

化疗药物细胞保护剂的应用进展

王雯佳, 刘泉林(第二军医大学长征医院药学部, 上海 200003)

摘要 目的: 了解细胞保护剂的临床应用进展。方法: 综述了近年来国内外临床常见的肿瘤化疗毒性及相应细胞保护剂应用。结果: 抗癌药物对正常骨髓、肾脏、肝脏、神经系统和粘膜上皮等均有毒性, 这些毒性限制抗癌药物的治疗强度, 明显地影响生存质量及威胁生命。而细胞保护剂提高了恶性细胞对化疗的敏感性或降低化疗药物对正常组织的毒性, 选择性保护正常组织, 使其免于化/放疗的毒性作用, 而又不影响抗肿瘤作用。结论: 选择正确的细胞保护剂对提高肿瘤治愈率至关重要。

关键词 肿瘤化疗毒性; 细胞保护剂

中图分类号: R979.1 文献标识码: B 文章编号: 1006-0111(2002)03-0144-04

随着医学科学的发展, 癌症已非不治之症, 但其死亡率仅次于心血管疾病。癌症患者需接受较长时间有损伤的治疗, 放、化疗毒性可引起患者乏力、恶心呕吐、白血球及血小板下降、脱发或药物性肝、肾功能损害等。细胞保护剂美司钠(mesna)可减轻环磷酰胺和异环磷酰胺引起的膀胱毒性; 氨磷汀(amifostine)可预防顺铂引起的神经毒性和肾脏毒性; 右雷佐生(dexrazoxane)可降低蒽环类引起的心脏毒性^[1], 使患者对放化疗的毒副作用减少, 可以坚持完成疗程, 达到预期的疗效。本文将常用的细胞保护剂综述如下。

1 防治心脏毒性

有多种方法可以减少蒽环类抗生素诱导的心脏毒性^[2], 如减少剂量, 用个体化给药调整药物剂量, 延长输注时间, 使用心脏毒性较小的阿霉素(doxorubicin)同类药物表柔比星(epirubicin), 运用新剂型脂质体^[3]及联用心脏保护剂等。

1.1 右雷佐生

蒽环类抗癌抗生素如阿霉素(DOX), 柔红霉素(DNR), 4-去甲氧柔红霉素(IDA), 表阿霉素(EPI), 丝裂蒽醌(MIT)等被广泛应用于治疗各种实体瘤、淋巴瘤及白血病, 其中以DOX的应用最早、最广泛。DOX的剂量限制性毒性主要是心脏毒性, 常使化疗提前中止、生存质量降低及生长期缩短。

DOX致心脏毒性的机制目前较公认的是自由基损伤机制, 少量金属元素铁的加入即可启动自由基连锁反应。当DOX的总剂量达到 $> 550\text{mg}/\text{m}^2$ 时由于心肌中超氧化歧化酶(SOD)、催化酶和谷胱甘肽过氧化酶的浓度较低, DOX的半醌代谢产物在铁的辅助下产生的超氧离子和超氧化物自由基不能被清除而引起脂质过氧化和线粒体分解而出现心脏

毒性。右旋亚丙胺在细胞内被分解为其活性形式并置换铁复合物中的铁与铁络合以抑制自由基的产生, 从而预防DOX诱导的心脏毒性反应^[4]。

许多临床试验表明, 右雷佐生可有效地降低乳腺癌妇女和软组织瘤儿童服用蒽环类抗生素后产生的心脏毒性。患者服用标准剂量的阿霉素后, 以心脏收缩力, 充血性心力衰竭(CHF), 左心室射血分数(LVEF)及心内膜活检结果作为研究心脏毒性的参数, 发现当右雷佐生和阿霉素的剂量比为20:1或10:1时心脏毒性显著减小, 各种可能的心脏病发生率下降2~3倍, CHF发生率下降了8~10倍^[5]。当阿霉素的累积剂量为 $300\text{mg}/\text{m}^2$ 时加服右雷佐生, 仍可以使各种心脏病发生率下降3.5倍^[6]。右雷佐生对高剂量的表柔比星同样有心脏保护作用^[7]。

1.2 其他药物

其他心脏保护剂有一些黄体酮类化合物(如: monohydroxyethylrutoside)和氨磷汀。氨磷汀能在心脏组织累积, 去除氧自由基, 减少自由氧的利用, 且可以提高蒽环类抗生素的稳态血浆浓度和AUC, 对服用高剂量蒽环类抗生素的患者的心脏保护更有价值^[8]。

