

- [6] Chen G, Ning X, Park B, et al. Simple, clickable protocol for atomic force microscopy tip modification and its application for trace ricin detection by recognition imaging[J]. *Langmuir*, 2009, 25(5):2860.
- [7] Muller DJ, Engel A. Strategies to prepare and characterize native membrane proteins and protein membranes by AFM[J]. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, 2008, 13:338.
- [8] Dudko OK, Hummer G, Szabo A. Theory, analysis, and interpretation of single-molecule force spectroscopy experiments[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(41):15755.
- [9] Stroth C, Wang H, Bash R, et al. Single-molecule recognition imaging microscopy[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(34):12503.
- [10] Hinterdorfer P, Dufrene YF. Detection and localization of single molecular recognition events using atomic force microscopy[J]. *Nat Methods*, 2006, 3(5):347.
- [11] Li G, Xi N, Wang DH. Probing membrane proteins using atomic force microscopy[J]. *J Cell Biochem*, 2006, 97(6):1191.
- [12] Dupres V, Verbelen C, Dufrene YF. Probing molecular recognition sites on biosurfaces using AFM[J]. *Biomaterials*, 2007, 28(15):2393.
- [13] Chtcheglova LA, Waschke J, Wildling L, et al. Nano-scale dynamic recognition imaging on vascular endothelial cells [J]. *Biophys J*, 2007, 93(2):11.
- [14] Verbelen C, Raze D, Dewitte F, et al. Single-molecule force spectroscopy of mycobacterial adhesin-adhesin interactions [J]. *J Bacteriol*, 2007, 189(24):8801.
- [15] Muller DJ, Helenius J, Alsteens D, et al. Force probing surfaces of living cells to molecular resolution[J]. *Nat Chem Biol*, 2009, 5(6):383.
- [16] Andre G, Leenhouts K, Hols P, et al. Detection and localization of single LysM-peptidoglycan interactions [J]. *J Bacteriol*, 2008, 190(21):7079.
- [17] Lee CK, Wang YM, Huang LS, et al. Atomic force microscopy: determination of unbinding force, off rate and energy barrier for protein-ligand interaction[J]. *Micron*, 2007, 38(5):446.
- [18] Berquand A, Xia N, Castner DG, et al. Antigen binding forces of single antilysozyme Fv fragments explored by atomic force microscopy[J]. *Langmuir*, 2005, 21(12):5517.
- [19] Krasnoslobodtsev AV, Shlyakhtenko LS, Lyubchenko YL. Probing interactions within the synaptic DNA-SfiI complex by AFM force spectroscopy[J]. *J Mol Biol*, 2007, 365(5):1407.
- [20] Dupres V, Verbelen C, Raze D, et al. Force spectroscopy of the interaction between mycobacterial adhesins and heparan sulphate proteoglycan receptors [J]. *Chemphyschem*, 2009, 10(9-10):1672.
- [21] Gunning AP, Chambers S, Pin C, et al. Mapping specific adhesive interactions on living human intestinal epithelial cells with atomic force microscopy[J]. *FASEB J*, 2008, 22(7):2331.
- [22] Stroth CM, Ebner A, Geretschlager M, et al. Simultaneous topography and recognition imaging using force microscopy[J]. *Biophys J*, 2004, 87(3):1981.
- [23] Bajpai S, Feng Y, Krishnamurthy R, et al. Loss of alpha-catenin decreases the strength of single E-cadherin bonds between human cancer cells[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(27):18252.
- [24] Pollheimer PD, Kastner M, Ebner A, et al. Receptor arrays for the selective and efficient capturing of viral particles[J]. *Bioconjug Chem*, 2009, 20(3):466.

