

## 法舒地尔治疗肺动脉高压研究\*

【作者】 吴文汇 张锐

同济大学附属上海市肺科医院心血管研究中心 (上海 200433)

【摘要】 法舒地尔是目前唯一在临床上使用的 Rho 激酶抑制药, Rho 激酶现已成为心血管疾病治疗的重要靶点之一, 在肺动脉高压的发病机制和发展过程中起重要作用。法舒地尔能够安全有效地治疗肺动脉高压且不良反应小, 有望成为治疗肺动脉高压的新型药物。

【关键词】 Rho 激酶抑制药; 法舒地尔; 肺动脉高压

【中图分类号】 R543.2; R9

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-01-0021-05

法舒地尔(fasudil, AT877, HA1077)是目前唯一在临床上使用的 Rho 激酶(Rho-kinase, ROCK)抑制药。作为一种新型异噻啉磺酰胺衍生物类 Rho 激酶选择性抑制药, 法舒地尔在临床上主要用于改善和预防蛛网膜下腔出血后引起的脑血管病、脑血管痉挛, 以及外伤或脑血管瘤破裂引起的脑缺血症状等。自 1996 年法舒地尔在日本上市以来, 其对于肺血管的作用一直受到研究者的广泛关注, 大量的动物实验和临床研究均表明法舒地尔能够安全有效地治疗肺动脉高压。

### 1 法舒地尔的药理学特点

Rho 激酶在血管平滑肌细胞收缩、细胞迁移、增殖以及凋亡等多项细胞功能中具有重要的细胞内信号转导作用<sup>[1]</sup>。在多种心血管疾病中都发现了 Rho 激酶异常活化, 如动脉粥样硬化、再狭窄、高血压、肺动脉高压和心肌肥厚等<sup>[2]</sup>。Rho 激酶抑制药法舒地尔可以渗透到血管平滑肌细胞, 在正常或病理情况下都能与 ATP 竞争 Rho 激酶催化区的 ATP 结合位点, 特异地阻断 Rho 激酶活性。

实际上, 早在 1986 年就已经发现了法舒地尔抗血管痉挛的效应, 其强大的扩血管作用明显强于维拉帕米和尼莫地平<sup>[3]</sup>。法舒地尔最初称为细胞内  $Ca^{2+}$  拮抗药, 是作为一种抑制蛋白激酶 A(PKA) 和蛋白激酶 C(PKC) 的化合物进行研究的, 但后来很快就发现其对于 Rho 激酶-1 和 Rho 激酶-2 作用

的半数有效浓度( $IC_{50}$ )值分别为  $1.2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  和  $0.82 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 比其他激酶的  $IC_{50}$  低 10 倍以上<sup>[4]</sup>。法舒地尔在肝脏代谢成有活性的羟基法舒地尔, 羟基法舒地尔也是一种特异地 Rho 激酶抑制药, 对 Rho 激酶的抑制作用是 PKC 的 100 倍, 是肌球蛋白轻链(myosin light chain, MLC)激酶的 1000 倍<sup>[5]</sup>。法舒地尔和羟基法舒地尔体内血浆蛋白结合率均 >50%, 给药后迅速向组织转移, 大量地分布于肺脏、心脏、脑等靶器官。法舒地尔体内半衰期非常短(<0.5h), 但羟基法舒地尔半衰期可达 5h 以上, 因此每日 2 次给予法舒地尔足以维持对 Rho 激酶抑制作用的有效浓度<sup>[6]</sup>。法舒地尔及代谢产物均经尿液、胆汁和粪便排泄。

体外试验研究发现, 法舒地尔能有效地抑制由去甲肾上腺素、组胺、内皮素、5-羟色胺等诱发的血管收缩, 其效应不被阿托品、茶碱等拮抗, 明确了法舒地尔对血管直接松弛作用, 且不依赖于细胞外  $Ca^{2+}$ <sup>[7]</sup>。法舒地尔对体外培养的血管平滑肌细胞和球囊扩张后的增生动脉均有抑制 MLC 磷酸化作用, 呈剂量依赖性地减小含微丝的肌动蛋白厚度、缩短其长度以及降低增生动脉的张力等<sup>[8]</sup>。法舒地尔自上市以来, 没有相关严重不良反应报道, 仅有极少数治疗蛛网膜下腔出血和局部缺血性休克

