

反应停的药学研究及临床应用现状

★ 施佳平 刘洪江 (广州中医药大学附属骨伤科医院 广州 510240)

关键词: 反应停; 药理学; 药动学

中图分类号: R 969 文献标识码: A

反应停(Thd)是一种合成性的谷氨酸衍生物, 化学名称是 N-2(2,6-二氯-3-哌啶基)-邻苯二甲酰亚胺。1954 年在西德合成, 1956 年开始在西德及欧洲国家作为一种非巴比妥类药物广泛使用, 1961 年因用于妊娠呕吐而致新生儿畸形及死产被禁用。因其临床治疗新作用的被发现, 而在 1998 年获得美国 FDA 批准, 重新应用于临床。

1 药理学和药动学研究

1.1 药理学

Thd 属于谷氨酸衍生物, 水溶性低, 所以绝对生物利用度不得而知, 易溶于二甲基甲酰胺和吡啶。Thd 有一偏光中心, 因而具有右旋和左旋类似物; 而临床所用 Thd 通常为消旋混合物。使用不同 Thd 类似物有可能增强疗效并减少副反应。然而, 也有人认为, Thd 类似物进入体内后可迅速发生偏光力转换, 从而抵消上述增强疗效和减少副反应的设计。

Thd 可能通过以下途径发挥其药理学作用: 调节细胞因子释放抑制 TNF- α 释放; 在一定程度上对 IL-1、IL-6、IL-8 有抑制作用; 作用于 T 淋巴细胞, 提升 CD8 $^{+}$ T 细胞数量; 抑制血管生成, 抑制 VEGF 与 β -FGF 等; 修饰及改变粘附分子, 改变基质细胞与肿瘤细胞特性; 抑制某些细胞的生长与寿命, 主要作用于肿瘤细胞^[1]。

1.2 药动学

有关 Thd 药代动力学的研究甚少, Chen 等报告 8 名健康志愿者口服 Thd 单剂量 200 mg, 用 HPLC 分析药物体内过程, 其主要 PK 参数计算结果: 峰浓度(Cmax)(1.2 ± 0.2) μ g, 峰浓度时间(Tmax)(4.4 ± 1.3) hr, 表现分布容积(Vd)(120.7 ± 45.4)L, 体内总清除率(TBCL)(10.4 ± 2.1)L/hr, 肾清除率(CL)(0.08 ± 0.03)L/hr, 24 小时原形排出仅占口服量(0.6 ± 0.2)%, Thd 主要消除途径在肾外。

Eriksson 等^[2]通过计算机模拟和文献调查研究其药物动力学与药效学发现: 消旋的 Thd 效果更好。该药口服吸收效果好, 血药浓度峰值时间为 2 小时, 但可能受剂量影响。较合理的应用剂量约为 11 mg/kg, 血浆蛋白结合量较低, 但两种消旋结构体约有所不同。其在体内的清除主要靠 pH-依赖的自身水解作用即非酶的水解作用, 平均半衰期为 5 小时, 在分解过程中酶代谢与肾排泄参与很少, 因此药物相互作用的危险性并不大。其药物分布及代谢的个体差异性甚微。

2 临床作用机制

2.1 镇静作用

其分子结构中有与其它催眠及镇静药相似的谷氨酰胺环的分子结构, 可以刺激睡眠中枢, 既不会导致呼吸抑制, 也不会引起协调紊乱。

2.2 抗炎症作用

Thd 可以不同的方式及在不同的细胞水平上影响白细胞、内皮细胞及角质细胞等靶细胞; 可改变粘附分子的浓度进而影响炎症组织的白细胞外渗以及抑制炎症反应^[3]。还可降低单核细胞与中性粒细胞对化学诱导物的敏感性, 减少吞噬作用及过氧化物与氢氧自由基的产生, 抗前列腺素 E2 和 F2、组胺、5-羟色胺及乙酰胆碱的作用, 并类似糖皮质素可以稳定溶酶体膜^[4]。

2.3 对 TNF- α 的抑制作用

Thd 的作用主要在于抑制因 TNF- α 过度生成而产生的炎症瀑布效应, Sampaio 等新近^[5]研究发现, Thd 可以通过刺激单核细胞与激活 T 淋巴细胞来抑制 TNF- α mRNA 的表达及蛋白质合成。新近治疗提示抑制 T 细胞活化可能是其治疗免疫病的主要环节。

