

· 药 学 进 展 ·

第 3 代芳香化酶抑制药治疗乳腺癌的研究进展

张海燕¹, 王建平²

(1. 浙江省新华医院药剂科, 杭州 310012; 2. 浙江省中医院药剂科, 杭州 310006)

[摘要] 第 3 代芳香化酶抑制药治疗绝经后妇女乳腺癌具有较高的疗效和较好的耐受性, 疗效明显优于标准的抗雌激素药物他莫昔芬和孕激素药物醋酸甲地孕酮, 与非甾体类和甾体类药物之间无交叉耐药性, 且严重不良反应较少见。目前已经应用于临床的第 3 代芳香化酶抑制药有阿那曲唑、来曲唑、依西美坦等。

[关键词] 芳香化酶抑制药, 第 3 代; 乳腺癌; 研究进展

[中图分类号] R979.1; R937.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1004-0781(2005)08-0705-03

芳香化酶抑制药(aromatase inhibitors, AI)用于治疗乳腺癌的历史不长, 但近年来发展迅速, 在绝经后妇女乳腺癌的治疗中, 新一代 AI 的应用越来越普遍。

1 AI 治疗乳腺癌的作用机制

芳香化酶属于细胞色素 P₄₅₀ 酶系, 是醛甾酮、皮质类固醇和雄激素生物合成不同阶段等所必需的酶, 由血红蛋白和黄体蛋白构成, 广泛存在于卵巢、肝脏、肌肉、脂肪和肿瘤组织中, AI 能将雄激素的 A 环芳香化, 脱去 19 位的碳原子并将 1 位的羰基转化为羟基, 催化雄烯二醇和睾丸素等雄激素转化为雌酮和雌二醇。芳香化酶参与此反应过程的最后一步, 是此过程的关键酶和限速酶^[1,2]。

绝经后妇女虽然卵巢功能退化, 血浆中雌激素水平大为减少, 但乳腺肿瘤组织中的雌激素水平和绝经前相当。因为绝经后妇女的雌激素主要集中在腺外组织中, 在芳香化酶的催化下合成, 尤以乳腺基质细胞产生的雌激素较多。因而通过抑制芳香化酶, 即可减少绝经后妇女体内雌激素的产生, 从而达到治疗乳腺癌的目的。

2 AI 的概况

第 1 代 AI 包括氨鲁米特(氨基导眠能, aminoglutethimide, AG)和睾丸内酯(testolactone)^[3], 第 2 代 AI 包括非甾体类 AI fadrozole(afema)和甾体类 AI 福美司坦(formestane, lantaron)。AG 是最早应用于临床的 AI, 1969 年开始用于治疗乳腺癌, 属于非特异性非甾体类 AI。由于 AG 对芳香化酶的抑制作用选择性不高, 在治疗乳腺癌时, 还会干扰肾上腺皮质激素的合成及诱导其他细胞色素 P₄₅₀ 酶系的产生, 因而会引起诸如共济失调、甲状腺功能抑制等严重的不良反应, 服用时需加用氢化可的松。第 2 代 AI 在选择性上均较 AG 增强, 不良反应减少。其中福美司坦还能以共价键形式与芳香化酶活性部位产生不可逆的结合, 使酶失活, 故称自杀性抑制药。临床观察显示该药对他莫昔芬(TAM)治疗失败的绝经后乳腺癌患者有效。但以上两代 AI 治疗乳腺癌的疗效均未超过孕激素。早期的 AI 无论是在缓解期还是在维持到产生肿瘤进展的时间上, 均未显示出

对 TAM 的优势。

第 3 代 AI 即新一代 AI, 主要包括非甾体类药阿那曲唑(arimidex, anastrozole)、来曲唑(letrozole, femara)及甾体类药依西美坦(exemestane, aromasin)。体外实验结果表明, 第 3 代 AI 在抑制雌激素水平强度上均比第 1, 2 代产品要高得多, AI 相对抑制强度依次为来曲唑(95.0%)、阿那曲唑(90.0%)、依西美坦(75.0%)、福美司坦(65.0%)、氨鲁米特(40.0%); 此外, 第 3 代 AI 的选择性大大增强, 几乎不会影响肾上腺皮质激素的代谢; 而且生物利用度好, 在体内药效持久, 接近理想化程度。

