

化学合成类靶向抗肿瘤药物的研究进展

田红*, 贺星, 徐颂, 陈常青

(天津药物研究院 医药信息中心, 天津 300193)

摘要:非细胞毒性靶向抗肿瘤药物的应用使肿瘤患者的生存质量显著提高,甚至长期带瘤生存也成为可能。随着肿瘤发生机制的逐步揭示,细胞与分子靶向治疗在肿瘤治疗中的作用越来越受到重视,这为肿瘤治疗开辟了新的途径。在这些靶向抗肿瘤药物中,化学合成类药物占多数。对化学合成类靶向抗肿瘤药物的研究进展进行综述。

关键词:抗肿瘤药物;靶向治疗;化学合成;蛋白激酶;细胞周期调节因子

中图分类号:R979.1

文献标识码:A

文章编号:1674-5515(2009)01-0008-07

近年来随着肿瘤生物学及相关学科的飞速发展,人们逐渐认识到细胞癌变的本质是细胞信号转导通路失调导致的细胞无限增殖。这一认识使抗肿瘤药物研发的理念发生重大转变,研发焦点正从传统细胞毒药物向针对肿瘤发生、发展过程中众多环节的新药方向拓展。多靶点的抗肿瘤新药针对正常细胞和肿瘤细胞之间的差异,可产生高选择性、低毒性的疗效,从而克服传统细胞毒药物的选择性差、毒副作用较强、易产生耐药性等缺点。目前发现的抗肿瘤药物靶点主要包括蛋白激酶、细胞周期调节因子、法尼基转移酶等。笔者就近年来多靶点抗肿瘤药物的研发进展进行综述。

1 蛋白激酶

蛋白激酶是目前已知的最大的蛋白超家族,主要包括丝氨酸或苏氨酸激酶和酪氨酸激酶,其中酪氨酸激酶主要与信号通路的传导有关,是细胞信号转导机制的中心。蛋白激酶的过度表达可诱发多种肿瘤:该酶类由于突变或重排,可引起信号转导过程障碍或异常,导致细胞生长、分化、代谢和生物学行为异常,引发肿瘤。研究表明,近80%的致癌基因都含有酪氨酸激酶编码。蛋白酪氨酸激酶是一类具有酪氨酸激酶活性的蛋白质,可分为受体型和非受体型,它们能催化三磷酸腺苷(ATP)上的磷酸基转移到许多重要蛋白质的酪氨酸残基上,使其发生磷酸化,从而抑制肿瘤细胞的生长。酪氨酸激酶受体分为表皮生长因子受体(EGFR)、血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR)、血小板衍生生长因子受体(PDGFR)等。目前已开发上市的针对各种受体的酪氨酸激酶抑制剂主要为表皮生长因子受体酪氨酸激酶(EGFR-TK)抑制剂、血管内皮细胞生长因子受

体酪氨酸激酶(VEGFR-TK)抑制剂和血小板衍生生长因子受体酪氨酸激酶(PDGFR-TK)抑制剂等。非受体型酪氨酸激酶主要有SRC家族、ABL家族、JAK家族、FAK家族等。基于多靶点的酪氨酸激酶抑制剂目前已成为研究重点,具有广阔的发展前景。其中包括舒尼替尼和索拉非尼在内的几个上市新药均获得了良好的临床疗效。

1.1 已上市代表品种

1.1.1 吉非替尼

吉非替尼(通用名 gefitinib, 商品名 Iressa)是首个获准上市的(选择性)EGFR-TK 抑制剂,由阿斯利康公司开发,2002年8月在日本首次上市,用于治疗非小细胞肺癌(NSCLC)。本品属于苯胺喹唑啉(anilinoquinazoline)化合物,为小分子靶向抗肿瘤药物。该药物最常见不良反应是痤疮样皮疹和腹泻;最严重的不良反应是间质性肺病,发生率为3%~5%^[1]。目前本品已在澳大利亚、美国、泰国、中国与中国香港、韩国相继上市,并在36个国家获得上市批准。该药对前列腺癌、食管癌、肝癌、胰腺癌、膀胱癌、肾癌、卵巢癌、头颈癌、恶性黑色素瘤等多种适应证的治疗均处于Ⅱ期临床研究阶段。

1.1.2 埃罗替尼

埃罗替尼(erlotinib, Tarceva)由 OSI 制药公司开发,2004年11月在美国首次上市,用于治疗 NSCLC。本品为口服小分子 EGFR-TK 抑制剂,是目前世界上惟一已明确能延长 NSCLC 患者生存期的靶向药物。其最常见不良反应为皮疹(75%)和腹泻(56%);最严重的副反应为间质性肺病,研究显示本品单药口服致间质性肺病的发生率为0.8%^[1]。目前埃罗替尼已获准在87个国家用于 NSCLC,在

