

西罗莫司应用的新进展

于兰 吴溢 王浩 李翠娟

(华北制药集团新药研究开发有限责任公司、微生物药物国家工程研究中心 河北石家庄 050015)

关键词: 西罗莫司; 免疫抑制剂; 抗肿瘤; 综述

中图分类号: R969

文献标识码: A

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2014.03.062

西罗莫司 (Sirolimus, 雷帕霉素 Rapamycin, RPM) 是从加拿大土样中分离出的吸水链霉菌产生的大环内脂类抗生素, 具有极强的抗真菌活性, 同时还具有抗肿瘤活性。1977 年 Martel RR 等报道 RPM 对大鼠的免疫应答具有很强的抑制作用。此后各国研究人员对 RPM 的免疫抑制活性、药代动力学、毒理学、作用机制和临床应用开展了广泛的研究, 证明了 RPM 是一种具有独特作用机制的新一代免疫抑制剂。1999 年 9 月美国惠氏制药研制 Rapamycin oral solution (Sirolimus) 成功, 作为治疗器官移植的免疫抑制剂被 FDA 批准上市。西罗莫司作为大环内酯类抗生素免疫抑制, 临床上主要用于器官移植抗排斥及自身免疫性疾病的治疗。随着对西罗莫司研究的进展, 临床上对西罗莫司的应用越来越广泛, 本文对西罗莫司临床应用新进展作简要的综述。

1 免疫抑制剂用于器官移植

RPM 的免疫作用机制是通过抑制 T 淋巴细胞对抗原和细胞因子 (IL-2、IL-4 和 IL-15) 刺激的应答反应, 从而抑制 T 淋巴细胞的活化和增殖。这一作用机制不同于其它免疫抑制剂。RPM 同样抑制抗体的产生, 在细胞内 RPM 和 FKBP-12 (免疫抑制蛋白) 结合, 形成免疫抑制复合物, 该复合物对钙调磷酸酶活性无作用, 而是与细胞内一个关键的调控激酶 mTOR (Rapamycin 哺乳动物靶位蛋白) 结合并抑制其活性, 从而抑制了受众多细胞因子作用才能增殖的 T 淋巴细胞的增殖, 使 T 淋巴细胞停留在 G₁ 期而无法进展到 S 期^[1]。临床上西罗莫司主要用于防治肾、肝等移植物的排异反应, 特别是适用于并发肾功能不良、震颤、高血压的患者。西罗莫司为毒性较小的新型强效免疫抑制剂, 为移植者提供了一种新的治疗替代方法^[2]。

近年来西罗莫司联合其他药物抗移植排斥有了进一步的研究, RPM 防止动物器官移植排斥作用的效果远远强于现行临床广泛应用的 CSA, 也优于大环内酯类同类药物 FK506, 并且毒副作用明显较 CSA、FK506 小。由于 RPM 与 CSA 的化学结构不同, 与 FK506 结构相似, 但有差异, 人们可以在临床

上联合用药获得免疫抑制协同作用^[3]。有文献报道临床上肾移植后同时服用硫唑嘌呤和泼尼松的两组患者中, 一组服用西罗莫司 (血药浓度 30 μg/L, 2 个月后降为 15 μg/L), 另一组服用 CSA (血药浓度 200~400 μg/L, 2 个月后降为 100~200 μg/L), 1 年后统计两组肾移植成功率、患者存活率、急性排斥反应发生率分别为 98%、100%、41% 和 90%、98%、38%, 统计学均无明显差异。结果表明西罗莫司完全可替代 CSA。西罗莫司和 CSA 联用时疗效更佳, 可减少用药剂量及不良反应^[4]。在不同免疫抑制剂方案治疗的 50 例肾移植患者资料, 应用环孢素 A (CSA)+ 西罗莫司 (SRL)+ 泼尼松 (Pred) 的 18 例患者为实验组, 应用 CSA + 吗替麦考酚酯 (MMF) + Pred 的 32 例患者为对照组。结果显示肾移植后近期采用 CSA、SRL 和 Pred 联合应用的免疫抑制治疗方案, 可取得较好的免疫抑制效果, 能显著减少移植肾的急性排斥反应发生率^[5]。西罗莫司的毒副作用小, 在控制高脂血症的情况下联合其他药物抗移植排斥效果好。

