

Progress in Clinical Application of Carmustine

Xin Chen, Feiyue Wu, Mengjun Huang, Yan Luo*

College of Materials and Chemical Engineering, Chongqing University of Arts and Sciences, Chongqing
Email: lygytha456@163.com

Received: Oct. 11th, 2018; accepted: Oct. 25th, 2018; published: Nov. 6th, 2018

Abstract

The treatment of malignant tumors is still a difficult problem in the world today. The main treatment methods are surgical resection and postoperative chemotherapy. Carmustine is a broad-spectrum anticancer drug that has been used clinically for more than 40 years. It is also the most widely used drug in glioma chemotherapy. This article reviews the mechanism of action of carmustine and some clinical applications and breakthroughs in recent years.

Keywords

Carmustine, Antitumor, Clinical Application, Drug Combination

抗肿瘤药卡莫司汀临床应用进展

陈鑫, 吴飞跃, 黄孟军, 罗燕*

重庆文理学院材料与化工学院, 重庆
Email: lygytha456@163.com

收稿日期: 2018年10月11日; 录用日期: 2018年10月25日; 发布日期: 2018年11月6日

摘要

恶性肿瘤的治疗仍然是当今世界难以攻克的难题, 目前主要的治疗方法是手术切除加术后化疗。卡莫司汀是40多年前应用于临床的广谱抗癌药, 也是应用在胶质瘤化疗中最广泛的药物。本文综述了卡莫司汀的作用机理及近年来在临床方面的一些应用与突破。

*通讯作者。

关键词

卡莫司汀, 抗肿瘤, 临床应用, 药物联用

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



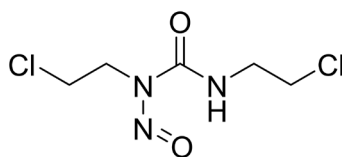
Open Access

1. 引言

肿瘤的发生是细胞调控程序紊乱的结果, 最终导致细胞侵袭性生长, 与周围组织粘连, 严重影响机体的各项生理功能。良性肿瘤常采用手术切除的方法治疗, 恶性肿瘤的治疗方法是手术切除加术后化疗。化疗是一种全身治疗的手段, 利用化学药物阻止癌细胞的增殖、浸润、转移, 直至最终杀灭癌细胞的一种方式。近年来, 这方面的药物发展十分迅速, 肿瘤化疗取得了相当大的进步, 使患者的生存时间明显延长。卡莫司汀(BCNU)是亚硝基脲类药物中作用于 DNA 化学结构的重要代表药物, 是目前使用最广泛的周期非特异性广谱抗肿瘤药物, 也是第一个获得美国 FDA 批准用于全身化疗治疗脑肿瘤的药物[1]。临床上主要应用于胶质瘤的治疗, 并取得较好的治疗成效。

2. 理化性质

化学名为 *N,N*-双(2-氯乙基)-*N*-亚硝基脲, 又称卡氮芥(BCNU), 化学结构见图 1。分子式: $C_5H_9Cl_2N_3O_2$, 分子量: 214.05, $ClLogP$ 为 1.32。本品为无色或微黄色或结晶性粉末, 熔点 $30^{\circ}C\sim 32^{\circ}C$ 。溶于乙醇、聚乙二醇, 不溶于水, 所以其注射液为聚乙二醇的灭菌溶液。



N,N-bis(2-chloroethyl)-*N*-nitrosourea

Figure 1. Chemical structure of Carmustine

图 1. 卡莫司汀的化学结构

3. 作用机理

卡莫司汀属于亚硝基脲类抗癌烷化剂[2], 这类烷化剂主要作用靶点为 DNA 碱基。研究表明, 由于 *N*-亚硝基的存在, 使得连有亚硝基的氮原子与相邻羰基之间的键变得不稳定, 在生理 pH 环境下易发生分解, 产生活泼的碳正离子(见图 2)。碳正离子可与 DNA 碱基分子中电子云密度较高的部位发生亲电反应, 主要作用在 DNA 链的鸟嘌呤和另一条链上的胞嘧啶之间, 形成 DNA 链间共价交联产物。烷化剂与 DNA 双链的共价连接后, 使 DNA 的结构和功能被破坏, 阻碍 DNA 的正常复制过程, 导致有丝分裂不能正常进行, 从而抑制癌细胞复制[3] [4]。

4. 临床应用

卡莫司汀是 40 多年前应用于临床的广谱抗癌药, 由于其分子质量小, β -氯乙基亲脂性较强, 血浆蛋

白结合率低等优点,可以迅速通过血脑屏障,临床上主要用于治疗脑部肿瘤,转移性脑瘤及其他中枢神经系统肿瘤,是脑部原发肿瘤(如成胶质细胞瘤)及继发肿瘤术后首选药物。此外,还用于治疗t细胞淋巴瘤、骨髓瘤、预防小细胞肺癌转移、动脉粥样化等多种疾病;当与其他抗癌药物联用时,联用方案不同可以治疗不同疾病。其主要不良反应为,用药时出现骨髓抑制并伴有白细胞减少和血小板重度减少的报告,使用该药物会出现严重的恶心、呕吐等胃肠道反应。

