

安罗替尼耐药性与敏感性相关研究进展

夏周琦^{1,2,3}, 王瑞^{2,3}, 吴纪恒^{2,3}, 倪韶青^{1,2,3*} (1.浙江大学临床药学研究中心, 杭州 310058; 2.浙江大学医学院附属儿童医院临床试验机构管理办公室, 杭州 310052; 3.国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 杭州 310052)

摘要: 安罗替尼是由中国自主研发的新型抗肿瘤小分子药物, 其在多种肿瘤的临床试验中都取得了良好的疗效。在化疗过程中, 耐药性和敏感性直接关系到药物对肿瘤治疗的成败。肿瘤基因的表达水平在安罗替尼的选择下产生变化, 进而引起信号通路的改变使肿瘤产生耐药性。而抑制与安罗替尼耐药机制相关的基因或合用其他抗肿瘤药物可以提高肿瘤对安罗替尼的敏感性。本文总结了体外安罗替尼的耐药性和敏感性机制的相关研究, 并回顾了安罗替尼联用 PD-1/PD-L1 抑制剂逆转安罗替尼耐药性的临床报道, 以期为安罗替尼的耐药性机制研究和临床用药提供参考。

关键词: 安罗替尼; 耐药性; 敏感性

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2023)12-1652-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20224042

引用本文: 夏周琦, 王瑞, 吴纪恒, 等. 安罗替尼耐药性与敏感性相关研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(12): 1652-1657.

Research Progress of Anlotinib's Drug Resistance and Sensitivity

XIA Zhouqi^{1,2,3}, WANG Rui^{2,3}, WU Jiheng^{2,3}, NI Shaoqing^{1,2,3*} (1.Clinical Pharmacy Research Center, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China; 2.Office of Drug Clinical Trial Institution of Children's Hospital Affiliated to Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310052, China; 3.National Clinical Research Center for Child Health, Hangzhou 310052, China)

ABSTRACT: Anlotinib is a new anti-tumor small-molecule drug independently developed by China, which has achieved good curative effect in the clinical trials of a variety of tumors. During chemotherapy, drug resistance and sensitivity are directly related to the success or failure of the tumor's drug treatment. The expression level of the tumor genes changes under the selection of anlotinib, which then causes changes in the signaling pathways to induce the tumor's drug resistance. While the inhibition of the genes associated with the mechanisms of anlotinib resistance or the combination of other antitumor agents can improve the tumor's sensitivity to anlotinib. This article summarizes the relevant studies on the resistance and sensitivity mechanism of anlotinib *in vitro*, and reviews the clinical reports of anlotinib in combination with PD-1/PD-L1 inhibitors to reverse anlotinib resistance, in order to provide a reference for the study of anlotinib resistance mechanism and clinical application.

KEYWORDS: anlotinib; drug resistance; sensitivity

安罗替尼是一种新型的小分子酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI), 可靶向抑制血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)、成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)和 c-Kit(又名 CD117, 一种酪氨酸激酶)等多个靶标, 具有抗肿瘤血管生成和抑制肿瘤生长的作用^[1]。由于临床效果显著且不良反应发生率低, 安罗替尼已经获国家药品监督管理局批准应用于非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)、小细胞肺癌、软组织肉瘤和甲状腺髓样癌等相关适应证的治疗。

肿瘤耐药性的产生与否及肿瘤对药物的敏感性大小决定了药物的最终治疗效果, 因此熟悉安罗替尼的耐药性机制并寻找提高敏感性的方法具有重要意义。本文总结了安罗替尼的耐药性机制、增加敏感性的方法和逆转耐药性策略的最新进展, 旨在为安罗替尼临床合理用药和开展临床试验提供一定的参考。

1 安罗替尼耐药性机制

在肿瘤进化过程中预先存在的耐药基因和治疗后的基因改变是耐药性产生的关键因素, 这些基因包括药物靶点基因的突变、靶点基因的下游或平行通路蛋白基因的突变、促生存基因的突变和在蛋白质表达中起关键作用的染色质重塑基因

基金项目: 国家自然科学基金项目(81573516); 浙江省基础公益研究计划(LGF19H310004)

作者简介: 夏周琦, 男, 硕士生 E-mail: 22219165@zju.edu.cn *通信作者: 倪韶青, 女, 博士, 主任药师 E-mail: chgcp@zju.edu.cn