* 通讯作者 田红, Tel: 13803046710 E-mail: tianhong0722@126.com

60多个国家(包括欧盟和美国在内)与吉西他滨合用治疗晚期胰腺癌。欧洲人用药委员会(CHMP)对本品与吉西他滨合用作为转移性胰腺癌的一线治疗用药表示支持。另外,埃罗替尼用于脑癌、结肠直肠癌和卵巢癌等的治疗正处于Ⅲ期临床研究中,用于乳腺癌、头颈癌、肺癌、膀胱癌和前列腺癌等适应证的研究处于Ⅱ期临床研究阶段。本品上市后第二年(2005年)全球销售额即达到3.11亿美元,在全球畅销药品种排名中位列第238位。

1.1.3 索拉非尼

索拉非尼(sorafenib, Nexavar)是近10年内美国食品与药品管理局(FDA)批准的首个用于晚期肾细胞癌(RCC)治疗的药物,由拜耳公司开发,于2005年12月在美国首次上市。临床研究显示,本品能使RCC患者疾病无进展生存时间增加一倍,并显著改善患者的生活质量。本品是首个口服的多激酶抑制剂,作用于肿瘤细胞或肿瘤脉管中的丝氨酸或苏氨酸和受体酪氨酸激酶;也是第一个既作用于RAF/MEK/ERK介导的细胞信号转导通路而直接抑制细胞增殖,又作用于VEGFR-2进而抑制肿瘤新血管生成的药物。本品作为第一个晚期肾癌的靶向治疗药物,无论在欧美还是在亚洲国家进行的临床研究均证实其具有显著的疗效和良好的耐受性。以本品为主,不论是与化疗药物、其他靶向药物,还是与细胞因子联合治疗,都可显著提高其抗肿瘤活性,提示这种联合治疗可能是未来治疗晚期肾癌的发展方向^[2]。用于上述适应证的索拉非尼已在欧盟、日本等50多个国家和地区获准上市。

2007年10月30日,本品在欧洲用于晚期肝细胞癌(HCC)的治疗获得批准;2007年11月19日, FDA批准其用于治疗不能进行手术切除的HCC; 2008年,美国国立综合癌症网(NCCN)指南推荐本品作为晚期HCC的标准治疗;国家食品药品监督管理局(SFDA)近期批准本品用于HCC治疗。目前,本品用于黑素瘤和NSCLC的治疗处于Ⅲ期临床研究阶段;用于结肠直肠癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、慢性髓细胞性白血病(CML)、急性髓细胞性白血病(AML)等适应证的开发处于Ⅱ期临床研究阶段。索拉非尼被认为是潜在的“重磅炸弹级”品种。

1.1.4 舒尼替尼

舒尼替尼(sunitinib, Sutent)是辉瑞公司开发的一种口服的多靶点EGFR-TK抑制剂,作用于肿

瘤细胞、肿瘤新生血管以及血管外膜细胞的VEGFR、PDGFR、kit和Flt-3。2006年2月, FDA批准本品用于治疗晚期RCC和胃肠道间质肿瘤(GIST)。本品可切断肿瘤细胞生长的血液和营养供应,使之“饿死”,同时还可直接杀伤肿瘤细胞,且未见一般化疗的常见毒副作用。舒尼替尼与干扰素对照治疗转移性RCC的最新一项Ⅲ期临床研究结果显示,舒尼替尼组患者中位总生存期(OS)达26.4个月,干扰素组为20个月($P=0.0362$);对未接受过任何后续治疗的患者群分析显示,舒尼替尼组中位OS是干扰素组的2倍(28.1个月:14.1个月, $P=0.0033$)^[3]。这再次证实了舒尼替尼在晚期RCC一线治疗中的地位,目前尚无其他治疗方法可达到这一结果。另一项多中心Ⅱ期临床研究结果显示,本品能使化疗无效的晚期NSCLC患者的肿瘤体积缩小或阻止肿瘤生长。目前,本品在澳大利亚、美国等40多个国家获得批准用于治疗对伊马替尼(imatinib)无效或不耐受的恶性GIST和转移性RCC患者。本品用于乳腺癌、结肠直肠癌和NSCLC的治疗均处于Ⅲ期临床研究阶段,对肝癌、甲状腺癌、前列腺癌、恶性黑素瘤等的治疗均处于Ⅱ期临床研究。舒尼替尼作为多靶点口服制剂将推动抗肿瘤药物市场销售的增长。

