

- vation of the rhlA gene in *Pseudomonas aeruginosa* prevents rhamnolipid production, disabling the protection against polymorphonuclear leukocytes[J]. *APMIS*, 2009, 117(7):537-546.
- [15] Alhede M, Bjarnsholt T, Jensen P, et al. *Pseudomonas aeruginosa* recognizes and responds aggressively to the presence of polymorphonuclear leukocytes[J]. *Microbiology*, 2009, 155(11):3500-3508.
- [16] Davis BM, Jensen R, Williams P, et al. The interaction of N-acylhomoserine lactone quorum sensing signaling molecules with biological membranes: implications for interkingdom signaling[J]. *PLoS One*, 2010, 5(10):3522.
- [17] Vikström E, Bui L, Konradsson P, et al. The junctional integrity of epithelial cells is modulated by *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing molecule through phosphorylation-dependent mechanisms[J]. *Exp Cell Res*, 2009, 315(2):313-326.
- [18] Smith RS, Iglewski BH. P. *aeruginosa* quorum-sensing systems and virulence[J]. *Curr Opin Microbiol*, 2003, 6(1):56-60.
- [19] Park J, Kaufmann GF, Bowen JP, et al. Solenopsin A, a venom alkaloid from the fire ant *solenopsis invicta*, inhibits quorum-sensing signaling in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *J Infect Dis*, 2008, 198(8):1198-1201.
- [20] Müh U, Schuster M, Heim R, et al. Novel *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing inhibitors identified in an ultra-high-throughput screen[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50(11):3674-3679.
- [21] Kaufmann GF, Park J, Mee JM, et al. The quorum quenching antibody RS2-1G9 protects macrophages from the cytotoxic effects of the *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing signalling molecule N-3-oxo-dodecanoyl-homoserine lactone [J]. *Mol Immunol*, 2008, 45(9):2710-2714.
- [22] Pustelny C, Albers A, Büldt-Karentzopoulos K, et al. Dioxygenase-mediated quenching of quinolone-dependent quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Chem Biol*, 2009, 16(12):1259-1267.
- [23] Song Z, Kong KF, Wu H, et al. Panax ginseng has anti-infective activity against opportunistic pathogen *Pseudomonas aeruginosa* by inhibiting quorum sensing, a bacterial communication process critical for establishing infection[J]. *Phytomedicine*, 2010, 17(13):1040-1046.
- [24] Lu Q, Yu J, Yang X, et al. Ambroxol interferes with *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2010, 36(3):211-215.

(收稿日期:2011-05-26 修回日期:2011-06-28)

• 综 述 •

苯并咪唑类药物抗肿瘤研究进展

何迎盈¹综述, 罗治彬^{2△}, 李少林¹审校

(1. 重庆医科大学基础医学院核医学教研室 400030; 2. 重庆市合川区人民医院肿瘤血液科 401520)

关键词: 苯并咪唑类药物; 抗肿瘤; 药理作用

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.27.045

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)27-2796-03

肿瘤(tumor)是一类常见多发病,特别是恶性肿瘤,已成为危害人类健康最严重的疾病之一,如何攻克肿瘤成为医学界的奋斗目标。随着医学科学的发展,人们对肿瘤的认识不断深入,肿瘤发生、发展的每个环节都可能成为治疗的潜在靶点,并且还发现,许多在临床上应用多年的药物有抗肿瘤的作用。作者对抗寄生虫药苯并咪唑氨基甲酸酯类药物(benzimidazole carbamate, BZ)的抗肿瘤作用进行综述。

1 BZ 的药理作用和应用现状

BZ 包括阿苯达唑(albendazole, ABZ)、甲苯达唑(mebendazole, MZ)和氟苯达唑(flubendazole),其中 ABZ 和 MZ 在临床上最常使用。它们具有广谱抗寄生虫作用,疗效显著,安全性高,因此,从 1975 年沿用至今。目前对 MZ 杀死寄生虫的机制常归纳为 4 点:(1)干扰寄生虫糖代谢,抑制寄生虫对葡萄糖吸收,并抑制延胡索酸还原酶系统,阻碍三磷酸腺苷(Adenosine triphosphate, ATP)产生;(2)与寄生虫 β -微管蛋白(β -tubulin)结合,导致细胞微管解聚,细胞周期停止;(3)由于结构与嘌呤

