

# 埃博霉素类抗肿瘤药物在乳腺癌中的研究进展

孟雪<sup>1,2</sup>, 胡亚妮<sup>1,2</sup>, 周海斌<sup>2\*</sup>, 刘娟娟<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>安徽大学生命科学学院, 安徽 合肥

<sup>2</sup>滁州学院材料与化学工程学院, 安徽 滁州

收稿日期: 2024年3月28日; 录用日期: 2024年4月16日; 发布日期: 2024年5月31日

## 摘要

据2020年的数据, 全球乳腺癌确诊患者数量增加超过200万例, 其患病人数超过肺癌成为全球最常见的癌症类型。乳腺癌仍然是女性健康的第一杀手。尽管近年来靶向治疗和免疫治疗取得了显著进展, 但化疗仍然是晚期乳腺癌的主要治疗方式。目前, 紫杉类和蒽环类药物是乳腺癌化疗的主要药物, 但耐药性和毒副作用等问题仍然困扰着患者。埃博霉素类化合物具有诸多优势, 被视为最具前景的新型抗肿瘤药物之一。这些化合物毒性低, 水溶性良好, 便于患者口服或注射使用。其化学结构简单, 易于化学修饰, 具有较大的合成潜力。此外, 埃博霉素类化合物在抗肿瘤范围上表现出广泛的活性, 可用于不同类型的肿瘤治疗, 并显示出卓越的疗效和强大的抑制作用。因此, 越来越多的科学家正在深入研究这些化合物, 并对其抱有很高的期望。本文综述了埃博霉素类抗肿瘤药物在乳腺癌治疗中的优势和挑战, 并对其作用机制、临床研究和药代动力学等方面进行了概述。

## 关键词

埃博霉素类抗肿瘤药物, 伊沙匹隆, 优替德隆, 乳腺癌, 研究进展

# Research Progress of Ebomycin Antitumor Drugs in Breast Cancer

Xue Meng<sup>1,2</sup>, Yani Hu<sup>1,2</sup>, Haipin Zhou<sup>2\*</sup>, Juanjuan Liu<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>School of Life Sciences, Anhui University, Hefei Anhui

<sup>2</sup>School of Materials and Chemical Engineering, Chuzhou University, Chuzhou Anhui

Received: Mar. 28<sup>th</sup>, 2024; accepted: Apr. 16<sup>th</sup>, 2024; published: May 31<sup>st</sup>, 2024

## Abstract

According to data from 2020, there were over 2 million newly diagnosed breast cancer cases, sur-  
\*通讯作者。

文章引用: 孟雪, 胡亚妮, 周海斌, 刘娟娟. 埃博霉素类抗肿瘤药物在乳腺癌中的研究进展[J]. 药物化学, 2024, 12(2): 156-165. DOI: 10.12677/hjmce.2024.122018

passing lung cancer to become the most common cancer globally. Breast cancer continues to be the leading cause of harm to women's health. Despite breakthroughs in targeted therapy and immunotherapy in recent years, chemotherapy remains the foundational treatment for advanced breast cancer. Currently, chemotherapy for breast cancer predominantly relies on taxanes and anthracycline-class drugs. However, issues such as drug resistance and cumulative toxicity still impact patients' quality of life. Epothilone-class compounds have emerged as promising antitumor agents due to several advantages. Firstly, these compounds exhibit lower toxicity, good water solubility, and are suitable for oral or injectable administration, providing greater convenience for patients. Their relatively simple chemical structure allows for easy chemical modification, presenting significant synthetic potential. Moreover, Epothilone-class compounds demonstrate a broader spectrum of activity against various tumor types, showcasing excellent efficacy with potent inhibitory effects on tumor growth. Consequently, an increasing number of researchers are conducting in-depth studies on these compounds, holding high expectations for their therapeutic potential. This review summarizes the advantages and limitations of Epothilone-class antitumor drugs in the treatment of breast cancer. Additionally, it provides an overview of the mechanism of action, clinical studies, and pharmacokinetics of Epothilone-class antitumor drugs in breast cancer therapy.

## Keywords

Ebomycin Antineoplastic Drugs, Isapiron, Euteclon, Breast Cancer, Research Progress

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

## 1. 引言

2020年世界卫生组织国际癌症研究机构统计数据显示[1], 乳腺癌取代肺癌, 成为全球第一大癌。全球女性乳腺癌新发226万例, 占总患癌数量48%, 远超女性其他患癌类型; 在中国癌症死亡率和残疾率逐年升高, 中国女性乳腺癌死亡人数占全球乳腺癌死亡人数的18% [2] [3], 仅次于美国。

乳腺癌的发生是由于乳腺导管上皮细胞在某些刺激下失去控制, 过度生长而引起的[4]。主要原因包括不健康的饮食结构[5]、遗传、雌激素不平衡或水平增高。

乳腺癌治疗药物主要包括三大类[6] [7] [8] [9]: 化疗药、内分泌治疗药物、靶向治疗药物。近年来, 尽管靶向治疗以及免疫治疗不断取得突破, 但化疗仍然是晚期乳腺癌的基础治疗手段。现阶段乳腺癌的化疗以蒽环类药物(多柔比星或表柔比星)与紫杉烷类(紫杉醇或多西他赛)联合或顺序给药[10] [11] [12]。尽管做出了一些努力, 但是耐药及蓄积性的毒性等问题仍然影响着患者的生活, 从而降低了患者的生存期及生活质量。文献指出[13], 许多乳腺癌治疗包括手术切除、放射治疗、化疗、内分泌治疗等, 都可能对患者的心血管健康造成影响。

