乌苯美司在实体肿瘤的应用研究进展

俞绍鑫，马鸿飞综述

(浙江康裕制药有限公司，浙江杭州 310020)

摘要：鸟苯美司(百士欣)在国内上市已3年 本文综述其对宾体肿瘤如胃癌、食管癌、肝癌、肠癌、肺癌、鼻咽癌、膀胱

癌、肾癌、睾丸癌肿、乳腺癌、皮肤鳞癌、恶性黑色素瘤的研究进展和临床应用

关键词：百士欣：乌幕美司；实体肿瘤；洁疗

中国分类号：R730 53 文献标识码：A 文章编号：1O∞ 8225【2002)02 01534)3

乌苯美司(ubenimex，百士欣)是1976年由日本学

者梅泽滨夫从姑榄网状链霉菌(streptomyces oli

voreticuli)的培养液中分离而得的一种低分子一肽化

合物。化学名为N一[(2S，3R)．3氨摹．2羟基4一苯1

酰]一L亮氨酸 具有抑制肿瘤细胞表面氨基肽酶B、

作者简介：俞绍鑫(1978 1．男．浙江诸暨凡，副主任医师．主要

从事临床药学研究

N和亮氨酸氨基肚酶作用，诱导肿瘤细胞凋亡和促进

宿1：细胞免疫功能，增强抗癌作用的双重功能。l987

年作为具有免疫调节功能的抗癌新药在日本正式上

市 罔内由四川抗生素工业研究所研制成功，浙江康

裕制药有限公司生产，为国家二类新药，商品名百士

欣，已于1998年上市。现综述其对实体肿瘤的研究和

临床应用。

维普资讯 http://www.cqvip.com

l54 国外压学肿瘤学分册2002年4月第29卷第2期

1 胃癌

ENhara等报告百士欣对甲基硝基亚硝基胍

(MNNG)诱导鼠胃癌的作用，百士欣治疗分两组：一

组百士欣0 5mg／kg，腹腔内注射，每周2次，共84周，

与M NG同时始用；另一组在给予MNNG36周后开

始给百士欣，与前组剂量、用法相同，共49周。84周

时百士欣组肿瘤大小占对照组的21％和l9．2％。百

士欣49周治疗组自然杀伤细胞活力显著增加 1wa—

hash[等 研究了胃癌细胞株应用百士欣后对淋巴因

子激活的杀伤细胞(LAK)的敏感性，结果表明百士欣

提高了IJAK对胃癌细胞的敏感性。Hottorl报告对手

术后的胃癌患者进行百士欣加喃氟啶治疗和单纯喃氟

啶治疗的对比试验。浆膜浸润阳性百士欣组29例，对

照组24例，7年生存率分别为48 3％和l3．3％(P<

0．05)；Ⅲ、Ⅳ期胃癌百士欣组与对照组分别为27例与

26例，7年生存率分别为48 2％ 与1 8 5％(P<

0 05)。

2 食管癌

李炳生报告，在一组可评价的281例食管癌中，手

术切除组术后辅以百士欣治疗(59例)与对照组单纯

手术治疗(86例)对比，随访至29个月，百士欣组生存

期有延长倾向(P=0 076)；术前应用放疗加百士欣

(15例)与放疗对照组(24例)比较，百士欣组原发灶缩

小明显(尸<0．05)，术后继续以百上欣治疗则生存期

延＆(P=0．01)