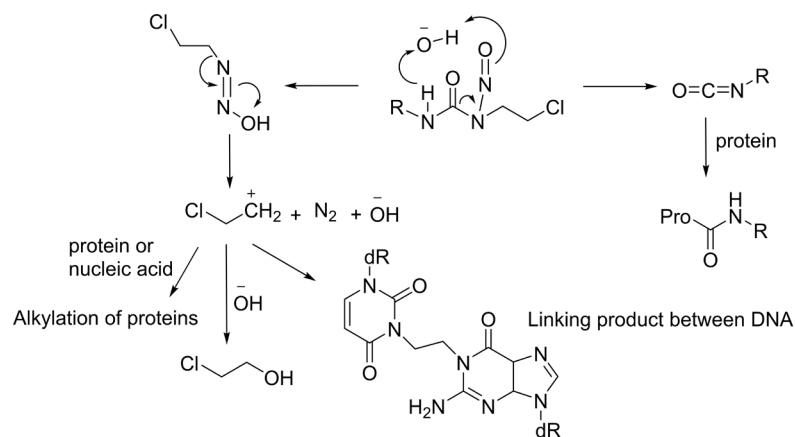


Figure 2. Mechanism of nitrosourea drugs

图 2. 亚硝基脲类药物的作用机理

4.1. 单独临床应用研究进展

4.1.1. 治疗脑胶质瘤

脑胶质瘤是颅内发生率最高的恶性肿瘤,占45%左右。卡莫司汀是使用最广泛的胶质瘤化疗药物,在体内分解为两种活性成分,一种具有氨甲酰化活性,一种为烷化剂。卡莫司汀静脉给药血浆半衰期较短,仅有15~20 min,蓄积剂量超过1400 mg时可能引发严重的并发症,包括迟发性造血功能抑制,肝脏毒性和肺纤维化等。为延长作用时间,降低毒副作用,研究者通过改变给药方式,利用间质内局部化疗将卡莫司汀与植入性生物可降解聚合体结合,直接作用于肿瘤局部,改善化疗效果。目前这方面的研究已取得了较大进展(见表1),是胶质瘤化疗的新方向[5][6]。

Table 1. Different types of BCNU sustained release agents

表 1. BCNU 缓释剂的种类

中文名	英文名	简写	特征	文献
乙二醇乙烯基二乙酸酯	Ethylene-vinyl acetate	EVAC	可以延长生存期,但不能生物降解	[7]
对羧基苯氧丙烷-癸二酸共聚物	Poly[bis(p-carboxyphenoxy)propane] anhydride and sebacic acid	PCPP-SA (Gliadel)	可生物降解, 1996 年获 FDA 批准上市	[8]
聚 D,L-丙交酯	Poly(D,L-lactide)	PLG	直径 1~10 μm, 可生物降解	[11]
聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)	Poly(D,L-lactide-co-glycolide)	PLGA	直径 1~10 μm, 可生物降解, 已用于临床	[12][13]
聚(乙二醇)-聚(L-乳酸)	Poly(ethylene glycol)-poly(L-lactic acid)	PEG-PLLA	表面光滑, 平均直径低于 1500 nm, 可生物降解	[14]
聚丙烯酸氧化石墨烯	Polyacrylicacid grapheneoxide	PAA-GO	能提高药物热稳定性, 与卡莫司汀通过共价键结合, 可生物降解	[15]
对羧基苯氧基丙烷癸二酸共聚物	p-Carboxyphenoxy propane and sebacic acid	CPP-SA	平均分子量高达 110,000 g/mol, 持续释放模式	[16]

EVAC 是最早的生物相容性控释高分子物质的聚合物，与卡莫司汀结合植入颅内治疗，与对照组比较可以延长生存期，但不能生物降解，当药物耗竭需手术取出[7]。随后发现了可降解的生物聚合物 PCPP-SA，Ewend 等以 PCPP-SA 为载体，在脑内局部缓释 BCNU，再辅以放疗，卡莫司汀对多种转移瘤细胞系均有更明显的治疗作用[8]。以 PCPP-SA 为载体的 Gliadel 于 1996 年获 FDA 批准上市。为了更好地理解局部药物输送系统，更有效地应用于临床，Pereira 对聚合物植入物中卡莫司汀释放和分布的数学模型进行了研究。结果表明，通过定量和整合方法，可以减少所需的时间和资源来优化 Gliadel 晶片递送植入物[9]。自上市以来，有关 Gliadel 晶片的不良事件报道较少，并且由于这种疗法是在手术时放置的，因此不会增加患者的治疗负担。然而，近来有报道指出这种疗法未得到充分利用[10]。主要原因在于：1) 严格的手术技术的需要，2) 合格患者的数量不足，3) 需要获得患者的同意并排除后续选择，4) 生存改善相比其他肿瘤药物优势不显著等。由于该技术和其他局部疗法在将来会得到进一步发展，因此有必要提高患者的有利治疗率和排除潜在障碍。

