

# 临床肿瘤化疗方案选择与实验药理研究的联系

卢大用<sup>1</sup>, 胥彬<sup>2</sup>, 陈雪良<sup>3</sup>

关键词: 肿瘤化疗; 抗肿瘤药物; 肿瘤临床

中图分类号: R452; R553.9

文献标识码: A

文章编号: 1000-8578(2002)01-0079-03

控制肿瘤病人病情不致恶化的主要手段之一, 就是使用化学药物治疗(化疗)。化学药物治疗对于肿瘤已经转移而不能手术切除的病人, 现今仍为最主要的治疗方法和手段, 但化学药物一般毒性较大, 对病人治疗的有效率不很高(50%)。很多情况下化疗开始时选择化疗药物不当, 药物对肿瘤的针对性不强, 常会延误肿瘤治疗, 并使肿瘤继续生长和增加病人的用药痛苦。因此, 我们认为现在的关键仍应是提高化学药物治疗的针对性, 尽可能的减少临床医生用药时的随意性。可行的方法应该是使用更多的诊断时的依据和通过实验药理研究等辅助手段, 因为只有这样才能帮助临床医生尽快地确定少而精的化学药物治疗方案, 提高治疗效果和减轻病人痛苦, 包括减少药物对机体和其它细胞的毒性。以下是一些常见的药物选择方法和一些我们现在提出的新方法和新观点, 并作一些讨论, 供有关人员参考。

## 1 手术切除肿瘤的药敏实验

将手术切除的病人肿瘤立即离体移植, 包括体外培养或移植到裸小鼠体内(裸小鼠是先天免疫功能缺陷的小鼠, 用它能直接进行人体肿瘤移植), 然后对移植肿瘤进行药敏实验。将手术肿瘤移植到裸小鼠体内的方法, 国外已经研究了近 30 年, 我们研究了近 20 年的方法。但这个方法操作复杂, 采用移植成功率较高的 Bodgen 等首先提出的肾囊膜移植法(subrenal capsule assay, SRC)<sup>[1]</sup>手术移植成功率仍很低(如果条件控制得很好, 成功率也只有 25%-45%<sup>[2]</sup>), 一些肿瘤如胸腺肿瘤等不能用此方法进行研究。在这里我们要重点提出的是移植时整个过程一定要完全无菌, 肿瘤也要选择高度增殖的瘤组织。手术无菌度控制的好坏直接关系到移植成功率。由于本方法操作较复杂, 裸小鼠价格昂

贵, 现在临床上还不能真正使用, 但它们可能是未来临床使用的发展趋势。现在体外实验药敏研究可采用 MTT 或 XTT 法, 临床上也已开始应用体外方法检测, 它们能帮助临床肿瘤内科医生提供临床化疗依据。这些体内和体外的方法各有特点。但它们所提供的数据对临床医生帮助更大的应该是体内方法, 因为它们能观察药物在生物体内的全部过程。但如能同时使用这两类方法作为参考, 结果将更有实际意义。现在也有尝试用正常小鼠进行肾囊膜下移植的药敏实验<sup>[3,4]</sup>。这样可以大大节约实验成本和降低实验要求。按照 Bodgen 等的实验结果, 用正常小鼠进行 SRC 移植的药敏实验(4d 方案)阳性率要高于用裸小鼠进行 SRC 移植(11d 方案)的结果<sup>[3]</sup>。但我们的实验采用正常小鼠与裸小鼠相同的实验周期(6d 方案), 结果表明二者是一致的, 研究表明, 用正常小鼠进行药敏研究实验周期不能超过 7d, 因为 7d 后小鼠的免疫系统将进行移植排斥, 用 6d 实验周期的方法可以去除很多 4d 方案的假阳性结果<sup>[4]</sup>。我们认为实验周期与药敏阳性率有关, 实验周期越短, 阳性率越高。

## 2 联合化疗的一些问题

利用肿瘤细胞的抗药性原理进行联合用药是现在临床上最常使用的方法。实验室中现在已经制备了很多具抗药性的肿瘤株, 用实验药理研究方法体内外研究其它药物, 对这些已产生抗药性的肿瘤的影响, 可以了解不同抗肿瘤药物的作用互补性, 提高临床用药的命中率和减少用药个数, 已经发现抗肿瘤药物易发生多重药物抗药性(multidrug resistance, MDR), 易产生 MDR 的抗肿瘤药物有阿霉素(ADR), 柔红霉素(DNR), 长春新碱(VCR), 长春碱(VLB), 秋水仙碱(CLC), 紫杉醇(TAX), 依托泊甙(VP-16), 替尼泊甙(VM-26)等, 这类药物同时使用的疗效可能都是使用相同的抗肿瘤途径而不能达到联合增效的作用, 但有一些药物能去除 MDR, 现在已经发现它们有 6 大类, a. 钙通道阻滞剂, b. 钙调蛋白抑制剂, c. 无细胞毒的蒽环类和长春碱类似物, d. 类固醇和激素类, e. 其它杂类: 疏水的阳离子化合物, f. 环孢菌素类<sup>[5]</sup>。但这

