

恶性肿瘤靶向治疗方法的进展及应用

薛 龙,孙爱军(兰州军区兰州总医院肿瘤科,甘肃 兰州 730050)

摘要 本文查阅了近年来与恶性肿瘤靶向治疗有关的国内外文献,现就单抗药物治疗、放射性核素、毒素、酶前药治疗系统、磁性抗癌药物导向疗法、重离子加速器等靶向治疗方法做一归纳、整理和述评,供同仁们参考。

关键词 恶性肿瘤;靶向治疗

中图分类号: R979.1 **文献标识码**: A **文章编号**: 1006-0111(2008)02-0081-03

恶性肿瘤靶向治疗是指利用具有一定肿瘤靶向性的导向分子(载体)携带治疗肿瘤的药物,在肿瘤局部选择性杀伤肿瘤细胞(及转移的肿瘤细胞),或由放射性核素发出的 α 、 β 射线及重离子作为肿瘤局部选择性杀伤肿瘤细胞的技术,以避免药物或其它射线对全身的毒副作用,提高疗效的一种治疗方法^[1]。由于一般抗癌药物的方法和其它放射性技术治疗在杀伤肿瘤细胞的同时也杀伤正常细胞,因而增大了全身的毒副作用,不仅给患者带来了巨大的痛苦,甚至因不能忍受而放弃治疗。因此,近几年来,对恶性肿瘤靶向治疗方法的研究有了突飞猛进,主要表现在发展了单抗药物治疗、放射性核素、毒素、酶前药治疗系统、磁性抗癌药物导向疗法、重离子加速器等靶向治疗方法,这些方法的临床应用改变了药物和其它放射性技术治疗肿瘤组织与非肿瘤组织的分布,使体内蓄积毒性减小和对正常细胞杀伤降低,在恶性肿瘤治疗方面显示了可喜的效果,本文将恶性肿瘤靶向治疗方法的进展综述如下。

1 单抗药物治疗

人源性抗 HER-2 单抗——曲妥珠单抗,曲妥珠单抗(trastuzumab,商品名:Herceptin赫赛汀)是第 1 个针对 HER-2 阳性转移性乳腺癌病人进行癌基因靶向治疗的药物,于 1998 年 9 月被 FDA 批准上市。人表皮生长因子受体(HER-2)是由原癌基因编码的 HER-2 受体,20%~30%的乳腺癌病人过度表达 HER-2 受体,这是由于 HER-2 基因扩增引起 HER-2 基因转录的增加,导致 HER-2 mRNA 水平提高和细胞表面 HER-2 受体合成的持续增加及过度表达。HER-2 阳性状态与乳腺癌预后差相关,提示 HER-2

阳性状态可能是发病机制的一个重要因素。因此,HER-2 受体可作为一个重要的新治疗靶点。曲妥珠单抗作为一种靶向性基因治疗药物,治疗 HER-2 阳性转移性乳腺癌病人取得了可喜的临床疗效,其疗效大大超过了那些传统的细胞毒化疗药物^[2]。C225 是一种选择性作用于 EGFR 的单克隆抗体,1 期临床试验表明:原来顺铂治疗耐药的患者接受 C225 再治疗后,肿瘤对治疗敏感性上升到 24%。目前正在进行 2 期临床试验,探讨以铂类为基础的化疗联合 C225 治疗不同类型的实体瘤。值得注意的是,C225 的毒性相当温和,仅有 2% 的过敏反应,9% 的 3 级皮肤毒性;5% 的患者对治疗药物发生体液免疫应答,但没有毒性作用。

隋延仿^[3]等人对免疫导向药物内化作用进行了初步的研究,应用胶体金标记抗人肝细胞癌单抗(HAb18, HAb25)与多柔比星的偶合物对人肝细胞癌系 SMMC-7721 的内化进行电镜示踪观察,结果表明 ADM 能达到作用位点,产生细胞毒效应。龚连生^[4,5]以阿霉素白蛋白磁性纳米颗粒注入肝肿瘤移植大鼠体内,磁性阿霉素聚集于大鼠癌变位置,7 d 后大部分肿瘤细胞被抑制,外观上肿块消失,且阿霉素被靶向缓慢释放,解决了化疗药物肝损、呕吐等不良反应。

