

多靶点酪氨酸激酶抑制剂的研究进展

王灵杰^{1*}, 胡雅芳², 汪凤梅³(1.浙江嵊州市人民医院, 浙江 嵊州 312400; 2.杭州容立医药科技有限公司, 杭州 310023; 3.浙江大学附属妇产科医院, 杭州 310006)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)13-1233-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.13.29

摘要 目的: 为多靶点酪氨酸激酶抑制剂在临床治疗肿瘤方面提供参考。方法: 查阅国内外相关文献、网站, 对已经上市的和正在进行Ⅲ期临床研究、具有良好前景的酪氨酸激酶抑制剂进行总结、分析。结果与结论: 多靶点抑制剂在治疗方面优于单靶点抑制剂, 多靶点联合阻断信号传导是肿瘤治疗和药物开发的新发展方向。多靶点酪氨酸激酶抑制剂作为新的靶向抗肿瘤药物, 为临床治疗肿瘤提供了更多选择, 特别是正在进行Ⅲ期临床试验的药物, 其前景较好, 值得关注。

关键词 多靶点酪氨酸激酶抑制剂; 抗肿瘤; 临床试验; 研究进展

酪氨酸激酶是最常见的生长因子受体, 在细胞内的信号转导通路中占据十分重要的地位, 调节着细胞生长、分化、死亡等一系列生理过程, 其异常表达将直接导致肿瘤的发生。通过阻断酪氨酸激酶可破坏肿瘤细胞的信号传递, 从而达到抗肿瘤的目的^[1-2]。酪氨酸激酶抑制剂包括单靶点和多靶点酪氨酸激酶抑制剂。后者通过抑制多种传导通路达到抗肿瘤作用, 相对于前者, 其在疗效及患者耐受性方面都有很大优势。因此, 以酪氨酸激酶为靶点进行的药物研发成为国际上抗肿瘤药物研究的热点。笔者查阅国内外相关文献、网站, 着重就近年来批准上市的及正在进行Ⅲ期临床试验的多靶点酪氨酸激酶抑制剂的研究进展作如下综述。

1 已经批准上市的多靶点酪氨酸激酶抑制剂

已经批准上市的多靶点酪氨酸激酶抑制剂及其适应证见表1。表1中多种药物已经有综述报道, 笔者仅对美国FDA最新批准上市的Ruxolitinib和阿西替尼进行介绍。其结构式见图1。

1.1 Ruxolitinib

美国FDA于2011年11月16日通过优先审查程序, 正式批准Incyte公司生产的Ruxolitinib(商品名: Jakafi, 结构见图1-1)为首个专门用于骨髓纤维化的治疗药物, 并授予其罕见病用药资格。骨髓纤维化表现为体内骨髓被瘢痕组织替代, 导致血细胞在肝脏和脾脏等器官中生成, 其特征包括脾肿大、贫

