



## 新药RRx001的临床研究进展

龚杨洋, 楼春杨, 张火俊, 缪震元

### Clinical research progress on RRx-001

GONG Yangyang, LOU Chunyang, ZHANG Huojun, MIAO Zhenyuan

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202402028>

## 您可能感兴趣的其他文章

### Articles you may be interested in

中药治疗新型冠状病毒肺炎临床研究文献的质量评价

Quality evaluation of clinical trial literatures on the COVID-19 treatment with traditional Chinese medicine (TCM)

药学实践与服务. 2021, 39(3): 206-210 DOI: [10.12206/j.issn.1006-0111.202012012](https://doi.org/10.12206/j.issn.1006-0111.202012012)

中药复方抗动脉粥样硬化作用机制的研究进展

Review of anti-atherosclerosis mechanism of a TCM formula

药学实践与服务. 2021, 39(4): 295-298, 304 DOI: [10.12206/j.issn.1006-0111.202103001](https://doi.org/10.12206/j.issn.1006-0111.202103001)

阿帕替尼在恶性肿瘤治疗中的临床应用与研究进展

Clinical application and research progress of apatinib in cancer treatment

药学实践与服务. 2018, 36(2): 103-107, 130 DOI: [10.3969/j.issn.1006-0111.2018.02.002](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-0111.2018.02.002)

程序死亡受体1抗体治疗18例晚期肿瘤患者的临床疗效观察及文献复习

Clinical observation and literature review of PD-1 antibody in the treatment of 18 patients with advanced tumor

药学实践与服务. 2017, 35(2): 174-177 DOI: [10.3969/j.issn.1006-0111.2017.02.020](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-0111.2017.02.020)

靶向肿瘤微环境的紫杉醇前药研究进展

Research progress on tumor-targeting paclitaxel prodrugs

药学实践与服务. 2018, 36(1): 1-8 DOI: [10.3969/j.issn.1006-0111.2018.01.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-0111.2018.01.001)

抗新冠肺炎中药莲花清瘟胶囊化学成分与临床功效研究进展

Research progress on chemical composition and clinical efficacy of Lianhua Qingwen (LHQW) capsule, a traditional Chinese medicine (TCM) used to treat COVID-19

药学实践与服务. 2021, 39(4): 291-294, 361 DOI: [10.12206/j.issn.1006-0111.202011002](https://doi.org/10.12206/j.issn.1006-0111.202011002)



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 综述 ·

## 新药 RRx-001 的临床研究进展

龚杨洋<sup>a,b</sup>, 楼春杨<sup>c</sup>, 张火俊<sup>b</sup>, 缪震元<sup>c</sup> (海军军医大学: a. 临床八年制 2019 级, b. 第一附属医院, c. 药理学系, 上海 200433)

**[摘要]** 恶性肿瘤、神经退行性疾病、血管性疾病等一直是临床治疗的难点, 由于这些疾病的发病机制复杂, 找寻疗效高且副作用小的药物是治疗药物研究的热点。2-溴-1-(3,3-二硝基-1-氮杂环丁基)乙酮(nibrozetone, RRx-001)作为潜在首创的小分子药物, 有望成为肿瘤免疫治疗、放疗增敏和保护的重要临床一线药物。目前, RRx-001 已进入Ⅲ期临床研究阶段, Ⅱ期临床试验数据证实了 RRx-001 的临床安全性和有效性, 并且发现与临床肿瘤治疗一线药物联合用药的优越性。本文总结了 RRx-001 的作用机制研究新进展和主要临床试验研究结果, 对后续针对 RRx-001 的优化设计和临床应用具有一定的指导意义。

**[关键词]** RRx-001; 肿瘤免疫; 临床试验

**[文章编号]** 2097-2024(2026)05-0233-06

**[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202402028

## Clinical research progress on RRx-001

GONG Yangyang<sup>a,b</sup>, LOU Chunyang<sup>c</sup>, ZHANG Huojun<sup>b</sup>, MIAO Zhenyuan<sup>c</sup> (a. Class of 2019, Clinical Eight-Year Program, b. The First Affiliated Hospital, c. School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

**[Abstract]** It is difficult to treat malignant tumors, neurodegenerative diseases, and vascular diseases. For pathogenesis complexity of these diseases, researchers have focused on finding more drugs with high efficacy and low side effects. As a potential first-in-class drug, RRx-001 is expected to be an important first-line drug in tumor immunology, radiosensitizer and radio protector. Currently, RRx-001 entered phase III clinical trials. The data of the phase II clinical trials demonstrated its safety and effectivity as a single agent and in combination with first-line clinical drugs. The novel mechanisms of RRx-001 and the result of main clinical trials were summarized, which could be valuable to further optimization and clinical application.

