

· 综述 ·

他莫西芬及其活性代谢物 Endoxifen 的研究进展

张磊 秦克旺

乳腺癌是一种激素依赖性肿瘤,其发生发展受到体内雌激素水平的影响。乳腺癌的内分泌治疗已有 100 多年的历史,是乳腺癌治疗的重要手段之一,而他莫西芬(Tamoxifen)已经成为在过去 30 年间雌激素受体(ER)阳性乳腺癌最主要的内分泌治疗药物。但是他莫西芬在临床应用中个体间存在一定程度的疗效差异,并且还存在子宫内膜增厚等各种副作用。在 1984 年发现的他莫西芬初级代谢物中 4-hydroxy-Tamoxifen (4-OH-TAM)比母体药物对雌激素受体的体外亲和力更高而受到广泛关注。1996 年通过使用 HPLC-ESI-MS 方法检测出他莫西芬有 11 种代谢物,其中较重要的初级代谢产物有 N-desmethyl-Tamoxifen (NDT) 和 4-OH-TAM,以及次级代谢物 4-hydroxy-N-desmethyl-Tamoxifen (Endoxifen),近期被充分研究与证实的次级代谢物 Endoxifen 对雌激素受体的亲和力是他莫西芬的 100 倍,对雌激素依赖性细胞增殖的抑制作用则大约是它的 30 ~ 100 倍^[1],而最近几年对 Endoxifen 的深入研究发现,Endoxifen 可能是他莫西芬最重要的活性代谢产物,本文对目前国内外 Endoxifen 的研究进展综述如下。

1 他莫西芬疗效个体间差异影响因素

1.1 CYP2D6 活性降低

CYP2D6 是一种重要的 P450 系氧化酶,是他莫西芬在体内代谢成更强抗雌激素作用代谢产物 Endoxifen 的重要代谢酶,在乳腺癌治疗中,许多药物动力学研究已经证明 CYP2D6 基因型在体内他莫西芬形成 Endoxifen 过程中起着重要的作用^[2-5]。Punglia 等^[6-7]估计如果预先使用 CYP2D6 抑制剂,如选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂,将会降低他莫西芬疗效。这个结果得到一些研究者的支持,研究显示在他莫西芬治疗的患者中,慢代谢基因型(PM)和中间代谢型(IM)[如 PM/PM, EM(高代谢基因组型)/PM, IM/IM 或 IM/PM 型]比正常 CYP2D6 代谢型(EM/EM 或 IM/EM)患者无复发生存时间更短^[7-8]。2005 年

作者单位:510010 广州,广州医学院附属广东省妇儿医院外科

通信作者:秦克旺, E-mail: qinkewang@163.com

Jin 等^[4]的研究结果发现 CYP2D6 低代谢组 (PM/PM) 患者血浆 Endoxifen 最低, CYP2D6 高代谢组 (EM/EM) 患者血浆 Endoxifen 最高, 而且 CYP2D6 (EM/PM) 患者血浆 Endoxifen 居中, 同时这个实验结果也显示了抗抑郁药物能有效抑制 CYP2D6, 从而降低了 Endoxifen 的形成。

CYP2D6 的不同基因型也可能对那些使用他莫西芬作为乳腺癌化学性预防产生有效的影响。一项大型欧洲人种化学性预防研究结果表明, 在临床使用情况下, CYP2D6 慢代谢型 (PM) 女性乳腺癌在他莫西芬治疗时获得的治疗效果更低^[9]。由于编码酶类的 CYP2D6IM 型等位基因比 EM 型编码能力低, 因此携带 IM 基因的患者可能在转换他莫西芬为 Endoxifen 时出现缺损。实际上, 已有体外研究证明了 CYP2D6 * 10 (IM 型等位基因 CYP2D6 * 10 产生的酶) 比 CYP2D6 * 1 (EM 型等位基因 CYP2D6 * 1 产生的酶) 转换 N-desmethyl-Tamoxifen 为 Endoxifen 速率更低, 同时, 这一结果也被接受他莫西芬辅助治疗或他莫西芬治疗转移性乳腺癌的研究^[10]证明。

1.2 葡萄糖苷酸化作用

他莫西芬及其代谢产物大部分是在尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 (UGTs) 催化下共轭链接葡萄糖醛酸通过胆汁排出体外^[11]。2007 年有研究发现这一葡萄糖苷酸化作用有可能会影响到他莫西芬的药效, 葡萄糖苷酸化作用是重要的解毒和他莫西芬代谢去活通道, 说明个体葡萄糖苷酸化能力越强可能会导致他莫西芬解毒和灭活作用更强, 增加乳腺癌复发风险, 导致更低的药物疗效, 同时从另外一个方面来看, 葡萄糖苷酸化能力的个体差异也有可能会引起他莫西芬相关的毒性转变, 从而引起不同的药理学毒性^[12]。