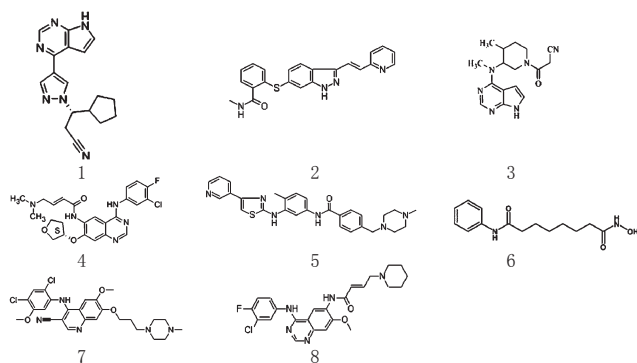
- 2002, 8(11): 1 288.
- [14] Tomas E, Tsao TS, Saha AK, *et al.* Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(25): 16 309.
- [15] Combs TP, Berg AH, Obici S, *et al.* Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30[J]. *J Clin Invest*, 2001, 108(12): 1 875.
- [16] Waki H, Yamauchi T, Kamon J, *et al.* Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes: molecular structure and multimer formation of adiponectin[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(41): 40 352.
- [17] Hara K, Boutin P, Mori Y, *et al.* Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population [J]. *Diabetes*, 2002, 51(2): 536.
- [18] Tasanen K, Eble JA, Aumailley M, *et al.* Collagen X VII is destabilized by a glycine substitution mutation in the cell adhesion domain Col15[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(5): 3 093.
- [19] Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP, *et al.* 2004. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(13): 12 152.
- [20] Lara-Castro C, Luo N, Wallace P, *et al.* Adiponectin multimeric complexes and the metabolic syndrome trait cluster [J]. *Diabetes*, 2006, 55(1): 249.
- [21] Fisher FM, Trujillo ME, Hanif W, *et al.* Serum high molecular weight complex of adiponectin correlates better with glucose tolerance than total serum adiponectin in Indo-Asian males[J]. *Diabetologia*, 2005, 48(6): 1 084.
- [22] Ebinuma H, Miyazaki O, Yago H, *et al.* A novel ELISA system for selective measurement of human adiponectin multimers by using proteases[J]. *Clin Chim Acta*, 2006, 372(1/2): 47.
- [23] Hara K, Horikoshi M, Yamauchi T, *et al.* Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(6): 1 357.

*副主任药师。研究方向: 医院药学。E-mail: wlj_852@126.com

(收稿日期: 2012-05-28 修回日期: 2012-06-19)

表1 已经批准上市的多靶点酪氨酸激酶抑制剂及其适应证

药品	商品名	适应证	开发公司
伊马替尼(Imatinib)	Gleevec	慢性粒细胞白血病,胃肠道间质肿瘤(GIST)	诺华
吉非替尼(Gefitinib)	Iressa	非小细胞肺癌	AstraZeneca
厄洛替尼(Erlotinib)	Tarceva	非小细胞肺癌,胰腺癌	Astellas
索拉非尼(Sorafenib)	Nexavar	晚期肾细胞癌(RCC),肝细胞癌(HCC)	拜耳和 Onxy公司联合研制
尼罗替尼(Nilotinib)	Tasigna	慢性粒细胞白血病	诺华
舒尼替尼(Sunitinib)	Sutent	胃肠道间质肿瘤(GIST),晚期RCC	辉瑞
拉帕替尼(Lapatinib)	Tykerb	晚期或转移性乳腺癌	葛兰素史克
达沙替尼(Dasatinib)	Sprycel	慢性粒细胞白血病,急性淋巴细胞白血病	百时美施贵宝
凡德他尼(Vandetanib)	Zactima	甲状腺癌	阿斯利康
帕唑帕尼(Pazopanib)	Votrient	肾细胞癌	葛兰素史克
克里唑替尼(Crizotinib)	Xalkori	非小细胞肺癌	辉瑞
Ruxolitinib	Jakafi	骨髓纤维化	Incyte
阿西替尼(Axitinib)	Inlyta	晚期肾癌	辉瑞



1.ruxolitinib; 2.axitinib; 3.tasocitinib; 4.afatinib; 5.masitinib; 6.apatinib; 7. bosutinib; 8.dacomitinib

图1 8种多靶点酪氨酸激酶抑制剂的化学结构式

血以及白细胞和血小板减少等。该症与体内Janus激酶JAK-1和JAK-2的失调有关,Ruxolitinib通过抑制这2种酶的活性而发挥治疗作用。该药的此次获准是基于2项由528例患者参加的临床试验的安全性和有效性数据。参与2项试验的所有患者均出现脾肿大,且对现有骨髓纤维化治疗药物无效或产生耐药性,或不能进行骨髓移植。受试者随机接受Ruxolitinib、安慰剂(糖丸)或目前最有效的治疗药物(如羟基脲或糖皮质激素)。结果显示,Ruxolitinib治疗组脾脏体积减少35%以上的患者比例大于其他2组,且腹部不适、盗汗和骨骼(或肌肉和骨骼疼痛)减轻50%以上^[3]。另外,Ruxolitinib对于红细胞增多、特发性血小板增多、急性髓细胞样白血病的治疗正处于II期临床试验中。该药对于其他非白血病、前列腺癌和多发骨髓瘤的疗效正在试验中^[4]。

