

抗肿瘤药物 最新研究与进展

Research and Progress of
Anticancer Drugs

主 编 • 何俏军

副主编 • 杨 波 林能明



ZHEJIANG UNIVERSITY PRESS

浙江大学出版社

抗肿瘤药物

最新研究与进展

Research and Progress of

Anticancer Drugs

主 编 王 健

副 编 王 健 王 健

中国医药出版社
CHINA MEDICAL PRESS



中国医药出版社

抗肿瘤药物最新研究与进展

主 编 何俏军

副主编 杨 波 林能明

编 委 吴昊姝 朱 虹 丁 玲

罗沛华 杨晓春 应美丹

方 罗 翁勤洁 曹 戟



ZHEJIANG UNIVERSITY PRESS
浙江大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

抗肿瘤药物最新研究与进展 / 何俏军主编. —杭州:
浙江大学出版社, 2013.5
ISBN 978-7-308-10878-2

I. ①抗… II. ①何… III. ①抗癌药—研究 IV.
①R979.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 286746 号

抗肿瘤药物最新研究与进展

主 编 何俏军
副主编 杨 波 林能明

责任编辑 张 鸽
封面设计 黄晓意
出版发行 浙江大学出版社
(杭州市天目山路 148 号 邮政编码 310007)
(网址: <http://www.zjupress.com>)
排 版 杭州好友排版工作室
印 刷 杭州丰源印刷有限公司
开 本 710mm×1000mm 1/16
印 张 20.25
字 数 397 千
版 次 2013 年 5 月第 1 版 2013 年 5 月第 1 次印刷
书 号 ISBN 978-7-308-10878-2
定 价 56.00 元

版权所有 翻印必究 印装差错 负责调换
浙江大学出版社发行部邮购电话(0571)88925591

前言

Preface

近年来,尽管肿瘤化疗取得了相当大的进步,但对危害人类生命健康最严重的、占恶性肿瘤 90% 以上的实体瘤的治疗未能达到满意的效果。药学家和肿瘤学家越来越深刻地认识到:要提高肿瘤治疗的疗效,必须从肿瘤发生发展的机制着手,才能取得新的突破性进展。

随着分子肿瘤学和分子药理学的发展,肿瘤发生发展的分子机制进一步被阐明。另外,大规模快速筛选、组合化学、基因工程等先进技术的发明和应用加速了药物开发的进程,抗肿瘤药物的研究开发已进入一个崭新的时代。当今抗肿瘤药物的发展战略有以下几点:①以占恶性肿瘤 90% 以上的实体瘤为主攻对象;②从天然产物中寻找活性成分;③针对肿瘤发生发展的机制,寻找新的分子作用靶点;④新技术的导入和应用:组合化学、结构生物学、计算机辅助设计、基因工程及药物基因组学等。

抗肿瘤药物正从传统的细胞毒性药物,向针对机制的多环节作用的新型抗肿瘤药物发展。目前,国内外关注的抗肿瘤作用的新靶点和相应的新型抗肿瘤剂或手段有以下几种:①以细胞信号转导分子为靶点:包括蛋白酪氨酸激酶抑制剂、PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制剂等;②以新生血管为靶点的新生血管抑制剂;③减少癌细胞上皮间质转化、脱落、黏附和基底膜降解:抗转移药;④以端粒酶为靶点:端粒酶抑制剂;⑤针对肿瘤细胞耐药性:耐药逆转剂;⑥促进恶性细胞向成熟分化:分化诱导剂。

本书总结分析了多种抗肿瘤靶点及对应的抗肿瘤药物的最新研究进展,以期 为肿瘤研究领域的工作者提供参考。

目 录

contents

全球抗肿瘤药物最新研究进展·····	林能明(1)
真核起始因子 4E(eIF4E)在肿瘤药理学中的研究前沿·····	曹 戟(19)
Bcl-2 抑制剂在肿瘤治疗中研究进展·····	张 种(34)
BH3-only 蛋白 Noxa 及其促凋亡机制·····	杨 激(48)
CHOP 在内质网应激中的作用·····	朱琼花(58)
压力应激下自噬的发生与调控·····	苏 毅(66)
内质网应激及其细胞信号转导与凋亡自噬间的转换关系·····	谢 楠(78)
微管靶点类抗肿瘤药物的研究进展·····	吴 睿(89)
拓扑异构酶 II 抑制剂抗肿瘤研究进展·····	徐丹青(101)
喜树碱类抗肿瘤药物的研究进展·····	杨晓春(109)
天然抗肿瘤药物筛选方法综述·····	谭笔琴(124)
自噬过程的信号转导及其与肿瘤的关系·····	王翊洁(130)
肿瘤低氧与靶向 HIF-1 的抗血管生成策略·····	王多多(138)
肿瘤的分子靶向治疗进展·····	何玲娟(145)
靶向 PI3K 通路的抑制剂及其抗肿瘤作用·····	郑 琳(151)
抗肿瘤的新靶点——酪氨酸激酶抑制剂的研究进展·····	周 倩(170)
癌基因 MDM2——抗肿瘤治疗的新靶点·····	吴也平(176)
p53-MDM2 循环调节的研究进展·····	闫 艳(182)
以泛素-蛋白酶体为靶向的肿瘤治疗研究进展·····	林美丽(192)

