

# 紫杉烷类抗肿瘤药研究进展

赵学美, 王颖君, 赵丹, 宋华

(厦门大学药学院, 福建厦门 361102)

**摘要:** 紫杉烷类药物包括紫杉醇 (paclitaxel, PTX) 与多西紫杉醇 (docetaxel, DTX), 为近二十年出现的治疗恶性肿瘤的强效药物, 它们具有广谱的抗肿瘤药物活性。目前, 紫杉烷类药物的应用研究主要集中在与其他药物的联合疗法上, 本文综述了紫杉烷类药物的体内过程、药理作用机制、临床应用等, 有助于为紫杉烷类药物的用药剂量与用药方法提供参考, 提高临床患者的顺应性及对实体瘤的综合疗效。

**关键词:** 药剂学; 紫杉烷; 综述; 紫杉醇; 多西紫杉醇; 抗肿瘤

中图分类号: R944 文献标识码: A 文章编号: 1674-2850(2018)05-0467-16

## Progress in the study of taxanes against tumor

ZHAO Xuemei, WANG Yingjun, ZHAO Dan, SONG Hua

(School of Pharmaceutical Sciences, Xiamen University, Xiamen, Fujian 361102, China)

**Abstract:** For the past two decades, taxanes such as paclitaxel (PTX) and docetaxel (DTX) have been seen as the powerful drugs for the treatment of malignant tumors, they have a broad spectrum of antineoplastic activity. Currently the application of taxanes focus on combination therapy with other drugs, this paper reviews the process of taxanes *in vivo*, pharmacological mechanism of action, clinical application and so on. All these studies are useful to provide guidance on dosage and method of administration for taxanes, this will improve patient compliance and clinical efficacy for solid tumors.

**Key words:** pharmaceutics; taxane; review; paclitaxel; docetaxel; antitumor

## 0 引言

由于环境不断恶化, 癌症大踏步地向人类走近, 其死亡率位居心血管疾病之后, 排第二位, 对人类的心理和健康均产生了极大威胁。因此, 癌症的预防和治疗是一项极其艰巨的任务。目前, 手术和化疗是肿瘤治疗中主要采用的方法, 其中化疗是最有效的手段<sup>[1]</sup>。紫杉烷类药物为近二十年出现的治疗恶性肿瘤的强效药物, 在临床上该类物质主要包括紫杉醇、多西紫杉醇两种。其中, 紫杉醇的作用机制已很明确<sup>[2-3]</sup>, 其具有治疗指数高、抗肿瘤谱广等优点, 被广泛用于卵巢癌、乳腺癌等癌症的化疗, 具有非常好的临床效果, 它对大肠癌、肺癌、淋巴瘤、黑色素瘤等也有一定疗效<sup>[4-5]</sup>。多西紫杉醇可从欧洲红豆杉中提取分离经半合成制得, 其作用机制同紫杉醇一致, 抗肿瘤活性也是通过抑制微管蛋白解聚得以发挥, 但多西紫杉醇的微管蛋白聚合的解聚抑制活性约为紫杉醇的 2 倍, 多西紫杉醇体外抗瘤活性是紫杉醇的 1.3~12 倍。临床上, 多西紫杉醇对晚期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)、晚期乳腺癌、晚期卵巢癌、头颈癌、胰腺癌、肝癌及胃癌等均有较好的疗效<sup>[6]</sup>。目前, 紫杉烷类药物的应用研究

**基金项目:** 高等学校博士学科点专项科研基金 (20110073120072); 福建省自然科学基金 (2015J01348); 国家自然科学基金 (31100717, 81772278, 31300285); 中央高校基本科研业务费专项资金 (20720170105, 20720162008, 20720172014); 大学生创新创业训练计划 (201510384129, 201610384163, 2016Y0426)

**作者简介:** 赵学美 (1990—), 女, 硕士, 主要研究方向: 药剂学

**通信联系人:** 宋华, 副教授, 主要研究方向: 药剂学. E-mail: songhua@xmu.edu.cn

主要集中于配合其他药物的联合疗法上, 关于其临床耐受性及用药合理性的报道也很常见, 然而制剂开发却一直受其自身水溶性差的限制。本文主要针对紫杉烷类药物的体内过程、药理作用机制、临床应用等方面进行综述, 以期临床用药提供指导, 并为新型药物剂型的开发和应用提供参考。

## 1 紫杉烷类药物的结构与作用机制

### 1.1 紫杉烷类药物的结构

紫杉烷类药物为具浆果赤霉素 III 母核的一组新天然化合物, 虽然三尖杉宁碱也具有此类母核, 但研究开发较少, 紫杉醇(商品名: 泰素)和多西紫杉醇(商品名: 泰素帝)作为其中的代表性药物对各种临床型恶性肿瘤具有广泛的药理学活性, 是近二十年来被广泛重视、推广和应用的抗癌药。

紫杉醇可从短叶紫杉属北美红豆杉的树皮中提取得到, 其结构研究的结果于 1971 年首次发表<sup>[7]</sup>, 但其药理活性直到 1979 年才由 SCHIFF 研究小组证实<sup>[8]</sup>, 商业化的临床应用到 20 世纪 80 年代中期才开始。此后法国学者进行了由欧洲红豆杉针叶中提取所得的浆果赤霉素 III 经侧链修饰成紫杉醇的半合成法研究, 多西紫杉醇作为其过程中的副产物于 1990 年开始进入临床试验<sup>[9]</sup>。

紫杉烷类化合物主要由一个紫杉烷环及 C4、C5 所连四元环氧丙烷环组成, 在 C13 处另有庞大的酯侧链相连, 该酯链为紫杉烷类化合物的主要活性部位<sup>[7-9]</sup>。多西紫杉醇与紫杉醇在结构上有两点不同: 1) C13 所连侧链羰基 C-5' 所连基团不同; 2) 浆果赤霉素环上 C10 乙酰基被羟基所取代。

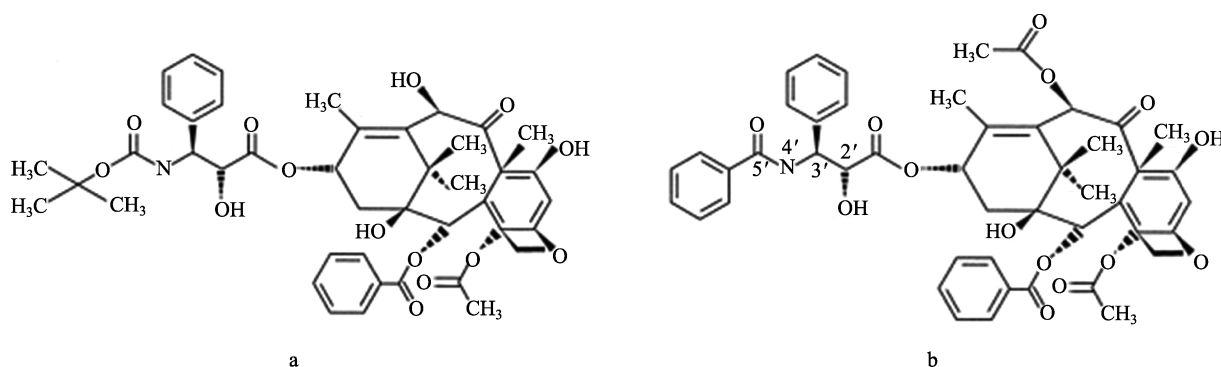


图 1 多西紫杉醇 (a) 与紫杉醇 (b) 的结构

Fig. 1 Structures of docetaxel (a) and paclitaxel (b)

### 1.2 紫杉烷类药物的作用机制

微管是指由微管蛋白亚基 ( $\alpha$ 、 $\beta$  两种类型) 组成的微管蛋白二聚体<sup>[10]</sup>, 在机体许多生理活动中起着极其重要的作用。紫杉烷类化合物通过与微管蛋白的亚基结合、激活多条信号转导通路的方式, 可诱导肿瘤细胞发生凋亡<sup>[11]</sup>。

紫杉烷不单指一种药物, 而是指包含紫杉醇衍生物在内的系列药物, 如聚谷紫杉醇、多西紫杉醇及脱乙酰基紫杉醇等。紫杉烷类药物有类似的作用机制, 均属于细胞毒类抗肿瘤药, 该类药一方面能促使微管双聚体装配且阻止其解聚, 另一方面能造成整个细胞周期微管的排列异常, 导致细胞分裂期间微管星状体的产生, 从而发挥阻碍细胞分裂与抑制肿瘤生长的作用。紫杉烷类药物可通过微管蛋白聚合来维持其稳定性, 从而抑制细胞的有丝分裂。作为紫杉烷类药物的代表, 紫杉醇是一种强大的广谱抗肿瘤药物, 通常用于乳腺癌、NSCLC 及卵巢癌的一线和二线治疗, 同时紫杉醇对食道癌、头颈癌、复发非霍奇金氏淋巴瘤及精原细胞瘤等亦具有一定疗效。体外试验表明, 紫杉醇有较强的放射增敏作用, 可能致

