

颅内植入药物治疗脑胶质瘤的研究进展[△]

赵祎镞^{1,2,3*}, 申 忱^{1,2}, 韩明阳^{1,2}, 赵伯言^{1,2}, 赵世光^{1,2#}(1. 哈尔滨医科大学附属第一医院神经外科, 哈尔滨 150001; 2. 哈尔滨医科大学脑科学研究所, 哈尔滨 150001; 3. 哈尔滨医科大学附属第一医院药学部, 哈尔滨 150001)

中图分类号 R979 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)32-4591-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.32.47

摘要 目的:为治疗脑胶质瘤的颅内植入药物的研究提供参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,对颅内植入药物治疗脑胶质瘤的研究进展进行归纳和总结。结果与结论:颅内植入药物包括明胶海绵包裹环磷酰胺、阿霉素浸泡明胶海绵、卡莫司汀缓释薄膜片、5-氟尿嘧啶缓释颗粒等;存在植入药物有效时间短、化疗药物的耐药性和不良反应的问题;研究方向主要为改进制备工艺、剂型、生物降解材料以及基因联合治疗方案。对颅内植入药物治疗脑胶质瘤的研究文献进行分析,有助于颅内植入药物的进一步合理开发和有效利用。

关键词 颅内植入;脑胶质瘤;化疗药物;耐药;不良反应

脑胶质瘤(Glioma)患者仅占全球癌症患者的1.9%,但约50%的中枢神经性癌症患者患有脑胶质瘤,原发性脑肿瘤中70%以上表现为恶性脑胶质瘤^[1-2]。脑胶质瘤是一种极难治愈的原发性恶性肿瘤,具有生存期短、复发率高的临床特征^[3]。治疗脑胶质瘤的经典方法是手术切除治疗后配合化疗,但胶质细胞呈现浸润性生长,与正常脑组织的界限不明显,导致基于手术的治疗并不能治愈,复发率高,预后效果不佳。颅内植入药物治疗脑胶质瘤能够延长患者的生存期、提高治愈率,成为国内外学者脑胶质瘤研究的热点课题。笔者通过查询近年来国内外相关文献,从临床应用的颅内植入药物、颅内植入存在的问题和应用前景对颅内植入药物治疗脑胶质瘤的研究进展进行归纳和总结,旨在为颅内植入药物的进一步合理开发和有效利用提供参考。

1 颅内植入药物

朱侗明等^[4]的研究表明,脑胶质瘤细胞通常在切除术后瘤床周围2 cm范围内复发,较少转移,一般在瘤体4 cm内出现侵袭性病灶,术后对脑胶质瘤的治疗主要集中在灭活瘤腔内残留的肿瘤细胞。患者术后需一段恢复期才能进行放/化疗干预,而未切除的肿瘤细胞可在2周内快速增殖,严重影响放/化疗效果。采用颅内植入药物,可在最佳时间、最佳范围内抑制肿瘤细胞的增殖,降低脑胶质瘤复发率,延长患者生存期,避免血脑屏障对药物到达脑部的屏障作用,提高作用部位药物浓度,克服全身大剂量化疗药物的毒副作用,使化疗药物在局部发挥强而有效的抑制作用^[5]。

临床最早使用的颅内植入药物是由明胶海绵包裹的环磷酰胺,具有抑制肿瘤、止血等作用,但由于明胶海绵载体的多孔性,使药物在颅内存留时间较短,达不到长期抑制效果^[6]。邓航等^[7]通过阿霉素浸泡明胶海绵,将其置于颅内腔壁,术后

再借助奥马耶(Ommaya)化疗泵注入阿霉素溶液,此方法可以延长药物的颅内存留时间,达到抑制肿瘤效果,明显延长脑胶质瘤患者的生存期,其2年生存率可达84.4%。方立仁等^[8]的研究显示,盐酸多柔比星局部颅内植入治疗合并后续Ommaya化疗泵注入单药的治疗方案可以获得满意的疗效,并在此试验基础上追踪分析77例脑胶质瘤患者,其中位生存期延长31.8月。