**[Key words]** RRx-001; tumor immunology; clinical trials

Nibrozetone 化学名称为 2-溴-1-(3,3-二硝基氮杂环丁烷-1-基)乙烷-1-酮, 又称 RRx-001, 结构如图 1 所示。RRx-001 是由 EpicentRx 公司研发、具有首创潜质的小分子药物, 经过美国食品药品监督管理局(FDA)批准, RRx-001 作为孤儿药进入临床试验用于治疗小细胞癌、神经内分泌癌和胶质母细胞瘤的患者。另外, RRx-001 作为放疗增敏剂也已进入临床试验。在临床上, RRx-001 不仅可以单独使用, 还可与化疗药物、放疗药物、靶向药物及其他免疫疗法联合使用<sup>[1-2]</sup>。RRx-001 具有半衰期短, 体内代谢快的特点<sup>[3]</sup>, 临床试验采用口服给药或静脉给药<sup>[4]</sup>。作为一种新型抗肿瘤药物, RRx-001 因其结构中包含的  $\alpha$ -溴乙酰基片段, 可通过双分子亲核取代反应机制与游离的巯基, 如还原性谷胱甘

肽和血红蛋白  $\beta$  链上半胱氨酸 93( $\beta$ Cys93)等发生选择性化学反应<sup>[5]</sup>。RRx-001 最常见的不良反应是静脉输液相关疼痛, 因此临床试验研究时将 RRx-001 与患者血液混合后给药, 并以较慢的速度输注<sup>[6-7]</sup>。本文综述 RRx-001 作用机制研究的最新进展, 总结近年来 RRx-001 临床试验的研究结果, 为 RRx-001 进一步结构优化和临床应用研究提供了事实依据和指导方向。

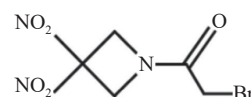


图 1 RRx-001 的化学结构

### 1 RRx-001 的作用机制研究进展

早期研究表明, RRx-001 是一种 NO 拮抗剂, 不仅可作为 NO 供体, 而且能作为“红细胞吞噬免疫治疗剂”, 可增加红细胞对肿瘤血管的依附性<sup>[8]</sup>。 $\beta$ Cys93 与 RRx-001 结合后, 释放出 NO 并入血。在缺氧条件下, RRx-001 能增强脱氧血红蛋白亚硝酸

**[作者简介]** 龚杨洋, 临床八年制本科生, Email: gonggy0904@163.com

**[通信作者]** 张火俊, 教授, 主任医师, 研究方向: 肿瘤放射治疗, Tel: (021)31162214, Email: chyzyj@163.com

盐还原酶的活性,使 NO 的生成增加<sup>[9]</sup>。RRx-001 能选择性且不可逆地与  $\beta$ Cys93 结合<sup>[10]</sup>,增加红细胞对内皮的黏附能力,提高红细胞膜磷脂酰丝氨酸表达量,并且可使红细胞优先定位到实体瘤<sup>[11]</sup>。

与 RRx-001 结合后的红细胞优先黏附在肿瘤血管内皮后,以“特洛伊木马”方式诱导肿瘤细胞凋亡,释放具有氧化还原活性的 RRx-001 和红细胞代谢物(图 2)<sup>[12]</sup>。

