

• 综 述 •

紫杉醇在非肿瘤性疾病中应用的研究进展

吴珊珊¹, 刘平先², 刘 斌^{1*}

1. 西南医科大学附属医院 儿科, 四川 泸州 646000

2. 四川大学 生物治疗国家重点实验室, 四川 成都 610000

摘 要: 紫杉醇是目前应用最为广泛的抗肿瘤药物之一, 主要通过稳定微管和抑制微管解聚而阻滞细胞周期、诱导细胞凋亡等机制杀灭癌细胞, 临床主要用于卵巢癌、乳腺癌、非小细胞肺癌、卡波式肉瘤等多种肿瘤性疾病的治疗。随着研究的深入, 发现紫杉醇对于诸如血管性疾病、肺动脉高压、纤维增生性疾病、炎症性疾病和神经损伤性疾病等非肿瘤性疾病的治疗具有一定的应用前景。主要对紫杉醇在非肿瘤性疾病中的研究进展进行综述, 为开拓紫杉醇的临床应用提供参考。

关键词: 紫杉醇; 非肿瘤性疾病; 血管性疾病; 肺动脉高压; 纤维增生性疾病; 炎症性疾病; 神经损伤性疾病

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)09-1796-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.09.044

Research progress on application of paclitaxel in non-neoplastic diseases

WU Shan-shan¹, LIU Ping-xian², LIU Bin¹

1. Department of Pediatrics, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

2. State Key Laboratory of Biotherapy, Sichuan University, Chengdu 610000, China

Abstract: Paclitaxel, one of the broadest application anticancer agents, is currently used for the treatment of different types of cancers, such as metastatic breast cancer, advanced ovarian cancer, non-small-cell lung cancer, and Kaposi's sarcoma. It is acknowledged that paclitaxel kills cancer cells through the arresting cell cycle and inducing cell death by stabilizing microtubules and interfering with microtubule disassembly. However, recent studies have demonstrated that paclitaxel has some application prospects in non-neoplastic diseases such as vascular disease, pulmonary arterial hypertension, fibrosis disease, inflammatory disease, and nerve injury disease. Research progress on application of paclitaxel in non neoplastic diseases is reviewed in this paper, which may provide a reference for further clinical application of paclitaxel.

Key words: paclitaxel; non-neoplastic diseases; vascular disease; pulmonary arterial hypertension; fibrosis disease; inflammatory disease; nerve injury disease

紫杉醇是一种具有紫杉烷骨架的二萜类化合物, 是 20 世纪 60 年代从红豆杉属 *Taxus* L. 的树皮中发现的具有抗肿瘤活性的天然产物^[1]。紫杉醇自 20 世纪 80 年代进入临床研究以来, 由于其独特的药理作用机制, 广谱的抗肿瘤作用, 较好的放射增敏作用, 以及剂型的不断优化, 成为了目前应用最为广泛的抗肿瘤药物之一^[2-4]。随着对紫杉醇研究的不断深入, 发现紫杉醇具有治疗外周血管性疾病、肝肾纤维化等非肿瘤性疾病的前景^[5-6]。本文综述紫

杉醇在非肿瘤性疾病中的研究进展, 为开拓紫杉醇临床应用提供参考。

紫杉醇抗肿瘤作用的主要机制是通过与 β 微管蛋白结合, 诱导和促使微管蛋白聚合成微管 (>200 nmol/L) 或抑制微管解聚 (<200 nmol/L), 从而导致微管束异常排列而不能形成正常的纺锤体, 最终阻滞细胞有丝分裂的 G_2/M 期而抑制细胞分裂和增殖, 导致细胞死亡^[7]。由于紫杉醇的药物作用靶点主要在微管细胞骨架, 微管存在于所有的真核细胞

