

## 西罗莫司的药理学作用研究进展

苏风云, 刘爱军, 苏定冯(第二军医大学药学院药理学教研室, 上海 200433)

**[摘要]** 西罗莫司(sirrolimus)又名雷帕霉素(rapamycin)是一种大环内酯抗生素,目前作为免疫抑制剂已在临床上广泛使用。作为国内外研究的热点,研究发现西罗莫司具有抗炎、免疫调节、抗肿瘤、抗动脉粥样硬化、抗衰老和神经保护等多种生物活性。本文综述了其近十多年来西罗莫司药理学作用的研究进展,并对其发展前景做了展望。

**[关键词]** 西罗莫司;药理学作用;免疫抑制;神经保护

**[中图分类号]** R978.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2011)05-0336-04

## Advance in pharmacological effects of sirolimus

SU Feng-yun, LIU Ai-jun, SU Ding-feng (Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**[Abstract]** Sirolimus, a kind of macrolide antibiotics, was widely used in clinical as immunosuppressive agents. In recently research, it had been found that sirolimus had potent biologic activities in terms of anti-inflammatory, immunosuppression, anti-neoplasms, anti-atherosclerosis, anti-aging, neuroprotection and so on. The progress pharmacological effects in the past ten years and forecasted and the development prospects of sirolimus were reviewed in this paper.

**[Key words]** sirolimus; pharmacological effect; immunosuppression; neuroprotection

西罗莫司(sirrolimus)又名雷帕霉素(rapamycin)是20世纪70年代初由加拿大Ayerst研究所从放线菌培养液中分离出来的大环内酯类抗生素。开始时作为低毒性的抗真菌药物,但由于其过低的抗菌活性而遭冷遇。直到1997年由于其结构与FK506相似而被发现同样具有免疫抑制活性,被FDA批准作为免疫抑制剂应用于肾移植;在上世纪90年代中期,人们发现其对T淋巴细胞增殖有抑制的作用,又引导将其用于抗肿瘤细胞治疗。西罗莫司通过抑制mTOR(mammalian target of rapamycin)蛋白的激酶活性,发挥抗菌、免疫抑制和抗肿瘤的作用。最近国内外研究发现<sup>[1,2]</sup>,西罗莫司有很好的神经保护活性和抗帕金森病能力,并能够延长小鼠的平均和最长寿命多达14%。本文就对西罗莫司的药理学作用研究进展作简要的综述。

### 1 抗炎作用

20世纪80年代,西罗莫司作为大环内酯类抗菌药物被发现认识,但由于其过低的抗菌活性而没有得到广泛的应用。但最近国内有研究发现<sup>[3]</sup>,西罗莫司在临床上应用可能有助于抑制机体过度炎症

反应过程,并减轻失控性的过度炎症反应引起的一系列并发症如急性肝损伤等。西罗莫司可以通过选择性的部分抑制STAT3的活化,减轻肝肺肾组织中主要炎性介质IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 基因的表达,同时促进IL-10的表达,从而有可能使肝功能得到明显的改善。姚胜等<sup>[4]</sup>在对烫伤脓毒症早期应用西罗莫司时,发现其有助于促进IL-10的内源性抗炎效应,从而减轻失控性炎症反应和急性肝损伤。Krakauer等<sup>[5]</sup>研究发现,西罗莫司能减轻大鼠由葡萄球菌肠毒素B引起的毒素性休克,在体内外水平均可阻碍MCP-1,IL-6等炎性细胞因子的释放。西罗莫司作为一种当今广泛应用的新型、副作用少的免疫抑制剂,其作用机制可能与调节炎症效应的信号转导途径有关。

### 2 抗肿瘤作用

机体细胞的分裂增殖受到精细、复杂的网络调控,mTOR蛋白在该调控系统中的作用尤为重要。PI3K/AKT/mTOR信号途径的激活可以抑制多种刺激因素激活的细胞凋亡,促进细胞的生存和分裂增殖。西罗莫司进入细胞后与胞浆中的FK506结合蛋白12(FKBP12)形成复合物,此复合物再与mTOR结合而抑制其激酶活性<sup>[6]</sup>。S6K1和4EBP1是mTOR的两个主要底物,控制着细胞增殖和转化所需的特殊mRNAs的翻译,是调节细胞周期蛋白cyc-