相似,有可能还干扰寄生虫嘌呤代谢;(4)抑制 β -血红素形成^[1]。

2 BZ 在抗肿瘤方面的研究

BZ 抗肿瘤的研究可追溯到 1985 年,有文献报道,BZ 可抑制小鼠白血病细胞 L1210 的生长。BZ 抗细胞增殖在 1998 年被证实后,国外很多学者对 BZ 抗肿瘤效应产生了浓厚兴趣,许多研究都证实,BZ 确有抗肿瘤作用。

2.1 抑制肿瘤细胞有丝分裂和增殖

微管(microtubule)是由 α 、 β 微管蛋白(α 、 β -tubulin)组成的二聚体,是细胞骨架的主要成分,参与维持细胞形态、胞内物质运输、细胞有丝分裂等,是抗肿瘤治疗的常见靶点之一。另外,微管复合体中的 β -微管蛋白异构体 III 还与细胞耐药和肿瘤预后不良有关^[2]。

Sasaki 等^[3]利用 MZ 处理非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)细胞 H460 和 A549 后,细胞微管解聚,纺锤体形成异常,细胞周期停滞在 G₂-M 期,并发生了凋亡。同时,细胞周期调节蛋白的水平也受到了 MZ 影响,cyclins A、E

△ 通讯作者, Tel:13883832777; E-mail:luozhibincq@126.com。

降低, Cyclins B、Aurora/Zpl1p 激酶 (Aurora/Zpl1p kinase, AZK) 达到峰值。细胞周期抑制蛋白 P21 上调, 但 P27 却基本没有变化。

药物结合研究证实, 微管蛋白是 BZ 的主要靶分子, 但 BZ 与微管结合的位点与微管破坏剂 (如长春碱类^[4]) 或微管稳定剂 (如紫杉烷类) 不同, 但具体结合区域, 目前仍不明确。有报道指出, 长期使用抗有丝分裂的药物会使 β -微管蛋白突变而导致肿瘤细胞化疗抵抗^[5], 但对长春碱耐药的白血病和骨髓瘤细胞对氟苯达唑完全敏感^[6], 另外, 耐紫杉醇的白血病细胞 CEM/dEpoB300 和卵巢癌细胞 1A9PTX22^[6] 对 ABZ 敏感。

Chang 等^[7] 发现, BZ 的衍生物 2-苯-5-(1-吡咯烷基)-1-(3, 4, 5-三甲氧基)-1H-苯并咪唑 (2-phenyl-5-(pyrrolidin-1-yl)-1-(3, 4, 5-trimethoxybenzyl)-1H-benzimidazole, PPTMB) 能够抑制前列腺癌细胞的生长。PPTMB 不但作用于微管, 还能使 c-Jun 氨基酸末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 磷酸化, 从而表现出高效的抑制癌细胞增殖的能力。

2.2 介导肿瘤细胞凋亡 凋亡 (apoptosis) 是组织分化、维持细胞平衡所必需的死亡方式。诱导肿瘤细胞发生凋亡, 是杀死肿瘤的主要手段。经过 MZ 处理的 NSCLC 细胞, 微管解聚, 有丝分裂停止, 随之发生以 Caspase 活化和细胞色素 C (cytochrome c, CytC) 释放为特征的凋亡。MZ 诱导凋亡可能有多个机制参与其中, 因为使用最大浓度的广谱半胱天冬酶抑制剂 z-VAD-FMK 对 MZ 作用后的 H460 细胞进行处理, 细胞相对存活率的提高也不超过总数的 15%^[3]。另外, MZ 还能够通过诱导肾上腺皮质癌细胞凋亡而阻止癌细胞侵袭和转移^[8]。

