

文章编号: 1001-098X(2003)03-0135-03

细胞防护剂 WR-2721 研究进展

顾宏涛

摘要: WR-2721 (amifostine) 是一种广谱的细胞保护剂, 在体内通过其活性形式 WR-1065 保护正常细胞, 减轻放、化疗毒副作用, 促进造血细胞恢复, 使患者可以耐受大剂量放、化疗。WR-2721 可能成为高恶性和耐药性肿瘤治疗新策略之一。

关键词: amifostine; 放射疗法; 化学疗法; 辐射防护

中图分类号: R730.1 **文献标识码:** A

Advances in research of the cytoprotector WR-2721

GU Hong-tao

(Department of Xijing Hospital, The Fourth Military Medical University, Shanxi Xian 710032, China)

Abstract: WR-2721 (amifostine) is a broad-spectrum cytoprotector. Its active metabolite-WR1065 can protect normal cell, reduce the toxicities of radiotherapy and chemotherapy and improve hematologic cell. As a result, the patients may tolerate the high dose of chemo-radiotherapy. WR-2721 may be a new way on the therapies of the high-advanced and the multidrug resistant tumor.

Key words: WR-2721 (amifostine); radiotherapy; chemotherapy; radiation protection

1969年, 美国 Walter Reed 陆军医学研究所在一系列 MEA(2-巯基乙胺)的潜伏化巯基衍生物中找到了高效价低毒性的辐射防护剂, 其中以 WR-2721(amifostine)最好, 其化学结构式为 $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-(CH}_2\text{)}_2\text{-S-PO}_3\text{H}_2$, 对其进行深入细致的基础研究发现, WR-2721 还具有化疗药物的细胞毒保护作用。美国和欧洲已批准 WR-2721 作为正常细胞保护剂进入临床。

1 WR-2721 基础研究

1.1 WR-2721 的分布与代谢

WR-2721 属于一种磷酸化巯基胺, 一般静脉给药, 进入体内后, 大部分药物被细胞膜碱性磷酸酶快速水解, 脱磷酸后形成活性产物 WR-1065

(其化学结构式为 $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-(CH}_2\text{)}_2\text{-SH}$), 小部分以原形从肾脏排除。由于肿瘤细胞膜碱性磷酸酶水平低, 而且不能主动转运 WR-1065, 只能被动入胞, 所以 WR-1065 含量在正常细胞内远远高于肿瘤细胞。这种分布与代谢特点使 WR-2721 能够保护正常组织, 而对肿瘤组织无保护作用。

1.2 WR-2721 保护细胞的分子机制

WR-2721 在体内脱磷酸产生 WR-1065 后, 水解释放出潜伏化的巯基, 清除放、化疗后诱导产生的氧自由基, 减轻氧自由基对靶分子的损伤, 保护正常细胞。Savoye C 等^[1]实验发现, WR-2721 能使体外培养的哺乳动物细胞悬液中的氧很快地耗竭。WR-1065 还可以替代细胞内 DNA 和 RNA 与烷化剂、铂类分子结合, 避免细胞损伤, 并且能够对已经形成的 DNA 与铂或烷化剂复合物进行补救。

另有新证据表明, WR-2721 的细胞保护作用有其他机制参与。North S 等^[2]实验表明, WR-1065 在能表达野生型 p53 的人类肿瘤细胞系 MCF-7 和 A549 中引起 P53 蛋白蓄积并与 DNA 结合, 使 G₁

收稿日期: 2002-12-03

作者简介: 顾宏涛 (1974-), 男, 第四军医大学西京医院血液科 (陕西西安, 710032) 硕士研究生, 主要从事造血细胞保护方面研究。

审校者: ①第四军医大学基础部教学实验中心 田琼

②第四军医大学西京医院血液科 杨岚

③第二军医大学海军医学系 郑秀龙

和 G₂/M 期延迟；而在缺失 p53 基因的细胞系 21PT 中则看不到 G₁ 期阻滞。因此，可以认为 p53 基因活化促进了受损 DNA 的修复是 WR-1065 的细胞防护机制之一。而且，Snyder RD 等^[1]利用中国仓鼠 V79 细胞进行微核突变测定，初步证实了 WR-1065 对 V79 细胞 DNA 拓扑异构酶 II 的催化抑制而产生细胞保护作用。

2 WR-2721 的临床应用

2.1 保护正常细胞，促进造血细胞恢复，减轻放、化疗毒副作用

Momm F 等^[4]在治疗头颈部肿瘤时发现，放疗前接受 WR-2721 的患者与不接受 WR-2721 的患者相比，前者的白细胞数在放疗期间下降不明显；进一步研究发现，WR-2721 可能通过减小放疗时中性粒细胞的下降而表现出造血保护作用。Fulda S 等^[5]在治疗神经母细胞瘤时使用 WR-2721 作为细胞保护剂，发现 WR-2721 可减轻烷化剂对造血系统的毒害作用，而且不影响化疗药物的抗肿瘤活性。WR-2721 对于顺铂诱导的中毒性肾病、神经毒性，环磷酰胺和博莱霉素诱导的肺损伤和阿霉素诱导的细胞毒性、心脏毒性以及电离辐射也有明显的保护作用。Antonadou D 等^[6]为了研究 WR-2721 是否能减少晚期肺癌放疗后急、慢性肺损害和食管炎发病率，进行了多中心临床试验，结果表明，每次放疗前静脉注射 WR-2721 可以显著减少肺炎、肺纤维化和食管炎的发病率。此试验为 WR-2721 作为肺癌患者放疗的细胞保护剂进入临床提供了依据。

