

Harvard-MIT 卫生科学与技术部

HST.151: 药理学原理

授课教师: Donald Kufe 博士

## 癌症化学治疗原理以及药物耐受性

**癌症死亡率: 2000=553,091; Est.2003 = 556,500**

癌症化学治疗（化疗）——根据疾病不同有效性有差异

### 1. 药物治疗有效应

- 急性淋巴细胞白血病、Hodgkin's 病、弥散性组织细胞型淋巴瘤、Burkitt's 淋巴瘤
- 睾丸肿瘤、子宫绒毛膜癌
- Wilms'瘤\*、Ewing's 瘤\*、胚胎视网膜肉瘤\*

### 2. 有可能的治疗效应

- 急性髓系白血病
- 小细胞肺癌、乳腺癌\*、骨肉瘤\*

### 3. 有主要治疗性益处（短期治疗）

- 头颈部癌症、宫颈癌、转移性乳腺癌、卵巢癌
- 软组织肉瘤
- 结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤、慢性白血病
- 胰岛素瘤

### 4. 仅有有限的疗效

- 肺癌
- 胃肠道癌症
- 前列腺癌
- 黑色素瘤

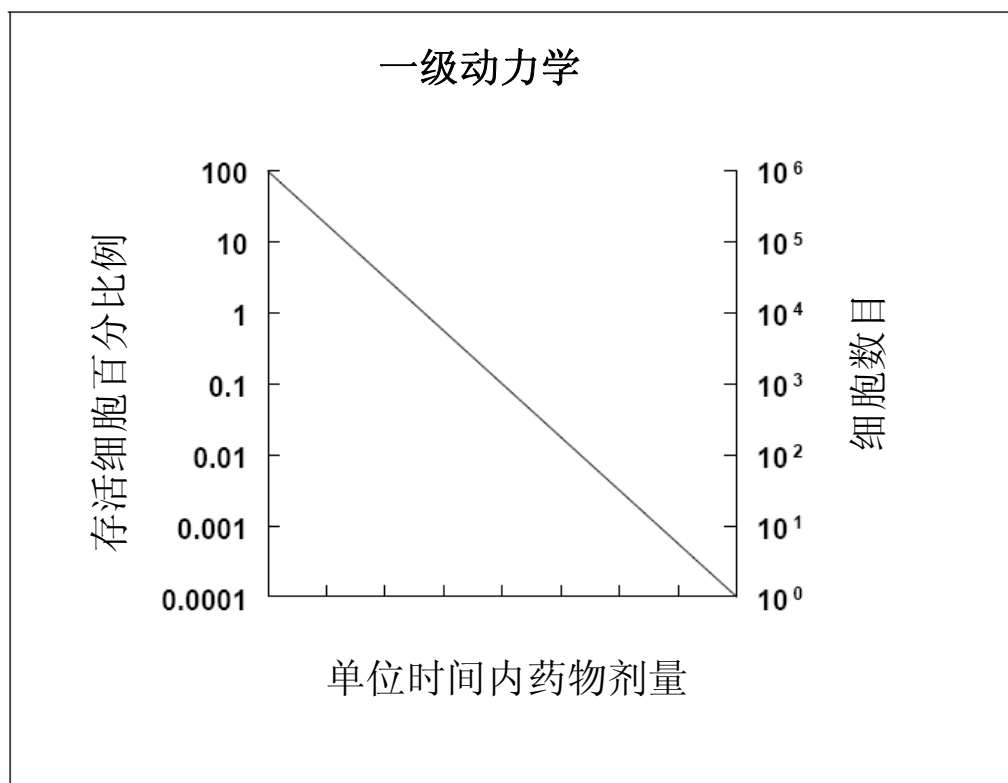
\* 辅助治疗: 可见病灶切除后的药物治疗

## 急性淋巴细胞白血病：化疗概论

1. 一级动力学
2. 宿主的毒性反应
3. 选择性
4. 联合化疗

### 1. 一级动力学

单位时间内给与一定剂量的化疗药物杀死肿瘤细胞呈一定的百分比例，而不同一个常数。这意味着将肿瘤细胞从  $10^6$  降至  $10^3$  和从  $10^3$  降至  $10^0$  所需的剂量相同。