PLG 和 PLGA 是以多聚体为载体的缓释制剂，具有良好的生物相容性，用于体内的治疗不会引起局部或全身不良反应[11]。植入 BCNU 的 PLGA 晶片，其 BCNU 释放速率随着加载的 BCNU 量的增加而增加，并且释放持续至 7 天。含有 BCNU 的 PLGA 晶片能显著延迟肿瘤的生长，增加晶片中 BCNU 的剂量导致肿瘤的显著消退。Lee 等制备的 BCNU-PLGA 晶片，在 4 天内抑制了胶质瘤细胞的生长，并且降低了实验动物的死亡率[12]，目前已应用于临床。Zhu 等制备了 BCNU/PLGA 缓释晶片并成功植入，发现 BCNU/PLGA 治疗组与对照组存活时间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。MRI 扫描显示 BCNU/PLGA 对肿瘤的生长具有抑制作用[13]。

PEG-PLLA 二嵌段共聚物纤维可植入 BCNU，用于控制释放 BCNU。通过使用静电纺丝法将 BCNU 均匀分散在可生物降解的 PEG-PLLA 纤维中。环境扫描电子显微镜(ESEM)图像表明装载 BCNU 的 PEG-PLLA 纤维看起来均匀，表面光滑，平均直径低于 1500 nm。随着 BCNU 装载量的增加，BCNU 从纤维垫的释放速率也相应增加。体外细胞毒性测定显示 PEG-PLLA 纤维本身不影响大鼠 Glioma C6 细胞的生长。在整个实验过程中保持 BCNU 负载纤维对细胞的抗肿瘤活性，而原始 BCNU 的抗肿瘤活性在 48 小时内消失[14]。这些结果表明 BCNU/PEG-PLLA 纤维具有控制释放 BCNU 的作用，并且适用于癌症的术后化疗。

Lu 等成功制备了横向宽度为 36 nm 的单层 PAA-GO (约 1.9 nm) [15]，PAA-GO 是一种新型的药物载体，能提高药物的热稳定性，与卡莫司汀通过共价键结合，特异性杀伤肿瘤细胞。0.5 mg PAA-GO 与 0.4 mg BCNU 反应，载药量和残留药物活性分别为 198 g BCNU/mg PAA-GO 和 70%。与游离药物相比，该纳米载体能显著延长结合的 BCNU 的半衰期 19 至 43 小时，并显示 GL261 癌细胞的有效细胞内摄取。这种纳米载体将成为癌症治疗中先进药物输送系统的一种有前景的新载体。

聚(CPP-SA)共聚物在过量乙酸酐存在下由 4 个单元组成的对羧基苯氧基丙烷(CPP)预聚物和由约 10 个单元组成的癸二酸(SA)预聚物通过熔融缩聚方法聚合，获得平均分子量高达 110,000 g/mol 的共聚物[16]。聚(CPP-SA)共聚物逐渐降解 10 天。从聚(CPP-SA)制造的晶片释放 BCNU 显示出持续释放模式，没有初始爆发和药物释放延迟现象。

除了以上使用缓释剂作为药物输送系统来达到间质内化疗目的，还有报道利用微电子机械装置系统 (Microelectromechanical System, MEMS) 来输送 BCNU 的[17]。研究者通过覆盖储库金膜的电化学溶解实现药物释放，并开发了一种新的 Pyrex 包，以改善 BCNU 释放动力学并增强装置容量。从活化装置递送的 BCNU 与用于抑制肿瘤生长的等效皮下注射 BCNU 一样有效，在 BCNU 剂量范围为 0.67 (约 2 mg) 时显示出对肿瘤生长的剂量依赖性抑制作用。由于该装置具有精确控制多种物质的暂时释放曲线的独特能力，因此可以实现将 BCNU 与针对肿瘤攻击的其他治疗剂组合递送。

综上所述, BCNU 缓释剂用于在切除腔周围提供局部高剂量化学疗法, 并延缓肿瘤复发, 已经成为治疗胶质瘤的主要化疗药物。然而, 也有少量文献报道相关不良反应, Alexandru 首次报道 BCNU 晶片诱发继发性恶性肿瘤, 一名五十三岁的女性病例, 放置 BCNU 晶片后, 在她的骨瓣中发展为快速进展性肉瘤, 患者在诊断出肉瘤后很快就死了。由于患者的骨瓣没有暴露于任何诱变剂, 骨瓣唯一接触 BCNU 晶片的亚硝基脲, 很可能局部化疗直接导致快速诱导扩大肉瘤最终导致患者死亡[18]。此外, Sangeetha 等发现人类恶性胶质瘤细胞系 U87MG 胶质瘤细胞中抗转录因子 Nrf2 的高表达能显著抑制卡莫司汀的细胞毒性, 抗氧化剂如谷胱甘肽和 *N*-乙酰半胱氨酸也显著降低卡莫司汀介导的胶质瘤细胞毒性[19]。

