

- (1-2): 56-60.
- 5 Hariu H, Hirohashi Y, Torigoe T, et al. Aberrant expression and potency as a cancer immunotherapy target of inhibitor of apoptosis protein family, Livin/ML-IAP in lung cancer [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11 (3): 1000-1009.
- 6 Tanabe H, Yagihashi A, Tsuji N, et al. Expression of survivin mRNA and livin mRNA in non-small-cell lung cancer [J]. Lung Cancer, 2004, 46 (5): 299-304.
- 7 Yagihashi A, Asanuma K, Kobayashi D, et al. Detection of autoantibodies to livin and survivin in sera from lung cancer patients [J]. Lung Cancer, 2005, 48 (2): 217-221.
- 8 Yagihashi A, Ohmura T, Asanuma K, et al. Detection of autoantibodies to survivin and livin in sera from patients with breast cancer [J]. Clin Chim Acta, 2005, 362 (1-2): 125-130.
- 9 Yagihashi A, Asanuma K, Tsuji IN, et al. Detection of anti-livin antibody in gastro intestinal cancer patients [J]. Clin Chem, 2003, 49 (7): 1206-1208.
- 10 Crnkovic-Mertens I, Hoppe-Seyler F, Butz K. Induction of apoptosis in tumor cells by siRNA-mediated silencing of the livin/ML-IAP/KIAP gene [J]. Oncogene, 2003, 22 (51): 8330-8336.
- 11 Wang R, Lin F, Wang X, et al. Silencing Livin gene expression to inhibit proliferation and enhance chemosensitivity in tumor cells [J]. Cancer Gene Ther, 2008, 15 (6): 402-412.
- 12 Crnkovic-Mertens I, Muley T, Meister M, et al. The anti-apoptotic livin gene is an important determinant for the apoptotic resistance of non-small cell lung cancer cells [J]. Lung Cancer, 2006, 54 (2): 135-142.
- 13 Yuan D, Liu L, Xu H, et al. The effects on cell growth and chemosensitivity by livin RNAi in non-small cell lung cancer [J]. Mol Cell Biochem, 2009, 320 (1-2): 133-140.
- 14 Liang CY, Ma P, Liu XL, et al. RNAi-mediated gene silencing of livin synergistic with epirubicin enhance apoptosis of human breast cancer cells [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2008, 88 (24): 1703-1706.
- 15 Crnkovic-Mertens I, Wagener N, Semzow J, et al. Targeted inhibition of Livin resensitizes renal cancer cells towards apoptosis [J]. Cell Mol Life Sci, 2007, 64 (9): 1137-1144.
- 16 Crnkovic-Mertens I, Semzow J, Hoppe-Seyler F, et al. Isoform-specific silencing of the Livin gene by RNA interference defines Livin beta as key mediator of apoptosis inhibition in HeLa cells [J]. J Mol Med, 2006, 84 (3): 232-40.
- 17 Lopes RB, Gangeswaran R, McNeish IA, et al. Expression of the IAP protein family is dysregulated in pancreatic cancer cells and is important for resistance to chemotherapy [J]. Int J Cancer, 2007, 120 (11): 2344-2352.

索拉非尼应用于胆管癌治疗的研究现状

福建医科大学附属第一医院肝胆胰、腔镜微创外科 (福州 350004) 黄发昆¹ 综述 石 铮 审校

【关键词】索拉非尼, 胆管癌

【中图分类号】R735.8 【文献标识码】A 【文章编号】1002-2600(2010)03-0085-03

胆管癌是肝胆胰外科常见的恶性肿瘤之一, 通常是指原发于胆管系统的癌, 包括肝内和肝外胆管癌, 胆管癌发病率约占消化道肿瘤发生率的 3%^[1], 是第二常见的肝脏肿瘤。多数发生在 50~70 岁, 男性多发^[1]。胆管癌高度恶性且预后不良。

胆管癌的治疗手段仍然非常有限, 外科切除和肝移植只能用于少数患者, 大部分患者只能行胆汁引流、放疗和缺乏统一标准的化疗^[2]。吉西他滨和氟嘧啶为基础的化疗方案部分有效率小于 20%, 使用该方案的患者中位生存时间约为 6 个月。只有不到 5% 的患者能存活到 5 年^[3]。为此, 寻找新的更有效的化疗药物迫在眉睫。本文阐述索拉非尼应用于胆管癌治疗的研究现状。

