

华蟾素联合顺铂对非小细胞肺癌作用的研究进展

王玲玲, 王建清, 常小红

(延安大学附属医院, 陕西 延安 716000)

摘要: 肺癌是临床上最常见的恶性肿瘤之一, 可通过手术、化疗、放疗等手段进行治疗, 但是治愈率低, 放疗及化疗的不良反应严重。顺铂是非小细胞肺癌的一线化疗药物。近年来发现, 华蟾素具有抗肿瘤、减轻患者副作用、升高白细胞、提高患者免疫力的功效。对肝癌、胃癌、肺癌、乳腺癌、大肠癌、胆管癌、卵巢癌、人体胶质细胞瘤等的生长均有抑制作用及促进癌细胞凋亡的作用。本文旨在探讨一线化疗药物顺铂联合中药制剂华蟾素对肺癌治疗是否具有协同作用, 从而延长患者生存率及改善生存质量。

关键词: 华蟾素; 化疗; 顺铂; 癌; 非小细胞肺

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2013)10-0758-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2013.10.B004

Progress in Cinobutacini Combined with Cisplatin in the Treatment for Non-small Cell Lung Cancer

WANG Ling-ling, WANG Jian-qing, CHANG Xiao-hong

(The Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an 716000, China)

Abstract: Lung cancer is one of the most common malignant tumors. Surgery, chemotherapy, radiation therapy can be applied to ease some tumor, but the cure rate is low, and the side effects of radiotherapy and chemotherapy are severe. Cisplatin is first-line chemotherapeutic drug for non-small cell lung cancer. In recent years, it found that cinobutacini could inhibit tumor growth, reduce incidence of side effects, elevate white blood cells and improve immunity. For liver cancer, gastric cancer, lung cancer, breast cancer, colorectal cancer, bile duct carcinoma, ovarian cancer and human gliomas, cinobutacini can inhibit tumor growth and promote the role of the cancer cell apoptosis. This article aims to explore the efficacy of first-line chemotherapeutic drug combined with traditional Chinese medicine cinobutacini in the treatment for non-small cell lung cancer, in order to prolong survival and improve quality of life.

Subject words: cinobutacini; chemotherapy; cisplatin; carcinoma, non-small cell lung

肺癌是临床上最常见的恶性肿瘤之一。不论是发病率或者是死亡率, 都高居于首位(2011年9月世界卫生组织公布)。在我国, 肺癌的发病率与死亡率都呈非常迅速的状态增长, 已超过癌症死因的20%^[1]。非小细胞肺癌占肺癌的80%以上, 且易发生早期转移, 因此化疗成为非小细胞肺癌治疗的主要手段, 顺铂是其一线化疗药物, 是联合化疗中使用最多的一种。近年来研究表明, 华蟾素(cinobutacini)已被广泛使用于肿瘤治疗。本文旨在探讨华蟾素联合

顺铂对非小细胞肺癌的治疗作用。

1 华蟾素的简介及在临床上应用现状

蟾蜍属于药源性动物, 在中国古时候已经有使用。随着中医中药学及研究技术的发展, 各种蟾蜍制剂不断应用于临床。其中作用较为广泛的即为华蟾素注射液, 主要是由中华大蟾蜍的干燥表皮提取制成的一种水溶性制剂。其主要的成分为多种活性物质^[2], 包括吲哚生物碱类、甾族强心苷元、嘧啶类以及生物碱等。华蟾素属于传统中药, 具有化痰散结、

通讯作者: 王建清, 主任医师, 硕士生导师, 学士; 延安大学附属医院呼吸内科, 陕西省延安市中心街250号(716000); E-mail: 502711280@qq.com
收稿日期: 2013-07-19; **修回日期:** 2013-08-22

清热解毒、消炎、强心、利尿消肿、抗病毒、止痛等作用,目前在临床上最常用于慢性乙肝的抗病毒治疗及白血病的化疗。近年来众多研究报道显示,华蟾素还具有抗肿瘤、减轻患者副作用、升高白细胞、提高患者免疫力的功效。已被广泛用于多种癌症的治疗,以及配合化疗、放疗。

2 华蟾素抗肿瘤作用机制

近年来体外实验表明,华蟾素对肺癌、肝癌、胃癌、乳腺癌等在内的多种肿瘤细胞均有抑制、诱导肿瘤细胞凋亡的作用^[4]。其主要作用成分即为吡啶生物碱和蟾蜍灵^[5],因为比较安全,没有较大副作用而被广泛应用于抗癌治疗及化疗、放疗的配合治疗。

