

and fate of human platelets; studies of asplenic and splenomegalic patients[J]. *Am J Hematol*, 1986, 23(3): 231-238.

[30] Gawaz M, Dickfeld T, Bogner C, et al. Platelet function in septic multiple organ dysfunction syndrome[J]. *Intensive Care Med*, 1997, 23(4): 379-385.

[31] Bayer WL, Bodensteiner DC, Tilzer LL, et al. Use of platelets and other transfusion products in patients with malignancy[J]. *Semin Thromb Hemost*, 1992, 18(4): 380-391.

[32] George JN, Raskob GE, Shah SR, et al. Drug-induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports[J]. *Ann Intern Med*, 1998, 129(11): 886-890.

[33] 叶兰, 朱易萍. 血小板输注支持无效患者的处理[J]. *国际输血及血液学杂志*, 2008, 31(1): 91-93.

[34] Kunkel JF, Sarode R, Verba M, et al. Heparin-induced coagulopathy associated with staphylococcal protein A immunoabsorption treatment columns: an in vitro and in vivo analysis[J]. *Transfusion*, 2000, 40(6): 697-701.

[35] van der Meer PF, Pietersz RN. Gamma irradiation does not affect 7-day storage of platelet concentrates[J]. *Vox Sang*, 2005, 89(2): 97-99.

[36] Read EJ, Kodis C, Carter CS, et al. Viability of platelets following storage in the irradiated state. A pair-controlled study[J]. *Transfusion*, 1988, 28(5): 446-450.

[37] Heuer L, Blumenberg D. Management of bleeding in a multi-

transfused patient with positive HLA class I alloantibodies and thrombocytopenia associated with platelet dysfunction refractory to transfusion of cross-matched platelets[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2005, 16(4): 287-290.

[38] Barnes C, Blanchette V, Canning P, et al. Recombinant FVIIa in the management of intracerebral haemorrhage in severe thrombocytopenia unresponsive to platelet-enhancing treatment [J]. *Transfus Med*, 2005, 15(2): 145-150.

[39] Salaj P, Marinov I, Markova M, et al. Thrombelastography monitoring of platelet substitution therapy and rFVIIa administration in haemato-oncological patients with severe thrombocytopenia [J]. *Prague Med Rep*, 2004, 105(3): 311-317.

[40] Archimbaud E, Ottmann OG, Yin JA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study with pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor (PEG-rHuMGDF) as an adjunct to chemotherapy for adults with de novo acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 1999, 94(11): 3694-3701.

[41] Schiffer CA, Miller K, Larson RA, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor as an adjunct to induction and consolidation therapy for patients with acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2000, 95(8): 2530-2535.

(收稿日期: 2012-07-20)

• 综 述 •

紫杉醇联合铂系配合物抗肿瘤作用的研究进展

梁恭博¹, 郝 壮¹, 袁 野¹, 刘毅敏² 综述, 赵先英^{2△} 审校
(第三军医大学: 1. 学员旅 2 队; 2. 药学院化学教研室, 重庆 400038)

关键词: 紫杉醇; 铂系配合物; 微管蛋白; 抗血管生成
DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2013. 02. 025 文献标识码: A 文章编号: 1673-4130(2013)02-0184-03

铂系药物作为一类传统抗肿瘤药物, 其有较强的广谱抗肿瘤作用, 尤其是顺铂, 作为人类医学史上第 1 个应用于临床的抗肿瘤药物至今仍然被广泛应用于化疗, 它主要是通过破坏肿瘤细胞的 DNA 结构来阻断肿瘤细胞的复制。但其毒副作用也是巨大的, 主要表现为肾功能损害, 由于药物容易在肾脏富集, 易导致肾小管上皮细胞急性坏死、变性, 并引发肾间质水肿和肾小管扩张等, 出现血尿、血清肌酐升高及清除率降低。同时还伴有严重的胃肠道反应, 如食欲减退、恶心、呕吐、腹泻等, 长期大剂量用药还会出现明显的耐药性。近年来研究发现, 紫杉醇与铂系药物联合用于治疗可以提高疗效并减轻其毒副作用^[1]。

