

小剂量环磷酰胺联合参一胶囊治疗进展期非小细胞肺癌

张清媛 康欣梅 赵文辉

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院内三科 150081)

摘要 目的:应用小剂量环磷酰胺 (CTX) 联合参一胶囊治疗 III、IV 期非小细胞肺癌, 观察其临床疗效及毒副作用。方法:III、IV 期非小细胞肺癌患者经标准化、放疗后随机分为两组, 治疗组 (38 例):CTX 50mg 每日一次、参一胶囊 20mg 每日两次口服, 三至六个月; 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: III、IV 期 NSCLC 患者化疗后联合应用小剂量 CTX 联合参一胶囊治疗是一种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: 小剂量环磷酰胺 (CTX); 人参皂甙 Rg3; 抗血管生成; 非小细胞肺癌; 疗效

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

ZHANG Qing-yuan, KANG Xin-mei, ZHAO Wen-hui

The Affiliated Tumor Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, China

ABSTRACT Objective: To investigate its toxicity and efficacy of low-dose cyclophosphamide (CTX) and ginsenoside Rg3 in treating patients with advanced non-small cell lung cancer. **Methods:** 72 patients with non-small cell lung cancer, who were diagnosed Stage III or IV by pathology and had been treated with chemotherapy and radiotherapy, were randomly divided into two groups: the therapeutic group (n= 38) was given CTX 50mg qd po plus ginsenoside Rg3 20mg bid po for three to six months; the control group wasn't given any medication after chemotherapy. The clinical data of all the patients in the two groups were analysed when and after medication. **Results:** The results showed that in the therapeutic group, TTP (= tumor time of progression) was 7 months and meso life span was 19.5 months and annual survival rate was 63.2%; while in the control group, TTP 4 months and meso life span 13.5% and annual survival rate 52.9%. The serum VEGF (= vascular endothelial growth factor) in the therapeutic group was lower than that in the control group after medication. CD4⁺, CD4⁺ / CD8⁺ after treatment in the therapeutic group were higher than those before treatment. **Conclusion:** This experiment is proved to be a new safe anticancer therapy, which can improve life quality of the patients and prolong their life span.

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

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, 并联合参一胶囊 (人参皂甙 Rg3) 治疗 III-IV 期 NSCLC, 取得明显疗效。现将结果报道如下。

72 例患者随机分成两组。治疗组 (38 例): CTX 50mg 每日一次联合参一胶囊 20mg 每日两次口服, 三至六个月; 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	鳞癌	腺癌	腺鳞癌	III期	IV期
治疗组	38	53.2	19	15	4	23	15
对照组	34	51.9	17	14	3	21	13

1 材料与方法

1.1 临床资料

2000 年 11 月至 2002 年 11 月, 经病理确诊为 III、IV 期的 72 例非小细胞肺癌病人, 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

1.3 观察指标

治疗开始和治疗后每两周检测血常规、每一个月检测肝肾功能, 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 X² 分析, 以 P < 0.05 作为有显著性差异的标准。

作者简介: 张清媛 (1965-), 女, 博士, 教授, 博士生导师
从事肿瘤免疫的研究与治疗 E-mail: zhama19950210@163.com
(收稿日期: 2006-02-10 接受日期: 2006-02-26)

2 结果

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 I 轻度肝功改变。

我们在治疗开始和治疗结束检测病人外周血管内皮生长因子(VEGF) 水平和 T 细胞免疫指标, 结果如下(见表 2, 表 3):

表 2 治疗前后外周血管内皮生长因子水平

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)*

治疗前后血管内皮生长因子比较 * 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	54.6±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

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) 和生存期, 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↑	KPS 稳定	KPS↓	症状改善	症状恶化
治疗组	38	19	10	9	27	11
对照组	34	9	8	17	10	24

表 5 两组疾病进展时间、中位生存期和 1 年生存率

分组	例数	TTP(月)	中为生存期(月)	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。

该方法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证的症候, 有增效解毒的作用, 并且可以提高患者的免疫功能。

我们用低剂量环磷酰胺联合参一胶囊治疗晚期非小细胞肺癌患者, 结果治疗组 TTP 为 7 个月, 中位生存期为 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, 血管内皮生长因子(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。本研究中人参皂甙 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。

由于其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(DC101) 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] Gately S, Kerbel R. Antiangiogenic scheduling of lower dose cancer

chemotherapy[J]. Cancer, 2001, 7(9): 427~ 36
 [3] 康欣梅. 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. 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] Mochizaki 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, Bauchel 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, Kraling 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

(上接第 49 页)