临床剂量的 MZ 可使黑色素瘤细胞 M-14 和 SK-Mel-19 凋亡。虽然 MZ 对黑色素细胞的微管也有解聚作用, 但不发生凋亡, 推测 MZ 对黑色素瘤细胞和黑色素细胞作用的差别可能与两种细胞内由 B 细胞淋巴瘤 / 白血病-2 (B-cell lymphoma / leukemia-2, Bcl-2) 蛋白介导的细胞反应不同有关。黑色素瘤细胞经 MZ 处理后, Bcl-2 蛋白迅速磷酸化而失活, Bcl-2 和 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl2-associated X protein, Bax) 形成 Bcx-Bcl-2 异二聚体受到阻碍, 故细胞对凋亡更敏感。用 MZ 处理经 RNA 干扰降低 Bcl-2 蛋白水平的黑色素细胞, 不仅微管解聚, 还发生了凋亡^[9], 由此推测, Bcl-2 可能是 MZ 诱导凋亡的机制之一。

2.3 抑制乏氧诱导因子和血管内皮生长因子 生长迅速的实体肿瘤常有大面积低氧浓度区, 即乏氧 (hypoxia)。乏氧诱导因子-1 (hypoxia-inducible factor 1, HIF-1) 是细胞对乏氧反应最重要的调节因子, 它可以促进许多肿瘤的形成和发展^[10]。HIF-1 有两种亚型, 即 HIF-1 α 和 HIF-1 β 。HIF-1 α 在决定 HIF-1 活性和提高乏氧状态中肿瘤细胞生存力方面起着重要作用。另外, HIF-1 α 通过调节生长因子和 (或) 细胞因子, 使肿瘤细胞生物学特性发生改变, 如糖代谢方式改变、血管发生、侵袭转移和化疗抵抗等^[11-14]。

Pourgholami 等^[15] 在乏氧环境下培养人卵巢癌细胞 OVCAR-3, 并构建了 Balb/C 裸鼠荷瘤模型。在正常氧含量下, ABZ 对 OVCAR-3 细胞的 HIF-1 α 没有明显作用。但乏氧环境下, 体内外实验均显示, ABZ 对 HIF-1 α 有时间和剂量依赖性的明显抑制作用。

血管生成在实体肿瘤生长和扩散中起着重要作用, 其活跃程度对肿瘤病理分级、治疗及预后的判断有重要评估价值, 因

此肿瘤血管生成是肿瘤治疗的一个靶点。血管生成受到多种血管生长因子的调控^[16], 在其生成过程中的各个环节可能都是治疗靶点。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 在血管生成中起着中枢作用。某些 VEGF 抑制剂已经被食品药品监督管理局 (food and drug administration, FDA) 批准用于临床肿瘤治疗。但是, 有文献报道, 抗 VEGF 药物对肿瘤的抑制作用短暂, 并最终导致药物抵抗、血管再生和快速转移^[17-18]。在接种了卵巢癌 OVCAR-3 细胞的动物中, ABZ 能够抑制 VEGF 表达^[19]。VEGF 受 HIF-1 α 精密调节, ABZ 能够通过抑制 HIF-1 α 而降低 VEGF 的表达, 使其干扰血管生成的作用优于只针对 VEGF 的药物^[15]。

另外, 某些抗微管药物可以使肿瘤新生脉管系统的内皮细胞微管解聚, 并产生类似血管靶向药物的效果。有研究证实, MZ 对实体肿瘤的血管生成有抑制作用, MZ 对肺癌小鼠模型肿瘤生长的抑制有可能与 MZ 抑制血管生成有关^[20]。