1.1.5 伊马替尼

伊马替尼(imatinib, Gleevec/Glivec)由诺华公司开发,2001年5月在美国首次上市。本品是第一个分子靶向肿瘤生成机制的抗癌药,目前其CML、GIST、急性淋巴性白血病(ALL)、肉瘤、肥大细胞增生和嗜酸性粒细胞增多综合征等适应证均已获得批准。本品为口服小分子酪氨酸激酶抑制剂,其通过对Bcr-Abl、PDGFR、C-kit等的作用,抑制酪氨酸激酶活化,显著延长患者生存时间,并可改善预后。伊马替尼作为治疗各期CML的一线药物已获FDA批准。目前本品在澳大利亚、德国、中国、日本等80多个国家获得批准上市,用于治疗CML;在45个国家获准用于治疗GIST。其肺部纤维病变、前列腺癌和肺动脉高压适应证的研究尚处于Ⅱ期临床研究中。

1.1.6 尼罗替尼

尼罗替尼(nilotinib, Tasigna)由瑞士诺华公司开发,2007年10月在美国首次上市。本品为口服有效的信号转导抑制剂(Bcr-Abl抑制剂、C-kit抑制剂和PDGFR激酶抑制剂),用于治疗对伊马替尼耐药的CML。尼罗替尼是一种具有高度选择性的酪氨

酸激酶抑制剂,对90%以上难治性白血病有效,对大多数晚期CML患者有效。该药总体耐受性好,常见不良反应包括骨髓抑制、一过性血间接胆红素升高症和皮疹;通常不会出现类似伊马替尼常见的体液潴留、体质量增加等不良反应,或者极罕见的胸腔和心包积液^[4]。目前,本品已在瑞士、欧盟、冰岛和挪威被批准用于对伊马替尼耐药的CML;在日本等待批准上市。其GIST适应证的研究尚处于Ⅲ期临床阶段;用于ALL和肥大细胞增生病尚处于Ⅱ期临床研究中。

1.1.7 达沙替尼

达沙替尼(dasatinib, Sprycel)由百时美施贵宝(Bristol-Myers Squibb)公司开发,于2006年6月在美国首次上市。本品作用机制与尼罗替尼相似,但它是第一种针对酪氨酸激酶抑制剂抗性开发的药物,对CML和其他癌症的治疗具有重要意义。达沙替尼对伊马替尼抗性CML的治疗有独特疗效。因它是人类历史上第一个针对致病基因、从分子水平治疗CML的药物,可以直接抑制费城染色体产生的Bcr-Abl酪氨酸激酶活性,进而诱导含Bcr-Abl的血液细胞凋亡。本品常见不良反应为中性细胞减

少和血小板减少,偶见心律失常、关节痛、腹泻及肝酶升高等。目前,本品已在瑞士、阿根廷、印度、秘鲁、欧盟、韩国、奥地利、芬兰、法国、德国、瑞典和英国获得批准上市;用于ALL、慢性淋巴性白血病适应证已获批准;用于乳腺癌和前列腺癌等多个适应证的开发尚处于Ⅱ期临床研究阶段。

1.1.8 拉帕替尼

拉帕替尼(lapatinib, Tykerb)是一种可逆性EGFR/ErbB2酪氨酸激酶抑制剂,由葛兰素-史克公司开发,2007年3月在美国首次上市,用于治疗晚期乳腺癌。本品不良反应包括腹泻、恶心、呕吐、皮疹和手足综合征,还有麻木、麻刺感、红肿及手足不适。少数患者出现心功能可逆性下降(导致呼吸短促)。目前,本品已在澳大利亚、瑞士、美国获准上市;在巴西、加拿大、欧盟、日本和韩国等待批准;其用于肺癌、膀胱癌、胃肠癌、头颈癌和肾癌等适应证的研究尚处于Ⅲ期临床研究阶段;用于结肠直肠癌和脑瘤的治疗尚处于Ⅱ期临床研究阶段。