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(30901809)。

**[作者简介]** 苏风云(1983-),女,硕士研究生。E-mail:sufengyun1122@163.com。

**[通讯作者]** 苏定冯。E-mail:dfsu2008@gmail.com。

lin D1、c-myc 等生物合成的关键因子。西罗莫司通过抑制 mTOR 的活性,控制细胞周期蛋白的合成,从而使细胞阻滞在 G1 期,而抑制肿瘤细胞的分裂增殖,诱导肿瘤细胞凋亡。Jiang 等<sup>[7]</sup>研究发现,西罗莫司作为 mTOR 的抑制剂可通过阻断基质金属蛋白酶 MT1-MMP 的表达,而显著减少癌细胞的侵袭。在胰腺癌中, mTOR 抑制剂可抑制几乎所有 P53 缺陷的癌细胞株的生长<sup>[8]</sup>。一般认为,西罗莫司可通过抑制血清和血管内皮细胞生长因子驱动的血管内皮细胞生长及抑制 HIF-1 对血管内皮细胞生长的刺激作用两条途径,发挥抑制肿瘤血管生成,进而抑制肿瘤恶性增殖的作用。

近几年新研制合成的西罗莫司的衍生物依维莫司( everolimus), CCI-779, AP23573 等的稳定性和溶解性更好,免疫抑制活性更弱,抗肿瘤活性较好<sup>[9,10]</sup>。

### 3 免疫抑制作用

国内外研究证明,西罗莫司作为一种强有力的免疫抑制剂,在不同种类的器官移植动物模型上都有显著的抗排斥反应活性。在临床上广泛用于肝肾移植后的抗免疫排斥反应。最近 Tasi 等<sup>[11]</sup>研究发现,在没有用抗体诱导治疗的情况下,极小量的钙神经素抑制剂与西罗莫司合用能有效地减少肾移植后的急性排斥反应,提高肾功能和移植物的存活率。但也有研究发现<sup>[12]</sup>,西罗莫司在临床用药中有引发间质性肺炎的可能性发生,停药后症状既能得到缓解。传统的免疫抑制剂在有效控制器官移植后免疫排斥反应的同时,却增加了患者新生肿瘤发生或肿瘤复发的机会。西罗莫司既具有很好的免疫抑制作用,又能抑制肿瘤生长、增殖及转移,且肾毒性低,而更具有临床应有的前景。

### 4 心血管作用

西罗莫司作为 mTOR 抑制药,通过抑制血管平滑肌细胞、心肌细胞的增殖和生长以及舒张血管方面对心血管起作用。在血管机械损伤、移植后血管病变以及动脉粥样硬化等多种动物模型中,西罗莫司均具有抑制血管平滑肌细胞增生的作用<sup>[13]</sup>。有研究发现<sup>[14]</sup>,纳克级西罗莫司可显著减少血小板源性生长因子(PDGF-BB)刺激生成的平滑肌样细胞和由血管内皮生长因子诱导的人主动脉血管平滑肌细胞、内皮细胞样细胞、人脐静脉内皮细胞的数量。西罗莫司药物涂层支架,因其能局部缓慢释放西罗莫司抑制血管内膜过度增生而显著抑制血管成型后的再狭窄,2003 年被 FDA 批准用于药物洗脱支架,

被临床广泛用于经皮冠状动脉介入治疗。BETS<sup>[15]</sup>试验证实冠脉介入治疗术后 9 个月随访西罗莫司涂层支架可显著改善糖尿病患者的冠脉再狭窄,2 年后仍然有效。Kun 等<sup>[16]</sup>研究发现,西罗莫司可通过影响 IL-1 $\beta$  刺激的人血管平滑肌细胞内胆固醇稳态,下调极低密度脂蛋白和低密度脂蛋白受体基因的表达、上调 ABCA1 和 ABCG1 基因表达以及减少炎症因子的生成,而发挥抗动脉粥样硬化的作用,从而抑制慢性心脑血管病的发生发展。近年研究发现, mTOR 通路与心肌肥大有关<sup>[17]</sup>。甲状腺激素刺激导致心肌肥大的关键机制之一是 PKB/mTOR 信号通路异常,西罗莫司则可以完全逆转此状态下的心肌肥厚<sup>[18]</sup>。Soesanto 等<sup>[19]</sup>通过给予原发性高血压大鼠西罗莫司,发现其心肌肥厚的程度明显减弱,从而进一步证明了西罗莫司有一定的抗心肌肥厚作用。西罗莫司的抗心肌肥厚的作用,使得 TOR 信号通路与心肌肥厚的发生和进展的关系引起了人们的关注,为心肌肥厚的发病机制的研究提供了新的思路。