收稿日期: 2017-06-21

作者简介: 吴珊珊, 儿科学硕士研究生。E-mail: wss2006116@163.com

*通信作者 刘 斌, 研究方向为儿童心血管。E-mail: lblyfy@126.com

而非肿瘤细胞所特有，加之紫杉醇还具有作用于非细胞骨架的药理作用^[8-10]，因此认为紫杉醇不仅可以作用于肿瘤细胞，还可作用于某些非肿瘤细胞。近年，研究者在紫杉醇治疗非肿瘤性疾病的研究领域进行了大量的研究并取得了一定的成果。

1 血管性疾病

研究表明，紫杉醇可通过抑制平滑肌细胞和成纤维细胞的增殖与迁移、细胞外基质的分泌以及白细胞侵袭等多重作用减缓血管内膜增生与血管管腔狭窄^[11-12]。另外，紫杉醇的高亲脂特性使其可紧密地与组织结合，并扩散到血管壁的中膜平滑肌细胞层及外膜成纤维细胞层；相较西罗莫司及其类似物等其他抗增殖剂，紫杉醇需要更短的组织输送时间；单次低浓度给药后表现出长效的抗细胞增殖作用^[13-15]。因此，紫杉醇被认为是治疗血管狭窄疾病的高效药物之一。

1.1 冠状动脉疾病

经皮冠状动脉介入手术是针对冠状动脉疾病的有效微创治疗方法，但是局部动脉细胞增生导致的管腔再狭窄严重限制了该技术的应用。基于局部给药用于血管疾病进行靶段治疗的疗效较好，并且不良反应较少的优点，目前药物洗脱支架（DES）、药物涂层球囊（DCB）以及直接导管输送的局部给药方式已为冠心病患者带来裨益，紫杉醇的这些局部给药方式也被开发应用。研究表明，紫杉醇洗脱支架能够有效抑制冠状动脉介入治疗后再狭窄和新生内膜增生^[16]。Byrne 等^[17]比较了紫杉醇洗脱球囊、紫杉醇洗脱支架与球囊血管成形术的再狭窄发生率，结果表明紫杉醇洗脱球囊与紫杉醇洗脱支架无较大差异，但与球囊血管成形术相比具有明显优势。此外，Bundhun 等^[18]对 16 724 名患者应用西罗莫司洗脱支架（SES）和紫杉醇洗脱支架（PES）治疗冠状动脉疾病的术后血栓形成的优劣性方面进行了 Meta 分析，他们发现 SES 和 PES 均可有效降低术后血栓的形成。值得注意的是，Oberhoff 等^[19]在猪冠状动脉支架植入术前利用输液导管给予紫杉醇治疗，其并没有显现类似的抗再狭窄作用，表明紫杉醇洗脱支架的疗效与血管对支架反应性、给药方式等密切相关，这一点仍然需要进一步研究。

1.2 外周血管性疾病

外周血管性疾病是动脉及其分支动脉的粥样硬化或血管受损而引起的非冠状动脉系统综合征^[20]。目前经皮腔内血管成形术（PTA）和金属支架置入术具

有较高的成功率，但在股浅动脉长而复杂的病变过程中常使用多个支架以有效治疗病变血管，增加了支架断裂的风险，且术后炎症反应强烈可导致血管再狭窄，难以获得理想的长期通畅率^[21-23]。为克服外科治疗中血管再狭窄的缺陷，紫杉醇洗脱支架已被应用于外周血管性疾病，可有效抑制新生内膜增生，降低术后再狭窄、血管再生并改善症状^[24-25]。Werk 等^[26]在 87 例肢端缺血患者的随机对照实验研究中发现，紫杉醇（3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）涂层球囊组与裸球囊组相比患者的晚期管腔再狭窄和病变血管重构明显降低。在一项回顾性分析中^[27]，104 例接受紫杉醇洗脱球囊（PEBS）治疗肢端缺血患者的术后效果，与裸球囊治疗的历史数据相比，长节段膝下病变术后早期再狭窄率明显降低。Dake 等^[28]研究表明，与 PTA 和裸金属支架（BMS）相比，紫杉醇洗脱支架对股浅动脉病变患者具有更高的安全性和有效性。此外，Cafasso 等^[29]在一项研究中指出，紫杉醇药物涂层球囊或药物洗脱支架可以有效增强下肢血管内手术的耐用性，对糖尿病肢体的挽救有益。从上述各研究报告可知，紫杉醇在预防外周血管术后再狭窄以及肢端缺血方面亦具有良好的疗效。

