

polymorphisms may influence chemotherapy response and disease outcome in osteosarcoma: A pilot study[J]. *Cancer*, 2012, 118(7):1856-1867.

- [15] Kao KJ, Chang KM, Hsu HC, et al. Correlation of microarray-based breast cancer molecular subtypes and clinical outcomes; implications for treatment optimization [J]. *BMC Cancer*, 2011, 11:143.
- [16] Gao W, Lu X, Liu L, et al. MiRNA-21: a biomarker predictive for platinum-based adjuvant chemotherapy response in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Biol Ther*, 2012, 13(6):330-340.
- [17] Guo L, Liu Y, Bai Y, et al. Gene expression profiling of drug-resistant small cell lung cancer cells by combining microRNA and cDNA expression analysis [J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(9):1692-1702.
- [18] Dressman HK, Berchuck A, Chan G, et al. An integrated genomic-based approach to individualized treatment of patients with advanced-stage ovarian cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(5):517-525.
- [19] Tan EH, Ramlau R, Pluzanska A, et al. A multicentre phase II gene expression profiling study of putative relationships between tumour biomarkers and clinical response with erlotinib in non-small-cell lung cancer [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(2):217-222.
- [20] Zhu CQ, Ding K, Strumpf D, et al. Prognostic and predictive gene signature for adjuvant chemotherapy in resected

non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(29):4417-4424.

- [21] Schetter AJ, Leung SY, Sohn JJ, et al. MicroRNA expression profiles associated with prognosis and therapeutic outcome in colon adenocarcinoma [J]. *JAMA*, 2008, 299(4):425-436.
- [22] Qingyi Z, Lin Y, Junhong W, et al. Unfavorable prognostic value of human PEDF decreased in high-grade prostatic intraepithelial neoplasia: a differential proteomics approach [J]. *Cancer Invest*, 2009, 27(7):794-801.
- [23] Zhao L, Wang H, Deng YJ, et al. Transgelin as a suppressor is associated with poor prognosis in colorectal carcinoma patients [J]. *Mod Pathol*, 2009, 22(6):786-796.
- [24] Grubb RL, Deng J, Pinto PA, et al. Pathway biomarker profiling of localized and metastatic human prostate cancer reveal metastatic and prognostic signatures [J]. *J Proteome Res*, 2009, 8(6):3044-3054.
- [25] Jou YJ, Lin CD, Lai CH, et al. Proteomic identification of salivary transferrin as a biomarker for early detection of oral cancer [J]. *Anal Chim Acta*, 2010, 681(2):41-48.
- [26] Du J, Yang S, Lin X, et al. Use of anchorchip-time-of-flight spectrometry technology to screen tumor biomarker proteins in serum for small cell lung cancer [J]. *Diagn Pathol*, 2010, 5:60-61.

(收稿日期:2011-12-03 修回日期:2012-01-03)

· 综 述 ·

褪黑素及其受体与糖尿病关系的研究进展

汪 娅 综述, 吴红艳 审校

(长江大学附属第一医院内分泌科一病区, 湖北荆州 434000)

关键词:褪黑素;受体;褪黑素;糖尿病

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.12.033

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)12-1228-04

褪黑素是松果体腺分泌的一种吲哚类激素,它作为季节和昼夜节律的调节剂得名,其合成主要在松果体腺细胞内进行,其次位于视网膜,胃肠道和胰腺的神经内分泌细胞及许多非内分泌细胞如免疫细胞也可产生褪黑素^[1-2]。褪黑素具有广泛的生理和药理作用,对生物的昼夜节律、性成熟及生殖、免疫反应、肿瘤、衰老等均有调节作用^[3-5]。褪黑素受体 1A(melatonin receptor-1A, MTNR1A)及褪黑素受体 1B(melatonin receptor-1B, MTNR1B)均为 G 蛋白偶联受体并表达于胰腺 β 细胞中,分别与抑制性 G 蛋白(Gi)相偶联,共同介导 3 个平行的信号通路从而对胰岛素的分泌及 β 细胞功能产生不同的影响。MTNR1B 基因的变异可显著升高空腹血糖水平、降低 β 细胞分泌功能,同时可增加远期 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的风险。基于褪黑素、MTNR 与胰岛素分泌、空腹血糖水平及 β 细胞分泌功能之间紧密的相关性,本文对近年来褪黑素及其受体与糖尿病(DM)关系的研究进展作一综述。