收稿日期: 2000-12-14; 修回日期: 2001-03-14

基金项目: 上海市高等教育科技发展基金资助

作者单位: 1. 200436 上海大学生命科学学院; 2. 中国科学院上海药物研究所; 3. 上海市静安区中心医院

些化合物多为非抗肿瘤药物,联合化疗可能帮助不很明显,使用的有些药物对机体会产生毒性,如使用抗心血管药物维拉帕米(VRP),它是钙调蛋白拮抗剂,临床使用可产生明显的心血管系统毒性<sup>[5]</sup>,因此需要研究使用抗 MDR 的药物本身最好也是抗肿瘤药物,它们与常用抗肿瘤药物联合使用效果将更理想,现在实验发现一些新型抗肿瘤药物如吗丙嗪能与阿霉素等有协同作用<sup>[6,7]</sup>,高三尖杉酯碱也有类似作用<sup>[8]</sup>,它们可能有逆转 MDR 肿瘤细胞的作用。我们最近的实验结果认为它们也可能是通过钙调蛋白途径起作用<sup>[9]</sup>。这也是现在一些临床有效方案的依据。如治疗白血病的 HA 方案(三尖杉酯碱与阿糖胞苷),这二种药物各自耐药株使对方疗效降低,但联合使用疗效明显,这就可用三尖杉酯碱是钙调蛋白抑制剂来解释这一协同作用,这些疗效互补性已被临床广泛证实,但这些更多的实验药理结果还需临床进一步验证和补充,如不考虑上述情况,这些方法也存在盲目性,同种肿瘤的不同个体对同一种药物反应性存在很大差异,如开始时的药物选择不当,药物对肿瘤的抑制作用过低,会延误治疗。使用药物过多也可使药物对人体的毒性增大等。因此,这种方法最好要与上一种方法综合使用,可以提高临床肿瘤化疗的治疗效果。

### 3 与临床肿瘤标志抗原结合的药物治疗选择

一些肿瘤生化指标作为临床诊断的辅助方案及手段,在临床上已广泛使用,如肺癌病人相关抗原 CA-111,卵巢肿瘤病人相关抗原 CA-125,胰腺癌等肿瘤病人相关抗原 CA199 等,但过去一般这些指标仅作为诊断依据,或进一步作为一种信息,了解病人病情恶性程度或预后,不多的临床医生会以此为依据做更进一步的使用,包括用它们帮助选择抗肿瘤药物。我们也发现一些病人肿瘤标志抗原的生化指标检测呈阳性,但 CT, B 超声波等不能检测到肿瘤原位灶,这些病人的肿瘤块直径应小于 0.5~1mm,用相应化疗消除了潜在的大块肿瘤的出现,经过化疗,这些病人的肿瘤标志抗原检测又恢复正常。在此我们要提出各种肿瘤标志的出现,代表它们在细胞中的特殊的生化途径的开通,在这些途径中应具有它们各自的干扰药物。由此我们提出,通过实验药理研究,我们可以考虑把它们作为临床选择药物的依据,通过实验药理方法和临床方法选择各指标的针对性药物,控制这些肿瘤生化指标,或以此了解各种肿瘤的特性,能提高病人的治疗效果,增加用药的针对性或进行早期肿瘤的发现与治疗。