2 肺动脉高压

肺动脉高压是由多种病因引起的以平均肺动脉压升高为特征的一组疾病，其病程呈渐进性，疾病发展后期可能出现右心衰竭甚至死亡^[30]。近年，靶向药物已广泛应用于该病的治疗，取得了一定的进展，但仍然需要更有效的治疗药物。肺动脉高压的主要病理特点是以肺血管平滑肌细胞增殖为中心环节的肺血管重塑^[31]。对于该病理学改变，Guignabert 等^[32]、Sakao 等^[33]认为这是一种“类肿瘤现象”。针对这一现象，有研究^[34-36]将抗肿瘤药物紫杉醇包封成能靶向肺部的八聚精氨酸脂质体，在左肺切除加野百合碱诱导的大鼠肺动脉高压模型术后 4 周给予单次给药，术后 5 周观测大鼠肺动脉压力明显降低，并且大鼠肺组织免疫组化观察到肺血管重构现象明显减缓，肺小动脉中膜平滑肌细胞增殖减弱。初步表明紫杉醇有治疗肺动脉高压的潜力，其具体药理机制仍在研究。

3 纤维增生性疾病

转化生长因子- β （TGF- β ）是最重要的纤维化生长因子之一^[37]。信号转导分子 Smad2、Smad3 和 Smad4 与微管结合之后可对 TGF- β 的活动进行调节，进而促进纤维化^[38]。由于紫杉醇类药物可通过

抑制纤维化过程中的 TGF- β 信号,而被认为可应用于治疗 TGF- β 反应相关的纤维增生性疾病。动物水平研究发现,低浓度紫杉醇可通过抑制 TGF- β /Smad 活动而改善重症联合免疫缺陷(SCID)大鼠系统性硬化病的纤维化、单侧输尿管梗阻大鼠模型的肾纤维化和肝星状细胞的纤维化^[6,39]。Wang 等^[40]研究发现,低浓度的紫杉醇通过上调 miR-140 而抑制 TGF- β 1/Smad3 通路,最终降低博来霉素灌肺大鼠模型的肺纤维化。但是,值得注意的是,虽然低浓度紫杉醇对实验动物模型已表现出治疗或预防组织纤维化的能力,但还需进一步研究与评估低浓度紫杉醇治疗人类纤维增生性疾病的安全性。

4 炎症性疾病

炎症反应与免疫反应中,白细胞迁移是一个重要的过程,而白细胞与血管内皮细胞的相互作用在该过程中发挥关键作用。研究表明,紫杉醇可通过稳定人微血管内皮细胞的微管而减少白细胞的迁移,作用于中性粒细胞的微管而抑制中性粒细胞运动^[41-42]。Petrache 等^[43]报道,紫杉醇可通过减弱 TNF- α 导致的跨内皮电阻降低、抑制细胞因子导致的肌动蛋白应力纤维增加、促进细胞间隙形成以及恢复 TNF- α 相关的血管内皮细胞间的连接而抑制炎症反应。另外,紫杉醇可以改善脂多糖(LPS)导致的全身急性肺损伤小鼠模型的血管渗漏和炎症反应^[44]。Zhang 等^[45]研究表明,紫杉醇对 LPS 诱导的肾损伤具有显著的保护作用,他们认为紫杉醇通过竞争结合 MD-2 而阻碍 MD-2 与 TLR4 的结合,最终抑制 NF- κ B 的激活及促炎细胞因子的产生而实现对急性肾损伤的保护。初步研究表明,紫杉醇具有抑制炎症反应的药理作用,但其分子作用机制并不完全清楚。

