

用于临床尚需可靠的动物模型和临床实验支持,攻克肿瘤耐药这一世界性难题仍然任重而道远。

参考文献

- [1] Wang J, Lv XW, Du YG. Potential mechanisms involved in ceramide-induced apoptosis in human colon Cancer HT29 cells[J]. Biomed Environ Sci, 2009, 22(1):76-85.
- [2] Kartal Yandim M, Apohan E, Baran Y. Therapeutic potential of targeting ceramide/glucosylceramide pathway in Cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2013, 71(1):13-20.
- [3] Ozbayraktar FB, Ulgen KO. Molecular facets of sphingolipids: mediators of diseases[J]. Biotechnol J, 2009, 4(7):1028-1041.
- [4] Messner MC, Cabot MC. Glucosylceramide in humans[J]. Adv Exp Med Biol, 2010, 688(1):156-164.
- [5] Hannun YA, Obeid LM. Many ceramides[J]. J Biol Chem, 2011, 286(32):27855-27862.
- [6] Ponnusamy S, Meyers-Needham M, Senkal CE, et al. Sphingolipids and Cancer: ceramide and sphingosine-1-phosphate in the regulation of cell death and drug resistance[J]. Future Oncol, 2010, 6(10):1603-1624.
- [7] Delgado A, Fabrias G, Bedia C, et al. Sphingolipid modulation: a strategy for Cancer therapy[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2012, 12(4):285-302.
- [8] Ekiz HA, Baran Y. Therapeutic applications of bioactive sphingolipids in hematological malignancies[J]. Int J Cancer, 2010, 127(7):1497-1506.
- [9] Durand P, Borrone C. Fucosidosis and mannosidosis, glycoprotein and glucosylceramide storage diseases[J]. Helv Paediatr Acta, 1971, 26(1):19-27.
- [10] Liu YY, Gupta V, Patwardhan GA, et al. Glucosylceramide synthase upregulates MDR1 expression in the regulation of Cancer drug resistance through cSrc and beta-catenin signaling[J]. Mol Cancer, 2010, 9(1):145.
- [11] Gerrard G, Butters TD, Ganeshaguru K, et al. Glucosylceramide synthase inhibitors sensitise CLL cells to cytotoxic agents without reversing P-gp functional activity[J]. Eur J Pharmacol, 2009, 609(1/3):34-39.
- [12] Liu YY, Yu JY, Yin D, et al. A role for ceramide in driving Cancer cell resistance to doxorubicin[J]. FASEB J, 2008, 22(7):2541-2551.
- [13] Liu YY, Patwardhan GA, Bhinge K, et al. Suppression of glucosylceramide synthase restores p53-dependent apoptosis in mu-
- tant p53 Cancer cells[J]. Cancer Res, 2011, 71(6):2276-2285.
- [14] Apraiz A, Idkowiak-Baldys JK, Boyano MD, et al. Evaluation of bioactive sphingolipids in 4-HPR-resistant leukemia cells[J]. BMC Cancer, 2011, 11(1):477.
- [15] Xie P, Shen YF, Shi YP, et al. Overexpression of glucosylceramide synthase in associated with multidrug resistance of leukemia cells[J]. Leuk Res, 2008, 32(3):475-480.
- [16] Adan-Gokbulut A, Kartal-Yandim M, Iskender G, et al. Novel agents targeting bioactive sphingolipids for the treatment of Cancer[J]. Curr Med Chem, 2013, 20(1):108-122.
- [17] Kartal M, Saydam G, Sahin F, et al. Resveratrol triggers apoptosis through regulating ceramide metabolizing genes in human K562 chronic myeloid leukemia cells[J]. Nutr Cancer, 2011, 63(4):637-644.
- [18] Cakir Z, Saydam G, Sahin F, et al. The roles of bioactive sphingolipids in resveratrol-induced apoptosis in HL60: acute myeloid leukemia cells[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2011, 137(2):279-286.
- [19] Gencer EB, Ural AU, Avci F, et al. A novel mechanism of dasatinib-induced apoptosis in chronic myeloid leukemia: ceramide synthase and ceramide clearance genes[J]. Ann Hematol, 2011, 90(11):1265-1275.
- [20] Huang WC, Tsai CC, Chen CL, et al. Glucosylceramide synthase inhibitor PDMP sensitizes chronic myeloid leukemia T315I mutant to Bcr-Abl inhibitor and cooperatively induces glycogen synthase kinase-3-regulated apoptosis[J]. FASEB J, 2011, 25(10):3661-3673.
- [21] Chai L, McLaren RP, Byrne A, et al. The chemosensitizing activity of inhibitors of glucosylceramide synthase is mediated primarily through modulation of P-gp function[J]. Int J Oncol, 2011, 38(3):701-711.
- [22] Zhang YY, Xie KM, Yang GQ, et al. The effect of glucosylceramide synthase on P-glycoprotein function in K562/AO2 leukemia drug-resistance cell line[J]. Int J Hematol, 2011, 93(3):361-367.
- [23] Patwardhan GA, Zhang QJ, Yin D, et al. A new mixed-backbone oligonucleotide against glucosylceramide synthase sensitizes multidrug-resistant tumors to apoptosis[J]. PLoS One, 2009, 4(9):e6938.
- [24] Ryland LK, Fox TE, Liu X, et al. Dysregulation of sphingolipid metabolism in Cancer[J]. Cancer Biol Ther, 2011, 11(2):138-149.

