

低剂量环磷酰胺联合人参皂甙 Rg3 治疗晚期非小细胞肺癌疗效分析

李洪滨 刘玮璐 张清媛 康欣梅 赵文辉

【摘要】 目的 采用低剂量环磷酰胺(CTX)联合人参皂甙 Rg3 治疗晚期非小细胞肺癌,观察其临床疗效及毒副作用。**方法** 对化疗后的晚期(Ⅲ、Ⅳ期)非小细胞肺癌(NSCLC)患者进行临床随机研究,治疗组(38例):CTX 50 mg 每日一次联合参一胶囊 20 mg 每日两次口服,3~6个月;对照组(34例):化疗后不用任何药物治疗。**结果** 联合治疗组患者外周血血管内皮生长因子(VEGF)表达下降,T淋巴细胞亚群 CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 升高,病人生存质量及生存期提高。**结论** 晚期 NSCLC 患者化疗后联合应用低剂量 CTX 联合人参皂甙 Rg3 是一种新的安全有效的治疗方法,可以提高患者的生存质量及生存期。

【关键词】 低剂量环磷酰胺(CTX);人参皂甙 Rg3;抗血管生成;晚期非小细胞肺癌

The efficacy analysis of low-dose cyclophosphamide combined with ginsenoside Rg3 on advanced non-small cell lung cancer

Li Hongbin, Liu Weilu, Zhang Qingyuan, Kang Xinmei, Zhao Wenhui

The Affiliated Tumor Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081

【Abstract】 Objective The combination of low-dose cyclophosphamide(CTX) and ginsenoside Rg3 was used to investigate its toxicity and efficacy in treating advanced non-small cell lung cancer patients. **Methods** Eligible patients had stage Ⅲ/Ⅳ disease, adequate hematology and biochemistry, and had been treated previously with 4 cycles chemotherapy. They were randomized into two groups. The therapeutic group was treated by CTX 50 mg qd po plus ginsenoside Rg3 20 mg bid po. The control group did not receive any treatment. **Results** The serum VEGF is low and CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ cells is high in therapeutic group. The quality of life and survival of the patients were also raised in therapeutic group. **Conclusion** This experiment suggests a new safe therapeutic anticancer paradigm for controlling lung cancer, which will improve living quality of patient with cancer and prolong their survival.

【Key words】 Low-dose cyclophosphamide (CTX); Ginsenoside Rg3; Antiangiogenesis; Advanced non-small cell lung cancer

外科手术、放疗和化疗作为肿瘤治疗的基本手段,近几十年取得了一定进展。抗血管生成治疗^[1]的提出又为恶性肿瘤的治疗开辟了一个新领域,因其高效、低毒、不易发生耐药等优点,日益成为人们研究的热点,并为广大化疗医师所接受。晚期 NSCLC 的治疗效果仍不理想,化疗作为主要方法,它的毒副作用和耐药性的产生严重影响了治疗效果。我们采用 CTX 持续低剂量给药方式,并联合人参皂甙 Rg3(参一胶囊)治疗Ⅲ~Ⅳ期 NSCLC,取得明显疗效。现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 临床资料 2000年11月~2002年11月,经病理确诊为Ⅲ、Ⅳ期的72例非小细胞肺癌患者,经

标准 ND 方案或 MVP 方案化疗4周期后,选择 KPS 评分大于60分,心、肝、肾、骨髓等主要器官基本正常,预计生存期至少三个月的病人进行前瞻性随机研究。

1.2 治疗方法 72例患者随机分成两组,治疗组(38例):CTX 50 mg 每日一次联合参一胶囊 20 mg 每日两次口服,3~6个月;对照组(34例):化疗后不用任何药物治疗。二组具有可比性,见表1。

表1 治疗组与对照组的一般情况

分组	例数	中位年龄	性别	癌种	转移	分期	术前
治疗组	38	53.2	19	15	4	23	15
对照组	34	51.9	17	14	3	21	13

1.3 观察指标 治疗开始和治疗后每两周检测血

常规、每月检测肝肾功能,治疗开始和治疗结束后对病人进行 KPS 评分,并检测外周血血管内皮生长因子水平及 T 细胞免疫指标(CD4⁺、CD8⁺ 及其比值),观察每组病人疾病进展时间和病人的生存期。

1.4 统计学分析 用 SPSS 8.0 统计软件进行统计分析。采用 χ^2 分析,以 $P < 0.05$ 作为有显著性差异的标准。

2 结果

2.1 毒副作用治疗组 除 4 例病人治疗中出现 I 度白细胞下降,1 例病人出现 I 度贫血外,所有病人均未出现血常规、肝肾功改变。病人治疗过程中也没有明显恶心呕吐及其他不适症状。对照组:有 2 例出现 II 度白细胞下降,3 例出现 I 度白细胞下降,1 例出现轻度肝功改变。

