

癌症化疗中生物化学修饰 作用的基础与临床

原著：金丸 龙之介 小西 敏郎

编译：唐 伟 徐 弘 袁 萍

审校：蒋潼凤

世界医药出版社

癌症化疗中生物化学修饰 作用的基础与临床

原著:金丸龍之介 小西敏郎

编译:唐 伟 徐 弘 袁 萍

审校:蒋潼凤

世界医药出版社

癌症化疗中生物化学修饰作用的基础与临床

出版发行: World Medicine Publishing CO.

社长兼督印人: LAI PING SUM

地址: Falt A4, 7/F, Block A, Prat Mansion, 26-36

Prat Avenue, Tsimshatsui, Kowloon, HongKong

电话: 852-23697512 传真: 852-23126895

E-mail: wicmlps@public.szptt.net.cn

2000 年 12 月第一次印刷 印数: 1000 册

国际标准书号: ISBN 962-8726-04-8

定价: 港币 40 元 人民币 28 元

本书已向香港政府正式注册。版权所有, 翻印必究。

原著作者一覽表(按執筆順序)

金丸龍之介	東北大学加齢医学研究所教授	宮下 久夫	東立都立駒込病院耳鼻咽喉科
藤本 孟男	愛知医科大学教授・小児科	中野 修治	九州大学講師・第一内科
赤沢 修吾	埼玉県立がんセンター病院消化器科医長	井手 博子	東京女子医科大学附属消化器病早期がんセンター教授・外科
相羽 恵介	癌研究会附属病院癌化学療法センター臨床部副部長	林 和彦	東京女子医科大学附属消化器病早期がんセンター・外科
大澤 浩	癌研究会附属病院癌化学療法センター	谷川 啓司	東京女子医科大学附属消化器病早期がんセンター・外科
小川 一誠	愛知県がんセンター病院長	小西 敏郎	東京大学講師・第二外科
白坂 哲彦	大鵬薬品工業(株)病態医化学研究所所長	三山 健司	東京大学医学部第二外科
木村禧代二 ⁺	元・名古屋記念病院名誉院長	平田 泰	東京大学医学部第二外科
栗原 稔	昭和大学附属豊洲病院副院長	小池 明彦	愛知医科大学教授・外科
田中 紀章	岡山大学助教授・第一外科	村上 稔	愛知県がんセンター病院血液化学療法部副部長
折田 薫三	岡山大学教授・第一外科	椎葉 健一	東北大学講師・第一外科
猶本 良夫	岡山大学医学部・第一外科	小針 雅男	東北大学講師・第一外科
前原 喜彦	九州大学講師・第二外科	松野 正紀	東北大学教授・第一外科
犬塚 貞明	九州大学医学部第二外科	森本 剛史	愛知県がんセンター病院消化器外科副部長
杉町 圭蔵	九州大学教授・第二外科	小川 修	京都大学医学泌尿器科
五関 謹秀	東京医科歯科大学講師・外科	笥 善行	京都大学講師・泌尿器科
西山 正彦	広島大学原爆放射能医学研究所講師・腫瘍外科	吉田 修	京都大学教授・泌尿器科
峠 哲哉	広島大学原爆放射能医学研究所教授・外科	清水 敬生	癌研究会附属病院婦人科
佐藤 雅彦	国立環境研究所環境健康部主任研究員	羽鳥 正仁	東北大学講師・整形外科
井村 伸正	北里大学薬学部教授・公衆衛生学	阿部 義幸	東北大学医学部整形外科
有岡 仁	国立がんセンター研究所薬効試験部	国分 正一	東北大学教授・整形外科
西篠 長宏	国立がんセンター研究所薬効試験部部长	表 和彦	金沢大学がん研究所附属病院外科
鶴尾 隆	東京大学応用微生物研究所教授	磨伊 正義	金沢大学がん研究所附属病院外科教授
小泉 晶一	金沢大学助教授・小児科	北村 正次	東京都立駒込病院外科部長
戸井 雅和	東京都立駒込病院外科	荒井 邦佳	東京都立駒込病院外科医長
富永 健	東立都立駒込病院外科部長	岩崎 善毅	東京都立駒込病院外科
佐々木常雄	東京都立駒込病院化学療法科部長		
小宮 善昭	東京都立駒込病院口腔科		

编译者介绍

唐 伟:M.D., Ph.D.