使细胞终止于对放疗敏感的 G<sub>2</sub>/M 期<sup>[12]</sup>。有研究发现,紫杉醇可以诱使肿瘤细胞的 IκB 蛋白降解,激活 NF-κB 造成细胞凋亡,不过在紫杉醇耐药细胞中该通路并不存在,而紫杉醇依然可以阻滞耐药细胞的微管解聚并阻滞其细胞周期于 G<sub>2</sub>/M 期,提示紫杉醇抑制肿瘤细胞有丝分裂后并不一定能导致其凋亡,二者为两个独立事件<sup>[13-14]</sup>。

紫杉烷类化合物的主要作用机制为诱导细胞微管稳定、导致细胞凋亡。对于转移性前列腺癌的治疗,紫杉烷类化合物可通过影响雄激素受体 (androgen receptor, AR) 信号通路来发挥作用。研究表明,紫杉烷类药物可以抑制配体诱导的 AR 核转运通路,并下调 AR 靶基因的转录激活,因此紫杉烷类药物可以提高去势抵抗性前列腺癌的生存率<sup>[13-14]</sup>。

## 2 紫杉烷类药物的给药方式研究

### 2.1 紫杉醇的给药方式研究

由于紫杉醇水溶性极差,临床上一般采用聚氧乙烯蓖麻油 (Cremophor EL) 和无水乙醇 (1:1, 体积比) 的混合溶剂来促进紫杉醇的溶解,但是这种混合溶剂的使用会使市售紫杉醇制剂产生严重的血液学毒性、过敏反应等许多不良反应。除聚氧乙烯蓖麻油制剂,目前临床还有紫杉醇白蛋白制剂 (Abraxane<sup>®</sup>) 可供选择,具有一定的肿瘤被动靶向性<sup>[15]</sup>。

注射用紫杉醇胶束是指紫杉醇的聚合物纳米胶束冻干粉针,由聚乙二醇单甲醚 2000-聚乳酸嵌段共聚物 (MePEG2000PDLLA) 为载体制备而得,其中药物活性成分为紫杉醇,而 MePEG2000PDLLA 作为胶束的辅料,具有运载主药、增溶分散的作用。这样可有效地避免使用聚氧乙烯蓖麻油和无水乙醇混合溶剂带来的不良反应。研究结果证明,在无需预先给予抗过敏药物的前提下,应用该制剂可以大幅度降低药物的不良反应,提高用药的靶向性和治疗效果<sup>[16]</sup>。

目前应用较多的紫杉醇给药方法为:每三周给药 1 次,每次 3 h 静注剂量为 135~250 mg/m<sup>2</sup>。但这只是成人的给药剂量,并不适用于儿童。在相同的体表面积当量下,儿童的耐受性要好于成人,有报道对于儿童 24 h 紫杉醇的给药剂量可达到 400 mg/m<sup>2</sup> 以上,此时平均清除率为 123 mL·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup>,在低剂量组 (<400 mg/m<sup>2</sup>),平均清除率为 161 mL·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup>,药物的分布与清除均呈现出饱和和组织分布与饱和清除的特征,并且此时药物的毒副作用并未与剂量呈现出相关性<sup>[17]</sup>。以上数据虽不能解释儿童与成人给药不同的根本原因,却表明儿童与成人在紫杉醇代谢方面没有根本性差别。

### 2.2 多西紫杉醇的给药方式研究

多西紫杉醇临床应用前溶解在聚山梨醇酯 80 (Tween-80) 中,临用时稀释于 5% 葡萄糖或生理盐水中,药物浓度为 0.3~0.9 mg/mL,使用时无需过滤。在一期临床试验中,在不给予抗超敏反应剂的前提下,多西紫杉醇的超敏反应与紫杉醇相比小很多;但在二期临床试验时,由多西紫杉醇造成的超敏反应增加,此时建议使用抗超敏反应剂<sup>[18]</sup>。

在早期的研究中,多西紫杉醇的给药剂量范围达到 5~115 mg/m<sup>2</sup>,在不给予抗超敏反应剂的前提下给药方法差别很大,患者的最大耐受剂量为 80~115 mg/m<sup>2</sup>,中性白细胞减少为主要的剂量限制性副反应<sup>[18-19]</sup>。目前,多西紫杉醇的推荐剂量为每三周给药 1 次,每次 1 h 静注剂量为 60~100 mg/m<sup>2</sup>。

## 3 紫杉烷类药物的体内过程研究

### 3.1 紫杉醇的体内过程研究

紫杉烷类药物的血浆蛋白结合率很高 (紫杉醇为 95%,多西紫杉醇>90%),血浆蛋白结合会对血浆

清除造成影响,紫杉醇有饱和分布和非线性蓄积的特性<sup>[19-20]</sup>,造成给药剂量与药时曲线下面积(area under curve, AUC)不成线性,导致 AUC 与药物清除不成比例,甚至调整给药间隔也难以形成比例关系,说明即使保持给药间隔不变,当给药增加时紫杉醇的清除率实际在减小。以 135 mg/m<sup>2</sup> 的给药剂量和 14.7 L·h<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup> 的清除率为例,当剂量变为 250 mg/m<sup>2</sup> 后,清除率变为 8 L·h<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup>,因此,紫杉醇的毒性与剂量间无比例关系。

紫杉醇在人体内主要的代谢模型包括以下两条:一是经 CYP2C8 和 CYP3A4 代谢形成 C6 位羟基化和 C13 侧链 C-3' 苯环羟基化的双羟基化物,此为非线性代谢模型;另外一条途径是经 CYP2C8 代谢形成 6 $\alpha$ -OH-paclitaxel,以及经 CYP3A4 代谢形成 C13 侧链 C-3' 苯环对位羟基化物,此为线性模型<sup>[21-22]</sup>。与母体化合物相比,代谢产物有更长的半衰期,但它们的细胞毒性较低,因此临床意义较小<sup>[23]</sup>。总代谢产物半衰期((5.6+0.4) h)远大于紫杉醇((2.9+0.3) h),虽然代谢产物也有促进微管形成的作用,但已无细胞毒作用。因此,虽然代谢产物也有药理活性,但其对靶细胞的作用已大不如紫杉醇。羟基化的紫杉醇受 CYP3A4 的潜在诱导或抑制的影响很大<sup>[24]</sup>。紫杉醇主要代谢途径为经肝脏 P450 酶转化为无活性代谢产物,由 P-糖蛋白(PGP)运输经肠道和胆汁排出,其次要代谢途径为以原型药经肾脏排出。体外试验研究表明,使用紫杉醇对结肠癌进行治疗,促进了结肠癌细胞内 PGP 的表达<sup>[19]</sup>。另有研究表明,使用紫杉醇进行治疗提高了人体肝细胞内 CYP2C8 和 CYP3A4 的表达。提示临床上紫杉醇的首剂量给药,能够对后续给药的剂量,以及给药后紫杉醇的代谢与消除产生影响<sup>[25-26]</sup>。

紫杉醇的上述药物动力学性质对指导临床用药具有重要意义:当紫杉醇的血药浓度超过清除常数( $K_m$ )所允许的浓度时,药物清除衍变为饱和清除。以 3 h 静注给药为例,若紫杉醇的给药剂量由 135 mg/m<sup>2</sup> 以 30% 增长至 175 mg/m<sup>2</sup>,则 AUC 会以 80% 幅度由 10.9 mmol/L·h 增长至 18.5 mmol/L·h。因此,临床上若在上一给药周期因紫杉醇的毒副作用而降低给药剂量,则会造成在本次给药周期 AUC 的显著降低,从而降低疗效<sup>[27]</sup>。

如果紫杉醇采用不同时间间隔给药,评价应答率与剂量的关系就变得相对困难。例如,一种给药方式为以 4 周为一周期,间隔 2 周给药,每次静脉 3 h 给药 135 mg/m<sup>2</sup>;另一种给药方式为每 4 周给药一次,每次静脉 3 h 给药 250 mg/m<sup>2</sup>,经简单计算可知前一种给药方式每周给药量为 67.5 mg/m<sup>2</sup>;后一种给药方式每周给药量为 62.5 mg/m<sup>2</sup>,但较低剂量(62.5 mg/m<sup>2</sup>)的 AUC 反而比较高剂量(67.5 mg/m<sup>2</sup>)高出 68%<sup>[27]</sup>。紫杉醇静脉 3 h 平均给药剂量为 75 mg/m<sup>2</sup> 时,最大消除能力为 36  $\mu$ mol/L·h<sup>[28]</sup>。虽然药物清除代表了机体对线性药物代谢动力学特征的特定药物的消除能力,但最大清除能力是具有非线性药物代谢动力学药物的首要参数。最终紫杉醇通过胆汁排泄,因此肝功能不全或肝损伤病人具有较低的紫杉醇清除能力,更易产生毒副作用<sup>[29-30]</sup>。更具体地说,紫杉醇的病人推荐用量为 3 周给药 135 mg/m<sup>2</sup>,此条件下天冬氨酸转移酶(AST)和丙氨酸转移酶(ALT)均高于正常标准的上限(ULN),紫杉醇给药 115 mg/m<sup>2</sup> 时总胆红素在 25~40  $\mu$ mol/L 之间,给药 100 mg/m<sup>2</sup> 时总胆红素在 40~70  $\mu$ mol/L 之间。当总胆红素>70  $\mu$ mol/L 时,紫杉醇应停止用药<sup>[31]</sup>。

