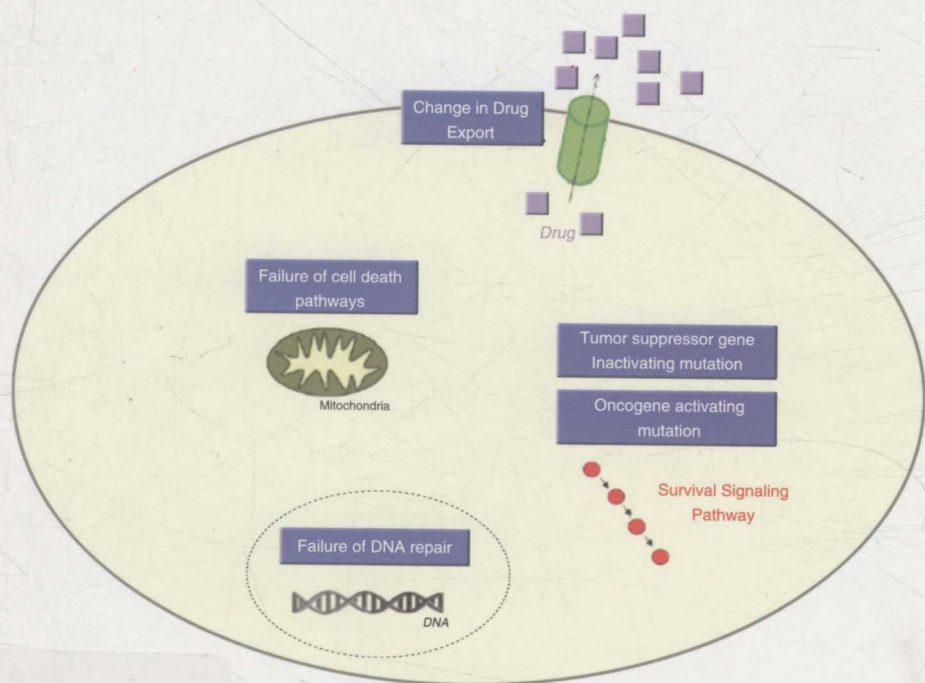


Overcoming Multidrug Resistance in Cancer

恶性肿瘤 多药耐药的逆转

主 编 陈宝安 郭青龙
副主编 傅 蓉 陈润哲



东南大学出版社
SOUTHEAST UNIVERSITY PRESS

阅 览

R73
201412

国家自然科学基金(项目编号:81170492,81370673)资助

Overcoming
Multidrug
Resistance
in Cancer

恶性肿瘤多药耐药的逆转

主 编 陈宝安 郭青龙

副主编 傅 蓉 陈润哲

东南大学出版社
· 南京 ·

图书在版编目(CIP)数据

恶性肿瘤多药耐药的逆转/陈宝安,郭青龙主编.

—南京:东南大学出版社,2013.11

ISBN 978-7-5641-4575-0

I. ①恶… II. ①陈…②郭… III. ①癌-抗药性-研究 IV. ①R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 240291 号

恶性肿瘤多药耐药的逆转

- 出版发行 东南大学出版社
社 址 南京市四牌楼 2 号(邮编:210096)
出 版 人 江建中
责任编辑 褚 蔚(Tel: 025-83790586)
经 销 全国各地新华书店
印 刷 兴化市印刷有限责任公司
开 本 700mm×1000mm 1/16
印 张 18
字 数 333 千字
版 次 2013 年 11 月第 1 版
印 次 2013 年 11 月第 1 次印刷
书 号 ISBN 978-7-5641-4575-0
定 价 52.00 元
-

编 委 会

主 编 陈宝安 郭青龙

副主编 傅 蓉 陈润哲

编委(按姓氏拼音排序):

