

鸦胆子油乳在肿瘤防治中的意义

徐颖扉 陈培丰 朱国猛 综述 林胜友 审校

鸦胆子源于苦木科植物,产于我国的广东、海南、广西、福建等地。鸦胆子油乳是以鸦胆子石油醚提取物为原料,以精制大豆磷脂为乳化剂制成的水包油型乳剂。由于其与肿瘤细胞有特异性的亲和力。药理研究发现其有低毒、高效和抗癌谱广等诸多优点,在肿瘤治疗领域已显示出广泛的应用前景。

1 鸦胆子油乳的抗癌机制

1.1 鸦胆子油乳抗肿瘤的分子基础 鸦胆子油乳的主要成分为油酸和亚油酸,具有抗肿瘤和提高机体免疫功能的作用。实验证明鸦胆子油乳为细胞周期非特异性抗癌药,对肿瘤细胞 G_0 、 G_1 、S、 G_2 、M 期有杀伤和抑制作用,能明显抑制肿瘤细胞 DNA、RNA 及蛋白质的合成,干扰肽键的形成^[1]。贺大林等^[2]报道鸦胆子油乳对体外培养的前列腺癌细胞生长和 DNA 合成有明显的抑制作用。李笑弓等^[3]应用流式细胞仪分析应用鸦胆子油乳前后肾癌细胞的细胞周期变化,结果发现鸦胆子油乳可阻止人肾癌颗粒细胞癌细胞系 GRE-1 及裸鼠移植性人肾透明细胞癌 RLC-310 细胞由 G_0 / G_1 期向 S 期进展,抑制 DNA 的合成,并使 DNA 下降。刘悦等^[4]探讨鸦胆子油乳抑制膀胱癌的作用机制,结果显示鸦胆子油乳对人膀胱癌细胞系 BIU-87 细胞生长有明显的抑制作用,可直接破坏膀胱癌细胞膜、线粒体膜、内质网膜及核膜等膜性系统,使膀胱癌细胞变性坏死;鸦胆子油乳可阻止 BIU-87 细胞由 G_0 / G_1 期向 S 期进展,抑制 DNA 的合成。

1.2 鸦胆子油乳剂逆转耐药的机制 肿瘤细胞的多药耐药(MDR)是肿瘤化疗失败的主要原因。而 MDR 主要与 *mdr*、*mpr* 等基因的高表达有关,也与谷胱甘肽 S-转移酶、拓扑异构酶 II 和谷胱甘肽氧化酶有关^[5]。鸦胆子油乳对多药耐药有一定的逆转作用,并能明显抑制 TOPO II 的活性^[6]。俞丽芬等^[7]观察人胃腺癌长春新碱耐药细胞(MKN28/VCR)对抗癌药物阿霉素、顺铂、丝裂霉素、5-氟尿

嘧啶、依托泊甙和长春新碱的敏感性,分别合用丁基硫堇亚胺和鸦胆子油乳前后,其敏感性分析差异均有显著性($P < 0.01$);经鸦胆子处理后的耐药细胞中 MRP 蛋白的表达明显减少,提示鸦胆子油乳剂对 MKN28/VCR 的耐药性有逆转作用。

1.3 鸦胆子油乳对细胞凋亡的影响 化疗药物抗癌的一个重要机制是诱导细胞凋亡(PCD),PCD 是受基因控制的主动性细胞自杀过程。鸦胆子油乳能诱导膀胱癌细胞系 BIU-87 细胞及人早幼粒白血病细胞系 HL-60 细胞的凋亡^[8,9]。马力等^[10]研究鸦胆子油乳体外对肝癌细胞 SMMC-7721 的作用,结果显示鸦胆子油乳能诱导凋亡、阻滞细胞周期于 G_0 / G_1 期,抑制 p53 和 Bcl-2 的表达是其重要机制,其中 p53 途径起主导作用。鸦胆子油乳体外对胃癌细胞 BGC-823 有显著的抑制增殖作用,上调 p53 的表达从而能诱导细胞凋亡、阻滞细胞周期于 G_0 / G_1 期^[11]。李英等^[12]运用 MTT 法检测鸦胆子油乳对 U937 细胞增殖的抑制率,结果显示鸦胆子油乳在体外能够诱导 U937 细胞凋亡,诱导细胞凋亡可能是鸦胆子油乳抗白血病作用的机制之一, caspase 3 活化参与了鸦胆子油乳诱导 U937 细胞凋亡的调控。