埃博霉素类化合物具有诸多优势, 被视为最具前景的新型抗肿瘤药物之一。这些化合物毒性低, 水溶性良好, 便于患者口服或注射使用。其化学结构简单, 易于化学修饰, 具有较大的合成潜力。此外, 埃博霉素类化合物在抗肿瘤范围上表现出广泛的活性, 可用于不同类型的肿瘤治疗, 并显示出卓越的疗效和强大的抑制作用。因此, 越来越多的科学家正在深入研究这些化合物, 并对其抱有很高的期望。

因此, 本文对伊沙匹隆、优替德隆作为乳腺癌治疗中的辅助药物的作用机制、药代动力学、药理作用, 以及它的局限性进行了批判性的回顾和讨论。

## 2. 埃博霉素的概述

1987年, Reichenbach等[14]在研究纤维堆囊菌 *Sorangium Cellulosum* So ce90时, 发现这些菌株产生了具有抗真菌和细胞毒性活性的物质, Hofle等人在纤维堆囊菌次级代谢产物中分离出了 Epothilone A 和 Epothilone B 这两种新化合物[15], 这些化合物具有复杂的大环结构, 属于 16 个分子环大环内酯类化合物。纤维堆囊菌属于堆囊菌亚目, 一类能降解纤维素的粘细菌[16], 可以产生多种具有生物活性的次级代谢产物。埃博霉素(Epothilones)是由纤维堆囊菌(*Sorangium Cellulosum*)产生的一类具有抗肿瘤活性的天然聚酮化合物。因为埃博霉素类药物的化学结构简单, 且具有良好的化学修饰潜力, 所以它是广谱高效抗癌药物。随后的研究发现, 除了 Epothilone A 和 B 之外, 纤维堆囊菌还能产生其他多个衍生物, 被命名为 Epothilone C、D、E、F 等, 这些衍生物在结构和生物活性上有所不同。

目前为止, 在埃博霉素的众多衍生物中, 埃博霉素 A 和埃博霉素 B 的研究开展的最为全面和深入。

### 2.1. 埃博霉素的结构特点及合成过程

埃博霉素的结构包含 7 个手性中心和一个大环, 同时带有噻唑侧链。根据大环内酯 C12 到 C13 上是否存在环氧基团的不同, 埃博霉素类似物可以分为两类[11] [13] [14]: 一类是环氧化物类(如埃博霉素 A、B、E 和 F), 另一类是烯炔菌素类(如埃博霉素 C 和 D)。Epothilone A 和 Epothilone B 之间的差别在于 12 位碳原子上是 H 还是甲基。埃博霉素 D 可以被视为埃博霉素 B 的去氧变体, 因此也被称为脱氧埃博霉素 B。这使得埃博霉素 D 的结构在某种程度上与埃博霉素 B 相似, 但具有略微不同的化学特性和活性[15] [16]。

埃博霉素生物合成分为四步: 起始噻唑环的合成, 聚酮链的延伸, 聚酮链的环化释放, 以及产物后修饰。

### 2.2. 埃博霉素的作用机制

**Table 1.** Comparison of the similarities and differences in the mechanisms of action of paclitaxel drugs and epothilone drugs  
**表 1.** 紫杉醇类药物和埃博霉素类药物作用机制异同点比较

化合物种类 异同点	紫杉醇类药物	埃博霉素类药物
作用靶点	作用于微管系统, 阻断微管的聚合作用, 从而阻止细胞有丝分裂, 导致细胞周期停滞在有丝分裂中期, 最终诱导细胞凋亡。	作用于核糖体的 50S 亚基, 阻断蛋白质合成, 导致细胞无法正常进行蛋白质合成, 从而抑制细胞增殖。
细胞周期影响	影响细胞有丝分裂期, 使细胞停滞在有丝分裂中期, 最终诱导细胞凋亡。	影响细胞的蛋白质合成, 不特定地作用于细胞的生物学进程, 对细胞周期的影响较广泛。
抗癌谱	用于治疗多种实体肿瘤, 如乳腺癌、卵巢癌、非小细胞肺癌等。	用于治疗特定类型的癌症, 如淋巴瘤、胃癌等。
耐药性	与微管系统相关的基因变异和表达水平变化有关	与细胞内蛋白质合成相关的机制有关。
副作用	骨髓抑制、周围神经病变等	埃博霉素类药物的常见副作用包括骨髓抑制、肝功能损害等
抑制细胞增殖	虽然两类药物的作用靶点不同, 但它们最终都导致了细胞的增殖受到抑制。	
诱导细胞凋亡	两类药物均能够诱导肿瘤细胞发生凋亡	
治疗适应症重叠	尽管两类药物的作用机制不同, 但它们在治疗某些癌症方面存在重叠。例如, 它们都可以用于治疗一些实体肿瘤, 如乳腺癌、卵巢癌等。	

