

[文章编号] 1007-385X(2005)02-0158-03

贝伐单抗治疗转移性结直肠癌研究进展

安富荣 综述; 沈金芳 审阅 (上海第二医科大学附属仁济医院药剂科, 上海 200001)

[摘要] 贝伐单抗(bevacizumab)是一种重组人源化抗血管内皮生长因子的单克隆抗体,可与肿瘤细胞上的血管内皮生长因子(VEGF)特异性结合,通过抑制血管生成而抑制肿瘤生长。贝伐单抗已于2004年2月获FDA批准,与5-氟尿嘧啶为基础的化疗方案联合一线治疗转移性结直肠癌。推荐剂量为5 mg/kg,每14天给药1次,静脉滴注。贝伐单抗的耐受性良好,较常见的不良反应有高血压、出血和血栓形成。

[关键词] 贝伐单抗; 单克隆抗体; 转移性结直肠癌

[中图分类号] R735.3 [文献标识码] A

结直肠癌(CRC)是位于前列的死因癌症之一,手术是治疗CRC的主要方法,但手术后残留微小转移灶可导致40~60%的病人复发。目前治疗转移性结直肠癌(MCRC)的标准方案是IFL方案,即伊立替康(irinotecan)、亚叶酸(leucovorin)和5-氟尿嘧啶(5-FU)联合治疗。

贝伐单抗(bevacizumab, Avastin™)是Genentech公司开发的一种重组人源化单克隆抗体,它与血管内皮生长因子(VEGF)高亲和力结合,通过抑制新生血管的形成,减少肿瘤的血供、氧供和其他营养物质的供应而抑制肿瘤生长^[1]。Ⅲ期临床试验显示,贝伐单抗与IFL方案联合治疗MCRC,可显著延长病人的生存期。贝伐单抗于2004年2月首次获FDA批准,作为MCRC的一线治疗药物,成为第一种获得FDA批准的血管生成抑制剂。本文对贝伐单抗的药效学和药动学特性以及临床疗效等作一介绍。

1 药理作用

1.1 作用机理^[2-3]

VEGF是一种与内皮细胞有高亲和力的糖蛋白,它是血管生成的重要调节剂。VEGF在多种细胞中表达,尤其在肿瘤细胞中表达增加。VEGF调节血管增生,提高血管通透性,在肿瘤生长中起重要作用。VEGF对新生血管的内皮细胞也具有抗凋亡作用。对各种肿瘤来说,包括急性淋巴性白血病、乳腺癌、肝细胞癌、非小细胞肺癌、卵巢癌和结肠癌等,体循环中VEGF水平的增高与肿瘤预后较差和转移风险提高有关。血清和血浆中VEGF水平均可测定,但血浆浓度能更精确地代表循环中VEGF水平。

贝伐单抗可与VEGF高亲和力结合,拮抗其生理活性,包括内皮细胞促有丝分裂活性、提高血管通透性活性和其他促血管生成活性。贝伐单抗通过抑制新生血管的形成,减少肿瘤的血供、氧供和其他营养物质的供应而抑制肿瘤生长。小鼠模型试验结果显示,抗VEGF抗体给药可阻断人肿瘤移植物的生长,减少转移灶的数量和体积。与单独用药相比,贝伐单抗与化疗药合用时可提高抗肿瘤作用。

1.2 药动学

分别在小鼠、大鼠和家兔体内进行了贝伐单抗的药动学研究^[4]。因发现贝伐单抗与家兔VEGF结合,而不与小鼠和大鼠VEGF结合,因此体内分布研究采用家兔模型。此模型试验结果表明,贝伐单抗大部分保留在血液中,与其他组织相比,更易分布于心脏、睾丸、膀胱和肾。贝伐单抗从体循环中清除的方式与内源性抗体相似。对2项Ⅰ期试验和1项Ⅱ期试验的52例病人的数据分析表明^[5],贝伐单抗的药动学特征符合二室模型。贝伐单抗静脉给药,剂量为0.1~10 mg/kg,4~24周,平均清除率为239 ml/d,中央室的平均分布体积为3260 ml,初始和消除半衰期分别为1.85 d和18.6 d。

