

人参皂甙 Rg3 联合 FOLFOX 4 方案 治疗直肠癌的疗效观察

510318 广州 中国人民解放军第 421 医院普外科 陈大富, 庄永敬, 黄建强¹

【摘要】目的 观察人参皂甙 Rg3 联合 FOLFOX 4 方案治疗直肠癌根治术后患者的疗效及安全性。**方法** 52 例直肠癌根治术后患者分为单纯化疗组 ($n=26$) 和 Rg3 联合组 ($n=26$)。单纯化疗组给予 FOLFOX 4 方案, 具体为: 奥沙利铂 $85\text{mg}/\text{m}^2$ 静滴 2h, d_1 ; 亚叶酸钙 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 静滴 2h, d_1, d_2 ; 氟尿嘧啶 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 静推, 后续以 $600\text{mg}/\text{m}^2$ 持续静滴 22h, d_1, d_2 , 每 2 周为 1 周期。Rg3 联合组在给予 FOLFOX 4 方案基础上加服人参皂甙 Rg3 $40\text{mg}/\text{d}$, 连用 2 个月。采用 ELISA 法检测血管内皮生长因子 (VEGF) 的表达, 并评价患者的生活质量、远期疗效和毒副反应。**结果** 治疗后 Rg3 联合组患者的 KPS 评分为 75.0 ± 8.3 , 显著高于单纯化疗组的 54.3 ± 9.6 ($P < 0.05$); Rg3 联合组感觉神经毒性和恶心呕吐发生率显著低于单纯化疗组 ($P < 0.05$)。治疗后 Rg3 联合组患者血清 VEGF 含量为 $(123.26 \pm 54.83)\text{ng}/\text{ml}$, 低于单纯化疗组的 $(256.71 \pm 78.11)\text{ng}/\text{ml}$, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。Rg3 联合组的 5 年生存率为 61.4%, 高于单纯化疗组的 47.6% ($P < 0.05$)。**结论** 人参皂甙 Rg3 联合 FOLFOX 4 方案治疗直肠癌根治术后患者的疗效优于单纯 FOLFOX 4 方案, 且有效改善了患者的生活质量, 不良反应轻, 值得进一步研究。

【关键词】 人参皂甙 Rg3; FOLFOX 4; 直肠癌根治术

中图分类号: R730.53; R735.3 文献标识码: A 文章编号: 1009-0460(2013)02-0163-03

Efficacy observation of ginsenoside Rg3 combined with FOLFOX 4 regimen for patients with carcinoma of rectum

CHEN Dafu, ZHUANG Yongjing, HUANG Jianqiang. Department of General Surgery, the 421th Hospital of PLA, Guangzhou 510318, China

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of ginsenoside Rg3 combined with FOLFOX 4 regimen on patients with carcinoma of rectum. **Methods** Fifty-two patients after radical resection of rectal carcinoma were randomly divided into two groups. FOLFOX 4 chemotherapy regimen (L-OHP $85\text{mg}/\text{m}^2$ iv, d_1 ; CF $200\text{mg}/\text{m}^2$ iv, d_1-d_2 ; 5-FU $400\text{mg}/\text{m}^2$ iv bolus firstly, then 5-FU $600\text{mg}/\text{m}^2$ iv, d_1-d_2 , and two weeks was a cycle) was used in simple chemotherapy group and Rg3-combined chemotherapy group underwent Rg3 (Rg3 $40\text{mg}/\text{d}$ po, bid) for 2 months combined with FOLFOX 4. The changes of serum VEGF levels were detected by ELISA method. The quality of life, long-term efficacy and toxicity were evaluated. **Results** After two-month treatment, KPS score of Rg3-combined chemotherapy group was 75.0 ± 8.3 , which was significantly higher than that of simple chemotherapy group ($P < 0.05$). Compared with simple chemotherapy group, toxic reactions such as sensory neurotoxicity, naupathia and vomiting were decreased in Rg3-combined chemotherapy group ($P < 0.05$). Moreover, serum VEGFs posttreatment of Rg3-combined chemotherapy group was $123.26 \pm 54.83\text{ng}/\text{ml}$, which was significantly lower than that of simple chemotherapy group ($256.71 \pm 78.11\text{ng}/\text{ml}$, $P < 0.05$). Five-year survival rate of Rg3-combined chemotherapy group was 61.4%, which was significantly higher than that of simple chemotherapy group (47.6%, $P < 0.05$). **Conclusion** Rg3 combined with FOLFOX 4 regimen is effective for patients with carcinoma of rectum, is superior to simple FOLFOX 4 chemotherapy, and it can improve quality of life. It may have practical clinical value and worth to study further.

