

沙利度胺的抗肿瘤机制及其应用研究进展

★ 汤晓梅 指导:熊建萍 (南昌大学一附院肿瘤科 南昌 330006)

关键词:沙利度胺;抗血管生成;多发性骨髓瘤;恶性肿瘤

中图分类号:R 961 文献标识码:A

沙利度胺(Thalidomide)又名反应停、酞胺哌啶酮,是一种谷氨酸衍生物。20 世纪 60 年代中期反应停引起了医学史上最大的意外——口服反应停的孕妇生产了畸形胎儿。因此,一定时期内反应停几乎退出了其应用的历史舞台。但随着科学的不断进步,研究发现沙利度胺具有免疫抑制及抗炎活性,且具有强大的抗血管生成效应。经过大量谨慎而客观的临床试验观察,沙利度胺在治疗卡波济肉瘤、肾癌、前列腺癌、肺癌、多发性骨髓瘤、红斑狼疮以及艾滋病导致的极度虚弱等多种疾病有一定的疗效^[1~3]。本文对其抗肿瘤的机制及其临床应用综述如下:

1 抗肿瘤机制

沙利度胺具有免疫调节和抗血管生成作用,具体作用机制尚不清楚,现有的研究发现与多种因子有关,如 TNF- α 、IFN- γ 、IL-10、IL-12、COX-2 以及 NF- κ B。

1.1 抗血管生成

1.1.1 肿瘤的血管生成与调节 1971 年 Folkman 首次提出“肿瘤生长依赖血管生成”的概念。血管生成(angiogenesis)是指在原有微血管的基础上通过“芽生”的方式形成的新生毛细血管。肿瘤血管生成是一个涉及到多种因子及细胞的复杂过程,是肿瘤细胞和血管内皮细胞通过旁分泌和自分泌的不同形式、诱发体内多种细胞因子介导产生的瀑布式反应。这种反应能否发生取决于血管生成促进因子和血管生成抑制因子间的平衡状态(即 Hanahan 等提出的调控血管平衡的开关系统)。人体内存在多种促血管生成因子,如血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、内皮抑素(endostatin)等,当二者间的平衡状态被打破,血管生成促进因子表达或产生高于血管生成抑制因子时,肿瘤血管开始形成。

1.1.2 抑制血管因子 沙利度胺具有抗血管生成作用,可抑制肿瘤血管生成,从而抑制肿瘤的生长与转移。兔角膜囊试验证明本品可抑制由 bFGF 引起的血管生成。小鼠的膜血管形成模型显示,可抑制 VEGF 所致的血管生成。1999 年 Verheul 等^[4]又报道新的研究成果:沙利度胺与舒林酸(sulindac)合用对 bFGF 和 VEGF 诱导兔角膜血管生成的抑制作用分别为 65% 和 74%,均比单独应用两种药物有增强。Liu 等^[5]的实验发现血管内皮能分泌 caveolin-1,它在体内能反向调节 CEGF-R 的信号传导作用,从而发挥抑制 VEGF 的促血管生成作用,而 VEGF、bFGF、肝细胞生长因子等的高浓度能抑制 caveolin-1 的表达,这可能是内皮细胞增殖的一个重要途径。沙利度胺可以通过阻断刺激 VEGF、bFGF 增殖的信号途径,进而抑制其增殖,如阻断丝裂原激活的蛋白激

酶(MAPK),MAPK 属于一种 Ser/Thr 蛋白激酶,可在多种不同的信号转导途径中充当一种共同的信号转导成分,且在细胞周期调控中发挥重要的作用^[6]。

1.2 免疫调节

肿瘤坏死因子(TNF- α)由肿瘤细胞、单核巨噬细胞等产生,是一种在许多免疫性疾病中有重要作用的前炎症因子,在介导宿主防御和免疫调节方面有广泛的活性,并在许多疾病如 AIDS、肿瘤、关节炎和糖尿病的病理生理方面有其明显的负面作用,对这些疾病治疗的一个策略就是降低 TNF- α 的分泌水平。在这方面,沙利度胺有着较高的特异性,可抑制调控 TNF- α 基因的 NF- κ B 的活性,从而抑制 TNF- α 的产生;其能降解 TNF- α mRNA,从而抑制 TNF- α 的合成进而减少 IL-6 的产生,起到抑制这些肿瘤生长的作用,并可以调节由 TNF- α 诱发的其他细胞因子的分泌^[7]。此外,抑制 TNF- α 可以抗肿瘤机制尚有:①TNF- α 可正向调解 bFGF 和 VEGF 血管生成的作用。而且,巨噬细胞产生的 TNF- α 有促进内皮细胞分裂并刺激其游走的作用,抑制 TNF- α 可进一步抑制血管生成;②TNF- α 能通过诱导细胞内丝氨酸激酶磷酸化而阻碍胰岛素受体底物(IRS)的酪氨酸位点磷酸化,干扰胰岛素介导的细胞摄取葡萄糖、蛋白及脂肪合成所必需的磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)。还可以通过调节脂肪细胞内胰岛素反应性葡萄糖转运子(GLUTS)的合成及干预胰岛素信号转导发挥胰岛素抵抗(IR)作用^[8],而众所周知,IR 是恶性肿瘤的一个重要相关因素。