1.2 阿西替尼

阿西替尼结构见图1-2,是辉瑞公司研制的一种口服小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂,于2012年1月经美国FDA批准上市,对血管内皮生长因子(VEGF)和血小板生长因子受体(PDGFR)有抑制作用。血小板生长因子(PDGFR)可通过多种效应作用于内皮细胞和间质细胞,促进血管形成;VEGF在许多肿瘤组织中过度表达,并在肿瘤新生血管生成中起关键作用。阿西替尼通过抑制肾细胞癌周围血管来抑制肿瘤生长,用于索拉非尼、舒尼替尼治疗失败的转移性肾细胞癌,表现出缩小肿瘤的作用。试验证明,与索拉非尼相比,阿西替尼能够

显著延长试验人群的无进展生存期。

2 处于III期临床试验中的多靶点酪氨酸激酶抑制剂化合物结构式见图1。

2.1 Tasocitinib (CP-690550, Tofacitinib)

Tasocitinib结构见图1-3,由辉瑞公司研发,是一种口服有效的JAK-3蛋白酪氨酸激酶抑制剂,可抑制多种细胞因子的细胞内信号,用于免疫抑制、治疗类风湿性关节炎(RA)等。一项III期临床试验^[5]结果显示,Tasocitinib治疗RA疗效良好,绝大部分患者用药之后症状都能够得到缓解,而且未见新的用药安全问题。该次III期临床试验为期6个月,属安慰剂对照型临床试验,受试者人数达611例。所得数据显示,在采用5mg Tasocitinib治疗的受试组中,有60%的人用药之后症状缓解率达20%;采用10mg Tasocitinib治疗的受试组中,有66%的人用药之后获得同样的治疗效果。而安慰剂对照组中只有27%的人获得这一疗效。此外,一项肾移植的为期6个月的2B研究表明,与环孢霉素A组相比,Tasocitinib组表现出了非急性排斥反应和较好的肾功能。目前研究仍在进行,以寻找最合适的治疗剂量^[6]。

2.2 Afatinib

Afatinib结构见图1-4,由德国勃林格殷格翰公司研制,是一种上皮生长因子受体(EGFR)和人表皮受体2(HER-2)第2代酪氨酸激酶抑制剂,其不仅对于首代突变EGFR有效,也对那些标准治疗不敏感的患者有效^[7]。对Afatinib进行的非小细胞肺癌III期临床试验采用与空白对照比较的方法,在580例已经接受了化疗和第1代EGFR酪氨酸激酶抑制剂(吉非替尼或厄洛替尼)药物的非小细胞肺癌患者中进行。结果表明,试验性口服药物Afatinib可将III期和IV期非小细胞肺癌患者的中位无进展生存期延长2倍,但未能延长总体生存期。Afatinib另外还有乳腺癌III期临床试验等在进行。

2.3 Masitinib

Masitinib结构见图1-5,由法国AB Science公司研制,是一种口服Kit和PDGF受体抑制剂。Masitinib用于治疗胃肠道间质瘤(GISTs)的III期临床试验于2008年12月开始,于2012年6月结束。Masitinib口服给药,剂量为7.5mg/(kg·d);对照药物伊马替尼(Imatinib),口服给药,剂量400或600mg/d。GISTs是罕见的发生在胃肠道的内脏肉瘤。大多数GISTs细胞对于c-Kit(CD117)阳性,CD117是一种细胞表面抗原,与干细胞因子(SCF)受体相对应。受体细胞内的酪氨酸激酶与近膜域相联合,据推测所有的恶性GISTs细胞具有c-kit突变,导致c-kit激活和细胞分裂及肿瘤生长。Masitinib可选择性抑制c-kit。Masitinib与吉西他滨(Gemcitabine)联用,用于治疗晚期或转移性胰腺癌,III期试验于2008年开始,目前正在进行中。这项试验的开展是基于前期的研究:一项22例患者参与的临床试验,其中晚期胰腺癌患者9名、转移胰腺癌患者13名,每日给予9mg/kg Masitinib与标准量的吉西他滨^[8]。结果显示,总的中位进展时间为6.4个月,中位总生存时间为7.1个月,可见Masitinib与吉西他滨联用的有效性和安全性非常鼓舞人心,可作为III期临床试验开始的依据。

