

抗肿瘤中药的耐药潜质

——假说的建立及对未来研究的思考

濮文渊¹ 凌云¹ 张曦¹ 周春祥^{1,2*}

(1. 南京中医药大学基础医学院, 江苏省南京市仙林大学城仙林大道 138 号, 210046;

2. 南京中医药大学明基教学医院)

基金项目: 国家自然科学基金面上项目资助(81273639)

* 通讯作者: chunxiangzhou@hotmail.com, (025)85811772

[摘要] 多药耐药一直是肿瘤化疗的“瓶颈”, 在既往多药耐药研究中, 中药充当着逆转多药耐药的角色。纵览近年来相关研究文献, 无论是从抗肿瘤中药成分还是从肿瘤及其所处的微环境来看, 抗肿瘤中药都存在着耐药倾向, 鉴于上述因素, 我们提出“抗肿瘤中药耐药潜质”假说。基于这一假说, 提出了在未来抗肿瘤中药应用与研究过程中的几点思考: 即正确应用抗肿瘤中药, 以防其多药耐药的产生; 关注中药多药耐药基础研究, 为肿瘤临床提供参考; 整合抗肿瘤中药多药耐药研究成果, 建立与之相关的数据库。

[关键词] 中药; 抗肿瘤; 药物耐受

肿瘤的多药耐药影响了化学药物疗效的发挥, 可谓肿瘤化疗的“瓶颈”。因此, 如何解决多药耐药就成了提高化疗疗效、改善患者生活质量的关键问题。在既往多药耐药研究中, 中药充当着逆转多药耐药的角色, 而抗肿瘤中药能否产生耐药其实也是一个值得探讨的话题。虽然此前已有学者在中药抗肿瘤临床方面提出当“效亦更方”以预防中药耐药的观念^[1], 但中医药界对此并未引起足够的重视。

1 “抗肿瘤中药耐药潜质”假说的建立

所谓“抗肿瘤中药耐药潜质”是指抗肿瘤中药也可能产生多药耐药现象。我们查阅近年来相关文献发现, “中药耐药潜质”假说的奠定有充分依据, 具体有如下几方面。

1.1 从中药应用习惯谈耐药

绝大多数恶性肿瘤患者对化疗耐药均属于获得性耐药^[2], 肿瘤在应用某些药物一段时间后会将对药物不敏感的现象。已有研究表明, 卵巢癌细胞系对顺铂的敏感性与时间负相关, 即随着作用时间延长, 对顺铂的敏感性下降^[3], 可知用药时间长是肿瘤细胞易产生多药耐药的因素之一。

在中药抗肿瘤治疗中, 往往因为肿瘤疾病的慢性特点, 用方的变化不那么及时, 长期使用配伍相似或相同的药方, 使得中药抗肿瘤不仅用药时间长, 还因忽视了给药时机为中药耐药埋下了隐患。由此我们认为, 中药抗肿瘤疗效难以持久既可能是辨证施治不当或中药抗肿瘤作用不佳, 还可能源于机体出

现了中药耐药, 即中药本身也会产生耐药。

再者, 从临床多用白花蛇舌草、龙葵、半枝莲等治疗消化系统肿瘤, 用鱼腥草、山慈菇、夏枯草等治疗呼吸系统肿瘤^[4]可以看出, 在抗肿瘤中药的选择上, 用药对病而不一定对证, 这不仅违背了中医辨证论治原则, 亦是可能导致中药耐药的重要因素。

1.2 从中药效应物质基础谈耐药

在目前临床应用的抗肿瘤药物中, 源自中药的约占 1/3, 临床常见的长春新碱、羟喜树碱、秋水仙碱、依托泊苷等药物都是中药提取成分或其衍生物^[5]。而由于中药成分的复杂性及其多靶点、多环节、多途径特点, 使得同属于一类生物碱类或苷类等化学分类的抗肿瘤药物, 在作用途径和靶点上亦不尽相同。如长春碱类药物通过与促进微管解聚抑制细胞增殖^[6]; 喜树碱类药物通过防止 DNA 重接稳定 Topo1-DNA 断裂复合物和抑制酶催化活性而导致细胞死亡; 三尖杉酯碱类药物则是通过抑制 DNA 聚合酶的活性, 阻碍 DNA 合成。

