慢, 因此, 母体化合物的血浆半衰期较长<sup>[7]</sup>。与环磷酰胺一样, 它的代谢物与 DNA 及蛋白结合后产生交联, 造成 DNA 链的断裂, 抑制胸腺嘧啶脱氧核苷摄入。

**3. 苯丙氨酸氮芥** 苯丙氨酸氮芥是一种氮芥类衍生的双功能烷化剂。该药的细胞毒性与其 DNA 的链间交联程度相关。与其他双胺(氯乙烷), 如环磷酰胺和异环磷酰胺一样, 苯丙氨酸氮芥造成的交联是在互补 DNA 链中的脱氧鸟苷酸残基 N7 位点之间<sup>[8,9]</sup>。这种药物需要主动运输系统帮助才能进入细胞, 一种是用于亮氨酸的非钠依赖性传输系统, 另一种是阳离子依赖性系统<sup>[10]</sup>。

### (二) 非典型烷化剂

**六甲蜜胺** 虽然目前对六甲蜜胺的作用机制尚未完全明确, 一般认为该药的作用像一种烷化剂, 会促使 DAN-蛋白交联形成。通常认为六甲蜜胺通过简单扩散进入细胞, 某些肿

瘤细胞<sup>[11]</sup>会将原药转化为活性的甲基化中间体,从而共价结合到核酸和蛋白分子上<sup>[12]</sup>,肿瘤细胞体内的六甲蜜胺的活性代谢物才具有细胞毒性<sup>[13]</sup>。

### (三) 抗生素类的抗肿瘤药

**1. 放线菌素 D(更生霉素)** 放线菌素 D 结合到 DNA 分子的途径是优先插入 DNA 单链上的 GC 序列及对侧链的互补序列中<sup>[14,15]</sup>。该药能抑制 DNA 依赖性的核糖体 RNA 和全新 RNA 的合成。相对 RNA 链的开始、终止和释放,它对 RNA 链延长的损害作用更明显<sup>[16]</sup>。RNA 的合成受到抑制,继而导致蛋白质合成受到抑制。这种细胞毒性是周期非特异性的,但对 G1 期的毒性作用最大。细胞对放线菌素 D 的反应,取决于被动扩散的药物在细胞内积聚后,维持细胞毒性浓度的能力<sup>[17]</sup>。除了抑制 RNA 和蛋白质的合成外,应用 T 细胞杂交细胞系的体外试验表明,放线菌素 D 还可以诱导凋亡<sup>[18]</sup>。

**2. 丝裂霉素** 丝裂霉素是一种可以插入 DNA 分子从而抑制 DNA 合成的烷化剂。无论是单基团或双基团甚至三基团的烷化作用,都会引起 DNA 的交联<sup>[19]</sup>。与其他烷化剂一样,丝裂霉素的作用是细胞周期非特异性的。这种药物需活化后才能发挥其烷化作用,产生细胞毒性。在有还原剂存在时,它可被化学物质或酶活化,产生的苯醌减少<sup>[20]</sup>。也曾有报道,缺氧细胞可选择性地活化丝裂霉素,从而提示它可用于缺氧性肿瘤<sup>[21]</sup>。

**3. 博来霉素** 博来霉素能够以 10:1 的比例导致 DNA 单链和双链的断裂,从而破坏 DNA,发挥其抗肿瘤作用。该药在细胞外环境以铜(二价)-博来霉素化合物的形式存在时没有活性。进入细胞内环境后,它将转变为活化的铁(二价)-博来霉素-氧化合物,具有破坏 DNA 的作用。铁(二价)-博来霉素化合物作为氧化酶催化氧自由基,破坏 DNA 链<sup>[22]</sup>。处于细胞周期 G2-M 期和 G1 期的 DNA 比 S 期的 DNA 更容易断裂。该药在 G2 期发挥的细胞毒性最大,尽管 G1 期的细胞也会死亡<sup>[23]</sup>。博来霉素是对 G2 期特异的细胞周期特异性药物。

### (四) 铂类化合物

铂类(二价)化合物是铂的二价氧化状态,它通过竞争性亲核物质插入一侧或双侧配基,造成错位反应。错位反应使铂稳定地结合到 DNA、RNA 及蛋白质上,与烷化剂的作用相似。虽然铂类化合物的抗肿瘤细胞毒性作用机制尚未完全阐明,但其与杀死细胞相关的主要药理学行为应该是形成链间交联和链内加合物。虽然铂类化合物细胞毒性作用在 S 期最强,但它为细胞周期非特异性药物。

**1. 顺铂** 顺铂发挥细胞毒性作用的主要靶位点是 DNA。顺铂能结合到 DNA 形成链间交联<sup>[24]</sup>和在 d(GpG)和 d(ApG)形成链内二元 N7 加合物<sup>[25]</sup>。顺铂似乎更容易结合富含鸟嘌呤的序列<sup>[26]</sup>。该药的抗肿瘤作用主要是因为链内加合物,它们会引起 DNA 结构改变,从而抑制 DNA 复制。顺铂对 DNA 的破坏作用也会造成顺铂敏感细胞系的凋亡<sup>[27]</sup>。细胞凋亡途径的完整性有可能影响细胞存活或死亡。顺铂能抑制 DNA 聚合酶 I<sup>[28]</sup>、RNA 聚合酶<sup>[29]</sup>、限制酶<sup>[30]</sup>和单链 DNA 特异性核酸内切酶 S1 核酸酶<sup>[31]</sup>的酶活性。同时还能抑制肾脏组织<sup>[32]</sup>、线粒体呼吸作用<sup>[33]</sup>和微管装配<sup>[34]</sup>中的钠-钾 ATP 酶活性。

**2. 卡铂** 卡铂与顺铂的作用机制相似。它也形成 DNA 链内交联和 DNA 加合物。然而,卡铂的链内交联形成比顺铂晚 6~12h,加合物形成也较慢<sup>[35]</sup>。另外,使用与顺铂形成

的加合物相互作用的抗体,也可识别卡铂引起的 DNA 损伤<sup>[36]</sup>。与顺铂一样,该药不仅能与 DNA 结合,而且也能与 RNA 及蛋白质结合。除了 DNA 损伤外,卡铂的细胞毒性作用也可能部分是由于它还能抑制 DNA 和 RNA 合成所必需的多种酶类的活性。卡铂的细胞毒性还与可引起核蛋白磷酸化有关<sup>[37]</sup>。

## 二、抗代谢药物

针对 DNA 和 RNA 合成所必需代谢物进行治疗,是杀灭癌细胞最重要的方法之一。目前在妇科肿瘤的治疗当中主要使用的抗代谢药物是甲氨蝶呤、氟尿嘧啶及其衍生物以及吉西他滨。