2.4 Apatinib

Apatinib (YN968D1, 结构见图 1-6) 可选择性抑制 VEGF 受体 2, 从而抑制肿瘤细胞中的血管生成。Apatinib 特别抑制 VEGF 介导的内皮细胞迁移和增殖, 从而阻断肿瘤组织的新血管形成。其也能轻度抑制 c-kit 和 c-Src 酪氨酸激酶。Apatinib 最先由美国 Advenchen 公司开发, 后由江苏恒瑞医药股份有限公司、美国 LSK 公司和韩国 Bukwang 公司联合研究, 目前在在我国进行 III 期临床试验, 主要用于治疗非小细胞肺癌和胃癌。治疗非小细胞肺癌的 III 期临床试验为随机、双盲、多中心试验, 于 2011 年 4 月开始, 预计于 2013 年 4 月结束, 给予 Apatinib 750 mg, qd, 以空白为对照, 28 d 为一个周期; 治疗晚期或转移性胃癌的 III 期临床试验也为随机、双盲、多中心试验, 于 2011 年 1 月开始, 于 2012 年 6 月结束, 给予 Apatinib 850 mg, qd, 以空白为对照。在 III 期临床试验之前, 有报道 Apatinib 可大大提高 ABCB1 (P 糖蛋白) 和 ABCG2 (MRP1, 多向性抗药蛋白) 的三磷酸腺苷酶活性^[9]。

2.5 Bosutinib

Bosutinib 结构见图 1-7, 由惠氏制药有限公司 (Wyeth) 开发, 为 Src/ABL 酪氨酸激酶抑制剂, 既能抑制多种人肿瘤细胞中 Src 蛋白的自助磷酸化, 也能抑制 Src 和 ABL 底物的磷酸化过程。已上市的尼罗替尼和达沙替尼用于一线慢性粒细胞白血病 (CML) 的治疗^[10], 而 Bosutinib 正在进行的 III 期临床试验主要用于伊马替尼治疗失败的患者, 作为二线和三线治疗。试验分 2 项进行, 第一项试验用于伊马替尼耐受或者不耐受的患者, 其中一半患者对 Bosutinib 具有完全细胞应答; 另外一项试验发现, Bosutinib 作为三线治疗 CML, 对于那些在一线伊马替尼治疗失败和二线达沙替尼治疗失败的患者也有效^[11]。

2.6 Dacomitinib

Dacomitinib 结构见图 1-8, 是作用于 HER-1/EGFR、HER-2 及 HER-4 的不可逆的酪氨酸激酶抑制剂, 由辉瑞公司研发, 目前正在非小细胞肺癌 III 期临床试验。该试验为多民族、多中心、随机双盲试验, 阳性对照药物为厄洛替尼 (Erlotinib), 试验于 2011 年 6 月开始, 预计于 2013 年 2 月结束。