2.2 我们在治疗开始和治疗结束检测病人外周血 VEGF 水平和 T 细胞免疫指标,结果如下(见表 2,表 3)。

表 2 治疗前后外周血 VEGF 因子水平

分组	治疗前(pg/ml)	治疗后(pg/ml)
治疗组	342(98-1116)	187(48-487)
对照组	317(70-897)	472(96-812)*

治疗前后 VEGF 比较 * $P < 0.001$

表 3 治疗组治疗前后 T 淋巴细胞亚群的变化

治疗时间	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
治疗前	51.6±8.2	28.1±5.7	28.5±5.4	1.0±0.3
治疗后	55.2±4.4	33.2±4.4*	24.8±5.1	1.3±0.4*

治疗前后 CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ 比较 * $P < 0.05$

2.3 我们在治疗开始和治疗结束对病人进行 KPS 评分以及临床症状评价,并观察每组病人疾病进展时间(TTP)和中位生存期(MST),结果如下(见表 4,表 5)。

表 4 治疗组与对照组 KPS 评分、临床症状评价

分组	例数	KPS=1	KPS=2	KPS=3	症状改善	症状加重
治疗组	38	19	10	9	27	11
对照组	34	9	8	17	10	24

表 5 两组 TTP(月)、MST(月)、1 年生存率

分组	例数	TTP	MST	1 年生存率(%)
治疗组	38	7	19.5	24/38(63.2)
对照组	34	4	13.5	18/34(52.9)

3 讨论

肺癌是全世界发病率和死亡率增长最快、对人类健康和生命威胁最大的恶性肿瘤。半个多世纪以来,人类与肺癌进行了不懈的斗争,也取得了许

多具有里程碑意义的成就,但目前肺癌总的治愈率仍低于 15%,尤其对非小细胞肺癌的治疗效果不理想。手术、放疗和化疗仍是治疗肺癌的主要方法,但都有其局限性,病人手术后虽经过放、化疗仍有一部分出现转移和复发。恶性肿瘤的侵袭和转移是其恶性标志和特征,也是导致患者治疗失败和死亡的主要原因。人们需要寻找一种能够抑制肿瘤复发转移,同时对正常机体影响较小的治疗手段。继手术、放化疗和免疫治疗后出现的抗肿瘤血管生成治疗则体现了上述要求,为非小细胞肺癌的治疗开辟了一条新的有效途径。

通过改变细胞毒化疗药物的常规用药方式,应用 CTX 持续低剂量给药方式以靶向于肿瘤微血管系统和免疫调节系统,发挥出高效、低毒、不易耐药的优点,并联合参一胶囊以抗血管生成增加疗效,依靠其独特的给药方式及抗肿瘤作用机理,以提高患者的生存质量和生存期。

低剂量持续 CTX 治疗较常规方案可更好地抑制肺癌肿瘤血管生成,较常规给药方式毒副作用小,不易产生耐药,可起到长期抑制肿瘤的作用,生存期延长。参一胶囊能明显改善化疗所致的气虚症的症候,有增效解毒的作用,并且可以提高患者的免疫功能。

我们用低剂量 CTX 联合人参皂甙 Rg3 治疗晚期 NSCLC 患者,结果治疗组 TTP 为 7 个月, MST 为 19.5 个月,一年生存率为 63.2%,明显优于对照组,治疗组的 KPS 评分及症状改善情况也明显优于对照组,治疗组治疗后的免疫功能 CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ 较治疗前显著提高,有统计学差异。

肺癌的生物学特性与其它实体瘤一样,其生长和转移有赖于瘤体内血管的形成。因此,抑制肿瘤血管生成将成为肺癌治疗中一项重要的抗癌策略。近期实验显示,活性增殖的内皮细胞较增殖的肿瘤细胞对化疗药物更敏感,理论上可通过降低化疗药物的浓度以特异性地靶向于肿瘤内皮细胞。将这样低浓度的化疗药物长期持续使用,避免了常规化疗方案中内皮细胞在化疗间歇期的恢复,增加其抗血管生成效果,起到长期抑制肿瘤的作用。因此,国外又将这种连续规律的低剂量化疗(low-dose metronomic chemotherapy, LDM chemotherapy)称为抗血管生成化疗(antiangiogenic chemotherapy)^[2]。在基础研究^[3,4]中我们应用持续低剂量 CTX 治疗肺癌,