### 5 神经保护和抗衰老的作用

以往有研究发现,西罗莫司作为一种亲免疫配体有强大的神经保护和营养活性<sup>[20]</sup>。但由于其强大的免疫抑制活性,限制了其在神经保护方面的应用。Benfang 等<sup>[21]</sup>在对西罗莫司的 mTOR 结合区域进行修饰后产生了两种新亲免疫配体 WYE-592 和 ILS-920,其能通过 FKBP52 蛋白和 L-型电压依赖性钙通道的  $\beta 1$  亚基结合而发挥对脑皮层神经元细胞的强大的神经营养活性,能有效的减轻啮齿类动物缺血性脑卒中的缺血面积。这两种衍生物有强大的神经保护活性,却有很低免疫抑制活性,因而在神经系统疾病的防治上有极大地前景和价值。以往有研究发现,西罗莫司通过作用于 TOR 并抑制其激酶的活性会延长酵母、蠕虫和果蝇的寿命<sup>[22,23]</sup>。最新研究发现<sup>[24]</sup>,西罗莫司通过特定的作用于 TOR 信号通路的 TORC1 分支,进而影响细胞自噬和蛋白质的翻译,发挥延长成年果蝇的寿命的作用。现在,在美国三个不同的实验室中重复的实验表明,以可实质性抑制 TOR 信号作用的一个剂量对雄性和雌性小鼠施用西罗莫司,能够将它们的平均和最长寿命延长多达 14%<sup>[2]</sup>。最新研究发现,西罗莫司有抗帕金森病的作用<sup>[3]</sup>。Malagelada 等人研究发现,西罗莫司可能通过选择性的抑制 mTOR 的活性从而阻断 RTP801/REDD1/Ddit4 蛋白的翻译,最终在细胞水平和帕金森病动物模型抑制神经元细胞的凋亡,发挥抗帕金森病的作用<sup>[25]</sup>。西罗莫司及其衍生物

的强大的神经保护和抗衰老的活性越来越受到人们的关注,并为神经系统和脑血管疾病的防治提供了新的研究资料。

## 6 其他方面

Ponseti 等<sup>[26]</sup>研究发现,重症肌无力患者经过西罗莫司平均 12 个月的治疗,5% 的患者达到稳定缓解而不需要其他药物的治疗,39% 的患者肌力明显增加,87% 的患者需要维持治疗达到临床缓解。Phornphutkul 等<sup>[27]</sup>在对兔子近端胫骨生长面进行西罗莫司微型真空泵渗透给药后,发现与对照组相比,西罗莫司给药组胫骨的生长明显减慢,骨生长面的面积减少,甚至愈合,这种抑制作用在骨骼快速生长阶段尤为明显。他们认为,营养素通过 mTOR 介导的骨生长面的软骨的形成而促进骨的生长,而西罗莫司通过抑制 mTOR 的效应而起负面作用,因而应慎用用于骨骼生长发育期的少年儿童。

## 7 展望

西罗莫司作为一种新型的低毒性和高效能的免疫抑制剂和抗肿瘤药物,具有很高的开发和利用价值,将对我国器官移植、自身免疫性疾病和肿瘤的治疗起重要的推动作用。同时,西罗莫司的神经保护活性、抗衰老和延长寿命的活性越来越受到人们的关注,已经成为国内外研究的焦点和热点。随着老年人口的日益增多,延年益寿已深入人心。西罗莫司的抗衰老活性如能得到有效地利用,长生不老也许不再是神话。