同为该公司的 Neratinib 正在进行乳腺癌 III 期临床试验。Neratinib 为 ErbB 受体酪氨酸激酶抑制剂, 能有效抑制 ErbB-1 和 ErbB-2 酪氨酸激酶活性。其作用的机制为抑制细胞内的 EGFR (ErbB-1) 和 HER-2 (ErbB-2) 的 ATP 位点, 阻止肿瘤细胞磷酸化和激活, 通过 EGFR (ErbB-1) 和 HER-2 (ErbB-1) 的同质和异质二聚体阻断下调信号, 从而达到抑制肿瘤的目的。上述 III 期临床试验以空白为对照, 采用随机、双盲法, 用于评估 Neratinib 和曲妥珠单抗治疗 HER-2 阳性进展性乳腺癌患者的疗效^[12]。

3 结论与展望

多靶点酪氨酸激酶抑制剂作为新的靶向抗肿瘤药物, 为临床治疗肿瘤提供了更多的选择。已上市的和上述 III 期临床试验中的多靶点酪氨酸激酶抑制剂均显示出良好的效果或者较好的前景, 结果鼓舞人心, 给肿瘤患者带来更多的期待和希望。随着研究的深入, 多靶点酪氨酸激酶抑制剂在肿瘤治疗领域将发挥更加重要的作用。

参考文献

- [1] 罗富荣, 陈惠孙, 柏干荣. 受体酪氨酸激酶信号转导途径抑制剂在肿瘤治疗中的应用[J]. 中国药房, 2001, 12(9): 559.
- [2] 贡联兵. 酪氨酸激酶抑制剂的进展与评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2006, 6(6): 329.
- [3] Harrison C, Verstovsek S, McMullin MF, et al. Janus kinase inhibition and its effect upon the therapeutic landscape for myelofibrosis: from palliation to cure[J]. *Br J Haematol*, 2012, 157(4): 426.
- [4] Reixac B. Ruxolitinib. Tyrosine-protein kinase JAK1/2 inhibitor, treatment of myelofibrosis, treatment of myeloproliferative neoplasms, treatment of psoriasis[J]. *Drugs of the Future*, 2010, 35(6): 457.
- [5] Thepharmaletter. Pfizer's tasocitinib reduced signs and symptoms of rheumatoid arthritis in Ph III study; New data on Roche's Actemra in RA[EB/OL]. [2012-06-02]. <http://www.thepharmaletter.com/file/99691/pfizers-tasocitinib-reduced-signs-and-symptoms-of-rheumatoid-arthritis-in-ph-iii-study-new-data-on-roches-actemra-in-ra.html>.
- [6] Tedesco-Silva H, Grinyo JM, Brennan D, et al. Safety profile of tasocitinib (CP-690550)-based cni-free regimens in de novo kidney transplant patients in a dose/exposure-finding phase 2B study: results of a 6-month interim analysis: 820[J]. *Transplantation*, 2010, 90(25): 201.
- [7] Minkovsky N, Berezov A. BIBW-2992, a dual receptor tyrosine kinase inhibitor for the treatment of solid tumors[J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2008, 9(12): 1336.
- [8] Mitry E, Hammel P, Deplanque G, et al. Safety and activity of masitinib in combination with gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010, 66(2): 395.
- [9] Mi YJ, Liang YJ, Huang HB, et al. Apatinib (YN968 D1) reverses multidrug resistance by inhibiting the efflux function of multiple ATP-binding cassette transporters[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(20): 7981.
- [10] 安鸿志, 林晓贞, 房佰俊. 酪氨酸激酶抑制剂初始治疗慢性粒细胞白血病的研究进展[J]. 中国药房, 2011, 22(33): 3148.
- [11] Khoury HJ, Kim D, Zaritskey A, et al. Safety and efficacy of third-line bosutinib in imatinib (IM) and dasatinib (DAS) resistant or intolerant chronic phase (CP) chronic myeloid leukemia (CML)[EB/OL]. [2013-02-18]. <http://meetinglibrary.asco.org/content/52695-74>.
- [12] López-Tarruella S, Jerez Y, Márquez-Rodas I, et al. Neratinib (HKI-272) in the treatment of breast cancer[J]. *Future Oncol*, 2012, 8(6): 671.

(收稿日期: 2012-04-17 修回日期: 2012-08-17)