(收稿日期:2009-08-28 修回日期:2009-12-20)

• 综 述 •

RNA 干扰抗丙型肝炎病毒的研究进展

张国海¹, 梁丽英¹综述, 许瑞安^{1,2}审校

(华侨大学:1. 分子药理学研究所, 泉州 362021; 2. 分子药物教育部工程研究中心, 泉州 362021)

关键词: 丙型肝炎病毒; siRNA; microRNA; RNA 干扰; 联合治疗

中图分类号: R963; R512.63

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)14-1914-04

丙型肝炎病毒(HCV)感染严重危害全人类健康,是主要的公共卫生问题之一。据估计全世界 HCV 阳性率为 3%,大约有 1.7 亿的感染者^[1]。令人遗憾的是,到目前为止,市场上仍然没有安全、有效的疫苗或抗体来防止 HCV 感染。目前慢性 HCV 感染的标准疗法是联合使用聚乙二醇 α -干扰素和利巴韦林(ribavirin)。然而,这种标准疗法的成功却取决于病毒的基因型和治疗之初病毒的载量,仅有约 50%的患者会产生持续的病毒学应答,因而不能彻底根除病毒。此外,高昂的价格和严重的不良反应也限制了这种标准疗法的广泛使用。开

发新型的、更加安全有效的抗病毒治疗方法具有时空紧迫性和重要现实意义。

充分了解病毒感染、复制机理,以及在此过程中与宿主细胞相关因子的相互作用是开发新型治疗方法的先决条件,不但可以认识发病全过程,而且可以从中发现新的治疗靶点和途径。近年来在探索 HCV 病毒基因组学和病毒感染、复制机理方面取得了重大突破,研究表明基于 siRNA 和 microRNA 的干扰治疗有望成为抗病毒治疗的新型治疗方法。本文就 RNA 干扰在抗病毒治疗中取得的最新进展作一综述。

1 基于 siRNA 的抗病毒分子治疗

1.1 RNA 干扰的作用机制 RNA 干扰 (RNAi) 又称转录后基因沉默,是在 mRNA 水平上调节基因表达的一种特有方式,最初发现于 1998 年。当时,Fire 和 Mello 等发现把反义核糖核酸和正义核糖核酸的混合物导入后,其发挥的抑制效应远远强于单独导入反义核糖核酸或正义核糖核酸的抑制效应。后来的研究表明是被切割成 22~25 nt 小片段干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 特异性的降解了 mRNA,导致基因沉默的效应。这种能特异性诱导基因沉默的核酸片段既可由化学合成 siRNA 直接导入细胞,也可由表达双链 RNA (dsRNA) 载体间接导入。化学合成的 siRNA 导入细胞后能直接发挥基因沉默效应,而由载体导入的长双链 RNA 或者短的发卡 RNA (shRNA) 则需一种具有 RNA 酶 III 活性的内切酶“Dicer”的切割下形成具有活性的 siRNA。随后 siRNA 与核酶复合物相结合形成 RNA 诱导的沉默复合体 (RISC),与此同时,进入复合物的双链 siRNA 也随着 RISC 的激活而被解成单链。其中只有一条链被参入复合体中,作为引导序列通过碱基互补的原则识别同源性的 mRNA,与复合体结合的 mRNA 被核酸“Dicer”切割成 21~25 nt 的片段,从而特异性地抑制靶基因表达。siRNA 还可以在 RNA 依赖性 RNA 聚合酶 (RdRp) 的作用下大量扩增,新合成的 dsRNA 再经“Dicer”酶切割,形成新的 siRNA,再作用于靶向 mRNA,进而产生级联放大效应,终使靶向 mRNA 全部降解,达到抑制相应基因的的目的^[2]。

