

脑胶质瘤药物治疗新进展

张洪伟 综述, 李宏 审校

天津医科大学第二医院, 天津 300211

[摘要] 胶质瘤是最常见神经系统肿瘤, 因其生长迅速、侵袭性强、手术后易复发、病死率高, 成为医疗界的难题。手术治疗和放疗之外, 药物化疗是最常用的手段。化疗药物种类繁多, 效果不一。其中替莫唑胺和贝伐单抗效果突出, 成为一线用药。部分中药提取成分因高效低毒成为化疗新兴药物。

[关键词] 胶质瘤; 化疗; 药物

[中图分类号] R971 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-2809(2015)14-0019-04

New progress in the treatment of glioma

ZHANG Hong-wei, LI Hong

The second hospital of Tianjin medical university, Tianjin, 300211

[Abstract] Glioma is the most common cancer of the nervous system, because of its rapid growth, strong invasion, recurrence after operation and high fatality rate, Glioma becomes difficult to treat. Besides the operation and radiotherapy, chemotherapy is the most commonly used method. Many kinds of medicines cure glioma at different levels. Temozolomide and bevacizumab have outstanding effect on glioma, and become the first-line. Because of high efficiency and low toxicity, some extraction from traditional Chinese medicine come to be new medicines for glioma.

[Key words] glioma; chemotherapy; medicine

胶质瘤起源于外胚层, 是神经系统最常见的原发性肿瘤, 约占颅内原发性肿瘤的50%以上。其特点为生长迅速、侵袭性强、手术后易复发、病死率高。在所有新发肿瘤中, 胶质瘤占1.4%, 而死于胶质瘤的患者占有肿瘤死亡患者的2.4%^[1]。虽然手术治疗明显改善了胶质瘤患者生存期, 但因其根治困难, 药物治疗仍是治疗胶质瘤的重要手段之一。据2012NCCN指南建议, 除了低级别、全切且无高危因素的胶质瘤外, 均应采取化疗措施。本文主要就胶质瘤的代表性药物治疗做一综述。

胶质瘤化疗药物一般要求非极性、低分子量的有机溶剂。包括新陈代谢类药物, 如: 甲氨蝶呤、巯嘌呤、6-硫鸟嘌呤等; 烷化剂类, 如: 亚硝基脲

类、铂类、丙卡巴胍、替莫唑胺等; 拓扑酶抑制剂, 如: 依托泊苷、伊利康唑、替尼泊苷等; 还有植物类药物, 如: 长春新碱、长春花碱等。还有近年来新兴的药物靶向治疗, 以单克隆抗体贝伐单抗为代表。

1 替莫唑胺

替莫唑胺作为一种新型咪唑四嗪类烷化剂, 容易进入血脑屏障, 在脑组织内的浓度可达血液浓度的30%~40%。在中枢神经系统肿瘤, 特别是恶性胶质瘤化疗中得到广泛应用, 成为胶质瘤化疗进展的“里程碑”^[2,3]。于已成为临床上治疗恶性胶质瘤的一线化疗药物^[4]。王宁等通过对比四种化疗药物的效果发现替尼泊苷抗胶质瘤作用较强, 而替莫唑胺对高级别胶质瘤化疗效果好^[5]。替莫唑胺对复发的高级别胶质瘤具有更好的治疗效果^[6]。李瑜等经过对人胶质瘤细胞系的研究发现: 甲泼尼龙可以减轻放疗副反应, 但也可以诱导放疗抵抗, 而替莫唑胺正好可以抵消这种放疗抵抗, 达到更好的治疗

作者简介: 张洪伟, 男, 博士, 副主任医师 单位: 天津医科大学第二医院

通讯作者: 李宏, 主任医师 单位: 天津医科大学第二医院 邮箱: zhhwmen@163.com

收稿日期: 2015-4-28 接受日期: 2015-6-12

效果^[7]。替莫唑胺口服后快速吸收，生物利用度近100%。在生理pH值条件下，替莫唑胺迅速转化为甲基三氮烯咪唑酰胺，使得肿瘤细胞DNA烷基化发挥其细胞毒性作用^[8]。替莫唑胺联合沙利度胺可以上调U251胶质瘤细胞自噬及凋亡相关基因表达水平，诱导细胞凋亡及自噬性死亡，明显优于单药化疗^[9]。