紫杉醇的非线性药物代谢动力学特征可归因于其药物载体。SPARREBOOM 等<sup>[32]</sup>证实,当紫杉醇以 50% 聚氧乙烯蓖麻油衍生物为载体时,小鼠体内动力学呈非线性;当以 Tween-80 为载体时其动力学转为线性。这种现象非常有趣,但因为人与小鼠的代谢途径与动力学限速因素不同,所以这种现象并无太大指导意义。

### 3.2 多西紫杉醇的体内过程研究

与紫杉醇形成鲜明对照,多西紫杉醇体内分布在 55~115 mg/m<sup>2</sup> 剂量范围内与剂量呈线性关系<sup>[33]</sup>。当

给药剂量在 20~115 mg/m<sup>2</sup> 时,多西紫杉醇的清除符合线性动力学过程,其药剂配方中用 Tween-80 取代聚氧乙烯蓖麻油做溶剂<sup>[34]</sup>。多西紫杉醇的蛋白结合率约为 95%,因此给药 100 mg/m<sup>2</sup> 后的分布体积为 74 L/m<sup>2</sup><sup>[35]</sup>。有报道 23 名儿童以 55 mg/m<sup>2</sup> 的剂量给药时,多西紫杉醇消除半衰期为 2.4 h,清除率为 560 L·h<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup><sup>[36]</sup>。有研究指出年龄与体表面积影响多西紫杉醇的清除,但临床并无相关数据支持,还有待于进一步证实<sup>[37-38]</sup>。在天冬氨酸转移酶/谷丙转氨酶≥2.5 倍的正常值上限的病人中,多西紫杉醇清除百分比为 50%,而在总胆红素≥1.5 倍正常值上限的病人中,其清除百分比为 25%。当总胆红素的值高于正常值上限时,应停止使用多西紫杉醇<sup>[39]</sup>。

与紫杉醇的代谢途径类似,多西紫杉醇主要在肝脏内被代谢,并经胆汁分泌混入机体排泄物中。不同于紫杉醇,多西紫杉醇的体内代谢转化主要由 CYP3A4 和 CYP3A5 介导,CYP2C8 在多西紫杉醇的代谢中没有作用。多西紫杉醇结构中 C13 侧链上的叔丁基酯基团可经 CYP3A4/5 介导的氧化,依次转变为羟基、醛基,最终转变为呈立体异构的两种噁唑烷酮类化合物而失活<sup>[40]</sup>。

#### 4 紫杉烷类药物的毒理学研究

尽管紫杉醇与多西紫杉醇结构类似,也有相似的临床疗效,但对于某些肿瘤的治疗二者不可互换,而且紫杉醇与多西紫杉醇的不良反应也存在差异<sup>[41-42]</sup>。常见紫杉烷类药物的剂量限制性毒性为外周神经毒性、胃肠和血液的不良反应,紫杉醇与多西紫杉醇在不良反应的频率和严重程度方面有所不同。当使用相同的治疗剂量时,血液毒性在使用多西紫杉醇治疗的病人中更易出现<sup>[43]</sup>,而使用紫杉醇的病人更易出现外周神经毒性<sup>[41]</sup>。如何设计高效低毒的治疗方案是紫杉烷类药物临床应用研究的重点内容。研究表明,紫杉醇周给药方式与三周给药方式相比毒性更小<sup>[43]</sup>。虽然周给药可能提供一种有效且耐受性良好的选择,但多西紫杉醇通常选择三周给药<sup>[42-43]</sup>。由紫杉烷类药物治疗引起的不良反应取决于以下因素:给药方式(周给药或三周给药)、剂量、持续时间、前治疗方式、或与其他细胞毒性药物的结合<sup>[41, 44-45]</sup>。研究表明,老年病人、酒精性神经病变病人及糖尿病病人产生外周性神经毒性的风险更高<sup>[41, 44-45]</sup>。

紫杉醇主要相关毒性为骨髓抑制(嗜中性白血球减少症、贫血症和血小板减少症),其次是累积的神经毒性,会造成周围感觉异常或感觉减退、关节及肌肉痛(这是假设符合急性神经毒性的一种形式)、低血压和潜在与聚氧乙烯蓖麻油相关的严重过敏反应(hypersensitivity reaction, HSR)。由于紫杉醇周给药相对容易、时间短、方便监控,有利于提高临床疗效和降低毒性,因此比三周给药更加普遍<sup>[46]</sup>。对于晚期 NSCLC 的治疗,卡铂结合紫杉醇周给药 100 mg/m<sup>2</sup> 与结合三周给药 200 mg/m<sup>2</sup> 和 225 mg/m<sup>2</sup> 相比具有同等疗效,且神经毒性的发生率更低<sup>[47-48]</sup>。对于乳腺癌,紫杉醇周给药方案在辅助<sup>[42]</sup>与转移<sup>[49]</sup>方面的疗效均高于三周给药治疗方案。自从 JGOG 3016 数据公布以来,紫杉醇周给药治疗卵巢癌引起了广泛关注<sup>[50-51]</sup>,紫杉醇不同的周剂量给药方案会造成临床药效存在较大变异性<sup>[52-53]</sup>。

多西紫杉醇的主要毒副反应包括:(发热的)嗜中性白血球减少症、腹泻、黏膜炎、脱发、指甲病变、累积的外周神经病变,以及与 Tween-80 相关的热休克反应。多西紫杉醇周给药与三周给药的方案相比毒性更低,且在代谢性乳腺癌与肺癌上可以取得等价疗效<sup>[54]</sup>。然而,在治疗前列腺癌与早期乳腺癌方面,周给药方案比三周给药方案的疗效差<sup>[55-56]</sup>。在一项激素抵抗型前列腺癌治疗研究中,多西紫杉醇联合强的松三周给药方案治疗的病人比周给药方案治疗的病人出现更严重的嗜中性白血球减少症(32% vs 2%),而由于不良反应终止治疗的病人比例在两组中相近(11% vs 16%)<sup>[57]</sup>。类似地,SPARANO 等<sup>[58]</sup>对早期乳腺癌的研究表明,多西紫杉醇三周给药与周给药相比无明显差异。后续研究表明,严重嗜中性粒细胞减少症(46% vs 3%)和发热性嗜中性粒细胞减少症(16% vs 1%)在三周给药的治疗组中更多见,但严重外周神经病变情况两组类似(4% vs 6%)<sup>[58]</sup>。三周给药 75 mg/m<sup>2</sup> 比周给药 35 mg/m<sup>2</sup> 的 AUC 更高

(4.4  $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$  vs 3.1  $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$ )<sup>[59]</sup>。多西紫杉醇的主要毒副反应有发热性嗜中性粒细胞减少症、感染、严重黏膜炎、腹泻或无力。实际上, 当多西紫杉醇的 AUC 由 4.2  $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$  增加到 6.5  $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$  时, 严重不良反应的风险加倍<sup>[60]</sup>, 当 AUC 加倍时, 引起发热性嗜中性粒细胞减少症的风险变为原来的 3 倍<sup>[61]</sup>。

## 5 紫杉烷类抗肿瘤药物的临床应用研究

紫杉烷类药物是由紫杉的树皮树干或针叶中提取获得, 经合成或半合成制成, 目前临床上主要采用紫杉醇和多西紫杉醇两种药物, 前者是天然药物, 后者是一种半合成药物。紫杉烷类药物主要作用在细胞的微管, 通过促进微管聚合、阻断微管的正常解聚及重组, 使细胞不能进行正常的有丝分裂而停止在 G<sub>2</sub>/M 期, 并能抑制 bcl-2 基因的表达, 抑制血管内皮生长因子的分泌及成纤维细胞生长因子的表达<sup>[62]</sup>。紫杉烷类药物由于独特的作用机制和在临床研究中显现出来的疗效优势, 已经成为临床上广泛应用的化疗药物之一, 在乳腺癌、NSCLC、前列腺癌等恶性肿瘤中广泛应用, 而且常联合其他化疗药物进行使用, 以降低全身毒副作用及提高疗效。目前, 紫杉烷类抗肿瘤药物的主要给药方式为静脉注射, 较少采用动脉灌注方式给药。紫杉烷类药物集中应用于 NSCLC<sup>[63]</sup>、宫颈癌<sup>[64]</sup>、胃癌肝转移<sup>[65]</sup>等肿瘤, 其研究结果均表明紫杉烷类抗肿瘤药物具有安全可靠、使用方便的特点。