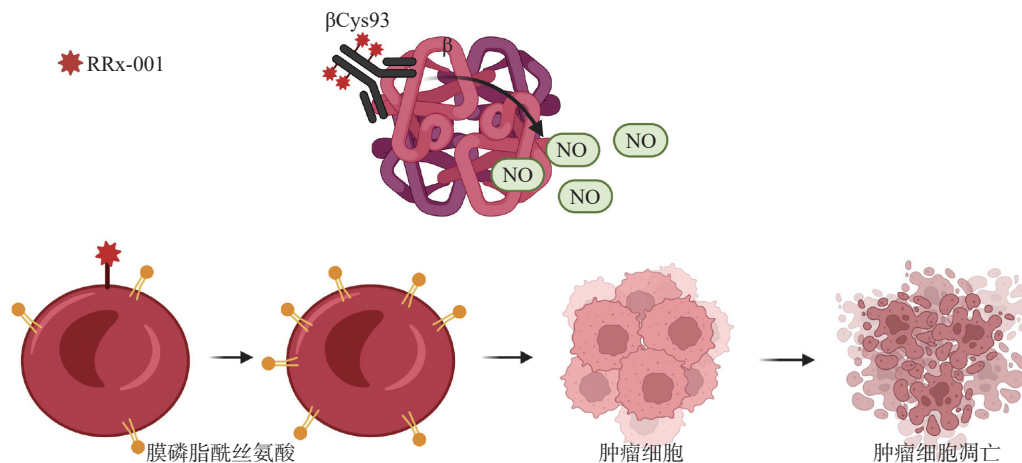


图 2 RRx-001 可作为 NO 供体发挥抗肿瘤作用

此外, RRx-001 是一种骨髓细胞瘤癌基因 (myelocytomatosis oncogene, Myc) 蛋白抑制剂, 通过抑制 Myc 可下调程序性死亡配体 1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1) 的表达从而抑制免疫逃逸。研究表明, RRx-001 还可作为核因子-E2 相关因子 2 (nuclearfactor erythroidderived 2-like 2, Nrf2) 诱导剂发挥放疗保护作用, Nrf2 是 bZip 转录因子, 属于调控蛋白, Nrf2 能通过细胞氧化还原状态的改变而被激活, 并通过上调抗氧化剂、异种生物代谢和其他细胞保护酶来恢复细胞内稳态<sup>[13]</sup>。RRx-001 能促进 Nrf2 在人克隆结肠腺癌细胞核内的积累, 导致血清 HO-1 的表达显著增加<sup>[14]</sup>。但 RRx-001 对 Nrf2 的调控具有“双刃剑”作用, Nrf2 长期激活亦有促癌作用, 可以诱导氧化应激, 使老年人或慢性病患者总生存期水平升高<sup>[15]</sup>。抑制葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD) 活性可能是 RRx-001 发挥抗肿瘤作用的另一个重要机制, 研究发现, RRx-001 能以浓度依赖的方式抑制 G6PD<sup>[16]</sup>。作为一种有效的 G6PD 抑制剂, RRx-001 已处于临床试验用于小细胞肺癌患者的治疗。并且, RRx-001 与三苯甲烷三异氰酸酯 (JQ1) 的联合治疗显著降低了皮下肿瘤组织中 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (kelch-like ECH-associated protein 1, KEAP1) 的表达水平, 通过调控 KEAP1-Nrf2-G6PD 轴, 抑制小细胞肺癌细胞的氧化还原代谢<sup>[17]</sup>。

迄今为止, RRx-001 的作用机制尚未完全明确。近年来研究表明, RRx-001 除可能通过以上作

用机制发挥抗肿瘤活性以外, 还可能作为整合素相关蛋白 (CD47 molecule gene, CD47) 小分子调节剂发挥抗肿瘤免疫活性, 并且也可作为 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 抑制剂起到抗炎作用, 进一步拓展其在抗肿瘤和抗炎药物开发中的应用。

### 1.1 RRx-001 通过调控 CD47 信号通路发挥抗肿瘤免疫活性

CD47 是肿瘤细胞上一种广泛表达的细胞表面蛋白, 能传递抗吞噬的信号, 从而阻止巨噬细胞介导的对肿瘤细胞的吞噬<sup>[18]</sup>。通过下调 CD47 的表达, 可恢复巨噬细胞的作用, 使巨噬细胞向 M1 巨噬细胞分化, 刺激粒细胞瘤 (granular cell tumor, GCT) 的吞噬作用从而达到杀灭肿瘤细胞的作用<sup>[19]</sup>。RRx-001 是首个进入临床的 CD47 小分子调节剂, 降低了肿瘤细胞和单核/巨噬细胞上 CD47 的表达水平, 恢复了 CD47-信号调节蛋白  $\alpha$  (signal regulatory protein alpha, SIRP $\alpha$ ) 相互作用导致的吞噬抑制功能 (图 3)。体内研究证实, 肿瘤微环境中浸润巨噬细胞的存在是 RRx-001 具有抗肿瘤活性的必要条件<sup>[20]</sup>。研究表明, 作为 CD47 小分子调节剂, RRx-001 还可以与 pH 响应型纳米药物以及 T 型钙通道抑制剂联用, 将药物输送到肺部肿瘤细胞中, 对其起到杀伤作用<sup>[21]</sup>。

### 1.2 RRx-001 通过抑制 NLRP3 信号通路产生抗炎作用

NLRP3 炎症小体是固有免疫的主要组成成分

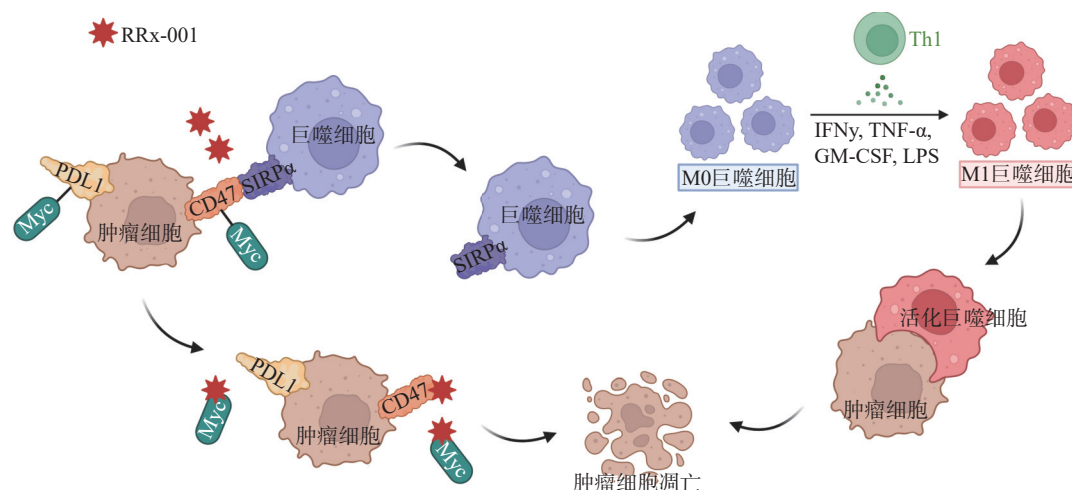


图3 RRx-001 下调 CD47 表达实现肿瘤相关巨噬细胞复极化

之一,在机体免疫反应和炎症性疾病发展过程中起到了非常重要的作用,炎症小体激活的失调会导致一些自身炎症性疾病(如代谢综合征、2型糖尿病、阿尔兹海默病、心血管疾病、癌症等)的发生,这些疾病的发生与较高水平的白细胞介素 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )和 IL-18 分泌有关<sup>[20]</sup>。RRx-001 是 NLRP3 炎症小体的双重抑制剂,能选择性地与 NLRP3 中心结构域的半胱氨酸结合<sup>[15]</sup>,并且与 NLRP3 的结