的突变。由于肿瘤的异质性，当使用某一种药物后，大部分的细胞都能够被杀死，但某些具有罕见突变的细胞对该药物具有耐药性，在药物作用下仍能够大量增殖^[2]。在肿瘤微环境中，细胞之间可以通过外泌体携带的 mi-RNA 以及各种可溶性因子来促进交流，进而产生或传递耐药性^[3]。目前安罗替尼的耐药性研究主要围绕在建立安罗替尼耐药的肿瘤细胞中寻找一些促进生存突变的基因。一些科学家还研究了安罗替尼耐药性产生和传递的途径。安罗替尼耐药性的产生机制见表 1。

表 1 安罗替尼耐药性的产生机制

Tab. 1 Mechanism of anlotinib's drug resistance

参与方式或分子	影响通路或分子	肿瘤类型
CXCL2	-	非小细胞肺癌
TFAP2A	BMP4 和 HSPG2	非小细胞肺癌
外泌体	miR-136-5p/PPP2R2A/Akt	非小细胞肺癌
KLK5/L1CAM	-	非小细胞肺癌
CAFs	乳酸/BDNF/TrkB	胃癌
BIRC7 和 MAPK8	-	肝癌
MTH1	-	结肠癌

注: CXCL2-趋化因子配体 2; TFAP2A-转录因子增强子结合蛋白-2 α ; BMP4-骨形态生成蛋白 4; HSPG2-硫酸乙酰肝素蛋白多糖 2; PPP2R2A-蛋白磷酸酶 2A 亚基 B 同工型 R2- α ; Akt-蛋白激酶 B; KLK5-组织激肽释放酶 5; L1CAM-L1-细胞黏附分子; CAFs-肿瘤相关成纤维细胞; BDNF-脑源性神经营养因子; TrkB-原肌球蛋白受体激酶 B; BIRC7-含有杆状病毒 IAP 重复序列 7; MAPK8-促分裂原活化蛋白激酶 8; MTH1-MutT 同源蛋白 1。

Note: CXCL2-chemokine ligand 2; TFAP2A-transcription factor AP-2 alpha; BMP4-bone morphogenetic protein 4; HSPG2-heparan sulfate proteoglycan 2; PPP2R2A-protein phosphatase 2A subunit B isoform R2- α ; Akt-protein kinase B; KLK5-kallikrein 5; L1CAM-L1 cell adhesion molecule; CAFs-cancer-associated fibroblasts; BDNF-brain-derived neurotrophic factor; TrkB-tropomyosin receptor kinase B; BIRC7-baculoviral IAP repeat containing 7; MAPK8-mitogen-activated protein kinase 8; MTH1-MutT homolog protein 1.

1.1 趋化因子配体 2(chemokine ligand 2, CXCL2) 与 NSCLC 的耐药机制

CXCL2 属于 CXC 趋化因子家族的小细胞因子，由炎症部位的活化单核细胞、巨噬细胞和嗜中性粒细胞产生，可募集多形核白细胞和造血干细胞，通常参与伤口愈合、肿瘤转移、细胞凋亡和血管生成等过程。研究发现野生型(未产生安罗替尼耐药)NSCLC 细胞 NCI-H1975 在安罗替尼作用后 CXCL2 表达显著下降，而安罗替尼耐药的 NCI-1975 细胞在安罗替尼作用后 CXCL2 的表达无明显变化，进一步的实验发现 CXCL2 能够显著减弱安罗替尼对 NCI-H1975 的细胞迁移抑制、减弱安罗替尼对 NCI-H1975 的细胞侵袭抑制、减少安罗替尼诱导的 NCI-H1975 细胞凋亡，表明 CXCL2 参与了 NCI-H1975 细胞对安罗替尼的耐药^[4]。

1.2 转录因子增强子结合蛋白-2 α (transcription factor AP-2 alpha, TFAP2A)上调骨形态生成蛋白 4 (bone morphogenetic protein 4, BMP4)和硫酸乙酰肝素蛋白多糖 2(heparan sulfate proteoglycan 2, HSPG2)

TFAP2A 属于转录因子 AP-2 家族，其-COOH 末端内的 DNA 结合域可与富含 GC 的序列结合并调控下游基因的转录，主要参与胚胎发育、细胞增殖、细胞凋亡和干细胞分化的调节，并在多种肿瘤中高表达^[5]。研究发现与野生型 NSCLC 细胞 NCI-H1975 相比，安罗替尼耐药的 NCI-H1975 细胞中 TFAP2A 表达上调。TFAP2A 基因敲低显著减少肿瘤血管的生成，并部分恢复安罗替尼的抗血管生成活性。在安罗替尼耐药细胞敲除 TFAP2A 后，有 2 280 个基因表达下调，这些基因在促血管生成的 PDGFR、TGF- β 和 VEGFR 等信号通路中富集。同时，研究者证实了 TFAP2A 可与血管生成相关基因 BMP4 和 HSPG2 结合。后续实验也证明了 TFAP2A 可直接上调 BMP4 来增加微血管内皮细胞的迁移效率，并进一步促进血管生成和安罗替尼耐药性^[6]。