2 西罗莫司用于抗肿瘤

西罗莫司抗肿瘤的基本作用是通过抑制 mTOR 阻断 mRNA 的翻译, 这些 mRNA 是合成参与细胞周期中 G₁-S 相转换的蛋白所必需的^[6]。西罗莫司在哺乳动物细胞内的作用靶点是 mTOR, 进入细胞后与 FKBP12 结合, 形成一种“功能获得性”复合物 -rapamycin/FKBP12, 能够抑制 mTOR 的蛋白激酶催化活性, 使之对其下游底物的磷酸化调节作用减弱或消失^[7-9]。mTOR 作为一种重要的调节基因, 不仅在正常细胞的生长增殖中起着极其重要的作用, 而且与正常细胞向癌细胞转化以及癌细胞的生长增殖密切相关, 是细胞生长、分化的中心调控者^[10-11], 因此深入研究 mTOR 基因及其信号通路, 可能为肿瘤的靶向治疗提供新的思路和方法。

西罗莫司对体外培养的肝癌 HepG2 细胞增殖及 mTOR、HIF-1α 基因的抑制作用结果显示: 西罗莫司对肝癌 HepG2 细胞的增殖有明显的抑制作用, 并且在缺氧条件下, 西罗莫司可显著抑制 HepG2 细胞中 mTOR、HIF-1α 的表达, 这表明西罗莫司可能

通过抑制 mTOR 信号转导途径下调 HepG2 细胞内 HIF-1 α 的表达,进而抑制肿瘤的增殖^[12]。原发性肝癌(肝癌)肝移植术后肿瘤复发患者在减少钙调磷酸酶抑制(他克莫司或环孢素)剂量并联用西罗莫司的临床疗效观察显示:西罗莫司能显著延肝癌肝移植术后肿瘤复发患者的带瘤生存时间,并且不增加排斥反应发生率,为肝移植术后肿瘤复发治疗提供了新的选择^[13]。有研究显示西罗莫司作为 mTOR 抑制剂在转移性肾癌、套细胞淋巴瘤及转移性乳腺癌的临床研究中已被报告有效。针对晚期肾癌患者,60%~70%可达到稳定病情,控制肿瘤不再继续生长,少数(约 10%)可使肿瘤缩小,治疗有效期平均半年左右,在套细胞淋巴瘤总有效率 38%,晚期乳癌约 50%达到稳定,治疗有效期平均 3 个月^[14]。西罗莫司对人子宫内膜癌 Ishikawa 细胞增殖的影响及其机制的实验研究结果显示,SRL 对 Ishikawa 细胞有生长抑制作用,能明显使 Ishikawa 细胞 mTOR, HIF-1 α mRNA 表达下降,且随着西罗莫司浓度的升高, Mtor、HIF-1 α mRNA 表达呈下降趋势。由此推测,西罗莫司可以通过上述信号途径,阻断 Ishikawa 细胞表达 HIF-1 α mRNA,进而抑制其下游基因 VEGF 等的表达,从而抑制肿瘤的发生发展^[15]。最近的研究结果显示,西罗莫司具有广泛的抗肿瘤作用,如抗肝癌、乳腺癌、骨肉瘤、淋巴瘤^[16-17]。