2 鸦胆子油乳的临床应用

2.1 用于肿瘤的联合化、放疗 鸦胆子油乳在临床上已广泛应用于肺癌、转移性脑瘤、肝癌、胃肠道肿瘤、乳腺癌、肉瘤、淋巴瘤等多种恶性肿瘤,联合化、放疗可提高疗效,减轻毒副反应,提高机体免疫力。袁国荣等^[13]采用鸦胆子油乳联合 NP 化疗方案治疗中晚期非小细胞肺癌 26 例,并设化疗组 25 例作对照。结果显示治疗组客观疗效与化疗组比较无显著性差异($P > 0.05$),在改善症状,提高生活质量、体重、免疫功能,减轻化疗副反应方面优于化疗组($P < 0.05$)。说明鸦胆子油乳联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌客观疗效与化疗组相当,但能改善症状,提高生活质量、体重、免疫功能,减轻

化疗副反应。孔祥明等^[14]将中晚期食管癌患者60例随机分为单纯性放疗组(30例)和鸦胆子油乳联合放疗组(30例)进行治疗,两组均采用6 MV-X线常规三野等中心外照射,每周5次(2 Gy/次)照射总量60 Gy~70 Gy。结果合并用药患者在肿瘤消退和食管粘膜恢复方面的X线征象方面均优于单纯性放疗组,白细胞下降程度与放射性食管炎发生率也少于单纯性放疗,提示鸦胆子油乳联合放疗能防止白细胞下降和降低放射性食管炎发生率,连续用药无蓄积作用。王佩^[15]将68例晚期胃腺癌患者随机分组,对照组单纯采用化疗和放疗,治疗组同时使用鸦胆子油乳。结果显示:治疗组近期有效率和稳定率分别为57.1%和28.9%。对照组为33.3%和23.3%,疗效明显增加,并且治疗组的KSP评分73.7%,明显高于对照组43.4%,差异有显著性($P < 0.05$)。说明鸦胆子油乳和化、放疗合并应用有协同作用。

2.2 用于肿瘤的介入治疗 近年来,碘油抗癌乳剂化疗栓塞术治疗中晚期肝癌取得很大的进展和突破,国内外均有报道^[16]。鸦胆子油乳作为栓塞剂使用,发挥抗癌和肿瘤血管栓塞作用。陈世希等^[17]利用鸦胆子油乳与表阿霉素、碘油配制成中西药相结合的末梢动脉化疗栓塞乳剂(YLEE),经动脉导管输注治疗286例中晚期肝癌。结果显示一年、二年生存率分别为55.2%和34.5%。8例生存3年,3例生存5年,其中1例已生存10年。目前仍在随访中。说明鸦胆子油乳具有栓塞、抗肿瘤和载体三重作用,与表阿霉素、碘油制成“双载体”、“双弹头”的油包水剂型,具有很好的稳定性,加强了杀伤癌细胞、栓塞末梢血管的作用,为中晚期肝癌患者所接受。朱良志等^[18]则采用鸦胆子油乳化碘油和单纯碘油分别作为化疗药载体,对38例原发性肝癌患者进行80多次的临床对照研究,结果显示3年生存期治疗组为12%,对照组为0。证明鸦胆子乳是一种良好的多功能介入药物载体,使用方便、经济、副作用少。吴树强等^[19]探讨鸦胆子油乳联合化疗药物经药盒植入系统(PCS)肝动脉灌注对消化道肿瘤肝转移的临床疗效。采用经锁骨下动脉穿刺植入PCS至肝脏供血动脉,16例患者经PCS灌注或栓塞治疗,同时联合鸦胆子油乳肝脏供血动脉内灌注治疗(A组);14例患者单纯化疗灌注或栓塞(B组)。每4周为1个疗程,连用6

个疗程。结果显示A组16例患者生存期9~24个月,中位生存期17个月,有效率68.8%,1年生存率为81.3%,2年生存率为43.8%;B组14例患者生存期4~18个月,中位生存期14个月,有效率57.1%,1年生存率42.9%,2年生存率28.6%。且A组较B组骨髓毒性轻,体力状况改善明显。说明鸦胆子油乳联合化疗药物肝动脉内灌注治疗能提高消化系统肿瘤肝转移的疗效;并可改善患者的体力状况及降低骨髓毒性。