1.2 在研品种

目前,正在研发的蛋白激酶抑制剂品种为数不少,处于研发后期的品种见表1。

表1 处于研发后期的蛋白激酶抑制剂

通用名	开发阶段	研发公司	作用机制	适应证
axitinib	Ⅲ期临床	OSI Pharmaceuticals	KI-GFEN1 ⁻ , KI-GFEN2 ⁻ , KI-GFEN3 ⁻ , KI-GFPL ⁻ , KI-TY-KT ⁻	甲状腺癌、胰腺癌
bosutinib	Ⅲ期临床	Wyeth	KI-TY-SC ⁻ , KI-BCAB ⁻	慢性髓细胞性白血病
rivanib alaninate	Ⅲ期临床	Bristol-Myers Squibb	KI-GFEN2 ⁻ , KI-GFFN1 ⁻	结肠直肠癌
cediranib	Ⅲ期临床	AstraZeneca	KI-GFEN1 ⁻ , KI-GFEN2 ⁻ , KI-GFEN3 ⁻ , KI-TY-KT ⁻ , ANGG ⁻	脑癌、非小细胞肺癌、结肠直肠癌
motesanib diphosphate	Ⅲ期临床	Amgen	KI-GFEN1 ⁻ , KI-GFEN2 ⁻ , KI-GFEN3 ⁻ , KI-TY-KT ⁻ , KI-GFPL ⁻ , KI-TY-RET ⁻	非小细胞肺癌
pazopanib hydrochloride	Ⅲ期临床	GlaxoSmithKline	KI-GFEN1 ⁻ , KI-GFEN2 ⁻ , KI-GFEN3 ⁻ , KI-GFPL ⁻ , KI-TY-KT ⁻ , ANGG ⁻	肾癌、乳腺癌
tanespimycin [*]	Ⅲ期临床	Kosan Biosciences	HSP-90 ⁻ , KI-RAF ⁻ , P53 ⁻ , KI-TYE2 ⁻ , MICTUBE ⁻ , KI-BCAB ⁻	骨髓瘤
vandetanib	Ⅲ期临床	AstraZeneca	KI-GFEN2 ⁻ , KI-TY-RET ⁻ , KI-TYE1 ⁻ , ANGG ⁻	非小细胞肺癌

* 为化学半合成类靶向抗肿瘤药

1.2.1 阿西替尼

阿西替尼(axitinib, AG-13736)为口服的VEGFR1、2、3的小分子抑制剂,由辉瑞公司开发,现处于Ⅲ期临床研究阶段。其一项有32例转移性黑色素瘤患者参加的Ⅱ期临床研究显示,阿西替尼最常见不良反应为乏力(62.5%)、高血压(43.8%)、声嘶(34.4%)、腹泻(31.0%)。总有效率为15.6%,有效持续时间从2.3个月到>10.2个月不等,中位无进展生存(PFS)期为2.3个月,中位OS为6.8个月。分层分析显示,与舒张压≤90 mmHg患者相比,舒

张压≥90 mmHg者的OS延长(6.2个月:13.0个月),结果提示可进行大样本临床研究^[5]。

一项对胰腺癌患者进行的Ⅰ/Ⅱ临床试验表明,与吉西他滨单独用药比较,阿西替尼与吉西他滨合用可减少26%的死亡率。在一项Ⅱ期临床试验中,103例之前未经任何治疗的局部晚期或转移性胰腺癌患者服用阿西替尼,结果吉西他滨、吉西他滨+本品的中位生存时间分别为169 d和210 d,抑制率和中位PFS分别为26%、113 d与35%、130 d,客观有效率分别为0和7%。目前其联合吉西他滨治疗Ⅲ

期晚期胰腺癌的临床试验正在美国进行中。对60例转移性或不能手术切除的、对碘治疗耐受或不适合碘治疗的局部晚期甲状腺癌患者进行了Ⅱ期临床试验,结果表明,有13例发生了部分应答,在1~6个月内的应答期间最大肿瘤缩小率为31%~68%。在用药4~13个月内,有50%的患者病情稳定,28例患者发生了13%~67%的应答。目前本品用于甲状腺癌的Ⅲ期临床试验正在进行中;用于肾癌、NSCLC、乳腺癌和结肠直肠癌适应证的研究处于Ⅱ期临床试验阶段。

1.2.2 Bosutinib

Bosutinib (SKI-606)是由惠氏公司开发的一种口服的强效蛋白激酶 Src/Abl 双重抑制剂,它既能抑制多种人肿瘤细胞中 Src 蛋白的自主磷酸化,也能抑制 Src 和 Ab 底物的磷酸化过程。在体外, bosutinib 对 Src 的半数抑制浓度 (IC_{50}) 为 1~3 nmol/L,能有效抑制慢性粒细胞性白血病细胞和包括乳腺癌在内的多种实体肿瘤细胞的增殖。此外本品还对 SFK 酶系的多种激酶,如 Fgr、Lyn、Csk、Syk 等具有活性。在肿瘤细胞增殖试验研究中, bosutinib 对多种人体肿瘤细胞系均有强效。

一项由7例难治性或伊马替尼治疗后复发的 CML 患者参加的Ⅰ期临床研究结果表明, bosutinib 能产生100%的应答率,且有44%与伊马替尼发生协同应答。另一项由69例 CML 或 ALL 患者[其中包括对伊马替尼、达沙替尼和尼罗替尼等已经产生耐药的患者]参加的临床试验结果表明,对于病情处于慢性期的病人,使用本品后的完全血液学缓解比例达到92%,主要遗传学缓解比例为42%,完全遗传学缓解的比例为32%;对于病情处于加速期的病人,使用本品后的主要遗传学缓解比例为60%,完全遗传学缓解比例为17%^[6]。其常见不良反应为食欲减退、乏力、腹泻、恶心和呕吐。目前本品用于 CML 的Ⅲ期临床研究正在进行中;对乳腺癌、NSCLC、胰腺癌、结肠直肠癌和 ALL 治疗的研究均处于Ⅱ期临床试验阶段。