Nagpal S^[9]的研究指出,卡莫司汀(BCNU)作为治疗脑胶质瘤的一线药物,对肿瘤的抑制率可达50%。随着可降解高分子材料的快速发展,聚乳酸(PLA)、聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)等载体材料广泛地应用在颅内制剂的研究中。目前,美国、日本及欧洲等国唯一批准BCNU缓释薄膜片(Gliadel)这一颅内植入制剂上市,作为治疗新诊断为高度恶性胶质瘤患者的手术和放疗的辅助药物,也用于多形性胶质母细胞瘤(GBM)复发患者的手术辅助用药,但该药还未在我国上市。Gliadel是一种近白色的薄膜片(直径为1.45 cm,厚为0.1 cm),每片含BCNU 7.7 mg(3.85%)。植入后在术后瘤腔内缓慢溶解,直接向残留肿瘤细胞释放高浓度的BCNU。术中植入Gliadel+术后放疗+术后口服替莫唑胺(TMZ)的治疗方案能够明显延长患者的中位生存期,1年生存率约为75%,较非Gliadel植入组增加10%,且此联合治疗组的毒副作用未增加,对复发性神经GBM患者使用该联合治疗6个月后总生存率增加约17%^[10-12]。Yun DZ等^[13]对1997—2012年内美国、法国、德国等国应用Gliadel的安全性和有效性进行了评价。结果显示,颅内植入Gliadel治疗是一种有效的治疗方式,值得深入研究。

5-氟尿嘧啶(5-FU)缓释颗粒是我国唯一批准上市的植入化疗药物,主要用于对5-FU敏感的恶性肿瘤。吕学明等^[14]将55例患者随机分为两组:A组为30例5-FU缓释颗粒治疗组,脑部肿瘤切除后将5-FU缓释颗粒在瘤体内呈平行直线排列;B组为25例对照组。两组均在术后2周后开始放疗+尼莫司汀辅助化疗。随访结果显示,5-FU组6、12个月生存率分别为50% vs. 26.5%,对照组分别为26.5% vs. 9.9%。Menei P等^[15]采用局部缓释5-FU治疗脑胶质瘤术后的残余肿瘤的结果显示,患者3个月时肿瘤明显缩小,6个月后肿瘤增大,但无明显的不

△ 基金项目:黑龙江省卫生厅科研课题(No.2014-301);哈医大一院科研基金项目(No.2015B014)

* 主管药师,博士。研究方向:缓控释化疗药物。电话:0451-85553804。E-mail:Zhaoyilei2014@126.com

通信作者:教授,博士。研究方向:脑胶质瘤的基础及临床应用。电话:0451-85555870。E-mail:guangsz@hotmail.com

不良反应;结合术后肿瘤的变化与5-FU的半衰期,建议在术后隔3~6个月立体定向植入5-FU缓释颗粒。目前,应用5-FU缓释颗粒植入治疗胶质瘤已成为我国学者们的研究热点,但还缺乏随机、大样本的临床研究和实施反复植入药物的研究。

2 颅内植入存在的问题

2.1 有效时间短

开颅手术及术后植入药物的过程复杂,为了让植入药物在较长时间内发挥抑制作用,目前主要采用的化疗泵注入药物和多次立体定向植入药物的序贯治疗方法,均易引起二次感染等不良反应,也不同程度增加了患者负担。因此,应用不同聚合物材料包裹化疗药物,开发长效缓释的颅内植入制剂显得十分必要。纳米给药系统是选择适宜的高分子材料,采用高速研磨、离心等手段制备成含药的纳米粒,再通过调整粒径、药物释放时间等条件筛选能够长效抑制肿瘤增殖的颅内植入制剂^[16-17]。

2.2 耐药性

化疗药物治疗脑胶质瘤,能够明显抑制肿瘤增殖,但如BCNU、TMZ等化疗药物在反复应用后存在较明显的耐药现象,严重影响药物疗效。针对耐药蛋白、DNA损伤修复机制、肿瘤组织渗透性改变等复杂的耐药机制,目前主要选用多种化疗药物联合的方法降低机体耐药率。Brandes A等^[18]的研究指出,顺铂+TMZ能够耗尽肿瘤中的O6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基化转移酶(O6-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT),对TMZ具有增敏作用。杨平等^[19]的研究指出,尼莫司汀+替尼泊忒联合化疗可显著提高药物对肿瘤的化疗效果。随着合成技术的发展,可合成化疗药物的类似物,增加对MGMT蛋白的消耗^[20]。