合能以级联方式抑制巨噬细胞的极化,减少 IL-1 $\beta$  的释放,阻滞增强的免疫反应和自身免疫的发生,见图 4<sup>[14]</sup>。RRx-001 还能剂量依赖性地抑制凋亡相关颗粒样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)的聚合,直接抑制 NIMA 相关激酶 7(NEK7)、NLRP3 和 ASC 间的相互作用,进而抑制 NLRP3 炎症小体的组装过程<sup>[22]</sup>。

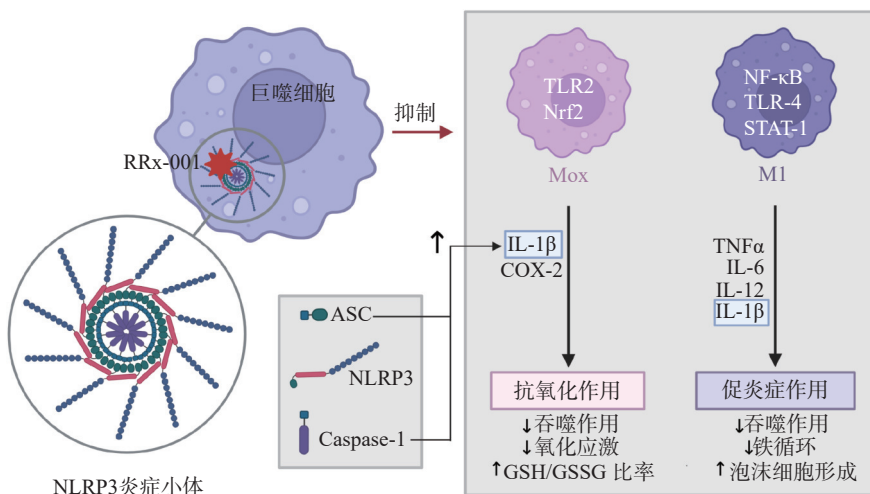


图4 RRx-001 能双重抑制 NLRP3 炎症小体

## 2 RRx-001 的临床研究进展

RRx-001 的临床研究主要是以肿瘤为适应证,进展最快的已进入 III 期临床试验,研究较多的为小细胞肺癌和非小细胞肺癌,其他如结肠癌、直肠癌、脑转移癌等研究亦有所涉及。除肿瘤外,因发现 RRx-001 可作为 NLRP3 抑制剂,一些炎症相关和神经保护的临床试验研究也正在开展,在新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的研究领域也证明了 RRx-001 对于 COVID-19 导致的急性呼吸道症状

可能具有治疗作用<sup>[23-25]</sup>。Guo 等<sup>[26]</sup>总结了 RRx-001 的 3 个主要临床试验:ROCKET、G-FORCE 和 QUADRUPLE THREAT,本文在此基础上,对 RRx-001 的临床试验进行了深入系统的总结(表 1)。

### 2.1 剂量依赖性临床试验

剂量依赖性临床试验是一项首次在人体研究中开展的开放标签 I 期临床试验。研究评估了 RRx-001 的安全性、耐受性、剂量推荐和毒性反应情况。研究于 2011 至 2013 年共招募 25 例患者,给药剂量递增前有 2 周观察期,3 名患者的起始剂

表1 RRx-001 部分临床试验

序号	名称	临床试验	临床阶段	试验时间	给药剂量	适应证
1	剂量依赖性试验	NCT01359982	I 期	2011.10至2013.03	推荐剂量16.7 mg/m <sup>2</sup>	肿瘤
2	PRIMETIME	NCT02518958	I 期	2015.01至2015.11	剂量递增,最大剂量16 mg	晚期转移性癌症
3	G-FORCE-1	NCT02871843	I 期	2016.07至2018.05	推荐剂量4 mg	高级别胶质母细胞瘤
4	BRAINSTORM	NCT02215512	I 期/II 期	2015.02至2017.02	推荐剂量10 mg/m <sup>2</sup>	脑转移瘤全颅放疗
5	ROCKET	NCT02096354	II 期	2014.06起	推荐剂量4 mg	三/四线转移性结直肠癌
6	QUADRUPLE THREAT	NCT02489903	II 期	2015.06起	推荐剂量4 mg+自体静脉血12 ml	小细胞肺癌, EGFR突变的非小细胞肺癌高级别神经内分泌肿瘤, 卵巢肿瘤
7	PREVLAR	NCT03515538	II 期	2018.07至2019.08	推荐剂量4 mg	口腔黏膜炎
8	REPLATINUM	NCT03699956	III 期	2019.03起	推荐剂量4 mg	三线小细胞肺癌

量为 10 mg/m<sup>2</sup>, 剂量递增依次为 16.7、24.6、33、55、83 mg/m<sup>2</sup>, 每个剂量组中至少入组 3 名患者。治疗持续到病情进展或出现剂量依赖毒性反应或其他不良事件出现, 每个治疗日都进行标准的血液检查和化学检查, 观测治疗效果。从研究结果可以看出, RRx-001 总体具有良好的耐受性, 不良反应多为 1~2 级, 主要不良反应为输液相关手臂疼痛, 因而推荐每周 16.7 mg/m<sup>2</sup> 的剂量为 II 期临床试验剂量<sup>[27]</sup>。

