

耐药性复发卵巢癌治疗药物的研究进展

韩 萍 翟东霞 张丹英 孙 帅 俞超芹

摘 要 卵巢癌是女性常见的妇科恶性肿瘤之一,大多数卵巢癌患者虽经规范化治疗,仍会在 6~18 个月出现肿瘤复发、多次复发,最终出现耐药。卵巢癌复发耐药涉及多因素、多环节,机制复杂。如何应对卵巢癌易复发、易耐药,是临床上亟需解决的问题。本文就耐药性复发卵巢癌治疗药物的最新研究进展进行综述。

关键词 卵巢癌 抗药性 肿瘤复发 药物治疗 综述

中图分类号 R736

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.01.043

卵巢癌(ovarian cancer, OC)是女性常见的妇科恶性肿瘤之一,其病死率高居妇科肿瘤之首^[1]。其中上皮性卵巢癌最常见,占卵巢恶性肿瘤的 85%~90%^[2]。由于卵巢癌发病隐匿,约 70% 的患者在确诊时已为晚期^[3]。大多数卵巢癌患者虽经规范化治疗,包括肿瘤细胞减灭术及术后铂类为基础的联合化疗,仍会在 6~18 个月出现肿瘤复发、多次复发。随着复发次数的增加,无治疗间期将缩短,最终出现耐药。

卵巢癌的易复发、易化疗耐药导致卵巢癌 5 年生存率低,严重威胁着女性健康和生活质量,也成为困扰妇科肿瘤医生的难题^[4]。卵巢癌同其他肿瘤一样,有多基因、多信号通路参与。仅针对单独的基因或途径进行的抗肿瘤治疗是无法解决复发、耐药问题的。越来越多的研究者针对肿瘤复发耐药问题进行了研究,为应对卵巢癌复发耐药难题指出了新的方向。本文就耐药性复发卵巢癌治疗药物方面的最新研究进展进行综述。

一、加强化疗药物的靶向性,提高化疗疗效

Li 等^[5]研究出了一种纳米粒子簇来改善化疗药物对肿瘤的渗透,提高其疗效。该纳米粒子能根据肿瘤微环境改变其大小、zeta 电位和药物释放速率等一些理化性质,使纳米药物能在靶细胞处累积,肿瘤细胞外固有的酸性环境会使肿瘤细胞排出树枝状分子结构,该结构可偶联铂类药物。这样的结构改变很大

程度上提高了治疗药物对肿瘤的渗透,促进药物的细胞内化。内化的树枝状分子前药在细胞内进一步分解释放出顺铂来杀死癌细胞。研究者已在包括耐药性肿瘤等不同的体内肿瘤模型中证实了 iCluster 优越的抗肿瘤活性,并证实其通用型和广泛适用性。Ma 等^[6]发现肿瘤细胞衍生的微颗粒可以作为新型载体,靶向化疗药物。肿瘤来源的微粒囊泡包裹化疗药物后进入溶酶体,载药的溶酶体向细胞核运动并卸载药物,促进化疗药物的核转运,从而起到逆转肿瘤再生细胞耐药性作用,进而杀伤肿瘤再生细胞。此方法为克服肿瘤耐药性及复发提供了潜在的手段。

二、老药新用,成为治疗卵巢癌的新方法

Pfankuchen 等^[7]发现卵巢癌患者应用低分子肝素不仅可以预防血栓形成,还在预防肿瘤转移和逆转耐药方面发挥作用。因为亭扎肝素能通过细胞表面硫酸乙酰肝素蛋白聚糖调节 A2780 细胞系的耐药相关基因表达,从而发挥逆转卵巢癌耐药作用。亭扎肝素与抗肿瘤药物合用为耐药卵巢癌患者提供了一个新的治疗方法。金诺芬,一种治疗类风湿性关节炎的药物,Oommen 等^[8]使用金诺芬治疗缺乏 BRCA1 基因表达的卵巢癌细胞株 OVCAR5 和 SKOV3,发现癌细胞发生 DNA 双链断裂,且不可修复。无论 BRCA1 蛋白耗竭之前或之后,癌细胞均对金诺芬敏感,存活率明显降低。该项研究提示金诺芬或可改善 BRCA1 基因突变卵巢癌患者预后。

