

曲尼司特的药理作用研究进展

王朝阳 张春燕

济宁医学院药学院, 山东 日照 276826

摘要: 曲尼司特临床常用于预防和治疗支气管哮喘及过敏性鼻炎, 也用于特应性皮炎和瘢痕疙瘩、增生性瘢痕等的治疗。研究发现, 曲尼司特还具有抗炎, 抗纤维化, 抗肿瘤, 抗氧化, 抗血管生成等药理作用。本文对曲尼司特的抗肿瘤, 抗纤维化, 抗炎等作用机制进行总结, 以期为其临床应用提供参考和依据。

关键词: 曲尼司特; 抗肿瘤; 抗纤维化; 抗炎

曲尼司特 (Tranilast) 是一种色氨酸衍生物, 临床上最早作为抗过敏药物使用, 主要通过抑制肥大细胞的释放和 IgE 的水平来发挥治疗作用, 因此曲尼司特可用于治疗支气管哮喘, 特异性皮炎和过敏性鼻炎等疾病。近年来, 曲尼司特的临床研究价值不断被发掘, 目前已知曲尼司特具有抗炎, 抗纤维化, 抗肿瘤, 抗氧化, 抗血管生成等诸多作用。本文对其抗肿瘤、抗纤维化、抗炎等作用机制进行探讨总结。

1. 抗肿瘤

曲尼司特对多种脏器癌细胞的生长具有抑制作用, 作用部位包括肺, 胃, 前列腺和心脏。虽然曲尼司特尚未被批准用于癌症治疗, 但是曲尼司特临床抗肿瘤实验表明其能抑制肿瘤生长且副作用较小, 还可与化疗药物联用降低药物导致的细胞毒性, 因此曲尼司特在癌症治疗方面具有广阔的应用前景。

1.1 抑制 TGF- β 和 CAF 功能

Hiroto 等发现曲尼司特通过抑制转化生长因子 - β (TGF- β) 来抑制肿瘤细胞纤维化。TGF- β 是由癌细胞和肿瘤相关成纤维细胞 (CAF) 分泌, 被认为癌症腹膜传播中细胞转移和侵袭的关键分子之一。因此调节 TGF- β 信号传导对抑制细胞纤维化和癌症的转移和侵袭具有重要意义。曲尼司特通过抑制 Smad 通路磷酸化来抑制 TGF- β 信号传导。曲尼司特还可抑制 TGF- β 诱导的人腹膜间皮细胞上皮间充质转化, 来抑制细胞纤维化, 从而达到治疗癌症的目的。Nakamura 等^[1]发现曲尼司特通过抑制小鼠胃癌腹

膜转移模型中的 CAF 功能来改善免疫抑制微环境。曲尼司特抑制肿瘤生长和纤维化, 阻止巨噬细胞和肥大细胞渗入, 同时显著促进淋巴细胞进入肿瘤, 通过免疫反应介导癌细胞凋亡。因此, 曲尼司特是一种很有前途的治疗胃癌腹膜转移的候选药物。

1.2 其他途径

Shiozaki 等发现曲尼司特能特异性抑制表达瞬时受体电位香草酸亚型 2 (TRPV2) 的肿瘤干细胞 (CSCs) 活性。TRPV2 参与 CSCs 的维持, 其抑制剂曲尼司特具有作为食管鳞癌靶向治疗药物的潜力。多项研究表明, 曲尼司特抑制 TRPV2 的机制, 可使其用作食管鳞癌, 肝癌, 前列腺癌的潜在药物。Takayuki 等发现曲尼司特对骨肉瘤细胞具有细胞抑制作用, 曲尼司特可增强 G2 期和 M 期阻滞诱导的细胞凋亡来增强机体对顺铂等抗癌药物的敏感性, 以治疗骨肉瘤。

2. 抗纤维化

随着对曲尼司特研究的深入, 人们发现曲尼司特对于器官纤维化有较好的治疗效果。肺纤维化是新型冠状病毒特征之一, 治疗肺部纤维化也是当今研究的一大热点。曲尼司特安全性, 不良反应少, 是一种极具前景的治疗器官纤维化的药物。

2.1 抑制 TGF- β /Smad 途径

Seok Hui Kang 等进行体内外研究发现, 曲尼司特抑制 TGF- β 诱导的 Smad 途径并减弱人腹膜间皮细胞中的上皮间充质转化反应。研究证明曲尼司特能

