

吉非替尼治疗非小细胞肺癌的研究进展

张彬^{1,2*}, 李明春^{1#} (1. 解放军第401医院药剂科, 山东青岛 266071; 2. 青岛大学药学院, 山东青岛 266071)

中图分类号 R979.1; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)06-0550-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.06.25

摘要 目的: 总结吉非替尼治疗非小细胞肺癌的研究进展, 为该药的临床应用提供参考。方法: 通过检索 PubMed 中近10年来关于吉非替尼的文献, 对吉非替尼的作用机制、药理特点以及临床应用等方面进行归纳分析。结果和结论: 吉非替尼治疗非小细胞肺癌的疗效确切但易产生不良反应、获得性耐药性; 吉非替尼基因组学研究和临床上联合用药以及个体化用药是未来的研究热点。
关键词 吉非替尼; 表皮生长因子; 酪氨酸激酶; 非小细胞肺癌

肺癌在所有癌症中死亡率最高, 每年有118万人死于肺癌^[1], 其中因非小细胞肺癌(NSCLC)死亡的患者约占肺癌死亡总人数的80%, 1/3的NSCLC患者被诊断为晚期或疾病Ⅲ级^[2]。铂类化疗对晚期NSCLC患者有一定的疗效, 但是中位生存期只有8~11个月, 1年和2年的生存率分别为35%~40%和10%~20%。

随着人们了解到某些信号转导通路可以促进肿瘤细胞生长, 人们已经发现新的作用靶点: 表皮生长因子受体(EGFR)及其信号通路的酪氨酸激酶。它已经成为NSCLC治疗中重要的靶点。很多实体瘤发现有EGFR的过量表达, 有过量表达的患者预后较差、生存期缩短、肿瘤转移可能性增大。

吉非替尼(Gefitinib)是合成的小分子苯胺喹啉类化合物, 是一种口服药物, 是第一个上市的可逆性表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs), 用于治疗既往接受过化疗或不适合化疗的局部晚期或转移性NSCLC。笔者通过检索PubMed中近10年来关于吉非替尼的文献, 根据国内外的研究现状对吉非替尼的作用机制、药动学和药效学、临床用药和疗效的影响因素、药物的耐药性及其不良反应最新研究进展进行综述。

1 药物概况

1.1 作用机制

表皮生长因子家族EGF(Epidermal growth factor)有4个不同的受体即erbB1、erbB2、erbB3、erbB4^[3]; 这些受体通过与表皮生长因子(EGF)结合以后被激活, EGFR与配体结合后发生二聚化, 导致其胞质区中的酪氨酸残基磷酸化, 激活受体中酪氨酸激酶的活性, 并进一步激活下游的信号通路, 从而调节细胞对外界刺激的反应、细胞增生、存活、黏附、迁移和分化等。EGFR信号通路对于各种实体瘤的增长和存活有重要的作用^[4]。EGFR基因位于人的7号染色体的短臂7p12-4区, 含有28个外显子。外显子18~1是EGFR基因的酪氨酸激酶的三磷酸腺苷(ATP)结合位点的编码区, 影响吉非替尼疗效的基因突变多在此处。

吉非替尼作为一种EGFR-TKIs, 通过竞争性结合细胞内的EGFR-TK催化区域的镁-三磷酸腺苷(Mg-ATP)结合位点, 阻断蛋白激酶的自身磷酸化和底物磷酸化, 进而阻断EGFR信号转导通路, 同时还可以抑制有丝分裂原活化蛋白激酶的活化和肿瘤细胞血管的形成, 最终导致肿瘤细胞的凋亡。

1.2 药动学和药效学

吉非替尼的吸收相对缓慢, 给药后3~5 h达到血药峰浓度; 清除半衰期为48 h, 给药7~10 d后达稳态血药浓度, 血浆蛋白结合率为90%, 癌症患者的生物利用度为58%。Swaisland HC等^[5]提出饮食对吉非替尼的药动学有影响, 吉非替尼