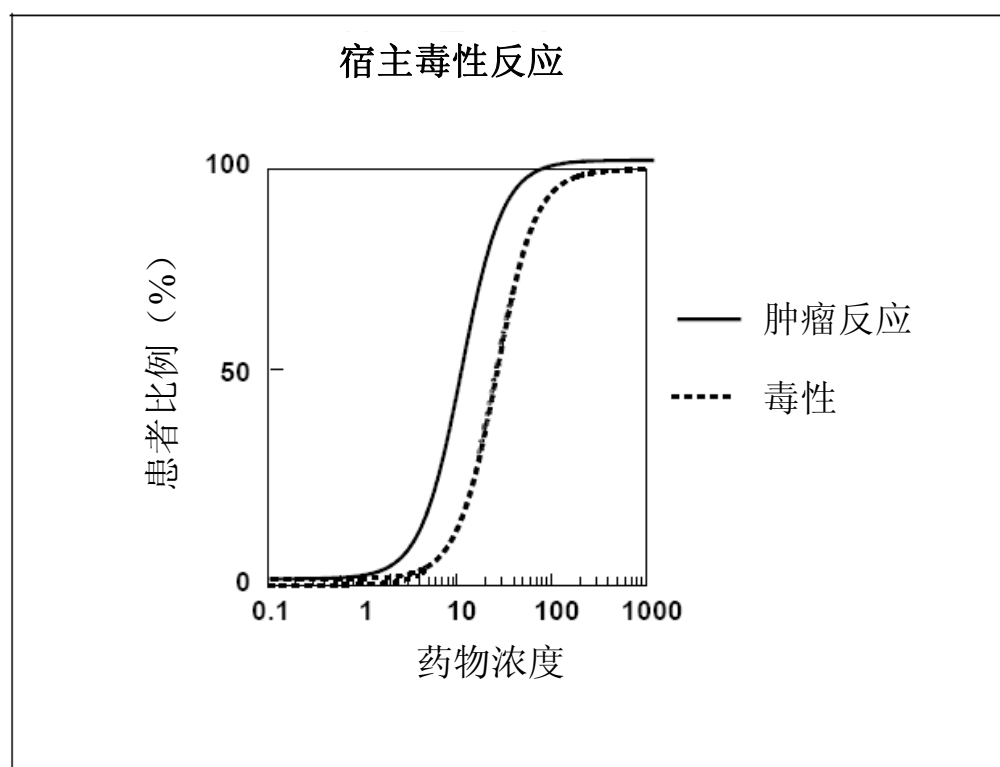
假设肿瘤细胞开始为  $10^6$ ，经过治疗（99.9%的有效率）依然有  $10^3$  细胞无法杀灭，因此，治疗可以消除临床症状，但是肿瘤依然会复发。治疗的目的是将肿瘤细胞杀灭至  $10^{-1}$  甚至更少，以确保治愈的比率。

### 肿瘤细胞数目 Log -杀伤假设

- 曲线 = 无治疗
- 上实心线 = 间歇性中等剂量的化疗药物，可以延长生存时间，但症状会复发并最终导致患者死亡
- 中线 = 具有挑战性的治疗，细胞死亡速度大于再生速度，治疗充分时可将肿瘤清除（患者治愈）
- 低线 = 肿瘤初步被手术切除，应用辅助治疗杀灭残留的得肿瘤细胞

## 2. 宿主的毒性反应

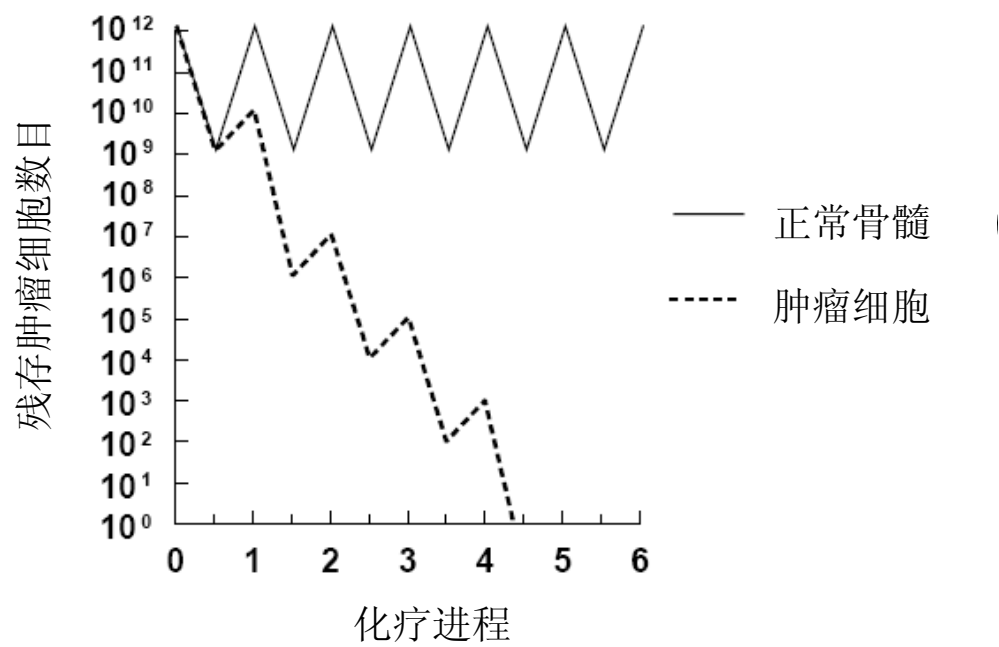
药物对肿瘤的治疗效应（实线）和毒性反应（虚线）均与药物的剂量相关，两条曲线斜率相同，毒性曲线向右的平移的距离反映出治疗指数的大小，治疗指数是半数毒性剂量与半数有效剂量的比值，抗癌药物的治疗指数大多很低。



