

平阳霉素及其微球制剂的研究进展

吕 伟¹ 张晓红¹ 高 扬^{2△} 韩 冰¹

(1 吉林大学药学院生物药理学系 吉林 长春 130021 2 吉林大学口腔医学院种植中心 吉林 长春 130021)

摘要: 平阳霉素自发现以来一直作为抗肿瘤的一线用药得到人们的广泛关注。近年来,将平阳霉素制备成微球剂型,改变其体内代谢过程,延长药物的作用时间,增强平阳霉素的疗效成为医药学界的研究热点。本文首先通过平阳霉素与博来霉素的对比体现出平阳霉素的优势;之后对平阳霉素的临床应用、不良反应等方面进行了相关介绍,经总结得出平阳霉素具备高效低毒的特点;最后对平阳霉素微球研究的最新进展进行了概括,并提出了该药物在未来应用方面的展望。

关键词: 平阳霉素;博来霉素;微球

中图分类号: R914.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2011)08-1589-02

Research Advances in Pingyangmycin and Pingyangmycin Microspheres

LV Wei¹, ZHANG Xiao-hong¹, GAO Yang^{2△}, HAN Bing¹

(1 School of Pharmacy, Jilin University, Changchun 130021, China;

2 Stomatology Hospital, Jilin University, Changchun 130021, China)

ABSTRACT: The first choice anti-tumor drugs pingyangmycin has been widely applied in hospital since it is discovered. Recent years, preparing pingyangmycin microsphere formulation, changing its metabolic process in vivo, prolonging drug effect and enhancing its effectiveness turn to be a hotspot in medicine. This article first compared pingyangmycin with bleomycin and reflected the advantage of the former. Afterwards, we introduced the clinical applications and adverse reactions of this drug, we concluded that the drug is efficient; in the end, we summarized the latest research progress of pingyangmycin microsphere and predicted the evolution on the application aspects in the future.

Key Words: Pingyangmycin; Bleomycin; Microsphere

Chinese Library Classification(CLC):R914.2 **Document code:**A

Article ID:1673-6273(2011)08-1589-02

平阳霉素是一种抗肿瘤抗生素,系从我国浙江平阳县的土壤中分离得到的一种抗生素,与博来霉素(A2)相近。博来霉素(bleomycin)是含有13种组分的复合物,其中主要为A2和B2,在复合物中所占的组分分别为55-70%和25-32%,而A5只占1%左右,平阳霉素则是一种单一的A5组分制品^[1-3]。

1 平阳霉素同博来霉素的比较

通过一系列实验研究对A5(平阳霉素)与A2(博来霉素的主要成分^[4])进行了对比,对比发现,博来霉素应用会产生较大的肺毒性,有研究显示^[3]博来霉素所致的肺毒性反应发生率约占使用含博来霉素化疗患者的2%-46%,因肺毒性死亡的患者约占所有用博来霉素治疗患者的3%。而平阳霉素仅在临床应用量较大时(超过160mg)才会产生肺纤维化^[5],利用同位素标记等方法测定药物在小鼠食管癌组织中的浓度,A5比A2高,而在皮肤和肺,A2比A5高;从比较二者对小鼠的肺损伤所起的作用来看,A2组的病变面积为24.3%,A5组为5.5%,A2引起的肺病变显然较A5为重,同等剂量的A5与A2应用治疗小鼠食管癌,抑瘤率A5强于A2^[2]。

由此可见,平阳霉素的毒副作用要比博来霉素小,且与博来霉素相比平阳霉素有更好的抑制肿瘤的药效。

2 临床应用

△通讯作者:高扬(1980-),女,博士,主要从事口腔临床医学与口腔疾病缓释制剂的研究工作,Email:gydentist@sina.com

(收稿日期:2010-10-21 接受日期:2010-11-16)

2.1 抗肿瘤

平阳霉素对头颈部癌有显著疗效;对鼻咽癌也有较好疗效。对食管癌、乳腺癌^[6]、淋巴瘤等有效。临床研究证明,平阳霉素是一种疗效好、毒性小的抗肿瘤抗生素^[1]。

PYM作用机制亦与BLM相似,主要抑制胸腺嘧啶核苷掺入DNA,与DNA结合,使之破坏,破坏DNA模板,阻止DNA复制,影响细胞代谢功能,促使癌细胞变性、坏死^[7]。

2.2 治疗血管瘤

近年来,多有报道用平阳霉素治疗一些良性瘤和良性病变如血管瘤、足底疣及静脉曲张等^[8-10],取得了满意的疗效。治疗主要利用了平阳霉素可导致血管栓塞的药理作用。

平阳霉素在抑制DNA合成,并且在DNA降解过程中产生自由基,自由基可以作用于血管内皮细胞及血管壁组织,造成非特异性的损伤,抑制血管内皮细胞的生长,破坏血管的完整性。由此使血液发生外渗,造成了局部组织的水肿,引发炎症反应。此外由于细胞代谢紊乱,血管内皮细胞和管壁组织会发生增生,从而造成了管壁增厚,管腔狭窄,最终血管闭塞^[11]。

