

• 国家基金研究进展综述 •

靶向谷胱甘肽抗氧化系统逆转肿瘤耐药的研究进展*

朱仲玲 阎昭

摘要 谷胱甘肽(glutathione, GSH)是维持生物体内氧化还原平衡状态最为重要的小分子活性寡肽,具有抗氧化和调节机体巯基平衡的作用,并通过参与谷胱甘肽化修饰调控众多信号转导分子及氧化还原敏感转录因子的活性。研究显示,在多种肿瘤中 GSH 水平明显增高,通过消除 ROS、解毒药物或参与 DNA 修复过程等机制促进肿瘤细胞耐药。GSH 系统代谢酶在耐药肿瘤细胞中亦呈高表达,调控肿瘤细胞对药物的治疗反应。耗竭 GSH 或下调 GSH 系统代谢酶可有效逆转肿瘤耐药,使耐药肿瘤细胞恢复化疗敏感性,表明 GSH 抗氧化系统是促使肿瘤耐药的关键性因素之一。近年来, GSH 抗氧化系统作为潜在的抗肿瘤治疗和耐药逆转靶点正备受关注。本文就 GSH 抗氧化系统参与肿瘤耐药的作用及 GSH 抗氧化系统靶向药物作一综述。

关键词 谷胱甘肽 抗氧化 氧化还原 肿瘤 耐药

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2015.23.146

Research progress on therapeutic strategies targeting the glutathione antioxidant system in cancer cells to reverse drug resistance

Zhongling ZHU, Zhao YAN

Correspondence to: Zhao YAN; E-mail: yanzhaotj@126.com

Department of Clinical Pharmacology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin 300060, China.

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81402481) and the Research Foundation of Tianjin Health Bureau (No. 2014KZ085).

Abstract Glutathione (GSH) is the most important small-molecule, active oligopeptide in the maintenance of redox balance. GSH contributes to antioxidant and thiol equilibrium, as well as modulates the activities of many signaling molecules and redox-sensitive transcription factors by S-glutathionylation. Several studies have shown that the GSH level increased in various tumors. Additionally, increased GSH significantly contributes to drug resistance by eliminating ROS, detoxifying drugs, or participating in DNA repair. GSH-related metabolic enzymes are overexpressed in resistant cells, thereby regulating cellular response to chemotherapy drugs. Depletion of GSH or downregulation of GSH-related metabolic enzymes may effectively reverse drug resistance and promote resistant cells to restore sensitivity. This potential indicates that the GSH antioxidant system plays an important role in drug resistance. The GSH antioxidant system, as a potential target for antitumor therapy and reversal of drug resistance, has recently become an attractive focus in cancer research. This paper presents a review of the role of the GSH antioxidant system in drug resistance and discusses the therapeutic strategies targeting the GSH antioxidant system.

Keywords: glutathione, antioxidant, redox, cancer, resistance

谷胱甘肽(glutathione, GSH)及相关代谢酶构成机体内最为重要的抗氧化防御系统,保护细胞免受活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)的攻击^[1]。近年来研究发现,耐药肿瘤细胞内 GSH 水平升高,相关代谢酶表达上调^[2-3],表明 GSH 抗氧化系统作为细胞内主要的氧化还原状态调控系统与肿瘤耐药性密切相关。本文重点介绍 GSH 抗氧化系统参与肿瘤耐药的作用及相关靶向药物开发应用进展。

1 肿瘤细胞内氧化还原状态与治疗反应密切相关

肿瘤细胞在代谢过程中产生一系列 ROS,通过 DNA 损伤、遗传不稳定性、激活癌基因和药物抗性等方式促进肿瘤发生发展^[4]。而高水平 ROS 则具有细胞毒性,导致包括 DNA、蛋白质在内的大分子物质损伤及线粒体通透性增加,最终导致细胞色素 C 释放和细胞凋亡。由于肿瘤细胞长期处于中低水平氧化应激状态,较容易在药物刺激下越过细胞耐受的临界

作者单位:天津医科大学肿瘤医院临床药理室,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市肿瘤防治重点实验室(天津市 300060)

