维普资讯 http://www.cqvip.com

283-287

第21卷 第3期 重庆医科大学学报 Vol.21 No.3
1996 ACTA UNIVERSITATIS SCIENTIAE MEDICINAE CHONGQING 1996

泰素(TAXOL)在肿瘤化疗中的应用

第一医院普外科 罗 放 综述 时 德 审校

中图分类号 R979.1 肿瘤，药物疗法，泰素 R730.52

泰素(紫杉醇,Paclitaxel)作为一种新型的细胞毒性抗癌药物已广泛应用于临床，它的药理作用及临床应用均具有独特之处，被称为癌症化疗上的新突破[1]。它对晚期卵巢上皮癌、乳腺癌各期、何杰金氏及非何杰金氏淋巴瘤有显著疗效;对小细胞或非小细胞肺癌、头颈部癌、食道癌及膀胱癌也显示较好效果。1993年在国外批准上市，1994年试用、合成取得成功。目前已在美国及其它国家广泛试用。现结合有关文献就该药物的作用机理、临床研究及毒副作用作以下综述。

1 基础研究

1.1 抗癌机理

微管系统参与细胞的很多功能活动，包括有丝分裂，染色体分离，鞭毛、纤毛活动，细胞器转运及维持细胞形态。在细胞周期不同时期，这些胞内多聚体在细胞不同区域组成明确的序列，提示它们的聚合与分离受到严格的时间与空间调控。由于微管和它们的亚单位池之间存在着连续不断的流动，由单体转为多聚体的平衡比例将使细胞骨架发生巨大的重组。泰素与微管多聚体结合，以单个分子结合于微管α、β蛋白结构上，形成稳定性极强的结构，这抑制了细胞内基本调节要素对微管系统的作用，从而使微管动力学发生变化并使细胞内骨架的调控与组织能力丧失[2-8]。泰素对微管系统独特的作用导致①在细胞各个周期形成稳定性极强的微管束，致使整个细胞周期微管束的排列异常和细胞分裂期间微管多发性星状体的产生[4-5]。②造成病理状态的有丝分裂[6,7]。

由于多数的真核细胞其α、β微管蛋白都有显著的多聚性，这两种亚单位又由于基因编码，翻译后的变异而使微管系统有特殊的变异。加之微管蛋白的聚集结合是受到一系列微管相联性蛋白 (microtubule associated protiens,MAPs)促进的，显示出聚合时组织与亚细胞定位特性。故泰素在抗癌治疗中具有一系列活性，在不同肿瘤中其抗癌活性差异较大。已经证明泰素对卵巢癌有较强的抗癌活性，提示卵巢癌细胞微管异型对泰素敏感;而对肾细胞癌微管异型却不太敏感。

总之，泰素是通过和微管蛋白多聚体结合而引起癌变性细胞内骨架破坏。泰素的抗癌活性取决于细胞类型，细胞所处不同分裂时期以及是否有特异的MAPs或微管蛋白异型、异形[5~10]。

1.2 耐药机理

虽然泰素是一种有效的抗癌药物，但肿瘤细胞对其仍可产生耐药性。其耐药机理包括如下几方面[11,12]:①由于肿瘤细胞α、β蛋白结构改变，泰素不能与之结合，故不能影响微管系统功能。②肿瘤细胞在遗传中因为缺乏正常微管装配系统，致使泰素也不能与微管结合而产生抗癌作用。③肿瘤细胞膜存在

维普资讯 http://www.cqvip.com

一种运输蛋白(Pglgcoprotein P－G)能将泰素由细胞内移至细胞外，从而产生耐药性。但更详细的耐药机制还有待进一步探讨。

1.3 药代动力学

Rowinsky[13,14,15]对泰素的药动学研究发现，泰素在细胞浆内分布与其它微管药物相似，胞浆蛋白结合率达95～98%，且平均高峰容积及扩散后稳态容积均较大，有广泛的组织亲合性，尤其与微管蛋白结合更高，α、β相平均半衰期为0.27和6.4小时。在最高耐受剂量时胞浆浓度完全可以诱导"微管成束现象"和"DNA多倍体化"等肿瘤敏感现象。Rowinsky[16,17]最近发现短时间(3小时)输注泰素可以产生较持续输注更高的胞浆浓度。泰素药动学表现非线性或可饱和性，短时输注时更明显。故临床短期应用时应谨慎，因为提高的剂量与产生的毒性不成比例；同样，短期同药也不可随便减少泰素用药量，以免造成不成比例的药效降低，或导致临床无效。