### (一) 叶酸拮抗药

**1. 甲氨蝶呤** 甲氨蝶呤作为二氢叶酸还原酶的抑制剂<sup>[38]</sup>,造成叶酸以无活性的二氢叶酸形式积聚,不同程度地耗竭已经还原的叶酸<sup>[39]</sup>。对该酶的抑制还会造成 10-甲酰二氢叶酸多聚谷氨酸盐的积聚<sup>[40]</sup>。这些代谢物和细胞内的甲氨蝶呤多聚谷氨酸衍生物会直接抑制嘌呤和胸苷酸生物合成所需的叶酸依赖性酶<sup>[41]</sup>。因此,甲氨蝶呤会部分耗竭已经还原的叶酸,并且抑制嘌呤和胸苷酸生物合成的重新生成,最终阻碍 DNA、RNA 和蛋白质的合成,发挥其细胞毒性<sup>[42]</sup>。

**2. 氟尿嘧啶** 氟尿嘧啶(5-FU)是一种假性嘧啶,在嘧啶环碳 5(C-5)的位置由氟原子代替氢。该药物为细胞周期特异性药物,在 S 期的细胞毒性最大。5-FU 经过多步活化,成为伪核苷酸三磷酸氟尿苷(FUTP),它能结合到 RNA 上,干扰 RNA 的合成<sup>[43]</sup>。5-FU 的另一作用机制是它的活性代谢物 5-氟-2-脱氧尿苷-5'-磷酸盐(FdUMP)能抑制胸苷酸合成酶(TS)<sup>[44]</sup>。TS 受到抑制后,造成 dTMP 和 dTTP 耗竭,而 dUMP 和 dUTP 积聚。另外,FdUMP 的结合还可影响 DNA 的稳定性<sup>[45]</sup>。

### (二) 胞嘧啶类似物

**吉西他滨** 吉西他滨是一种氟替代的核苷类似物,它的结构与阿糖胞苷(Ara-C)高度类似。吉西他滨需要在脱氧胞苷激酶的作用下,才能从药物前体变成活性形式,在这个过程中,吉西他滨要在细胞内经过多步磷酸化反应,形成二磷酸盐和三磷酸盐代谢产物。三磷酸盐会作为伪碱基对掺入 DNA,通过阻止核酸外切酶剪切伪碱基对而干扰 DNA 链的延伸<sup>[46]</sup>。二磷酸盐和三磷酸盐会分别抑制核糖核苷酸还原酶和 DNA 聚合酶,从而抑制 DNA 的合成和修复<sup>[47]</sup>。

## 三、抗微管药物

在妇科化疗中,除了抑制微管装配的常用长春花碱类药物外,所谓的微管稳定剂(紫杉醇和多西紫杉醇)也起了很大的作用。

### (一) 微管装配抑制剂

**长春新碱、长春碱和长春瑞滨** 长春新碱和长春碱是长春花碱类药物,而长春瑞滨是长春碱的半合成衍生物。微管蛋白分子作为细胞分裂必须的微管组成成分,与这些植物碱类

结合后,抑制微管装配。因此,有丝分裂的纺锤体无法形成,细胞分裂或有丝分裂停止<sup>[48]</sup>。这三种药物的细胞毒性都是针对 M 期的,属于细胞周期特异性药物。长春花碱类药物还会影响神经细胞分泌性颗粒进行细胞内运输所需的微管、影响血小板结构的完整性、影响细胞膜的转运以及信号的传导<sup>[49,50]</sup>。

## (二) 微管稳定剂

**紫杉醇和多西紫杉醇** 紫杉醇和多西紫杉醇属于紫杉烷类,它抑制细胞的有丝分裂。紫杉醇和多西紫杉醇对微管具有高度结合能力,从而使微管的必须组成部分微管蛋白二聚体之间的动态平衡转向微管装配,导致微管蛋白稳定而无法解聚<sup>[51-53]</sup>。微管的稳定使细胞分裂停留在细胞周期的 M 期,从而抑制细胞增生<sup>[54]</sup>。这些药物使细胞的有丝分裂持续阻滞在中期向后期的转变过程中。需要注意的是,紫杉醇和多西紫杉醇是促进微管装配的,而长春花碱类药物如长春新碱、长春碱和长春瑞滨则是阻止微管装配的<sup>[55]</sup>。据报道,紫杉醇也会影响细胞移动或变形以及细胞内运输,而这些都与肿瘤细胞的侵袭和转移潜能有关<sup>[56]</sup>。多西紫杉醇具有相同的微管蛋白结合位点,即  $\beta$ -微管蛋白亚单位的 N 端 31 氨基酸。然而,该位点的结合力是紫杉醇的 1.9 倍<sup>[67]</sup>。因此,经多西紫杉醇治疗的微管恢复得比紫杉醇更慢。像其他抗肿瘤药物一样,紫杉醇和多西紫杉醇还会激发细胞凋亡<sup>[57]</sup>。

## 四、拓扑异构酶抑制剂

DNA 拓扑异构酶能够暂时断裂 DNA 链,催化 DNA 解链,使 DNA 可以通过断裂处旋转或转动。这些酶对于 DNA 双螺旋链的解旋以及 DNA 的浓聚都非常重要<sup>[58]</sup>。I 型拓扑异构酶(Topo I)连接到单链断端的 3'端,而 II 型拓扑异构酶(Topo II)连接到双链断端的 5'端。阻止 DNA 解旋酶催化作用的药物,可抑制 DNA 复制和 RNA 转录<sup>[59]</sup>。

### (一) I 型拓扑异构酶抑制剂

**托泊替康和依立替康** 托泊替康和依立替康为喜树碱类似物,能抑制 Topo I<sup>[60]</sup>。这种酶能解旋双链螺旋 DNA 扭转的超螺旋结构,与 Topo II 的基本功能相同<sup>[61]</sup>。托泊替康和依立替康均能与 DNA-Topo I 断裂的化合物发生非共价作用,抑制反应的重结合步骤。因此,断裂的化合物变得稳定并积聚,造成细胞周期停留在 G2 期<sup>[62]</sup>。稳定的 DNA-Topo I 化合物与 DNA 复制又相互作用,造成双链 DNA 完全断裂,细胞随之死亡<sup>[63]</sup>。

### (二) II 型拓扑异构酶抑制剂

**1. 依托泊苷(VP-16)** 依托泊苷是 Topo II 抑制剂<sup>[64]</sup>。Topo II 是能与 DNA 结合形成化合物的酶,引导 DNA 双链经过 G2 期。该酶通过催化 DNA 旋转和解旋分离染色质环,而且染色体装配需要合成的 DNA 浓聚<sup>[65]</sup>。依托泊苷能够使暂时合成的 DNA-Topo II 化合物稳定,阻碍 DNA 重结合,引起 DNA 双链断裂<sup>[66]</sup>。该药的细胞毒性作用在 Topo II 发挥作用的 G2 期最强。因此,接受治疗的细胞会停留在细胞周期的 G2 期<sup>[67]</sup>。

