

网络出版时间: 2018-2-11 11:56 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20180210.0835.010.html>

质子泵抑制剂提高女性恶性肿瘤化疗敏感性的研究进展

何 静, 肖 兰 综述 颜士杰 审校

摘要 肿瘤细胞对化学治疗药物产生耐药是肿瘤治疗的主要障碍之一。肿瘤细胞外微环境高度酸化与肿瘤细胞耐药密切相关。那么改变肿瘤细胞的酸性微环境便是逆转其耐药的一种有效方法。质子泵抑制剂(PPIs)一方面通过抑制V-ATPase(空泡型质子泵)的活性,调节肿瘤细胞的pH梯度、逆转肿瘤酸性微环境;另一方面抑制肿瘤细胞自噬、促进其凋亡,从而提高化疗药物的敏感性。本文从肿瘤酸化引起的耐药着手,就PPIs提高女性恶性肿瘤化疗敏感性及其机制作一综述。

关键词 酸性微环境; 女性恶性肿瘤; 化疗耐药; 质子泵抑制剂

中图分类号 R 730.5

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2018)02-0327-03

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.02.037

肿瘤酸化是引起肿瘤耐药的机制之一^[1]。一些非细胞毒性药物可作为增敏剂,能够改善化疗药物的疗效或逆转肿瘤对于化疗药物耐药性。因此寻找低毒有效的化疗增敏剂将为肿瘤的治愈带来新的希望。近年来质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)的抗肿瘤效应引起了众多学者的关注。Luciani et al^[2]证实奥美拉唑联合化疗药物能有效提高多种肿瘤耐药细胞(包括卵巢癌、乳腺癌、淋巴瘤细胞等)以及荷瘤裸鼠的胞外pH值,增强了化疗药物的毒性,提高了肿瘤对化疗药物的敏感性。国内研究^[3-4]同样表明PPIs预处理后再给予细胞毒性药物(顺铂、长春新碱、紫杉醇、5-FU等)可增加这些化疗药物的细胞毒性。本文主要针对PPIs提高女性恶性肿瘤化疗敏感性及其作用机制进行综述。

1 女性恶性肿瘤化疗耐药的严峻性

以紫杉醇、铂类药物为基础的化疗在女性恶性肿瘤的治疗中占据着重要的地位。卵巢癌是妇科死

亡率最高的恶性肿瘤,肿瘤细胞减灭术及铂类联合紫杉醇的系统化疗是国内外规范化治疗的一线方案。近30年来,虽然经过不断改进手术方式,更新化疗药物,其5年生存率仍徘徊在30%左右,铂类耐药已成为提高卵巢癌生存率的关键制约因素^[5]。宫颈癌是妇科最常见恶性肿瘤,早期患者手术治疗为主,但存在高危因素的部分患者仍需补充放化疗;中晚期患者放化疗是其主要手段。对于术后复发的难治性宫颈癌患者,化疗则是其姑息治疗手段。但晚期宫颈癌患者的5年生存率不容乐观,治疗失败原因之一是宫颈癌细胞对铂类、紫杉醇产生耐药性^[6]。子宫内膜癌是女性常见的恶性肿瘤之一,其发病率日益上升,且发病年龄趋于年轻化。紫杉醇为基础的化疗是晚期子宫内膜癌患者治疗的一线方案,而子宫内膜癌细胞对紫杉醇耐药则直接影响其预后^[7]。乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,临床上治疗乳腺癌仍是以手术切除为主,放化疗和免疫疗法治疗为辅,而化疗又是辅助疗法中最常采用也是效果最好的一种方法。紫杉醇是乳腺癌化疗中活性最强、效果较好的化疗药物之一,其为乳腺癌辅助治疗开辟了新的道路。目前紫杉醇类药物联合蒽环类药物是乳腺癌较为有效的化疗方案。然而蒽环类、紫杉醇药物在乳腺癌的临床治疗中容易诱导细胞产生耐药性,从而降低了患者的临床化疗效果^[8]。因此,如何克服肿瘤耐药是提高恶性肿瘤化疗疗效的关键。

2 PPIs与女性恶性肿瘤耐药逆转及其机制

2.1 PPIs通过V-ATPase逆转酸性微环境提高女性恶性肿瘤化疗敏感性 无氧糖酵解是肿瘤细胞主要的代谢途径,且肿瘤细胞对于葡萄糖的摄取率极高。高效率的利用葡萄糖进行糖酵解势必产生大量乳酸,导致肿瘤细胞酸性微环境产生。正常细胞的pHe(胞外pH)呈中性,pHi(胞内pH)呈酸性,此种pH梯度能够促进弱碱性的药物被动的进入细胞。分子状态的药物由于其疏水而亲脂的特性,易于通过细胞膜,离子状态的药物极性高而难以穿过细胞膜,此现象称作离子俘获(iontrapping)^[9]。肿瘤酸

