

紫杉醇抗肿瘤机制和临床应用研究

乔子晗

(河北省邢台市第一中学, 河北 邢台 054002)

【摘要】紫杉醇(Paclitaxel, TAX)作为一种广谱、低毒且高效的天然抗癌药剂,是目前人类抗肿瘤可依赖的药物之一,主要应用于晚期卵巢癌和乳腺癌、非小细胞肺癌等多种癌症的化疗。本文通过分析TAX的作用机制和一些最新应用治疗情况的研究,旨在阐述TAX的临床应用情况,并对TAX生产、使用和发展前景进行展望。

【关键词】紫杉醇;作用机制;癌症治疗;红豆杉

【中图分类号】R979.1

【文献标识码】A

【文章编号】ISSN.2095-8242.2016.40.8085.02

DOI:10.16281/j.cnki.jocml.2016.40.136

1 紫杉醇的基本结构、理化性质和制备

1.1 紫杉醇基本结构、理化性质

1971年该物质由M.C.Wani等人于短叶红豆杉(*Taxus brevifolia*)的树皮中第一次提纯得到并被命名为紫杉醇^[1]。紫杉醇别名紫素或特素(Taxol™),是一种从红豆杉针叶和树皮中提取的具有细胞毒性的四环二萜类生物碱。此药物具有高度亲脂性,微溶于水,白色针状结晶,熔点213~216℃,于碱性环境时很快分解。化学名称:5β,20-环氧-1,2α,4,7β,10β,13α-六羟基紫杉烷-11-烯-9-酮-4,10-二乙酸酯-2-苯甲酸酯-13[(2'R,3'S)-N-苯甲酰-3-苯基异丝氨酸酯],分子量853.92,分子式C₄₇H₅₁NO₁₄。

1.2 紫杉醇的制备

M.C.Wani等最初制备紫杉醇所采用的方法,是使用乙醇提纯树皮干粉,并把除去乙醇的浸膏在水-氯仿体系中分配。氯仿萃取物顺序经过Florisil、SephadexLH-20和硅胶柱层析分离后在甲醇中通过重结晶得到纯品^[2]。

但植物体中含有大量与紫杉醇结构相似的杂质,使简单的提纯方法变得不可行。其后的实验表明,以O₃作为氧化剂的Murray改良法或使用乙酸乙酯-丙酮混合溶剂萃取能够有效减少萃取物中杂质的含量,具有实用价值^[3]。

然而自然提纯的方式效率低下,产率约0.01%。为之,1994年R.A.Holton与K.C.Nicolaou两个研究组分别提出了TAX的全合成路线,产率提升至4%左右,可是限于TAX的复杂结构和多样的官能团,该方案无法进入工业和商业领域。于是,如何更高效的利用自然材料便成为解决问题的关键。相较而言,半合成紫杉醇的方法是目前最具商业应用价值的技术,也是美国施贵宝公司的“泰素”等商品化紫杉醇药物采用的实际生产方法,具有启示意义^[4]。

2 紫杉醇的作用机制

2.1 调控微管动力学稳定

Jordan等人^[5]的实验证明:较高浓度的紫杉醇作用于微管蛋白及微管系统,与微管蛋白结合后,导致微管二聚体的数量和形成速度被较大幅度地上调,诱导微管二聚体装配成为微管并聚集,这会促进微管束的形成,扰乱微管的动力学重组,从而有效阻断细胞的有丝分裂或异常增殖。而且其发挥抗癌机制的方式与以往常用化疗药物不同之处在于紫杉醇是通过直接作用于细胞的微管(microtubule)网络发挥作用的。微管的动力学重组,即微管蛋白和组成微

管的微管蛋白二聚体之间存在的着动态平衡是细胞的生命周期和分裂活动所必需的,微管解聚的异常使细胞分裂被阻滞在G₂/M期,从而阻碍细胞的分裂,抑制肿瘤的高速增殖。另外,还有研究表明被阻滞于此阶段的肿瘤细胞对放疗更加敏感,因此紫杉醇在一定程度上可以起到优化放疗效果的作用。

