

新的一类抗肿瘤药物——紫杉醇与 Taxotere

解放军石家庄医学高等专科学校(050081) 张青叶* 丛月珠

摘要 介绍了天然化学成分紫杉醇与它的同系物 Taxotere 的结构、作用机理、毒性反应及临床试验结果。这 2 个化合物对卵巢癌、乳腺癌、非小细胞肺癌均有良好疗效。

紫杉醇与它的同系物 Taxotere 均属于二萜紫杉烷类化合物。此类化合物多存在于红豆杉科红豆杉属植物中。1971 年 Wani 等从短叶红豆杉的树皮中分离出紫杉醇(Taxol),并发现它具有很好的抗癌活性^[1]。但由于紫杉醇水溶性差,在植物中含量低,难以提取、分离并制备成合适的制剂。1979 年 Schiff 等发现了紫杉醇独特的抗癌机制,又引起各方的重视,使紫杉醇的研究进入到一个新的阶段^[2]。由于紫杉醇药源紧张,围绕紫杉烷基本结构,各国化学家半合成了大量紫杉醇的类似物,其中最有希望,也是目前唯一能与紫杉醇相媲美的是 Taxotere (Docetaxel)。Taxotere 的前体是 10-去乙酰紫杉素 III (10-deacetyl baccatin III),存在于欧洲紫杉的叶及其它部位,可以从叶中提取。前体经三步合成反应生成 Taxotere^[3]。

这 2 个化合物基本母核相同,在结构上仅有 2 点不同(见图),因此在药理作用及毒副反应方面也很相似。

1 作用机理

紫杉醇属于有丝分裂抑制剂,其独特之处在于它可以诱导和促进微管蛋白聚合,促进微管装配以及抑制微管解聚。正常的微管在 4℃ 低温或 Ca^{2+} 存在下可发生解聚,而紫杉醇作用后的微管则不发生解聚。由于微管过于稳定,从而抑制纺锤体的形成,使染色体不能向两极移动,最终阻止有丝分裂的完成。

Taxotere 的作用机制与紫杉醇相同,但作用强于紫杉醇,在体外试验中,两者有效性相差 2~6 倍,但这在临床试验中有何意义尚未得到证实^[1]。

2 毒副作用

这 2 个化合物的 I 期临床试验都已完成,其毒副作用比较清楚。紫杉醇在临床试验中首先遇到的是其高过敏性。往往在给药后几分钟即可出现症状,主要表现为荨麻疹、药疹、呼吸窘迫,低血压等。目前认为这种高过敏性与助溶剂 Cremophor EL 有关。现采用将输入药物时间延长,事先给一些抗过敏药如氢化考地松、抗组织胺药等,使过敏反应发生率大大下降。目前紫杉醇的剂量限制性毒性为中性白细胞减少,血小板同时减少,现采用 G-CSF(粒细胞集落刺激因子)来缓解白细胞减少症。合用 G-CSF 可使紫杉醇的用量上升到 $250\text{mg}/\text{m}^2$ 。紫杉醇还可引起外周神经系统病变,如手足麻木、肌痛等,这种毒性与剂量有关,剂量增加,外周神经系统病变发生率上升,而且会更严重。紫杉醇的其它毒副作用还有恶心呕吐、腹泻、粘膜炎、脱发等^[5]。

Taxotere 的毒副作用与紫杉醇相似,但有不同之处。Taxotere 的剂量限制性毒性反应为

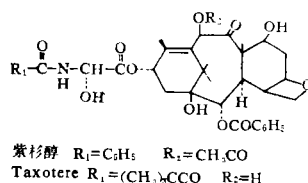


图 紫杉醇和 Taxotere 结构式

* Address: Zhang Qingye, Shijiazhuang Medical College of PLA, Shijiazhuang

中性白细胞减少症,其过敏反应比紫杉醇轻,但皮肤、粘膜副作用比紫杉醇常见,主要症状为局限性或扩散性红斑,并可伴有皮肤增厚,偶有严重的脱皮。Taxotere 的另 1 个令人担忧的毒性反应是进行性体液滞留,这一症状的出现与药物累积有关,常使治疗在 5~6 个疗程后不得不停止。目前认为这种毒性是由于毛细血管渗漏所引起,因为在这些病人中,心肾功能并未受到损伤。现在正在研究通过事先给药(包括糖皮质激素及其它生物膜稳定剂)来克服一问题^[7]。