2017-11-09 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号:81603138); 安徽省自然科学基金(编号:1508085MH193)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院妇产科, 合肥 230022

作者简介: 何 静,女,硕士研究生;

颜士杰,女,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: yanshijie@126.com

化导致的“离子俘获”是肿瘤耐药主要原因之一。

V-ATPase 广泛存在于细胞中,能够感知细胞内 pH,以三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)为能量泵出 H^+ 。研究^[12]表明,肿瘤酸性微环境得以产生与 V-ATPase 异常表达密切相关, V-ATPase 有望成为肿瘤治疗的一个潜在靶点。PPIs 通过抑制 V-ATPase 的活性调节肿瘤细胞的 pH 梯度,逆转肿瘤酸性微环境从而恢复肿瘤对药物的敏感性。泮托拉唑可抑制小鼠动物模型中 V-ATPase 的活性,与此同时显著降低了小鼠腹水中乳酸含量^[13]。

V-ATPase 在肿瘤耐药细胞中过表达,并且化疗还可以诱导其表达增加。Lee et al^[14]在卵巢癌的研究中发现, V-ATPase 在上皮性卵巢癌组织中过表达,癌旁组织中并不表达,过表达 V-ATPase 的患者生存期显著低于低表达 V-ATPase 者,且 PPIs 可作用于 V-ATPase 而逆转卵巢癌细胞的化疗耐药。Luciani et al^[15]发现,应用奥美拉唑可抑制 V-ATPase 活性,逆转多种肿瘤耐药细胞的耐药性。动物实验亦证实化疗药物联合 PPIs 处理,可恢复瘤体对化疗药物的敏感性^[14]。宫颈癌耐药细胞亦过表达 V-ATPase^[16],用 RNA 干扰技术或 PPIs 抑制其表达,能够显著增强紫杉醇药物毒性。Wang et al^[17]进行的一项三期临床研究表明,间歇性高剂量 PPIs 埃索美拉唑与顺铂联用,能够显著增加顺铂细胞毒性,明显改善三阴乳腺癌的预后。究其原因因为埃索美拉唑抑制 V-ATPase 表达,改变了肿瘤酸性微环境,从而提高乳腺癌对顺铂的敏感性。

2.2 PPIs 抑制肿瘤细胞自噬提高女性恶性肿瘤化疗敏感性 自噬是指胞质内大分子物质和细胞器在膜包裹泡中大量降解的生物学过程,对于人体而言,自噬具有维持细胞自我稳态,促进细胞生存的作用。肿瘤细胞行放化疗后会产生大量受损蛋白质、破损细胞器等有害成分,自噬可以及时清除这些有害物质,并及时提供底物和能量为修复受损的 DNA 赢得时间和条件,从而成为肿瘤细胞的保护机制^[16-19]。Vousden et al^[19]研究发现保护性自噬是肿瘤细胞耐药的重要原因,有助于肿瘤细胞生存。国内研究亦发现冬凌草甲素治疗宫颈癌^[21]、白藜芦醇治疗卵巢癌^[22]、硫鸟嘌呤治疗子宫内膜癌^[23]均可诱导肿瘤细胞自噬显著增加。

在 80% 的乳腺癌细胞中发现热激因子 1 水平提高,其可直接与自噬相关蛋白 7 启动子结合从而上调自噬相关基因 7 表达,继而激活细胞自噬促进肿瘤细胞耐药^[24]。Sun et al^[14]研究表明,表柔比星

可诱导人乳腺癌细胞 MCF-7 产生自噬,该自噬可保护 MCF-7 细胞逃避表柔比星诱导的凋亡,抑制自噬从而恢复 MCF-7 细胞对表柔比星敏感性。徐曼等^[25]发现,自噬体特异性抑制剂处理后卵巢癌 SK-OV3/DDP 细胞对顺铂敏感性增加,顺铂的半数抑制浓度值从 14.15 $\mu\text{g/ml}$ 下降到 6.386 $\mu\text{g/ml}$,耐药逆转率达 54.88%。最新研究^[24]同时显示:泮托拉唑可抑制化疗诱导的自噬从而增加肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。PPIs 作为细胞自噬抑制剂,不仅可以减少自噬体的形成,而且可以调控肿瘤细胞外酸性微环境来发挥抗肿瘤效应。PPI 泮托拉唑通过提高溶酶体 pH 来减少自噬体的形成;自噬体减少后,肿瘤细胞对化疗药物多稀紫杉醇的敏感性增加,紫杉醇的毒性增加,抗肿瘤作用亦增加^[27]。泮托拉唑预处理可通过抑制自噬提高人胃癌细胞对顺铂的敏感性,其机制可能与激活 mTOR 有关^[3]。自噬可在酸性条件下被激活,作为一种抑酸剂、自噬抑制剂, PPIs 在肿瘤细胞的自噬抑制中发挥了重要作用。