患有恶性肿瘤的年轻患者的预后和长期生存，关键在于减轻肿瘤化疗的毒副作用和减少第二肿瘤的发生。Jahnukainen K 等^[7]利用幼稚动物模型研究发现，WR-2721 可以明显减轻动物使用阿霉素后出现脱毛、发生白内障等早期毒性作用，而对心脏等组织的晚期毒性作用无明显保护。

2.2 增加 HDC（高剂量化疗）耐受性，提高难治性肿瘤疗效

在肿瘤治疗过程中，经常出现原发性或继发性耐药，而且有时发现较晚，这些都为常规治疗提供难度，严重影响患者的生存率和生存质量。高剂量化疗方案或二线药物组成的新方案的使用可以克服以上问题，但因为副作用较重，人体往

往难以耐受，影响临床应用。WR-2721 能够增加化疗药物的 MTD（最大耐受剂量）和 DLT（减少剂量限制毒性）出现，提高大剂量化疗耐受性。

Koukourakis MI 等^[8]对 25 例 IIIb 期小细胞肺癌患者进行了 I/II 期临床药物试验，患者化疗前输注 WR-2721，将原方案中紫杉醇/阿霉素 20/15mg·m⁻² 增加到 20/25mg·m⁻² 或 30/25mg·m⁻²，并联用总剂量为 64Gy 的放疗，患者显示出良好的耐受性，完全或部分缓解率达 87%，其中完全缓解率取得了 40% 的良好治疗效果。Michieli M 等^[9]利用具有不同耐药机制的肿瘤细胞系（分别表达 P-糖蛋白、多药耐药蛋白、肺耐药相关蛋白）作为试验模型，使用 WR-2721 预孵育后给予大剂量米脱蒽醌、柔红霉素、阿霉素，一系列数据表明 WR-2721 并不抑制上述化疗药物诱导的细胞毒作用，可见 WR-2721 不仅对于肿瘤细胞不具有保护作用，而且也不抑制化疗药物对耐药肿瘤细胞的细胞毒作用。因此，高剂量化疗方案或二线药物组成的新方案联用 WR-2721，可能会成为临床上治疗难治性和耐药性肿瘤的有效策略之一。

2.3 在血液系统等非实体肿瘤治疗中的应用

由于血液系统等非实体肿瘤往往是全身性疾病，WR-2721 水平在肿瘤细胞与正常细胞间的分布不会像实体瘤那样显著不同。WR-2721 可能对诱发 MDS（骨髓增生异常综合征）干细胞凋亡的氧自由基有清除作用，减少无效造血，促进造血干细胞增殖与分化，譬如 Galanopoulos A 等^[10]单纯使用 WR-2721 治疗原发性 MDS，44% 患者外周血网织红细胞、中性粒细胞、血小板增加幅度 ≥ 50%，造血干细胞集落培养 CFU-GM（粒-巨噬细胞集落形成单位）和 BFU-E（红系爆增式集落形成单位）增加，大多数患者输血减少或不依赖输血。而且，在常规治疗联用 WR-2721 治疗 MDS 时发现，WR-2721 不仅能促进受化疗药物损害的造血系统恢复，而且延缓该疾病进展^[11]。近年研究发现，WR-2721 不仅仅局限于白血病、骨髓增生异常综合征，在其他疾病也有应用。Rick O 等^[12]研究证实，用紫杉醇、环磷酰胺和 G-CSF（粒细胞集落刺激因子）进行外周血干细胞动员时，联合使用 WR-2721 后，外周血造血干细胞数量 10d 后检测有所增加。Kuitinen O 等^[13]使用 WR-2721 预处理多种恶性淋巴瘤细胞系（包括 HTB-61、HTB-62、HTB-146、

HTB-176)和一种人正常纤维母细胞系,然后分别给予美法仑、足叶乙甙、亚硝基脲等化疗药物孵育,发现WR-2721不仅不减弱化疗药物细胞毒作用,而且增强药物对HTB-61的杀伤作用,同时减弱化疗药物对人正常纤维母细胞系细胞的毒性。

3 WR-2721的副作用与安全性

WR-2721的常用剂量为(740~910)mg·m⁻²,常见副作用有低血压、呕吐、嗜睡、喷嚏、颜面潮红。Genvresse I等^[14]进行比较试验后发现,≥70岁患者应用WR-2721发生上述不良反应的种类较年轻患者(<70岁)多,但绝大多数可耐受,而且总体不良反应的概率并不比年轻患者大,可见WR-2721在临床使用时很安全,年龄并不是限制其使用的一个因素。