埃博霉素是一类非紫杉烷类微管稳定天然产物，与紫杉醇具有相似的作用机制，都是结合并稳定微管[13] [14] [15] [16]，尽管埃博霉素和紫杉烷都是通过结合相同的微管亚基(tubulin)，稳定微管并阻止其分解，但是这两类药物的结合性质是不同的[17]-[23] (表 1)。Epothilones 作为紫杉醇与微管结合的竞争性抑制剂的观察被解释为埃博霉素与紫杉醇的结合位点有一定的重叠[21]。然而，研究表明，埃博霉素和紫杉烷的精确结合位点不同，电子晶体学研究已经确定了  $\beta$ -微管蛋白上的紫杉烷结合位点，但埃博霉素没有类似的数据，埃博霉素通过一个不同的噻嗪侧链与微管蛋白相互作用。埃博霉素 B 的微管蛋白聚合活性约为紫杉醇的 2~10 倍[22]。与紫杉醇相反，埃博霉素也被证明能抑制紫杉醇耐药细胞和过度表达多药耐药蛋白(MDR)包括 P-糖蛋白(P-gp)和多药耐药相关蛋白-1 (MRP-1)的肿瘤的生长，导致细胞周期停滞在 G2/M 期，诱导细胞程序性死亡(凋亡)而产生抗肿瘤作用。

但是埃博霉素的水溶性显著高于紫杉醇、毒性较小，且针对表达 P-糖蛋白的多重耐药细胞系也展现出了比紫杉醇高数千倍的活性[17]，因此被认为是天然抗癌药物“紫杉醇”的更新换代产品。研究表明[15] [18] [19]，埃博霉素在抑制血管新生、肿瘤转移等方面起重要作用，对多种癌症，包括乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、肠癌等均有确切疗效。

### 2.3. 埃博霉素的临床作用

目前埃博霉素类药物的研究主要在以下几个方面：临床治疗方案的优化、药物的安全性评估、疗效验证，以及药物在体内的药代动力学分析等方面。

埃博霉素临床前和临床研究均表明埃博霉素具有抗肿瘤活性，在临床前模型中对紫杉醇耐药和多药耐药(MDR)细胞有活性。目前，有多个埃博霉素类似物正在进行临床试验，这些包括 BMS 公司合成的埃博霉素 B 衍生物(如 BMS-247550、BMS-310705)，以及化学全合成的脱氢埃博霉素 D 类似物(如 KOS-1584)，诺华公司的天然产物埃博霉素 B (EPO906)，以及 Bayer 公司的化学全合成 ZK-EPO 等。全球首款获批的埃博霉素药物是百时美施贵宝(BMS)研发的伊沙匹隆(Ixabepilone)，是以埃博霉素 B 经半合成得到的埃博霉素内酰胺衍生物，在 2007 年 10 月 18 日获得 FDA (美国食品药品监督管理局)的抗乳腺癌新药批准成为第一个上市的埃博霉素类药物。另一个埃博霉素 B 类似物 BMS-310705，尽管具有很好的水溶性，但是由于在前期临床实验中出现了几例严重的毒性反应，因而已经放弃了它的药用开发。埃博霉素 D，也称为脱氧埃博霉素 B (KOS-862)，以及其衍生物 KOS-1584 等，目前正在进行临床研究。

优替德隆是一款通过基因工程改造的埃博霉素(Epothilones)衍生物。同时，它也是国内首个且唯一获批的埃博霉素类抗肿瘤药物。

## 3. 伊沙匹隆在乳腺癌治疗中的应用

**Table 2.** the latest clinical and preclinical research projects of ixabepilone drugs

**表 2.** 伊沙匹隆类药物最新临床及临床前研究的项目

产品名称	临床阶段	治疗内容	结果显示
伊沙匹隆联合贝伐单抗	II 期	比较贝伐单抗是否与伊沙匹隆治疗卵巢/输卵管/原发性腹膜癌疗效	安全性较好[28]
伊沙匹隆联合卡培他滨治疗	III 期	比较卡培他滨是否与伊沙匹隆联用治疗转移性或局部晚期三阴性乳腺癌疗效	具有一定疗效[29]
伊沙匹隆治疗	II 期	治疗晚期转移性乳腺癌	具有一定疗效[30]
伊沙匹隆 - 雌氮芥	II 期	前列腺癌	疗效较好[31]
伊沙匹隆 + 贝伐单抗	II 期	非小细胞肺癌	疗效较好
伊沙匹隆	I/II 期	肺癌	疗效较好[32]



伊沙匹隆(Ixabepilone)是埃博霉素 B 半合成衍生物,它是全球第一个埃博霉素类抗肿瘤药物[24] [25] [26]。由百时美施贵宝(BMS)研发,于 2007 年获得 FDA 批准用于治疗乳腺癌。可以破坏癌细胞微管功能,其作用与紫杉醇、多西他赛等紫杉烷类药物相似[27]并在含有 P-糖蛋白表达或突变微管蛋白的紫杉醇抗性细胞中表现出强大的细胞毒活性。用于单药或联合卡培他滨治疗蒽环类、紫杉烷衍生物和卡培他滨治疗无效的转移性或局部进展的晚期乳腺癌,最新临床及临床前研究项目如表 2。

### 3.1. 伊沙匹隆作用机制

伊沙匹隆通过稳定微管,抑制其解聚,并在细胞分裂过程中破坏微管组装的动力学而起作用。这导致细胞周期停滞并最终导致癌细胞凋亡。研究的结果表明, BMS-247550 是一种具有优越抗肿瘤活性的新型埃博霉素类似物,它的作用机制类似于紫杉醇,但在抗肿瘤效果方面更为强大[33] [34] [35] [36]。通过促进微管的聚合和抑制其解聚来破坏微管的功能,从而有效地阻止癌细胞中细胞分裂的正常进行。它与微管蛋白 tubulin 结合,促进微管蛋白聚合和微管稳定,因此使细胞停留在细胞周期 G2-M 期,诱导肿瘤细胞的凋亡。这种对微管的干扰最终导致肿瘤细胞凋亡或程序性细胞死亡的诱导。Cao 等人[35]研究发现伊沙匹隆通过抑制细胞凋亡来促进肿瘤的进展和治疗抵抗,可能是通过靶向 Bcl-2 实现的。伊沙匹隆可以结合 Bcl-2 并降低其在乳腺癌细胞中的蛋白质表达,主要是通过影响 p-Bcl-2 促进其降解而实现的;此外,伊沙匹隆还能够释放 Beclin1,诱导自噬,进一步促进细胞凋亡。抑制自噬可以增强细胞凋亡,增强伊沙匹隆对乳腺癌细胞的抗肿瘤效果。