(收稿日期:2013-10-18)

· 综 述 ·

来氟米特的临床应用进展

赵先英¹,周小霞¹,张定林¹综述,张 涛^{2△}审校

(1. 第三军医大学药学院,重庆 400038;2. 重庆医药工业研究院有限责任公司,重庆 400061)

关键词:来氟米特; 关节炎,类风湿; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.05.036

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)05-0591-03

来氟米特(LEF)是一个以治疗类风湿关节炎(RA)为主的异噁唑类抗增殖活性的免疫抑制剂,是美国食品和药物管理局

批准的第一个针对 RA 可改善病程的药物。随着对 LEF 研究的深入,LEF 在临床的应用也愈加广泛,如自身免疫疾病、免

疫介导性疾病等均有较好疗效。

1 理化性质

LEF 化学名称为: a,a,a-三氟-5-甲基-异噁唑-N-酰基-对甲苯胺, 相对分子质量为 270。LEF 口服后迅速吸收, 在胃肠黏膜及肝脏中迅速代谢为活性产物 A 77-1726(M1), 该代谢物是 LEF 在体内的主要活性形式, 多剂量给药(20 mg/d, 1 次/天) 连续 30 d, 血药浓度接近稳态。M1 主要分布于肝、肾、皮肤组织中, 具有很高的蛋白结合率(>99%), M1 在体内进一步代谢, 半衰期长达 15~18 d, 体内 43% 经尿液排泄, 48% 经胆汁通过粪便排出。

2 作用机制

LEF 具有独特的免疫抑制作用。实验证实 LEF 对酪氨酸激酶(PTK)有较强的抑制作用, 而 PTK 是 T 细胞活化信号转导所需的关键酶, 因此可阻断 T 细胞活化信号转导; 可下调内皮和单核细胞黏附分子的表达, 从而减少单核细胞在炎症部位的聚集。抑制纯化和未分离的 B 淋巴细胞及免疫球蛋白的合成、氧化代谢和单核细胞功能的作用, 增加静止外周血淋巴细胞的转化生长因子 1 蛋白的产生, 抑制炎症前白细胞介素-2 水平、细胞表面白细胞介素-2 受体和转铁蛋白受体的表达, 具有抗炎作用^[1-6]。

3 临床应用

3.1 RA RA 作为一种以关节滑膜组织慢性炎症病变为主的自身免疫性疾病, 临床常以关节内软骨和骨质破坏及关节功能发生障碍为主要特征。据流行病学调查显示随着社会发展及人们生活习惯改变等因素影响, 我国 RA 发病率呈现出逐年升高的趋势(目前我国该病发病率为 0.32%~0.34%), 由于 RA 常导致患者劳动力丧失, 对生活质量产生了极大影响。临床研究发现, LEF 对 RA 有较好疗效^[7-10]。王在红等^[11]考察了 LEF 在 RA 中的应用效果, 选取 60 例 RA 患者且将其分为 LEF 治疗组和常规治疗组, 两组患者均给予甲氨蝶呤 7.5~15 毫克/周, 顿服, 服用 24 周; 非甾体消炎药双氯芬酸钠 75 mg/d, 4~6 周; 给药第 2 天加用叶酸 10 mg 服用 24 周。治疗组患者则在上述基础上加 LEF, 开始剂量为 50 mg/d 顿服, 给予 3 d 后改为 20 mg/1 次/天, 在达到有效浓度后减量至 10 mg/1 次/天。结果 LEF 治疗 RA 总有效率为 86.67%, 在改善患者临床症状方面优于常规治疗, 同时在提高患者生活质量方面也优于常规治疗($P<0.05$)。陈运转^[12]为研究 LEF 治疗 RA 疗效和安全性, 与甲氨蝶呤(MTX)进行对照, 选取 86 例活动性 RA 患者, 随机分为治疗组和对照组, 治疗组每天服用 LEF 20 mg, 对照组每周 1 次口服 MTX 15 mg, 疗程 24 周, 在 12、24 周时对两药的疗效及观察指标进行评估。治疗 12、24 周后, 治疗组有效率分别为 81.4% 和 86.0%, 对照组为 72.1% 和 74.4%, LEF 对 RA 的疗效与 MTX 相近, 两组临床及实验室指标均比治疗前有明显改善, 但治疗组不良反应减少。表明 LEF 与 MTX 治疗 RA 疗效都比较好, 不良反应少且治疗费用较低是 RA 较佳治疗方案。