1.2.3 西地尼布

西地尼布 (cediranib, Recentin) 由阿斯利康公司开发,其主要抑制 VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3 和 PDGFR,现处于Ⅲ期临床研究阶段。口服本品可使再发性恶性胶质瘤患者的肿瘤血管恢复正常。该药起效迅速,作用时间长,且具有可逆性,还可显著减轻水肿。一项由31例复发性恶性胶质瘤

患者参加的Ⅱ期临床试验表明,25.8%的患者达到6个月的无进展生存期(主要终末点),总生存期为221 d,无进展生存期为117 d,56%的患者发生了部分应答。本品的不良反应少,偶见腹泻和声音嘶哑。目前,本品用于恶性胶质瘤适应证的研究正处于Ⅲ期临床试验,用于 NSCLC、肾癌、胃肠间质瘤和恶性肿瘤等适应证的研究处于Ⅱ期临床研究阶段。

1.2.4 Pazopanib hydrochloride

Pazopanib hydrochloride (GW-786034)是由葛兰素史克公司开发的一种作用于 VEGFR、PDGFR、C-kit 的新型口服血管生成抑制剂。一项Ⅱ期临床研究评价了本品治疗转移性肾癌的疗效、安全性及其对相关生物学标志物的影响。参试的225例转移性肾癌患者中,有205例(91%)曾接受患肾切除,155例(69%)既往无全身治疗史。研究者和独立分析机构分别对使用本品(1次/日,每次800 mg)12周的疗效进行评价,结果显示,完全缓解分别为2例(0.9%)、3例(1.3%);部分缓解分别为74例(32.9%)、75例(33.3%);病情稳定分别为95例(42.2%)、101例(44.9%);病情发展为37例(16.4%)、24例(10.7%);不能评价疗效者分别为17例(7.6%)、22例(9.8%),客观有效分别为76例(33.8%)、78例(34.7%);PFS分别为9.9、11.9个月,起效时间分别为11.9、12.0周,疗效持续时间分别为71、68周。治疗12周时血中可溶性 VEGFR-2 水平降低与疗效显著相关($P=0.000\ 02$)^[2]。不良反应偶见腹泻、瘀斑、呕吐等。本品用于乳腺癌适应证的开发也处于Ⅲ期临床研究中;对 NSCLC、卵巢癌和鼻咽癌等11个适应证的研究目前尚处于Ⅱ期临床阶段。

1.2.5 凡德他尼

凡德他尼 (vandetanib, Zactima) 是阿斯利康公司开发的口服小分子 VEGFR 选择性抑制剂,也具有抑制 RET 激酶活性的作用,同时对移植瘤生长具有剂量相关的抑制作用。本品单独用药的抗癌疗效如下:在对53例局部晚期或转移性 NSCLC 患者进行的Ⅱa临床试验中,患者随机接受本品100、200、300 mg,总应答率为13.2%,其中100、200、300 mg 组应答患者分别为3、1、3例。在一项由 NSCLC 患者组成的Ⅱ期临床试验中,与单独使用多西紫杉醇比较,凡德他尼(100、300 mg)+多西紫杉醇(75 mg/d)治疗,分别使患者中位 PFS 增加18.7、17.0周;而单独使用多西紫杉醇的中位 PFS 为12.0周。

在另一项由 NSCLC 患者参加的、凡德他尼作为一线治疗药物的 II 期临床试验中,本品(300 mg/d)+卡铂+紫杉醇组与卡铂+紫杉醇组的中位 PFS 分别为 24、23 周,达到了预期主要实验目标。本品剂量限制性不良反应为腹泻、皮疹和无症状性 QTc 延长。目前本品用于晚期 NSCLC 的 4 个 III 期临床研究正在进行中;用于骨髓瘤、乳腺癌、甲状腺癌、脑瘤和前列腺癌适应证的研究尚处于 II 期临床阶段。

1.2.6 Brivanib alaninate

Brivanib alaninate 是由百时美施贵宝公司开发的一种口服的 VEGFR-2/FGFR-1 的双重酪氨酸激酶抑制剂,用于治疗各种实体瘤。临床前研究表明,本品与 cetuximab 具有协同作用。本品偶见腹泻、转氨酶升高、疲劳等不良反应。目前本品在澳大利亚、加拿大、新西兰和新加坡进行转移性结直肠癌的 III 期临床研究;其肝癌适应证的研究正在 II 期临床试验中。