值得关注的是, 这些作用途径与靶点各异的抗肿瘤植物药, 都出现了多药耐药现象。李长龙等^[7]通过逐步增加药物浓度的方法建立长春新碱耐药结肠癌细胞株 HCT-8。周峰等^[8]运用较大剂量间断冲击诱导法建立耐高三尖杉酯碱 SKM-1 细胞系, 并探讨该细胞系的生物学特性及多药耐药机制。钱军等^[9]证实, 肺腺癌耐药细胞株对多西紫杉醇、长春瑞滨、长春新碱和阿霉素显示高度耐药, 对喜树碱类

和鬼臼毒素类显示中度或低度耐药。

如前所述,中药提取成分是抗肿瘤天然药物耐药的主要成分,而相当一部分中药的功效又是依赖于这些成分而存在的。在具有抗肿瘤作用的中草药成分中,以生物碱类和二萜类抗肿瘤活性成分最多,皂苷类和多糖类也屡见报道^[10]。这些成分及其化合物在自然界广泛存在着,如萜类化合物主要存在于藻类、菌类、地衣类、苔藓类、蕨类、裸子植物及被子植物中;生物碱类则主要存在于双子叶植物中的毛茛科、防己科、罂粟科、小檗科、豆科、茄科、夹竹桃科、马钱科等;糖类苷类则常存在于一些具有营养、强壮作用的药物,如人参、灵芝、黄芪、枸杞子、香菇、刺五加等。由此可知,生物碱类、二萜类成分既作为抗肿瘤中药的主要成分,亦是其产生耐药的物质基础,故含有此类生物碱或二萜类成分的中药甚至其同科属植物都可能具有耐药潜质。

1.3 从肿瘤生物学特征谈耐药

前文主要从中药应用习惯及中药效应物质方面论证“中药耐药潜质”假说,其实就多药耐药角度来看,仍不可忽视肿瘤本身生物学特征及其微环境的影响。可从如下两方面探讨。

1.3.1 细胞动力学与耐药性 我们知道,耐药现象与周期和时相特异性、生长比例以及给药时机等因素相关。化疗药物因机制不同,其作用的细胞周期也是不同的^[11]。如紫杉醇、冬凌草甲素等影响微管蛋白药物多作用于M期,喜树碱、鬼臼毒素等拓扑异构酶抑制剂多作用于S期。而在漫长的病程中一直使用抗肿瘤中药,却未考虑细胞周期或病程阶段因素,如此一来所用中药不一定适合机体状态,可能加快其耐药的产生。

1.3.2 生物化学与耐药性 与正常细胞相比,肿瘤细胞具有细胞外低pH值,细胞质内高pH值的特点。这种肿瘤细胞内外pH值的反常梯度对药物的细胞毒性有较大影响。Raghuand^[12]将肿瘤组织局部pH值变化引起的耐药定义为pH依赖性生理性耐药。许多化疗药物,如阿霉素、紫杉类、长春碱类等都被证明,在细胞外低pH值的环境中药效降低。pH依赖性生理性耐药是弱碱性化疗药物应用中广泛存在的问题。而不少中药含有大量金属元素,即碱性元素,可以推测中药也可能产生pH值依赖性生理性耐药。研究显示^[13],抗肿瘤生物碱类中药的疗效可能受到肿瘤局部低pH值的影响,pH依赖性生理性耐药可能参与了肿瘤细胞耐药过程。综

上所述,“抗肿瘤中药耐药潜质”假说不仅具有中药单体成分耐药的物质基础,还具有肿瘤微环境及临床不合理用药的客观条件。除此之外,中药耐药是否还受其他因素影响尚待挖掘。

2 基于假说建立的未来研究思考

基于上述认识,中药在抗肿瘤过程中并不仅是有着逆转多药耐药的作用,可能也存在药物本身或者肿瘤治疗中普遍存在的耐药倾向。针对中药耐药潜质,我们认为,在未来抗肿瘤中药应用与研究方面,可从如下几方面入手。