1.2 病毒靶向性干扰治疗 作为一种新技术,越来越多的研究表明 RNA 干扰可用于 HCV 抗病毒治疗。RNA 干扰是通过特异性的降解同源性的 mRNA,从而达到在转录后水平上调节基因表达。HCV 的基因组是一条单链的 RNA,它既可作为转录的模板,也可作为中间体负链复制的模板,是最佳的干扰对象^[3]。尤其是位于 5' 非编码区的内核糖体进入位点 (IRES),序列的保守性以及其在翻译过程中的重要作用^[4]使其成为 RNA 干扰最理想的目标。Ilves 等^[5]将靶向于 IRES 的发卡 RNA (shRNA) 转入到培养细胞和老鼠体内,发现依赖于 HCV IRES 的基因表达受到明显的抑制。Kanda 等^[6]采用载体将靶向于 IRES IIIId 亚基和 IIIe 亚基之间部分的发卡 RNA (psh-274) 导入到持续感染 1a 型 HCV (H77) 或 2a 型 HCV (JFH1) 的 Huh-7.5 细胞中,病毒的复制受到明显的抑制,且没有引起免疫反应。Meng 等^[7]利用细胞穿膜肽 HIV Tat 蛋白转运靶向于 5' 非编码区颈环结构的 siRNA,在 Huh-7 细胞中,能显著抑制 HCV 的复制。这说明对 IRES 特异靶向的 RNA 干扰能够有效地进行抗 HCV 病毒治疗,尤其是载体介导的 shRNA 较之于 siRNA,能够更加长期有效地抑制 HCV 复制,其安全性更高。尽管特异靶向于 IRES 的 RNA 干扰非常有效抑制 HCV 病毒复制,却不能从源头上清除病毒。Gamble 等^[8]采用靶向于 IRES 的反义 DNA 与人工构建的核糖核酸酶结合,发现这些药物在感染 HCV 的 Huh-7 细胞中,不但可抑制 HCV 的复制,而且利用人工构建的核糖核酸酶通过在 HCV 基因组的某个位点进行切割抑制 HCV 的转录,进而大大提高了抗病毒效果。

除此之外,HCV 病毒核心以及非结构区域 NS3、NS4B、NS5A 和 NS5B 也常被选择为 RNA 干扰用于病毒靶向性分子治疗的重要靶点。特别是序列保守性最高的 NS5B,常常是人们研究的热点。

HCV RNA 依赖的 RNA 聚合酶 (NS5B) 对正链、负链的合成起着决定性作用。先前就有研究证实了靶向 NS5B 进行抗病毒分子治疗的可行性^[9]。2004 年 Takigawa 等^[10]用重组的慢病毒来表达靶向于 NS5B 的 shRNA,导入到感染 1b 型 HCV 细胞中发现病毒的复制受到极大的抑制,此外,合成的靶向于 NS3 的 siRNA 也对 1b 型 HCV 的复制起到明显的抑制作用,这种抑制效应呈现剂量依赖关系^[10]。这不仅说明了靶向于 NS5B 的 RNA 干扰可用于抗病毒分子治疗,同时也预示着由病毒载体介导的靶向于 NS3 的发卡 RNA 也将成为抗 1b 型 HCV 感染的重要治疗手段。然而由于病毒基因组序列的高突变性,使这种依赖于高度序列匹配性的分子治疗常常在治疗几次后逐渐失去了治疗效果^[11]。与此同时,研究发现位于 NS5B 编码区的茎-环结构 (stem-loop) 作为顺式复制元件在 HCV 复制过程中发挥着重要作用。Zhang 等^[12]发现用与 NS5B 编码区茎环结构高度相似的小 RNA 分子作为诱饵可竞争性地与调节蛋白结合,通过抑制病毒组中某些重要基因的表达,进而抑制病毒的复制。研究进一步发现,由腺病毒介导的能够精确编码茎-环结构的 RNA (SL RNA) 在 Huh-7 细胞中可显著封闭 HCV 的复制,特别是来自 2a 型 HCV 的 SL RNA 还能够抑制 1b 型 HCV 的复制,呈现出广泛的抗病毒效果^[12]。