### 3. 选择性

正常骨髓细胞死亡与恢复（实线）与肿瘤细胞死亡与恢复（虚线）的比较。每个化疗进程对正常骨髓细胞和肿瘤细胞的破坏相似，然而。正常骨髓细胞恢复的速度大于肿瘤细胞。继续化疗将会使骨髓干细胞数目降低。

#### 选择性



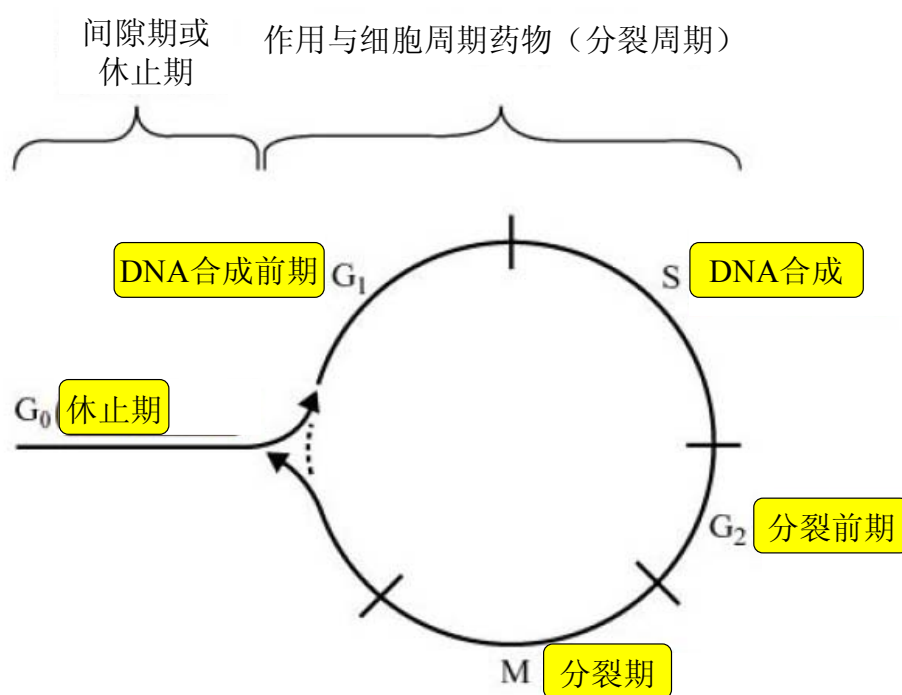
#### 4. 联合化疗

不同作用机制和具有不同剂量-毒性曲线的药物联合应用在最大耐受剂量情况下能产生更大的治疗效应。

抗肿瘤依据对肿瘤细胞分裂周期的不同的关系，可分为三种类型：

1. 作用与细胞周期，周期特异性药物
2. 作用与细胞周期，周期非特异性药物
3. 非细胞周期作用药物

#### 细胞分裂周期



## 作用与细胞周期，周期特异性药物——作用于 S 期药物

### 抗代谢药

#### 机制

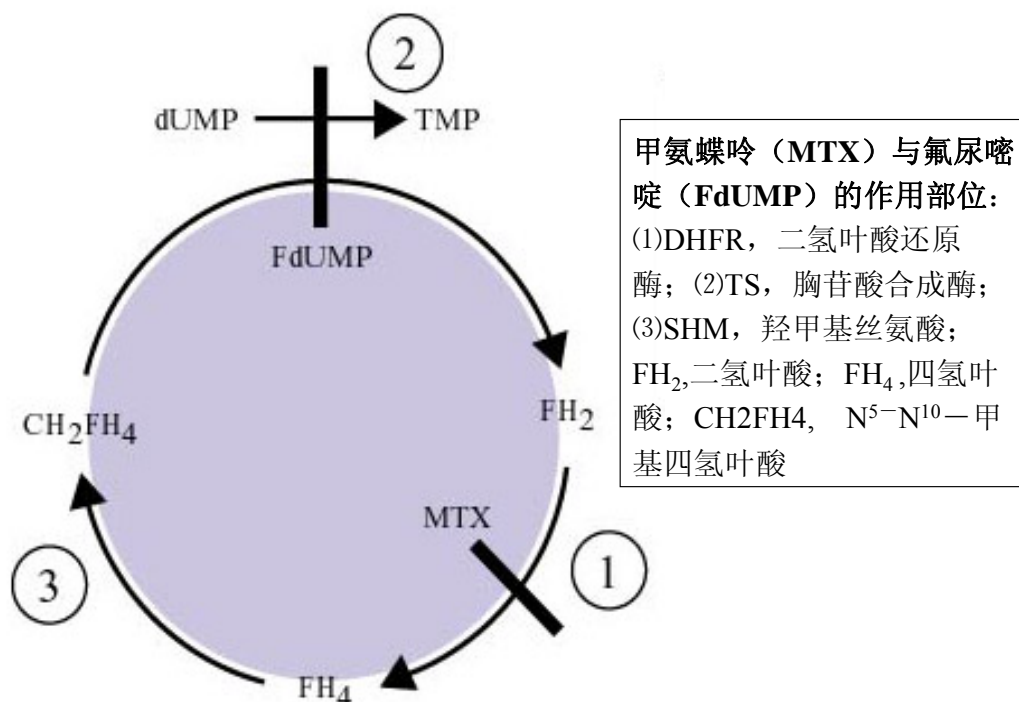
- 作为核苷酸类似物参入到 DNA 或 RNA 中，导致产生异常的核酸
- 抑制与核苷酸合成有关的特异性的酶

#### 代表药物

- 嘧啶类似物
  - ✓ 尿嘧啶：5-氟尿嘧啶（5-氟-2-脱氧尿嘧啶，5-fluorouracil，5-fluoro-2'-deoxyuridine）
  - ✓ 胸腺嘧啶：3-叠氮基-三磷酸脱氧胸苷（3'-azido-3'-deoxythymidine）
  - ✓ 胞嘧啶：阿糖胞苷（Cytosine arabinoside）、5-氮杂胞苷（5-azacytidine）
- 嘌呤类似物
  - ✓ 腺嘌呤：6-巯基嘌呤（6-mercaptopurine，6-MP）
  - ✓ 鸟嘌呤：6-硫代鸟嘌呤（6-thioguanine）

### 抗叶酸药物（甲氨蝶呤）

**机制：**竞争性抑制二氢叶酸还原酶，二氢叶酸是胸腺嘧啶合成所必需的甲基的共给体。



#### 一般毒性

- 干扰所有增殖速度快的细胞