1项Ⅰ期试验发现^[3],贝伐单抗符合线性动力学特征,平均半衰期为21 d。25例病人的给药剂量为0.1~10 mg/kg,0.1 mg/kg剂量组的平均C_{max}为2.80 μg/ml,10 mg/kg剂量组的平均C_{max}为284 μg/ml。所有剂量组的平均清除率为2.75~9.29 ml/(kg·d)。贝伐单抗给药前,病人血清VEGF基线浓度范围为<20~281 pg/ml,贝伐单抗给药后,非结合型血清VEGF浓度下降,剂量≥0.3 mg/kg时即下降到检测限以下。1项Ⅱ期试验,104例病人给予5-FU(FU)/亚叶酸(LV)治疗(每周给药1次,共给药4周,6周为1个治疗周期)或FU/LV+贝伐单抗(每2周5或10 mg/kg)治疗,贝伐单抗的平均清除率为2.79±0.764 ml/(kg·d),平均半衰期为12±3.31 d。只有血清清蛋白基线浓度影响贝伐单抗的药动学,低血清清蛋白浓度的病人,贝伐单抗清除率大约高15%。贝伐单抗与阿霉素、卡铂和紫杉醇合用,或与FU/LV合用,贝伐单抗的药动学参数以及病人体内VEGF浓度均不受影响,平均消除半衰期为13 d^[6]。

2 临床疗效

1项Ⅱ期临床试验考察了贝伐单抗联合FU/LV一线治疗MCRC病人的疗效和安全性^[7]。104例未经治疗的MCRC病人随机化分为3组,分别接受以下治疗:FU/LV(*n* = 36); FU/LV+低剂量贝伐单抗(5 mg/kg)(*n* = 35); FU/LV+高剂量贝伐单抗(10 mg/kg)(*n* = 33)。FU/LV的剂量均为500

mg/m²,每周给药1次,给药6周,停药2周,8周为1个治疗周期,共6个周期。贝伐单抗静脉滴注时间>90 min,每2周给药1次,共48周。试验结果表明,与FU/LV单独治疗相比,贝伐单抗联合FU/LV治疗,提高了有效率,延长了疾病进展时间(TTP)和生存期。FU/LV组、低剂量和高剂量贝伐单抗组的总有效率分别为17%、40%和24%,中位TTP分别为5.2、9.0和7.2个月,中位生存期分别为13.8、21.5和16.1个月。本试验中贝伐单抗低剂量组疗效比高剂量组好,原因不明。与FU/LV对照组相比,贝伐单抗治疗组中有更多的病人至少有一种3级或4级不良反应,血栓形成是最明显的不良反应,此外还有高血压、蛋白尿和鼻出血。

另1项Ⅱ期临床试验考察了贝伐单抗联合IFL方案一线治疗晚期CRC病人的疗效^[8]。采用标准IFL方案即伊立替康125 mg/m²+5-FU 500 mg/m²+亚叶酸20 mg/m²,在治疗第1、8、15和22天时分别给药1次,6周为一个治疗周期,贝伐单抗的剂量为每2周10 mg/kg。70例病人的总有效率为45.7%,完全缓解(CR)率为2.9%。该试验结果令人鼓舞。在此基础上进行了更大规模的Ⅲ期临床试验^[9],进一步考察贝伐单抗联合IFL方案治疗MCRC病人的疗效和安全性。813例以前不曾治疗过的MCRC病人随机化给予IFL+安慰剂治疗($n=411$)或IFL+贝伐单抗治疗(每2周5 mg/kg)($n=402$)。一级终点为总生存期,二级终点为无进展生存期、有效率、有效持续时间、安全性和生活质量。IFL+安慰剂治疗组和IFL+贝伐单抗治疗组的中位生存期分别为15.6和20.3个月,中位无进展生存期分别为6.2和10.6个月,有效率分别为34.8%和44.8%,中位有效持续时间分别为7.1和10.4个月。贝伐单抗与IFL方案联合治疗使MCRC病人的生存期和无进展生存期显著提高近5个月。贝伐单抗使3级高血压的发生率明显提高,由2.3%增加到11.0%。

此外,600多例一线治疗失败的MCRC病人参加的1项大型Ⅲ期临床试验,将考察FOLFOX方案(奥沙利铂+5-FU+亚叶酸)、贝伐单抗单独治疗以及贝伐单抗联合FOLFOX方案的临床疗效和安全性,该试验正在进行中。

3 临床安全性和注意事项^[7,9-11]