3 临床试验

3.1 卵巢癌:卵巢癌是妇科常见肿瘤,其发病率近年来有上升的趋势,许多病人一经发现已处于晚期,对于晚期病人,现多采用铂制剂等药物治疗。而紫杉醇对用铂制剂治疗无效的病人仍有 20%~30% 的疗效。根据临床试验的结果,美国 FDA 于 1992-12-29 批准紫杉醇作为治疗卵巢癌的二线药物。前期的临床研究,对耐铂制剂病人,采用 135~175mg/m² 紫杉醇,总缓解率在 20%~30% 左右。现采用高剂量紫杉醇,同时使用 G-CSF,可提高疗效。Kohn 等人治疗 44 名复发性晚期卵巢癌病人,紫杉醇的剂量为每 21 天 250mg/m²,G-CSF 的剂量为 10μg/kg·d,2 个疗程后,总缓解率为 48%(21/44)^[8]。目前正在进行的临床试验是希望把紫杉醇作为治疗卵巢癌的一线药物,因此将紫杉醇与顺铂或卡铂联用。美国的一项研究涉及 388 名卵巢癌病人,将病人分为 2 组,一组采用紫杉醇 135mg/m²,顺铂 75mg/m²;另一组用标准化疗方案顺铂加环磷酰胺。在 209 名可评价病例中,紫杉醇组总缓解率为 79%,另一组为 63%^[9]。

Taxotere 的临床实验起步比紫杉醇晚,一项研究包括 76 名对顺铂药的晚期卵巢癌病人,用 Taxotere 每 21 天 100mg/m²,总缓解率为 31%^[10]。Francis 等的研究也是治疗 25 名对铂剂耐药的卵巢癌病人,剂量也为 100mg/m²,23 名可评价病人中,8 例 PR,缓解率为 35%^[11]。

3.2 乳腺癌:紫杉醇对晚期乳腺癌有较好的疗效,美国 FDA 已批准紫杉醇作为治疗晚期乳腺癌的二线用药。Holmes 等治疗 25 名乳腺癌患者,每 21 天给紫杉醇 250mg/m²,其中 3 例 CR、11 例 PR,总缓解率为 56%^[12]。Reichman 等的研究是治疗 28 名 IV 期乳腺癌患者,每 21 天给紫杉醇 250mg/m²,同时使用 G-CSF,26 例可评价疗效的病人中,3 人 CR(12%),13 人 PR(50%),总缓解率为 62%^[13]。目前的研究重点是把紫杉醇作为治疗乳腺癌的一线药物。已经开展的实验是紫杉醇伍用阿霉素治疗乳腺癌。美国 Anderson 癌症中心的研究者发现在第 1 天给紫杉醇(125mg/m²,24h 输入),第 2、3 天给阿霉素(48mg/m²,48h 输入),第 5~19 天给 G-CSF 5μg/kg·d,病人发生严重口炎。这可能是由于阿霉素清除率降低所致粘膜炎。而先给阿霉素,剂量可提高到 60mg/m²,后给紫杉醇,剂量也可达到 150~180mg/m²,病人的耐受力也较好,治疗 21 例,1 例 CR,7 例 PR,总缓解率为 38%^[7]。Fisherman 等治疗 18 名病人,采用 72h 同时输入紫杉醇 160mg/m²,阿霉素 75mg/m²,每 3 周 1 次,每个疗程的第 4~18d 给 G-CSF 10μg/kg·d,总缓解率为 62%,其中 CR 6%,PR 56%。主要毒性为中性白细胞减少,腹泻,并发现阑尾炎,而在这 2 种药单独使用时未发现过阑尾炎^[14]。

Taxotere 用于治疗乳腺癌已经显现出良好的疗效,总缓解率可达 50%~70%。对转移性乳腺癌,特别是肝转移病人显示出良好的疗效。加拿大的一项研究包括 34 名病人,剂量为 100mg/m²,其中 3 例 CR(9%),19 例 PR(55%),总缓解率为 64%,9 例肝转移者 8 例缓解,25% 的病人由于中性白细胞减少而引起发烧^[15]。日本的研究者所用的剂量比较低,他们用 Taxotere 60mg/m²,3~4 周 1 个疗程,治疗 74 名病人,64 名完成规定的疗程,其中 3 例 CR,32 例 PR,总缓解率为 54.7%。这些病人中已接受过其它药物化疗的病人其缓解率达 55.7%。欧洲的一项研究包括 24 名病人,Taxotere 的用量为每 3 周 100mg/m²,1h 输入。治疗结果为 1 例