1 索拉非尼的作用机制

索拉非尼 (sorafenib), 是 Bayer 和 Onyx 公司共同研制的多靶点的生物靶向新药, 临床前研究和临床试验提示索拉非尼具有广泛的抗肿瘤作用。2005 年 12 月获美国 FDA 批准上市, 2006 年末在中国上市。目前用于晚期肾细胞癌和肝癌的治疗。

索拉非尼化学名 4- {4- [3 (4-氯-3-三氟甲基-苯基)-酰

脲]-苯氧基} 吡啶-2-羧酸甲胺, 分子量 464.8^[4]。索拉非尼具有多重的抗肿瘤作用。胆管癌细胞最常见的基因突变发生在 MAPK 信号通路 (即 RAS/RAF/MEK 通路), 变异发生率超过 60%, 其中 Ras 变异率 56%、B-Raf 变异率 22%^[5]。最新的胆管癌基因和完整的胆管癌微阵列资料分析研究也证实了这一点。Chunxia wang 等收集了全部公开发表 NCBI Pubmed 涉及胆管癌新生的基因和完整的胆管癌微阵列资料, 证实 MAPK 通路相关基因在胆管癌始终增强^[6]。索拉非尼可通过抑制 Raf-1、野生型和 V599E 突变的 BRAf 的丝氨酸和苏氨酸激酶活性, 阻断 RAS/RAF/MEK/ERK 信号通路, 从而阻断细胞周期, 诱导肿瘤细胞凋亡, 直接抑制肿瘤细胞增殖^[4]。肝癌具有相似的过表达的 MAPK, 从而联想索拉非尼在胆管癌治疗中可能具有相似的效果。索拉非尼可能是针对该信号通路很有前景的治疗药物。其次, 索拉非尼可抑制 FLT3 和 c-KIT 受体酪氨酸激酶活性, 抑制肿瘤细胞的增殖^[4]。另外, 索拉非尼通过抑制血管内皮生长因子受体和血小板衍生生长因子受体 (VEGFR 和 PDGFR) 而阻断肿瘤新生血管的形成, 减少肿瘤细胞的营养供应而达到抑制肿瘤生长的目的^[7]。

1 福建医科大学 2007 级研究生

最新的实验发现, 索拉非尼还可以通过激活磷酸酶 SHP2 (phosphatase shatterproof 2) 促进 STAT3 (signal transducer and activator of transcription) 去磷酸化, 增加胆管癌细胞对 TRAIL (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand) 介导的凋亡的敏感性, 同源大鼠原位胆管癌模型在实验中显示出显著的抑瘤效果, 增加实验大鼠的生存率^[8]。

2 索拉非尼应用于胆管癌细胞株水平的试验研究

MS-275 是一种组蛋白脱乙酰基酶抑制剂, 能有力地抑制肿瘤细胞增殖, 诱导细胞凋亡和细胞周期阻滞。MS-275 诱导细胞凋亡是通过诱导细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 p21waf/Cip1 启动 caspase-3, 上调 Bax 和下调 Bcl-2 蛋白表达。细胞周期主要阻滞在 G1/S 期。MS-275 联合索拉非尼能起到协同作用, 增强抑制肿瘤细胞增殖: 按 1.0 和 2.5 $\mu\text{mol/L}$ 剂量向胆管癌细胞株 EGI-1 给予索拉非尼 2 天, 细胞数分别减少 12% 和 26%, 作用于 TFK-1 细胞株则分别减少 15%~44%, 如果联合 MS-275 (索拉非尼浓度 2.5 $\mu\text{mol/L}$ 和 MS-275 浓度 0.5 $\mu\text{mol/L}$) 细胞数则分别减少了 67% 和 66%^[9]。

