

# 抗乳腺癌药物福美司坦的研究进展

张 姝\*, 罗东林<sup>#</sup>(第三军医大学大坪医院野战外科研究所乳腺甲状腺血管外科, 重庆 400042)

中图分类号 R96 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)32-4606-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.32.53

**摘要** 目的:介绍抗乳腺癌药物福美司坦的研究进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,对福美司坦的作用机制、药效学研究、药动学研究、临床研究以及与同类药物的比较进行归纳和总结。结果与结论:福美司坦能有效地与芳香化酶结合,阻断内源性雄激素与酶的结合,导致雄激素无法转化为雌激素,从而降低血浆内雌激素水平,达到抑制乳腺癌细胞的效果。福美司坦还可用于早期子宫内膜癌的治疗,对念珠菌有抑制作用,通过与曲妥珠单抗联用治疗乳腺癌,与宽缬酮的联合抑制芳香化酶作用,增强特异性抗体对肿瘤细胞的抑制作用,降低单一用药的不良反应。

**关键词** 抗乳腺癌药物;芳香化酶抑制剂;福美司坦

乳腺癌是威胁全球女性健康的重大疾病之一,难以根治,复发率和死亡率高。乳腺癌的发病率逐年上升且,且我国乳腺癌的发病率比发达国家高1%~2%,患者呈年轻化的趋势<sup>[1]</sup>。福美司坦(Formestane)是由Ciba-Geigy制药公司研发,于1993年上市的第二代芳香化酶抑制剂(Aromatase Inhibitors),化学名为4-羟基雄烯-4-烯-3,17-二酮,分子式为C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>,相对分子质量为302.41,是生理甾体激素雄烯二酮(Androstenedione)的衍生物,其特异性高,能够有效与芳香化酶结合,阻断内源性雄激素与酶的结合,导致雄激素无法转化为雌激素,从而降低血浆内雌激素水平,达到抑制乳腺癌细胞的效果<sup>[2]</sup>。

## 1 作用机制

乳腺癌的发生与机体内分泌相关,卵巢和肾上腺等组织分泌的雌激素与乳腺组织处的特异性受体结合,产生信号分子激活细胞生长相关基因,当乳腺组织中雌激素受体因基因异常调控而大量表达时,细胞生长相关基因的过度表达将导致乳腺组织处细胞的非正常增殖,诱导肿瘤细胞生长,从而产生病变。目前,治疗乳腺癌的方法包括手术切除、放疗、化疗和内分泌治疗。

芳香化酶由细胞色素P<sub>450</sub>(CYP)芳香化酶和还原型辅酶II

(NADPH)-CYP组成,主要分布于卵巢组织,同时也在乳腺、肾上腺等组织有表达<sup>[3]</sup>。芳香化酶能将内源性雄激素转化为雌激素,与体内雌激素合成限速酶。乳腺癌组织对于雌激素敏感,若抑制芳香化酶活性,则可降低血浆内雌激素水平,乳腺组织的非正常增殖即得到抑制。因此,芳香化酶抑制剂成为治疗乳腺癌的重要思路之一,通过设计并合成与雄烯二酮分子结构/空间结构相似的化合物,使其与芳香化酶结合,占据雌激素反应位点且导致酶失活,则能减少内源性雄激素的转化,有效降低体内雌激素水平,达到抑制乳腺癌的效果。芳香化酶抑制剂药物包括:第一代药物氨鲁米特(Aminoglutethimide),第二代药物福美司坦,第三代药物依西美坦(Exemestane)、阿那曲唑(Anastrozole)和来曲唑(Letrozole)<sup>[4]</sup>,其化学结构见图1。

## 2 药理学研究

福美司坦为人胎盘微粒体、大鼠卵巢微粒体、人乳腺癌细胞和乳腺癌活检样品中的芳香化酶抑制剂。徐积恩<sup>[5]</sup>的研究显示,福美司坦可引起大鼠卵巢和人胎盘微粒体的迅速抑制,给药后3~20 min活性抑制可达50%。福美司坦50 mg/(kg·d)的剂量可使大鼠卵巢静脉血浆雌激素水平下降80%,给药3 h