2.4 抑制恶性腹腔积液形成 恶性腹腔积液是卵巢癌、结肠癌、胃癌等癌症晚期常见的临床症状之一, 是目前比较难以解决的问题。肿瘤腹膜转移、肿瘤压迫、新生血管高渗透性和血管活性物质增多都是恶性腹腔积液形成的主要原因^[21]。目前对恶性腹腔积液的治疗方式包括利尿、腹腔穿刺放液、腹腔置管引流、腹腔化疗和免疫治疗等, 这些治疗能够在短期内解除或改善腹腔积液症状, 但效果不持久、不良反应较多或治疗对象有选择性^[22], 因此, 治疗恶性腹腔积液需要一种安全、有效、广谱的治疗方法。有研究用 ABZ 成功地抑制了人结肠癌细胞 HT-29 在裸鼠腹膜的转移后, 继续对 ABZ 是否能够抑制因肿瘤腹膜转移而产生的恶性腹腔积液而展开研究。通过构建人卵巢癌 OVCAR-3 细胞腹膜转移的雌性裸鼠模型, 与对照组比较, ABZ 可以降低 VEGF 分泌, 减少荷瘤裸鼠腹腔积液, 提高裸鼠生活质量。有研究表明, 阿苯达唑能够通过降低 VEGF 表达而抑制血管发生和腹腔积液形成^[19]。

3 展 望

随着抗癌新药、新方法不断涌现, 肿瘤化疗得到了令人瞩目的进步, 多数患者通过化疗或联合化疗后, 症状得以缓解、生命得以延长, 甚至有些病种可以治愈^[23]。但是目前使用的绝大多数化疗药物的不良反应较多, 很多患者不能耐受以致死亡。因此, 安全有效的化疗药物很值得期盼。而 BZ 有卓越的抗肿瘤效果, 且作用机制不单一。在 BZ 应用于抗寄生虫治疗的历史中, 其安全性也得到了肯定。优效、安全、简便便是 BZ 在抗肿瘤研究中的发光点, 但是在肿瘤治疗的临床应用中, 仍需要进行一系列研究证实。2010 年, Pourgholami 等^[24] 对 ABZ 在晚期癌症口服最大耐受剂量进行了 I 期临床观察, 相信在不久的将来, BZ 将会作为一种安全有效的抗癌药物应用于临床中。

参考文献:

- [1] Camacho J, Barazarte A, Gamboa N, et al. Synthesis and biological evaluation of benzimidazole-5-carbohydrazide derivatives as antimalarial, cytotoxic and antitubercular agents[J]. *Bioorg Med Chem*, 2011, 19(6): 2023-2029.
- [2] Egevad L, Valdman A, Wiklund NP, et al. Beta-tubulin III expression in prostate cancer[J]. *Scand J Urol Nephrol*, 2010, 44(6): 371-377.