与其他同类药物的区别在于其独特的化学结构,与传统的紫杉烷相比,它具有不同的微管结合位点,这有助于其增强的抗肿瘤活性。

### 3.2. 伊沙匹隆临床研究

伊沙匹隆是一种微管稳定剂[37] [38],它 also 具有良好的耐受性,被批准作为单一疗法并与卡培他滨联合用于治疗对蒽环类和紫杉烷类药物具有耐药性的转移性乳腺癌患者。

Alvaro 等[39]临床试验评估了伊沙匹隆作为单一药物及与其他化疗药物联合治疗三阴乳腺癌(TNBC)患者的疗效。研究表明,伊沙匹隆作为单药治疗 TNBC 的活性适中,在经过大量预处理的患者中, ORR 为 10%~20%。虽然伊沙匹隆可能会诱导某些患者的肿瘤缩小,但持久反应相对不常见;在联合治疗方面:伊沙匹隆与其他化疗药物(如卡培他滨或卡铂)联合治疗 TNBC。联合治疗方案可以通过靶向参与肿瘤生长和耐药机制的多种途径来增强疗效;缓解率和生存结局:基于伊沙匹隆的治疗方案在 TNBC 中的反应率因研究而异,报告的 ORR 通常在 20%~40%之间。

Trédan 等人[40]比较了伊沙匹隆单独或与西妥昔单抗作为治疗晚期/转移性三阴性乳腺癌的有效疗法。患者按照 1:1 的比例随机分配,一组进行伊沙匹隆单药治疗,另一组患者接受伊沙匹隆和抗 EGFR 单克隆抗体西妥昔单抗的联合治疗。结果显示:伊沙匹隆单药治疗和伊沙匹隆与西妥昔单抗联合治疗显示出相似的临床活性水平;与伊沙匹隆单药治疗相比,伊沙匹隆联合西妥昔单抗治疗更多的患者因不良事件而停止治疗,并且在联合治疗组中皮肤和皮下组织疾病更常见,需要进一步研究 TNBC 的新疗法。

虽然乳腺癌治疗过程中化疗和内分泌治疗产生巨大作用,但埃博霉素类药物在化疗期间疾病进展的患者中的疗效和安全性方面表现出色。在 III 期试验中,伊沙匹隆延长了无进展生存期并提高了总体反应率,并具有可控的毒性特征。数据分析表明伊沙匹隆在特殊人群中的无进展生存期和总生存期的临床益处,例如三阴性乳腺癌患者或先前治疗后 12 个月内复发的患者[37] [41]。与其他微管稳定剂一样,伊沙匹隆治疗可导致周围神经病变,但循证管理策略可能会逆转这些症状。剂量减少似乎对伊沙匹隆加卡培他滨的疗效没有影响。

研究发现[42]伊沙匹隆对多种其他类型的细胞毒性药物(最重要的是对紫杉醇或多西他赛)耐药甚至在难治的肿瘤中具有明显的抗肿瘤活性。对于非小细胞肺癌,在治疗后 4 个月内但仍观察到活性。但使用伊沙匹隆治疗具有毒副作用会产生神经毒性。

微管蛋白活性药物总是引起神经系统不良反应,虽然伊沙匹隆对骨髓和其他器官毒性的耐受性良好,但是会引起紫杉醇样神经病变集中表现是感觉性、累积性和缓慢可逆。研究表明在不同试验中伊沙匹隆的剂量和时间表存在差异,结果发现按照每 3 周一次的给药时间表进行治疗是可行的。得出这样的结论:根据每天治疗后反应来确定注射剂量对神经毒性较小。然而,在剂量调整到每周期一次给药的可行性后,没有明显的疗效,值得进一步研究。