此外, 索拉非尼还被用于联合 5-Fu、吉西他滨、阿霉素、AG1024 等药物, 取得了令人鼓舞的研究成果。试验向胆管癌细胞株 EGI-1 和 TFK-1 单独给予低于 IC50 浓度 (2.5 μM) 的索拉非尼, 或联合应用 5-Fu (0~500 nM) 或吉西他滨 (0~100 nM) 或阿霉素 (0~100 nM) 72 h 后, 索拉非尼单药组癌细胞生长抑制率为 39% (EGI-1) 和 30% (TFK-1)。联合 5-Fu 组 EGI-1 细胞生长抑制率呈现剂量依赖性, 抑制率达 85% (500 nM 5-Fu); 而 5-Fu 对 TFK-1 细胞没有什么效果, 联合 5-FU 组未能显示出协同效应。5-Fu 联合索拉非尼对 TFK-1 细胞的生长抑制作用相当微弱。索拉非尼联合吉西他滨的效果与 5-Fu 相似。EGI-1 胆管癌细胞对吉西他滨高度敏感, 抑制率可达 96% (10 nM 吉西他滨), 而 TFK-1 细胞敏感度低一些, 达 75% (100 nM)。联合用药组反而降低了抗癌效果^[10]。

拓扑异构酶 II 抑制剂阿霉素对胆管癌细胞呈现剂量依赖性, 联合索拉非尼 (2.5 μM) 表现为显著的协同效应, 且对 EGI-1 细胞和 TFK-1 细胞抑制效果一样。索拉非尼联合 IGF-1R-TK 抑制剂 AG1024 的研究显示: 单用 AG1024 对 EGI-1 和 TFK-1 细胞抑制作用中等, 2.5 μM 索拉非尼联合 AG1024 (0~10 μM) 则显示出强有力的协同效应, 抑制率可达 88%^[10]。

索拉非尼抑制胆管癌细胞株 EGI-1 和 TFK-1 生长表现出时间、剂量依赖性。其抑制作用是通过细胞周期 G1/G0 期阻滞和促进细胞凋亡起效。索拉非尼依靠诱导细胞周期抑制剂 p27Kip1 和抑制细胞周期促进剂 cyclin D1, 从而阻滞细胞周期。索拉非尼的双重抑癌途径使其在对某一途径耐药的胆管癌也能有效^[10]。

3 索拉非尼应用于胆管癌的临床试验研究

美国加州 A. B. El-Khoueiry 等对索拉非尼进行一项 II 期临床试验, 对 B-Raf 表达异常、VEGF 过表达的胆管癌的治疗效能加以评估。合格的患者包括器官功能正常, 未能早期治疗、已发生转移的胆管癌患者。首要终点指标是客观的响应率; 次要终点指标是总生存率和无进展生存。实验设计

为两个阶段, 按 5% 有效率行假设检验。索拉非尼依照 400 mg bid 口服连续给药, 一个疗程 28 天, 每两个疗程进行一次影像学评估。36 位患者参加了第一期实验, 入选的 52% 为女性患者。中位年龄是 57.8 岁 (年龄范围 33.8~81.5), 实验过程中有 1 例患者死于 4 级的室上性心动过速和静脉血栓。20 例患者 (66.7%) 发现有 3/4 级的药物毒性反应, 4 例患者 (13%) 出现手足综合征。血栓栓塞, 转氨酶升高、腹痛出现于 3 例患者 (10%)。可逆性脑白质病综合征、胃肠穿孔、消化道出血, 分别出现 1 例 (发生率分别为 3%)。2 例 (6%) 出现了无法确认的局部反应, 9 例 (29%) 病情稳定。27 例病情进展。中位无进展生存期是 2 个月 (95% CI: 2~4 个月)。14 例死亡, 中位生存时间为 6 个月 (95% CI: 4~10 个月)。研究提示, 索拉非尼用于治疗胆管癌和胆管癌在客观反应率上缺乏显著性, 但对生存的影响可能有别于常用的化疗方案^[11]。