贝伐单抗常与其他化疗药物合用,由于其他化疗药物的不良反应目前均比较清楚,因此治疗中产生的任何新的或未预期的不良反应均归于贝伐单抗。贝伐单抗常见的不良反应有发热、头痛、寒战、皮疹、高血压、出血、血栓形成、肾变病和蛋白尿等,其中最常见的3种不良反应为高血压、出血和血栓形成。有高血压病史的病人用贝伐单抗治疗时更易引起高血压,可口服抗高血压药物治疗。高血压的发生率与剂量有关,在10 mg/kg剂量组中更常见。出血是较严重的不良反应,临床试验中最常见的是短暂性鼻出血,持续不到5 min。亦有胃肠道出血的报道。生产商已发布一个黑匣子警告,包括胃肠道穿孔、伤口开裂和致命性咯血。另外还发现贝伐单抗可引起血栓

形成,包括深静脉血栓、肺栓塞和心肌梗塞。出血或血栓形成可能与贝伐单抗拮抗VEGF对血管内皮的作用有关。VEGF是血管内皮再生的重要调节剂,因此拮抗VEGF的作用可能降低内皮的再生能力,增加出血倾向。血管内皮的功能不良和缺损导致内皮下胶原暴露,使血栓形成的发生率提高。正在进行的试验将评价低剂量华法令是否能有效防止血栓形成和血栓栓塞综合征。与贝伐单抗有关的另一重要不良反应是蛋白尿。一研究阐明,VEGF作用于大鼠肾小球内皮细胞,因此对肾小球修复有促进作用,用VEGF拮抗剂治疗导致肾小球内皮细胞增殖降低和损害增加,这可能是产生蛋白尿的原因。

目前尚无贝伐单抗药物相互作用的研究报道。但当贝伐单抗与其他药物合用,尤其是与能增加出血风险的药物(如非甾体抗炎药、阿司匹林、华法令)合用时,应十分小心。有单抗过敏史的病人使用贝伐单抗时应严密监控。有高血压、出血、血栓栓塞或蛋白尿病史的病人,应慎重使用贝伐单抗,因其可使这些症状加重。

4 结 语

贝伐单抗作为第一种血管生成抑制剂,联合5-FU为基础的化疗方案,用于一线治疗MCRC病人,提高了病人的总有效率、TTP和生存期。贝伐单抗用于其他实体瘤(肾细胞癌、非小细胞肺癌、头颈癌、乳腺癌和前列腺癌等)和血液瘤的临床试验也正在进行中,初步的试验结果也令人鼓舞。总之,贝伐单抗为癌症病人提供了新的治疗选择。

[参 考 文 献]

- [1] Zondor SD, Medina PJ. Bevacizumab: An angiogenesis inhibitor with efficacy in colorectal and other malignancies[J]. *Ann Pharmacother*, 2004, 38(7-8): 1258-1264.
- [2] Rosen LS. Clinical experience with angiogenesis signaling inhibitors: Focus on vascular endothelial growth factor (VEGF) blockers [J]. *Cancer Control*, 2002, 9(2): 36-44.
- [3] Gordon MS, Margolin K, Talpaz M, *et al*. Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(4): 843-850.
- [4] Lin YS, Nguyen C, Mendoza JL, *et al*. Preclinical pharmacokinetics, interspecies scaling, and tissue distribution of a humanized monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, 288(1): 371-378.
- [5] Hsei VC, Novotny WF, Margolin K, *et al*. Population pharmacokinetic (PK) analysis of bevacizumab (BV) in cancer subjects[J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2001, 20: 69a.
- [6] Margolin K, Gordon MS, Holmgren E, *et al*. Phase Ib trial of intravenous recombinant humanized monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor in combination with chemotherapy in patients with advanced cancer: Pharmacologic and long-term safety data [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(4): 851-856.