1.5 沙利度胺对肿瘤的抑制作用

Braun 等^[9]提出沙利度胺可以通过其代谢产物抑制肿瘤细胞与 ConA 覆盖的聚乙烯微粒的附着,这种作用需有肝微粒体(一种 NADPH 生成系统)和氧分子的参与,并由肝微粒体中的细胞色素 P450 介导,这种抑制肿瘤细胞与底物附着的能力对细胞并无毒性作用。

2 沙利度胺在肿瘤治疗方面应用

越来越多的临床试验显示该药能有效地抑制多种肿瘤的生长、侵袭和转移,尤其对多发性骨髓瘤的治疗更是取得了令人鼓舞的结果。

2.1 多发性骨髓瘤

本品可用于浆细胞肿瘤。多发性骨髓瘤是一种以骨髓中恶性浆细胞增殖而产生单克隆免疫球蛋白为特点的疾病。本品抗骨髓瘤活性可能部分与其抗血管生成作用有关,也可能与其调节粘附分子,抑制 TNF- α ,下调淋巴细胞表面分子,降低 CD4⁺/CD8⁺ 淋巴细胞比例以及对骨髓瘤细胞的直接作用有关。Singhal 等^[10]用本品治疗 84 例复发难治的多发性骨髓瘤

患者,起始剂量为一日 200 mg,每 2 周剂量增加 200 mg,最大剂量为 800 mg,中位治疗时间为 80 天,有效率 32%,大部分患者在 2 个月内 M 蛋白达到最低值。在 12 个月的随访中,22% 的患者为无病生存,58% 的患者尚存活。Barlogie 等^[11]将沙利度胺联合化疗(环磷酰胺,足叶以苷和顺铂)治疗多发性骨髓瘤,与单用沙利度胺相比较。联合组缓解率 36%,对照组缓解率 18%,2 年生存率分别是 48% 和 38%,两组差别显著。结果证明沙利度胺与其它治疗多发性骨髓瘤药物具有协同作用,是极具潜力的治疗骨髓瘤的药物。

2.2 前列腺癌

在一项共 63 例非激素依赖性前列腺癌的研究中,沙利度胺的剂量为 200 mg 和 1 200 mg,低剂量治疗组 18% 的患者前列腺特异性抗原(PSA)下降了 50% 以上,高剂量组皆未有缓解^[12]。另一项研究也为激素非依赖性前列腺癌,沙利度胺用法为 100mg/d 共用 6 个月,3 例(15%)血清 PSA 下降了 50% 以上,疾病进展者血清 bFGF 和 VEGF 增高,而有效者 VEGF 下降,作者认为非激素依耐前列腺癌对其他治疗失败者可选用沙利度胺,但长期使用时需注意神经毒性。

1.3 脑瘤

脑胶质瘤是中枢神经系统最常见的恶性肿瘤,其发展与肿瘤的血管生成有关,基于此沙利度胺用于脑胶质瘤治疗。Banmann 等^[13]应用沙利度胺和替莫唑胺治疗多型性胶质瘤,有 19 例患者单用沙利度胺(平均剂量 200 mg/d),25 例联合使用沙利度胺和替莫唑胺,两组的中位生存期分别为 63 周和 103 周,两组分别有 32% 和 57% 的患者影像学检查示病情稳定,联合治疗组 8% 的患者有肿瘤缩小,副反应出现湿疹、便秘、呕吐、眩晕、呼吸困难、疲劳、头痛、困倦、高血糖等。

1.4 其他实体瘤

沙利度胺还对多种实体瘤(恶性黑色素瘤、结肠癌、肾细胞癌和肺癌等)具有明显的抗肿瘤作用。Baidas^[14]在Ⅱ期随机试验中治疗了 28 例转移性乳腺癌患者,沙利度胺剂量由 200 mg/d 或 800 mg/d 增至 1 200 mg,两组皆无达 PR 或 CR 的病例。Little 等^[15]的一项Ⅱ期临床试验应用沙利度胺 200~1 000 mg/d 共一年,且联合抗逆转录病毒用于治疗卡波西肉瘤,17 例可评价疗效的患者中 8 例达到部分缓解,另 2 例病情稳定。Stebbing 等^[16]给 25 例进展期肾癌患者(疾病进展或不适合免疫治疗)应用了大剂量沙利度胺(600 mg/d),在 22 例可评价疗效的病人中,2 例部分缓解(9%),7 例(32%)在 6 个月内病情稳定,5 例(23%)病情稳定 3~6 个月。在病情稳定 3~6 个月和有客观疗效的病人中,可以看到显著的血浆 TNF- α 下降。在转移性结肠癌的患者中,沙利度胺与依立替康合用有一定效果,还减轻了后者最常见的不良反应-腹泻,使多数病人顺利完成化疗^[17]。Wang^[18]用沙利度胺治疗了 99 例肝细胞癌,发现一部分病人生存期明显延长,且疗效与药物剂量有关。沙利度胺对改善晚期肿瘤患者的症状有一定效果,治疗后有些患者食欲、体重增加,生活质量改善^[19]。