【Key Words】 Ginsenoside Rg3; FOLFOX 4; Radical resection of rectal carcinoma

全球直肠癌的发病率占常见恶性肿瘤第 3 位。40 岁以上的人群患结直肠癌的危险性增加, 且其危

1 510300 南方医科大学中西医结合医院普外科

险性每 10 年就会增加 1 倍,严重威胁人类健康^[1]。人参皂甙 Rg3(简称 Rg3)是从人参中分离提取的四环三萜类人参二醇型皂甙单体,在体内具有明显的抑瘤作用^[24]。我们应用 Rg3 联合 FOLFOX 4 方案对直肠癌根治术后患者进行治疗,取得了较好的疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集我院 2006 年 1 月至 2011 年 2 月直肠癌根治术后患者 52 例,其中男性 28 例,女性 24 例;年龄 41~75 岁,平均年龄 53.8 岁;Dukes 分期:B 期 21 例,C 期 31 例;高分化腺癌 24 例,中分化腺癌 17 例,低分化腺癌 10 例,未分化癌 1 例。全部病例术前均未接受放、化疗等辅助治疗。将 52 例患者分为单纯化疗组和 Rg3 联合组,每组各 26 例,两组一般资料均衡可比。见表 1。

表 1 两组患者的一般资料比较

临床病理参数	单纯化疗组 (n=26)	Rg3 联合组 (n=26)
年龄(岁)	51.6 ± 12.6	54.43 ± 11.4
性别		
男	14	14
女	12	12
分期		
Dukes B	11	10
Dukes C	15	16
分化程度		
高	12	12
中	10	7
低、未	4	7
淋巴结转移		
有	15	16
无	11	10

1.2 治疗方法 根治术后 3 周左右开始化疗。单纯化疗组采用 FOLFOX 4 方案,具体为奥沙利铂 85mg/m² 静滴 2h,d₁;亚叶酸钙 200mg/m² 静滴 2h,d₁;氟尿嘧啶 400mg/m²,静推后续以 600mg/m² 持续静滴 22h,d₁、d₂。2 周为 1 周期,4 个周期后评价疗效。Rg3 联合组在上述 FOLFOX 4 方案的同时服用人参皂甙 Rg3(吉林亚泰制药有限公司产品) 20mg,2 次/天,饭前 30min 温开水送服,连服 2 个月。

1.3 观察指标 (1)生活质量评分:治疗前及治疗

4 个周期后进行 Karnofsky(KPS)评分。(2)毒副反应:按 NCI CTC 3.0 标准评价。(3)生存随访:自治疗开始计算,随访 3~60 个月,计算生存率。

1.4 血清血管内皮生长因子(VEGF)检测 每次采集研究对象的外周静脉血 5ml,测定治疗前及治疗 4 个周期后患者的血清 VEGF 水平。血清 VEGF 检测采用双抗体夹心 ELISA 法。人 VEGF ELISA 试剂盒购自晶美生物工程有限公司。