2.2 调控免疫系统

有研究表明^[6],紫杉醇可以使白细胞介素1等及干扰素α、干扰素β的释放实现较大幅度的增加,以此起到对癌细胞的杀伤或抑制作用。即紫杉醇除通过阻滞肿瘤细胞的分裂外,还能激活人体的免疫系统,促进癌细胞的灭杀。

此外,使用紫杉醇还能实现对多种癌细胞凋亡的诱导,研究表明紫杉醇诱导细胞凋亡的机制与Raf-1/Bcl-2两种蛋白质的磷酸化有关,而以上过程是一个独特的细胞凋亡信号传导通路。由此Bcl-2可与Bax形成异源二聚体,在fas/fasl、P53等凋亡基因的参与下导致细胞凋亡。此外,另有文献表明紫杉醇可通过激活核转录因子κB而诱导细胞凋亡。

3 紫杉醇的临床治疗应用

3.1 主要适用方向

3.1.1 肺癌

肺癌作为目前发病率和死亡率增长最快^[7],对人群健康和生命威胁最大的恶性肿瘤之一,其主要治疗方法是采用顺铂与其他药物的联合化疗,但针对非小细胞肺癌的肿瘤治疗缓解率约为40%~50%,一般不能完全治愈,所能做到的基本是延长患者生存时间。然而根据查丽曼等的治疗方案,采用紫杉醇加顺铂治疗非小细胞肺癌有明显疗效,副作用小。

3.1.2 乳腺癌

自20世纪70年代末,全球乳腺癌发病率一直呈现出增高的趋势,而紫杉醇是乳腺癌化疗中最有活性的药物之一。在复发转移乳腺癌一线联合治疗方面曾有国外文献报道,紫杉醇结合蒽环类药物治疗方案的有效率可高达94%,且有41%的完全缓解率^[8]。

3.1.3 卵巢癌

卵巢癌是目前死亡率最高的妇科恶性肿瘤之一,尽管广泛应用联合化疗,该癌症患者的生存率仍徘徊在30%~50%。据军事医学科学院307医院的记录,紫杉醇作为应用于临床的新药,用于对铂类耐药的卵巢癌疗效较

好,患者五年存活率高达60%~70%^[9]。

3.1.4 鼻咽癌

鼻咽癌作为中国南方地区一种患病率较高的头颈部肿瘤,目前其治疗方法一般以放疗作为首选。虽然相对来说鼻咽癌肿瘤对放疗较为敏感,但是患者的5年生存率仍只有50%左右。而结合了紫杉醇的同期放化疗治疗方案,表现出可以明显提高晚期鼻咽癌患者原发灶及颈部转移灶的局控率(应用紫杉醇组的CR为97%,对照组的CR为83%, $P < 0.05$),而且其毒副作用轻。证明了紫杉醇疗效值得肯定、毒性反应患者可耐受的优良特点,为治疗晚期鼻咽癌提供了新的方法^[10]。

3.1.5 胃癌

胃癌是临床常见的恶性肿瘤之一,在我国其发病率位居首位,多数胃癌患者就诊时已是胃癌晚期,通过手术不能达到理想的疗效,术后复发率高。王晓珊等人分析了2组以紫杉醇的使用为变量的患者治疗短期疗效。观察组20例患者治疗总有效率为80.0%,明显高于对照组的55.00%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。可见紫杉醇作为新型抗癌药物对胃癌治疗是十分有效的^[11]。

3.2 不良反应

紫杉醇主要毒性体现在骨髓抑制(以粒细胞减少症为代表)和神经毒性。骨髓抑制方面,药物引起的粒细胞减少多数是暂时的,在较短时间内能够恢复正常。神经毒性主要体现在感觉神经障碍,肌肉疼痛,关节痛;中枢神经毒性较少见,或可引发癫痫。