1989年毕业于上海医科大学医学系,1992年~1999年留学于日本东京大学大学院医学系研究科和东海大学大学院工学系研究科,现为日本东京大学医学部肝胆胰外科助手。

徐 弘:M.D., Ph.D.

1987年毕业于上海医科大学医学系,1994年~1999年留学于日本东京大学大学院医学系研究科,现为日本东京大学医学部客座研究员。

袁 萍:M.D., Ph.D.

1983年毕业于重庆医科大学医学系,1990年~1998年留学于日本东海大学大学院医学系研究科,现为华西医科大学公共卫生学院讲师。

序

目前,临床上常用的抗肿瘤药物对肿瘤细胞并无明显的选择性,对宿主往往会引起毒副反应;长期用药,肿瘤细胞会对药物产生抗药性,影响药物的疗效。合并用药,是根据抗肿瘤药物的生化机制、药理及毒理作用、细胞动力学原理等进行的合并用药,希望能达到既增效又减毒,或增效而不增毒的目的。

大部分肿瘤药物作用于肿瘤细胞的核酸及蛋白质代谢或细胞的分裂过程。与 DNA 结合的药物亦可影响 DNA 的复制与修复,干扰 DNA 向 RNA 转录,从而影响了蛋白质的合成。根据药物作用于不同的生化过程,通过不同途径,对肿瘤细胞的大分子物质合成的不同代谢阶段加以阻断或抑制,从而达到协同抗肿瘤的效果。

近十余年来,抗肿瘤药物生物化学调节方面的研究颇为深入,取得了不少进展。大剂量氨甲喋呤联合甲酰四氢叶酸(CF)在治疗骨肉瘤方面取得了一定疗效;CF 合并 5-FU 治疗胃肠道肿瘤也取得初步结果。大部分随机临床研究证明 5-FU + CF 的有效率比单用 5-FU 要高,并可以延长生存期。临床上应用 CF 对 5-FU 的化学修饰是目前应用于抗肿瘤药物从实验室到临床最成功的例子。

唐伟先生 1989 年毕业于上海医科大学医学系,1992 年东渡日本留学,先后求学于东京大学大学院医学系研究科和东海大学大学院工学系研究科,现在日本东京大学医学部肝胆胰外科从事临床及研究工作。由他为主编译的《癌症化疗中生物化学修饰作用的基础与临床》一书现已出版发行了,该书从基础理论出发,对化疗中生物化学修饰作用的基本原理及临床应用进行了详细的说明。颇感荣幸的是,我能在出版前拜读此书。我深信,此书的出版将对国内肿瘤防治事业的发展起到积极的推动作用。

刘 奇

2000 年 12 月 18 日于泉城

序 言

在恶性肿瘤的化疗中,为促使抗肿瘤药物发挥最佳效果,多制剂联合疗法作为一种治疗上的策略而被尝试,至今已经成为肿瘤化疗的主流。其中涉及到有关肿瘤内的药物浓度、用药时间等有益于增强抗肿瘤效果的生物化学制剂间修饰作用的研究,近十年来在临床上已得到了广泛的开展和应用。也可以说,凡是与肿瘤诊断和治疗有关联的临床医师都应该将此作为必备的基本知识而掌握并非言之有过。本书由从事这个研究领域的基础研究工作者、第一线的临床医师,基于各自的研究分野和领域,从以下几个方面对生物化学修饰作用进行了详细的探讨:①生物化学修饰的基本理论;②实际发展;③临床应用;④治疗前景;⑤研究与应用的界限和展望。

利用生物化学制剂间修饰作用的特点,针对恶性肿瘤的治疗而采用的多制剂联合疗法开展于 80 年代前叶,从基础理论出发偏重于临床应用投入了大量的研究。此时,大剂量氮甲喋呤联合甲酰四氢叶酸的补救疗法已经应用于临床,并在骨肉瘤的治疗上取得了一定成效,这也许可以称作为生物化学修饰的原型。实际上,生物化学修饰的概念,从基础实验结果到临床应用,首见于 1977 年 Bertion 等的报道,即 MTX 和 5-FU 的投药有着先后顺序和时差之说,也就是说,MTX 先行投用,一定时间后再投用 5-FU,在治疗效果上可以取得相乘之效,反之则影响其有效性,从而论证了所谓投药顺序依赖性之说。进入 80 年代后,美国、欧洲许多机构及以日本爱知县癌中心太田等为中心,就 MTX/5-FU 作为进展型骨癌的维持疗法等进行了大量而广泛的研究。特别引人注目的是,这种多制剂联合疗法在治疗大肠癌这种一向被认为化疗效果差的恶性肿瘤中取得了较好的疗效,从而助澜了生物化学修饰作用的研究。

