

抗肿瘤植物药的药理及临床应用

王松芝 杨建华 张辉文(乌鲁木齐 830011 新疆医科大学附属肿瘤医院药剂科)

肿瘤的化学治疗近 40 年来已取得了很大进展,抗肿瘤植物药在临床上现已得到了广泛的应用,并且取得了一定的疗效。这类药物主要包括长春花碱类、鬼臼毒素类、树碱类、紫杉类、三尖杉及其同属植物中提取的生物碱类及某些中草药等,这些药物主要是从天然植物中提取的有效成分,具有一定的抗肿瘤活性。本文将此类药物的药理及临床应用综述如下。

1 长春花碱类

这类药物主要包括长春碱、长春新碱、长春地辛、长春瑞宾等,其结构上的差异在于前 3 种药物是同一温啉大环上取代基的不同,而长春瑞宾则是长春碱母环上的改变,此药物的作用机理与其他长春碱类相似,均能与微管蛋白结合,阻止微管蛋白双微体聚合成微管,又可诱导微管的解聚,使纺垂体不能形成,细胞停止于分裂中期,从而阻止癌细胞分裂繁殖。但是由于在结构上存在的差异,使这类药物的抗癌谱也有所不同。

1.1 长春碱(VLB)和长春新碱(VCR)

长春碱和长春新碱均为长春花中提取的生物碱,作用机制相似,因能影响人的细胞中纺垂体的形成,而使有丝分裂停止于中期。二者之间无交叉耐药现象。长春碱临床主要用于恶性淋巴瘤、淋巴网状细胞肉瘤和绒毛膜上皮癌等,也可用于肺癌乳腺癌、卵巢癌、皮肤癌、肾母细胞癌及急性白血病。VLB 对骨髓抑制作用较长春新碱明显,停药后可恢复,与其他化疗药或皮质激素合用,可提高疗效,不宜于谷氨酸、色氨酸并用。长春新碱临床主要用于治疗急性白血病,特别是儿童急性白血病,对急性淋巴细胞白血病疗效显著。长春新碱对骨髓抑制和消化道反应较轻,而对中枢和神经系统的毒性较长春碱明显。

1.2 长春地辛(西艾克 VDS)

硫酸长春地辛是长春花碱的衍生物,作用机制于长春碱、长春新碱相似,但无论从疗效、毒副反应方面与前二者相比均显示了一定的优势,神经毒性低于长春新碱,骨髓抑制低于长春碱。临床主要用于肺癌,恶性淋巴瘤、乳腺癌、食管癌、恶性黑色素瘤,对白血病、生殖细胞肿瘤,头颈部癌和软组织肉瘤也有一定疗效。

徐瑞华应用不同的含 VDS 的联合化疗方案,治疗不同肿瘤共 610 例,每例至少化疗 2 个疗程,可评价疗效的有 523 例,总有效率为 54.3%。王金万等报道用含有长春地辛的联合化疗对 1532 例肿瘤患者进行了临床 3 期研究,在能够评价疗效的 799 例患者中,总有效率为 64.5%,用含长春地辛 + 顺铂为主的联合化疗治疗非小细胞肺癌有效率达 52.6%,一般认为含长春地辛的联合化疗对非小细胞肺癌有效好的疗效,可考虑为首选药物。长春地辛 + 顺铂 + 平阳霉素治疗食管癌有效率为 57.5%,其中 CR 率 17.5%。含 VDS 的联合化疗对卵巢癌的疗效为 59.0%,与标准方案 CTX + ADM + DDP 的疗效大致相同,可以考虑作为卵巢癌的二线药物。含 VDS 的化疗对恶性淋巴瘤有效率为 88.0%,急性淋巴细胞白血病为 94.0%,此药与 VLB、VCR 无完全交叉耐药性,可作为 VCR 治疗失败或因神经毒性而中止治疗后的替换药物,根据临床试验 3 期证明,VDS 对多种肿瘤具有客观疗效。

1.3 长春瑞宾(诺威本 NVB)