*本文课题受国家自然科学基金项目(编号:81402481)和天津卫生局科技基金项目(编号:2014KZ085)资助

通信作者:阎昭 yanzhaotj@126.com

点导致细胞死亡^[5-6]。临床使用的诸多化疗药物和放疗疗法就是通过产生大量 ROS 而实现抗肿瘤效应^[7]。然而,长期治疗往往促使肿瘤细胞内抗氧化酶系统上调,最终导致肿瘤耐药^[8]。下调细胞内抗氧化酶水平或给予额外 ROS 处理可使耐药肿瘤细胞恢复敏感性,表明肿瘤细胞内氧化还原平衡状态与治疗反应密切相关,抗氧化系统可通过调控细胞内氧化还原状态和 ROS 水平诱导肿瘤耐药^[9]。

2 GSH 抗氧化系统

维持细胞内氧化还原平衡状态的抗氧化系统主要分为三类:GSH/氧化型谷胱甘肽(oxidized glutathione, GSSG)系统、谷氧还蛋白(glutaredoxin, Grx)系统以及硫氧化蛋白(thioredoxin, Trx)/Trx 还原酶系统^[10]。除了 Trx 需要还原型辅酶 II (NADPH)提供还原当量,GSH/GSSG 和 Grx 抗氧化系统则均需 GSH 提供电子供体,因此 GSH 成为维持生物体内氧化还原系统稳态最为重要的小分子活性物质^[11]。参与 GSH 合成、降解、结合及氧化还原等过程的代谢酶共同组成 GSH 抗氧化系统,维系着细胞内 GSH 稳态。

谷胱酰半胱氨酸合成酶(glutamate cysteine ligase, GCL)是 GSH 合成的限速酶,决定 GSH 合成的速率和量,其催化活性受产物 GSH 的反馈抑制;在转录和转录后水平上,则受 Nrf1/2、AP-1、NF- κ B 等转录因子调控,促使细胞内 GSH 含量维持动态平衡^[1]。 γ -谷氨酰转肽酶(glutamyl transferase, GGT)是唯一的 GSH 降解酶,可将 GSH 水解为谷氨酸和半胱酰甘氨酸,后者可再被二肽酶水解为半胱氨酸和甘氨酸,形成 GSH 合成利用循环。谷胱甘肽硫转移酶(glutathione S-transferase, GST)是 GSH 结合反应的关键酶,可催化 GSH 与亲电药物(如烷化剂、蒽环类抗癌药物等)结合,形成谷胱甘肽-S-共轭物(GS-X)复合物,通过细胞外排从而降低药物毒性。GST 亦是重要的抗氧化酶之一,可通过清除 ROS 而发挥抗氧化作用^[12]。谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, Gpx)和谷胱甘肽还原酶(glutathione reductase, GSR)是参与 GSH 氧化还原代谢循环的两个关键酶。Gpx1 是 Gpx 家族中含量最为丰富的亚型,存在于真核细胞胞浆中,也见于线粒体,是体内重要的自由基捕获酶之一。Gpx1 可将 GSH 氧化成 GSSG,同时将 H₂O₂还原为 H₂O,导致超氧阴离子(O²⁻)通过中间体 H₂O₂生成 $\cdot$ OH 的反应链被打断。而 GSR 可利用 NADPH 将 GSSG 还原成 GSH。GSH 氧化还原代谢循环通过自由巯基/氧化巯基(-SH/-S-S-)及 NADPH/NADP⁺与细胞内的氧化还原平衡和能量代谢平衡相偶联,对于维系细胞内氧化还原水平及能量平衡具有重要作用。