- therapy: recent developments[J]. *Ther Drug Monit*, 2006, 28(6):720.
- [17] Koster RA, Alffenaar JW, Greijdanus B, et al. Fast LC-MS/MS analysis of tacrolimus, sirolimus, everolimus and cyclosporine A in dried blood spots and the influence of the hematocrit and immunosuppressant concentration on recovery[J]. *Talanta*, 2013, 115:47.
- [18] 孙春华, 黄建权, 刘志鹤, 等. HPLC-MS/MS快速同时测定全血中3种免疫抑制剂的浓度[J]. *中国药理学杂志*, 2008, 43(21):1644.
- [19] Raymond GM. Immunosuppressant drug monitoring: is the laboratory meeting clinical expectations[J]. *Transplantation*, 2005, 39(1):119.
- [20] 熊樱, 吴笑春, 李馨, 等. 肾移植术后患者全血西罗莫司浓度监测结果分析[J]. *中国药师*, 2011, 14(7):941.
- [21] 王长希, 尚文俊, 陈立中. 肾移植受体应用西罗莫司治疗窗的临床研究[J]. *中国新药与临床杂志*, 2005, 24(1):41.
- [22] Kuehl P, Zhang J, Lin Y, et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression[J]. *Nat genet*, 2001, 27(4):383.
- [23] Xie HG, Wood AJ, Kim RB, et al. Genetic variability in CYP3A5 and its possible consequences[J]. *Pharmacogenomics*, 2004, 5(3):243.
- [24] 缪丽燕, 黄晨蓉, 曹剑, 等. 肾移植病人SRL血药浓度/剂量比与CYP3A5基因多态性的关系[J]. *中国新药与临床杂志*, 2007, 26(7):524.

\* 医师, 硕士研究生。研究方向:乳腺癌的基础与临床。电话:023-68757953。E-mail:zs1223@hotmail.com

<sup>#</sup> 通信作者:主任医师,教授,博士。研究方向:乳腺癌的基础与临床。电话:023-68757951。E-mail:Ldl1967@sina.com

(收稿日期:2015-01-22 修回日期:2015-10-13)

(编辑:陶婷婷)

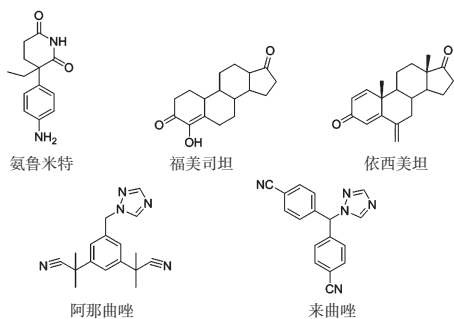


图1 芳香化酶抑制剂化学结构式

后采用同位素示踪法测出雄烯二酮转化为雌激素的抑制率达90%<sup>[6-7]</sup>。

Dowsett M等<sup>[8]</sup>的研究显示,给予绝经后女性福美司坦500 mg,24 h内平均血浆雌激素水平下降40%,给药7 d可下降80%;每2周注射250 mg,8周内抑制雌激素水平约60%;其口服最大有效剂量为250 mg/d。由于绝经前女性雌激素生成主要在脑垂体释放的促性腺激素控制下的卵巢,不受芳香化酶抑制作用而减少,因而绝经前女性单用福美司坦对雌二醇水平无明显影响,临床表现为产生拮抗作用。

Brodie AM等<sup>[9]</sup>的研究采用二甲基苯并蒽(DMBA)诱发大鼠乳腺癌模型,给予福美司坦50 mg/kg, im, bid, 给药4周后,约90%的大鼠肿瘤缩小程度>50%,4%的大鼠肿瘤完全消退。Chander SK等<sup>[10]</sup>的研究显示,福美司坦12.5 mg/kg+5%柠檬烯(limonene)对致癌物N-亚硝基脲(NMU)诱发的大鼠乳腺癌有效,抑制率为83.3%,优于福美司坦单独使用。