- of receptor for advanced glycation endproducts in Alzheimer's disease[J]. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*, 2005, 4(3):249.
- [38] Wang MY, Ross-Cisneros FN, Aggarwal D, et al. Receptor for advanced glycation end products is upregulated in optic neuropathy of Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol*, 2009, 118(3):381.
- [39] Leszek J, Malyszczak K, Bartys A, et al. Analysis of serum of patients with Alzheimer's disease for the level of advanced glycation end products[J]. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 2006, 21(5):360.
- [40] Celone KA, Calhoun VD, Dickerson BC, et al. Alterations in memory networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an independent component

- analysis[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2006, 26(40):10222.
- [41] Dickerson BC, Bakkour A, Salat DH, et al. The cortical signature of Alzheimer's disease: regionally specific cortical thinning relates to symptom severity in very mild to mild AD dementia and is detectable in asymptomatic amyloid-positive individuals[J]. *Cereb Cortex*, 2009, 19(3):497.
- [42] Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia[J]. *Neurology*, 1991, 41(7):1006.
- [43] Peterson RC, Stevens JC, Ganguli M, et al. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment: an evidence-based review[J]. *Neurology*, 2001, 56(9):1133.
- [44] Dubois B, Albert ML. Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease? [J]. *The Lancet Neurol*, 2004, 3(4):246.

* 硕士研究生。研究方向: 分子免疫药理学。电话: 0532-5187904。E-mail: zhangbin7@126.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 分子免疫药理学。E-mail: lmc401y@163.com

(收稿日期: 2013-05-21 修回日期: 2013-08-26)

的血浆达峰浓度为 85 ng/ml, 个体内部差异约为 2 倍, 药-时曲线下面积 (AUC) 和最大血药浓度 (c_{max}) 在进食后有明显增加 (32% 和 37%), 说明了食物的摄取可以影响药物的吸收。进食影响药物的生物利用度, 可能是由饮食导致胃内酸碱环境、胃排空、胃肠内的血液流动速度和胆汁的分泌改变所造成的, 进而增加了亲脂性药物分子的溶解。但 Bergman E^[6] 认为个体内部的差异是由吉非替尼在血浆中的暴露程度所造成的, 可能受酶的多态性、转运蛋白等诸多因素影响。有研究对其线性剂量依赖性进行了论证, AUC 和 c_{max} 随吉非替尼浓度 (最高剂量达 700 mg/d) 的增加而增大。AUC 和 c_{max} 存在明显的个体差异, 不同个体间差异可达 15 倍^[5]。对肺癌患者静脉注射吉非替尼, 迅速廓清并分布到全身 (平均稳态分布容积为 1 400 L)。吉非替尼在组织中的浓度是血浆中的 10 倍, 有报道吉非替尼在体内是通过三磷酸腺苷结合盒转运蛋白 G 亚族成员 2 (ABCG₂) 及其 B 亚族成员 1 (ABCB₁) 转运^[7]。Galetti M 等^[8] 发现吉非替尼主要分布于细胞中, 在细胞内的浓度是胞外的 200 多倍, 细胞越多和偏酸性环境明显降低吉非替尼的摄取。

吉非替尼主要通过肝脏代谢, 参与其代谢的细胞色素 P₄₅₀ (CYP₄₅₀) 同工酶主要是 CYP3A4 酶, 还有少部分 CYP3A5 和 CYP2D6。吉非替尼代谢有 3 个生物转化的位点: N-丙基吗啉类的代谢、喹啉上甲氧取代基的脱甲基作用和卤化苯基类的氧化脱氟作用; 吉非替尼在人体内的清除主要是通过粪便排泄 (86%), 其代谢物以去甲基吉非替尼为主; 约 4% 通过肾脏以原型和代谢物的形式清除。

吉非替尼最大耐受剂量为 1 000 mg/d, 但最佳生物活性要比最大耐受剂量低得多。分别对给药前和给药 28 d 后的皮肤组织进行检查, 150 mg/d 的吉非替尼可明显抑制 EGFR 的磷酸化和下游信号通路^[9]。药理学研究表明吉非替尼还可以通过周期蛋白激酶抑制剂的封锁诱导上调/积累, 上调未被磷酸化的 p27kip1 蛋白或 p21cip1/waf1 蛋白, 使肿瘤细胞停滞于 G₁ 期^[10]。