## 2.2 PRIMETIME

PRIMETIME 是一项针对晚期转移性癌症的 I 期先导性研究, 研究采用了“3+3”的形式确保每个剂量水平的联合用药安全性。研究选用的给药方法是: 对入选的晚期癌症患者每周使用一次递增剂量的 RRx-001, 同时与每隔一周 3 mg/kg 的纳武利尤单抗联合使用, RRx-001 的最高剂量为 16 mg, 每 6 周评估一次治疗效果。由于样本量较小, 研究结果暂无统计学意义, 现有数据表明 RRx-001 参与的治疗总体耐受性良好, 肿瘤相关巨噬细胞密度可能与 RRx-001 相关。但 RRx-001 给药期间观察到假性进展即肿瘤先随着免疫细胞的渗透而增大, 后因肿瘤细胞的清除退化趋于稳定。此项临床试验研究初步提供 RRx-001 的有效性证据以及进一步临床研究方案的依据<sup>[28]</sup>。

## 2.3 G-FORCE-1

G-FORCE-1 是一项非随机、开放式, 分为两部分的 I 期临床试验, 研究放疗时 RRx-001 和替莫唑胺剂量递增或固定剂量带来的临床治疗效果。临床试验包括 6 组患者, 所有患者均接受了总剂量 60 G, 30 次照射。前 4 组患者照射期间接受每日 75 mg/m<sup>2</sup> 剂量的替莫唑胺和每周递增剂量的 RRx-001, 依次为 0.5、1、2、4 mg, 最多治疗 6 次。替莫唑胺的剂量由放疗结束 6 周后开始, 起始剂量变为 150 mg/m<sup>2</sup>, 28 d 为一个周期, 连续治疗 5 个周

期, 如无 2 级以上不良反应则增加到 200 mg/m<sup>2</sup>, 连续治疗 6 个周期。第 5 和第 6 组患者则是在照射期间接受每日 75 mg/m<sup>2</sup> 剂量的替莫唑胺和每周固定剂量的 RRx-001(4 mg), 放疗结束 6 周后, 第 5 组患者开始接受 100 mg/m<sup>2</sup> 替莫唑胺和 0.5 mg RRx-001, 第 6 组患者接受 100 mg/m<sup>2</sup> 替莫唑胺和 4 mg RRx-001, 治疗结束的标准均为病情进展或完成 6 个周期的治疗。结果表明, 在放疗和替莫唑胺治疗方案中添加 RRx-001 可提高治疗耐受性, 改善受试者生活质量。同时, 该方案还降低了毒性, 表现为血液学毒性的减轻以及部分骨髓保护作用<sup>[29]</sup>。

## 2.4 BRAINSTORM

BRAINSTORM 是一项单臂、多机构、开放式 I 期/II 期临床试验, 旨在研究 RRx-001 对于脑转移瘤患者全颅放疗的安全性和有效性。在此研究中, 患者在全颅放疗前 2 周, 每周 2 次, 以及放疗前的第 2 天和第 4 天静脉给药 RRx-001, 并且在放疗疗程进行的第 1、4、8、11 天接受 RRx-001 治疗, 剂量增加梯度为 10、17、33、55 mg/m<sup>2</sup>。治疗期间使用磁共振对患者颅内病灶进行评估, 对最佳颅内总反应率和总生存期进行计算评估。研究表明, RRx-001 和全颅放疗之间具有潜在协同作用, RRx-001 治疗总体耐受良好。尽管接受 RRx-001 治疗的患者颅内疾病控制率和仅接受全颅放疗的患者相比无统计学改善, 并且总生存期也没有明显改变。但没有出现患者死于神经系统疾病, 这在一定程度上肯定了 RRx-001 对脑的保护作用<sup>[30]</sup>。

## 2.5 ROCKET

ROCKET 是一项旨在比较 RRx-001 联合伊立替康与瑞格菲尼单药, 在既往接受过伊立替康治疗的三、四线结直肠癌患者中的安全性和有效性的临床研究。34 例患者以 2:1 的比例接受 RRx-001 治疗, 即 RRx-001 治疗组的患者先用 4 mg 的 RRx-001 作为“入门药”治疗 2 个月, 若被认为临床适用则给

予 180 mg/m<sup>2</sup> 的伊立替康。另一组则是患者接受 160 mg 瑞格菲尼, 若被认为临床适用则再给予 180 mg/m<sup>2</sup> 的伊立替康。治疗后每周观察患者病情进展情况并计算患者的无进展生存期和总生存期。研究表明, 在三、四线晚期结直肠癌患者的治疗中, 先使用 RRx-001, 然后再给予伊立替康治疗可能是一种有效的治疗方案, 这种方法比瑞格菲尼单药带来更好的疗效, 显著改善无进展生存期和总生存期, 并且毒性更低。但此研究规模较小, 需要进一步扩大样本量以确认 RRx-001 的有效性<sup>[31]</sup>。ROCKET 实验后, 动物实验又验证了 RRx-001 与瑞格菲尼联用的可能性, 实验结果证明, 联合用药可以提升药物的抗肿瘤活性并且减小副作用<sup>[32]</sup>。