1 紫杉醇的来源

美国化学家 Wani 等^[2]于 1971 年从短叶红豆杉的树皮中分离得到一种具有生物活性的物质——紫杉醇 (paclitaxel, taxol)。紫杉醇的相对分子质量为 853. 92, 属四环二萜类化合物。在自然界中它主要存在于红豆杉的根、枝叶和树皮中, 但含量十分稀少。因此, 人们研究出了紫杉醇的化学合成工艺, 全合成路径主要有 Holton 路线^[3]、Nicoloau 路线^[4], 以及 Danishefsky 路线^[5], 此后还有不少文献对这些路线进行了剖析和论述^[6-8], 使合成法得以逐步改进和完善^[9]。但全合成路径步

骤繁杂, 不适合实际推广应用。而半合成法由于原料丰富, 步骤相对简单, 目前应用广泛^[10]。

2 紫杉醇抗肿瘤的分子作用机制

2.1 调控微管动力学稳定机制 微管作为真核细胞内重要的亚结构, 对细胞的分化与增殖、细胞周期、细胞迁移等有重要作用, 而微管的动力学重组是生物生命过程中必需的。Konard 等^[11]的研究报道中提到 β -微管蛋白的基因表达主要受 Wnt 信号通路的分子机制调控, Wnt/ β -微管蛋白通路作为 Caveolae 的一条重要信号途径, 当信号传导过程发生异常或障碍, 会导致细胞生长、分化、代谢及生物学异常, 从而引起各种疾病甚至肿瘤的发生。当没有 Wnt 信号传入时, 在轴蛋白 (Axin) 的作用下, 细胞质内的结肠癌抑制因子 (APC)、糖原合成酶激酶 3 β (GSK-3 β)、酪蛋白激酶 (CK1) 与 β -微管蛋白形成巨大的复合物后被磷酸化, 再结合到 β -重复转导蛋白 (β -TRCP) 上, 受到泛素的共价修饰而被蛋白酶降解。当 Wnt 配体与卷曲蛋白和低密度脂蛋白等相关蛋白结合之后, 再作用于胞质内的蓬乱蛋白 (Dvl), 而 Dvl 能在 Axin 的协助下抑制由 APC/GSK-3 β /CK1/ β -微管蛋白形成的巨大复合物的活性, 从而进一步抑制 β -微管蛋白被磷酸后的泛肽化降解使得致 β -微管蛋白在细胞质中积累, 并进入细胞核, 与 T 细胞因子相互作用, 调节靶基因的表

达。同时他们发现 β -微管蛋白在细胞内的水平受两组蛋白质的功能竞争来调节：一组为 β -微管蛋白降解复合体，由 Axin、APC 和 GSK-3 β 组成。复合体在胞浆内可以使 β -微管蛋白被磷酸后的泛肽化降解，保持低水平从而关闭 Wnt 途径。在此过程中 APC 和 GSK-3 直接参与 β -微管蛋白水平的调节，而 Axin 则是通过调节 GSK-3 β 等间接参与其调节。另一组为拮抗降解复合体的蛋白类，包括 CK1、Dsh 等能在 Axin 的协助下抑制 GSK-3 β 的活性从而阻止了后者对 β -微管蛋白的磷酸化，使 β -微管蛋白在细胞质中积累，开启 Wnt 途径。

紫杉醇就是通过结合 β -微管蛋白，从而诱导并稳定微管蛋白聚合同时抑制其解聚，形成无功能的多聚体，将细胞周期阻断于 G2/M 期，导致有丝分裂异常或停止，达到阻滞肿瘤细胞分裂的目的^[12]。Kovacs 等^[13]的实验报道中提到翻译过后的修饰有助于微管的稳定，同时能间接地产生与抗原结合的稳定微管的相关蛋白。并且他们利用荧光标记紫杉醇的实验，证实了紫杉醇不会结合横向微管但是却会结合纵向微管，这也间接影响到紫杉醇对原肌球蛋白的作用，并影响到其对脂质微球的作用。Vega 等^[14]的实验提到，颈上神经节-10(SCG10)是磷酸化蛋白 stathmin 家族成员之一，在脑组织发育、微管运动和信号转导中均有重要的作用，在神经元生长和骨形成中也有调节作用，而紫杉醇处理后 PC12 细胞中的 SCG10 表达水平明显下调。他们同时对比了 tau 蛋白的过表达与紫杉醇预处理这两种情况，发现它们都可以促使 SCG10 表达下调，它们的作用机制也十分相似，并且在 SCG10 磷酸化之后紫杉醇依旧可以起到调控作用。整合所有实验结果他们得出结论，紫杉醇处理和 tau 蛋白过表达这二者之一都能单独阻碍 SCG10 与微管蛋白的结合，抑制微管蛋白的聚合并促进其解聚，从而打破其稳定性动力平衡，这也证明了存在一种细胞内机制来调控微管蛋白的稳定性。