2 临床应用及其疗效的影响因素

2.1 二、三线用药

吉非替尼作为二、三线用药治疗 NSCLC 在很多临床试验中得到了验证。INTEREST^[11] 为一项 III 期随机试验, 将 1 446 例接受过含铂方案化疗的 NSCLC 患者分成吉非替尼组和多西他赛组, 1 年生存率分别为 32%、34%, 中位生存期分别为 7.6、8.0 个月, 吉非替尼组与多西他赛组等效, 但前者耐受性、生活质量都优于后者。Sun JM^[12] 认为吉非替尼作为二线用药治疗 NSCLC 比培美曲塞的疗效更佳。Qi WX^[13] 对吉非替尼单一用药和标准二线化疗治疗 NSCLC 的疗效和安全性进行了 Meta 分析, 吉非替尼组无进展生存期 (PFS)、客观缓解率 (ORR) 都比标准二线化疗组高。立体定向放疗同吉非替尼联用治疗晚期 NSCLC, 总体随访时间的中位数为 15.5 个月, 1 年局部控制率和 ORR 分别为 83.9% 和 69.6%, 患者耐受性良好, 临床疗效明显提高。Biaoxue R 等^[14] 用吉非替尼对一线化疗后的 NSCLC 患者进行维持治疗, 疾病控制率 (DCR)、1 年生存率分别为 67.5%、50.6%, 揭示了吉非替尼用于 NSCLC 维持疗法安全、有效。吉非替尼作为二线用药治疗 NSCLC 在临床上已经被认可, 疗效显著, 耐受性、安全性都优于其他二线药品。

2.2 一线用药

吉非替尼作为一线用药治疗 NSCLC 正在不断探索中。

在一项随机、开放的 III 期临床研究中, 亚洲的 1 217 例 III B/IV 期 NSCLC 患者随机接受吉非替尼 (609 例) 或紫杉醇+卡铂 (608 例) 一线治疗, 经 22 个月随访, 吉非替尼组 12 个月无进展生存期比例高于卡铂组 (24.9% vs. 6.7%, $P < 0.001$), 吉非替尼组患者的 PFS 优于卡铂组^[15]。Wu YL 等^[16] 对中国内陆 NSCLC 患者进行临床研究, 吉非替尼治疗 NSCLC 的 ORR 比卡铂/紫杉醇的高 (44.6% vs. 29.8%, $P = 0.004$), 吉非替尼的健康相关生活质量改善率更佳。另一项 II 期随机临床试验^[17] 比较吉非替尼与长春瑞滨的疗效, 二者的 DCR、PFS 等指标相似, 吉非替尼组的耐受性和生活质量更好。Louis RA 等^[18] 发现, 吉非替尼作为一线用药治疗 NSCLC 有效, 适合体力状况差、不吸烟的女性患者。Tateishi K^[19] 对 75 岁以上有 EGFR 突变 (19 号外显子缺失或 21 外显子 L858R 突变) 的 NSCLC 患者进行观察, ORR 和 DCR 分别为 72.7%、92.7%, 2 年的生存率为 59.5%, 说明吉非替尼作为一线用药治疗有 EGFR 突变的 NSCLC 老年患者有效, 且耐受性良好。

2.3 疗效的影响因素

吉非替尼的临床疗效存在较大的患者种族差异。在 ISEL 和 IDEAL I 期试验中, 欧美患者的 1 年总生存率分别为 27%、35%, 亚洲患者的分别为 41%、57%。IPASS 是一项评估以亚裔晚期 NSCLC 患者为对象的临床试验, 结果显示亚裔 NSCLC 患者接受吉非替尼治疗的获益显著大于非亚裔患者。但也有学者发现吉非替尼治疗非亚裔患者疗效不是都很差, 如 Moiseyenko VM 等^[20] 进行了相应试验, 证实了吉非替尼用于非亚裔 EGFR 突变患者有效。

