

康莱特在肺癌外科治疗中的应用

张真发 综述 王长利 审校

摘要 本文介绍国家二类抗癌新药康莱特注射液的抗肿瘤作用机制,以及其在肺癌外科治疗中的应用概况,肯定其疗效确切、安全可靠且治疗费用相对低廉的良好临床应用价值。康莱特不仅能够有效控制肺癌患者病灶,还可以提高肺癌患者术后的机体免疫力、促进术后恢复;康莱特联合顺铂治疗癌性胸腔积液,与单用药相比不仅能提高临床疗效,更能减少不良反应的发生。康莱特在肺、肝、脑、乳腺肿瘤等多种癌症治疗中均观察到较好疗效,值得临床推广应用。

关键词 肺癌外科 康莱特注射液 临床应用

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.16.005

Kanglaite Injections and Its Applications in Lung Cancer Surgery

Zhenfa ZHANG, Changli WANG

Correspondence to: Zhenfa ZHANG; E-mail: zhangzhenfa1973@163.com

Department of Lung Tumors, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300060, China

Abstract This study introduces the antitumor mechanisms of Kanglaite injection and its applications in lung cancer surgery. The obvious curative effect of the treatment, as well as its safety, reliability, and low cost, can be assessed with positive results. Kanglaite injection can stop the development of lung cancer and help patients recover their health after the operation. The therapeutic effect of Kanglaite injection combined with cisplatin was better than when these treatments were used individually. In addition, the combined therapy had few adverse reactions. The positive curative effects of using Kanglaite injection were observed for several chemotherapeutic regimens, thus, further clinical applications are recommended.

Keywords Lung cancer surgery; Kanglaite injection; Clinical application

恶性肿瘤已成为当前威胁人类生命最严重的常见病之一,在我国,肺癌的发病率占恶性肿瘤的首位,并且肺癌的发病率和死亡率一直有增长趋势。康莱特注射液是国家二类抗癌新药,是从中药薏苡仁中提取、研制而成的注射液,控制肺癌患者病灶、延长生存期有良好的疗效,临床观察对肺、肝、脑、乳腺肿瘤等均有较好的疗效^[1]。

1 康莱特的抗肿瘤作用机理

1.1 康莱特注射液对肿瘤细胞周期的影响

康莱特注射液以阻滞肿瘤细胞分裂的方式,抑制了癌细胞的增殖,表现为S期细胞数目减少,G₂+M期细胞增多,该作用存在剂量依赖性。受影响的肿瘤细胞增殖能力下降,最终导致细胞凋亡。

1.2 诱导肿瘤细胞凋亡

研究发现,康莱特可诱导胰腺癌 Patu28988 细胞发生凋亡,凋亡率随作用时间延长逐渐增加。康莱特处理的 Patu28988 细胞中,bcl22 基因的 mRNA 和蛋白表达均下调,而 bax 基因表达上调,因此 bcl22/bax 比值降低可能是康莱特导致癌细胞凋亡的分子途径之一。同时,p53 基因表达也呈上升趋势并通过磷酸

化而活化,提示 p53 也参与了康莱特诱导的细胞凋亡。bcl22 和 p53 均与 Caspase 家族之间存在相互作用。Patu28988 细胞中的 Caspase 表达随康莱特作用时间延长而增加,同时其底物 PARP 被裂解,说明 Caspase 被激活,参与癌细胞的凋亡^[2]。

1.3 抑制肿瘤细胞增长、侵袭和转移

研究发现,康莱特能够降低 COX-2 和基质金属蛋白酶的表达,抑制肿瘤细胞的侵袭和转移;康莱特降低 NF- κ B 信号通路的活性,康莱特也降低蛋白激酶 C 的活性,从而进一步降低 NF- κ B 信号通路的活,抑制肿瘤细胞的侵袭和转移^[3]。

1.4 与化疗协同作用,抑制肿瘤生长

康莱特注射液联合放化疗能减轻放化疗引起的毒副作用,明显改善患者的生存质量,提高近期疗效,降低局部复发率^[4]。能够促进癌细胞凋亡及逆转肿瘤细胞多药耐药、提高机体的免疫力^[5-6],对肿瘤细胞有祛邪作用,对放化疗效果有增效作用,在人体肺癌 A549 的生长有很强的抑制作用,且有一定的协同作用;联合多西他赛对人体肺癌 A549 的生长有明显的抑制作用,抑瘤率高于康莱特注射液、泰素帝单独