3 GSH 抗氧化系统参与肿瘤耐药

大量研究证实,在很多类型肿瘤中 GSH 水平明显升高^[2],相关代谢酶(如 GCL、GGT、GST、GSR、Gpx 等)在耐药肿瘤细胞中高表达^[3,13-16],相应的调控基因 Nrf-2 活性上调,保护细胞免受 ROS、放疗及化疗的攻击,并调控细胞对治疗的反应^[17]。耗竭 GSH 或下调 GSH 系统代谢酶能够有效逆转肿瘤耐药,使耐药肿瘤细胞恢复敏感。研究显示,人卵巢癌细胞内 GSH 水平升高可诱导细胞对铂类耐药^[18],降低人多发性骨髓瘤细胞内 GSH 水平则可增加肿瘤细胞对三氧化二砷(arsenic trioxide, As₂O₃)的敏感性^[19],而降低人乳腺癌耐顺铂细胞内 GSH 水平亦能逆转肿瘤细胞的耐药性^[20]。GCL 或 GST 抑制剂可明显增加肿瘤细胞对多种治疗药物的敏感性^[2,21]。亦有文献报道,放疗耐受的胶质瘤细胞 U251 内 GSR 和 Gpx 高表达,导致细胞对顺铂和放疗不敏感^[22]。GSR 抑制剂能够下调 GSH 含量提高药物敏感性^[23]。而 Gpx1 可调控胶质母细胞瘤细胞对氧化刺激的敏感性^[24],并介导 B 细胞淋巴瘤细胞对顺铂、依托泊苷及棚替佐米等化疗药物耐受^[25]。由此可见,GSH 抗氧化系统对于维持肿瘤细胞 GSH 含量、氧化还原稳态及调控药物反应性发挥着重要作用。目前,GSH 抗氧化系统作为潜在的抗肿瘤治疗和耐药逆转靶点受到肿瘤学家们的高度关注。

4 GSH 系统靶向药物

4.1 GSH 合成抑制剂

丁硫氨酸亚砷胺(L-buthionine-sulfoximine, BSO)是一种 GSH 合成限速酶 GCL 的强效抑制剂,能有效地阻断 GSH 的合成,降低细胞内 GSH 水平而逆转耐药,增加肿瘤细胞对三氧化二砷、苯丙氨酸氮芥、顺铂及阿霉素等化疗药物的敏感性^[10]。目前,BSO 联合苯丙氨酸氮芥治疗耐药或复发性神经母细胞瘤 I 期临床试验(临床试验注册号 NCT00005835)尚在进行中。

4.2 GSH 降解抑制剂

谷氨酰胺类似物如阿西维辛(acivicin)、重氮基正亮氨酸(diazonorleucine)和偶氮丝氨酸(L-azaserine)等化合物能够强效抑制 GSH 降解酶 GGT 的活性,从而阻断 GSH 合成利用循环,但是严重的不良反应使得这些化合物无缘临床应用。近来有研究报道了两类新的 GGT 抑制剂,一类是 γ -磷酸基谷氨酰胺类似物,另一类是 OU749 衍生物,但在肿瘤治疗上其临床应用价值尚待进一步验证^[26]。

4.3 GST- π 抑制剂

GST 是由两个同源或异源二聚体亚基组成的多家族蛋白酶,至今共发现 5 类,即 μ 、 π 、 α 、 θ 和微粒体

型,其中 GST- π 占 90% 以上,与肿瘤耐药关系最为密切^[27]。抗利尿剂依他尼酸是首个进行临床研究的 GST 抑制剂。I 期临床试验表明,依他尼酸可部分逆转 B 细胞淋巴瘤患者对苯丁酸氮芥的耐药性,还可增加晚期恶性肿瘤患者对烷化剂塞替派的敏感性。但是,依他尼酸导致的利尿作用以及缺乏特异性限制了其作为 GST 抑制剂的临床使用^[28]。TLK199 亦是 GST- π 特异性抑制剂,通过激活 JNK 激酶促进正常细胞生长分化和肿瘤细胞凋亡,其治疗骨髓增生异常综合征和重症嗜中性白血球减少症的 I/II 期临床试验已经获得肯定结果^[10]。