- 骨髓——骨髓抑制
- 胃肠道黏膜——腹泻、胃炎

### 特殊毒性

- 6-巯基嘌呤——阻塞性黄疸
- 甲氨蝶呤
  - ✓ 肾脏——大剂量会阻塞肾小管，引起急性肾衰
  - ✓ 肝脏——常见小剂量长期用药的患者，如银屑病的治疗
  - ✓ 中枢神经系统——用药前进行过放疗患者会出现脑病

## 作用与细胞周期，周期特异性药物——作用于 G2/M 期药物

### 博来霉素

#### 机制

- 导致 DNA 单链和双链断裂
- 选择性作用于 G2 期，但 G1 期细胞也会被杀灭

#### 毒性

- 亚急性或慢性肺炎
- 短暂骨髓抑制

### 植物生物碱类：长春新碱 (vincristine, VCR)、长春碱 (vinblastine, VBL)、紫杉醇 (taxol)、epidophyllotoxins (VP-16, VM-26)、喜树碱 (camptothecins)

#### 机制

- 结合微管蛋白
  - ✓ 长春新碱和长春碱：抑制微管蛋白的聚合
  - ✓ 紫杉醇(Taxol)：阻止微管蛋白的解聚
- 稳定微管
  - ✓ VP-16, VM-26：靶点是拓扑异构酶 II，非掺入作用
  - ✓ 喜树碱：抑制拓扑异构酶 I

#### 毒性

- 神经毒性
- 感觉异常
- 便秘
- 深部腱反射减弱
- 骨髓抑制
- 抗利尿激素分泌失调综合征 (SIADH) ——VCR、VBL

## 作用与细胞周期，周期非特异性药物

### 烷化剂

#### 机制

- 基于烷化作用导致 DNA 交叉连接
- DNA 单链断裂



- DNA 双链断裂以及读码错误

#### 代表药物

- 氮芥（Nitrogen Mustard）
- 环磷酰胺（Cyclophosphamide）
- 亚硝脲类（Nitrosoureas）
- 白消安（Busulfan）
- 顺铂（Cis-platinum）

