

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.24.018

汉防己甲素对晚期非小细胞肺癌的放疗增敏作用

肖 韡, 洪 梅[△]

(江苏省南京市胸科医院放疗科 210029)

[摘要] **目的** 研究汉防己甲素(Tet)对晚期非小细胞肺癌的放射增敏作用及不良反应。**方法** 经病理学或细胞学确诊的 82 例晚期非小细胞肺癌患者,首程治疗均给以放疗,分为 3 组:Tet 组、紫杉醇组及单纯放疗组。Tet 组 30 例从放疗第 1 天开始服用 Tet,每天 3 次,每次 40 mg,直至放疗结束。紫杉醇组 29 例在放疗期间每周静脉滴注紫杉醇 1 次,每次 60 mg。单纯放疗组 23 例仅行放疗。**结果** Tet 与紫杉醇有相同的放疗增敏作用,两者总有效率均高于单纯放疗组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。放射性肺炎总发生率 Tet 组明显低于其余两组($P < 0.05$)。Tet 组一年内无病生存率高于其他两组。**结论** Tet 有紫杉醇相当的放疗增敏作用,并能减轻放疗不良反应。

[关键词] 粉防己碱;癌,非小细胞肺;放疗;紫杉醇**[中图分类号]** R734.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)24-3362-03

Radiosensitization effect of tetrandrine on advanced non-small-cell lung cancer

Xiao Wei, Hong Mei[△]

(Department of Radiotherapy, Nanjing Thoracic Hospital, Nanjing, Jiangsu 210029, China)

[Abstract] **Objective** To study the radiosensitization effects of tetrandrine on advanced non small cell lung cancer and its toxicity. **Methods** The patients of 82 cases with advanced non-small cell lung cancer were confirmed by pathology or cytology. The first course of treatment was treated with radiation therapy. Patients were divided into three groups: tetrandrine group, paclitaxel group and radiotherapy group. Tetrandrine group(30 cases) took radiotherapy with 40 mg tetrandrine(3 times a day) from the first day to the ending. Paclitaxel group (29 cases) took radiotherapy with intravenous infusion of 60 mg paclitaxel(once a week). Radiotherapy group (23 cases) only received radiotherapy. **Results** Tetrandrine and paclitaxel had the same radiosensitizing effect in radiotherapy. The total effective rate of tetrandrine and paclitaxel group was higher than radiotherapy group ($P < 0.05$). The incidence of radiation pneumonitis in tetrandrine group was significantly lower than the other two groups ($P < 0.05$). The one year free disease survival rate was promoted in tetrandrine group than other groups. **Conclusion** Tetrandrine was known as the same radiation sensitizing effect of paclitaxel fairly, which can reduce the toxicity of radiotherapy.

[Key words] tetrandrine; carcinoma, non-small-cell lung; radiotherapy; paclitaxel

肺癌是世界发病率最高的恶性肿瘤之一,其中 75%~80% 为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)^[1]。由于肺癌早期缺乏特异性的临床表现,临床晚期仅 20%~30% 能行根治性手术切除,其余大多数患者失去手术机会,目前治疗主要采用放化疗综合治疗^[2]。放疗在实体瘤的治疗中占有重要地位,是肺癌的主要治疗手段,但单纯放疗效果欠佳,目前标准的治疗方式以同步放化疗为主,但同步放化疗的不良反应明显增加,寻找高效低毒的药物与放疗联合可能是解决这一问题的办法。汉防己甲素(tetrandrine, Tet)是从防己科植物中提取的一种有着广泛药理作用的双苄基异喹啉类生物碱,具有抗炎、抗纤维化、减毒及抗肿瘤等药理作用。已有研究证明, Tet 可抑制肿瘤细胞的生长,有明显的放疗增敏作用,其机制主要是通过抑制放射线引起的潜在致死损伤的修复^[3-6]。本研究分析本科 2009 年 6 月至 2013 年 6 月采用 Tet 和紫杉醇同步放疗增敏与单纯放疗对照的晚期 NSCLC 患者 82 例,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2009 年 6 月至 2013 年 6 月在本科住院的 82 例患者,均为初治病例,按国际抗癌联盟(UICC)2002 分期标准分为 III~IV 期,经病理及(或)细胞学检查后确诊为 NSCLC。患者及家属签署治疗知情同意书。按治疗方法差异