2 防治骨髓毒性

氨磷汀是一种保护正常骨髓和其它器官免受化疗和放疗引起的损伤, 而不影响抗癌效果的独特的药物。能保护骨髓造血干细胞, 与造血克隆刺激因子共同应用, 既能刺激造血又能保护造血干细胞免受细胞毒化疗药物的损害。氨磷汀属前体药物, 其进入体内后经细胞膜上结合的碱性磷酸酯酶的作用转化为具有细胞渗透性的活性代谢物WR-1065。由于肿瘤细胞多是厌氧代谢, pH范围较低, 而磷酸酯酶的活性与pH值成正比, 故导致氨磷汀对正常

组织的更高选择性。

动物试验中氨磷汀对造血干细胞的保护表现在使美法仑、顺铂、环磷酰胺及 5-氟尿嘧啶诱导的骨髓毒性下降了 1.5~4.6 倍。

来自美国的结果显示,可评价的 75/117 例骨髓增生异常综合征病人均具有不同程度的贫血、中性粒细胞和血小板减少。使用氨磷汀 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 或 $400\text{mg}/\text{m}^2$, iv, 3 次/wk \times 3wk, 停 2wk 为 1 疗程, 治疗无效者可加大剂量。结果表明, 36% (27/75 例) 病人出现了血液学改善, 中性粒细胞绝对数和血小板增加的中位值分别为 $2,900/\text{mm}^3$ 和 $60,000/\text{mm}^3$, 9/45 例病人减少了一半以上的红细胞输注, 1/7 例病人可完全不输血小板。骨髓活检形态学检查显示, 46 例病人中有 10 例原始粒细胞和 8 例环状铁粒幼细胞降低 50%, 总共 16 例病人骨髓形态学有效。骨髓形态学有效与血液学有效高度相关 ($P=0.0002$), 例如 16 例骨髓形态学有效病人中 12 例出现外周血象的改善。德国和希腊的小规模临床研究也取得了类似的血细胞增加的结果。希腊学者还对治疗前后病人骨髓造血细胞短期培养进行了分析。结果显示, 6/12 例粒细胞巨噬细胞集落形成单位 (CFU-GM) 数增加 1.3~9.6 倍, 平均增加 3.6 倍, 3 例病人中性粒细胞绝对数升高; 红细胞系突变成单位 (BFU-E) 数增加 1.6~10 倍, 平均增加 4.7 倍, 其中 2 例病人 BFU-E 升高发生在血红蛋白上升之前。上述临床研究证明, 氨磷汀对于骨髓增生异常综合征的外周血细胞减少有显著的升高作用, 对骨髓原始粒细胞和环状铁粒幼细胞有确切的降低作用, 有望成为一种治疗骨髓增生异常综合征的有效药物。

氨磷汀预防或减少顺铂加环磷酰胺化疗方案所致骨髓毒性的作用也是相当可靠的。在一项大规模的多中心临床试验中, 接受顺铂 ($100\text{mg}/\text{m}^2$) 加环磷酰胺 ($1,000\text{mg}/\text{m}^2$) 方案的 242 例进行性卵巢癌患者, 随机分组且分别在每次化疗前加或不加氨磷汀治疗 6 个疗程, 结果证实并用氨磷汀组患者的 IV 级中性粒细胞减少症发生率减少了 53%, 因中性粒细胞减少而致患者发热和感染所需抗生素治疗及住院天数亦显著减少。试验发现单用化疗组患者的中性粒细胞减少期较长, 此现象在患者接受多个化疗疗程后更为突出。试验还见并用氨磷汀组患者在整个试验期内所需的血小板和红血球输注量较少, 因血液学毒性而致中止治疗者的比例明显减少^[9]。

氨磷汀的主要不良反应是呕吐, 低血压。止吐药可以控制呕吐, 低血压是氨磷汀的剂量限制性毒

性, 病人平卧, 输注盐水, 血压可恢复正常。

3 防治神经毒性

3.1 促皮质素类似物

促皮质素类似物 (ACTH4-9; ORG-2766) 可阻止顺铂和紫杉醇 (paclitaxel) 在大鼠中诱导的外周神经毒性。临床试验中, 顺铂或长春花碱治疗前或后皮下注射 ORG-2766, 对长春花碱治疗淋巴瘤所产生的神经毒性有保护作用, 对顺铂治疗卵巢癌或睾丸癌所诱导的神经毒性也有保护作用。

