

胰岛素联合化疗治疗消化道肿瘤的临床意义

卢红,樊青霞,王瑞林,王留兴

Clinical Significance of Insulin with Combination Chemotherapy in Treatment of Malignant Tumor

LU Hong, FAN Qing-xia, WANG Rui-lin, WANG Liu-xing

Department of Oncology, The First Affiliated Hospital, Oncology Center, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Abstract: **Objective** To research the synergism and attenuation of insulin on chemotherapy of malignant tumor. **Methods** Fifty cases of tumor patients in alimentary canal were divided into two groups (experiment group and control group), two cycle chemotherapies of DLF schedule are given and in experiment group insulin of 0.3 U/kg were given before chemotherapy. Evaluate the chemo side effect after per cycle, including peripheral blood pelage, liver and renal function, alimentary canal reactions. **Results** The chemo effect of two groups was not significantly different ($P > 0.05$), however, tumor was smaller and slower in growth compared with control group. In insulin group the incidence of peripheral blood reducing and nausea and vomiting was lower than control group ($P > 0.05$), the incidence of alopecie and diarrhea was not significantly different ($P > 0.05$) toxic reactions of liver and renal function was not obviously different. **Conclusion** Insulin of quantity sufficient given before chemotherapy could reduce the incidence and level of toxic and side effect however curative effect of chemo was not cut down.

Key words: Insulin; Chemotherapy; Curative effect; Toxic and side effect

摘要: **目的** 研究胰岛素对恶性肿瘤化疗的增效减毒作用。 **方法** 将 50 例消化道肿瘤病人随机分为实验组和对照组,应用 DLF 方案化疗两周期,实验组于化疗前给予胰岛素 0.3 U/kg;每周评价化疗毒副反应,包括外周血、毛发、肝、肾功能和消化道反应。两周期后评价疗效。 **结果** 两组化疗疗效差异无统计学意义 ($P > 0.05$),但是,实验组患者肿瘤缩小和增大的程度均优于和低于对照组;实验组中,外周血减少和恶心呕吐发生率较对照组低 ($P < 0.05$),两组脱发、和腹泻的发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$);两组在肝肾功能的毒性反应无明显差异。 **结论** 化疗前适量使用胰岛素可以降低毒副反应发生率和发生程度,而且并不降低化疗疗效。

关键词: 胰岛素;化疗;疗效;毒副反应

中图分类号:R73-36; R735 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2007)09-0706-02

0 引言

目前,化疗日益成为恶性肿瘤的重要治疗手段之一,但恶性肿瘤患者在接受化疗过程中最常见的副作用是骨髓抑制及恶心呕吐,发生率在 60% 以上,从而不能耐受或不能如期完成预定的化疗计划。因此,寻找一种不降低化疗疗效同时又能减少化疗毒副反应的药物是目前肿瘤研究方向之一。本研究对 50 例消化道肿瘤患者在化疗过程中应用胰岛素,经观察具有较明显的减毒作用,而且并不降低化疗疗效。现报告如下:

1 资料和方法

1.1 临床资料 本研究临床资料来自 2004 年~2005 年我院所收集的 50 例消化道肿瘤患者,所有病例均经病理证实,为初治且无手术适应症,符合化疗适应症,无糖尿病病史。分为胰岛素联合化疗组(实验组,28 例)和单纯化疗组(对照组,22 例)。实验组中,男性 18 例,女性 10 例。年龄 25~67 岁,中位年龄 47 岁,食管癌 10 例,胃癌 7 例,结肠癌 11 例;TNM 分期采用国际抗癌联盟(UICC)1997 年修订的分期标准,其中 期 18 例, 期 10 例;组织分化程度:高分化 7 例,中分化 11 例,低分化 10 例。对照组中,男性 13 例,女性 9 例,年龄 27~65 岁,中位年龄 46 岁,食管癌 8 例,胃癌 6 例,结肠癌 8 例; 期 13 例, 期 9 例;组织分化程度:高分化 6 例,中分化 7 例,低分化 9 例。胰岛素为诺和诺德制药

收稿日期:2006-08-19;修回日期:2006-10-12
作者单位:450052 郑州大学第一附属医院肿瘤科、郑州大学肿瘤中心
作者简介:卢红(1973-),女,博士,住院医师,主要从事恶性肿瘤综合治疗的研究



公司生产的正规胰岛素诺和灵 R。

1.2 实验方法 所有患者均采用 DLF 化疗方案, 即 DDP 80 mg/m² 分割为 d₁₋₅, CF 100 mg/(m²·d), d₁₋₅, 5-Fu 500 mg/(m²·d), d₁₋₅。每例患者完成至少两周期化疗。实验组于每日化疗前 20 min 给与胰岛素(诺和灵 R) 0.3 U/kg^[11], 同步静脉输注葡萄糖或口服含糖食品, 每周化疗前后观察患者的外周血、肝、肾功能、毛发和消化道反应变化, 按照 WHO 制定的实体瘤化疗疗效判定标准和毒性分级标准评价化疗疗效和化疗毒性; 同时化疗期间监测血糖变化。