- 蔡晓辉 东南大学附属中大医院血液科
陈宝安 东南大学附属中大医院血液科
陈润哲 东南大学医学院
程 坚 东南大学附属中大医院血液科
戴 璐 东南大学附属中大医院血液科
傅 蓉 中国药科大学江苏省肿瘤发生与干预重点实验室
郭青龙 中国药科大学江苏省肿瘤发生与干预重点实验室
李 丽 东南大学附属中大医院血液科
李 伟 中国药科大学江苏省肿瘤发生与干预重点实验室
刘 平 东南大学附属中大医院血液科
缪汉驰 中国药科大学江苏省肿瘤发生与干预重点实验室
沈 菲 东南大学附属中大医院血液科
吴 雪 东南大学附属中大医院血液科
许佩佩 东南大学附属中大医院血液科
俞心念 东南大学附属中大医院血液科
赵 丽 中国药科大学江苏省肿瘤发生与干预重点实验室
朱 晗 东南大学附属中大医院血液科
朱礼桃 中国药科大学江苏省肿瘤发生与干预重点实验室

序

INTRODUCTION

肿瘤是严重威胁人类生命和健康的疾病。统计数字显示,在过去的30年间,因恶性肿瘤死亡的人数已占总死亡人数的20%,仅次于心血管疾病。世界卫生组织估计,到2020年前,全球肿瘤发病率将增加50%,即每年将新增1500万肿瘤患者。在肿瘤治疗中,化疗占据了极为重要的地位。

美国临床肿瘤学会(ASCO)提供的统计资料显示,90%以上的肿瘤患者的死亡原因或多或少都与肿瘤的化疗耐药有关。其中,肿瘤的多药耐药在肿瘤的耐药中占了相当大的比例。肿瘤多药耐药是指肿瘤细胞在接触一种抗肿瘤药而产生耐药性后,对未接触过的、结构不同、作用机制各异的其他抗肿瘤药物也具有交叉耐药性。由于机制的复杂性与发生的多因素性,使其成为目前热门的研究方向。

自从1976年由Juliano和Ling在对秋水仙碱耐药的中国仓鼠的卵巢中发现与肿瘤多药耐药相关的P-糖蛋白以来,肿瘤多药耐药的研究有了实质性的飞跃。目前关于肿瘤耐药的机制以及针对这些机制所进行的逆转肿瘤多药耐药的研究层出不穷,形成了良好的发展态势,让我们看到了征服肿瘤多药耐药的曙光。如果能攻克肿瘤多药耐药这一坚固的堡垒,那么,人类征服恶性肿瘤的日子也不会太远了。

我与陈宝安教授相识已30年有余了,平日里时常联系、探讨学术问题,我深知他的研究领域及方向,时常会被他对肿瘤多药耐药的那一份专注与痴情所感动。也许正是因为这样的精神,使得他已成为我国肿瘤耐药研究领域的领军人物。不久之前,得知陈宝安的关于肿瘤多药耐药逆转的书即将完成,我感到由衷的高兴。这是陈宝安多年来研究成果的结晶,其中倾注了他的许多心血。本书的出版,将弥补我国尚没有一本系统而全面地介绍肿瘤多药耐药逆转书的缺陷,为中国肿瘤学

的研究添光溢彩。

承蒙主编邀我作序,得以先睹全书为快。感到本书以通俗的文字阐述了肿瘤多药耐药及其逆转的基本理论和基本知识,配以插图和表格,形象而生动,那细致而全面的论述使读者对肿瘤多药耐药的知识有耳目一新、如沐春风之感。本书适合于肿瘤科和血液科医师作为参考书之用,也可作为对肿瘤学及肿瘤多药耐药领域感兴趣的医师及医学生们扩宽知识面的工具,必将会受到读者的欢迎,故乐为作序。



2012. 9. 19

秦叔逵

解放军八一医院副院长

全国肿瘤中心主任兼国家药物临床试验机构主任

中国临床肿瘤学会(CSCO)第四届执行委员会主任委员

前言

PREFACE

光阴荏苒，白驹过隙，掐指算来，我研究肿瘤耐药及其逆转已有 20 余年的时光，在肿瘤耐药研究方面积累了一定的经验，也取得了一点小成就。但是，肿瘤多药耐药的复杂性以及如何找到合适的耐药逆转剂，岂是仅凭本人一人之力所能完成？作为一名血液肿瘤科医生，我深感责任重大。而目前国内尚没有一本完整的介绍肿瘤多药耐药及其逆转研究进展的书，与陈润哲交流后，决心完成这项任务。此书构思于去年 8 月，一年余的时光，终于能与对肿瘤耐药逆转感兴趣的同仁们见面，也算了却我一个小小的心愿。