[文章编号] 1007-385X(2005)02-0160-03

华蟾素抗肿瘤作用及其机制的研究进展

韩鸿彬 综述; 陈嘉勇 审阅 (昆明医学院第二附属医院普外科, 昆明 650031)

[摘 要] 华蟾素作为一种传统中药,在抗炎、抗病毒、消肿止痛方面具有重要的应用价值。近年来许多研究证明华蟾素在抗肿瘤方面有重要的作用,能有效抑制肿瘤细胞的增殖,同时诱导和促进肿瘤细胞的分化和凋亡,增强机体免疫力等作用,本文就华蟾素在抗肿瘤作用及其机制方面的最新研究进展作一综述。

[关键词] 华蟾素;肿瘤;作用机制

[中图分类号] R730.53 [文献标识码] A

华蟾素是我国传统生物药材中华大蟾蜍皮经科学方法提取加工制成的水溶性制剂。其重要成分为吡啶生物碱、还原糖、氨基酸以及蟾蜍毒素、蟾蜍色胺等。近年来随着对华蟾素的药理作用和临床应用的深入研究,已证实华蟾素具有抗肿瘤、抗病毒、强心、麻醉、止痛、促进骨髓增生、增强机体免疫力的作用。而我们认为华蟾素在抗肿瘤方面具有更广阔的应用前景,现将华蟾素抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞分化和促进细胞凋亡等方面的进展综述如下:

1 抑制肿瘤细胞 DNA 和 RNA 的生物合成

DNA 是构成染色质的主要物质,是决定细胞生长、分化、分裂和各种性状的重要因素。正常细胞核的 DNA 含量相对稳定,而恶性肿瘤细胞却具有 DNA 含量的异常,所以肿瘤细胞的 DNA 含量可以直接反映肿瘤的增殖能力。华蟾素抑制肿瘤细胞核酸代谢,干扰 DNA 和 RNA 的合成,阻碍细胞有丝分裂,直接参与杀伤癌细胞的作用。刘莉等^[1]应用自动化图像分析技术对裸鼠人肝癌细胞经局部注射华蟾素治疗的肝癌细胞核 DNA 含量进行定量分析,结果经局部治疗的肝癌细胞核 DNA 含量下降,明显低于对照组,抑瘤生长率为 57.9%。另有学者研究发现华蟾素对体外培养的 H22 腹水型小鼠肝癌细胞无直接杀伤作用,但能明显抑制其 DNA 和

RNA 的合成,并通过对小鼠血浆环核苷酸水平的测定发现:华蟾素能显著提高荷瘤小鼠血浆 cAMP 及 cGMP 的比值,并使之恢复到正常水平,从而抑制肿瘤细胞的增殖,促进其分化,并提高机体免疫水平^[2]。

2 抑制肿瘤细胞的增殖

正常细胞转变成肿瘤细胞与细胞周期密切相关,肿瘤细胞始终处于增殖状态不能进入静止期。华蟾素能有效地抑制胃癌和肝癌细胞株的增殖,MTT 试验显示,华蟾素对胃癌细胞 BGC-823 的抑制作用有时间依赖性,随着时间延长和药物浓度的增加,BGC-823 细胞存活率降低,细胞 DNA 合成亦相应降低。病理学研究发现华蟾素处理 BGC-823 细胞后,细胞数量减少,形态呈多形性细胞核变小,核仁缩小。采用流式细胞仪分析华蟾素对胃癌 BGC-823 细胞的影响,结果显示:华蟾素作用 48 h 后,癌细胞被阻断在 S 期,使部分肿瘤细胞不能进入 G/M 期,从而影响细胞的增殖。另研究华蟾素对体外培养的人肝癌细胞 SMMC-7721 及 MGC-803 细胞的生长影响,通过集落形成实验结果证明华蟾素对这两株细胞有显著的抑制作用,降低这两株细胞的生物活性及增殖能力,并将其细胞周期阻断于 S 期^[3]。以上结果显示华蟾素可抑制胃癌和肝癌细胞的增殖,并具有直接杀伤作用。

[7] Kabbinar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, *et al.* Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(1): 60-65.

[8] Giantonio BJ, Levy D, O'Dwyer PJ, *et al.* Bevacizumab (anti-VEGF) plus IFL (irinotecan, fluorouracil, leucovorin) as front-line therapy for advanced colorectal cancer (adv-CRC): Results from the eastern cooperative oncology group (ECOG) study E2200 [J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 2003, 22: 255.

[9] Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, *et al.* Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal

cancer[J]. N Engl J Med, 2004, 350(23): 2335-2342.

[10] Yang JC, Haworth L, Sherry RM, *et al.* A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer[J]. N Engl J Med, 2003, 349(5): 427-434.

[11] Kilickap S, Abali H, Celik I. Bevacizumab, bleeding, thrombosis, and warfarin[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(18): 3542.

