

质子泵抑制剂与肿瘤关系的研究进展

但汉容, 金海, 文国容, 虞必光

但汉容, 金海, 文国容, 虞必光, 遵义医学院附属医院消化内科 贵州省消化疾病研究所 贵州省遵义市 563003

但汉容, 在读硕士, 主要从事离子通道与肿瘤的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81360311

作者贡献分布: 本文综述由但汉容完成; 金海和文国容参与资料整理; 虞必光修改审阅。

通讯作者: 虞必光, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 563003, 贵州省遵义市大连路149号, 遵义医学院附属医院消化内科, 贵州省消化疾病研究所。tuobiguang@aliyun.com
电话: 0851-28609205

收稿日期: 2015-08-05

修回日期: 2015-10-01

接受日期: 2015-10-19

在线出版日期: 2015-11-08

Relationship between proton pump inhibitors and tumors

Han-Rong Dan, Hai Jin, Guo-Rong Wen, Bi-Guang Tuo

Han-Rong Dan, Hai Jin, Guo-Rong Wen, Bi-Guang Tuo, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College; Digestive Disease Institute of Guizhou Province, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81360311

Correspondence to: Bi-Guang Tuo, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College; Digestive Disease Institute of Guizhou Province, 149 Dalian Road, Zunyi 563003, Guizhou Province, China. tuobiguang@aliyun.com

Received: 2015-08-05

Revised: 2015-10-01

Accepted: 2015-10-19

Published online: 2015-11-08

Abstract

Proton pump inhibitors (PPIs) as benzene and

imidazole derivatives are in essence H^+-K^+ -ATPases inhibitors, and they are commonly used in the treatment of acid related diseases such as gastric ulcer. In recent years, exploring the relationship between PPIs and tumors has become a hot research topic. This paper summarizes the relationship of PPIs with tumor microenvironment, the improvement of drug resistance mechanisms, and related signaling pathways, with an aim to provide clues for the treatment of tumors.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Proton pump inhibitor; Tumor; Microenvironment; Drug-resistant

Dan HR, Jin H, Wen GR, Tuo BG. Relationship between proton pump inhibitors and tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(31): 4997-5003 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4997.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.4997>

摘要

质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)为苯并咪唑类衍生物,其实质是 H^+-K^+ -ATP酶抑制剂,常用于胃溃疡等酸相关性疾病的治疗。近年来,探索PPI与肿瘤进程的相关研究成为热点。本文综述了PPI与肿瘤微环境、改善耐药机制以及相关的信号通路的关系,以期对肿瘤的治疗提供线索。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 质子泵抑制剂; 肿瘤; 微环境; 耐药

核心提示: 寻找有效的抗癌药物和有效改善抗

背景资料

肿瘤酸性微环境作为肿瘤化学微环境的重要组成部分,对其认识早期主要停留在实体肿瘤糖酵解代谢,近来越来越多的证据显示肿瘤酸性微环境参与肿瘤的生长、微血管形成、侵袭和转移等过程调控。而质子泵抑制剂对肿瘤酸性微环境的影响具有举足轻重的地位。

同行评议者

崔杰峰, 副研究员, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所

■ 研发前沿

质子泵抑制剂近年来作为有效的抑制肿瘤进展的药物已经进行了大量的研究, 并取得了很多突破性的成果, 但在很多肿瘤中的研究还在功能现象层面, 其具体的抑癌机制还有待进一步的深入研究。

癌药物耐药是目前癌相关性研究的核心和关键, 质子泵抑制改变肿瘤对抗癌药物的敏感性, 其机制与肿瘤的酸性微环境密切相关, 具有成为治疗肿瘤新策略的潜力。

但汉容, 金海, 文国容, 虞必光. 质子泵抑制剂与肿瘤关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(31): 4997-5003
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4997.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.4997>

0 引言

目前, 肿瘤已经严重威胁着人类的健康, 据世界癌症报告估计, 2012年中国癌症发病人数为306.5万, 约占全球发病的1/5; 癌症死亡人数为220.5万, 约占全球癌症死亡人数的1/4. 我国癌症发病率接近世界水平, 但死亡率高于世界水平, 5年生存率低于美国等其他发达国家, 主要是因为我国癌症发现较多处于中晚期, 且治疗效果差; 另外, 恶性肿瘤对化疗药物耐药也是造成肿瘤患者治疗失败的主要原因. 所以, 探求肿瘤的早期诊断及其有效的治疗方法已经迫在眉睫. 自第一个质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)奥美拉唑1987年在瑞典上市以来, 兰索拉唑、泮托拉唑等PPI陆续被研发出来. PPIs通过阻碍胃壁细胞 H^+-K^+-ATP 酶发挥抑制胃酸分泌的作用, 具有起效快、抑酸作用强、作用时间长、服用方便等特点, 并且能抑制基础胃酸的分泌及组胺、乙酰胆碱、胃泌素和食物刺激引起的酸分泌, 所以被临床广泛用于胃溃疡、十二指肠溃疡等酸相关性疾病的治疗. 近些年来, PPI在临床的应用中有了新的探索, 很多研究表明, PPI在肿瘤进展中发挥很重要的作用。

