

文章编号: 0529-6579 (2000) S2-0101-03

铂类抗肿瘤药物的研究进展 (II)*

戚穗坚, 陈 琪, 彭文烈, 徐安龙

(中山大学生命科学学院, 广州 510275)

摘 要: 从 Rosenberg 的发现开始, 数以千计的铂类化合物被合成并进行了评估. 同时概述铂类药物的临床试验.

关键词: 铂类抗肿瘤药物; 临床试验; 毒性剂量

中图分类号: R979.1 **文献标识码:** A

超过 28 种铂化合物进入临床, 仅小部分获得批准. 表 1^[1]列举了部分铂化合物的临床情况. 新的化合物不断进入临床. 最近的例子是 JM216 (14)^①, 它是经改进的口服有效的铂试剂; 还有 ZD0473(6)是由 AstraZeneca 改进的试剂, 可避免由巯基引起降活, 临床前数据表明它可避免某些动物肿瘤的抗药性.

表 1 部分铂类抗肿瘤化合物的临床情况

药物	剂量 / ($\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$)	限制毒性	临床现状
顺铂	60 ~ 120	肾毒性	世界范围内批准
卡铂		骨髓抑制 (血小板障碍)	世界范围内批准
Oxaliplatin	200	神经毒性	在法国获批准
Nedaplatin	80	骨髓抑制	在日本获批准
Lobaplatin	50 ~ 70	血小板障碍	在中国获 II 期临床批准
JM-216	100 ~ 120 (dx5)	骨髓抑制	II 期临床
L-NDDP	400	神经毒性, 血小板障碍	II 期临床
Cycloplatin	80 ~ 100	骨髓抑制	II 期临床
SKI 2053R	360	肝毒性、骨髓抑制、肾毒性	II 期临床
BBR3464	> 1.1	中性粒细胞减少、恶心、呕吐	I 期临床
Ormaplatin	90	不可预知的末梢神经毒性	放弃
Zeniplatin	120 ~ 145	骨髓抑制、肾毒性	放弃
Enloplatin	700	肾毒性	放弃
Miboplatin	800 ~ 1000	骨髓抑制	放弃
CI-973	190 ~ 300	骨髓抑制	放弃

顺铂不仅是首个发现有明显抗肿瘤活性的铂化合物, 而且是满足标准结构的最简单化

* 收稿日期: 2000-08-02; 作者简介: 戚穗坚 (1977~), 女, 硕士研究生.

① 已在《铂类抗肿瘤药物的研究进展》(I) 中出现过的化合物分子式不再重复, 请参阅.

合物. 可认为下一代铂化合物临床上成功的唯一策略仍是保持顺- PtAALL' 核(这里A和A'代表单齿或连结成二齿基的氨基载体配位体; L和L'代表单齿或连结成二齿基的离去基团). 根据铂药物活性机理, 有理由预见起始氧化态的修饰以及稳定的配体是影响药代动力学的主要因素. 对稳定的胺载体配体的修饰将影响这些生物特性并且会影响基于DNA修复的细胞抗药性. 大多数铂的类似物是经过修饰这些特征而产生的, 并表现出临床优势. 首先成功的尝试是卡铂(3), 它先后在英国和加拿大, 美国获得批准. 卡铂用一个螯合的环丁烷二羧酸盐配位体替代顺铂的单齿氯配位体, 羧酸盐配位体使卡铂的水溶性增加. 从表1可看到, 卡铂效果不如顺铂显著但它避免了顺铂的肾毒性. 卵巢癌对顺铂有交叉耐药性, 但一些不能继续接受顺铂治疗的病人可以接受卡铂的治疗.

oxaliplatin (4) 是第一个对顺铂抗性 L1210 没有交叉抗药性的临床上批准使用的铂化合物. (4) 已在法国获得批准, 作为治疗晚期结肠癌的单药试剂或与 5-FU (5-氟尿嘧啶)/FA (亚叶酸) 联用. (4) 与 5-FU/FA 联用有效率增加到 40% 以上, 而单独使用 5-FU 的有效率仅 15%. 这些结果已经足够鼓舞人们进行新的临床试验, 采用双周小剂量给药方法, 或与胸苷酸合成酶抑制剂或拓扑异构酶抑制剂联合治疗. (4) 与顺铂联合治疗继发性卵巢癌与单用高剂量顺铂或卡铂活性一样. (4) 的毒性与顺铂和卡铂明显不同. 最大耐受剂量是 200 mg/m^2 , 推荐 II 期临床剂量为每三个星期 130 mg/m^2 . (4) 不显示肾毒性, 并且骨髓抑制和听力丧失很轻微. 恶心和呕吐可以由止吐药控制, 一些病人有中度腹泻. 最明显的毒性是神经毒性, 病人四肢和口周感觉异常. 一些接受高剂量的病人会感到不能吞咽. 毒性开始出现的剂量为 90 mg/m^2 , 在 200 mg/m^2 时 75% 的病人会有所反应. 症状一般在注射中出现, 持续几分钟到几天不等. 病人分别接受累积剂量 780, 1 170, 1 560 mg/m^2 就分别有 10%, 50%, 75% 的神经毒副作用的危险. 有报道称大多数病人在用药 4~6 个月症状有所减轻. (4) 的临床数据表明, 具有与顺铂和卡铂不同作用机理以及表现出明显不同毒性的铂化合物可能有临床应用的前景.