另外,适应紫杉醇脂溶性的输注溶剂Cremophor EL一般也会引起过敏反应,临床一般通过使用甾体激素、H1及H2受体拮抗剂或延长输注时间的方法来克服不良反应。亦有文献报道脂质体等新式紫杉醇可以大幅度降低不良反应程度^[12]。

4 紫杉醇的发展前景

紫杉醇需求巨大,应用价值和前景毋庸置疑,自进入市场,其贸易量的年增长一直维持20%的高速率,据统计^[13-15],自千禧年后全球紫杉醇总贸易额已达到15亿美元。但原料红豆杉是生长最为缓慢的树种之一,自然更新困难且红豆杉树皮中紫杉醇含量极低,采收量稍多又会造成植株第二年死亡,所以植物提取生产紫杉醇或前体物质对红豆杉资源会造成毁灭性破坏。且化学全合成中存在目前难以克服的问题。所以针对紫杉醇药源的开发导致的红豆杉资源日益枯竭的趋势,如何科学保护和有效的开发利用该

宝贵资源已成为热点问题。

目前有限的药物来源不仅使紫杉醇价格昂贵,也限制了临床治疗的广泛应用。但现已有采用人工培育红豆杉、细胞培养、真菌发酵等新方法获得的方式,随着紫杉醇的药源开发,其应用前景将越来越广阔。

参考文献

- [1] Wani M.C., Taylor H.L., Wall M.E. Plant anti-tumor agents. The isolation and structure of taxol, a novel anti-leukemic and anti-tumor agent from *Taxus brevifolia* 2016(09).
- [2] Wani M.C., Taylor H.L., Wall M.E., et al. J Am Chem Soc, 2014, 93: 23-25.
- [3] Murray C.K., Beckvermit J.T., Ziebarth TD. US, 5336684. 2015.
- [4] Jordan M.A., Toso R.J., Thrower D., et al. Mechanism of mitotic block and inhibition of cell proliferation by taxol at low concentration. Proc Natl Acad Sci USA 2013, 90(10): 9552-7.
- [5] Sunter A., Madureira P.A., Pomeranz KM Paclitaxel-induced nuclear translocation of FOXO3a in breast cancer cells is mediated by c-Jun NH2-terminal kinase and Akt 2011(01).
- [6] Brognard J., Dennis PA Variable apoptotic response of NSCLC cells to inhibition of the MEK/ERK pathway by small molecules or dominant negative mutants, 2012(9).
- [7] Fans, Cherney B., Reinhold W Disruption of p53 function in immortalized human cells does not affect survival or apoptosis after taxol or vincristine treatment, 2011(04).
- [8] 查曼丽,等.紫杉醇加顺铂治疗非小细胞肺癌临床观察[J].医师进修杂志,1998,1(21):29.
- [9] 江泽飞,宋三泰.紫杉醇在乳腺癌化疗临床应用的新进展[J].中国癌症杂志,2003,4(13):289.
- [10] 孙燕,张湘茹,洪婉君,等.安素泰治疗晚期肿瘤.中国新药杂志,2011,7(3):168.
- [11] 伟雄,眭应瑞,詹志光,等.紫杉醇同期放化疗治疗局部晚期鼻咽癌[J].广东医学杂志,2012,23(2):198-200.
- [12] 王海鹏,田小林.不同化疗方案治疗晚期胃癌的疗效及安全性评价[J].广西医学,2011,32(3):287-289.
- [13] 王晓珊,谭洪毅,盛赠美,等.紫杉醇类药物在晚期胃癌治疗中的应用[J].药学与临床,2016,4(10).
- [14] 陈卓,蒋常春,等.紫杉醇不良反应及合理用药探析[J].肿瘤药学,2012,1(2):79.
- [15] 叶敏,朱珠,等.紫杉醇药代动力学研究进展[J].中国新药杂志,2016,5(8):302.

本文编辑:吴卫