\* 基金项目:上海市卫生局局级课题(项目编号:2009150)

病例中出现肝功能异常和低血压<sup>[9-10]</sup>。目前,大量的动物实验和临床研究均证实法舒地尔对于心血管系统作用强大,是未来最有前途的治疗肺动脉高压的新型药物<sup>[11]</sup>。

## 2 法舒地尔治疗肺动脉高压的机制

肺动脉高压是一种致死性疾病,其发病机制尚未完全清楚。研究表明,慢性缺氧和野百合碱所致大鼠肺动脉高压模型以及严重肺动脉高压患者肺组织和肺动脉中 Rho 激酶活性均显著增高<sup>[12-13]</sup>。法舒地尔可通过直接影响血管平滑肌细胞收缩、增殖,改变内皮衍生舒张因子与收缩因子之间的平衡、血管重构以及炎症反应等机制治疗肺动脉高压,改善肺动脉高压的进程。

### 2.1 肺血管平滑肌细胞

肺血管平滑肌细胞过度收缩、增殖、分化、迁移与 Rho 激酶激活密切相关。许多血管活性物质如内皮素-1、5-羟色胺、血管紧张素 II (Ang II) 和一氧化氮合酶(NOS)等均能激活 Rho/Rho 激酶信号转导通路,通过磷酸化肌球蛋白结合亚单位(myosin-binding subunit, MBS)使血管平滑肌细胞对  $Ca^{2+}$  敏感性增强,血管平滑肌收缩。Rho 激酶也可以直接磷酸化 MLC,使以肌动蛋白为基础的平滑肌细胞收缩反应增强。Abe 工作小组研究证实,长期应用法舒地尔能降低野百合碱或低氧所致肺动脉高压大鼠持续性的肺血管收缩反应,防止弹力纤维形成,减少核细胞外信号调节激酶和粘蛋白 C 表达<sup>[14]</sup>。对缺氧所致肺动脉高压大鼠的研究发现,法舒地尔可阻断血管平滑肌细胞增生,减弱急性肺血管收缩,同时也可以减低 Ang II 引起的肺血管收缩<sup>[15]</sup>。另外,法舒地尔能改善阻塞性肺动脉高压大鼠的肺血管收缩,降低小肺动脉 Rho 激酶依赖性的肌紧张性增加<sup>[16]</sup>。肺血管平滑肌细胞的分化受多种血清反应因子直接调节,在肺动脉高压发病过程中,这种调节机制表达增强使得平滑肌细胞特异性启动因子活性增强,法舒地尔能够降低平滑肌细胞分化标记基因表达,参与平滑肌细胞表型改变<sup>[17]</sup>。此外,法舒地尔可上调血管平滑肌细胞周期蛋白依赖的激酶抑制因子 P27<sup>Kip1</sup> 表达,抑制

ERK1/2 途径激活,下调细胞周期进程<sup>[18]</sup>。Barman 等的研究认为,在慢性缺氧肺动脉高压大鼠模型中,法舒地尔可改善内皮素-1 介导肺血管过度收缩引起的肺小动脉肌化<sup>[19]</sup>。

### 2.2 内皮型一氧化氮合酶

肺动脉高压患者肺血管内皮细胞内皮型一氧化氮合酶(eNOS)表达明显减少,与肺动脉平均压、病理分级以及肺血管形态学改变呈负相关。Takemoto 等研究证明,低氧诱导静脉和肺动脉内皮细胞 eNOS 表达降低是通过 Rho 激酶介导的,其机制是破坏了肺组织中 eNOS mRNA 稳定性,引起 eNOS 向下调节,导致 NO 合成减少,引起血管收缩。法舒地尔可诱导 eNOS 启动子活性增加,延长 eNOS mRNA 半衰期,表明 eNOS 上调的转录后机制也依赖于 Rho 激酶<sup>[20]</sup>。低氧诱导野生型和 eNOS 缺陷型(eNOS<sup>-/-</sup>)小鼠肺动脉高压模型进一步证明了长期(3 周)使用法舒地尔可以显著改善野生型小鼠的肺动脉高压和右心室肥厚,其机制与上调 eNOS 表达,提高 Akt 磷酸化水平相关<sup>[21]</sup>。最新研究证明,Rho 激酶可以直接磷酸化 eNOS 的 Thr 495 位点,抑制内皮 NO 产生<sup>[22]</sup>。