大约 40%~80% 的肺癌患者都有 EGFR 的表达, 因而 EGFR 成为肺癌研究中最有吸引力的分子靶点之一。EGFR 基因突变跟吉非替尼的敏感性有密切的关系。最常见的突变为 19 位外显子缺失和 21 位置换突变, 这些突变可增强吉非替尼活性, 对预测吉非替尼的临床疗效起非常重要的作用。EGFR 突变增强吉非替尼的疗效有两个原因, 一种是癌基因依赖学说, EGFR 突变的肿瘤对 EGFR 信号通路高度依赖, 阻断这条通路可影响肿瘤生长, 从而提高了吉非替尼的疗效; 另一种可能是突变导致关键氨基酸残基重新分布, 导致 EGFR 与 ATP 或吉非替尼结合都更为紧密。ISEL 研究显示^[21], 16 例有基因突变的阳性患者接受吉非替尼的治疗, ORR 为 37.5%, 而 EGFR 基因为野生型的患者的 ORR 只有 2.6%。因此, 研究 EGFR 基因的多态性可优化 NSCLC 的临床治疗方案。

加拿大学者^[22] 在温哥华市亚洲人集聚的地区进行了回顾性调查, 主要对 2 年间服用吉非替尼的病例分析, 吉非替尼治疗的反应率女性和男性分别为 71%、29%; 非吸烟者和吸烟者分别为 57%、29% (不明者占 14%); 亚洲人和西方人分别为 71%、29%; 腺癌和支气管肺泡癌分别为 57%、29% (其他占 14%)。研究证实, 女性、非吸烟者、腺癌、亚裔 NSCLC 患者是使用吉非替尼疗效较好的优势人群。

3 耐药性

原发性耐药即肿瘤细胞对吉非替尼无明显反应, 患者的病情未得到缓解。研究^[23] 证实, 吉非替尼对 EGFR 突变的 NSCLC 患者的治疗有效率为 70%~80%, 而野生型患者的有效率为 10%~20%。其机制主要有: (1) EGFR 20 位外显子插入突变, 此突变发生在 EGFR-TK 区 C 螺旋后的 768-774 位氨

基酸,770位插入突变最多,导致吉非替尼与EGFR靶点结合受阻,肿瘤细胞对吉非替尼的敏感性下降,引发吉非替尼原发性耐药^[24]。(2)K-ras基因突变,该突变发生在12、13位密码子,发生G-T颠倒导致编码的氨基酸改变,进而对吉非替尼产生原发性耐药;还有研究^[25]显示K-ras突变与EGFR突变互相排斥,该突变多存在于EGFR野生型肿瘤,K-ras突变可能是产生原发性耐药性的另一机制。

获得性耐药又称继发性耐药,多数患者在14个月左右的疗程中对吉非替尼会产生耐药性。约50%有获得性耐药的NSCLC患者的EGFR基因存在T790M突变^[26],此突变在NSCLC晚期比初期发生率更高。TKI治疗过程中T790M突变发生率有升高趋势,有研究结果高达68%^[27]。有T790M突变患者的PFS更短(7.7个月vs.16.5个月, $P<0.001$)^[28]。机制研究发现,EGFR基因在20外显子突变,在T790M位点的甲硫氨酸取代了苏氨酸形成许多残基,产生的空间位阻阻碍了EGFR与吉非替尼结合,这可能是产生耐药性的原因之一^[29]。其次,EGFR的T790M突变改变了ATP结合位点的构象,增加了ATP和EGFR的结合力,相对削弱了靶点和吉非替尼的结合力,进而产生耐药^[30]。尽管T790M基因型检验工作在临床上还没有展开,但在整个NSCLC治疗过程中,监测T790M突变,对于衡量是否产生耐药性和优化治疗方案非常关键。

除了T790M突变以外,还有L747S、D761Y和G796A变异,尤其是G796A变异可引起吉非替尼很强的耐药性^[31]。约10%~20%对吉非替尼耐药的患者有MET扩增。MET是一种跨膜酪氨酸激酶受体,MET扩增导致erbB3介导的磷脂酰肌醇3-激酶被激活,绕过了受抑制的EGFR靶点而产生耐药性^[32]。随着对吉非替尼耐药的机制不断深入探讨,与吉非替尼疗效相关的分子生物标记及其之间的关系必将越来越明了,有望使NSCLC个体化治疗更上一个台阶。

