

冬凌草单药及与化疗合用治疗食管癌205例

樊青霞, 王瑞, 王瑞林

■背景资料

冬凌草作为中草药单药或与其他中西药联合用于抗肿瘤的研究是一大热点。本项目负责人独立与其他研究工作者合作对冬凌草的研究较早, 尤其在冬凌草治疗食管癌、胃底贲门癌和原发性肝癌上的研究较为成熟。目前, 国内外关于冬凌草与化疗联合应用治疗食管癌的研究比较少。本研究为临床应用冬凌草治疗食管癌提供了理论依据。

樊青霞, 王瑞, 王瑞林, 郑州大学第一附属医院肿瘤科 河南省郑州市 450052

樊青霞, 博士生导师, 主要从事恶性肿瘤的临床研究。

通讯作者: 王瑞林, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院肿瘤科. wangruihello@yahoo.com.cn

电话: 0371-65165762

收稿日期: 2007-02-14 修回日期: 2007-08-07

Clinical efficacy of treatment by *Rabdosia rubescens* alone or in combination chemotherapy for esophageal cancer

Qing-Xia Fan, Rui Wang, Rui-Lin Wang

Qing-Xia Fan, Rui Wang, Rui-Lin Wang, Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Correspondence to: Rui-Lin Wang, Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, Henan Province, China. wangruihello@yahoo.com.cn

Received: 2007-02-14 Revised: 2007-08-07

Abstract

AIM: To observe the clinical efficacy of *Rabdosia rubescens* alone or in combination chemotherapy for the treatment of esophageal cancer patients.

METHODS: We enrolled 448 patients diagnosed with esophageal cancer by pathology and X-ray; 76 in the early stage were treated with *Rabdosia rubescens* alone; 372 were in the middle to late stage and among these, 167 were treated with *Rabdosia rubescens* alone, while 205 were treated with *Rabdosia rubescens* plus chemotherapy.

RESULTS: For early-stage esophageal cancer patients treated with *Rabdosia*, survival rates at 3, 5, 10 and 13 years were significantly higher than those for patients without treatment (98.68% vs 51.52%, 84.02% vs 28.62%, 63.49% vs 11.45%, 50.13% vs 8.59%; $P < 0.001$). For late-stage esophageal cancer, the response rate to *Rabdosia rubescens* plus chemotherapy was significantly higher than that in PYM-BLM based chemotherapy alone (66.82% vs 42.85%, $P < 0.01$). There was no significant difference regarding side effects be-

tween *Rabdosia rubescens* plus chemotherapy and chemotherapy alone ($P > 0.05$).

CONCLUSION: For early-stage esophageal cancer, *Rabdosia rubescens* appears to control disease and prolong survival time. *Rabdosia rubescens* also appears to enhance the effect of chemotherapy against advanced esophageal cancer.

Key Words: *Rabdosia rubescens*; Chemotherapy; Esophageal cancer; Clinical efficacy

Fan QX, Wang R, Wang RL. Clinical efficacy of treatment by *Rabdosia rubescens* alone or in combination chemotherapy for esophageal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007; 15(23): 2534-2537

摘要

目的: 观察冬凌草单药及与化疗合用治疗食管癌的临床疗效。

方法: 448例患者, 均经病理细胞学和X线检查确诊为食管癌。其中早期癌76例, 均采用冬凌草单药治疗。晚期癌372例, 167例采用冬凌草单药治疗, 205例采用冬凌草与化疗合用。

结果: 用冬凌草单药治疗早期食管癌患者3, 5, 10, 13 a的生存率明显高于未治疗组(98.68% vs 51.52%, 84.02% vs 28.62%, 63.49% vs 11.45%, 50.13% vs 8.59%; $P < 0.001$)。对于晚期食管癌, 冬凌草联合化疗应用, 其总有效率明显高于以PYM(BLM)为基础的单一化疗(66.82% vs 42.85%, $P < 0.01$)。冬凌草与化疗合用组与单一化疗对照组相比副作用基本相同, 无明显差异($P > 0.05$)。