1 PPI对肿瘤酸性微环境的影响

大量研究证实, 肿瘤酸性微环境在肿瘤的发生、发展进程和转移中的作用至关重要. 肿瘤组织酸性大于正常组织, 且肿瘤细胞具有胞内偏碱(pH约7.2)胞外偏酸(pH约6.8)、低氧浓度、高葡萄糖吸收率等特点^[1]. 肿瘤微环境的细胞外低pH状态主要依赖肿瘤细胞的特殊生物学组分和质子泵活性^[2]. 缺氧环境下, 低氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)被激活, 糖酵解代谢增加, 并且肿瘤细

胞具有War-burg效应^[3], 即在有氧环境下肿瘤细胞仍然进行糖酵解, 这是肿瘤酸性微环境形成的原因之一. 肿瘤细胞代谢旺盛, 高葡萄糖吸收率仍不能满足其代谢所需, 导致糖酵解增加, 肿瘤血管属于异常增生的功能不全的血管, 无法及时清除大量堆积的乳酸, 此为肿瘤酸性微环境形成的另一原因^[4]. 有研究^[5]认为组织缺氧和酸性环境会使良性肿瘤转变为恶性, 而肿瘤的酸性微环境使这个恶化过程形成一个恶性循环. 还有研究证实肿瘤的生长^[6]、微血管形成^[1]、侵袭和转移^[7]也受肿瘤酸性微环境的影响, 其机制可能是因为蛋白水解酶在酸性环境中可能被激活, 促进细胞外基质的降解和重构, 从而促进肿瘤的侵袭和转移^[8]. 另外肿瘤微环境对放化疗的敏感性^[9]也有一定的影响。

特殊的质子泵V-ATPases, 他的一个重要作用是维持相对中性的细胞内pH值、酸性腔的pH值以及细胞外的pH值, 他在许多类型的转移性肿瘤中过表达并与肿瘤的侵袭性和转移潜能呈正相关^[10-14], 因此, 阻断V-ATPases的表达可以抑制肿瘤的生长和转移. 有研究^[15,16]发现PPIs能抑制V-ATPases的表达, 并能逆转细胞内外的pH梯度, 还能抑制V-ATPases活性且改变其亚细胞定位^[17,18], 从而改变肿瘤微环境. 有研究^[19]发现泮托拉唑(pantoprazole, PPZ)抑制增殖、诱导凋亡, 削弱细胞转移, 这也许是PPIs抑制V-ATPases的结果. 用兰索拉唑作用于乳腺癌细胞后能剂量依赖性的诱导细胞凋亡, 动物模型试验也证实兰索拉唑能显著抑制肿瘤发生并引发大规模的肿瘤细胞凋亡^[20]. 还有研究^[21]发现PPZ抑制小鼠肿瘤细胞V-ATPase的表达并抑制了另一个pH调节剂单羧酸转运(monocarboxylate transporter-1, MCT-1)表达, 与此同时, 腹水中乳酸的水平也降低. 所以, 近年来V-ATPases被提出作为抗癌治疗的靶点^[22,23], 并有研究^[18,24,25]表明, PPIs如奥美拉唑、埃索美拉唑、泮托拉唑具抗癌活性。

2 PPI改善肿瘤耐药

肿瘤细胞对化疗药物不敏感和耐药是肿瘤治疗失败的主要原因, 而药物分布局限也许是药物抵抗的重要机制^[26-32]. 对于化疗的肿瘤而言, 药物必须从血管有效的分布在整个肿瘤