5 神经损伤性疾病

由于神经系统的自发再生能力较差,神经系统创伤性损伤通常会导致永久性、毁灭性的神经功能障碍^[46],故神经再生一直是神经损伤性疾病的研究热点。研究发现,紫杉醇等稳定微管的药物可能有利于促进中枢神经系统不同区域的轴突再生。Ertürk 等^[47]发现,紫杉醇可以防止脊髓损伤后的轴突收缩,并且可以克服髓磷脂对神经生长因子的抑制作用。Sengottuvel 等^[48]发现,在体外紫杉醇通过稳定微管而增强成熟的视网膜神经节细胞和 PC12 细胞轴突的延伸并降低轴突对髓磷脂和硫酸软骨素蛋白聚糖(CSPG)的敏感性;在体内,紫杉醇应

用于小鼠视神经损伤部位后可促进轴突再生、延迟胶质疤痕形成、抑制 CSPG 的表达并暂时性减少巨噬细胞的浸润。此外,紫杉醇可以提高啮齿类动物脊髓损伤后轴突的生长能力并通过抑制 TGF- β 信号而减少纤维化疤痕^[49]。可见紫杉醇有潜力作为一种治疗中枢神经系统损伤的辅助药物。

6 结语

随着学科交叉融合发展,发现抗肿瘤药物紫杉醇对非肿瘤疾病有治疗前景。目前的临床研究表明,紫杉醇对冠状动脉疾病、外周血管疾病具有一定的疗效;基础研究及动物实验表明,在炎症性疾病、纤维性疾病、肺动脉高压等疾病中也有应用前景,但还需进一步研究明确其药理分子作用机制。另外,紫杉醇可引起多种毒副作用,需针对不同疾病不断优化给药系统及给药剂量,严格评估其安全性和有效性。

参考文献

- [1] Wood A J J, Rowinsky E K, Donehower R C. Paclitaxel (taxol) [J]. *N Engl J Med*, 1995, 332(15): 1004-1014.
- [2] Singh S, Dash A K. Paclitaxel in cancer treatment: perspectives and prospects of its delivery challenges [J]. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 2009, 6(4): 333-372.
- [3] 史清文. 天然药物化学史话: 紫杉醇 [J]. *中草药*, 2011, 42(10): 1878-1884.
- [4] Meng Z, Lv Q, Lu J, et al. Prodrug strategies for paclitaxel [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(5): E796.
- [5] Liakishev A A. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. Results of Taxus IV [J]. *Kardiologija*, 2004, 44(3): 77.
- [6] Zhou J, Zhong D W, Wang Q W, et al. Paclitaxel ameliorates fibrosis in hepatic stellate cells via inhibition of TGF-beta/Smad activity [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(26): 3330-3334.
- [7] Wang T H, Wang H S, Soong Y K. Paclitaxel-induced cell death: where the cell cycle and apoptosis come together [J]. *Cancer*, 2000, 88(11): 2619-2628.
- [8] Byrd-Leifer C A, Block E F, Takeda K, et al. The role of MyD88 and TLR4 in the LPS-mimetic activity of taxol [J]. *Eur J Immunol*, 2001, 31(8): 2448-2457.
- [9] Ding A H, Porteu F, Sanchez E, et al. Shared actions of endotoxin and taxol on TNF receptors and TNF release [J]. *Science*, 1990, 248(4953): 370-372.
- [10] Mullins D W, Burger C J, Elgert K D. Paclitaxel enhances macrophage IL-12 production in tumor-bearing hosts through nitric oxide [J]. *J Immunol*, 1999, 162(11): 6811-6818.