1 褪黑素的合成和分泌

褪黑素的合成以色胺酸为原料,经羟化、脱羧及 N-乙酰转移酶等的催化,最终形成褪黑素,其中血清素-N-乙酰转移酶对

褪黑素的乙酰化是其生物合成的限速步骤。在大多数物种中,褪黑素的合成及其随后的分泌受血清素-N-乙酰转移酶活性的调节。其具体过程为:光线激活视网膜的光感受器以控制下丘脑视交叉上核的昼夜节律钟。在夜间,去甲肾上腺素自颈上神经节到松果体的传入冲动增加,激活 β_1 -肾上腺素能受体与兴奋性 G 蛋白相偶连,导致了腺苷酸环化酶的活化,随后细胞内环单磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)水平增加,蛋白激酶 A 激活。最终导致了泛素蛋白酶体系受到抑制,从而血清素-N-乙酰转移酶的降解减少,而血清素-N-乙酰转移酶是催化合成褪黑素的限速步骤,因此最终褪黑素的合成增加^[6]。此外,蛋白激酶 A 磷酸化并激活 cAMP 反应元件结合蛋白,可激活编码血清素-N-乙酰转移酶基因的转录。血清素-N-乙酰转移酶蛋白自身也可以被蛋白激酶 A 磷酸化及活化。尽管这些过程在不同物种中有所不同,但血清素-N-乙酰转移酶的活化均可提高褪黑素的合成和释放率,此限速步骤至关重要。

这个过程解释了夜间松果体血清素-N-乙酰转移酶 mRNA 水平相对白天有大约 100 倍增多的原因^[7]。因此,生理状

态下,人和哺乳动物血清褪黑素浓度呈昼夜节律性波动,表现为夜间分泌达到峰值而白天降至谷值。循环褪黑素水平在夜间其峰值可达 200 pg/L,而在白天下降至 10 pg/mL;其半衰期短于 20 min。光线产生昼夜节律钟,使褪黑素在夜间产生,由于生物钟控制着褪黑素分泌的起始和结束,这两个阶段在夏季更加靠近而冬季更疏远,因此褪黑素的分泌持续时间同时也随季节变化。然而,夜间暴露于光线情况下对褪黑素的产生有一个急性抑制作用。在啮齿类动物,夜间暴露于光线,褪黑素的水平能在几分钟之内减少,这是由于 NE 对松果体传入冲动减退,导致血清素-N-乙酰转移酶蛋白酶体的降解加快,因此光照导致血清素-N-乙酰转移酶蛋白迅速降解,褪黑素水平便随之减少,但其蛋白 mRNA 能维持数小时内的高水平。此外,褪黑素昼夜节律的幅度随年龄而下降,可能是由于随着年龄的增加,其氧化应激损伤随之增加,包括年龄相关的神经退行性病变发生率随之增加^[8]。

2 MTNR

研究表明,胰岛素瘤细胞、大鼠和人类胰岛^[9]均可表达 MTNR1A mRNA,MTNR1B mRNA 也被检测表达于大鼠和人胰岛中。在人类胰岛,MTNR1A mRNA 主要表达于 α 细胞,MTNR1B mRNA 主要表达于 β 细胞^[9]。并且,非水解型鸟苷酸类似物鸟苷 5'-O-(3-thiotriphosphate)和褪黑素拮抗剂 2-苯基-N-乙酰色胺(luzindole,LUZ)均可阻断新生鼠胰岛中褪黑素对胰岛素的分泌效应。此外,在 T2DM 患者中褪黑素水平降低,而其胰腺中 MTNR mRNA 的表达明显增加。因此,有研究认为,增加的 MTNR mRNA 水平其实是一种补偿效应,以中和 T2DM 患者血清褪黑素水平的减少。而褪黑素本身可抑制其自身受体的表达,导致血浆褪黑素浓度与 MTNR 的转录之间呈反相关,这个观念至今已被人们广泛接受。