2.3 PPIs 促进肿瘤细胞凋亡提高女性恶性肿瘤化疗敏感性 PPIs 可诱导肿瘤细胞凋亡恢复肿瘤细胞化疗敏感性:其凋亡途径包括 Caspase 依赖途径和非 Caspase 依赖途径。Song et al^[18]发现作为 V-ATPase 的抑制剂奥美拉唑,能够上调 Caspase-3 和下调 Bcl-2 基因的表达,直接诱导宫颈癌 HeLa 细胞发生凋亡。von Schwarzenberg et al^[18]的一项乳腺癌细胞耐药干预的研究则表明: V-ATPase 特异性抑制剂可诱导曲妥单抗耐药 JIMT-1 乳腺癌细胞发生凋亡,小鼠动物模型中瘤体明显缩小;进一步研究显示小鼠瘤体组织 JIMT-1 细胞膜上 HER2 受体表达显著降低,推测 V-ATPase 抑制剂诱导 JIMT-1 耐药细胞凋亡与抑制 HER2 介导的相关通路有关。

研究^[28]表明,细胞的凋亡与自噬关联密切, PPIs 能够抑制自噬而促进肿瘤细胞凋亡。首先,自噬和凋亡存在信号通路的交叉,自噬蛋白 Beclin1 的 BH3 结构域与反凋亡 Bcl-2 家族成员相互作用。这种相互作用一方面阻碍了 Beclin 1 参与前自噬体的组装,另一方面抑制了 Bcl-2 与凋亡蛋白的结合,从而在抑制自噬的同时促进了细胞凋亡;再者, caplin 裂解自噬相关蛋白 5 后,裂解物从胞质易位到线粒体,与 Bcl-xl 结合后促进了细胞色素 c 的释放,最终激活细胞凋亡^[29]。部分抗肿瘤药物能够诱导肿瘤细胞自噬活性的增强,自噬作用增强在一定条件下对肿瘤细胞凋亡的发生具有协同或拮抗的效应。Bao et al^[30]研究表明,顺铂能诱导人卵巢癌 A2780

细胞产生自噬,而顺铂诱导的自噬可保护 A2780 细胞逃避顺铂诱导的凋亡,顺铂耐药细胞 A2780/cp 自噬活性升高,抑制自噬可恢复 A2780/cp 细胞对顺铂的敏感性。此外,细胞酸中毒是细胞凋亡的扳机点,V-ATPase 可增强跨膜 pH 调节能力,使多余的 H^+ 外排,阻遏可能发生的凋亡。如上所述,PPIs 通过抑制 V-ATPase 功能逆转细胞内外 pH 梯度:一方面使肿瘤细胞内 pH 值降低,诱导酸化的肿瘤细胞发生凋亡;另一方面促进化疗药物进入肿瘤细胞增加其细胞毒性,促进肿瘤细胞死亡。