Jurcic^[6]等用一种人源化的抗-CD33 单抗 M195 治疗急性髓细胞样白血病(AML)和急性早幼粒细胞白血病取得了很好的疗效, M195 与免疫抑制剂如白消安(二甲磺酸丁二醇二酯)或环磷酰胺联合使用于骨髓移植(BMT),以除去引起免疫排斥反应的 T 细胞。目前放射标记抗体如¹³¹I 抗 CD45 抗体已成为 AML 或急性单核细胞增多型白血病的 BMT 治疗方案中的一个组成部分。与传统的全身辐射治疗相比,用抗体除去 T 细胞的方法对正常细胞的毒性很小,看来用这种方法替代全身辐射治疗是今后

临床治疗的必然趋势^[7]。另外,刘元昉认为中药三氧化二砷联合 ATRA、维生素 C 靶向给药,治疗急性早幼粒细胞白血病,可以取得良好的临床效果,表现在有较高的临床缓解率,不良反应如高细胞血症、肝功能损害程度和比率均无显著增加^[8]。

2 放射性核素

利用放射性核素的 α 或 β 射线与 McAb 结合,利用其导向性于局部杀死肿瘤细胞 (RIT)。如用 ¹³¹I 标记的 McAb (BW 495/36) 治疗荷人乳腺导管癌裸鼠,表明其局部的放射性浓集、摄取及临床肿瘤体积缩小等作用均较单纯的 McAb 及 ¹³¹I 标记的非特异性抗体更强,也有研究表明标记的 CEA-Ab 向乳腺癌中浓集,另外运用 ¹⁵³Sm-EDTMP 等治疗乳腺癌骨转移也有报道。但许多因素可影响疗效,如核素本身的核性质与 Ab 相连的方式等。由于乳腺癌是浅表肿瘤,外放射方便,靶向核素的意义主要是对转移灶的治疗。

3 化疗药物

许多化疗药物主要是针对具有旺盛增殖特性的肿瘤细胞,因此,其本身有一定的靶向性,但杀灭肿瘤细胞的剂量要求太大,其毒副作用也太大,因而将其与 McAb 以不同方式结合,如利用交联剂以共价键如脂质体为载体再与 McAb 结合,可以减少对非靶组织的毒副作用,提高疗效。如紫杉醇脂质体,紫杉醇是一种二萜类化合物,系癌细胞微管抑制剂。常规剂量由于加入氧化蓖麻油和乙醇的混合物作为赋形剂,其中蓖麻油会引起过敏反应,而紫杉醇脂质体则可避免变态反应的发生。多中心随机实验报道^[9],紫杉醇脂质体同 McAb 联合治疗进展期乳腺癌有效率高,且可使严重的过敏反应发生率降低。

4 毒素

常用者有植物毒素如蓖麻毒素、皂苷;细菌毒素如假单胞菌外毒素 (PE)、白喉外毒素 (DT),它们以不同方式阻碍细胞蛋白的合成,当用化学方法或基因重组技术结合于 McAb 或其片段时,即具有了靶向性,特别是基因重组产物 Π ,因其具有分子量小、易于穿透肿瘤组织、内化快等优点,运用很广泛,有些已运用于临床。Clay 等构建了单链融合蛋白 BR96 sFv-PE40,经各种体内外分析研究表明,其治疗剂量可以有效缓解用人乳细胞株 H3396 制备的荷瘤裸鼠模型的移植瘤生长,且毒副作用小。Feng 也证实了抗 p185 RTA 对人乳腺癌细胞株 SKB-3 的毒副作用。此外,还有许多 Π 如 LmB-1、LmB-7、

OLX-209 等也有报道, Π 许多用途中一个是进化乳腺癌患者骨髓中的癌细胞,总之 Π 是目前靶向治疗的主要成分,有一定的应用前景^[10]。

5 酶前药治疗

某些化疗药物前体常为无活性形式,毒副作用很小,当经相应酶活化后,转变为有杀伤作用的活性药物,特异性 Ab 和相应的酶及前体药物以不同方式组合,并用于肿瘤的靶向治疗,根据组建方法不同有 ADEPT (抗体介导酶前药治疗)、VDEPT (VDEPT, 病毒或基因介导的酶前药治疗) 之称。可望用于乳腺癌治疗的如 5-FC 在 CDase 作用下转化为 5-FU,后者具有抗癌毒性^[11]。