然而,褪黑素独特的亲脂结构决定了其穿透脂质膜的能力,说明褪黑素在细胞内的水平也是很活跃的。免疫细胞组织化学显示,在哺乳动物外周器官细胞核上可见到褪黑素分子,褪黑素的某些生理效应可能是由核内的褪黑素通过激活一种“孤儿受体”完成^[10]。研究表明,某些转录因子如 COUP-TF 和维甲酸相关孤儿受体共同结合位点的激活,可导致下丘脑促性腺激素释放激素受到抑制。ROR α 、RZR β 、ROR γ 是维甲酸相关孤儿受体的亚家族成员,它们除了调节其各自靶基因启动子区反应元件的活性外,还与其配体结合从而调节基因的表达。将这些核孤儿受体与 MTNR 联系,有研究发现,ROR α 、RZR β 、ROR γ mRNA 水平在 T2DM 患者中有所增高。此外,有人使用实时定量 RT-PCR 和凝胶电泳证明了在人胰腺组织和胰岛中 ROR α 、RZR β 及 ROR γ 的存在以及转录^[10],同时在大多数组织细胞核中检测到褪黑素,并且褪黑素可结合并激活 ROR/RZR 受体,进一步证明了褪黑素可以直接控制靶基因的转录而完成其生理功能。然而,核受体磷酸化,并通过共价修饰激活,导致膜结合受体的信号转导,也是有可能的。至于核受体与膜受体信号转导是否在功能上相关,目前尚无定论。但这些研究结果至少从某种程度上表明了 T2DM 相关的或可能 T2DM 引起的核受体 ROR α 、RZR β 、ROR γ mRNA 水平的一个增量调节。

3 褪黑素与 T2DM

在 T2DM,内生葡萄糖的增多及糖原异生导致了空腹高血糖。而内生葡萄糖的增多可能与其下丘脑视交叉上核活性的降低相关。褪黑素可能通过调节视交叉上核以及睡眠状况而在血糖调节上扮演一个间接作用。也有人认为,褪黑素分泌的

昼夜节律在 T2DM 患者中被打乱,夜间褪黑素的分泌与自主神经系统不同组分之间存在复杂联系^[11]。研究发现,T2DM 患者循环的褪黑素水平下降,而胰岛素的水平增高,两者呈负相关^[10]。同样,夜间褪黑素水平在 GK 大鼠(T2DM 模型)中有所下降^[11]。然而,在 T1DM 动物模型,如链唑霉素和四氧嘧啶处理的大鼠中,褪黑素水平既有升高也有下降的情况^[8,12]。对于体内研究,松果体切除术在很大程度上减少了循环褪黑素的水平,而许多有关结果都互相矛盾^[8]。在动物实验中,褪黑素已被证明其可抑制胰岛素的分泌,然而,慢性给予外源性褪黑素可改善肥胖大鼠包括高胰岛素血症在内的代谢紊乱。这些看似矛盾的结果,究其原因,可能是褪黑素不同的给药时间及给药剂量所致,因为其半衰期短,并且不同个体对其需求不同。另外,基于褪黑素独特的分泌特点,对样本开展的实验方式或检测时间对研究结果也有重要影响。