[收稿日期] 2004 - 11 - 20

[修回日期] 2005 - 01 - 28

[本文编辑] 王莹

3 诱导肿瘤细胞凋亡

肿瘤细胞在不同程度上缺乏成熟的形态和完整的功能,丧失某些终末分化细胞的性状,并常对正常的分化调节机制缺乏反应。近年来,通过对生物细胞凋亡通路的深入研究,已经证明,细胞凋亡是某些因素诱导的基因介导的细胞自杀行为,组织中的凋亡细胞最终解离为膜完整的凋亡小体,被组织的专职细胞吞噬,因而没有炎症反应,诱导细胞凋亡是肿瘤治疗的新思路。华蟾素能诱导多种肿瘤细胞的凋亡。Masuda^[4]应用华蟾素 1 $\mu\text{mol/L}$ 处理 HL60 细胞 15 h,检测到细胞生存率下降和 DNA 梯形条带,提示华蟾素处理后,细胞凋亡的信号立即启动。用 100 $\mu\text{mol/L}$ 华蟾素预处理 HL60 细胞 6 h,增强了顺铂和全反式维甲酸诱导凋亡作用。华蟾素诱导细胞凋亡的机制日益受到重视,Jing 等^[5]认为华蟾素对细胞周期的影响类似于拓扑异构酶抑制剂的作用,并进一步研究发现,华蟾素处理细胞后,拓扑异构酶 II 的活性受到抑制,拓扑异构酶 I 的活性不受影响,说明华蟾素通过细胞内的信使传导系统最终使拓扑异构酶 II 减少,从而诱导细胞凋亡。而 Watabe^[6]研究认为华蟾素诱导的细胞凋亡可被核酸内切酶抑制剂所抑制,而不受蛋白质合成抑制剂抑制,说明华蟾素诱导的细胞凋亡过程不需要新的蛋白质的合成,经 Northern blot 分析显示 c-myc 和 bcl-2 基因表达随作用时间的延长而下降,证实了华蟾素诱导细胞凋亡是通过改变凋亡相关基因的表达实现的。田普训^[7]应用蟾酥脂质体体外对膀胱移行细胞癌 BIU87 细胞株作用的研究发现,蟾酥脂质体能抑制癌细胞 DNA 合成,使癌细胞的高异倍体向低异倍体转化,从而影响癌细胞的生物学行为,减少肿瘤细胞的恶性度。

4 影响癌基因的表达

在肿瘤形成和演化的多步骤过程中,癌基因、抑癌基因与细胞凋亡过程有相当重要的联系,细胞凋亡受到多种基因的调控,许多人体基因如 p53, c-myc, bcl-2, bax, fas, fasL 等都参与了凋亡的调控。其中 p53, bcl-2 和 c-myc 被认为具有重要的调节作用。p53 为抑癌基因,参与 DNA 损伤引起的细胞周期阻滞和凋亡过程,野生型 P53 在多种情况下是阻碍细胞从 G1 期进入 S 期,因而可作为直接的凋亡基因而导致细胞凋亡。突变型 p53 失去对细胞增殖的负调控作用,可导致细胞增殖失控发生肿瘤^[8]。c-myc 是一种控制细胞增殖和分化的原癌基因,它具有诱导细胞增殖和凋亡的双重作用,选择何种作用受其它调控因素的影响^[9]。bcl-2 是编码一个相对分子量为 25 000 蛋白质的重要原癌基因,对细胞凋亡具有明显的抑制作用,在许多肿瘤的发生过程中,Bcl-2 蛋白表达率呈逐渐增加的趋势,提示 Bcl-2 蛋白表达增加是肿瘤细胞凋亡受抑制的重要机制之一^[10]。Watabe 等^[11]报道蟾蜍灵能使人淋巴瘤 U937 细胞 Bcl-2 的表达下降,诱导细胞凋亡。韩

仲明等^[12]通过 SP 免疫组化技术对喉癌 Hep-2 细胞检测 p53、c-myc 及 bcl-2 基因蛋白的表达,研究发现,华蟾素能使抑癌基因 P53 蛋白表达增加,C-myc 和 Bcl-2 表达明显下降。左小东等^[3]对华蟾素对胃腺癌 MGC-803 及人肝癌 SMMC-7721 研究发现,华蟾素对 Bcl-2 抗凋亡基因的表达有一定的抑制作用。以上说明华蟾素对肿瘤癌基因蛋白的表达有较强的抑制作用,并具有一定的特异性。对凋亡基因蛋白表达的研究为临床应用华蟾素治疗肿瘤提供了实验和理论依据。