### 5.1 非小细胞肺癌

当今世界, 肺癌仍然是造成癌症死亡的最主要原因, 其中 NSCLC 占有肺癌病例的 85%, 而且大多数病人被诊断为晚期或转移性肺癌<sup>[66]</sup>。NSCLC 主要包括腺癌、鳞癌、大细胞癌及腺鳞癌, 特点是病情发展较快, 且恶性程度高。在临床上确诊时, NSCLC 患者多数处于癌症晚期, 已经丧失了进行手术治疗的时机<sup>[67]</sup>。肿瘤的驱动突变被定义为可增加肿瘤细胞的增值潜能, 并导致癌症发生发展的基因突变。虽然已有针对性的驱动突变治疗方案, 并对 NSCLC 患者取得了较好的临床疗效, 但是预后仍然很差<sup>[68-69]</sup>。

研究表明, 紫杉烷类化合物(紫杉醇和多西紫杉醇)能诱导内皮祖细胞活化, 进而造成肿瘤细胞的耐药与再生<sup>[70-71]</sup>。此外, 抗血管生成药物能够阻断内皮祖细胞的活化, 增加抗肿瘤疗效<sup>[72]</sup>。这些研究结果表明, 含有紫杉烷类药物的化疗(taxanes-containing chemotherapy, TCC)与抗血管生成抑制剂(antiangiogenic agents, AAs)联合应用对 NSCLC 具有协同疗效。而且, 前期汇总分析发现 AAs 与 TCC 结合同单独用 TCC 相比能改善一线治疗失败病人的整体存活率<sup>[73]</sup>。

紫杉醇是一种能有效治疗 NSCLC 的化疗药物。然而, 有些 NSCLC 对紫杉醇并不敏感, 其分子机制尚不明确。有研究发现, 紫杉醇可以呈剂量依赖性激活两种 NSCLC 细胞系 A549 和 Calu-3 中的 Beclin-1 自噬基因; 同时, 紫杉醇可导致 NSCLC 细胞的 microRNA (miR) -216b 表达水平明显下降, 而 miR-216b 的作用是靶向 Beclin-1 microRNA 的 3'-UTR 抑制其翻译, 由此提示, 紫杉醇造成 NSCLC 细胞 miR-216b 的表达下调, 随后 Beclin-1 上调增加 NSCLC 细胞的自噬, 对抗紫杉醇介导的细胞死亡, 这或许是有些 NSCLC 对紫杉醇不敏感的原因之一<sup>[74]</sup>。

关于多西紫杉醇的前期临床数据也证明了多西紫杉醇在癌症治疗中的放疗增敏作用。TENG 等<sup>[75]</sup>研究了多西紫杉醇的最大耐受剂量(maximum tolerated dose, MTD)及其与放疗联合应用时的最佳用药时间, 29 名研究对象(20 名为 NSCLC 患者, 9 名为食道癌患者)均间隔三周给药 40~75  $\text{mg}/\text{m}^2$ , 共给药 2 次; 同时, 结合每天强度为 1.8~2.0 Gy (共 45~70 Gy) 的放射治疗。结果显示, NSCLC 患者的总应答率为 40%, 食道癌患者的总应答率为 22%。6 周后的最大耐受剂量为每周 20  $\text{mg}/\text{m}^2$ , 主要副反应为食管炎和中性粒细胞减少; 试验表明, 以多西紫杉醇、放射治疗结合卡铂组成的联合疗法对于三期 NSCLC 的治疗是切实可行的。

## 5.2 食道癌

放射疗法通常在治疗食道癌的联合疗法中起主导作用,对于局部区域性食道癌,放疗作为目前主要的非手术疗法,可延长患者生存时间、提高患者治愈率,特别是一些辅助放疗增敏剂(如紫杉醇、5-氟脲嘧啶及顺铂等)的出现,使放疗仍是食道癌治疗的主要手段<sup>[76]</sup>。

紫杉醇对源于食管的腺癌和表皮样癌均有显著抗肿瘤活性,因此亦可作为治疗转移性食道癌单剂使用,而与其他抗肿瘤药物的联用有时能取得更好的效果,如紫杉醇与顺铂的联用能够缩短肿瘤细胞的响应时间,但若再加入5-氟脲嘧啶,疗效不能得到显著增加,而毒副作用却大为增加;在食道癌患者的术前治疗方案中紫杉醇也多有应用,虽然没有固定的最优治疗方案,但是将紫杉醇用于食道癌的术前化疗/联合化疗/放疗的综合方案中已是临床共识<sup>[77]</sup>。

另有一些研究将紫杉醇与顺铂或卡铂联合使用,用于治疗食道癌及其他头颈相关癌的临床试验,目前仍在进行中。

## 5.3 胰腺癌与胃癌

对胰腺癌、胃癌和胃食道癌的局部治疗方法很有限,多数胰腺癌患者往往在诊断时已发展为扩散非切除阶段。有报道采用联合疗法(5-氟脲嘧啶、丝裂霉素与放疗结合)治疗胰腺癌,但疗效不确切<sup>[78]</sup>,因此胰腺癌的治疗有待于高效低毒药物的出现。胃癌及食道癌亦为常见癌症并且其发病率不断上升,在胃癌的治疗中术后复发常常导致治疗失败。上述上消化道癌症的治疗亟需新疗法或新辅助疗法的出现。

有报道对紫杉醇用于胃及胰腺癌的临床治疗进行了研究<sup>[79]</sup>,紫杉醇以每次3h连续6周每周静注30~60 mg/m<sup>2</sup>的剂量治疗18名早期胰腺癌及16名胃癌患者,同时结合放疗(50 Gy强度)。试验结果表明,这种治疗方案对胰腺癌和胃癌切实有效,13名可顺应治疗的胰腺癌患者中虽没有完全应答者,但有4名取得部分应答,总应答率为31%;10名可顺应治疗的胃癌患者中有7名取得部分应答,同样无完全应答者,总应答率为70%。当紫杉醇剂量为60 mg/m<sup>2</sup>时,主要毒副作用为放射区腹痛、恶心及厌食症。

## 5.4 乳腺癌

乳腺癌在女性中最常见,也是最易致死的恶性肿瘤之一。乳腺癌的发病率居高不下,在欧美等发达国家,女性乳腺癌的发病率占女性恶性肿瘤发病率的25%~30%,而我国女性乳腺癌的发病率正以每年3%~4%的速度迅速增长,由此可见,乳腺癌已经成为威胁妇女健康的重大问题<sup>[80]</sup>。用于治疗局部前期性乳腺癌的经典疗法是术后及放疗后结合新辅助化疗,但诸如蒽环类抗生素类化疗药的毒副作用限制了这种方法的应用。临床上将化疗与一些具有放疗增敏作用的药物(如紫杉醇)联合使用可显著提高疗效。研究表明,紫杉醇治疗晚期乳腺癌的单药有效率为32%~62.5%<sup>[81~82]</sup>。紫杉醇与顺铂、蒽环类药物等无交叉耐药性的抗癌化疗药物联合使用,能够产生协同抗肿瘤作用,进而提高治疗疗效,其联合用药有效率可达47%~94%<sup>[83~85]</sup>。晚期乳腺癌治疗的主要手段为化疗,而紫杉烷类药物和蒽环类药物在乳腺癌的辅助化疗的一线治疗和复发转移中被广泛应用,随着使用蒽环类及紫杉烷类治疗耐药乳腺癌患者的逐渐增多,如果治疗失败,尚无标准化疗方案<sup>[86]</sup>。

## 5.5 卵巢癌

卵巢癌是一种女性生殖系统中常见的恶性肿瘤,临床发病率较高,严重影响广大女性的健康<sup>[87]</sup>。由于卵巢癌位于盆腔深部,其位置较为隐匿,这使卵巢癌的早期诊断变得更加困难<sup>[88]</sup>。多数患者确诊时就已经处于晚期,因此即使采用肿瘤细胞减灭术一般也难以彻底清除病灶<sup>[89]</sup>。研究表明,卵巢癌具有迅速扩散的特点,因此需要及时对术后无法彻底清除的病灶进行化疗或放疗处理<sup>[90]</sup>。目前,在临床上用于治

疗卵巢癌的各种新型化疗药物层出不穷, 其中紫杉烷类药物作为新型的植物类抗癌药物, 具有强大的抗癌作用<sup>[91]</sup>。辅助化疗是治疗晚期卵巢癌的重要组成部分, 仅靠单纯的手术治疗远远不够。复发现象在卵巢癌患者中常见, 且大多数妇女需要更新的治疗方案。卡铂与紫杉醇联合用于术后化疗, 已成为卵巢癌患者术后治疗的首选<sup>[92]</sup>。顺铂与紫杉醇联合化疗, 亦可以作为卵巢癌的一线治疗用药, 而铂-紫杉醇组合可用于其二线治疗用药<sup>[93]</sup>。