褪黑素能影响多个系统包括免疫系统、内分泌系统,同时也参与代谢调节。众所周知,褪黑素作为一种夜间的生物信号,减少了新陈代谢,而胰岛素与褪黑素恰恰相反,在夜间呈现出低水平,因此有人提出胰岛素的分泌至少部分是由褪黑素控制。褪黑素的分泌有其明显昼夜节律性,故其对胰岛素分泌的调节作用也具有明显的节律性,使得胰岛素呈脉冲式分泌。那么,褪黑素与胰岛素分泌之间究竟存在一个怎样的关系呢?上文提到 MTNR1A、MTNR1B 均可表达于人胰岛 β 细胞中,而它们均为具有高度亲和力的 G 蛋白偶联受体,并分别与 Gi 蛋白相偶联,其与 Gi 的偶联导致了 AC 的失活并降低了细胞内 cAMP 的水平,伴随 β 细胞 cAMP 水平下降,依赖性和非依赖性 PKA 的水平随之减少,胰高血糖素样肽 1 产生的促胰岛素如胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(glucose insulinotropic peptide, GIP)的压力随之减少,从而导致胰岛素分泌的减少。这种影响主要由 MTNR1A 信号起主要作用。MTNR1A 同时也偶联到一个 Gq 蛋白,并激活磷脂酶 C,裂解磷酸酯肌醇-4,5-磷酸氢盐为肌醇-1,4,5-三磷酸氢盐(inositol triphosphate, IP3)和二酯酰甘油。而 IP3 刺激钙离子从内质网中释放,这种信号转导通路具有促进胰岛素分泌的影响,同时 MTNR1B 也可与 Gq 蛋白偶联从而介导此通路。MTNR1B 同时也抑制 cGMP 的形成,从而减少胰岛 β 细胞对胰岛素的释放。因此,胰岛 β 细胞上 MTNR 偶联于这 3 个平行的信号通路,对胰岛素的分泌产生不同的影响。而 cAMP 通路介导的对胰岛素的抑制效应占主导地位,褪黑素对 IP3 通路的激活是一个瞬时效应。将这 3 个平行通路串联起来结果便是:起初胰岛素分泌水平增加,接着便会减少^[10]。

最近研究发现,褪黑素还可增强胰岛素受体激酶的活性,从而增加胰岛素受体底物 1(insulin receptor substrate-1, IRS-1)的磷酸化,提示褪黑素与胰岛素受体之间可能存在潜在的信号通路使其相互干扰^[13]。同样,也有人认为,胰岛素本身也可控制褪黑素的产生以及随后的释放^[8],而松果体中胰岛素 mRNA 的发现支持了该观点。的确,葡萄糖和胰岛素均可减少松果体上肾上腺素诱导的褪黑素的分泌。因为松果体在血脑屏障以外,其有可能受到循环胰岛素的影响。此外,褪黑素也增加 IP3 激酶的活性,但褪黑素的应用并不影响 3',5'-环磷酸腺苷-活化蛋白激酶的水平,而它是另一个重要的葡萄糖转运调节剂(通过胰岛素非依赖性途径)。总之,褪黑素通过 IRS-1/IP3 激酶通路刺激葡萄糖转运(至骨骼肌细胞),其在分子水平上对葡萄糖稳态与 DM 间产生了一个潜在的影响。此

外,作者推测,夜间暴露于光线以及年龄的增加均可降低褪黑素的水平,有可能推动 DM 的发生和(或)发展^[12]。

褪黑素另一个有趣的特征是由其化学结构决定的抗氧化能力^[14-16]。有人认为,褪黑素并不能耐受周期性的氧化还原反应循环,即重复的氧化和还原,只能作为一种晚期的或自杀性的抗氧化剂。但更多研究结果表明,DM 状态增加了自由基的产生, β 细胞由于其较低的抗氧化能力,对氧化应激非常敏感,褪黑素和胰岛素治疗均可减少氧化应激^[11]。