4.1.2. 治疗复发性胶质瘤

恶性胶质瘤是最具攻击性的脑肿瘤, 通过手术、放射疗法和辅助化疗于胶质母细胞瘤患者的现代疗法虽然有效, 但是复发也很普遍, 并且预后不良。复发性胶质母细胞瘤患者的预后仍然较差, 中位生存期为 3 至 6 个月。迄今为止, 缺乏治疗复发性胶质瘤的标准化策略。Figueiredo 分析了 16 例经动脉内 BCNU 治疗的复发性单侧胶质母细胞瘤患者[20]。在输液过程中, 11 名患者提到同侧眼疼痛, 5 名患者恶心, 3 名报告头痛, 1 名患者出现精神错乱, 2 名患者出现局灶性体征。在治疗过程中有两人死亡, 4 名患者临时改善, 7 名患者表现疾病稳定, 3 名患者出现临床恶化。中位总生存时间为 87.9 周。

Reithmeier 对 35 例复发或进行性胶质母细胞瘤患者进行了回顾性分析, 这些患者在第 1 天, 第 3 天静脉注射 80 mg/m² BCNU。通过 Kaplan-Meier 方法估计无进展存活和总存活。在比例风险回归模型中分析年龄、Karnofsky 表现状态(KPS)、肿瘤负荷、替莫唑胺(TMZ)预处理、初始诊断手术类型和先前复发结果的数量的影响。该组的中位年龄为 53 岁, 中位 KPS 为 70, 中位无进展生存期为 11 周(95%可信区间[CI]: 8~15), 中位总生存期为 22 周(95% CI: 18~27)。不良事件的发生率, 尤其是血液学毒性, 相对较高[21]。

Jungk 等对复发性胶质瘤中基于 BCNU 的化疗的临床结果和副作用进行了回顾性分析[22]。结果表明, MGMT-高甲基化, BCNU 治疗的患者的生存获益最为明显。在 163 名接受分析副作用的患者中, 有 46% 的患者对 BCNU 耐受良好, 主要发生轻度副作用(CTCAE I/II; 45%)。因此, 尽管对新药的疗效需要进一步评估, 但 BCNU 似乎是其他亚硝基脲类药物的合适替代品。

总而言之, 由于烷化剂 BCNU 的功效和安全性, 特别是肺纤维化的风险仍然存在争议。因此有关其用于治疗复发性胶质母细胞瘤患者的报道较少, 在没有其他有效的放射和/或化疗可用时, BCNU 可以作为复发性胶质母细胞瘤有价值的治疗选择。

4.1.3. 治疗转移性脑瘤

卡莫司汀(BCNU)晶片(Gliadel)可延长恶性胶质瘤患者的局部疾病控制和无进展生存期(PFS)。然而, 在转移性脑肿瘤中, 缺乏支持其安全性和有效性的证据。Silbergeld 评估了 Gliadel 晶片在转移性脑肿瘤患者中的安全性和有效性[23]。回顾了华盛顿大学 2000 年至 2015 年期间用于转移性脑肿瘤的 Gliadel 晶片的经验。在评估期间, 对 14 例转移性脑肿瘤患者使用 Gliadel 晶片。没有术后癫痫发作, 中风或出血, 有一次术后伤口感染需要返回手术室。结果表明, BCNU 晶片是一种安全、有效的手术和放射疗法辅助手段, 用于改善转移性脑肿瘤的局部疾病控制。然而, 需要更大规模的研究来检查总体功效和肿瘤特异性功效。

4.1.4. 治疗皮肤 t 细胞淋巴瘤

肉芽肿(Mycosis fungoides, MF)是一种罕见的皮肤 t 细胞淋巴瘤, 具有明显的临床和组织学特征, 对于早期肉芽肿局部使用卡莫司汀是一个安全有效的治疗方案[24]。宾夕法尼亚大学在 2009 和 2016 年之间用

局部卡莫司汀治疗 MF (IA 至 IIIB 期) [25]。所有 13 例患者采用局部治疗, 卡莫司汀在 NCCN 以下深入探讨治疗的风险和收益的指导方针。指导患者对所有受影响的部位局部应用卡莫司汀 0.04% 软膏。9 例患者局部使用卡莫司汀并加入其他辅助剂, 包括低剂量干扰素(IFN)在 1~200 万单位, 每周 3 次或低剂量在每日 10 至 20 毫克异维 A 酸 α 或 γ ; 其余 4 例患者局部卡莫司汀单药治疗, 最终病情得到明显改善。

