

[文章编号] 1007-7669(2012)10-0569-06

## 帕唑帕尼靶向治疗肾细胞癌的研究进展

常榕枝<sup>1</sup>, 钟 俊<sup>2</sup>, 乌 恩<sup>1</sup>, 王国成<sup>2</sup>

(1. 内蒙古医科大学, 内蒙古自治区 呼和浩特 010110; 2. 天津天士力集团研究院化学药物研究所, 天津 300410)

[关键词] 肾肿瘤; 帕唑帕尼; 药物疗法; 靶向治疗; 临床试验

[摘要] 帕唑帕尼于 2009 年 10 月获美国 FDA 批准上市用于治疗肾细胞癌, 是一种新型的口服多靶点酪氨酸激酶抑制剂。临床研究表明, 其对肾细胞癌的药效明显、药动学稳定, 安全性研究结果也表明患者耐受良好, 该药为晚期肾细胞癌的治疗提供了新的选择。本文就肾细胞癌的发病机制、帕唑帕尼的临床研究和安全性研究及与其他治疗肾细胞癌的酪氨酸激酶抑制剂对比研究进行综述。

[中图分类号] R979.1 [文献标志码] A

## Progress in targeted treatment of renal cell carcinoma with pazopanib

CHANG Rong-zhi<sup>1</sup>, ZHONG Jun<sup>2</sup>, WU En<sup>1</sup>, WANG Guo-cheng<sup>2</sup>

(1. Inner Mongolia Medical University, Huhhot INNER MONGOLIA 010110, China; 2. Chemical Medicine Department of Tasly R&amp;D Institute, Tianjin Tasly Group Co., Ltd, TIANJIN 300410, China)

[KEY WORDS] kidney neoplasms; pazopanib; drug therapy; targeted therapy; clinical trials

[ABSTRACT] Pazopanib is a novel orally administered multi-targeted tyrosine kinase inhibitor (TKI) which was approved for the treatment of renal cell carcinoma by FDA in October 2009. Clinical researches have revealed that pazopanib not only has potent antitumor effect and good pharmacokinetics stability but also is well tolerated. It provided an alternative for the treatment of advanced renal cancer. This paper reviews the pathogenesis of renal carcinoma, clinical and safety research of pazopanib and contrast with other TKIs.

肾细胞癌 (renal cell carcinoma) 发病率占全世界恶性肿瘤 3%, 且每年以 2% ~ 4% 的速度增长<sup>[1]</sup>。肾细胞癌有很多种细胞亚型, 其中透明细胞癌占 70% ~ 80%。肾细胞癌传统的治疗方法主要是手术治疗, 但因肾细胞癌起病隐蔽, 早期无明显临床症状, 诊断时已有 25% 患者发生转移病变, 失去手术机会, 特别是对中晚期肾细胞癌已有局

部或远处转移的患者。许多患者在手术后容易发生复发或者转移, 手术难度大, 同时肾癌细胞中有多种耐药蛋白过度表达, 常规化疗收效甚微。近 10 年来分子靶向治疗进展迅速, 作为一种新的治疗方法, 已开始应用于临床, 且在转移性肾细胞癌的治疗中较传统治疗方法显示出明显的优势<sup>[2]</sup>。帕唑帕尼 (pazopanib, 商品名: Votrient) 于 2009

[收稿日期] 2012-03-12 [接受日期] 2012-07-19

[作者简介] 常榕枝 (1987—), 女, 内蒙古巴彦淖尔市人, 硕士在读, 主要从事药物分子结构设计与合成研究, Phn: 86-15122421795, E-mail: jia22qi@163.com; 钟 俊 (1981—), 博士, Phn: 86-13820403158, E-mail: zhongjum@yahoo.com; 乌恩 (1955—), 教授, Phn: 86-13664789067, E-mail: wuen249@sina.com

[责任作者] 钟 俊, 乌 恩

年 10 月获美国 FDA 批准上市, 用于晚期肾细胞癌的治疗。帕唑帕尼化学名 5- [[4- [(2, 3-二甲基-2H-吡唑-6-基) (甲基) 氨基] 嘧啶-2-基] 氨基]-2-甲基苯磺酰胺, 相对分子质量 473.98, 其结构式见图 1。本文就肾细胞癌的发病机制和帕唑帕尼的临床前研究、临床研究、安全性及与其他治疗肾细胞癌的酪氨酸激酶抑制剂对比研究进行综述。