CR、13 例 PR,总缓解率为 58%。其中 59%的病人发生不同程度的体液潴留^[16]。

3.3 肺癌:肺癌是一种常见的恶性肿瘤,近年来发病率也呈上升趋势。肺癌恶性程度高,转移早,单独使用 1 种药物进行化疗,疗效较差,特别是非小细胞肺癌(NSCLC),单独使用 1 种药物治疗,缓解率很少超过 15%,而紫杉醇和 Taxotere 却都显示出良好的疗效。美国的一项研究用紫杉醇治疗 32 名晚期小细胞肺癌(SCLC),总缓解率为 34%^[17]。Chang 等人治疗 24 名未接受过化疗的非小细胞肺癌病人,总缓解率为 21%(5/24)^[18]。紫杉醇与顺铂或卡铂联用治疗小细胞肺癌初治有效率可达 60%~80%,治疗非小细胞肺癌,总缓解率可达 40%~55%^[19]。

Taxotere 治疗非小细胞肺癌,疗效比紫杉醇好。Frossella 等治疗 41 名复发性或转移性 NSCLC 病人,用 Taxotere 每 3 周 100mg/m²,39 例可评价疗效,13 例 PR,缓解率为 33%。97%的病人发生中性白细胞减少,54%的病人出现体液潴留^[20]。Francis 等治疗 29 名晚期 NSCLC 病人,剂量也是每 3 周 100mg/m²,11 人 PR,缓解率为 38%^[21]。Cerny 等治疗 43 名晚期 NSCLC 病人,剂量同上,35 例可评价疗效的病人中,1 例 CR,7 例 PR,总缓解率为 23%^[22]。1994 年在美国科罗拉多举行的第七届世界肺癌会议上,美国纪念 Sloan kettering 癌症中心(MSKCC)的研究人员认为 Taxotere 是他们研究中心所见到的最有效的治疗 NSCLC 的药物。随着 III 期临床试验的进展,紫杉醇和 Taxotere 很有可能成为治疗 NSCLC 的主要药物之一。

3.4 其它癌症:在治疗其它癌症的研究方面,紫杉醇快于 Taxotere。美国 MSKCC 治疗 42 名晚期食道癌,剂量为紫杉醇每 3 周 250mg/m²,24h 输入。其中腺癌的缓解率为 30%(9/30),鳞状上皮癌的缓解率为 25%(3/12)。另一项研究用紫杉醇治疗 30 名头颈部癌,2 名 CR,10 名 PR,总缓解率为 40%^[23]。

紫杉醇是一种天然化学成分,以它为结构导向,又半合成了 Taxotere,这是目前寻找抗癌新药的一条有效途径。Taxotere 与紫杉醇相比,水溶性较好是它的优点,这样在制备制剂时,不需要使用助溶剂 cremophor EL,过敏反应少于紫杉醇。在研究进展上,紫杉醇快于 Taxotere,但这 2 种药物的疗效差异,它们的适应症范围等还需要更多的临床试验才能确定。

参 考 文 献

1 Wani M C, et al. J Am Chem Soc, 1971, 93(9):2325

2 Schiff P B, et al. Nature, 1979,227:665

3 Guenard D, et al. Acc Chem Res, 1993, 26(4):160

4 彭亚贞. 国外医药-植物药分册,1993,8(5):214

5 Donehower R, et al. Cancer Treat Rep, 1987, 71(2):1171

6 Wiernik P H, et al. J Clin Oncol, 1987, 5(8):1232

7 Jeffrey S A, et al. Cancer, 1994, 74(3):1164

8 Kohn E C, et al. J Natl Cancer Inst, 1994, 86(1):18

9 衣淑珍. 国外医学-药学分册,1993,20(6):368

10 胡润生. 国外药讯,1994(7):32

11 Francis P. J Clin Oncol, 1994,12(11):2301

12 Holmes F A, et al. J Natl cancer Inst, 1991, 83(24):1797

13 Reichman B S. J Clin Oncol, 1993, 11(10):1943

14 Fisherman J S. Monogr Natl Cancer Inst, 1993(15):189

15 董建萍. 国外医学-药学分册,1993, 20(6):368

16 Ten-Bokkel-Huinink W W, et al. Ann Oncol, 1994, 5(6):527

17 Ettinger D S. Monogr Natl Cancer Inst, 1993(15):177

18 Chang A Y, et al. J Natl Cancer Inst, 1993, 85(5):388

19 潘启超. 癌症,1994,13(6):553

20 Fossella F V, et al. J Clin Oncol, 1994,12(6):1238

21 Francis P A, et al. J Clin Oncol, 1994, 12(6):1232

22 Cerng T, et al. Br J Cancer, 1994, 70(2):384

23 邵云. 国外医学-药学分册,1994,21(5):304

(1995-03-23 收稿)