### 2.3 肺血管重构

肺血管重构和肺动脉增殖是肺动脉高压发病机制的基本特征,肺动脉平滑肌细胞肥大、增殖可引起血管壁肥厚和远端非肌性血管肌化。Shimokawa 等一系列研究发现,长期应用法舒地尔能够降低野百合碱所致大鼠肺动脉高压,右心室肥大,同时可抑制血管平滑肌增殖,减少巨噬细胞浸润,促进血管内皮细胞凋亡,改善肺血管壁重构<sup>[21]</sup>。法舒地尔可增加内源性 eNOS 表达,降低炎症细胞迁移,抑制 Ang II 诱导单核细胞趋化因子蛋白-1 mRNA 表达,降低肺血管收缩和重构<sup>[22]</sup>。Guilluy 研究组最新一份报告显示,Rho 激酶参与 Ang II 和凝血酶介导的血管平滑肌细胞 DNA 合成和迁移,5-羟色胺介导的 RhoA 谷氨酰胺转氨酶活化也参与慢性缺氧诱导的肺血管重构,法舒地尔可通过调节内皮素-1 和 5-羟色胺降低肺血管肌化及肌动蛋白应力纤维形成<sup>[23]</sup>。长期使用法舒地尔可

抑制 Rho 激酶基因,降低抑制  $\alpha$ -SMA(平滑肌肌动蛋白)表达,减低肺动脉压力,减少肺血管缩窄性重构<sup>[24]</sup>。另外,Furuyama 等实验研究表明,法舒地尔可通过上调 Bax 表达,引起新生血管平滑肌细胞凋亡,抑制新生血管形成,减轻野百合碱所致肺动脉高压大鼠肺动脉壁增厚<sup>[25]</sup>。

#### 2.4 炎症细胞浸润

肺动脉高压病因复杂,涉及全身和局部的炎症反应。Cool 等发现特发性肺动脉高压患者肺血管重构过程中伴有淋巴细胞簇聚集,丛状损害的肺血管壁周围有 T、B 淋巴细胞、巨噬细胞浸润<sup>[26]</sup>。Rho 激酶抑制药可以下调野百合碱所致肺动脉高压大鼠模型中炎症分子的表达,包括巨噬细胞趋化蛋白、IL-6,单核细胞趋化蛋白,巨噬细胞游走抑制因子和  $\gamma$  干扰素等,改善肺血管的重构<sup>[27]</sup>。在炎症因子刺激下,Rho 激酶自身表达显著增加,法舒地尔可通过抑制 PKC/NF- $\kappa$ B 途径增加雌激素的水平,从而减低肺血管内皮的炎症反应<sup>[28]</sup>。

#### 2.5 联合作用

Rho 激酶抑制药降低肺动脉高压的机制非常广泛。动物实验证据表明,Rho 激酶抑制药作用与降低肺动脉生长因子表达、基质蛋白产生以及凋亡信号增加等机制相关,对肺血管细胞的生长具有负调节作用。ROCK 抑制药与肺动脉高压靶向药物联合应用可以达到叠加或协同作用。例如,前列腺环素缺乏对 Rho 激酶直接抑制作用,但前列腺环素类似物(贝前列素)和法舒地尔联合应用比单一用药对于改善野百合碱引起的大鼠肺动脉高压更为有效<sup>[29]</sup>。慢性低氧诱导肺动脉高压大鼠模型中,法舒地尔与西地那非联合应用可增加西地那非降低肺动脉压和心血管重构作用<sup>[30]</sup>。

### 3 法舒地尔治疗肺动脉高压的临床证据

Rho 激酶抑制药对心脑血管疾病的治疗已经得到了临床医师的肯定,且相关不良反应小。几乎所有研究均表明急性静脉滴注法舒地尔可以安全有效地治疗肺动脉高压。Ishikura 等证实,肺动脉高压患者使用法舒地尔急性疗效明显:静脉滴注法舒地尔(30mg)30~60min 内全肺阻力达到最低,平