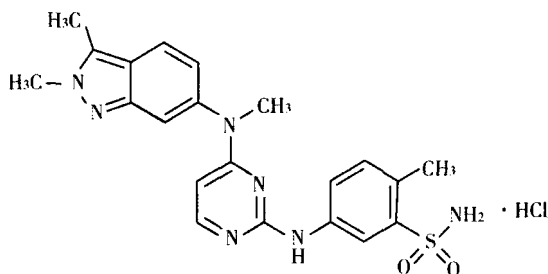


图 1 帕唑帕尼化学结构式

**肾细胞癌的发病机制** 肾细胞癌的发病主要与受体酪氨酸激酶 (RTK)、癌细胞内 PI3K-AKT-mTOR 通路和 Ras/Raf/MEK/ERK 通路有关。其中 PI3K-AKT-mTOR 通路是参与细胞生长、增殖、分化调节的信号转导通路; Ras/Raf/MEK/ERK 通路在细胞的分化、增殖、死亡等生物学过程中具有重要的调节作用。本文主要介绍由 RTK 异常引发肾细胞癌。

肾细胞癌发病与位于染色体 3p25 ~ 26 位的 VHL 基因密切相关, 在散发的肾脏肿瘤中, 84% ~ 98% 的 VHL 基因存在等位基因缺失 (杂合子的丢失), 34% ~ 57% 肾癌细胞存在保留 VHL 等位基因的体细胞突变, 导致含有 VHL 蛋白 (pVHL) 的泛素 E3 连接酶无法降解缺氧诱导因子 (HIF- $\alpha$ )<sup>[3]</sup>。此外, 组织异常生长导致肿瘤细胞内部缺氧, 使氧依赖的脯氨酰羟化酶失活, Pro564 羟基化反应受阻, 同样使细胞内 HIF- $\alpha$  水平增加, 并转位到核内, 与 HIF-1 $\beta$  形成异源二聚体, 随后与缺氧反应基因的缺氧反应元件 (HRE) 结合, 出现转录激活作用, 引起 RTK 的配体, 如血管内皮生长因子 (VEGF)、血小板衍生的生长因子 (PDGF)、表皮生长因子 (EGF)、转化生长因子- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ) 的过表达, 从而激活 RTK<sup>[4]</sup>。VEGF, PDGF 等通过旁分泌分别作用于血管内皮细胞、间质细胞或肿瘤细胞表面的 RTK, EGF 和 TGF- $\alpha$  则通过自分泌作用于肿瘤细胞的 RTK<sup>[5]</sup>, 随后, 诱发细胞质区域的寡聚化作用, 并激活受体本身的酪氨酸蛋白激酶的活性, 引起胞浆区的自磷酸化作用, 来完成信号的跨膜转导<sup>[6]</sup>, 磷酸化的氨基酸残基可被含有

SH2 结构域的胞内信号蛋白所识别并与之结合, 激活 Ras/Raf/MEK/ERK 通路和 PI3K-AKT-mTOR 通路, 刺激新生血管和肿瘤细胞的分裂、增殖和转化, 促进肿瘤生长<sup>[7]</sup>。这一分子学特点使得针对于 VEGF/VEGFR 的抗血管生成药成为肾细胞癌靶向治疗最重要的策略之一。