3 第 3 代 AI 的临床应用

3.1 阿那曲唑 阿那曲唑适于治疗绝经后妇女晚期乳腺癌。

3.1.1 作用机制 阿那曲唑作用于雌激素合成反应的最后一步, 可抑制芳香化酶活性^[4], 从而减少体液循环中雌激素水平。阿那曲唑 1 或 10 mg · d⁻¹ 可分别从基线平均抑制芳香化酶活性 96.7%, 98.1%; 抑制雌酮、雌二醇、硫酸雌酮活性分别为 ≥ 86.5%, ≥ 83.5%, ≥ 93.5%^[5]。阿那曲唑 0.5 或 1.0 mg · d⁻¹ 抑制雌二醇水平总体上无差异, 但 24 h 后雌二醇水平低于检测水平的平均值, 提示雌二醇达最大抑制效果所需的最小剂量是 1 mg。阿那曲唑治疗即使中断几天, 雌激素也会受到持续抑制。本品对促性腺激素和肾上腺皮质激素的血清浓度无影响, 对促肾上腺皮质激素(ACTH)激发的皮质激素反应也无损害。阿那曲唑口服吸收迅速, 空腹服用达峰时间 2 h, 血药浓度与剂量成正比, 消除缓慢, 血浆半衰期 40 ~ 50 h。阿那曲唑药动学在 1 ~ 20 mg 间成线性。以 0.5 和 1.0 mg 多次给药, 血浆中阿那曲唑累积浓度 3 ~ 4 倍, 7 d 后达血浆稳态浓度的 90% ~ 95%。药动学参数无明显时间-剂量依赖关系。食物能直接减少其吸收率, 但药-时曲线下面积不变。每天给药 1 次可轻微改变吸收率, 但不会引起稳态血浆药物浓度的显著变化。与阿那曲唑注射液相比, 片剂的相对生物利用度为 100.0%。阿那曲唑吸收率 > 70.0%。给药后 24 h, 血浆中阿那曲唑主要活性成分是阿那曲唑。72 h 后, 代谢物浓度增加到与阿那曲唑浓度相等。72 h 内, 经尿排出的原形药不足 10.0%。代谢过程包括 N-去烷基化作用、羟基化以及葡糖醛酸化。其代谢产物主要经尿排出, 经粪排出很少。主要代谢物无芳香化酶抑制作用。

对轻度肝脏损伤或轻、中度肾脏损伤的患者, 不推荐调整

[收稿日期] 2004-09-27 **[修回日期]** 2004-10-21

[作者简介] 张海燕(1962 -), 女, 浙江杭州人, 主管药师, 学士, 从事医院药学工作。电话: 0521 - 88087914。

阿那曲唑剂量。迄今为止,未发现阿那曲唑与其他药物存在相互作用。对涉及安替比林代谢的肝脏酶系统无抑制或诱导作用。年龄对该药的药动学无明显影响。

3.1.2 临床疗效与评价 该药可作为绝经后妇女晚期乳腺癌的二线治疗药物及 TAM 使用后的一线辅助治疗药物,也可用于对 TAM 不耐受的患者^[6]。成人(包括老年人),口服 $1 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,轻、中度肝、肾功能损伤的患者无须调整剂量。19 例绝经后乳腺癌患者服用阿那曲唑治疗,结果表明阿那曲唑疗效较好且易耐受,6 例病情稳定 $> 1 \text{ a}$ 。两项多中心研究比较了阿那曲唑和醋酸甲地孕酮对 TAM 治疗无效的绝经后晚期乳腺癌患者的治疗作用,结果发现两药作用相当,患者可测不良反应发生率为 10.0%,病情稳定 > 24 周的患者约占 25.0%。17 例绝经后妇女的一项标记扩大实验显示,有 4 例病情稳定达 5 ~ 20 个月^[7]。在三期临床试验中,386 例接受 TAM 治疗的绝经后乳腺癌患者分别接受阿那曲唑和醋酸甲地孕酮进行多中心平行研究。其中,阿那曲唑组进行随机双盲试验,醋酸甲地孕酮组进行开放试验。患者随机接受阿那曲唑 $1 \text{ mg}, \text{qd} (n = 128)$; $10 \text{ mg}, \text{qd} (n = 130)$; 醋酸甲地孕酮 $40 \text{ mg}, \text{qd} (n = 128)$ 。结果表明,阿那曲唑 $1, 10 \text{ mg}$ 组的中位进展时间、中位客观疗效与醋酸甲地孕酮组相似,有 15.0% 的患者死亡。中位随访 31 个月,病死率 62.0%。中位随访 6 个月,阿那曲唑 $1, 10 \text{ mg}$ 及醋酸甲地孕酮间在有效性终点方面差异无显著性。按照严格标准,3 组分别有 10.0%, 6.0%, 6.0% 的患者出现客观缓解(完全缓解或部分缓解); 27.0%, 24.0%, 30.0% 的患者在 24 周或更长的时间内病情较稳定。生活能力测定显示,阿那曲唑 1 mg 组比醋酸甲地孕酮组有更好的体检评分,具有显著生存优势,危险性比为 0.78,表明阿那曲唑 1 mg 组患者的病死率比醋酸甲地孕酮组患者低 22.0%, 两组生存时间分别为 26.7, 22.5 个月。阿那曲唑 10 mg 组比醋酸甲地孕酮组有更好的心理学评分结果。阿那曲唑组生存受益显著大于醋酸甲地孕酮组,危险性比为 0.83。10 mg 组平均生存时间为 25.5 个月。3 组治疗都有较好的耐受性,阿那曲唑 $> 10 \text{ mg}$ 的剂量不会引起更好的临床疗效^[8,9]。