均肺动脉压降低,心排量指数增加,未见全身性低血压反应<sup>[31]</sup>。法舒地尔可改善肺动脉高压患者的血流动力学,口服使用法舒地尔至少 4 周能明显地延长运动时间且没有任何低血压和低心率反应<sup>[31-32]</sup>。另一项自身对照的前瞻性研究表明,先天性心脏病伴有轻到中度肺动脉高压患者,导管闭合术后,使用法舒地尔可降低肺动脉收缩压和肺循环血管阻力,同时,心排量、混合静脉血氧饱和度和左向右分流率增加,而全身动脉压仅显示轻微减低,全身血管阻力减少有意义,说明 Rho 激酶参与左向右分流肺动脉高压的发病机制,而法舒地尔是一个新的治疗药物<sup>[33]</sup>。2009 年 Shimokawa 小组的最新研究证实,除慢性血栓栓塞性肺动脉高压外,其他类型肺动脉高压患者循环血中性粒细胞和肺组织 Rho 激酶活性均显著增高,其中以特发性肺动脉高压患者 Rho 激酶活性升高最明显,进一步观察发现 Rho 激酶活性与肺动脉高压严重程度和耐受时间有显著的相关性,法舒地尔也可改善 5-羟色胺介导的肺动脉高压患者肺血管过度收缩<sup>[13, 34]</sup>。

### 4 结论与展望

尽管大量的动物实验和临床试验均表明 Rho 激酶信号途径在肺动脉高压发生、发展和预后过程中发挥重要作用,Rho 激酶抑制药能够有效地治疗肺动脉高压,但仍然有一些疾病发展中的重要问题尚未完全清楚。例如,Rho 激酶的同分异构体在心血管系统中的生理作用是什么?对血管扩张药(NO、伊洛前列素等)阴性反应的严重肺动脉高压患者,慢性给予法舒地尔是否能有效逆转新生内膜阻塞性损伤?平滑肌细胞、内皮细胞、成纤维细胞以及血管周围炎细胞中 Rho 激酶的激活对于肺血管结构和功能有何不同的作用?因此,Rho 激酶抑制药的长期作用需要进一步地探讨,更加深入地动物实验研究以及大规模临床试验将有助于分析 Rho 激酶抑制药的作用机制和治疗效果。

#### 【参考文献】

- [1] Takai Y, Sasaki T, Tanaka K, et al. Rho as a regulator of the cytoskeleton[J]. Trends Biochem Sci, 1995, 20: 227-231.