**帕唑帕尼的临床前研究** 帕唑帕尼是一种新型的多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 可以靶向抑制 VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- $\alpha$ , PDGFR- $\beta$  和 c-Kit。体外研究表明, 帕唑帕尼对多种酪氨酸激酶具有抑制活性, 其对血管内皮生长因子受体 VEGFR-1、VEGFR-2 和 VEGFR-3 激酶的 IC<sub>50</sub> 分别为 10 nmol·L<sup>-1</sup>、30 nmol·L<sup>-1</sup> 和 47 nmol·L<sup>-1</sup><sup>[8]</sup>, 对血小板衍生长因子受体 PDGFR- $\alpha$ 、PDGFR- $\beta$  激酶的 IC<sub>50</sub> 分别为 71 nmol·L<sup>-1</sup>、84 nmol·L<sup>-1</sup>, 对细胞因子 c-Kit 激酶、成纤维细胞生长因子受体 FGFR-1 激酶和跨膜糖蛋白受体酪氨酸激酶 c-Fms 激酶的 IC<sub>50</sub> 分别为 74 nmol·L<sup>-1</sup>、140 nmol·L<sup>-1</sup>、146 nmol·L<sup>-1</sup><sup>[9]</sup>。另外, 在人脐静脉内皮细胞 (HUVEC) 中帕唑帕尼抑制 VEGF 诱导的 VEGF-2 磷酸化的 IC<sub>50</sub> 是 7 nmol·L<sup>-1</sup><sup>[8]</sup>。在体外实验中还发现帕唑帕尼可抑制人脐静脉内皮细胞中 VEGF 诱导的细胞增殖, IC<sub>50</sub> 可达 20 nmol·L<sup>-1</sup>。帕唑帕尼对由 VEGF 介导的 HUVEC 增殖的抑制活性要比由成纤维细胞因子 (FGF) 介导的 HUVEC 增殖抑制活性 (IC<sub>50</sub> 为 720 nmol·L<sup>-1</sup>) 显著。

临床前研究发现, 帕唑帕尼对多种人异种移植肿瘤有抑制活性<sup>[9]</sup>。对肾细胞癌 (Caki-2)、结肠直肠癌 (HT29) 和非小细胞肺癌 (NCI-H322) 的抑制活性最为显著, 其中对肾细胞癌最为敏感。其次, 对黑色素瘤 (A375p)、前列腺癌 (PC3) 和乳腺癌 (BT474) 也有中等程度抑制活性。近期评估表明, 帕唑帕尼对乳腺癌、宫颈癌、肝癌、恶性间叶瘤、结肠直肠癌、非小细胞肺癌、恶性神经胶质瘤、甲状腺癌和卵巢癌均有临床疗效<sup>[10]</sup>。

#### 帕唑帕尼的临床研究

**1 I 期临床研究** 帕唑帕尼的 I 期临床研究是一项多中心、开放、非随机试验, 目的是确定该药的合理剂量和安全范围。该项研究纳入 63 例对常规治疗无效的晚期实体瘤患者 (平均寿命  $\geq 12$  wk), 试验研究了剂量连续增加的 3 个组 (50 ~ 100 mg, 每周 3 次; 50 ~ 2 000 mg, 每日 1 次; 300 ~ 400 mg, 每日 2 次)。结果表明每日 800 mg 是最佳剂量, 虽然在该项研究中没有测出最大耐受剂量, 但在

800 mg·d<sup>-1</sup> 剂量下能达到一个稳态的峰浓度。药动学分析表明帕唑帕尼的平均半衰期大约为 31 h。常见与药物相关的不良反应有高血压、腹泻、恶心和头发褪色。其中有 14 例患者因服用帕唑帕尼导致疾病稳定无进展 (SD) 或部分缓解 (PR), 还获得了一些临床受益。试验中有 3 例患者包括 2 例肾细胞癌患者和 1 例胰腺神经内分泌肿瘤患者获得了 PR。有 12 例患者进行了动态加强核磁共振成像相关性评价研究, 其中有 7 例患者在服用帕唑帕尼 8 d 后观察到肿瘤血流明显减少 ( $\geq 50\%$ ), 有 10 例患者在 22 d 后有  $\geq 50\%$  的肿瘤血流减少<sup>[11]</sup>。