- [11] Axel D I, Kunert W, Goggelmann C, *et al.* Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration *in vitro* and *in vivo* using local drug delivery [J]. *Circulation*, 1997, 96(2): 636-645.
- [12] Ng V G, Mena C, Pietras C, *et al.* Local delivery of paclitaxel in the treatment of peripheral arterial disease [J]. *Eur J Clin Invest*, 2015, 45(3): 333-345.
- [13] Gray W A, Granada J F. Drug-coated balloons for the prevention of vascular restenosis [J]. *Circulation*, 2010, 121(24): 2672-2680.
- [14] Wiskirchen J, Schober W, Schart N, *et al.* The effects of paclitaxel on the three phases of restenosis: smooth muscle cell proliferation, migration, and matrix formation: an *in vitro* study [J]. *Invest Radiol*, 2004, 39(9): 565-571.
- [15] Jordan M A, Toso R J, Thrower D, *et al.* Mechanism of mitotic block and inhibition of cell proliferation by taxol at low concentrations [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993, 90(20): 9552-9556.
- [16] Park S J, Shim W H, Ho D S. A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(16): 1537-1545.
- [17] Byrne R A, Neumann F J, Mehilli J, *et al.* Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial [J]. *Lancet*, 2013, 381(9865): 461-467.
- [18] Bundhun P K, Wu Z J, Chen M H. Is there any significant Ddifference in stent thrombosis between sirolimus and paclitaxel eluting stents: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Medicine* (Baltimore), 2016, 95(5): e2651.
- [19] Oberhoff M, Herdeg C, Al Ghobainy R, *et al.* Local delivery of paclitaxel using the double-balloon perfusion catheter before stenting in the porcine coronary artery [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2001, 53(4): 562-568.
- [20] Ouriel K. Peripheral arterial disease [J]. *Lancet*, 2001, 358(9289): 1257-1264.
- [21] Katsanos K, Tepe G, Tsetis D, *et al.* Standards of practice for superficial femoral and popliteal artery angioplasty and stenting [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2014, 37(3): 592-603.
- [22] Scheinert D, Scheinert S, Sax J, *et al.* Prevalence and clinical impact of stent fractures after femoropopliteal stenting [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(2): 312-315.
- [23] Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, *et al.* Balloon angioplasty and stent implantation induce a vascular inflammatory reaction [J]. *J Endovasc Ther*, 2002, 9(1): 59-66.
- [24] Lammer J, Bosiers M, Zeller T, *et al.* First clinical trial of nitinol self-expanding everolimus-eluting stent implantation for peripheral arterial occlusive disease [J]. *J Vasc Surg*, 2011, 54(2): 394-401.
- [25] Scheinert D, Katsanos K, Zeller T, *et al.* A prospective randomized multicenter comparison of balloon angioplasty and intrapopliteal stenting with the sirolimus-eluting stent in patients with ischemic peripheral arterial disease: 1-year results from the ACHILLES trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(22): 2290-2295.
- [26] Werk M, Langner S, Reinkensmeier B, *et al.* Inhibition of restenosis in femoropopliteal arteries: paclitaxel-coated versus uncoated balloon: femoral paclitaxel randomized pilot trial [J]. *Circulation*, 2008, 118(13): 1358-1365.
- [27] Schmidt A, Piorkowski M, Werner M, *et al.* First experience with drug-eluting balloons in intrapopliteal arteries: restenosis rate and clinical outcome [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(11): 1105-1109.
- [28] Dake M D, Ansel G M, Jaff M R, *et al.* Sustained safety and effectiveness of paclitaxel-eluting stents for femoropopliteal lesions: 2-year follow-up from the Zilver PTX randomized and single-arm clinical studies [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(24): 2417-2427.
- [29] Cafasso D, Schneider P. How paclitaxel can improve results in diabetics [J]. *J Cardiovasc Surg* (Torino), 2012, 53(1): 13-21.
- [30] McLaughlin V V, Davis M, Cornwell W. Pulmonary arterial hypertension [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2011, 36(12): 461-517.
- [31] Tudor R M. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension [J]. *Cell Tissue Res*, 2017, 367(3): 643-649.
- [32] Guignabert C, Tu L, Le Hire M, *et al.* Pathogenesis of pulmonary arterial hypertension: lessons from cancer [J]. *Eur Respir Rev*, 2013, 22(130): 543-551.
- [33] Sakao S, Tatsumi K. Vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension: multiple cancer-like pathways and possible treatment modalities [J]. *Int J Cardiol*, 2011, 147(1): 4-12.
- [34] Yin Y, Wu X, Yang Z, *et al.* The potential efficacy of R8-modified paclitaxel-loaded liposomes on pulmonary arterial hypertension [J]. *Pharm Res*, 2013, 30(8): 2050-2062.
- [35] 尹愈佳, 王小双, 唐洁, 等. 八聚精氨酸修饰的载紫杉醇脂质体的制备工艺研究 [J]. 华西药学杂志, 2012, 27(6): 630-633.
- [36] 刘瀚旻. 先天性心血管畸形的肺血管重构: 一个历久弥新的话题 [J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(10): 805-809.
- [37] Derynck R, Zhang Y E. Smad-dependent and Smad-