1.3 外泌体携带 miR-136-5p 传递耐药性

外泌体(50~150 nm)是一种纳米级的膜囊泡，可由各种细胞主动释放到细胞外环境中，其可包裹各种生物活性分子如蛋白质、脂质和 miRNAs 等。外泌体可以通过释放自身载体与细胞膜结合引发细胞的特异性反应，从而影响肿瘤的增殖及免疫，促进肿瘤耐药性的产生^[7]。研究发现在安罗替尼敏感度差的 NSCLC 患者血浆中外泌体 miR-136-5p 水平较高，miR-136-5p 可由对安罗替尼耐药的 NSCLC 细胞产生，并通过外泌体转运至野生型 NSCLC 细胞中，使野生型 NSCLC 细胞获得耐药性。后续的实验证明 miR-136-5p 可以直接下调蛋白磷酸酶 2A 亚基 B 同工型 R2- α (protein phosphatase 2A subunit B isoform R2- α , PPP2R2A)，而后激活蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)信号通路并促进 NSCLC 细胞增殖和耐药性^[8]。

1.4 组织激肽释放酶 5(kallikrein 5, KLK5)和细胞黏附分子(L1 cell adhesion molecule, L1CAM)预测安罗替尼敏感性

KLK5 属于激肽释放酶家族成员，其在不同肿瘤中发挥不同作用，KLK5 可以在卵巢癌细胞中通过调节 KRT19 来增加其恶性程度，而且还能在乳腺癌中诱导 miRNA 介导的抗肿瘤通路^[9]。L1-细胞

黏附分子(L1 cell adhesion molecule, L1CAM)属于I型跨膜糖蛋白,最初发现于神经系统,其在多种肿瘤中异常表达,参与肿瘤的增殖、迁移和侵袭等过程^[10]。研究发现与安罗替尼敏感的肺癌细胞NCI-H1975相比,在安罗替尼耐药的NCI-H1975细胞中*KLK5*和*L1CAM*高表达,*KLK5*和*L1CAM*的敲除增加了安罗替尼在对安罗替尼耐药的NCI-H1975细胞系中的敏感性。临床数据也显示*KLK5*和*L1CAM*与NSCLC患者的不良临床预后相关^[9]。

1.5 肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)与肿瘤细胞的交流促进耐药产生

CAFs是肿瘤微环境中构成肿瘤间质的主要细胞类型,其可以通过提供生长生态位、促进免疫逃避或诱导耐药性来促进肿瘤的进展。研究发现CAFs与胃癌细胞之间的交流促进了耐药性的产生,胃癌细胞可以通过分泌乳酸诱导激活CAFs的NF- κ B信号通路,进而增加脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF),BDNF可以诱导胃癌细胞的TrkB/Nrf2信号通路并激活下游效应物来减少安罗替尼引起的活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生,进而减少ROS引起的胃癌细胞凋亡,最终引起胃癌细胞对安罗替尼的耐药性^[11]。

1.6 含有杆状病毒IAP重复序列7(baculoviral IAP repeat containing 7, BIRC7)和促分裂原活化蛋白激酶8(mitogen-activated protein kinase 8, MAPK8)与肝癌患者的耐药性

BIRC7属于凋亡抑制蛋白家族,其在多种肿瘤中异常表达,参与肿瘤细胞的增殖、侵袭和耐药性产生等过程。MAPK8属于MAPKs家族,可以调控细胞增殖、细胞分化、细胞生存、细胞死亡和炎症等过程。研究发现,与野生型肝癌细胞相比,对安罗替尼耐药的肝癌细胞表现出高表达的BIRC7和低表达的MAPK8。该项研究的数据表明高表达的BIRC7和低表达的MAPK8与肝癌患者的生存率降低相关^[12]。

1.7 MutT同源蛋白1(MutT homolog protein 1, MTH1)抑制结直肠癌细胞自噬产生耐药

MTH1是哺乳动物的Nudix焦磷酸酶,能够通过水解氧化的脱氧核糖核苷三磷酸来修复氧化应激诱导的基因组DNA损伤,其在多种肿瘤组织中异常表达。研究发现MTH1在结肠癌组织中的

表达明显高于癌旁组织。而对安罗替尼耐药的结肠癌细胞SW480在下调MTH1表达后,使用安罗替尼引起了细胞存活率下降、细胞凋亡率升高和细胞自噬水平增加,从而逆转SW480细胞对安罗替尼的耐药性^[13]。

