

人参皂苷Rg3对非小细胞肺癌术后长期生存的影响及机制

张清琴 田小军 李树军 苗战会 杨留中 靳彩玲

【摘要】目的 观察人参皂苷Rg3对非小细胞肺癌术后长期生存的影响及机制。方法 采用前瞻性随机对照研究方法,将90例患者随机分为Rg3联合化疗组(46例)和单纯化疗组44例,观察各组1、2、3及5年生存率并进行对比分析;血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)及平均微血管密度(Mean vascular dense,MVD)的表达情况与年生存率的关系。结果 (1)两组年生存率比较:Rg3联合化疗组1、2、3及5年生存率均高于单纯化疗组,具有明显的生存优势;但三组比较无统计学差异($P > 0.05$)。(2)VEGF、MVD与年生存率的关系:在90例患者中,VEGF表达阳性同时MVD高表达者34例(高表达组),VEGF阴性同时MVD低表达组患者25例(低表达组),两组比较1、2、3年生存率无统计学意义($P > 0.05$),低表达组5年生存率明显高于高表达组,有显著性差异($P < 0.05$)。结论 非小细胞肺癌根治术后人参皂苷Rg3与化疗药物联合应用有提高长期生存期的优势,血管内皮生长因子和平均微血管密度与年生存期有关。

【关键词】非小细胞肺癌;人参皂苷Rg3;血管内皮生长因子;长期生存率

doi:10.3969/j.issn.1673-5552.2010.21.0005

【中图分类号】R734.2

【文献标识码】A

【文章编号】1673-5552(2010)21-0010-01

肺癌是当前世界各地最常见的恶性肿瘤,是一个严重威胁人民健康和生命的重大疾病。其中非小细胞肺癌(NSCLC)占80%左右,以手术为主的综合治疗是NSCLC公认的治疗模式,但疗效并不乐观,5年生存率仅34%左右,复发,尤其远处转移是手术失败的主要原因,亟待寻求新的治疗靶点或方法。研究表明恶性肿瘤的生长和转移依赖新生血管的形成,若能阻断肿瘤内新生血管的形成则可抑制肿瘤的生长和转移。近年我国开发研制人参皂苷Rg3(人参皂苷)已初步显示对非小细胞肺癌抑制作用,但对非小细胞肺癌术后长期生存的影响及机制鲜有报道。本文临床观察人参皂苷Rg3对90例非小细胞肺癌术后的影响,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 临床资料 90例根治术后非小细胞肺癌Ⅱ期48例、Ⅲa期42例,男性59例、女31例;年龄40~71岁,平均55.4岁;病理类型:鳞癌54例,腺癌36例。入组前1月内未接受抗肿瘤及免疫治疗,体能状态KPS评分70分以上,肝肾及骨髓造血功能正常,无远处转移,无感染或严重心血管疾病等,并符合中医气虚证表现。

1.2 分组 将90例患者随机分为人参皂苷Rg3联合化疗组46例和单纯化疗组44例,所有患者签订知情同意书,两组间性别、年龄、体能状态、病理类型、肿瘤期别等差别无统计学意义。

1.3 治疗方法 术后4周开始治疗,治疗前行血常规、肝肾功能、心电图、胸部CT及上腹部B超检查。Rg3联合化疗组统一采用GP方案,即吉西他滨($1000\text{mg}/\text{m}^2$,静滴,d1,d8)+顺铂($80\text{mg}/\text{m}^2$,静滴,d1),21d为1周期,共4周期,化疗期间给予适当水化利尿和止吐治疗。同时口服参一胶囊(吉林长春亚泰制药有限公司提供)20mg/次,2次/d,从化疗第1d开始服用,服用8周为1疗程。连续服用2疗程,共4月;单纯化疗组化疗方案同联合化疗组。

1.4 检测指标 1、2、3、5年生存率观察随访,检测患者术后病理标本中VEGF表达,用免疫组化方法检测微血管密度(MVD)。

1.5 统计学处理 全部数据用SPSS10.0统计软件包处理,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 、协方差检验,应用Log Rank检验进行生存率比较等。

2 结果

2.1 年生存率变化 Rg3联合化疗组与单纯化疗组年生存率比较:Rg3联合化疗组1、2、3及5年生存率均高于单纯化疗组但无统计学差异($P > 0.05$),见表1。

组别	n	1年	2年	3年	5年
Rg3联合化疗组	46	38(82.6)	33(71.7)	25(54.3)	12(26.1)
单纯化疗组	44	35(79.5)	31(70.5)	21(47.7)	9(20.4)

