

靶向治疗药物多激酶抑制剂导致的手足皮肤反应研究进展

邓博^{1,2}, 贾立群^{3*}, 李玲³ (1. 北京航天总医院, 北京 100076; 2. 中国医学科学院北京协和医学院药用植物研究所, 北京 100193 3. 中日友好医院, 北京 100029)

摘要: 目的 综述新型靶向治疗药物多激酶抑制剂导致的手足皮肤反应研究进展。方法 以近 2 年国外研究文献为基础, 根据新型靶向治疗药物多激酶抑制剂的作用机制, 手足皮肤反应的发生机制, 临床表现, 分级, 治疗原则, 临床及实验研究进展等进行综述。结果 多激酶抑制剂通过抑制多种受体酪氨酸激酶活性抑制肿瘤新生血管的形成, 手足皮肤反应的发病机制与多激酶抑制剂药理作用有关。临床表现为皮肤红水泡, 手掌足底角化过度, 伴有感觉异常或迟钝, 和化疗药导致的手足综合征相似, 但又具有自身特点。目前常用支持治疗, 调整剂量和局部药物及全身应用维生素类治疗。结论 深入的基础及临床研究将阐明发病机制, 寻找最佳的治疗方法, 提高患者生存质量, 确保抗癌效果。

关键词: 多激酶抑制剂; 靶向治疗; 手足皮肤反应; 索拉非尼; 酪氨酸激酶

中图分类号: R 969.3 文献标志码: A 文章编号: 1001-2494(2010)23-1793-04

多激酶抑制剂 (multitargeted kinase inhibitors MKIs) 是一类新型多靶点抗肿瘤药物, 临床研究证实其对于肾细胞癌、肝细胞癌及胃肠间质肿瘤均有效^[1-4], 并已被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于这些肿瘤的治疗^[5-8]。但是药物相关的毒性反应, 包括手足皮肤反应 (hand-foot skin reaction, HFSR)^[9-10] 限制了药物的临床应用, 对病人的生理、心理和社会活动产生严重影响, 严重者导致用药剂量减少, 治疗效果减弱^[10]。HFSR 预防和规范化治疗以及 MKIs 的剂量调整, 对提高恶性肿瘤患者生存期和生活质量十分必要^[11]。目前国内尚未见报道。因此, 笔者对 HFSR 的发生机制、分级、防治和 MKIs 剂量调整原则等临床研究进展等进行综述。

1 MKIs 作用机制和 HFSR 发病机制

细胞增殖分化异常产生恶性肿瘤^[11-12], 抑制细胞增殖相关通路可抑制肿瘤增殖多种激酶相关^[11-13]。多种激酶均在细胞增殖通路发挥重要作用, 靶向治疗药物 MKIs 特异性抑制多种激酶活性, 从而抑制肿瘤增殖。另外, 肿瘤增殖达直径 1mm 后, 需要形成新生血管。如无新生血管供血, 肿瘤将即坏死或凋亡^[14], 抑制新生血管形成成为抗肿瘤药物的另一靶点。血管内皮细胞生长因子受体酪氨酸激酶的激活导致血管生成信号通路开启; 血小板源性生长因子受体酪氨酸激酶的激活募集毛细血管周细胞, 促进新生血管稳定成熟。在胃肠间质细胞瘤中常见干细胞受体酪氨酸激酶的激活, 导致非特异性的下游通路信号增强^[15]。

MKIs 通过抑制多种受体酪氨酸激酶活性抑制肿瘤增殖和新生血管形成。例如索拉非尼和舒尼替尼特异性识别和

抑制干细胞受体 (stem cell factor receptor cKIt)、血管内皮细胞受体 (vascular endothelial growth factor receptor VEGFR)、血小板源性生长因子受体- β (platelet derived growth factor receptor- β , PDGFR- β) 及 fms 相关受体酪氨酸激酶 3 (fms related tyrosine kinase receptor 3 Flk3), 从而抑制新生血管的形成或成熟。索拉非尼还同时抑制 RAF 和 MAPK/ERK 激酶通路中的丝氨酸-苏氨酸激酶, 以抑制新生血管的形成^[16-20]。