6 磁性抗癌药物导向疗法

这是靶向治疗恶性肿瘤的一种新途径,属于第 4 代靶向给药系统。将具有磁性的含铁粒子与抗肿瘤药物共同包入白蛋白或其它高分子物中,制成具有可磁化性载有抗肿瘤药物的微球体,在体外磁场作用下,引导抗肿瘤药物在体内肿瘤区滞留定位^[12]。磁性药物微球对肿瘤细胞的选择性强,毒副作用低,疗效高。采用阿霉素磁性微球靶向给药治疗胃癌取得了良好的疗效。王平康等^[13]报道了磁性载药微球治疗消化系恶性肿瘤的临床研究,用每克含平阳霉素 4 mg、甲氨喋呤 5 mg、阿霉素 2 mg、丝裂霉素 0.5 mg 的磁微球对 58 例不同类型的食管癌、口腔癌、舌癌、直肠癌进行了治疗。结果完全缓解 22.4%,部分缓解 67.2%,无效 10.3%,总有效率 89.7%。磁性微球具有制作容易,外磁场导向定位效果好、不宜被网状内皮细胞系统所清除、无毒等特点,越来越受到国内外学者的重视。

7 重离子加速器

李量、蔡英全等^[14]认为可以通过利用重离子加速器的能量来达到治疗肿瘤而对人体其他部位损害最小的目的。从 1994 年建造氦离子加速器 (MAC) 至 2003 年 4 月,日本和德国已用碳离子治疗了 1462 名患者。所有治疗的癌症都选自常规放疗、质子放疗和手术等方法所难以治疗的癌症,即抗辐射型的、晚期型的、放射伤害大的、局部控制率低的、生存率低的癌症,在用碳离子治疗时,为了靶区得到最大的肿瘤局部控制,而对周围正常细胞副作用最小,采用最优的总剂量和照射次数。Linstadt 等指出几种癌症治疗都有很好治疗效果^[15,18]。我国近年来重离子加速器在用于恶性肿瘤诊断方面进行了大量的应用研究工作,并已经被应用于临床诊

断^[19]。

8 靶向基因 病毒治疗

顾锦法、刘新垣^[20]提出一种癌症的靶向基因-病毒治疗新策略(targeting gene-virotherapy of cancer),即将基因治疗与病毒治疗各自的优点结合起来,取得的疗效比上述任何单一的治疗都好。实验所用的载体是改造过的腺病毒 ZD55 或 hTERT-Adv,但单用一个基因还不足以完全消灭实验动物的肿瘤,因此进一步采用双基因治疗方案,即 targeting dual gene-virotherapy of cancer 如果两个基因选择恰当,当它们有协同效应或互补作用时,如 Trail 与 K5, Trail 与 Smac,则基本可以全部消灭实验动物所荷肿瘤。此外,要取得癌症治疗的好结果,靶向性也很重要,故创造出一种新的双靶向病毒调控双基因的癌症治疗策略取得了很好的效果并申请了专利。无肠腺病毒为第 3 代腺病毒载体,其容量大,可克隆入很大的基因,又无免疫原性,可长期使用,如将前面各种良好肿瘤治疗策略结合运用到无肠腺病毒载体中,一定会构建出最好的肿瘤治疗方案,会使肿瘤治疗取得极好的效果^[21~26]。

9 展望

综上所述,靶向治疗方法已在某些恶性肿瘤的治疗中显示了很好的疗效,特别是单抗药物、酶抑制剂和重离子技术在临床恶性肿瘤治疗中广泛地应用,减少了不良反应,给人们带来福音。可以相信,随着恶性肿瘤靶向治疗方法研究的深入,将会在临床恶性肿瘤治疗中发挥更大的作用,极大地提高肿瘤患者的生活质量。

