

肾移植后恶性肿瘤的研究进展

何艳¹, 童汉云², 辛华雯¹, 余爱荣¹, 李馨¹, 郭珩¹

(1. 广州军区武汉总医院临床药理科, 武汉 430070; 2. 武汉军事经济学院门诊部, 430035)

摘要 移植后恶性肿瘤发病率和死亡率是肾移植患者长期存活的重要限制因素。移植后恶性肿瘤的病因众多, 免疫抑制药为原因之一。神经钙蛋白阻滞药(CNIs)会增加移植后恶性肿瘤的风险, 而哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制药(mTORi)表现出抗肿瘤活性。西罗莫司已被证实是一种具有免疫抑制及抗肿瘤双重功效的药物。临床研究证明, 肾移植患者使用 mTORi 与 CNIs 相比, 新发恶性肿瘤率较低。新的西罗莫司类似物, 如 temsirolimus, 正作为一种新型抗肿瘤药物在进行各种恶性肿瘤的临床试验研究。

关键词 西罗莫司; 肾移植; 恶性肿瘤; 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制药; 神经钙蛋白阻滞药

中图分类号 R979.5; R979.1

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2012)01-0030-04

在过去的十年中, 移植后恶性肿瘤的发病率不断升高, 现在它已是肾移植患者的第三大死因^[1]。移植后恶性肿瘤有以下 3 种类型^[5]: 器官捐赠者恶性肿瘤转移, 移植者自身存在的恶性肿瘤和新发恶性肿瘤。2004 年, 美国 7% 的肾移植患者死于恶性肿瘤, 14% 移植患者移植后 5~10 年死于恶性肿瘤, 10 年后, 死亡比例将超过 26%^[1]。在我国, 目前还缺少大量的临床报道和流行病学统计资料, 但根据现有文献^[2-4], 我国肾移植患者恶性肿瘤的发生率低于欧美国家, 总体发生率 5.6%~42.0%。肾移植术后的恶性肿瘤最多为消化系统肿瘤, 其次为泌尿系肿瘤, 皮肤癌和淋巴瘤并不占主导地位, 我国移植人群肿瘤组和普通人群肿瘤组患者的 5 年存活率分别为 30% 和 75%。

1 移植后肿瘤的病因学

肾移植术后恶性肿瘤的危险因素有^[1]: 实体器官癌、卡波西肉瘤病史; 高癌症风险的家系史(肾细胞癌/绒毛膜癌); 结节性硬化症患者; 人类乳头瘤病毒感染的妇女; >60 岁的长期吸烟患者; 慢性肝病患者(丙或乙型肝炎)。移植术后恶性肿瘤的发病率升高归因于以下几个因素: 长期免疫抑制下免疫力受损、移植体的慢性排异、潜在肿瘤病毒的复活、以及直接致癌的免疫抑制基因等^[7]。

GARRIDO 等^[6]研究发现肾移植患者体内 18 处有 3 倍以上感染癌症病毒的风险。比如卡波西肉瘤(207 倍), 霍奇金(4 倍)及非霍奇金(10 倍)淋巴瘤, 口腔、生殖泌尿系统以及其他恶性肿瘤症, 分别可能为 8 型

人类疱疹病毒、4 型人类疱疹病毒、人类乳头瘤病毒等感染而得。这证明免疫抑制与病毒感染在癌症病因学上具有相关性。

癌症的发病率与免疫抑制的程度相关, 减少/停用免疫抑制药物后肿瘤会消退^[1]。与使用正常的环孢素维持剂量相比, 使用低剂量环孢素患者发生恶性肿瘤的概率较低。环孢素与他克莫司都会升高恶性肿瘤的发病率。他克莫司是否比环孢素更安全, 这点仍有争议, 因为研究数据存在矛盾^[1,7]。

2 免疫抑制药与恶性肿瘤

2.1 神经钙蛋白拮抗药 环孢素与亲环素 A 结合抑制钙调磷酸酶, 阻断活化 T 细胞核因子(nuclear factor of activated T cell, NFAT)进入细胞核, 同时可增强转化生长因子(transforming growth factor- β , TGF- β)抑制白细胞介素(interleukin, IL)-2 刺激下的 T 细胞增殖。