3.2 系统性红斑狼疮(SLE) SLE 是一种由于免疫复合物形成而导致多系统、多器官受损的自身免疫性疾病, 可累及皮肤、浆膜、关节、肾及中枢神经系统等。糖皮质激素联合环磷酰胺(CTX)是目前治疗 SLE 的主要药物, 对活动性强、不良预后因素较多的 SLE 患者, CTX 更是必不可少, 但仍有部分患者治疗效果不佳且 CTX 为细胞毒药物, 有可能给患者带来骨髓抑

制、性腺抑制、感染、肿瘤等风险, 严重时危及患者生命。因此, 对除 CTX 以外的其他免疫抑制剂治疗 SLE 的研究一直在不断进行^[13]。磨红等^[14]对 LEF 与环磷酰胺治疗 SLE 进行了对照考察, 选定 SLE 患者 62 例, 按数字表法随机分成对照组和实验组各 31 例, 两组均在应用糖皮质激素治疗的基础上, 对照组定期给予 CTX 冲击治疗, 实验组给予 LEF 口服。用药期间监测血压、血尿常规、24 h 尿蛋白定量、肝肾功能、抗核抗体及抗双链 DNA 抗体滴度、血沉和补体 C3 等, 在第 1、3、6 个月时进行狼疮疾病活动指数(SLEDAI)评价, 记录所有不良反应, 6 个月后进行疗效和安全性评价。结果治疗 6 个月后, 两组患者尿蛋白、血清清蛋白、血肌酐(Scr)、SLEDAI 等各项指标均有明显改善, 以实验组改善更明显, 除 Scr 外, 其余 3 项指标组间比较差异有统计学意义($P<0.05$); 实验组、对照组有效率分别为 87.10%、70.97%, 两组比较差异无统计学意义($P>0.05$); 实验组、对照组不良反应发生率分别为 22.58%、58.06%, 两组比较差异有统计学意义($P<0.01$)。说明 LEF 联合糖皮质激素治疗 SLE 的疗效与 CTX 相当, 不良反应较少, 适用于不能耐受 CTX 的 SLE 患者。

3.3 难治性肾病综合征(RNS) RNS 是指临幊上对糖皮质激素不敏感、依赖或反复发作的肾病综合征(NS), 此类患者容易进展至慢性肾功能衰竭, 常规治疗效果也不明显。刘雪梅等^[15]通过临幊病例观察了 LEF 治疗原发性 RNS 的疗效及安全性。共选择了 19 例对传统免疫抑制剂治疗无效或反复发作的原发性 RNS 患者, 应用 LEF 联合中等剂量糖皮质激素治疗。治疗前后每月测定 24 h 尿蛋白定量, 血清清蛋白、血脂、Scr、尿素氮, 血尿常规, 肝、肾功能等。观察期 9 个月。结果总有效率为 73.7%, 24 h 尿蛋白定量从治疗前的(7.3±2.2)g/d, 下降到(1.6±1.5)g/d($P<0.05$), 血清白蛋白有不同程度升高, 从治疗前的(18.5±5.2)g/L 升高到(34.4±4.2)g/L($P<0.05$)。LEF 联合糖皮质激素对原发性 RNS 有效, 且短期不良反应少。王强等^[16]对 LEF 联合强的松治疗 RNS 的疗效和安全性。选择了 31 例 RNS 患者, 均行肾活检, 采用皮质激素联合 LEF 治疗, LEF 前 3 d 50 mg/d, 3 d 后 20 mg/d 维持 6 个月, 疗效不佳者, 继续维持治疗至 12 个月; 口服强的松 0.8~1.0 mg/(kg·d), 满 8 周后按每 2 周减原用药量的 10%速度逐渐减量, 减量至 10 mg/d 时维持。结果轻微病变 22 例, 膜性肾病(MN)4 例, 局灶节段性肾小球硬化(FSGS)3 例, 膜增殖性肾小球肾炎(MPGN)2 例, LEF 联合皮质激素可使轻微病变和 MN 患者尿蛋白定量下降和血清清蛋白上升($P<0.05$); MPGN 和 FSGS 患者部分有效, 治疗前后肾功能无变化。说明 LEF 是治疗难治性原发性肾病综合征有效的免疫抑制剂, 不良反应较小。