3.1.3 不良反应与注意事项 30.0% 的患者服用阿那曲唑后发生胃肠道功能紊乱症状,如恶心、呕吐和腹泻; 10.0% ~ 15.0% 的患者出现虚弱、头痛、皮肤潮红及背部骨疼痛等; 另外,还可能发生呼吸困难、外周组织水肿、阴道出血、出汗、高血压和体重增加等,但比服用醋酸甲地孕酮发生率低。即使大剂量服用,也不会对盐皮质激素或糖皮质激素产生不易觉察的抑制作用^[7]。本品不适用于孕妇、哺乳期妇女、未绝经妇女和儿童。严重肝、肾功能损伤的患者应慎用。由于本品可引起无力和嗜睡,因此驾车或操作机器的患者应注意。

3.2 来曲唑 来曲唑为人工合成的苯三唑类衍生物,通过抑制芳香化酶,使雌激素水平下降,从而消除雌激素对肿瘤生长的刺激作用。适用于绝经后的乳腺癌患者,多用于抗雌激素治疗失败后的二线治疗。

3.2.1 作用机制 体内外研究显示,来曲唑能有效抑制雄激素向雌激素转化。绝经后妇女体内的雌激素主要来源于雄激

素前体物质在外周组织的芳香化。来曲唑的体内活性比第 1 代 AI 氨鲁米特强 150 ~ 250 倍。由于其选择性较高,不影响糖皮质激素、盐皮质激素和甲状腺功能,大剂量使用对肾上腺皮质激素的分泌无抑制作用,因此具有较高的治疗指数。各项临床前研究表明,来曲唑对全身各系统及靶器官没有潜在的毒性,具有耐受性好、药理作用强的特点。与其他 AI 和抗雌激素类药物相比,来曲唑的抗肿瘤作用更强。口服来曲唑后,药物很快在胃肠道完全吸收,服药 1 h 后达最高血清浓度,并很快分布到组织。血清蛋白结合率低,仅 60%,血清清除半衰期约 2 d。其清除主要通过代谢成无药理作用的羟基代谢产物来实现。几乎所有代谢产物和约 5% 的原形药物通过肾脏排泄。

3.2.2 临床应用与评价 一项三期临床试验显示,与 TAM 比较,来曲唑可使疾病中位进展时间延长 57%^[10]。同时在治疗开始后的前 2 a,来曲唑能显著降低死亡危险。在安全性和耐受性方面,来曲唑和 TAM 相似,尽管来曲唑有更强的活性,但不增加不良反应。其用法是 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,口服。性别、年龄及肝、肾功能与来曲唑无临床相关性,故老年患者和肝、肾功能受损的患者不必调整剂量。