### 3.3. 伊沙匹隆药代动力学

研究得出伊沙匹隆可以通过从 Beclin1/Bcl-2 复合物中释放 Beclin1 来诱导自噬。通过敲低 Beclin1 或药理学抑制剂来抑制自噬增强了细胞凋亡[35],从而增强了伊沙匹隆在体外和体内对乳腺癌细胞的抗肿瘤功效。李玥婷等[43]选取了 124 位晚期 MBC 住院治疗患者将患者通过随机数字表法被分成两组:观察组和对照组,观察组接受曲妥珠单抗联合伊沙匹隆治疗,而对照组则只接受曲妥珠单抗治疗。接受曲妥珠单抗联合伊沙匹隆治疗的观察组患者总有效率为 74.19%,明显高于仅接受曲妥珠单抗治疗的对照组的 45.16% (统计学上的差异,  $\chi^2 = 5.073$ ,  $P = 0.024$ ),这结果表明,采用曲妥珠单抗联合伊沙匹隆治疗对乳腺癌的疗效有明显的提升。Denduluri [44]等对 23 例对紫杉醇敏感的转移性乳腺癌患者,接受了伊沙匹隆治疗。治疗方案采用了每 21 天一次,每次给药  $6 \text{ mg/m}^2$ ,连续用药 5 天的方案。研究结果显示,总的有效率为 57%。Mani 等人[44]对 25 名恶性肿瘤患者进行了 BMS-247550 的预药物治疗,6 个不同剂量水平的治疗,剂量范围从  $7.4$  至  $59.2 \text{ mg/m}^2$  不等。结果显示,当剂量达到  $50 \text{ mg/m}^2$  时,约 44.4% 的患者出现了剂量限制性毒性,在  $40 \text{ mg/m}^2$  (建议的 II 期剂量)时,12 名患者中有 2 例出现了中性粒细胞减少的剂量限制。在试验对象中,有两名患者患有紫杉醇难治性卵巢癌,在接受  $40 \text{ mg/m}^2$  (推荐的 II 期剂量)剂量水平下出现了部分缓解,持续时间分别为 6.0、5.3、3.0 和 4.5 个月。综上所述,BMS-247550 在 II 期评估中推荐的剂量为  $40 \text{ mg/m}^2$ ,但仍需要进行更多的长期观察。BMS-247550 相对于紫杉烷类药物在抗药性方面表现更为优越,因此值得进一步研究。Gadgeel SM 等人[45]采用加速滴定 2b 设计对 BMS-247550 进行 I 期临床试验,发现 BMS-247550 的最大耐受剂量(MTD)为  $40 \text{ mg/m}^2$ ,每 3 周一次。加速滴定“2B”设计可能有助于确定 MTD,因为入组的患者较少,而更多的患者在更接近 MTD 的地方接受治疗。但是加速滴定设计似乎并没有缩短研究时间。

## 4. 优替德隆在乳腺癌治疗中的应用

优替德隆是一款新型非紫杉烷类的抗微管蛋白聚合型抗肿瘤药物,通过基因工程改造而来的埃博霉素(Epothilones)衍生物[46] [47],是国家“十三五”重要创新药物。同时,它也是国内首个且唯一获批的埃博霉素类抗肿瘤药物。主要适用于曾接受过至少一种化疗方案,但治疗效果不佳的乳腺癌患者,作为一种新型广谱高效抗癌药,优替德隆的问世打破了长期以来中国晚期乳腺癌治疗缺乏突破性化疗药物的局面,并为晚期乳腺癌的药物治疗树立了全新的标准。2021 年 3 月 15 日,经国家药品监督管理局认可,我国自主研发并拥有自主知识产权的创新药优替德隆注射液上市。

### 4.1. 优替德隆作用机制及临床应用

优替德隆为埃博霉素 B 衍生物[48],与紫杉醇有相似的抗肿瘤机制。通过影响微管蛋白,促进微管蛋白聚合并稳定微管结构,诱导细胞凋亡,可联合用药抑制多种肿瘤细胞系(乳腺癌 MCF-7、非小细胞肺

癌 NCI-H460 等)和多药耐药肿瘤细胞系(乳腺癌 NCI/ADR-Res、结肠癌 LS1034、结肠癌 HCT-15 等)的体外增殖。优替德隆通过激活 caspase-3 和 PARP 诱导细胞凋亡,如表 3,其效果优于紫杉醇。相比之下,优替德隆具有更高的亲和性和更强的抗癌活性,并且其针对靶基因的变化和抗药性机制不会受到干扰[49] [50]。简而言之,优替德隆通过调控细胞结构,阻碍癌细胞的分裂,达到抗肿瘤的效果。

**Table 3.** Utilideron combination and effects

**表 3.** 优替德隆联合用药及效果

联合用药类别	治疗内容	结果显示
优替德隆联合贝伐珠单抗	治疗既往 $\geq 2$ 线 HER-2 阴性晚期乳腺癌单臂、前瞻性 II 期临床研究	正在进行中
优替德隆联合卡培他滨	III 期研究证明此方案是乳腺癌治疗中唯一能取得 PFS/OS 双获益的非紫杉化疗方案	效果较好
优替德隆联合伊尼妥单抗和吡咯替尼的三联治疗方案	HER2 阳性晚期乳腺癌	正在进行中[51]
替德隆与大分子单克隆抗体、小分子 TKI、抗血管生成药物等不同药物的联合应用	乳腺癌治疗基础药物	探索阶段

## 4.2. 优替德隆药代动力学

BG01-1323L 研究在中国人群中进行了 I 期临床试验,纳入了 405 例对蒽环类或紫杉类化疗耐药的晚期乳腺癌患者。结果显示,优替德隆联合卡培他滨与单药卡培他滨相比,无进展生存期(PFS)改善 4.5 个月,总生存期(OS)改善 5.2 个月。在不同分子分型及是否存在内脏转移的患者中,优替德隆联合卡培他滨均取得了显著的 PFS 和 OS 获益。基于这些研究结果,2021 年优替德隆在国内获批,成为晚期乳腺癌的治疗选择。研究数据显示[52],优替德隆在两项 II 期临床研究中,对于接受过紫杉类药物、蒽环类药物和/或卡培他滨治疗的转移性乳腺癌患者,24 例接受优替德隆联合卡培他滨治疗的患者中,4.1%完全缓解,45.8%部分缓解,37.5%病情稳定,中位无进展生存期为 7.5 个月。而 30 例接受优替德隆单药治疗的患者中,3.3%完全缓解,23.3%部分缓解,43.3%病情稳定。基于 I 期和 II 期研究的安全性和较好的抗肿瘤活性,徐兵河等人[53]开展了 III 期研究。将患者按 2:1 比例随机分配接受优替德隆 + 卡培他滨或单独卡培他滨治疗,两组的中位 PFS 分别为 8.4 个月和 4.1 个月,中位 OS 分别为 19.8 个月和 16.0 个月,ORR 分别为 45.6%和 23.7%,由此可见优替德隆联合卡培他滨在乳腺癌晚期一线治疗中具有潜在疗效。