分为 3 组:Tet 组 28 例,其中男 16 例,女 12 例,年龄 34~71 岁,中位年龄 53 岁,鳞癌 17 例,腺癌 11 例。紫杉醇组 28 例,其中男 16 例,女 12 例,年龄 32~72 岁,中位年龄 56 岁,腺癌和鳞癌均 14 例。单纯放疗组 26 例,其中男 14 例,女 12 例,年龄 35~73 岁,中位年龄 55 岁,鳞癌 16 例,腺癌 10 例。纳入标准:所有病例均行胸部 CT 增强扫描,至少有 1 个可测量或者能评估的病灶;无严重内科并发症;卡氏评分在 70 分以上;能按计划治疗者。治疗前完善心肺功能、血生化等相关检查,排除放化疗禁忌。3 组患者在年龄、病理类型、性别比及分期方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 患者在模拟机下定位,设前后二野照射,照射野包括原发病灶、同侧肺门及纵隔淋巴引流区。每天 2 Gy 常规分割照射,每周校正放射野 1 次,至 40 Gy 时行胸部 CT 检查,改为三维适形技术(3DCRT)。肿瘤靶区(GTV)为肿瘤病灶,鳞癌外放 0.6 cm,腺癌外放 0.8 cm 形成临床靶区(CTV)。照射至总剂量为 64~68 Gy。用药方法:Tet 组在放疗治疗第 1 天开始口服 Tet(北海阳光药业有限公司生产),40 mg,每天 3 次,至放疗结束。紫杉醇组在放疗过程中每周静脉滴注 60 mg 紫杉醇 1 次,用药前 12 h 予地塞米松预处理,用药开始前予异丙嗪 25 mg 肌肉注射。疗程初期每周透视 1 次,了

解肿瘤变化情况,第 6 周开始隔日透视 1 次,如病灶消失即行 CT 扫描确认,记录照射剂量。定期复查血常规及肝肾功能。所有病例均完成治疗计划并随访。

1.2.2 疗效及不良反应评价 根据 WHO 及卫生部关于实体瘤疗效评价标准分为以下状态。完全缓解(CR):所有可见病灶均消失;部分缓解(PR):病灶缩小大于或等于 50%;病情稳定(SD):病灶退缩小于 50%或增加小于 25%;病情进展(PD):出现新病灶或病灶增加超过 25%或远处转移。CR+PR 为总有效率(RR)。放射增敏比(sSER)定义为单用放射治疗达 CR 时的剂量与加用 Tet 或紫杉醇达 CR 时的剂量(中位数)之比。观察放射性食管炎,骨髓抑制等不良反应,参照美国肿瘤放射治疗协作组织(RTOG)急性放射损伤标准分级评价。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料用率表示,组间比较使用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计意义。

2 结 果

2.1 3 组患者近期疗效比较 Tet 组与单纯放疗组 RR 比较差异有统计学意义($P < 0.05$);紫杉醇组与单纯放疗组 RR 比较差异有统计学意义($P < 0.05$);Tet 组与紫杉醇组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 3 组患者近期疗效比较(n)

组别	n	CR	PR	SD	PD	RR(%)
Tet 组	28	10	11	9	0	70.0
紫杉醇组	28	9	12	8	0	72.4
单纯放疗组	26	4	8	9	2	52.1

2.2 放疗增敏比比较 Tet 组与紫杉醇组 sSER 比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 Tet 组与紫杉醇组放疗增敏比较

组别	n	CR(n)	中位剂量(Gy)	sSER
Tet 组	28	10	59	1.12
紫杉醇组	28	9	60	1.10
单纯放疗组	26	4	66	—

—:无数据。

2.3 不良反应 3 组肝肾功能及心电图无明显异常。Tet 组在治疗过程中均未出现 III 度不良反应,紫杉醇组在放疗结束时共有 22 例患者有不同程度的脱发,4 例患者诉部分手指及脚趾发麻。紫杉醇组和单纯放疗组分别有 3 例和 1 例出现 III 度放射性肺炎,放射性肺炎总发生率 Tet 组 50.0%(15/30),明显低于紫杉醇组 79.3%(23/29)和单纯放疗组 69.5%(16/23),差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。骨髓抑制主要是白细胞下降,紫杉醇组发生率最高,并且还出现了 2 例 III 度骨髓抑制。

表 3 3 组患者不良反应比较

不良反应	Tet 组 (n=28)			紫杉醇组 (n=28)			单纯放疗组 (n=26)		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
恶心呕吐	8	3	0	12	6	0	10	2	0
白细胞下降	10	4	0	15	9	2	8	4	0
放射性肺炎	12	3	0	11	9	3	10	5	1
放射性食管炎	9	2	0	10	7	1	10	4	0

2.4 近期无病生存比较 未 CR 患者接受其他治疗,CR 患者随访 1 年。Tet 组 10 例 CR 患者 1 年内无复发;紫杉醇组 9 例 CR 患者中有 1 例在半年后出现胸腔积液;而单纯放疗组 4 例 CR 患者 1 例纵隔内复发,1 例出现远处转移。