在给药途径上，替莫唑胺也在向多向性发展。经典替莫唑胺给药为口服给药。天士力集团最新开发了几种局部缓释制剂，其中替莫唑胺-聚酸酐缓释微球由于聚酸酐表面溶蚀等特性，具有良好的缓释特性，鼠颅内植入试验显示，比口服替莫唑胺具有更好的治疗效果^[10]。袁苗苗等研制的替莫唑胺壳聚糖微球也表现出对C6胶质瘤细胞显著的抑制作用^[11]。近年来研究发现，鼻腔给药可为脑部疾病治疗提供有效的给药途径^[12]，军事医学科学院毒物药物研究所发明的经鼻腔给药的替莫唑胺脑靶向制剂，与其他方法如脑室给药相比，是无侵入性地将药物导入脑脊液，其给药方法方便、快捷、吸收迅速，生物利用度高，患者顺应性好。对于目标受体位于中枢神经系统，更容易绕过血脑屏障，且疗效与脑功能有关的药物及在常规给药途径下脑内浓度极低的药物，优势显著。因此，经鼻腔给药的TMZ脑靶向药物组合的脑胶质瘤的靶向治疗意义的研究对开辟脑胶质瘤更佳的治疗途径有着至关重要的意义^[13]。

替莫唑胺抗胶质瘤治疗效果确切，但长期研究发现同样存在耐药情况。研究显示，O-6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(MGMT)表达水平升高是导致U251/TR细胞对替莫唑胺耐药的主要机制，替莫唑胺可以通过自身消耗MGMT而改变U251/TR细胞的耐药特性，发挥抗耐药作用^[14]。除此之外，耐药机制尚存在非病理性原因。研究显示，肿瘤进展和假性进展者MGMT表达均呈阳性，MRS分析提示肿瘤进展者手术部位存在高水肿区和高乳酸代谢。因此，于替莫唑胺化疗之前对非完全切除者进行MGMT检测和手术部位局部水肿程度及乳酸水平评估，有利于提高治疗效果^[15]。大量实验证实耐药性是胶质瘤干细胞的特性，逆转胶质瘤干细胞耐药性

将为高效化疗提供保障^[16]。

2 贝伐单抗

恶性胶质瘤是血管生成最为活跃的肿瘤之一，因此抑制血管生成成为最有效的治疗方案之一。脑组织内大部分区域肿瘤细胞围绕玻璃样变的血管生长，即所谓的血管中心性生长^[17]。由此，抑制肿瘤血管生成的药物成为治疗胶质瘤的新兴手段。血管在恶性胶质瘤中通过3种信号通路生成：(1)Tie2/血管生成素信号通路；(2)VEGF信号通路；(3)Notch信号通路。其中VEGF在恶性肿瘤中高度表达(96%)^[18]，因而VEGF成为高级别胶质瘤的重要靶点^[19]。

贝伐单抗是一种重组的单克隆IgG抗体，可以特异性拮抗VEGF-A，阻碍VEGF-A和VEGF受体结合，从而减少新生血管生成，诱导血管正常化抑制肿瘤生长。贝伐单抗是目前新兴的靶向治疗药物。Fisher等实验证实应用贝伐单抗后，肿瘤局部的血管出现正常化^[20]。Reus等研究发现，肿瘤区的血管正常化，可以减轻脑水肿^[21]。

虽然贝伐单抗对高级别胶质瘤有着明显的抑制作用，但仍有其局限性。王勇等^[22]采用循证医学方法，对涉及837例患者及12项临床试验的样本进行Meta分析显示，所有应用贝伐单抗的患者6月无疾病进展生存率为84.5%，12月无疾病进展生存率为55.1%，1年总生存率为76%，2年总生存率为38.4%。结论显示，贝伐单抗联合标准方案治疗能够延长患者的无进展生存期，但不能改善总生存期。在此基础上再加用其他药物，未能改善患者的无进展生存期和总生存期。