#### 一般毒性

- 骨髓抑制
- 胃炎
- 恶心/呕吐
- 脱发
- 损害卵子和精子
- 致突变和致癌作用

#### 特殊毒性

- 环磷酰胺：出血性膀胱炎、膀胱纤维化、可逆性心脏毒性、SIADH
- 白消安：肺间质纤维化
- 亚硝脲类：累积性骨髓抑制
- 铂类：急性肾小管坏死、耳毒性

### 蒽环类（anthracyclines）

#### 机制

- 掺入至 DNA 双链中
- 形成自由基
- 抑制拓扑异构酶 II

#### 代表药物

- 柔红霉素（daunorubicin）
- 多柔比星（阿霉素，doxorubicin, Adriamycin）

#### 毒性

- 骨髓抑制
- 胃炎
- 心脏毒性（可逆性，具有剂量相关性）

### 非细胞周期作用药物

#### 皮质类固醇

##### 机制

- 尚不十分清楚：可能诱导淋巴母细胞凋亡，对淋巴细胞性恶性肿瘤有效
- 通过核受体发挥作用

##### 代表药物

- 强的松（prednisone, Pred）
- 地塞米松（dexamethasone）

##### 毒性

- 典型的皮质激素样毒性反应——治疗肿瘤时相对小

**L-门冬酰胺酶 (L-asparaginase) (*E. coli*, *Erwinia*)****机制**

- L-门冬酰胺酶可将门冬酰胺水解为门冬氨酸和 $\text{NH}_3$ ，正常细胞可以通过逆转这个过程自身合成门冬酰胺
- 该药对急性淋巴细胞性白血病有效，淋巴母细胞缺乏门冬酰胺合成酶，必须从环境中直接摄取，缺乏门冬酰胺会导致细胞死亡

**毒性**

- 超敏性（风疹、过敏反应等）
- 胰腺炎
- 肝脏毒性

## 根据重要毒性反应的抗肿瘤药物分类

1. 肾脏——急性肾小管坏死
  - 铂类（Platinum）
  - 链脲酶素（Streptozotocin）
  - 甲氨蝶呤（Methotrexate）
2. 肝脏
  - 6-巯基嘌呤（6-mercaptopurine）——阻塞性黄疸
  - L-门冬酰胺酶（L-asparaginase）——肝功能检查异常
  - 蒽环类（anthracyclines）——依赖于胆道排泄
3. 膀胱——出血性膀胱炎
  - 环磷酰胺（Cyclophosphamide）
4. 神经毒性（感觉异常）
  - 生物碱类
5. 肺——间质纤维化
  - 博来霉素（Bleomycin）
  - 白消安（Busulfan）
  - 亚硝脲类（Nitrosoureas）——大剂量
6. 心脏
  - 蒽环类（anthracyclines）——慢性心肌病
  - 环磷酰胺（Cyclophosphamide）——急性心律失常
7. 致癌作用
  - 烷化剂
  - 甲基苄肼（Procarbazine）
8. SIADH
  - 长春新碱（vincristine, VCR）
  - 环磷酰胺（Cyclophosphamide）

## 需要进行的联合化疗

1. 几种不同的药物，每种都可以有效地针对一种特定的疾病
2. 对药物的要求
  - 具有不同的作用机制
  - 具有不同的剂量限制性毒性
3. 结果
  - 每种药物给与全效剂量
  - 杀死细胞的速率加快
  - 药物耐药性产生几率下降

### 联合应用举例

#### 联合化疗——急性淋巴细胞性白血病（ALL）

药物	剂量限制性毒性	%全效剂量	%肿瘤全部消除
甲氨蝶呤（MTX）	骨髓抑制	100	21
巯基嘌呤（MP）	骨髓抑制	100	27
长春新碱（VCR）	神经系统病变	100	47
强的松（Pred）	类固醇	100	57
MTX + MP		50 + 50	45
Pred + MP		100 + 100	86
Pred + VCR		100 + 100	92

### 联合化疗——其他治疗方案

#### MOPP —— Hodgkin's 病

药物	剂量限制性毒性	%全效剂量	%肿瘤全部消除
氮芥	骨髓抑制	100	10
长春新碱（VCR）	神经系统病变	100	5
强的松（Pred）	类固醇	100	5
甲基苄肼（Procarbazine）	骨髓抑制	50 + 50	15
MOPP		60/100/100/60	70 (50%治愈)

**M-BACOP ——弥散性淋巴瘤**

药物	剂量限制性毒性	%全效剂量	%肿瘤全部消除
MTX-CF		100	10
博来霉素 (Bleo)	肺损害	100	0
阿霉素 (Adriamycin)	骨髓抑制	100	20
环磷酰胺	骨髓抑制	100	15
长春新碱 (VCR)	神经系统病变	100	10
强的松 (Pred)	类固醇	100	0
M-BACOP		100/100/60/60/100/100	80 (50%治愈)

**VBP——睾丸肿瘤**

药物	剂量限制性毒性	%全效剂量	%肿瘤全部消除
VBL	骨髓抑制	100	20
博来霉素 (Bleo)	肺损害	100	0
顺铂	肾脏损害	100	20
VBP		100/100/100	90 (70%治愈)