3.2.3 不良反应与注意事项 随机分组试验表明,每天口服来曲唑 2.5 mg ,与药物可能相关的不良反应的发生率为 33.0%,明显低于 AG 组的 46.0%。来曲唑的不良反应多为轻度或中度,以恶心(2.0% ~ 9.0%)、头痛(0.0% ~ 7.0%)、骨痛(4.0% ~ 10.0%)、潮热(0.0% ~ 9.0%)和体重增加(2.0% ~ 8.0%)为主要表现,其他少见的还有便秘、腹泻、瘙痒、皮疹、关节痛、胸痛、腹痛、疲倦、失眠、头晕、水肿、高血压、心律失常、血栓形成、呼吸困难、阴道流血等。该药与 TAM 或其他 AI 联合应用,疗效并无提高。

3.3 依西美坦 依西美坦临床上主要用于治疗绝经后妇女晚期乳腺癌,该药可以与芳香化酶的底物结合位点不可逆地结合,使芳香化酶失活,从而降低血浆中雌激素水平。

3.3.1 作用机制 在动物体外及体内实验中,依西美坦都显示了强大而专一的对芳香化酶的抑制作用。在共存培养中,本品可与芳香化酶的自然底物雄甾烯二酮竞争,与芳香化酶结合,其表观抑制常数为 $4.3 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$,抑制作用是 AG 的 150 倍。在不加底物的预培养中,本品与人的芳香化酶呈不可逆结合,从而使酶丧失活性。本品达到抑制浓度的 50% 所需时间为 15.1 min,所需浓度为 $66.5 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。一项对健康绝经后妇女(部分有乳腺癌史)进行的药动学研究显示,两种制剂(薄膜衣片和硬胶囊剂)的吸收速率和吸收程度相近,具有生物等效性。本品口服吸收迅速,其达血药峰浓度的时间为 1 ~ 2 h。饭后服用 25 mg,最高血药浓度为 $17.7 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。按 1.0, 2.5, 5.0, 10.0 $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 多剂量服药时,最高血药浓度分别为 0.83, 2.18, 7.29 和 $11.04 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,呈剂量依赖性。半衰期为 24 h。饭后单次口服本品 25 mg,药-时曲线下面积为 $41 \mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。当按 1.0, 2.5, 5.0, 10.0 $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 多剂量服药时,其药-时曲线下面积(0 ~ 24 h)值分别为 2.30, 6.02, 15.24 和 $29.98 \mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{mL}^{-1}$,显示在治疗剂量范围内具有线性药动学性质。

然而单次给药超过治疗剂量时,也会出现非线性药动学现象。食物可加速依西美坦的吸收。

3.3.2 临床疗效评价 一项双盲、多中心、随机的三期临床试验,以醋酸甲地孕酮为对照药,纳入的 769 例患者均为 TAM 治疗无效或治疗后复发的绝经后妇女乳腺癌患者。治疗组 366 例,口服本品 $25 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$; 对照组 403 例,每次口服醋酸甲地孕酮 40 mg, qid。结果表明,治疗组总有效率为 15.0%, 对照组为 12.4%; 治疗组平均生存时间明显长于醋酸甲地孕酮组; 平均有效持续时间治疗组为 60.1 周, 对照组 49.1 周, 差异有显著性; 经过本品治疗的患者, 肿瘤再恶化的时间晚于醋酸甲地孕酮治疗的患者(分别为 20.3 和 16.6 周); 依西美坦作为绝经后妇女晚期乳腺癌的二线治疗药物, 疗效优于醋酸甲地孕酮^[11]。

3.3.3 不良反应与注意事项 主要有轻中度恶心、面部潮红、眩晕、多汗和头痛(发生率约 5.0%); 失眠、皮疹、全身及腹部疼痛、厌食、呕吐、抑郁、脱发、双足水肿、便秘、消化不良及体重改变(发生率约 2.0%)。严重不良反应较少见。

第 3 代 AI 具有较高的疗效和较好的耐受性, 明显优于标准的抗雌激素药物 TAM 和孕激素药物醋酸甲地孕酮。非甾体类和甾体类药物与 AI 之间无交叉耐药性, 因此使用依西美坦治疗失败者再使用阿那曲唑或来曲唑仍有效, 对使用阿那曲唑或来曲唑无效的患者, 应用依西美坦也可能有效, 两类药物可以交叉选择, 为乳腺癌患者提供更多可选择的治疗手段。

[参考文献]

- [1] Masamura S, Adlercreutz H, Harvey H, et al. Aromatase inhibitor development for the treatment of breast cancer[J]. *Breast Cancer Res*

Treat, 1995, 33:19.