1.5 统计学分析 应用 SPSS 13.0 软件进行处理。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验及卡方检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生活质量 KPS 评分及毒副反应 Rg3 联合组治疗前、后 KPS 评分分别为 51.4 ± 11.5 和 75.0 ± 8.3,单纯化疗组分别为 52.8 ± 10.4 和 54.3 ± 9.6,Rg3 联合组治疗后的 KPS 评分显著高于单纯化疗组(*P* < 0.05)。治疗过程中,主要毒副反应为感觉神经毒性,多可逆且可耐受。其他毒副反应包括白细胞减少和消化道反应(恶心呕吐、腹泻、肠炎等),未发生肝、肾功能损害和治疗相关的过敏反应,无一例治疗相关性死亡。见表 2。

表 2 两组毒副反应的比较[例(%)]

毒副反应	单纯化疗组 (n=26)	Rg3 联合组 (n=26)
感觉神经毒性	14(53.8)	10(38.5)*
白细胞减少	9(34.6)	8(30.8)
恶心呕吐	16(61.5)	10(38.5)*
腹泻	7(26.9)	8(30.8)
口腔炎	6(23.1)	5(19.2)
肠炎	2(7.7)	2(7.7)

注:与单纯化疗组比较,**P* < 0.05

2.2 两组患者治疗前、后血清 VEGF 水平的比较 Rg3 联合组治疗前、后 VEGF 水平分别为(403.17 ± 180.32)ng/ml、(123.26 ± 54.83)ng/ml,单纯化疗组分别为(412.67 ± 201.24)ng/ml、(256.71 ± 78.11)ng/ml。Rg3 联合组治疗后 VEGF 水平与单纯化疗组比较,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。

2.3 远期生存情况 52 例患者 2 年内失访 3 例,5 年内失访 11 例。Rg3 联合组的 2 年生存率为 79.4%,与单纯化疗组的 78.2% 比较,差异无统计学意义。Rg3 联合组的 5 年生存率为 61.4%,明显高于单纯化疗的 47.6%,差异有统计学意义(*P* < 0.01)。

3 讨论

直肠癌是严重威胁人类生命健康的常见恶性肿瘤之一。直肠癌的病因至今仍不十分清楚,发病机制较为复杂,发病率近年来在我国有逐年上升的趋势,根治术后 5 年生存率仍在 50% 左右。目前绝大多数学者认为直肠癌的发生是一个多因素共同参与、多阶段的复杂生物学过程,其中与肿瘤血管生成也有密切关系^[2-5]。

直肠癌的生长和转移依赖丰富的血管形成。新生血管的形成过程分为毛细血管基底膜局部降解、血管内皮细胞迁移及伴随细胞增殖和内皮细胞形成新的毛细血管这 3 个步骤,阻断其中任何一步都将阻止肿瘤血管生成^[5]。现有的分子靶向药物,如针对 VEGF 的单克隆抗体可以联合氟尿嘧啶化疗,用于治疗晚期结直肠癌^[6-7]。人参皂甙 Rg3 是从人参中分离提纯的四环三萜类人参二醇型皂甙单体,能抑制肿瘤细胞粘附和新生血管的形成^[8]。国内外学者对人参皂甙 Rg3 抗肿瘤作用的研究表明,人参皂甙 Rg3 降低肿瘤转移的机理可能与下列因素有关:(1)抑制肿瘤细胞增殖与促进凋亡,主要作用于 G₂ 期,与氟尿嘧啶有协同作用。(2)抑制肿瘤细胞粘附和新生血管的形成。人参皂甙 Rg3 可以抑制肿瘤细胞对基底膜的侵犯,其主要通过影响肿瘤血管生成因子 VEGF 和 bFGF 来实现的。(3)逆转抗肿瘤药物的耐药性等^[9-10]。因此,人参皂甙 Rg3 与分子靶向药物相比,具有天然性、多功效、低成本等优势。