1.3 宿主细胞靶向性干扰治疗 除了病毒基因组外,宿主细胞所表达的与病毒感染相关的细胞因子也可以作为分子治疗的重要靶点。研究表明诸如 CD81、糖胺聚糖、清道夫受体 B 族 (SR-BI)、低密度脂蛋白受体、树突状细胞表面的特异性细胞间黏附因子 3 结合非整合素分子 (DC-SIGN) 以及人类紧密连接分子 occludin 等细胞相关因子在 HCV 进入宿主细胞的不同阶段发挥着重要作用^[13-14]。研究还发现 F-box 富含亮氨酸重复蛋白 2 (FBL-2)、囊泡相关膜蛋白相关蛋白 A (VAP-A) 和 B (VAP-B)、FK506 结合蛋白 8 以及热休克蛋白等细胞因子在病毒的复制过程中发挥着重要作用。与病毒基因组相比,这些潜在的治疗靶点有一个显著的优势就是突变率较低,所以,靶向于这些位点的分子治疗更易于逃脱由突变引起的抗性,进行持久的治疗。

CD81 是表达在绝大多数人类细胞表面的一种跨膜非糖基化蛋白,缘于和 HCV E2 蛋白结合而被认为是 HCV 进入细胞的主要受体。Koutsoudakis 等^[15]用 RNA 干扰的方法调节 CD81 在 Huh-7 细胞表面的表达,结果显示 CD81 的数量在 HCV 感染过程中发挥着重要作用。同时细胞感染 HCV 的敏感性也依赖于 CD81 的数量,在低量表达 CD81 时,HCV 的感染明显受到限制。Meuleman 等^[16]用 CD81 的抗体来处理人源化的 uPA-SCID 大鼠,发现能够抵抗各种 HCV 病毒菌株的攻击,而对已经感染 HCV 的大鼠来说却没有影响。这些充分说明细胞表面的 CD81 是 HCV 进入宿主细胞的关键决定因子。此外,在其他细胞相关因子中,清道夫受体 B 族 (SR-BI) 也常为研究热点。研究显示通过 RNA 干扰的方法下调 90% SR-BI 在 Huh-7 细胞表面的表达,可抑制 30%~90% HCV 的感染,这种抑制率通常是由 HCV 的基因型决定的^[17]。

RNA 干扰还能与干扰素联合进行抗病毒治疗。RNA 干扰通过直接抑制病毒的进入、复制而发挥抗病毒效果;干扰素则是通过激活体内引起抗病毒反应的基因而间接发挥作用。抗病毒机制的互补性,使二者联合用于抗病毒治疗成为可能。Pan 等^[18]用慢病毒介导 RNA 干扰与干扰素 α 联合进行抗病毒治疗,结果显示干扰素治疗不会影响病毒载体的转染效率,

也不会影响 RNA 干扰对目标基因的沉默,而且表现出协同治疗效果。因此, RNA 干扰的分子治疗与干扰素联合治疗必将成为更加安全有效的抗 HCV 感染的治疗方法。

2 基于 microRNA 的抗病毒分子治疗

2.1 microRNA 的作用机制 microRNA (miRNA) 主要是通过 5' 端的前 2~8 个核苷酸种子序列 (seed sequence) 识别 mRNA 3' 端非翻译区 (3' UTR) 来实现在转录后水平上调节基因的表达。根据匹配完美程度的不同, miRNA 调节基因的表达主要通过以下 2 种途径: (1) 不完全匹配, 翻译被抑制而不影响 mRNA 的稳定性; (2) 完全匹配, mRNA 被切割进而下调基因表达。此外, miRNA 还可以通过指导其靶向基因的 mRNA 快速脱腺苷化, 进而导致 mRNA 的快速衰减和表达水平的降低^[19]。

2.2 miRNA 与 HCV 的复制和翻译 来至宿主细胞的 miRNA, 特别是肝脏特异性的 miRNA; miRNA-122 在 HCV 的复制和翻译过程中发挥着重要的调节作用。Jopling 等^[20] 研究显示 miRNA-122 通过靶向于 HCV 基因组 5' NCR 能够促进 HCV 的复制, 他们发现 HCV 只能在表达 miRNA-122 的 Huh-7 细胞中复制, 而不能在不表达 miRNA-122 的 HepG2 细胞中复制。研究进一步显示 miRNA-122 在 HCV 基因组中的结合位点对于 HCV 的复制调节有着非常重要的作用^[21]。实验表明当把 miRNA-122 的结合位点插入到基因组的 3' NCR, mRNA 的表达会明显下调, 而 miRNA-122 与位于 5' NCR 的结合位点相互作用时, 病毒的复制明显增加^[21]。