HFSR 的发病机制尚不清楚, 目前认为与 MKIs 药理作用有关。MKIs 通过汗腺直接分泌直接导致皮肤毒性反应的发生, 缺乏细胞毒素和血管结构功能的改变导致继发损伤^[21-25]。力学效应学假说解释为: MKIs 可同时抑制 VEGF 和 PDGF, 使毛细血管受损, 当手足部位遭受直接的压力如行走、洗手或其他日常活动时, 受损血管再次遭受压力等机械性损伤, 从而出现伴随炎症和水泡的 HFSR^[10-26]。此外, 索拉非尼和舒尼替尼对外分泌腺受体的直接影响也与 HFSR 的发生有关。PDGFR 和 cKit 均表达于汗腺管上皮, MKIs 可抑制这两种受体, 引起汗腺管病理生理学的改变, 出现皮肤反应^[27-30]。

2 HFSR 临床表现和分级

MKIs 治疗后最常见的副反应是皮肤毒性反应 (表 1), 包括 HFSR、脱发、瘙痒、红斑、口腔炎、甲下线状出血、干燥病等。见表 1。在 MKIs 类中, 索拉非尼和舒尼替尼的 HFSR 发生率最高, 为 9% - 62%。对索拉非尼皮肤副反应的双盲前瞻性 3 期临床试验表明, 91% 患者出现至少 1 次皮肤反应, 60% 患者出现 HFSR, 5% 患者出现 3 级 HFSR, 导致治疗剂量减少^[31]。

HFSR 的临床特征为: 手足部敏感、麻刺感、烧灼感、红斑

基金项目: “十一五”国家科技支撑计划资助项目 (2008BAI53B023)

作者简介: 邓博, 博士后研究生, 主治医师 研究方向: 肿瘤分子生物学 * 通讯作者: 贾立群, 男, 教授, 主任医师, 博士生导师 研究方向: 中西医结合治疗恶性肿瘤 Tel (010) 84205735 E-mail liqun-jia@hotmail.com; reckondeng@hotmail.com

肿胀、皮肤变硬、起茧、起疱、发干、皲裂、脱屑,通常为双侧性。以上症状多同时或连续发生,手受的力区严重,多于治疗 2~4 周出现,在整个疗程中症状逐渐减轻^[32]。对 HFSR 的病理研究表明,58.3% 活检标本显示水平层角质细胞坏死。早期(治疗 30 d 内)累及棘层细胞改变;晚期(>30 d)导致角质层病理改变^[33]。少数出现轻微汗腺毛囊改变,极少数出现鳞状上皮化生^[34]。

美国国立癌症研究所不良事件术语标准版本 3.0(NCI CTCAE v3.0)对 HFSR 的 3 级分级标准应用最为广泛。1 级 HFSR 为微小皮肤改变无疼痛;2 级为皮肤改变(如水疱、脱屑、出血、水肿)或疼痛,不影响日常生活活动(activities of daily living ADL);3 级为溃疡样皮炎或皮肤改变,伴有疼痛影响 ADL。基本 ADL 包括吃饭、穿衣服、起/下床、洗澡和上卫生间,与独立生活相关的高级 ADL 包括做饭、买东西、做家务和打电话等^[35-36]。但其他生活重要组成部分,如工作、锻炼身体、洗刷和从事业余爱好等,并未包含在 ADL 中。皮肤毒性反应虽不危及生命但严重影响患者社会活动和心理健康,降低生活质量(Quality of Life, QoL)^[37]。临床研究^[38]表明,HFSR 患者情绪与生理结构明显相关(皮尔逊相关系数 $r=0.86$ $P<0.005$);与生理功能明显相关($r=0.73$ $P=0.01$)。至今仍缺乏 MKIs 类改善 QoL 的临床对照实验和客观评价标准。

目前认为,HFSR 和传统化疗药导致的手足综合征(HFS)相似,但又具有自身特点。HFS 可由化疗药 5-氟尿嘧啶、卡培他滨、多柔比星、环磷酰胺、长春瑞滨和多西他赛等引起^[39]。HFSR 和 HFS 的临床特征相似,均为掌跖部位的皮肤反应,且发生率和严重性与剂量相关^[40-41]。但 HFSR 具有手指或足趾局部皮肤角化、周围围绕红斑的特征。而 HFS 以对称性麻木、红斑核水肿为特征性改变,因此可鉴别 HFSR 和 HFS^[40]。

表 1 与多激酶抑制剂治疗相关的皮肤毒性反应

毒性反应	临床症状、体征,发病时间	发生率 %
脱发	弥漫性脱发,索拉菲尼治疗后新生发卷曲	27-53
毛发变色	与舒尼替尼治疗周期相关	14
红斑	治疗 1~2 周内发生	16
HFSR	红斑有或无水疱,继而手掌足底角化过度损伤同时感觉异常或感觉迟钝。 >95% 患者治疗 45 d 内发生	9-62
瘙痒	尤其在头皮部位	19-38
疹	脂溢性皮炎或丘疹样脓疱,治疗 1~2 月内发生	19-66
口腔炎	口腔黏膜感染	21-45
指甲下线状出血	无痛,铁锈色线形,治疗 2-4 周内出现	25
干燥病	皮肤黏膜异常干燥	16-31