2.3 不良反应

目前,临床应用颅内植入药物所致的不良反应主要有癫痫、脑水肿和颅内感染等^[4,7,14],均与脑部肿瘤切除术和植入药物的剂型相关。其中,癫痫一般高发于术后1周内,经对症治疗可治愈;由手术外伤造成的脑水肿可采用激素治疗,短时间内能消肿;但植入药物引起的严重颅内高血压、颅内感染等问题,只能将植入药物取出。Gliadel的固体形态使其具有一定占位性,临床植入后极易引起颅内血压升高、脑水肿等不良反应^[21-22]。

3 结语

颅内植入药物是有针对性的脑胶质瘤的治疗方案,值得学者们开展更大样本、更多适用种群的研究。目前,颅内植入药物的研究方向主要为:(1)改进制备工艺,延长药物颅内抑制肿瘤的作用时间;(2)考察不同剂型,降低颅内占位现象;(3)选用生物可降解材料,使药物在腔内尽可能无残留;(4)考察基因联合治疗方案,降低化疗药物的耐药率。随着高场强术中磁共振、荧光标记引导、功能神经导航等手段的发展,为颅内植入药物治疗脑胶质瘤的方案提供了更佳的术后环境。希望能有更适宜的颅内植入药物诞生,提高对脑胶质瘤的干预效果,延长脑胶质瘤患者的生命。

参考文献

[1] Gladson CL, Prayson RA, Liu W. The pathobiology of glioma tumors[J]. *Annu Rev Pathol*, 2010, 5:30.
[2] Ohgaki H. Epidemiology of brain tumors[J]. *Methods Mol Biol*, 2009, 472:323.
[3] Nakada M, Kita D, Watanabe T, et al. Aberrant signaling pathways in glioma[J]. *Cancers*, 2011, 3(3):3242.

[4] 朱侗明,章文斌. 间质内缓释BCNU治疗恶性脑胶质瘤进展[J]. *临床神经外科杂志*, 2010, 7(4):223.
[5] Luther N, Cheung NK, Dunkel IJ, et al. Intraparenchymal and intratumoral interstitial infusion of anti-glioma monoclonal antibody 8H9[J]. *Neurosurgery*, 2008, 63(6):1166.
[6] 高波,鲁格,苏同芳. 植入颅内治疗脑瘤的生物可降解药物控释体系[J]. *药学进展*, 2000, 24(5):274.
[7] 邓航,莫万彬,罗毅. 阿霉素术中控释化疗及术后局部化疗在脑胶质瘤中的应用[J]. *重庆医学*, 2011, 40(13):1302.
[8] 方立仁,莫万彬. 盐酸多柔比星控释局部化疗在脑胶质瘤术后治疗中的疗效[J]. *求医问药*, 2013, 11(1):243.
[9] Nagpal S. The role of BCNU polymer wafers (Gliadel) in the treatment of malignant glioma[J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2012, 23(2):289.
[10] Pan E, Mitchell SB, Tsai JS. A retrospective study of the safety of BCNU wafers with concurrent temozolomide and radiotherapy and adjuvant temozolomide for newly diagnosed glioblastoma patients[J]. *J Neurooncol*, 2008, 88(3):353.
[11] Rich JN, Affronti ML, Day JM, et al. Overall survival of primary glioblastoma (GBM) patients receiving carmustine(BCNU) wafers followed by radiation (RT) and concurrent temozolomide (TMZ) plus rotational multi-agent chemotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(18):2070.
[12] Ryken T, Carlisle T, Buatti J, et al. Treatment of adults with newly diagnosed glioblastoma multiforme or anaplastic astrocytoma with surgery, gliadel wafers and limited field radiation plus concomitant temozolomide followed by adjuvant temozolomide[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(15):13003.
[13] Yun DZ, Ruo YD, Zhuo C, et al. Efficacy and safety of carmustine wafers in the treatment of glioblastoma multiforme: a systematic review[J]. *Turk Neurosurg*, 2014, 24(5):639.
[14] 吕学明,袁绍纪,卢培刚,等. 缓释型5-氟尿嘧啶植入治疗恶性脑胶质瘤[J]. *中华临床医师杂志*, 2011, 5(9):2763.
[15] Menei P, Benoit JP. Implantable drug-releasing biodegradable microspheres for local treatment of brain glioma[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2003, 88:51.
[16] Li W, Feng SS, Guo Y. Block copolymer micelles for nanomedicine[J]. *Nanomedicine*, 2012, 7(2):169.
[17] Li W, Zhao MX, Ke CH, et al. Nano Polymeric carrier fabrication technologies for advanced antitumor therapy[J]. *Biomed Res Int*, 2013, doi:10.1155/2013/305089.
[18] Brandes A, Basso U, Reni M, et al. First-line chemotherapy with plus fractionated temozolomide in recurrent glioblastoma multiforme: a phase II study of the Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro Oncologia[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(9):1598.
[19] 杨平,田增明,李方明,等. 尼莫司汀与替尼泊忒联合化疗治疗恶性胶质瘤疗效观察[J]. *中华神经外科杂志*, 2008, 24(9):667.
[20] 郭珊珊,阎昭. 替莫唑胺治疗脑胶质瘤耐药机制的研究