- independent pathways in TGF- β family signaling [J]. *Nature*, 2003, 425(6958): 577-584.
- [38] Dong C, Li Z, Alvarez R, *et al.* Microtubule binding to Smads may regulate TGF- β activity [J]. *Mol Cell*, 2000, 5(1): 27-34.
- [39] Zhang D, Sun L, Xian W, *et al.* Low-dose paclitaxel ameliorates renal fibrosis in rat UUO model by inhibition of TGF- β /Smad activity [J]. *Lab Invest*, 2010, 90(3): 436-447.
- [40] Wang C, Song X, Li Y, *et al.* Low-dose paclitaxel ameliorates pulmonary fibrosis by suppressing TGF- β 1/Smad3 pathway via miR-140 upregulation [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e70725.
- [41] Kielbassa K, Schmitz C, Gerke V. Disruption of endothelial microfilaments selectively reduces the transendothelial migration of monocytes [J]. *Exp Cell Res*, 1998, 243(1): 129-141.
- [42] Roberts R L, Nath J, Friedman M M, *et al.* Effects of taxol on human neutrophils [J]. *J Immunol*, 1982, 129(5): 2134-2141.
- [43] Petrache I, Birukova A, Ramirez S I, *et al.* The role of the microtubules in tumor necrosis factor- α -induced endothelial cell permeability [J]. *Am J of Respir Cell Mol Biol*, 2003, 28(5): 574-581.
- [44] Mirzapouriazova T, Kolosova I A, Moreno L, *et al.* Suppression of endotoxin-induced inflammation by taxol [J]. *Eur Respir J*, 2007, 30(3): 429-435.
- [45] Zhang D, Li Y, Liu Y, *et al.* Paclitaxel ameliorates lipopolysaccharide-induced kidney injury by binding myeloid differentiation protein-2 to block Toll-like receptor 4-mediated nuclear factor- κ B activation and cytokine production [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 345(1): 69-75.
- [46] Jain K K. Regenerative therapy for central nervous system trauma [J]. *Regen Med*, 2011: 605-625.
- [47] Ertürk A, Hellal F, Enes J, *et al.* Disorganized microtubules underlie the formation of retraction bulbs and the failure of axonal regeneration [J]. *J Neurosci*, 2007, 27(34): 9169-9180.
- [48] Sengottuvel V, Leibinger M, Pfreimer M, *et al.* Taxol facilitates axon regeneration in the mature CNS [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(7): 2688-2699.
- [49] Hellal F, Hurtado A, Ruschel J, *et al.* Microtubule stabilization reduces scarring and enables axon regeneration after spinal cord injury [J]. *Science*, 2011, 331(6019): 928-931.