**2. 多柔比星** 多柔比星(阿霉素)是一种蒽环类抗生素,它的主要作用机制为:①抑制 Topo II 的催化作用。②插入 DNA。③产生活性的氧中间物。④诱导凋亡。多柔比星是细

胞周期非特异性药物,但它的细胞毒性作用在 S 期最强<sup>[68]</sup>。多柔比星能诱捕 DNA 链途径的中间产物,以稳定初始的酶-DNA 化合物,从而抑制 Topo II 的催化作用<sup>[69]</sup>。该药会在 DNA 的特殊位置产生拓扑异构酶相关的 DNA 断裂,从而提示其作用具有基因特异性<sup>[70]</sup>。除了抑制 Topo II 外,据报道,多柔比星中的蒽环部分还能插入 DNA 双螺旋,而且 5'-TCA 是最具结合力的序列<sup>[71]</sup>。与烷化剂一样,多柔比星插入 DNA 后最终能抑制 DNA 的合成。多柔比星可以加强活性氧中间产物或者氧自由基的形成<sup>[72]</sup>。然而,氧自由基形成对于杀灭肿瘤细胞的作用还有待商讨,因为多柔比星治疗有效的实体肿瘤的内部微环境是缺氧的<sup>[73]</sup>。多柔比星作用于肿瘤细胞后,它的氧化还原作用也可能对 bcl-2 和 p53 基因相互作用调控的细胞程序化死亡或凋亡有重要作用<sup>[74]</sup>。

(徐蕴芸 译)

### 参 考 文 献

1. Cohen JL, Jao JY. Enzymatic basis of cyclophosphamide activation by hepatic microsomes of the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1970; 174(2):206-210.
2. Colvin M, Hilton J. Pharmacology of cyclophosphamide and metabolites. *Cancer Treat Rep* 1981; 65(suppl 3):89-95.
3. Allen LM, Creaven PJ. Activation of the antineoplastic drug isophosphamide with bovine serum albumin and rat liver microsomes. *J Pharm Pharmacol* 1972; 24(7):585-586.
4. Allen LM, Creaven PJ. In vitro activation of isophosphamide (NSC 109724), a new oxazaphosphorine, by rat-liver microsomes. *Cancer Chemother Rep* 1972; 56(5):603-610.
5. Low JE, Borch RF, Sladek NE. Further studies on the conversion of 4-hydroxyoxaphosphorines to reactive mustards and acrolein in inorganic buffers. *Cancer Res* 1983; 43(12):5815-5820.
6. Dorr RT. Chemoprotectants for cancer chemotherapy. *Semin Oncol* 1991; 18(suppl 2):48-58.
7. Boal JH, Williamson M, Boyd VL, Ludeman SM, Egan W. <sup>31</sup>P NMR studies of the kinetics of bisalkylation by isophosphoramide mustard; comparisons with phosphoramidate mustard. *J Med Chem* 1989; 32(8):1768-1773.
8. Brookes P. On the interaction of carcinogens with DNA. *Biochem Pharm* 1971; 20(5):999-1003.
9. Chang SY, Evans TL, Alberts DS. The stability of melphalan in the presence of chloride ion. *J Pharm Pharmacol* 1979; 31(12):853-854.
10. Goldenberg GJ, Lam HY, Begleiter A. Active carrier-mediated transport of melphalan by two separate amino acid transport systems in LPC-1 plasmacytoma cells in vitro. *J Biol Chem* 1979; 254(4):1057-1064.
11. Begleiter A, Grover J, Goldenberg GJ. Uptake and metabolism of hexamethylmelamine and pentamethylmelamine L5178Y lymphoblasts in vitro. *Cancer Res* 1980; 40(12):4489-4494.
12. Garattini E, Colombo T, Donelli MG, Catalani P, Bianchi M, D'Incalci M, Pantarotto C. Distribution, metabolism, and irreversible binding of hexamethylmelamine in mice bearing ovarian carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1983; 11(1):51-55.
13. Rutty CJ, Connors TA, Nguyen Hoang N, Do Cao T, Hoellinger H. In vivo studies with hexamethylmelamine. *Eur J Cancer* 1978; 14(6):713-720.
14. Wells RD, Larson JE. Studies on the binding of actinomycin D to DNA and DNA model polymers. *J Mol Biol* 1970; 49(2):319-342.
15. Waterloh K, Fox KR. Secondary (non-GpC) binding sites for actinomycin on DNA. *Biochem Biophys Acta* 1992; 1131(3):300-306.
16. Reich E. Possible approaches to further actinomycin studies. *Cancer Chemother Rep* 1974; 58(1):79-80.
17. Inaba M, Johnson RK. Decreased retention of actinomycin D as the basis for cross resistance in anthracycline resistant sublines of P388 leukemia. *Cancer Res* 1977; 37(12):4629-4634.
18. Cotter TG, Glynn JM, Escheverri F, Green DR. The induction of apoptosis in cells of the immune system by cytotoxic stimuli.