表 2 HFSR 的治疗和剂量调整原则

分级	出现次数	治疗和剂量调整原则
1 级	任何	继续 MKIs 治疗,给予支持治疗,如避免接触热水,应用滋润油膏,带厚手套/袜,20%~40% 尿素
2 级	首次	支持治疗同 1 级,增加 0.05% 氯氟美松油膏,2% 利多卡因、可待因、普加巴林镇痛;减量 50%,7~28 d 如毒性反应降至 0~1 级,增加至标准剂量;未降至 0~1 级者,暂停 MKIs 至少 7 d 直到毒性反应降至 0~1 级,从新开始治疗时用量为 50% 标准剂量,如毒性反应维持在 0~1 级至少 7 d 则增加至标准剂量
	第 2 或 3 次	同首次,从新开始治疗时用量为 25% 标准剂量,增加剂量应根据临床症状
	第 4 次	根据临床症状决定是否中止 MKIs 治疗
3 级	首次	支持治疗同 2 级,暂停 MKIs 治疗,至少 7 d 直到毒性反应降至 0~1 级,从新开始治疗用量为 25% 标准剂量,如毒性反应维持在 0~1 级至少 7 d 增加至 50% 标准剂量
	第 2 次	同首次,从新开始时用量为 25% 标准剂量,增加剂量应根据临床症状
	第 3 次	根据临床症状决定是否中止 MKIs 治疗

3 HFSR 的治疗(表 2)

3.1 支持治疗

所有患者均应由皮肤科医师进行检查评估,并给予支持治疗,包括:带厚手套/袜,避免狭窄鞋靴和过度摩擦,避免皮肤过冷过热、受压和摩擦;给予预防性的足疗;冷敷受损部位,收缩末梢血管,减少药物暴露,暂时缓解疼痛^[42]。MKIs 治疗的前 2 周最易发生 HFSR,应嘱患者休息、避免外伤、按时复查并对患者进行健康宣教。

3.2 药物治疗

应用局部治疗药物可保持皮肤完整性,包括芦荟乳剂、润肤剂、尿素软膏等。全身治疗药物包括维生素 B6、维生素 E、糖皮质激素,已在一些临床研究中取得确实的效果^[43]。对索拉非尼皮肤副反应的前瞻性临床试验表明,单独局部尿素治疗,加他佐罗汀,或氟尿嘧啶可使绝大多数患者(58%)症状改善 2 级或 2 级以上,其余患者可改善 1 级^[33]。由于 HFSR 可能是因药物经汗液输送致表皮导致,抑制多汗症可延缓或阻断不良反应。采用中药外用治疗卡培他滨相关性 HFS 已取得明显效果^[44],也可应用于 HFSR 的治疗。

对 1 级 HFSR 给予支持治疗和局部药物治疗,如 20%~40% 尿素或 6% 水杨酸,并随诊 2~4 周。2 级和 3 级 HFSR 除前述治疗外可增加糖皮质激素类及局部麻醉类镇痛药物,如 0.05% 氯氟美松油膏、2% 利多卡因、可待因或普加巴林。镇痛剂使用前须评估肾功能和出凝血时间。红斑水疱等急性损伤愈后,须应用抗角化药物,如 40% 尿素软膏、0.1% 他佐罗汀软膏和 5% 氟尿嘧啶软膏等^[45-48]。

3.3 调整治疗剂量

根据药物说明书和 2008 年专家组推荐^[16],MKIs 剂量调整原则为:1 级 HFSR 时可继续使用 MKIs 类药物;2 级 HFSR

时可减量 50%, 维持 7~28 d 症状缓解后增加至标准剂量; 症状未缓解者暂停 MKI 治疗至少 7 d 直到症状缓解后给予 50% 标准剂量, 如 7 d 内无症状加重, 再增至标准剂量; 3 级毒性一旦出现须暂停治疗至少 7 d 症状缓解后给予 25% 标准剂量, 如 7 d 内无症状加重, 再加量至 50% 标准剂量; 2、3 级 HFSR 反复出现者剂量调整原则见表 2 2 级 HFSR 复发超过 3 次、3 级 HFSR 复发超过 2 次者, 须停止治疗。