3 讨 论

肺癌是目前最常见恶性肿瘤,且发病率不断上升,临床上大多数 NSCLC 患者确诊时已属晚期,失去手术机会^[7]。单纯放疗或单纯化疗对晚期 NSCLC 效果很差,同步放化疗是其标准治疗模式,但其缺点是不良反应明显增加。提高放疗技术和使用高效低毒的药物联合,使大多数患者能耐受治疗可能是比较好的解决办法。紫杉醇是作用机制独特的新一代抗肿瘤药物,它通过改变有丝分裂过程,使细胞的有丝分裂停止,尤其是将细胞阻滞于 G₂/M 期。肿瘤细胞在 G₂/M 期对放射线作用最为敏感,所以紫杉醇既有直接的抗肿瘤作用,同时可作为放射增敏剂,同步放化疗时亦可看作放射增敏剂。目前,紫杉醇是治疗 NSCLC 的一线药物,与多种药物联用或作为增敏剂联合放疗,均取得良好疗效^[8-10]。有研究表明紫杉醇放疗增加放疗敏感性的机制可能还包括诱导细胞氧化,致使细胞无法完成正常的细胞分裂,因此形成多核巨细胞,最终细胞崩解死亡^[10-12]。因此紫杉醇是良好的放射增敏剂,本研究使用紫杉醇作为比较。

Tet 是防己科植物粉防己的主要有效成分。有研究表明 Tet 对人鼻咽癌 CNE 细胞株具有生长抑制作用,并通过上调 Bax 的表达等途径诱导其凋亡^[13]。另外有报道 Tet 对人肺癌 A549 细胞株亦有抑制作用,机制与细胞周期依赖性蛋白激酶相关抑制因子(CDKI)p21 及 cyclin D1 的减少、凋亡信号通路 Caspase-3 的激活及减少细胞微管蛋白的表达等有关^[14]。研究发现低剂量 Tet 可以通过降低过氧化物释放,降低吞噬细胞的活性从而抑制照射引起的炎性反应,可预防射线对单核细胞的损害。动物实验证实使用 Tet 治疗可使急性放射性皮炎明显减轻,疗效好于凡士林,表明 Tet 可通过抑制炎性反应对放射损伤起到保护作用。Tet 可加速氧自由基清除,减轻肺功能细胞受损,减少各种致纤维化因子释放,从而减轻不良反应,降低肺纤维化形成。已有研究表明 Tet 可增加化疗药物及放疗对 NSCLC 的疗效,并降低其不良反应^[15-16]。

提高肿瘤治愈率,尽量减轻不良反应是肿瘤医生追求的目标。在本研究中,使用 Tet 与紫杉醇增敏,RR 均高于单纯放疗组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Tet 组与紫杉醇组 sSER 也大致相当。在放射性肺炎,Tet 组亦低于单纯放疗组($P < 0.05$),表明 Tet 确实能减轻放疗不良反应。CR 患者中,1 年内 Tet 组 10 例 CR 患者均无病生存,紫杉醇组 9 例 CR 患者中 1 例胸膜转移,单纯放疗组 50% 患者出现复发或远处转移。Chang 等^[17]曾报道 Tet 有抗肿瘤远处转移作用,本研究也提示其有抗肿瘤远处转移作用,但机制未明。

研究表明,Tet 和紫杉醇有同样的放疗增敏作用,并且降低放疗所致不良反应,特别是降低了放射性肺炎的发射率,提高了无病生存率。由于病例较少,随访时间短,热疗 Tet 能否对远期生存率有益,以及降低不良反应的机制等需进一步研究。

参考文献

[1] Jemal A,Center MM,Desantis C,et al. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,2010,19(8):1893-1907.