明显减轻腹膜厚度的增加和胶原沉积。Kazama 等观察肥大细胞在腹膜纤维化进展中的作用后, 研究者发现慢性肾脏病使大鼠腹膜中肥大细胞的数量增加, 而肥大细胞稳定剂曲尼司特能抑制腹膜纤维化的进展。黄明等^[2]发现曲尼司特抑制血管紧张素 II (Ang II) 诱导的人心脏成纤维细胞过度增殖和纤维化, 同时曲尼司特抑制心肌纤维化过程中 TGF- β 和 Smad 作用, 来抑制肌成纤维细胞增殖和胶原纤维蛋白的表达, 曲尼司特可作为治疗心肌纤维化的潜在药物。

Motoyasu Kato 等对小鼠进行组织学分析后发现, 曲尼司特给药能减弱肺纤维化。特发性肺纤维化的特征之一是细胞外基质 (ECM) 蛋白在肺部的积聚, TGF- β 能诱导 ECM 蛋白的合成, 加剧肺纤维化的进程, 而曲尼司特作为该过程的抑制剂, 曲尼司特治疗可显著降低小鼠肺纤维化组织中 TGF- β , 胶原和磷酸化 Smad 2 的水平, 避免肺部纤维化。杜金龙等研究发现曲尼司特对百草枯 (PQ) 中毒的小鼠肺纤维化具有一定的保护作用, 小鼠经 PQ 处理后, 对曲尼司特干预组小鼠病变组织解剖发现, 小鼠肺组织质地柔软, 无明显的结节, 推测其抗纤维化机制可能与曲尼司特抑制 TGF- β 有关, 未来还需要进一步研究证实。厉虎等^[3]将曲尼司特联合硅酮凝胶超声导入增生性瘢痕组织, 利用曲尼司特对 TGF- β 和胶原合成的抑制作用, 治疗增生性瘢痕, 祛瘢痕作用在医疗美容行业的需求较多, 市场前景较好。

2.2 其他途径

Hiroya Kawamoto 等发现曲尼司特可用于治疗腕管综合征患者。腕管综合征的病理特征包括结缔组织的异常增厚, IL-6 水平异常升高, 且促炎细胞因子诱导的炎症促进了体外成纤维细胞的增殖, 曲尼司特以剂量依赖的方式抑制了这种增殖和 IL-6 的分泌, 故曲尼司特是治疗腕管综合征的潜在药物。胡南等发现曲尼司特联合积雪草苷治疗局限性硬皮病的有效率高, 临床疗效好。局限性硬皮病的特征有慢性炎症和纤维化, 曲尼司特能抑制肥大细胞释放细胞因子和胶原的合成, 积雪草苷能降低体内胶原水平, 还能抑制

成纤维细胞的异常增殖, 积雪草苷在研究中表现出良好的抗炎作用, 两者联用疗效优于单用曲尼司特进行治疗, 治疗过程无不良反应, 还能有效改善患者症状, 此方法的安全性较高, 临床应用前景较好, 还可应用于祛瘢痕日化产品的研发。

3. 抗炎

在抗炎研究中, 一般以 NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体为研究对象。研究发现曲尼司特通过多种机制抑制 NLRP3 炎症小体的激活。Yi Huang 等发现曲尼司特在巨噬细胞中特异性地抑制 NLRP3 炎症小体的激活。实验证实 TRPV2 及造血前列腺素 D2 合成酶 (HPGDS) 不参与曲尼司特所诱导的 NLRP3 炎症小体抑制机制, 且曲尼司特对其他炎症因子无作用, 排除了相关因素的干扰。曲尼司特通过作用于钾离子外流、线粒体损伤和氯离子外流, 抑制 NLRP3 的激活。此外, 曲尼司特预处理抑制了巨噬细胞中 NLRP3 与 ASC 的相互作用和 NLRP3 之间的直接相互作用, 实验结果证明曲尼司特通过阻断 NLRP3-ASC 复合物的形成和 NLRP3 之间相互作用来抑制 NLRP3 炎症小体活化。因此, 曲尼司特可用于治疗 NLRP3 炎症小体导致的急性炎症和组织损伤。Suwen Chen 等发现曲尼司特促进 NLRP3 泛素化, 抑制 NLRP3 寡聚化和 NLRP3 炎症小体组装。曲尼司特治疗组药物显著阻碍了小鼠动脉粥样硬化病变中 NLRP3 炎症小体的表达和激活, 改善了低密度脂蛋白受体和载脂蛋白导致的血管炎症和动脉粥样硬化。