仅有的资料表明[18,19]，泰素在体内分布广泛。20～40%在鼠和人体肝脏中代谢，在鼠和人体胆汁中均发现较高的泰素浓度和羟化代谢物。代谢物羟化提示细胞色素P450混合功能氧化酶参与泰素代谢。放射标志物标记泰素发现，98%从粪便中排泻，＜10%的标志物经尿液排泻。其肾脏清除仅占5%。同时使用泰素和调节P_{450}酶的药物对泰素抗癌性有一定影响，如①组胺H_2受体拮抗剂对P_{450}酶活性产生抑制作用，但并不影响泰素的药理和毒理效应。②顺铂类化疗药物可影响P_{450}酶活性，先用顺铂再用泰素可降低泰素活性，增加毒性。③阿霉素与泰素合用，在阿霉素之后应用泰素可减少粘膜炎的发生。

泰素的大分子结构、大分子量，主要在肝脏中代谢，且对肿瘤细胞株的生物学和细胞毒作用随着高浓度和长时间暴露而增强特征，提示它是作为腹腔内注射的理想药物。实验发现腹腔内峰浓度明显高于离体试验浓度，且高浓度可维持几天到几周，所致胞浆浓度亦足以产生微管效应，发挥抗癌作用[20]。

1.4 毒副作用及预防

总结国内外试用中出现的毒副作用包括以下几方面[21-25]①血液毒性:90%以上有血球总数下降;还有不同程度的血红蛋白下降，但对血小板影响少。②超敏反应:有少于20%的患者出现过敏反应，若出现低血压，呼吸困难，胸痛等需行对症处理。③胃肠道反应:90%以上患者有不同程度的恶心、呕吐、腹胀、腹痛等症状。④外周神经毒性;主要表现为手足麻木，疲乏，关节痛，肌痛。其发生率极高。⑤肾、肝毒性少且轻。⑥心脏毒性少且轻。⑦其它毒性:脱发占100%;发热占40%;手足水肿占10%。

在临床使用泰素治疗前要检测血常规、肝功、肾功、心电图、电解质等。为预防严重的过敏反应，应使用肾上腺皮质激素，抗过敏药物和H_2受体拮抗剂。常用的方案是:泰素使用前24、14、7小时各口服地塞米松20mg;用药前1小时口服抗组胺药物(如息斯的敏或仙特灵等)。用药前1小时静脉滴注西米替丁或雷尼替丁，以预防应激性溃疡产生内出血。用药前半小时静滴地塞米松10mg。泰素不应接触用于稀释滴注液的聚氧乙烯塑料设备和器械。滴注液应先经过所连接的直径不超过0.22μm微孔膜的滤过器，使用时严禁与其它药物混合使用，应建立单独的静脉通道[26-28]。

使用泰素过程中，如血象下降明显可加用白细胞集落刺激因子(rhG－csF)。当泰素与顺铂联合用药时，宜先给泰素再给顺铂，若相反顺序使用会导致严重的骨髓抑制，因为泰素在顺铂后使用，其清除率大约降低33%。

维普资讯 http://www.cqvip.com

表1 泰素治疗卵巢癌效果

研究组	总例数	完全有效	部分有效	有效率		总有效率
				对铂敏感	耐铂	
			单剂泰素治疗结果			
McGuire[21]	40	1	11	6/15(40%)	6/25(24%)	30%
Thigpen[22]	41	5	10	7/14(50%)	8/27(30%)	37%
Einzig[27]	30	1	5	3/无效	3/无效	20%
			泰素Ⅰ+G-csF			
Sarosy[31]	14	1	4	0/3(0%)	5/11(45%)	36%
			泰素Ⅱ+G-csF			
Kohn[29]	44	6	15	无效	无效	48%