参考文献

- [1] 胡喜钢,汪森明. 恶性肿瘤靶向治疗的载体[J]. 实用医学杂志, 2002, 18(9): 1014.
- [2] 安富荣,刘皋林. 曲妥珠单抗治疗转移性乳腺癌研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2002, 9(4): 294.
- [3] 隋延仿,孙志伟,陈志南,等. 肝癌免疫导向药物的内化[J]. 第四军医大学学报, 1997, 18: 301.
- [4] 龚连生,张阳德,周少波. 磁性化疗纳米粒治疗大鼠移植性肝癌[J]. 中国现代医学杂志, 2001, 11(3): 14.
- [5] 邢宝玲,张东生. 纳米医药技术在恶性肿瘤治疗中的应用[J]. 中国新药与临床杂志, 2004, 23(5): 303.
- [6] Jurcic JG, Caron PC, Miller WH JR, et al Sequential targeted therapy for relapsed acute promyelocytic leukemia with alltrans retinoic acid and anti-CD33 monoclonal antibody M195. Cancer Res, 1995, 55(suppl): 5908s
- [7] 卫军,张祖传. 肿瘤抗体靶向免疫治疗的新进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 1999, 6(1): 63.
- [8] 刘元昉,沈志祥,陈晓,等. 维甲酸联合三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞性白血病的近期疗效观察[J]. 中华血液学杂志, 2003, 24(1): 32.
- [9] 陈强,张其忠,刘健,等. 紫杉醇脂质体与传统紫杉醇治疗乳腺癌和非小细胞肺癌的随机对照研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2003, 25(2): 190.
- [10] 吕雅蕾,刘巍. 脂质体制剂用于恶性肿瘤靶向治疗的研究进展[J]. 临床荟萃, 2003, 18(23): 1376.
- [11] 王艺,尤启冬. 肿瘤抗体靶向酶-前药治疗系统[J]. 药学进展, 1999, 23(3): 131.
- [12] 郑幼伟,张佩云. 磁性药物微球靶向性治疗恶性肿瘤的研究进展[J]. 河南肿瘤学杂志, 2003, 16(4): 309.
- [13] 王平康,袁青禄. 磁性载体导向疗法治疗消化系统恶性肿瘤的临床研究[J]. 肿瘤防治研究, 1993; 20(1): 45.
- [14] 李量,蔡英全,等. 重离子治疗肿瘤的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2006, 14(4): 498.
- [15] Linstadt N. In radio therapy: results of the phase I clinical trial[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991, 20: 761.
- [16] Kamada I. Efficacy and safety of carbon ion radio therapy in bone and soft tissue sarcoma[J]. J Clin Oncol 2002, 20: 4466.
- [17] Koike S. Significance of fractionated irradiation for the biological therapeutic gain of carbon ions[J]. Radiat Prot Dos 2002 99: 405.
- [18] Denekam J. Predicting realistic RBE values for clinically relevant radio therapy schedules[J]. Int J Radiat Biol 1997, 71: 681.
- [19] 李文建. 兰州重离子加速器细胞辐照装置[J]. 核技术, 1997, 20(6): 3702.
- [20] Gu JF, Liu XH. Targeting Gene-Virotherapy of Cancer[J]. Chin J Nature. 2005, 27(2): 85.
- [21] Zou W, Luo C, Zhang Z, et al A novel oncolytic adenovirus targeting to telomerase activity in tumor cells with potent[J]. Oncogene, 2004, 23(2): 457.
- [22] Zhang ZL, Zou WG, Luo CX, et al A named oncolytic adenovirus system, ZD55-gene, demonstrating potent antitumoral efficacy. Cell Res, 2003, 13(6): 481.
- [23] Qiu S, Ruan H, Pei Z, et al Combination of targeting gene-virotherapy with 5-FU enhances antitumor efficacy in malignant colorectal carcinoma[J]. J Interferon and Cytokine Res, 2004, 24(4): 219.
- [24] Zhang Q, Nie M, Sham J. Effective gene-viral therapy for telomerase-positive cancers by selective replicative competent adenovirus combining with endostatin gene[J]. Cancer Res, 2004, 64(8): 5390.
- [25] Zhang ZL, Zou WG, Wang JH, et al Suppression of tumor growth by oncolytic adenovirus-mediated delivery of an antiangiogenic gene, soluble Flt-1[J]. Mol Ther, 2005, 11(4): 553.
- [26] Liu XY, Qiu SB, Pei ZF, et al Effective gene-virotherapy for complete eradication of tumor mediated by combination of hTERT and Plasminogen k5[J]. Mol Ther, 2005, 11(4): 531.

收稿日期: 2007-04-16