## 2 II期临床研究

**2.1 帕唑帕尼针对转移性肾癌的 II 期临床研究** 一项多中心、随机、不连续的 II 期临床研究主要针对转移性肾细胞癌或局部复发的肾细胞癌患者进行, 目的是更进一步的评估帕唑帕尼的疗效并发现其潜在的毒性。这项研究共纳入 225 例符合条件的患者, 其中 155 例 (69%) 既往未经治疗, 70 例 (31%) 曾接受过其他化疗药物治疗, 如贝伐珠单抗 (bevacizumab) 或细胞因子, 经 ECOG 评分为 1~2。患者每日口服 800 mg 帕唑帕尼, 在 wk 12 经 RECIST 评估为 SD 的患者随机连续服用帕唑帕尼或安慰剂, PR 的患者继续服用帕唑帕尼<sup>[12]</sup>。经独立评估, 本品总体缓解率 (ORR) 为 34.7% (95% CI: 28%~41%), 2 例 (0.9%) 得到完全缓解 (CR), 74 例 (32.9%) 得到 PR, 95 例 (42.2%) 达到 SD, 37 例 (16.4%) 发生疾病进展 (PD)。帕唑帕尼治疗组的无疾病进展生存期 (PFS) 是 11.9 mo, 安慰剂对照组的 PFS 是 6.2 mo ( $P = 0.0128$ )<sup>[12]</sup>。经研究者对帕唑帕尼 II 期临床试验中 225 例患者的各级不良事件 (AEs) 及毒性的评估, 77 例 (34%) 患者出现 3 级 AEs, 16 例 (7%) 患者出现 4 级 AEs 和两种 5 级药物相关 AEs (大肠穿孔和呼吸困难)<sup>[12]</sup>。其中有 15% 的患者因 AEs 而停止治疗<sup>[12]</sup>。该研究进一步确认了每日口服 800 mg 帕唑帕尼对肾细胞癌的疗效, 同时不良反应程度也较低。

在中国开展的帕唑帕尼治疗晚期肾透明细胞癌 II 期临床研究<sup>[13]</sup>, 共纳入 14 例符合要求的肾细胞癌患者, 所有患者均行肾细胞癌根治术, 术后经细胞因子治疗有明确进展 11 例, 术后无任何治疗有明确进展 3 例。患者被随机分为治疗组 ( $n = 10$ ) 和安慰剂组 ( $n = 4$ ), 每日口服帕唑帕尼 800 mg

和安慰剂, 12 wk 后 CT 评价疗效。13 例患者在 12 wk 后按计划完成评估, 1 例患者在 10 wk 出现头部症状, 提前评估为脑转移并证实为安慰剂组。评估结果显示, 帕唑帕尼组和安慰剂组 CR 均为 0, PR 率分别为 60% 和 0, SD 率分别为 40% 和 25%, PD 率分别为 0 和 75%, 肿瘤控制率分别为 100% 和 25%。该研究表明帕唑帕尼能够在短期内对肾细胞癌具有明显的疗效且安全性较高。

**2.2 帕唑帕尼对既往接受舒尼替尼或贝伐珠单抗治疗的转移性肾细胞癌的 II 期临床研究**<sup>[12]</sup> 2010 年美国临床肿瘤协会 (ASCO) 报道, 31 例患者纳入该项研究, 并且患者已经对舒尼替尼 (sunitinib) 或贝伐珠单抗的治疗出现 PD 或是不能耐受, 患者每日口服帕唑帕尼 800 mg, 每 8 wk 重新评估一次, 直到患者出现肿瘤进展或是不能耐受毒性。其中 24 例 (77%) 患者既往接受舒尼替尼治疗, 7 例 (23%) 患者既往接受贝伐珠单抗治疗; 经评估 25 例患者结果表明, 既往经舒尼替尼治疗的患者 ORR 和 SD 分别达到 21% 和 68%, 既往经贝伐珠单抗治疗的患者 ORR 和 SD 分别达到 33% 和 83%; 其中 61% 的患者 PFS 达到 6 mo (95% CI: 33%~80%)。由此表明, 帕唑帕尼对已经经过其他靶向药物治疗的转移性肾细胞癌患者疗效有明显提高, 帕唑帕尼可以作为肾细胞癌的二线治疗药物。

**3 帕唑帕尼针对转移性肾细胞癌的 III 期临床研究**<sup>[12]</sup> 一项随机、双盲、安慰剂对照的试验, 旨在进一步评价帕唑帕尼的疗效和安全性, 研究标准与 II 期临床研究相似, 要求患者的肿瘤组织学类型是透明细胞癌, 或主要是透明细胞癌。从 2006 年 4 月到 2007 年 4 月共纳入 435 例患者, 其中 233 例 (54%) 为首次接受治疗, 202 例 (46%) 曾接受过细胞因子单一治疗。患者被随机分组 (2:1) 分别服用帕唑帕尼 (800 mg·d<sup>-1</sup>) 或相应的安慰剂。结果表明, 帕唑帕尼治疗组与对照安慰剂组的中位 PFS 分别为 9.2 mo 和 4.2 mo, 危险比 (HR) 为 0.46 (95% CI: 0.34~0.62,  $P < 0.0001$ ); 首次接受治疗的患者 PFS 的提高更加显著, 治疗组和安慰剂组的中位 PFS 分别为 11.1 mo 和 2.8 mo, HR 为 0.40 (95% CI: 0.27~0.60,  $P < 0.0001$ ); 既往经细胞因子治疗的患者, 治疗组和安慰剂组的中位 PFS 分别为 7.4 mo 和 4.3 mo, HR 为 0.54 (95% CI: 0.35~0.84,  $P < 0.001$ )。在整项研究中帕唑帕尼治疗组的客观缓解率 (RR) 为 30% (95% CI: 25.1%~35.6%), 安慰剂组的 RR 只有