组织甚至每个癌细胞达到一定的浓度才能引起细胞毒性^[33,34]。肿瘤细胞特殊的外酸内碱pH梯度和胞内的溶酶体、核内体等酸性细胞器影响了药物的摄取及活性, 因为很多化疗药物如蒽环类、长春新碱等呈弱碱性且亲脂性弱, 部分细胞外的药物在酸性环境中易发生质子化而不能透过胞膜, 从而不能进入肿瘤细胞内; 部分药物虽然能进入细胞内, 但他们容易积聚在质子化和游离的酸性细胞器中^[35], 从而阻碍药物吸收入核作用于靶DNA。药物在细胞内的作用是pH值依赖的, 细胞内轻微的pH改变都会对药物作用产生影响^[36], 但药物敏感株V-ATPases活性较低, 调节pH能力差, 而耐药株对细胞pH稳定有较强的调节力^[37], 这也许就是抗癌药物效果不佳的原因。有研究表明, V-ATPases高表达^[22]和活化增强^[38]为肿瘤细胞耐药的机制之一。另外, 通过增加酸性囊泡循环, 将药物排出细胞外可能是耐药产生的又一因素^[37,39]。归结起来, 肿瘤耐药的根本原因是其特殊的酸性环境, 碱化其细胞外环境也许会改善耐药现状。Taylor等^[40]研究指出, 改变酸性肿瘤微环境是一种有效的, 耐受性良好, 成本较低的, 能克服抗癌药物耐药的新策略。也有研究^[41,42]发现, 碳酸氢盐碱化肿瘤细胞移植瘤小鼠能改善化疗药物敏感性, 碱化肿瘤细胞外环境可逆转溶酶体的化疗药物积聚^[43]。有研究^[18]证实, PPI预处理的细胞株对铂类化合物、5-氟尿嘧啶、长春新碱等药物的化疗更敏感, 能显著增加胞质和核内细胞毒性药物; 同时进行动物体内实验, 口服PPI预处理可诱导顺铂对人实体肿瘤的敏感性。陈敏等^[44]研究发现, PPZ预处理能剂量依赖性的降低胃癌细胞株SGC7901和SGC7901耐药株的生存能力, 使化疗药物达到最大的细胞毒性, 并提高耐药株移植瘤裸鼠的抗肿瘤效果, 增加肿瘤组织中的凋亡指数。Patel等^[45]的研究也发现, PPZ(>200 $\mu\text{mol/L}$)增加胞内pH值和阿霉素核摄取, PPZ预处理增加阿霉素的组织渗透力、实体肿瘤的血液分布和细胞毒性, 并且能增加人乳腺癌细胞MCF-7移植瘤小鼠生长延迟。You等^[46]发现, 将人乳腺癌细胞耐药株MCF-7/ADR的V-ATPase敲除后, 能增加化学治疗药物敏感性。最近又发现, 无论在体内还是体外, 质子泵抑制剂兰索拉唑与紫杉醇联合运用对

转移性黑色素瘤的疗效较单纯运用紫杉醇有效^[47]; 而且兰索拉唑与其他PPI相比具有更高的抗肿瘤效果, 并且在低剂量最有效^[48]。PPI增敏原理是通过调控V-ATPases的表达和活性, 从而改变肿瘤细胞内外以及细胞内各区室间的pH梯度, 进而促进化疗药物进入细胞和核内发挥功能^[18]。

3 PPI影响肿瘤发展的相关机制

有研究^[49]发现PPIs可浓度依赖性地抑制耐药胃癌细胞内的磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphoinositide-3-kinase, PI3K)、Akt及其下游分子哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)、HIF-1 α 表达, 同时抑制Akt底物的磷酸化, 表明PPIs可抑制耐药胃癌细胞内的PI3K/Akt/mTOR/HIF-1 α 信号通路。Chen等^[50]也研究证实泮托拉唑能明显抑制V-ATPase、mTOR、HIF-1 α 、P-糖蛋白(P-glyco-protein, P-gp)和多药耐药相关蛋白1(multidrug resistance-associated protein 1, MRP1)在耐药株的表达, 可能是通过下调V-ATPases/mTOR/HIF-1 α /P-gp和MRP1信号通路。

受翻译调控的肿瘤蛋白(translationally controlled tumor protein, TCTP)在许多肿瘤细胞中高度表达, 在肿瘤的进展中发挥重要的作用。Ma等^[51]发现, TCTP水平下降抑制结肠癌细胞增殖和迁移。有研究^[52]认为TCTP通过其N端和Bcl-xL的BH3结构域相互作用, 阻止Bcl-xL磷酸化而起到抗凋亡作用; 也有研究者^[53]认为, TCTP通过嵌入线粒体膜抑制Bax的二聚体化, 降低线粒体损伤, 抑制细胞凋亡, 这两者间的关系和具体的作用靶点还需进一步的深入研究。质子泵抑制剂奥美拉唑和泮托拉唑浓度依耐性地减少HEK293和U937细胞中TCTP分泌^[54], 这可能是PPI作用于其他非消化系肿瘤的新突破点。