肿瘤疫苗临床研究最新进展	方 罗, 林能明(198)
绿色荧光蛋白(GFP)在肿瘤转移中的应用研究进展	涂崇兴(214)
诱导分化治疗白血病作用靶点的研究进展	方艳芬(227)
化疗药物治疗急性早幼粒细胞性白血病研究进展	林美花(240)
转录因子在髓系细胞发育中的作用研究 ——细胞分化与恶性转化之间的平衡	景 慧(249)
泛素-蛋白酶体通路介导的蛋白质降解与细胞分化关系的研究进展	周星露(264)
基于肿瘤干细胞理论的骨肉瘤发生机制及其治疗	应美丹(272)
肿瘤分子靶向药物相关心脏毒性的研究进展	赵玉勤(283)
阿霉素引起的心脏毒性的保护	王金成(296)
抗肿瘤药物的肝脏毒性研究进展	薛 涛(303)
抗凋亡蛋白 NOL3 在对抗阿霉素引起的心脏毒性中的作用	林冠宇(313)

全球抗肿瘤药物最新研究进展

林能明

(浙江省肿瘤医院)

[摘要]近几年,全球抗肿瘤药物研发取得了长足进步,抗肿瘤药物研发也从传统细胞毒药物向针对肿瘤发生发展过程中众多环节的靶点新药方向发展。抗肿瘤药物的研发领域异常活跃,其中分子靶向抗肿瘤药物的研发占主导地位,内分泌治疗药物、免疫治疗药物及基因治疗也取得很大进展。

[关键词]分子靶向药物;细胞毒类药物;内分泌治疗药物;免疫治疗药物

21世纪以来,随着现代医学的发展,肿瘤分子机制研究的深入,以及现代生物医药技术的成熟,全球抗肿瘤药物研发硕果累累。2005年至今,FDA或EMEA正式批准上市的抗肿瘤药物有24个(孤儿药除外,见表1);而在之前,全球临床在用的抗肿瘤药物仅80多个。据我们的不完全统计,2010年全球正处于临床研究阶段(研究状态为Active、Recruiting、Not yet recruiting)的抗肿瘤新药有470多个,共涉及2760余项临床研究;其中Ⅲ期临床研究共231项,涉及新药50多个(见表2)。本文就近几年通过FDA或EMEA等机构正式批准或正在评估即将被批准及部分正处于Ⅲ期临床研究的抗肿瘤新药作一简述,供医、药、护及药物研究人员参考。

1 细胞毒药物

细胞毒药物是经典的抗肿瘤药物,疗效肯定。虽然其毒副作用大,但是由于缺乏替代性药物,其一直是化疗的基础药物,主要有烷化剂、抗代谢药物、铂类抗肿瘤药、蒽环类抗肿瘤药物及微管稳定剂等。

1.1 烷化剂

曲贝替定(Trabectedin, Zeltia/强生制药公司)是首个海洋来源抗肿瘤药物,是海鞘中提取的四氢喹啉类生物碱的半合成品。本品除了可以阻断肿瘤细胞在G₁/G₂周期的分化外,还可以抑制血管内皮细胞生长因子(VEGF)的分泌及VEGF-1受体的表达。2004年,其在欧美已被指定为治疗急性淋巴瘤母细胞白血病、软组织肉瘤和卵巢癌的孤儿药物。2007年,EMEA正式批准其用于进展型软

组织肉瘤的二线治疗^[1]。

盐酸苯达莫司汀(Bendamustine Hydrochloride)是携带一个嘌呤样苯并咪唑环的氮芥衍生物,兼具烷化剂和嘌呤类似物(抗代谢药)的双重作用。早在20世纪60年代,盐酸苯达莫司汀即由前东德研制而成,但直到冷战结束,该药才在欧洲进行了多项单药或联合其他药物治疗多种血液系统肿瘤或实体瘤的临床研究。2003年,Ribosepharm GmbH公司的盐酸苯达莫司汀在德国上市。2008年,由Cephalon公司提出申请,通过优先审批程序获得FDA批准在美国上市,用于治疗慢性淋巴细胞性白血病(CLL)和惰性B细胞非霍奇金淋巴瘤(NHL)。该药单用或合用治疗霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤的反应率分别为61%~97%和41%~48%^[2]。

1.2 抗代谢药物

奈拉滨(Nelarabine,葛兰素史克公司)为脱氧鸟苷类似物9- β -阿糖鸟嘌呤(ara-G)的前体药,在体内它活化为5-三磷酸ara-GTP,选择性地在T细胞中积累从而抑制DNA合成,导致细胞死亡。2005年,FDA批准奈拉滨用于至少两种化疗方案治疗无效或治疗后复发的T细胞急性淋巴细胞性白血病或淋巴瘤。该药单药抗T细胞淋巴瘤作用较强,对复发或抵抗患者治疗的总有效率为41%,完全缓解率可达31%,无进展生存期20周,一年生存率28%^[3]。