最初认为, 环孢素的致癌作用是由于 T 淋巴细胞介导的免疫抑制监视, 即环孢素增加 TGF- β 表达, TGF- β 可促进肿瘤细胞的浸润和转移。然而, HOJO 等^[8]评估了环孢素对体外上皮细胞系的直接影响, 证明环孢素通过 TGF- β 依赖机制诱导腺癌细胞的侵袭, 这意味着环孢素有直接致癌作用。此外, 在严重联合免疫缺陷大鼠中, 环孢素可促进肿瘤生长, 这证实环孢素的致癌作用与宿主的免疫力无关。同样, 他克莫司可增强免疫活性及免疫缺陷大鼠体外及体内 TGF- β 的表达, 促进肾癌细胞向肺部转移^[9], 增加人类肝癌细胞增殖率^[10]。

大鼠模型的体内研究表明: 环孢素还通过促进血管生成, 增加血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达, 增强肿瘤增长(结肠腺癌)^[11]。SHIHAB 等^[12]研究证实环孢素可在体内上调 VEGF 的表达, 而且还可以上调 IL-6 的表达。IL-6 可刺激 T 细胞、B 细胞、杂交瘤细胞增殖, 促进 B 细胞产

收稿日期 2011-07-18 修回日期 2011-09-13

作者简介 何艳(1983-), 女, 湖北武汉人, 药师, 硕士, 从事研究: 临床药学、药理学。电话: 027-68878689, E-mail: heyanyan_may@hotmail.com。

通讯作者 辛华雯, 女, 主任医师, 硕士生导师, 从事临床药理学研究。电话: 027-68878688, E-mail: huawenxin@163.com。

生免疫球蛋白,促进细胞毒性 T 细胞和巨核细胞分化,这可能与移植后淋巴组织增生疾病 (posttransplantation lymphoproliferative disorders,PTLD) 的发展相关。由此看来,环孢素可通过直接和间接的机制促进肿瘤生长。

2.2 皮质类固醇类药物 皮质类固醇类药物与其他免疫抑制药物合用于实体器官移植,只有 40 多年的历史,因此,其数据资料很少。有研究表明未接受移植手术的患者,不使用免疫抑制药,单独使用皮质类固醇药物,会增加患恶性肿瘤的风险,特别是皮肤癌^[13]。因此,皮质类固醇类药物可能与肾移植术后恶性肿瘤发生率升高相关。

2.3 干扰核酸生物合成的药物

2.3.1 硫唑嘌呤 硫唑嘌呤是一种嘌呤类似物,可影响 RNA 代谢和合成。目前还没有明确证实硫唑嘌呤的致癌效应,但研究结果提示硫唑嘌呤可能通过许多潜在机制促进肿瘤生成,如硫唑嘌呤可增加紫外线诱导大鼠皮肤癌的发生率^[14]。尽管还没有硫唑嘌呤促进肿瘤生成的流行病学证据,但在未使用环孢素的年代,硫唑嘌呤与移植后肿瘤发生率升高相关^[14]。可以肯定的是,硫唑嘌呤不像神经钙蛋白拮抗药特别是环孢素那样,具有强大的致癌性。

2.3.2 吗替麦考酚酯 吗替麦考酚酯 (mycophenolate mofetil,MMF) 是霉酚酸的前药——一种强大的免疫抑制抗代谢药物。MMF 是肌苷磷酸脱氢酶抑制药,肌苷磷酸脱氢酶对于 T 和 B 淋巴细胞增殖是不可或缺的。MMF 既有抗癌也有致癌的相关报道。一些数据表明 MMF 可能增加肿瘤细胞的侵袭力,而也有数据表明,MMF 可能会阻止黏附受体依赖性肿瘤的进展^[15]。目前还没有流行病学研究证实 MMF 是否能够增加或降低恶性肿瘤的发病风险^[15]。

2.4 诱导因子(生物制剂) 淋巴细胞多克隆抗体可增加患恶性肿瘤的风险。具体来说,可导致 PTLD 和皮肤癌的风险增加。胸腺细胞球蛋白比抗胸腺细胞球蛋白发生恶性肿瘤的风险高^[16]。研究表明^[16],非淋巴细胞消耗抗 CD₂₅单克隆抗体不会增加恶性肿瘤的发生率。这些单克隆抗体的激活受限于 T 细胞和单核/巨噬细胞。这将减少 T 淋巴细胞表达 IL-2 受体的数量,但淋巴细胞的总数不受影响^[16]。

2.5 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制药 (mammalian target of rapamycin inhibitor, mTORi) 西罗莫司与环孢素的免疫抑制机制不同,它形成一个复杂的他克莫司结合蛋白复合物 (FK506-binding protein,FKBP) 12,该复合物与 mTOR 具有高亲和力。mTOR 控制磷脂酰