新型长效胰高血糖素样肽-1受体激动药——杜拉鲁肽

徐斯盛^{1*}, 华小懿^{2#}, 肖 兰¹, 王天翼¹, 郭抗萧¹(1.长沙卫生职业学院,长沙 410100;2.江苏省无锡药品检验所,江苏 无锡 214028)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)32-4593-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.32.48

摘要 目的:了解新型长效胰高血糖素样肽-1受体(GLP-1R)激动药杜拉鲁肽的药物信息。方法:查阅近年来国内外相关文献,对杜拉鲁肽的作用机制、药动学、临床研究、安全性及耐受性等进行归纳和总结。结果与结论:杜拉鲁肽主要用于结合饮食与运动改善和控制2型糖尿病患者的血糖水平,是目前唯一用于糖尿病治疗的非胰岛素注射笔给药药物,单药治疗或与二甲双胍、磺酰脲类药物联合治疗,能降低糖化血红蛋白、空腹血糖水平,减少体质量及餐后血糖波动,长期稳定性和安全性较好,不良反应与已上市的GLP-1R激动药相似,主要为恶心、呕吐和腹泻,低血糖发生率极低。

关键词 杜拉鲁肽;胰高血糖素样肽-1受体激动药;2型糖尿病

糖尿病是一种慢性代谢性疾病,主要表现为高血糖,持续的高血糖是导致糖尿病并发症的主要因素,如视网膜、肾脏、神经系统及微血管并发症等。全球约有3.82亿糖尿病患者,预计2035年患者将达到6亿^[1]。糖尿病可分为胰岛素依赖型(1型糖尿病)和非胰岛素依赖型(2型糖尿病)。2型糖尿病患者约占总数的90%,治疗药物主要有胰岛素分泌促进剂、胰岛素增敏剂、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、二甲双胍等,均有致低血糖、体质量增加、心血管疾病等不良反应。开发作用于新靶点、避免传统糖尿病药品不良反应、对胰岛B细胞具有保护作用的新型药品成为这一领域的研究热点。患者体内细胞膜受体胰高血糖素样肽-1(Glucagon-like peptide-1, GLP-1)的水平太低致胰岛B细胞受损,是2型糖尿病的重要致病因素。