2.2 诱导细胞凋亡机制 研究发现，紫杉醇诱导细胞凋亡的机制应该不止一种，而是多项生理功能联合作用机制所产生的效果。小剂量的紫杉醇主要从两方面诱导细胞凋亡，一是上调诱导细胞死亡的 p53 表达，另一个是激活调控细胞生存时间的 PI-3 激酶。Panno 等^[15]的实验中提到当乳腺癌细胞经过小剂量的紫杉醇处理后，观察到细胞周期阻滞和凋亡等特征性现象，还有在小剂量紫杉醇环境下，p53 利用 ATP 的能量，以微管动力蛋白为载体在微管中扩散。他们的研究显示，小剂量的紫杉醇处理可能使 p53 利用动力蛋白转移到细胞核中，形成一种经紫杉醇处理后普遍存在的 p53 基因/动力蛋白复合物—— β -微管蛋白。微管聚合效应可能促使 p53 向细胞核转移从而使 p53 的活化效应增强，诱发 Bcl-2 的表达下调以及 p21 大分子蛋白的表达上调。其中小剂量的紫杉醇使 p21 活化因子增强 p21 大分子蛋白的表达合成，而 MCF-7(人类乳腺癌细胞系)中的野生型 p53 突变异种在紫杉醇处理下可以使 p21 活化因子失效。实验中 18 h 的小剂量紫杉醇环境诱导 p53 的细胞核定位，在此之前他们观察到 p53 基因的表达蛋白：mdm2 蛋白表达上调。还有研究提到 Raf-1/Bcl-2 的磷酸化是细胞微管损伤导致死亡的一个重要步骤。Wang 等^[16]对人类卵巢癌细胞的研究报道，经过 1 μ mol/L 剂量的紫杉醇处理后 JNK 信号通路诱导是激活白细胞介素-6(IL-6)基因调控的主要途径，而 50 μ mol/L 剂量的紫杉醇却促使 TLR4 信号通路诱导的脂多糖效应增强。实验结果证明了小剂量紫杉醇对细胞的基因调控产生了影响。

2.3 抗血管生成机制 Hanahan^[17]和 Browder^[18]分别提出

了一种新的治疗癌症的途径-小剂量化疗和抗血管生成化疗，这代表了不同于传统化疗治疗方法的全新研究方向。Vacca 等^[19]的实验研究表明，2、3、4 nmol/L 的紫杉醇对血管内皮细胞无细胞毒作用，对 kapsi 肉瘤、淋巴瘤、乳腺、子宫癌血管内皮细胞的功能产生影响，且药效具有量效性，但对蛋白质的表达没有影响，可以较好地抑制恶性肿瘤的侵袭性生长以及转移。Bocci 等^[20]的实验报道将血管内皮细胞和乳腺癌细胞进行体外培养，发现紫杉醇作用 24 h，两者并未产生明显差异，但 144 h 后，内皮细胞的为 25~143 pmol/L，肿瘤细胞为 500~1000 pmol/L。上述研究说明血管内皮细胞对紫杉醇的敏感性明显高于肿瘤细胞，而这些实验中使用的紫杉醇都是小剂量的，并未到达其细胞毒浓度，说明它的抗血管生成机制应该与其较高浓度下的细胞毒作用并没有太多联系。柏长青等^[21]采用 Lewis 肺癌的 C57BL/6 小鼠模型进行研究，证实了参芪注射液与紫杉醇联合使用确实可以减少肿瘤组织内微血管的密度和肺脏转移瘤的数量，本实验表明扶正中药如黄芪、党参的提取物可以增强紫杉醇抑制肿瘤血管生成的能力，阻滞恶性肿瘤的侵袭性生长或者转移。这也为防止肿瘤转移方面的治疗方案中联合用药提供了可行的参考。