贝伐单抗短期治疗可以抑制肿瘤生长，但随着时间延长，其作用减弱，且可继发肿瘤复发或恶化。其机制可能为：(1)Grau等研究发现，应用贝伐单抗2周后，在胶质瘤细胞中引起了VEGF-C和VEGF-D的表达，因而致使二次血管再生，影响抗肿瘤效果^[23]。(2)肿瘤内部坏死组织周围存在假栅栏样胶质瘤细胞，这些细胞处于缺氧条件下。血管正常化后，促进此类细胞转移，导致肿瘤复发。(3)原癌基因C-MET蛋白表达增加，被激活后，贝伐单抗在降低VEGF水平同时，降低了C-MET蛋白磷酸

化, 导致肿瘤组织促转移表型的形成^[24,25]。

3 中药提取物

中药抗肿瘤一直以来都是医学秘境, 随着科技的发展, 中药中的药效成分逐渐浮出水面, 成为抑制肿瘤生长的重要手段。柴昌等利用白花丹提取物白花丹素处理U251胶质瘤细胞后发现白花丹素抑制胶质瘤细胞的增殖和侵袭迁移。促进其凋亡, 可能与其升高miR200b、miR200c和miR-203的表达, 降低SOX₂蛋白的表达有关^[26]。吴丽等^[27]发现黄连素可抑制U251细胞的增殖, 并阻滞细胞周期于G2/M期, 其抗肿瘤的机制可能与上调p21 WAF1/CIP1、下调Cyclin D1表达相关。中药姜黄素可以调控体外培养的人脑胶质瘤细胞SHG44的周期进程, 诱导Bcl-2及Caspase 8的差异性表达, 并且具有显著抑制肿瘤细胞增殖及促凋亡的作用^[28]。

4 小结

脑胶质瘤病恶性度高、易复发、预后差, 虽然各种化疗药物都被证实有效, 但应用后多因肿瘤耐受影响治疗效果。因而需要各系药物联合^[29], 化疗药物与手术联合^[30], 化疗药物与放疗联合治疗、基因技术、生物治疗对抗胶质瘤。近年来, 随着纳米技术和医用高分子材料研究的发展, 磁性微粒负载化疗药物作为一种新的靶向化疗系统, 在外置磁场的作用下将携带的化疗药物定向聚集于靶区, 增加局部药物浓度, 有效发挥其杀伤肿瘤细胞的作用, 在提高化疗药物效果的同时, 明显减少正常组织和代谢器官的毒性作用^[31]。为胶质瘤的治疗提供更多更好的手段。

参考文献

[1] Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, et al. Cancer statistics, 2001[J]. CA Cancer J Clin, 2001, 51: 15-36.
[2] 钟诚, 王彬, 吕胜青, 等. 替莫唑胺在肿瘤化疗中的应用进展[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2013, 13(12): 1044-1048.
[3] 陈步东, 杨玉山. 替莫唑胺治疗颅内恶性胶质瘤疗效观察[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2004, 4(4): 220-223.
[4] Chifbaro S, Benvenuti L, Caporio A, et al. Temozolomide as first line agent in treating high grade gliomas: Phase II study[J]. Neurooncol, 2004, 6(1): 77-81.
[5] 王宁, 王伟, 杨日晓, 等. 原代胶质瘤细胞化疗药物敏感性研究[J].