Dowsett M等<sup>[11]</sup>发现,采用口服/非胃肠道吸收的所有途径给药,福美司坦对血清中的雄烯二酮、睾丸素或5 $\alpha$ -二氢睾丸酮水平没有影响;福美司坦250 mg/d, po, 给药4次后,34%的患者出现性激素结合球蛋白(SHBG)水平下降,采用气-质联用(GC-MS)分析方法测定非胃肠道吸收给药对血清雌酮水平的抑制约为40%。福美司坦对雌激素生物合成的抑制并不改变绝经后女性的雌激素前体含量。

### 3 临床研究

乳腺癌的肿瘤上皮细胞周围基质细胞通过生产旁分泌因子影响细胞表型。非雌激素依赖型在进行芳香化酶抑制剂治疗(AIs)时也会增加癌症的扩散。雌激素受体(ER)和表皮生长因子受体(HER)间串扰的分子机制与内分泌治疗相抵抗,但相互作用尚不清楚。芳香化酶诱导雌二醇生物合成的作用为根据芳香化酶活性的靶向与HER途径采取联合用药提供了分子理论基础。根据福美司坦的芳香化酶抑制作用,结合单克隆抗体anti-HER2曲妥珠单抗针对性用于上皮细胞基质的相互作用,Cavaliere C等<sup>[12]</sup>进行的研究显示,单用曲妥珠单抗和单用福美司坦对癌细胞生长抑制率分别为16% vs. 25%,差异有统计学意义( $P<0.01$ );两药联用对癌细胞生长抑制率为50%,与两单用组比较差异均有统计学意义( $P<0.001$ )。福美司坦+曲妥珠单抗的用药抑制了芳香化酶和HER2的信使RNA的表达,同时减少了细胞周期蛋白D1的表达。结果表明,模型通过AIs和anti-HER2的联合用药可以有效治疗乳腺癌。

从东革阿里(*Eurycoma longifolia*)中提取出的宽缙酮(Eu-

rycomanone)可抑制磷酸二酯酶的活性,促进睾酮的形成。Low BS等<sup>[13]</sup>的研究表明,宽缙酮能够显著提高福美司坦对芳香化酶的抑制作用。

Braun DP等<sup>[14]</sup>的研究发现,经福美司坦对雌激素受体过表达肿瘤细胞有活化作用。在相应抗体的存在下,能够增强单核细胞介导的抗体依赖性细胞介导的细胞毒副作用,有助于单核细胞对肿瘤细胞的吞噬作用;单用福美司坦时,单核细胞的吞噬能力下降。表明福美司坦与特异性抗体的联合使用能够增强对乳腺癌肿瘤细胞的抑制。

Carlini P等<sup>[15]</sup>的研究证明,福美司坦+醋酸甲地孕酮比单用醋酸甲地孕酮,肿瘤的总抑制率未得到明显改善,但减轻了单用醋酸甲地孕酮治疗时所引起的毒副作用,如体质量下降( $P=0.001$ )、呼吸困难( $P=0.008$ )以及外周性水肿( $P=0.03$ ),组间比较差异均有统计学意义。

子宫内膜癌是发生于子宫内膜的恶性上皮肿瘤,好发于围绝经期和绝经后女性。芳香化酶抑制剂可用于子宫内膜癌及其癌前病变,福美司坦能有效与芳香化酶结合,对早期子宫内膜癌有很好的治疗效果<sup>[16]</sup>。Routh MM等<sup>[17]</sup>的研究发现,福美司坦浓度达到800  $\mu\text{g/ml}$ 时对白色念珠球菌的杀菌效果并不明显,但是其最低抑菌浓度为100  $\mu\text{g/ml}$ ,表明其对白色念珠球菌有良好的抑菌潜力,可作为抗白色念珠球菌的底物进行结构修饰。

### 4 不良反应

福美司坦的常见不良反应有皮肤潮红、皮疹、嗜睡、恶心、呕吐、消化不良以及情绪不稳定等。Czerny B等<sup>[18]</sup>的研究表明,对于切除卵巢的雌性小鼠,福美司坦能够减少胆汁的分泌,从而减少体内三羟基胆酸的合成,增加胆固醇浓度,增加了胆道结石发生的风险。Bowers JM等<sup>[19]</sup>的研究发现,福美司坦可抑制雄性小鼠的神经元细胞分化,对其成年后的学习认知功能和免疫功能有显著影响,而雌性小鼠未见明显影响。Gulati K等<sup>[20]</sup>的研究显示,福美司坦对小鼠有增强应激性溃疡和降低脑内氮氧化物以及谷胱甘肽水平的作用,且雌性小鼠反应较雌性小鼠明显。