1.3 统计学处理 所有数据采用 χ^2 检验, 应用 SPSS 11.0 统计软件进行数据统计, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胰岛素对化疗疗效的影响 两组化疗疗效无显著性差异 ($P = 0.254$), 但是按照 WHO 实体瘤疗效评价标准, 胰岛素组患者肿瘤缩小和增大的程度均优于和低于对照组, 见表 1。

表 1 胰岛素联合化疗组和对照组近期疗效观察

组别	例数	CR	PR	NC	PD	有效率 (PR + CR)	临床受益率 (PR + CR + NC)
实验组	28	2	14	9	3	16/28(57.14)	25/28(89.29)
对照组	22	1	8	8	5	9/22(40.91)	17/22(77.27)

2.2 胰岛素对骨髓抑制的影响 实验组白细胞降低发生率为 32.14% (9/28), 明显低于对照组 63.64% (14/22), 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 胰岛素对消化系统的影响 实验组恶心呕吐发生率为 42.86% (12/28), 低于对照组 72.73% (16/22), 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组腹泻发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 分别为 28.57% (8/28) 和 31.82% (7/22)。

2.4 胰岛素对脱发的影响 两组脱发发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 分别为 10.71% (3/28) 和 13.64% (3/22)。

2.5 胰岛素对肝、肾功能的影响 两组病例在肝肾功能等方面的毒副作用没有明显差异; 出现心脏毒性的病例极少, 难以评价。

2.6 胰岛素对血糖的影响 实验组在治疗过程中应用葡萄糖等防治低血糖反应, 仅有 3 例血糖降低至 3.1 mmol/L, 但未出现低血糖相关症状; 1 例出现低血糖反应。

3 讨论

胰岛素是胰岛细胞分泌的一种具有多种生物学效应的激素, 是体内调节代谢的主要激素。它最显著的功能是提高组织摄取葡萄糖的能力, 促进肝脏、肌肉和脂肪组织中的合成代谢。另一方面, 它还可以提高细胞和组织的代谢水平并能促进 RNA 和 DNA 的合成, 刺激正常细胞和肿瘤细胞的生长增殖, 诱导肿瘤细胞进入增殖周期^[2-3]。

由于胰岛素受体在肿瘤组织中的表达高于相应正常 6~10 倍^[4-8], 因此, 胰岛素的各种生物学效应包括提高细胞代谢水平的作用和促使化疗药物进入细胞的作用在肿瘤组织中大大增强, 远高于正常组织。从而, 胰岛素对化疗药物的增效作用主要针对肿瘤组织, 对正常组织的影响相对很小。而且, 胰岛素使化疗药物更加倾向于进入肿瘤细胞, 对于一定量的化疗药物, 更多的药物进入了肿瘤细胞, 在肿瘤细胞内形成较高的浓度, 同时减少了进入正常细胞的药量, 个人认为不仅可以显著增加化疗药物对肿瘤的疗效, 而且可以减少化疗药物引起的不良反应。

胰岛素是人体内源性激素, 在一定浓度范围内无毒副作用。如今越来越多的肿瘤专家和研究者开始关注胰岛素增强疗法 (Insulin potential therapy)。焦顺昌等^[9]报道, 胰岛素 (2.0~15.0 mU/ml) 可增强足叶乙甙 (30 μg/ml) 对人食管癌 (NEC) 及人肺腺癌细胞 (GLC) 的细胞毒作用。Lasalvia-Prisco^[11] 等人对 30 名晚期乳腺癌患者 (随机分为 3 组) 应用胰岛素增效氨甲喋呤的临床研究中, 发现实验组 (胰岛素 + 小剂量氨甲喋呤 2.5 mg/m²) 较对照组疗效明显, 且并不增加毒副作用, 而且, 单用胰岛素并未出现刺激肿瘤生长的现象。这与本研究结果并不矛盾。王瑞等^[10] 研究发现, 在裸鼠 S180 肉瘤和 H22 肝癌移植瘤模型中, 大中小剂量胰岛素联合 5-Fu 均能增加单用 5-Fu 时的抑瘤作用, 单用 5-Fu 组和胰岛素 + 5-Fu 组之间白细胞数差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 组间胰腺、肝脏和肾脏的形态学无明显改变, 提示胰岛素联合化疗不仅提高疗效, 同时并未增加化疗毒性。本研究基于此动物实验, 进行了系列临床研究, DLF 化疗方案是治疗消化系统肿瘤常用且有效率较高的方案之一, 根据 Lasalvia-Prisco 等的研究, 我们在化疗前给与胰岛素 0.3 U/kg, 同时应用葡萄糖防治低血糖发生, 两周期评价化疗疗效, 发现虽然实验组疗效与对照组疗效无显著性差异, 但是胰岛素组病灶大小或增大的程度大于或低于对照组, 说明胰岛素联合化疗治疗恶性肿瘤并不降低化疗疗效, 同时有一定的减毒作用。