本书主要针对肿瘤的多药耐药及其逆转展开论述，力求将肿瘤多药耐药的机制以及耐药逆转以最全面通俗的方式展现给读者。全书大体分为两个部分，总论主要概述了目前肿瘤多药耐药研究的最新方向，肿瘤耐药的常用检测方法以及中、西药逆转肿瘤的多药耐药等，力争让读者对肿瘤多药耐药及其逆转有一个全面而直观的认识；各论以肿瘤多药耐药的各个机制为出发点，详述了肿瘤多药耐药的具体机制和在这些机制的基础上进行的耐药逆转的研究以及相关耐药逆转剂。本书浅显易懂，提纲挈领，唾弃废话，章节与章节之间有着很好的衔接，每个章节，都配有相应的插图和表格。我相信，系统地读完此书，您一定会对肿瘤的多药耐药及其逆转有一个全面而感性的认识。在书的末尾，我们还附上了近两年国家自然科学基金资助的关于肿瘤耐药研究的项目、研究所用的肿瘤耐药细胞株、相关肿瘤与血液学 SCI 杂志、肿瘤学相关网站等，供对从事肿瘤耐药研究或相关方面感兴趣的读者参考。

为写这本书，倾注了我以及同事、学生们很多的心血，也度过了一段值得珍藏一生的时光：难忘郭青龙教授与我关于肿瘤药物治疗研究的合作；无数个夜晚，陈润哲与我深夜通话，请教书稿专注的话语；傅蓉博士在繁忙的教学与科研工作中抽出宝贵的时间校对书稿的激情；清晨办公桌上血液科的同学们每天牺牲休息的时

光查阅文献、坐在电脑前敲击键盘的场景；还有同仁及同事们的鼓励与配合，让我可以每天于繁忙的工作中抽出时间思考书稿……这一切使我心中充满了欣慰与感激。也许我真的无以为报，就让我再一次说一声：谢谢你们！另外，还有承担起家庭重担的妻子和女儿，我真的很爱你们！

时间仓促，这本书依然有诸多不完善之处，如果作为读者的您能不惜赐教，我将万分感激。

恶性肿瘤的冰山需要无数颗火热的跳动的心去融化，我也愿意用我那颗征服肿瘤耐药的心在此融冰山一角。

如果可以，我希望用我的毕生光阴献给我挚爱的肿瘤学事业。

如果可以，我希望能看到彻底逆转恶性肿瘤耐药的那一天。这样，接受化疗的恶性肿瘤病人可以不再痛苦。

如果可以，我也希望，这一路有热爱肿瘤学的您的相伴。

陈宝安

2013年7月7日

于东南大学附属中大医院

目录

CONTENTS

第一篇 总论	1
第一章 绪论	3
第一节 肿瘤化疗与肿瘤的多药耐药	3
第二节 肿瘤多药耐药的研究历史与现状	6
第三节 肿瘤多药耐药研究的展望	8
第二章 肿瘤耐药的常用检测方法	13
第一节 肿瘤耐药的体外检测	13
第二节 肿瘤耐药的体内检测	21
第三章 多药耐药肿瘤细胞的病理学	24
第一节 恶性肿瘤化疗后的组织学变化	24
第二节 多药耐药肿瘤细胞的表型变化	26
第四章 西药逆转肿瘤的多药耐药	29
第一节 MDR 的发现及机制概述	29
第二节 MDR 逆转剂	30
第三节 逆转肿瘤多药耐药的其他方法	39
第五章 中药逆转肿瘤的多药耐药	45
第一节 临床上应用的中药逆转剂	45
第二节 目前尚处于研究阶段的天然药物	52
第二篇 肿瘤多药耐药及其逆转的理论与实践	65
第六章 ATP 结合盒蛋白与肿瘤多药耐药	67
第一节 P-糖蛋白	67
第二节 多药耐药相关蛋白	73
第三节 肺耐药相关蛋白	77
第四节 乳腺癌耐药蛋白	80