3%。另外, 首次接受治疗的患者中帕唑帕尼组 RR 为 32%, 安慰剂组为 4% ( $P < 0.001$ )。既往接受细胞因子治疗的患者中帕唑帕尼组 RR 是 29%, 安慰剂组为 3% ( $P < 0.001$ )。最常见不良反应有腹泻、高血压、头发褪色、恶心、厌食和呕吐。在帕唑帕尼治疗组中出现 1、2 级和 3、4 级 AEs 的频率分别是 33% 和 7%; 与安慰剂组相比, 出现 1、2 级和 3、4 级 AEs 的频率分别是 14% 和 6%。在帕唑帕尼治疗组中最常见的 3、4 级 AEs 有高血压 (4%) 和腹泻 (4%)。此外, 在帕唑帕尼治疗组的患者中有 3% 出现了动脉血栓事件 (心肌梗死 2%, 脑血管事件  $< 1\%$ , 短暂性脑缺血发作  $< 1\%$ )。在帕唑帕尼治疗组有 4 例 (1%) 患者出现致命性的 AEs: 缺血性中风、肝功能异常、直肠出血、胃肠穿孔。该研究表明, 帕唑帕尼与安慰剂相比能显著提高患者的 PFS 和 RR, 出现的不良反应通常为 1~2 级 AEs。

**帕唑帕尼的多项安全性研究** 帕唑帕尼一项安全性研究共纳入 977 例患者, 平均治疗时间是 7.4 mo。在这项试验中出现的严重 AEs 有肝毒性、QT (心电图从 QRS 波群的起点至 T 波的终点) 间期延长、尖端扭转性室性心动过速、出血性事件、动脉血栓事件和胃肠穿孔。肝毒性通常是由丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST) 和胆红素的升高而引起。这项研究显示, 约 14% ( $n = 138$ ) 的患者出现 ALT  $> 3$ ULN (正常上限值), 约 4% ( $n = 40$ ) 的患者出现 AST  $> 8$ ULN; 有 2 例患者因疾病进展和肝毒性死亡<sup>[14]</sup>。一项随机、III 期的安全性试验共纳入 435 例患者, 其中 290 例为肾细胞癌患者。试验中, 帕唑帕尼组中 42% 的患者需要中断剂量和 35% 的患者需要减少剂量<sup>[14]</sup>; 13% ( $n = 37$ ) 的患者发生出血性事件, 包括血尿症 (4%)、鼻出血 (2%)、咳血 (2%) 和直肠出血 (1%); 还有 4 例患者因出血性事件导致死亡。其他显著的 AEs 还有尿蛋白 (9%)、皮疹 (8%)、手足综合征 (6%)、胸痛 (5%)、QT 间期延长 (1%,  $\geq 500$  ms) 和尖端扭转性室性心动过速 ( $< 1\%$ )<sup>[14]</sup>。

帕唑帕尼的轻微 AEs 主要有中性粒细胞减少症、淋巴细胞减少症和血小板减少症。另外, 试验中约 50% 的患者出现 AST 和 ALT 水平升高; 还有 26% 的患者需要减少剂量, 主要是由于肝功能紊乱 (30%)、高血压 (18%) 和腹泻 (12%) 等不良反应<sup>[14]</sup>。