抗叶酸制剂Pralatrexate(Allos制药公司)由甲氨蝶呤改进而成,抑制二氢叶酸还原酶。2009年,FDA批准其单药用于治疗复发/难治性T细胞淋巴瘤,给药时定期肌注维生素B₁₂,每日口服叶酸可减轻与治疗相关的血液学毒性和黏膜炎^[4]。该药对霍奇金和非霍奇金淋巴瘤、膀胱癌以及NSCLC也均有疗效。

伊罗夫文(Irofulven,卫材公司)是illudin S衍生物,从Omphalotus属真菌分离而来,药理作用是抑制DNA合成、造成S期细胞阻滞和选择性诱导肿瘤细胞凋亡。目前,正在进行伊罗夫文治疗胰腺癌的Ⅲ期临床试验。

1.3 铂类抗肿瘤药物

赛特铂(Satraplatin,百时美施贵宝公司)系具环己基氨结构的第三代铂络合物抗肿瘤药物,口服给药吸收良好,疗效与顺铂、卡铂相近,而毒性不高于卡铂,与顺铂无交叉耐药性,不良反应为呕吐,未发现肾、肝及神经毒性^[5]。目前,正对前列腺癌、小细胞和非小细胞肺癌及卵巢癌进行Ⅲ期临床试验。赛特铂治疗去势治疗失败的前列腺癌的Ⅲ期临床研究已经完成,并表现出良好的效果,可提高总体生存率,且安全性好^[6]。

1.4 葱环类抗肿瘤药物

新型葱环类抗肿瘤药物匹杉琼(Pixantrone,Cell Therapeutics公司)为米托蒽

醌衍生物。其作用机制与米托蒽醌相似,可嵌入细胞 DNA,抑制拓扑异构酶 II (Topo II)。临床研究阶段未发现严重的心脏不良反应。该药单用治疗非霍奇金淋巴瘤的完全缓解率约为 20%,联合治疗时可达到 59%^[7]。目前,FDA 正在审核其治疗复发性、侵袭性 NHL 的上市申请。EMEA 已授予其用于治疗弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的孤儿药资格,该公司于 2010 年中期在欧洲提出上市申请。另外,匹杉琼在体内外均表现具有免疫活性,故将来极有可能也作为免疫抑制剂。

氨柔比星(Amrubicin,住友制药)是第三代合成蒽环类类似物。本品与多柔比星的作用机制略有不同,主要通过抑制 Topo II 的活性,最终导致 DNA 的断裂而抑制肿瘤细胞增殖。其已于 2002 年在日本获得批准上市,用于治疗非小细胞肺癌及小细胞肺癌。2008 年,FDA 授予其用于治疗小细胞肺癌的孤儿药资格。目前,欧美的肺癌 III 期临床研究仍在进行中。

1.5 微管稳定剂

目前,临床应用的微管稳定剂主要有紫杉烷类和长春碱类化合物。新开发的微管稳定剂分为 4 类,即萜类(紫杉烷类)、大环内酯类(如埃坡霉素、伊沙匹隆)、多羟基四烯内酯类和甾类化合物。

紫杉烷类代表产品紫杉醇自 1992 年经 FDA 正式批准上市以来,已在 40 多个国家获准上市,主要用于乳腺癌、卵巢癌和非小细胞肺癌的一线治疗。但是紫杉醇的低溶解度、低有效利用率及 P-糖蛋白相关耐药等问题限制了其临床应用。因此,紫杉烷类相关研究主要在紫杉醇新剂型研究及新化合物的开发两个方面。新型白蛋白溶剂型纳米紫杉醇(Capxol,美国阿博利斯公司)是首个获准的非溶解纳米蛋白质结合颗粒类化疗药物。该制剂以人血白蛋白作为共聚物包裹紫杉醇形成纳米悬浮液,利用白蛋白受体的内在途径传输药物透过肿瘤新生血管内皮细胞壁,使紫杉醇直达肿瘤间质。III 期临床试验显示,与紫杉醇相比,Capxol 疗效可增加一倍,并明显延长无进展生存期,提高总生存率,耐受性良好^[8]。2005 年,FDA 批准该药用于治疗转移性乳腺癌。我国在 2009 年引进 Capxol。2004 年上市推广的注射用紫杉醇脂质体(力扑素,南京思科药业)是 SFDA 批准的第一个注射用脂质体药物,也是国际首次上市的注射用紫杉醇脂质体药物。聚谷氨酸紫杉醇(Paclitaxel Polyglumex,Cell Therapeutics 公司)是一个可生物降解的大分子聚合物,水溶性高分子多聚谷氨酸与紫杉醇结合后溶解度增加 8 万倍,且由于聚合体体积增大,不易透过正常组织血管,但对肿瘤组织具有被动靶向作用。III 期临床研究表明,与吉西他滨和长春瑞滨相比,该药对于 NSCLC 不仅疗效更好,且不良反应更轻^[9]。该药仍处于治疗 NSCLC 的 III 期临床研究,不过 Cell Therapeutics 公司已经在欧洲递交了该药作为体能状态评分为 2 的 NSCLC 患者的一线治疗药物申请。近年来,科学家们在紫杉醇基本结构上进行结构修饰和构效研究,获得了紫杉