4 不良反应

吉非替尼常见的不良反应(ADRs)有皮疹、恶心、呕吐和腹泻等。皮疹的发生率最高,用药后1~4周出现,主要为痤疮样皮疹,多见于头面部和躯干部,患者可以耐受,对症治疗可以缓解;皮疹诱发机制可能是吉非替尼抑制了正常细胞中EGFR的表达,皮肤组织中细胞内活化的EGFR减少可导致皮肤角质化病、毛囊炎以及皮肤水合作用下降,进而诱发皮疹^[33]。Tamura M等^[34]研究ABC2基因多态性和吉非替尼毒性的关系,发现ABC2 34G>A基因型与皮疹的发生有关,是二级或者更严重皮疹的预测指标。腹泻也是吉非替尼常见的不良反应,INTACT^[35]研究中,腹泻的发生率为58.2%,其中Ⅲ/Ⅳ级腹泻占9.9%。Lemos C^[36]等发现ABC2-15622T/T和ABC2₂(1143C/T,-15622C/T)与Ⅱ/Ⅲ级腹泻有密切的关系($P<0.01$)。如发现Ⅰ/Ⅱ级腹泻无须停药,Ⅳ/Ⅴ级腹泻可短期停药,并服用止泻药及适当补充电解质。

间质性肺炎(ILD)是吉非替尼危害性较强的ADRs,在早期治疗时ILD发生率较高,特别在用药4周以内。日本人口服吉非替尼ILD的发生率为5.8%,比其他国家的发生率高。据INTEREST研究发现,白种人中吉非替尼导致的ILD占1.4%,跟多西他赛导致的ILD发生率相同^[37]。在日本进行了一项关于吉非替尼治疗所致ILD发病的相对危险度和危险因素调查,服用吉非替尼导致ILD的风险较其他化疗药更高。除了服用吉非替尼以外,吸烟、体力状态不佳、肺功能不正常都是危险

因素^[38]。尽管关于ILD的发生率仍有争议,但是在临床上应用吉非替尼的前4周应密切关注患者。Xue X^[39]用泼尼松龙治愈了1例吉非替尼所致的ILD,后期泼尼松龙和吉非替尼联用18个月ILD没有发作。泼尼松龙同吉非替尼联用可能是一个有效避免ILD的方案。

Ishiguro N等^[40]认为吉非替尼引起ILD的机制跟转运蛋白有关,吉非替尼通过抑制A549和大鼠血管紧张素Ⅱ细胞中胆碱转运蛋白1(CLT1)介导的胆碱的吸收,减少卵磷脂的生物合成,导致肺表面活性剂异常分泌。尽管这项机制研究在床上还没有得到验证,但是它给我们提供了新的科研思路。

5 结语

吉非替尼开启了NSCLC治疗的新时代,EGFR突变与吉非替尼疗效关系的确定改善了NSCLC的治疗效果。很多学者正在对吉非替尼治疗晚期NSCLC进行深层次的研究,探索其最佳的给药时间和人群。然而吉非替尼的药动学(PK)个体差异对个体间临床疗效的影响仍不明确,而且我们不能根据不同的患者来调整血药浓度。但是理由相信吉非替尼的PK研究可以大大提高其临床的个体化用药水平。代谢吉非替尼的CYPs相关遗传变异和转运蛋白已有报道,Nakamura Y等^[41]研究了吉非替尼的血药浓度同临床疗效的关系。尽管IDEAL研究认为吉非替尼的最优剂量适合所有的患者,但分析遗传变异的作用或者吉非替尼的PK对临床疗效的影响对于提高吉非替尼的作用是一个非常重要的途径。