**帕唑帕尼与其他酪氨酸激酶抑制剂的对比研究** 除帕唑帕尼外, FDA 批准的用于治疗肾癌的酪氨酸激酶抑制剂还有索拉非尼 (sorafenib) 和舒尼替尼, 这些药物都有很多相似的疗效和 AEs。

索拉非尼是 FDA 于 2005 年 11 月批准上市的第一个用于治疗晚期肾细胞癌的酪氨酸激酶抑制剂。在一个索拉非尼双盲、随机、多中心、安慰剂对照 III 期临床试验中<sup>[15]</sup>, 纳入 903 例对标准治疗无效的晚期肾细胞癌患者, 451 例接受索拉非尼治疗, 452 例进入安慰剂组。结果显示: 2 组患者 SD 分别为 74% 和 53%, PR 分别为 10% 和 2%, PFS 分别为 5.5 和 2.8 mo ( $P < 0.001$ ), 治疗组临床获益率 (CR + PR + SD) 达到 84%。研究中治疗组出现的 AEs 有皮疹 (40%)、手足综合征 (30%)、疲乏 (37%) 和肝酶升高 (1%~10%)。

舒尼替尼由 FDA 于 2006 年 1 月批准上市。一个国际性多中心的 III 期随机对照临床试验<sup>[16]</sup>, 纳入 750 例未经全身治疗的转移性肾细胞癌患者, 按 1:1 随机分为舒尼替尼组和干扰素  $\alpha$  组, 2 组分别有 90% 和 89% 的患者治疗前接受了肾切除手术。结果显示: PFS 分别为 11 mo 和 5 mo ( $HR = 0.415$ ,  $P < 0.000\ 001$ ), RR 分别为 31% 和 6% ( $P < 0.001$ )。研究中舒尼替尼组出现的 AEs 有皮疹 (27%)、手足综合征 (21%)、疲乏 (58%) 和肝酶升高 (39%)。

将这 3 种药从作用受体、疗效、药物的相互作用和 AEs 方面进行了比较 (见表 1)。数据结果表明, 帕唑帕尼与其他酪氨酸激酶抑制剂索拉非尼和舒尼替尼相比, 帕唑帕尼和舒尼替尼的 PFS 相近, 且都优于索拉非尼。在提高患者的生活质量方面, 使用帕唑帕尼出现的皮疹、手足综合征和疲乏等不良反应明显减轻。但是帕唑帕尼的肝毒性要高于索拉非尼和舒尼替尼, 因此在选择治疗药物时要根据患者实际情况作决定。

**药物的相互作用** 体外研究表明, 帕唑帕尼能够抑制 CYP1A2、CYP3A4、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP2E1, 并且可以减少 CYP3A4<sup>[17]</sup>。

帕唑帕尼主要经 CYP3A4 代谢, 应避免与 CYP3A4 的强抑制剂合用, 如酮康唑、克拉霉素、利托那韦可使帕唑帕尼血药浓度升高。健康成人同时使用帕唑帕尼和酮康唑眼药水时, 会使帕唑帕尼的  $c_{max}$  和 AUC 分别增加 150% 和 220%。西柚汁也可抑制 CYP3A4, 也应避免与帕唑帕尼合用。此外, 还要避免与 CYP3A4 强诱导剂合用, 如利

表 1 帕唑帕尼、索拉非尼及舒尼替尼的比较

| 药物   | 作用受体                                                        | 对照品 | 主要结论                    | 发生相互作用的药物                                          | 不良事件 (%)                                 |
|------|-------------------------------------------------------------|-----|-------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------|
| 帕唑帕尼 | VEGFR-1, -2, -3; PDGFR- $\alpha$ , - $\beta$ ; c-Kit; c-Fms | 安慰剂 | PFS 分别为 9.2 mo 和 4.2 mo | CYP3A4 酶抑制剂及其诱导剂                                   | 皮疹 (8) 手足综合征 (6) 疲乏 (19) 肝酶升高 > (50)     |
| 索拉非尼 | VEGFR-1, -2, -3; PDGFR- $\beta$                             | 安慰剂 | PFS 分别为 5.5 mo 和 2.8 mo | 经 UGT1A1 和 UGT1A9 消除的药物、CYP3A4 诱导剂、多烯紫杉醇、氟尿嘧啶、多柔比星 | 皮疹 (40) 手足综合征 (30) 疲乏 (37) 肝酶升高 (1 ~ 10) |
| 舒尼替尼 | VEGFR-1, -2, -3; PDGFR- $\alpha$ , - $\beta$ ; c-Kit        | 干扰素 | PFS 分别为 11 mo 和 5 mo    | CYP3A4 酶抑制剂及其诱导剂                                   | 皮疹 (27) 手足综合征 (21) 疲乏 (58) 肝酶升高 (39)     |