综上所述,WR-2721是一种广谱细胞保护剂,可以减轻化疗副作用,保护正常细胞,增加机体对高剂量化疗的耐受性,提高难治性肿瘤疗效,大量临床试验已证实其有效性和安全性。随着科学技术的进步,对其认识的不断深入,将会推动对辐射防护剂的研究进入一个广阔的领域。

参考文献:

- [1] Savoye C, Swenberg C, Hugot S, et al. Thiol WR-1065 and disulfide WR-33278, two metabolites of the drug Ethol (WR-2721), protect DNA against fast neutron induced strand breakage [J]. *Int J Radiat Biol*, 1997, 71:193-202.
- [2] North S, El-Ghissassi F, Verdaegh G, et al. The cytoprotective aminothiol WR-1065 activates p21^{wat-1} and down regulates cell cycle progression through a p53-dependent pathway[J]. *Oncogene*, 2000, 19(9):1206-1214.
- [3] Snyder RD, Grdina DJ. Further evidence that the radioprotective aminothiol, WR-1065, cataly inactivates mammalian topoisomerase 2 [J]. *Cancer Res*, 2000, 60:1186-1188.
- [4] Momm F, Bechtold C, Rudat V, et al. Alteration of radiation-induced hematotoxicity by manifesting [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51(4): 947-951.
- [5] Fulda S, Fichtner I, Hero B, et al. Preclinical and clinical aspects on the use of amifostine as chemoprotector in neuroblastoma patients [J]. *Med Pediatr Oncol*, 2001, 36(1): 199-202.
- [6] Antonadou D, Coliarakis N, Synodinou M, et al. Randomized phase III trial of radiation treatment +/- amifostine in patients with advanced-stage lung cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51(4): 915-922.
- [7] Jahnukainen K, Jahnukainen T, Salmi TT, et al. Amifostine protects against early but not late toxic effects of doxorubicin in infant rats [J]. *Cancer Res*, 2001, 61: 6423-6427.
- [8] Koukourakis MI, Romanidis K, Froudarakis M, et al. Concurrent administration of Docetaxel and Stealth liposomal doxorubicin with radiotherapy in non-small cell lung cancer: excellent tolerance using subcutaneous amifostine for cytoprotection [J]. *Br J Cancer*, 2002, 87(4): 385-392.
- [9] Michieli M, Michelutti A, Damiani D, et al. Amifostine does not inhibit the toxic effects of anthracycline derivatives or mitoxantrone on MDR tumor cell lines [J]. *Leuk Lymphoma*, 2001, 42(4): 721-729.
- [10] Galanopoulos A, Kritikou-Griva E, Gligori J, et al. Treatment of patients with myelodysplastic syndrome with manifesting [J]. *Leuk Res*, 2001, 25(8): 665-671.
- [11] Yilmaz A, Kaufmann CC, Binder C, et al. Effects of amifostine in a patient with an advanced-stage myelodysplastic syndrome [J]. *Ann Hematol*, 2001, 80(1): 53-57.
- [12] Rick O, Schwella N, Beyer J, et al. PBPC mobilization with paclitaxel, ifosfamide, and G-CSF with or without amifostine: results of a prospective randomized trial [J]. *Transfusion*, 2001, 41(2): 196-200.
- [13] Kuittinen O, Ruokolainen H, Turpeenniemi-Hujanen T. Amifostine does not protect malignant lymphoma cell lines from the cytotoxic effects of various chemotherapeutics in vitro [J]. *Leuk Lymphoma*, 2001, 42(3): 507-510.
- [14] Genvresse I, Lange C, Schanz J, et al. Tolerability of the cytoprotective agent amifostine in elderly patients receiving chemotherapy: a comparative study [J]. *Anticancer Drugs*, 2001, 12(4): 345-349.

·文摘·

002 幼儿受电离辐射照射后发生甲状旁腺腺癌的剂量效应关系

电离辐射照射使甲状旁腺功能亢进、组织增生或发生腺癌的危险增加。Holmberg E等调查了瑞典27 925名患皮肤血管瘤的人群,大多数在幼时做过放射治疗(1920~1965年间),治疗时平均年龄为6个月,甲状旁腺剂量中值为0.20 Gy(范围0~28.5 Gy)。按瑞典癌登记,此人群在1958~1997年间发生43例甲状旁腺腺癌,其中7例已知在幼儿时受过辐射照射(偏倚病例)。计算得出:全病例的标化发病率(SIR)为2.10(95%CI: 1.25, 2.82);除去偏倚病例的SIR为1.67(95%CI: 1.23, 2.43),按性别分层拟合线性剂量效应模型,每Gy超额相对危险(ERR)为3.84(95%CI: 1.56, 8.99);除去偏倚病例的ERR为1.56(95%CI: 0.36, 4.45)。调查结果证实了辐射引发的甲状旁腺腺癌有剂量效应关系。

[松涛摘自: *Radiat Res.*—2002, 158(4).—418~423]