2.3 用于胸腹水的治疗 恶性胸腔积液是晚期肿瘤常见并发症之一。传统的治疗方法多采用胸腔内注入硬化剂或胸腔内注入化疗药物,但副作用多,晚期病人难以接受。陈大可等^[20]用鸦胆子油乳治疗40例癌性胸腹水患者,取得了满意的效果,总有效率73%,胸水组有效率83%,腹水组有效率60%,胸水组高于腹水组,但两组间差异无显著性($P > 0.05$)。郭彦伟等^[21]将60例经细胞或/和病理确诊的恶性胸腔积液患者全部行腔内置管引流并随机分组,治疗组用鸦胆子油乳加顺铂腔内注入;对照组单用顺铂腔内注入。结果显示治疗组缓解率86%,对照组缓解率51%;两组间差异有显著性($P < 0.01$),毒副作用无明显增加($P > 0.05$)。唐顺国等^[22]将80例癌性腹水患者按入院时间随机分为鸦胆子油乳组和化疗组治疗,结果显示鸦胆子油乳组有效率(65%)虽与化疗组(52.5%)差异无显著性($P > 0.05$)。但鸦胆子油乳组毒副作用低于化疗组、KPS评分改善优于化疗组(均 $P < 0.05$);本实验还发现鸦胆子油乳组腹水缓解时间长于化疗组($P < 0.05$)。

2.4 抑制癌细胞的转移 鸦胆子油乳能激活人体免疫系统,促进和恢复机体免疫力,抑制或杀伤癌细胞,且对免疫干细胞亦有促进作用^[23]。王立国等^[24]在膀胱癌术后应用鸦胆子油乳灌注63例,并与同期作其他药物灌注者进行比较。结果显示本63例患者,经1~6 a随访,51例无肿瘤复发,占81.0%,1 a无病率87.3%。鸦胆子油乳的无肿瘤复发率和1 a无病率明显高于丝裂霉素和卡介苗组($P < 0.05$);而复发率则明显低于丝裂霉素和卡介苗组($P < 0.05$)。且副作用小而轻微($P < 0.05$)。因此,鸦胆子油乳腔内灌注预防膀胱肿瘤复发的理想药物,能抑制癌细胞的转移。朱春荣等^[25]应用鸦胆子油乳注射液治疗中晚期恶性肿瘤

79例,结果显示总有效率(CR + PR + S)达87.3%,治疗前后 CD₃⁺、CD₄⁺、CD₄⁺/CD₈⁺ 比值明显上升,临床症状均有不同程度的改善,体力计数明显增加。说明鸡胆子油乳治疗中晚期患者在缓解症状、稳定病情、提高生活质量方面有较好的辅助作用。

3 鸡胆子油乳毒副反应的观察和防治

鸡胆子油乳在临床应用过程中较安全,副作用较小,主要为恶心、厌食等消化道反应^[26]。但也有个别报道提示其有严重的毒副反应,例如:韩翠玉等^[27]报告静滴鸡胆子油乳致过敏性休克1例;甄健存等^[28]报道鸡胆子油乳致咳嗽、双肾刺痛1例;齐学东等^[29]报告鸡胆子油乳致严重心律失常死亡1例。

4 展望

实验和临床研究表明鸡胆子油乳在治疗恶性肿瘤方面已取得一定疗效,已显示出较好的应用前景,但其具体的抗癌机制。与化疗放疗合用时药物剂量间的关系及其远期疗效有待进一步研究。