5 展望

本品停用数十年后又重新应用于临床。虽其作用机制尚未完全阐明,但已经证实它具有抗血管生成和调节免疫作用。

抗血管生成主要针对肿瘤微环境,为癌症治疗可提供新的方向。由于没有细胞毒性药物所致的骨髓抑制以及脱发等反应,可能具有与化疗药物联合应用会增强疗效,同时减少某些药物毒性的作用。对于大多数肿瘤来说,沙利度胺作为单一的治疗药物意义不大,今后研究的焦点将是研究沙利度胺作为联合治疗的药物,进一步评估沙利度胺与化疗/放疗联合应用的价值。

参考文献

- [1] Diggle GE. Thalidomide: 40 years on [J]. Int J Clin Pract, 2001, 55 (9): 627~631
- [2] Combe B. Thalidomide: new indications [J]. Joint Bone Spine, 2001, 68(6): 582~587
- [3] Richardson P, Hideshima T, Anderson K. Thalidomide: emerging role in cancer medicine [J]. Annu Rev Med, 2002, 53: 629~657
- [4] Verheul HM, Panigraphy D, Yuan J, et al. Combination oral antiangiogenic therapy with thalidomide and sulindac inhibits tumour growth in rabbits [J]. Br J Cancer, 1999, 79(1): 114
- [5] Liu J, Razani B, Tang S, et al. Angiogenesis activators and inhibitors differentially regulate caveolin-1 expression and caveolae formation in vascular endothelial cells angiogenesis inhibitors block vascular endothelial growth factor-induced down regulation of caveolin [J]. J Biol Chem, 1999, 274(22): 15 781
- [6] Podar K, Tai YT, Davies FE, et al. Vascular endothelial growth factor triggers signaling cascades mediating multiple Myeloma cell growth and migration [J]. Blood, 2001, 98: 428~435
- [7] Mc Carty MF. Thalidomide may impede cell migration in primates by down-regulating integrin β -chains: potential therapeutic utility in solid malignancies, proliferative retinopathy, inflammatory disorders, neonatal hydrops and osteoporosis [J]. Med Hypotheses, 1997, 49 (2): 123
- [8] Qi C, Pekala PH. Tumor necrosis factor- α -induced insulin resistance in adipocytes [J]. Proc Soc Exp Biol Med, 2000, 223(2): 128~135
- [9] Braun A G, Weinreb SL. Teratogen metabolism: activation of thalidomide and thalidomide analogues to products that inhibit the attachment of cells to concanavalin A coated plastic surfaces [J]. Biochem Pharmacol, 1984, 33 (9): 1 471~1 477
- [10] Singhal S, Mehta J. Thalidomide in cancer: potential uses and limitations [J]. BioDrugs, 2001, 15(3): 163~172
- [11] Barlogie B, Zangari M, Spencer T, et al. Thalidomide in the management of multiple myeloma [J]. Semin Hematol, 2001, 38: 250~259
- [12] Figg WD. A randomized phase II trial of thalidomide, an angiogenesis inhibitor, in patients with androgen independent prostate cancer [J]. Clin Cancer Res, 2001, 7 (7): 1 888
- [13] Banmann F. Combined thalidomide and temozolomide treatment in patients with glioblastoma multiforme [J]. J Neurooncol, 2004, 67 (122): 191
- [14] Baidas SM. Phase II evaluation of thalidomide in patients with metastatic breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2000, 18 (4): 2 710
- [15] Little RF. Activity of thalidomide in AIDS related Kaposi's sarcoma [J]. J Clin Oncol, 2000, 18 (13): 2593~30. Fine HA. Phase II trial of thalidomide and carmustine for patients with recurrent high grade gliomas [J]. J Clin Oncol, 2003, 21 (12): 2 299
- [16] Stebbing J. The treatment of advanced renal cell cancer with high dose oral thalidomide [J]. Br J Cancer, 2001, 85 (7): 953
- [17] Govindarajan R. Effect of thalidomide on gastrointestinal toxic effects of irinotecan [J]. Lancet, 2000, 356 (9229): 566
- [18] Wang TE. Salvage therapy for hepatocellular carcinoma with thalidomide [J]. World J Gastroenterol, 2004, 10 (5): 649
- [19] Peuckmann V. Potential novel uses of thalidomide: Focus on palliative care [J]. Drugs, 2000, 60 (2): 273

(收稿日期: 2007-04-20)