

喜树果研究历程及临床应用

曹洪红 邱云菊

(重庆市九龙坡区中医院 重庆 400050)

【摘要】喜树果，中药名。为蓝果树科植物喜树 *Camptotheca acuminata* Decne. 的果实。含喜树碱、喜树次碱等多种物质，主要有抗肿瘤、免疫抑制等作用，现代可用于治疗食管癌、贲门癌、胃癌、原发性肝癌、银屑病、皮肤疣等。

【关键词】喜树果；化学成分；研究历程；药理作用及相关药物。

Research process and clinical application of happy tree fruit

Cao Honghong, Qiu Yunju

Chongqing Jiulongpo District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400050

[Abstract] Xi Tree fruit, traditional Chinese medicine name. It is the fruit of the blue fruit tree family plant tree *Camptotheca acuminata* Decne. Including camptothecin, camptoxine and other substances, mainly anti-tumor, immune suppression and other effects, modern can be used for the treatment of esophageal cancer, cardiac cancer, gastric cancer, primary liver cancer, psoriasis, skin warts.

[Key words] happy tree fruit; chemical composition; research course; pharmacological action and related drugs.

喜树果，中药名。为蓝果树科植物喜树 *Camptotheca acuminata* Decne. 的果实。分布于江苏南部、浙江、福建、江西、湖北、湖南、四川、贵州、广东、广西、云南等省区，在四川西部成都平原和江西东南部均较常见。别名：旱莲、旱莲木、野芭蕉、水漠子、秋青树、圆木。始载于《植物名实图考》，旱莲生南昌西山。赭干绿枝，叶如楮叶之无花权者；秋结实作齐头筒子，百十攒聚如球，大如莲实。《本草纲目》记载：为珙科落叶乔木喜树的根皮（二层皮或果）。《广西中药材标准》1990年版：为蓝果树科（珙桐科）植物喜树的干燥成熟果实。秋季果实成熟尚未脱落时采收，晒干。《江西省中药炮制规范》1991年版：为珙桐科植物喜树的干燥果实。

1 喜树化学成分

喜树含喜树碱、喜树次碱、10-羟基喜树碱、10-甲氧基喜树碱、白桦脂酸、长春甙内酰胺等、20-脱氧喜树碱、10-羟基脱氧喜树碱、11-羟基喜树碱、11-甲氧基喜树碱、18-羟基喜树碱、20-己酰基喜树碱、20-己酰基-10-甲氧基喜树碱、22-羟基旱莲木碱、19-羟基臭马比木碱、短小蛇根草苷、喜果喜树茅因碱、喜树曼宁碱、乌檀费新碱、牛眼马钱托林碱、19-甲氧基马钱托林碱，还含有鞣花酸类、黄酮类和其他类型化合物。

2 喜树碱发展历史

2.1 第一次研究热潮（20世纪60年代中期-70年代中期）：这段时期是CPT（喜树碱）从发现到临床前研究直到

临床失败的一个阶段。在Wall等人发现喜树碱之后，其强大的活性使得人们很快将其推上了临床研究。但由于其本身的溶解度很小，为了制备合适的给药剂型，研究人员通过在碱性条件下使其内酯环开环成羧酸盐形式，增加它的溶解度，以针剂的形式给药。但是，虽然CPT在临床前研究中所显示的高活性令人欣喜，临床研究的结果却让人们很失望，这种钠盐形式的疗效大大降低，而且出现了一些意想不到的副作用，如骨髓抑制和严重的出血性膀胱炎等，最终不得不于1972年终止了对它的Ⅱ期临床研究。后来的研究表明，以钠盐形式给药是一个严重的错误，虽然开环增加了喜树碱的溶解度，但这种开环形式的活性还不到内酯形式的十分之一，而且在体内更易与血浆蛋白相结合，其结合力超过内酯形式100倍以上，难以再游离环合成活性内酯形式，这些都导致了喜树碱活性的下降和毒副作用的出现。