- [2] Loirand G, Guerin P, Pacaud P. Rho Kinase in cardiovascular physiology and pathophysiology[J]. *Circ Res*, 2006, 98: 322-334.
- [3] Takayasu M, Suzuki Y, Shibuya M, et al. The effects of HA compound calcium antagonists on delayed cerebral vasospasm in dogs [J]. *J Neurosurg*, 1986, 65: 80-85.
- [4] Sasaki Y, Suzuki M, Hidaka H. The novel and specific Rho - kinase inhibitor (S) - ( + ) - 2 - methyl - 1 - [ ( 4 - methyl - 5 - isolineO-sulfonyl ) - homopiperazine as a probing molecule for Rho - kinase - involved pathway[J]. *Pharmacol Ther*, 2002, 93: 225-232.
- [5] Shimokawa H, Seto M, Katsumata N, et al. Rho - kinase - mediated pathway induces enhanced myosin light chain phosphorylations in a swine model of coronary artery spasm [J]. *Cardiovasc Res*, 1999, 43: 1029-1039.
- [6] Liao JK, Seto M and Noma K. Rho kinase(ROCK) inhibitors[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2007, 1: 17-24.
- [7] Mstsumoto Y, Uwatuoku T, Oi K, et al. Long - term inhibition of Rho - kinase suppresses neointimal formation after stent implantation in porcine coronary arteries[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Bio*, 2004, 24: 181-186.
- [8] Seto M, Shindo K, Ito K, et al. Selective inhibition of myosin phosphorylation and tension of hyperplastic arteries by the kinase inhibitor HA1077 [J]. *Eur J Pharmacol*, 1995, 276: 27-33.
- [9] Shibuya M, Suzuki Y, Sugita K, et al. Effect of AT877 on cerebral vasospasm after aneurismal subarachnoid hemorrhage: results of a prospective placebo - controlled double - blind trial [J]. *J Neurosurgery*, 1992, 76: 571-577.
- [10] Shibuya M, Hirai S, Seto M, et al. Effect of fasudil in acute ischemic stroke: results of a prospective placebo - controlled double - blind trial [J]. *J Neurol Sci*, 2005, 238: 31-39.
- [11] Oka M, Fagan KA, Jones PL, et al. Therapeutic potential of RhoA/Rho kinase inhibitors in pulmonary hypertension [J]. *British J Pharmacol*, 2008, 155: 44-54.
- [12] Olson MF. Applications for ROCK kinase inhibition [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2009, 20: 242-248.
- [13] Do. e Z, Fukumoto Y, Takaki A, et al. Evidence for Rho - kinase activation in patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *Circ J*, 2009, 73: 1731-1739.
- [14] Abe K, Shimokawa H, Morikawa K, et al. Long - term treatment with a Rho - kinase inhibitor improves monocrotaline - induced fatal pulmonary hypertension [J]. *Circ Res*, 2004, 94: 385-393.
- [15] Fagan KA, Oka M, Bauer NR, et al. Attenuation of acute hypoxic pulmonary vasoconstriction and hypoxic pulmonary hypertension in mice by inhibitor of Rho - kinase [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2004, 287: L656-664.
- [16] Zhiqian Wang, Najia Jin, Supriya G, et al. Rho - kinase activation is involved in hypoxia - induced pulmonary vasoconstriction [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2001, 25: 628-635.
- [17] Mack CP, Somlyo AV, Hautmann M, et al. Smooth muscle differentiation marker gene expression is regulated by RhoA - mediated actin polymerization [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276: 341-347.
- [18] Kanda T, Hayashi K, Wakino S, et al. Role of rho - kinase and p27 in aniotension II - induced vascular injury [J]. *Hypertension*, 2005, 45: 724-729.
- [19] Barman SA. Vasoconstrictor effect of endothelin - 1 in hypertensive pulmonary arterial smooth muscle involves Rho kinase and protein kinase C [J]. *Am J Physiol*, 2007, 293: L472-479.
- [20] Takemoto M, Sun J, Hiroki J, et al. Rho - kinase mediates hypoxia - induced downregulation of endothelial nitric oxide synthase [J]. *Circulation*, 2002, 106: 57-62.
- [21] Abe K, Tawara S, Oi K, et al. Long - term inhibition of Rho - kinase ameliorates hypoxia - induced pulmonary hypertension in mice [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2006, 48: 280-285.
- [22] Sugimoto M, Nakayama M, Goto TM, et al. Rho - kinase phosphorylates eNOS at threonine 495 in endothelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 361: 462-467.
- [23] Guilluy C, Rolli - Derkinderen M, Tharaux PL, et al. Transglutaminase - dependent RhoA activation and depletion by serotonin in vascular smooth muscle cells [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282: 2918-2928.
- [24] Matsumoto Y. Long - term inhibition of Rho - kinase suppresses neointimal formation after stent implantation in porcine coronary arteries: involvement of multiple mechanisms [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24: 181-186.
- [25] Furuyama T, Lomori K, Shimokawa H, et al. Long - term inhibition of rho kinase suppresses intimal thickening in autologous vein grafts in rabbits [J]. *J Vasc Surg* 2006; 43: 1249-1256.
- [26] Cool CD, Kennedy D, Veokal NF, et al. Pathogenesis and evolution of plexiform lesions of pulmonary hypertension associated with scleroderma and human immunodeficiency virus infection [J]. *Hum Pathol*, 1997, 28: 434-442.
- [27] Yasuhiro I. Anti - monocyte chemoattractant protein - 1 gene therapy attenuates pulmonary hypertension in rats [J]. *Am J Physiol*, 2002, 283: H2021-2028.
- [28] Hiroki J, Shimokawa H, Mukai Y, et al. A divergent effects of estrogen and nicotine on Rho kinase expression in human coronary vascular smooth muscle cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 326: 154-159.
- [29] Abe K, Morikawa K, Hizume T, et al. Prostacyclin does not inhibit Rho - kinase an implication for the treatment of pulmonary