- Sem Immunol 1992; 4(6):399-405.
19. Reddy MV, Randerath K. 32P-Analysis of DNA adducts in somatic and reproductive tissues of rats treated with the anticancer antibiotic mitomycin C. *Mutat Res* 1987; 179(1):75-88.
  20. Tomasz M, Lipman R, Lee MS, Verdine GL, Nakanishi K. Reaction of acid-activated mitomycin C with calf thymus DNA and model guanines; elucidation of the base-catalyzed degradation of N7-alkylguanine nucleosides. *Biochemistry* 1987; 26(7):2010-2027.
  21. Kennedy KA, Rockwell S, Sartorelli AC. Preferential activation of mitomycin C to cytotoxic metabolites by hypoxic tumor cells. *Cancer Res* 1980; 40(7):2356-2360.
  22. Caspary WJ, Niziak C, Lanzo DA, Freedman R, Bachur NR. Bleomycin A<sub>2</sub>: a ferrous oxidase. *Mol Pharmacol* 1979; 16(1):256-260.
  23. Barlogie B, Drewinko B, Schumann J, Freireich EJ. Pulse cytophotometric analysis of cell cycle perturbation with bleomycin in vitro. *Cancer Res* 1976; 36(3):1182-1187.
  24. Rice JA, Crothers DM, Pinto AL, Lippard SJ. The major adduct of the antitumor drug *cis*-diamminedichloroplatinum( II) with DNA bends the duplex by approximately 40° toward the major groove. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85(12):4158-4161.
  25. Plooy AC, van Dijk M, Lohman PH. Induction and repair of DNA cross-links in Chinese hamster ovary cells treated with various platinum coordination compounds in relation to platinum binding to DNA, cytotoxicity, mutagenicity, and antitumor activity. *Cancer Res* 1984; 44(5):2043-2051.
  26. Bellon SF, Coleman JH, Lippard SJ. DNA unwinding produced by site-specific intrastrand cross-links of the antitumor drug *cis*-diamminedichloroplatinum. *Biochemistry* 1991; 30(32):8026-8035.
  27. Kastan MB, Zhang Q, el-Diery WS, Carrier F, Jacks T, Walsh WV, Plunkett BS, Vogelstein B, Fornace AJ Jr. A mammalian cell cycle checkpoint pathway utilizing p53 and GADD45 is defective in ataxia-telangiectasia. *Cell* 1992; 71(4):587-597.
  28. Gralla JD, Sasse-Dwight S, Poljak JC. Formation of blocking lesions at identical DNA sequences by the nitrosourea and platinum classes of anticancer drugs. *Cancer Res* 1987; 47(19):5092-5096.
  29. Corda Y, Anin MF, Leng M, Job D. RNA polymerases react differently at d(ApG) and d(GpG) adducts in DNA modified by *cis*-diamminedichloroplatinum ( II). *Biochemistry* 1992; 31(7):1904-1908.
  30. Balcarova Z, Mrazek J, Keinwachter V, Brabec V. Cleavage by restriction enzymes of DNA modified with the antitumor drug *cis*-diamminedichloroplatinum ( II). *Gen Physiol Biophys* 1992; 11(6):579-588.
  31. Butour JL, Magard AM, Vieussens C, Johnson NP. Kinetic studies of the hydrolysis of platinum—DNA complexes by nuclease S1. *Chem Biol Interact* 1990; 73(2-3):195-205.
  32. Uozumi J, Litterst CL. The effect of cisplatin on renal ATPase activity in vivo and in vitro. *Cancer Chemother Pharmacol* 1985; 15(2):93-96.
  33. Gordon JA, Gattone VH. Mitochondrial alterations in cisplatin-induced acute renal failure. *Am J Physiol* 1986; 250(6 pt 2):F991-F998.
  34. Peyrot V, Briand C, Monburg R, Sari JC. In vitro mechanism study of microtubule assembly inhibition by *cis*-dichloro-diammine-platinum. *Biochem Pharmacol* 1986; 35(3):371-375.
  35. Micetich KC, Barnes D, Erickson JC. A comparative study of the cytotoxicity and DNA damaging effects of *cis*-(diammino)(1,1-cyclobutanedicarboxylato)-platinum ( II) and *cis*-diamminedichloroplatinum ( II) on L1210 cells. *Cancer Res* 1985; 45(9):4043-4047.
  36. Sundquist WI, Lippard SJ, Stollar BD. Monoclonal antibodies to DNA modified with *cis*-or *trans*-diamminedichloroplatinum ( II). *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84(23):8225-8229.
  37. Harrap KR. Preclinical studies identifying carboplatin as a viable cisplatin alternative. *Cancer Treat Rev* 1985; 12(suppl A):21-33.
  38. Priest DG, Bunni M, Sirotinak FM. Relationship of reduced folate changes to inhibition of DNA synthesis induced by methotrexate in L1210 cells in vivo. *Cancer Res* 1989; 49(15):4204-4209.

39. Bunni M, Doig MT, Donato H, Kesavan V, Priest DG. Role of methylenetetrahydrofolate depletion in methotrexate-mediated intracellular thymidylate synthesis inhibition in cultured L1210 cells. *Cancer Res* 1988; 48(12):3398-3404.
40. Baram J, Chabner BA, Drake JC, Fitzhugh AL, Scholar PW, Allegra CJ. Identification and biochemical properties of 10-formyl dihydrofolate, a novel folate found in methotrexate-treated cells. *J Biol Chem* 1988; 263(15):7105-7111.
41. Allegra CJ, Chabner BA, Drake JC, Lutz R, Rodbard D, Jolivet J. Enhanced inhibition of thymidylate synthase methotrexate polyglutamates. *J Biol Chem* 1985; 260(17):9720-9726.
42. Lyons SD, Sant ME, Christopherson RI. Cytotoxic mechanisms of glutamine antagonists in mouse L1210 leukemia. *J Biol Chem* 1990; 265(19):11377-11381.
43. Houghton JA, Houghton PJ. Elucidation of pathways of 5-fluorouracil metabolism in xenografts of human colorectal adenocarcinoma. *Eur J Clin Oncol* 1983; 19(6):807-815.
44. Santi DV, McHenry CS, Sommer A. Mechanisms of interactions of thymidylate synthetase with 5-fluorodeoxyuridylate. *Biochemistry* 1974; 13(3):471-481.
45. Rustum YM. Biochemical rationale for the 5-fluorouracil leucovorin combination and update of clinical experience. *J Chemother* 1990; 2(suppl 1):5-11.
46. Huang P, Chubb S, Hertel LW, Grindey GB, Plunkett W. Action of 2' 2'-difluorodeoxycytidine on DNA synthesis. *Cancer Res* 1991; 51(7):6110-6117.
47. Plunkett W, Huang P, Gandhi V. Preclinical characteristics of gemcitabine. *Anticancer Drugs* 1995; 6(suppl 6):7-13.
48. Howard SM, Theologides A, Sheppard JR. Comparative effects of vindesine, vinblastine, and vincristine on mitosis arrest and hormone response of L 1210 leukemia cells. *Cancer Res* 1980; 40(8 pt 1):2695-2700.
49. Shrek R, Stefani SS. Toxicity of microtubular drugs to leukemic lymphocytes. *Exp Mol Pathol* 1981; 34(3):369-378.
50. Zakhireh B, Malech HL. The effect of colchicine and vinblastine on the chemotactic response of human monocytes. *J Immunol* 1980; 125(5):2143-2153.
51. Schiff PB, Fant J, Horwitz SB. Promotion of microtubule assembly in vitro by Taxol. *Nature* 1979; 277(5698):665-667.
52. Wilson L, Miller HP, Farrell KW, Snyder KB, Thompson WC, Purich DL. Taxol stabilization of microtubules in vitro; dynamics of tubulin addition and loss at opposite microtubule ends. *Biochemistry* 1985; 24(19):5254-5262.
53. Jordan MA, Toso RJ, thrower D, Wilson L. Mechanism of mitotic block and inhibition of cell proliferation by Taxol at low concentrations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90(20):9552-9556.
54. Pazdur R, Kudelka AP, Kavanagh JJ, Cohen PR, Raber MN. The taxoids: paclitaxel (Taxol) and docetaxel (Taxotere). *Cancer Treat Rev* 1993; 19(4):351-386.
55. Diaz JF, Andreu JM. Assembly of purified GDP-tubulin into microtubules induced by Taxol and Taxotere; reversibility, ligand stoichiometry and competition. *Biochemistry* 1993; 32(11):2747-2755.
56. Keller HU, Zimmermann A. Shape changes and chemokinesis of Walker 256 carcinosarcoma cells in response to colchicine, vinblastine, nocodazole, and Taxol. *Invasion Metastasis* 1986; 6(1):33-43.
57. Donaldson KL, Goolsby G, Kiener PA, Wahl AF. Activation of p34<sup>cdc2</sup> coincident with Taxol-induced apoptosis. *Cell Growth Diff* 1994; 5(10):1041-1050.
58. Liu LF. DNA topoisomerase poisons as antitumor drugs. *Annu Rev Biochem* 1989; 58:351-375.
59. Liu LF. DNA topoisomerase poisons as antitumor drugs. *Annu Rev Biochem* 1989; 58:351-375.
60. Creemers GJ, Lund B, Verweij J. Topoisomerase I inhibitors: topotecan and irinotecan. *Cancer Treat Rev* 1994; 20(1):73-96.
61. Wang JC. DNA topoisomerases. *Ann Rev Biochem* 1996; 65:635-692.
62. Tsao YP, Russo A, Nyamuswa G, Silber R, Liu LF. Interaction between replication forks and topoisomerase I-DNA cleavage complexes; studies in a cell-free SV-40 DNA replication system. *Cancer Res* 1993; 53(24):5908-5914.
63. Chen AY, Liu LF. DNA topoisomerases; essential enzymes and lethal targets. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1994; 34:191-218.
64. Nelson EM, Tewey KM, Liu LF. Mechanism of antitumor drug action; poisoning of mammalian DNA topoisomerase II on DNA by 4'-(9-acridinylamino)-methanesulfon *m*-anisidide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81(5):1361-1365.