研究表明,与单药卡培他滨或单药艾立布林相比,UTD1 与卡培他滨联合治疗在乳腺癌转移性患者中表现出更好的无进展生存期和总生存期效果。与传统化疗药物不同,该治疗方案的主要不良反应是可控可逆的周围神经病变,而不是骨髓抑制。目前,这一治疗方案已被 2022 年版中国临床肿瘤学会乳腺癌诊疗指南列为转移性乳腺癌的一线治疗推荐方案。目前,科研人员正在研究伊沙匹隆在其他癌症类型中的潜在作用,这可能为其他癌症类型的治疗提供新的理论基础,为那些对传统治疗产生耐药性的癌症患者提供新的治疗选择,给广泛的癌症治疗带来希望。

但是由于优替德隆联合卡培他滨后产生的神经毒性等副反应严重影响患者生存质量,大大降低患者依从性,因此姚慧等人[54]将斑蝥酸钠维生素 B6 注射液与优替德隆联合起来,通过 CCK8 法、流式细胞术等,研究其对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞株的生长抑制作用的影响,以期为晚期乳腺癌临床治疗提供新的治疗策略。

## 5. 结语

尽管一些研究者已经揭示了埃博霉素在抗肿瘤方面的潜力，但其毒性和耐药性等问题严重限制了其在癌症治疗中的应用。伊沙匹隆作为一种新型微管抑制剂抗癌药物，已经被证实在晚期转移性乳腺癌患者中具有显著的治疗效果，特别是对于那些对传统药物产生耐药性的患者，单独使用伊沙匹隆或与其他药物联合使用的治疗方案在乳腺癌耐药性患者中表现出良好的疗效。

优替德隆可能引起血液系统毒性等[38]，用药期间要定期监测血常规等。优替德隆最常见不良反应包括周围神经病变、肌肉关节疼痛、疲乏无力、恶心、中性粒细胞减少、白细胞减少、腹泻和食欲减退等，优替德隆可能有生殖毒性。当前研究中亦存在一些不足和局限性，如样本量小、研究设计不足等，需要进一步对其的毒理作用进行研究。

## 参考文献

- [1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., *et al.* (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] Cao, W., Chen, H.D., Yu, Y.W., *et al.* (2021) Changing Profiles of Cancer Burden Worldwide and in China: A Secondary Analysis of the Global Cancer Statistics 2020. *Chinese Medical Journal*, **134**, 783-791. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001474>
- [3] Qiu, H., Cao, S. and Xu, R. (2021) Cancer Incidence, Mortality, and Burden in China: A Time-Trend Analysis and Comparison with the United States and United Kingdom Based on the Global Epidemiological Data Released in 2020. *Cancer Communications*, **41**, 1037-1048. <https://doi.org/10.1002/cac2.12197>
- [4] Chuang, H.Y., Lee, E., Liu, Y.T., *et al.* (2007) Network-Based Classification of Breast Cancer Metastasis. *Molecular Systems Biology*, **3**, 140. <https://doi.org/10.1038/msb4100180>
- [5] Jiang, H. and Zhang, W.X. (2015) Reply. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, **212**, 118-119. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.09.019>
- [6] Liu, Y., Cao, F., Xia, F., *et al.* (2023) Shc3 Facilitates Breast Cancer Drug Resistance by Interacting with ErbB2 to Initiate ErbB2/COX2/MDR1 Axis. *Cancer Medicine*, **12**, 10768-10780. <https://doi.org/10.1002/cam4.5768>
- [7] Malwina, S.G. and Elbieta, S. (2023) Anti-HER2 Drugs for the Treatment of Advanced HER2 Positive Breast Cancer. *Current Treatment Options in Oncology*, **24**, 1633-1650. <https://doi.org/10.1007/s11864-023-01137-5>
- [8] Peng, Y. and Tan, J. (2023) The Relationship between IGF Pathway and Acquired Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors in Cancer Therapy. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, **28**, Article 163. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2808163>
- [9] Rahman, T., Sahrman, J.M., Olsen, M.A., *et al.* (2022) Risk of Breast Cancer with Prolactin Elevating Antipsychotic Drugs: An Observational Study of US Women (Ages 18-64 Years). *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **42**, 7-16. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001513>
- [10] Tökés, A.M., Vári-Kakas, S., Kulka, J. and Töröcsik, B. (2022) Tumor Glucose and Fatty Acid Metabolism in the Context of Anthracycline and Taxane-Based (Neo) Adjuvant Chemotherapy in Breast Carcinomas. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 850401. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.850401>
- [11] 中山大学附属第一医院. JAK2/STAT3 抑制剂单独或联合卡铂在制备乳腺癌治疗药物中的应用[P]. 中国专利, CN202211349767.6. 2023-04-04.
- [12] 西安交通大学医学院第一附属医院. 三氟胸苷在制备治疗三阴性乳腺癌药物中的应用[P]. 中国专利, CN201910240909.7. 2019-05-21.
- [13] Li, Z., Satchithanandha, A., Hopkins, A., *et al.* (2020) PH-0595: Cardiovascular Sequelae after Adjuvant Therapy in a 10-Year Cohort of Breast Cancer Patients. *Radiotherapy and Oncology*, **152**, S335. [https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(21\)00617-4](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(21)00617-4)
- [14] Müller, R., Gerth, K., Brandt, P. and Beyer, H.B. (2000) Identification of an L-Dopa Decarboxylase Gene from *Sorangium cellulosum* So ce90. *Archives of Microbiology*, **173**, 303-306. <https://doi.org/10.1007/s002039900131>
- [15] Hardt, I.H., Steinmetz, H., Gerth, K., *et al.* (2001) New Natural Epothilones from *Sorangium cellulosum*, Strains So ce90/B2 and So ce90/D13: Isolation, Structure Elucidation, and SAR Studies. *Journal of Natural Products*, **64**, 847-856. <https://doi.org/10.1021/np000629f>
- [16] Gerth, K., Bedorf, N., Höfle, G., *et al.* (1996) Epothilons A and B: Antifungal and Cytotoxic Compounds from *Soran-*