华蟾素最主要的抗肿瘤作用机制是抑制 RNA 与 DNA 的合成,干扰细胞代谢,从而阻碍肿瘤细胞有丝分裂,抑制其增殖生长,还可直接参与杀伤肿瘤细胞的作用,通过抑制抗凋亡基因的表达诱导癌细胞凋亡。据研究报道,*p53* 为抑癌基因,参与细胞周期的阻滞过程。*bcl-2* 抑制细胞的凋亡,在很多肿瘤的发生过程中呈高表达趋势,是肿瘤细胞凋亡受抑制的主要机制之一。华蟾素可影响癌基因表达,可通过上调抑癌基因 *p53*,下调原癌基因 *c-myc* 和 *bcl-2* 的表达而抑制肿瘤细胞的增殖^[6,7]。

肿瘤的生长、转移和新生肿瘤血管有密切的联系。肿瘤血管的新生受到多种调控因子的诱导、调控。VEGF(血管内皮生长因子)是相关因子中作用较大、特异性特强的一种,主要作用于血管内皮细胞增殖、水解、迁移、构建的部分。EGFR 是重要的促血管生成的因子,在很多肿瘤中都存在较高的表达。EGFR 的主要作用机制是介导信号转导,调节及诱导新生血管的形成^[8],与肿瘤的发生、发展、转移及预后有着很大的联系。体外实验表明,华蟾素能下调 VEGF 和 EGFR 的表达,通过抑制肿瘤新生血管的生长增殖而控制肿瘤细胞的生长与转移。

机体免疫功能降低会影响宿主对抗肿瘤,近年来药理及临床研究表明,华蟾素注射液能增强巨噬细胞的吞噬能力,对肿瘤患者的细胞免疫以及体液免疫功能均有提高作用^[9,10]。华蟾素增强机体免疫力的作用与较强的直接杀伤肿瘤细胞的功能产生协同,加强了其抗肿瘤的作用。据研究报道,华蟾素与

其他化疗药物联合还可以减轻患者化疗副反应。

3 顺铂药物作用及抗癌机制

顺铂(顺式-二氯二氨合铂)首次是于 1845 年合成。Rosenberg 等人于 20 世纪 60 年代发现用铂电极电解时,其所产生的溶液会对大肠杆菌的二分裂产生明显的抑制作用,也就进一步发现了铂类配合物对细胞的繁殖有很好的抑制,并且发现顺铂对细胞的抑制作用最强,也是首次报道的顺铂的广泛抗癌作用。顺铂的合成与研发,对癌症的治疗也具有重大的意义。目前,顺铂是很多肿瘤,特别在肺癌治疗方面是应用最为广泛的抗肿瘤药物,是公认的可以延长晚期患者生存期的最主要化疗药物。顺铂联合用药已成为非小细胞肺癌一线化疗的标准治疗方案,在临床上被广泛使用。顺铂的抗癌机制:顺铂(PDD)是一种铂类金属化合物,顺铂属非特异性细胞周期药物,作用于细胞的各个时期,而且具有一定的细胞毒性,主要作用部位即在 DNA 的嘌呤和嘧啶碱基。主要是以 DNA 为作用靶点,形成 DDP-DNA 复合物,从而抑制癌细胞的 DNA 复制过程,诱导细胞凋亡^[11]。这也是最重要的抗癌机制。近年来研究证实,顺铂可损伤细胞膜上结构,具有广谱抗癌作用^[12]。临床上对肺癌、卵巢癌、前列腺癌等多种实体肿瘤均能显示疗效^[13,14]。顺铂作用较强,与多种抗肿瘤药产生协同作用,成为当前联合化疗中使用最多的药物^[15]。

4 华蟾素与顺铂联合使用对肺癌的疗效

顺铂和常用的抗肿瘤药物无交叉耐药性,被认为是治疗非小细胞肺癌的最主要化疗药物。TP 方案目前是治疗非小细胞肺癌的公认方案,化疗效果显著,但是 TP 方案、特别是顺铂,极易产生不良反应,患者难以承受以致化疗不能如期完成,例如骨髓抑制、消化道反应、神经毒性、肾毒性、电解质紊乱等等。因此,顺铂联合中药化疗已成为研究热点之一^[17]。已有研究证实,华蟾素联合 TP 化疗有协同作用,可提高疗效、生存率及延长生存期。于海英等^[16]观察华蟾素联合 TP(多西他赛联合顺铂)方案与单用 TP 方案化疗治疗中晚期肺癌对比,华蟾素联合 TP 组 32 例,TP 化疗组 32 例,结果显示华蟾素联合 TP 方案