γ 干扰素是多功能细胞因子家族的成员,由活化 T 细胞和自然杀伤细胞产生,具有抗病毒、免疫调节及抗肿瘤特性。Wang 等^[9]研究发现 CD8⁺ T 细胞释放的 γ 干扰素调控肿瘤微环境中成纤维细胞中的半胱氨酸和谷胱甘肽代谢,提高肿瘤细胞中的铂含量,从而能消除成纤维细胞介导的卵巢癌耐药问题。成

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(81603651, 81202963)

作者单位:200433 上海,第二军医大学长海医院中医系(韩萍), 中医妇科(翟东霞、张丹英、孙帅、俞超芹)

通讯作者:俞超芹,教授,博士生导师,电子信箱:chqyu81@163.com

纤维细胞和 CD8⁺ T 细胞之间的作用平衡与患者化疗反应性相关。成纤维细胞和 CD8⁺ T 细胞对于卵巢癌患者生存期有着相反的关联,前者不利于生存,后者促进生存。石占荣等^[10] 临床研究表明,γ 干扰素维持治疗可延长中晚期卵巢癌患者无进展生存期及 2 年生存率。这种着眼化疗和免疫治疗的相互作用可能成为卵巢癌的新的治疗方法。

三、靶向药物的不断研发,克服肿瘤耐药问题

第 1 代的 mTOR 抑制剂治疗卵巢癌一段时间后,便对产生突变的癌细胞无效,使得耐药问题出现。针对这一问题,Rodrik - Outmezguine 等^[11] 设计一种结合到 mTOR 两个位点上的抑制剂 Rapalink,它比早期的 mTOR 抑制剂能更牢固的与 mTOR 结合,即使 mTOR 出现了小的突变。因为 mTOR 上的两个结合位点不需要完全匹配 Rapalink。一旦 Rapalink 的一端结合到靶标上,它的另一端也就离它自己的结合位点很近,因此也可能结合上去。研究已证实即便是癌细胞对第 1 代 mTOR 抑制剂产生了耐药性,Rapalink 也能进入癌细胞内部,关闭 mTOR 信号,抑制肿瘤生长。Tesaró 公司研发的 Niraparib 是 PARP 抑制剂,主要针对的是 BRCA1/2 基因突变的癌症。最新临床研究数据显示,对有 BRCA 基因突变的卵巢癌,每日口服 Niraparib 1 次,中位无进展生存时间是 21 个月,而使用化疗的患者,只有 5.5 个月,几乎提高了 4 倍。PARP 抑制剂作为靶向药物能选择性杀死 BRCA 突变癌细胞的原因是因为 BRCA 与 PARP 均为修复 DNA 突变的基因。使用 PARP 抑制剂后 BRCA 突变的癌细胞会彻底无法修复 DNA 而死亡,从而起到杀伤肿瘤细胞的作用,而正常细胞因为还有 BRCA 存在,没有 PARP 仍然能修复 DNA,能够正常存活,不受影响^[12]。另外,p53 基因属于肿瘤抑基因,当它发生突变时,肿瘤产生。Mohell 等^[13] 研究发现靶向 p53 药物 APR - 246 能够将突变的 p53 恢复到正常的野生型的构象,逆转卵巢癌细胞对顺铂和阿霉素的耐药。Fransson 等^[14] 进一步研究发现当 APR246 与常用的化疗药物合用治疗卵巢癌时,可获得更好的疗效和更少的毒性不良反应。APR246 联合卡铂、脂质体阿霉素是目前临床上治疗复发性卵巢癌很有前景的方法。DNA 错配修复缺陷与肿瘤耐药关系也非常密切。Zhang 等^[15] 研究发现,有基因毒性的低分子药物 baicalein 可特异性杀伤存在 DNA 错配修复缺陷的癌细胞。Pan 等^[16] 观察到 baicalein 能抑制卵巢癌细胞增殖,baicalein 与紫杉醇联合用药能通过 Akt/β -