## 2.6 QUADRUPLE THREAT

QUADRUPLE THREAT 是一项探索性、开放式 II 期临床试验, 评估了既往治疗过的小细胞肺癌、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 突变的非小细胞肺癌、恶性程度较高神经内分泌肿瘤和卵巢癌患者使用 RRx-001 后再进行铂类化疗的安全性和可行性。为了减少剂量增加后导致的凝血和溶血风险, 此项研究中患者采用每周一次 4 mg 的 RRx-001 混合自身 12 ml 自体静脉血共同输注的方式。在 RRx-001 治疗的过程中, 通过影像检查评估患者的肿瘤进展状况, 若出现肿瘤进展或临床恶化, 则使用 6 个周期化疗药物治疗, 如给予 100 mg/m<sup>2</sup> 的依托泊苷或 60 mg/m<sup>2</sup> 的顺铂。研究结果证明, RRx-001 的耐受性良好并与既往治疗过的小细胞肺癌患者中对依托泊苷和其他铂类药物的后续反应相关。临床目前的标准治疗效果有限, 而对于接受三线及以上治疗的患者, RRx-001 的出现为其后续治疗提供了新的可能性<sup>[33]</sup>。动物实验将 RRx-001 的疗效和安全性与铂类药物进行对比, RRx-001 的疗效明显高于其他铂类药物, 但略低于顺铂; 然而, 其毒性明显低于顺铂, 与临床结果一致<sup>[3]</sup>。

## 2.7 PREVLAR

PREVLAR 是一项随机、无盲、开放式 II a 期临床试验, 旨在研究 RRx-001 对头颈部癌症患者化放疗导致口腔黏膜炎的治疗方案安全性和有效性。在此研究中, 53 名患者被分为 4 组, 在以顺铂为基础的化放疗外, 第 1~3 组在开始化放疗 2 周前地塞米松处理后接受每周两次 4 mg 的 RRx-001, 第 4 组则不接受 RRx-001 的干预。第 1~3 组在开始化放疗后进行不同处理, 第 2 组在疗程的第 2 周和第 5 周再接受两次 4 mg 的 RRx-001, 第

3 组则在疗程的前 6 周每周接受一次 4 mg 的 RRx-001, 第 1 组疗程内不接受 RRx-001 的干预。化放疗开始后, 每周对口腔黏膜炎进行两次评估, 直至溃疡性口腔黏膜炎消除, 此为观察结束终点。研究结果表明, 接受 RRx-001 治疗后溃疡性口腔黏膜炎的病程缩短, 严重程度和症状有明显减轻, 因而体现出放疗保护作用。研究还指出 RRx-001 似乎不能降低放疗期间罹患溃疡性口腔黏膜炎的绝对风险, 但可显著缩短其持续时间。并且, RRx-001 治疗方案未见明显不良反应, 耐受性良好。此研究使 RRx-001 获得美国 FDA 快速通道资格, 可作为放疗保护剂预防或改善严重的口腔黏膜炎使用<sup>[15, 34]</sup>。

## 2.8 REPLATINUM

REPLATINUM 是一项随机、开放式 III 期临床试验, 旨在分析 RRx-001 和铂类药物联合治疗与仅用铂类药物治疗三线小细胞肺癌的疗效差异。研究将患者 1:1 随机分配到两组中, 一组接受 3 周为一个周期、每周 1 次 4 mg 的 RRx-001 和第 1~3 天的依托泊苷 100 mg/m<sup>2</sup> 以及另一种铂类药物如顺铂 60 mg/m<sup>2</sup> 或卡铂 AUC=5 治疗, 若病情好转则交替使用每周 1 次 4 mg 的 RRx-001 和减量单药铂类药物维持治疗连续两周。另一组则仅接受 21 d 为周期的第 1~3 天的依托泊苷 100 mg/m<sup>2</sup> 以及另一种铂类药物如顺铂 60 mg/m<sup>2</sup> 或卡铂 AUC=5 治疗。治疗一个周期后通过 CT 评估, 此后每两个治疗周期评估一次, 安全性评估则贯穿整个治疗过程。目前此研究正在进行中, 研究结果将揭示 RRx-001 对于铂类药物化疗的敏感性, 以及与铂类药物交替使用的可行性和安全性<sup>[35]</sup>。

## 3 展望

RRx-001 作为一种首创小分子药物, 主要作用机制除了 NO 拮抗剂、Myc 抑制剂、G6PD 抑制剂以及对于红细胞的作用以外, 作用机制研究的热点是作为 NLRP3 抑制剂、Nrf2 诱导剂、CD47 抑制剂。目前, RRx-001 已经进入 III 期临床试验阶段, 在此之前, I 期、II 期临床试验已经证实其在小细胞肺癌、结直肠癌、头颈部癌、脑转移和神经胶质瘤以及肺部炎症等的治疗效果以及化放疗时的增敏和保护作用。尽管 RRx-001 还没有获批上市, 现有临床试验一定程度上证实了 RRx-001 作为单药使用时以及与其他药物联用时的有效性和安全性, 但仍需进一步扩大临床样本开展更大规模的临床试验证实。但是, 基于现有临床数据, RRx-001 有望成为治疗晚期癌症患者或是恶性程度较高癌