### 4 肿瘤转移生化指标(唾液酸与纤维蛋白原)与药物选择

很多生化指标虽不是肿瘤标志分子,但我们认为对选择抗肿瘤药物可能会有所帮助,这方面我们进行了前期的探讨和摸索,我们已经研究了与肿瘤转移相关的生化分子唾液酸<sup>[10,11]</sup>和纤维蛋白原<sup>[12,13]</sup>,我们的实验研究了影响这二个肿瘤转移相关的生化指标,唾液酸和纤维蛋白原的相关药物,唾液酸是近 20 年来研究发现的与肿瘤转移相关的生物分子,其分子生物学机制在国内外正引起广泛关注,我们研究了 13 种抗肿瘤药物对荷瘤鼠血清中唾液酸含量的影响<sup>[14]</sup>,已经筛选出了四个效果较好的药物,他们是吗丙嗪、顺铂、盐酸氮芥和石蒜内碱,其中吗丙嗪和盐酸氮芥效果更好,由此我们认为对一些血清唾液酸较高的病人,是否可选用这些药物?在类似的纤维蛋白原体外实验中,我们确立了氧代赖氨酸或阿糖胞苷方案<sup>[15]</sup>,这二个药物对纤维蛋白原体外凝结有抑制作用,纤维蛋白原体外凝结是帮助肿瘤转移灶形成的重要步骤,乐秀芳等在实验室中也已证实,氧代赖氨酸能抑制荷瘤小鼠血浆中的纤维蛋白原含量,这一作用已与氧代赖氨酸能相应抑制肿瘤的转移作用相关联<sup>[16,17]</sup>。由此我们认为,尤其是氧代赖氨酸应该是纤维蛋白原异常增高的肿瘤病人(约占 50%~70%)选择药物的主要依据,但有时肿瘤病人纤维蛋白原含量也可能偏低,约 10%<sup>[18]</sup>,对这些肿瘤病人则应该尽量避免使用氧代赖氨酸和阿糖胞苷,以免引起病人血凝方面的问题,这些实验药理学结果的临床验证我们即将进行,本文我们提出的临床上利用生化指标信息帮助我们提高化学治疗效果,提高选择用药的合理性措施,类似这类的指标还应有很多,如血液血小板数,一些生化代谢酶(如蛋白酶 protease,胶原酶<sup>[19]</sup> collagenase IV)活性等,这些方面还可以进一步深入研究。

### 5 抗肿瘤转移药物的选择

上述讨论的是从细胞毒性药物为基础的药物选择,但临床上最好也应有一些与肿瘤转移相关的一些药物,很多人认为这将会有更好的治疗结果,抗肿瘤转移药的实验药理学研究已开展了近半个世纪,很多机制已被阐明<sup>[20,22]</sup>,抗肿瘤转移药物很多是针对肿瘤转移过程而提出的,肿瘤转移的病理机制复杂,相关的生化途径不下 10 类,几乎所有的病理过程都可能与肿瘤转移相联系<sup>[23]</sup>。其中也不乏深奥的理论与假说<sup>[24]</sup>,在此,我们建议临床医生更多的关注病人肿瘤转移的阶段,适当选择相应阶段的抗肿瘤转移药物,我们认为有时可以取得意想不到的结果,现在已经是到了将实验结果用于临床的时机了,在此我们提醒肿瘤科医生选择药物应建立

在临床诊断的基础上,确定病人肿瘤转移是处在脱落,循环和着床的什么阶段,选用相应药物,减少用药的盲目性<sup>[20]</sup>,尽管现在发现的抗肿瘤转移药不多,临床的治疗结果也很有限,但它们是现在肿瘤药物研究的热点,我们认为只要不断地将实验药理结果在临床上很好地结合与应用,相信会有很快的发展。

## 6 总结

本文是我们为提高临床化疗的效果提出一些设想,尤其是第三、四部分是我们的较新设想,还需要很多实验进行验证,但此方法操作非常方便及时,在肿瘤一经确定就能完成药物选择,也不需考虑病人是否适合手术,也不需要肿瘤标本,是现在临床较理想的可行方法。除了三、四这两种方法,如能同时使用一、二、三、四、五的方法,我们认为可能是最佳的手段,它们可能是未来临床肿瘤化疗方案选择的基本依据,鉴于这些方法使临床肿瘤科医生选择药物时,可以考虑的因素大大增加,由此我们相信,只要我们不断努力,必将会取得较满意的结果,以上讨论的肿瘤化疗的问题,实际临床治疗是综合治疗,这些方法还应是手术、放疗、基因治疗等多步骤全方位的治疗,但本文的叙述以期对临床肿瘤化疗方面会有所帮助。