4.4 由 GST- π 激活的前药

TLK286 (canfosfamide) 是目前研究最多的由肿瘤细胞内 GST- π 激活的前药,生成 GSH 类似物和活性药物氮芥类烷化剂^[29]。TLK286 在体外与卡铂、紫杉醇及蒽环类药物具有协同作用,无交叉耐药性。一项 TLK286 联合卡铂和紫杉醇一线治疗局部晚期或转移性 NSCLC 患者的 I ~ II a 期临床试验中,129 例患者给予为期 3 周的治疗方案,每周期第 1 天静注 TLK286 400 ~ 1 000 mg·m⁻² 合并紫杉醇 200 mg·m⁻² 和卡铂 (AUC=6),最多使用 6 个周期。临床试验结果显示,客观缓解率为 34%,中位无进展生存期为 4.3 个月,中位生存期为 9.9 个月,生存期达 1 年的患者占 43.1%。该研究接受 TLK286 维持治疗患者的平均生存期长达 16.8 个月,而未接受 TLK286 维持治疗患者的平均生存期仅为 8.8 个月 (风险比率为 0.38, $P < 0.001$)^[30]。此结果表明,TLK286 联合卡铂和紫杉醇效果明显,患者耐受良好。TLK286 维持治疗有助于进一步改进患者预后。另外,TLK286 联合脂质体阿霉素对照脂质体阿霉素单药治疗铂类耐药卵巢癌的随机对照 III 期临床试验结果表明,TLK286 联合脂质体阿霉素组和脂质体阿霉素单药组中位无进展生存期分别为 5.6 个月和 3.7 个月 (风险比率为 0.92, $P = 0.724$)^[31]。然而,针对 75 例铂类复发或铂类原发耐药的卵巢癌患者亚组分析表明,联合组和单药组中位无进展生存期分别为 5.6 个月和 2.9 个月 (风险比率为 0.55, $P = 0.042$)。不良反应评价结果表明,两组非血液学毒性发生率接近,而联合组手足红肿和口腔炎发生率低于单药组。

4.5 GSSG 衍生物

NOV-002 是一种氧化型 GSH 的小分子衍生物,药物的活性成分即是 GSSG^[32]。NOV-002 可增加细胞内 GSSG 水平,改变 GSH/GSSG 比例,从而影响细胞内氧化还原平衡状态。NOV-002 还可诱导蛋白质分子 S-谷胱甘肽化而调控激酶/磷酸酶信号转导通路^[33]。作为氧化还原调节剂、化疗增敏剂和免疫

调节剂,NOV-002 治疗乳腺癌、NSCLC 及化疗耐受卵巢癌的 II 期试验均取得了阳性结果,已在俄罗斯获准与化疗药合用治疗难治性卵巢癌和 NSCLC。然而,2010 年 ASCO 报道了一项 NOV-002 联合紫杉醇/卡铂对比紫杉醇/卡铂治疗 NSCLC 的随机、开放的 III 期临床试验结果,联合组和单纯化疗组的总体中位生存期分别为 10.2 个月和 10.8 个月 ($P = 0.375$),中位无进展生存期分别为 5.3 个月和 5.6 个月,客观有效率分别为 26.6% 和 26.0%,不良事件导致的死亡分别为 5.6% 和 3.1%。结果表明,在卡铂/紫杉醇方案中加入 NOV-002 虽未能提高晚期 NSCLC 患者整体生存率,但也未增加化疗的总体毒性^[34]。

4.6 GSH 耗竭剂

Imexon 是具有氮丙啶结构的促氧化化合物,可通过耗竭细胞内 GSH,诱导氧化应激所致的凋亡。Imexon 联合化疗治疗晚期乳腺癌、NSCLC、前列腺癌及胰腺癌的 I 期试验均获得阳性结果。最近一项 II 期临床试验显示,Imexon 能有效治疗复发或难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤,整体反应率为 30%^[35]。As₂O₃ 亦是降低 GSH 浓度的凋亡诱导剂,并可抑制 Gpx 和线粒体呼吸链。FDA 已于 2000 年批准 As₂O₃ 治疗复发或难治性急性早幼粒细胞性白血病。研究发现,As₂O₃ 敏感性取决于肿瘤细胞中 GSH 水平,联用 BSO 可增强 As₂O₃ 导致的细胞凋亡^[2]。