4.1.5. 预防小细胞肺癌脑转移

高玉杰探讨了卡莫司汀和全脑预防照射在缓解期小细胞肺癌脑转移的预防作用及预后相关性分析 [26]。结果表明预防性全脑照射组和卡莫司汀组在降低脑转移率、延长诊断至出现脑转移的时间以及提高 2 年和 5 年生存率方面优于对照组。卡莫司汀有可能成为除预防性全脑照射外另一种指导选择的治疗方案。

4.2. 药物联用研究进展

卡莫司汀在单独使用时副作用大, 而与其他药物组成联合化疗方案时, 可以增加药物的抗肿瘤谱, 提高疗效, 使应用更加广泛。另外, 联合用药可减少个别药剂量, 以特征性协同或附加方式针对关键途径, 从而减少毒副反应; 药物联用能降低耐药性, 同时提供治疗性抗癌益处, 如减少肿瘤生长和潜在的转移, 阻止有丝分裂活性细胞, 减少癌症干细胞数量, 并诱导细胞凋亡。临床上在治疗复杂疾病时应用已非常普遍 [27]。但是, 应用时应避免合用有严重降低白细胞血小板作用或产生严重胃肠反应的抗癌药, 给药前应给予止吐剂和随时监测白细胞、血小板, 以防止严重副反应的发生。

4.2.1. 卡莫司汀与紫杉醇联用

卡莫司汀与紫杉醇等药物治疗作用比较接近, 单独使用卡莫司汀仅能够抑制肿瘤的生长 [28]。而卡莫司汀与紫杉醇的联合可完全缓解症状, 细胞抑制剂的组合可以显著改善恶性胶质瘤的局部化学治疗。

对流增强传递(Convection enhanced delivery, CED)是一种能绕过血脑屏障的抗癌治疗方法 [29]。在该递送策略中, 稀释溶液中的抗癌治疗剂通过导管 - 针系统连续注入脑肿瘤细胞外空间。因此, 输注引入的间质液流动的整体运动能够在扩大的分配体积中改善药物运输。临床前和临床研究表明了 CED 在实践中应用的安全性和可行性。然而, 由于在不同的临床操作条件下缺乏对药物转运过程的理解, 这种潜在的应用尚未实现作为针对脑肿瘤的主流治疗手段。Zhan 团队 [30] 采用药物运输的物理和生理过程的数学模型, 研究了对流增强化学疗法在切除后对完整和残余脑肿瘤的递送。建立了不同输液速率、溶液浓度和输液部位的卡莫司汀与紫杉醇联合给药方案。利用磁共振图像重建了脑肿瘤及其保持组织的真实感模型, 其模型实验表明, 通过提高输注速度和输注溶液浓度可以改善药物渗透力, 用 CED 递送的卡莫司汀可以高度区域化, 仅在输注部位周围实现高药物浓度。与卡莫司汀相比, 紫杉醇的转运对 CED 增强的间质液更敏感, 能更深地渗透到肿瘤内部。因此, 值得进一步研究释放药物如 BCNU 和紫杉醇更相似的植入物。

4.2.2. 卡莫司汀与亚硒酸钠联用

前列腺癌(Castration resistant prostate cancer, CRPC)是最常见的癌症, 也是美国男性癌症相关死亡率的第二大原因。美国癌症协会预计, 2017 年美国前列腺癌新病例数将超过 161,360, 预计约有 27,730 例前列腺癌死亡。卡莫司汀和亚硒酸盐治疗的组合通过减少 AR/AR 变异和 Akt 信号传导完全抑制去势抵抗性前列腺癌肿瘤生长。卡莫司汀和亚硒酸钠联合治疗显著抑制 EGF 刺激和 AIPC 细胞生存、增殖和有效地诱导细胞凋亡。由卡莫司汀和亚硒酸盐组合产生的 ROS 对 EGF 刺激的 EGFR 及其下游信号分子如 Akt/NF- κ B 和 ERK1/2/Cyclin D1 表现出强烈的抑制作用, 而个体药物治疗仅显示部分效果。总的来说, 卡莫司汀和亚硒酸钠的组合可以克服 EGFR 介导的去势抵抗性前列腺癌中 AR 非依赖性生长反应的障碍。

因此,卡莫司汀和亚硒酸盐的组合有望成为 CRPC 患者成功治疗的新疗法[31] [32]。

4.2.3. 卡莫司汀与利托那韦(RTV)联用

利托那韦是一种抗反转录病毒药物, Azzalin 等人测试了 RTV 和卡莫司汀联合抑制 GL261 肿瘤的体内实验。在卡莫司汀的剂量减少了五倍的情况下这种联合药物组合提高了整体存活率。RTV 的血脑屏障渗透性差,不可能达到抑制胶质瘤的生长浓度。但在体外和体内与 BCNU 协同作用,使得控制胶质瘤生长所必需的 BCNU 水平显著降低。因此,基于 RTV 药物重新定位与 BCNU 联合的高级别胶质瘤患者的临床研究似乎很有意义[33]。