醇的类似物。其中,半合成多西紫杉醇(Docetaxel)于1996年获得美国FDA批准。Larotaxel(XRP9881,赛诺菲-安万特公司)为半合成紫杉醇衍生物,正在进行治疗膀胱癌、乳腺癌、前列腺癌的Ⅲ期临床研究。与紫杉醇相比,该药进入肿瘤细胞后不易被P-糖蛋白泵出细胞外,因而不会导致肿瘤细胞耐药^[10]。目前,正在进行临床试验的还有BAY59-8862、BMS-184476、DJ-927(口服)及BMS-275183(口服)及RPR 109881A等。

埃坡霉素(Epothilones)是一类十六元环的大环内酯类药物,作用机制与紫杉醇相似,但对紫杉烷类耐药的动物模型仍具有较强活性。伊沙匹隆(Ixabepilone,百时美施贵宝公司)促进微管聚合的能力是紫杉醇的2倍,在极低浓度下即具有杀灭肿瘤细胞的作用,对紫杉醇不敏感或耐药的病例也表现出较好疗效。Ⅲ期临床试验结果表明,对于蒽环类和紫杉烷类治疗耐药或转移的乳腺癌患者,伊沙匹隆能提高卡培他滨的疗效^[11]。2007年10月,该公司其经FDA批准用于治疗多药治疗无效的转移性或进展晚期乳腺癌,成为第一个上市的半合成埃坡霉素B类似物。目前,该公司正积极筹备在中国申请上市。

Eribulin(卫材公司)为软海绵素B的大环酮类衍生物,属微管动力抑制剂,其甲磺酸盐在蒽环类抗生素和紫杉烷类化疗无效的顽固性、晚期乳腺癌患者中显示了良好的效果,与其他药物联用时亦能产生协同作用^[12]。2009年7月,该公司在瑞士正式提交上市申请。

2 内分泌治疗药物

进入21世纪,多个肿瘤内分泌治疗药物陆续上市,除已进入我国市场的醋酸亮丙瑞林(2000年上市)和曲普瑞林(2001年上市)外,已在国内外上市或即将上市的还有氟维司群、组氨瑞林、阿巴瑞克及Degarelix等。

抗雌激素药物氟维司群(Fulvestrant,阿斯利康公司)是一种新型雌激素受体拮抗剂,能结合、阻滞和降解乳腺癌细胞的雌激素受体,对雌激素受体无激动剂作用^[13]。其于2002年4月和10月分别在美国和欧盟上市,用于治疗抗雌激素药物治疗无效的绝经后激素受体阳性转移性乳腺癌。这是第一个可用于晚期他莫昔芬顽固型乳腺癌治疗的抗雌激素药物,每月肌注给药一次,具有较好的依从性。

注射用阿巴瑞克混悬液(Abarelix, Praecis 制药公司)为促性腺激素释放激素拮抗剂。2003年, FDA批准其用于不适用黄体生成素释放激素(LHRH)激动剂治疗以及拒绝接受手术治疗的晚期前列腺癌患者的姑息疗法。其作用特点是去势作用强而快。与亮丙瑞林相比,虽然两者在降低血清前列腺特异抗原(Prostate Specific Antigen, PSA)和维持睾酮去势水平方面是等效的,但阿巴瑞克的作用更快、更有效^[14]。

Degarelix(Firmagon,Ferring 制药公司)也是促性腺激素释放激素拮抗剂,通过抑制睾酮来延缓前列腺癌的生长和恶化。Degarelix 避免了传统治疗初期睾酮浓度激增促进肿瘤生长的现象。该药降低睾酮浓度的效果可与亮丙瑞林相媲美,但速度更快。使用 2 周、1 月、3 月后,PSA 分别降低 64%、85%、95%;在治疗的整年中,PSA 始终受抑制^[15]。其分别于 2008 年 12 月和 2009 年 2 月被 FDA 和 EMEA 批准用于治疗晚期前列腺癌。

组氨瑞林(Vantas,维勒控制药公司)为 LHRH 的九肽拮抗剂,通过长期抑制垂体促性腺激素的释放来阻断卵巢和睾丸功能。该制剂为 Hydron(吸水性丙烯酸聚合物)植入剂,只需 1 年给药一次。2004 年 10 月,经 FDA 批准上市,用于前列腺癌的姑息疗法。

度他雄胺(Dutasteride,葛兰素史克公司)是一种 5- α 还原酶抑制剂,抑制睾酮转化为二氢睾酮,2003 年在美国上市,用于治疗良性前列腺癌。临床试验发现,度他雄胺可显著降低高危人群的前列腺癌风险及前列腺癌的恶性程度^[16]。因此,该公司正开展一系列 II~IV 期临床试验,考察度他雄胺治疗不同恶性程度前列腺癌的疗效,以期该药在肿瘤治疗领域能有新突破。