2.2 第二次研究热潮（20世纪80年代中期迄今）：临床研究的失败，使得喜树碱的研究进入了一个平缓期。直到80年代中期，发现喜树碱的作用靶点是拓扑异构酶Ⅰ，这种独特的作用机制又重新掀起了人们对它的研究兴趣，给抗肿瘤药物的研究提供了一个崭新的方向，并且随着研究的深入，人们越来越发现喜树碱类化合物作为抗肿瘤药物的价值。美国国家癌症研究所（NCI）药物机制分析电脑网络系统已将喜树碱及其衍生物类药物列为重点研究的6大类抗肿瘤药物之一^[1]。目前美国、日本、法国、韩国和意大利的喜树碱衍生物研究在世界上处于领先地位，已经合成了数百种喜树碱衍生物并进行了生化筛选，不少药物已经上市或正在进行临床研究，喜树碱及其衍生物的研究已经成为一个世界性的热门课题。

喜树碱及其衍生物的发展历史

1966 年	20 (S) -喜树碱的分离和结构确定
1967-1970 年	喜树萃取物显示抗肿瘤活性
1970-1972 年	喜树碱钠盐的 I/II 临床试验
1985-1988 年	20 (S) -喜树碱抑制 DNA 拓扑异构酶 I
1986-1991 年	9-NC、9-AC、伊立替康、拓扑替康的合成和试验
1988-1989 年	在几类人肿瘤中发现 TopoI 高表达
1989 年	喜树碱类似物抑制 TopoI
1991-1995 年	伊立替康和拓扑替康临床开发
1991-1995 年	9-NC (9-硝基喜树碱) 和 9-AC (9-氨基喜树碱) 进入 I/II 临床试验
1995-2000 年	DX-8915f 的合成、试验和 I/II 临床试验
1995-2000 年	GG-211 的合成、试验和 I/II 临床试验
1996-2001 年	CKD-602 的合成、试验和 I/II 临床试验
1997-2001 年	BN-80915 的合成、试验和 I/II 临床试验
1999 年	IOEC 公司终止 9-AC 的临床开发
2002 年	SuperGen 公司向 FDA 提出 9-NC 的新药申请

3 喜树的药理作用

3.1 抗肿瘤作用。

3.2 免疫抑制作用，喜树碱无论在体内还是体外，均有显著的抑制成纤维细胞增生的作用。

3.3 其他作用，喜树碱对疱疹病毒有明显的抑制作用。

3.4 体内过程，喜树碱主要从胆汁排泄，也可从尿液排出。

3.5 毒性，喜树碱能诱发染色体畸变，具有毒性。

3.6 现代可用于治疗食管癌、贲门癌、胃癌、原发性肝癌、银屑病、皮肤疣等。

4 临床应用及不良反应

4.1 临床应用及不良反应

主要用于胃癌、肠癌及白血病等。据目前各地临床 1000 余例总结，喜树碱对胃癌、结肠癌、直肠癌、头颈部肿瘤、淋巴瘤、膀胱癌、恶性葡萄胎、绒毛膜上皮癌、肝癌、肺癌及白血病等均为有效。在治疗胃癌 600 余例中总有效率约为 60%，远期随访 300 余例，三年生存率达 12.5%^[23]。上海地区 44 个临床单位共治疗 951 例（其中胃癌 435 例、肠癌 47 例、白血病 40 例及其他肿瘤 429 例），认为喜树碱制剂治疗消化道癌症的近期疗效较好，特别是对晚期胃癌，可使肿块缩小，幽门梗阻改善，能提供手术切除的机会^[45]。天津地区用喜树果制剂治疗胃体及胃窦部癌 70 例，显效 6 例，有效 35 例，无效 29 例，总有效率为 58.6%；治疗贲门癌 37 例，有效 18 例，无效 19 例，有效率为 48.6%^[6]。羟基喜树碱的临床应用与喜树碱相同，而疗效更佳。曾用 10-羟基喜树碱治疗多种癌症 63 例，有效 29 例，无效 34 例，总有效率为 46%^[7]。实践还表明，羟基喜树碱对肝癌和头颈部肿瘤（唾液腺上皮癌等）亦有明显疗效，而毒性则比喜树碱小，特别是泌尿系的反应很少^[8]。1976 年全国统计，羟基喜树碱治疗胃癌、肝癌、头颈部肿瘤及白血病 200 余例，总有效率为 44%^[9]。