2 增加安罗替尼敏感性的方法

研究增加肿瘤细胞对安罗替尼敏感性的机制,将有助于减少药物使用量,减少药物不良反应的发生,并增加安罗替尼的疗效。利用miRNA抑制与肿瘤发展或耐药相关基因的mRNA,可以提高肿瘤细胞对安罗替尼的敏感性,而用siRNA直接敲低与肿瘤发展或耐药相关的基因也可以达到类似效果,另外利用相关肿瘤信号通路抑制剂与安罗替尼合用也可作为提高安罗替尼的敏感性的一种策略。增加安罗替尼敏感性的方法汇总见表2。

表2 增加安罗替尼敏感性的方法

Tab. 2 Ways of improving anlotinib's sensitivity

影响分子	干预手段	肿瘤类型
MACC1	miRNA-940	结肠癌
Survivin	miRNA-596	骨肉瘤
GLUT1	miRNA-6077	肺腺癌
ADAR1	敲低	非小细胞肺癌
NEAT1	敲低	非小细胞肺癌
mTOR	mTOR抑制剂	肝癌
PTEN	PI3K抑制剂	骨肉瘤

注: MACC1-结直肠癌转移相关基因1; GLUT1-葡萄糖转运体1; ADAR1-RNA特异性腺苷脱氨酶1; NEAT1-核富集转录本1; mTOR-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; PTEN-磷酸酶与张力蛋白同源物; PI3K-磷脂酰肌醇3激酶。

Note: MACC1-metastasis-associated in colon cancer-1; GLUT1-glucose transporter 1; ADAR1-adenosine deaminases acting on RNA 1; NEAT1-nuclear paraspeckle assembly transcript 1; mTOR-mammalian target of rapamycin; PTEN-phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10; PI3K-phosphoinositide 3-kinase.

2.1 miRNA-940抑制结直肠癌转移相关基因1(metastasis-associated in colon cancer-1, MACC1)的表达

MACC1位于人类第7号染色体,其在乳腺癌、胃癌、肺腺癌、肝细胞癌、卵巢癌中均表达,参与肿瘤生长、血管生成和肿瘤转移等过程^[14]。研究人员利用miRNA数据库锁定了与MACC1匹配的miRNA-940。在结直肠癌细胞中转染miRNA-940降低了MACC1的表达,进而抑制肿瘤的上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)进程,使结直肠癌细胞的增殖和侵袭减少。在结直肠癌动物模型中转染miRNA-940也提高了安罗替尼的敏感性^[15]。

2.2 miR-596 抑制 Survivin 的表达

Survivin 属于凋亡抑制蛋白家族,常表达于肿瘤和胚胎组织中,与肿瘤的分化增殖和浸润转移关系密切^[16]。研究者使用免疫印迹法分析显示,miR-596 的转染显著降低了骨肉瘤细胞系 U2OS 中 Survivin 的表达。在临床标本细胞中也发现了 miR-596 与 Survivin 的关系呈负相关,并且 Survivin 高表达的患者生存期较短,而 miR-596 高表达的患者生存期较长。进一步的试验显示在 U2OS 细胞系以及骨肉瘤患者来源的细胞系中转染 miR-596 后,安罗替尼的半数最大抑制浓度(the half-maximal inhibitory concentration values, IC₅₀)都显著降低,说明提高了安罗替尼在这些细胞系中的敏感性^[17]。

2.3 miR-6077 抑制葡萄糖转运体 1(glucose transporter 1, GLUT1)的表达

GLUT1 属于葡萄糖溶质载体 2A 家族,介导葡萄糖的跨膜转运,其在肝癌、胰腺癌和卵巢癌等多种癌症中高表达,可为肿瘤的增殖、侵袭和迁移提供足够的葡萄糖^[18]。研究人员发现 GLUT1 在肺腺癌组织中的表达显著高于非癌组织。他们还利用 miRNA 数据库预测 miRNA-6077 可与 GLUT1 的 3'-UTR 互补结合,并且在肺腺癌细胞系 A549 中转染 miR-6077 抑制了 GLUT1 的表达。在患者来源的肺腺癌细胞及 A549 细胞中,转染 miRNA-6077 都可以减少安罗替尼的 IC₅₀,而在动物模型中转染 miRNA-6077 也可以提高安罗替尼的抗肿瘤活性。这些结果都表明 miRNA-6077 可以提高安罗替尼对具有 GLUT1 表达的肺腺癌细胞的敏感性^[19]。