Catenin 信号途径促进线粒体介导的卵巢癌细胞凋亡。为存在 DNA 错配修复缺陷的易耐药卵巢癌患者提供了治疗的新途径。

四、传统中医药逆转卵巢癌细胞化疗耐药性,改善肿瘤微环境,控制肿瘤复发、耐药

中医药抗肿瘤治疗已有悠久历史,很多中药单药或复方有着较好的治疗肿瘤的临床效果。鉴于肿瘤化疗耐药问题难于解决的困扰,越来越多的研究者将目光聚焦在了中医药方面,用中医药提高耐药卵巢癌细胞化疗敏感度也取得了较多的研究结果。常世杰等^[17] 研究表明,大黄素可显著抑制人卵巢癌耐药 SKOV3/TAX 细胞的增殖,黄素与紫杉醇联用能抑制人卵巢癌耐药 SKOV3/TAX 细胞生长的机制可能是以诱导细胞凋亡为主。曲红光等^[18] 研究提示灵芝多糖能抑制耐药基因 GSTM1、GSTT1 和 GSTP1 的表达,改善 SKOV3/DDP 细胞的耐药性,增强 SKOV3/DDP 细胞对化疗药物的敏感度。Bordoloi 等^[19] 也回顾各项研究得出姜黄素可有效逆转卵巢癌等多种肿瘤耐药细胞耐药性的结论。除了许多中药能逆转卵巢癌细胞化疗耐药性,结合医学在控制肿瘤复发、耐药方面也取得了一定的突破。Gronowicz 等^[20] 证实生物场治疗可对患癌的动物免疫系统产生积极的影响。巨噬细胞有促进肿瘤恶化和转移的作用,而生物场治疗可靶向抑制 CD11b⁺ 巨噬细胞,还能显著改变淋巴细胞、B 细胞、CD8⁺ T 细胞和 CD11b⁺ 巨噬细胞的数量和比例,使异常的细胞因子水平下调至正常水平。该研究结果提示生物场治疗也许在不久的将来是控制肿瘤复发、耐药问题的有效方法。Dons'koi 等^[21] 研究发现如果拔罐治疗可降低 NK 细胞的活性、细胞毒性,减轻炎症反应。而肿瘤炎症微环境与肿瘤的生长、侵袭、迁移密切相关。拔罐治疗或许能减轻肿瘤微环境炎症反应,成为控制肿瘤复发、耐药的有效方法。

五、具有转化前景的其他方法

1. 利用寄生虫、病毒等传染性生物作为新药媒介:Fox 等^[22] 研究发现刚地弓形虫分泌的某些物质可修复人的免疫系统,并且可进入卵巢癌细胞阻止其生长。经过基因改造的弓形虫分泌特定的蛋白—弓形虫棒状体蛋白和致密颗粒效应物蛋白可逆转肿瘤免疫耐受,提高卵巢肿瘤负荷小鼠存活率。Lizotte 等^[23] 利用改造的豇豆病毒外壳制成的纳米粒能增强抗原特异性免疫反应,破坏肿瘤的抑制免疫系统微环境,实现原位免疫,启动自然防御系统来消灭肿瘤。