(下转第 710 页)

(G-CSF),可使患者按时完成治疗周期,减轻毒副反应。

参考文献:

[1] Miyazaki M, Itoh H, Nakagawa K, et al. Hepatation resection of liver metastases from gastric carcinoma[J]. Am J Gastroenterol, 1997, 92(3):490-493.

[2] Bang YI, Kang WK, Kang YK, et al. Docetaxel 75 mg/m² is active and well tolerated in patients with metastatic or recurrent gastric cancer: a phase II trial[J]. Jpn J Clin Oncol, 2002, 32(7):248-254.

[3] 金懋林. 胃癌化学治疗的发展与运用[J]. 中国肿瘤临床, 2000, 27(10):792-798.

[4] Louvet C, Andre T, Tigaud JM, et al. Phase II study of oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in locally advanced or me-

tastatic gastric cancer patients[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(23):4543-4548.

[5] Ajani JA, van Cutsem E, Moiseyenko V, et al. Docetaxel (D), cisplatin (C), 5-fluorouracil (F) for chemotherapy naive patients with metastasis (MGC): interim results of a randomized phase III trial (V325) [J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 2003, 22:249-250.

[6] Roth AD, Mailbach R, Falk S, et al. Docetaxel-cisplatin-5FU (TCF) versus docetaxel-cisplatin (TC) versus epirubicin-cisplatin-5FU (ECF) as systemic treatment for advanced gastric carcinoma (AGC): a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) [J]. J Clin Oncol, 2004, 22:318-319.

[编辑:安凤;校对:周永红]

(上接第 707 页)

胰岛素是临床常用的药物,在恶性肿瘤患者化疗时结合适量的葡萄糖输注,使用安全,价格便宜,副作用小,可以达到支持治疗,提高患者的生活质量,具有实用价值,而且对正常细胞无毒副作用。本研究结果证实化疗前适量使用胰岛素可以降低毒副反应发生率和发生程度,而且并不降低化疗疗效,并有可能起到增效的作用,但尚需扩大样本量作进一步的观察研究。

参考文献:

[1] Lasalvia-Prisco E, Cucchi S, Vazquez J, et al. Insulin-induced enhancement of antitumoral response to methotrexate in breast cancer patients [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2000, 53(3):220-224.

[2] 陈绪军,钱群,刘志苏. 奥曲肽与胰岛素对人肝癌细胞影响的实验研究[J]. 中华外科杂志, 2001, 39(5):388-390.

[3] Barbour LA, Mizanoor Rahman S, Gurevich I, et al. Increased P85alpha is a potent negative regulator of skeletal muscle insulin signaling and induces in vivo insulin resistance associated with growth hormone excess[J]. Biol Chem, 2005, 280(45):7489-7494.

[4] Holdaway IM, Friesen HG. Hormone binding by human mammary carcinoma[J]. Cancer Res, 1977, 37(7):1946-1952.

[5] Bartucci M, Morelli C, Mauro L, et al. Differential insulin-like growth factor I receptor signaling and function in estrogen receptor (ER)-positive MCF-7 and ER-negative MDA-MB-231 breast cancer cells[J]. Cancer Res, 2001, 61(18):6747-6754.

[6] All-Ericsson C, Gärnita L, Seregard S, et al. Insulin-like growth factor-1 receptor in uveal melanoma a predictor for metastatic disease and a potential therapeutic target[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2002, 43(1):1-8.

[7] Matthias MWeber, Christian Fottner, Sun Bin Lin, et al. Overexpression of the insulin-like growth factor 1 receptor in human colon carcinomas[J]. Cancer, 2002, 95:2086-2095.

[8] Giles O, Hellawell, Gareth DH, et al. Exoression of the type 1 insulin-like growth factor receptor is up-regulated in primary prostate cancer and commonly persists in metastatic disease [J]. Cancer Res, 2002, 62:2942-2950.

[9] 焦顺昌,黄镜,孙燕,等. 胰岛素对人食管癌和肺腺癌化疗增效作用的研究[J]. 中华医学杂志, 2003, 83(3):195-197.

[10] 王瑞,王瑞林,樊青霞,等. 胰岛素对化疗药物 5-氟尿嘧啶的增效作用及其机制[J]. 肿瘤防治研究, 2006, 33(4):258-261.

[编辑:安凤;校对:周永红]