参考文献

- [1] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(12): 2 893.
- [2] Gandara D, Narayan S, Lara PN Jr, et al. Integration of novel therapeutics into combined modality therapy of locally advanced non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(13 Pt 2): 5 057s.
- [3] Wiley HS, Shvartsman SY, Lauffenburger DA. Computational modeling of the EGF-receptor system: a paradigm for systems biology[J]. *Trends Cell Biol*, 2003, 13(1): 43.
- [4] De Luca A, Carotenuto A, Rachiglio A, et al. The role of the EGFR signaling in tumor microenvironment[J]. *J Cell Physiol*, 2008, 214(3): 559.
- [5] Swaisland HC, Smith RP, Laight A, et al. Single-dose clinical pharmacokinetic studies of gefitinib[J]. *Clin Pharmacokinetic*, 2005, 44(11): 1 165.
- [6] Bergman E, Forsell P, Persson EM, et al. Pharmacokinetics of gefitinib in humans: the influence of gastrointestinal factors[J]. *Int J Pharm*, 2007, 341(1/2): 134.
- [7] Ozvegy-Laczka C, Hegedus T, Várady G, et al. High-affinity interaction of tyrosine kinase inhibitors with the ABCG2 multidrug transporter[J]. *Mol Pharmacol*, 2004, 65(6): 1 485.
- [8] Galetti M, Alfieri RR, Cavazzoni A, et al. Functional characterization of gefitinib uptake in non-small cell lung cancer cell lines[J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 80(2): 179.
- [9] Baselga J, Rischin D, Ranson M, et al. Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic trial of ZD1839, a

- selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with five selected solid tumor types[J].*J Clin Oncol*,2002,20(21):4 292.
- [10] Di Gennaro E, Barbarino M, Bruzzese F, *et al*. Critical role of both p27KIP1 and p21CIP1/WAF1 in the anti-proliferative effect of ZD1839 ('Iressa'), an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in head and neck squamous carcinoma cells[J].*J Cell Physiol*, 2003,195(1):139.
- [11] Douillard JY, Shepherd FA, Hirsh V, *et al*. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomized phase III trial[J].*Lancet*,2008,372(9 652):1 809.
- [12] Sun JM, Lee KH, Kim SW, *et al*. Gefitinib versus pemetrexed as second-line treatment in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy (KCSG-LU08-01): an open-label, phase 3 trial[J].*Cancer*,2012,118(24):6 234.
- [13] Qi WX, Shen Z, Lin F, *et al*. Comparison of the efficacy and safety of EGFR tyrosine kinase inhibitor monotherapy with standard second-line chemotherapy in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J].*Asian Pac J Cancer Prev*, 2012,13(10):5 177.
- [14] Biaoxue R, Shuanying Y, Wei L, *et al*. Maintenance therapy of gefitinib for non-small-cell lung cancer after first-line chemotherapy regardless of epidermal growth factor receptor mutation: a review in Chinese patients[J].*Curr Med Res Opin*,2012,28(10):1 699.
- [15] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, *et al*. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J].*N Engl J Med*,2009,361(10):947.
- [16] Wu YL, Chu DT, Han B, *et al*. Phase III, randomized, open-label, first-line study in Asia of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer: evaluation of patients recruited from mainland China[J].*Asia Pac J Clin Oncol*, 2012,8(3):232.
- [17] Crinò L, Cappuzzo F, Zatloukal P, *et al*. Gefitinib versus vinorelbine in chemotherapy-naïve elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (INVITE): a randomized, phase II study[J].*J Clin Oncol*,2008,26(26):4 253.
- [18] Louis RA, Rajendranath R, Ganesan P, *et al*. First report of upfront treatment with gefitinib in comparison with chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer patients from south India: analysis of 120 patients[J].*Indian J Med Paediatr Oncol*,2012,33(3):146.
- [19] Tateishi K, Ichiyama T, Hirai K, *et al*. Clinical outcomes in elderly patients administered gefitinib as first-line treatment in epidermal growth factor receptor-mutated non-small-cell lung cancer: retrospective analysis in a Nagano Lung Cancer Research Group study[J].*Med Oncol*, 2013, 30(1):450.
- [20] Moiseyenko VM, Procenko SA, Levchenko EV, *et al*. High efficacy of first-line gefitinib in non-Asian patients with EGFR -mutated lung adenocarcinoma[J].*Onkologie*, 2010,33(5):231.
- [21] Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA Jr, *et al*. Molecular predictors of outcome with gefitinib in a phase III placebo-controlled study in advanced non-small-cell lung cancer[J].*Journal of Clinical Oncology*, 2006,24(31):5 034.
- [22] Ho C, Murray N, Laskin J, *et al*. Asian ethnicity and adenocarcinoma histology continues to predict response to gefitinib in patients treated for advanced non-small cell carcinoma of the lung in North America[J].*Lung Cancer*, 2005,49(2):225.
- [23] Mitsudomi T, Yatabe Y. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene and related genes as determinants of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer[J].*Cancer Science*, 2007, 98(12):1 817.
- [24] Yasuda H, Kobayashi S. EGFR exon 20 insertion mutations in non-small-cell lung cancer: preclinical data and clinical implications[J].*Lancet Oncol*,2012,13(1):e23.
- [25] Linardou H, Dahabreh IJ, Bafaloukos D, *et al*. Somatic EGFR mutations and efficacy of tyrosine kinase inhibitors in NSCLC [J].*Nat Rev Clin Oncol*,2009,6(6):352.
- [26] Ma C, Wei S. T790M and acquired resistance of EGFR TKI: a literature review of clinical reports[J].*J Thorac Dis*,2011,3(1):10.
- [27] Arcila ME, Oxnard GR, Nafa K, *et al*. Rebiopsy of lung cancer patients with acquired resistance to EGFR inhibitors and enhanced detection of the T790M mutation using a locked nucleic acid-based assay[J].*Clin Cancer Res*, 2011,17(5):1 169.
- [28] Maheswaran S, Sequist LV, Nagrath S, *et al*. Detection of mutations in EGFR in circulating lung-cancer cells[J].*N Engl J Med*,2008,359(4):366.
- [29] Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, *et al*. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib[J].*N Engl J Med*,2005,352(8):786.
- [30] Yun CH, Mengwasser KE, Toms AV, *et al*. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP[J].*Proc Natl Acad Sci USA*, 2008,105(6):2 070.
- [31] Wu JY, Yu CJ, Chang YC, *et al*. Effectiveness of tyrosine kinase inhibitors on "uncommon" epidermal growth factor receptor mutations of unknown clinical significance in non-small cell lung cancer[J].*Clin Cancer Res*, 2011, 17(11):3 812.
- [32] Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, *et al*. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling[J].*Science*, 2007, 316(5 827): 1 039.