4 MNTR1B 基因多态性与 T2DM

基于褪黑素及其受体与胰岛素之间紧密的相互作用,那么,褪黑素及其受体基因的变异是否会影响胰岛素的分泌甚至至 β 细胞分泌功能呢? 的确,最近关于多国的独立性全基因组关联研究(genomewide association studies, GWAS)均发现,编码 MNTR1B 基因单核苷酸多态性位点在影响空腹血糖水平的升高和 T2DM 的发生发展中具有重要作用^[17-22];且国内也有报道验证 MTNR1B 基因突变在上海及北京人中与空腹血糖水平以及 T2DM 的发病具有明显相关性,尤其是携带 rs10830963G 风险基因型者,可显著升高空腹血糖水平、降低 β 细胞分泌功能,同时 MTNR1B 基因的变异可增加远期 T2DM 的风险^[23-24]。这一发现为研究 T2DM 新的遗传发病机制奠定基础,从而为早期预防、诊断和治疗 T2DM 提供了依据。然而,研究 MTNR1B 基因变异导致健康非糖尿病患者空腹血糖水平的变化机制可能是作者深入理解 MTNR1B 有关的远期临床 DM 风险的基础。结合上文提到的褪黑素分泌特点、褪黑素受体信号与胰岛素乃至 β 细胞的关系,作者总结出:携带 MTNR1B 风险基因型者,在其胰腺 β 细胞中 MTNR1B mRNA 水平增加,从而褪黑素对 β 细胞产生了放大效应,由于 MTNR1B 与 G_i 蛋白相偶联,随之导致 cAMP 水平下降。伴随 β 细胞 cAMP 水平下降,依赖性和非依赖性 PKA 的水平随之减少,胰高血糖素样肽 1 产生的促胰岛素如 GLP-1 和 GIP 的压力随之减少,从而导致胰岛素分泌的减少。而 β 细胞功能将随着褪黑素水平的升高进一步恶化以致胰岛素分泌进行性减退。事实上,有研究表明,T2DM 患者体内褪黑素分泌的昼夜节律本身是紊乱的,其在白天的分泌水平增加(而通常其水平要低)导致了胰岛素分泌的减少。这可能就促成了携带 MTNR1B 风险基因型者空腹血糖的增高、胰岛素水平的下降、 β 细胞功能进行性减退以及患远期 T2DM 的风险增加。

综上所述,褪黑素对胰岛素的分泌效应,尤其是在人类胰岛细胞产生的效应需要更多的关注。如果褪黑素在 T2DM 的进展中有一个负性作用,以 β 细胞为靶点的 MTNR 拮抗剂可能有其治疗价值。然而,特异性的减弱褪黑素在胰岛的效应的同时,可以想象阻断 MTNR 系统效应所产生的全身影响是不容乐观的。即便如此,对 MTNR1B 与 T2DM 之间的关联的发现,再次强调了生物节律对代谢调节的重要性。实际上,有一个更为确定的联系产生于睡眠紊乱与远期 T2DM 风险之间^[25-26],而 MTNR1B 的遗传变异能否解释或部分解释这个联系,将成为另一个有趣的探索。此外,对于携带 MTNR1B 风险基因型者可能会对 GLP-1 类似物以及 GLP-1 降解抑制剂(DPP-IV 抑制剂)反应较差。对于这些 T2DM 患者也许需要设计更为精确的治疗方案。总之,进一步阐明褪黑素及其受体系统对胰岛素分泌及胰岛 β 细胞功能的作用,有助于探索 T2DM 新的治疗途径。

参考文献:

[1] Mühlbauer E, Peschke E. Evidence for the expression of

both the MT1- and in addition, the MT2-melatonin receptor, in the rat pancreas, islet and beta-cell[J]. J Pineal Res, 2007, 42(1):105-106.