MDV3100(Medivation 公司)是一种口服小分子雄激素受体(AR)拮抗剂,可阻断 AR 的核转位及 DNA 结合,不产生任何激动效应而导致 AR 的过表达。其对雄激素受体通路的抑制作用好于比卡鲁胺,并可延缓比卡鲁胺抵抗型肿瘤细胞的生长,诱导其凋亡。对多西紫杉醇治疗后去势治疗失败的前列腺癌患者仍有不错的疗效,可大幅度降低 PSA,并在影像学上可见显著改善^[17]。目前,其已获 FDA 批准,开展紫杉醇疗法失败且去势疗法抵抗的前列腺癌患者的 III 期试验。

Abiraterone(Cougar Biotechnology 公司)是 CYP450c17 酶抑制剂,可同时抑制睾丸及肾上腺等部位雄激素的产生。该药能降低多西他赛或去势治疗失败的前列腺癌患者的 PSA 水平,部分缓解率为 27%,中位 PSA 进展时间为 169 天^[18]。

3 免疫治疗药物

近年来,随着免疫学理论不断丰富,免疫学技术不断地推陈出新,肿瘤抗原尤其是 T 细胞识别的肿瘤抗原不断被发现,以抗体疗法、T 细胞疗法和肿瘤疫苗为代表的肿瘤免疫治疗已经取得显著的进展。

免疫细胞 CD4 是 T 细胞的标志,在多数 T 细胞淋巴瘤中表达。Zanolimumab(HuMax-CD4, Humax 公司)是人源化抗 CD4 单克隆抗体。一项正在进行的 II 期临床试验中期分析提示,HuMax-CD4 治疗 21 例难治复发的 CD4 阳性的 PTCL,缓解率为 23.8%^[19],该药的 T 细胞淋巴瘤 III 期临床研究正在进行中。

CD20 是 B 细胞表面的一种 III 型钙离子通道跨膜蛋白,过度表达于 B 细胞淋

巴瘤、毛细胞白血病以及慢性 B 淋巴细胞白血病。全球首个单抗制剂美罗华和首个放射免疫复合物泽娃灵 (Rituximab+钇 90) 的靶点均为 CD20。最新上市的该类药物是 Ofatumumab (商品名为 Arzerra, 葛兰素史克公司, 2009), 用于治疗对氟达拉滨和阿伦单抗耐药的慢性淋巴细胞白血病。Ofatumumab 是一个全人源的抗 CD20 抗体, 能够引导更强的 CDC 效应。与美罗华相比, 其抗体依赖性细胞介导细胞毒作用效应近似, 诱导细胞凋亡效应弱。用于治疗对氟达拉滨和阿伦单抗耐药的慢性淋巴细胞白血病 (FA-ref 组) 和氟达拉滨耐药并伴显著淋巴结肿大慢性淋巴细胞白血病 (BF-ref 组), 有效率分别为 58% 和 47%, 中位无进展生存期及总生存期分别为 5.7、13.7 个月 (FA-ref 组) 和 5.9、15.4 个月 (BF-ref 组)^[20]。

Epratuzumab (UCB 公司) 是一种人源化抗 CD22 单克隆抗体, 可通过与 CD22 结合而抑制 B 细胞产生抗自身蛋白抗体。用于复发/顽固型无痛性和侵袭性 NHL 患者, 均有良好耐受性和疗效, 有效率从侵袭性 NHL 患者的 10% 到弥漫性大 B 细胞 NHL 受试者的 29% 不等, 且疗效反应可持续 34 个月以上。该药与美罗华合用可增强其抗肿瘤活性, 缓解美罗华耐药^[21]。

NGR-hTNF (NGR008, MolMed 公司) 是一种肿瘤导向肽 (NGR) 和人源性肿瘤坏死因子 (TNF) 的血管靶向融合物, 可以选择性地与氨肽酶 N (CD13) 结合。虽然该药的 II 期临床试验仍在进行中, 已分别被 EMEA 和 FDA 授予肝细胞癌的孤儿药身份。

细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 (CTLA4) 是共刺激分子 B7 的受体, 主要表达于被激活 T 细胞表面, 与 B7 结合后能抑制 T 细胞的激活。作为 CTLA4 阻断剂的单克隆抗体, 可以特异地解除 CTLA4 对机体免疫抑制, 激活 T 细胞, 产生抗肿瘤作用。目前, 已有百时美施贵宝公司和辉瑞公司的 Ipilimumab 和 Tiviclumab 进入 III 期研究。Ipilimumab 合用 DTIC 用于化疗无效且无法手术的转移性黑色素瘤, 客观有效率和中位生存率分别为 14.3%、14.3 个月, 1、2、3 年生存率分别为 62%、24%、20%^[22]; Tremelimumab 用于治疗耐药/复发的黑色素瘤也取得了较好的疗效^[23]。

