

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] Kahir 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, Avcu 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. 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 在临床的应用也越加广泛, 如自身疫性疾病、免

作者简介: 赵先英, 女, 教授, 主要从事微量元素与医学研究。 △ 通讯作者: E-mail: zzhtao@qq. com。

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-异噻唑-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 在体内的重要活性形式, 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和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 $0.32\% \sim 0.34\%$), 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 是指临床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]通过临床病例观察了 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, 临床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-过氧化物酶连接法检测 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。组国友等^[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

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] Li EK, Tam LS, Tomlinson B. Leflunomide in the treatment of

- rheumatoid arthritis [J]. *Clin Ther*, 2004, 26(4): 447-459.
- [4] Jenks KA, Stamp LK, O'Donnell JL, et al. Leflunomide-associated infections in rheumatoid arthritis [J]. *J Rheumatol*, 2007, 34(11): 2201-2203.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Meier FM, Frerix M, Hermann W, et al. Current immunotherapy in rheumatoid arthritis [J]. *Immunotherapy*, 2013, 5(9): 955-974.
- [9] Goldenberg MM. Leflunomide, a novel immunomodulator for the treatment of active rheumatoid arthritis [J]. *Clin Ther*, 1999, 21(11): 1837-1852.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Michalski JP, Kodner C. Systemic lupus erythematosus: safe and effective management in primary care [J]. *Prim Care*, 2010, 37(4): 767-778.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 孙颖玲. 来氟米特引起带状疱疹 1 例 [J]. *临床荟萃*, 2009, 24(22): 2011.
- [23] Takeishi M, Akiyama Y, Akiba H, et al. Leflunomide induced acute interstitial pneumonia [J]. *J Rheumatol*, 2005, 32(6): 1160-1163.