中国现代神经疾病杂志, 2010, 10(5): 540-543.
[6] 李金铎, 姜镛, 王金环, 等. 替莫唑胺治疗复发性高级别胶质瘤进展[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2013, 13(12): 1037-1043.
[7] 李瑜, 杨学军, 曹永珍, 等. 替莫唑胺及甲泼尼龙对人胶质瘤细胞放射治疗敏感性的影响[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2011, 11(3): 334-339.
[8] 陈博年, 吴剑涓. 胶质瘤的药物治疗[J]. 天津药学, 2011, 23(1): 58-62.
[9] 高松, 潘强, 曾峰, 等. 沙利度胺联合替莫唑胺杀伤U251胶质瘤细胞机制的体外研究[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2010, 10(5): 533-539.
[10] 张晶晶, 王永峰, 王国成, 等. 替莫唑胺局部缓释制剂的研究进展[J]. 生物技术进展, 2014, 4(4): 263-267.
[11] 袁苗苗, 张春春, 王亚华, 等. 替莫唑胺壳聚糖微球的构建及对C6细胞抑制作用的评价[J]. 农垦医学, 2014, 36(1): 18-22.
[12] Lochhead JJ, Thorne RG. Intranasal delivery of biologics to the central nervous system [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2012, 64(7): 614-628.
[13] 李颖, 高永良, 刘刚, 等. 经鼻腔给药的替莫唑胺靶向制剂对大鼠胶质瘤的治疗效果[J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(5): 631-635.
[14] 潘强, 杨学军, 高松, 等. 替莫唑胺改变人胶质瘤细胞系U251耐药机制的体外研究[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2009, 9(6): 583-588.
[15] 林志雄, 谭淑莲, 周爱萍, 等. 影响替莫唑胺治疗脑胶质瘤效果的非病理级别因素初步探讨[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2008, 8(5): 437-441.
[16] 胡胜利, 杨丽娟, 林志雄, 等. 胶质瘤干细胞化疗耐受性的研究进展[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2009, 9(2): 184-186.
[17] 程海霞, 汪寅. 含有血管中心性排列特征的毛细胞型星形细胞瘤: 病例报告并文献复习[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2013, 13(4): 342-348.
[18] Liu Y, Zhou Y, Zhang XS, et al. Expression of VEGF and mmp-9 and MRI imaging changes in cerebral glioma[J]. Oncol Lett, 2011, 2(6): 1171-1175.
[19] Clemessy M, Janzer RC, Lhermitte B, et al. Expression of dual angiogenic/ neurogenic growth factors in human primary brain tumors[J]. J Neurooncol, 2012, 107(1): 29-36.
[20] Fisher I, Cunliffe CH, Bollo RJ, et al. High-grade glioma before and after treatment with radiation and Avastin: initial observations[J]. Neuro Oncol, 2008, 10(5): 700-708.
[21] Reis M, Cupalla CJ, Ziegler N, et al. Endothelial Wnt/ β -catenin signaling inhibits glioma angiogenesis and normalizes tumor blood vessels by inducing PDGF-B repression[J]. Exp Med, 2012, 209(9): 1611-1627.
[22] 王勇, 高焯, 徐军, 等. 贝伐单抗一线治疗胶质母细胞瘤的Meta分析[J]. 肿瘤防治研究, 2014, 41(10): 1098-1101.
[23] Grau S, Thorsteinsdottir J, Von Baumgarten L, et al. Bevacizumab can induce reactivity to VEGF-C AND -D in human brain and tumour derived endothelial cells[J]. Neurooncol, 2011, 104(1): 103-112.
[24] Lu KV, Chang JP, Parachoniak CA, et al. VEGF inhibits tumor cell invasion and mesenchymal transition through a MET/VEGFR2

- complex[J]. *Cancer Cell*, 2012, 22(1): 21-35.
- [25] 丁一鸣, 于书卿. 贝伐单抗在抗血管生成方面治疗高级别胶质瘤的进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2014, 41(4): 373-376.
- [26] 柴昌, 韩双印, 宋来君. 白花丹素对胶质瘤细胞生长侵袭的影响及机制研究[J]. *中华神经医学杂志*, 2014, 13(7): 654-658.
- [27] 吴丽, 夏靖, 李雪爽, 等. 黄连素对神经胶质瘤细胞增殖和细胞周期的影响[J]. *中药材*, 2013, 36(1): 96-99.
- [28] 刘特, 黄文彬, 赖东海, 等. 姜黄素对人脑胶质瘤细胞凋亡作用及其对Bcl-2与Caspase 8诱导表达的影响[J]. *中国癌症杂志*, 2009, 19(4): 247-251.
- [29] 陈宝师, 张伟, 李守巍, 等. 抗血管生成靶向药物治疗恶性胶质瘤的临床研究[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2008, 8(5): 432-436.
- [30] 陆云涛, 漆松涛, 欧阳辉, 等. 复发难治部位恶性胶质瘤的手术及治疗策略[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2012, 12(6): 682-690.
- [31] 李安民, 闫润民, 赵明, 等. 胶质瘤磁靶向热疗及药物化疗研究进展[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2009, 9(6): 539-543.

