

抗肿瘤新药紫杉醇

何雪文 (南通市中医院, 南通 226001)

徐积恩 (南通市医药管理局, 南通 226005)

紫杉醇 (Paclitaxe) 是从短叶红豆杉 (*Jaxus brevifolia*) (简称紫杉 yew) 树皮中提取的天然产物。早在60年代中期美国国立癌症研究所 (NCI) 已发现紫杉树皮的粗提物具有抗肿瘤作用。1971年 Wani 等获得纯紫杉醇 (分子式 $C_{47}H_{51}NO_{14}$), 为结构复杂的二萜类化合物, 具有带含氧四环的紫杉烷环及酯侧链, 并证明是抗肿瘤作用的有效成分^[1]。1983年 NCI 开始进行紫杉醇的临床研究。由于天然产物的产量极低, 结构复杂而不易合成, 研究工作进展缓慢。初期的临床结果较好, Bristol-Myers-Squibb (BMS) 公司决定大量投资, 与 NCI 在1989

年签订协议共同开发, 使研究取得迅速进展。1992年12月29日美国 FDA 终于批准紫杉醇上市, 商品名为 Taxol。用于当一线药物或序贯化疗失败后的转移性卵巢癌^[2]。

1 药效学^[3-4]

本品 2.5 mmol/L 在体外可抑制 Hela 细胞的生长。对人鼻咽癌细胞株 KB 细胞生长抑制的 ED_{50} 值为 5.5×10^{-5} mol/L, 对 KB 细胞和 L 1210 集落形成的抑制强度超过长春新碱和秋水仙碱。体内试验的结果表明, 本品对移植性肿瘤 L 1210、P 388、P 1534、B 16 黑素瘤, Walker-256、肉瘤 180、

Lewis 肺癌细胞均有良好的抑制作用。结肠癌、乳腺癌、舌癌、支气管癌、子宫内膜癌、卵巢囊性腺瘤、恶性胶质细胞瘤患者的肿瘤,异种移植到无胸腺的裸鼠皮下,用本品进行治疗,治疗组肿瘤的形状大小和重量明显小于对照组。

本品的抗癌机制与长春碱、鬼臼毒素等相似,在细胞增殖周期的G₂晚期和M期,抑制细胞的有丝分裂,抑制纺锤体的形成。与长春碱等不同的是,本品诱导和促进微管的装配,并阻止微管正常的生理解聚,因而抑制癌细胞的快速分裂。

2 药动学^[5]

Wiernik报道,人静脉滴注本品275 mg/m² 6 h,血浆中本品呈双相消除。 $t_{1/2\alpha}$ 为21 min, $t_{1/2\beta}$ 为8.4 h。剂量在175~275 mg/m²范围内,血浆C_{max}为2~10 μmol/L, AUC为16~64 mg·h/L,血药浓度与用量呈正相关。VD_{ss}为60 L/m²,进入血内的本品90%与血浆蛋白或组织蛋白结合。48 h内从尿中排出本品原形为4.3~6.6%。肾清除率(C_{lr})为2.4~14.0 ml/(min·m²),提示肾脏不是本品的主要消除途径。动物试验表明,本品及其代谢物可经胆汁排泄。

3 临床评估

1987~1990年Ⅰ期临床试验的结果表明^[6-7],本品治疗妇科肿瘤包括卵巢上皮癌和乳腺癌的效果较好。McGuire等报道47例以前接受过治疗的转移性,药物难治性卵巢癌患者,单用本品(在24 h内静脉滴注110~250 mg/m², 1次/22 d)治疗,40例可评价疗效的患者中,11例显示部分缓解,1例完全缓解,总有效率为30%^[8]。Thigpen等报道,48例对顺铂治疗无效的卵巢癌患者,每21 d进行一次本品(175 mg/m²)连续24 h的静脉滴注,41例可评价疗效的患者中5例完全缓解(12%),10例部分缓解(24%),总有效率为36%^[9]。最近,Einzig等报道,34例对顺铂治疗无效的进展性卵巢癌患者,每21~28 d进行一次本品(180~250 mg/m²)连续24 h静滴,30例可评价效果的患者中5例部分缓解,1例完全缓解,总有效率为20%。有效者的中值存活时间为27 mo,无效者的中值存活时间为6 mo(P=0.0001)^[10]。