3.2 谷胱甘肽

神经系统疾病中, 除有细胞坏死发生外, 也有凋亡的参与。大量实验表明自由基形成增多或清除减少可诱发细胞凋亡^[10]。而谷胱甘肽是广泛存在于生物体内的生物活性肽, 是生化系统重要的抗氧化成分, 能有效地清除氧自由基。

三项随机试验中, 晚期胃癌和卵巢癌患者用顺铂化疗前, 给予谷胱甘肽 $1.5\text{mg}/\text{m}^2$, 在临床症状, 感觉神经传导和 VPT 等各方面测得其均有明显的神经保护作用且不降低顺铂的抗肿瘤作用^[11]。

3.3 氨磷汀

在一项随机试验中, 卵巢癌患者接受 6 个疗程顺铂 ($100\text{mg}/\text{m}^2$) + 环磷酰胺 (mg/m^2) 的治疗, 加服 $910\text{mg}/\text{m}^2$ 氨磷汀的患者从第 5 个疗程开始神经毒性显著减少^[9]。氨磷汀还能减少紫杉醇等诱导的神经病变。

4 防治胃肠道毒性

用消毒水或盐水强力冲洗口腔对预防化疗产生的口腔炎有预防作用^[12]。口腔清洗包括表皮生长因子和维生素 E, 这两种药物也已成功地减少或抑制化疗产生的消化道粘膜炎。

头颈部肿瘤患者因术后放疗损及涎腺, 进而引致口腔干燥症的现象十分普遍, 大量临床试验证实氨磷汀对降低此放疗副作用有效, 故已成为美国 FDA 批准用于此适应症的第一个药物。在一项关键的开放性 II 期临床试验中, 300 例术后头颈部肿瘤患者经放疗或每次放疗前再接受氨磷汀治疗后, 结果发现单用放疗组和并用氨磷汀组患者出现中至重度口腔干燥症的比例分别为 78 和 51%, 并用氨磷汀组患者重度口腔干燥症的发生率较单用放疗组降低 35%。试验结束后 1 年左右随访, 发现上述两组患者在肿瘤控制方面无明显差异, 而仍有持续性重度口腔干燥症的比例却分别为 57% 和 34%。氨磷汀不降低放疗的疗效, 且对预防放疗所致急性和延迟性口腔干燥症均有显著作用。

为了阻止真菌和革兰阴性菌侵入胃肠道粘膜,在高剂量化疗中使用清肠剂已被广泛接受。一项临床试验中,延长奥美拉唑的胃酸抑制作用可以减少化疗诱导的胃肠道粘膜损害^[13]。

另一种感兴趣的药为 interleukin- II, 它可阻止放疗+ 5- 氟尿嘧啶化疗小鼠肠腺细胞的凋亡并刺激它们的增生,减少肠毒性。氨磷汀可以减少美法仑诱导的小鼠胃肠道毒性,氨基酸谷胱酰酞对维持肠道结构很重要,癌症患者服用后可以减少胃肠道粘膜炎。

5 防治肝肾毒性

化疗药物主要通过干扰肝细胞代谢,形成氧自由基损害肝功能。谷胱甘肽可以清除化疗药物形成的氧自由基,或与化疗药物及其代谢产物结合成低毒产物,保护或恢复肝细胞功能。对 102 例化疗病人资料进行回顾性分析,治疗组 17 例,肝功能异常时开始用谷胱甘肽 0.6~ 1.2g,加 10% 葡萄糖注射液 250~ 500ml, iv gtt, qd × 10~ 14d; 预防组 46 例,化疗前 2d 至结束后 1wk 用谷胱甘肽(剂量、方法同上);对照组 39 例,只化疗而不用谷胱甘肽。结果对照组肝损害发生率为 44% (17/39),预防组为 11% (5/46) ($p < 0.01$),治疗组治疗后 ALT 为 38 ± 16 IU/L 较治疗前的 (124 ± 83) IU/L 差别有非常显著的意义 ($p < 0.01$)。所以谷胱甘肽对化疗药物所致的肝损害有较好的预防作用及治疗效果^[14]。