PPZ诱导细胞凋亡, 减少胃癌细胞分泌IL-6, 抑制STAT3的激活, 且下调其下游靶点c-Myc、cyclinD1和Bcl-2, 其作用机制部分是通过抑制IL-6/STAT3信号通路^[55]。还有研究^[20]发现PPZ治疗引起磷酸化的肺耐药蛋白(lung resistance protein-6, LRP6)减少, 而不是LRP6. β -catenin及其Wnt/ β -catenin信号通路的靶基因c-Myc和cyclinD1都随着V-ATPases的抑制而减

■ 相关报道

特殊的质子泵V-ATPases是质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)作用的重要靶点, 通过Wnt/ β -catenin信号通路抑制其在肿瘤中的表达, 改变肿瘤微环境, 与PPI改善肿瘤耐药密切相关。

■ 创新盘点

本文从控制细胞内外PH的质子泵入手,总结了质子泵抑制剂对肿瘤微环境以及肿瘤耐药机制的影响,为质子泵抑制剂作为肿瘤治疗新策略提供理论依据。

少。因此, PPZ可作为V-ATPases的特异性抑制剂,通过抑制Wnt/ β -catenin信号通路中LRP6的磷酸化治疗胃癌。PPZ治疗后,肿瘤细胞凋亡并伴随细胞外信号调节激酶失活,相比之下,正常胃黏膜细胞通过过表达抗凋亡调节分子热休克蛋白70(heat shock protein 70, HSP70)和HSP27阻止泮托拉唑诱导凋亡,在裸鼠移植瘤模型中,泮托拉唑显著抑制肿瘤发生并引起大范围的细胞凋亡,可见PPI有选择性的抗肿瘤效应^[24]。

HIF-1已被证明是调节肿瘤细胞生存中具有重要作用的一个转录因子,在低氧条件下和细胞外pH值低时被激活并维持稳定^[56]。HIF-1 α 基因在给予PPZ的肿瘤中表达下降^[21]。HIF-1 α 可以调节葡萄糖转运蛋白(glucose transporter-1, GLUT-1)的表达^[56,57], GLUT-1表达减少会减少肿瘤细胞对葡萄糖的摄取,最终诱导细胞死亡增强。HIF-1是HSP70和转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)的调节分子,这些分子又可以稳定HIF-1蛋白^[16,56,58]。HSP70和TGF- β 被证实肿瘤细胞中抗凋亡和利于细胞存活,给予PPZ体外处理细胞导致HSP70和TGF- β 的表达减少可能是HIF-1 α 表达减少的直接后果。IL-10、IL-4和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)下调与增强肿瘤细胞凋亡相关^[59-61],而且IL-10可以调节细胞凋亡蛋白Bcl-2。Sulkowska等^[56]研究发现, Bcl-2蛋白在PPZ作用的肿瘤小鼠中表达减少可能是增强凋亡的原因之一;另外,在予以PPZ作用的肿瘤小鼠中CAD、p53和PUMA的表达增加,可以得出PPZ诱导肿瘤细胞凋亡是通过依赖Caspase和p53通路的激活。总之,肿瘤细胞的增殖、迁移和凋亡等生物学行为受复杂的信号通路网络调节,而在不同的肿瘤中也可能存在不同的机制,质子泵抑制剂在其中的作用靶点和机制等,这些都有待进一步的研究。

4 结论

肿瘤在医学领域一直是需要攻克的难题,也一直是科学研究的热点,虽然在这方面的研究近年来取得了很大进展,但肿瘤的发病率和死亡率仍居高不下。PPI作为一类最常用最有效的抑酸药,近来发现与肿瘤的进程关系密切。总之, PPI在肿瘤微环境和改善肿瘤耐药方面具

有很重要的地位,其相关的机制虽已有一些探索,但其确切的机制、靶向治疗的证据还有待进一步深入的研究。另外,目前这方面的研究大多还在体外和动物实验阶段,还需要更多大量的临床实验来证实相关的药物配伍、疗效以及不良反应。