3.4 子宫内膜异位症(EMT) EMT 是生育期妇女的常见病和多发病, 虽是良性病症但具有恶变行为。因其发病机制尚未完全阐明, 临幊上尚无有效的根治措施。近年的研究表明, 其中免疫系统的异常可能是引起并促进 EMT 发生发展的重要因素之一。研究表明, EMT 的发生伴随细胞因子参与的免疫炎症反应的发生^[17-18]。刘彩霞等^[19]以 SD 大鼠为对象采用手术移植方法建立大鼠 EMT 模型, 通过免疫组化链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶连结法检测 MCP21 在异位子宫内膜的表达, 放免法测定 L-1 β 在血清中的表达, 观察免疫调节剂 LEF 对子宫内膜异位症模型大鼠 MCP-1 和 L-1 β 的影响, 结果显示

大鼠异位内膜病理组织学比较:对照组异位子宫内膜组织生长良好,囊内壁有内膜上皮细胞生长,内膜上皮呈柱状、立方状或扁平状,可见丰富的腺体,与正常大鼠子宫内膜相似;而 LEF 组异位子宫内膜上皮细胞不完整,呈矮立方体或扁平状,部分上皮变性脱落,间质萎缩变薄,间质细胞小且稀疏,腺体数量减少,腺体萎缩,部分异位内膜腺体消失;大鼠异位子宫内膜组织 MCP-1 的比较:对照组 MCP-1 表达在表面上皮细胞、间质细胞和腺体的上皮细胞的胞浆中都可见棕黄色颗粒状物,而 LEF 治疗组 MCP-1 表达量明显低于模型组;大鼠血清 L-1 β 水平的比较:LEF 治疗组大鼠血清 L-1 β 水平极显著低于对照组($P<0.01$),显著低于空白组($P<0.05$),而对照组显著高于空白组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

LEF 抑制异位内膜组织生长的机制可能是通过调节 MCP-1 表达水平使单核巨噬细胞数量减少,活性降低,进而恢复 L-1 β 在体内的平衡,最终恢复整个机体免疫炎症细胞因子在体内的动态平衡。LEF 新的作用机制为药物治疗子宫内膜异位症提供了新的治疗方法。

4 不良反应

由于 M1 在人体内的半衰期长达 15~18 d,药物浓度持续时间较长,如果用药时间较长,有可能出现不良反应。目前报道 LEF 的不良反应主要有以下几个方面。消化系统是不良反应发生率最高的系统,主要包括腹泻、腹痛、恶心、呕吐、便秘、肠胃胀气、胃炎等。陆红志^[20]报道 LEF 致恶心呕吐 9 例,腹痛腹泻 7 例;皮肤系统。主要包括接触性皮炎、真菌性皮炎、带状疱疹、皮肤节结、脉管炎等。祖国友等^[21]报道 LEF 致剥脱性皮炎 1 例,孙颖玲^[22]报道 LEF 引起带状疱疹 1 例。LEF 致使血液系统的反应可能是由于其活性代谢产物 M1 的直接毒性作用。陆红志^[20]报道 LEF 致白细胞减少 4 例;肝脏系统。Takeishi 等^[23]报道 LEF 引起的急性肝功能衰竭 1 例,患者是 1 名 27 岁男性,在 2002 年 9 月至 2009 年 1 月间,每天服用 LEF 10~20 mg,由于长时间服用了 LEF,致使其肝脏受到了较大损害。

5 小结

LEF 作为一种新型的具有抗增殖活性的免疫抑制剂,不仅是临床治疗 RA 的首选治疗药物,而且在治疗 SLE、RNS 等免疫性疾病上取得了较好的临床效果,同时对子宫内膜异位症的治疗也展示了良好的应用前景。但是由于其主要代谢产物 M1 的半衰期过长,因此长时间使用存在潜在发生不良反应的隐患。所以能否通过药物剂型的改变使之成为一个在临床使用更为安全、有效药物值得大家的思考。