2.4 免疫调节作用

早期报道认为, Thd 具有上调 Th2 型免疫作用。Thd 可激活 CD8 $^{+}$ T 细胞的应答, 降低 CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ T 细胞比例。体外 CD4 $^{+}$ T 细胞暴露于 Thd 后发现可激活 Th1 对 Th2 应答产生作用。另外, 它对 T 细胞因子亦有调节作用, 可通过影响细胞粘附分子的表达来调节白细胞功能。

2.5 抗血管生成作用

可能通过对血管内皮生长因子(VEGF)及 β -成纤维细胞生长因子(β -FGF)的抑制, 实现其抗血管生成。最后, 可能还影响到自由基的产生, 而且抗血管生成作用可能还与 Thd 导致的畸形有关^[6,7]。

3 临床应用

3.1 麻风病

反应停用于麻风病患者取得疗效是偶然被发现的。患者起初作为镇静剂服用反应停, 随后观察到这些患者皮肤损伤部位明显得到改善。对 II 型麻风病反应效果良好, 总有效率为 99%。但对 I 型麻风病效果很差^[8]。

3.2 结缔组织病

试验研究及临床试验均提示, Thd 对类风湿性关节炎^[9]、血清阴性脊柱关节病^[10,11]、系统性红斑狼疮^[12]、白塞氏病^[13]、成人 Still 病、系统性硬化症均有一定疗效。另外,



还被试用于治疗复发性多软骨炎和韦格纳肉芽肿。

3.3 消化系统疾病

被用于治疗溃疡性结肠炎^[8],对小肠克罗恩病^[14],慢性肝炎^[15],肝衰竭^[16]等,另有试验提示,反应停可以影响上述疾病进程中的细胞因子水平。

3.4 皮肤病

对慢性皮肤型红斑狼疮及光化性痒疹疗效较好。并对多形性日光疹、结节性痒疹、口疮和白塞氏病均有显著疗效。对系统性红斑狼疮的皮损亦有疗效。另有个案报道治疗掌跖脓疱病、颜面粟粒性狼疮、红皮病型银屑病、复发性单纯疱疹、过敏性紫癜皮损、天疱疮、结节病、脂膜炎等疾病均有疗效。

3.5 肿瘤

3.5.1 血液系统肿瘤 在多发性骨髓瘤的治疗中已经得到公认的效果,另外在一些临床试验中用于治疗原发性骨髓纤维化、骨髓增生异常综合征、慢性移植物抗宿主病,提示治疗有效。另个案报道 Thd 对华氏巨球蛋白血症、朗格汉斯细胞增多症等治疗均有效^[17]。亦可治疗原发性淀粉样变性、浆细胞白血病、慢粒加速期等疾病。

3.5.2 实体瘤 治疗 18 例肾细胞癌患者,连续小剂量服用反应停,3 例患者症状缓解,血中 bFGF、TNF、VEGF 降低^[18]。其它还可用治直肠癌、多形性恶性胶质瘤、前列腺癌、胃癌、非小细胞性肺癌等。

3.6 与 HIV 感染相关疾病

可用于治疗原发性 HIV 感染,HIV 感染并发阿弗他溃疡^[19],HIV 感染并发消耗综合症^[20]。HIV 感染并发腹泻,可改善患者症状,提高生存质量。

3.7 其它

尚可见用于迟发性皮肤卟啉症、POEMS 综合症、Kaposi 肉瘤、癌症恶病质、结核病等具有一定疗效。

4 不良反应

常见反应:嗜睡,疲倦,便秘(发生率约 75%),致畸。少见反应:周围神经病,深静脉血栓,继发性停经,皮肤及粘膜损害(中毒性表皮坏死溶解症,脓皮病,口青苔样皮损),药物性肝炎,停经后顽固性失眠等^[21]。某些病人还可出现红疹,水肿,甲状腺功能减退和中性粒细胞减少,血小板减少等。