3 紫杉醇与铂系药物联合方案的优势

3.1 提高疗效 相比单药方案，联合方案在疗效方面有显著提升。紫杉醇已经以其独特的抗肿瘤作用机制，于 1992 年在美国被 FDA 批准在临床上使用。自紫杉醇问世以来，已经有大量的临床实验对它的抗肿瘤作用进行了评估，但是上世纪传统的单药治疗思想限制了它的作用，有数据显示，多西紫杉醇(DOC)用于胃癌的有效率仅为 17%~24%。随着研究的深入，越来越多的实验采用了联合用药的思想，黄万中等^[22]的临床研究报道称，利用 DOC 腹腔灌注化疗(IPC)联合亚叶酸钙(CF)、5-氟尿嘧啶(5-FU)、奥沙利铂(OXA)静脉用药治疗晚期胃癌取得较好结果。传统的 IPC 最常用的药物有 5-FU 和 PDD，虽然对控制腹腔内肿瘤病变有一定疗效，但由于这两种药物都是水溶性的小分子化合物，腹腔灌注后很快被血管吸收，达不到在局部滞留的作用，靶向效果不理想。研究结果显示，在诱导肿瘤缓解方面，有效率达 58.1%；在远期疗效方面，用力呼气肺量图部分平均通过时间为 7.5 个月，与 V325 实验^[23]结果相比较，用力呼气肺量图部分平均通过时间延长了 1.9 个月，一年生存率为 67.4%，各个方面都比已经应用于临床治疗的单药方案更优。

3.2 减轻毒副作用 相比单药方案，联合方案大大减轻了治疗对患者的毒副作用，其毒副作用比已知的单药方案都要小很多。叶冬梅等^[24]分别用紫杉醇和 DOC 对小鼠进行实验，结果显示在给药第 3 天进行检测，即发现紫杉醇和 DOC 组 AST、ALP 较对照组明显升高，紫杉醇组中 D-BL 值相对对照组无明显变化，但 DOC 组的这 3 项指标均明显高于对照组和紫杉醇组，而且 DOC 组中还观察到肝细胞大量变性甚至坏死，严重程度明显高于紫杉醇组。而联合方案较好地解决了这些问题。

3.3 增强患者对化疗的耐受性 化疗的过程中，经常会有患者对药物表现出较严重的不良反应，并且伴随着对患者身体机能的损害，致使患者身体免疫力下降，并发多种恶性疾病，无法继续进行治疗。研究发现，联合方案可以有效提升患者的生活质量，使患者的耐受能力大大提高，有利于化疗的进行。

4 紫杉醇与铂系药物联合使用的临床实践研究

紫杉醇作为现今较为常用的一种广谱抗肿瘤药物，已经被广泛应用于临床，而它的衍生物，药效更强的 DOC 也已经被引

入到一些肿瘤的临床治疗中。在临床中,它们常常与顺铂、卡铂、奥沙利铂等铂系药物联合使用,并且已有大量临床事实证实这样做不仅能提升疗效,而且可以减轻药物对患者身体的毒副作用,有很多的临床实验可以证实联合方案的优越性。报道称 TAX326 研究组联合 28 个国家多个研究中心采用多西紫杉醇加顺铂、多西紫杉醇加卡铂、长春瑞滨加顺铂对 1 200 多例ⅢB/Ⅳ期 NSCLC 患者进行临床随机研究,其中多西紫杉醇加顺铂的方案无论从生存期(中位生存期为 11.3 月,一年生存率为 46%,2 年生存率为 21%)上,还是从治愈率(32%)上都是最优的^[25]。美国妇科肿瘤组一项多中心前瞻性研究对比了紫杉醇和顺铂的单药方案及二者的联合使用方案在晚期宫颈癌中的疗效,其结果显示联合化疗组明显高于单药组,且 3 组 KPS 评分无统计学差异($P>0.05$)^[26]。

5 结 语

紫杉醇及其衍生物是现今唯一应用于临床的促进微管聚合、抑制微管解聚的一类抗肿瘤药物。自从被发现以来,人们已经认识到其对于肿瘤治疗的广泛应用的临床可行性,大量的临床实验结果已经证实其在抗肿瘤方面的优越性。如今,越来越多的研究转向紫杉醇与其他抗肿瘤药物的联合使用,大量的临床事实证明,这种联合方案相比传统的单药方案确实有疗效提升、对人体毒副作用减小的优势,相信随着研究的深入,这种联合用药方案在理论上将更加完善并为多种癌症的临床治疗方案提供可靠的科学指导。