5 抑制肿瘤血管形成

肿瘤血管生成是肿瘤生长和转移的基础,抑制肿瘤血管生成是肿瘤治疗的新策^[13]。华蟾素能破坏或抑制血管生成,从而抑制肿瘤的生长和转移。Lee 等^[14]用原代培养的牛主动脉内皮细胞在溶胶原蛋白三维培养基中生成的毛细血管样网络结构为模型,观察蟾蜍灵对血管生成的影响,经图象分析仪定量检测,小剂量蟾蜍灵即可显著抑制毛细血管生成,FCM 分析可见血管内皮细胞阻滞与 G2/M 期,细胞增殖受到抑制。

6 增强机体的免疫功能

免疫功能的降低削弱了宿主对肿瘤细胞的生长监视、杀伤和清除能力,使病灶易于生长和转移,华蟾素对机体的免疫调节作用是华蟾素抗肿瘤的主要作用机理之一。华蟾素具有提高机体免疫力作用。林培英等^[15]报道华蟾素能显著增加环磷酰胺(CTX)所致免疫抑制状态下的小鼠及 SRBC 致小鼠血清 IgG 含量,显著增加 CTX 所致白细胞减少症的小鼠外周血白细胞数,且能提高小鼠腹腔巨噬细胞指数,表明其对细胞免疫、体液免疫和非特异性免疫均有促进作用。另有研究证实,华蟾素注射液不仅可诱导 PBMC 产生 IL-2,还可增加 LAK 细胞的杀伤活性^[16]。IL-2 主要是由 T 辅助细胞产生的细胞因子,具有很强的免疫增强作用,对巨噬细胞、NK 细胞、T 细胞、B 细胞等多种免疫效应细胞都能促其活化和增强对病原微生物的杀伤能力^[17]。LAK 细胞则是一种由淋巴因子活化的杀瘤谱最广、效应最强的杀伤细胞,它只杀伤肿瘤、不杀伤正常细胞。近年已有较多应用 LAK 细胞和 IL-2 治疗恶性肿瘤的报道^[18]。由此可见,该药可能是通过增强机体对肿瘤的免疫功能而实现其抗癌作用的。

7 展望

华蟾素是临床常用的抗癌中药制剂,具有抑制肿瘤细胞生长和刺激免疫系统的双重作用,在肿瘤临床上已广泛应用。对晚期癌症患者,特别是失去手术,放疗条件及不能接受化疗的病人来说,是一种有希望的抗癌药物,并且在肿瘤的放、化疗过程中能减少其毒副作用,增加患者对放、化疗的耐受性,提高肿瘤细胞对放、化疗产生的凋亡诱导作用的敏感性,从而提高疗效或在相同疗效下减

轻放、化疗的剂量。通过对其生物活性的研究,如果能进一步确定其主要药理活性和作用机制及其对凋亡相关基因的影响,同时针对华蟾素抗肿瘤特点加强联合用药的研究,更能充分发挥传统中药在抗肿瘤方面的独特效用,将为华蟾素为临床治疗肿瘤理论依据新的思路,使其成为新一代高效、低毒的抗癌药物。

[参 考 文 献]