### 5 与其他抗乳腺癌药物的比较

他莫昔芬(TAM)为治疗患有转移性乳腺癌且肿瘤雌激素受体呈阳性的绝经后女性的一线药物,对肿瘤有效抑制率达30%~40%,对患者有着良好的耐受性,已被广泛使用。TAM的作用机制是与雌二醇在靶器官内争夺雌激素受体,减少胞浆内雌激素受体含量,阻断核内雌激素生成基因的转录,延缓细胞分裂,抑制雌激素依赖的蛋白质的合成,降低癌细胞的增殖。患者在TAM治疗时可能出现病情恶化,对肿瘤的抑制作用减弱甚至失效。福美司坦作为一线治疗药物,与TAM有着同等的治疗效果,但可降低TAM不良反应的发生率,使用芳香化酶抑制剂作为TAM治疗失效的下一步治疗方案较理想。

氨鲁米特选择性不高,对芳香化酶抑制的同时也对转化类固醇成为孕烯醇酮的碳链裂解酶有抑制作用,易致皮疹、共济失调等,常需联合糖皮质激素防止药品不良反应。福美司坦对人胎盘微粒体芳香化酶和肿瘤活检样品的抑制活性均较氨鲁米特强。单用氨鲁米特150 mg/(kg·d)或与福美司坦联用

后肿瘤消退的发生率均不如单用福美司坦 50 mg/(kg·d)<sup>[9]</sup>。

阿那曲唑、来曲唑为非甾体类的芳香化酶抑制剂,其作用机制为可逆地与NADPH依赖的芳香化酶蛋白亚基结合,促进混合功能加氧酶的作用,干扰雌激素的合成。Carlini P等<sup>[21]</sup>的体外试验显示,阿那曲唑抑制人胎盘芳香化酶活性的半抑制浓度(IC<sub>50</sub>)为15 nmol/L,来曲唑为15 nmol/L,二者的效力均优于福美司坦,但阿那曲唑、来曲唑作为治疗乳腺癌的一线用药时产生了耐药性,而当福美司坦作为二线用药时不良反应较小,且无交叉耐药性报道,福美司坦与阿那曲唑、来曲唑可联合使用。

## 6 结语

近年来,福美司坦的新用途和用法逐渐被发现,比如对早期子宫内膜癌的治疗、对念珠菌的抑制作用、通过与曲妥珠单抗联合治疗乳腺癌、与宽缬酮的联合抑制芳香化酶作用,增强特异性抗体对肿瘤细胞的抑制作用、降低单一用药的不良反应用等。福美司坦作为第二代芳香化酶抑制剂,有比第一代药物疗效好、比第三代药物耐药性更优的特点,但如何更好地将其应用于抗乳腺癌范畴以及减少不良反应等,仍有待进一步研究。

## 参考文献

[1] 朱琳,杨顺娥. 乳腺癌雌激素受体相关基因研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2015,23(8):1 135.

[2] Martin GDA, Narvaez J, Marti A. Synthesis and bioconversions of formestane[J]. *J Nat Prod*,2013,76(10):1 966.

[3] 周雯迪,苏梦翔,狄斌. 芳香化酶抑制剂筛选模型的研究进展[J]. 中国医院药学杂志,2014,34(22):1 961.

[4] 付静,沈中华,程飞,等. 芳香化酶的结构、催化机制及其抑制剂研究进展[J]. 药学学报,2012,47(1):18.

[5] 徐积恩. 抗肿瘤药福美司坦[J]. 国外医药:合成药、生化药、制剂分册,1994,15(3):178.