此外, miRNA-122 还可以通过下调血红素加氧酶 1 (HO-1) 间接地促进 HCV 的复制^[22], 因为 HO-1 能够抑制 HCV 的复制^[23]。与此同时, HCV RNA 的翻译也与 miRNA-122 相关。封闭 miRNA-122 后, HCV 的翻译明显减少, 而在肝细胞中重新加入 miRNA-122 后则能显著促进 HCV RNA 的翻译^[24]。进一步研究显示 miRNA-122 是通过增强核糖体与 RNA 在翻译起始阶段的相互作用来促进 HCV RNA 的翻译^[24]。

在其他宿主-miRNAs 中, 与 HCV 基因组有相似序列的 miR-199a* 也与 HCV 的复制有关。Murakami 等^[25] 研究发现, 在感染 HCV-1b 或-2a 型的细胞中过量表达 miR-199a* 能抑制 HCV 的复制, 而通过反义寡核苷酸封闭 miR-199a* 后, 病毒的复制明显加速。由此可见, miR-199a* 可作为 HCV 复制的抑制剂而被用于抗病毒分子治疗。

2.3 基于 miRNA 的抗病毒治疗 研究表明抑制 miRNA-122 的功能往往能够得到良好的抗病毒治疗效果。Shan 等^[22] 通过在感染 HCV 的 Huh-7 细胞中转染 miRNA-122 拮抗剂可使 HCV 减少 84%。现在, 用于沉默 miRNA-122 拮抗剂主要是反义寡核苷酸 (ASO) 的修饰物。据报道, 2'-甲氧乙基-磷酸酰 (MOE) 修饰物能够在肝脏内显著抑制 miRNA-122 的活力, 锁核酸 (LNA) 修饰的 ASO 作为一种改进策略能够更好地封闭 miRNA-122 的功能。与 miRNA-122 恰恰相反, miR-199a* 则表现出抑制 HCV 复制的调节效应, 在靶细胞中过量表达 miR-199a* 应该是一种比较合理的抗病毒治疗方法。作为调节分子, miRNA 确切的生理功能尚未完全搞清楚, 但作为一种高效、安全、特异性的抗病毒治疗方法, miRNA 在不久的将来一定能够得到广泛的应用。

3 结果与展望

探索 HCV 生活周期以及其与宿主细胞相关因子之间的

相互作用开阔新药研发的视野, 人们发现了许多可用于抗病毒分子治疗的新靶点。尤其是 RNA 干扰技术在基因沉默和靶标筛选领域的应用, 能够在 HCV 感染不同时期不同阶段进行特异性干扰, 由此揭示了许多病毒-宿主相互作用的新机制, 提供了更多潜在的治疗靶点。

尽管人们在小分子调节物研究方面取得了长足的进展, 基于 siRNA 和 miRNA 的干扰治疗作为一种新型抗病毒临床治疗方法还有一段相当漫长的道路, 尤其是 miRNA 的干扰治疗。首先, 必须详尽地阐明 miRNA 具体调节机制以及其在生命周期中的生理功能, 进而揭示更多潜在的治疗靶点以及其用药的安全性、可靠性、准确性。其次, HCV 的高突变性常常使干扰治疗因病毒产生抗性而在多次给药后失去治疗效果, 因此, 筛选到一个或几个高度保守的治疗靶点乃是抗病毒治疗取得成功的关键。相信随着研究的不断深入, RNA 干扰作为一种新型抗病毒治疗方法一定能展示出诱人的 HCV 临床治疗效果。

参考文献:

- [1] 许瑞安, 陈凌, 肖卫东. 分子基因药理学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2008: 246.
- [2] 罗茜, 吴永忠. RNA 干扰技术在卵巢癌研究中的进展[J]. 重庆医学, 2009, 38(17): 2247.
- [3] Pan QW, Henry SD, Scholte BJ, et al. New therapeutic opportunities for hepatitis C based on small RNA[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(33): 4431.
- [4] Prabhu R, Garry RF, Dash S. Small interfering RNA targeted to stem-loop II of the 5' untranslated region effectively inhibits expression of six HCV genotypes[J]. Virol J, 2006, 3(1): 100.
- [5] Ilves H, Kaspar RL, Wang Q, et al. Inhibition of hepatitis C IRES-mediated gene expression by small hairpin RNAs in human hepatocytes and mice[J]. Ann N Y Acad Sci, 2006, 1082: 52.
- [6] Kanda T, Steele R, Ray R, et al. Small interfering RNA targeted to hepatitis C virus 5' nontranslated region exerts potent antiviral effect[J]. J Virol, 2007, 81(2): 669.
- [7] Meng S, Wei BJ, Xu RH, et al. TAT Peptides mediated small interfering RNA delivery to Huh-7 cells and efficiently inhibited hepatitis C virus RNA replication[J]. Intervirology, 2009, 52(3): 135.
- [8] Gamble C, Trotard M, Le Seyec J, et al. Antiviral effect of ribonuclease conjugated oligodeoxynucleotides targeting the IRES RNA of the hepatitis C virus[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2009, 19(13): 3581.
- [9] Mccaffrey AP, Meuse L, Pham T, et al. Gene expression-RNA interference in adult mice[J]. Nature, 2002, 418(6893): 38.
- [10] Takigawa Y, Nagano-Fujii M, Deng L, et al. Suppression of hepatitis C virus replicon by RNA interference directed against the NS3 and NS5B regions of the viral genome[J]. Microbiol Immunol, 2004, 48(8): 591.
- [11] Wilson JA, Richardson CD. Hepatitis C virus replicons escape RNA interference induced by a short interfering

- RNA directed against the NS5b coding region[J]. *J Virol*, 2005, 79(11):7050.
- [12] Zhang J, Yamada O, Sakamoto T, et al. Inhibition of hepatitis C virus replication by pol III-directed overexpression of RNA decoys corresponding to stem-loop structures in the NS5B coding region[J]. *Virology*, 2005, 342(2):276.
- [13] Ploss A, Evans MJ, Gaysinskaya VA, et al. Human occludin is a hepatitis C virus entry factor required for infection of mouse cells[J]. *Nature*, 2009, 457(7231):882.
- [14] Lanford RE, Evans MJ, Lohmann V, et al. The accelerating pace of HCV research: a summary of the 15th international symposium on hepatitis C virus and related viruses[J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(1):9.
- [15] Koutsoudakis G, Herrmann E, Kallis S, et al. The level of CD81 cell surface expression is a key determinant for productive entry of hepatitis C virus into host cells[J]. *J Virol*, 2007, 81(2):588.
- [16] Meuleman P, Hesselgesser J, Paulson M, et al. Anti-CD81 antibodies can prevent a hepatitis C virus infection in vivo[J]. *Hepatology*, 2008, 48(6):1761.
- [17] Lavillette D, Morice Y, Germanidis G, et al. Human serum facilitates hepatitis C virus infection, and neutralizing responses inversely correlate with viral replication kinetics at the acute phase of hepatitis C virus infection[J]. *J Virol*, 2005, 79(10):6023.
- [18] Pan Q, Henry SD, Metselaar HJ, et al. Combined antiviral activity of interferon- α and RNA interference directed against hepatitis C without affecting vector delivery and gene silencing[J]. *J Mol Med*, 2009, 87(7):713.
- [19] Wu L, Fan J, Belasco JG. MicroRNAs direct rapid deadenylation of mRNA[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2006, 103(11):4034.
- [20] Jopling CL, Yi MK, Lancaster AM, et al. Modulation of hepatitis C virus RNA abundance by a liver-specific microRNA[J]. *Science*, 2005, 309:1577.
- [21] Jopling CL, Schütz S, Sarnow P. Position-dependent function for a tandem microRNA miR-122-binding site located in the hepatitis C virus RNA genome[J]. *Cell Host Microbe*, 2008, 4(1):77.
- [22] Shan Y, Zheng J, Lambrecht RW, et al. Reciprocal effects of micro-RNA-122 on expression of heme oxygenase-1 and hepatitis C virus genes in human hepatocytes[J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(4):1166.
- [23] Zhu Z, Wilson AT, Mathahs MM, et al. Heme oxygenase-1 suppresses hepatitis C virus replication and increases resistance of hepatocytes to oxidant injury[J]. *Hepatology*, 2008, 48(5):1430.
- [24] Henke JI, Goergen D, Zheng J, et al. MicroRNA-122 stimulates translation of hepatitis C virus RNA[J]. *Embo J*, 2008, 27(24):3300.
- [25] Murakami Y, Aly HH, Tajima A, et al. Regulation of the hepatitis C virus genome replication by miR-199a[J]. *J Hepatol*, 2009, 50(3):453.