此外，尚可治疗牛皮癣等。

4.2 临床应用相关药物

4.2.1 拓扑替康 (TPT)

1996 年由 FDA 批准上市的另一个水溶性 CPT 类似物。最初被用于顺铂和紫杉醇治疗失败的卵巢癌的二线治疗。临床对比试验结果证实其对卵巢癌的治疗响应率达 20.5%，紫杉醇为 13.2%。在实验动物模型上它显示出高抗肿瘤活性和宽抗癌谱，不管给药途径如何，均有活性。拓扑替康对重复发病或耐药的神经细胞瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、卵巢癌、乳腺癌、结肠癌和食道癌均有较好的疗效，副作用有血毒症、中性粒细胞减少、呕吐和腹泻，其骨髓抑制作用可逆、可预知和控制。

4.2.2 伊立替康

为喜树碱衍生物（水溶性衍生物），本身抗肿瘤活性并不强，但在体内经羧酸酯酶代谢成 SN38 后，其活性要提高 1000 倍以上。由 FDA 1996 年批准在美国上市，用于已经转移的结直肠癌的二线治疗，它也是继 5-氟尿嘧啶之后第一个在美国使用的用于治疗该病的药物，单药使用响应率（response rate）达 18-32%。2000 年被 FDA 批准用于晚期结肠癌的一线治疗。此外，IRT 还被用于小细胞性肺癌和非小细胞性肺癌等多种恶性肿瘤的治疗，并显示了较好的疗效。目前对该药的研究主要集中在与其他抗肿瘤药物，如顺铂、5-Fu/亚叶酸、长春地辛等的合用方面。合用后的效果出现了明显的提高，如与顺铂合用治疗非小细胞肺癌的临床试验中，响应率由单用时的 31% 提高到了 54%。与异环磷酰胺合用治疗小细胞肺癌响应率达到 52.9%。

4.2.3 盐酸托泊替康胶囊

对于一线化疗失败的，采用盐酸拓扑替康 + 顺铂二线治疗，但不能耐受静脉给药的广泛期小细胞肺癌患者，可试用本品与顺铂联合治疗。

尚缺乏数据支持本品可替代广泛期小细胞肺癌的一线治疗标准方案。

盐酸拓扑替康最常见的剂量限制性毒性反应为骨髓抑

制,主要是中性粒细胞减少。口服给药和静脉给药的血液系统毒性主要有中性粒细胞减少、血小板减少和贫血,非血液学毒性主要有恶心、呕吐、脱发和腹泻。据国外口服给药和静脉给药临床研究表明,口服给药的血液学毒性Ⅲ-Ⅳ级中性粒细胞减少的发生率较静脉给药低。口服给药的非血液学毒性呕吐、腹泻、脱发可能较静脉给药多见。

4.2.4 盐酸伊立替康注射液

本品适用于晚期大肠癌患者的治疗,与5-氟尿嘧啶和亚叶酸联合治疗既往未接受化疗的晚期大肠癌患者;

作为单一用药,治疗经含5-氟尿嘧啶化疗方案治疗失败的患者。

超说明书适应症:广泛期小细胞肺癌:顺铂 60 mg/m² d1,伊立替康 60 mg/m² d1、d8、d15,每4周重复;顺铂 30 mg/m² d1,联合伊立替康 65 mg/m² d1、d8,每3周重复;卡铂 AUC 5,联合伊立替康 50 mg/m² d1、d8、d15 每29天重复。胃癌(二线治疗):150-180 mg/m² ivd d1 每14d重复。

FDA 黑框警告:1、可能在早期和晚期发生腹泻。早期腹泻可能伴有胆碱能症状,阿托品可以预防或改善胆碱能症状。晚期腹泻可能危及生命,应立即用洛哌丁胺治疗。监测腹泻患者并根据需要给予液体和电解质。如果患者出现肠梗阻、发烧或严重的中性粒细胞减少症,则进行抗生素治疗。如果发生严重腹泻,中断伊立替康注射并减少后续剂量。2、可能发生严重骨髓抑制