[6] Brodie AM, Garrett WM, Hendrickson JR, et al. Inactivation of aromatase activity in placenta and ovarian microsomes by 4-hydroxyandrostene-3,17-dione and 4-acetoxyandrostene-3,17-dione and sustained effects in vivo[J]. *Steroids*,1981,38(6):693.

[7] Wing LY, Garrett WM, Brodie AM. Effect of Aromatase Inhibitors, Aminoglutethimide, and 4-OHA on Cyclic Rats and Rats with 7,12-Dimethylbenz (a) anthracene-induced Mammary Tumors[J]. *Cancer Res*,1985,45(6):2 425.

[8] Dowsett M, Goss PE, Powles TJ, et al. Use of the aromatase inhibitors 4-hydroxyandrostenedione in postmenopausal breast cancer: optimization of therapeutic dose and route [J]. *Cancer Res*,1987,47(7):1 957.

[9] Brodie AM, Garrett WM, Hendrickson JR, et al. Effects of aromatase inhibitor 4-hydroxyandrostenedione and other compounds in the 7,12-dimethylbenz (a) anthracene-induced breast carcinoma model[J]. *Cancer Res*,1982,42(8):3 360.

[10] Chander SK, Lansdown AG, Luqmani YA. Effectiveness

of combined limonene and 4-hydroxyandrostenedione in the treatment of NMU-induced rat mammary tumors[J]. *Brit J Cancer*,1994,69(5):879.

[11] Dowsett M, Cunningham DC, Stein RC. Dose-related endocrine effects and pharmacokinetics of oral and intramuscular 4-hydroxyandrostenedione in postmenopausal breast cancer patients[J]. *Cancer Res*,1989,49(5):1 306.

[12] Cavaliere C, Corvigno S, Galgani M, et al. Combined inhibitory effect of formestane and herceptin on a subpopulation of CD44+/CD24 low breast cancer cells[J]. *Cancer Sci*,2010,101(7):1 661.

[13] Low BS, Choi SB, Abdul WH, et al. Eurycomanone, the major quassinoid in *Eurycoma longifolia* root extract increases spermatogenesis by inhibiting the activity of phosphodiesterase and aromatase in steroidogenesis[J]. *J Ethnopharmacol*,2013,149(1):201.

[14] Braun DP, Crist KA, Shaheen F, et al. Aromatase inhibitors increase the sensitivity of human tumor cells to monocyte-mediated, antibody-dependent cellular cytotoxicity [J]. *Am J Surg*,2005,190(4),570.

[15] Carlini P, Bria E, Giannarelli D, et al. New aromatase inhibitors as second-line endocrine therapy in postmenopausal patients with metastatic breast carcinoma: a pooled analysis of the randomized trials[J]. *Cancer*,2005,104(7):1 335.

[16] Gao C, Wang Y, Tian W, et al. The therapeutic significance of aromatase inhibitors in endometrial carcinoma [J]. *Gynecol Oncol*,2014,134(1):190.

[17] Routh MM, Raut JS, Karuppaiyl SM. Dual properties of anticancer agents: an exploratory study on the in vitro anti-candida properties of thirty drugs[J]. *Chemotherapy*,2011,57(5):372.

[18] Czerny B, Teister M, Juzyszyn Z, et al. Effect of 4-hydroxyandrost-4-ene-3,17-dione (formestane) on the bile secretion and metabolism of 4-14C-cholesterol to bile acids[J]. *Pharmacol Rep*,2005,57(6):896.

[19] Bowers JM, Waddell J, McCarthy MM. A developmental sex difference in hippocampal neurogenesis is mediated by endogenous oestradiol[J]. *Biol Sex Differ*,2010,1(1):8.

[20] Gulati K, Chakraborti A, Ray A. Gender based differences in stress-induced gastric ulcer formation and its regulation by nitric oxide (NO): an experimental study[J]. *Curr Pharm Design*,2015,21(23):3 395.

[21] Carlini P, Ferretti G, Di Cosimo S, et al. Is there a benefit by the sequence anastrozole-formestane for postmenopausal metastatic breast cancer women[J]. *J Ster Bioch*,2003,86(1):107.

(收稿日期:2015-07-02 修回日期:2015-09-29)

(编辑:陶婷婷)