症患者的治疗药物。

### 【参考文献】

- [1] NICHOLAS A S , LOUIS F C , PING L , MICHAEL P K, DAVID M R, et al. Methods of synthesizing and isolating N-(Bromoacetyl)-3, 3-Dinitroazetidide and a composition including the same[P]. Patent Application Publication, US 2011/0195947 A1.
- [2] NICHOLAS A S, LOUIS F C. , PING L, MICHAEL P K., DAVID M R, et al. Methods of synthesizing and isolating N-(Bromoacetyl)-3, 3-Dinitroazetidide and a composition including the same[P]. W. I. P. Organization, WO 2011/100090 A1.
- [3] ORONSKY B, GUO X N, WANG X H, et al. Discovery of RRx-001, a myc and CD47 downregulating small molecule with tumor targeted cytotoxicity and healthy tissue cytoprotective properties in clinical development[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(11): 7261-7271.
- [4] BEDNARSKI M D, OEHLER L R L M, KNOX S, et al. Cyclic nitro compounds, pharmaceutical compositions thereof and uses thereof: US8299053[P]. 2012-10-30.
- [5] ORONSKY B T, REID T, KNOX S J, et al. The scarlet letter of alkylation: a mini review of selective alkylating agents[J]. *Transl Oncol*, 2012, 5(4): 226-229.
- [6] CAROEN S, ORONSKY B, REID T, et al. Superficial venous-associated inflammation from direct IV administration of RRx-001 in rats[J]. *Int J Med Sci*, 2022, 19(11): 1628-1630.
- [7] CAROEN S, ORONSKY B, CARTER C, et al. Rationale and necessity for delivery of RRx-001, a Myc and CD47 antagonist, by intravenous blood mix[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2020, 17(6): 741-742.
- [8] SCICINSKI J, ORONSKY B, TAYLOR M, et al. Preclinical evaluation of the metabolism and disposition of RRx-001, a novel investigative anticancer agent[J]. *Drug Metab Dispos*, 2012, 40(9): 1810-1816.
- [9] SCICINSKI J, ORONSKY B, NING S C, et al. NO to cancer: the complex and multifaceted role of nitric oxide and the epigenetic nitric oxide donor, RRx-001[J]. *Redox Biol*, 2015, 6: 1-8.
- [10] ORONSKY B, CARTER C A, CAROEN S, et al. RRx-001, a first-in-class small molecule inhibitor of MYC and a downregulator of CD47, is an “erythrophagoimmunotherapeutic”[J]. *Oncoimmunology*, 2020, 9(1): 1746172.
- [11] JANI V P, ASARO R, ORONSKY B, et al. RRx-001 increases erythrocyte preferential adhesion to the tumor vasculature[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4713.
- [12] ORONSKY B, SCICINSKI J, NING S C, et al. RRx-001, A novel dinitroazetidide radiosensitizer[J]. *Invest New Drugs*, 2016, 34(3): 371-377.
- [13] BAIRD L, DINKOVA-KOSTOVA A T. The cytoprotective role of the Keap1-Nrf2 pathway[J]. *Arch Toxicol*, 2011, 85(4): 241-272.
- [14] JAYABALAN N, ORONSKY B, CABRALES P, et al. A review of RRx-001: a late-stage multi-indication inhibitor of NLRP3 activation and chronic inflammation[J]. *Drugs*, 2023, 83(5): 389-402.
- [15] ORONSKY B, TAKAHASHI L, GORDON R, et al. RRx-001: a chimeric triple action NLRP3 inhibitor, Nrf2 inducer, and nitric oxide superagonist[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1204143.
- [16] ORONSKY B, SCICINSKI J, REID T, et al. RRx-001, a novel clinical-stage chemosensitizer, radiosensitizer, and immunosensitizer, inhibits glucose 6-phosphate dehydrogenase in human tumor cells[J]. *Discov Med*, 2016, 21(116): 251-265.
- [17] LYU Y, LYU X T, ZHANG J H, et al. BRD4 targets the KEAP1-Nrf2-G6PD axis and suppresses redox metabolism in small cell lung cancer[J]. *Antioxidants*, 2022, 11(4): 661.
- [18] ORONSKY B, CABRALES P, CAROEN S, et al. RRx-001, a downregulator of the CD47- SIRP $\alpha$  checkpoint pathway, does not cause anemia or thrombocytopenia[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2021, 17(4): 355-357.
- [19] NIU S D, CHENG K X, JIA L Z, et al. Lineage tracing of mutant granulosa cells reveals *in vivo* protective mechanisms that prevent granulosa cell tumorigenesis[J]. *Cell Death Differ*, 2023, 30(5): 1235-1246.
- [20] CABRALES P. RRx-001 acts as a dual small molecule checkpoint inhibitor by downregulating CD47 on cancer cells and SIRP- $\alpha$  on monocytes/macrophages[J]. *Transl Oncol*, 2019, 12(4): 626-632.
- [21] GUO Y D, BAO Q Q, HU P, et al. Nanomedicine-based co-delivery of a calcium channel inhibitor and a small molecule targeting CD47 for lung cancer immunotherapy[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 7306.
- [22] 陈昫. NLRP3 炎症小体抑制剂的发现、药理机制及疾病干预策略研究 [D]. 中国科学技术大学, 2021.
- [23] MA M, LI G Y, QI M H, et al. Inhibition of the inflammasome activity of NLRP3 attenuates HDM-induced allergic asthma[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 718779.
- [24] ORONSKY B, KNOX S, CABRALES P, et al. Desperate times, desperate measures: the case for RRx-001 in the treatment of COVID-19[J]. *Semin Oncol*, 2020, 47(5): 305-308.
- [25] HAMMOND T C, LEE R C, ORONSKY B, et al. Clinical course of two patients with COVID-19 respiratory failure after administration of the anticancer small molecule, RRx-001[J]. *Int Med Case Rep J*, 2022, 15: 735-738.
- [26] GUO X N, WANG X H, SHEN S, et al. Subset analysis of safety and efficacy in Asian patients treated with RRx-001 across three clinical trials[J]. *Am J Cancer Res*, 2022, 12(9): 4448-4457.
- [27] REID T, ORONSKY B, SCICINSKI J, et al. Safety and activity of RRx-001 in patients with advanced cancer: a first-in-human, open-label, dose-escalation phase I study[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(9): 1133-1142.
- [28] REID T, ORONSKY B, CAROEN S, et al. Phase I pilot study of RRx-001 + nivolumab in patients with advanced metastatic cancer (PRIMETIME)[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1104753.
- [29] FINE H, REID T, CAROEN S, et al. A multicenter, phase 1, dose escalation clinical trial (G-FORCE-1) of XRT, RRx-001 and temozolomide followed by temozolomide +/- RRx-001 in newly diagnosed glioblastoma[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1176448.
- [30] KIM M M, PARMAR H A, SCHIPPER M, et al. BRAINSTORM: a multi-institutional phase 1/2 study of RRx-001 in combination with whole brain radiation therapy for patients with brain metastases[J]. *Int J Radiat Oncol*, 2020, 107(3): 478-486.
- [31] REID T R, ABROUK N, CAROEN S, et al. ROCKET: phase II randomized, active-controlled, multicenter trial to assess the safety and efficacy of RRx-001 + irinotecan vs. single-agent regorafenib in third/fourth line colorectal cancer[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2023, 22(1): 92-99.