研究者已在卵巢癌模型中获得成功。

构建携带特殊基因的腺病毒转染肿瘤细胞,以期逆转其耐药是目前治疗肿瘤耐药新思路。Pantelidou 等^[24]研究发现基因修饰后的腺病毒可特异性感染癌细胞,进入癌细胞后进行复制,一方面可直接杀死癌细胞,另一方面可阻止了其发展为耐药细胞。经过修饰后的病毒可以关闭抵抗凋亡的特定基因,阻止癌细胞自身修复和延迟凋亡,使耐药的癌细胞重新对化疗药物敏感。因此,除了病毒自身对癌细胞的杀伤作用之外,病毒和化疗药物结合使用,也可大大提高化疗药物的疗效,这就意味着可使用较低剂量的化疗药物,从而减少化疗药物的不良反应。Uusi - Kerttula 等^[25]研究已提示靶向整合素 $\alpha v \beta 6$ 的腺病毒腹腔内给药是治疗转移性卵巢癌的很有潜力的新方法。Bolyard 等研究发现溶瘤病毒 34.5ENVE 能靶向卵巢癌细胞,抑制血管生长,促进癌细胞凋亡,与阿霉素联合应用,能显著延长复发转移性卵巢癌裸鼠的生存时间。

2. 修复肿瘤血管结构,能改善肿瘤缺氧微环境所致的药物失敏效应:血管结构异常是形成肿瘤缺氧微环境的一个重要因素。肿瘤组织中促血管信号和抗血管信号之间失去平衡,血管结构和功能上均出现失常,肿瘤血液灌注量减少,造成缺氧微环境,肿瘤对药物治疗敏感度降低,因此在抑制血管生成的同时修复血管异常结构,促进肿瘤血管正常化,在血管正常化时间窗进行化疗,可增加药物局部富集,药物即可起到它应有的治疗效果。Weiss 等研究发现化疗之前进行阿西替尼抗血管治疗,可提高卵巢癌化疗疗效,提示抗血管治疗卵巢癌的同时可使肿瘤血管正常化。Bohndiek 等利用光声成像技术发现抗血管治疗的卵巢癌小鼠总血红蛋白加权信号减弱,但氧合血红蛋白加权信号有所增强,从影像学上证实了通过治疗可使瘤体血管正常化。Arjaans 等研究证实血管内皮细胞生长因子受体 2 的抗体 DC101 也能修复肿瘤血管,使低分子药物能够更多的到达肿瘤部位发挥药效,显著改善肿瘤微环境的免疫抑制作用。

3. 免疫治疗:免疫治疗被看成最有希望成为治疗肿瘤的继手术、化疗、靶向治疗的第 4 种有效方法。但是目前免疫治疗在实体瘤中的效果远不及血液系统肿瘤。研究者通过改良技术、发掘抗体药物潜力、利用自身蛋白免疫调节作用等方法使免疫治疗在卵巢癌中发挥其治疗作用。

改良 CAR - T 技术:Perales - Puchalt 等研究表明

卵泡刺激素受体(FSHR)在大多数卵巢癌的亚型中均有表达,虽然在健康卵巢细胞也有表达,但卵巢之外的组织并未发现 FSHR 表达,说明以 FSHR 为靶点的免疫治疗只靶向卵巢。改良后的 CAR - T 技术称为嵌合体内分泌受体表达 T 细胞(CER - T),T 细胞被修饰后表达 FSH,能与 FSHR 结合,从而进行靶向杀伤卵巢肿瘤细胞而不产生不良反应。目前该技术在小鼠卵巢癌模型上已得到验证,希望在不久的将来此项技术能应用于临床,造福于卵巢癌患者。

Hamanishi 等对 20 例铂类耐药性卵巢癌患者采用抗 PD - 1 抗体药物 nivolumab 治疗 12 个月,观察 nivolumab 具有良好的安全性和有效性,nivolumab 有望成为治疗卵巢癌尤其是耐药性卵巢癌的药物。Wang 等发现人体内有一种天然蛋白 Psap 的 5 肽片段能触发 TSP - 1 产生,后者有较强的抗血管生成和抗炎性作用。卵巢癌细胞表达 CD36 的表面标志物,CD36 是 TSP - 1 的受体,当 CD36 被 TSP - 1 激活后,卵巢癌细胞发生凋亡。研究者利用这一发现,对 Psap 的 5 肽片段 psaptide 进行修饰。转移性卵巢癌小鼠接受该修饰物治疗未产生耐药性,并且肿瘤缩小明显,而接受顺铂治疗的小鼠产生耐药性,肿瘤再次生长。研究结果提示以 psaptide 为基础研发的药物治疗卵巢癌尤其是耐药性卵巢癌大有希望。