由德国 Trion 公司和 Fresenius 公司共同开发的 Catumaxomab 是由单抗 HO-3 衍生的一种三功能抗体, 能同时激活 T 细胞和辅助免疫细胞, 从而破坏拥有表面抗原上皮细胞黏附分子 (Ep-CAM) 的靶肿瘤细胞。2009 年 4 月, 该药在欧洲获准用于治疗由 Ep-CAM 阳性上皮源性转移瘤所引起的恶性腹水。

肿瘤疫苗是直接应用肿瘤抗原进行主动免疫治疗的一种方法, 早期批准上市的癌症疫苗主要有膀胱癌疫苗 (TheraCys、Pacis)、结肠癌疫苗 (OncoVAX) 和黑色素瘤疫苗 (M-VAX)。近期上市的疫苗有 Gardasil (默克公司, 2006) 和 Cervarix (葛兰素史克公司, 2007), 均为宫颈癌疫苗。Gardasil 能预防人乳头瘤状病毒 (HPV) 6、11、16、18 型感染长达 5 年, 降低宫颈癌的发病率^[24]; Cervarix 能有效预

防 HPV16/18 型感染 4.5 年^[25]。Provenge 是 Dendreon 公司开发的前列腺癌疫苗,目前正处于 FDA 的审批阶段,有望上市。

4 基因治疗药物

载突变细胞周期控制基因纳米粒注射剂 Rexing(伊佩尤斯生物技术公司)是全球首个获准上市的载基因纳米粒药品(2003 年美国 FDA 批准其为治疗胰腺癌的罕用药物)。它是由包裹外层、基质、壳体、多种酶和基因物质等成分组成的纳米粒,可释放致命的杀伤部件,选择性杀死癌细胞,并阻断其相关的血供而不损伤正常细胞和健康组织,因而减少肿瘤对人体的危害,延长存活期并改善患者的生活质量。对包括靶向生物制剂在内的其他药品治疗失败的病例具有极高的疗效^[26]。随后,美国 FDA 也批准其治疗包括儿童和青少年在内的骨肉瘤患者 II 期临床研究。米伐木肽注射剂(Sitimagene ceradenovec, Ark 公司)是一种腺病毒载体定位码基因注射剂,法国医药管理局于 2009 年批准其作为罕用药物与更昔洛韦合用,用于术后恶性神经胶质瘤的辅助治疗。两者相互作用摧毁处于分裂状态的细胞,对健康脑细胞无害。研究显示其疗效显著,患者平均存活时间 > 7 个月,几乎是常规治疗的 2 倍^[27]。

G3139(Oblimersen, Genta 公司)是针对 Bcl-2 的反义寡脱氧核苷酸(Antisense oligodeoxyribonucleotide, ASODN)药物。据 Badros 等的 II 期研究报告,G3139、地塞米松和沙利度胺联合治疗复发的多发性骨髓瘤,达到完全缓解、部分缓解及显效的患者分别为 6.25%、38.7% 和 19.4%,无进展时间和中位生存期分别为 12 和 17.4 个月^[28]。

OGX-011(Oncogenex 公司)是一种靶向抗细胞凋亡因子聚集素(Clusterin)翻译初始位点的 21bp 的 ASODN,给药后可抑制聚集素表达水平,加速凋亡,延迟复发。该药于 2009 年 10 月获得 FDA 快速审核资格,合并多西他赛治疗乳腺癌,有效率达 33%,中位无疾病进展期 8 个月,不良反应与多西他赛单用相似^[29]。

5 靶向抗肿瘤药物

5.1 酪氨酸激酶抑制剂

蛋白酪氨酸激酶(PTK)是多种肿瘤最常见的生长因子受体,抑制其活性可破坏肿瘤细胞的信号转导,抑制肿瘤细胞增殖和新生血管形成,而对正常细胞影响较小。常见的受体型包括表皮生长因子受体(EGFR)家族、胰岛素受体(IGFR)家族、血小板衍化生长因子受体(PDGFR)家族、血管内皮生长因子受体(VEGFR)家

族及纤维细胞生长因子受体(FGFR)家族等。非受体型包括 SRC、ABL、JAK、ACK、CSK、FAK、FES、FRK、TEC 及 SYK 家族等。以 PTK 为靶点的单克隆抗体,小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI)是近几年抗肿瘤药物研究的热点。2005 年之前,FDA 已批准以 PTK 为靶点的单克隆抗体曲妥珠单抗(1998)、贝伐单抗(2004)和西妥昔单抗(2004),以及小分子酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼(2001)、吉非替尼(2003)、埃罗替尼(2004)等靶向药物应用于临床。2005 年后,TKI 制剂不断上市,而且多靶点 TKI 已成为新的研究方向。

尼妥珠单抗(Nimotuzumab)是我国首个以 EGFR 为靶点的人源化 IgG₁ 单克隆抗体药物。2005 年,SFDA 批准其与放疗联合用于治疗 EGFR 阳性表达的Ⅲ/Ⅳ期鼻咽癌。