- hypertension[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2005, 45: 120-154.
- [30] Guilluy C, Sauzeau V, Rolli - Derkinderen M, et al. Inhibition of RhoA/Rho kinase pathway is involved in the beneficial effect of sildenafil on pulmonary hypertension[J]. British J Pharmacol, 2005, 146: 1010-1018.
- [31] Ishikura K, Yamada N, Ito M, et al. Beneficial acute effects of Rho - kinase inhibitor in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. Circ J, 2006, 70: 174-178.
- [32] Barman SA, Zhu S, White RE. RhoA/Rho - kinase signaling: a therapeutic target in pulmonary hypertension[J]. Vasc Health Risk Manag, 2009, 5: 663-671.
- [33] Li F, Xia W, Yuan S, et al. Acute inhibition of Rho - kinase attenuates pulmonary hypertension in patients with congenital heart disease[J]. Pediatr Cardiol, 2009, 30: 363-366.
- [34] Doggrell SA. Rho - kinase inhibitors show promise in pulmonary hypertension[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2005, 14: 1157-1159.

## 三阴性乳腺癌的分子靶向治疗\*

【作者】 姚舒洋<sup>1</sup> 徐兵河<sup>2\*\*</sup>

1 首都医科大学肺癌诊疗中心 (北京 100053)

2 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 (北京 100021)

【摘要】 三阴性乳腺癌(TNBC)是一种侵袭性极强的乳腺癌亚型,临床预后很差。近几年,随着对乳腺癌生物学研究的深入,出现了一些新的治疗方法。多项临床试验已经证实,聚二磷酸腺苷核糖聚合酶(PARP)抑制药应用是一种治疗BRCA基因突变或散发的、具有同源重组调节修复缺陷乳腺癌的有效方法。亚组分析提示血管内皮生长因子单克隆抗体贝伐珠单抗联合化疗能有效治疗TNBC。包括舒尼替尼和索拉非尼在内的许多药物也能抑制肿瘤血管生成。基因芯片分析显示,与其他乳腺癌亚型相比,TNBC表皮生长因子受体(EGFR)的表达水平更高,而EGFR抑制药治疗乳腺癌的疗效却令人失望。临床前研究还发现,热休克蛋白90(Hsp90)和Src抑制药有抑制TNBC生长的活性,相关临床试验正在进行中。

【关键词】 三阴性乳腺癌;聚二磷酸腺苷核糖聚合酶抑制药;血管生成抑制药;表皮生长因子受体抑制药

【中图分类号】 R737.9; R459.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-01-0025-06

乳腺癌是一种异质性疾病,包括许多生物学特征不同的亚型,表现出明显不同的形态学特征和临床行为,这可以帮助临床医师根据不同的肿瘤类型选择个体化治疗。根据国内外文献报道,有12%~23%乳腺癌患者其雌激素受体(ER),孕激素受体(PR)和HER-2表达均为阴性,称之为三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)。这部分患者的预后较其他类型乳腺癌差,目前尚没有标准治疗<sup>[1-4]</sup>。

大部分文献认为TNBC对化疗敏感。TNBC患者接受新辅助化疗,病理完全缓解率(pCR)很高,

但有肿瘤残余的TNBC预后不佳<sup>[5]</sup>。约30%TNBC终会复发转移<sup>[6]</sup>。而转移性TNBC患者如果仅接受化疗,其中位无进展生存期(PFS) < 4个月<sup>[7]</sup>。以上结果说明,需要寻找针对TNBC更为有效且安全的治疗方法。近几年,随着对TNBC生物学行为的深入研究,新的分子靶向药物陆续面市,这部分患者的预后得到改善。

### 1 聚二磷酸腺苷核糖聚合酶抑制药

在PARP的作用下,把NAD<sup>+</sup>作为底物,与二磷酸腺苷核糖共价结合到多种细胞蛋白质的谷氨

\* 基金项目:国家自然科学基金(30972934)

\*\* 作者简介:主任医师,教授,博士生导师,主要从事肿瘤内科治疗及乳腺癌的临床及基础研究。