4. 其他药理作用

此外, 曲尼司特对多种疾病都有疗效, 主要有: 曲尼司特抑制四氢蝶呤 (BH4) 的合成, 可以治疗神经病理性疼痛^[4]和类风湿性关节炎^[5], 曲尼司特可用于治疗慢性疼痛。曲尼司特具有抗氧化的作用, 曲尼司特可抑制多柔比星 (DOX) 氧化应激增加导致的心脏损伤^[6], 银纳米粒子等因素导致的脑损伤^[7]。曲尼司特抑制 NLRP3 炎症小体, 除治疗炎症, 还可保护氧化应激状态下的黑素细胞免受 IL-1 的侵害。曲尼司特还可治疗阿尔兹海默症 (AD)^[8], AD

与 β 淀粉样蛋白的积累有关, 曲尼司特可透过血脑屏障, 抑制 β 淀粉样受体蛋白导致的认知障碍^[9]。曲尼司特还可用于晚期心力衰竭患者的治疗, 研究发现抑制 TRPV2 对改善心力衰竭有效, 曲尼司特可抑制 TRPV2, 故曲尼司特可用于治疗肌营养不良性心脏病^[10]。

5. 结论与展望

曲尼司特最早作为抗变态反应药物, 目前已上市的曲尼司特剂型可治疗支气管哮喘, 过敏性结膜炎等过敏性疾病。现今曲尼司特临床上常被用于烧伤患者的治疗来祛除增生性瘢痕。曲尼司特虽然药理作用广泛, 但是目前对各类疾病治疗机理的研究较少, 曲尼司特应用于其他疾病治疗时可能引发的副作用尚未完全发现, 所以未来仍需持续研究。

参考文献:

[1] Nakamura, Yusuke, Kinoshita, et al. Crosstalk between cancer-associated fibroblasts and immune cells in peritoneal metastasis: inhibition in the migration of M2 macrophages and mast cells by Tranilast[J]. Gastric Cancer, 2022(prepublish).

[2] 黄明. 曲尼司特通过 S100A11/TGF- β 1/Smad 通路抑制血管紧张素 II 诱导的心肌纤维化 [D]. 广州医科大学, 2022.

[3] 历虎, 张明珠, 齐长春. 曲尼司特联合硅酮凝胶超声导入治疗增生性瘢痕疗效探讨 [J]. 中国美容医学, 2022, 31(10): 35-38.

[4] Raman Swarnalakshmi, Waskitho Arief, Raju Resmi, et al. Analgesic Effect of Tranilast in an Animal Model of Neuropathic Pain and Its Role in the Regulation of Tetrahydrobiopterin Synthesis[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(11).

[5] Wang Jingjing, Yuan Wenjing, Shen Qingqing, et al. The key role of organic anion transporter 3 in the drug-drug interaction

between tranilast and methotrexate. [J]. Journal of biochemical and molecular toxicology, 2022, 36(4).

[6] Zhan Chengchuang, Bai Nan, Zheng Min, et al. Tranilast prevents doxorubicin-induced myocardial hypertrophy and angiotensin II synthesis in rats[J]. Life Sciences, 2021, 267(prepublish).

[7] Fahmy Eslam K., El-Sherbiny Mohamed, Said Eman, et al. Tranilast ameliorated subchronic silver nanoparticles-induced cerebral toxicity in rats: Effect on TLR4/NLRP3 and Nrf-2[J]. Neurotoxicology, 2021, 82.

[8] Guo Jie, Cheng Maojun, Liu Peng, et al. A multi-target directed ligands strategy for the treatment of Alzheimer's disease: Dimethyl fumarate plus Tranilast modified Dithiocarbamate as AChE inhibitor and Nrf2 activator[J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2022, 242.

[9] Thapak Pavan, Bishnoi Mahendra, Sharma Shyam Sunder. Tranilast, a Transient Receptor Potential Vanilloid 2 Channel (TRPV2) Inhibitor Attenuates Amyloid β -Induced Cognitive Impairment: Possible Mechanisms. [J]. Neuromolecular medicine, 2021(prepublish).

[10] Matsumura Tsuyoshi, Hashimoto Hiroya, Sekimizu Masahiro, et al. Tranilast for advanced heart failure in patients with muscular dystrophy: a single-arm, open-label, multicenter study. [J]. Orphanet journal of rare diseases, 2022, 17(1).

基金项目: 济宁医学院 2024 年大学生创新训练计划项目 (项目编号: cx2024191z)