5 参考文献

- 1 Raghunand N, Gatenby RA, Gillies RJ. Microenvironmental and cellular consequences of altered blood flow in tumours. *Br J Radiol* 2003; 76 Spec No 1: S11-S22 [PMID: 15456710]
- 2 Cairns R, Papandreou I, Denko N. Overcoming physiologic barriers to cancer treatment by molecularly targeting the tumor microenvironment. *Mol Cancer Res* 2006; 4: 61-70 [PMID: 16513837]
- 3 López-Lázaro M. The warburg effect: why and how do cancer cells activate glycolysis in the presence of oxygen? *Anticancer Agents Med Chem* 2008; 8: 305-312 [PMID: 18393789]
- 4 Fukumura D, Jain RK. Tumor microenvironment abnormalities: causes, consequences, and strategies to normalize. *J Cell Biochem* 2007; 101: 937-949 [PMID: 17171643]
- 5 De Milito A, Fais S. Tumor acidity, chemoresistance and proton pump inhibitors. *Future Oncol* 2005; 1: 779-786 [PMID: 16556057]
- 6 Morita T, Nagaki T, Fukuda I, Okumura K. Clastogenicity of low pH to various cultured mammalian cells. *Mutat Res* 1992; 268: 297-305 [PMID: 1379335]
- 7 Martínez-Zaguián R, Seftor EA, Seftor RE, Chu YW, Gillies RJ, Hendrix MJ. Acidic pH enhances the invasive behavior of human melanoma cells. *Clin Exp Metastasis* 1996; 14: 176-186 [PMID: 8605731]
- 8 Rofstad EK, Mathiesen B, Kindem K, Galappathi K. Acidic extracellular pH promotes experimental metastasis of human melanoma cells in athymic nude mice. *Cancer Res* 2006; 66: 6699-6707 [PMID: 16818644]
- 9 Raghunand N, Mahoney B, van Sluis R, Baggett B, Gillies RJ. Acute metabolic alkalosis enhances response of C3H mouse mammary tumors to the weak base mitoxantrone. *Neoplasia* 2001; 3: 227-235 [PMID: 11494116]
- 10 Chiche J, Brahimi-Horn MC, Pouyssegur J. Tumour hypoxia induces a metabolic shift causing acidosis: a common feature in cancer. *J Cell Mol Med* 2010; 14: 771-794 [PMID: 20015196 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2009.00994.x]
- 11 Trédan O, Galmarini CM, Patel K, Tannock IF. Drug resistance and the solid tumor microenvironment. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1441-1454 [PMID: 17895480]
- 12 Subarsky P, Hill RP. The hypoxic tumour microenvironment and metastatic progression. *Clin Exp Metastasis* 2003; 20: 237-250 [PMID: 12741682]
- 13 Nishi T, Forgac M. The vacuolar (H⁺)-ATPases--nature's most versatile proton pumps. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002; 3: 94-103 [PMID: 11824444]