## 5.6 宫颈癌

宫颈癌是一种死亡率较高的妇科恶性肿瘤, 其发病率呈逐年上升趋势, 严重危害广大女性的身体健康。腹腔淋巴结易转移、病灶体积大是晚期宫颈癌的主要特点。随着肿瘤细胞对放疗药物敏感性的逐渐降低, 常规的术前放疗已经不能有效地减小肿瘤组织体积、防止淋巴转移、降低术后复发率<sup>[94]</sup>。目前, 治疗晚期宫颈癌的方案已经从单一的手术治疗或放疗向新辅助化疗等综合治疗方式转变, 这些新的综合治疗方式在治疗宫颈癌领域引起越来越多的关注<sup>[95]</sup>。新辅助化疗主要是指先给予患者 2~3 个化疗疗程后, 再进行根治手术<sup>[96-97]</sup>。顺铂对治疗宫颈癌有较好的治疗效果, 但顺铂对机体消化道系统及泌尿系统也会产生较高的毒性作用, 所以在临床上大多选择紫杉醇联合顺铂作为治疗宫颈癌的新辅助化疗药物。

## 6 紫杉烷类药物与其他药物的相互作用研究

在临床治疗中, 若先使用顺铂制剂再使用紫杉醇, 疗效会更差, 并可使中性白细胞减少的发生率显著增加, 若先使用紫杉醇则更为安全。联合使用卡铂与紫杉醇亦相对安全, 也更为患者所接受, 而且这种联合应用可以降低卡铂单独使用所造成的血小板减少症的发生<sup>[98-99]</sup>。

一项对人乳腺癌细胞株的体外试验表明, 若先于阿霉素使用紫杉醇将产生 3 倍的细胞毒作用, 但这种试验结果并未得到体内试验的证实, 而且若先于阿霉素使用紫杉醇可造成黏膜炎、心脏毒性、中性白细胞减少等发生率的增加, 并会造成阿霉素清除的减少, 但如果间隔 24 h 给药可减少以上现象的发生<sup>[100]</sup>。紫杉醇与环磷酰胺交替使用可造成血球减少<sup>[101]</sup>; 对人肺 A549 及乳腺 MCF-7 癌株的体外试验表明, 若应用紫杉醇后再使用美法仑、塞替派、顺铂可增加其细胞毒作用, 而先使用上述药物再使用紫杉醇, 可增强对乳腺癌细胞的细胞毒作用和对肺癌细胞的抑制作用<sup>[102]</sup>。目前没有证据表明将多西紫杉醇与顺铂或阿霉素结合使用会造成累加的副作用<sup>[103]</sup>, 但有报道在一项一期临床试验中发现先于多西紫杉醇应用低剂量异磷酰胺可造成多西紫杉醇的剂量限制性毒性<sup>[104]</sup>。

有报道对紫杉烷类药物与其他药物的相互作用进行了体外研究, 紫杉烷类药物对 CYP3A 拮抗剂如酮康唑、红霉素等敏感, 而苯海拉明、雷尼替丁对紫杉醇的动力学特征无影响, 因为这些药物并不干扰紫杉醇的代谢。紫杉醇在临床上易引起超敏反应, 通常在使用前给予患者地塞米松制剂, 当地塞米松的血药浓度 15 倍于抗紫杉醇超敏反应所需浓度时, 将会干扰紫杉醇代谢产物的形成<sup>[105]</sup>。

多西紫杉醇的清除率和 AUC 与是否使用地塞米松无关。抗惊厥制剂, 如巴比妥类, 可诱导紫杉醇的代谢<sup>[103]</sup>。以上这些情况在联合使用化疗及其他复方制剂时需酌情考虑。

## 7 结论与展望

紫杉烷类抗肿瘤药物在活性机制及抗癌作用方式上很相似, 但它们在毒性等方面存在差异, 多西紫杉醇可造成体液滞留, 而紫杉醇可造成心脏毒性。两种药物在临床用药剂量及药物动力学方面也存在差异: 紫杉醇呈非线性蓄积, 可通过剂量调整及用药时间调整的方式达到减小毒副作用、提高药效的目的; 多西紫杉醇的体内动力学呈线性, 清除率、AUC 与剂量成比例。紫杉烷类药物均通过肝细胞色素酶 P450



消除,对肝功能不全者需调整剂量,但对肾功能不全者安全。将紫杉醇应用于不同种类癌症的治疗已很普遍,很多临床试验对此已有证实。

近几年涌现出的紫杉烷类药物的新制剂包括环糊精包被的聚合物紫杉烷共轭物<sup>[106]</sup>,水包油型纳米乳<sup>[107]</sup>,多聚精氨酸纳米载体<sup>[108]</sup>,纤维素基纳米粒子<sup>[109]</sup>,纳米分散剂<sup>[110]</sup>,可口服的聚乳酸纳米粒子<sup>[111]</sup>,磁响应纳米载体<sup>[112]</sup>,硅酸盐共轭的纳米颗粒前药<sup>[113]</sup>,功能化基团修饰的树枝状聚合物的紫杉烷聚集体<sup>[114]</sup>,可口服的甘草酸紫杉醇胶束<sup>[115]</sup>等。这些新型紫杉烷类药物制剂的开发与研究为充分发挥紫杉烷类药物的治疗效果提供了广阔的应用空间。

对于局部早期甚至转移型 NSCLC,一期与二期临床试验已明确证实有紫杉烷类药物参与的疗法往往具有较好的患者耐受性和临床活性;在与放射疗法的联合应用中,一些新的紫杉烷类药物应用方法,无论是周剂量、日剂量或连续应用均得到很好的评价;与其他化疗药物的联合应用结果通常也能令人满意,以紫杉烷为基础的化疗药物配合放疗已普遍应用于 NSCLC、预后不良型头颈部鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma of the head and neck, SCCHN)、脑癌、上消化道癌及局部前期乳腺癌的治疗中。临床研究数据表明,紫杉烷类药物的最优给药方案不仅取决于特定的药物,还取决于肿瘤类型及联合用药。在联合用药中,人们已经意识到药物相互作用带来的巨大优势与潜在的毒副作用风险,并以此指导临床用药<sup>[116]</sup>。所有这些研究均有助于为紫杉烷药物的临床用药剂量与用药方案提供参考,更优的用药方式将更有利于提高患者的顺应性及临床疗效。

#### [参考文献] (References)

- [1] LIU D, ZHANG N. Cancer chemotherapy with lipid-based nanocarriers[J]. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 2010, 27(5): 371-417.
- [2] WANG Y, LI X, WANG L, et al. Formulation and pharmacokinetic evaluation of a paclitaxel nanosuspension for intravenous delivery[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2010, 6: 1497-1507.
- [3] XIN D, WANG Y, XIANG J. The use of amino acid linkers in the conjugation of paclitaxel with hyaluronic acid as drug delivery system: synthesis, self-assembled property, drug release, and *in vitro* efficiency[J]. *Pharmaceutical Research*, 2010, 27(2): 380-389.
- [4] NEHATE C, JAIN S, SANEJA A, et al. Paclitaxel formulations: challenges and novel delivery options[J]. *Current Drug Delivery*, 2014, 11(6): 666-686.
- [5] 杨晓燕. 透明质酸修饰紫杉醇纳米脂质载体的研究[D]. 济南: 山东大学, 2012.  
YANG X Y. The studies on hyaluronic acid coated paclitaxel loaded nanostructured lipid carriers[D]. Jinan: Shandong University, 2012. (in Chinese)
- [6] 吴卫. 酶催化半乳糖酯合成及其介导多烯紫杉醇脂质体的研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.  
WU W. Research of enzymatic synthesis of galactose esters and galactose-mediated docetaxel liposomes[D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2011. (in Chinese)
- [7] WANI M C, TAYLOR H L, WALL M E, et al. Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus breoifolia*[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1971, 93(9): 2325-2327.
- [8] SCHIFF P B, FANT J, HORWITZ S B. Promotion of microtubule assembly *in vitro* by taxol[J]. *Nature*, 1979, 277(5698): 665-667.
- [9] RINGEL I, HORWITZ S B. Studies with RP56976 (taxotere): a semisynthetic analogue of taxol[J]. *Journal of the National Cancer Institute*, 1991, 83(4): 288-291.