4.7 GSH 氧化还原代谢酶抑制剂

GST 在肿瘤耐药中研究较多,目前已有多个靶向 GST 的新药正处于临床试验阶段。然而,GSH 氧化还原代谢循环对肿瘤耐药的作用却鲜有关注。GSR 是维持细胞内 GSH/GSSG 比例、稳定氧化还原状态的关键抗氧化酶之一。据文献报道,GSR 抑制剂具有抗肿瘤和抗疟疾作用,特别有助于逆转耐药^[36]。临床应用的抗肿瘤药物卡莫司汀为亚硝脲类烷化剂,亦是 GSR 的非可逆抑制剂,能够影响 GSH 系统巯基平衡,诱导 ROS 产生。然而,卡莫司汀导致的非特异性毒性反应及抑制 DNA 合成的作用使得该药无法作为 GSR 抑制剂开发应用^[37]。2-AAPA 是新合成的一种非可逆 GSR 抑制剂,具有特异性好、活性强等特点,能够明显降低 GSH/GSSG 比例,目前作为工具药用于巯基氧化还原状态的研究,其在抗肿瘤和抗疟疾上的临床应用尚待进一步探讨^[37]。

5 展望

许多临床治疗药物通过促进细胞内产生大量 ROS 发挥抗肿瘤作用,然而长期用药往往诱导肿瘤细胞发生适应性反应,通过上调抗氧化系统对抗药物作用,最终导致肿瘤耐药。GSH 系统作为细胞内最为重要的抗氧化系统之一,与治疗药物敏感性密切

相关。GSH 抗氧化系统靶点药物在逆转肿瘤耐药性和提高抗肿瘤药物的治疗指数方面均具有重要作用,各类抑制剂和前药的临床开发正备受关注。近年来临床试验结果显示,GSH 抗氧化系统靶向药物(如 NOV-002、TLK286、BSO 等)虽单药效果不佳,但是联合化疗对于难治性肿瘤的治疗效果已经初见端倪,具有较好的临床应用价值。然而,由于缺乏特异性而导致的非预期不良作用,以及半衰期短等药动学问题不容忽视。在今后的研究中,一方面应深入阐明 GSH 抗氧化系统关键分子的生物学特性及功能,明确 GSH 系统驱动的信号通路,为设计特异性强、高效低毒的新一代 GSH 靶向药物开拓新思路。另一方面,应积极开展随机对照临床研究,探索此类药物与其他治疗方案如化疗、放疗等的联合治疗策略、推进临床开发进程。