结论: 对于早期食管癌患者, 冬凌草能控制疾病发展延长生存时间; 对于晚期食管癌患者, 冬凌草能增强化疗的作用。

关键词: 冬凌草; 化疗; 食管癌; 临床疗效

樊青霞, 王瑞, 王瑞林. 冬凌草单药及与化疗合用治疗食管癌205例. 世界华人消化杂志 2007; 15(23): 2534-2537
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/2534.asp>

0 引言

冬凌草(*rabdosia rubescens*)又名冰凌草、六月令、山香草等. 系唇形科(*labtea*)香茶菜属(*rabdosia*)植物. 主要产于河南以及河北、山西、陕西、湖北、江苏、安徽、浙江、云南等省, 资源丰富. 冬凌草含有从单萜、倍半萜、到二萜、三萜等一系列萜类物质, 并含有黄酮及有机酸等. 从冬凌草叶中分离出了冬凌草甲素(*Oridonin*), 试验证明具有抗肿瘤作用、抗菌作用、及氧自由基清除作用^[1-2]. 临床应用证明冬凌草治疗食管癌、胃底贲门癌、原发性肝癌、胰腺癌、前列腺癌及局部灌注治疗复发性膀胱癌等有一定客观疗效. 现仅就冬凌草水剂和片剂单用及与化疗药物合用治疗食管癌的临床疗效报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 本组共448例, 均经病理细胞学、X线检查确诊为食管癌. 男343例, 女105例, 中位数年龄53(30-77)岁, 其中早期癌76例, 中晚期癌372例. 鳞癌426例, 腺癌11例, 腺鳞癌6例, 未分化癌3例, 发现癌细胞未分类1例, 未发现癌细胞1例. 1975/1977在汤阴县和鹤壁市普查中发现的早期食管癌76例应用冬凌草糖浆和片剂单药治疗. 中晚期食管癌372例中, 167例应用冬凌草单药治疗, 205例冬凌草与化疗合用. 均为不宜或不愿接受手术、放疗或单纯化疗患者.

1.2 方法

1.2.1 冬凌草剂型和用药方法 1:1浓度, 片剂每片含生药4 g, 每次30 mL或片剂5-8片, 3次/d, 饭后服用, 2-3 mo 1疗程. 疗程总量10 000 g生药左右. 凡经1-2个疗程治疗病变缩小或稳定者, 停药1 mo后再用第2或第3个疗程. 3-4个疗程后改为维持量治疗, 每次15-20 mL或片剂4片, 3次/d, 用药1 mo间歇1 mo. 早期癌每年2个疗程, 每疗程3 mo, 间歇3 mo, 3-4 a后改为维持治疗. 冬凌草糖浆和片剂可单用1种或同时用2种, 也可2种剂型交替用.

1.2.2 冬凌草与化疗合用的用药方法 冬凌草糖浆30 mL, 3次/d或片剂6片/次, 3次/d, 饭后*po*与化疗同时应用. 化疗: (1)CTX-BLM: CTX, 400 mg iv, 每周1, 3, 5用; BLM, 15 mg im, 每周2, 4, 6用, 7 wk 1疗程. (2)NOP(Nitrocaphane)-PYM: NOP, 20 mg iv, 每周1, 3, 5用; PYM, 8 mg im, 每周2, 4, 6用, 7 wk 1疗程. (3)DDP-VCR-PYM: DDP, 20 mg iv, 第1, 4, 7周第1-5天; VCR, 0.5 mg iv, 第2, 3,

5, 6, 8周, 每周1, 3, 5 09:00; PYM, 8 mg im, 第2, 3, 5, 6, 8周, 每周1, 3, 5 16:00用, 8 wk 1疗程.