加入螯合配位体, 主要设计来克服顺铂毒性的化合物已进入了临床测试. 这些化合物在临床前活性检测中不同程度优于顺铂. 然而, 它们在临床测试中成就不大. Nedaplatin 在日本获得批准. 限制剂量的毒性是骨髓抑制, 6 个星期后才可以恢复. Nedaplatin 的推荐剂量是 100 和 87.5 mg/m^2 . 作为 II 期临床研究中单独使用的药物, 它在头颈癌, 睾丸癌, 肺癌, 食道癌, 膀胱癌, 卵巢癌中有效率达 25%. Lobaplatin 在中国获得批准. 常用的剂量介于 $50 \sim 70 \text{ mg/m}^2$ 之间. 毒性是血小板减少. 有报道指出环铂对一种异种移植肺癌比顺铂效果更好. SKI2053R 对多种细胞株的活性都比顺铂好. 韩国报道了 SKI2053R 单独使用的 II 期临床试验, 在剂量为 360 mg/m^2 时, 对晚期胃腺癌有效率为 17%, 没有不能接受的毒性. MTD 的常用剂量是 480 mg/m^2 , 肝毒性是限制剂量的毒性. Zeniplatin, enloplatin, CI 973 和 miboplatin 由于不太有效或有不能接受的副作用而全部被舍弃. ZD0473 (6) 是一个新改良化合物, 能克服铂抗药性. 由于它对顺铂抗药性细胞株的活性, 尤其是对人的卵巢癌细胞株, 1997 年在英国进入了 I 期临床试验.

另一种发展新的铂制剂的方法是研制有不同的药代动力学的化合物, 希望大大降低毒性, 或在目标肿瘤中通过改变铂的分布来治疗肿瘤. 例子有: 用脂质小体包裹的铂化合物 SPI-77 和 L-NDDP. SPI-77 是顺铂的脂质小体包裹形式. 美国和欧洲正在进行 I 期临床试验, 3.25 h 以上注射 320 mg/m^2 , 没有达到 MTD 或观察到明显的毒性. 半衰期为 60~80

h, 而顺铂仅为 1 h, 并且可获得比顺铂高 1 000 倍的血清水平. L-NDDP (46) 是一种亲脂性的铂化合物, 带有 DACH 载体配位体和亲脂性的新癸酸离去基团, 并包装在脂质体中. 临床前研究发现, 在等摩尔浓度下 L-NDDP 在整个细胞系统中比顺铂产生更多的 DNA 加合物. 在一种体外修复系统中, L-NDDP DNA 加合物比顺铂 DNA 加合物修复效果低. L-NDDP 的 II 期临床研究中, 给 15 个患恶性胸腔内膜癌的病人在胸腔内注射 400 mg/m² 的剂量, 接受两个疗程以上的病人有效率较高. 尽管是注射药物进胸腔穴, 但一些病人引起严重肺炎. 另外, 副作用温和至中等, 没有报道过骨髓抑制或肾毒性.

铂类细胞毒试剂的口服给药给病人提供的好处就是方便和减少治病费用. 第一个口服铂化合物是 JM216 (14). I 期临床推荐用量为每天 100 ~ 120 mg/m², 5 d 一个疗程, 每疗程间停用 4 星期. 药剂的毒性是骨髓抑制. 已进行了一些 II 期临床试验. 在非小细胞肺癌中反应不佳. 然而, 在激素受体前列腺癌中观察到良好的反应, 33% 的检测病人表现出 PSA (前列腺特异抗原) 水平的降低.

不遵从传统构效关系的铂化合物也已进入临床. BBR3464 (30) 含两个反应性铂中心, 各含单一的不稳定氯. I 期试验的初步报告显示毒性可能是短期的中性粒细胞减少、恶心和呕吐. MTD 被希望 > 1.1 mg/m². 一个 1.1 mg/m² 剂量治疗的病人的肿瘤标记 CEA 从 220 降到了 53. 如果这个化合物被证明真的有效, 它将开创围绕这种新结构的研究探索. 降低毒性, 增加活性范围以及口服给药是铂药物发展的主要目标.

参考文献:

- [1] WONG E. Current status of platinum-based antitumor drugs. Chem Rev, 1999, 99: 2451 ~ 2466.
- [2] 李振. 恶性肿瘤的化学治疗与免疫治疗. 北京: 人民卫生出版社, 1989.
- [3] 张覃沐. 抗肿瘤药物的药理与临床应用. 郑州: 河南医科大学出版社, 1998.
- [4] 曹世龙. 肿瘤学新理论与新技术. 上海: 上海科技教育出版社, 1997.
- [5] 王贤才. 临床药物大典. 青岛: 青岛出版社, 1993.

The Current Status on the Platinum-based Antitumor Drugs (II)

QI Sui-jian, * CHEN Qi, PENG Wen-lie, XU An-long

Abstract: The article introduces the clinical status of the platinum-based antitumor drugs.

Keywords: platinum-based antitumor drugs; clinical test; dose-limiting toxicity

* School of Life Sciences, Zhongshan University, Guangzhou 510275, China