意大利 C. Dealis 等进行了一项索拉非尼治疗胆管癌和胆管癌 II 期临床实验。入选的患者是复发或已发生转移的胆管癌, 主要器官功能合格, 允许早期接受系统性化疗。首要目标: 疾病控制 12 周; 第二目标: 无进展生存时间、总生存时间和耐受性。用免疫组化法对 VEGFR、pRaf-1、pMEK、pERK 加以生物标记、评估。从 2006 年 8 月至 2007 年 12 月, 46 例患者参加实验 (男女比例为 20/26), 中位年龄 66 岁 (37~80 岁)。在 12 周中, 15 例 (32.6%) 患者病情得到控制; 24 例患者有效, 1 例部分缓解, 12 例病情稳定, 14 例病情进展, 没有完全缓解的患者。根据实验目标分析, 药物的客观响应率为 2%, 无进展生存时间为 2.3 个月, 中位生存时间 4.4 个月。患者的身体状况显著影响无进展生存时间, 身体状况良好的患者可能从中受益。42 例 (91%) 发现药物毒副作用, 21 例 (50%) 出现 3/4 级的药物相关毒副作用, 最常见的毒副作用为皮疹 (35%) 和疲乏 (33%)。13 例出现血小板减少症, 1 例贫血, 8 例出现手足综合征, 3 例出现药物性肝损害, 14 例出现疲乏、1 例腹泻, 3 例发生深静脉血栓, 2 例肺栓塞, 6 例因药物毒副作用终止给药, 6 例因药物毒副作用减量^[12]。

另外, LaRocca 于 2007 年报道晚期、多灶性、中分化胆管癌 2 例, 在接受索拉非尼标准剂量单药治疗后, 肿瘤标志物 CA125、CA19-9、CA27.29 等下降。其中 1 例 16 周后转为“奥沙利铂联合吉西他滨”化疗, 另 1 例截止到文献报道时获得了 24 周的稳定存活^[13]。

4 结语

恶性肿瘤的发生发展过程是由多因素诱导和多基因参与。索拉非尼作为多靶点的靶向新药, 初步的临床试验结果未能显示索拉非尼对胆管癌治疗具有显著的疗效。究其原因可能与胆管癌血管不丰富有关。索拉非尼联合其他化疗药物的疗效有待进一步的临床试验证实。我们期待更多的、大样本、随机对照的循证医学证据, 以明确索拉非尼对胆管癌的临床疗效和安全性。

参考文献

- 1 Vauthey JN, Blumgart LH. Recent advances in the management of cholangiocarcinomas [J]. Semin Liver Dis, 1994, 14 (2): 109-114.

- 2 Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma [J]. Lancet, 2005, 366 (9493): 1303-1314.
- 3 Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma [J]. Semin Liver Dis, 2004, 24 (2): 115-125.
- 4 Wihelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis [J]. Cancer Res, 2004, 64 (19): 7099-7109.
- 5 Tannapfel A, Sommerer F, Benicke M, et al. Mutations of the BRAF gene in cholangiocarcinoma but not in hepatocellular carcinoma [J]. Gut, 2003, 52 (5): 706-712.
- 6 Wang C, Maass T, Krupp M, et al. A systems biology perspective on cholangiocellular carcinoma development: focus on MAPK-Signaling and the extracellular environment [J]. Journal of Hepatology, 2009, 50 (6): 1122-1131.
- 7 Strumberg D. Preclinical and clinical development of the oral multikinase inhibitor sorafenib in cancer treatment [J]. Drugs Today (Barc), 2005, 41 (12): 773-784.
- 8 Blechacz BR, Smoot RL, Bronk SF, et al. Sorafenib inhibits signal transducer and activator of transcription-3 signaling in cholangiocarcinoma cells by activating the phosphatase shatterproof 2 [J]. Hepatology, 2009, 50 (6): 1861-1870.
- 9 Baradari V, Hopfner M, Huether A, et al. Histone deacetylase inhibitor MS-275 alone or combined with bortezomib or sorafenib exhibits strong antiproliferative action in human cholangiocarcinoma cells [J]. World J Gastroenterol, 2007, 13 (33): 4458-4466.
- 10 Huether A, Hopfner M, Baradari V, et al. Sorafenib alone or as combination therapy for growth control of cholangiocarcinoma [J]. Biochem Pharmacol, 2007, 73 (9): 1308-1317.
- 11 El-Khoureiry AB, Rankin C, Lenz HJ, et al. a phase II study of sorafenib (BAY43-9006) as single agent in patients with unresectable or metastatic gallbladder cancer or cholangiocarcinomas [J]. J Clin Oncol, 2007, 25 (18s): 4639.
- 12 Bengala C, Bertolini F, Malavasi N, et al. Sorafenib in patients with advanced biliary tract carcinoma: a phase II trial [J]. British Journal of Cancer, 2010, 102 (1): 68-72.
- 13 LaRocca RV, Hicks MD, Foreman B. Effective palliation of advanced cholangiocarcinoma with sorafenib: a two patient case report [J]. J Gastrointest Cancer, 2007, 38 (12): 154-156.