第五节	针对 ATP 结合盒蛋白逆转肿瘤多药耐药	81
第七章	谷胱甘肽及其相关酶系统与肿瘤多药耐药	94
第一节	GSH 及其相关酶系统	95
第二节	GSH 与多药耐药相关蛋白	96
第三节	谷胱甘肽-S 转移酶- π 与肿瘤多药耐药	97
第四节	逆转由 GST 介导的肿瘤多药耐药	98
第八章	拓扑异构酶与肿瘤多药耐药	101
第一节	拓扑异构酶 I 与肿瘤耐药	101
第二节	拓扑异构酶 II 与肿瘤耐药	103
第九章	蛋白激酶 C 与肿瘤多药耐药	108
第一节	蛋白激酶 C 各个亚型与肿瘤的关系	108
第二节	蛋白激酶 C 与肿瘤的多药耐药	111
第三节	PKC 抑制剂及逆转肿瘤的多药耐药	112
第十章	环氧合酶-2 与肿瘤多药耐药	115
第一节	环氧合酶-2 的结构和功能	115
第二节	环氧合酶-2 与肿瘤形成及转移的关系	116
第三节	环氧合酶-2 与肿瘤多药耐药及其抑制剂	118
第十一章	细胞周期检测点与肿瘤多药耐药	121
第一节	细胞周期检测点的组成	121
第二节	M-A 检测点的分子机制及其与肿瘤的关系	122
第三节	Survivin 参与肿瘤多药耐药	127
第十二章	细胞内药物分布的改变与肿瘤多药耐药	132
第一节	细胞内药物的囊状分割与外排	132
第二节	ATP 结合盒转运蛋白与药物的转运	134
第三节	细胞内 pH 值的改变对肿瘤多药耐药的影响	138
第十三章	细胞周期通路与肿瘤多药耐药	143
第一节	细胞周期通路简介	143
第二节	Cyclin 家族分子与肿瘤耐药	146
第三节	Cyclin 依赖性激酶相关分子与肿瘤耐药	148
第四节	其他细胞周期相关分子与肿瘤耐药	150
第十四章	离子通道与肿瘤及其多药耐药	154
第一节	离子通道概述	154

第二节	钾通道与肿瘤及其多药耐药	157
第三节	氯离子通道与肿瘤及其多药耐药	158
第十五章	细胞凋亡通路与肿瘤多药耐药	161
第一节	细胞凋亡及其信号通路	161
第二节	TNF 家族相关分子与肿瘤多药耐药	166
第三节	Bcl-2 家族分子与肿瘤多药耐药	170
第四节	CASP 家族分子与肿瘤多药耐药	172
第五节	IAP 家族与肿瘤多药耐药	173
第六节	其他凋亡因子与肿瘤多药耐药	178
第十六章	热休克蛋白与肿瘤多药耐药	182
第一节	热休克蛋白家族组成及结构功能概况	182
第二节	热休克蛋白与肿瘤的关系	185
第三节	热休克因子与肿瘤耐药	189
第十七章	核糖体蛋白与肿瘤多药耐药	192
第一节	核糖体的结构与功能	192
第二节	核糖体蛋白与肿瘤的发生	193
第三节	核糖体蛋白与肿瘤多药耐药	194
第十八章	肿瘤干细胞与肿瘤多药耐药	198
第一节	干细胞与肿瘤干细胞	198
第二节	肿瘤干细胞在肿瘤多药耐药中的作用	201
第三节	靶向肿瘤干细胞逆转肿瘤多药耐药的治疗策略	205
第十九章	肿瘤微环境与肿瘤多药耐药	208
第一节	肿瘤微环境概述	208
第二节	整合素与肿瘤多药耐药	210
第三节	细胞黏附通路相关分子与肿瘤多药耐药	213
第四节	靶向肿瘤微环境逆转肿瘤的多药耐药	219
第二十章	miRNA 与肿瘤多药耐药	223
第一节	miRNA 概述	223
第二节	miRNA 与肿瘤多药耐药的关系	225
第三节	miRNA 介导肿瘤细胞耐药的逆转策略	230
第四节	关于 miRNA 与肿瘤多药耐药的总结与展望	231
第二十一章	其他因素与肿瘤多药耐药	235
第一节	缺氧与肿瘤多药耐药	235