氨磷汀能被肝脏大量摄取并被其水解,临床试验证明氨磷汀通过肝动脉给药有很好的耐受性且有效地降低了肝毒性^[15]。

顺铂对正常组织的毒性较大,尤其是其剂量限制性毒性肾毒性,而氨磷汀已证实能够降低顺铂的肾毒性,从而允许患者反复用药或使用高剂量以提高肿瘤治疗的效果。在一项大规模的多中心盲法临床试验中,242 例进行性卵巢癌患者随机分为两组分别接受每 3wk 1 次高剂量顺铂 ($100\text{mg}/\text{m}^2$) 加环磷酰胺 ($1000\text{mg}/\text{m}^2$)、再加或不加氨磷汀治疗 6 个疗程,结果发现单用化疗组和并用氨磷汀患者因肾毒性必须延期或中止治疗的比例分别为 36% 和 10%,因肾毒性严重(1 次化疗 5wk 后血清肌酐水平仍大于 $1.5\text{mg}/\text{dl}$) 而被迫中止继续治疗的比例则分别为 5% 和 0。氨磷汀能够降低顺铂的肾毒性,但其对顺铂的药效和药动学性质却无影响。

美司钠能对抗环磷酰胺和异环磷酰胺引起的膀胱毒性,在安慰剂对照随机试验中,静脉用美司钠者,异环磷酰胺引起的中、重度血尿发生率为

6.7%,而安慰剂组为 32%^[11]。

6 防治肺毒性

体外试验发现右雷佐生可以络合博莱霉素铁复合物中的铁离子,而动物实验中,小鼠服用博莱霉素之前加服右雷佐生可显著减少肺损害,尤其是减少肺纤维化。右雷佐生对改善环磷酰胺和卡莫司汀诱导的肺毒性也有作用^[16]。

将 20 只小鼠随机分为 2 组,暴露 100% O_2 中 60h, ip 右雷佐生以及生理盐水 $20\text{mg}/\text{kg}$, q 12h, 共 5 次。实验组仅 1 只小鼠死亡,对照组在实验结束前已有 7 只死亡 ($P < 0.05$)。所有对照组小鼠肺组织均有光镜(肺泡内水肿、炎性渗出,支气管上皮细胞肿胀及增生)及电镜(毛细血管栓塞、内皮细胞改变和肺泡上皮细胞损伤)所见的病理改变,其改变机制涉及到氧自由基的产生。右雷佐生可减弱光镜及电镜所见到的病理改变,可用于预防氧过多所致的肺损伤^[4]。

7 防治耳毒性和生殖系统毒性

动物实验表明硫代硫酸钠(sodium thiosulfate)或二乙基二硫氨基甲酸钠(dithiocarb sodium)可以减少顺铂和卡铂诱导的耳毒性。恶性脑瘤患者服用卡铂 2h 后服用硫代硫酸钠可显著改善其诱导的耳毒性^[17]。Kemp 等发现服用氨磷汀后顺铂诱导的耳毒性下降近 43%。

动物实验表明促黄体生成释放激素(LHRH)可以阻止阿霉素对精子的毒性^[18]。

8 结语

作为一种主要的有效治疗手段,癌症化学治疗得到越来越广泛的应用,它与外科手术、放射治疗的综合使用挽救了许多处于晚期的癌症病人的生命。然而,选择性不高、抗药性的产生和毒性的出现等问题阻碍了它的发展。细胞保护剂通过提高病人对化/放疗的耐受性而使治疗剂量强度加大,从而提高肿瘤治愈率,同时降低各种并发症的发生,改善病人生活质量,并减少用于支持治疗及并发症治疗的费用。相信随着更深入的研究,化学治疗将会成为人类征服癌症的有力武器。

参考文献:

- [1] 郑方算,黄涛.化学保护剂的临床药理和疗效[J].国外医学药学分册,2000,27(1):12
- [2] Hochster H, Wasserheit C, Speyer J. Cardiotoxicity and cardioprotection during chemotherapy[J]. Curr Opin Oncol, 1995, 7: 304.
- [3] Berry G, Billingham M, Alderman E, et al. Reduced cardiotoxicity of doxil(pegylated liposomal doxorubicin) in AIDS Kaposi's sarcoma patients compared to a matched control group of cancer patients given