GLP-1是一种肠促胰岛素,主要由分布于空肠、回肠和盲肠的L细胞分泌,并由胰高血糖素原基因转录、翻译及加工而成。GLP-1由30或31个氨基酸残基组成,有GLP-1(7-36)和GLP-1(7-37)两种亚型,前者体内稳定性好,促胰岛素分泌作用强^[2]。GLP-1受体(GLP-1R)属于G蛋白偶联受体,与内源性激动药GLP-1特异性结合后,通过环磷酸腺苷(cAMP)介导的信号通路发挥调控血糖的作用。GLP-1具有血糖依赖性的肠促胰岛素分泌作用,避免传统糖尿病药物治疗中的低血糖症;保护胰岛B细胞,刺激其增殖和分化;但在体内易被二肽基肽酶-4(DPP-4)降解,失去活性,对天然GLP-1结构改造后可获得长效的GLP-1R激动药。近年来,美国FDA已批准艾塞纳肽^[3]、利拉鲁肽^[4]、阿必鲁肽^[5]、杜拉鲁肽(Dulaglutide)等GLP-1R激动药上市。

杜拉鲁肽(商品名:Trulicity[®])是由美国Lily公司研发的新型长效GLP-1R激动药,由两个具有DPP-4抑制作用的GLP-1类似物和人免疫球蛋白重链IgG4-Fc片段融合得到^[6],其活性

与内源性GLP-1相似,半衰期为5 d,能有效延缓肾脏的清除作用。杜拉鲁肽的分子式为C₂₆₄₆H₄₀₄₄N₇₀₄O₈₃₆S₁₈,相对分子质量为59 669,CAS号为923950-08-7^[7]。FDA于2014年9月批准杜拉鲁肽皮下注射液上市,主要适用于在饮食和体育锻炼基础上改善成人2型糖尿病患者的血糖控制水平^[8]。欧盟委员会于2014年12月批准杜拉鲁肽皮下注射液在欧洲上市^[9]。

1 临床药理研究

1.1 作用机制

杜拉鲁肽属于融合蛋白,将两个具有二肽基肽酶抑制作用的GLP-1(7-37)C端与人免疫球蛋白IgG4-Fc可结晶蛋白片段N端通过小肽分子链连接,并进行特定的氨基酸位点修饰,包括将GLP-1(7-37)的第36位精氨酸(Arg36)以及IgG4-Fc片段重链的第234位苯丙氨酸(Phe234)、第235位亮氨酸(Leu235)、第228位丝氨酸(Ser228)分别替换成甘氨酸(Gly)、丙氨酸(Ala)、Ala、脯氨酸(Pro),并去掉IgG4-Fc碳端的赖氨酸(Lys)^[10]。氨基酸位点的修饰降低了IgG4-Fc与其受体的结合作用,减少了细胞毒性,提高了药物安全性。

杜拉鲁肽通过与细胞膜表面的GLP-1R结合激活胞内相关信号转导通路,以葡萄糖依赖方式促进胰岛素合成及分泌,并减少胰高血糖素分泌,从而降低血糖。Wolfgang G等^[10]的研究显示,在离体大鼠胰岛处于细胞外高糖(16.78 mmol/L)环境时,随着杜拉鲁肽的加入(浓度为3~30 nmol/L),离体大鼠胰岛分泌增强2.5~3倍。杜拉鲁肽浓度为300 nmol/L时离体大鼠胰岛分泌达到最大值,与人体内源性GLP-1作用强度相似;而离体大鼠胰岛处于低糖环境(2.78 mmol/L)环境时,杜拉鲁肽的加入对胰岛素分泌无明显影响。杜拉鲁肽还能减缓胃排空、增加饱食感、减少摄食,降低餐前和餐后血糖水平。给予定量葡萄糖输液的大鼠皮下注射单剂量的杜拉鲁肽(0.3、1、3、

进展[J]. 药物评价研究,2014,37(6):561.

[21] Westphal M, Hilt DC, Bortey E, et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BC-

* 助教, 硕士。研究方向:药物化学、药事管理。电话:0731-84015938。E-mail: stevenxss@126.com

通信作者:主管药师,博士。研究方向:药物分析与药动学。电话:0510-66116727。E-mail: xiaoyihua1129@163.com

NU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma[J]. *Neuro Oncol*, 2003, 5(5): 79.

[22] Gallego J, Barcia J, Barcia-Marino C. Fatal outcome related to carmustine implants in glioblastoma multiforme[J]. *Acta Neurochir*, 2007, 149(3): 261.

(收稿日期:2015-03-20 修回日期:2015-06-08)

(编辑:陶婷婷)