1.2.7 Motesanib

Motesanib 是由 Amgen 公司开发的一种口服的小分子酪氨酸激酶高选择性抑制剂,标靶为 VEGFR1~3、PDGFR 和 C-kit,可用于治疗各种实体瘤。一项对 NSCLC 的 Ib 临床研究结果证明,本品联合卡铂、紫杉醇和帕尼单抗治疗 NSCLC 有效。偶见便秘、腹泻、疲劳、头痛等不良反应。目前,本品在美国、加拿大、墨西哥、欧盟等多个国家 NSCLC 的 III 期临床研究正在进行中;其胃肠间质瘤、甲状腺癌、乳腺癌、卵巢癌等适应证的研究处于 II 期临床研究阶段。

1.2.8 坦螺旋霉素

Kosan 公司的坦螺旋霉素(tanespimycin),一种热休克蛋白 90 抑制剂,用于治疗多发性骨髓瘤和转移性乳腺癌,显示出治疗前景。其因治疗多发性骨髓瘤而被美国和欧盟确定为罕见病用药。不良反应偶见食欲减退、背痛、腹泻、头晕等。目前,本品用于骨髓瘤适应证的研究处于 III 期临床试验阶段,对黑素瘤、乳腺癌适应证的研究处于 II 期临床阶段。

2 细胞周期调节因子

细胞周期蛋白(Cyclin)和细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)均属于细胞周期调节正控蛋白。其中 CDK 是一类重要的丝氨酸或苏氨酸蛋白激酶,它以与细胞周期蛋白结合的复合形式出现,激活 CDK,活化底物磷酸化,驱动细胞周期各相进程,引起细胞生长和增殖。研究表明,90%以上肿瘤,尤其是胶质

瘤和软组织肉瘤,都有 CDK 过度表达。基于 CDK 在调控肿瘤细胞增殖与死亡中所起的关键作用,通过抑制 CDK 治疗肿瘤成为近年来开发抗肿瘤药物的热点之一。目前已有一个化学半合成类品种进入 III 期研发阶段。

Alvocidib (Flavopiridol, HMR1275) 是由 Sanofi-Aventis 公司开发的一种半合成黄酮类衍生物,是 CDK2 和 CDK4 的双重抑制剂,阻止细胞的 G₂/M 过渡以及细胞从 G₁ 期进入 S 期。一项由慢性淋巴性白血病患者参加的临床试验结果表明,43% (10/23) 的患者发生部分应答,与二线治疗药阿仑单抗或氟达拉滨比较,本品应答发生迅速,持续时间长,中位应答时间为 1 个月,中位应答期为 10 个月。其最常见的不良反应为腹泻,偶见发热、胃肠功能紊乱、抑郁、恶心等。在美国和欧盟,本品目前用于慢性淋巴性白血病适应证的研究均处于 III 期临床研究阶段。

3 法尼基转移酶

癌变基因 ras 的表达产物 Ras 蛋白存在于多数肿瘤中,一般有 3 种原癌基因,即 H-ras、N-ras 和 K-ras。Ras 蛋白是一种三磷酸鸟苷(GTP)的结合蛋白,相对分子质量约 21 000,定位于细胞膜内侧,具有 GTP 酶活性,可调控细胞的有丝分裂,在细胞增殖和转移方面起重要作用。Ras 蛋白需要经过一系列加工修饰,才可定位于细胞膜内侧。法尼基转移酶(FTase)在这一过程中起关键作用:FTase 首先识别 Ras 蛋白 C 末端的 CAAX 序列后,转移二磷酸法尼基(FDP)上的法尼基到 Ras 蛋白的半胱氨酸上使其活化。抑制 FTase 将阻止 Ras 蛋白转化成活化状态,因此 FTase 是一个潜在的抗肿瘤药物靶点。以 FTase 为靶点的、进入研发后期的化学合成类抗肿瘤药品种有 lonafarnib 和 tipifarnib 等。

3.1 Lonafarnib

Lonafarnib (SCH66336) 是一个由先灵葆雅公司开发的三环非肽类 FTase 抑制剂,是从化合物库随机筛选后进一步优化得到的,其可与 CAAX 底物竞争 FTase,抑制作用强,IC₅₀ 值为 1.9 nmol/L^[6]。已经证明本品对晚期癌症,特别是血液恶性肿瘤患者具有临床和生物有效性,并具有良好的耐受性。在一项大样本的、标签开放的 II 期临床试验中,慢性髓细胞白血病急变期(chronic myelogenous leukaemia in blast crisis, CML-BC, 7 例),复发的、或难治的、或中度危险的 AML (19 例),慢性粒细胞白血病

(CMML, 12例), 晚期骨髓增生异常综合征(MDS, 15例), ALL(1例)等患者连续服用本品200 mg, 直至疾病进展或不能耐受。结果有19%的患者发生了血液应答, 19例AML患者中有1例出现病理性应答, 15例MDS患者中有3例出现血液改善, 12例CMML患者中有6例单核细胞计数恢复正常。本品不良反应较轻, 偶见食欲减退、腹泻、疲劳、白细胞减少等。目前, 本品用于CML适应证的研究处于Ⅲ期临床研究阶段, 乳腺癌、头颈癌、卵巢癌和普通白血病治疗适应证的研究尚处于Ⅱ期临床研究中。