2.4 RNA 特异性腺苷脱氨酶 1(adenosine deaminases acting on RNA 1, ADAR1)缺陷减少趋化因子 C-X3-C 基元配体 1(C-X3-C motif chemokine ligand 1, CX3CL1)的表达

ADAR1 是第一个发现的在双链 RNA 中将腺苷(A)脱氨为肌苷(I)的酶,其在胃癌、肝癌、食管癌和慢性肌源性白血病等癌症中都有分布。研究发现 ADAR1 在安罗替尼耐药的 NSCLC 细胞系 NCI-H1975 和 A549 中高表达,利用 siRNA 敲低 ADAR1 的表达可以使 CX3CL1 的表达减少,进而提高安罗替尼在 NSCLC 细胞系中的敏感性,引起细胞增殖的抑制、细胞周期停滞和细胞凋亡^[20]

2.5 核富集转录本 1(nuclear paraspeckle assembly transcript 1, NEAT1)的缺陷与 Wnt/ β -连环蛋白信号通路的下调

NEAT1 是长约 200 个核苷酸的长链非编码 RNA,已经有很多文章报道了 NEAT1 参与 NSCLC 细胞系中的细胞增殖、细胞凋亡和肿瘤侵袭等过程。研究者在 NSCLC 细胞系 NCI-H1975 和 A549 中利用 siRNA 敲低 NEAT1,安罗替尼的 IC₅₀ 明显下降,并抑制肿瘤的增殖、侵袭和迁移,而在小鼠体内 NEAT1 的敲低增强了安罗替尼的抗肿瘤效果。后续的实验证明 NEAT1 缺陷引起的安罗替尼敏感性增强与 Wnt/ β -连环蛋白信号通路的下调有关^[21]。安罗替尼与 NSCLC 细胞耐药性和敏感性机制总结见图 1。

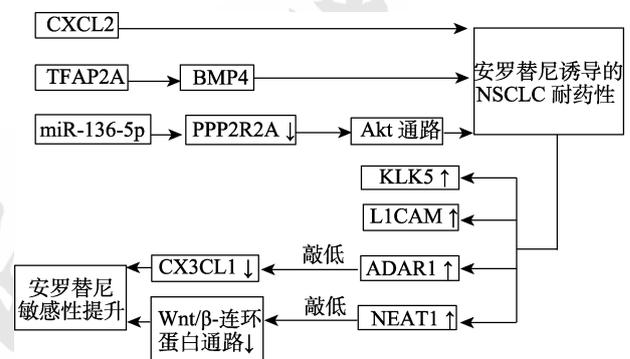


图 1 安罗替尼引起的 NSCLC 细胞耐药机制与敏感性增强方法

CXCL2-趋化因子配体 2; TFAP2A-转录因子增强子结合蛋白-2 α ; BMP4-骨形态生成蛋白 4; PPP2R2A-蛋白磷酸酶 2A 亚基 B 同工型 R2- α ; Akt-蛋白激酶 B; KLK5-组织激肽释放酶 5; L1CAM-L1-细胞黏附分子; ADAR1-RNA 特异性腺苷脱氨酶 1; NEAT1-核富集转录本 1; CX3CL1-趋化因子 C-X3-C 基元配体 1。

Fig. 1 Mechanisms of anlotinib-induced NSCLC drug resistance and sensitivity enhancement approaches

CXCL2-chemokine ligand 2; TFAP2A-transcription factor AP-2 alpha; BMP4-bone morphogenetic protein 4; PPP2R2A-serine/threonine-protein phosphatase 2A 55 kDa regulatory subunit B alpha isoform; Akt-protein kinase B; KLK5-kallikrein 5; L1CAM-L1 cell adhesion molecule; ADAR1-adenosine deaminases acting on RNA 1; NEAT1-nuclear paraspeckle assembly transcript 1; CX3CL1-C-X3-C motif chemokine ligand 1.

2.6 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂增加药物敏感性

mTOR 是一种非典型丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,参与基因转录、蛋白质翻译和核糖体合成等过程,在细胞生长、凋亡、自噬及代谢等过程中发挥重要作用。传统的 mTOR 抑制剂,如雷帕霉素和依维莫司,由于相对分子质量大(相对分子质量>950 Da)和化学性质差(logP>6),在药理学上的性能较差。研究者使用虚拟筛选和生物学评价来

寻找有选择性和 ATP 竞争性的 mTOR 抑制剂, 最终筛选出 4 个对 mTOR 有显著抑制性的化合物, 且证明了这些抑制剂对 mTOR 的上游通路 PI3K 或 AKT 没有影响。而在这些 mTOR 抑制剂作用下, 索拉非尼、瑞戈非尼、乐伐替尼、阿帕替尼和安罗替尼的 IC₅₀ 显著降低, 肝癌细胞对这些化学药物的敏感性都显著提升^[22]。