3 西罗莫司在眼科的应用

近年来西罗莫司由于其免疫抑制作用强,毒副作用小,能抑制角膜新生血管增殖,被用于角膜移植术后抗排斥反应。Kwon 等^[18]进行的西罗莫司对体内外角膜新生血管抑制作用的研究中,使用碱烧伤法诱导 BALB/c 系雄性小鼠角膜新生血管生成,西罗莫司组(n=70)给予西罗莫司 2 mg/kg 腹腔内注射,连续 12 d;对照组(n=70)给予腹腔内注射等量生理盐水。从给药后不同时间段的眼前节拍照中可看出,随着用药时间的增长,角膜碱烧伤部位周围新生血管数量显著减少,角膜新生血管评分明显降低,直观反映了西罗莫司能够抑制角膜新生血管的生成,减少移植排斥反应。李兵等^[19-20]观察局部应用西罗莫司滴眼液对大鼠高危角膜移植术后免疫排斥反应的抑制作用,探讨其与 CSA 联合应用的效果。使用健康雄性大鼠 40 只作为受体, Wister 大鼠作为供体建立物模型,随机分为四组,各给药组大鼠角膜植片活时间均长于对照组($P<0.01$),联合用药疗效优于西罗莫司或 CSA 单独用药($P<0.01$);且各组均未发现西罗莫司的局部毒性、刺激作用,证明在实验剂量范围内,局部使用西罗莫司滴眼液安全、有效,能避免全身用药带来的不良反应。黄楚龙等观察了西罗莫司滴眼液单次滴眼后在房水中

的药动学特征。40 只新西兰大白兔,局部滴入西罗莫司滴眼液 50 μ L,采用高效液相色谱法测定兔眼房水中西罗莫司的药物浓度,结果显示单次滴眼后西罗莫司可以快速穿透眼组织到达前房,并在房水中达到较高的药物浓度^[21]。此研究为开发西罗莫司滴眼液提供了药效学的理论基础。

西罗莫司是一种在角膜移植术后抗排斥反应中具有良好应用前景的新型免疫抑制药,它与 FK506 结合蛋白亲和力高,积极诱导免疫耐受,抑制角膜新生血管增殖,不良反应轻微。由于其具有强大的抑制移植后排斥和新生血管生成的作用,在防治高危角膜移植排斥反应上具有重要的临床应用价值和意义。同时由于西罗莫司不同剂型和衍生物的开发应用,其在眼科中的应用会越来越广泛和深入^[22]。

4 西罗莫司在血液系统的应用

临床上西罗莫司(RAPA)已用于治疗骨髓增生异常综合征和急性白血病,有关 RAPA 治疗恶性血液病的临床研究不多,体外恶性血液病细胞多有 PI3K/Akt/mTOR 增殖和生存信号途径激活,故可合理应用 RAPA 进行治疗。文献报道多发性骨髓瘤(MM)、急性髓系白血病(AML)、骨髓增生异常综合征(MDS)、淋巴增殖性疾病、慢性粒细胞白血病(CML)、防治干细胞移植后移植物抗宿主病(GVHD)的治疗中显示,RAPA 单独或联合应用均有一定的效果,RAPA 无明显肾毒性不影响肾小管滤过率,生物活性优于 CSA。凡能用 CSA 治疗的疾病,均可以用 RAPA 取代。RAPA 在血液病中的应用临床资料极少,但以其独特的生物活性,不失为新的靶向治疗药物,应用前景如何,还需积累更多的临床资料^[23]。

5 西罗莫司的其他应用

西罗莫司药物洗脱支架能有效降低冠心病患者的再狭窄率,西罗莫司洗脱支架可以使支架内再狭窄的发生率下降至 10%以内^[24]。局部应用西罗莫司对尿道狭窄具有明显的预防作用,其机制可能与西罗莫司抑制成纤维细胞异常分泌大量的细胞外基质,进而减轻损伤部位瘢痕形成有关^[25]。西罗莫司洗脱支架(SES)和紫杉醇洗脱支架(PES)在糖尿病合并冠心病患者中运用的有效性和安全性研究结果显示:共纳入 8 篇文献包括 1 680 名患者,其中 851 名患者接受西罗莫司洗脱支架,829 名患者接受紫杉醇洗脱支架,西罗莫司洗脱支架和紫杉醇洗脱支架在术后支架内血栓形成率、死亡率、心肌梗死率方面效果相当,但西罗莫司洗脱支架在降低靶病变血运重建率和靶血管血运重建率方面优于紫杉醇洗脱支架^[26]。