禁忌:已知对伊立替康或其赋形剂过敏的患者禁止注射。

用药教育:药物可能会导致眩晕或视觉障碍,尤其是输注后24小时内。患者应避免驾驶或其他要求清晰视力的活动,直到药物起效;由于药源性的免疫抑制,建议患者在治疗期间避免接种疫苗;该药可能会导致脱发,恶心,呕吐或间质性肺疾病;指导患者报告输注药物期间或输注后不久发生的腹泻;告知患者腹泻可能伴有胆碱能症状:鼻炎、唾液分泌增加、瞳孔缩小、流泪、发汗、潮热或腹部绞痛;患者

参考文献:

- [1]宋云龙张万年,季海涛 DNA 拓扑异构酶 I 结构、功能及喜树碱类抗癌药物研究进展[J]中国药物杂志 2002, 9 (37): 646-650.
- [2]骆和生等:新中医(2):43,1978
- [3]全国斑蝥、喜树协作组第三次会议资料、1975
- [4]医药工业(8):51,1974
- [5]苏州医学院血液病研究室:中草药通讯(1):52,1974
- [6]上海市喜树硷协作组:医药工业(7):1,1972
- [7]中国科学院上海药物研究所:中华医学杂志(10):598,1978
- [8]中国科学院上海药物研究所:肿瘤防治研究(3):42,1978
- [9]骆和生等:新中医(2):43、1978
- [10]冯海学,郭守河,朱华.细胞靶向抗肿瘤纳米药物载体的研究进展[J].广东化工,2017,44(9):158-159
- [11]LIU X, SITU A, KANG Y, et al.Irinotecan delivery by lipid-coated mesoporous silica nanoparticles shows improved efficacy and safety over liposomes for pancreatic cancer[J].ACS Nano, 2016, 10(2):

还应报告输注药物24h后发生的腹泻。指导患者只可按照专业医疗人员的处方使用止泻药,如果腹泻在24h内未得到控制,恶心和呕吐症状影响患者摄入液体或患者出现脱水或感染的相关症状和体征,患者应联系专业医疗人员。

4.2.5 羟喜树碱注射液

用于原发性肝癌、胃癌、头颈部癌、膀胱癌及直肠癌。本品通过抑制拓扑异构酶 I 而发挥细胞毒作用,使 DNA 不能复制,造成不可逆的 DNA 链破坏,从而导致细胞死亡。

不良反应 1.骨髓抑制:表现为白细胞下降,对红细胞及血小板无明显影响。2.胃肠道反应:主要表现为恶心、呕吐、食欲减退、腹泻等。3.偶见泌尿系统毒性:血尿、尿频和轻度蛋白尿。4.其他:偶见嗜睡、乏力、头痛、脱发。

注意事项:1.不宜用葡萄糖液稀释。2.为避免膀胱刺激及血尿发生,用药期间应鼓励患者多饮水。

5 喜树碱类抗癌药物纳米制剂的研究进展

喜树碱其内酯环结构稳定性差、毒副作用大。纳米制剂是大小为10~1000nm的药物剂型。研究发现,纳米制剂可增强喜树碱类药物的体内分散性和滞留时间。通过特异性抗体修饰,纳米制剂可快速靶向肿瘤细胞^[10]。目前,正在研究将脂质体、固体脂质纳米粒等作为药物载体,聚合物胶束、微乳液等形式靶向到特定部位。

但就目前而言,喜树碱类纳米制剂仍面临一些问题。首先,常规剂型如脂质体、固体脂质纳米粒、聚合物胶束、微乳液等仍不同程度存在体内稳定性差、载药量低和药物突释等问题。另外,一些喜树碱类纳米制剂在临床试验中表现出特殊毒性,如 Merrimack 开发的伊立替康(MM-398)新型脂质体在3期临床试验中受试者显示出丙氨酸氨基转移酶(ALT)显著升高,对胃肠道和骨髓毒性相对较高,出现中性粒细胞减少的现象^[11]。因此,在提高喜树碱类药物纳米制剂治疗效率的同时应关注纳米制剂的体内安全性问题。