1.2.3 近期疗效和治疗后生存时间评定标准 中、晚期食管癌按CR, PR, MR, SD和PD 5级标准评定疗效: 完全缓解(CR): 肿瘤完全消失, 超过1 mo. 部分缓解(PR): 肿瘤最大直径及其最大垂直直径的乘积缩小达50%以上, 无新病灶出现, 持续超过1 mo. 微效(MR): 肿瘤最大直径及其最大垂直直径的乘积缩小25%以上, 但不足50%, 无新病灶出现, 持续超过1 mo. 稳定(SD): 可见肿瘤两径乘积缩小及增大均不超过25%, 无新病灶出现, 超过1 mo. 进展(PD): 肿瘤两径乘积增大25%以上或者有新病灶出现. 治疗后生存期: 自治疗开始至死亡或末次随访的时间.

统计学处理 采用四格表资料的 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 作为有统计学意义的检验水准.

2 结果

2.1 冬凌草单药治疗早期食管癌76例的结果 早期食管癌76例(治疗组)经过13-15 a的观察随访. 治疗后1, 3, 5, 10, 13和15 a生存率分别为100%, 98.68%, 84.02%, 63.49%, 50.13%和44.56%. 同期普查发现而拒绝接受任何治疗的早期食管癌患者58例(对照组)1, 3, 5, 10和13 a生存率分别为100%, 51.52%, 28.62%, 11.45%和8.59%, 除第1年外, 治疗组生存率均显著的高于对照组($P < 0.001$).

2.2 冬凌草单药治疗中晚期食管癌的疗效和生存时间 冬凌草治疗中晚期食管癌167例, CR, PR, MR, SD和PD分别为1.79%(3/167), 6.58%(11/167), 25.15%(42/167), 32.93%(55/167)和33.53%(56/167), 完全缓解和部分缓解为8.38%(14/167), 总有效率(CR+PR+MR)为33.53%(56/167). 冬凌草单药治疗后1, 3, 5和10 a生存率分别为30.77%, 13.46%, 10.26%和8.89%(表1).

2.3 冬凌草与化疗合用治疗晚期食管癌的疗效和生存时间 疗效: 冬凌草与含PYM(BLM)化疗方案(BLM-CTX, PYM-NOP, PYM-VCR-DDP)合用治疗晚期食管癌205例, 完全和部分缓解率为36.58%(75/205), 总有效率(CR+PR+MR)为66.82%(137/205). 同样化疗方案的单纯化疗组182例的完全缓解和部分缓解率为20.32%(37/182), 总有效率(CR+PR+MR)为42.85%(78/182). 两组相比有显著差异($P < 0.01$, 表2). 其中以冬凌草加PYM-NOP差异最明显,

■应用要点

本文研究发现冬凌草食管癌早期患者, 晚期患者都有一定的疗效, 对食管癌的治疗有一定的临床意义.

■同行评价

本文作者观察冬凌草单药及与化疗合用治疗食管癌的效果,得出冬凌草能控制早期食管癌的发展延长生存时间,能增强晚期食管癌的化疗效果,立题新颖,分析科学,有一定的临床意义和应用价值。

表 1 冬凌草单药治疗中晚期食管癌生存时间表(n)

年(a)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
初期病例数	156	156	156	156	156	136	127	126	96	90
末期病例数	48	19	21	17	16	12	12	12	9	8

表 2 冬凌草与化疗合用组及单纯化疗组治疗晚期食管癌疗效对比表n(%)

分组	n	CR	PR	MR	SD	PD
冬凌草与化疗合用组	205	19(9.26)	56(27.31)	62(30.24)	35(17.07)	33(16.09)
化疗对照组	182	5(2.74)	32(17.58)	41(22.52)	56(30.76)	48(26.37)

$P<0.01$.

表 3 冬凌草与化疗合用组及化疗对照组治疗晚期食管癌生存时间对比表n(%)

分组	1 a			3 a			5 a		
	初期	末期	生存率	初期	末期	生存率	初期	末期	生存率
冬凌草与化疗合用组	129	52	40.3 ^b	63	7	11.11	55	4	7.27
化疗对照组	125	22	17.6	103	6	5.83	99	4	4.04

^b $P<0.01$ vs 对照组.