- [2] Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Brzezinski A, et al. Melatonin, immune function and cancer[J]. Recent patents on endocrine, metabolic & immune drug discovery, 2011, 5(2):109-123.
- [3] Bukowska A. Anticarcinogenic role of melatonin-potential mechanisms[J]. Med Pr, 2011, 62(4):425-434.
- [4] Havaki-Kontaxaki BJ, Papalias E, Kontaxaki ME, et al. Seasonality, suicidality and melatonin[J]. Psychiatr, 2010, 21(4):324-331.
- [5] Chojnacki C, Wisniewska-Jarosinska M, Walecka-Kapica E, et al. Evaluation of melatonin effectiveness in the adjuvant treatment of ulcerative colitis[J]. J Physiol Pharmacol, 2011, 62(3):327-334.
- [6] Simonneaux V, Ribelayga C. Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters[J]. Pharmacol Rev, 2003, 55(2):325-395.
- [7] Iuvone PM, Tosini G, Pozdeyev N, et al. Circadian clocks, clock networks, arylalkylamine N-acetyltransferase, and melatonin in the retina[J]. Prog Retin Eye Res, 2005, 24(4):433-456.
- [8] Melatonin PE. Endocrine pancreas and diabetes[J]. J Pineal Res, 2008, 44(1):26-40.
- [9] Ramracheya RD, Muller DS, Squires PE, et al. Function and expression of melatonin receptors on human pancreatic islets[J]. J Pineal Res, 2008, 44(3):273-279.
- [10] Peschke E, Stumpf I, Bazwinsky I, et al. Melatonin and type 2 diabetes-a possible Link[J]. J Pineal Res, 2007, 42(4):350-358.
- [11] Kedziora-Kornatowska K, Szewczyk-Golec K, Kozakiewicz M, et al. Melatonin improves oxidative stress parameters measured in the blood of elderly type 2 diabetic patients[J]. J Pineal Res, 2009, 46(3):333-337.
- [12] Peschke E, Wolgast S, Bazwinsky I, et al. Increased melatonin synthesis in pineal glands of rats in streptozotocin induced type 1 diabetes[J]. J Pineal Res, 2008, 45(4):439-448.
- [13] Ha E, Yim SV, Chung JH, et al. Melatonin stimulates glucose transport via insulin receptor substrate-1/phosphatidylinositol 3-kinase pathway in C2C12 murine skeletal muscle cells[J]. J Pineal Res, 2006, 41(1):67-72.
- [14] Shagirtha K, Muthumani M, Prabu SM. Melatonin abrogates cadmium induced oxidative stress related neurotoxicity in rats[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2011, 15(9):1039-1050.
- [15] Espino J, Pariente JA, Rodríguez AB. Role of melatonin on diabetes-related metabolic disorders[J]. World J Diabetes, 2011, 2(6):82-91.
- [16] Li X, Yang X, Lu Y, et al. Protective effects of melatonin against oxidative stress in flow cytometry-sorted Buffalo

- sperm[J]. *Reprod Domest Anim*, 2011, 1111(10): 1439-1531.
- [17] Groenewoud EM. Combined effects of single-nucleotide polymorphisms in GCK, GCKR, G6PC2 and MTNR1B on fasting plasma glucose and type 2 diabetes risk[J]. *Diabetologia*, 2009, 52(9): 1866-1870.
- [18] Spars T, Bonnefond A, Andersson E, et al. G-allele of intronic rs10830963 in MTNR1B confers increased risk of impaired fasting glycemia and type 2 diabetes through an impaired glucose-stimulated insulin release: studies involving 19,605 Europeans[J]. *Diabetes*, 2009, 58(6): 1450-1456.
- [19] Annemarie M, Simonis-Bik GN, Timon W, et al. Gene variants in the novel type 2 diabetes loci CDC123/CAMK1D, THADA, ADAMTS9, BCL11A, and MTNR1B affect different aspects of pancreatic β -Cell function[J]. *Diabetes*, 2010, 59(1): 293-301.
- [20] Bouatia-Naji N, Bonnefond A, Cavalcanti-Proenoa C, et al. A variant near MTNR1B is associated with increased fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes risk[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(1): 89-94.
- [21] Lyssenko V, Nagorny CL, Erdos MR, et al. Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(1): 82-88.
- [22] Prokopenko I, Langenberg C, Florez JC, et al. Variants in MTNR1B influence fasting glucose levels[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(1): 77-81.
- [23] Tam CH, Ho JS, Wang Y, et al. Common polymorphisms in MTNR1B, G6PC2 and GCK are associated with increased fasting plasma glucose and impaired beta-cell function in Chinese subjects[J]. *PLoS One*, 2010, 5(7): e11428.
- [24] Rönn T, Wen J, Yang Z, et al. A common variant in MTNR1B, encoding melatonin receptor 1B, is associated with type 2 diabetes and fasting plasma glucose in Han Chinese individuals[J]. *Diabetologia*, 2009, 52(5): 830-833.
- [25] Shaw JE, Punjabi NM, Wilding JP, et al. Sleep-disordered breathing and type 2 diabetes: a report from the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 81(1): 2-12.
- [26] Kashine S, Kishida K, Funahashi T, et al. Characteristics of sleep-disordered breathing in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Metabolism*, 2010, 59(5): 690-696.