4 结语和展望

肾细胞癌、肝细胞癌及胃肠间质肿瘤等目前尚无有效治疗方法, 仅 MKIs 具有确切疗效。皮肤毒性反应严重影响患者的日常生活质量, 导致治疗药量减少甚至停药, 影响治疗效果。因此, 预防和治疗 HFSR 对提高患者的生活质量及化疗效果均具有重要意义。对于 HFSR 的防治虽然取得了一定疗效, 但目前发病机制尚不清楚, 需通过更为深入的基础研究阐明发病机制, 并通过大量临床随机对照实验寻找制定最佳的防治方法和剂量调整原则。

REFERENCES

- [1] GRAND NETTIC A, GOLDSPIEL B R. Sorafenib and sunitinib: Novel targeted therapies for renal cell cancer[J]. *Pharmacotherapy*, 2007, 27(19): 1125-1144.
- [2] BRACARDA S, CASERTA C, SORD N I L, *et al*. Protein kinase inhibitors in the treatment of renal cell carcinoma: sorafenib[J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(suppl 6): 22-25.
- [3] WOOD L S, MANCHEN B. Sorafenib: A promising new targeted therapy for renal cell carcinoma[J]. *Clin J Oncol Nurs*, 2007, 11(5): 649-656.
- [4] LLOVET J M, RICCI S, MAZZAFERRO V, *et al*. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(4): 378-390.
- [5] DEMETRIG D, VAN OOSTEROM A T, GARRETT C R, *et al*. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: A randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2006, 368(9544): 1329-1338.
- [6] AZAD N S, ANNUNZIATA C, BARRETT T, *et al*. Dual targeting of vascular endothelial growth factor (VEGF) with sorafenib and bevacizumab: Clinical and translational results[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(18 suppl): 3542.
- [7] THOMPSON D S, GRECO F A, SPIGEL D R, *et al*. Bevacizumab, erlotinib, and imatinib in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma: Update of a multicenter phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18 suppl): 4594.
- [8] BELDNER M, JACOBSON M, BURGESS G E, *et al*. Localized palmar/plantar epidermal hyperplasia: A previously undefined dermatologic toxicity to sorafenib[J]. *The Oncologist*, 2007, 12(10): 1178-1182.
- [9] PORTA C, PAGLINO C, MARSD I *et al*. Uncovering Pandora's vase: The growing problem of new toxicities from novel anticancer agents: The case of sorafenib and sunitinib[J]. *Clin Exp Med*, 2007, 7(10): 127-134.
- [10] ROBERT C, SORR A J C, SPATZ A, *et al*. Cutaneous side effects of kinase inhibitors and blocking antibodies[J]. *Lancet Oncol*, 2005, 6(7): 491-500.
- [11] SCHENONE S, BONDAVALLIE, BOTTA M. Antiangiogenic agents: An update on small molecule VEGFR inhibitors[J]. *Curr Med Chem*, 2007, 14(23): 2495-2516.
- [12] Folkman J. Angiogenesis: An organizing principle for drug discovery[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2007, 6(4): 273-286.