2.7 联用磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)抑制剂增加安罗替尼在骨肉瘤细胞中的敏感性

磷酸酶与张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10, PTEN)是迄今为止发现的首个具有脂质磷酸酶和蛋白磷酸酶活性的抑癌基因, 其可使磷脂酰肌醇三磷酸去磷酸化转变为磷脂酰肌醇二磷酸, 进而抑制 PI3K/AKT 通路, 调控细胞周期和抑制细胞的增殖。研究者观察到在骨肉瘤患者的组织样本中 PTEN 缺失表达。他们发现, PTEN 缺失和 MAPK 信号通路的再次激活是骨肉瘤细胞对安罗替尼耐药的原因, 使用 PI3K 抑制剂可以抑制这些细胞的增殖、侵袭、迁移和细胞骨架形成, 并诱导细胞凋亡。而联用安罗替尼可以增加 PI3K 抑制剂在这些耐药细胞中的抗肿瘤作用, 可以恢复 PTEN 的表达, 并下调 MAPK 通路和 PI3K/AKT/mTOR 信号通路, 从而逆转骨肉瘤细胞对安罗替尼的耐药性^[23]。

3 PD-1/PD-L1 抑制剂与安罗替尼耐药性

PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂对于表达 PD-L1 的肿瘤具有显著的疗效, 其可抑制 T 细胞上的 PD-1 与肿瘤细胞上 PD-L1 的结合, 从而阻止肿瘤细胞抑制 T 细胞。

3.1 安罗替尼与 PD-L1 阻滞剂在肾细胞癌免疫微环境的作用

最近的一项研究表明在肾细胞癌细胞中, PD-L1 的表达随着安罗替尼的使用剂量以及使用时间的增加而增加, 且这种关系与 IL-6 激活的 JAK2/STAT3 信号通路有关。而在肾细胞癌的动物模型中, 安罗替尼与 PD-L1 阻滞剂的联用可以提高 IFN- γ ⁺CD8⁺ T 细胞和 NK 细胞的浸润, 并减少髓源抑制细胞和调节性 T 细胞的浸润^[24]。这些结果表明安罗替尼的耐药性可能与 PD-L1 的表达增加引起的免疫抑制微环境有关, 且安罗替尼联用 PD-L1 阻滞剂可以诱导免疫杀伤细胞的增加。

3.2 PD-1 抑制剂与安罗替尼联合使用

晚期肿瘤患者耐药性产生后往往存在治疗方案

匮乏的情况, 而安罗替尼作为一种疗效较好的新型抗肿瘤药物, 其超说明书用药在临床上较为常见^[25]。2 例晚期口腔腺癌患者在化疗进展后改用安罗替尼治疗, 肿瘤缩小, 而后疾病再次进展, 给予 PD-1 抑制剂(分别是特瑞普利单抗和卡瑞利珠单抗)治疗后再次使用安罗替尼, 肿瘤再次缩小^[26]。而在另一篇报道中, 1 例肺鳞状细胞癌患者术后肺内转移, 化疗后疾病进展, 给予安罗替尼治疗, 肿瘤空洞化(疗效评价为疾病稳定), 治疗 3.6 个月后疾病进展, 给予安罗替尼联合信迪利单抗(200 mg, 每 3 周给药 1 次)治疗, 肿瘤再次缩小(疗效评价为疾病稳定)^[27]。1 例小细胞肺癌伴多发性脑和脊髓转移的患者一线治疗为依托泊苷联合顺铂, 并对脑和脊髓转移瘤进行同步放疗。2018 年 12 月, 该患者在疾病进展后接受了安罗替尼治疗, 并持续临床获益近 25 个月。出乎意料的是, 在 2021 年 2 月另一次疾病进展后, 患者仍可从德瓦鲁单抗进一步联合安罗替尼治疗中获益^[28]。在这些病例中, PD-1 抑制剂的联用逆转了安罗替尼的耐药性, PD-1 抑制剂的联用是否在其他肿瘤中能够逆转安罗替尼耐药性则需要更多的临床数据和探索。