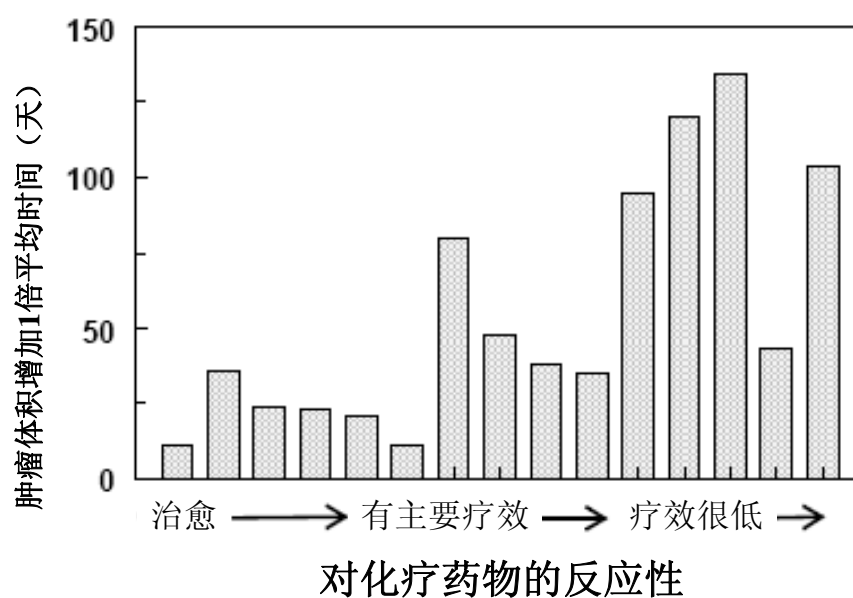
Adriamycin = 多柔比星Oncovin = 长春新碱**II 肿瘤细胞对宿主的抵抗****A. 肿瘤的改变**

1. 肿瘤细胞的定位
  - 药物逃避
  - 局部解剖部位血液供应
  - 血管外药物扩散的距离
  - 细胞外酶以及肿瘤周围正常细胞对药物的代谢
2. 肿瘤大小
  - 一级动力学过程
  - 药物的通透能力
  - 氧、营养梯度
3. 生长特性

### 人体肿瘤体积增加1倍的平均时间

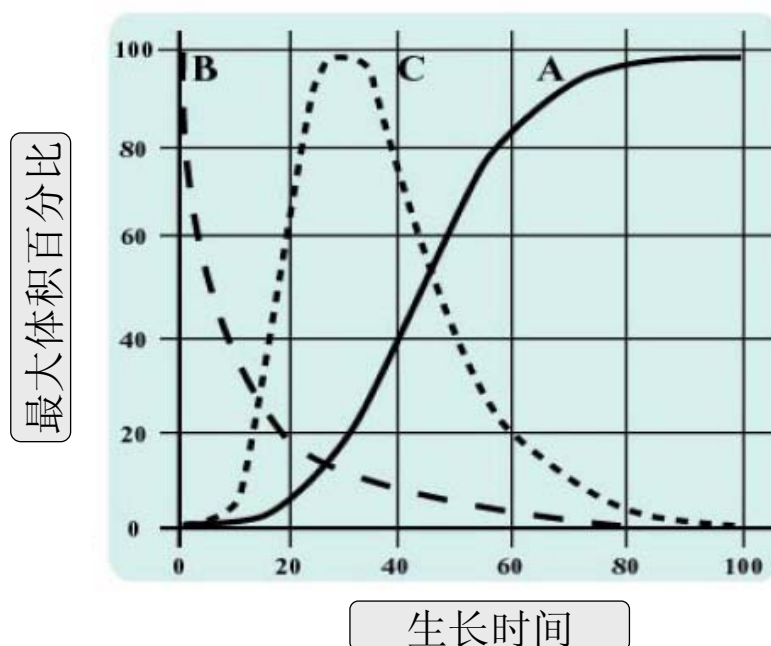
肿瘤	肿瘤体积增加1倍的平均时间（天）
睾丸肿瘤	21
Ewing's肉瘤	22
Non-Hodgkin's淋巴瘤	25
骨肉瘤	34
Hodgkin's淋巴瘤	36
纤维瘤	48
结肠腺癌	95
肺腺癌	154