注:①表中单剂泰素和泰素Ⅰ,其剂量常为175mg/m²。

②表中泰素Ⅱ,其剂量为200～250mg/m²。

2 临床研究

泰素应用于临床治疗卵巢癌,乳癌及其它实体瘤取得了不同程度疗效。

2.1 卵巢癌

从1992年开始使用泰素24小时滴注方案治疗晚期卵巢癌及耐顺铂类癌取得较好疗效,见表1。

蔡树膜对国内30例卵巢上皮癌及输卵管癌使用泰素治疗(剂量175mg/m²),已用3种以上化疗方案者其剂量为135mg/m²,总有效率为40%。其中,输卵管腺癌及浆液性囊腺癌疗效最佳,卵巢腺癌次之,粘液性囊腺癌、内膜样腺癌和透明细胞癌最差。在联合用药时,顺铂加泰素治疗方案效果优于传统的顺铂加环磷酰胺方案。

2.2 乳腺癌

泰素在晚期乳癌治疗中也显示非凡效果,见表2。

在乳癌泰素治疗中也采用135mg/m²,175mg/m²,3小时滴注方案,但效果较差。

目前泰素治疗乳癌仍采用单药,其联合用药尚在研究中。据报道[28],先用泰素再用

表2 泰素治疗晚期乳癌结果

研究组	方案	总例数	有效例数		有效率
			完全有效	部分有效	
Andrew[30]	250mg/m² 每三周一次(Ⅰ)	28	3	13	68%
Holmes[31]	Ⅱ	25	3	11	56%
Reichman[32]	Ⅲ	26	2	14	62%

注:①方案Ⅰ是250mg/m²;每三周使用一次,24h连续滴注。

②方案Ⅱ是200～250mg/m²+三周一次+24h滴注。

③方案Ⅲ是250mg/m²+三周一次+24h注射+使用G-csF.

维普资讯 http://www.cqvip.com

表3 泰素治疗晚期肺癌结果

研究组	总例数	剂量	方案	总有效率
Kirschling	43	250mg/m²	24小时滴注 加用G－csF	68%
Leighton	28	135mg/m²增加到215mg/m²	同上	56%
Murphy[39]	25	200mg/m²	同上	24%
Ettinger[34]	34	250mg/m²	同上	34%

阿霉素，泰素最大耐受量是125mg/m²，阿霉素是48mg/m²;相反顺序给药耐受量增加。但由于泰素能杀灭对环磷酰胺、阿霉素耐药的癌细胞，故单药运用仍是临床上主要用药方式。

2.3 晚期肺癌

泰素治疗肺癌，采用24小时连续滴注、每3周一个疗程方案。其效果显著。见表3。

2.4 其它癌症

泰素治疗晚期食道癌有效。对磷癌和腺癌有效率分别为25%、33%。泰素对晚期尿道移行上皮细胞癌治疗有效率为42%。但由于试用例数少且试用时间短，有待于进一步研究、总结。

泰素也初步应用于恶性黑色素瘤的治疗，其单药治疗有效率可与抗黑色素、顺铂或白介素－2相比。泰素治疗头颈部肿瘤也有较好效果。泰素对晚期实体瘤和原发性恶性脑肿瘤的治疗也已开始。但其治疗剂量，联合用药方案及疗效评价还有待进一步研究。

泰素作为一种新型抗癌药物已广泛应用于临床，但目前上市的泰素是从有限的紫杉树皮中提取的。当务之急是寻找一种人工合成泰素的方法，解决药源供应不足的矛盾。由于泰素毒副作用较大，研究人体各主要器官对泰素的最大耐受量，以指导临床安全用药，泰素的治疗剂量，以指导临床安全用药。泰素的治疗剂量，联合用药方案也有待进一步研究完善，以提高泰素临床治疗效果。