其次为冬凌草加BLM-CTX,再次为冬凌草加PYM-VCR-DDP.冬凌草与化疗合用组治疗后1, 3, 5 a生存率分别为40.3%, 11.11%和7.27%.化疗对照组1, 3, 5 a生存率分别为17.6%, 5.83%和4.04%.两组相比除第1年生存率有显著差异外($P<0.01$), 3, 5 a生存率无明显差异($P>0.05$, 表3).

2.4 副作用 据本组观察统计冬凌草水剂和片剂无明显副作用.仅有少数患者有时服药后有轻度的腹部不适、肠鸣、大便稀溏及次数增多等.不经处理可自行消失,用米壳、山楂水煎剂可预防与治疗.4例服药后皮肤瘙痒.随访长期服药患者未发现肝、肾、心脏及骨髓毒性.冬凌草与化疗合用,有化疗引起的副反应.冬凌草与化疗合用组与化疗对照组相比副作用基本相同,无明显差异.

3 讨论

实验研究证明冬凌草煎剂无论口服或注射均有抗肿瘤活性,其有效成分冬凌草甲素对人体肝癌细胞株BEL-7401、人体食管癌109细胞、肺癌细胞SPC-A-1、人乳腺癌细胞MDA-MB-231、艾氏腹水癌、淋巴瘤以及白血病等均有明显抗肿瘤作用^[3-5]和诱导凋亡作用^[6-7].动物实

验证明冬凌草蒸馏液对食管癌癌前病变转变为癌有明显的抑制作用.用3H-标记的冬凌草甲素在小鼠食管、肝脏、和胰腺组织中分布较多^[8],这与临床上冬凌草治疗食管癌、肝癌和胰腺癌等有一定疗效相一致^[9-10].冬凌草治疗早期食管癌76例,经长期随访其3, 5, 10, 13 a生存率非常显著的高于不治疗组($P<0.001$).从确诊到死亡的平均时间为83 mo,与文献报道的食管癌的自然病程平均为43 mo及又有文献报道的早期食管癌从确诊到死亡平均时间53.2 mo^[11]相比,冬凌草治疗组的生存时间明显延长.除去影响生存时间的各种因素外,事实表明冬凌草对早期癌有控制病变发展、延长生存时间的作用.冬凌草单药治疗中晚期食管癌的缓解率(CR+PR)为8.38%,较已报道^[12]的治疗食管癌化疗单药的近期疗效均低,但生存时间则较长.文献曾报道,冬凌草甲素与顺铂可协同作用于鼠S180肉瘤细胞^[13].本研究冬凌草与含PYM(BLM)的化疗方案合用治疗食管癌的效果明显高于单纯化疗组($P<0.01$),显示有增效作用^[14].研究证明^[15]冬凌草甲素加PYM的抑制率(83%)与单用冬凌草甲素(52%)和PYM(44%)相比有显著统计学意义($P<0.05$).其作用机制为冬凌草甲素可阻止细胞

有丝分裂和引起G2+M期细胞堆积^[16]。又发现冬凌草甲素可以改变细胞在周期中的比例, 导致G2+M比例的增加, 引起部分同步化, 由于G2及M期细胞的堆积, 利用其对M期细胞的阻断作用, 选用对G2、M期细胞敏感药物如平阳霉素或博莱霉素合用可产生增效作用^[17]。经过长期临床应用, 未发现明显毒副作用, 与实验研究证明^[18]冬凌草对动物骨髓、肝、肾功能均无明显影响相一致。