3.2 术后病理情况与未控、复发的关系

该组患者 48 例手术治疗, 术后病理淋巴结阳性、侵深肌层、脉管癌栓、宫旁侵犯的发生率较文献资料中手术患者的比例高。淋巴结转移是宫颈癌的预后危险因素, 一旦发生了淋巴系统转移, 手术作为区域性治疗手段很难达到根治的效果, 术后应及时补充治疗。

3.3 放疗剂量与未控、复发的关系

宫颈癌盆腔体外照射与后装治疗同期进行的方式, 一般推荐剂量为盆腔中平面 45 Gy(II 期) - 50Gy(III 期), 后装 A 点剂量 45 Gy(II 期) - 50Gy(III 期)^[5]。本组患者放疗剂量较常规剂量高, 是因为在常规放疗剂量完成后若患者肿瘤消退不理想, 适当增加了放疗剂量。但是一般认为单纯增加放疗剂量并不能提高生存期, 一味增加放疗剂量将增加放疗的副作用, 从而影响疗效, 所以对于放疗效果较差的患者应该辅以其他治疗措施。

3.4 治疗方式与宫颈癌未控、复发的关系

治疗方式影响宫颈癌的预后, 不规范的治疗是宫颈癌未控、复发的一个原因, 应提倡规范化、个体化治疗。临床期别早于 IIb 期的患者一般以手术治疗为主, 手术后有预后危险因素的患者应及时补充放疗或/和化疗, 以杀灭亚临床转移灶预防复发。IIb 期和晚于 II b 期的患者应采取放疗为主的综合治疗, 宫颈癌治疗前应由 2 位有经验的专科医师进行仔细体检以确定分期, 不能因治疗后肿瘤变化而改变分期甚至改变治疗计划。宫颈癌最佳放疗时间为 6 - 8 周^[5], 疗程延长将很大程度上影响肿瘤的控制率。本组疗程超过 3 个月和术后一个月内需要而未及时补充治疗的患者共 38 例占 27.7%。另外, 放疗期间应该住院护理观察, 门诊放疗虽然对患者来说经济、方便、舒适, 但同时也给治疗和护理带来了不便, 比如放疗时间不易掌握、阴道冲洗、并发症的处理不及时等, 这将影响放疗效果。本组患者门诊放疗 37 例, 由于多种原因我院门诊放疗的患者比例较高, 应该在以后的工作中改进。近年来, 许

多基层医院开展了宫颈癌根治术, 但综合治疗条件不够, 手术指征掌握不严格, 片面追求手术治疗影响了总体治疗效果。本组资料外院手术治疗的病例共 22 例, 6 例单纯手术治疗, 其中 5 例患者有低分化、侵深肌层等危险因素而未辅以放疗; 2 例宫颈直径 > 7cm, 6 例术中发现宫旁侵犯严重手术困难, 1 例术中发现宫颈周围肿瘤固定而无法切除宫颈, 2 例术前有肾积水。1 例 IIIb 期患者, 因放疗后行妇科检查肿瘤消退情况理想, 而改变治疗计划拟行根治术, 结果术中发现盆腔淋巴结饼状转移伴输尿管扩张而行全子宫切除术, 患者半年内死亡。因此应避免不规范的治疗。

参考文献

[1] 周碧芳. 年轻妇女宫颈癌的临床特征和预后[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2005, 7: 504 - 506
 [2] 赵恩锋, 鲍螺, 李超, 等. 近 50 年宫颈癌的发病趋势和临床特点分析[J]. 解放军医学杂志 2005, 30(7): 644 - 646
 [3] 李元成, 崔满华. 近 23 年来长春地区两医院子宫颈癌发病年龄变化趋势分析[J]. 中国实验诊断学, 2005, 9(1): 131 - 133
 [4] 朱宽青, 俞华. 6210 例初治宫颈恶性肿瘤病例分析[J]. 中国肿瘤, 2005, 14(5): 342 - 344
 [5] 殷蔚伯, 谷铁之. 肿瘤放射治疗学[M]. 第 3 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2002: 930
 [6] 连丽娟. 林巧稚妇科肿瘤学[M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 271 - 273
 [7] 李华, 章文华, 张荣, 等. 子宫颈腺癌 159 例预后危险因素分析[J]. 中华妇产科杂志, 2005, 4: 235 - 238
 [8] Hom LC, Fischer U, Bilek K. Histopathological prognostic factors in primary surgically treated cervix carcinoma [J]. Zentralbl Gynakol, 2001, 123: 266 - 274
 [9] Scheungraber C, Muller B, Kohler C, et al. Detection of disseminated tumor cells in patients with cervical cancer [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2002, 128: 329 - 335