本书从基础理论出发,以极其流畅易懂的叙述,对化疗中生物化学修饰作用的基本原理以及面向临床的应用进行了详细的说明。在基础篇中,还对细胞调节因子与 5-FU,多药耐药性缓解剂如异博定、阿霉素与潘生丁,二联、三联生物化学修饰作用等一些“新说试尝”作了详细的介绍。临床篇中所涉及到的白血病、乳癌、肺癌等各脏器癌肿的化疗,分别从生物化学修饰作用的基础与实际应用等方面进行了详细的介绍,其中还穿插了大

量的原理图解表,并且引用了大量的临床原始资料,可以直接地为从事肿瘤化疗和这个研究领域的各级临床医师提供第一手可直接引用的临床资料。

尽管生物化学修饰作用在临床上的重要性得到了大家的认同并引起了极大的关注,然而,至今在这一研究领域几乎没有一套完善的、系统性的参考书,本书若对读者有教材之参考价值的话,也算尽到了作为編集者的最大之心愿了。

最后,在此向本书筹划、编辑过程中给予莫大帮助的医学书院荻原足穗先生、柳谷七郎先生两位编辑表示至诚谢意。

金丸龍之介
小西敏郎

1995年7月

目 次

上篇 基础篇

第 1 章 基础总论	金丸龍之介(3)
Ⅰ. 生物化学修饰作用的发展	(3)
Ⅱ. 5-FU 的修饰作用	(3)
Ⅲ. Ara-C 的修饰作用	(7)
Ⅳ. MTX 的修饰作用	(7)
Ⅴ. 结语	(8)
第 2 章 大剂量 MTX/LV 补救疗法	藤本孟男(10)
Ⅰ. 大剂量 MTX/LV 补救疗法的历史	(10)
Ⅱ. 大剂量 MTX/LV 补救疗法的基本概念与细胞药理学特点	(10)
Ⅲ. 大剂量 MTX/LV 补救疗法的临床应用	(13)
Ⅳ. 大剂量 MTX/LV 补救疗法的展望	(17)
第 3 章 MTX/5-FU 序贯性给药的基础	赤沢修吾(21)
Ⅰ. MTX/5-FU 序贯性给药在化疗中的地位与意义	(21)
Ⅱ. MTX/5-FU 序贯性给药的理论	(21)
Ⅲ. 胸苷酸合成酶与 MTX/5-FU 序贯性给药的临床特点	(24)
Ⅳ. MTX/5-FU 序列性给药的临床应用前景	(25)
Ⅴ. 结语——MTX/5-FU 序列性给药的副作用及对策	(26)
第 4 章 LV/5-FU	相羽惠介 大泽 浩 小川一誠(29)
Ⅰ. 历史背景	(29)
Ⅱ. LV/5-FU 的基础事项	(29)
Ⅲ. 5-FU 与叶酸的相互作用机理	(33)
Ⅳ. 5-FU 的研究与 LV/5-FU 联合疗法的开发背景	(33)
Ⅴ. 临床前期试验结果的分析评价	(35)
Ⅵ. Ⅲ期临床研究	(37)
Ⅶ. 今后的展望	(37)
第 5 章 CDDP/5-FU	白坂哲彦 木村禧代二(40)
Ⅰ. 抗癌制剂的开发	(40)
Ⅱ. 5-FU	(40)
Ⅲ. 5-FU 与 CDDP 的联合使用	(42)
Ⅳ. 联合疗法的基础	(45)
Ⅴ. 今后的联合疗法	(46)