第二节 高热与肿瘤多药耐药	237
第三节 Sorcin 基因与肿瘤耐药的关系	239
附录 1:2013 年关于肿瘤耐药研究的国家自然科学基金资助清单	243
附录 2:2014 年关于肿瘤耐药研究的国家自然科学基金资助清单	254
附录 3:常用的肿瘤耐药细胞株及提供单位	265
附录 4:肿瘤与血液学相关杂志	267
附录 5:肿瘤学常用网站	271
附录 6:美国肿瘤医院排名 TOP 10	273
后记	274

第一篇 总 论

第一章

绪 论

| 第一节 | 肿瘤化疗与肿瘤的多药耐药

一、肿瘤化疗概况

世界卫生组织的最新数据显示,到2020年前,全球肿瘤发病率将增加50%,即每年将新增1500万肿瘤患者。其中,20%的新发肿瘤患者在中国,24%的肿瘤死亡病人在中国。肿瘤已成为我国人口死亡的主要原因之一。近几年来,虽然一些新的抗肿瘤药物如细胞毒性药物和肿瘤分子靶向药物等已逐步开始运用于临床,使恶性肿瘤的治疗现状有了较为明显的改观,但仅仅处于初步试验阶段。目前肿瘤治疗的方式仍是以手术、放疗和化疗为主,其中化疗在肿瘤的治疗中占了重要的地位。

化疗(chemotherapy)是利用化学药物杀死肿瘤细胞、抑制肿瘤细胞的生长繁殖和促进肿瘤细胞分化的一种治疗方式,它是一种全身性的治疗手段,对原发灶、转移灶和亚临床转移灶均有治疗作用。作为肿瘤的治疗方法之一,化疗常常用来延长晚期肿瘤患者的寿命或缓解症状。

1. 有关化疗的专业术语

(1) 根治性化疗(radical chemotherapy):足量、足程的联合化疗,以争取达到长期生存或治愈的目的,主要用化学药物治疗敏感的实体瘤、血液肿瘤等。

(2) 辅助性化疗(adjutant chemotherapy):是完全切除术后的化疗,期望通过减少微转移来提高肿瘤患者的生存率,特别是提高患者无瘤生存的时间。

(3) 新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy):是指在恶性肿瘤局部实施手术或放疗前应用的全身性化疗。新辅助化疗能缩小瘤体、减少手术的范围及创伤,减少手术中的微小转移,使部分肿瘤达到根治的目的,延长患者的生存年限。

(4) 诱导化疗(induction chemotherapy):新辅助化疗的另一种称谓。这一术语常被用在急性白血病的化疗中。

(5) 巩固化疗(consolidation chemotherapy):亦称强化治疗。巩固化疗是为了

维持缓解,常用在急性白血病的化疗中。

(6) 维持化疗(maintenance chemotherapy):用较低剂量的化疗药物以协助延长缓解。维持化疗只用于某些类型的肿瘤,最常用于急性淋巴细胞白血病和急性早幼粒细胞白血病等。

(7) 第一线化疗(first line chemotherapy):通过研究和临床试验,已确定的、最好的治疗癌症的方法,也被称为标准疗法。

(8) 第二线化疗(second line chemotherapy):在第一线化疗无效或复发后可进行第二线化疗。第二线化疗是在标准化疗无效后,通过研究和临床试验确定的、有效的化疗方案,也称为抢救治疗。

(9) 姑息性化疗(palliative chemotherapy):对于手术后复发、转移或就诊时不能切除的肿瘤患者,化疗多是为了使肿瘤缩小、稳定,以争取长期维持,这就是所谓的“姑息性化疗”,主要用于晚期肿瘤患者。其目的是使肿瘤患者获得最好的生活质量,是一种人性化的治疗理念,是对患者的心理、社会、精神问题和疼痛治疗的一种贯穿始终的治疗方式。

(10) 局部化疗(local chemotherapy):在影像介导下经肝动脉、支气管动脉或瘤灶供血血管直接注入化疗药物,形成瘤内药物高浓度,以达到提高疗效的目的。

(11) 联合化疗(combined chemotherapy):是指在一个化疗疗程中同时或者先后使用数种化疗药物。联合使用不同作用机制的化疗药物,使之在杀灭肿瘤细胞方面产生增效作用,减少化疗耐药,从而提高化疗疗效。