- [10] RAO S, KRAUSS N E, HEERDING J M. 3'-(*p*-azidobenzamido) taxol photolabels the *N*-terminal 31 amino acids of beta-tubulin[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1994, 269(5): 3132-3134.
- [11] 张云, 闫世风, 赵桂森. 紫杉烷类药物抗癌作用机制的研究进展[J]. *齐鲁药事*, 2007, 26(9): 547-549.  
ZHANG Y, YAN S F, ZHAO G S. Advances research ion mechanism of antitumor activity of taxanes[J]. *Qilu Pharmaceutical Affairs*, 2007, 26(9): 547-549. (in Chinese)
- [12] 卢金淼. 从紫杉醇新机制看肿瘤精准治疗[N]. *医药经济报*, 2015-11-18 (A08) .  
LU J M. From the new mechanism of paclitaxel to see the precise treatment on cancer[N]. *Pharmaceutical Economics*, 2015-11-18 (A08). (in Chinese)
- [13] DARSHAN M S, LOFTUS M S, THADANI-MULERO M, et al. Taxane-induced blockade to nuclear accumulation of the androgen receptor predicts clinical responses in metastatic prostate cancer[J]. *Cancer Research*, 2011, 71(18): 6019-6029.
- [14] HUANG Y, FANG Y, DZIADYK J M, et al. The possible correlation between activation of NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B pathway and the susceptibility of tumor cells to paclitaxel-induced apoptosis[J]. *Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics*, 2002, 13(2): 113-122.
- [15] WANG F, PORTER M, KONSTANTOPOULOS A, et al. Preclinical development of drug delivery systems for paclitaxel-based cancer chemotherapy[J]. *Journal of Controlled Release*, 2017, 267: 100-118.
- [16] 茅晓寅, 张梦琪, 周沁逸, 等. 液相色谱-串联质谱法测定晚期实体瘤患者静脉滴注紫杉醇胶束后的药动学[J]. *中国新药与临床杂志*, 2015, 34(11): 869-873.  
MAO X Y, ZHANG M Q, ZHOU Q Y, et al. A pharmacokinetic study of paclitaxel-loaded micelle in patients with advanced solid carcinoma by LC-MS/MS[J]. *Chin. J. New Drug Clin. Rem.*, 2015, 34(11): 869-873. (in Chinese)
- [17] SONNICHSEN D S, HURWITZ C A, PRATT C B, et al. Saturable pharmacokinetics and paclitaxel pharmacodynamics in children with solid tumors[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 1994, 12(3): 532-538.
- [18] BRUNO R, RIVA A, HILLE D, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of docetaxel: results of phase I and phase II trials[J]. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 1997, 54(Suppl. 2): S16-S19.
- [19] JAMES N D, SYDES M R, CLARKE N W, et al. Response to 'High risk of neutropenia for hormone-naive prostate cancer patients receiving STAMPEDE-style upfront docetaxel chemotherapy in usual clinical practice', by Tanguay et al[J]. *Clinical Oncology*, 2016, 28(10): 666-667.
- [20] EISENHAUER E A, VERMORKEN J B. The taxoids[J]. *Drugs*, 1998, 55(1): 5-30.
- [21] MONSARRAT B, CHATELUT E, ROYER I, et al. Modification of paclitaxel metabolism in a cancer patient by induction of cytochrome P450 3A4[J]. *Drug Metabolism and Disposition*, 1998, 26(3): 229-233.
- [22] HARRIS J W, KATKI A, ANDERSON L W, et al. Isolation, structural determination, and biological activity of 6 $\alpha$ -hydroxytaxol, the principal human metabolite of taxol[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1994, 37(5): 706-709.
- [23] VACLAVIKOVA R, SOUCEK P, SVOBODOVA L, et al. Different *in vitro* metabolism of paclitaxel and docetaxel in humans, rats, pigs, and minipigs[J]. *Drug Metabolism and Disposition*, 2004, 32(6): 666-674.
- [24] MONSARRAT B, CHATELUT E, ROYER I, et al. Modification of paclitaxel metabolism in a cancer patient by induction of cytochrome P450 3A4[J]. *Drug Metabolism and Disposition*, 1998, 26(3): 229-233.
- [25] GUSTAFSON D L, LONG M E, BRADSHAW E L, et al. P450 induction alters paclitaxel pharmacokinetics and tissue distribution with multiple dosing[J]. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2005, 56(3): 248-254.
- [26] 边原, 刘一. 紫杉醇含量测定与药动学研究进展[J]. *泸州医学院学报*, 2007, 30(5): 441-443.  
BIAN Y, LIU Y. Advance on determination of paclitaxel and its pharmacokinetics[J]. *Journal of Luzhou Medical College*, 2007, 30(5): 441-443. (in Chinese)
- [27] KEARNS C M. Pharmacokinetics of the taxanes[J]. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 1997, 17(5P2): S105-S109.

- [28] JOERGER M, KRAFF S, HUITEMA A D R, et al. Evaluation of a pharmacology-driven dosing algorithm of 3-weekly paclitaxel using therapeutic drug monitoring[J]. *Clinical Pharmacokinetics*, 2012, 51(9): 607-617.
- [29] JOERGER M, HUITEMA A D R, HUIZING M T, et al. Safety and pharmacology of paclitaxel in patients with impaired liver function: a population pharmacokinetic-pharmacodynamic study[J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2007, 64(5): 622-633.
- [30] VENOOK A P, EGORIN M J, ROSNER G L, et al. Phase I and pharmacokinetic trial of paclitaxel in patients with hepatic dysfunction: Cancer and Leukemia Group B 9264[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 1998, 16(5): 1811-1819.
- [31] JOERGER M, BEUMER J H. Cancer treatment in patients with hepatic dysfunction[M]//ESMO Handbook: Cancer Treatments in Special Clinical Situations. Viganello-Lugano: ESMO Press, 2013.
- [32] SPARREBOOM A, van TELLINGEN O, NOOIJEN W J, et al. Nonlinear pharmacokinetics of paclitaxel in mice results from the pharmaceutical vehicle Cremophor EL[J]. *Cancer Research*, 1996, 56(9): 2112-2115.
- [33] McLEOD H L, KEARNS C M, KUHN J G, et al. Evaluation of the linearity of docetaxel pharmacokinetics[J]. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 1998, 42(2): 155-159.
- [34] LAVELLE F, GUERITTE-VOEGELEIN F, GUENARD D. Taxotere: from yew's needles to clinical practice[J]. *Bulletin du Cancer*, 1993, 80(4): 326-338.
- [35] CLARKE S J, RIVORY L P. Clinical pharmacokinetics of docetaxel[J]. *Clinical Pharmacokinetics*, 1999, 36(2): 99-114.
- [36] MONSARRAT B, ROYER I, WRIGHT M, et al. Biotransformation of taxoids by human cytochromes P450: structure-activity relationship[J]. *Bulletin du Cancer*, 1997, 84(2): 125-133.
- [37] SACKETT D, FOJO T. Taxanes[J]. *Cancer Chemotherapy and Biological Response Modifiers*, 1997, 17: 59-79.
- [38] ONOUE H, YANO I, TANAKA A, et al. Significant effect of age on docetaxel pharmacokinetics in Japanese female breast cancer patients by using the population modeling approach[J]. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2016, 72(6): 703-710.
- [39] VAISHAMPAYAN U, PARCHMENT R E, JASTI B R, et al. Taxanes: an overview of the pharmacokinetics and pharmacodynamics[J]. *Urology*, 1999, 54(6): 22-29.
- [40] RODRIGUEZ-ANTONA C, INGELMAN-SUNDBERG M. Cytochrome P450 pharmacogenetics and cancer[J]. *Oncogene*, 2006, 25(11): 1679-1691.
- [41] 单丹. 手术联合紫杉醇加顺铂治疗晚期宫颈癌的回顾性分析[J]. *河南职工医学院学报*, 2013, 25 (2): 135-137.  
SHAN D. Retrospective analysis of surgical combined with paclitaxel plus cisplatin in the treatment of advanced cervical cancer[J]. *Journal of Henan Medical College for Staff and Workers*, 2013, 25(2): 135-137. (in Chinese)
- [42] 叶冬云. 紫杉醇联合顺铂新辅助化疗治疗局部晚期宫颈癌的疗效观察[J]. *临床和实验医学杂志*, 2014, 13 (7): 557-559.  
YE D Y. The curative effect of neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel and cisplatin in treatment of locally advanced cervical cancer[J]. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2014, 13(7): 557-559. (in Chinese)
- [43] NABHOLTZ J M, GLIGOROV J. The role of taxanes in the treatment of breast cancer[J]. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2005, 6(7): 1073-1094.
- [44] SLEDGE G W, NEUBERG D, BERNARDO P, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193)[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2003, 21(4): 588-592.
- [45] GELMON K A, O'REILLY S E, TOLCHER A W, et al. Phase I/II trial of biweekly paclitaxel and cisplatin in the treatment of metastatic breast cancer[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 1996, 14(4): 1185-1191.
- [46] HUANG T C, CAMPBELL T C. Comparison of weekly versus every 3 weeks paclitaxel in the treatment of advanced solid tumors: a meta-analysis[J]. *Cancer Treatment Reviews*, 2012, 38(6): 613-617.
- [47] SCHUETTE W, BLANKENBURG T, GUSCHALL W, et al. Multicenter randomized trial for stage IIIB/IV non-small-cell