- [13] ERBER R, THURNHER A, KATSEN A D, *et al*. Combined inhibition of VEGF and PDGF signaling enforces tumor vessel regression by interfering with pericyte-mediated endothelial cell survival mechanism[J]. *FASEB J*, 2004, 18(2): 338-340.
- [14] HANAHAN D, FOLKMAN J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis[J]. *Cell*, 1996, 86(3): 353-364.
- [15] LAMMIE A, DROBNJAK M, GERALD W, *et al*. Expression of c-Kit and K it ligand proteins in normal human tissues[J]. *J Histochem Cytochem*, 1994, 42(11): 1417-1425.
- [16] CHU D, LACOUTURE M E, FILLOS T, *et al*. Risk of hand/foot skin reaction with sorafenib: A systematic review and meta-analysis[J]. *Acta Oncol*, 2008, 47(2): 176-186.
- [17] FAVRE S, DELBALDO C, VERA K, *et al*. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(1): 25-35.
- [18] MOSS K G, TONER G C, CHERRINGTON J M, *et al*. Hair depigmentation is a biological readout for pharmacological inhibition of K It in mice and humans[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, 307(2): 476-480.
- [19] LIU L, CAO Y, CHEN C, *et al*. Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(24): 11851-11858.
- [20] KERNT M, NEUBAUER A S, LIEGL R G, *et al*. Sorafenib prevents human pigment epithelium cells from light-induced overexpression of VEGF, PDGF and PKG[J]. *Br J Ophthalmol*, 2010, 94(11): 1533-1539.
- [21] BELDNER M, JACOBSON M, BURGESS G E, *et al*. Localized palmar/plantar epidermal hyperplasia: A previously undefined dermatologic toxicity to sorafenib[J]. *The Oncologist*, 2007, 12(10): 1178-1182.
- [22] PORTA C, PAGLINO C, MARSD I *et al*. Uncovering Pandora's vase: The growing problem of new toxicities from novel anticancer agents: The case of sorafenib and sunitinib[J]. *Clin Exp Med*, 2007, 7(4): 127-134.
- [23] JACOBIEU, WAIBLER E, SCHULZE P, *et al*. Release of doxorubicin in sweat: First step to induce the palmar/plantar erythrodysesthesia syndrome[J]. *Ann Oncol*, 2005, 16(7): 1210-1211.
- [24] YANG C H, LIN W C, CHUANG C K, *et al*. Hand/foot skin reaction in patients treated with sorafenib: A clinicopathological study of cutaneous manifestations due to multitargeted kinase inhibitor therapy[J]. *Br J Dermatol*, 2008, 158(3): 592-596.
- [25] LACOUTURE M E, REILLY L M, GERAMI P, *et al*. Hand/foot skin reaction in cancer patients treated with tyrosine kinase inhibitors sorafenib and sunitinib[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(11): 1955-1961.
- [26] WEN Y Q. Hand/foot reaction caused by MKIs sorafenib[J]. *Adverse Drug Reactions J*, 2009, 11(3): 188-189.
- [27] LAMMIE A, DROBNJAK M, GERALD W, *et al*. Expression of c-Kit and K it ligand proteins in normal human tissues[J]. *J Histochem Cytochem*, 1994, 42(8): 1417-1425.
- [28] MEDRANO J V, MARQUES-MARIA I, GUILAR C E, *et al*. Comparative analysis of the germ cell makers c-KIT, SSEA-1 and VASA in testicular biopsies from secretory and obstructive azoospermias[J]. *Mol Hum Reprod*, 2010, 16(11): 811-817.
- [29] SHEEN Y S, HUANG C L, CHU C Y. Eccrine squamous syringomatous hyperplasia associated with sunitinib therapy[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2007, 21(8): 1136-1137.
- [30] SUWATTEE P, CHOW S, BERG B C, *et al*. Sunitinib: A cause of bulbous palmar/plantar erythrodysesthesia, periungual erythema and mucositis[J]. *Arch Dermatol*, 2008, 144(1): 123-125.
- [31] RATA N M, J EISEN T, STADLER W M, *et al*. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in pa-