4.2.4. 卡莫司汀与钷替伊莫单抗联用

Krishnan 团队证实了标准剂量⁹⁰钷替伊莫单抗(0.4 mci/kg)与高剂量的 BEAM (BCNU、依托泊苷、阿糖胞苷、美法仑) (Z-BEAM)是治疗非霍奇金淋巴瘤耐受性较好的自体造血干细胞移植预处理方案[34]。Z-BEAM 在高危 CD20+非霍奇金淋巴瘤组织学层的单中心、单臂二期临床试验结果表明:整体存活率高,复发性死亡率低,并且很少有短期和长期的毒性,证实了该方案的安全性和耐受性。此外,无进展生存率(PFS)高(3 年 PFS: 71%; 95%置信区间, 55%至 82%),这些结果表明 Z-BEAM 方案在此种组织学亚型中特别有效。

4.2.5. 卡莫司汀与顺铂、替尼泊苷联用

依托泊苷联合顺铂(EP)/依托泊苷联合卡铂(EC)全身化疗虽然是治疗小细胞肺癌的首选方案,但部分患者在化疗期间可出现脑转移,缩短生存时间。2010 年辽宁省肿瘤医院一位肺癌脑转移患者脑部占位切除术后病理做药敏[26],结果如表 2 所示:

Table 2. Compatibility and inhibition rate
表 2. 配伍情况与抑制率

配伍情况	不同浓度下的抑制率		
	2.0	1.0	0.5
卡莫司汀	39.38%	29.42%	14.83%
卡莫司汀联合替尼泊苷	55.28%	43.77%	29.18%
卡莫司汀联合顺铂	62.87%	51.96%	31.96%

从表 2 的结果可以看出卡莫司汀与顺铂联用比卡莫司汀联合替尼泊苷在 0.5、1.0、2.0 浓度对小细胞肺癌脑转移有较高的肿瘤抑制率。

4.2.6. 卡莫司汀与其他药物联用

卡莫司汀与氟尿嘧啶[35]合用可治疗胃癌及直肠癌;与甲氨蝶呤、环磷酰胺合用治疗支气管肺癌;该药与氟尿嘧啶、长春新碱、甲氮咪胺组成 FIVB 方案治疗结肠癌;与氟尿嘧啶及阿霉素组成 FAB 方案用于胃癌;与长春新碱和甲氮咪胺联用,治疗黑色素瘤;与雄激素联用治疗乳腺癌等。

5. 卡莫司汀研究现状及展望

随着肿瘤药理、分子药理学研究的飞速发展,多种药物的作用机理得到阐明并证实,药物新的疗效将被发现。单独使用卡莫司汀的副作用很大,半衰期短,为克服这个难题,缓释制剂兴起并得到发展,卡莫司汀递送系统体系也更加完整。药物联用不仅增大了药物疗效,还增大了抗肿瘤谱。近年来,全球“靶向”抗肿瘤新药的研发异常活跃,传统细胞毒药物卡莫司汀的研究如果能够逐渐转向靶向治疗,与具有肿瘤靶向作用的生物分子偶联,构建细胞毒-生物靶靶向偶联物,将成为卡莫司汀药物开发的新方向。

致 谢

本研究工作得到重庆文理学院科研项目(项目编号: R2015CH12, R2015CH10)和重庆文理学院教学改革研究项目(项目编号: 160202, 160204)的资金支持。