肿瘤体积增加1倍的平均时间与肿瘤对药物的反应性成反比关系（生长越缓慢，对药物的反应性越差），下列柱状图表明了肿瘤体积增加1倍的平均时间与不同的转移性肿瘤的关系。



### Gompertzian生长曲线

肿瘤大小（A）、生长分数（B）和生长速率（C）之间的关系



尽管生长分数在起始时候最大，但生长速率在肿瘤体积缩小至最大体积的37%时最大

#### B. 宿主的变化

1. 药物的吸收、分布或消除发生改变，导致药物到达肿瘤部位减少
2. 非恶性肿瘤细胞产生的酶增加，导致对药物的灭活增加
3. 正常组织对药物反应的敏感性增加

### III 肿瘤细胞耐药性

A. 天然耐药性——肿瘤细胞在接受药物化疗之前即缺乏敏感性

B. 获得性耐药性——在治疗过程中基因和表型的改变，使得肿瘤细胞对原来非常敏感的药物（具有致死性的药物）缺乏敏感性

1. Goldie-Coldman 假设：单个耐药细胞对某种特定药物的可能选择性与肿瘤的大小和基因突变频率相关。细胞暴露于药物环境下促使细胞向耐药选择性方向发展。
2. 基因突变频率在具有致突变抗肿瘤药物情况下增加，Heidelberger 等指出，化学诱变剂和单步突变会导致肿瘤细胞对氟尿嘧啶的耐药性；对诱变剂的一步突变选择可能与联合用药如 CMF 的临床应用有关。

### C. 获得性耐药性的机制

- 基因表达产物的降低

#### 转运缺陷

药物	变化
MTX	载体介导的再摄取降低（5-甲基四氢叶酸）
左旋苯丙氨酸氮芥（Melphalan）	载体介导的再摄取降低（亮氨酸）
阿糖胞苷	核苷结合膜降低（脱氧胞苷）

#### 活化酶降低

药物	变化
MTX	聚麸胺作用降低
阿糖胞苷	脱氧胞苷激酶降低
6-MP, 6-TG	次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖基转移酶（HGPRT）降低
5-FU	尿苷激酶、尿苷磷酸化酶降低

- 基因表达产物的增加

#### 药物的灭活增加

药物	变化
阿糖胞苷	胞苷脱氨酶增加
博来霉素	博来霉素水解酶增加
烷化剂	细胞内谷胱甘肽和金属硫蛋白增加

#### 靶酶的基因放大效应

药物	变化
MTX	二氢叶酸还原酶复制数目增加
FUdR	胸腺嘧啶合成酶增加

- 变化基因产物的表达

药物	变化
MTX	二氢叶酸还原酶
VCR	微管蛋白
5-FU	胸腺嘧啶合成酶



#### D. 甲氨蝶呤 (MTX) 的获得性耐药

有很多机制可以导致甲氨蝶呤的获得性耐药，下面的例子即是根据人鳞癌细胞株 SCC15 (human squamous cell carcinoma) 在甲氨蝶呤不同药物浓度梯度情况下培养，所鉴定得到耐药株：

1. 转运改变
2. 聚麸胺作用 (polyglutamylation) 丧失
  - 细胞可以选择性保持聚麸胺酸盐 (Polyglutamate) 衍生物 (MTX-PGs)，该衍生物 2-5 位连接有  $\gamma$  谷氨酰基 (MTX-Glu<sub>2</sub> 至 MTX-Glu<sub>5</sub>)
  - MTX-PGs 对 DHFR 有高度的亲和力，可以延长 DNA 合成的抑制作用并增加细胞毒性
3. DHFR 产生增加 (基因转录扩大)
  - 均匀染色区 (HSRs, homogeneous staining regions) 异常：甲氨蝶呤耐药细胞株 DHFR 基因增殖位点在小鼠的 2 号染色体和人的 5 号染色体。HSRs 与稳定耐药有关。
  - 双微体(double minute chromosomes, DMs)：不同大小的小染色体，无着丝粒，常常配对出现。这些染色体不分离。因此，在细胞分裂中会丢失；双微体上的基因增殖在无药物存在时是不稳定的。
4. DHFR 发生改变
  - 在一些耐药细胞株内，DHFRs 与 MTX 的亲和力低
  - 发生改变的 DHFR 基因在编码第 22 位氨基酸的位点发生突变，这些突变 (精氨酸代替亮氨酸) 降低了与 MTX 的结合能力和酶的功能

#### E. 多药耐药性

1. 暴露于一种药物的肿瘤细胞可以产生交叉耐药性，对另一种结构无关、作用机制不同的药物产生耐药。受影响药物抗瘤谱较广：蒽环类、长春碱、放线菌素以及 podophyllotoxins。
2. 耐药细胞蓄积和保持药物能力降低，药物流出可能更有作用
3. 胞浆膜糖蛋白过度表达，属于 P-或通透性糖蛋白，分子量为 170,000 道尔顿，这种蛋白始终在多药耐药任何动物的细胞株和移植性肿瘤中发现。
  - 药物耐药与 P-糖蛋白的量相关
  - 重新对药物敏感的细胞不再表达次改变的膜结构
  - 其他细胞获得耐药性细胞传递的 DNA，同时也表现多药耐药和表达胞浆膜糖蛋白
  - 仅仅传递多药耐药的编码 P-糖蛋白基因，就能够表现出耐药表型
4. P-糖蛋白或者 MDR1 基因属于一个小家族成员，该家族中并不是所有的成员都表现出多药耐药表型，提示存在于 P-糖蛋白功能有差异的一类异构体。