- 11836511]
- 14 Sennoune SR, Bakunts K, Martínez GM, Chua-Tuan JL, Kebir Y, Attaya MN, Martínez-Zaguilán R. Vacuolar H⁺-ATPase in human breast cancer cells with distinct metastatic potential: distribution and functional activity. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; 286: C1443-C1452 [PMID: 14761893]
- 15 Chen M, Zou X, Luo H, Cao J, Zhang X, Zhang B, Liu W. Effects and mechanisms of proton pump inhibitors as a novel chemosensitizer on human gastric adenocarcinoma (SGC7901) cells. *Cell Biol Int* 2009; 33: 1008-1019 [PMID: 19501661]
- 16 Chiche J, Ilc K, Laferrière J, Trottier E, Dayan F, Mazure NM, Brahimi-Horn MC, Pouyssegur J. Hypoxia-inducible carbonic anhydrase IX and XII promote tumor cell growth by counteracting acidosis through the regulation of the intracellular pH. *Cancer Res* 2009; 69: 358-368 [PMID: 19118021 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2470]
- 17 De Milito A, Fais S. Proton pump inhibitors may reduce tumour resistance. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 1049-1054 [PMID: 15957961]
- 18 Luciani F, Spada M, De Milito A, Molinari A, Rivoltini L, Montinaro A, Marra M, Lugini L, Logozzi M, Lozupone F, Federici C, Iessi E, Parmiani G, Arancia G, Belardelli F, Fais S. Effect of proton pump inhibitor pretreatment on resistance of solid tumors to cytotoxic drugs. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1702-1713 [PMID: 15547183]
- 19 Shen W, Zou X, Chen M, Shen Y, Huang S, Guo H, Zhang L, Liu P. Effect of pantoprazole on human gastric adenocarcinoma SGC7901 cells through regulation of phospho LRP6 expression in Wnt/ β -catenin signaling. *Oncol Rep* 2013; 30: 851-855 [PMID: 23754096 DOI: 10.3892/or.2013.2524]
- 20 Zhang S, Wang Y, Li SJ. Lansoprazole induces apoptosis of breast cancer cells through inhibition of intracellular proton extrusion. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 448: 424-429 [PMID: 24802401]
- 21 Vishvakarma NK, Singh SM. Mechanisms of tumor growth retardation by modulation of pH regulation in the tumor-microenvironment of a murine T cell lymphoma. *Biomed Pharmacother* 2011; 65: 27-39 [PMID: 20685069 DOI: 10.1016/j.biopha.2010.06.012]
- 22 Sennoune SR, Luo D, Martínez-Zaguilán R. Plasmalemmal vacuolar-type H⁺-ATPase in cancer biology. *Cell Biochem Biophys* 2004; 40: 185-206 [PMID: 15054222]
- 23 De Milito A, Canese R, Marino ML, Borghi M, Iero M, Villa A, Venturi G, Lozupone F, Iessi E, Logozzi M, Della Mina P, Santinami M, Rodolfo M, Podo F, Rivoltini L, Fais S. pH-dependent antitumor activity of proton pump inhibitors against human melanoma is mediated by inhibition of tumor acidity. *Int J Cancer* 2010; 127: 207-219 [PMID: 19876915 DOI: 10.1002/ijc.25009]
- 24 Yeo M, Kim DK, Kim YB, Oh TY, Lee JE, Cho SW, Kim HC, Hahm KB. Selective induction of apoptosis with proton pump inhibitor in gastric cancer cells. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 8687-8696 [PMID: 15623654]
- 25 De Milito A, Iessi E, Logozzi M, Lozupone F, Spada M, Marino ML, Federici C, Perdicchio M, Matarrese P, Lugini L, Nilsson A, Fais S. Proton pump inhibitors induce apoptosis of human B-cell tumors through a caspase-independent mechanism involving reactive oxygen species. *Cancer Res* 2007; 67: 5408-5417 [PMID: 17545622]
- 26 Eikenberry S. A tumor cord model for doxorubicin delivery and dose optimization in solid tumors. *Theor Biol Med Model* 2009; 6: 16 [PMID: 19664243 DOI: 10.1186/1742-4682-6-16]
- 27 Kyle AH, Huxham LA, Yeoman DM, Minchinton AI. Limited tissue penetration of taxanes: a mechanism for resistance in solid tumors. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2804-2810 [PMID: 17473214]
- 28 Primeau AJ, Rendon A, Hedley D, Lilge L, Tannock IF. The distribution of the anticancer drug Doxorubicin in relation to blood vessels in solid tumors. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 8782-8788 [PMID: 16361566]
- 29 Lankelma J, Dekker H, Luque FR, Luykx S, Hoekman K, van der Valk P, van Diest PJ, Pinedo HM. Doxorubicin gradients in human breast cancer. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 1703-1707 [PMID: 10430072]
- 30 Tunggal JK, Cowan DS, Shaikh H, Tannock IF. Penetration of anticancer drugs through solid tissue: a factor that limits the effectiveness of chemotherapy for solid tumors. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 1583-1586 [PMID: 10389947]
- 31 Jain RK. Delivery of molecular medicine to solid tumors: lessons from in vivo imaging of gene expression and function. *J Control Release* 2001; 74: 7-25 [PMID: 11489479]
- 32 Sriraman SK, Aryasomayajula B, Torchilin VP. Barriers to drug delivery in solid tumors. *Tissue Barriers* 2014; 2: e29528 [PMID: 25068098 DOI: 10.4161/tisb.29528]
- 33 Di Paolo A, Bocci G. Drug distribution in tumors: mechanisms, role in drug resistance, and methods for modification. *Curr Oncol Rep* 2007; 9: 109-114 [PMID: 17288875]
- 34 Minchinton AI, Tannock IF. Drug penetration in solid tumours. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 583-592 [PMID: 16862189]
- 35 Ouair Z, Lacave R, Bens M, Vandewalle A. Mechanisms of altered sequestration and efflux of chemotherapeutic drugs by multidrug-resistant cells. *Cell Biol Toxicol* 1999; 15: 91-100 [PMID: 10408356]
- 36 Harguindeguy S, Orive G, Luis Pedraz J, Paradiso A, Reshkin SJ. The role of pH dynamics and the Na⁺/H⁺ antiporter in the etiopathogenesis and treatment of cancer. Two faces of the same coin—one single nature. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1756: 1-24 [PMID: 16099110]
- 37 Bour-Dill C, Gramain MP, Merlin JL, Marchal S, Guillemin F. Determination of intracellular organelles implicated in daunorubicin