福平可降低帕唑帕尼的血药浓度<sup>[17]</sup>。

在癌症患者体内，帕唑帕尼对 CYP3A4、CYP2C8、CYP2D6 抑制作用较弱，而对 CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19 没有抑制作用。因此，每日 1 次服用帕唑帕尼 800 mg，帕唑帕尼与咖啡因 (CYP1A2 酶底物)、奥美拉唑 (CYP2C19 酶底物) 和华法林 (CYP2C9 酶底物) 合用不发生相关临床反应，然而与咪达唑仑 (CYP3A4 酶底物) 合用，平均  $c_{max}$  和 AUC 值会增加 30%。帕唑帕尼与右美沙芬 (CYP2D6 酶底物) 合用时，右美沙芬的血药浓度会增加 33% ~ 64%<sup>[17]</sup>。

帕唑帕尼能够抑制有机阴离子转运多肽酶 1B1 (OAT1B1) 和尿苷二磷酸葡萄糖醛基转移酶 1A1 (UGT1A1) 的转运， $IC_{50}$  值分别为 0.79  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  和 1.2  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。帕唑帕尼与这类药物如洛伐他汀 (OAT1B1 酶底物) 和伊立替康 (UGT1A1 酶底物) 同时服用时要慎重，这将导致 OAT1B1 和 UGT1A1 的血药浓度增加<sup>[17]</sup>。

**使用帕唑帕尼的注意事项** FDA 规定帕唑帕尼治疗晚期肾细胞癌的剂量为每日 800 mg，并且空腹服用 (饭前 1 h 或饭后 2 h)。本品应整片吞服，压碎后服用 AUC 会增加大约 46%， $c_{max}$  会升高约 2 倍，使生物利用度增加。高脂食物也会使本品 AUC 和  $c_{max}$  增加 2 倍。

帕唑帕尼不应给重度肝损伤患者使用，对于有中度肝损伤的患者应将剂量调整为 200  $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 。因 Gilbert 综合征引起轻微血胆红素过高的患者应该根据自身的 ALT 水平增加来调整帕唑帕尼的剂量，还要建议 QT 间期延长或有 QT 间期延长风险的患者要慎用。由于在临床试验中发生过致命的出血事件和动脉血栓事件，故前 6 mo 内有咯血史、脑出血史、临床显著的消化道出血、心肌梗死、心绞痛和缺血性中风患者不应使用帕唑帕尼。此外，帕唑帕尼被列为怀孕等级 D 类药物，育龄妇女在服用该药时要避免怀孕<sup>[14]</sup>。

**结语** 综上所述，帕唑帕尼是一种口服生物利用度高、临床疗效显著的第二代多靶点酪氨酸激酶

抑制剂，此外药物耐受性较好，常见 AEs 为手足综合征、乏力和高血压等。本品每日只需口服一次，使用方便，对患者及医生都是一个很有吸引力的选择。FDA 批准该药用于治疗晚期肾癌，同时对其他种类肿瘤的治疗作用正在研究当中。2011 年 1 月 5 日，英国国家卫生与临床优化研究所 (NICE) 已经发表了推荐帕唑帕尼 (Votrient®) 作为之前未接受过细胞因子治疗和东部肿瘤协作组 (ECOG) 评分为 0 ~ 1 的晚期肾细胞癌患者的一线治疗药物的最终评估裁定。同时帕唑帕尼与其他药物联用治疗肾细胞癌的研究也正在进行中，其上市为肾细胞癌治疗提供了一个新的选择。

**致谢** 感谢天津天士力集团研究院化学药物研究所提供实习的机会，并为论文的完成提供了良好的平台。

[参考文献]

[1] JEMAL A, SIEGEL R, WARD E, *et al.* Cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2009, 59(4): 225-249.

[2] 赵长林, 殷洪霞. 转移性肾癌分子靶向治疗进展[J]. 中国医师进修杂志, 2007, 30(8): 68-71.

[3] KAELIN WG Jr. Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome[J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2(9): 673-682.

[4] MASSON N, WILLIAM C, MAXWELL PH, *et al.* Independent function of two destruction domains in hypoxia inducible factor- $\alpha$  chains activated by prolyl hydroxylation[J]. EMBO J, 2001, 20(18): 5197-5206.