给药,说明该药与化疗药合用具有更好的抗癌和减毒增效作用^[1]。

1.5 抑制血管生成

研究采用10 μ l/mL康莱特处理主动脉,发现极少有新生血管,血管生长亦很快进入衰退期,对血管生成的抑制作用显著。说明康莱特抗肿瘤的途径之一是通过抑制血管生成,从而抑制肿瘤细胞生长侵袭和转移^[7]。

2 康莱特在肺癌治疗中的应用

对于可手术切除的ⅢA期非小细胞肺癌,通过新辅助化疗使原发肿瘤缩小,提高手术切除率,减轻机体功能缺损;可消灭微小转移灶,使肿瘤细胞活力降低而在手术时不易扩散。一些新辅助化疗对手术后并发症及死亡率可能有影响,用康莱特联合NP方案新辅助化疗,术后总引流量、肺部感染发生率、均较单用NP方案的低。这是因为康莱特注射液可明显改善患者的一般情况,对血小板有保护作用;新辅助化疗后患者血管内膜纤维化、增厚,导致解剖游离血管难度增加,并使血管脆性增加,使术后引流液增多,而康莱特注射液对血小板的保护作用,不会因新辅助化疗后血小板减少使术后引流量增加。另外,肺癌患者多为老年人,经新辅助化疗后机体抵抗能力下降,体质较弱,术后无力排痰,易导致痰阻塞引起肺部感染及心率失常。康莱特注射液可为机体提供能量,减轻化疗的毒副作用,提高生活质量^[8]。患者经过手术后机体免疫力及机体储备力仍能达到较好水平,可减少肺部感染及心率失常发生,降低术后死亡率^[9]。

乳糜胸是胸外科手术后一种较常见的严重并发症,在临床实践中我们发现胸腔内灌注康莱特后能很快引起胸膜反应,造成胸膜肥厚、粘连,因此有研究将其应用于治疗乳糜胸,5例患者胸腔内灌注康莱特后第1天胸腔引流量开始明显减少,平均日引流量为400 mL,并逐日减少,平均3天胸水完全消失,拔除胸腔引流管。术后3个月随访仍见有明显胸膜肥厚。胸腔内灌注康莱特治疗胸外科手术后并发乳糜胸,不仅治疗过程简单,疗效确切,副反应小,药品来源广,较再次开胸手术费用低廉等优点,同时还具有局部化疗的作用^[10]。

同时放化疗治疗非小细胞肺癌较单纯放疗、化疗、序贯放化疗有更好的生存率,但治疗中毒副反应也相应增加。而同时放化疗联合康莱特注射液治疗非小细胞肺癌,可减轻了血液学不良反应,保证了治疗计划的顺利进行。在患者生存质量,免疫功能,治疗疗效,减毒增效等方面可都有明显改善。应用放化疗联合康莱特注射液治疗Ⅲ期非小细胞肺癌,能

够增加完全缓解率,康莱特除有轻微血管刺激症状外,未发现对心肝肾功能有不良影响,无论是单独应用还是与放化疗联合应用都是安全的^[11]。

非小细胞肺癌患者术前T细胞亚群及其CD4⁺/CD8⁺比值和NK细胞均较正常人减低,术后给予康莱特治疗半月后与手术前相比较CD3⁺、CD4⁺、NK、CD4⁺/CD8⁺细胞有显著提高,均达到或接近正常对照组水平。是术后早期既有抗肿瘤作用又能促进术后免疫力及健康恢复的药物^[12]。

3 康莱特在癌性胸腔积液治疗中的应用

恶性胸水是一种常见的肿瘤并发症,一旦出现后患者的生活质量明显下降,生存时间缩短。对于化疗敏感的肿瘤,如恶性淋巴瘤、小细胞肺癌等仅行全身化疗即可有效控制胸水,但对于化疗不甚敏感的恶性肿瘤导致的癌性胸水,在全身化疗的同时可以配合胸腔内注入抗肿瘤药物,可能取得较理想的效果。博莱霉素、康莱特注射液联合顺铂胸腔注射治疗癌性胸水,与单纯注射化疗药物相比,胸痛发生率明显降低^[13]。