5. 双微体(double minute chromosomes, DMs)和均匀染色区(HSRs, homogeneous staining regions)在多药耐药细胞株中发现, DNA 扩增的程度与耐药的程度具有相关性, HSRs 对 P-糖蛋白基因的扩增有呈递作用, 但这种作用是可逆的。
6. P-糖蛋白是由 1280 个氨基酸构成的, 包含 12 个跨膜的疏水区域; 有两个相似的胞浆位点与 ATP 结合, 这两个区域对于功能的发挥是必须的。P-糖蛋白主要表达在胞浆膜上, 但在 ER 和高尔基体的膜结构上也有少量发现。
7. 长春碱的光亲和性(photoaffinity)类似物可以结合到 P-糖蛋白上, 这种结合可以与未标记长春碱和蒽环类药物相互竞争性。长春碱和蛋白的复合物可通过 P-糖蛋白的单克隆抗体沉淀, 另外, 长春碱可以通过 ATP-依赖的过程转运到含有 P-糖蛋白的膜上。这些结果表明 P-糖蛋白是一种转运分子。

P-糖蛋白也是细菌转运蛋白的类似物, 与 ATP-依赖的特定分子通过细菌细胞内膜的转运有关, 特别是溶血素。

8. MDR1 基因在肝脏、结肠、小肠、肾脏、肾上腺皮质和髓质中呈高水平表达。P-糖蛋白以高度极性形式存在于肝细胞毛细胆管膜表面、肾近曲小管管腔细胞表面以及肠道肠腔柱状细胞表面。MDR1 的 RNA 高水平常常存在于本来就高度表达 MDR1 基因的正常组织来源的癌组织中。
9. 内在性的多药耐药性似乎与细胞正常功能的基因持续表达有关。人乳腺癌多药耐药细胞中的生物化学改变与大鼠增生性肝结节中的变化相似, 大鼠增生性肝结节也对很多肝毒性物质耐受(Solt Farber 模型)。获得性抗肿瘤药物耐药机制与某些肿瘤如结肠癌、肺癌治疗中开始出现的耐药机制相似, 这些肿瘤的发生与致癌物质的暴露相关。
10. 某些药物如维拉帕米、地尔硫卓和奎尼丁在细胞培养和动物实验中发现可以克服多药耐药性; 例如, 维拉帕米可以逆转人卵巢癌细胞对阿霉素的耐药性; 维拉帕米可以与长春碱竞争结合, 提示药物与 P-糖蛋白的结合是耐药性产生的必要步骤; 其他包括可以逆转 P-糖蛋白介导的多药耐药性还有类固醇以及类固醇拮抗剂(如黄体酮和它莫西芬)、利血平等。最强的化学敏化剂是带有一个基本氮原子和两个平面芳香环的疏水性分子(称作药效团)。
11. 维拉帕米已经在临床上试用于逆转多药耐药性。但一个 I、II 期临床研究表明, 维拉帕米与阿霉素联用并没有显示对 8 例耐药卵巢癌患者的逆转作用。然而, 最近的研究表明, 对于 8 例多发性骨髓瘤和非 Hodgkin's 淋巴瘤患者的 VAD 治疗方案中连续输注加入维拉帕米, 有 3 例取得了明显有益的治疗效果, 这 3 例患者肿瘤细胞阳性表达 P-糖蛋白。维拉帕米的剂量限制性毒性反应有低血压和心律失常; 试验中骨髓移植程度并未加重。在此方面, 体外的研究也显示, 维拉帕米并没有增加阿霉素对正常骨髓细胞的细胞毒性。其他应用胺碘酮和奎尼丁作为 P-糖蛋白介导耐药的抑制剂的临床试验正在进行当中。

### F. 烷化剂的获得性耐药

人类细胞在长时间暴露于烷化剂的情况下，可以导致最大10-15倍的耐药性产生，这种烷化剂的耐药机制与其他类型化疗药物引起的耐药机制不同；烷化剂与X-线的机制相似，然而经射线反复治疗并没有表现出耐受性。

### 参考文献

Bast Fr. RC, Kufe DW, Pollack RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei III E.: Cancer Medicine,  
5<sup>th</sup> Edition. BC Decker, Inc., 2000

- Section 13: Principles of Chemotherapy
- Section 14: Chemotherapeutic Agents