(收稿日期: 2011-12-09 修回日期: 2012-01-08)

· 综 述 ·

培美曲塞二钠治疗非小细胞肺癌的研究

万 琴 综述, 艾春红, 王顺金 审校

(南昌大学第二附属医院肿瘤科, 南昌 330006)

关键词: 培美曲塞二钠; 癌, 非小细胞肺癌; 药物疗法

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.12.034

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)12-1231-03

肺癌是中国恶性肿瘤中最常见的肿瘤之一。约有 80% 的肺癌属于非小细胞肺癌 (NSCLC), 后者主要分为: 腺癌、鳞癌、大细胞癌, 其中腺癌约占 35%~40%。NSCLC 的治疗主张采取以手术为主的综合治疗, 但大部分肺癌确诊时已失去手术的机会, 化疗就显得很重要。大量随机临床试验表明, 以铂类为基础的一线治疗提高了患者的生活质量, 降低了疾病相关症状也延长了生存期^[1], 并成为晚期 NSCLC 的标准一线治疗。但一线治疗后患者无进展生存期 (PFS) 仅 4~5 个月, 大部分 NSCLC 患者接受一线治疗后又需要二线治疗。即使按照 NC-CN 指南的治疗模式给予患者 4~6 个疗程一线治疗加上标准的二线治疗, 患者的中位生存期仅 10 个月左右^[2]。有随机研究表明, 以多西紫杉醇作为二线药物治疗以铂类为基础联合化疗失败的 NSCLC 患者, 有效率极低, 中位生存期短于 6 个月^[3]。很长一段时间, 肺癌的治疗进入了平台期。人们不断地寻找着能获得更长的 PFS 的一线治疗、二线治疗或者是维持治疗的方法。培美曲塞二钠 (pemetrexed disodium, PMD) 的出现, 不仅延长了 PFS, 更是延长了总生存期 (OS), 为 NSCLC 的化疗开创了一个新纪元。

1 培美曲塞二钠的介绍

1.1 化学结构 PMD 商品名: 力比泰 (Alimta), 化学名为: L-谷氨酸, N-[4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧代-1H-吡咯[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲酸]。分子式: $C_{20}H_{19}N_5Na_2O_6 \cdot 7H_2O$, 相对分子质量: 597.49。化学结构式如图 1^[4]:

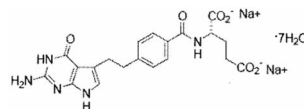


图 1 PMD 的化学结构式

1.2 PMD 的作用机制 PMD 属于抗代谢类药物, 同时作用于胸腺嘧啶核苷酸合酶 (TS)、甘氨酸酰胺核苷酸转甲基酶 (GARFT)、二氢叶酸还原酶 (DHFR) 和 5-氨基咪唑-4-氨基甲基核糖核苷酸转甲基酶 (AICARFT)^[5]。它主要通过阻断以上四种叶酸酶, 抑制嘌呤和嘧啶的合成, 促进肿瘤细胞的凋亡而起到抗肿瘤的作用^[6]。

1.3 PMD 的适应证 PMD 最早被使用于恶性胸膜间皮瘤的治疗中。2004 年 2 月, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准 PMD 联合顺铂作为恶性胸膜间皮瘤的治疗。2004 年 8 月 19 日, FDA 批准 PMD 单药治疗曾接受过化疗的局部晚期或转移性