3.2 Tipifarnib

Tipifarnib (R-115777) 是第一个具有抗肿瘤活性的口服非肽类FTase抑制剂, 由强生公司开发。临床研究显示, 本品对10%~45%的顽固性恶性肿瘤患者的病情有稳定或缓解作用。在可评价的、服用本品的复发或难治的AML患者中, 有4%的患者产生了完全应答, 持续时间不少于28 d。另一项有158例首次接受治疗的AML老年患者参加的Ⅱ期临床试验显示, 15%病例出现持久的完全缓解, 中位期为7.3个月, 中位生存期为18个月, 总应答率为23%。47%的患者出现药物相关性非血液学严重不良反应, 但其耐受性较好, 40%的患者不需住院治疗。而由136例老年AML患者参加的Ⅱ期临床试验表明, 20例患者完全缓解, 在完全缓解期仅30%的患者要求住院治疗, 对照组则有75%的患者要求住院治疗。完全缓解中位期为220 d, 中位生存期为433 d, 而总中位生存期为164 d。本品最常见的严重不良反应为中性粒细胞减少和血小板减少。其用于急性髓细胞性白血病适应证的申请遭到FDA拒批, 而其对胰腺癌的疗效与对照组比较无统计学意义。其乳腺癌、脑癌、NSCLC等5个适应证的研究处于Ⅱ期临床研究中。

4 小结

目前上市和在研的化学合成类靶向抗肿瘤药物品种中, 蛋白激酶类抑制剂比较多, 上市后的表现也相当不错, 表明以蛋白激酶为作用靶点的药物开发相对比较成熟。而细胞周期调节因子、FTase类靶向抗肿瘤药物的开发相对较少, 但其处于Ⅱ期临床以后的品种也不少, 因此其正处于发展期。另外, 还有一些靶向药物处于萌芽期, 如Aurora激酶抑制剂、胎盘生长因子抑制剂等。可以说, 靶向抗肿瘤药物的研发非常活跃。但在这些靶向抗肿瘤药取得成绩的同时, 也应该注意目前此类药物的研发和应用存在

的一些问题。

4.1 肿瘤的诊断与治疗的个体化

同一肿瘤在发生、发展过程中涉及多个生物靶点的作用, 而同一个生物靶点在多种肿瘤组织或细胞中有表达。目前对肿瘤的诊断已不满足于单纯的组织学诊断, 而应尽可能检测有关的生物靶点, 实施分子病理学诊断。只有如此, 才能在临床治疗中进行个体化辨证施治, 做到同病异治、异病同治, 才能更好地发挥靶向抗肿瘤药物的优势^[7]。

4.2 耐药问题与靶向药物发展

靶向抗肿瘤药物也存在耐药问题, 疗效越好的药物耐药问题就越为突出。如伊马替尼可使CML获得遗传学上的缓解, 治疗胃肠道间质瘤也有确切的疗效, 但耐药现象限制了它的发展^[8]。第二代酪氨酸激酶抑制剂达沙替尼对各种伊马替尼耐药Bcr-Abl突变几乎都有活性, 并且已得到临床证实。另外, 伊马替尼衍生物尼罗替尼的临床研究也显示, 其对伊马替尼耐药或不能耐受的慢性期CML患者有效, 且与达沙替尼相比其引起的胸腔积液很少。此外, Aurora激酶抑制剂对伊马替尼的耐药或不能耐受的CML患者有一定的疗效。相信随着新的靶向抗肿瘤药物的不断出现, 靶向抗肿瘤药的耐药或不能耐受问题会较好克服, 不良反应也会越来越少。

4.3 不良反应

虽然靶向抗肿瘤药物没有化疗药物的细胞毒作用, 不良反应相当温和, 但由于制作工艺和靶点非特异性分布, 仍然存在用药后的皮肤症状(如皮疹、痤疮、皮肤干燥和瘙痒症)和胃肠道症状(腹泻、恶心、呕吐和食欲减退)。化学合成类靶向抗肿瘤药与单抗类靶向抗肿瘤药物的皮肤毒性无显著差异。另一方面, 腹泻在以单抗治疗的患者中不常见, 但在化学合成类靶向抗肿瘤药物治疗的患者中常见, 并且是剂量限制性毒性^[9]。此外, 靶向抗肿瘤药物长期应用对机体的影响也不容忽视。已有报道, 吉非替尼长期应用可致伤口愈合困难; 埃罗替尼则可引发迁延不愈的皮疹^[9]。随着靶向抗肿瘤新药的不断出现, 会有更多、更好的新药服务于癌症患者。