肌醇-3-激酶/丙氨酸氨基转移酶 (PI3K/ Akt) 信号通路,此通路在细胞生长和凋亡中起着举足轻重的作用,从而使许多癌细胞处于失调状态。激活 PI3K 可诱导 mTOR 活化。当细胞受生长因子等刺激后,细胞内 PI3K 活化,导致 Akt 失调和效应的下调^[17]。

西罗莫司最初是作为一种抗真菌药物被开发,但它在小鼠模型中具有抗癌活性 (高剂量) 以及免疫抑制效应,这些效应都不利于抗感染,而对移植有利^[17]。1999 年,西罗莫司被批准为维持免疫抑制药,肾细胞癌实验模型证实其具有明显的抗肿瘤效应。体外实验中,西罗莫司可将大鼠肾癌细胞由侵入型转为非侵袭型,增强 E-钙粘蛋白在细胞与细胞间的连接,从而减少癌细胞的扩散和转移,减少癌细胞周期蛋白 D₁ 和增加 P27 关键性中间蛋白-1,抑制癌细胞从 G₁ 期向 S 期过渡,从而减缓肿瘤的生长^[18]。

在几个小鼠肾癌细胞进展模型中,即使给予环孢素诱导,西罗莫司仍可抑制肿瘤的生长和转移,延长生存期^[17]。在人肾细胞癌肺转移 SCID-小鼠模型中,西罗莫司表现出抗肿瘤疗效,它可针对性减少促进肿瘤细胞因子 TGF-β 和 VEGF-A^[17]。与环孢素比较,西罗莫司具有抗血管生成的作用,可通过下调 VEGF 以及抗血管生成效应,间接产生抗肿瘤作用,对异常活动的上游分子也有抑制效果^[18]。依维莫司通过降低 IL-10 的分泌,发挥抗 B 淋巴细胞增殖作用,这表明其有对 PTLD 的预防或治疗潜力^[19]。

在小鼠移植后肿瘤模型中,免疫剂量的西罗莫司可有效预防移植物排斥和抑制肿瘤的生长,抑制环孢素的肿瘤增强效果。相比之下,采用环孢素治疗可导致移植器官功能正常情况下,小鼠因肿瘤恶化而死亡^[9]。

3 mTORi 对肾移植术后恶性肿瘤的作用

早期肾移植患者的临床研究中,已经显示出西罗莫司的双重作用。将环孢素转换为西罗莫司,可使肾移植术后患者卡波西肿瘤完全消退,同时移植肾功能正常^[19]。

随机多中心的分析研究显示,西罗莫司与环孢素结合可显著降低皮肤癌发病率,早期停用环孢素转为他克莫司治疗后,总体癌症发病率降低^[20]。单中心 1 008 例肾移植患者,平均随访时间为 5 年的一项研究证明,联合使用西罗莫司与皮质类固醇类药物可减少肾移植术后最常见的恶性肿瘤——非黑色素瘤皮肤癌的发病率,与此前报道的其他免疫抑制剂方案比较,发病率从 7% 降低为 2.1%^[21]。在同一研究中,以西罗莫司为基础免疫方案,与普通人群比较,PTLD 的发病

率超出 3.73 倍,肾细胞癌的发病率超出 3.58 倍。与以他克莫司为基础治疗的这两种癌症的上升率(PTLD 27 倍和肾细胞癌 8 倍)相比,这两个值也低得多^[22-23]。

采用 mTORi 的免疫抑制方案可保护移植体,同时解决此类人群癌症高风险问题,但在使用 mTORi 时应制定个体化治疗方案^[24]。移植后新生恶性肿瘤患者使用 mTORi 应采用如下步骤:第一步是区分实体器官癌症患者,PTLD,皮肤癌,卡波西肉瘤。对于实体器官癌症或 PTLT 患者,必须综合患者的预后和由 CNI 转化为 mTORi 方案的风险来决定。对于实体器官癌或 PTLT 患者,转换的主要限制因素是肾小球滤过率过低 ($< 40 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$) 和存在明显的蛋白尿 [$0.8 \text{ g} \cdot (24 \text{ h})^{-1}$],而其他患者,应在手术后几周内从 CNI 转换到 mTORi。皮肤癌,尤其是皮肤细胞癌或浸润性鳞状细胞癌复发的患者,应考虑首先使用 mTORi。卡波西肉瘤对 mTORi 最为敏感^[24]。此外,尽量减少其他免疫抑制药物(如 MMF)。对于顽固性皮肤病变或内脏卡波西肉瘤患者,应增加 mTORi 的剂量以增加疗效。