参 考 文 献

1.Wani MC,et al.J Am Chem Soc 1971;93:2325
2.Schiff PB,et al.Nature 1979;277:665
3.Parness J,et al.J Cell Biol 1981;91:479
4.Schiff PB,et al.J Natl Cancer Inst 1992;84:785
6.Rowinsky EK,et al.Cancer Res 1988;48:4093
7.De Brabander M,et al.Proc Natl Acad Sci USA 1981;78:5608
8.Avila J.Life Sci 1991;50:327
9.Horwitz SB.Trends Biochem Sci 1992;13:134
10.Rowinsky EK,et al.J Natl Cancer Inst 1990;82:1247
11.Cabral F,et al.J Cell Biol 1983;97:30
12.Horwitz SB,et al.J Natl Cancer Inst Monog 1993;15:63
13.Rowinsky EK,et al.Semin Oncol 1993;20(S):6
14.Rowinsky EK,et al.Cancer Survey s 1993.
15.Rowinsky Ek,et al.Cancer Res 1988;48:4093
16.Swenerton K,et al.Proc Am Soc Clin Oncol 1993;12:256
17.Kearns C,et al. Proc Am Soc Clin Oncol 1993;12:135
18.Monsarrat B,et al.Cancer Inst Monogr 1993 (in press)
19.Monsarrat B,et al.Drug Dispos 1990;18:895
20.Markman M,et al.J Clin Oncol 1992;10:1485

维普资讯 http://www.cqvip.com

21.McGuire WP,et al.Ann Intern Med 1989;111:273
22.Thigpen T,et al.Proc Am Soc Clin Oncol 1990;9:156
23.蔡树模.等.泰素TMTAXOL治疗晚期卵巢癌的临床报告。泰素(美国百时美施贵宝公司.中国肿瘤药物部).1994:16
24.Donehower RC,et al.Cancer Treat Rep 1987;71:1171
25.Rowinsky EK,et al.J Natl Cancer Inst 1990;82:1247
26.Kris MG,et al.Cancer Treat Rep 1986;70:605
27.Einzig AI,et al.J Clin Oncol 1992;10:1748
28.Sarosy S,et al.J Clin Oncol 1992;10:1748
29.Kohn EC,et al. J Natl Cancer Inst 1994;86:18
30.Andrew D,et al.Seminars in Oncology 1993;20(4S3):40
31.Holmes FA,et al.J Natl Cancer Inst 1991;83:1797
32.Reichman B,et al.J Clin Oncol 1993;11:1943
33.Muphy WK,et al.J Natl Cancer Inst 1993;85:388
34.Ettigner DS,et al.Proc Am Soc Clin Oncol 1993;12:329

(收稿日期 1995－03－22)

锤造开面冠不焊接连接体的前牙缺失修复

第一医院口腔科 吴庆慧

中图分类号 R783.4

临床上固定桥是由桥基牙、固位体、桥体.连接体四部份组成。连接体是桥体与固位体的连接部份,常用焊接方法将固位体与桥体焊接在一起;此法要有较好的设备.操作较复杂、费工费时.较难掌握焊接面的大小。三年来,对其进行改进.采用锤造开面冠不焊接连接体,修复前牙缺失87例。经随访观察2年零6个月,临床效果满意。

1 制作方法

金属冠形成后.沿颈曲线磨去金属冠多余部份。在金属冠与缺失区之间邻面上.用小型金钢砂轮从邻面中线距颈缘和切缘1.5cm处,横行两条平行于颈线向金属冠唇面切断金属冠,然后,在横断的金属冠面上,再与桥基牙纵轴纵行切断金属冠面。在切割中尽可使纵切口至邻面中线宽度为缺失牙冠的宽度。再用卡环钳夹住切断的金属面翻向缺失区,一次到位,切勿反复翻折即固位体和连接体形成一体。对于原金属冠开面的造形应与基牙唇面外形一致,基牙唇面尽可能少显金属,切缘应包过基牙切缘0.3mm,颈缘宽度1～1.5mm较为适宜;这样既增加了美观,又有较好的固位性。对缺失牙冠可采用易雕刻和塑型的光敏固化材料或成品塑料牙面给予恢复。

2 临床观察

87例病例经2年零6个月的临床观察,修复体无失败现象;固位体无松动与脱落.固位力较好。固位体与连接体之间未断裂,能够承受一定的咀嚼力,缺失牙与连接体之间粘接较好,无脱落现象。此法对前牙缺失修复是一种简便易行,易掌握的方法,值得在临床上推广应用。

(收稿日期 1996－03－04)