阿戈美拉汀抗抑郁应用的现状与进展

胡孝芬*, 欧阳泽祥, 韩友松(安庆市第六人民医院精神科, 安徽 安庆 246003)

中图分类号 R971;R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)06-0554-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.06.26

摘要 目的:为促进阿戈美拉汀在治疗抑郁症中的合理应用提供参考。方法:通过查阅近期国内外对阿戈美拉汀的研究资料,对阿戈美拉汀的作用机制,药理学特性,临床应用中的起始治疗、停药、换药及联合治疗、对睡眠的影响,以及其耐受和安全性进行归纳和总结。结果与结论:阿戈美拉汀的不良反应小、促进睡眠作用较好,且撤药反应微弱,易与其他药物联用,是药理学特性新颖、临床应用前景广阔的抗抑郁药物。

关键词 阿戈美拉汀;抑郁症;褪黑激素;药理学

抑郁症是临床常见的心理疾病,有易复发和致残性高等特点,在生活节奏加快的时代,其发病率逐年升高^[1]。抑郁症患者通常兴趣缺乏、愉悦感消失、情绪低落、易疲劳,或表现出一些躯体症状如睡眠障碍等。2010年经统计,我国抑郁症患者达2 600万人,每年造成的直接或间接经济损失高达80亿美元^[2]。我国17岁以下的儿童或青少年,约有10%受到不同程度心理问题的影响;国外抑郁症情况更为严重,美国治疗抑郁症的花费每年高达440亿美元,约15%的患者最终死于自杀^[3]。