4 小结与展望

安罗替尼已经被应用于多种肿瘤的治疗并取得了良好的疗效, 然而安罗替尼的耐药性机制的研究报道较少, 且集中在 NSCLC 对安罗替尼的耐药性研究上, 而关于逆转安罗替尼耐药性的病例仅有 4 例患者报道。在安罗替尼耐药处理后, 一些肿瘤细胞系的基因产生了一系列变化, 包括 NSCLC(*CXCL2*、*TFAP2A* 和 *KLK5/LICAM*)、肝癌(*BIRC7* 和 *MAPK8*)和结肠癌(*MTH1*), 而这些基因涉及促肿瘤代谢物的产生、肿瘤血液系统改变、细胞凋亡抑制和细胞侵袭性增加等。除此之外, 对安罗替尼耐药的 NSCLC 肿瘤细胞系还可以通过外泌体分泌 miR-136-5p 来传递耐药性至其他肿瘤细胞中, 而胃癌细胞可以通过与 CAFs 信号交流来对抗安罗替尼引起的细胞凋亡。

了解安罗替尼耐药性机制有利于寻找新的增加安罗替尼敏感性的方法, 而了解增加安罗替尼敏感性的方法有利于探索新的安罗替尼耐药性机制。在一些肿瘤细胞系中通过 mi-RNA 抑制相关基因的表达增加了安罗替尼的敏感性, 包括结肠癌(miRNA-940 抑制 *MACC1*)、骨肉瘤(miRNA-596 抑制 *Survivin*)和肺腺癌(miRNA-6077 抑制 *GLUT1*)。

而通过 siRNA 敲低 NSCLC 细胞系的相关基因已取得了类似的效果, 包括 ADAR1 敲低减少 CX3CL1 的表达抑制和 NEAT1 敲低下调 Wnt/ β -连环蛋白的表达。此外, 联用 mTOR 抑制剂和 PI3K 抑制剂对 Akt/PI3K/mTOR 信号通路的抑制分别在肝癌细胞和骨肉瘤细胞中增强了安罗替尼的抗肿瘤作用。在肾细胞癌细胞中观察到了 PD-L1 的表达与安罗替尼的使用呈现剂量相关性和时间相关性, 在其他肿瘤中是否有这种关系需要更多的实验探索。目前只报道了 4 例利用 PD-1 抑制剂逆转安罗替尼耐药性的肿瘤患者, 还需要更多的临床试验数据来验证细胞实验所得到的成果。未来, 对安罗替尼耐药机制进行更详细的研究势必能为肿瘤患者的治疗提供更多便利, 而这需要研究者和临床工作者的共同探索。