治疗 28d, 患者症状减轻, 未见不良反应, 生存质量提高。临床受益率为 87.5%, 明显高于 TP 方案组 (68.8%)。王婉如等^[18]将 TP 方案联合华蟾素治疗 45 例与单独用 TP 方案化疗 45 例作比较, 分别治疗 3 个周期, 结果表明前者 KPS 评分、肿瘤标志物的降低程度高于后者; 前者总不良反应率 (33.33%) 低于后者 (55.56%)。姚淑莲等^[19]也将 24 例 TP 方案联合华蟾素治疗组与单用 TP 治疗进行比较, 结果显示前者升白细胞作用优于后者, KPS 评分也优于后者; 再次证实华蟾素在非小细胞肺癌治疗中疗效肯定, 不良反应轻微, 能提高患者生存率。金镗^[20]报道与单纯化疗组 (28 例) 比例, 采用华蟾素注射液辅助化疗治疗晚期非小细胞肺癌 (28 例), 治疗后采用卡氏评分对照, 增加率分别为华蟾素组 88%、单纯化疗组 36%; 食欲改善, 华蟾素组为 88%、单纯化疗组为 50%; 体重增加率, 华蟾素组为 88%、单纯化疗组 43%。众多实验结果表明, 华蟾素配合 NP 方案治疗非小细胞肺癌, 不仅能缓解患者的临床症状, 而且与化疗药物产生协同作用, 延长了肺癌患者的生存期^[16,17]。临床研究证实, 华蟾素不仅可以促进骨髓红系细胞集落、脾集落与粒系细胞集落的形成, 减轻骨髓抑制, 还具有持久而缓和的镇痛作用, 升高白细胞计数与增强机体免疫功能^[18], 还可降低肿瘤标志物水平。各种研究表明, 华蟾素联合顺铂治疗肺癌, 尤其是非小细胞肺癌有显著的协同作用。是一种较好的治疗方法。

5 展 望

综上所述, 顺铂为恶性肿瘤基本化疗药物, 也是非小细胞肺癌的标准化疗方案, 但是不良反应较强。华蟾素具有广泛的抗肿瘤作用, 对非小细胞肺癌也有很好的抑制作用^[21,22]。众多体外研究表明, 华蟾素与顺铂联合化疗具可行性。华蟾素不仅自身具有抗肿瘤作用, 不良反应小, 而且还可以与顺铂起协同作用, 加强顺铂对肺癌细胞的杀伤力度, 减少顺铂的不良反应, 还可以减少顺铂的剂量。是一种较理想的化疗药物增效剂与保护剂。临床研究证实, 华蟾素可以提高患者免疫力, 延长患者生存期、改善患者生存质量, 值得临床推广使用。药理研究表明, 华蟾素成分复杂, 现对华蟾素抗癌作用的成分研究以及华蟾素

抗癌机制的研究还不是很全面, 需要进一步继续研究; 其次, 单独使用华蟾素与顺铂治疗非小细胞肺癌的研究还较少, 需要进一步探讨研究, 为临床治疗肺癌提供更多的理论依据及实践经验。

参考文献:

- [1] Qian GS, Yu SC. The latest information and inspiration of epidemiology of lung cancer[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2012, 35(2):86-90. [钱桂生, 余时沧. 肺癌流行病学最新资料与启示[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(2):86-90.]
- [2] Rui D, Xiaoyan C, Taixiang W, et al. Elemene for the treatment of lung cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2007, 17(4):58-62.
- [3] Zeng Y, Zhang AJ, Wen X, et al. Research progress of dried toad skin[J]. China Medicine and Pharmacy, 2011, 1(15):29-31. [曾洋, 张爱军, 文筱, 等. 干蟾皮的研究进展[J]. 中国医药科学, 2011, 1(15):29-31.]
- [4] Zhang JB, Chen C, Tao ZZ, et al. Research progress on anti-tumor of plant extracts[J]. Journal of International Oncology, 2012, 39(8):579-584. [张建斌, 陈晨, 陶泽璋, 等. 植物提取物抗肿瘤研究进展[J]. 国际肿瘤学杂志, 2012, 39(8):579-584.]
- [5] Wang XD, Yan ZP, Zhang L, et al. Research progress on the extraction separation method and the effective components of the toad skin[J]. Journal of Logistics University of CAPF, 2011, 20(12):1009-1011. [王晓东, 严子平, 张莉, 等. 蟾皮提取分离方法及有效成分的研究进展[J]. 武警医学院学报, 2011, 20(12):1009-1011.]
- [6] Li QW, Sun TH. Research progress on anti-tumor mechanism of cinobufagin[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2010, 25(12):2074-2078. [李泉旺, 孙韬华. 华蟾素抗肿瘤机制的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(12):2074-2078.]
- [7] Maury G, Guiuot B, Bessis D, et al. Unusual axillary apocrine carcinoma of the skin: histological diagnostic difficulties[J]. Ann Dermatol Venereol, 2010, 137(8-9):555-559.
- [8] Li QW, Hu KW. Research progress on anti-tumor mechanism of cinobufagin[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2011, 25(12):2075-2079. [李泉旺, 胡凯文. 华蟾素抗肿瘤机制的研究进展[J]. 中华医药杂志, 2011, 25(12):2075-2079.]
- [9] Li Y, Tang WJ, Zhang HJ. Progress of chemical treatment of non small cell lung cancer[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2011, 31(8):1478-1481. [李扬, 唐文娟, 张会娟. 非