Holmes等报道,25例乳腺癌患者在24 h内静脉滴注本品250 mg/m², 21 d后重复1次,总缓解率达56%^[7]。本品对其他肿瘤如小细胞性和非小细胞性

肺癌、前列腺癌、头颈部癌、白血病等也有初步好的印象,对18例肾癌的治疗无效。扩大病例的试验在进行中。

4 不良反应^[6,11]

本品已试用于2000例以上的晚期卵巢癌患者,毒副作用表现如下:

4.1 血液系统 骨髓抑制是本品主要的剂量限制性毒性反应,粒细胞缺乏比血小板、网织细胞缺乏更为常见而且严重,发生率达52%。严重骨髓抑制者在停止用药18 d后可恢复正常。在用本品治疗过程中,联用CSF可防止或减轻白细胞减少的程度。

4.2 过敏反应 给药后数分钟内出现荨麻疹、支气管痉挛、呼吸窘迫和低血压。发生率为19%左右。过敏反应可能与制剂中的药物载体聚氧乙基蓖麻油(Cremophor EL)有关。在本品使用前数小时口服地塞米松和苯海拉明,可防止过敏反应的发生。

4.3 心血管系统 偶见房室传导阻滞和心动过缓。也可出现室性心律失常或心动过速,胸前区疼痛。

4.4 神经系统 剂量超过170 mg/m²时发生率较高(62%),主要表现为手足麻木,突发性疼痛、关节痛、病理检查有周围神经病变。

4.5 消化系统 有恶心、呕吐、腹泻等表现,给药前30 min给予西咪替丁或雷尼替丁可减轻消化道的副作用。

4.6 脱发 剂量在200 mg/m²以上时,全部患者脱发(发生在治疗开始2~3 wk以后),停药后毛发可再生。

5 剂量和给药方法^[7]

BMS公司推荐本品的用药量为170~200 mg/m²,在24 h内进行静滴,但FDA癌症药物咨询委员会谨慎地批准标签上注明本品的推荐剂量应为135 mg/m²在24 h内连续滴注,每三周重复1次。

6 注意事项

本品应在有经验的医生指导下使用。使用本品前应口服皮质类固醇和苯海拉明,以预防过敏反应。中性白细胞<1500 mm³患者禁用本品。在使用本品治疗期间应经常检查周围血细胞计数,监测骨髓抑制情况。

参 考 文 献

- 1 Wani MC, Taylor HL, Wall ME, et al. Plant anti-tumor Agent: IV. The isolation and Structure of taxol, a novel antileuk-

- emic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *Am Chem Soc*, 1971, 9:2325.
- 2 Scrip, 1993, 1(8), 27.
- 3 Rowinsky EK, Cazenave LA, Donehower RC. Taxol: a novel investigational anti-microtubule agent. *J Natl Cancer Inst*, 1990, 82:1247.
- 4 Horowitz SB, Mechanism of action of Taxol. *Trend in Pharmacol Sci* 1992, 13:131.
- 5 Wiernik PH, Schwartz EL, Strauman JJ, et al. Phase I clinical & Pharmacokinetic study of Taxol. *Cancer Res* 1987, 47:2486.
- 6 Runowicz CD, Wiernik PH, Einzig AI, et al. Taxol in Ovarian Cancer. *Cancer* 1993, 71:1591.
- 7 Holmes FA, Walters RS, Theriault RL, et al. Phase II trial of Taxol, an active drug in the treatment of metastatic breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1991, 83:1797.
- 8 McGuire WP, Rowinsky EK, Rosenshein NB, et al. Taxol: a unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasms. *Ann Intern Med*, 1989, 111:273.
- 9 Thigpen T, Blessing J, Ball H, et al. Phase II trial of taxol as second-line therapy for ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Pro Am Soc Clin Oncol*, 1990, 9:156.
- 10 Einzig AI, Wiernik PH, Sasloff J, et al. Phase II study and long-term follow-up of patients treated with taxol for advanced ovarian adenocarcinoma. *J Clin Oncol*, 1992, 10:1748.
- 11 Rowinsky EK, Gilbert MR, McGuire WP, et al. Sequences of Taxol and Cisplatin: A Phase I and Pharmacologic study. *J Clin Oncol*, 1991, 9:1692.

收稿日期, 1993—05—17