REFERENCES

- [1] JI D L. Analysis of the clinical efficacy and safety of anlotinib and erlotinib in the treatment of advanced non-squamous non-small cell lung cancer[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2021, 38(22): 2886-2889.
- [2] NUSSINOV R, TSAI C J, JANG H. Anticancer drug resistance: An update and perspective[J]. Drug Resist Updat, 2021(59): 100796.
- [3] KHALAF K, HANA D, CHOU J T, et al. Aspects of the tumor microenvironment involved in immune resistance and drug resistance[J]. Front Immunol, 2021(12): 656364.
- [4] LU J, XU W, QIAN J, et al. Transcriptome profiling analysis reveals that CXCL2 is involved in anlotinib resistance in human lung cancer cells[J]. BMC Med Genomics, 2019, 12(Suppl 2): 38.
- [5] SHEN F Q, SUI X X, HE L W, et al. TFAP2A might active hTERT in EOC cells without through PI3K/AKT signaling pathway in epithelial ovarian cancer[J]. Prog Mod Biomed(现代生物医学进展), 2020, 20(22): 4201-4206.
- [6] ZHANG L L, LU J, LIU R Q, et al. Chromatin accessibility analysis reveals that TFAP2A promotes angiogenesis in acquired resistance to anlotinib in lung cancer cells[J]. Acta Pharmacol Sin, 2020, 41(10): 1357-1365.
- [7] WEI Z Z, JI Q, ZHU H R. Study on effect of exosomes from different cell sources in tumor microenvironment on tumor drug resistance and intervention of traditional Chinese medicine[J]. Acad J Shanghai Univ Tradit Chin Med(上海中医药大学学报), 2022, 36(2): 1-8.
- [8] GU G Q, HU C X, HUI K Y, et al. Exosomal miR-136-5p derived from anlotinib-resistant NSCLC cells confers anlotinib resistance in non-small cell lung cancer through targeting PPP2R2A[J]. Int J Nanomedicine, 2021(16): 6329-6343.
- [9] LU J, SHI Q, ZHANG L L, et al. Integrated transcriptome analysis reveals KLK5 and L1CAM predict response to anlotinib in NSCLC at 3rd line[J]. Front Oncol, 2019(9): 886.
- [10] ZHANG Y, ZHANG J, LIU J, et al. The expression of L1CAM in type I endometrial carcinoma and its relationship with clinicopathological characteristics and prognosis[J]. J Baotou Med Coll(包头医学院学报), 2021, 37(11): 10-14.
- [11] JIN Z J, LU Y F, WU X Y, et al. The cross-talk between tumor cells and activated fibroblasts mediated by lactate/BDNF/TrkB signaling promotes acquired resistance to anlotinib in human gastric cancer[J]. Redox Biol, 2021(46): 102076.
- [12] GU J M, WANG L B, ZENG D J, et al. Differentially expressed mRNA involved in the resistance of liver cancer to anlotinib[J]. J Clin Hepatol(临床肝胆病杂志), 2021, 37(2): 358-363.
- [13] CHENG W, HU J, ZHOU Q, et al. Expression of MTH1 in colon cancer tissues and down-regulation of MTH1 reverses the resistance of colon cancer cells to anlotinib by inducing autophagy[J]. Chin J Gastroenterol Hepatol(胃肠病学和肝病杂志), 2021, 30(8): 868-873, 878.
- [14] ZHANG J L, YANG H, ZANG A M, et al. A meta-analysis of the correlation between MACC1 expression and clinicopathological characteristics of breast cancer[J]. Mod Oncol(现代肿瘤医学), 2022, 30(9): 1590-1597.
- [15] WANG Y, ZHAO M, ZHAO H S, et al. microRNA-940 restricts the expression of metastasis-associated gene MACC1 and enhances the antitumor effect of anlotinib on colorectal cancer[J]. Onco Targets Ther, 2019(12): 2809-2822.
- [16] ZHANG Y W, XING Y, LIU L H, et al. Serum and placental levels of asymmetric dimethylarginine, annexin V and Survivin in preeclamptic patients and their significance[J]. J Clin Med Pract(实用临床医药杂志), 2022, 26(4): 5-8, 13.
- [17] WANG L S, EN H, YANG L, et al. miR-596 suppresses the expression of Survivin and enhances the sensitivity of osteosarcoma cells to the molecular targeting agent anlotinib[J]. Onco Targets Ther, 2019(12): 6825-6838.
- [18] SUN Y H, HU J P. Glucose transporter 1 and related diseases: Research progress[J]. J Int Pharm Res(国际药学研究杂志), 2020, 47(11): 887-893.
- [19] MA D B, QIN M M, SHI L, et al. microRNA-6077 enhances the sensitivity of patients-derived lung adenocarcinoma cells to anlotinib by repressing the activation of glucose transporter 1 pathway[J]. Cell Signal, 2019(64): 109391.
- [20] WU M, JIN M M, CAO X H, et al. RNA editing enzyme adenosine deaminases acting on RNA 1 deficiency increases the sensitivity of non-small cell lung cancer cells to anlotinib by regulating CX3CR1-fractalkine expression[J]. Drug Dev Res, 2022, 83(2): 328-338.
- [21] GU G Q, HU C X, HUI K Y, et al. NEAT 1 knockdown enhances the sensitivity of human non-small-cell lung cancer cells to anlotinib[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(10): 13941-13953.
- [22] FENG Y Q, LI B A, FENG F, et al. Novel mTOR inhibitor enhances the sensitivity of hepatocellular carcinoma cells to molecular targeting agents[J]. Onco Targets Ther, 2020(13): 7165-7176.
- [23] CHEN C L, GUO Y, HUANG Q S, et al. PI3K inhibitor impairs tumor progression and enhances sensitivity to anlotinib in anlotinib-resistant osteosarcoma[J]. Cancer Lett, 2022(536): 215660.
- [24] LI J, CAO P Y, CHEN Y X, et al. Anlotinib combined with the PD-L1 blockade exerts the potent anti-tumor immunity in renal cancer treatment[J]. Exp Cell Res, 2022, 417(1): 113197.
- [25] GE M H, HUANG P, LU L Q, et al. Expert consensus on the over-the-counter use of anlotinib[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2021, 38(24): 3102-3107.
- [26] CHEN Q, LI B H, KANG M F, et al. Report of reversal of acquired resistance to anlotinib by PD-1 inhibitors in 2 cases[J]. China Mod Dr(中国现代医生), 2021, 59(5): 158-160, 164.
- [27] CHEN Q, LI B H, KANG M F, et al. Anlotinib acquired resistance reversed by Sintilimab: A case report and literature review[J]. China Pract Med(中国实用医药), 2021, 16(16): 166-168.
- [28] WANG H Y, WANG X N, JIANG S X, et al. Personalized treatment of extensive stage small cell lung cancer: A case report and literature review[J]. Front Oncol, 2022(12): 956372.

收稿日期: 2022-12-02
(本文责编: 曹粤锋)