对于抑郁症的治疗是基础和临床医学研究的重点,2010年我国抑郁症患者接受治疗的比例达到40%,但主要治疗药物仍然建立在神经递质失衡假说的基础上,很难使治疗效果获得突破性进展^[4]。随着药理研究的逐步深入,多种新型抗抑郁药被研发并进入药物试验。阿戈美拉汀(Agomelatine)就是其中之一,在动物实验和临床研究中均取得了良好的效果。作为世界首个靶向褪黑激素的抗抑郁药物,主要用于治疗成人抑郁。

中国目前临床常用的抗抑郁药主要包括:传统抗抑郁药包括单胺氧化酶抑制剂和三环、四环等杂环类抗抑郁药、选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂、去甲肾上腺素和多巴胺再摄取抑制剂(NDRIs)、特异性5-羟色胺(5-HT)能抗抑郁药(NaS-

SA)、5-HT受体拮抗药及5-HT再摄取抑制剂(SARIs)和其他抗抑郁药包括噻奈普汀及中草药等。现有的抗抑郁药常见的不良反应包括:镇静、激越、抗胆碱能效应(包括口干、眼干、视物模糊、便秘、尿潴留、心动过速或意识障碍等)、体位性低血压、胃肠不适、性功能障碍、体质量增加、体质量减轻等。三环类的抗抑郁药疗效尚可,但耐受性问题较为普遍,大多数患者不适合使用。5-HT再摄取抑制剂虽然具有了更好的耐受性,但副作用较多,导致其依从性较低,且对重度抑郁症患者治疗效果不佳。而阿戈美拉汀基本对所有类型的抑郁症均有较好的治疗效果,且副作用更少,是更有前景的抗抑郁药物。

1 阿戈美拉汀的作用机制

阿戈美拉汀是褪黑激素受体MT₁和MT₂的激动药,也是5-HT_{2C}的受体拮抗药^[5];同时,也可以与5-HT_{1A}及5-HT_{2B}相结合,与受体的主要结合部位位于海马、杏仁核及前额叶皮质^[6]。人体节律系统调节中枢位于视交叉上核,在此分布有褪黑激素受体MT₁、MT₂及5-HT受体等。光刺激抑制褪黑激素的分泌,并抑制MT₁和MT₂受体,从而产生节律。阿戈美拉汀与褪黑激素受体MT₁和MT₂有近似的亲和力,抑制环磷酸腺苷(cAMP)合成,对视交叉上核的抑制具有浓度依赖性,因此有类似褪黑激素的作用^[7]。研究显示抑郁症的严重程度与节律

- [33] Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors[J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(10): 803.
- [34] Tamura M, Kondo M, Horio M, et al. Genetic polymorphisms of the adenosine triphosphate-binding cassette transporters (ABCG₂, ABCB₁) and gefitinib toxicity[J]. *Nagoya J Med Sci*, 2012, 74(1/2): 133.
- [35] Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 2[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(5): 785.
- [36] Lemos C, Giovannetti E, Zucali PA, et al. Impact of ABCG₂ polymorphisms on the clinical outcome and toxicity of gefitinib in non-small-cell lung cancer patients[J]. *Pharmacogenomics*, 2011, 12(2): 159.
- [37] Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial[J]. *Lancet*, 2008,

- 372(9 652): 1 809.
- [38] Kudoh S, Kato H, Nishiwaki Y, et al. For Japan Thoracic Radiology Group. Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177(12): 1 348.
- [39] Xue X, Xue Q, Pan L, et al. Gefitinib combination with prednisolone to avoid interstitial lung disease during non-small cell lung cancer treatment: a case report[J]. *Oncol Lett*, 2013, 5(5): 1 599.
- [40] Ishiguro N, Oyabu M, Sato T, et al. Decreased biosynthesis of lung surfactant constituent phosphatidylcholine due to inhibition of choline transporter by gefitinib in lung alveolar cells[J]. *Pharm Res*, 2008, 25(2): 417.
- [41] Nakamura Y, Sano K, Soda H, et al. Pharmacokinetics of gefitinib predicts antitumor activity for advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(9): 1 404.

* 主治医师。研究方向:抑郁症。电话:0556-5201037。E-mail: huxiaofen15@163.com

(收稿日期:2013-04-17 修回日期:2013-11-07)