第 6 章	UFT(包含 UFT + CDDP)	栗原 稔	(49)
I.	UFT 的发展		(49)
II.	基础事项与作用机理		(49)
III.	临床应用		(52)
IV.	展望		(53)
第 7 章	IFN- α 、TNF- α 对 5-FU 的生物化学修饰作用	田中纪章 折田薰三 猪本良夫	(55)
I.	IFN 与化疗制剂的联合		(55)
II.	细胞调节因子与抗癌制剂的联合使用		(55)
III.	IFN 对 5-FU 的生物化学修饰作用		(55)
IV.	IFN 与化疗制剂联合使用的临床治疗成绩		(57)
V.	多个细胞调节因子(IFN- α + TNF- α)进行的临床治疗		(57)
第 8 章	潘生丁和阿霉素	前原喜彦 犬塚贞明 杉町圭藏	(61)
I.	DP 的基础研究		(61)
II.	DP 的临床应用		(62)
第 9 章	RT 疗法与 ADM/5-FU	五關謹秀	(66)
I.	RT 疗法与氨基酸代谢紊乱		(66)
II.	RT 疗法		(66)
III.	对 ADM 的增强作用		(67)
IV.	对 5-FU 的效果增强作用		(68)
V.	RT 疗法的临床治疗与展望		(70)
第 10 章	DTD 和 MMC	西山正彦 峠哲哉	(72)
I.	DTD 和 MMC 的历史地位		(72)
II.	以 DTD 为目标对 MMC 产生的生物化学修饰作用		(73)
III.	DTD/MMC 的展望		(76)
第 11 章	CDDP/MT	佐藤雅彦 井村伸正	(80)
I.	CDDP 与 MT		(80)
II.	MT		(80)
III.	CDDP 的副作用与 MT		(80)
IV.	CDDP 的耐药性和 MT		(82)
V.	结语——CDDP 疗法中 MT 的作用		(83)
第 12 章	双联、三联生物化学修饰作用	有岡仁 西條长宏	(85)
I.	双联或三联生物化学修饰作用		(85)
II.	双联生物化学修饰作用		(86)
III.	三联生物化学修饰作用		(88)
IV.	联合疗法的展望		(89)
第 13 章	多药耐药性与耐药克服制剂	鹤尾 隆	(91)
I.	前言——多药耐药的主宰 P-糖蛋白		(91)
II.	多药耐药的克服		(91)
III.	抗体的应用		(93)
IV.	结语及嵌合抗体的开发		(94)

下篇 临床篇

第1章 白血病	小泉晶一(99)
I. 氨甲蝶呤在白血病治疗中的地位	(99)
II. 生物化学修饰的基础研究和临床应用	(99)
III. 总结及展望	(104)
第2章 乳腺癌	戸井雅和 富永健(107)
I. 绪言——乳腺癌的三种疗法	(107)
II. 5-FU/LV 疗法	(107)
III. 雌二醇诱导化疗	(108)
IV. 5'-DFUR + MPA 疗法	(109)
V. 以肿瘤细胞、间质细胞、免疫细胞为目标的生物化学修饰作用	(110)
第3章 头颈部恶性肿瘤	佐佐木常雄 小宫善昭 宫下久夫(112)
I. CDDP 应用前的化疗	(112)
II. 以 CDDP 为中心的联合化疗	(112)
III. 着眼于头颈部恶性肿瘤的生物化学修饰作用	(113)
IV. 生物化学修饰与放疗的联合	(114)
V. 提高生存率	(115)
第4章 肺癌	中野修治(118)
I. 非小细胞肺癌和化疗	(118)
II. 肺癌化疗中的生物化学修饰作用	(118)
III. CDDP 的生物化学修饰作用	(119)
IV. 5-FU 增强 CDDP 抗肿瘤效果的机理	(120)
V. 临床应用	(122)
VI. 今后的展望	(123)
第5章 食管癌	井手博子 林 和彦 谷川啓司(126)
I. 食管癌联合疗法 II 期研究的现状	(126)
II. LV 增强 5-FU 效果的机理	(127)
III. CDDP/5-FU/LV 在治疗食管鳞状上皮细胞癌中的应用	(127)
第6章 胃癌	小西敏郎 三山健司 平田 泰(133)
I. 胃癌化疗的生物化学修饰	(133)
II. MTX/5-FU 序贯性投药	(133)
III. LV/5-FU 联合疗法	(135)
IV. CDDP/LV 联用对 5-FU 的双重修饰	(136)
V. UFT 以及 UFT/CDDP	(137)
VI. DP/5-FU 投药法	(137)
第7章 大肠癌	小池明彦 村上 稔(139)
I. 关于大肠癌治疗中的生物化学修饰	(139)
II. 大肠癌治疗中的 MTX/5-FU 疗法	(139)
III. LV/5-FU 疗法	(139)