(上接第10页)化合物帮助在肠道中脂肪的消化和吸收。人体制造胆酸的过程可以被一些罕见的基因缺陷如胆汁酸合成障碍和过氧化物酶体疾病打乱。缺陷患者身体无法合成胆酸, 从而导致机体产生不成熟的胆汁酸, 对肝脏造成毒害而引起像长期黄疸和胆汁淤积的健康问题。如不进行治疗, 患者将不能生长, 并会发生危及生命的肝损伤。

胆酸是对某些胆汁酸合成障碍患者的唯一口服治疗药物, 对这些罕见的缺陷患者替换胆酸可以:

- (1)增加在消化系统中的胆汁酸浓度, 以促进脂肪和脂溶性维生素的吸收, 导致人体正常的生长速度;
- (2)阻止受影响的胆汁酸生产途径, 使得异常胆汁酸和有毒物质不能产生;
- (3)提高了胆汁流量来治疗胆汁淤积。胆酸治疗旨在抑制生产非典型胆汁酸和恢复胆汁酸供给。应对患者肝功能进行定期监测, 如果在治疗前三个月内肝功能无法改善或出现完全梗阻性黄疸, 应停药。如果实验室检测结果和临床因素表明肝功能恶化或胆汁淤积也应停止治疗。

参考文献

- [1] Peyton L, Greene J. Irritable bowel syndrome: current and emerging treatment options[J]. *PT*, 2014, 39(8): 567-578.
- [2] Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: A clinical review[J]. *JAMA*, 2015, 313(9): 949-958.
- [3] Paul C, Lacour J-P, Tedremets L, et al. Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial(JUNCTURE)[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015, 29(6): 1082-1090.
- [4] Blauvelt A, Prinz JC, Gottlieb AB, et al. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis(FEATURE)[J]. *Br J Dermatol*, 2015, 172(2): 484-493.
- [5] Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(4): 326-338.
- [6] 孙树森, 马翔, 韩容, 赵志刚. 2014年美国FDA批准的新分子实体与评价: 消化系统疾病, 神经系统疾病, 银屑病和罕见病治疗用药以及造影剂[J]. *药品评价*, 2015, 12(6): 6-12.
- [7] Thaci D, Blauvelt A, Reich K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2015, 2015 Jun 16. pii: S0190-9622(15)01683-7. doi: 10.1016/j.jaad.2015.05.013. [Epub ahead of print].
- [8] 脱氧胆酸药品说明书[OL]. Kybella® website. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206333Orig1s000lbl.pdf. 2015-4-29/2015-6-25.
- [9] 孙树森, 李新辰, 韩容, 赵志刚. 2014年美国FDA批准的新分子实体与评价: 感染和传染病治疗用药[J]. *药品评价*, 2015, 12(2): 8-14.
- [10] Vazquez JA, Gonzalez Patzan LD, Stricklin D, et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam versus imipenem-cilastatin in the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis, in hospitalized adults: results of a prospective, investigator-blinded, randomized study[J]. *Curr Med Res Opin*, 2012, 28(12): 1921-1931.
- [11] Lucasti C, Popescu I, Ramesh MK, et al. Comparative study of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: results of a randomized, double-blind, Phase II trial[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2013, 68(5): 1182-1192.
- [12] Mc Cormack PL. Isavuconazonium: first global approval[J]. *Drugs*, 2015, 75: 817-822.
- [13] Pettit NN, Carver PL. Isavuconazole: a new option for the management of invasive fungal infections[J]. *Ann Pharmacother*, 2015, 49(7): 825-842.
- [14] Mannstadi M, Clarke BL, Vokes T, et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone(1-84) in hypoparathyroidism(REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2013, 1(4): 275-283.
- [15] Shoback D. Clinical practice: hypoparathyroidism[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(4): 391-403.
- [16] 胆酸药品说明书[OL]. Cholbam® website. <http://www.cholbam.com/wp-content/uploads/2015/03/Prescribing-Information-032715.pdf>. 2015-3-18/2015-6-25.