2. 化疗的发展

自20世纪50年代Gillman和Phillips报道氮芥类药物能够治疗血液系统肿瘤以来,化疗取得了很大的进展。

(1) 不断开发的、新的抗肿瘤药物成为化学治疗史上的里程碑。如20世纪50年代研究甲氨蝶呤对儿童急性淋巴性白血病及乳腺癌的作用;70年代顺铂的开发;80年代紫杉醇对肿瘤化疗的作用;21世纪分子靶向药物的研发,又把肿瘤的治疗推向了一个前所未有的新阶段。

(2) 基础与临床研究的结合有助于解决化疗的各种问题。现行的联合用药、大剂量间断给药、多途径多方式给药、双途径化疗等有助于提高疗效的治疗策略。目前对转化医学的重视,在基础研究与临床研究之间架起了一道桥梁,有利于化疗更好地进行以及解决化疗过程中出现的一系列问题。

3. 化疗的副作用

化疗在杀死肿瘤细胞的同时也会将正常细胞杀死,还能导致胃肠功能紊乱、骨髓抑制等副作用,从而大大降低化疗的效果及患者的生存质量。

(1) 身体衰弱,免疫功能下降:患者可出现周身疲乏无力、精神萎靡、出虚汗、

嗜睡等。

(2) 骨髓抑制:大多数化疗药物均可引起骨髓抑制,表现为白细胞和血小板下降,甚者红细胞、血色素下降等。

(3) 消化障碍:食欲下降、饮食量减少、恶心、呕吐、腹胀、腹痛、腹泻或便秘等。很多化疗药物通过刺激胃肠道黏膜而引发上述症状。

(4) 炎症反应:发热、头晕、头痛、口干、口舌生疮等。

(5) 心脏毒性:部分化疗药物可产生心脏毒性,损害心肌细胞,患者出现心慌、心悸、胸闷、心前区不适、气短等症状,甚至出现心力衰竭。

(6) 肾脏毒性:有些化疗药大剂量可引起肾功能损害而出现腰痛、肾区不适、水肿等。

(7) 神经系统毒性:化疗药物对周围末梢神经产生损害作用,患者可出现肢端麻木、肢端感觉迟钝等。

(8) 肝脏毒性:几乎所有的化疗药物均可引起肝功能损害,轻者可出现肝功能异常,患者可出现肝区不适,甚者可导致中毒性肝炎。

(9) 其他:如血管炎、膀胱炎等。

4. 阻碍化疗治疗的因素

化疗虽然是治疗肿瘤的一个较好的手段,但是阻碍它取得更好疗效的原因众多,主要包括如下方面:

(1) 现行化疗的盲目性:抗肿瘤药物敏感性的研究表明,即使是相同组织学类型的肿瘤,对同一抗肿瘤药物的反应也不尽一致;对不同脏器或不同组织学类型的肿瘤采用相同的用药方案,效果更是千差万别。仅凭经验对病人进行盲目性化疗,对部分病人可能是有益的,但对相当一部分病人是有害的。许多资料显示,通过检测病人肿瘤细胞对抗肿瘤药物的敏感性,合理联合用药,以“个体化”化疗取代盲目性化疗,可使化疗有效率提高一倍以上。

(2) 化疗的耐药性:多数实体瘤如胃癌、大肠癌对化疗低敏感或不敏感。有些肿瘤经化疗缓解,但一段时间后复发再化疗无效等,提示肿瘤细胞对抗肿瘤药物也存在耐药性。在化疗一段时间后,肿瘤对化疗药物产生耐受从而不敏感,是阻碍肿瘤化疗的主要原因之一。研究表明,耐药性的原因包括药物传递障碍、细胞增殖动力学差异、免疫及代谢等多方面。深入研究肿瘤耐药性的本质,准确诊断某一个体病人产生的耐药性类型(耐药性的检测),并设法防治,将大大提高化疗的水平。

(3) 抗肿瘤药物的选择性与毒性:所有抗肿瘤药物在杀伤肿瘤细胞的同时,也杀伤正常的组织细胞,尤其是增殖旺盛的骨髓造血细胞和胃肠道细胞。由于盲目性化疗和化疗的耐药性导致的低疗效,如果期望通过增大剂量、增加用药品种、缩短间隔时间等方法来改善,则将进一步加重毒性作用,故肿瘤的化疗在半个世纪以