IV. IFN/5-FU 联用疗法	(141)
V. CDDP/5-FU 联用疗法	(142)
VI. LMS/5-FU 联用疗法	(142)
VII. 5-FU 的投用方法	(143)
VIII. 48 小时持续静滴 5-FU 并联用 LV	(143)
IX. 生物化学修饰的发展方向	(145)
第 8 章 肝癌	椎葉健一 小針雅男 松野正紀(149)
I. 原发性肝癌	(149)
II. 转移性肝癌	(151)
III. 今后的展望	(155)
第 9 章 胰腺癌、胆管癌	森本剛史(157)
I. 胰腺癌化疗中的生物化学修饰作用	(157)
II. 生物化学修饰作用在胆管癌治疗中的应用	(161)
第 10 章 肾癌	小川 修 笥 善行 吉田 修(164)
I. 绪言	(164)
II. 肾细胞癌化疗中的生物化学修饰	(164)
III. 实际投药方法	(165)
第 11 章 卵巢癌、子宫颈癌	清水敬生(169)
I. 概况	(169)
II. 5-FU 治疗妇科肿瘤的疗效	(169)
III. CDDP 最适投用法——小剂量持续投用法的有效性	(170)
IV. 在持续投用 5-FU 的基础上,小剂量连日投用 CDDP 治疗复发性进展期子宫颈癌	(171)
V. 子宫颈癌术前化疗的治疗成绩	(173)
第 12 章 骨肿瘤	羽鸟正仁 阿部義幸 国分正一(178)
I. HD、MTX/LV 补救疗法	(178)
II. 骨肉瘤的化疗目的与疗效评定	(178)
III. MTX 的投用方法	(178)
IV. 化疗方案	(180)
V. 骨肿瘤的生物化学修饰——今后的展望	(180)
第 13 章 癌性腹膜炎	表 和彦 磨伊正義(184)
I. 本院的癌性腹膜炎现状	(184)
II. 癌性腹膜炎的化疗	(184)
III. 适应证与禁忌证	(187)
第 14 章 动脉灌注疗法	表 和彦 磨伊正義(188)
I. 利用生物化学修饰作用的动脉灌注疗法的成绩	(188)
II. 文献综述	(189)
III. 今后的展望	(192)
第 15 章 小剂量 MTX/5-FU 序贯性动脉灌注疗法在治疗复发性进展期胃癌中的作用	
	北村正次 荒井邦佳 岩崎善毅(194)
I. 绪言——亚选择性主动脉内灌注疗法的经验	(194)

II . 对象和方法 (194)

III . MTX/5-FU 序贯性动脉灌注疗法治疗胃癌的疗效 (194)

IV . 笔者的体会和文献综述 (195)

附录

 本书引用的缩略语及其原用语..... (198)

上 篇

基 础 篇

第 1 章 基础总论

I. 生物化学修饰作用的发展

生物化学修饰作用(biochemical modulation)应用于恶性肿瘤的治疗已有 15 余年。1977 年 Yale 大学 Bertino^[1]等报道了有关药物投用顺序依赖性的研究,即有关氨甲喋呤(MTX)与 5-氟尿嘧啶(5-FU)之间的投用顺序与效果的关系研究,通过肉瘤 180 小鼠生存率的分析表明,先行投用 MTX,2 小时后投用 5-FU 时,可获得两者之间的相乘作用,而在先投用 5-FU 或同时投用时并不表现出这种作用效果。他们认为这种作用效果是由于还原型叶酸(mTHF)、5-氟脱氧尿核苷-磷酸(FdUMP)、胸苷酸合成酶(TS)等三者的结合而引起的 TS 障碍所致。之后,Yale 大学 Cadman^[2]等应用小鼠 L-1210 细胞进行了体内(in vivo)实验,他们认为序贯性投用 MTX 与 5-FU(sequential MTX—5-FU chemotherapy)所表现出的相乘作用效果,主要是因为细胞的各种 RNA 能够高效率地摄取 5-FU,从而出现细胞机能障碍。