65. Adachi Y, Luke M, Laemmli UK. Chromosome assembly in vitro; topoisomerase II is required for condensation. *Cell* 1991; 64(1):137-148.
66. Ross W, Rowe T, Glisson B, Yalowich J, Liu L. Role of topoisomerase II in mediating epipodophyllotoxin-induced DNA cleavage. *Cancer Res* 1984; 44(12 pt 1):5857-5860.
67. Smith PJ, Anderson CO, Watson JV. Predominant role for DNA damage in etoposide-induced cytotoxicity and cell cycle perturbation in human SV40-transformed fibroblasts. *Cancer Res* 1986; 46(11):5641-5645.
68. Kim SH, Kim JH. Lethal effect of adriamycin on the division cycle of HeLa cells. *Cancer Res* 1972; 32(2):323-324.
69. Glisson BS, Ross WE. DNA topoisomerase II: a primer on the enzyme and its unique role as a multidrug target in cancer chemotherapy. *Pharmacol Ther* 1987; 32(2):89-106.
70. Capranico G, Kohn KW, Pommier Y. Local sequence requirements for DNA cleavage by mammalian topoisomerase II in the presence of doxorubicin. *Nucleic Acids Res* 1990; 18(22):6611-6619.
71. Trist H, Phillips DR. In vitro transcription analysis of the role of flanking sequence on the DNA sequence specificity of Adriamycin. *Nucleic Acids Res* 1989; 17(10):3673-3688.
72. Ubezio P, Civoli F. Flow cytometric detection of hydrogen peroxide production induced by doxorubicin in cancer cells. *Free Rad Biol Med* 1994; 16(4):509-516.
73. Winterbourn CC, Gutteridge JM, Halliwell B. Doxorubicin-dependent lipid peroxidation at low partial pressures of O<sub>2</sub>. *J Free Rad Biol Med* 1985; 1(1):43-49.
74. Haldar S, Negrini M, Monne M, Sabbioni S, Croce CM. Down-regulation of *bcl-2* by *p53* in breast cancer cells. *Cancer Res* 1994; 54(8):2095-2097

## 第二章

# 化疗敏感和耐药机制

Shilpa Gajarawala and Bernd-Uwe Sevin

### 第一节 前言

在恶性肿瘤的治疗中,化疗耐药是一个主要的问题,往往是成功治疗的障碍。化疗通过诱导坏死或凋亡来杀灭肿瘤细胞。坏死过程不依赖三磷酸腺苷(ATP),它包括大部分细胞受损后通过溶胞作用以及最后通过吞噬作用而发生的细胞死亡<sup>[1]</sup>。坏死是一个被动代谢过程,它的特征是早期细胞膜破坏<sup>[2]</sup>。凋亡是一种消耗能量的细胞程序性死亡,由细胞破坏或生理损伤激活,包括死亡受体连接或存活信号消失<sup>[3-5]</sup>。凋亡涉及  $\text{Ca}^{2+}$  流入细胞质,核酸内切酶活化,蛋白质之间形成交联,微管破坏,细胞膜脂质成分改变,细胞质固缩,染色质断裂,细胞核浓聚<sup>[6]</sup>。与坏死性的细胞死亡相比,较小量的细胞毒素就可以引起凋亡。凋亡受多种相互影响的信号途径的调控。这些途径不仅调控凋亡,也调控存活、增殖和分化<sup>[4]</sup>。p53 基因对凋亡的激活十分重要。为了存活,癌细胞已经发展出了躲避凋亡的机制。如果药物介导的细胞受损没有造成凋亡,则可能就会发生药物耐药。

对于大多数恶性实体瘤,肿瘤的生长都遵循冈珀茨(Gompertzian)生长曲线:随着肿瘤的增大,其生长速度变慢,生长分数降低,肿瘤体积及其生长情况最终趋于停滞。进入停滞期的大肿瘤,由于细胞动力学的不利作用,药物敏感性降低<sup>[7]</sup>。肿瘤生长依赖多种因素,包括:①某个特定肿瘤群落的总细胞数。②细胞周期时间(细胞从 G1 期通过有丝分裂周期的平均时间)。③生长分数(活跃分裂的细胞百分比)。④肿瘤细胞的内源性细胞死亡速率<sup>[8]</sup>。这四个因素不仅影响肿瘤的生长,也影响其化疗敏感性和耐药性。

实体肿瘤的独特微环境也与耐药有关<sup>[9]</sup>。实体肿瘤含有增生、未增生和坏死的细胞<sup>[10]</sup>。细胞离血管越远,其增生速度就越慢。当血管内皮细胞的生长速度跟不上肿瘤细胞的生长速度时,便造成血供减少的应激状态;简言之,肿瘤长得比血供快。在体外试验中,诸如葡萄糖消耗、缺氧以及低 pH 值等应激状态,都会在癌细胞内引起葡萄糖调节的应激反应。这会导致细胞周期停留在 G1 期,降低 II 型拓扑异构酶 Topo II 的表达、基因的扩增并改变蛋白质的表达<sup>[11]</sup>。

另外,大的肿瘤中心存在血供不足和缺氧(因为距离供应血管最远)的情况,从而阻碍药物的运输<sup>[9]</sup>。大多数化疗药物作用于活跃的增生细胞,可能与这种耐药有部分关系;然而,当没有“氧化应激”时,将可以逆转这种耐药性<sup>[12,13]</sup>。相反,目前也在研究抗血管生成药物如何防止新生血管形成,从而造成肿瘤细胞饿死和细胞坏死<sup>[14]</sup>。

癌细胞的重要特点之一是染色体组的不稳定性。肿瘤生长的过程中,自发突变的可能

性也增加了。各种肿瘤群落都可能含有突变为耐药表型的细胞。化疗可以杀灭化疗敏感的细胞,但是突变的耐药细胞会存活下来继续生长。需要注意的重要一点是,很多化疗药物会导致突变,在化疗过程中可能产生更多耐药细胞<sup>[7]</sup>。耐药细胞的数量越多,肿瘤的整体化疗敏感性就越差。根据对数细胞杀灭模式,肿瘤生长呈一级动力学指数,也就是说,特定剂量的化疗药物会杀灭恒定百分比而不是恒定数量的肿瘤细胞。因此,化疗在肿瘤小而尚未产生耐药细胞之前,效果最好。