参考文献

- Xu X, Williams JW, Gong H, et al. Two activities of the immunosuppressive metabolite of leflunomide, A77 1726. Inhibition of pyrimidine nucleotide synthesis and protein tyrosine phosphorylation [J]. Biochem Pharmacol, 1996, 52(4): 527-534.
- Latchoumycandane C, Seah QM, Tan RC, et al. Leflunomide or A77 1726 protect from acetaminophen-induced cell injury through inhibition of JNK-mediated mitochondrial permeability transition in immortalized human hepatocytes [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2006, 217(1): 125-133.
- Li EK, Tam LS, Tomlinson B. Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. Clin Ther, 2004, 26(4): 447-459.
- Jenks KA, Stamp LK, O'Donnell JL, et al. Leflunomide-associated infections in rheumatoid arthritis [J]. J Rheumatol, 2007, 34(11): 2201-2203.
- Herrmann ML, Schleyerbach R, Kirschbaum BJ. Leflunomide: an immunomodulatory drug for the treatment of rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases [J]. Immunopharmacology, 2000, 47(2/3): 273-289.
- Xu X, Shen J, Mall JW, et al. In vitro and in vivo antitumor activity of a novel immunomodulatory drug, leflunomide; mechanisms of action [J]. Biochem Pharmacol, 1999, 58(9): 1405-1413.
- Combe B. Leflunomide combined with conventional disease-modifying antirheumatic drugs or biologics in patients with rheumatoid arthritis [J]. Joint Bone Spine, 2006, 73(6): 587-590.
- Meier FM, Frerix M, Hermann W, et al. Current immunotherapy in rheumatoid arthritis [J]. Immunotherapy, 2013, 5(9): 955-974.
- Goldenberg MM. Leflunomide, a novel immunomodulator for the treatment of active rheumatoid arthritis [J]. Clin Ther, 1999, 21(11): 1837-1852.
- Rodriguez-Rodriguez L, Jover-Jover JA, Fontsero O, et al. Leflunomide discontinuation in rheumatoid arthritis and influence of associated disease-modifying anti-rheumatic drugs: a survival analysis [J]. Scand J Rheumatol, 2013, 42(6): 433-436.
- 王在红, 刘泽有, 王在智. 来氟米特在类风湿关节炎中的应用效果观察与分析 [J]. 中国医疗前沿, 2011, 6(11): 31-31.
- 陈运转. 来氟米特治疗类风湿关节炎的临床疗效观察 [J]. 中国医学创新, 2012, 9(3): 39-40.
- Michalski JP, Kodner C. Systemic lupus erythematosus: safe and effective management in primary care [J]. Prim Care, 2010, 37(4): 767-778.
- 磨红, 赵志权, 宁燕虹, 等. 来氟米特与环磷酰胺治疗系统性红斑狼疮的对比研究 [J]. 广西医学, 2010, 32(6): 668-670.
- 刘雪梅, 王丽. 来氟米特治疗难治性肾病综合征 [J]. 华西医学, 2010, 25(6): 1138-1140.
- 王强, 陈利宏, 高秀侠, 等. 来氟米特治疗原发性难治性肾病综合征的临床观察 [J]. 安徽医学, 2011, 32(5): 648-649.
- Aytan H, Caglar P, Uygur D, et al. Effect of the immunomodulator leflunomide on the induction of endometriosis in an experimental rat model [J]. Fertil Steril, 2007, 87(3): 698-701.
- 刘颂平, 温坚. 子宫内膜异位症发病机制研究新进展 [J]. 医学综述, 2013, 19(2): 291-294.
- 刘彩霞, 边爱平, 许雅娟, 等. 来氟米特对子宫内膜异位症模型大鼠 MCP-1 和 IL-1 β 的影响 [J]. 现代妇产科进展, 2010, 19(10): 771-773.
- 陆红志. 来氟米特的不良反应分析与合理应用 [J]. 中国现代药物应用, 2012, 6(17): 85-86.
- 祖国友, 那红军. 来氟米特致剥脱性皮炎 1 例 [J]. 中国误诊学杂志, 2006, 6(20): 4093-4094.
- 孙颖玲. 来氟米特引起带状疱疹 1 例 [J]. 临床荟萃, 2009, 24(22): 2011.
- Takeishi M, Akiyama Y, Akiba H, et al. Leflunomide induced acute interstitial pneumonia [J]. J Rheumatol, 2005, 32(6): 1160-1163.

(收稿日期:2013-12-08)