(下转第 246 页)

- 33(14): 1700-1705.
- [5] WEN S Y, WEI B Y, MA J Q, et al. Phytochemicals, biological activities, molecular mechanisms, and future prospects of *Plantago asiatica* L[J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(1): 143-173.
- [6] LAN J P, TONG R C, SUN X M, et al. Comparison of main chemical composition of *Plantago asiatica* L. and *P. depressa* Willd. seed extracts and their anti-obesity effects in high-fat diet-induced obese mice[J]. *Phytomedicine*, 2021, 81: 153362.
- [7] 赵宏, 陈晨, 赵岩, 等. 车前子多糖对膜性肾病大鼠肾损伤和肠道菌群的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(22): 92-99.
- [8] 吕婷, 刘涛, 梁瑞芳, 等. 沙生植物沙鞭不同居群形态变异研究 [J]. *植物研究*, 2021, 41(1): 60-66.
- [9] PATTERSON A. The development and validation of a near infrared application for the qualitative identification of *Plantago ovata* husk granules[J]. *NIR Issues*, 2013, 24(1): 8-10.
- [10] 毛雯雯, 万晓婧, 刘惠娟, 等. 显微鉴定在中药质量标准中的应用及进展 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2014, 16(3): 538-542.
- [11] 郑玉光, 郑倩, 张丽丽, 等. 孙宝惠老师“微性状”鉴别中药材学术经验总结 [J]. *中国现代中药*, 2015, 17(9): 988-992.
- [12] 鞠康, 胡云飞, 王德胜, 等. 微性状鉴别法在中药检验中应用研究进展 [J]. *中成药*, 2019, 41(2): 411-415.
- [13] 周建理, 杨青山. 中药微性状鉴定法 [J]. *安徽中医学院学报*, 2011, 30(1): 66-68.
- [收稿日期] 2024-02-28 [修回日期] 2024-10-20  
[本文编辑] 蔺森

~~~~~  
(上接第 238 页)

- [32] REID T, ORONSKY B, ABROUK N, et al. The small molecule NLRP3 inhibitor RRx-001 potentiates regorafenib activity and attenuates regorafenib-induced toxicity in mice bearing human colorectal cancer xenografts[J]. *Am J Cancer Res*, 2022, 12(4): 1912-1918.
- [33] MORGENZTERN D, ROSE M, WAQAR S N, et al. RRx-001 followed by platinum plus etoposide in patients with previously treated small-cell lung cancer[J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(3): 211-217.
- [34] BONOMI M, BLAKAJ D M, KABARRITI R, et al. PRE-VLAR: phase 2a randomized trial to assess the safety and efficacy of RRx-001 in the attenuation of oral mucositis in patients receiving head and neck chemoradiotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2023, 116(3): 551-559.
- [35] ORONSKY B, REID T R, LARSON C, et al. REPLATINUM Phase III randomized study: RRx-001 + platinum doublet versus platinum doublet in third-line small cell lung cancer[J]. *Future Oncol*, 2019, 15(30): 3427-3433.
- [收稿日期] 2024-02-23 [修回日期] 2024-03-29  
[本文编辑] 蔺森