正常细胞和恶性细胞,在细胞毒性药物作用下,都有剂量-反应效应。低浓度药物不能杀灭细胞。药物浓度越高,杀灭的细胞数也成比例的越多;在高浓度药物作用下,逐渐达到平台期,细胞杀灭逐渐减少。治疗指数是指肿瘤和正常组织的不同反应<sup>[7]</sup>。

了解细胞动力学,有助于了解化疗敏感和耐药的性质。无论正常细胞还是肿瘤细胞,细胞周期都是一个高度有序的过程(图 2-1)。细胞周期分为细胞分裂期(S、G<sub>2</sub>和M期)和分裂间期(G<sub>0</sub>和G<sub>1</sub>期)。实体肿瘤的大多数细胞停留在G<sub>0</sub>期,这是一个静息或睡眠期。细胞进行分裂时,从G<sub>0</sub>期或G<sub>1</sub>期(Gap1期)进入S期(合成期)、G<sub>2</sub>期(Gap2)和M期。在G<sub>1</sub>和G<sub>2</sub>期间,进行RNA和蛋白质的合成,DNA含量保持不变。DNA的合成/复制在S期进行。DNA的复制链在M期分离,两个亚单位进入G<sub>1</sub>期或G<sub>0</sub>期。

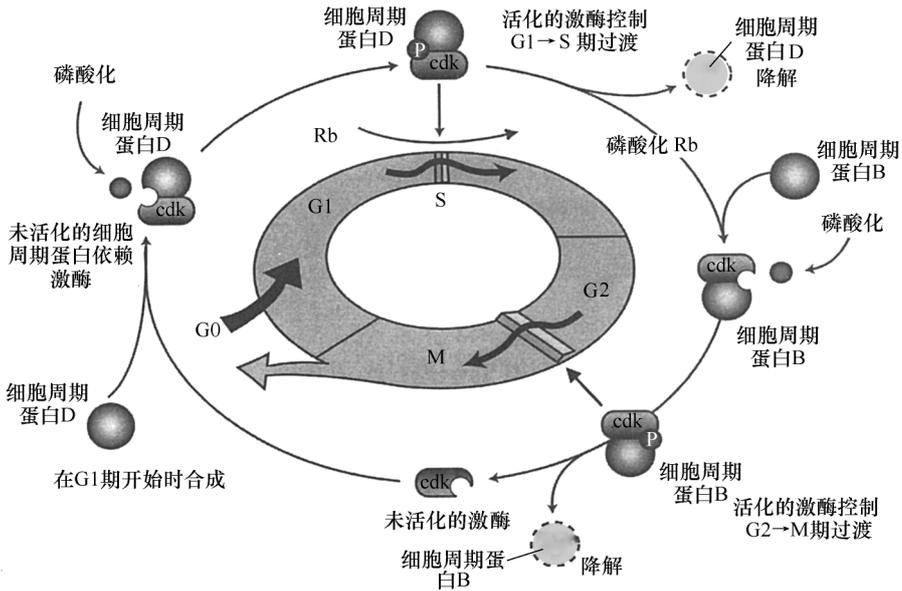


图 2-1 细胞周期调控 - 细胞周期和 DNA 合成中主要机制的示意图

细胞周期进程由细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDKs)进行正负调节(图 2-1)。CDKs 是一类通过磷酸化反应使其他蛋白质活化/失活的蛋白质,在特定的细胞周期检查点发挥作用。检查点是生化定义的细胞周期中的时间点,在检查点被活化后,细胞周期的进程便会暂停<sup>[15]</sup>。一般来说,必须完成一个时期,细胞才能进入下一个时期。主要检查点位于 G<sub>1</sub> 到 S 期和 G<sub>2</sub> 到 M 期时。最重要的检查点是 G<sub>1</sub> 到 S 期过渡。如果细胞不能通过 G<sub>1</sub> 期,则会进入 G<sub>0</sub> 期或者凋亡。细胞周期检查点可能由细胞内和细胞外因子激活,如营养不良、环境应激(温度或 pH 值改变、缺氧)、核苷酸损耗或者 DNA 破坏。肿瘤

抑制基因  $p53$  对细胞周期的控制有重要作用,尤其是在 G1 到 S 期的检查点<sup>[15]</sup>

细胞周期进程和细胞内活动都受到生长因子(细胞因子)影响。细胞因子是介导细胞内转导的可溶性蛋白质。生长因子结合到特定受体后,会产生一系列级联的生化反应,诱发或抑制与细胞增殖、分化、存活有关的一系列特定基因。持续的生长因子作用是细胞通过 G1 检查点的必要条件<sup>[15]</sup>。

化疗敏感性是指恶性肿瘤患者对化疗的整体反应。患者对化疗的反应受多个因素影响,如年龄、营养状况和免疫耐受性。比如,年龄越大,身体的总的水含量越低,体脂总量越高,血浆蛋白的浓度降低,它们都会造成峰药浓度升高,水溶性药物的半衰期缩短,脂溶性药物的副反应增加<sup>[16]</sup>。

治疗上的差异包括药物类型、剂量、给药频率、给药途径,都对峰药浓度和组织浓度有明显影响。药物组织浓度取决于药物浓度和作用时间,也和肿瘤大小、位置、血管化程度相关<sup>[17]</sup>。由于药物对宿主正常组织也有毒性,治疗强度的增加有一定限制(治疗指数)。

化疗药物的基本目标是抑制细胞分裂、造成细胞死亡。化疗药物主要分为烷化剂、抗代谢药物、天然产物和其他一些各类药物。也可以根据药物和细胞周期的关系来进行分类。细胞周期非特异性药物作用于静息或活化的细胞(如氮芥)。细胞周期非时相特异性药物作用于分裂细胞(不在 G0 期),与那个时相无关(如环磷酰胺、苯丙氨酸氮芥、顺铂、卡铂、多柔比星)。细胞周期时相特异性药物只对特定细胞周期的细胞有作用(如长春新碱、紫杉醇、依托泊苷)。

烷化剂与 DNA、RNA 和蛋白质的前体发生作用。它们抑制 DNA 复制,造成细胞死亡或突变。这些药物大多数是非时相特异性的,但是,有些也是细胞周期非特异性的。这类药物包括氮芥类(苯丁酸氮芥、环磷酰胺和苯丙氨酸氮芥)和金属盐(如顺铂和卡铂)<sup>[8]</sup>。

抗代谢药物作为假性底物和核苷类似物抑制核酸合成。最终它们结合到 DNA 和 RNA,影响 DNA 或 RNA 的产生和(或)功能。有些抗代谢药物影响核苷合成所需要的酶的产生<sup>[7]</sup>。它们为 S 期特异性药物。抗代谢药物有阿糖胞苷、吉西他滨、甲氨蝶呤和羟基脲等。阿糖胞苷(Ara-C)和吉西他滨发挥 DNA 链终止子的作用,阻止 DNA 复制。吉西他滨还能抑制核苷酸还原酶,阻止 RNA 合成。甲氨蝶呤是一种叶酸拮抗剂,抑制二氢叶酸还原酶,阻止嘌呤核苷酸和胸苷酸的合成。羟基脲抑制核苷酸还原酶,使核苷酸无法变为脱氧核苷酸<sup>[8]</sup>。