## 参考文献:

- [1] Bogden AE, Kelton DE, Cobb WR, Esber HJ. A rapid screening method for testing chemotherapeutic agents against human tumor xenografts. Proc of the Symposium on the use of athymic(nude) mice in cancer research[M]. In Houcheus DP, Ovejera AA ed. Gustav Fisher Inc, New York. 1978, 231-250.
- [2] 卢大用, 胥彬. 人瘤异种移植模型研究及在癌化疗中的应用[J]. 国外医学(药学分册), 1984, (4): 193-198.
- [3] Bogden AE, Haskell PM, Lepage DJ, Kelton DE, Cobb WR, Esber HJ. Growth of human xenografts implanted under the renal capsule of normal immunocompetent mice[J]. Exp Cell Biol, 1979, 47: 281-293.
- [4] 卢大用, 胥彬. 小鼠肾囊膜下移植人体肺腺癌裸小鼠移植瘤的药敏研究[J]. 中国医药工业杂志, 1992, 23(10): 460-462.
- [5] 潘启超. 多药耐药性及其扭转剂的进展[A]. 曹世龙. 肿瘤学新理论与新技术[A]. 上海: 上海科技教育出版社, 1997. 437-461.
- [6] Zhang Y, Ye QX, Liu J, Zhang ZY, Zhang TM. Synergistic effect of probimane on anticancer cytotoxicity of doxorubicin in vitro[J]. Acta Pharmacolog Sinica, 1994, 15(1): 56-59.
- [7] 符立梧, 潘启超, 黄红兵, 等. 几种肿瘤多药抗药性逆转剂对耐药细胞膜脂流动性及 P-糖蛋白表达的影响[J]. 癌症, 1999, 19(3): 270-272.
- [8] 张树东, 沈丽瑛, 胥彬. 高三尖杉酯碱及羟基喜树碱单用或其他药合用对肿瘤细胞生长的抑制作用[J]. 中国癌症杂志, 1991, 1(2): 7-10.
- [9] 卢大用, 曹静懿, 胥彬. 三尖杉酯碱与高三尖杉酯碱的生物活性及临床应用[J]. 天然产物研究与开发, 2000, 12(5): 70-73.
- [10] Yogeeswaran G, Salk PL. Metastatic potential is positively correlated with cell surface sialylation of cultured murine tumor cell line[J]. Science, 1981, 212(4502): 1514-1516.
- [11] 卢大用, 曹静懿, 陈恩鸿. 肿瘤转移与细胞唾液酸异常关系[J]. 世界华人医学杂志, 1999, 1(11): 886-887.
- [12] Dvorak HF, Senger DR, Dvorak AM. Fibrin as a component of the tumor stroma: origins and biological significance[J]. Cancer Metastasis Rev, 1983, 2(1): 41-73.
- [13] Costantini V, Zacharski LR. The role of fibrin in tumor metastasis[J]. Cancer Metastasis Rev, 1992, 11(3): 283-290.
- [14] 卢大用, 徐静, 胥彬, 等. 一些抗癌药物对荷瘤鼠血清中唾液酸含量的影响[J]. 生物化学杂志, 1993, 3(5): 626-630.
- [15] 卢大用, 曹静懿, 黄延平, 等. Comparison of some antineoplastic drugs on inhibiting thrombin catalyzed fibrinogen clotting in vitro[J]. 中华医学杂志(英文版), 1999, 112(11): 1052-1053.
- [16] 乐秀芳, 吴富根, 胥彬. 氧代赖氨酸(1-677)对带瘤小鼠血浆纤维蛋白原含量的影响[J]. 中国药理学报, 1982, 3(2): 120-124.
- [17] 乐秀芳, 吴富根, 胥彬. Effects of oxalysine on pulmonary metastasis of Lewis lung carcinoma in mice[J]. 中国药理学报, 1986, 6(3): 198-200.
- [18] Lu DY, Chen XL, Cao JY, Li Z, Xue HW, Luo LJ, Xu B. Effects of cancer chemotherapy on the blood fibrinogen concentrations of cancer patients[J]. J Inter Med Res, 2000, 28(6): 313-317.
- [19] Zucker S, Lysik RM, Zarrabi MH, Moll U. Mr92,000 type IV collagenase is increased in plasma of patients with colon cancer and breast cancer[J]. Cancer Res. 1993, 53(1): 140-146.
- [20] 卢大用, 吴叶, 曹静懿. 抗肿瘤转移药物的作用机制[J]. 河南医学研究, 1996, 5(4): 357-358.
- [21] 仲维学, 胥彬. 抗肿瘤转移的新药研究[J]. 癌症, 1998, 17(3): 233-236.
- [22] 向敏, 顾振纶. 抗癌症侵袭及转移药物进展[J]. 中国药理学报, 1999, 15(6): 501-504.
- [23] 卢大用, 曹静懿. 肿瘤转移的实验病理学研究[J]. 河南医学研究, 2000, 9(3): 282-285.
- [24] Fidler IJ. Critical factors in the biology of human cancer metastasis: twenty-eight GHA Clowes memorial award lecture[J]. Cancer Res. 1990, 50(19): 6130-6138.

(李奇明校对)