4 参考文献

- 1 Fujita T, Takeda Y, Sun HD, Minami Y, Marunaka T, Takeda S, Yamada Y, Togo T. Cytotoxic and antitumor activities of Rabdosia diterpenoids. *Planta Med* 1988; 54: 414-417
- 2 Osawa K, Yasuda H, Maruyama T, Morita H, Takeya K, Itokawa H. Antibacterial trichorabdol diterpenes from Rabdosia trichocarpa. *Phytochemistry* 1994; 36: 1287-1291
- 3 Ikezoe T, Chen SS, Heber D, Taguchi H, Koeffler HP. Baicalin is a major component of PC-SPES which inhibits the proliferation of human cancer cells via apoptosis and cell cycle arrest. *Prostate* 2001; 49: 285-292
- 4 Liu JJ, Huang RW, Lin DJ, Peng J, Wu XY, Pan XL, Li MQ, Lin Q. Anti-proliferative effects of oridonin on SPC-A-1 cells and its mechanism of action. *J Int Med Res* 2004; 32: 617-625
- 5 Sartippour MR, Seeram NP, Heber D, Hardy M, Norris A, Lu Q, Zhang L, Lu M, Rao JY, Brooks MN. Rabdosia rubescens inhibits breast cancer growth and angiogenesis. *Int J Oncol* 2005; 26: 121-127
- 6 Zhang CL, Wu LJ, Tashiro S, Onodera S, Ikejima T. Oridonin induces a caspase-independent but mitochondria- and MAPK-dependent cell death in the murine fibrosarcoma cell line L929. *Biol Pharm Bull* 2004; 27: 1527-1531
- 7 Ikezoe T, Yang Y, Bandobashi K, Saito T, Takemoto S, Machida H, Togitani K, Koeffler HP, Taguchi H. Oridonin, a diterpenoid purified from Rabdosia rubescens, inhibits the proliferation of cells from lymphoid malignancies in association with blockade of the NF-kappa B signal pathways. *Mol Cancer Ther* 2005; 4: 578-586
- 8 林晨, 张覃沐, 吴文凯, 曹生海, 王德喜, 仪明光. [³H]冬凌草甲素在小鼠体内的吸收、分布和排泄. *中国药理学报* 1983; 4: 57-60
- 9 Wang RL. A report of 40 cases of esophageal carcinoma surviving for more than 5 years after treatment with drugs. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 1993; 15: 300-302
- 10 Wang RL, Gao BL, Xiong ML, Mei QD, Fan KS, Zuo ZK, Lang TL, Gao GQ, Ji ZC, Wei DC. Potentiation by Rabdosia rubescens on chemotherapy of advanced esophageal carcinoma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 1986; 8: 297-299
- 11 Guanrei Y, Songliang Q, He H, Guizen F. Natural history of early esophageal squamous carcinoma and early adenocarcinoma of the gastric cardia in the People's Republic of China. *Endoscopy* 1988; 20: 95-98
- 12 孙燕. 内科肿瘤学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 522-548
- 13 Gao ZG, Ye QX, Zhang TM. Synergistic effect of oridonin and cisplatin on cytotoxicity and DNA cross-link against mouse sarcoma S180 cells in culture. *Zhongguo Yao Li Xue Bao* 1993; 14: 561-564
- 14 王瑞林, 高保罗, 熊沐霖, 梅其达, 范魁生, 左中孔, 朗统伦, 高国谦, 纪珍灿, 尉德承, 张覃沐, 王留兴, 王贵吉, 陈绍堂, 周楠香. 冬凌草与化疗合用治疗食管癌增效作用的探讨. *中华肿瘤杂志* 1986; 8: 297
- 15 张覃沐, 寿马钢, 王锦英. 冬凌草甲素、博莱霉素A5和消瘤芥不同组合的抗肿瘤作用. *中国药理学报* 1986; 7: 457-460
- 16 Chen S, Gao J, Halicka HD, Huang X, Traganos F, Darzynkiewicz Z. The cytostatic and cytotoxic effects of oridonin (Rubescenin), a diterpenoid from Rabdosia rubescens, on tumor cells of different lineage. *Int J Oncol* 2005; 26: 579-588
- 17 王绵英, 寿马钢, 张覃沐. 用显微光度术和放射自显影相结合的方法研究冬凌草甲素对小鼠白血病L₁₂₁₀和小鼠S₁₈₀细胞动力学的影响. *河南医科大学学报* 1986; 21: 24
- 18 张覃沐. 冬凌草的化学及药理作用研究. *中草药通讯* 1977; 10: 5 1977; 11: 30

编辑 程剑侠 电编 何基才