天然产品包括有丝分裂抑制物、微管聚合体稳定物、鬼臼衍生物以及抗生素。有丝分裂抑制剂(如长春新碱、长春碱)干扰有丝分裂纺锤体,使细胞周期停止(在 M 期),抑制有丝分裂。这些药物为细胞周期时相特异性药物。紫杉醇和多西紫杉醇是微管聚合体稳定物,也会干扰有丝分裂纺锤体功能。拓扑异构酶抑制剂干扰 I 型拓扑异构酶(Topo I)和 Topo II。这些酶能够修复单链和双链 DNA 的断裂,然后才能进行 DNA 的转录和复制。Topo I 抑制剂(托泊替康和依立替康)和 Topo II 抑制剂(依托泊苷)使 DNA 链断裂,细胞周期停止在 S 晚期或 G2 期。抗生素是由链霉菌属产生的。放线菌素 D 和蒽环类抗生素会导致 DNA 分裂,而博来霉素和丝裂霉素破坏 DNA 复制。

耐药性的产生是多因素的,与药物的传输、代谢和细胞修复的改变都有关系<sup>[18]</sup>。耐药性可能是原发性的,也可能是获得性的。原发性耐药性是指一些癌细胞没有经过某些化疗药物的作用便对这些药物没有反应<sup>[19]</sup>。获得性耐药性是指肿瘤对化疗药物开始时有反应,

再次使用时没有反应<sup>[20]</sup>。临床医师通过评估患者对化疗的反应率、反应持续时间的长短以及治疗后癌症相关病死率,来衡量耐药性。基础科研人员认为耐药是一种分子现象。

分子遗传学方面的进展,在很大程度上增加了我们有关耐药性分子机制的了解<sup>[21]</sup>。很显然,这当中涉及共存的多个途径。为了对化疗耐药有更好的了解和有效的处理,需要对每个耐药机制进行定性定量<sup>[21]</sup>。在细胞水平,引起化疗耐药的机制多种多样,包括药物在细胞膜流入或流出的变化、细胞内代谢活动的变化或药物的分解代谢、药物既定目标的改变、基因变化对 DNA 合成的影响、DNA 的变异和修复<sup>[22]</sup>以及凋亡激发的失败<sup>[23]</sup>。

为了便于解说,我们将化疗敏感和耐药相关的分子机制的讨论,以功能—解剖的形式进行构架。我们按照细胞结构位置的任意分组,对已知和研究中的化疗耐药机制进行讨论:细胞膜、细胞质、核膜、细胞核(图 2-2)。然而,需要了解的是,很多功能涉及多个成分。

- (1) 多药耐药(MDR),重点为跨膜机制和细胞质运输机制。
- (2) 细胞质药物解毒和隔离。
- (3) DNA 合成和修复。
- (4) 癌基因和抑癌基因。
- (5) 细胞内信号传导途径。

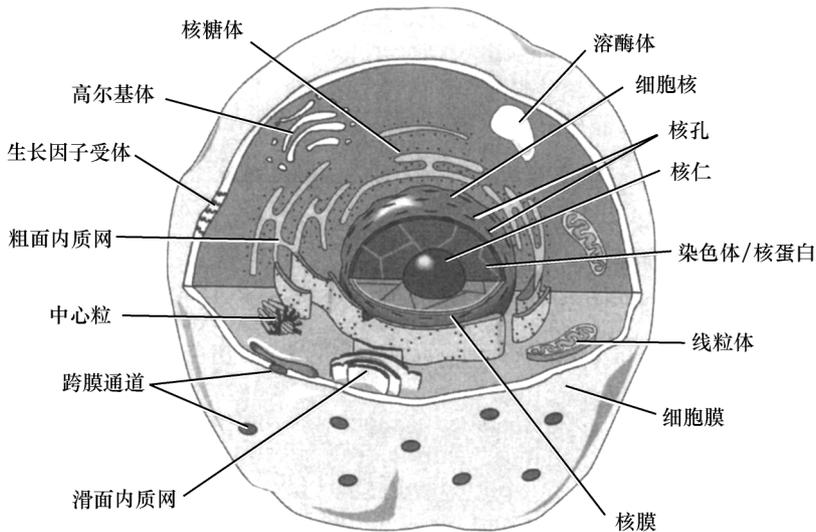


图 2-2 细胞解剖:有关药物运输、细胞复制、DNA 合成和细胞内信号传导通路的细胞结构示意图

## 第二节 多药耐药(MDR)

多药耐药(multidrug resistance, MDR)最初被描述为是指药物跨膜运输系统,认为是引起耐药的主要原因之一。MDR 是指体外系统中,肿瘤细胞群落在单药作用后,对多个化学结构和机制不同的药物发生耐药<sup>[24]</sup>。这是细胞的主要防御系统之一,通过药物运输系统限制药物到达它们在细胞核中的靶标部位。

MDR 的分子机制有很多种,而且位于细胞毒性途径的不同水平。这些机制包括:①跨

膜流出泵的活化〔如 P-糖蛋白 Pgp〕。②酶解毒系统的活化。③细胞内药物运输和药物隔离的改变。④凋亡相关基因和蛋白的改变(如 p53, bcl-2)。

细胞膜是耐药相关多个运输蛋白的所在位点(图 2-2)。耐药机制包括运输蛋白的 ATP 结合盒(ATP-binding cassette, ABC)超家族如 Pgp 和多药耐药相关蛋白(multidrug resistance-associated protein, MRP)。运输蛋白的 ABC 家族能对抗浓度梯度,主动将药物从细胞内逐出,将细胞内药物量降低到亚致死水平<sup>[25-27]</sup>。已经描述过的这个家族中的其他蛋白包括抗原处理相关转运体(TAP)、耐蒽环类抗生素相关蛋白(ARA)、乳腺癌耐药蛋白(BRCP)、耐药相关蛋白(DRP)和三磷酸腺苷结合盒蛋白(ABCP)。谷胱甘肽-S 转移酶(GST)增加介导药物细胞外流,减少谷胱甘肽的含量,也会降低细胞毒性作用<sup>[25,28]</sup>。

### (一) P-糖蛋白(P-glycoprotein, Pgp)

Pgp 是残留在细胞膜上的 MDR1 基因产生的细胞膜运输蛋白,分子量约 170kDa<sup>[4,24,29]</sup>。它与天然产品亲脂外源物(如蒽环类抗生素、长春碱类和鬼臼乙叉苷)的 ATP 依赖的药物外运有关。已经发现,Pgp/MDR1 基因的过度表达与癌症患者治疗效果差有关,也与淋巴结转移的高发病率有关<sup>[30]</sup>。Pgp 可能标志着更具侵袭性的肿瘤生物学行为以及较差的治疗效果,并不依赖于它对化疗敏感性的影响<sup>[31]</sup>。诊断时,耐药的实体肿瘤,如结肠癌、肾脏小细胞癌、肺非小细胞癌,都表达高水平的 Pgp<sup>[32,33]</sup>。其他肿瘤,如卵巢癌和乳腺癌,在诊断时常不表达 Pgp,但在治疗后会发现 Pgp 水平升高<sup>[34-37]</sup>。Pgp 也可能与药物在细胞质内的再分配有关,这会抑制药物接近核内的目标<sup>[38]</sup>。