单用康莱特治疗恶性胸腔积液有一定疗效,但其效果低于康莱特联合顺铂组和单用顺铂组。而单用顺铂其恶心、呕吐,胸痛等不良事件发生率明显高于其他两组。患者近期体力状况评价也显示康莱特联合顺铂胸腔注入能较好的提高患者生存质量。因此,康莱特联合顺铂胸腔注入能有效地控制恶性胸腔积液,减少不良事件,提高生存质量,显示了两药联合应用治疗恶性胸腔积液的优势^[14]。

VEGF及其受体(VEGFR)和转化生长因子 β (TGF- β)是目前发现的最重要的促肿瘤血管生长因子,能促进肿瘤血管内皮细胞的增殖、迁移和存活,增加肿瘤的通透性,在肿瘤血管生成过程中发挥关键作用^[15]。胸膜组织无论是在正常或异常状态下均有VEGF受体表达。研究提示检测胸液VEGF水平有助于良、恶性胸液的鉴别^[16],VEGF在恶性胸腔积液的形成中起重要作用,其水平与预后有关^[17]。薏苡仁中提取分离的抗癌活性化合物(康莱特注射液)胸腔灌注后胸腔积液中VEGF水平与TGF2 β 水平明显降低,且能显著提高恶性胸液的CR率和总有效率。其可能机制为抑制VEGF与其受体特异性结合,阻断VEGF的生物效应,进而抑制肿瘤血管生成,提示薏苡仁提取液可能通过抑制TGF- β 而降低VEGF表达,发挥抑制恶性胸腔积液的作用^[18]。

I型纤溶酶原激活物抑制剂(PAI-1)主要来源于血管上皮细胞,是纤溶系统的主要抑制酶,PAI-1可使组织持续处于低纤溶水平,有助于纤维蛋白沉积和纤维蛋白网架的构成,使成纤维细胞在其上聚

集、增殖和释放间质胶原,加速纤维化进程。当胸膜发生炎症时,纤维蛋白的数量决定于纤维蛋白形成与溶解之间的平衡。当促凝因子PAI-1等占优势时,纤维蛋白生成;当纤溶酶原被组织纤溶酶原激活物(t-PA)激活并降解纤维蛋白占优势时,纤维蛋白降解比生成更多,则发生纤维蛋白溶解。纤维蛋白形成和溶解之间的平衡,可通过PAI-1水平反映出来,这对判断患者能否产生胸膜纤维化有重要意义。实验表明康莱特联合顺铂胸腔注入后,胸水PAI-1明显增高,而单用顺铂或康莱特升高程度明显低于联合用药组,表明联合用药促进胸膜粘连的效果更好。PAI-1/tPA的失衡最终导致了渗出于胸膜腔内的蛋白不能溶解而沉积,造成脏、壁两层胸膜的粘连。

TNF- α 是由激活的外周血单个核细胞和肺泡巨噬细胞分泌的一种细胞因子,是对包括细菌、细菌脂多糖、结核分支杆菌及肿瘤细胞等多种刺激所产生的反应。TNF- α 在胸腔积液中有广泛的生物活性,对恶性肿瘤细胞具有杀伤效应,是宿主的重要防御机制之一。在康莱特联合顺铂胸腔注入后,胸腔积液中TNF- α 明显增高,说明联合应用康莱特组和顺铂对TNF- α 水平的影响力明显高于单药应用^[19]。