- [1] 刘 莉, 蒋亚生, 张士华. 抗癌中药制剂局部注射对裸鼠人肝癌细胞核 DNA 含量的影响[J]. 中国肿瘤临床, 1993, 20(2): 140-142.
- [2] 关 钧, 赵学海, 蒋秉坤, 等. 华蟾素抗肿瘤机理的初步探讨[J]. 蚌埠医学院学报, 1993, 18(2): 78-81.
- [3] 左小东, 崔永安, 秦叔奎, 等. 华蟾素对肿瘤细胞周期及 bcl-2 蛋白表达的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2003, 12(6): 567-568.
- [4] Masuda Y, Kawazoe N, Nakajo S, *et al.* Bufalin induces apoptosis and influences the expression of apoptosis-related genes in human leukemia cells[J]. *Leuk Res*, 1995, 19(8): 549-556.
- [5] Jing Y, Ohizumi H, Kawazoe N, *et al.* Selective inhibitory effect of bufalin on growth of human tumor cells *in vitro*: Association with the induction of apoptosis in leukemia HL-60 cells[J]. *Jpn J Cance Res*, 1994, 85(6): 645-651.
- [6] Watabe M, Masuda Y, Nakajo S, *et al.* The cooperative interaction of two different signaling pathways in response to bufalin induces apoptosis in human leukemia U937 cells[J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(24): 14067-14072.
- [7] 田普训, 南勋义, 李 旭, 等. 蟾毒素脂质体对人膀胱移行细胞癌 BIU-87 作用的体外实验研究[J]. 中华泌尿外科杂志, 1994, 15(6): 432-436.
- [8] Brown JM, Wouters BG. Apoptosis, p53, and tumor cell sensitivity to anticancer agents[J]. *Cancer Res*, 1999, 59: 1391-1399.
- [9] Packham G, Cleveland, JI. C-Myc and apoptosis[J]. *Biochem Biophys Acta*, 1995, 1242(1): 11-28.
- [10] Burlacu A. Regulation of apoptosis by Bcl-2 family proteins[J]. *J Cell Mol Med*, 2003, 7(3): 249-257.
- [11] Watabe M, Kawazoe N, Masuda Y, *et al.* Bcl-2 protein inhibits bufalin-induced apoptosis through inhibition of mitogen-activated protein kinase activation in human leukemia U937 cells[J]. *Cancer Res*, 1997, 57(15): 3097-3100.
- [12] 韩仲明, 苏红星, 黄晋生, 等. 华蟾素对喉癌细胞的基础研究[J]. 中国中西医结合耳鼻喉科杂志, 2000, 8(3): 111-114.
- [13] Bolontrade MF, Stern MC, Binder RL, *et al.* Angiogenesis is an early event in the development of chemically induced skintumors[J]. *Carcinogenesis*, 1998, 19(12): 2107-2013.
- [14] Lee DY, Yasuda M, Yamamoto T, *et al.* Bufalin inhibits endothelial cell proliferation and angiogenesis *in vitro*[J]. *Life Sci*, 1997, 60(2): 127-134.
- [15] 林培英, 潘竞锵, 冯昭明, 等. 华蟾素对小鼠免疫功能的影响[J]. 中成药研究, 1987, 12: 20-21.
- [16] 赵兴梅, 陈 明, 杨祖贻, 等. 华蟾素对人 IL-2 水平及 LAK 活性影响[J]. 中药药理与临床, 1999, 15(6): 333.
- [17] 王在国, 张爱玲, 丁福全, 等. 经埋植式给药装置肝动脉门静脉灌注自体 LAK 细胞及化疗药治疗中晚期肝癌[J]. 新消化病杂志, 1996, 4(8): 448.
- [18] 文立民. 白细胞介素 2 治疗癌症的评价[J]. 国外医学肿瘤学分册, 1993, 20(5): 302.
- [收稿日期] 2004 - 10 - 10 [修回日期] 2004 - 12 - 16
[本文编辑] 韩 丹, 王 莹

《中国肿瘤生物治疗杂志》征订启事

《中国肿瘤生物治疗杂志》创刊于 1994 年,经国家科委和国家新闻出版署正式批准,由中国免疫学会和中国抗癌协会联合主办的国家正式医学期刊(刊号为 CN31-1725/R)。本刊旨在交流学术、促进科研、面向应用,主要刊登与肿瘤生物治疗有关的基础理论与临床的研究论文、新实验技术及其研究成果等。《中国肿瘤生物治疗杂志》已经获准自 2006 年第 13 卷开始更改为双月刊,每期定价: 8.00 元,全年定价: 48.00 元,邮发代号: 4-576,请通过邮局订阅。若错过,可从本刊编辑部补订,请将 55.00 元(含邮资)寄本刊编辑部并注明详细通讯地址及邮政编码,本刊编辑部将负责如期寄至您的手中。

联系地址:上海市翔殷路 800 号第二军医大学免疫楼

《中国肿瘤生物治疗杂志》编辑部

联系人:王莹,韩丹

邮政编码: 200433

联系电话: 021-55620605 × 22; 021-25070316 × 22;

传 真: 021-65382502

E-mail: cjb@biother.org