此外,内皮细胞的损伤间接造成了血管平滑肌细胞增殖活性的改变也是诱发血管栓塞的原因。血管内皮细胞可产生多种血管活性物质,这些活性物质可作用与血管平滑肌细胞,抑制其增殖。当血管内皮细胞发生损伤时,其分泌功能收到破坏,无法抑制血管平滑肌细胞的增殖,血管平滑肌细胞的异型增殖造成了血管内膜的增生^[12]。

闭塞的血管无法对血管瘤进行供血,血管瘤短期内处于严

重的缺血状态,发生缺血性改变,血管瘤无法继续生长,逐渐萎缩,由此达到治疗血管瘤的目的。临床上,有人利用^[13]平阳霉素诱发血管栓塞的机理,应用平阳霉素碘油乳剂对58例症状性子宫肌瘤患者进行了宫动脉栓塞治疗,取得了满意效果。

3 不良反应

与其他抗肿瘤要相比平阳霉素对机体的造血功能和免疫系统影响较小。该药毒副作用小,不良反应较少。主要可引起患者的胃肠反应和发热等症状,较严重的有肺炎样症状和肺纤维化表现^[7]。平阳霉素所致肺损伤主要有两种类型:肺间质病变(包括间质性肺炎与肺纤维化)和急性过敏反应,前者最常见^[14],而只有当平阳霉素的应用剂量较大时,造成肺部平阳霉素的积累剂量过多才会诱导肺纤维化等肺间质损伤的发生^[15,16]。因而可以考虑在用药物的控制释放系统,控制平阳霉素在体内的释放速度,减轻药物在肺组织的积累,或通过药物在病灶处的针对性释放而尽量避免药物向肺部的扩散,从而避免平阳霉素肺损伤的发生。

4 平阳霉素微球制剂的发展应用

采用PYM治疗血管瘤和部分脉管畸形,疗效满意。但是使用药物的剂量过大,药物会对正常组织造成伤害,造成肺纤维化等毒副作用,因此,使病变部位保持高药物浓度,而尽量减少正常组织的药物浓度,是防止不良反应发生的关键。将平阳霉素包裹到可降解生物材料中,制备成缓释微球,再利用局部给药等方式,可实现药物在病灶局部的持久释放,这样即能避免药物的全身毒性,有可持续释药,维持病灶的高血药浓度。

PYM微球剂型多用于血管瘤的栓塞治疗,利用PYM微球的致动脉血管栓塞特性,阻断对瘤体的血液供应,从而导致瘤体减小、萎缩乃至消失。PYM微球致血管栓塞,一方面由于微球的局部蓄积导致了动脉末梢栓塞,引起血栓;另一方面,是PYM作用于血管内皮细胞,使内皮细胞和平滑肌细胞发生改变的结果^[17]。

近年来,平阳霉素微球的制备及其性质研究成为了许多科学家关注的课题。YuanHY等^[18]利用反相悬浮聚合法制备了离子交换聚乙烯醇丙烯酸微球(PVA-AA-MSs),平阳霉素作为治疗药物装载到PVA-AA-MSs中。所制得的微球有良好的载药量(30g/L)和包封率(99.4%)。

Wu-H等^[19]采用双向乳化缩合法制备了平阳霉素凝胶微球,用于颈动脉栓塞治疗,通过对给药方式的比较发现,微球的动脉栓塞给药方式是最佳给药方式,因为这样可降低体循环的药物总剂量,长时间维持栓塞部位的高药物浓度,可实现持续释药和肿瘤靶向治疗的目的。

Wang C等^[20]制备了用于栓塞治疗的平阳霉素牛血清白蛋白微球,微球具有良好的包封率(87.6±5.7%)和载药率为(20.2±1.3%)。兔耳中动脉栓塞实验显示,PYM-BSA-MSs能显著延长平阳霉素的释放和平均停留时间,并且和平阳霉素注射液具有相同的生物利用度。

在这之后,Wang C等^[21]又对所制备的PYM-BSA-MSs进行了进一步的体内外实验研究,体外实验发现,PYM-BSA-MSs可在体外抑制ECV-304细胞的增值并诱导细胞凋亡。对兔耳