近年来,mTORi 正开发用于免疫抑制剂预防异体排斥和对抗人类癌症的创新疗法。Temsirrolimus 正作为一个纯粹的抗肿瘤制剂在多种癌症患者中进行临床 I、II 和 III 期实验。迄今为止,在 II 期的乳腺癌、复发性套细胞淋巴瘤、多形胶质母细胞瘤和顽固的肾细胞癌患者的实验中^[25],temsirolimus 已显示出可喜的临床疗效。

4 结束语

恶性肿瘤是影响移植患者长期存活率的重要问题,CNIS 是最常用的免疫抑制药,也是移植后新发恶性肿瘤的重要病因之一。mTORi 制剂如西罗莫司和依维莫司等,已被证明具有强大的免疫抑制活性,以及卓越的抗肿瘤效果。肾移植受者使用 mTORi 与使用 CNIS 治疗方案相比,新生恶性肿瘤的发病率较低。新一代 mTORi 制剂,如 temsirolimus,正发展为新型抗肿瘤药物,并可能发挥免疫抑制以及抗肿瘤双重作用。

参考文献

[1] ANIL K. Malignancy in kidney transplant recipients[J]. *Drugs*,2008,68(1): 11-19.

[2] 彭明强,杨志豪,方自林.国内公开报道的肾移植后并发恶性肿瘤病例的总结分析[J].*中华器官移植杂志*,2005,26(5):269-271.

[3] 敖建华,卢锦山,肖序仁,等.肾移植术后存活 10 年以上受者的临床资料分析[J].*中华器官移植杂志*,2010,31(2):273-275.

[4] 于立新,苗云,邓文峰,等.肾移植受者新发恶性肿瘤的

生存分析[J].*中华器官移植杂志*,2010,31(5): 256-258.

[5] KAUFFMAN H M. Malignancies in organ transplant recipients[J]. *J Surg Oncol*,2006,94(5): 431-433.

[6] GARRIDO G, MATESANZ R. The spanish national transplant organization (ONT) tumor registry [J]. *Transplantation*,2008,85(8 Suppl): S61.

[7] WEBSTER A C, CRAIG J C, SIMPSON J M, et al. Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15183 recipients [J]. *Am J Transplant*, 2007, 7(9): 2140-2151.

[8] HOJO M, MORIMOLO T, MALUCCIO M, et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism[J]. *Nature*,2002,197(6719): 530-534.

[9] MALUCCIO M, SHARMA V, LAGMAN M, et al. Tacrolimus enhances transforming growth factor- β expression and promotes tumor progression [J]. *Transplantation*,2003,76(3): 597-602.

[10] SCHUMACHER G, OIDTMANN M, ROSEWICZ S, et al. Sirolimus inhibits growth of human hepatoma cells in contrast to tacrolimus which promotes cell growth [J]. *Transplant Proc*,2002,34(5): 1392-1393.

[11] GUBA M, BRCILENBUCHE P, STCLNBAUCR M, et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor[J]. *Nat Med*,2002,8(2): 128-135.

[12] SHIHAB F S, BENNETT W M, ISAAC J, et al. Nitric oxide modulates vascular endothelial growth factor and receptors in chronic cyclosporine nephrotoxicity [J]. *Kidney Int*, 2003,63(2):522-533.

[13] HELEN R, URWIN, PETER W, et al. Predicting risk of non-melanoma skin cancer and premalignant skin lesions in renal transplant recipients[J]. *Transplantation*,2009,87(8): 1667-1671.

[14] WEBSTER A C, WONG G, CRAIG J, et al. Managing cancer risk and decision making after kidney transplantation [J]. *Am J Transplant*,2008,8(1):2185.

[15] WANG K, ZHANG H, LI Y, et al. Safety of mycophenolate mofetil versus azathioprine in renal transplantation: a systematic review [J]. *Transplant Proc*, 2004, 36(7): 2068-2070.

[16] DUCLOUX D, KAZORY A, CHALLIER B, et al. Long-term toxicity of antithymocyte globulin induction may vary with choice of agent: a single-center retrospective study [J]. *Transplantation*,2004,77(7): 1029-1033.

[17] ANDRASSY J, GRAEB C, RENTSCH M, et al. mTOR inhibition and its effect on cancer in transplantation [J].

Transplantation,2005,80 (1 Suppl): 171-174.