- tients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *J Clin Oncol* 2006 24 (16): 2505-2512.
- [32] LOKICH JJ, MOORE C. Chemotherapy associated palmar plantar erythrodysesthesia syndrome [J]. *Ann Intern Med*, 1984 101 (6): 789-800.
- [33] AUTIER J, ESCUDIER B, WECHSLER J *et al*. Prospective Study of the Cutaneous Adverse Effects of Sorafenib, a Novel Multikinase Inhibitor [J]. *Arch Dermatol* 2008 144 (7): 886-892.
- [34] NAGORE E, NSA A, SANMARTIN O. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome: incidence, recognition and management [J]. *Am J Clin Dermatol* 2000 1(4): 225-234.
- [35] SPECTOR W D, KATZ S, MURPHY J B *et al*. The hierarchical relationship between activities of daily living and instrumental activities of daily living [J]. *J Chronic Dis* 1987 40(6): 481-489.
- [36] AVLUND K, SCHULTZ-LARSEN K, KRENER S. The measurement of instrumental ADL: Content validity and construct validity [J]. *Aging (Milano)*, 1993, 5(5): 371-383.
- [37] FORTUNE D G, MAIN C J, O'SULLIVAN T M, *et al*. Quality of life in patients with psoriasis: A systematic literature review [J]. *Br J Dermatol* 1997 137(5): 755-760.
- [38] HUGGINS R H, KUZEL T M, ANDERSON R T, *et al*. Hand foot skin reaction (HFSR) by the multikinase inhibitors (MKIs) sorafenib and sunitinib: Impact on quality of life (QoL) [J]. *J Clin Oncol* 2008 26(suppl): 16122.
- [39] LACOUTURE M E, REILLY L M, GERAMII P, *et al*. Hand foot skin reaction in cancer patients treated with the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib [J]. *Ann Oncol* 2008, 19 (11): 1955-1961.
- [40] DO J E, KIM Y C. Capecitabine-induced diffuse palmar plantar keratoderma: Is it a sequential event of hand-foot syndrome [J]. *Clin Exp Dermatol* 2007, 32(16): 519-521.
- [41] GORDON K B, TAJUDDIN A, GUILLART J *et al*. Hand-foot syndrome associated with liposome-encapsulated doxorubicin therapy [J]. *Cancer* 1995 75(8): 2169-2173.
- [42] LACOUTURE M E, WU S, ROBERT C, *et al*. Evolving Strategies for the Management of Hand-Foot Skin Reaction Associated with the Multitargeted Kinase Inhibitors Sorafenib and Sunitinib [J]. *The Oncologist* 2008 13(9): 1001-1011.
- [43] KARA IO, SAHN B, ERK BIM. Palmar plantar erythrodysesthesia due to docetaxel/capecitabine therapy is treated with vitamin E without dose reduction [J]. *Breast* 2006 15(3): 414-424.
- [44] CHANG Z L, WANG D G. Prevention and Treatment of 45 cases of Hand Foot Syndrome caused by Xeloda using Buyang Huanwu Decoction [J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med* (中国中医药信息), 2005 12(6): 63-64.
- [45] DUVIC M, ASANO A T, HAGER C, *et al*. The pathogenesis of psoriasis and the mechanism of action of tazarotene [J]. *J Am Acad Dermatol* 1998 39(4 Pt 2): S129-S133.
- [46] HAGEMANN I, PROKSCH E. Topical treatment by urea reduces epidermal hyperproliferation and induces differentiation in psoriasis [J]. *Acta Derm Venereol* 1996 76(5): 353-356.
- [47] YANCOVITZ M, PASTERNAK F R, WARD K M, *et al*. Keratosis punctata palmaris et plantaris treated with topical fluorouracil [J]. *Arch Dermatol* 2006 142(8): 1074-1076.
- [48] OSMAN Y, DALY T J, DON P C. Spiny keratoderma of the palms and soles [J]. *J Am Acad Dermatol* 1992, 26(5 Pt 2): 879-881.

(收稿日期: 2010-03-30)

他汀类药物抗癌作用新机制

王磊, 胡昌华* (西南大学药学院现代生物医药研究所, 重庆 400716)

摘要: 目的 综述他汀类药物抗癌作用新机制。方法 以近年来国内外的代表性文献为依据, 对他汀类药物抗癌作用机制进行分析、整理和总结。结果 他汀类药物通过抑制甲羟戊酸下游类异戊二烯中间产物的形成, 影响小 G 蛋白分子翻译后修饰和相关信号途径抑制癌细胞增殖、诱导癌细胞凋亡、抑制血管生成以及抑制肿瘤转移等产生抗癌作用。结论 不同类型的他汀类药物可能通过不同的细胞信号途径产生抗癌作用, 这些机制将为他汀类药物应用于癌症治疗提供依据。

关键词: 他汀类药物; 抗癌作用; 信号途径; 细胞凋亡

中图分类号: R97, R972⁺. 6 文献标志码: A 文章编号: 1001-2494(2010)23-1796-04

他汀类药物通过竞争性抑制 3-羟-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶降低血清胆固醇水平, 被广泛用于预防和治疗心脑血管疾病, 并且展现出良好的安全性。近年, 大量细胞模型和临床观察显示他汀类药物对癌症具有一定的抑制作用, 特别是在结肠癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌等肿瘤中显示出较好的效果^[1]。深入研究表明, 他汀类药物具有抑制癌细胞增殖、诱导细胞凋亡及抑制血管生成等作用, 并

证实他汀类药物可以通过作用于多种信号转导通路产生抗癌作用^[2]。笔者综述了近年来他汀类药物抗癌作用的新机制, 为他汀类药物应用于癌症治疗提供依据。

1 他汀类药物与甲羟戊酸途径

他汀类药物包括洛伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀和普伐他汀等。该类药通过竞争性抑制肝脏合成胆固醇的限

基金项目: 重庆科技创新能力建设项目 (CSTC, 2009CB1010)

作者简介: 王磊, 男, 硕士研究生 研究方向: 生物药学 * 通讯作者: 胡昌华, 男, 博士, 教授 研究方向: 生物药学 Tel (023) 68250520 E-mail: chhhu@swu.edu.cn