综上所述,卵巢癌复发耐药是多因素、多环节的复杂过程,机制复杂。如何应对卵巢癌易复发、易耐药,是临床上亟需解决的问题。新研发的治疗药物一定程度上可解决目前卵巢癌复发、耐药难题,但药物的研发还需经过时间的检验。随着各项研究的深入,综合利用多种有效方法,解决卵巢癌复发耐药问题大有可能。

参考文献

- 1 Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(3):183 - 203
- 2 Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma[J]. Nature, 2011, 474(7353):609 - 615
- 3 Ovarian cancer, five - year stage - specific relative survival rates (2004 - 2008)[J]. J Natl Cancer Inst, 2011, 103(17):1287
- 4 Morgan RJ Jr, Alvarez RD, Armstrong DK, et al. Ovarian cancer, version 2[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2013, 11(10):1199 - 1209
- 5 Li HJ, Du J Z, Du XJ, et al. Stimuli - responsive clustered nanoparticles for improved tumor penetration and therapeutic efficacy[J]. Proceed Natl Acad Sci, 2016, 113(15):4164 - 4169
- 6 Ma J, Zhang Y, Tang K, et al. Reversing drug resistance of soft tumor - repopulating cells by tumor cell - derived chemotherapeutic

- microparticles[J]. *Cell Res*, 2016, 26(6):713–727
- 7 Pfankuchen DB, Stölting DP, Schlesinger M, *et al.* Low molecular weight heparin tinzaparin antagonizes cisplatin resistance of ovarian cancer cells[J]. *Biochem Pharmacol*, 2015, 97(2):147–157
 - 8 Oommen D, Yiannakis D, Jha AN. BRCA1 deficiency increases the sensitivity of ovarian cancer cells to auranofin[J]. *Mutat Res*, 2016, 784–785:8–15
 - 9 Wang W, Kryczek I, Dostál L, *et al.* Effector T cells abrogate stroma-mediated chemoresistance in ovarian cancer[J]. *Cell*, 2016, 165(5):1092–1105
 - 10 石占荣, 黄冬梅, 邓克红, 等. 干扰素- γ 维持治疗对中晚期卵巢癌无进展生存期及生存率的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(33):5895–5897
 - 11 Rodrik – Outmezguine VS, Okaniwa M, Yao Z, *et al.* Overcoming mTOR resistance mutations with a new – generation mTOR inhibitor [J]. *Nature*, 2016, 534(7606):272–276
 - 12 Jenner ZB, Sood AK, Coleman RL. Evaluation of rucaparib and companion diagnostics in the PARP inhibitor landscape for recurrent ovarian cancer therapy[J]. *Future Oncol*, 2016, 12(12):1439–1456
 - 13 Mohell N, Alfredsson J, Fransson A, *et al.* APR – 246 overcomes resistance to cisplatin and doxorubicin in ovarian cancer cells[J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6:e1794
 - 14 Fransson A, Glaessgen D, Alfredsson J, *et al.* Strong synergy with APR – 246 and DNA – damaging drugs in primary cancer cells from patients with TP53 mutant High – Grade Serous ovarian cancer[J]. *J Ovarian Res*, 2016, 9(1):27
 - 15 Zhang Y, Fox JT, Park YU, *et al.* A Novel Chemotherapeutic Agent to Treat Tumors with DNA Mismatch Repair Deficiencies [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(14):4183–4191
 - 16 Pan Q, Xue M, Xiao SS, *et al.* A Combination therapy with baicalein and taxol promotes mitochondria – mediated cell apoptosis: involving in Akt/ β – catenin signaling pathway[J]. *DNA Cell Biol*, 2016, 35(11):646–656
 - 17 常世杰, 李硕, 李艳秋, 等. 大黄素对人卵巢癌紫杉醇耐药细胞株 SKOV3/TAX 耐药的逆转作用[J]. *解剖科学进展*, 2015, 21(3):241–244
 - 18 曲红光, 高磊, 贺丹, 等. 灵芝多糖逆转卵巢癌细胞顺铂耐药的作用及其机制[J]. *吉林大学学报:医学版*, 2011, 37(2):250–254
 - 19 Bordoloi D, Roy NK, Monisha J, *et al.* Multi – targeted agents in cancer cell chemosensitization: what we learnt from curcumin thus far[J]. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 2016, 11(1):67–97
 - 20 Gronowicz G, Secor ER Jr, Flynn JR, *et al.* Human biofield therapy does not affect tumor size but modulates immune responses in a mouse model for breast cancer[J]. *J Integr Med*, 2016, 14(5):389–399
 - 21 Dons'koi BV, Chernyshov VP, Osypchuk DV, *et al.* Repeated cupping manipulation temporary decreases natural killer lymphocyte frequency, activity and cytotoxicity[J]. *J Integr Med*, 2016, 14(3):197–202
 - 22 Fox BA, Sanders KL, Rommereim LM, *et al.* Secretion of rhoGTPase and dense granule effector proteins by nonreplicating *Toxoplasma gondii* u-racil auxotrophs controls the development of antitumor immunity[J]. *PLoS Genet*, 2016, 12(7):e1006189
 - 23 Lizotte PH, Wen AM, Sheen MR, *et al.* In situ vaccination with cowpea mosaic virus nanoparticles suppresses metastatic cancer[J]. *Nat Nanotechnol*, 2016, 11(3):295–303
 - 24 Pantelidou C, Cherubini G, Lemoine NR, *et al.* The E1B19K – deleted oncolytic adenovirus mutant Ad Δ 19K sensitizes pancreatic cancer cells to drug – induced DNA – damage by down – regulating Claspins and Mre11[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(13):15703–15724
 - 25 Uusi – Kerttula H, Davies J, Coughlan L, *et al.* Pseudotyped $\alpha\beta 6$ integrin – targeted adenovirus vectors for ovarian cancer therapies[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(19):27926–27937