中动脉进行微球栓塞,实验21天后的HE染色结果显示,兔耳中动脉内膜增厚和血管内皮细胞增生。说明PYM-BSA-MSs具有良好的至栓塞效果。

5 展望

平阳霉素相对博莱霉素组分更加单一,毒副作用小,药效更好,用于肿瘤及良性血管瘤治疗取得了良好的临床效果。近年来,将平阳霉素制备成微球剂型用于血管瘤和脉管畸形的治疗在体外实验和动物体内实验上均取得了良好的效果,相信随着技术的进步,制备方法制备工艺的成熟,平阳霉素微球制剂会在临床应用上取得突破,为患者带来福音。

参考文献(References)

- [1] Chen Y, Li Y, Zhu Q, et al. Fluoroscopic Intralesional Injection with Pingyangmycin Lipiodol Emulsion for the Treatment of Orbital Venous Malformations [J]. American Journal of Roentgenology, 2008, 190 (4): 966-971
- [2] 甄永苏, 李电东. 抗肿瘤抗生素平阳霉素研究与临床应用 40 年 [J]. 中国抗生素杂志, 2008, 34(10): 577-580
ZHEN Yong-su, LI Dian-dong. Antitumor antibiotic pingyangmycin: research and clinical use for 40 years [J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2008, 34(10): 577-580
- [3] 任华益, 黄平, 丁惠萍. 博莱霉素的肺毒性反应及其防治 [J]. 药物不良反应杂志, 2002, (5): 312-314
REN Hua-yi, HUANG Ping, DING Hui-ping. Bleomycin-induced pulmonary toxicity and its management [J]. Adverse Drug Reactions Journal, 2002, (5): 312-314
- [4] Brahim S, Abid K, Kenani A. Role of carbohydrate moiety of bleomycin-A2 in caspase-3 activation and internucleosomal chromatin fragmentation in apoptosis of laryngeal carcinoma cells. [J]. Cell Biology International, 2008, 32(2): 171-177
- [5] 李永生, 杨燕, 董宝财, 等. 平阳霉素对颊囊癌金地鼠肺毒性的实验研究 [J]. 临床口腔医学杂志, 2003, 19(5): 265-266
LI Yong-sheng, YANG Yan, DONG Bao-cai, et al. The experimental study of Bleomycin A5 on pulmonary toxic of golden hamster carrying buccal pouch carcinoma [J]. Journal of Clinical Stomatology, 2003, 19 (5): 265-266
- [6] Wang WG, Wang SH, Xue YC, et al. Effect of the conjugate composed of a human monoclonal antibody and pingyangmycin on mammary cancer [J]. yaouxuebao. 1995, 30(8): 583-587
- [7] 王新俊, 李庆洪. 平阳霉素联合应用其它药物治疗颌面部血管瘤的研究进展 [J]. 武警医学院学报, 2003, 12(5): 404-405
WANG Xin-jun, LI Qing-hong. Study of pingyangmycin combine other drug treat cavernous hemangioma in maxilla of facial regions [J]. Acta Academiae Medicinae CPAF, 2003, 12(5): 404-405
- [8] Yang Y, Sun M, Cheng X, et al. Bleomycin A5 plus dexamethasone for control of growth in infantile parotid hemangiomas [J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2009, 108(1): 62-69
- [9] Yang F, Qin X, Cheng Z, et al. Intralesional pingyangmycin treatment for resistant plantar warts. [J]. Dermatology. 2010, 220(2): 110-113
- [10] Yang Y, Sun M, Hou R, et al. Preliminary study of fibrin glue combined with pingyangmycin for the treatment of venous malformations in the oral and maxillofacial region [J]. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2008, 66(11): 2219-2225

(下转第 1597 页)