参考文献

- [1] Peppicelli S, Andreucci E, Ruzzolini J, et al. The acidic microenvironment as a possible niche of dormant tumor cells [J]. Cell Mol Life Sci, 2017, 74(15): 2761–71.
- [2] Luciani F, Spada M, De Milito A, et al. Effect of proton pump inhibitor pretreatment on resistance of solid tumors to cytotoxic drugs [J]. J Natl Cancer Inst, 2004, 96(22): 1702–13.
- [3] 王 军, 陈 敏, 张晓琦, 等. 泮托拉唑通过抑制自噬提高人胃癌细胞对顺铂的敏感性 [J]. 胃肠病学, 2012, 17(4): 202–7.
- [4] 宋 嘉, 王 剑, 李 玉, 等. 质子泵抑制剂泮托拉唑抑制肺癌细胞上皮间质转化和顺铂耐药的机制研究 [J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(10): 1788–98.
- [5] von Schwarzenberg K, Lajtos T, Simon L, et al. V-ATPase inhibition overcomes trastuzumab resistance in breast cancer [J]. Mol Oncol, 2014, 8(1): 9–19.
- [6] Lee Y Y, Jeon H K, Hong J E, et al. Proton pump inhibitors enhance the effects of cytotoxic agents in chemoresistant epithelial ovarian carcinoma [J]. Oncotarget, 2015, 6(33): 35040–50.
- [7] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013 [J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1): 11–30.
- [8] Song T, Jeon H K, Hong J E, et al. Proton pump inhibition enhances the cytotoxicity of paclitaxel in cervical cancer [J]. Cancer Res Treat, 2017, 49(3): 595–606.
- [9] 李 杨. 紫杉醇联合顺铂治疗子宫内膜癌的临床疗效分析 [J]. 大家健康旬刊, 2015, 9(5): 128–9.
- [10] Sun W L, Chen J, Wang Y P, et al. Autophagy protects breast cancer cells from epirubicin-induced apoptosis and facilitates epirubicin-resistance development [J]. Autophagy, 2011, 7(9): 1035–44.
- [11] Bailey K M, Wojtkowiak J W, Hashim A I, et al. Targeting the metabolic microenvironment of tumors [J]. Adv Pharmacol, 2012, 65: 63–107.
- [12] Huber V, De Milito A, Harguindey S, et al. Proton dynamics in cancer [J]. J Transl Med, 2010, 8: 57.
- [13] Vishvakarma N K, Singh S M. Mechanisms of tumor growth retardation by modulation of pH regulation in the tumor-microenvironment of a murine T cell lymphoma [J]. Biomed Pharmacother, 2011, 65(1): 27–39.
- [14] Wang X, Liu C, Wang J, et al. Proton pump inhibitors increase the chemosensitivity of patients with advanced colorectal cancer [J]. Oncotarget, 2017, 8(35): 58801–8.
- [15] Wang B Y, Zhang J, Wang J L, et al. Intermittent high dose proton pump inhibitor enhances the antitumor effects of chemotherapy in metastatic breast cancer [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2015, 34: 85.
- [16] Cai M, Hu Z, Liu J, et al. Beclin 1 expression in ovarian tissues and its effects on ovarian cancer prognosis [J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(4): 5292–303.
- [17] Dong P, Kaneuchi M, Konno Y, et al. Emerging therapeutic biomarkers in endometrial cancer [J]. Biomed Res Int, 2013, 2013: 130362.
- [18] Zhu W, Pan X, Li F, et al. Expression of Beclin 1 and LC3 in FIGO stage I-II cervical squamous cell carcinoma and relationship to survival [J]. Tumor Biol, 2012, 33(5): 1653–9.
- [19] 刘晓健, 黄 雷, 陈睿琦, 等. 抑制自噬增强 MCF-7 乳腺癌细胞对依托泊苷的敏感性 [J]. 基础医学与临床, 2016, 36(8): 1087–91.
- [20] Vousden K H, Ryan K M. p53 and metabolism [J]. Nat Rev Cancer, 2009, 9(10): 691–700.
- [21] Cui Q, Tashiro S, Onodera S, et al. Oridonin induced autophagy in human cervical carcinoma HeLa cells through Ras JNK and P38 regulation [J]. J Pharmacol Sci, 2007, 105(4): 317–25.
- [22] Otipari A W Jr, Tan L, Boitano A E, et al. Resveratrol-induced autophagy cytosin ovarian cancer cells [J]. Cancer Res, 2004, 64(2): 696–703.
- [23] Zeng X, Yan T, Schupp J E, et al. DNA mismatch repair initiates 6-thioguanine-induced autophagy through p53 activation in human tumor cells [J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(4): 1315–21.
- [24] Desai S, Liu Z, Yao J, et al. Heat shock factor 1 (HSF1) controls chemoresistance and autophagy through transcriptional regulation of autophagy-related protein 7 (ATG7) [J]. J Biol Chem, 2013, 288(13): 9165–76.
- [25] 徐 曼, 瞿全新, 李雪轻, 等. 调节细胞自噬增强卵巢癌顺铂敏感性的体外研究 [J]. 现代妇产科进展, 2010, 19(12): 929–32.
- [26] Tan Q, Joshua A M, Wang M, et al. Up-regulation of autophagy is a mechanism of resistance to chemotherapy and can be inhibited by pantoprazole to increase drug sensitivity [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2017, 79(5): 959–69.
- [27] Tan Q, Joshua A M, Saggari J K, et al. Effect of pantoprazole to enhance activity of docetaxel against human tumor xenografts by inhibiting autophagy [J]. Br J Cancer, 2015, 112(5): 832–40.
- [28] Chueca E, Apostolova N, Esplugues J V, et al. Proton pump inhibitors display antitumor effects in Barrett's adenocarcinoma cells [J]. Front Pharmacol, 2016, 7: 452.
- [29] Lian J, Wu X, He F, et al. A natural BH3 mimetic induces autophagy in apoptosis-resistant prostate cancer via modulating Bcl-2-Bcl-1 interaction at endoplasmic reticulum [J]. Cell Death Differ, 2011, 18(1): 60–71.
- [30] Bao L, Jaramillo M C, Zhang Z, et al. Induction of autophagy contributes to cisplatin resistance in human ovarian cancer cells [J]. Mol Med Rep, 2015, 11(1): 91–8.