Thd 的研究表明它在多种疑难重症的治疗中有重要作用,随着临床、药理研究的不断深入和拓展,其治疗效果会更加确切,机制更加清楚,将给更多的患者带来希望。如果通过改变结构,克服严重的致畸作用,提高其疗效,Thd 将会发挥更大的作用。

参考文献

- [1] Combe B. Thalidomide : new indications [J]. Joint Bone Spine , 2001 ,68 (6) :582
- [2] Eriksson T . Bjorkman S , Hoglund P. Clinical pharmacology of thalidomide[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2001 ,57 (5) :365
- [3] Meierhofer C ,Dunzendorfer S ,Wiedermann CJ . Theoretical basis for the activity of thalidomide[J]. Bio Drugs,2001 ,15 (10) :681
- [4] Parman T , Wiley MJ ,Wells PJ . Free radical mediated oxidative DNA damage in the mechanism of thalido-mideteratogenicity [J].
- Nat M ,1999 ,5 (5) :582
- [5] Sampaio EP ,Hernandez MO ,Carvalho DS ,et al . Management of erythema nodosum leprosum by thalidomide analogues inhibit M. leprae - induced TNF-alpha production in vitro [J]. Biomed Pharmacother ,2002 ,56 (1) :13
- [6] Amato RJ ,Loughnan MS ,Flynn E ,et al . Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis[J]. Proc Natl Acad Sci USA ,1994 ,91 (9) :4 082
- [7] McCarty MF. Thalidomide may impede cell migration in primates by down - regulating integrin beta - chains :potential therapeutic utility in solid malignancies , proliferative retinopathy , inflammatory disorders , neointimal hyperplasia ,and osteoporosis[J]. Med Hypotheses ,1997 ,49 (2) :123
- [8] 邓芳,陈开文 . 反应停临床应用新进展[J]. 中国药业,2003,12 (7):75~6
- [9] Scoville CD,Reading JC. Open trial of thalidomide in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. Clin Rheumatol,1999,5:261~267
- [10] Van den Boach F,Kruithof E,Baeten D ,et al . Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (infliximab) in spondyloarthropathy:an open pilot study[J]. Ann Rheum Dis,2000,59:428~433
- [11] 黄烽,吉洁若,赵伟,等 . 反应停治疗强直性脊柱炎的临床与实验研究[J]. 中华风湿病学杂志,2005,6:309~315
- [12] Stevens RJ,Andujar C,Edwards CJ,et al . Thalidomide in the treatment of the cutaneous manifestations of lupus erythematosus:experience in sixteen consecutive patients[J]. Br. Rheumatol,1997,36: 353~359
- [13] Hamurydyan V,Mat C,Saip S,et al . Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behcet's syndrome:a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Ann Intern Med , 1998 ,128:443~450
- [14] 井丽萍,张凤奎 . 血管滤泡性淋巴结增生症伴克罗恩病一例 [J]. 中华内科杂志,2005,44(2):142
- [15] 李应续,刘树人 . 反应停对慢性肝炎的治疗作用[J]. 咸宁医学院学报,2001,15(4):256~259
- [16] 刘树人,郑茉莉 . 反应停对急性肝衰竭的预防作用[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2000,9(1),39~42
- [17] 刘丽辉,武永吉 . 反应停治疗多发性骨髓瘤的机制及临床应用 [J]. 临床血液学杂志,2002,15(3):138~139
- [18] Eisen T ,Boshoff C,Mak I ,et al . Continuous low dose thalidomide a phase II study in advanced melanoma, renal cell, ovarian and breast cancer[J]. Br J Cancer .2000 ,82:812 - 817
- [19] Jacobson JM,Spritzler J,Fox L ,et al . Thalidomide for the treatment of esophageal aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. National Institute of Allergy and Infectious Disease AIDS Clinical Trials Group[J]. Infect Dis,1999 ,180(1) : 61 ~ 67
- [20] Kaplan G , Schambelan M ,Gottlieb M ,et al . Thalidomide reverses cachexia in HIV-wasting syndrome[J]. 5th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections.Chicago,1998:476
- [21] 孙洪波,李桥川 . 反应停的少见副作用[J]. 国外医学输血及血液学分册,2003,26(2):123~125

(收稿日期:2006-03-20)