目前临床上应用人参皂甙 Rg3 治疗肿瘤的研究主要集中在肺癌、乳腺癌等方面,而有关直肠癌仅有少数报道。本研究结果表明,人参皂甙 Rg3 联合 FOLFOX 4 方案能明显提高治疗的有效率。同时,我们的研究分析了人参皂甙 Rg3 联合治疗对改善患者生活质量以及减少药物毒副作用的效果,这进一步为人参皂甙 Rg3 联合 FOLFOX 4 方案治疗直肠癌疗效的全面评价提供了临床数据。人参皂甙 Rg3 抗肿瘤的作用机制与抑制血管生成有关^[3,4],所以本研究进一步检测了血清 VEGF 的变化。人参皂甙 Rg3 联合治疗后血清 VEGF 下降明显,提示其可能通过抑制血管生成进而产生抗癌作用。目前直肠癌根治术后行化疗者的 5 年生存率约为 50%,本研究中单纯化疗组为 47.6%,与文献报道相似^[11],

而联合人参皂甙 Rg3 治疗后患者的 5 年生存率上升至 61.4%,提示人参皂甙 Rg3 可延长患者生存;同时 Rg3 联合组的不良反应更低,安全性高,显示其有较好的临床应用前景。但本研究的病例数较少,随访尚未完善,因此人参皂甙 Rg3 联合治疗对于患者生存期的影响仍有待进一步观察。

综上所述,本研究初步证实人参皂甙 Rg3 联合 FOLFOX 4 方案具有治疗直肠癌的临床疗效,为深入研究人参皂甙 Rg3 的作用机制及应用提供了数据,并由此深入阐明人参皂甙 Rg3 的作用功效将有可能为直肠癌的防治提供新的思路。

参考文献

- [1] 曹磊. 结肠直肠癌的临床研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2005, 10(2): 214.
- [2] 安宁, 朱文. 人参皂甙 Rg3 抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2008, 16(4): 648-650.
- [3] 欧阳学农, 余宗阳, 杜建. 人参皂甙 Rg3 胶囊联合肝动脉化疗栓塞术治疗晚期肝癌的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2009, 14(2): 150-153.
- [4] 曾冬香, 凌扬, 杨全良. 中药血管抑制剂人参皂甙 Rg3 联合 FOLFOX-4 方案治疗晚期大肠癌的临床研究[J]. 实用临床医药杂志, 2009, 13(9): 57-58.
- [5] Sakurai T, Kudo M. Signaling pathways governing tumor angiogenesis[J]. Oncology, 2011, 81(Suppl 1): 24-29.
- [6] Capdevila J, Ramos FJ, Macarulla T, et al. Development of new drug strategies in infrequent digestive tumors: esophageal, biliary tract, and anal cancers[J]. Curr Opin Oncol, 2009, 21(4): 374-380.
- [7] El Zouhairi M, Charabaty A, Pishvaian MJ. Molecularly targeted therapy for metastatic colon cancer: proven treatments and promising new agents[J]. Gastrointest Cancer Res, 2011, 4(1): 15-21.
- [8] Kim JW, Jung SY, Kwon YH, et al. Ginsenoside Rg3 attenuates tumor angiogenesis via inhibiting bioactivities of endothelial progenitor cells[J]. Cancer Biol Ther, 2012, 13(7): 340-353.
- [9] Chen QJ, Zhang MZ, Wang LX. Ginsenoside Rg3 inhibits hypoxia-induced VEGF expression in human cancer cells[J]. Cell Physiol Biochem, 2010, 26(6): 849-858.
- [10] Liu TG, Huang Y, Cui DD, et al. Inhibitory effect of ginsenoside Rg3 combined with gemcitabine on angiogenesis and growth of lung cancer in mice[J]. BMC Cancer, 2009, 23(9): 250.
- [11] 邵子力, 吴健, 陈敏山, 等. 射频消融与手术切除治疗结直肠癌肝转移的疗效比较[J]. 广东医学, 2012, 33(10): 1410-1413.

收稿日期: 2012-09-07; 修回日期: 2012-12-03