- 小细胞肺癌化学治疗的进展[J].中国老年学杂志,2011,31(8):1478-1481.]
- [10] Xu XW, Yang XM, Jin ZX, et al. Relationship between Bax/Bcl-2 and cinobufotalin injection-induced human breast cancer cell lines MCF-7 apoptosis[J]. Chinese Journal of Surgery of Integrated Traditional and Western Medicine, 2012, 18(6):580-583. [徐晓武, 杨小敏, 金洲祥, 等. 华蟾素诱导人乳腺癌细胞株 MCF-7 细胞凋亡与 Bax/Bcl-2 的关系[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2012, 18(6):580-583.]
- [11] Li YJ, Sun Q. Changes of A-549 expression in bcl-2 cells induced by cisplatin[J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2011, 38(11):1224-1228. [李有杰, 孙强. 顺铂致 A-549 细胞 bcl-2 表达的变化[J]. 肿瘤防治研究, 2011, 38(11):1224-1228.]
- [12] Inagaki Y, Orihara Y, Sekimizu K. Apoptosis-inducing activity of compounds screened and characterized from cinobufacini by bioassay-guided isolation[J]. Mol Med Rep, 2010, 3(4):717-715.
- [13] Cao H, Diao LM, Xia D. Effects of curcumin combined with cisplatin on the proliferation and apoptosis of human lung cancer cell line A549 in vitro[J]. Medical Journal of Wuhan University, 2008, 29(2):213-217. [曹宏, 刁路明, 夏东. 姜黄素与顺铂联合对人肺腺癌 A549 细胞增殖和凋亡作用[J]. 武汉大学学报(医学版), 2008, 29(2):213-217.]
- [14] Zhou J, Ni SS, Ben SQ. Effect of matrine combined with cisplatin on proliferation of A549 cell[J]. Medical Journal of Communications, 2010, 27(5):612-614. [周娟, 倪松石, 贲素琴. 苦参碱联合顺铂对肺腺癌 A549 细胞表达的影响[J]. 交通医学, 2010, 27(5):612-614.]
- [15] An HZ, Yu WJ, Li J, et al. Pharmacokinetics of cisplatin in patients with non small cell lung cancer [J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2008, 28(20):1736-1739. [安鸿志, 于卫江, 李杰, 等. 顺铂用于非小细胞肺癌化疗的药动学[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(20):1736-1739.]
- [16] Yu HY, Gao SY, Hao YX. Study of cinobufagin combined with TP regimen in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. The practical Journal of Cancer, 2012, 27(1):55-57. [于海英, 高绍英, 郝云霞. TP 方案联合华蟾素治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 实用癌症杂志, 2012, 27(1):55-57.]
- [17] Cil T, Altintas A, Pasa S, et al. Lanfivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis-B surface antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy[J]. Leuk Lymphoma, 2008, 49(5):939-940.
- [18] Wang WR, Hong B, Li K. Evaluation of cinobutacini injection in the adjuvant treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2013, 18(2):203-205. [王婉如, 洪滨, 李康. 华蟾素注射液辅助治疗晚期 NSCLC 的疗效评估[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(2):203-205.]
- [19] Yao SL, Li DH, Chen X, et al. Cinobufacini injection treatment combined with chemotherapy of middle-late period of 24 cases of lung cancer[J]. Journal of Modern Oncology, 2004, 12(5):462-463. [姚淑莲, 李东辉, 陈星, 等. 华蟾素注射液联合化疗治疗中晚期肺癌 24 例[J]. 现代肿瘤医学, 2004, 12(5):462-463.]
- [20] Jin E. Cinobufacini injection combined with chemotherapy in treatment of advanced non small cell lung cancer[J]. Chinese Remedies & Clinics, 2011, 20(12):1224-1228. [金镠. 华蟾素注射液联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 中国药物与临床, 2011, 20(12):1224-1228.]
- [21] Cai M, Weng Y, Wang ZQ, et al. The expression of matrix metalloproteinases in early stage no-small-cell lung cancer [J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2010, 27(5):612-614. [蔡铭, 翁莺, 王志强, 等. 基质金属蛋白酶在早期肺癌中的表达[J]. 中华实验外科杂志, 2010, 27(5):612-614.]
- [22] Kligerman S, White C. Epidemiology of lung cancer in women: risk factors, survival, and screening[J]. AJR Am J Roentgenol, 2011, 19(6):287-295.