- dovonubicin[J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1996, 15: 303.
- [4] 李欣, 蒋平, 何俊彦. 右旋丙亚胺(ICRF-187)预防蒽环类所致心脏毒性的基础研究[J]. *中国新药杂志*, 1998, 7(1): 15.
- [5] Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, *et al.* Cardioprotection with dexrazoxane for oxorubicin containing therapy in advanced breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15: 1318.
- [6] Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, *et al.* Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer treated with doxorubicin containing therapy[J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15: 1333.
- [7] Venturini M, Micheletti A, Del Mastro L, *et al.* Multi-center randomized controlled clinical trial to evaluate cardioprotection of dexrazoxane versus no cardioprotection in women receiving epirubicin chemotherapy for advanced breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 1996, 14: 3112.
- [8] Schuller J, Czejka M, Pietrzak C, *et al.* Doxorubicin pharmacokinetics is altered differently by the cytoprotective agents amifostine or dexrazoxane(ICRF 187)[J]. *Ann Oncol*, 1996, 7 Suppl 5: 124.
- [9] Kemp G, Rose P, Lurain J, *et al.* Amifostine pretreatment for protection against cyclophosphamide induced and cisplatin induced toxicities: results of randomized control trial in patients with advanced ovarian cancer[J]. *J Clin Oncol*, 1996, 14: 2101.
- [10] 陈旭东, 赵文清, 吴耀晨. 神经系统中的凋亡[J]. *中国老年学杂志*, 1999, 19(4): 248.
- [11] Bogliun G, Manzorala M, *et al.* Neurotoxicity of cisplatin is reduced glutathione in the first line treatment of advanced ovarian cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 1996, 6: 415.
- [12] Symonds RP. Treatment induced mucositis. An old problem with new remedies[J]. *Br J Cancer*, 1998, 77: 1689.
- [13] Sartori S, Trevisani L, Noelsen L, *et al.* Misoprostol and omeprazole in the prevention of chemotherapy induced acute gastroduodenal mucosal injury[J]. *Cancer*, 1996, 78: 1477.
- [14] 胡俊斌, 刘新月, 陈燕等. 谷胱甘肽对化疗药物性肝损害的防治作用[J]. *中国新药与临床杂志*, 1998, 17(4): 231.
- [15] Fiorentini G, Cariello A, Giovanis P, *et al.* Amifostine as modulator of hepatic(HT) and biliary toxicity(BT) from intra-arterial hepatic chemoembolization. Result of phase I study[J]. *Ann Oncol*, 1998, 9 Suppl 2: 55.
- [16] Chap L, Shpiner R, Levine M, *et al.* Pulmonary toxicity of high dose chemotherapy for breast cancer a non-invasive approach to diagnosis and treatment[J]. *Bone Marrow Transplant*, 1997, 20: 1063.
- [17] Neuwelt EA, Brummett RE, Muldoon LL, *et al.* Sodium thiosulfate as a protectant against carboplatin induced ototoxicity in the treatment of patients with malignant brain tumors[J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1997, 16: 393.
- [18] Manabe F, Takeshima H, Akaza H. Protecting spermatogenesis from damage induced by doxorubicin using the luteinizing hormone releasing hormone agonist leuporelin[J]. *Cancer*, 1997, 79: 1014.

收稿日期: 2001-11-21

氟喹诺酮类药物抗生素后效应的研究新进展及临床用药分析

王敬国, 王晓波, 袁荣刚(解放军第210医院药剂科, 大连 116021)

摘要 目的: 为临床优化氟喹诺酮类药物给药方案提供参考依据。方法: 综述和分析了氟喹诺酮类抗生素后效应的特性及其临床意义。结果: 氟喹诺酮类药物对G⁺及G⁻菌均有较明显的抗生素后效应。结论: 临床使用氟喹诺酮类药物时应重视其抗生素后效应。

关键词 氟喹诺酮类药物; 抗生素后效应; 临床应用

中图分类号: R978.1⁺9 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2002)03-0147-04

抗生素后效应(postantibiotic effects, PAE)系指细菌与抗生素短暂接触, 当清除药物后, 细菌生长仍受到持续抑制的现象。近年来, PAE研究逐渐受到国内外学者的重视。随着研究的不断深入, 发现所有的抗生素都有不同程度的PAE。氟喹诺酮类药物是20世纪80年代上市的广谱类抗生素, 此类药物不仅对临床常见致病菌的抗菌活性很强, 治疗严重感染性疾病的疗效确切, 而且对G⁺菌和G⁻菌均有较明显的PAE。本文综合国内外文献, 概述氟喹诺酮类PAE研究新进展, 并就其临床用药进行分析。

1 氟喹诺酮类物体外PAE的研究

1.1 体外PAE的检测方法

体外PAE的测定方法有多种, 其基本原理是将受试菌与一定浓度的抗生素短暂接触后, 清除抗菌素, 然后与未经抗生素处理的对照组比较细菌恢复对数生长的时间差, 按公式PAE等于T-C^[1]计算(T和C分别为实验组与对照组细菌恢复对数生长的时间)。周旭美等^[2,3]采用微量接种菌落计数法, 张志平等^[4,5]采用AVANTAGE微生物分析仪的吸光度法, 李淑芳等^[6]采用稀释消除抗生素法分别对氟喹诺酮类药物体外PAE进行了测定, 均取得了满意效果。