

医药新知 梁世民

抗癌之战： 药物耐药性的现状与未来

寻找延长寿命的方法是生物医学家不懈追求的目标。有效的治疗方法已使得许多曾被视为绝症的疾病受到控制甚至可以治愈；同时，先进的影像技术和检测工具，让医生能够及早发现疾病的早期征兆，在病情恶化前及时采取干预措施。

癌症就是一个很好的例子。通过乳腺X光和CT扫描等早期检测方式，医生能够在肿瘤生长或扩散之前及时治疗。因此，许多癌症患者的康复机会显著提高。

癌症治疗方法在近二三十年取得显著进步。在过去，化疗作为最常见的治疗选择，主要用于杀死快速生长的癌细胞，但也对患者体内的正常细胞造成不良影响，因此患者在接受化疗后，往往出现严重副作用，如脱发和呕吐。较近期开发的靶向治疗（targeted therapy）比化疗更具精准性，能够阻断肿瘤生长所需的特定信号，或帮助免疫系统攻击癌细胞，最大限度地减少对健康组织的伤害，降低副作用。

然而，癌症治疗并不总能如预期那样有效。当患者对抗癌药物产生耐药性时，病情就会不可避免地复发。著名好莱坞女演员多赫提（Shannen Doherty）便是其中一例。她因在《飞越比佛利》（Beverly Hills 90210）和《圣女魔咒》（Charmed）中的精彩表现而广为人知。多赫提与乳腺癌抗争了九年，期间接受化疗和激素治疗——后者为一种靶向疗法，通过阻断雌激素对癌细胞的刺激，抑制特定类型乳腺癌的生长。她的癌症于2017年进入缓解状态，但两年后复发为转移性（第四期）乳腺癌。不幸的是，她于今年7月因病情恶化离世。

另一位著名女演员兼歌手，奥利维亚·纽顿-约翰（Olivia Newton-John），与多赫提一样，也与癌症进行艰苦抗争。她因在经典好莱坞电影《青春狂热》（Grease）中的精彩表现而享誉国际。她于1992年首次被诊断患有乳腺癌，并接受化疗和部分乳腺切除手术。尽管此后20多年内保持无癌状态，但疾病仍于2017年复发并扩散至身体其他部位，最终于2022年也因不敌转移性癌症而撒手人寰。

药高一尺，癌高一丈

多赫提和纽顿-约翰的经历凸显癌症耐药性带来的持续挑战，揭示癌细胞如何在逃避治疗后潜伏于患者体内，随后以更具侵袭性的形式复发。这种耐药性一般源于癌细胞顽强的适应和突变能力，导致患者对药物的反应显著减弱。

耐药性是乳腺癌在化疗和靶向治疗（如激素治疗）中的重大挑战。癌细胞能通过多种机制，逃避药物诱导的细胞死亡。这些机制包括基因突变、药物外排增加或摄取减少，以及激活替代的信号通路等。尽管患者在初期对治疗可能产生良好反应，乳腺癌仍可能以耐药性转移性疾病的形式复发，并且对后续治疗的敏感性显著降低。这种情况反映“药高一尺，癌高一丈”的动态局面，促使临床医生不断优化治疗策略，以应对癌细胞的持续进化，确保治疗的有效性并控制疾病进展。

耐药性问题不仅存在于乳腺癌患者中，对其他多种癌症也构成重大挑战。其中，肺癌的耐药机制已被广泛研究，并被认为是具有高度复杂性。耐药性不仅可能在初始治疗中出现，还可能对克服先前耐药性的药物产生抵抗，形成恶性循环，令抗癌治疗难以持续奏效。在治疗晚期非小细胞肺癌（NSCLC）时，酪氨酸激酶抑制剂（Tyrosine kinase inhibitor，简称TKI）厄洛替尼（erlotinib）通常在初期表现出良好疗效。然而，随着时间推移，肿瘤常会产生T790M基因突变，使药物效果逐渐减弱。为了应对这一突变，下一代TKI药物奥希替尼（Osimertinib）会被引入治疗。但不久后，耐药性问题再次出现，部分肿瘤发生C797S突变，导致奥希替尼的疗效大幅降低，进一步增加治疗难度。

这种演化过程揭示耐药性进化的顽固特性：每次治疗都会改变肿瘤的进化环境，通过优胜劣汰的机制筛选出新的耐药亚群，直到它们成为肿瘤内的主要肿瘤亚群。单细胞分析研究显示，肿瘤在治疗开始之前，往往