参考文献

- [1] Bota, D.A., Desjardins, A., Quinn, J.A., Affronti, M.L. and Friedman, H.S. (2007) Interstitial Chemotherapy with Biodegradable BCNU (Gliadel®) Wafers in the Treatment of Malignant Gliomas. *Therapeutics & Clinical Risk Management*, **3**, 707-715.
- [2] 唐慰慈. 亚硝基脲类抗癌药物[J]. 药学报, 1982, 17(6): 472-479.
- [3] Ueda-Kawamitsu, H., Lawson, T.A. and Gwilt, P.R. (2002) *In Vitro* Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of 1,3-Bis(2-chloroethyl)-nitrosourea (BCNU). *Biochemical Pharmacology*, **63**, 1209-1218. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(02\)00878-X](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(02)00878-X)
- [4] Penketh, P.G., Shyam, K. and Sartorelli, A.C. (2000) Comparison of DNA Lesions Produced by Tumor Inhibitory 1,2-Bis(sulfonyl)hydrazines and Chloroethylnitrosoureas. *Biochemical Pharmacology*, **59**, 283-291. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(99\)00328-7](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(99)00328-7)
- [5] Engelhard, H.H. (2000) The Role of Interstitial BCNU Chemotherapy in the Treatment of Malignant Glioma. *Surgical Neurology*, **53**, 458-464. [https://doi.org/10.1016/S0090-3019\(00\)00211-1](https://doi.org/10.1016/S0090-3019(00)00211-1)
- [6] 章文斌, 马晓东, 周定标. BCNU 缓释制剂的研究进展[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2005, 10(4): 189-192.
- [7] Tamargo, R.J., Mysers, J.S., Epstein, J.I., Yang, M.B., Chasin, M. and Brem, H. (1993) Interstitial Chemotherapy of the 9L Gliosarcoma: Controlled Release Polymers for Drug Delivery in the Brain. *Cancer Research*, **53**, 329-333.
- [8] Domb, A.J., Israel, Z.H., Elmalak, O., Teomim, D. and Bentolila, A. (1999) Preparation and Characterization of Carmustine Loaded Polyanhydride Wafers for Treating Brain Tumors. *Pharmaceutical Research*, **16**, 762-765. <https://doi.org/10.1023/A:1011995728760>
- [9] Pereira, D.Y., Yip, A.T., Lee, B.S. and Kamei, D.T. (2014) Modeling Mass Transfer from Carmustine-Loaded Polymeric Implants for Malignant Gliomas. *Journal of Laboratory Automation*, **19**, 19-34. <https://doi.org/10.1177/2211068213499157>
- [10] Kleinberg, L. (2016) Polifeprosan 20, 3.85% Carmustine Slow Release Wafer in Malignant Glioma: Patient Selection and Perspectives on a Low-Burden Therapy. *Patient Preference and Adherence*, **10**, 2397-2406. <https://doi.org/10.2147/PPA.S93020>
- [11] Shive, M.S. and Anderson, J.M. (2012) Biodegradation and Biocompatibility of PLA and PLGA Microspheres. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **64**, 5-24.
- [12] Lee, J.S., An, T.K., Chae, G.S., Jeong, J.K., Cho, S.H., Lee, H.B. and Khang, G. (2005) Evaluation of *In Vitro* and *In Vivo* Antitumor Activity of BCNU-Loaded PLGA Wafer against 9L Gliosarcoma. *European Journal of Pharmaceutics & Biopharmaceutics*, **59**, 169-175. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2004.06.006>
- [13] Zhu, T.M., Shen, Y.W., Tang, Q.S., Chen, L.P., Gao, H.S. and Zhu, J.H. (2014) BCNU/PLGA Microspheres: A Promising Strategy for the Treatment of Gliomas in Mice. *Chinese Journal of Cancer Research*, **26**, 81-88.
- [14] Xu, X., Chen, X., Xu, X., Lu, T., Wang, X., Yang, L. and Jing, X. (2006) BCNU-Loaded PEG-PLLA Ultrafine Fibers and Their *In Vitro* Antitumor Activity against Glioma C6 Cells. *Journal of Controlled Release*, **114**, 307-316. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2006.05.031>
- [15] Lu, Y.J., Yang, H.W., Hung, S.C., Huang, C.Y., Li, S.M., Ma, C.C., Chen, P.Y., Tsai, H.C., Wei, K.C. and Chen, J.P. (2012) Improving Thermal Stability and Efficacy of BCNU in Treating Glioma Cells Using PAA-Functionalized Graphene Oxide. *International Journal of Nanomedicine*, **7**, 1737-1747.
- [16] Kim, M.S., Seo, K.S., Seong, H.S., Cho, S.H., Lee, H.B., Hong, K.D., Kim, S.K. and Khang, G. (2005) Synthesis and Characterization of Polyanhydride for Local BCNU Delivery Carriers. *Bio-Medical Materials and Engineering*, **15**, 229-238.
- [17] Li, Y., Ho Duc, H.L., Tyler, B., Williams, T., Tupper, M., Langer, R., Brem, H. and Cima, M.J. (2005) *In Vivo* Delivery of BCNU from a MEMS Device to a Tumor Model. *Journal of Controlled Release*, **106**, 138-145. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2005.04.009>
- [18] Alexandru, D., Linskey, M.E., Kim, R.C. and Bota, D.A. (2013) Undifferentiated Sarcoma Induced by BCNU (1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea) Wafers. *Journal of Interdisciplinary Histopathology*, **1**, 163-167. <https://doi.org/10.5455/jihp.20130116012102>