参考文献

- [1] 姜巩,高锦绣.多西紫杉醇联合奥沙利铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J].实用癌症杂志,2011,25(4):419-421.
- [2] Wani MC, Taylor HL, Wall ME, et al. Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and anti-tumor agent from *Taxus brenifolia*[J]. J Am Chem Soc, 1971, 93(9):2325-2327.
- [3] Holton RA, Somoza C, Kim HB, et al. First total synthesis of taxol 2: Completion of the C and D rings[J]. J Am Chem Soc, 1994, 116(4):1599-1600.
- [4] Nicolaou KC, Yang Z, Liu JJ, et al. Total synthesis of taxol[J]. Nature, 1994, 367(6464):630-634.
- [5] Danishefsky SJ, Masters JJ, Young WB, et al. Total synthesis of baccatin III and taxol[J]. J Am Chem Soc, 1996, 118(12):2843-2859.
- [6] 黄化民,李叶芝.紫杉醇全合成[J].合成化学,1998,6(30):238-247.
- [7] 陈巧鸿,王锋鹏.抗癌药物紫杉醇的全合成——Holton 合成紫杉醇路线的剖析[J].天然产物研究与开发,2001,13(3):88-95.
- [8] 李力更,吴明,史清文.天然抗癌药物紫杉醇的全合成[J].天然产物研究与开发,2008,20(6):1104-1107.
- [9] Mendoza A, Ishihara Y, Baran PS. Scalable enantioselective total synthesis of taxanes[J]. Nat Chem, 2011, 4(1):21-25.
- [10] 周忠强,梅兴国,常俊丽,等.紫杉醇化学半合成进展[J].广州化学,2001,26(3):52-60.
- [11] Valenta T, Hausmann G, Basler K. The many faces and functions of β -catenin[J]. EMBO J, 2012, 31(12):2714-2736.
- [12] Ofir R, Seidman R, Rabinski T, et al. Taxol-induced apoptosis in

- human SKOV3 ovarian and MCF7 breast carcinoma cells is caspase-3 and caspase-9 independent[J]. Cell Death Differ, 2002, 9(6):636-642.
- [13] Kovács P, Csaba G, Pállinger E, et al. Effects of taxol treatment on the microtubular system and mitochondria of tetrahymena[J]. Cell Biol Int, 2007, 31(7):724-732.
 - [14] Vega IE, Hamano T, Propost JA, et al. Taxol and tau overexpression induced calpain-dependent degradation of the microtubule-de-stabilizing protein SCG10[J]. Experimental Neurology, 2006, 202(1):152-160.
 - [15] Panno ML, Giordano F, Mastroianni F, et al. Evidence that low doses of Taxol enhance the functional transactivatory properties of p53 on p21 waf promoter in MCF-7 breast cancer cells[J]. FEBS Letters, 2006, 580(9):2371-2380.
 - [16] Shi Y, Liu X, Han EK, et al. Optimal classes of chemotherapeutic agents sensitized by specific small-molecule inhibitors of akt in vitro and in vivo[J]. Neoplasia, 2005, 7(11):992-1000.
 - [17] Wang TH, Chan YH, Chen CW, et al. Paclitaxel (Taxol) upregulates expression of functional interleukin-6 in human ovarian cancer cells through multiple signaling pathways[J]. Oncogene, 2006, 25(35):4857-4866.
 - [18] Hanahan D, Bergers G, Bergsland E. Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice[J]. J Clin Invest, 2000, 105(8):1045-1047.
 - [19] Vacca A, Ribatti D, Iurlaro M, et al. Docetaxel versus Paclitaxel for antiangiogenesis[J]. J Hematother Stem Cell Res, 2002, 11(1):103-118.
 - [20] Bocci G, Nicolaou KC, Kerbel RS. Protracted low-dose effects on human endothelial cell proliferation and survival in vitro reveal a selective antiangiogenic window for various chemotherapeutic drugs[J]. Cancer Res, 2002, 62(23):6938-6943.
 - [21] 柏长青,宋颖芳,王德堂,等.黄芪、党参提取物增强紫杉醇抑制肿瘤血管生成和转移的实验研究[J].细胞与分子免疫学杂志,2008,24(4):375-377.
 - [22] 黄万中,蒋华,刘燕文,等.多西紫杉醇腹腔灌注化疗治疗晚期胃癌Ⅱ期临床研究[J].现代肿瘤医学,2009,19(5):960-963.
 - [23] Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 study group[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(31):4991-4997.
 - [24] 叶冬梅,韦海明,兰顺,等.紫杉醇和多西紫杉醇致肝损害的实验研究[J].时珍国医国药,2011,22(1):182-184.
 - [25] Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomize, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX326 study group[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(16):3016-3024.
 - [26] Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IV B, recurrent, or persistent: a gynecologic oncology group study[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(15):3113-3119.

(收稿日期:2012-09-16)