综上所述,自西罗莫司 1999 年 10 月在美国首次上市至今已有十余年的时间,西罗莫司作为大环内酯类抗生素有强效免疫抑制活性,毒副作用小,在国内外广泛用于器官移植(肾、心、肝),取得的良好效果已得到充分证实。近年来在抗肿瘤、眼科和血液系统、支架洗脱的应用取得了新的进展,显示了其广泛的应用前景。

参考文献

[1]Terada N, Lucas JJ, Szepesi A, et al. Rapamycin blocks cell cycle progression of activated T cell prior to events characteristic of the middle to late G1 phase of the cycle [J]. *J Cell Physiol*, 1993, 154(1): 7-15

[2]朱曼,郭代红. 新型大环内酯类免疫抑制剂 - 西罗莫司[J]. *中国药物应用与监测*, 2005, 2(6): 26-28

[3]夏国伟,夏穗生,张元芳. 雷帕霉素的研究进展[J]. *中华器官移植杂志*, 2002, 23(1): 60

[4]陆莉,林志彬. 一种新型的免疫抑制剂—雷帕霉素[J]. *中国药学杂志*, 2001, 36(9): 643

[5]乔良伟,梁韶峰,曲青山. 西罗莫司在肾移植后近期应用中的疗效分析[J]. *河南外科学杂志*, 2013, 19(4): 1-3

[6]董济民,慕为民. 西罗莫司抗肿瘤研究的进展[J]. *湖南中医药大学学报*, 2009, 29(8): 65-66

[7]Huang S, Houghton PJ. Inhibitors of mammalian target of rapamycin as novel antitumor agents: from bench to clinic[J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2002, 3(2): 295-304

[8]Chen F, Omasa M, Kondo N, et al. Sirolimus treatment for recurrent lymphangioliomyomatosis after lung transplantation[J]. *Ann Thorac Surg*, 2009, 87(1): 6-7

[9]Hay N, Sonenberg N. Upstream and downstream of mTOR[J]. *Genes Dev*, 2004, 18(16): 1 926-1 945

[10]Vignot S, Faivre S, Aguirre D, et al. mTOR-targeted therapy of cancer with rapamycin derivatives[J]. *Ann Oncol*, 2005, 16(4): 525-537

[11]Pene F, Claessens YE, Muller O, et al. Role of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and mTOR/P70S6-kinase pathways in the proliferation

and apoptosis in multiple myeloma [J]. *Oncogene*, 2002, 21 (43): 6 587-6 597

[12]王渝,熊晶,程恒辉,等. 西罗莫司对肝癌 HepG2 细胞的增殖及 mTOR、HIF-1 α 的抑制作用 [J]. *世界华人消化杂志*, 2009, 17(31): 3 241-3 243

[13]安玉玲,张婷婷,蔡常洁. 西罗莫司用于治疗肝癌肝移植术后肿瘤复发患者的疗效分析[J]. *器官移植*, 2011, 2(2): 73-75

[14]刘鹏. 信号通路的连接者—mTOR 抑制剂[J]. *抗癌之窗*, 2011, 6(4): 27

[15]金阳,张玉泉. 西罗莫司对人子宫内腺癌 Ishikawa 细胞增殖的影响及其机制[J]. *实用临床医药杂志*, 2011, 15(21): 48-51

[16]王永胜,郭子柏. mTOR 抑制剂在乳腺癌应用中的评价[J]. *循证医学*, 2013, 13(3): 144-146

[17]罗鸿斌,刘蔚楠,林建华,等. mTOR 抑制剂 FIM-A 对人骨肉瘤细胞株 MG-63 的抑制作用及其机制 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2013, 20(4): 419-424

[18]Kwon YS, Hong HS, Kim JC, et al. Inhibitory effect of rapamycin on corneal neovascularization in and in vivo [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46(2): 454-460

[19]李兵,洪晶,赵力艳,等. 雷帕霉素滴眼液抑制大鼠角膜移植的免疫排斥反应[J]. *国际眼科杂志*, 2006, 6(3): 591-593

[20]李兵,洪晶,张本,等. 雷帕霉素联合环孢霉素 A 滴眼液对大鼠高危角膜移植排斥反应的作用 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2007, 11(16): 3 009-3 012