3 肝癌

Abe等报告 士欣与博莱霉索联合对鼠腹水肝癌

细胞株AH66的生物学作用进行研究，指出两者联合

有强烈的抑制肿瘤生K的作用，且为组织学检查所证

实，联台治疗组与对照组相比，肿瘤进行性坏死区域增

加．周围淋巴细胞和巨噬细胞缦润增加 satoh等在

ddx鼠脾细胞体外实验的研究中发现．百士欣增加干

扰索的分泌．在鼠移植腹水肝癌细胞株AHI30、

AH44、AH66应用百士欣均能抑制肿瘤细胞的生长，

延长荷瘤鼠的生存期。沈炜明报告以不同剂量百士欣

捐于小鼠肝癌}I22，发现百士欣呈剂量依赖性抑制肿

瘤细胞生长(P<()．05)。

4 肠癌

Abe等报告百士欣在鼠的Colon26腺癌同系肿瘤

的抗癌作用，百七欣有效地抑制肿擅的生长．且在肿瘤

移植后1～5天内给予百士欣时作用最强。但对Co

l0n26腺癌细胞株无抑制作用。荷瘤鼠应用百士欣后

取其脾细胞证暇能消除肿瘤细胞。认为百士欣对荷瘤

鼠脾细胞有增强抗体依赖细胞介导细胞毒作用力和自

然杀伤细胞活力的作用 百士欣不抑制BALB]C 1213／

IJn鼠的Colon26肿瘤的生长。由此认为百士欣通过

脾细胞和可能通过T细胞的免疫词节作用问接地达

到抗Colon26腺癌的作用。Abe等报道百士欣可增强

丝裂霉素一c、5一氟尿嘧啶和顺铂对BAI，R／C鼠Colon26

腺癌同系实体肿瘤的抗癌效果。Yamagashi等观察23

例胃肠道肿瘤患者细胞免疫的变化，发现与治疗前相

比，74％ 、79％的病例Th、Tc细胞增加 79％病例Ts

细胞降低。56％的病例IL-2受体增加；67 96的病例植

物血凝素细胞母细胞化增加，75％的病例PPD皮试反

应升高。这些结果支持百士欣能增加胃肠道肿瘤患者

的细胞免疫功能。

5 肺癌

Ezawa等 0报告，在体外百士欣以不同的浓度

(0 1ug／ml、1．0pg[ml、10~g／ml、100pg[ml、20o mI)作

用r非小细胞肺癌细胞株ABC1、RERF—CL—oK、

RERF-LE—MS、SQ．S及EBC一1，证实除对RERF-LEMS

株腺癌细胞无作用外，对其他4株均有抑制作用，

且对鳞癌的作用尤佳，抑制强度呈剂量和时间依赖性。

Mouritzen报道百士欣用于l、Ⅱ期非小细胞肺癌术后

辅助治疗，百士欣组227例，对照组237例。百士欣在

手术前晚开始口N(90rag)，术后继续服用，每周3次，

持续5年。结果中位无病生存期百士欣组1 531天．

对照组991天，虽无显著差异，但百士欣组超过37个

月的复发和死亡比例较小 且长期服用未见严重的副

作用 Furuse等研究不能手术切除的进展型肺鳞癌中

百十欣与化疗和放疗的联合作用。研究组365例，其

中258例完成放疗后继之化疗；百士欣组和对照组的

50t 生存期分别为449天和363天(P=0．0473)，有

效率为60．9 96和5O％(P=0．087)。Yasumitsu等报

告153例(鳞癌72例、腺癌66例，其他类型肺癌15

例)术后肺癌患者随机临床试验 肺鳞癌百士欣组与

对照组相比生存期有显著延长。郝德治等对50例肺

鳞癌进行临床试验，百上欣组30mg／d×6月于化疗开

始前I周始用，结果近期有效率分别为56．7 96与

33 3％(P>0 05)．治疗3个月、6个月免疫综合疗效

试验组优于对照组(P<0 05)。试验组6个月CI)4／

CIY8 1I．-2、CI93、C【)4淋巴细胞绝对值的上升及sIL一

2R的F降均较对照组明显(P<0 05)。

6 鼻咽癌

李平等进行67例鼻咽癌，4O例为放疗联台百士

欣组4O例，对照组27例单纯放疗。结果表明．百士欣

试验组IL一2、NK细胞活力，OKT4／T8比值的增加和

sl1 2R的下降及免疫综合疗效等各项免疫指标的改

善较对照组明显(P<0 05)，提示百士欣可促进鼻咽

癌患者的宿主细胞免疫机能。

维普资讯 http://www.cqvip.com

国外医学肿瘤学分册2002年4月 第29卷第2期

7 膀胱癌

Bl~gren等报告对百士欣治疗膀胱癌的前瞻性

随机试验，在局部足量放疗后，百士欣组细胞免疫功能

有明显增强，初步结果指出无病生存率在百士欣组更

明显。其后的报道指出百士欣增加膀胱癌患者因放疗

受损的血淋巴细胞群免疫功能恢复．百士欣组呈现出

对PHA、PPD 反应恢复增加及lgM 分泌能力增加。

OZOFIO等报告百士欣加基础治疗与单纯基础治疗比

较，治疗54例泌尿生殖系肿瘤，百士欣组在q)4／(

和PPD反应的检测中与对照组相比差异有显著意义．

认为百士欣可以促进肿瘤患者细胞免疫功能。

8 肾癌

Yoneda等报告， 士欣对人肾细胞癌SN12M 细

胞在浸润过程对细胞外基质酶降解有效应，可以抑制

肿瘤细胞浸润。lchikawa等报告百士欣治疗2O例泌

尿系肿瘤患者，结果l2例存活，8倒死亡

9 乳腺癌

Okuyama等报告，在鼠未分化乳腺癌细胞体外实

验中应用百士欣和性激素或前列腺素D2能诱导癌细

胞的再分化而达到消灭乳腺癌细胞。Fujioka等 的

实验研究指出百士欣抑制细胞浸润、增殖的机制在于