- gium cellulosum* (Myxobacteria). Production, Physico-Chemical and Biological Properties. *The Journal of Antibiotics*, **49**, 560-563. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.49.560>
- [17] 王福鑫. 新型埃博霉素衍生物诱导乳腺癌细胞凋亡机制的研究[D]: [硕士学位论文]. 大连: 大连理工大学, 2010.
- [18] Tyihák, E., Móricz, Á., Ott, P., Hajnos, M. and Głowniak, K. (2008) New Approach to Mechanism of Action of Paclitaxel by Means of Bio Arena Studies. *JPC-Journal of Planar Chromatography-Modern TLC*, **21**, 331-336. <https://doi.org/10.1556/JPC.21.2008.5.3>
- [19] 石峰. 曲妥珠单抗联合紫杉醇卡铂方案新辅助化疗治疗 HER-2 阳性乳腺癌疗效及不良反应分析[J]. 医学理论与实践, 2016, 29(17): 3017-3019.
- [20] 罗蓉, 王媛, 惠双, 等. 丙泊酚联合紫杉醇经 MAPK/ERK 信号通路对人卵巢癌细胞凋亡机制的研究[J]. 河北医药, 2019, 41(7): 989-993.
- [21] 王硕. 抗癌药物埃博霉素衍生物中间体的合成[D]: [硕士学位论文]. 天津: 南开大学, 2015.
- [22] Zasadil, L.M. and Weaver, B.A. (2012) Abstract 3064: An Alternative Mechanism of Action for Paclitaxel in Breast Cancer. *Cancer Research*, **72**, Article 3064. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2012-3064>
- [23] 张雪, 顾觉奋. 埃博霉素类药物在治疗非小细胞肺癌方面研究进展: 抗紫杉醇耐药有效的新颖微管蛋白抑制剂[J]. 国外医药(抗生素分册), 2013, 34(1): 47-48.
- [24] Lee, F.Y.F., Borzilleri, R., Fairchild, C.R., et al. (2001) BMS-247550: A Novel Epothilone Analog with a Mode of Action Similar to Paclitaxel but Possessing Superior Antitumor Efficacy. *Clinical Cancer Research*, **7**, 1429-1437.
- [25] 吴国明, 范晔. 晚期非小细胞肺癌靶向治疗研究进展及思考[J]. 西部医学, 2012, 24(1): 1-4, 8.
- [26] Rivera, E., Lee, J. and Davies, A. (2008) Clinical Development of Ixabepilone and Other Epothilones in Patients with Advanced Solid Tumors. *The Oncologist*, **13**, 1207-1223. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2008-0143>
- [27] Huang, H., Menefee, M., Ederly, M., et al. (2010) A Phase II Clinical Trial of Ixabepilone (Ixempra; BMS-247550; NSC 710428), an Epothilone B Analog, in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clinical Cancer Research*, **16**, 1634-1641. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-0379>
- [28] Roque, D.M., Siegel, E.R., Buza, N., et al. (2022) Randomised Phase II Trial of Weekly Ixabepilone ± Biweekly Bevacizumab for Platinum-Resistant or Refractory Ovarian/Fallopian Tube/Primary Peritoneal Cancer. *The British Journal of Cancer*, **126**, 1695-1703. <https://doi.org/10.1038/s41416-022-01717-6>
- [29] Rugo, H.S., Roche, H., Thomas, E., Chung, H.C., Lerzo, G.L., Vasyutin, I., Patel, A. and Vahdat, L. (2018) Efficacy and Safety of Ixabepilone and Capecitabine in Patients with Advanced Triple-Negative Breast Cancer: A Pooled Analysis from Two Large Phase III, Randomized Clinical Trials. *Clinical Breast Cancer*, **18**, 489-497. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.07.024>
- [30] Denduluri, N. and Swain, S. (2011) Ixabepilone: Clinical Role in Metastatic Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*, **11**, 139-145. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2011.03.009>
- [31] Kelly, W.K. (2011) Epothilones in Prostate Cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, **29**, 358-365. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2009.08.005>
- [32] Edelman, M.J. and Shvartsbeyn, M. (2012) Epothilones in Development for Non-Small-Cell Lung Cancer: Novel Anti-Tubulin Agents with the Potential to Overcome Taxane Resistance. *Clinical Lung Cancer*, **13**, 171-180. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2011.02.005>
- [33] Khrapunovich-Baine, M., Menon, V., Yang, C.P.H., et al. (2011) Hallmarks of Molecular Action of Microtubule Stabilizing Agents. Effects of Epothilone B, Ixabepilone, Peloruside A, and Laulimalide on Microtubule Conformation. *Journal of Biological Chemistry*, **286**, 11765-11778. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.162214>
- [34] Lopus, M., Smiyun, G., Miller, H., et al. (2015) Mechanism of Action of Ixabepilone and Its Interactions with the  $\beta$ III-Tubulin Isoform. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **76**, 1013-1024. <https://doi.org/10.1007/s00280-015-2863-z>
- [35] Cao, D.S., Jiang, S.L., Guan, Y.D., et al. (2020) A Multi-Scale Systems Pharmacology Approach Uncovers the Anti-Cancer Molecular Mechanism of Ixabepilone. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **199**, Article 112421. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112421>
- [36] Vishnu, P., Colon-Otero, G., Kennedy, G.T., et al. (2012) RhoB Mediates Antitumor Synergy of Combined Ixabepilone and Sunitinib in Human Ovarian Serous Cancer. *Gynecologic Oncology*, **124**, 589-597. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.11.019>
- [37] 顾觉奋, 张鹏成. 伊沙匹隆的耐药性与临床研究进展[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(3): 319-322.
- [38] 马素柯. 伊沙匹隆联合水飞蓟宾对人卵巢癌 SKOV3 细胞株血管生成作用的影响[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2016.