1.3 磺基转移酶 1A1 (SULT1A1)

影响酶活性的一个因素是编码酶的基因型, 而另外一个因素则是编码酶基因的缺失与复制。磺基转移酶是一种催化硫酸基团从 3'-磷酸腺苷酰硫酸上转移给各种受体分子的酶。他莫西芬最终是由 SULT1A1 共轭连接失活^[8]。Hebbring 等^[13]通过体外实验发现 SULT1A1 酶活性与 SULT1A1 基因复制数目有关。2008 年 Gjerde 等^[14]的实验结果显示, CYP2D6 与 SULT1A1 基因型影响他莫西芬的药物活性, 但是对 SULT1A1 复制的数目却没影响, SULT1A1 基因型或复制数目并没有显著影响他莫西芬和其代谢物水平, 但是 SULT1A1 基因型与他莫西芬和去甲基化代谢物的代谢率有关。这在一定程度上能解释他莫西芬药物代谢动力学个体间差异。

2 他莫西芬活性代谢物“Endoxifen”

2.1 Endoxifen 介绍

Endoxifen 是 Mauvais-Javis 等在 1986 年人类乳腺肿瘤组织中发现的。1988 年 Li-en EA 对 1 例长期使用他莫西芬治疗的 57 岁女性患者的胆汁使用 β 葡萄糖醛酸糖苷酶处理后,使用色谱分析系统观察发现了两个主要峰值,一个是由 4-OH-TAM 产生的,而另一个就是 Endoxifen。但是在当时 Endoxifen 这一代谢物的发现并未引起足够的认识,直到 2003 年 Stearns 等^[3]、2004 年 Johnson 等^[1]报道,通过体外实验使用 CYP 酶亚型特异抑制剂检测 CYP 酶亚型与他莫西芬代谢的关系,最终结果显示 Endoxifen 可能属于还未被发现的他莫西芬活性代谢产物,证实了 Endoxifen 具有很强的雌激素受体亲和力、抗增殖活性以及对雌激素调节基因的抑制作用。而在此之前只是提出了这种物质的存在,但是当时并没有体内试验去证实 Endoxifen 是他莫西芬具有特殊活性的代谢产物,CYP2D6 则是代谢他莫西芬到次级代谢物 Endoxifen 的关键酶^[15]。

Lim 等^[15-16] 2005 和 2006 年报道发现 Endoxifen 对孕激素受体(PR)在 MCF-7 细胞中表达具有抑制作用,同时他们通过对取得的数据进行分析,非常明确的指出他莫西芬活性代谢物 Endoxifen 和 4-OH-TAM 一样,对人乳腺癌细胞基因表达模型几乎有相同的抑制效果,表明 4-OH-TAM 并不是唯一的有效活性代谢产物,同时 Endoxifen 还很有可能是更加重要的活性代谢物。

2007 年第一次对 Endoxifen 个体同分异构体的抗雌激素作用进行检测,证明了反式和顺式同分异构体降低 E2 介导的 PR 基因表达水平相似,而他莫西芬对 E2 介导的 PR 基因表达无效果,这一结果更进一步说明了在他莫西芬治疗过程中起作用的并不是他莫西芬本身,而是其代谢物之一“Endoxifen”^[12]。

2.2 Endoxifen 相关代谢

1973 年 Fromson 等通过动物实验证明了他莫西芬的代谢物排泄通道经过胆汁,最后形成粪便排出体外。他莫西芬到 Endoxifen 的主要酶是 CYP2D6 和 CYP3A,他莫西芬初级代谢物中主要是被 CYP3A 催化生成 NDT(约占 90%),而 4-OH-TAM 则是由 CYP2D6 催化生成,但是其通道较小,而且稳定血浆浓度 NDT 比 4-OH-TAM 浓度要高约 70 倍^[3]。在次级转换过程中,CYP2D6 是以初级代谢产物 NDT 为底物形成 Endoxifen,而 CYP3A 则是以 4-OH-TAM 为底物,尽管 4-OH-TAM 在体外实验中被证实能有效的转换成 Endoxifen,但是这个通道应该是很小的,而 CYP2D6 则是主要通道。