百士欣通过预先表达、激活无功能的E一钙粘莲素的功

能来诱导E 钙牯连素介导的牯附。抑制乳腺癌细胞株

YMB-S的增殖，加强细胞间的粘附抑制肿瘤细胞的挂

润和转移。

10 宫颈癌

沈炜明的实验指出百士欣对小鼠移植子宫颈癌

U14细胞株有明显的旱剂量依赖性的抑制作用 Ue—

da等 认为百士欣抑制宫颈癌细胞的浸润是通过细

胞产物和对肿瘤氨基肽酶调节的明胶酶A活性的抑

制来实现的。

ll 绒毛膜癌

Ino等 研究r氨基肽酶N在人绒毛膜癌细胞的

表达和抑制其活性对癌细胞生长的抑制，证实了百士

欣的作用。其后，[noi等 用Naucc 4绒毛膜癌异种

移植的裸鼠模型研究百士欣的体内抗肿瘤活性证实，

百士欣在体内外抑制Naucc 4绒毛膜癌的生长，并不

是通过激活效应细胞而是直接抑制细胞生长的作用。

12 恶性黑色素瘤

lkeda等已完成随机对照临床研究， 士欣组延长

无病期9-20个月，延长生存期1O～16月，认为在恶

性黑色素瘤I}j、lJ期患着的治疗中，百上欣是一种很

有效的药物。Ota报告百土欣对恶性黑色素瘤已进行

了随机对照免疫治疗的研究，无病期和存活期明显延

长。Saiki等报告百士欣体外实验中抑制B16一BI 6黑

色索瘤细胞的侵袭。认为是通过百士欣抑制肿瘤细胞

上的氨基肽酶的作用之故

13 百士欣的副作用

百士欣I～ Ⅲ期临床试验939例受试者中，发生

副作用22例(2 34％)29人次(3．09％)。最多出现的

是皮疹和红斑，共发生15例。8例出现胃肠道反应。

绝大多数症状均在服药过程中或停药后消失，无一例

出现需进行特别处理的不良反应。随机对照试验各项

监测指标的平均值和两组问异常值的分布均无任伺迹

象显示百士欣在安全性上存在问题。有报告Ⅱ期临床

197例接受百士欣治疗者中副作用仅发热1例(体温

38℃)，皮疹、皮肤瘙痒7例及ALT升高3倒(ALT升

高的3例均同时接受其他化疗)，化疗暂停后2～4周

肝功恢复正常，再用百士欣未再出现ALT升高。Ⅲ期

试验172例出现皮疹1例，恶心2例，均未作特殊处

理．继续用药后消失。Nakaym'~a报告l例急性髓性自

血病患者于抗白血病治疗缓解 月后第2次应用百

士欣30mg／d，第9天发现血管内溶血反应，停用百士

欣并给激素治疗而完全恢复。

参考文献

l』1wahashi M、TammumH．YamaueH d al，ubEn 帆ll~trJ]enI．eR

hances the susceptibility of gastric c~cer ceil li~es to lymphokine-a~

llvated killer celts[J Antlcancer Res，1994，14(4A)：1563，1568

[2j EzawaK．Minato K，DoK~zhl K，et口f．Induetica apo!atosisbr

Obenlmex(Bestmin)in human small cell inng ca1 f cell Lines

[j]tt~med pharmaoother，1996．50(6—7)：283—289

【3 3 FuiiokaS．KohnoN．Hi~vadaK，et ．1Jbeniraex activatest F~ead

herin-mediated adhesion of a breast gR11~／-cell line YMn-S[J：Jpn J

⋯ R ．1995．86(4)：368 373

一 Ueda M 、Uekl M，Fujil H，“ ai，Inhibitol3'effec西of Ube兀lmex

(Besta6n)。n the inv~ion of uterine cervical carcinoma cells and their

production and activation of gdanrm A[J]J Med，1997，28(3—4)：

】75 l90

[5 Ino K．Goto S，Okanoto T， n ，Expression of aminopeptidaso N

LⅡ】hLⅡnan chofiocareirrartm oe[Is and cell growth suppression by the

inhibition of anfinopeptidaseN 8ctm y：J：．JpⅡJ call{~l-R ．1994．s3

(9)，927 933

6 Inoi K．( m)S，Nomura S， a1．Aminopeptidase inhibitor Ubenimex

1 beslatin)inhibitm the gro,mh of humm chorioearclmorr~in nude

mice through I☆ di rect c．vtosta ic~c6\*ity[J]Anticanoer Res，1995，

I5(519：208【2087

t收稿13期：2002 01 10 修回日期：2002．02 n8)

维普资讯 http://www.cqvip.com\_\_