- [39] Perez, E.A., Patel, T. and Moreno-Aspitia, A. (2010) Efficacy of Ixabepilone in ER/PR/HER2-Negative (Triple-Negative) Breast Cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, **121**, 261-271. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-0824-0>
- [40] Tredan, O., Campone, M., Jassem, J., et al. (2015) Ixabepilone Alone or with Cetuximab as First-Line Treatment for Advanced/Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*, **15**, 8-15. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2014.07.007>
- [41] Khan, A., Chen, H.-C., Zhang, D., et al. (2013) Twist: A Molecular Target in Cancer Therapeutics. *Tumour Biology*, **34**, 2497-2506. <https://doi.org/10.1007/s13277-013-1002-x>
- [42] Covello, K., Mcglinchey, K., Castaneda, S., et al. (2007) Ixabepilone Is More Cytotoxic than Taxanes to Proliferating Endothelial Cells and Produced Greater Therapeutic Synergism in Combination with Antiangiogenic Therapy. *Cancer Research*, **67**, 5738-5740.
- [43] 李玥婷, 施鹏旭, 英子伟, 姜大庆. 曲妥珠单抗联合伊沙匹隆对晚期转移性乳腺癌患者的疗效及 CEA、CA125、CA15-3 水平的影响[J]. 中国医学创新, 2018, 15(23): 63-66.
- [44] Denduluri, N., Lee, J.J., Walshe, J., et al. (2007) Phase II Trial of Ixabepilone, an Epothilone B Analog, Given Daily for Three Days Every Three Weeks, in Metastatic Breast Cancer. *Investigational New Drugs*, **25**, 63-67. <https://doi.org/10.1007/s10637-006-9006-7>
- [45] Gadgeel, S.M., Wozniak, A., Boinpally, R.R., et al. (2005) Phase I Clinical Trial of BMS-247550, a Derivative of Epothilone B, Using Accelerated Titration 2B Design. *Clinical Cancer Research*, **11**, 6233-9623. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-0127>
- [46] 李晓, 孙莹, 孙增先, 贺飞. 优替德隆用于二线及以上转移性乳腺癌的研究进展[J]. 药物流行病学杂志, 2022(10): 700-704.
- [47] Jang, S.I., Lee, S.J., Jeong, S., et al. (2017) Efficacy of a Multiplex Paclitaxel Emission Stent Using a Pluronic® Mixture Membrane versus a Covered Metal Stent in Malignant Biliary Obstruction: A Prospective Randomized Comparative Study. *Gut & Liver*, **11**, 567-573. <https://doi.org/10.5009/gnl16428>
- [48] 成都华昊中天药业有限公司. 优替德隆脂质体组合物及其制备方法和用途[P]. 中国专利, CN202280010753.3. 2023-09-05.
- [49] Hutchinson, L. (2017) Breast Cancer: Utidelone: Burden Relief in Pretreated Women. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **14**, Article No. 199. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.29>
- [50] Li, F., Huang, T., Tang, Y., et al. (2021) Utidelone Inhibits Growth of Colorectal Cancer Cells through ROS/JNK Signaling Pathway. *Cell Death & Disease*, **12**, Article No. 338. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03619-6>
- [51] Wang, R., Yang, Y., Ye, W.W., et al. (2021) Case Report: Significant Response to Immune Checkpoint Inhibitor Camrelizumab in a Heavily Pretreated Advanced ER+/HER2-Breast Cancer Patient with High Tumor Mutational Burden. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article 588080. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.588080>
- [52] Zhang, P., Tong, Z., Tian, F., et al. (2016) Phase II Trial of Utidelone as Monotherapy or in Combination with Capecitabine in Heavily Pretreated Metastatic Breast Cancer Patients. *Journal of Hematology & Oncology*, **9**, Article No. 68. <https://doi.org/10.1186/s13045-016-0297-7>
- [53] Xu, B., Sun, T., Zhang, Q., et al. (2021) Efficacy of Utidelone Plus Capecitabine versus Capecitabine for Heavily Pretreated, Anthracycline- and Taxane-Refractory Metastatic Breast Cancer: Final Analysis of Overall Survival in a Phase III Randomised Controlled Trial. *Annals of Oncology*, **32**, 218-228. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.10.600>
- [54] 姚慧. 斑蝥酸钠维生素 B6 联合优替德隆抑制三阴型乳腺癌的作用及机制探究[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2022.