[21]黄楚龙,王延东,甄栋钦,等. 西罗莫司滴眼液在兔眼房水内的药动学[J]. *中国新药与临床杂志*, 2012, 31(8): 469-472

[22]王莎莎,刘焰,胡道德. 西罗莫司在角膜移植术后的应用进展[J]. *中国新药与临床杂志* 2013, 32(3): 176-179

[23]林风茹,姚尔固. 雷帕霉素在血液病中的应用[J]. *国际输血及血液学杂志*, 2006, 29(3): 266-269

[24]刘建平,丁明辉. 西罗莫司洗脱支架治疗冠心病疗效分析[J]. *山西医药杂志*, 2013, 42(9): 1 044-1 045

[25]王平贤,范明齐,张良甫,等. 西罗莫司涂层导尿管预防尿道术后狭窄[J]. *重庆医学* 2007, 36(14): 1 382-1 383

[26]曾胜煌,程自平. 西罗莫司洗脱支架与紫杉醇洗脱支架在糖尿病合并冠心病患者中运用的 Meta 分析 [J]. *安徽医药*, 2013, 17(3): 473-476

(收稿日期: 2014-01-10)

(上接第 89 页)丘疹、水疱、糜烂、渗出等;严重者可并发细菌感染^[9]。因此,应加强臀部护理,积极治疗,特别是重度臀红的治疗。百多邦为外用抗生素,适用于革兰阳性球菌引起的皮肤感染,但它不具有吸附、收敛及干燥功能,不利于渗液吸收,而且油性小,起不到保护和营养皮肤的作用。湿润烧伤膏为框架剂型低熔点软膏,由基质和中药组成,其基质由蜂蜡和麻油组成^[9],它的中药成分有黄连、黄柏、黄芩、地龙等;营养成分有氨基酸、脂肪酸、碳水化合物、多种维生素、微量元素等。其中黄连、黄柏、黄芩具有清热燥湿、止痛抗炎的功效;地龙则具有活血化瘀之功效。蜂蜡和麻油等成分的框架剂型,隔离了外界与创面的接触,可以减少换药时对创面的刺激,保护了上皮细胞,激活了休眠的潜能再生细胞,让创面逐步达到清洁无菌状态,以降低其感染机率。药膏中所含的营养成分可促进创面血液循环,改善组织缺血、缺氧;调节代谢,促进创面损伤组织生理性复原;达到祛腐生肌、活血化瘀、解毒止痛、促进创面愈合的作用。两药联用产生协同作用。

本方法简便易行,无毒副作用,疗效可靠,护理方便,费用低廉,家属易于接受,值得临床推广应用。

注意事项:(1)对芝麻过敏者慎用,本品为外用药,禁止内服;(2)治疗的同时要加强基础护理,对患儿家属做好健康教育,指导合理喂养、添加辅食、及时更换尿布及做好臀部护理,增强机体抵抗力,同时积极治疗原发疾病;(3)腹泻患儿每次便后清洗干净拭干后及时涂上药膏;(4)在护理上应严格消毒隔离制度,同种疾病安置同间病房,防止继发感染及交叉感染,护理人员做肛周及臀部护理前,要及时洗手,接触过患儿的奶具、食具、毛巾要及时消毒;(5)营养不良者加强支持疗法。

参考文献

[1]骆成珠,唐吉荣,钟雪娟. 炉甘石混合液与双料喉风散交替治疗小儿臀红的疗效观察及护理[J]. *河北医学*, 2010, 16(4): 481-482

[2]杨丽清,何玲,袁琴,等. 氧气吹臀联合高锰酸钾坐浴治疗新生儿重度尿布疹的临床观察[J]. *中国实用护理杂志*, 2013, 29(2): 19-20

[3]邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. *实用新生儿学*[M]. 第 4 版. 北京:人民卫生出版社, 2011. 870-871

[4]向红辉,何仁亮,程鹏. 湿润烧伤膏结合大范围超薄皮瓣治疗腋臭的临床分析[J]. *中国烧伤创疡杂志*, 2013, 25(1): 51-53

(收稿日期: 2014-01-24)