微量元素锌、铜与女性不育症

福建省妇幼保健院辅助生殖技术研究室 (福州 350001) 孙 艳 综述 林 元 审校

【关键词】不育; 女性; 微量元素

【中图分类号】R711.6 【文献标识码】A 【文章编号】1002-2600(2010)03-0087-03

微量元素是人体生长、发育和维持正常生理功能等必不可少的元素, 它能直接影响下丘脑—垂体—性腺轴的激素分泌, 在生殖内分泌系统的各个环节均发挥重要作用。当今, 由于环境污染的日趋严重和生态平衡的破坏, 作为与生殖过程密切相关的微量元素——锌 (Zn) 和铜 (Cu) 元素与女性不育症的关系受到了国内外广大学者的关注^[1]。重视该领域的研究, 有助于不育症诊疗、优生优育和生育调控^[2-3]。本文就微量元素锌、铜与女性不育症关系的研究现状作一综述。

1 微量元素锌、铜对生殖过程的作用机理

1.1 微量元素锌: 锌是人体必需的微量元素之一, 血浆中锌主要是与血清清蛋白和球蛋白结合, 锌对生殖功能的正常发育极为重要。采用同步辐射微探针荧光分析法证实, 动物体内锌分布于整个卵母细胞, 且不均匀分布于卵胞浆, 在卵母细胞的正常发育过程中起着重要的作用^[4]。离体动物实验研究证明, 缺锌会影响卵母细胞的成熟, 即在中期次级卵母细胞中, 使退化的卵母细胞数量增多, 且异常形态的卵母细胞数量增加。同时, 由于缺锌会导致下丘脑合成分泌促黄体生成素释放激素 (LHRH) 功能下降, 腺垂体合成与分泌促卵泡生成素 (FSH) 和黄体生成素 (LH) 功能下降, 进而引起血中 FSH、LH 和睾酮含量降低, 使得卵泡生长、成熟

及排卵受到影响, 表现出性功能低下、第二性征发育不全、原发或继发性闭经、不排卵或稀发排卵等临床症状。

近年来, 发现一种称为“锌指”的蛋白质, 锌参与其中并形成一种环状结构, 调节多种蛋白质的基因表达^[5-6]。有学者对有排卵和无排卵育龄妇女子宫内膜绒毛膜促性腺激素 (HCG) 受体进行研究, 结果显示, 锌为细胞核所摄取, 能显著增加子宫内膜 HCG 受体的特异性亲和力, 这可能与激素受体“锌指”结构有关。此外, 锌参与了肝脏内维生素 A 还原酶的合成, 维生素 A 在体内的代谢紊乱与缺锌密切相关。缺锌时血浆维生素 A 的周转率降低, 引起内源性运输不良性维生素 A 缺乏, 导致女性阴道、卵巢等部位生殖系统上皮细胞发生病变, 进而出现腺体分泌减少、排卵障碍和无黄体形成或黄体形成不良等症^[7]。同时, 也有学者指出过量的锌作用于中枢神经系统可以减少催乳素 (PRL) 的合成与分泌, 却增加 LH 的释放^[8]。早期实验用不同剂量锌与雌鼠优势卵泡中的颗粒细胞孵育, 结果发现, 锌浓度过高会抑制卵泡颗粒细胞 FSH 受体促发的环腺苷酸 (cAMP) 和孕酮生成, 干扰卵泡成熟。曾有学者用两种中毒剂量的锌喂养 SD 雌性大鼠, 6 周后发现子宫、输卵管和卵巢组织酸性磷酸酶和碱性磷酸酶均降低, 而这两种酶在生殖过程中, 如排卵、顶体反应、胚胎种植和妊娠早期均发挥重要作用。