## 【参考文献】

- [1] Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, *et al.* Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice [J]. *Nature*, 2009,460(7253):392.
- [2] Spilman P, Podlitskaya N, Hart MJ, *et al.* Inhibition of mTOR by rapamycin abolishes cognitive deficits and reduces amyloid-beta levels in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *PLoS One*, 2010,5(4):e9979.
- [3] Zhai XZ, Yao YM, Wang SH, *et al.* Activation of signal transducer and activator of transcription 3 in multiple organs of rats with sepsis [J]. *Chin J Trauma*, 2004,20(3):146.
- [4] 姚 胜,姚咏明,李红云,等. 雷帕霉素对烫伤后金黄色葡萄球菌脓毒症大鼠白细胞介素 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2006, 15(1):34.
- [5] Krakauer T, Buckley M, Issaq HJ, *et al.* Rapamycin protects mice from staphylococcal enterotoxin B-induced toxic shock and blocks cytokine release in vitro and in vivo [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010,54(3):1125.
- [6] Huang S, Houghton PJ. Inhibitors of mammalian target of rapamycin as novel antitumor agents: from bench to clinic [J]. *Curr Opin Invest Drugs*, 2002,3(2):295.
- [7] Jiang BH, Liu LZ. PI3K/PTEN signaling in angiogenesis and tumorigenesis [J]. *Adv Cancer Res*, 2009,102:19.
- [8] Strimpakos AS, Syrigos KN, Saif MW. The molecular targets for the diagnosis and treatment of pancreatic cancer [J]. *Gut Liver*, 2010,4(4):433.
- [9] Sedrani R, Cotterns S, Kallen J. Chemical modification of rapamycin: the discovery of SDZ RAD [J]. *Transplant Proc*, 1998,30(5):2192.
- [10] Merimsky O, Jiveliouk I, Sagi-Eisenberg R. Targeting mTOR in HIV-Negative Classic Kaposi's Sarcoma [J]. *Sarcoma*, 2008, 2008:825093.
- [11] Tsai MK, Wu FL, Lai IR, *et al.* Decreased acute rejection and improved renal allograft survival using sirolimus and low-dose calcineurin inhibitors without induction therapy [J]. *Int J Artif Organs*, 2009, 32(6):371.
- [12] 张全胜,史 瑞,刘懿禾. 肝移植术后西罗莫司致间质性肺炎 [J]. *中国危重病急救医学*, 2010, 7:436.
- [13] Josep MC. Nonimmunosuppressive effects of mammalian target of rapamycin inhibitors [J]. *Transplant Rev*, 2008,22(1):73.
- [14] Fukuda D, Sata M, Tanaka K, *et al.* Potent inhibitory effect of sirolimus on circulating vascular progenitor cells [J]. *Circulation*, 2005,111(7):926.
- [15] Jiménez-Quevedo P, Sabaté M, Angiolillo DJ, *et al.* Long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stent implantation in diabetic patients with de novo coronary stenoses: long-term results of the DIABETES trial [J]. *Eur Heart J*, 2007,28(16):1946.
- [16] Ma KL, Ruan XZ, Powis SH, *et al.* Anti-atherosclerotic effects of sirolimus on human vascular smooth muscle cells [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007,292(6):H2721.
- [17] Lee CH, Inoki K, Guan KL. mTOR pathway as a target in tissue hypertrophy [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2007,47:443.
- [18] Kuzman JA, O'Connell TD, Gerdes AM. Rapamycin prevents thyroid hormone-induced cardiac hypertrophy [J]. *Endocrinology*, 2007,148(7):3477.
- [19] Soesanto W, Lin HY, Hu E, *et al.* Mammalian target of rapamycin is a critical regulator of cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats [J]. *Hypertension*, 2009,54(6):1321.
- [20] Steiner JP, Connolly MA, Valentine HL, *et al.* Neurotrophic actions of nonimmunosuppressive analogues of immunosuppressive drugs FK506, rapamycin, and cyclosporine A [J]. *Nat med*, 1997,3(4):421.
- [21] Ruan B, Pong K, Jow F, *et al.* Binding of rapamycin analogs to calcium channels and FKBP52 contributes to their neuroprotective activities [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008,105(1):33.
- [22] Qi H, Chen Y, Fu X, *et al.* TOR regulates cell death induced by telomere dysfunction in budding yeast [J]. *PLoS One*, 2008,3(10):e3520.
- [23] Liu S, Lu B. Reduction of protein translation and activation of autophagy protect against PINK1 pathogenesis in *Drosophila melanogaster* [J]. *PLoS Genet*, 2010,6(12):e1001237.
- [24] Bjedov I, Toivonen JM, Kerr F, *et al.* Mechanisms of life span extension by rapamycin in the fruit fly *Drosophila melanogaster* [J]. *Cell Metab*, 2010,11(1):35.