其后,刊出了各种有关 RNA 的论文,诸如将 5-FU 组合进入分子中的叶酸还原酶(DHFR)、mRNA^[3]、globin mRNA^[4]等的处理(processing)、拼接(splicing)、代谢的异常,small nuclear RNA(snRNA)^[5]的机能障碍,tRNA 的障碍等。有关 rRNA 成熟化(maturation)的障碍作用,在此前已于 1973 年由 Wilkinson、Pitot^[6]报道了有关利用 Novikoff hepatoma 细胞的研究。有关 5-FU 的细胞障碍作用,是 DNA 合成障碍所致,还是 RNA 机能障碍所致,由于实验所利用的细胞不同而异。Tanaka^[7]等研究表明,直接在培养基中加 FdUMP,可被 HL 60 细胞 DNA 摄取,如果利用 MTX 预先处理,则可使这种细胞的 DNA 摄取作用增加 5 倍。生物化学修饰作用是,在投用抗癌制剂时,投用某种药剂使引起抗癌制

剂的药理动态改变或引起药物动力学的变化,导致抗癌制剂的活性提高,分解延迟,而对正常细胞的毒性减轻等各种生物化学反应的变化。5-FU 是由 Duschinsky、Heidelberg^[8]等合成的化合物,由于肿瘤细胞对尿嘧啶的利用强于正常细胞,从而引起对其抗肿瘤效果的特别关注。他们报告了对烷基化物(alkylating agent)、抗嘌呤制剂耐药的 Erlich 腹水肿瘤投用 5-FU 后得以完全治愈。此后,5-FU 应用于癌的临床化疗,特别是以实体型癌为中心的肿瘤化疗经历了 30 多年,同时,其中作用机理也被多方位地研究^[9-11]。

5-FU 为天然存在的尿嘧啶在第 5 位上加氟原子而形成的简单分子构造,两者的代谢类型也极为相似。5-FU 是生物化学修饰中最为常用的药物。这种嘧啶拮抗剂与其他药剂联合投用可产生显著的抗肿瘤效果。

II. 5-FU 的修饰作用

5-FU 的细胞障碍作用表现为,在 5-FU 被细胞摄取后代谢为 FdUMP,与一磷酸脱氧尿核苷(dUMP)竞争和 TS 结合,与 5, 10-CH₂FH₄(mTHF)形成共价三重络合体(covalent ternary complex)。由于嘧啶环第 5 位碳原子与氟的结合比碳原子与氢的结合更牢固,使得 mTHF 的甲基与 dUMP 结合生成一磷酸脱氧核苷(dTMP)的过程难以形成。这样,5-FU 通过作用于胸苷酸的再合成关键酶 TS 而引起阻碍作用。而细胞内胸苷酸再合成仅限于此过程,从而最终引起 DNA 合成障碍而导致细胞死亡。另一原因可能是 5-FU 被磷酸化后形成 FUTP,为 RNA 键所摄取而导致其各种机能发生障碍。特别在 70 年代前期,Wilkinson 等报道了 Novikoff hepatoma 细胞由 5-FU、氟嘧啶核苷(5-FUR)产生对 rRNA 成熟化的阻碍作用,此后

mRNA、snRNA、tRNA 等摄入 5-FU 后引起细胞 RNA 机能障碍作用逐渐被解明。5-FU 的第三个作用机制可能是,5-FU 代谢为三磷酸 5-氟脱氧尿核苷(FdUTP)组合进入 DNA 链所致。如前所述,Toanaka 等报道,利用 HL60 细胞的研究表明,DNA 摄取氟尿脱氧尿核苷(FdUrd),在胸腺嘧啶脱氧核苷(TdR)、MTX 预先处理后其摄取性增强。

有研究提出,对细胞先行投用 MTX 可阻碍其本来的靶酶 DHFR 的活性,可引起 mTHF 水平下降,随后,在投用的 5-FU 代谢为 FdUMP,再与 TS、mTHF 三者形成三重络合体(termary complex)时,由于 mTHF 不足而表现为不安定状态,对 MTX/5-FU 呈现拮抗性作用,减弱了 5-FU 单独投用时的效果^[12]。但是,MTX-多聚谷氨酸(MTX-polyglutamate)与 TS、FdUMP 另一途径形成三重络合体,产生如前 Bertino 等所述的胸苷酸合成障碍作用。另一方面,MTX 的投用使还原型叶酸水平下降,抑制了谷氨酰胺再合成嘌呤。这样用于嘌呤核苷酸生物合成的细胞中的磷酸核糖焦磷酸(PRPP)保持原有状态蓄积于细胞内^[13]。利用此 PRPP,5-FU 在磷酸核糖苷