- [2] 方向,胡世莲,沈干,等. TP、TC 与 NP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的系统评价[J]. 重庆医学, 2011, 40(26): 2611-2614.
- [3] Ng LT, Chiang LC, Lin YT, et al. Antiproliferative and apoptotic effects of tetrandrine on different human hepatoma cell lines[J]. *Am J Chin Med*, 2006, 34(1): 125-135.
- [4] 吴喜福,张革化,黎景佳,等. 汉防己甲素对人鼻咽癌细胞株的放射增敏作用及其机制[J]. 中国病理生理杂志, 2012, 28(12): 2187-2191.
- [5] 田庆中,韩锡林,孙新臣. 汉防己甲素增加乳腺癌细胞放射敏感性的实验研究[J]. 东南大学学报: 医学版, 2005, 24(4): 233-236.
- [6] 刘申香,成红艳,胡守友,等. 汉防己甲素对人食管癌细胞株 Eca-109 放射增敏研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(2): 119-123.
- [7] Jemal A, Thomas A, Murray T, et al. Cancer statistics, 2002[J]. *CA Cancer J Clin*, 2002, 52(1): 23-47.
- [8] 马惠文,邵江河,余慧青,等. 长春瑞滨联合顺铂与紫杉醇联合顺铂治疗晚期肺癌的比较[J]. 重庆医学, 2010, 39(17): 2348-2349.
- [9] 成红艳,孙新臣,陈宝安,等. 低剂量紫杉醇持续静脉滴注联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察[J]. 东南大学学报: 医学版, 2010, 29(4): 410-413.
- [10] 张青,刘孟琦,高丽环. 紫杉醇与吉西他滨在中晚期非小细胞肺癌放射治疗中增敏疗效比较[J]. 河北医药, 2012, 34(11): 1630-1631.
- [11] Weng WW, Xu YJ, Wan JM. Molecular mechanism of radiosensitizing effect of paclitaxel[J]. *AI Zheng*, 2009, 28(8): 844-850.
- [12] Janssen HL, Haustermans KM, Balm AJ, et al. Hypoxia in head and neck cancer; how much, how important? [J]. *Head Neck*, 2005, 27(7): 622-638.
- [13] 邓雨霞,孙新臣. 粉防己碱对人鼻咽癌细胞株 CNE 增殖抑制和凋亡作用的研究[J]. 医学研究生学报, 2007, 20(4): 360-365.
- [14] Cho HS, Chang SH, Chung YS, et al. Synergistic effect of ERK inhibition on tetrandrine-induced apoptosis in A549 human lung carcinoma cells[J]. *J Vet Sci*, 2009, 10(1): 23-28.
- [15] 程颖,刘文超,史恒军,等. 汉防己甲素联合 GP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的随机对照临床研究[J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(5): 910-914.
- [16] 孙新臣,曹远东,成红艳,等. 汉防己甲素对非小细胞肺癌放疗增敏作用的临床研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2007, 12(10): 753-756.
- [17] Chang KH, Liao HF, Chang HH, et al. Inhibitory effect of tetrandrine on pulmonary metastases in CT26 colorectal adenocarcinoma-bearing BALB/c mice[J]. *Am J Chin Med*, 2004, 32(6): 863-872.

(收稿日期: 2015-02-16 修回日期: 2015-08-10)

(上接第 3361 页)

- by morphologic evaluation of QRS changes by an angle-based method[J]. *J Electrocardiol*, 2013, 46(3): 204-214.
- [5] De Albuquerque PF, Oliveira De Albuquerque PH, De Albuquerque GO, et al. Ankle-Brachial index and ventricular hypertrophy in arterial hypertension[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2012, 98(1): 84-86.
- [6] Sharir T, Merzon K, Kruchin I, et al. Use of ECG depolarization abnormalities for detection of stress-induced ischemia as defined by myocardial perfusion imaging[J]. *Am J Cardiol*, 2012, 109(5): 642-650.
- [7] Drezner JA. Standardised criteria for ECG interpretation in athletes: a practical tool[J]. *Br J Sports Med*, 2012, 46(1): 6-8.
- [8] Choi JO, Chang SA, Park SJ, et al. Improved detection of ischemic heart disease by combining high-frequency electrocardiogram analysis with exercise stress echocardiography[J]. *Korean Circ J*, 2013, 43(10): 674-680.
- [9] Maldonado J, Pereira T, Resende M, et al. Usefulness of the ankle-brachial index in assessing vascular function in normal individuals[J]. *Rev Port Cardiol*, 2008, 27(4): 465-476.
- [10] Drezner JA, Ackerman MJ, Anderson J, et al. Electrocardiographic interpretation in athletes: the 'Seattle Criteria'
- [J]. *Br J Sports Med*, 2013, 47(3): 122-124.
- [11] Jurak P, Halamek J, Leinveber P, et al. Ultra high-frequency ECG measurement[J]. *Comput Cardiol*, 2013, 40: 783-786.
- [12] Meyer L, Stubbs B, Fahrenbruch C, et al. Incidence, causes, and survival trends from cardiovascular-related sudden cardiac arrest in children and young adults 0 to 35 years of age: a 30-year review[J]. *Circulation*, 2012, 126(11): 1363-1372.
- [13] Heidebuchel H, Prior DL, La Gerche A. Ventricular arrhythmias associated with long-term endurance sports: what is the evidence? [J]. *Br J Sports Med*, 2012, 46(1): 44-50.
- [14] Macfarlane PW, Clark EN. ECG measurements in end QRS notching and slurring[J]. *J Electrocardiol*, 2013, 46(5): 385-389.
- [15] Perez M, Izarnotegui V, Watson D, et al. High frequency QRS analysis has incremental diagnostic accuracy over ST-Segment analysis alone for ischemia identification in patients referred for exercise myocardial perfusion imaging[J]. *Circulation*, 2012, 126(21): 193-210.

(收稿日期: 2015-02-18 修回日期: 2015-08-05)