讨;根据国家卫生部颁发的《处方管理办法》第二十八条明确规定“医师利用计算机开具、传递普通处方时,需同时打印纸质处方,其格式与手写处方一致,打印的处方经签名后有效”<sup>[3]</sup>。如果医生没有在处方并在纸质处方上手写签名或盖章,遇到医疗纠纷,很可能让医生和医院处于相当不利的地位。

**1.2.4** 处方管理办法对处方颜色的要求,我院的电子处方目前无法做到。另外,《处方管理办法》第二十八条规定普通处方可以用电脑开方,但没有明确指示急诊、儿科、麻醉精神处方是否也可用电脑打印处方<sup>[3]</sup>。我院对以上处方还是使用手工开具的方法。电子处方和手工处方同用给处方管理也带来了一定麻烦。

**1.2.5** 电子处方的保存问题,根据《处方管理办法》第二十八条和第五十条对处方传递和保存的规定,我院还是保存了纸质处方,未用光盘或磁盘等新的媒介保存处方。电子处方本来是“增效节能”的先进技术,如果法规还是停留在对纸质处方的管理上,电子处方带来的还是医疗成本的增加。纸质处方保存占地浪费,查询不便,是长期以来的实际问题。

**1.2.6** 电子处方工作流程对网络和电力系统过于依赖,一旦网络瘫痪或出现电力问题,将给工作造成极大不便。

## 2 结果

根据杨木英和刘伯茂的报道<sup>[4]</sup>,其他医院对于处方审核工作都是安排在收费之前进行的,这是我院电子处方流程中,最值得商榷的地方,需要在今后的工作中加以调整。关于知情权的问题,尽管我院提供了详尽的诊疗通知书,还是需要作好解释工作,以得到患者的理解。而处方外配其实是每个医疗机构都比较忌讳的问题,我院虽然也提供外配处方,但并未对患者作出明示。在现行的流程下,由于外配处方一般未经药剂科审核,考虑到社会药房的实际情况,我院处方外配存在一定的安全隐患。为避免此隐患,切实保障患者的用药安全,也需要对现行的电子处方工作流程作一定调整,比如考虑外配处方由药剂科审核后提供患者。关于电子处方法律层面

的问题,是我院和其他医疗机构共同面临的问题,需要有关部门出台新的法律法规或补充规定加以规范。首先是电子签名的问题。我院已着手考虑应用计算机的电子签名技术,即将电子签名技术应用于电子处方,使之对电子签名和处方数据内容、形式的任何改动能够被发现,以及对处方数据输入者身份的有效识别,从而达到《电子签名法》的要求<sup>[5]</sup>。实现电子处方各环节的身份认证,建立处方的数字签名和验证,以确保电子处方内容信息的安全性、完整性、可靠性和不可否认性。只有技术的成熟可靠,才能得到法律的认可。其次是处方的规格和保存的问题。比如在磁媒质上处方规格如何界定,磁媒质保存处方是否合法等等,都有待相关部门在现行法律法规的基础上进行补充说明。

## 3 结论

电子处方作为技术进步而派生的新事物其先进性是毋庸置疑的。当前我院和兄弟医疗机构在实际应用电子处方中所遇到的问题,一般可以通过合理的安排流程得以解决。电子处方目前的最大问题还是等待法律的认可和保障,相信随着法律法规的健全,科技的进步和应用成本的降低,电子处方必将得到广泛的普及,处方无纸化和数字化的时代已经不远了。

## 【参考文献】

- [1] 刘燕,王峻峰. 电子处方系统应用优势与问题分析[J]. 中国数字医学, 2007, 5(2): 35.
- [2] 卢晓阳,盛飞剑. 《处方管理办法(试行)》实施现状、存在的问题及建议[J]. 中国药房, 2005, 16(4): 244.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 处方管理办法[M]. 北京: 中国法制出版社, 2007.
- [4] 杨木英,刘伯茂. 我院门诊电子处方审核的情况分析[J]. 中国药房, 2005, 16(16): 1226.
- [5] 包国峰. 基于电子签名的电子处方的研究与应用[J]. 中国医院, 2006, 10(8): 17.

[收稿日期] 2010-10-07

[修回日期] 2011-03-30

(上接第338页)

- [25] Malagelada C, Jin ZH, Jackson-Lewis V, et al. Rapamycin protects against neuron death in in vitro and in vivo models of Parkinson's disease[J]. J Neurosci, 2010, 30(3): 1166.
- [26] Ponseti JM, Azem J, Fort JM, et al. Long-term results of tacrolimus in cyclosporine and prednisone-dependent myasthenia gravis

[J]. Neurology, 2005, 64(9): 1641.

- [27] Phornphutkul C, Lee M, Voigt C, et al. The effect of rapamycin on bone growth in rabbits[J]. J Orthop Res, 2009, 27(9): 1157.

[收稿日期] 2011-02-28

[修回日期] 2011-06-29