- [3] Sasaki J, Ramensh R, Chada S, et al. The anthelmintic drug mebendazole induces mitotic arrest and apoptosis by depolymerizing tubulin in non-small cell lung cancer cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2002, 1(13):1201-1209.
- [4] Spagnuolo PA, Hu J, Hurren R, et al. The anthelmintic flubendazole inhibits microtubule function through a mechanism distinct from vinca alkaloids and displays pre-clinical activity in leukemia and myeloma [J]. *Blood*, 2010, 115(23):4824-4833.
- [5] Cheung CH, Wu SY, Lee TR, et al. Cancer cells acquire mitotic drug resistance properties through beta I-tubulin mutations and alterations in the expression of beta-tubulin isoforms [J]. *PLoS One*, 2010, 5(9):e12564.
- [6] Chu SW, Badar S, Morris DL, et al. Potent inhibition of tubulin polymerisation and proliferation of paclitaxel-resistant 1A9PTX22 human ovarian cancer cells by alben-dazole [J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(10):3791-3796.
- [7] Chang WL, Chang CS, Chiang PC, et al. 2-Phenyl-5-(pyrrolidin-1-yl)-1-(3, 4, 5-trimethoxybenzyl)-1H-benzimidazole derivative, inhibits growth of human prostate cancer cells by affecting tubulin and c-Jun N-terminal kinase [J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 160(7):1677-1689.
- [8] Martarelli D, Pompei P, Baldi C, et al. Mebendazole inhibits growth of human adrenocortical carcinoma cell lines implanted in nude mice [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2008, 61(5):809-817.
- [9] Doudican N, Rodriguez A, Osman I, et al. Menbendazole induces apoptosis via Bcl-2 inactivation in chemoresistant melanoma cells [J]. *Mol Cancer Res*, 2008, 6(8):1308-1315.
- [10] Simiantonaki N, Taxeidis M, Jayasinghe C, et al. Hypoxia-inducible Factor -1alpha expression increases during colorectal carcinogenesis and tumor progression [J]. *BMC Cancer*, 2008, 8:320-333.
- [11] Brahimi-Horn MC, Bellot G, Pouysségur J. Hypoxia and energetic tumor metabolism [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2011, 21(1):67-72.
- [12] Nardinocchi L, Pantisano V, Puca R, et al. Zinc downregulates HIF-1 α and inhibits its activity in tumor cells in vitro and in vivo [J]. *PLoS One*, 2010, 5(12):e15048.
- [13] Du R, Lu KV, Petritsch C, et al. HIF-1 alpha induces the recruitment of bone marrow-derived vascular modulatory cells to regulate tumor angiogenesis and invasion [J]. *Cancer Cell*, 2008, 13(3):206-220.
- [14] Su W, Huang L, Ao Q. Noscapine sensitizes chemoresistant ovarian cancer cells to cisplatin through inhibition of HIF-1 α [J]. *Cancer Lett*, 2011, 305(1):94-99.
- [15] Pourgholami MH, Cai ZY, Badar S. Potent inhibition of tumoral hypoxia-inducible factor-1 alpha by alben-dazole [J]. *BMC cancer*, 2010, 10:143-152.
- [16] Robert S, Kerbel RS. Tumor angiogenesis [J]. *N engl J Med*, 2008, 358(19):2039-2049.
- [17] Dempke WC, Heinemann V. Resistance to EGF-R(erbB-1) and VEGF-R modulating agents [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(7):1117-1128.
- [18] Ebos JM, Lee CR, Cruz-Munoz W, et al. Accelerated metastasis after short-term treatment with a potent inhibitor of tumor angiogenesis [J]. *Cancer Cell*, 2009, 15(3):232-239.
- [19] Pourgholami MH, Cai ZY, Wang L, et al. Inhibition of cell proliferation, vascular endothelial growth factor and tumor growth by alben-dazole [J]. *Cancer Invest*, 2009, 27(2):171-177.
- [20] Tapas Mukhopadhyay, Ji-ichiro Sasaki, Rajagopal Ramensh, et al. Mebendazole elicits a potent antitumor effect on human cancer cell lines both in vitro and in vivo [J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(9):2963-2969.
- [21] Saif MW, Siddiqui IA, Sohail MA. Management of ascites due to gastrointestinal malignancy [J]. *Ann Saudi Med*, 2009, 29(5):369-377.
- [22] Sebastian M. Review of catumaxomab in the treatment of malignant ascites [J]. *Cancer Manag Res*, 2010, 2:283-286.
- [23] Peterson C. Drug therapy of cancer [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2011, 67(5):437-447.
- [24] Pourgholami MH, Szwajcer M, Chin M, et al. Phase I clinical trial to determine maximum tolerated dose of oral alben-dazole in patients with advanced cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010, 65(3):597-605.

(收稿日期:2011-04-18 修回日期:2011-05-20)

2011 全国踝关节镜手术理论及操作高级培训班

于 2011 年 11 月 6 日在重庆市沙坪坝区高滩岩正街 29 号西南医院关节外科中心举行,联系人:曾山李、段小军。联系电话:(023)68765293;13667680105。联系 E-mail:jointsurgery@163.com/arthro@126.com。会议详情请登陆网址: <http://cqyx.jourserv.com>(重庆医学网)、www.jointsurgery.com.cn(中华关节外科网)。

2011 全国踝关节镜培训组委会