4.4 多靶点抗肿瘤药与联合用药

肿瘤的发生原因和机制复杂多变, 只针对一两个作用靶点很难达到治愈目的, 开发多靶点抗肿瘤药和联合用药非常重要。如目前已经上市的索拉非尼、舒尼替尼等多个多靶点抗肿瘤药, 临床上疗效显著。而在联合用药方面, 大部分还处于临床研发阶

段,目前可分为3种类型:(1)同靶点联合用药,如吉非替尼+埃罗替尼;(2)同靶点但不同位点的联合用药,如吉非替尼或埃罗替尼+西妥昔单抗;(3)多靶点联合用药,如针对EGFR的靶向药物(吉非替尼或埃罗替尼+西妥昔单抗)+针对另一靶点的药物(包括抗肿瘤血管生成的贝伐单抗,多靶点抗叶酸药物培美曲唑等)^[7]。

4.5 化学合成类靶向药物与其他类靶向药物的共生

在化学合成类靶向抗肿瘤药物获得良好的临床评价的同时,也应关注其他类的靶向抗肿瘤药的发展情况,如生物抗体。生物抗体与EGFR结合时,具有更高的亲和力,因此能高效地阻断EGFR介导的细胞传导通路,且对正常细胞的影响很小。在早期的应用鼠源性单克隆抗体的临床试验中发生了人抗鼠性抗体(HAMA)反应,结果无法令人满意。人源性和鼠源性序列的嵌合性抗体的开发大大减少了HAMA反应的发生,具有更高的特异性。这为临床医生的用药提供了更多、更好的选择。

总之,随着非细胞毒性靶向抗肿瘤药物的应用,肿瘤患者的生存质量显著提高,甚至长期带瘤生存也成为可能。肿瘤完全可以像糖尿病、高血压一样作为一种可以控制的慢性病,与机体长期“和平共处”。对于发展中国家来说,成本相对低廉、合成工艺相对

简单的化学合成类靶向抗肿瘤药物的开发无疑会受到制药企业的青睐,也将会为更多肿瘤患者带来福音。

参考文献

- [1] 王雅杰. 肿瘤分子靶向治疗进展[J]. 实用肿瘤杂志, 2006, 21(3): 209-212.
- [2] Llovet J M, Ricci S, Mazzaferro V, *et al.* Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma [J]. N Engl J Med, 2008, 359(4): 378-390.
- [3] Figlin R A, Hutson T E, Tomczak P, *et al.* Overall survival with sunitinib versus interferon (IFN)-alpha as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC)[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(Suppl 20): S5024.
- [4] 许关煜. 抗癌药未来之星[J]. 医药经济信息, 2007, 21: 16-20.
- [5] 郭军. ASCO 2008: 黑色素瘤治疗新进展[N]. 中国医学论坛报, 2008-07-03(B3).
- [6] 车文军, 李志裕, 尤启冬. 抗肿瘤药物新靶点与新药研究[J]. 药学进展, 2007, 31(6): 247-253.
- [7] 陈正堂. 肿瘤分子靶向治疗的临床应用及其思考[J]. 医学研究生学报, 2007, 20(8): 785-787.
- [8] 陈振东, 鲍健, 杜瀛瀛. 肿瘤靶向治疗药物的应用与评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2005, 5(4): 208-211.
- [9] 李晓东. 药物临床应用进展[G]. 上海: 上海医药工业研究院信息中心 上海数图健康医药科技有限公司, 2008.

(收稿日期 2008-12-01)

欢迎订阅 2009 年《中南药学》杂志

《中南药学》杂志是由湖南省药学会主办,国内外公开发行的药学综合性学术期刊,是中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊,被美国CA和波兰IC等国外知名数据库收录,被中国核心期刊(遴选)数据库、中国学术期刊光盘版、万方数据库、解放军医学图书馆数据库等收录。本刊内容涵盖药剂、药理、药物分析、药物化学、生化药物、中药及天然药物、医院药学等。主要栏目有综述、研究论文、中药与天然药物、新药之窗、药物与临床、合理用药与临床药学、药物不良反应、中药指纹图谱专题、临床药师的临床专题、医院药学、科技简报等。本刊为月刊,大16开,80页,每月20日出版,定价10.00元/期,全年120元。可到当地邮局(邮发代号为42-290)或直接汇款至杂志社订购。

本刊地址:长沙市人民中路139号中南大学湘雅二医院内《中南药学》杂志社

邮编:410011 电话:0731-4895602 传真:0731-2258487

E-mail: hnyxh@public.cs.hn.cn 或 znyxzz@tom.com

开户行:兴业银行长沙韶山路支行

银行帐号:368150100100034745