免疫组化结果检测到肿瘤微血管密度(MVD)较对照组和最大耐受剂量CTX组明显下降,VEGF水平也较对照组下降,证实了CTX持续低剂量给药计划的抗血管生成作用。Mochizuki等^[5]曾报道,荷黑色素瘤小鼠连续3d静脉注射或口服人参皂甙Rg3,相隔48h静脉注射1%伊凡蓝后处死,解剖镜下可观察到皮下伊凡蓝染色的肿瘤血管数量显著减少。我们的研究中人参皂甙Rg3治疗组MVD和VEGF表达均较对照组降低,说明它可能通过降低促血管生成因子VEGF表达而抑制肿瘤血管生成。

由于CTX持续低剂量用药计划靶点为内皮细胞,其遗传性质稳定,不易产生耐药。此外,在常规化疗方案中,化疗间歇期内皮细胞得到恢复,这也使得接受其供养的未被杀死的肿瘤细胞得到恢复和生长,从而增加了耐药肿瘤细胞的出现,低剂量CTX的持续给药方式则避免了这一现象。由于正常成年人的血管形成基本停止,内皮细胞常处于不分裂状态,只有在妊娠、月经周期、炎症、外伤和肿瘤等特殊情况下,血管形成才被启动,因此,抗血管生成治疗还具有好的特异性,对机体正常组织影响小。

国外有关研究表明低剂量抗血管生成化疗计划的抗肿瘤效果可因合用一种特异靶向于内皮细胞的药物而明显提高。例如,Klement等^[6]将VEGFR-2单克隆抗体(DC110)与VLB联合应用,发现较其单独应用可更好地控制肿瘤生长,组织病理学显示联合治疗组有广泛的内皮细胞坏死。Browder等^[7]的实验中也可观察到在CTX低剂量给药计划中加用TNP-470后,耐药的Lewis肺癌可被根除。

当低剂量CTX合用抗血管生成中药人参皂甙Rg3时,其抑制血管生成作用更为明显,进而控制了肺癌肿瘤细胞增殖,促进其凋亡,而且合用时毒副作用未增加,生存期更长。

基础研究中将低剂量CTX与抗血管生成中药人参皂甙Rg3联合应用检测到MVD和VEGF水平

较各自单独应用时下降更为明显^[8],反映了二者具有协同抗血管生成作用。因肿瘤的血管生成是涉及多个因素相互作用的过程,只针对于其中的某一环节恐怕不能完全阻止肿瘤的血管生成,只有联合多种抗血管生成剂多环节一起阻断才可能更有效地抑制其血管生成。

总之,本研究发现低剂量环磷酰胺和人参皂甙Rg3联合应用显示出协同抗血管生成作用,并且治疗毒副作用小,不易产生耐药,抑瘤效果显著且持久,生存期得到延长。从循证医学的角度看,疗效判定的终点指标应为生存期的延长或生活质量的提高,因此,这种抗血管生成治疗将为肺癌治疗的临床研究提供一种新的安全有效的思路。

参考文献

- 1 张清媛. 肿瘤的抗血管生成基因治疗策略[J]. 国外医学. 免疫学分册, 2000; 23(3): 168 ~ 71
- 2 Cately S, Kerbel R. Antiangiogenic scheduling of lower dose cancer chemotherapy [J]. Cancer, 2001; 7(9): 427 ~ 36
- 3 康欣梅, 张清媛, 佟丹丹等. 低剂量环磷酰胺联合人参皂甙Rg3抑制小鼠肺癌血管生成的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2005; 25(8): 730 ~ 3
- 4 康欣梅, 张清媛, 佟丹丹等. 低剂量化疗抑制肺癌血管生成的研究[J]. 中国肺癌杂志, 2005; 8(3): 181 ~ 5
- 5 Mochizuki M, Yoo YC, Matsuzawa K, et al. Inhibitory effect of tumor metastasis in mice by saponins, ginsenoside - Rb2, 20(R) - and 20(S) - ginsenoside - Rg3, of red ginseng [J]. Biol Pharm Bull, 1995; 18(9): 1197 ~ 202
- 6 Klement G, Baruchel S, Rak J, et al. Continuous low - dose therapy with vinblastine and VEGF receptor - 2 antibody induces sustained tumor regression without overt toxicity [J]. J Clin Invest, 2000; 105(5): 104 ~ 7
- 7 Browder T, Butterfield CE, Kraing BM, et al. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug - resistant cancer [J]. Cancer Res, 2000; 60(8): 1878 ~ 86
- 8 张清媛. 低剂量环磷酰胺对肺癌肿瘤血管生成的影响[J]. 实用肿瘤学杂志, 2004; 18(6): 411 ~ 3

(收稿: 2005-11-20)