应用要点

综述了质子泵抑制剂与肿瘤耐药、肿瘤微环境的关系,为肿瘤的治疗提供了新的理论依据和线索。

■ 名词解释

受翻译调控的肿瘤蛋白: 是一种普遍存在并大量表达的蛋白, 其合成受钙、真核翻译起始因子和双链RNA依赖的蛋白激酶调节, 具有与钙和微管蛋白结合、抗细胞凋亡、抑制翻译、促进组胺释放等生物学活性。

- cytoplasmic sequestration in multidrug-resistant MCF-7 cells using fluorescence microscopy image analysis. *Cytometry* 2000; 39: 16-25 [PMID: 10655559]
- 38 Ouar Z, Bens M, Vignes C, Paulais M, Pringel C, Fleury J, Cluzeaud F, Lacave R, Vandewalle A. Inhibitors of vacuolar H⁺-ATPase impair the preferential accumulation of daunomycin in lysosomes and reverse the resistance to anthracyclines in drug-resistant renal epithelial cells. *Biochem J* 2003; 370: 185-193 [PMID: 12435274]
- 39 Larsen AK, Escargueil AE, Skladanowski A. Resistance mechanisms associated with altered intracellular distribution of anticancer agents. *Pharmacol Ther* 2000; 85: 217-229 [PMID: 10739876]
- 40 Taylor S, Spugnini EP, Assaraf YG, Azzarito T, Rauch C, Fais S. Microenvironment acidity as a major determinant of tumor chemoresistance: Proton pump inhibitors (PPIs) as a novel therapeutic approach. *Drug Resist Updat* 2015 Aug 22. [Epub ahead of print] [PMID: 26341193 DOI: 10.1016/j.drug.2015.08.004]
- 41 Mahoney BP, Raghunand N, Baggett B, Gillies RJ. Tumor acidity, ion trapping and chemotherapeutics. I. Acid pH affects the distribution of chemotherapeutic agents in vitro. *Biochem Pharmacol* 2003; 66: 1207-1218 [PMID: 14505800]
- 42 Raghunand N, Mahoney BP, Gillies RJ. Tumor acidity, ion trapping and chemotherapeutics. II. pH-dependent partition coefficients predict importance of ion trapping on pharmacokinetics of weakly basic chemotherapeutic agents. *Biochem Pharmacol* 2003; 66: 1219-1229 [PMID: 14505801]
- 43 Simon S, Roy D, Schindler M. Intracellular pH and the control of multidrug resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 1128-1132 [PMID: 8302842]
- 44 陈敏, 邹晓平, 曹俊, 张斌, 刘文佳, 吴育美, 林海. 质子泵抑制剂提高人胃腺癌细胞化疗敏感性研究. *中华消化杂志* 2009; 29: 463-467
- 45 Patel KJ, Lee C, Tan Q, Tannock IF. Use of the proton pump inhibitor pantoprazole to modify the distribution and activity of doxorubicin: a potential strategy to improve the therapy of solid tumors. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 6766-6776 [PMID: 24141627 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0128]
- 46 You H, Jin J, Shu H, Yu B, De Milito A, Lozupone F, Deng Y, Tang N, Yao G, Fais S, Gu J, Qin W. Small interfering RNA targeting the subunit ATP6L of proton pump V-ATPase overcomes chemoresistance of breast cancer cells. *Cancer Lett* 2009; 280: 110-119 [PMID: 19299075]
- 47 Azzarito T, Venturi G, Cesolini A, Fais S. Lansoprazole induces sensitivity to suboptimal doses of paclitaxel in human melanoma. *Cancer Lett* 2015; 356: 697-703 [PMID: 25449440]
- 48 Lugini L, Federici C, Borghi M, Azzarito T, Marino ML, Cesolini A, Spugnini EP, Fais S. Proton pump inhibitors while belonging to the same family of generic drugs show different anti-tumor effect. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2015 May 28. [Epub ahead of print] [PMID: 26018420 DOI: 10.3109/14756366.2015.1046062]
- 49 李建琦, 陈敏, 张松, 王军, 许春红, 邹晓平. PPIs抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路逆转胃癌细胞的化疗多药耐药. *胃肠病学* 2012; 17: 579-586