- [16] 刘凤欣.三苯氧胺治疗乳腺增生症疗效分析[J].中国误诊学杂志 2010,1(10):2302-2303
Liu feng-xin. TAM treatment mammary gland proliferation sickness curative effect analysis[J]. Chinese Journal of Misdiagnostics, 2010,1(10):2302-2303
- [17] 李兰生,张晓峰. 三苯氧胺在乳腺增生症治疗中的应用体会[J].中国药物与临床 2010, 10 (5):577-578
Li lan-sheng,Zhang xiao-feng. TAM in mammary gland proliferation sickness treatment application experience [J]. Chinese Remedies & Clinics, 2010, 10 (5):577-578
- [18] 杨洪善. 乳腺增生症的临床症状及治疗进展 [J]. 临床合理用药 2010,3(12):144
Yang hong-shan. Mammary gland proliferation sickness clinical symptoms and treatment progress [J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2010,3(12):144
- [19] 闫玲. 甲基睾酮素结合光电离子治疗仪治疗乳腺增生症 50 例[J]. 中国药业 2009, 18 (11) 79 Yan ling. Methyltestosterone union electro-optic ion treatment meter treatment mammary gland proliferation sickness 50 examples [J]. China Pharmaceuticals, 2009, 18(11) 79
- [20] 廖荣容. 心理护理干预对乳腺增生症患者心理状态及临床疗效的影响[J].实用预防医学, 2009 ,16(2):396-396
Liao rong-rong. Psychological nursing intervenes to the mammary gland proliferation sickness patient psychology and the clinical curative effect influence [J]. Practical Preventive Medicine, 2009,16(2):396-396
- [21] 田阳斌. 红金消结胶囊治疗乳腺增生症疗效分析 [J]. 河北医药 2010,32(12):1599-1600
Tian yang-bin. Hong Jin Xiaojie capsule treatment mammary gland proliferation sickness curative effect analysis [J]. Hebei Medical Journal, 2010,32(12):1599-1600
- [22] 宋春侠,刘华.黄霖教授治疗乳腺增生病经验[J].中国中医急症, 2010,19(5) 803-804
Song chun-xia,Liu hua. Professor Huang Lin treats the mammary gland to increase falls ill the experience [J]. Journal of Emergency in Traditional Chinese Medicine, 2010,19(5) 803-804
- [23] 杜永胜,张建萍.中药离子导入治疗妇女乳腺增生症[J].中国民间疗法 2008 (4):132 14 .Du yong-sheng.Zhang jian-ping. The traditional Chinese medicine ion inducts treats the woman mammary gland proliferation sickness[J]. China s Naturopathy, 2008 (4) : 132 14
- [24] 马民,余咏宜.乳腺增生病的中西医结合研究概况[J].时珍国医国药,2009,20(2):406-407
Ma min,Yu yong-yi. The mammary gland increases the cooperation of Chinese and Western medicine research survey [J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2009,20(2):406-407

(上接第 1590 页)

- [11] 刘国林,闫威,陈勇,等. 平阳霉素联合地塞米松灌注治疗婴幼儿颌面部血管瘤的疗效评价 [J]. 国际口腔医学杂志,2009,36(6):669-671
LIU Guo-lin, YAN Wei, CHEN Yong, et al. The effect of pingyang-mycin and dexamethasone infusing therapy on infantile hemangioma in oral and maxillofacial region[J]. International Journal of Stomatology, 2009, 36(6):669-671
- [12] Powell RJ,Carruth JA,Basson MD,et al.Matrix - specific effect of endothelial control of smooth muscle cell migration [J]. VascSurg, 1996 ,24 (1):51-57
- [13] 邵鸿生,柴文晓,车明. 碘油平阳霉素乳剂栓塞治疗子宫肌瘤的疗效及影响因素[J]. 中国介入放射学,2009,3(1):60-61
SHAO Hong-sheng, CHAI Wen-xiao, CHE Ming. The clinical analysis of Uterine arterial embolization with emulsions including lipiodol and Peplomycin in treatment of Uterine fibroid[J]. Contemporary Medicine, 2009,3(1):60-61
- [14] 王淑梅,左中孔. 平阳霉素致肺毒性反应及其防治 [J]. 癌症,1989, (2):151-152
WANG Shu-mei, ZUO Zhong-kong. Toxic response and its prevention and curing pingyang zymoid causing lung toxic response [J]. Cancer,1989,(2):151-152
- [15] 何晓晓,海罗,等. 基于磷酸化修饰的核 / 壳硅纳米颗粒药物缓释体研究[J]. 高等学校化学学报,2009,30(2):283-288
HE Xiao-xiao, HAI Luo, et al. Novel Drug Carrier System Based on Phosphonate-terminated Core/shell Silica Nanoparticles[J]. Chemical Journal of Chinese Universities, 2009,30(2):283-288
- [16] Liapi E,Georgiades CC,Hong K,et al. Transcatheter arterial chemobolization: current technique and future promise [J]. Techniques in Vascular and Interventional Radiology, 2007,10 (1) : 2 -11
- [17] Wang LL, Gao QH, Zheng GJ, et al Embolization and degradation of arteries in vivo by pingyangmycin albumin microspheres[J]. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2009,40(2):279-283
- [18] Yuan HY, Zhang Y, Fan TY et al.Preparation and property study of ion-exchange embolic microspheres for delivering pingyangmycin[J]. Beijing Da Xue Xue Bao, 2009,41(2):217-220
- [19] Wu H, Wu D, Yu K et al. Pingyangmycin gelatin microspheres: preparation and drug release characteristics [J]. Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi, 2003,20(4):646-649
- [20] Wang C,Liu J,Gao Q, et al. Preparation and characterization of Pingyangmycin-loaded bovine serum albumin microspheres for embolization therapy [J].International Journal of Pharmaceutics , 2007,336(2):361-366
- [21] Wang C,Liu J,Pan W,et al.Pingyangmycin loaded bovine serum albumin microspheres forchemoembolization therapy--in vitro and in vivo studies [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2008 ,351 (1-2):219-226