2010 年 Ahmad 等^[17]首次在人体内使用不同单剂量 Endoxifen 与单一剂量他莫西芬对比研究发现,直接口服 Endoxifen 较口服他莫西芬在体内代谢形成 Endoxifen 达到峰值要快。1998 年 EBCTCG 的资料分析显示,服用他莫西芬 1 ~ 2 年和 5 年,其 10 年内子宫内膜癌的发病率分别为 4‰ ~ 5‰ 和 11‰^[18]。NSABP P-1 试验($n = 13388$)随访 7 年的结果显示,服用 5 年他莫西芬预防治疗组和安慰剂对照组的子宫内膜癌累计发病率为 15.64‰ 和 4.68‰,而在 ≥ 50 岁的妇女中服用他莫西芬发生子宫内膜癌的风险最大,对于 < 50 岁的妇女风险较小^[19]。另外还有文献报道长期服用他莫西芬可使发生子宫内膜癌的风险增加 2 ~ 4 倍^[18]。也有报道显示他莫西芬预防治疗组对比安慰剂组可增加血栓形成的风险 2 ~ 3 倍,比化疗同时使用时发生率更高^[20]。2010 年 Ahmad 等^[21]在乳腺癌肿瘤模型中描述将 Endoxifen 作为乳腺癌治疗因素的一个体内实验结果显示,通过药代动力学指出了 Endoxifen 比他莫西芬吸收更快,Endoxifen 在血浆中达到浓度峰值的速度更快,而且结果显示相比他莫西芬,更低剂量的 Endoxifen 就可以达到相同的治疗效果。这一过程避免了他莫西芬代谢为 Endoxifen 的过程,同时这也很有可能避免了他莫西芬治疗过程中所产生的毒副作用。

Ahmad 等^[17]进行了人体内评估 Endoxifen 的安全性、生物利用度和药物代谢动力学的研究,提出 Endoxifen 代替他莫西芬将是一个乳腺癌治疗的改良途径,因为 Endoxifen 的活性没有受到 CYP2D6 的基因多态性或药物相互作用等抑制 CYP2D6 活性的影响。这是首次研究表明口服单剂量 Endoxifen 是安全的,而且其耐受性更好。

3 结语

综上所述,越来越多的实验结果和所得出的数据都支持 Endoxifen 是他莫西芬治疗过程中的主要活性代谢物:(1)体外实验数据表明,Endoxifen 血浆浓度在使用 CYP2D6 抑制剂后明显下降^[3],同时将会降低他莫西芬疗效;(2)他莫西芬代谢过程中约有 90% 形成初级代谢物 NDT,稳定血浆浓度 NDT 比 4-OH-TAM 浓度要高约 70 倍^[3],而 Endoxifen 形成的主要通道是 CYP2D6,是以初级代谢产物 NDT 为底物形成的;(3)在 NDT 形成过程中消耗 CYP3A,导致以 4-OH-TAM 为底物转换成 Endoxifen 的量很小;(4)通过实验搜集的数据^[3]表明了 Endoxifen 的血浆浓度要比 4-OH-TAM 高很多;(5)公认的有效活性代谢物 4-OH-TAM 并不稳定,它的 Z 型和 E 型同分异构体活性不同(Z 型大于 E

型),而且相互之间可以转换,这从一方面上来讲支持他莫西芬治疗效果的个体差异,另外一方面也说明了 4-OH-TAM 不可能是主要的活性代谢产物。

他莫西芬在体内的详细作用机制虽然并未完全认识,但是它在治疗和化学预防绝经前和绝经后乳腺癌患者的有效性是公认的,其产生的副作用和药物疗效个体差异也很明显,从而影响了它莫西芬在不同患者间的疗效和长期使用的利弊均衡。近年来大量的体内、外实验所提供的依据证明了 Endoxifen 在他莫西芬治疗过程中所起的重要作用,并且也证明了其有效的抗乳腺癌细胞增殖的作用。

从理论上来说,(1)Endoxifen 的使用避免了他莫西芬代谢为 Endoxifen 的过程,从而避免了 CYP2D6 等基因多态性对他莫西芬代谢而产生的个体间疗效差异,同时也有可能避免了他莫西芬治疗过程中所产生的毒副作用,但是,这些都需要更多的临床试验去证明以及探讨其详细机制;(2)Endoxifen 这一他莫西芬次级代谢产物没有经过代谢过程而起作用,理论上副作用更小,效果更直接,可以大大地避免各种导致个体间疗效差异的因素;(3)进一步研究 Endoxifen 去活路径,理论上可以通过对葡萄糖苷酸化作用的抑制从而达到增强 Endoxifen 疗效。