长春瑞宾是一种半合成的长春碱类抗癌药,与其他长春碱类药物 VLB、VCR、VDS 相比,对微管蛋白的亲合力有差异和选择性,临床前研究证实,NVB 抗癌活性高,抗癌谱广。临床主要用于非小细胞肺癌、乳腺癌、淋巴瘤等。此药在治疗 NSCLC 时,单药应用有效率为 14~33%,与 DDP 联合应用有效率为 36~52%,治疗乳腺癌有效率为 35~52%之间,与 ADM 联合应用疗效可进一步提高,徐农等应用以 NVB 为主的不同化疗方案治疗晚期恶性肿瘤患者 45 例,45 例患者均可评价疗效和毒性,结果总有效率为 62.2%,白细胞减少 I-IV 度发生率为 82.2% (按病例数) 和 60.8% (按周期数),III-IV 度减少分别为 28.9% 和 14.4%,其他毒性反应有脱发、恶心、呕吐、血小板减少和血红蛋白减少,神经毒性较少见。由于药物结构改变发生在卡兰他丁(Caranthadine)环上,从而降低其神经毒性,成为新一代人长春碱类。其对非小细胞肺癌的疗效,已引起肿瘤专家的注意。对乳腺癌、恶性淋巴瘤和卵巢癌等也有较好疗效,安全性和耐受性均好。

2 鬼臼毒素类

2.1 足叶乙苷(V_p-16)

本品是鬼臼毒素的半合成衍生物,主要作用于细胞的S期和G₂期。从而抑制细胞有丝分裂前期DNA及蛋白质的合成,临床主要有于小细胞肺癌、睾丸癌、何杰金氏病、恶性淋巴瘤、膀胱癌、肝癌及急性非淋巴细胞白血病。吴双等用DDP+VP-16化疗同时合并放疗方案对22例小细胞肺癌治疗总有效率为95.6%,1年生存率为54.5%。动物实验表明它与阿糖胞苷、环磷酰胺和卡氮芥有协同作用。

2.2 替尼泊苷(V_m-26)

替尼泊苷为鬼臼毒素的衍生物,为有丝分裂抑制剂,可阻滞细胞DNA和RNA的生物合成,临床用于治疗淋巴瘤、膀胱和脑实体瘤。本品与阿糖胞苷、CTX、DDP等有协同作用。徐兵应用CHVP方案(CTX、ADM、 V_m-26 、强的松),治疗19例老年人中、高度恶性及难治性非霍奇金淋巴瘤(NHL),总有效率为73.7%,认为该方案是较有效而安全的选择。由于替尼泊苷为中性亲脂性物质,可通过血脑屏障,有人采用替尼泊苷与 M_2 -CCNU或与PDD及ADM联合化疗治疗脑部肿瘤43例,替尼泊苷用量为每日60mg/m²,连用3~5d,有效率达30.2%。因替尼泊苷具有高效的抗肿瘤活性和极佳有脑脊液通透性,目前逐渐成为防止脑部肿瘤的首选药物。

3 喜树碱类

喜树碱曾应用于肝癌、胃癌、膀胱癌等多种癌症的治疗,均取得较好的疗效。但因血尿、尿痛等严重毒副反应,使临床应用一度处于低谷。近年来研究发现喜树碱是目前唯一一类作用于拓扑异构酶I(TOPOI)的药物,又重新受到重视。据报道除了纯天然的喜树碱(CPT)和羟基喜树碱(HCPT)外,国外已有半合成的CPT衍生物Topotecan(TPT)和Camptothecin-11(CPT-11)进入Ⅱ期临床研究。HCPT是我国唯一应用于临床的喜树碱类药物,它是喜树碱经改造后的半成品,化学结构与CPT相似,仅是10位碳原子上的氢为羟基取代,但其毒副作用远低于CPT,作用机制与喜树碱相似,能够抑制DNA拓扑异构酶I。动物实验显示抗癌谱广,对RNA特别是DNA的合成有明显抑制作用,与常用抗肿瘤药物无交叉耐药性。对耐药肿瘤有治疗作用,主要用于肝癌、大肠癌、肺癌和白血病。

4 紫杉类

紫杉醇(Paclitaxel)和泰素帝(Taxotere),均属紫杉类药物(Taxoide),紫杉醇代表新一类广谱抗肿瘤药,其作用机理能使微管和微管蛋白二聚体失去动态平衡,诱导和促使微管蛋白聚合,防止解聚,稳定了微管。这