2.1 合理使用,预防临床耐药

2.1.1 坚持辨证论治 辨证论治是中医的基本原则,也是中医治疗肿瘤的生命力所在。目前已有学者总结了一些针对不同系统肿瘤的特效中药^[4],为临床抗肿瘤中药的选择提供了依据,但也致使一些医者在用药时更多地关注肿瘤的性质类别而忽略了辨证。而肿瘤的发生与发展是一个多基因参与的、多步骤、复杂的生物学过程,仅仅根据肿瘤性质选用适合该系统的中药已远远达不到辨证论治的要求。随着病情的发展和化疗的介入,患者内分泌水平及肿瘤微环境的酸碱度亦随之变化,亦会出现中医证的转化。医者在抗肿瘤长期治疗中,应密切观察患者证候变化,及时调整用方以对症用药。此外,一些客观检查结果如病理分型、受体检测、基因检测等均可辅助辨证以指导临床论治。

2.1.2 适时更换用药 肿瘤的中医治疗是一个缓慢、长期的过程,“效不更方”亦是中医临床常遵循的一项基本原则。然而在肿瘤的中医治疗中遵循“效不更方”的原则,却时常难以收到预期的效果^[1]。我们认为,这不仅与辨证论治的不准确或中药本身治疗肿瘤无效有关,还可能源于肿瘤细胞产生多药耐药,进而对该方药物不敏感。鉴于目前医院甚少将多药耐药功能试验用于临床,且一些基层医院和卫生所也不具备此试验条件,我们建议在中医临床治疗肿瘤过程中,医者应当适时更换中药品种,可减少因长期用某些中药而导致多药耐药的产生。

2.1.3 科学配伍用药 众所周知,化疗要取得良好的疗效并预防多药耐药,必须要有合理的化疗方案,包括化疗用药的时机、药物的选择与配伍、剂量、疗程、间隔时间等^[14],故临床中也需要合理配伍抗肿瘤中药。那么在抗肿瘤中药的运用中,诸如长春新碱、喜树碱、紫杉醇类等植物成分提取物或衍生物的耐药在用药时间点、持续时间、药物剂量方面是否亦

有规律可循?这除了需要临床医生长期的摸索与总结外,还可从动物实验入手,建立临床常见肿瘤模型,通过不同时间点、不同剂量、不同治疗时间等多样本多因素正交试验,确立抗肿瘤中药的干预时程(给药时间点)、干预强度(药物浓度)及干预疗程(给药疗程),得出其效应发挥的最佳因素组合,以延缓中药耐药。

2.2 运用现代技术,探索中药耐药机制

2.2.1 开展多药耐药功能试验 在化疗方案的制定过程中,因肿瘤细胞对多种化疗药物的敏感性不同、不同个体间的药敏谱不同,通常先会对肿瘤细胞进行药敏试验,再针对不同患者选择不同的化疗药物和化疗方案^[15]。那么易耐药的抗肿瘤中药是否存在类似药敏谱?目前已有学者将多药耐药功能试验运用于临床科研,预测化疗疗效^[16]。我们认为,将多药耐药功能试验用于中药耐药的检测具有可行性。另外,中医强调辨证论治,在中药的选用上往往与患者的证型密切相关,那么耐药现象与中医某证型、体质又是否相关?可利用多药耐药功能试验进行大样本统计分析,从而完成易耐药证型的采集。

2.2.2 揭示中药耐药产生的环节及途径 目前普遍认同的耐药机制有药物的转运和摄取过程障碍、酶系统异常、DNA修复异常等等,那么中药如何产生耐药,其发生机制是否与现有的途径一致;中药耐药的作用靶点何在,是否与中药逆转多药耐药类似,具有多靶点、多环节、多途径特点等问题都值得深入。我们认为,可通过检测长期中药治疗患者 P-gp 的表达、多药耐药蛋白的表达、拓扑异构酶水平等化疗耐药常用指标探索中药耐药机制;甚至可利用分子靶向学技术,追踪中药代谢过程,揭示中药耐药产生环节及途径。