- lung cancer using every-3-week versus weekly paclitaxel/carboplatin[J]. *Clinical Lung Cancer*, 2006, 7(5): 338-343.
- [48] BELANI C P, RAMALINGAM S, PERRY M C, et al. Randomized, phase III study of weekly paclitaxel in combination with carboplatin versus standard every-3-weeks administration of carboplatin and paclitaxel for patients with previously untreated advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2008, 26(3): 468-473.
- [49] SEIDMAN A D, BERRY D, CIRINCIONE C, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2008, 26(10): 1642-1649.
- [50] KATSUMATA N, YASUDA M, ISONISHI S, et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial[J]. *The Lancet Oncology*, 2013, 14(10): 1020-1026.
- [51] KATSUINATA N, YASUDA M, TAKAHASHI F. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomized controlled trial[J]. *Lancet*, 2009, 374: 1331-1338.
- [52] CHAN J, BRADY M, PENSON R, et al. Phase III trial of every-3-weeks paclitaxel vs. dose dense weekly paclitaxel with carboplatin plus/bevacizumab in epithelial ovarian, peritoneal, fallopian tube cancer: GOG 262 (NCT01167712)[C]// *International Journal of Gynecological Cancer*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013, 23(8).
- [53] PIGNATA S, SCAMBIA G, KATSAROS D, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial[J]. *The Lancet Oncology*, 2014, 15(4): 396-405.
- [54] SCHUETTE W, NAGEL S, BLANKENBURG T, et al. Phase III study of second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with weekly compared with 3-weekly docetaxel[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2005, 23(33): 8389-8395.
- [55] HORGAN A M, SERUGA B, POND G R, et al. Tolerability and efficacy of docetaxel in older men with metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC) in the TAX 327 trial[J]. *Journal of Geriatric Oncology*, 2014, 5(2): 119-126.
- [56] PERRONE F, NUZZO F, Di RELLE F, et al. Weekly docetaxel versus CMF as adjuvant chemotherapy for older women with early breast cancer: final results of the randomized phase III ELDA trial[J]. *Annals of Oncology*, 2014, 26(4): 675-682.
- [57] TANNOCK I F, de WIT R, BERRY W R, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer[J]. *New England Journal of Medicine*, 2004, 351(15): 1502-1512.
- [58] SPARANO J A, WANG M, MARTINO S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer[J]. *New England Journal of Medicine*, 2008, 358(16): 1663-1671.
- [59] BAKER S D, ZHAO M, LEE C K K, et al. Comparative pharmacokinetics of weekly and every-three-weeks docetaxel[J]. *Clinical Cancer Research*, 2004, 10(6): 1976-1983.
- [60] BRUNO R, OLIVARES R, BERILLE J, et al.  $\alpha$ -1-acid glycoprotein as an independent predictor for treatment effects and a prognostic factor of survival in patients with non-small cell lung cancer treated with docetaxel[J]. *Clinical Cancer Research*, 2003, 9(3): 1077-1082.
- [61] BRUNO R, HILLE D, RIVA A, et al. Population pharmacokinetics/pharmacodynamics of docetaxel in phase II studies in patients with cancer[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 1998, 16(1): 187-196.
- [62] 张明军. 降低多西紫杉醇不良反应的可行性临床研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2009.  
ZHANG M J. Clinical research of the feasibility to reduce adverse reactions of docetaxel[D]. Hefei: Anhui Medical University, 2009. (in Chinese)
- [63] 王宏, 王卫中, 孙媛媛, 等. 紫杉醇动脉灌注治疗非小细胞肺癌疗效观察[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2008, 15(5): 445-446.

- WANG H, WANG W Z, SUN Y Y, et al. Paclitaxel arterial infusion in the treatment of non-small cell lung cancer[J]. *China Journal of Clinical Oncology and Rehabilitation*, 2008, 15(5): 445-446. (in Chinese)
- [64] 黄兴华. 多西紫杉醇联合奥沙利铂经动脉给药治疗局部晚期子宫颈癌疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2014, 23 (23): 2582-2583.
- HUANG X H. Therapeutic effect of docetaxel combined with oxaliplatin via aorta in the treatment of locally advanced cervical cancer[J]. *Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*, 2014, 23(23): 2582-2583. (in Chinese)
- [65] 冯龙, 郭武华, 李凌, 等. 多西紫杉醇联合顺铂和 5-Fu 化疗栓塞联合 CF/5-Fu 静脉化疗治疗胃癌肝转移的临床观察[J]. *重庆医学*, 2012, 41 (32): 3428-3429.
- FENG L, GUO W H, LI L, et al. Docetaxel combined with cisplatin and 5-Fu chemoembolization combined with CF/5-Fu intravenous chemotherapy in the treatment of gastric cancer liver metastases[J]. *Chongqing Medicine*, 2012, 41(32): 3428-3429. (in Chinese)
- [66] ETTINGER D S, AKERLEY W, BORGHAEI H, et al. Non-small cell lung cancer[J]. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2012, 10(10): 1236-1271.
- [67] 黄芳. 多西紫杉醇治疗老年晚期非小细胞肺癌患者的临床分析[J]. *实用预防医学*, 2012, 19 (1): 100-101.
- HUANG F. Clinical analysis of docetaxel in treatment of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Practical Preventive Medicine*, 2012, 19(1): 100-101. (in Chinese)
- [68] SHEPHERD F A, RODRIGUES PEREIRA J, CIULEANU T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer[J]. *New England Journal of Medicine*, 2005, 353(2): 123-132.
- [69] LEIGHL N B. Treatment paradigms for patients with metastatic non-small-cell lung cancer: first-, second-, and third-line[J]. *Current Oncology*, 2012, 19(Suppl.): S52-S58.
- [70] BERTOLINI F, PAUL S, MANCUSO P, et al. Maximum tolerable dose and low-dose metronomic chemotherapy have opposite effects on the mobilization and viability of circulating endothelial progenitor cells[J]. *Cancer Research*, 2003, 63(15): 4342-4346.
- [71] SHAKED Y, HENKE E, ROODHART J M L, et al. Rapid chemotherapy-induced acute endothelial progenitor cell mobilization: implications for antiangiogenic drugs as chemosensitizing agents[J]. *Cancer Cell*, 2008, 14(3): 263-273.
- [72] SHAKED Y, CIARROCCHI A, FRANCO M, et al. Therapy-induced acute recruitment of circulating endothelial progenitor cells to tumors[J]. *Science*, 2006, 313(5794): 1785-1787.
- [73] SHENG J, YANG Y P, YANG B J, et al. Efficacy of addition of antiangiogenic agents to taxanes-containing chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis and systemic review[J]. *Medicine*, 2015, 94(31): e1282-e1289.
- [74] CHEN K, SHI W. Autophagy regulates resistance of non-small cell lung cancer cells to paclitaxel[J]. *Tumor Biology*, 2016, 37(8): 10539-10544.
- [75] TENG M, CHOY H, DEVORE R D, et al. Phase I trial of outpatient weekly docetaxel and concurrent radiation therapy for stage III unresectable non-small cell lung cancer: a vanderbilt cancer center affiliate network (VLAN) trial[J]. *American Society of Clinical Oncology*, 1998, 17: 503a: 1938.
- [76] LLOYD S, CHANG B W. Current strategies in chemoradiation for esophageal cancer[J]. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 2014, 5(3): 156-165.
- [77] WEINER L M. Paclitaxel in the treatment of esophageal cancer[J]. *Seminars in Oncology*, 1999, 26(1 Suppl. 2): 106-108.
- [78] HOFFMAN J P, LIPSITZ S, PISANSKY T, et al. Phase II trial of preoperative radiation therapy and chemotherapy for patients with localized, resectable adenocarcinoma of the pancreas: an Eastern Cooperative Oncology Group Study[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 1998, 16(1): 317-323.
- [79] SAFRAN H, KING T P, CHOY H, et al. Paclitaxel and concurrent radiation for locally advanced pancreatic and gastric cancer:

- a phase I study[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 1997, 15(3): 901-907.
- [80] ZHANG B N, ZHANG B, TANG Z H, et al. 10-year changes and development of surgical treatment for breast cancer in China[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2012, 34(8): 582-587.
- [81] MAURI D, KAMPOSORAS K, TSALI L, et al. Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: a meta-analysis[J]. *Cancer Treatment Reviews*, 2010, 36(1): 69-74.
- [82] 王妍, 郭翔宇, 王笑新, 等. TP方案与NP方案治疗晚期乳腺癌的临床对比研究[J]. *中国医药导报*, 2013, 10(13): 45-47.
- WANG Y, GUO X Y, WANG X X, et al. Comparative analysis of TP program and NP program in the treatment of advanced breast cancer[J]. *China Medical Herald*, 2013, 10(13): 45-47. (in Chinese)
- [83] ISHIGAMI E, SAKAKIBARA M, SAKAKIBARA J, et al. Phase II study of neoadjuvant anthracycline combined with nanoparticle albumin-bound paclitaxel for human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer[J]. *Molecular and Clinical Oncology*, 2017, 7(6): 1079-1082.
- [84] CANCELLO G, BAGNARDI V, SANGALLI C, et al. Phase II study with epirubicin, cisplatin, and infusional fluorouracil followed by weekly paclitaxel with metronomic cyclophosphamide as a preoperative treatment of triple-negative breast cancer[J]. *Clinical Breast Cancer*, 2015, 15(4): 259-265.
- [85] 尹文祯, 罗晓波, 杨信太, 等. 紫杉醇联合吡柔比星治疗晚期乳腺癌临床观察[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2008, 15(5): 462-463.
- YIN W Z, LUO X B, YANG X T, et al. Combination of paclitaxel and pirarubicin in the treatment of patients with advanced breast cancer[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology and Rehabilitation*, 2008, 15(5): 462-463. (in Chinese)
- [86] 李春艳, 张芳, 李庆云, 等. GP方案与NP方案治疗蒽环类及紫杉类耐药晚期乳腺癌的疗效观察[J]. *现代肿瘤医学*, 2013, 21(2): 311-313.
- LI C Y, ZHANG F, LI Q Y, et al. Clinical observation of GP and NP regimen in treating advanced breast cancer patients with anthracycline and taxane resistant[J]. *Modern Oncology*, 2013, 21(2): 311-313. (in Chinese)
- [87] 丁滨. 卵巢癌治疗研究进展[J]. *人民军医*, 2011, 54(3): 237-239.
- DING B. Advances in the treatment of ovarian cancer[J]. *People's Military Surgeon*, 2011, 54(3): 237-239. (in Chinese)
- [88] MIKUŁA-PIETRASIŁK J, SOSIŃSKA P, KSIAŻEK K. Resveratrol inhibits ovarian cancer cell adhesion to peritoneal mesothelium *in vitro* by modulating the production of  $\alpha 5\beta 1$  integrins and hyaluronic acid[J]. *Gynecologic Oncology*, 2014, 134(3): 624-630.
- [89] LI D P, DU C, ZHANG Z M, et al. Breastfeeding and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis of 40 epidemiological studies[J]. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2014, 15(12): 4829-4837.
- [90] FANG F, ZUO Q, PILROSE J, et al. Decitabine reactivated pathways in platinum resistant ovarian cancer[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(11): 3579-3589.
- [91] COLEMAN R L, BRADY M F, HERZOG T J, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *The Lancet Oncology*, 2017, 18(6): 779-791.
- [92] YOSHIHAMA T, NOMURA H, IWASA N, et al. Efficacy and safety of dose-dense paclitaxel plus carboplatin as neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer[J]. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2017, 47(11): 1019-1023.
- [93] POONAWALLA I B, PARIKH R C, DU X L, et al. Cost effectiveness of chemotherapeutic agents and targeted biologics in ovarian cancer: a systematic review[J]. *PharmacoEconomics*, 2015, 33(11): 1155-1185.
- [94] MABUCHI S, ISOHASHI F, YOKOI T, et al. A phase II study of postoperative concurrent carboplatin and paclitaxel combined with intensity-modulated pelvic radiotherapy followed by consolidation chemotherapy in surgically treated cervical

- cancer patients with positive pelvic lymph nodes[J]. *Gynecologic Oncology*, 2016, 141(2): 240-246.
- [95] ROSEN V M, GUERRA I, McCORMACK M, et al. Systematic review and network meta-analysis of bevacizumab plus first-line topotecan-paclitaxel or cisplatin-paclitaxel versus non-bevacizumab-containing therapies in persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer[J]. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2017, 27(6): 1237.
- [96] KUDLOWITZ D, MUGGIA F. Defining risks of taxane neuropathy: insights from randomized clinical trials[J]. *Clinical Cancer Research*, 2013, 19(17): 4570-4577.
- [97] SALIHI R, LEUNEN K, MOERMAN P, et al. Neoadjuvant weekly paclitaxel-carboplatin is effective in stage I-II cervical cancer[J]. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2017, 27(6): 1256-1260.
- [98] HULSTON C J, JEUKENDRUP A E. No placebo effect from carbohydrate intake during prolonged exercise[J]. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 2009, 19(3): 275-284.
- [99] ROWINSKY E K, GILBERT M R, McGUIRE W P, et al. Sequences of taxol and cisplatin: a phase I and pharmacologic study[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 1991, 9(9): 1692-1703.
- [100] TAN A R, JOHANNES H, RASTOGI P, et al. Weekly paclitaxel and concurrent pazopanib following doxorubicin and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy for HER-negative locally advanced breast cancer: NSABP Foundation FB-6, a phase II study[J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2015, 149(1): 163-169.
- [101] MASUDA N, HIGAKI K, TAKANO T, et al. A phase II study of metronomic paclitaxel/cyclophosphamide/capecitabine followed by 5-fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide as preoperative chemotherapy for triple-negative or low hormone receptor expressing/HER2-negative primary breast cancer[J]. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2014, 74(2): 229-238.
- [102] LIEBMANN J E, FISHER J, TEAGUE D, et al. Sequence dependence of paclitaxel (Taxol<sup>®</sup>) combined with cisplatin or alkylators in human cancer cells[J]. *Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics*, 1994, 6(1): 25-31.
- [103] PANDAY V R, HUIZING M T, WILLEMSE P H, et al. Hepatic metabolism of paclitaxel and its impact in patients with altered hepatic function[J]. *Seminars in Oncology*, 1997, 24(4 Suppl. 11): S11-34-S11-38.
- [104] PRONK L C, SCHRIJVERS D, SCHELLENS J H M, et al. Phase I study on docetaxel and ifosfamide in patients with advanced solid tumours[J]. *British Journal of Cancer*, 1998, 77(1): 153-158.
- [105] JAMIS-DOW C A, KLECKER R W, KATKI A G, et al. Metabolism of taxol by human and rat liver *in vitro*: a screen for drug interactions and interspecies differences[J]. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 1995, 36(2): 107-114.
- [106] ERDOĞAR N, ESENDAĞLI G, NIELSEN T T, et al. Therapeutic efficacy of folate receptor-targeted amphiphilic cyclodextrin nanoparticles as a novel vehicle for paclitaxel delivery in breast cancer[J]. *Journal of Drug Targeting*, 2018, 26(1): 66-74.
- [107] CHEN L, CHEN B, DENG L, et al. An optimized two-vial formulation lipid nanoemulsion of paclitaxel for targeted delivery to tumor[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2017, 534(1-2): 308-315.
- [108] RUTTALA H B, RAMASAMY T, SHIN B S, et al. Layer-by-layer assembly of hierarchical nanoarchitectures to enhance the systemic performance of nanoparticle albumin-bound paclitaxel[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2017, 519(1-2): 11-21.
- [109] LIANG H, HUANG Q, ZHOU B, et al. Self-assembled zein-sodium carboxymethyl cellulose nanoparticles as an effective drug carrier and transporter[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2015, 3(16): 3242-3253.
- [110] JAIN M M, GUPTE S U, PATIL S G, et al. Paclitaxel injection concentrate for nanodispersion versus nab-paclitaxel in women with metastatic breast cancer: a multicenter, randomized, comparative phase II/III study[J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2016, 156(1): 125-134.
- [111] WANG Q, LI C, REN T, et al. Poly(vinyl methyl ether/maleic anhydride)-doped PEG-PLA nanoparticles for oral paclitaxel delivery to improve bioadhesive efficiency[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2017, 14(10): 3598-3608.

- 
- [112] SCHLEICH N, PO C, JACOBS D, et al. Comparison of active, passive and magnetic targeting to tumors of multifunctional paclitaxel/SPIO-loaded nanoparticles for tumor imaging and therapy[J]. *Journal of Controlled Release*, 2014, 194: 82-91.
- [113] HAN J, MICHEL A R, LEE H S, et al. Nanoparticles containing high loads of paclitaxel-silicate prodrugs: formulation, drug release, and anticancer efficacy[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2015, 12(12): 4329-4335.
- [114] LI N, CAI H, JIANG L, et al. Enzyme-sensitive and amphiphilic PEGylated dendrimer-paclitaxel prodrug-based nanoparticles for enhanced stability and anticancer efficacy[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2017, 9(8): 6865-6877.
- [115] YANG F H, ZHANG Q, LIANG Q Y, et al. Bioavailability enhancement of paclitaxel via a novel oral drug delivery system: paclitaxel-loaded glycyrrhizic acid micelles[J]. *Molecules*, 2015, 20(3): 4337-4356.
- [116] JOERGER M. Metabolism of the taxanes including nab-paclitaxel[J]. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 2015, 11(5): 691-702.