- 50 Chen M, Huang SL, Zhang XQ, Zhang B, Zhu H, Yang VW, Zou XP. Reversal effects of pantoprazole on multidrug resistance in human gastric adenocarcinoma cells by down-regulating the V-ATPases/mTOR/HIF-1 α /P-gp and MRP1 signaling pathway in vitro and in vivo. *J Cell Biochem* 2012; 113: 2474-2487 [PMID: 22396185 DOI: 10.1002/jcb.24122]
- 51 Ma Q, Geng Y, Xu W, Wu Y, He F, Shu W, Huang M, Du H, Li M. The role of translationally controlled tumor protein in tumor growth and metastasis of colon adenocarcinoma cells. *J Proteome Res* 2010; 9: 40-49 [PMID: 19621893 DOI: 10.1021/pr9001367]
- 52 Yang Y, Yang F, Xiong Z, Yan Y, Wang X, Nishino M, Mirkovic D, Nguyen J, Wang H, Yang XF. An N-terminal region of translationally controlled tumor protein is required for its antiapoptotic activity. *Oncogene* 2005; 24: 4778-4788 [PMID: 15870695]
- 53 Susini L, Besse S, Duflaut D, Lespagnol A, Beekman C, Fiucci G, Atkinson AR, Busso D, Poussin P, Marine JC, Martinou JC, Cavarelli J, Moras D, Amson R, Telerman A. TCTP protects from apoptotic cell death by antagonizing bax function. *Cell Death Differ* 2008; 15: 1211-1220 [PMID: 18274553 DOI: 10.1038/cdd.2008.18]
- 54 Choi S, Min HJ, Kim M, Hwang ES, Lee K. Proton pump inhibitors exert anti-allergic effects by reducing TCTP secretion. *PLoS One* 2009; 4: e5732 [PMID: 19484128 DOI: 10.1371/journal.pone.0005732]
- 55 Huang S, Chen M, Ding X, Zhang X, Zou X. Proton pump inhibitor selectively suppresses proliferation and restores the chemosensitivity of gastric cancer cells by inhibiting STAT3 signaling pathway. *Int Immunopharmacol* 2013; 17: 585-592 [PMID: 23973653 DOI: 10.1016/j.intimp.2013.07.021]
- 56 Sulkowska M, Wincewicz A, Sulkowski S, Koda M, Kanczuga-Koda L. Relations of TGF-beta1 with HIF-1 alpha, GLUT-1 and longer survival of colorectal cancer patients. *Pathology* 2009; 41: 254-260 [PMID: 19142800 DOI: 10.1080/00313020802579318]
- 57 Nishi H, Nakada T, Hokamura M, Osakabe Y, Itokazu O, Huang LE, Isaka K. Hypoxia-inducible factor-1 transactivates transforming growth factor-beta3 in trophoblast. *Endocrinology* 2004; 145: 4113-4118 [PMID: 15155569]
- 58 López-Lázaro M. HIF-1: hypoxia-inducible factor or dysoxia-inducible factor? *FASEB J* 2006; 20: 828-832 [PMID: 16675839]
- 59 Cortes JR, Rivas MD, Molina-Infante J, Gonzalez-Núñez MA, Perez-G M, Masa JF, Sanchez JF, Zamorano J. Omeprazole inhibits IL-4 and IL-13 signaling signal transducer and activator of transcription 6 activation and reduces lung inflammation in murine asthma. *J Allergy Clin*

Immunol 2009; 124: 607-610, 610.e1 [PMID: 19665777 DOI: 10.1016/j.jaci.2009.06.023]
60 Park YH, Sohn SK, Kim JG, Lee MH, Song HS, Kim MK, Jung JS, Lee JJ, Kim HJ, Kim DH. Interaction between BCL2 and interleukin-10 gene polymorphisms alter outcomes of diffuse large B-cell lymphoma following rituximab plus CHOP chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 2107-2115

[PMID: 19276283 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1588]
61 Sánchez-Elsner T, Botella LM, Velasco B, Corbí A, Attisano L, Bernabéu C. Synergistic cooperation between hypoxia and transforming growth factor-beta pathways on human vascular endothelial growth factor gene expression. *J Biol Chem* 2001; 276: 38527-38535 [PMID: 11486006]

同行评价
本文较好地综述了质子泵抑制剂与肿瘤耐药、肿瘤凋亡、增殖等机制的影响, 为认识肿瘤酸性微环境的生物学作用提供了参考。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内29个省、市、自治区、特别行政区和美国的506位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。