帕尼单抗(Panitumumab)是于 2006 年 9 月全球上市的第一个完全人源化 IgG_{2c} 单克隆抗体,靶向作用于 EGFR,用于治疗化疗后病情仍然进展或转移的结直肠癌。与西妥昔单抗等 IgG₁ 亚型单克隆抗体相比,IgG₂ 亚型的帕尼单抗的抗体依赖性细胞介导细胞毒作用较弱, $t_{1/2}$ 更长,免疫耐受性更好^[30]。对于氟尿嘧啶、奥沙利铂和伊立替康化疗方案出现进展的 EGFR 阳性结直肠癌(CRC)患者,使用帕尼单抗后,无进展生存期(PFS)显著延长^[31]。

达沙替尼(Dasatinib,百时美施贵宝公司)临床用于对既往治疗失败或不耐受的 CML 患者,还用于治疗对其他疗法耐药或不耐受的费城染色体阳性的成人 ALL 患者。其于 2006 年 6 月经 FDA 批准上市。其作用机制是通过抑制 Bcr-Abl、SRC 激酶家族、c-Kit 和 PDGFR 等激酶的活性,抑制 CML 和 Ph⁺ ALL 骨髓中白细胞的增殖。达沙替尼治疗伊马替尼耐药 AML 的血液学缓解率和完全缓解率分别为 64%和 45%,严重不良反应主要为中性粒细胞减少、血小板减少以及腹泻^[32]。

拉帕替尼(Lapatinib,葛兰素史克公司)是一种可逆性 ErbB1、ErbB2 酪氨酸激酶抑制剂,于 2007 年 3 月在美国首次上市,用于治疗晚期乳腺癌。I 期临床试验中,纳入对紫杉醇和曲妥珠单抗耐药的 20 例晚期乳腺癌患者的治疗,结果显示,6 例全部治愈,3 例部分治愈。III 期临床试验显示,拉帕替尼联合卡培他滨可提高治疗晚期乳腺癌的疗效。其用于治疗包括曲妥珠单抗等各类治疗无效的 HER-2 阳性的乳腺癌,可延长疾病进展时间(TTP),降低风险^[33]。

尼洛替尼(Nilotinib,诺华制药)是第二代选择性更强、疗效更显著的 Bcr-Abl 酪氨酸激酶抑制剂,于 2007 年 10 月经 FDA 批准用于格列卫耐药的慢性粒细胞白血病(CML)的二线治疗。在临床试验中,使用该药后,42%的对格列卫耐药的慢性期 Ph⁺ CML 患者出现了明显的细胞遗传学缓解,异常染色体减少或者消失;而在处于加速期的患者中,也有 31%的患者能够获得同样的效果^[34]。该药治疗胃肠道间质瘤(GIST)的临床研究也进入 III 期阶段。Ariad 公司的 Bcr-Abl 抑制剂

AP24534, 获得美国 FDA 与 EMEA 的孤儿药资格, 用于治疗慢性骨髓性白血病。

Pazopanib(葛兰素史克公司)是同时作用于 VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFR 及 c-Kit 等多个靶点的小分子酪氨酸激酶抑制剂, 于 2009 年获得 FDA 批准用于治疗晚期肾癌。对于化疗耐受的晚期肾癌患者, 其客观有效率为 30%, 且在无进展生存期和风险方面都得到了大大的改善^[35]。

PLX-4032(罗氏公司/Plexxikon 公司)是目前最有希望的非受体型酪氨酸激酶抑制剂, 选择性抑制位于 MAPK/ERK 途径入口处的 BRAF 蛋白。目前, 其正处于恶性黑色素瘤的 III 期临床研究, 是首个进入临床试验的 V600E 突变的 BRAF 酪氨酸激酶抑制剂, PLX-4032 选择性抑制突变的 BRAF 活性, 引起凋亡。I 期研究显示, 该药对 V600E 突变的黑色素瘤患者的有效率达 42.9%(9/21), 而对未突变者基本无效^[36]。

IMC-11F8(ImClone 公司)是抑制 EGFR 的完全人源化 IgG₁ 单克隆抗体。目前, 正在开展该药联合培美曲塞与顺铂或者吉西他滨与顺铂一线治疗非小细胞肺癌的两个 III 期临床研究, 预计 2012 年完成试验。

BIBW 2992(勃林格殷格翰公司)与帕尼单抗和 Neratinib(惠氏制药研发的一种口服不可逆 HER-2 和 EGFR 激酶抑制剂, 处于 I / II 期试验)相似, 是新一代的不可逆的 ErbB1 和 ErbB2 双通道抑制剂, 该药对吉非替尼和埃罗替尼耐药的患者仍有效, 已进入用于治疗 NSCLC 的 FDA 快速审批通道。该药治疗乳腺、前列腺、头颈部及神经胶质瘤等部位肿瘤的 II 期临床研究也在进行中。

OSI 公司新开发的 OSI-906 选择性抑制 IGF-1R, 抑制细胞增殖并引发凋亡产生抗肿瘤作用。该药对局部晚期或转移性肾上腺皮质瘤的临床应用已进入 III 期阶段。相关的临床试验还有与内分泌治疗及埃罗替尼联用治疗转移性乳腺癌的 II 期研究, 及与紫衫醇用于复发性上皮性卵巢癌的 I / II 期试验。