经Log rank检验, $P > 0.05$

2.2 VEGF、MVD与年生存率的关系 在90例患者中,VEGF表达阳性同时MVD高表达者34例(高表达组),VEGF阴性同时MVD低表达组患者25例(低表达组),两组比较1、2、3年生存率无统计学意义($P > 0.05$),低表达组5年生存率明显高于高表达组,有显著性差异($P < 0.05$)。见表2。

VEGF类别	MVD	1年	2年	3年	5年
高表达组(n=34)	32.13 ± 10.6	78.6%	66.7%	45.2%	14.7%*
低表达组(n=25)	17.31 ± 9.4	84%	76%	54%	35.6%*

* $P < 0.05$

3 讨论

人参皂甙Rg3是存在于人参中的一种微量四环三萜皂甙,日本著名药学家北川勋(1982)首先鉴定了其分子结构,随后的研究又发现它具有选择性地抑制肿瘤细胞浸润和转移的药理作用^[1]。高勇等^[2]发现,人参皂甙Rg3对肿瘤诱导的新生血管形成有明显的抑制作用,其作用随剂量增加而加强,人参皂甙Rg3明显抑制瘤细胞内的碱性成纤维生长因子表达。Chen MW及Wang X^[3,4]等对人非小细胞肺癌A549、SK-MES-1细胞系的内源性VEGF分泌水平、survivin蛋白及核因子- κB (NF- κB)活性进行研究发现,Rg3可以降低肺癌细胞系内源性VEGF分泌水平,降低survivin蛋白表达及抑制NF- κB 活性,并且在高浓度、长时间的Rg3作用下,Rg3可促进A549及SK-MES-1肺癌细胞的凋亡,通过以上抗血管生成等机制,发挥抗肿瘤作用。Luo X^[5,6]等进一步研究发现,Rg3通过对肿瘤细胞及血管内皮细胞上几个靶基因调节(上调AKAPA8L、PMPCB和PDE5A基因表达,下调PITPNA、DUS2L和RIC8A基因表达),导致VEGF mRNA转录下降,VEGF蛋白表达减少,微血管密度降低,阻止新生血管的生成,达到抗肿瘤目的。

VEGF是一个分子量为46kd的高度糖基化的碱性蛋白,由

颈段食管癌的治疗方法研究

姚文健 赵国昌 王永连 陈志军 王忠民 李嵩岳

【摘要】目的 探讨颈段食管癌的治疗方法。方法 回顾性分析78例颈段食管癌患者的临床资料。结果 手术加放疗组3、5年生存率(58%、40%)高于单纯手术组(31%、25%),局部复发和淋巴结转移是影响效果的主要原因。结论 颈段食管癌应采取综合治疗措施,彻底切除肿瘤及受侵组织,清扫颈淋巴结,一期修复重建消化道,术后联合放疗,可以提高患者的术后生存率和生存质量。

【关键词】颈段食管癌;手术方式;修复重建;放射疗法;生存率

doi:10.3969/j.issn.1673-5552.2010.21.0006

【中图分类号】R735.1

【文献标识码】A

【文章编号】1673-5552(2010)21-0011-02

Therapy research of cervical esophageal cancer YAO Wen-jian, ZHAO Guo-chang, WANG Yong-lian, et al. Department of Thoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453100, China

【Abstract】Objective To explore the treatment of cervical esophageal cancer. Methods The data of 78 cases of cervical esophageal cancer were retrospectively analyzed. Results The 3 and 5 years' survival rate of operation plus radiation therapy grouping (58%,40%) excel the simple operation grouping (31%,25%), local recurrence and metastasis are the main causes responsible for the effect. Conclusions Combining the tumor resection, radical neck dissection, primary repair and rebuilding, operation plus radiation therapy can increase the survival rate and quality of life.