[18] GUBA M, YEZHELYEV M, EIUBHORN M E, et al. Rapamycin induces tumor-specific thrombosis via tissue factor in the presence of VEGF[J]. Blood,2005,105 (11): 4463-4469.

[19] STALLONE G, CHENA A, INFANTE B, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients [J]. N Engl J Med,2005,352 (13): 1317-1323.

[20] MATHEW T, KREIS H, FRIEND P. Two-year incidence of malignancy in sirolimus-treated renal transplant recipients; results from five multicenter studies [J]. Clin Transplant, 2004,18 (4):446-449.

[21] KAHAN B D, YAKUPOGLU Y K, SCHOCNBERG L, et al. Low incidence of malignancy among sirolimus/cyclosporine-treated renal transplant recipients [J]. Transplantation,2005,80 (6): 749-758.

[22] WONG G, CHAPMAN J R. Cancers after renal transplantation[J]. Transplant Rev,2008,22(3): 141-144.

[23] NICOL D L, PRESTON J M, WALL D R, et al. Kidneys from patients with small renal tumours; a novel source of kidneys for transplantation [J]. BJU Int, 2008, 102 (23): 188-202.

[24] JOSEP M. Campistol. Minimizing the risk of posttransplant malignancy [J]. Transplantation, 2009, 87 (Suppl): 19-22.

[25] HUDES G, CAIDUCCI M, TOMCZAK P, et al. Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma [J]. N Engl J Med, 2007, 356 (22): 2271-2281.

DOI 10.3870/yydb.2012.01.011

肿瘤新生血管抑制药物的作用机制研究进展

胡戴^{1,2}, 胡振夏¹, 符旭东¹

(1. 广州军区武汉总医院药剂科, 武汉 430070; 2. 湖北中医药大学药学院, 武汉 430065)

摘要 肿瘤新生血管的形成在绝大多数实体瘤的发生、发展和转移中都起着重要作用,是多步骤多因素参与的极其复杂的病理生理过程。选择性地抑制肿瘤新生血管形成过程中的一些重要环节,可以很好地抑制肿瘤新生血管的形成,能够预防处于早期阶段的肿瘤或无系统性转移的实体瘤的转移和恶化。该文对近几年国内外肿瘤新生血管抑制药物作用机制的相关文献进行综述,以期多靶点抗癌药物的设计提供理论基础。

关键词 肿瘤;新生血管;作用机制

中图分类号 R979.1 **文献标识码** A **文章编号** 1004-0781(2012)01-0032-06

肿瘤是一种常见病、多发病。恶性肿瘤严重危害着人类健康,其中肿瘤新生血管的形成对肿瘤的发生、发展和转移起着极其重要的作用^[1]。新生血管对肿瘤组织的生长至关重要,肿瘤组织块的直径或厚度在达到1~2 mm时,由于没有丰富的血管提供充足能量,肿瘤组织将不再长大,甚至将发生退化。选择性地抑制肿瘤新生血管形成过程中的一些重要环节,可以很好地抑制肿瘤新生血管的形成,能够预防处于早期阶段的肿瘤或无系统性转移的实体瘤的转移和恶化。

1 肿瘤血管新生的方式和机制

肿瘤血管的生成是一个极其复杂的过程,其过程

由肿瘤血管生成因子(正调)和抗肿瘤血管生成因子(负调)共同调控。组织中血管生成是否发生主要取决于两者之间的平衡状态。肿瘤细胞本身可以产生血管生成因子,其中包括血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、血管生成素(angiopoietin)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、血小板衍生性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)等,这些细胞因子都能促进肿瘤新血管的形成,其中VEGF促进内皮细胞生长和分化的细胞因子起着决定性作用。

肿瘤新生血管的形成过程可以概括为:①局部维持血管状态的促血管生成因子和抑制血管生成因子间的平衡被打破,促血管生成因子活性上调,内皮细胞增殖;②血管基底膜中的金属蛋白酶、组织纤溶酶原激活剂等多种水解酶活性上调,使基底膜与细胞外基质降解、重塑;③内皮细胞表面的黏附分子表达上调,并通

收稿日期 2011-03-06 修回日期 2011-04-20

作者简介 胡戴(1987-),女,湖北荆州人,在读硕士,研究方向:靶向给药新剂型。电话:(0)13971481395, E-mail: daihu201104@163.com。

通讯作者 符旭东,女,湖北武汉人,硕士生导师,研究方向:药物新剂型与靶向给药制剂。电话:027-68878610, E-mail: fuxudong2005@yahoo.com.cn。