尽管“适应性治疗”和“选择性基因驱动”仍在研究和测试中，但它们在癌症治疗策略的发展中，标志着重要的里程碑。这些方法旨在超越癌症的进化和耐药能力，有望为癌症管理开辟新的路径。

就存在一些微小但耐药的细胞亚群。在治疗压力下，这些耐药亚群被选择并增殖，最终导致病情复发。因此，每一代新药只能带来短暂疗效，使临床医生和研究人员不得不在现有治疗选择耗尽之前，迅速开发新的治疗策略。

联合癌症治疗：多多益善？

为解决单一药物治疗易产生耐药性的问题，医生在治疗初期采用联合疗法，通过多条途径同时打击癌细胞，以求克服耐药性。例如，在乳腺癌治疗中，将靶向药物曲妥珠单抗（trastuzumab）与化疗联合使用，已显示出更好的疗效。

曲妥珠单抗专门针对癌细胞表面上的HER2蛋白，该蛋白在某些乳腺癌中过度表达。通过这种联合疗法，不仅能抑制肿瘤生长，还能同时遏制它转移到身体其他部位。因此，通过采用机制不同的药物联合治疗，是可降低癌细胞同时对多种疗法产生耐药性的概率。

然而，研究发现，除了癌细胞常见的几种生长信号通路外，能够有效组合的独特治疗靶点非常有限。这导致许多治疗策略的作用机制相互重叠，降低整体疗效。当不同药物针对同一信号通路时，该信号通路的基因突变可能会导致这些药物失效，使得癌细胞同时对多种治疗产生耐药性。

即使发现有效的联合疗法，仍然须要在疗效与安全性之间找到平衡点，这依然是一项重大挑战。例如，将靶向药物厄洛替尼（erlotinib）与化疗相结合，可能会带来更好的短期疗效。然而，由于化疗的使用安全范围较窄，许多接受这种联合治疗的患者，往往会经历显著的副作用。这个例子展示寻找既能有效协同又安全的治疗方案所面临的挑战，但研究人员仍在不断探索创新的方法，以应对癌症顽强的适应能力。

克服耐药性：跳出思维框架

癌症研究人员除了正在研发针对癌症耐药性分子机制的新药，也在探索创新策略，以彻底解决耐药性问题。其中一种革命性的治疗方法乃“适应性治疗法”（adaptive therapy），由美国莫菲特癌症中心的罗伯特·盖滕比（Robert Gatenby）教授及团队首创。

这种方法不追求立即消灭所有癌细胞，而是通过允许一些对治疗敏感的癌细胞存活，来控制肿瘤的生长。这一策略避免通过强烈药物剂量，将癌细胞逼入绝境。正如“狗急跳墙”一般，过于激进的治疗，往往促使癌细胞快速突变，演变出耐药性，使得后续治疗变得更加困难。通过维持敏感细胞与耐药细胞之间的平衡，“适应性治疗”能够在更长时间内控制肿瘤。此外，与传统化疗相比，该方法通过使用更低的剂量和缩短治疗周期，减少副作用。

另一个富有潜力的概念是“选择性基因驱动”（selective gene drive），由美国宾夕法尼亚州立大学研究人员开发。这种方法采用“自杀式攻击”的理念，利用经过人工改造的癌细胞，这些细胞具有两个特殊的基因开关：第一个使这些改造的癌细胞在化疗期间能够被选择，在肿瘤中变得更加普遍。随着化疗的进行，这些改造过的癌细胞会“进化”，数量逐渐超过其他癌细胞亚群。接着，第二个基因开关会被激活，促使这些细胞自我毁灭，引发周围癌细胞的死亡。这种现象类似于爆炸所造成的附带损害（collateral damage）。

这种方法将改造过的癌细胞作为特洛伊木马（Trojan horse）潜入肿瘤核心，与耐药细胞共存并主导肿瘤微环境，最终通过释放致命分子与邻近癌细胞“同归于尽”，从而有效地遏制耐药癌细胞亚群的扩散。

尽管“适应性治疗”和“选择性基因驱动”仍在研究和测试，但它们在癌症治疗策略的发展中，标志着重要的里程碑。这些方法旨在超越癌症的进化和耐药能力，有望为癌症管理开辟新的路径。随着研究不断推进，我们期待未来的进展能够带来更有效、无耐药性的治疗方案，为癌症患者提供新的治疗机会，使他们不再生活于癌症复发的梦魇中。

作者是新加坡国立大学杨潞龄医学院癌症研究中心和病理学系研究助理教授