参考文献

- 1 肖培根.新编中药志[M].第2卷.北京:化学工业出版社,2002;506
- 2 贺大林,南勋义,刘文善.10%鸡胆子油静脉乳剂对前列腺癌细胞的影响[J].临床泌尿外科杂志,1994;9:60-62
- 3 李笑弓,南勋义,党建功.鸡胆子油静脉乳剂对人肾癌影响的实验研究[J].临床泌尿外科杂志,1998;13(2):82-87
- 4 刘悦,王禾,符庆吉等.鸡胆子油乳对膀胱癌影响的实验研究[J].中华泌尿外科杂志,2001;22(6):336-338
- 5 Volm M. Multidrug resistance and its reversal [J]. Anticancer Res, 1998;18(4):2905-2918
- 6 汤涛,蒙凌华,陈陵际等.鸡胆子油乳具有多药耐药逆转和拓扑异构酶II抑制作用[J].中国药理学通报,2001;17(5):534-539
- 7 俞丽芬,吴云林,章永平.鸡胆子油乳剂对人胃腺癌长春新碱耐药细胞株 MKN28/VCR 的逆转作用[J].世界华人消化杂志,2001;9(4):376-378
- 8 李晓武,王禾,秦卫军等.鸡胆子油乳对膀胱癌细胞系 BIU-87 坏死与凋亡的影响[J].中国康复理论与实践,2004;10(3):163-164

- 9 王芳,曹玉,刘红岩等.鸡胆子油乳诱导 HL-60 细胞的凋亡的研究[J].中国中药杂志,2003;28(8):759-761
- 10 马力,张月宁.鸡胆子油乳诱导肝癌细胞凋亡及对相关基因表达的影响[J].世界华人消化杂志,2004;12(3):559-562
- 11 张月宁,马力,王录洁.鸡胆子油乳抑制胃癌细胞增殖及其机制的研究[J].中华实用现代医学,2003;3(16):282-283
- 12 李英,许立功,李颖等.鸡胆子油乳通过 caspase 3 途径诱导 U937 细胞凋亡[J].临床血液学杂志,2004;17(3):154-156
- 13 袁国荣,薛赛.鸡胆子油乳联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌[J].浙江中西医结合杂志,2004;14(7):412-414
- 14 孔祥鸣,徐丽君,章霓等.鸡胆子油乳注射液结合放疗治疗中晚期食管癌[J].浙江中西医结合杂志,2004;14(6):339-340
- 15 陈亮,齐协飞.非小细胞肺癌 HSP70、p27、bcl-2 蛋白的表达水平及其临床意义[J].实用肿瘤学杂志,2004;18(4):247-251
- 16 Deslypere JP. Obesity and cancer [J]. Metabolism, 1995;44(13)
- 17 陈世希,陆保成,张仁希等.表阿霉素、鸡胆子的碘油超液化乳剂介入性治疗 286 例肝癌[J].中国癌症杂志,1999;9(5-6)
- 18 朱良志,俞进友,王明俊等.鸡胆子油乳治疗原发性肝癌 88 例临床效果观察[J].江苏临床医学杂志,1998,2(1):12-14
- 19 吴树强,贾勇士,吕世良.鸡胆子油乳肝动脉灌注治疗转移性肝癌[J].中国肿瘤,2004;13(8):523-524
- 20 陈大可,蒋国成.鸡胆子油乳治疗癌性胸腹水 40 例[J].陕西肿瘤医学,2001;29(3):202-203
- 21 郭彦伟,吴建有,杨河川等.鸡胆子油乳联合顺铂腔内注入治疗恶性胸腔积液[J].肿瘤学杂志,2004;10(2):129-130
- 22 唐顺国,张红平.鸡胆子油乳腹腔灌注治疗癌性腹水临床观察[J].浙江临床医学,2002;4(12):917
- 23 崔永志.中药鸡胆子油乳对人卵巢株 CAOV3 的毒性作用[J].中国医科大学学报,1997;26(1):82-84
- 24 王立国,王禾,武国军等.鸡胆子油乳灌注预防膀胱癌术后复发[J].第四军医大学学报,2003;24(11):1032-1033
- 25 朱春荣,王庆才,陈凯.鸡胆子油乳注射液治疗中晚期恶性肿瘤 79 例[J].江苏中医药,2002;23(11):30-31
- 26 刘刚.临床新药[M].北京:中国医药科技出版社,1983;434-435
- 27 韩翠玉,王晓红.静点鸡胆子油乳致过敏性休克1例[J].河北职工医学院学报,2003;20(2):40
- 28 甄健存,牛家祺.鸡胆子油乳剂致咳嗽、双肾刺痛1例[J].中国医院药学杂志,1995;15(2):84
- 29 齐学东,杨兰甲.鸡胆子油乳致严重心律失常死亡1例[J].西北药学杂志,1995;10(6):266

(收稿:2005-04-06)