参考文献

- [1] Lushchak VI. Glutathione homeostasis and functions: potential targets for medical interventions[J]. *J Amino Acids*, 2012, 2012: 736837.
- [2] Traverso N, Ricciarelli R, Nitti M, et al. Role of glutathione in cancer progression and chemoresistance[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2013, 2013:972913.
- [3] Ye CG, Yeung JH, Huang GL, et al. Increased glutathione and mitogen-activated protein kinase phosphorylation are involved in the induction of doxorubicin resistance in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Hepatol Res*, 2013, 43(3):289-299.
- [4] Manda G, Isvoranu G, Comanescu MV, et al. The redox biology network in cancer pathophysiology and therapeutics[J]. *Redox Biol*, 2015, 5:347-357.
- [5] Ibanez IL, Notcovich C, Catalano PN, et al. The redox-active nanomaterial toolbox for cancer therapy[J]. *Cancer Lett*, 2015, 359(1):9-19.
- [6] Gorrini C, Harris IS, Mak TW. Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(12):931-947.
- [7] Ivanova D, Bakalova R, Lazarova D, et al. The impact of reactive oxygen species on anticancer therapeutic strategies[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2013, 22(6):899-908.
- [8] Glasauer A, Chandel NS. Targeting antioxidants for cancer therapy[J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 92(1):90-101.
- [9] Polimeni M, Gazzano E. Is redox signaling a feasible target for overcoming multidrug resistance in cancer chemotherapy[J]? *Front Pharmacol*, 2014, 5:286.
- [10] Montero AJ, Jassem J. Cellular redox pathways as a therapeutic target in the treatment of cancer[J]. *Drugs*, 2011, 71(11):1385-1396.
- [11] Aquilano K, Baldelli S, Ciriolo MR. Glutathione: new roles in redox signaling for an old antioxidant[J]. *Front Pharmacol*, 2014, 5:196.
- [12] Ye ZW, Zhang J, Townsend DM, et al. Oxidative stress, redox regulation and diseases of cellular differentiation[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1850(8):1607-1621.
- [13] Filippova M, Filippov V, Williams VM, et al. Cellular levels of oxidative stress affect the response of cervical cancer cells to chemotherapeutic agents[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014:574659.
- [14] Irwin ME, Rivera-Del Valle N, Chandra J. Redox control of leukemia: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 18(11):1349-1383.
- [15] Tong L, Chuang CC, Wu S, et al. Reactive oxygen species in redox cancer therapy[J]. *Cancer Lett*, 2015, 367(1):18-25.
- [16] Lash LH, Putt DA, Jankovich AD. Glutathione Levels and Susceptibility to Chemically Induced Injury in Two Human Prostate Cancer Cell Lines[J]. *Molecules*, 2015, 20(6):10399-10414.
- [17] Saeidnia S, Abdollahi M. Antioxidants: friends or foe in prevention or treatment of cancer: the debate of the century[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 271(1):49-63.
- [18] Belotte J, Fletcher NM, Awonuga AO, et al. The Role of Oxidative Stress in the Development of Cisplatin Resistance in Epithelial Ovarian Cancer[J]. *Reproductive Sciences*, 2014, 21(4):503-508.
- [19] Srivastava R, Sengupta A, Mukherjee S, et al. In vivo effect of arsenic trioxide on keap1-p62-Nrf2 signaling pathway in mouse liver: expression of antioxidant responsive element-driven genes related to glutathione metabolism[J]. *ISRN Hepatology*, 2013, 2013:1-13.
- [20] Jia Y, Zhang C, Zhou L, et al. Micheliolide overcomes KLF4-mediated cisplatin resistance in breast cancer cells by downregulating glutathione[J]. *Onco Targets Ther*, 2015, 8:2319-2327.
- [21] Zhang Y, Zhou T, Duan J, et al. Inhibition of P-glycoprotein and glutathione S-transferase-pi mediated resistance by fluoxetine in MCF-7/ADM cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2013, 67(8):757-762.
- [22] Lee HC, Kim DW, Jung KY, et al. Increased expression of antioxidant enzymes in radioresistant variant from U251 human glioblastoma cell line[J]. *Int J Mol Med*, 2004, 13(6):883-887.
- [23] Çakmak R, Durdagi S, Ekinci D, et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel nitroaromatic compounds as potent glutathione reductase inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(18):5398-5402.
- [24] Dokic I, Hartmann C, Herold-Mende C, et al. Glutathione peroxidase 1 activity dictates the sensitivity of glioblastoma cells to oxidative stress[J]. *Glia*, 2012, 60(11):1785-1800.
- [25] Schulz R, Emmrich T, Lemmerhirt H, et al. Identification of a glutathione peroxidase inhibitor that reverses resistance to anticancer drugs in human B-cell lymphoma cell lines[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(21):6712-6715.
- [26] Hanigan MH. Gamma-glutamyl transpeptidase: redox regulation and drug resistance[J]. *Adv Cancer Res*, 2014, 122:103-141.
- [27] Backos DS, Franklin CC, Reigan P. The role of glutathione in brain tumor drug resistance[J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 83(8):1005-1012.
- [28] Townsend DM, Tew KD. The role of glutathione-S-transferase in anti-cancer drug resistance[J]. *Oncogene*, 2003, 22(47):7369-7375.
- [29] Dourado DF, Fernandes PA, Ramos MJ, et al. Mechanism of glutathione transferase P1-1-catalyzed activation of the prodrug canfosfamide (TLK286, TELCYTA) [J]. *Biochemistry*, 2013, 52(45):8069-8078.
- [30] Sequist LV, Fidias PM, Temel JS, et al. Phase 1-2a multicenter dose-ranging study of canfosfamide in combination with carboplatin and paclitaxel as first-line therapy for patients with advanced non-small

- cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2009, 4(11):1389-1396.
- [31] Vergote I, Finkler NJ, Hall JB, et al. Randomized phase III study of canfosfamide in combination with pegylated liposomal doxorubicin compared with pegylated liposomal doxorubicin alone in platinum-resistant ovarian cancer[J]. Int J Gynecol Cancer, 2010, 20(5):772-780.
- [32] Gumireddy K, Li A, Cao L, et al. NOV-002, A Glutathione Disulfide Mimetic, Suppresses Tumor Cell Invasion and Metastasis [J]. J Carcinog Mutagen, 2013, 2013:S7-002.
- [33] Montero AJ, Diaz-Montero CM, Deutsch YE, et al. Phase 2 study of neoadjuvant treatment with NOV-002 in combination with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel in patients with HER-2 negative clinical stage II-III breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 132(1):215-223.
- [34] Fidias P, Ciuleanu TA, Gladkov O, et al. A randomized, open-label, phase III trial of NOV-002 in combination with paclitaxel (P) and carboplatin (C) versus paclitaxel and carboplatin alone for the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(18):3723-3731.
- [35] Barr PM, Miller TP, Friedberg JW, et al. Phase 2 study of imexon, a prooxidant molecule, in relapsed and refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma[J]. Blood, 2014, 124(8):1259-1265.
- [36] Bauer H, Fritz-Wolf K, Winzer A, et al. A fluoro analogue of the menadione derivative 6-[2'-(3'-methyl)-1',4'-naphthoquinolyl] hexanoic acid is a suicide substrate of glutathione reductase. Crystal structure of the alkylated human enzyme[J]. J Am Chem Soc, 2006, 128(33):10784-10794.
- [37] Seefeldt T, Zhao Y, Chen W, et al. Characterization of a novel dithiocarbamate glutathione reductase inhibitor and its use as a tool to modulate intracellular glutathione[J]. J Biol Chem, 2009, 284(5):2729-2737.

(2015-10-20 收稿)

(2015-12-01 修回)

(编辑:郑莉)

作者简介

朱仲玲 专业方向为肿瘤药理学。

E-mail: zzl0958@163.com



• 读者 • 作者 • 编者 •

生物标志物 HE4 优化卵巢癌诊疗管理

2015 年 7 月 31 日,由中国健康促进与教育协会主办的“肿瘤个体化诊治高峰论坛”在厦门召开。复旦大学附属肿瘤医院检验科主任郭林教授、天津医科大学肿瘤医院妇科肿瘤科吴卉娟博士就卵巢癌血清生物标志物人附睾蛋白 4(HE4)的临床应用、HE4 联合糖类抗原 125(CA125)检测对卵巢癌诊疗的重要价值、以及 Elecsys®HE4 中国表观健康人群参考值研究做了深入的分享和探讨。

HE4 单独检测的特异性和阳性预测值较高,联合 CA125 检测则具有更好的灵敏度,并显著提高阴性预测值和诊断准确率。一项多种模式卵巢癌筛查中的研究提示 HE4 作为卵巢癌一线或二线筛查手段都是必须的,对发现早期卵巢癌具有显著价值。

利用 CA125 和 HE4 的检测值建立的卵巢恶性肿瘤风险算法(ROMA)可有效辅助评估卵巢癌风险,监测卵巢癌患者治疗效果和疾病进展,取得了卵巢癌较为理想的诊断效果。罗氏诊断 ROMA 指数中文版 APP 已于近日正式上线,通过输入患者 HE4 和 CA125 检测结果,即可快速进行 ROMA 风险评估。

为确定国内人群 HE4 水平参考值范围,比较观察 HE4 对卵巢癌诊断的敏感性与特异性,进而更好地指导国内临床医生使用 Elecsys®HE4 检测结果进行临床诊疗,2012 年罗氏诊断联合 9 家大型三甲医院及肿瘤专科医院启动 Elecsys®HE4 中国表观健康人群诊断参考值研究项目。研究表明,与国外人群相同,中国表观健康女性 HE4 水平随年龄增长呈递增趋势,但其总体参考值为 105.1 pmol/L,而国外人群为 140 pmol/L;同时发现绝经前、后女性 HE4 cut-off 值分别为 68.96 pmol/L 与 114.9 pmol/L,绝经后水平显著升高。

——引自“中国医学论坛报”