### (二) 多药耐药蛋白(multidrug-resistant protein, MRP)

MRP 也是一种依赖 ATP 的药物流出泵,已经发现它存在于不表达 Pgp 的耐药细胞中,如纤维肉瘤、乳腺癌、宫颈癌和膀胱癌。MRP 也与细胞内和细胞质的药物隔离有关,可以阻止药物到达目标<sup>[24]</sup>。MRP 与 Pgp 的耐药谱相似,除此之外,它还与紫杉烷和米托蒽醌的耐药有关<sup>[39]</sup>。MRP 的运输是 GSH 依赖性的;也就是说,中间药物的酶作用物要结合谷胱甘肽(GSH)后才能被 MRP 运输或者与 GSH 一起被运输<sup>[39]</sup>。

MRP 和另外七个成员基因组组成多特异性有机阴离子转运体(multispecific organic anion transporters, MOAT)家族<sup>[40-45]</sup>。发现了 MRP 基因后,原来的 MRP 被命名为 MRP1<sup>[24]</sup>。基因定位在染色体 16p13.1。MRP1 是 170kDa 的蛋白,位于细胞膜和细胞质膜如内质网和高尔基体上(图 2-2)<sup>[39]</sup>。ATP 和谷胱甘肽消耗能够阻滞 MRP1。

对七个 MRP 同源物进行的研究显示了如下结果:MRP1 转染不会引起顺铂、长春花碱类和蒽环类抗生素类耐药<sup>[28,46]</sup>。MRP2 转染会造成顺铂、蒽环类抗生素类、依托泊苷和甲氨蝶呤耐药<sup>[47-9]</sup>。MRP3 转染会造成长春花碱类、依托泊苷和甲氨蝶呤耐药。MRP4 过度表达与核苷类似物耐药的高水平有关<sup>[50]</sup>。MRP5 的过度表达与硫嘌呤(如 6-巯基嘌呤)的低水平耐药有关<sup>[51]</sup>,还是一种核苷类似物泵。MRP5-7 的生理作用尚未完全明确。

### (三) 肺耐药相关蛋白(lung resistance-related protein, LRP)

LRP 首次在 MDR 肺癌细胞系中发现<sup>[52,53]</sup>。LRP 基因编码 10kDa 的穹隆蛋白<sup>[54]</sup>。它属于核糖核蛋白复合体的穹隆家族,是主要的人穹隆蛋白(MVP),涵盖了超过 70%的穹隆

颗粒<sup>[55]</sup>。穹隆是位于细胞质囊泡和核膜上的细胞器,它们是核孔复合物运输体的核心<sup>[56]</sup>。

LRP 的主要功能与药物在核内外的流入流出有关<sup>[57,58]</sup>。像 Pgp 和 MRP 一样,LRP 作用于正常组织的解毒过程。虽然 LRP 可能与药物的跨膜运输有关,它并不是 ABC 运输蛋白<sup>[38,56]</sup>。很多细胞都有穹隆,但过度表达 LRP 的某些癌细胞会上调它的水平。细胞内穹隆蛋白的过度表达会造成药物在穹隆的隔离,使药物无法到达细胞内和核内的目标<sup>[24]</sup>。LRP 可能导致对蒽环类抗生素、长春新碱、铂类衍生物、烷化剂以及天然产品的耐药,天然产品包括米托蒽醌、长春新碱和依托泊苷<sup>[59,60]</sup>。LRP 的过度表达是影响卵巢癌预后的不良因素<sup>[61]</sup>。

LRP 的表达水平可以通过 LRP-56 抗体来进行测量,其结果可以用于体外标记对多柔比星、长春新碱(MDR 相关药物)、顺铂、卡铂、苯丙氨酸氮芥和非经典 MDR 药物的耐药性<sup>[29]</sup>。在 Pgp 阴性、药物选择性 MDR 乳腺癌细胞系中,也发现了 LRP 的过度表达,进一步支持 LRP 在耐药中的作用<sup>[61-63]</sup>。有趣的是,在药物敏感细胞中,强制表达 LRP,并不会引起耐药<sup>[64]</sup>。

#### (四) 抗原处理相关转运体(transporter associated with antigen processing, TAP)

TAP 是在非 Pgp MDR 肿瘤细胞系中确定的一种膜相关药物转运蛋白。TAP 的异源二聚体包括 TAP1 和 TAP2 蛋白。TAP 介导多肽从细胞质到内质网的转运,多肽在内质网与主要组织相容复合体 I 类分子结合之后,运输到细胞膜,以提呈给细胞毒性 T 淋巴细胞<sup>[65]</sup>。将 TAP1 和 TAP2 基因转染到 TAP 缺乏细胞,也会造成对多柔比星的耐药<sup>[66]</sup>。

#### (五) 乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BRCP)

BRCP 最早是从 MDR 乳腺癌细胞中发现的<sup>[67]</sup>。BRCP 是一个 72.6kDa 的转运蛋白,其大小只有完全转运体(Pgp 或 MRP)的一半<sup>[24]</sup>。BRCP 会导致对蒽环类抗生素和米托蒽醌耐药,所以也称之为米托蒽醌耐药基因(MXR1)或人胎盘 ABC 转运体(ABC-P)<sup>[68,69]</sup>。非细胞毒性水平的烟曲霉毒素 C 可以抑制它,而烟曲霉毒素 C 被认为是米托蒽醌耐药细胞的化疗敏感剂<sup>[29]</sup>。

#### (六) 耐药相关蛋白(drug resistance associated protein, DRP)

在耐药乳腺癌和白血病细胞系中,发现了耐药相关蛋白(DRP)的过度表达。它是细胞内的一个 50kDa 的蛋白,具有 ATP 结合位点、酪蛋白激酶和蛋白激酶 C 磷酸化位点、N-十四烷酰化位点以及质膜联结点。将 DRP 转染到药物敏感细胞,会导致临床耐药水平的增加(与亲本细胞系相比,多柔比星的耐药增长到 9 ~ 10 倍)<sup>[29]</sup>。DRP 的表达和作用机制还在研究当中。

#### (七) MDR 的调节剂

调节剂和(或)修饰剂会部分克服 MDR<sup>[55,70,71]</sup>。调节剂包括无细胞毒性的化合物,能竞争性抑制 Pgp 和其他介导药物转运的 MDR 蛋白<sup>[55]</sup>。外流的阻滞剂包括钙离子通道阻滞剂(维拉帕米、硝苯地平)、抗紧张剂(吩噻嗪)、激素(甲地孕酮、他莫昔芬)、免疫抑制剂(环