- [19] Sukumari-Ramesh, S., Prasad, N., Alleyne Jr., C.H., Vender, J.R. and Dhandapani, K.M. (2015) Overexpression of Nrf2 Attenuates Carmustine-Induced Cytotoxicity in U87MG Human Glioma Cells. *BMC Cancer*, **15**, 118-127. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1134-z>
- [20] Figueiredo, E.G., Faria, J.W. and Teixeira, M.J. (2010) Treatment of Recurrent Glioblastoma with Intra-Arterial BCNU [1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea]. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, **68**, 778-782. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2010000500020>
- [21] Reithmeier, T., Graf, E., Piroth, T., Trippel, M., Pinsker, M.O. and Nikkhah, G. (2010) BCNU for Recurrent Glioblastoma Multiforme: Efficacy, Toxicity and Prognostic Factors. *BMC Cancer*, **10**, 30-36. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-30>
- [22] Jungk, C., Chatziaslanidou, D., Ahmadi, R., Capper, D., Bermejo, J.L., Exner, J., von Deimling, A., Herold-Mende, C. and Unterberg, A. (2016) Chemotherapy with BCNU in Recurrent Glioma: Analysis of Clinical Outcome and Side Effects in Chemotherapy-Naïve Patients. *BMC Cancer*, **16**, 81-91. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2131-6>
- [23] Ene, C.I., Nerva, J.D., Morton, R.P., Barkley, A.S., Barber, J.K., Ko, A.L. and Silbergeld, D.L. (2016) Safety and Efficacy of Carmustine (BCNU) Wafers for Metastatic Brain Tumors. *Surgical Neurology International*, **7**, S295-S299. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.181987>
- [24] Zackheim, H.S. (2003) Topical Carmustine (BCNU) in the Treatment of Mycosis Fungoides. *Dermatologic Therapy*, **16**, 299-302. <https://doi.org/10.1111/j.1396-0296.2003.01641.x>
- [25] MacArthur, K.M., Jariwala, N., Kim, E.J. and Rook, A.H. (2017) Topical Carmustine as Monotherapy or as Multimodality Therapy for Folliculotropic Mycosis Fungoides. *Acta Dermato-Venereologica*, **97**, 373-374. <https://doi.org/10.2340/00015555-2551>
- [26] 高玉杰. 卡莫司汀及全脑预防照射对缓解期小细胞肺癌脑转移预防作用的疗效观察及预后相关性分析[D]: [硕士学位论文]. 大连: 大连医科大学, 2013.
- [27] Mokhtari, R.B., Homayouni, T.S., Baluch, N., Morgatskaya, E., Kumar, S., Das, B. and Yeger, H. (2017) Combination Therapy in Combating Cancer. *Oncotarget*, **8**, 38022-38043. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16723>
- [28] Vogelhuber, W., Spruss, T., Bernhardt, G., Buschauer, A. and Göpferich, A. (2002) Efficacy of BCNU and Paclitaxel Loaded Subcutaneous Implants in the Interstitial Chemotherapy of U-87 MG Human Glioblastoma Xenografts. *International Journal of Pharmaceutics*, **238**, 111-121. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(02\)00061-3](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(02)00061-3)
- [29] Lonser, R.R., Sarntinoranont, M., Morrison, P.F. and Oldfield, E.H. (2015) Convection-Enhanced Delivery to the Central Nervous System. *Journal of Neurosurgery*, **122**, 697-706. <https://doi.org/10.3171/2014.10.JNS14229>
- [30] Zhan, W., Arifin, D.Y., Lee, T.K. and Wang, C.H. (2017) Mathematical Modelling of Convection Enhanced Delivery of Carmustine and Paclitaxel for Brain Tumour Therapy. *Pharmaceutical Research*, **34**, 860-873. <https://doi.org/10.1007/s11095-017-2114-6>
- [31] Thamilselvan, V., Menon, M. and Thamilselvan, S. (2016) Combination of Carmustine and Selenite Effectively Inhibits Tumor Growth by Targeting Androgen Receptor, Androgen Receptor-Variants, and Akt in Preclinical Models: New Hope for Patients with Castration Resistant Prostate Cancer. *International Journal of Cancer*, **139**, 1632-1647. <https://doi.org/10.1002/ijc.30189>
- [32] Thamilselvan, V., Menon, M., Stein, G.S., Valeriote, F. and Thamilselvan, S. (2017) Combination of Carmustine and Selenite Inhibits EGFR Mediated Growth Signaling in Androgen-Independent Prostate Cancer Cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, **118**, 4331-4340. <https://doi.org/10.1002/jcb.26086>
- [33] Azzalin, A., Nato, G., Parmigiani, E., Garelo, F., Buffo, A. and Magrassi, L. (2017) Inhibitors of GLUT/SLC2A Enhance the Action of BCNU and Temozolomide against High-Grade Gliomas. *Neoplasia*, **19**, 364-373. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2017.02.009>
- [34] Krishnan, A.Y., Palmer, J., Nademane, A.P., Chen, R., Popplewell, L.L., Tsai, N.C., Sanchez, J.F., Simpson, J., Spielberger, R. and Yamauchi, D. (2017) Phase II Study of Yttrium-90 Ibritumomab Tiuxetan plus High-Dose BCNU, Etoposide, Cytarabine, and Melphalan for Non-Hodgkin Lymphoma: The Role of Histology. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **23**, 922-929. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.03.004>
- [35] 孔庆忠, 张红军. 一种同载卡莫司汀和氟尿嘧啶的抗癌缓释剂[P]. CN: 2007.CN100998558A.

知网检索的两种方式：

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2331-8287，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：hjmce@hanspub.org