- [2] 杨静华. 乳腺癌治疗药——芳香化酶抑制药的研究进展[J]. 中国新药杂志, 1995, 4(2):6.
- [3] 张艳华, 汤致强. AI 治疗乳腺癌的研究进展及临床评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2004, 4(1):9-11.
- [4] Goss P E, Tye L M. Anastrozole[J]. *Oncology*, 1997, 54(11):1697.
- [5] Geisler J, King N, Dowsett M. et al. Influence of anastrozole (arimidex), a selective non-steroidal aromatase inhibitor, on in vivo aromatisation and plasma oestrogen levels in postmenopausal women with breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 1996, 74(8):1286.
- [6] Blamey R W. The role of selective non-steroidal aromatase inhibitors in future treatment strategies[J]. *Oncology*, 1997, 54(Suppl 2):27.
- [7] 刘萍. 乳腺癌治疗药——阿那托唑[J]. 国外医学合成药生药制剂分册, 1997, 18(15):274.
- [8] 徐兵河, 冯奉仪. 新一代芳香化酶抑制药——瑞宁得[J]. 国外医学肿瘤分册, 1998, 25(6):3.
- [9] Roseman B J, Buzdar A U, Sihgletary S E. Use of aromatase inhibitors in postmenopausal women with advanced breast cancer[J]. *J Surg Oncol*, 1997, 66(3):215.
- [10] 王坤, 杨学宁. 来曲唑治疗绝经后期晚期乳腺癌优于三苯氧胺[J]. 循证医学, 2003, 3(3):163.
- [11] Kaufmann M, Bajetta H, Dirix L Y, et al. Exemestane is superior to megestrol acetate following tamoxifen failure in advanced breast cancer: result of a phase III randomized double-blind trial[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(7):1399.

瘢痕的药物治理进展

王志强, 黄学荪, 张秀华

(温州医学院附属第一医院药剂科, 325000)

[摘要] 伴随创伤修复而产生的增生性瘢痕和瘢痕疙瘩, 一直是临床治疗的棘手问题。近年来用于瘢痕治疗的药物和治疗方法主要有传统中药、肾上腺皮质激素、抗肿瘤药物、钙离子通道阻滞药、前列腺素 E₂、糜蛋白酶、玻璃酸、聚硅酮、细胞因子和基因疗法等。创伤的修复是一个极其复杂的生物学过程, 影响瘢痕产生、发展的因素很多, 且瘢痕的形成机制尚未完全清楚, 对治疗瘢痕药物的研究主要集中在生化和细胞水平, 对分子机制和基因水平的研究还不够深入。

[关键词] 瘢痕; 成纤维细胞; 药物治疗

[中图分类号] R619.6; R982

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2005)08-0707-03

瘢痕是创伤修复的必然结果。伴随着伤口愈合而产生的瘢痕疙瘩或瘢痕增生, 既影响美观又导致组织和器官不同程度的功能障碍。虽然治疗瘢痕的方法多种多样, 但迄今尚无一种方法可以完全治愈。药物治疗在瘢痕的治疗中占有重要地位, 现就近年来瘢痕的药物治理进展综述如下。

[收稿日期] 2004-09-07 **[修回日期]** 2004-10-21

[作者简介] 王志强(1975-), 男, 浙江温州人, 主管药师, 学士, 从事药物分析和临床药学工作。电话: 0577-86550290, E-mail: wzqfne@163.com。

1 治疗瘢痕的中药与中药制剂

1.1 丹参 丹参能抑制成纤维细胞的生长, 并能使细胞形态发生明显改变, 使细胞停滞在分裂周期的 G₂-M 期, 并抑制 DNA 的合成。抑制瘢痕成纤维细胞分泌细胞外基质, 使其分泌的 I、III 型胶原量明显减少^[1]。张玄等^[2]用丹参药膏外涂治疗增生性瘢痕, 瘢痕厚度减少, 瘢痕组织内羟脯氨酸含量明显下降。

1.2 苦参碱和川芎嗪 苦参碱能抑制胶原原形成的必需氨基酸——羟脯氨酸的合成, 从而减轻瘢痕的纤维化, 诱导瘢痕细胞的凋亡, 延长瘢痕细胞群体倍增时间^[3]; 川芎可以活血行气、