些作用导致细胞在有丝分裂时不能形成纺锤体和纺锤丝,抑制了细菌的分裂和增殖,从而发挥抗癌作用。紫杉醇主要用于卵巢癌、乳腺癌,对肺癌、大肠癌、黑色素瘤、头颈部癌、淋巴瘤、脑瘤也有一定疗效。吴海鹰等在用国产紫杉醇治疗恶性肿瘤的Ⅲ期临床研究中,共有333例患者接受了治疗,167例接受了紫杉醇单药化疗,紫杉醇的每次化疗剂量为175mg/m²,3h静脉输注,每3周重复疗程,结果有效率为:卵巢癌37%,乳腺癌39%,非小细胞肺癌31%,小细胞肺癌40%,鼻咽癌67%,有166例接受了紫杉醇加顺铂或阿霉素或其他药物联合化疗,此杉醇每次剂量135mg/m²,用法同前者,有效率分别为:卵巢癌38%,乳腺癌44%,非小细胞肺癌31%,小细胞肺癌40%,鼻咽癌44%。为了预防过敏反应在化疗前常规给予地塞米松、苯海拉明和西咪替丁后,严重过敏反应的发生率已显著降低,发生率仅为1.5%。中性粒细胞减少是紫杉醇主要的剂量限制性毒性,临床观察表明紫杉醇与ADM及DDP无明显交叉抗药性。由于紫杉醇的作用机制独特,对耐药病人也有效。

泰素帝在敏感细胞中抑制微管解聚的作用为紫杉醇的2倍,在动物和人癌细胞株中泰素帝的杀伤作用为紫杉醇的1.3~12倍,1990年欧洲已开始对其进行临床研究,目前欧、美、日本正在进行Ⅱ期临床试用,初步观察对乳腺癌、卵巢癌、肺癌均有效,是一种治疗肿瘤的较有前途的新药。

5 三尖杉酯碱和高三尖杉酯碱

三尖杉酯碱能明显抑制真核细胞蛋白合成,为周期非特异性药物,对S期作用显著,对G₀期细胞也有一定的影响,临床主要用于各种白血病。本品与长春新碱、阿糖胞苷、泼尼松等联用治疗急性粒细胞性白血病疗效较好。后者和作用、用途、用法与前者相同,但疗效差。国内曾试用高三尖杉酯碱治疗急性粒细胞白血病44例,完全缓解者达27.3%,总缓解率为84.1%,与VCR、Ara-C、泼尼松合用可提高疗效。两者不良反应相似,但高三尖杉酯碱毒性高。

6 其他类

香菇多糖(能治难ENTNAN)是一种有效的生物反应调节剂,通过激活细胞免疫和体液免疫系统,增强宿主抗病毒、抗肿瘤、抗细菌感染的能力。单用或并用其他抗肿瘤药对多种动物肿瘤均有抑制增殖作用,是放、化疗的辅助药物,主要用于不能手术或复发性胃癌、肝癌、膀胱癌。使用本品能缓解症状,提高病人免疫力,纠正微量元素失调。与化疗药合用,能改善病人的生活质量,临床研究表明香菇多糖与口服呋氟尿嘧啶并

用治疗不能手术或复发的胃癌病人,可加强后者的抗肿瘤作用,并延长病人的生存时间。用香菇多糖与卡铂、VP-16 并用治疗小细胞肺癌,3 年生存率有一定的提高。

另据文献报道,靛玉红、葫芦素、乌头、斑蝥素、石蒜内铵等也具有一定的抗肿瘤活性,可用于不同肿瘤的治疗。

综上所述,这类药物虽然具有一定的抗肿瘤活性,并在临床上得到广泛应用,但为了克服疗效差、毒副反

应大,药物对肿瘤细胞与正常细胞选择性差及肿细胞耐药性等问题,抗肿瘤药物的研究动向是寻找和开发高效低毒的药物,在世界上已成为抗肿瘤药物研究的一个重要组成部分。为了满足临床需要,又着重在免疫调节、放射增效、防止癌变、促使癌细胞逆转、防止癌细胞转移、诱导癌细胞分化、单克隆抗体治疗肿瘤等多方面探索新的药物研究途径,以期使肿瘤的治疗提高到更高的水平。