(收稿日期:2017-02-13)

(修回日期:2017-02-27)

(上接第170页)

- 19 Bronkhorst MW, Patka P, Lieshout EM. Multiple infectious complications in a severely injured patient with single nucleotide polymorphisms in important innate immune response genes[J]. *Open Orthop J*, 2015, 31(9):367–371
- 20 Triantafilou M, Triantafilou K. The dynamics of LPS recognition: complex orchestration of multiple receptors[J]. *J Endotoxin Res*, 2005, 11(1):5–11
- 21 Gu W, Dong H, Jiang DP, *et al.* Functional significance of CD14 promoter polymorphisms and their clinical relevance in a Chinese Han population[J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(8):2274–2280
- 22 Nakada TA, Hirasawa H, Oda S, *et al.* Influence of toll – like receptor 4, CD14, tumor necrosis factor, and interleukine – 10 gene polymorphisms on clinical outcome in Japanese critically ill patients[J]. *J Surg Res*, 2005, 129(2):322–328
- 23 Heesen M, Bloemeke B, Schade U, *et al.* The – 260 C – > T promoter polymorphism of the lipopolysaccharide receptor CD14 and severe sepsis in trauma patients[J]. *Intensive Care Med*, 2002, 28(8):1161–1163
- 24 顾玮, 单佑安, 刘庆, 等. 汉族人髓样分化蛋白2基因启动子区多态性与严重创伤后并发症易感性的关系[J]. *中国医学科学院学报*, 2007, 29(4):484–487
- 25 Zeng L, Zhang AQ, Gu W, *et al.* Identification of haplotype tag single nucleotide polymorphisms within the receptor for advanced glycation end products gene and their clinical relevance in patients with major trauma[J]. *Crit Care*, 2012, 16(4):1–11

(收稿日期:2016-11-01)

(修回日期:2016-11-21)