2.3 整合研究成果,建立抗肿瘤中药耐药数据库

中药素来以毒副作用小的特点在肿瘤化疗中扮演着减毒增效的辅助角色,加之肿瘤患者生存期短,因此,临床使用中药抗肿瘤疗效逐渐降低甚至无效的现象鲜有报道。当化疗效果不如前期理想时,临床医生及研究者更多考虑为瘤体增大或肿瘤扩散因素,而未考虑可能是肿瘤细胞中药耐药。因此,搜集易耐药中药,建立抗肿瘤中药耐药数据库就显得更为迫切。我们认为,此数据库的主要数据来源不仅包括临床医生的用药经验,还包括肿瘤细胞耐药实验等实验室数据。如前所述,中药耐药数据库是一个巨大的数据集成,这项工作的开展既需要政府机

构的政策支持,也需要医务工作者无私共享用药经验。抗肿瘤中药耐药数据库的建立,不仅能拓宽临床用药思路,为中医药临床用药提供了可靠依据,有利于抗肿瘤中药的新突破,还能避免中药的多用滥用,减少中药材不必要浪费,节约中药材宝贵资源。

参考文献

- [1]徐永强,宋鲁成.对肿瘤中药多药耐药性探讨[J].山东中医药大学学报,2010,34(3):212-213.
- [2]李力,张洁清.卵巢恶性肿瘤的多药耐药性[C]//中国临床肿瘤学教育专辑(2002)-中国抗癌协会第六届临床肿瘤协作中心(CSCO)学术年会论文集.广州:2002:201-219.
- [3]符淳,李光仪,刘晓英,等.顺铂诱导卵巢癌耐药细胞系 A2780/DDP 凋亡的时间和剂量依从性[J].肿瘤防治研究,2006,33(8):561-564.
- [4]周岱翰.临床中医肿瘤学[M].北京:人民卫生出版社,2003:339.
- [5]Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010[J]. J Nat Prod, 2012, 75(3):311-335.
- [6]Risinger AL, Giles FJ, Mooberry SL. Microtubule dynamics as a target in oncology[J]. Cancer Treat Rev, 2009, 35(3):255-261.
- [7]李长龙,刘建文,萨晓婴,等.长春新碱耐药结肠癌细胞株 HCT-8/VCR 的建立及其耐药机制的初步研究[J].肿瘤,2009,29(1):31-34.
- [8]周峰,许小平,陈波斌,等.耐高三尖杉酯碱 MDS 细胞系的建立及其生物学特性研究[C]//第13届全国实验血液学会议论文摘要.武汉:2011:496.
- [9]钱军,杨爱珍,陈惠英,等.人肺腺癌紫杉醇耐药细胞株交叉耐药性实验研究[J].医学研究杂志,2008,37(12):52-54.
- [10]严淑.五种天然有效部位生物总碱的提取分离及体外抗肿瘤作用研究[D].南京:南京中医药大学,2010.
- [11]李德爱,孙伟.肿瘤内科治疗药物的安全应用[M].北京:人民卫生出版社,2011:55.
- [12]Raghunand N, He X, Van Sluis R, et al. Enhancement of chemotherapy by manipulation of tumour pH[J]. Br J Cancer, 1999, 80(7):1005-1011.
- [13]张微,李茹恬,邹玺,等.汉防己甲素的 pH 依赖性生理性耐药研究[J].临床肿瘤学杂志,2012,(5):417-419.
- [14]徐仙娥,程亚军.化疗药物的合理使用[J].中国药业,2006,15(14):66-67.
- [15]米彦军,张传钊,符立梧.肿瘤药敏试验指导个体化治疗的研究进展[J].药学学报,2009,44(11):1187-1192.
- [16]叶絮,谭获,冯莹,等.多药耐药功能实验对急性白血病化疗疗效的预测意义[J].癌症,2003,32(8):856-860.

(收稿日期:2013-04-10;修回日期:2013-06-05)

[编辑:黄健]