参考文献

- 1 李大鹏.康莱特注射液与化疗药合用对裸鼠移植人肺癌A549抑瘤作用的研究[J].中药新药与临床药理,2005,16(2):109-111.
- 2 袁耀宗,鲍英,夏璐,等.应用基因芯片研究康莱特对人胰腺癌Patu28988细胞的凋亡诱导作用[J].中华消化杂志,2004,24(8):451-454.
- 3 Wool J-H, Li D, Wilsbach K, et al. Coix Seed Extract, a Commonly Used Treatment for Cancer in China, Inhibits NF- κ B and Protein Kinase C Signaling[J]. Cancer Biology & Therapy, 2007, 6(12): 2005-2011.
- 4 吴莉.康莱特注射液联合放化疗治疗霍奇金淋巴瘤[J].肿瘤防治杂志,2003,10(6):659-660.
- 5 李同度,刘爱国,牛旗,等.康莱特注射液抗癌症恶病质实验研究[J].中国肿瘤临床,1998,25(2):131.
- 6 王俊杰,孙新臣,申文江,等.康莱特注射液诱发肾癌细胞凋亡及P53, bcl-2表达的研究[J].中国肿瘤临床,1999,26(6):439-442.
- 7 姜晓玲,张良,徐卓玉,等.薏苡仁注射液对血管生成的影响[J].肿瘤, 2000,20(4):313-314.
- 8 冉江华,张家骅,王曦,等.康莱特对大肠癌患者术后免疫功能的影响[J].中国肿瘤临床与康复,1999,2(1):20-21.
- 9 陈永东,王远东,邵中夫.康莱特联合新辅助化疗对ⅢA期非小细胞肺癌术后并发症的临床观察[J].现代肿瘤医学,2004,12(4):326-327.
- 10 黄绍华.康莱特胸腔灌注治疗胸外科术后乳糜胸[J].广西医学,2000,22(6):1392-1393.
- 11 李杰,王菁,杨彬,等.同时放化疗联合康莱特注射液治疗Ⅲ期非小细胞肺癌[J].现代肿瘤医学,2005,13(1):79-80.
- 12 王云杰,黄立军,张志培,等.康莱特注射液治疗原发性肺癌的临床研究[J].现代肿瘤医学,2006,14(1):36-37.
- 13 李德怀.康莱特注射液联合顺铂与单药博来霉素胸腔注射治疗恶性胸水疗效比较[J].中华实用诊断与治疗杂志,2008,22(9):691-692.
- 14 张虹,王居平,封继宏,等.康莱特联合顺铂胸腔灌注治疗恶性胸腔积液的有效性 & 安全性研究[J].中药新药与临床药理,2009,20(3):278-280.
- 15 Ruiz E, Aleman C, Alegre J, et al. Angiogenic factors and angiogenesis inhibitors in exudative pleural effusions[J]. Lung, 2005, 183(5): 185-195.
- 16 Momi H, Matsuyama W, Inoue K, et al. Vascular endothelial growth factor and proinflammatory cytokines in pleural effusions[J]. Respir Med, 2002, 96(2): 817-822.
- 17 Toi M, Matsumoto T, Bando H. Vascular endothelial growth factor: its prognostic, predictive, and therapeutic implications[J]. Lancet Oncol, 2001, 2(6): 667-673.
- 18 李迎莉,蒋德升,尚宁,等.薏苡仁提取液对恶性胸腔积液中血管内皮生长因子、转化生长因子- β 表达的影响[J].中国老年学杂志,2008,28: 1644-1645.
- 19 温学红,张虹,李海英,等.康莱特联合顺铂胸腔注入前后胸水PAI-1、TGF- β 、TNF- α 的测定[J].天津医药,2009,37(7):538-540.

(2012-06-25 收稿)

(2012-08-13 修回)

(本文编辑:杨红欣)

《中国肿瘤临床》在线稿件管理系统

因期刊信息化及网络化发展迫切需要,为方便广大作者投稿、专家审稿,提高编辑部工作效率和管理水平,缩短稿件刊发周期,《中国肿瘤临床》已采用国内领先、与国际接轨的JournalX 2.0在线投稿管理系统,实行稿件在线处理,不再接收纸质稿件。

首次投稿者请登录本刊网页 <http://www.cjco.cn>, 点击左侧“作者中心-作者登录”, 按照提示填写信息, 完成注册后即可进行在线投稿, 投稿成功后可实时登录查询稿件进度及处理审者、编者意见, 并能与编辑部进行便捷的联系。

审稿专家可按照接收到的邮件提示直接进入审稿系统, 也可登录本刊网页 <http://www.cjco.cn>, 点击左侧“审者中心-专家登录”, 按照分配的账户密码登录后进行在线审稿。在线审稿系统提供自动提醒和催审功能。审稿专家也可通过该系统实时与编辑部进行交流。

欢迎广大作者、审者关注和使用。来电垂询: 022-23527053-803。