【关键词】 他莫西芬;他莫西芬活性代谢物

【中图法分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

参考文献

- [1] Johnson MD, Zuo H, Lee KH, et al. Pharmacological characterization of 4-hydroxy-N-desmethyl tamoxifen, a novel active metabolite of tamoxifen [J]. Breast Cancer Res Treat, 2004, 85(2): 151-159.
- [2] Jordan VC. New insights into the metabolism of tamoxifen and its role in the treatment and prevention of breast cancer [J]. Steroids, 2007, 72(13): 829-842.
- [3] Stearns V, Johnson MD, Rae JM, et al. Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine [J]. J Natl Cancer Inst, 2003, 95(23): 1758-1764.
- [4] Jin Y, Desta Z, Stearns V, et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment [J]. J Natl Cancer Inst, 2005, 97(1): 30-39.
- [5] Borges S, Desta Z, Li L, et al. Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: implication for optimization of breast cancer treatment [J]. Clin Pharmacol Ther, 2006, 80(1): 61-74.
- [6] Punglia RS, Kuntz KM, Winer EP, et al. Optimizing adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with early-stage breast cancer: a decision analysis [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(22): 5178-5187.
- [7] Goetz MP, Rae JM, Suman VJ, et al. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(36): 9312-9318.
- [8] Goetz MP, Knox SK, Suman VJ, et al. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen [J]. Breast Cancer Res Treat, 2007, 101(1): 113-121.

- [9] Bonanni B, Macis D, Maisonneuve P, et al. Polymorphism in the CYP2D6 tamoxifen-metabolizing gene influences clinical effect but not hot flashes: data from the Italian Tamoxifen Trial [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(22): 3708-3709.
- [10] Lim HS, Ju LH, Seok LK, et al. Clinical implications of CYP2D6 genotypes predictive of tamoxifen pharmacokinetics in metastatic breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(25): 3837-3845.
- [11] Nowell SA, Ahn J, Rae JM, et al. Association of genetic variation in tamoxifen-metabolizing enzymes with overall survival and recurrence of disease in breast cancer patients [J]. Breast Cancer Res Treat, 2005, 91(3): 249-258.
- [12] Zheng Y, Sun D, Sharma AK, et al. Elimination of antiestrogenic effects of active tamoxifen metabolites by glucuronidation [J]. Drug Metab Dispos, 2007, 35(10): 1942-1948.
- [13] Hebbring SJ, Adjei AA, Baer JL, et al. Human SULT1A1 gene: copy number differences and functional implications [J]. Hum Mol Genet, 2007, 16(5): 463-470.
- [14] Gjerde J, Hauglid M, Breilid H, et al. Effects of CYP2D6 and SULT1A1 genotypes including SULT1A1 gene copy number on tamoxifen metabolism [J]. Ann Oncol, 2008, 19(1): 56-61.
- [15] Lim YC, Li L, Desta Z, et al. Endoxifen, a secondary metabolite of tamoxifen, and 4-OH-tamoxifen induce similar changes in global gene expression patterns in MCF-7 breast cancer cells [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2006, 318(2): 503-512.
- [16] Lim YC, Desta Z, Flockhart DA, et al. Endoxifen (4-hydroxy-N-desmethyl-tamoxifen) has anti-estrogenic effects in breast cancer cells with potency similar to 4-hydroxy-tamoxifen [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2005, 55(5): 471-478.
- [17] Ahmad A, Shahabuddin S, Sheikh S, et al. Endoxifen, a new cornerstone of breast cancer therapy: demonstration of safety, tolerability, and systemic bioavailability in healthy human subjects [J]. Clin Pharmacol Ther, 2010, 88(6): 814-817.
- [18] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials [J]. Lancet, 1998, 351(9114): 1451-1467.
- [19] Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study [J]. J Natl Cancer Inst, 2005, 97(22): 1652-1662.
- [20] Goldhaber SZ. Tamoxifen: preventing breast cancer and placing the risk of deep vein thrombosis in perspective [J]. Circulation, 2005, 111(5): 539-541.
- [21] Ahmad A, Ali SM, Ahmad MU, et al. Orally administered endoxifen is a new therapeutic agent for breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2010, 122(2): 579-584.

(收稿日期:2010-12-31)

(本文编辑:周艳)

张磊,秦克旺. 他莫西芬及其活性代谢物 Endoxifen 的研究进展[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版, 2011, 5(4): 493-498.