伯舒替尼(Bosutinib, 惠氏公司)是强效 Src 和 Abl 激酶双重抑制剂, 它既能抑制多种人肿瘤细胞中 Src 蛋白的自主磷酸化, 也能抑制 Src 和 Ab 底物的磷酸化过程, 具有高效的抗增殖活性, 可抑制慢性粒细胞白血病细胞的增殖和存活, 对伊马替尼、达沙替尼和尼罗替尼等已经产生耐药的 CML 或 ALL 患者也取得了较好的疗效。目前正在慢性粒细胞白血病的 III 期临床研究。

ImClone 公司开发的单克隆抗体 VEGFR2 酪氨酸激酶抑制剂 Ramucirumab (IMC-1121B) 治疗乳腺癌和胃癌的 III 临床试验也正在进行中; 百时美施贵宝公司的 Brivanib 同时抑制 VEGFR-2、FGFR-1, 前期临床研究表明 Brivanib 对肝癌有较好的抗肿瘤效果, 该药的 III 临床研究也主要针对肝癌和结直肠癌。

Motesanib(安进公司)能选择性地作用于 VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFR 和 Kit 受体, 可致内皮细胞程序性死亡增加和血管面积减少, 抑制肿瘤血管生成并诱导肿瘤消退。目前, 本品 NSCLC 的 III 期临床研究正在进行中; 其胃肠

间质瘤、甲状腺癌、乳腺癌及卵巢癌等适应证的研究也处于Ⅱ期临床研究阶段。

凡德他尼(Vandetanib, 阿斯利康公司)是口服小分子 EGFR、VEGFR、RET 多靶点酪氨酸激酶抑制剂,既可通过抑制血管内皮细胞的过度增殖,也可通过阻断 EGFR 自分泌信号通路抑制肿瘤细胞生长。Ⅱ期临床研究显示,凡德他尼单用或与多西他赛联合用药在非小细胞肺癌患者的二线/三线治疗中均有效^[37]。其于 2005 年 11 月获美国治疗甲状腺癌的孤儿药身份。但是 2009 年 10 月,阿斯利康公司撤回了当年 6 月向 FDA 和 EMEA 递交的上市申请,因为最新的临床研究分析显示,本品加入化疗方案中没有为患者带来整体的生存优势。

Vatalanib(拜耳/诺华)是经高通量筛选出的 VEGF、PDGF、c-Kit 多靶点小分子 TKI,对 VEGFR-2 作用最强。与 FOLFOX 方案联合治疗转移性结直肠癌的两个Ⅲ期临床研究正在进行中,目前发现体内乳酸脱氢酶水平较高的患者疾病无进展生存期显著提高^[38]。

BIBF 1120(勃林格殷格翰公司)是一种新的口服抗血管生成剂,抑制 VEGF、PDGF 及 FGF 等的作用,目前分别开展了治疗晚期卵巢癌和非小细胞肺癌的Ⅲ期临床研究。

Axitinib(辉瑞公司)作为一种口服的强效血管生成抑制剂,同时靶向 c-Kit、VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3 和 PDGFR β 。2007 年 12 月,本品在美国获治疗甲状腺癌孤儿药身份。目前正在进行治疗胰腺、甲状腺和肾癌的Ⅲ期临床试验,Ⅱ期临床研究显示其对一线治疗后失败的转移性肾癌患者仍有效,该药可缩小索拉非尼治疗无效患者的肾肿瘤体积^[39]。

5.2 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(Mammalian target of rapamycin, mTOR)是一种 Ser/Thr 激酶,属于 PIKK 超家族,对调节细胞周期、蛋白质合成等具有重要作用,与多种肿瘤的发生发展密切相关。mTOR 已成为肿瘤治疗的热门靶点。

第一个上市的 mTOR 抑制剂是 Temsirolimus(惠氏公司),2007 年通过 FDA 和 EMEA 批准用于治疗肾细胞癌。与常规的干扰素 α 或白细胞介素 2 免疫疗法相比,该药单独治疗可延长总生存期,明显延长无疾病进展存活期且耐受性更好^[40]。

依维莫司(Everolimus, 诺华公司)是雷帕霉素的衍生物,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂,2009 年通过 FDA 和 EMEA 的审批,用于晚期肾癌患者的二线治疗。该药每日给药一次,可延长 Sunitinib 或 Sorafenib 治疗失败的患者无进展生存时间(4.9 个月, 1.9 个月),使疾病进展或死亡风险降低 67%^[41]。

Ridaforolimus(默克公司/Ariad 公司)为小分子 mTOR 抑制剂,针对治疗 Trastuzumab 抵抗性的转移性乳腺癌的Ⅱ期临床试验结果良好,针对 Bevacizumab 抵抗性的乳腺癌研究也完成受试者招募。针对转移性骨肉瘤的Ⅲ期临床研究也于