(收稿日期:2009-09-12 修回日期:2009-12-20)

· 综 述 ·

泽菲应用于肿瘤治疗的最新进展

任必勇 综述, 张 军, 刘学芬 审校

(重庆三峡中心医院肿瘤一科, 万州 404000)

关键词: 泽菲; 肿瘤; 非小细胞肺癌

中图分类号: R285.1

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)14-1917-04

泽菲, 药物名称为: 盐酸吉西他滨, 结构与阿糖胞苷类似。泽菲即是国产化的健择。是细胞周期特异性抗肿瘤药物, 主要作用于细胞周期 S 期, 在一定的条件下也阻断细胞周期 G₁ 期向 S 期过渡的进程。泽菲被认为是细胞前体药物, 被细胞摄入后, 在细胞内产生活性代谢产物——吉西他滨二磷酸盐和吉西他滨三磷酸盐, 从而发挥作用。吉西他滨二磷酸盐可抑制核苷酸还原酶(核苷酸还原酶是正常 DNA 合成中脱氧核苷二磷酸盐形成的主要的必须酶), 导致 DNA 合成和修复所需的脱氧核苷酸量减少; 而吉西他滨三磷酸盐则与内源性的脱氧胞苷三磷酸盐竞争结合嵌入 DNA 双链形成掩蔽链, 引起 DNA 双链错误识别, DNA 双链合成终止, 双链断裂, 最终导致细胞死亡。另外, 泽菲比阿糖胞苷具有更高的膜渗透性, 对脱氧胞苷激活酶有更大的亲和力, 在细胞内滞留时间长, 加强了对 DNA 的抑制。它还通过“自身增强”作用, 使吉西他滨三磷酸盐间接降低对脱氧胞苷激活酶的抑制, 从而加强盐酸吉西他滨向吉西

他滨二磷酸盐及吉西他滨三磷酸盐的转化^[1]。

1 泽菲应用于肿瘤治疗的最新进展

1.1 泽菲应用于非小细胞肺癌的临床研究 肺癌是最常见的恶性肿瘤, 临床上将肺癌分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌两大类, 其中非小细胞肺癌占 70%~80%。非小细胞肺癌分为鳞癌、腺癌和大细胞癌, 常常发病隐匿, 一经发现多为 III_b~IV 期, 超过 75% 的患者确诊时已失去手术机会, 患者预后极差, 中位生存期 16~17 周, 1 年生存率 10%~15%。严重威胁着肺癌患者的健康和生命安全。对于晚期患者, 化疗常为首选治疗方法。新药泽菲与传统化疗药物相比, 疗效好, 毒性低, 为晚期非小细胞肺癌的首选治疗药物之一^[2-3]。其中, 泽菲与顺铂联合治疗的方案目前已成为标准方案, 本文还考察了泽菲其他治疗方案。

1.1.1 泽菲与顺铂联合治疗 泽菲联合化疗的疗效明显优于单药, 其中以顺铂联合化疗方案最为常见。目前, 已有多多个随