转移酶的作用下形成氟尿糖苷磷酸盐(FUMP)。其后大部分形成二磷酸氟尿嘧啶(FUDP)、三磷酸氟尿嘧啶(FUTP)被 RNA 摄入,即所谓的形成“frandulent RNA”。或者,一部分 FUDP 在核苷酸还原酶的作用下还原成 FdUDP,再次脱磷酸化形成 FdUMP 而参与三重络合体形成(图 1-1)^[14]。

图 1-2 是对小鼠 L-1210 细胞加入 MTX,在抑制嘌呤再合成(de novo)时所测定的细胞内 PRPP 状态的变化。在培养基中加入 10^{-6} M MTX 的情况下,PRPP 表现为时间依存性增加,3 小时后为 $2500 \text{ pmol}/5 \times 10^6 \text{ cell}$,高达添加 MTX 前的 25 倍。即使 MTX 为 10^{-7} M 量时也高达 5 倍左右。当 MTX 为 10^{-6} M 以下时,PRPP 的增加具有用量依存性。为了解明此时剩余的 PRPP 与 5-FU 的磷酸核糖化之间的关连程度,应用³H-5FU 对其向 L-1210 细胞内 rRNA 转入进行了研究。在投用³H-5FU 2 小时之前和 5 小时之前加入 10^{-6} M 的 MTX,如图 1-3 所示,³H-5FU 进入 rRNA 与对照组(图 1-3a)相比,2 小时之前投入 MTX 者(同 b)与 5 小时之前投入 MTX 者(同 c)其³H-5FU 进入 rRNA 程度显著增加。

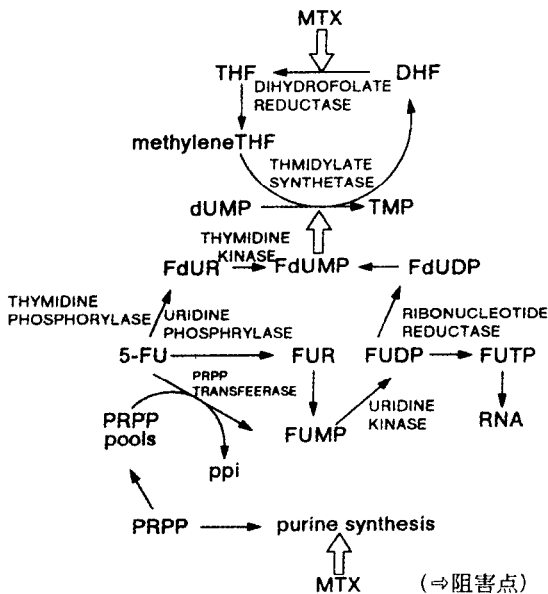


图 1-1 5-FU と MTX による代謝阻害

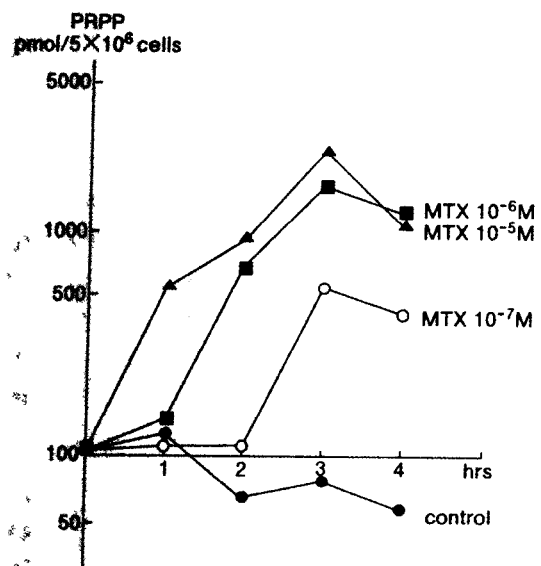


图 1-2 MTX による L 1210 細胞 PRPP の蓄積