[5] RAMP U, REINECKE P, GABBERT HE, *et al.* Differential response to transforming growth factor (TGF) -  $\alpha$  and fibroblast growth factor (FGF) in human renal cell carcinoma of the clear cell and papillary types[J]. Eur J Cancer, 2000, 36(7): 932-941.

[6] DVORAK HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(21): 4368-4380.

[7] COHEN HT, MCGOVERN FJ. Renal-cell carcinoma[J]. Nengl J Med, 2005, 353(23): 2477-2490.

[8] HARRIS PA, BOLOOR A, CHEUNG M, *et al.* Discovery of 5-[[4-[(2,3-dimethyl-2H-indazol-6-yl)methylamino]-2-pyrimidinyl]amino]-2-methyl-benzenesulfonamide (Pazopanib), a novel and

- potent vascular endothelial growth factor receptor inhibitor[J]. J Med Chem, 2008, 51(15): 4632-4640.
- [9] KUMAR R, KNICK VB, RUDOLPH SK, *et al.* Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlation from mouse to human with pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor with potent antitumor and antiangiogenic activity[J]. Mol Cancer Ther, 2007, 6(7): 2012-2021.
- [10] COWEY CL, SONPAVDE G, HUTSON TE. New advancements and developments in treatment of renal cell carcinoma: focus on pazopanib[J]. Onco Targets Ther, 2010, 3: 147-155.
- [11] HURWITZ HI, DOWLALATI A, SAINI S, *et al.* Phase I trial of pazopanib in patients with advanced cancer[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(12): 4220-4227.
- [12] RINI B, ALMARRAWI MY. Pazopanib for the treatment of renal cancer[J]. Expert Opin Pharmacother, 2011, 12(7): 1171-1189.
- [13] 祖 强, 洪宝发, 符伟军, 等. 分子靶向药物 Pazopanib 治疗转移性肾癌的效果观察[J]. 现代泌尿外科杂志, 2008, 13(4): 258-260.
- [14] LAPLANT KD, LOUZON PD. Pazopanib: an oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor for use in renal cell carcinoma[J]. Ann Pharmacother, 2010, 44 (6): 1054-1060.
- [15] ESCUDIER B, EISEN T, STADLER WM, *et al.* Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma[J]. N Engl J Med, 2007, 356(2): 125-134.
- [16] MOTZER RJ, HUTSON TE, TOMCZAK P, *et al.* Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma[J]. N Engl J Med, 2007, 356(2): 115-124.
- [17] SANFORD M, KEATING GM. Pazopanib: in advanced renal cell carcinoma[J]. BloDrugs, 2010, 24(5): 279-286.

[文章编号] 1007-7669(2012)10-0574-05

## 治疗 2 型糖尿病新药——维格列汀

安富荣, 崔 岚, 王 勤

(上海交通大学医学院附属仁济医院 药剂科, 上海 200001)

[关键词] 维格列汀; 糖尿病, 2 型; 抗原, CD26; 二肽基肽酶 IV 抑制剂

[摘要] 维格列汀是一种口服给药的二肽基肽酶 IV 抑制剂, 能减少胰高血糖素样肽 1 的分解, 增强其促进胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素的活性, 抑制胰高血糖素的分泌。维格列汀单独用药可改善血糖控制, 与二甲双胍、磺脲类、噻唑烷二酮类药物联合应用可增强疗效, 并且不增加低血糖的风险, 也不增加体重。本文对维格列汀的作用机制、药动学特性、临床研究进展以及安全性等作一综述。

[中图分类号] R977.15 [文献标志码] A

## Vildagliptin in treatment of type 2 diabetes mellitus

AN Fu-rong, CUI Lan, WANG Qin

(Department of Pharmacy, Renji Hospital Affiliated to School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, SHANGHAI 200001, China)

[KEY WORDS] vildagliptin; diabetes mellitus, type 2; antigens, CD26; dipeptidyl peptidase IV inhibitor

[ABSTRACT] Vildagliptin is an orally administered selective inhibitor of dipeptidyl peptidase IV.

[收稿日期] 2011-08-02 [接受日期] 2012-04-12

[作者简介] 安富荣 (1963—), 女, 山东人, 主任药师, 硕士, 主要从事药物制剂及药动学研究, Phn: 86-21-6373-3317, E-mail: furongan@yahoo.com.cn