【Keywords】Cervical esophageal cancer; Surgical method; Rebuilding; Radiation therapy; Survival rate

颈段食管癌占全部食管癌病例的10%左右,传统的治疗方法为放射治疗,生存率较低。我科2002年6月~2007年6月共收治该类患者78例,一期切除颈段食管癌及受侵的周围组织,重建食管采用胃上提与咽吻合,结肠上徙、空肠修复等方法,术后辅以放疗,取得了较满意的效果,现总结如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组78例中,男47例,女31例。年龄42~74岁,中位年龄66岁。所有病例经食管镜下活检确诊为食管鳞

状细胞癌,其中食管入口处43例。食管胸廓入口处35例。按UICC1997年TNM分期标准:T₂N₀47例,T₃N₀15例,T₄N₀8例,T₃N₁5例,T₁N₁3例。均为M₀。肿瘤侵犯喉返神经7例,喉及下咽32例,甲状腺12例,气管膜部3例。

1.2 治疗方法 局麻下经3~5气管环做气管切开插管,静脉复合麻醉施术,手术分颈、腹两组进行。颈阔清术后,切除患侧甲状软骨板后1/2~1/3,由梨状窝进入下咽腔,从上线开始切除肿瘤,安全切缘2cm。如果侵犯喉部,则根据情况相应做喉部分切除或全喉切除。清扫上纵隔的气管食管旁淋巴结,分离食管床。78例均采用非开胸食管拔脱法,其中经食管床60例,经胸骨后18例,消化道重建采用胃代食管48例,结肠代食管19例,带蒂空肠与咽吻合11例,78例均行清扫颈部上纵隔气管食管旁淋巴结,

作者单位:453100 卫辉,新乡医学院第一附属医院胸外科
作者简介:姚文健(1980-),男,本科学历,住院医师。
Email:zhongshanlang2002@yahoo.com.cn

两个分子量各为23kd的不同亚基以二硫键连接所组成的二聚体,它为血小板源生长因子(PDGF)家族的一个成员,可由正常细胞和肿瘤细胞产生和分泌。通过发挥以下作用而促进肺癌的发生发展:(1)直接刺激肺血管内皮细胞分化增殖和迁移,促进血管的构建及生长;加快基底膜降解,诱导内皮细胞胞膜成窝,促进内皮细胞移动,这不仅有利于血管生成,还有利于癌细胞脱落进入肺血管或向邻近纤维蛋白和结缔组织基质扩散,为肿瘤的浸润及转移创造条件;(2)提高血管通透;(3)改变细胞外基质;(4)诱发恶性胸水;(5)肿瘤血管生成也有利于肿瘤细胞浸润淋巴管,促进肿瘤向淋巴结转移。目前体内外试验表明,人参皂甙Rg3可以抑制VEGF的作用,发挥抗肿瘤作用。

本研究采用前瞻性随机对照研究方法,临床观察了人参皂甙Rg3对90例非小细胞肺癌术后生存期的影响,结果发现:Rg3联合化疗组1、2、3及5年生存率均高于单纯化疗组,具有明显的生存优势;但两组比较无统计学差异($P > 0.05$),可能与样本量小有关,需扩大样本量进一步研究。对90例患者进一步分层分析发现:VEGF及MVD高表达组与低表达组相比,1、2及3年生存率无统计学意义($P > 0.05$),但低表达组5年生存率明显高于高表达组,有显著性差异($P < 0.05$),提示Rg3可通过抗肿瘤血管生成达到抗肿瘤作用。

总之,人参皂甙Rg3治疗具有抗肿瘤作用,联合化疗有提高非小细胞肺癌患者长期生存的优势,因此Rg3联合化疗可能成为治疗非小细胞肺癌的新颖的、有前途的方法。

参考文献

- [1]施红,顾惜春,朱玲,等.大剂量胸腺肽对恶性血液病化疗患者T细胞亚群的影响[J].临床血液学杂志,2000,13(3):120-122.
- [2]高勇,王杰军,许青,等.人参皂甙Rg3抑制肿瘤新生血管形成的研究[J].第二军医大学学报,2001,22(1):40-42.
- [3]王鑫,郑玉玲,李克,等.人参皂甙Rg3对人肺鳞癌SK-MES-1细胞凋亡的影响[J].南方医科大学学报,2009,29(9):1823-1826.
- [4]陈明伟,杨岚,倪磊,等.Rg3对肺腺癌A549细胞及其内源性VEGF的影响[J].四川大学学报医学版,2006,37(1):60-62.
- [5]陈明伟,倪磊,赵小革,等.人参皂甙Rg3对肿瘤血管生长调控因子蛋白表达抑制作用的研究[J].中国中药杂志,2005,30(5):357-360.
- [6]Luo X, Wang CZ, Chen J, et al. Haracterization of gene expression regulated by American ginseng and ginsenoside Rg3 in human colorectal cancer cells[J].Int J Oncol,2008,32(5):975-983.

(收稿日期:2010-09-08)

(本文编辑:夏凯艳)