

薏苡仁甘油三酯(康莱特)治疗晚期恶性肿瘤患者 机制研究进展

姚庆华 综述 郭勇 审校

摘要 薏苡仁甘油三酯是薏苡仁中主要的抗肿瘤活性成份,其制剂康莱特注射液为双相广谱抗肿瘤、可供静脉直接输注的新型脂肪乳剂。研究表明,康莱特注射液在肺、肝、脑、乳腺等多种癌症治疗中均有较好疗效,特别在原发性肝癌和晚期非小细胞癌的治疗中有显著疗效,且副作用较少。在控制癌变的同时还能增加患者的机体免疫力,延长疾病的进展时间,很大程度上提高了临床疗效。本文主要阐述近些年薏苡仁甘油三酯在晚期恶性肿瘤中的疗效和作用机制的研究进展。

关键词 薏苡仁甘油三酯 康莱特注射液 晚期恶性肿瘤

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.16.004

Research Progress in Coix Seed Triglycerides (KLT) Mechanism in Treatment of Patients with Advanced Malignant Tumors

Qinghua YAO, Yong GUO

Correspondence to: Yong GUO; E-mail: guoyong1047@yahoo.com.cn

Department of Internal Medicine Oncology, First Affiliated Hospital of Zhejiang, Traditional Chinese Medicine University, Hangzhou 310006 China

Abstract The coix ester and triglyceride are the main active ingredients with antitumor properties in semen coicis. Its therapeutic agent, the Kanglaite injection, is a new broad-spectrum type of antitumor diphase emulsion, which can be intravenously administered. In recent years, various studies have demonstrated that a good curative effect could be observed among the several chemotherapeutic regimens using the Kanglaite injection, particularly the non-small cell lung cancer and primary liver cancer, with only mild toxicity. Kanglaite injection can prevent the development of lung cancer, as well as increase the immunity of patients and enhance the clinical efficacy of other treatments. This thesis mainly studies the recent antitumor mechanisms and applications of KLT in the treatment of pancreatic malignant tumors.

Keywords Coix ester; Coix triglyceride; KLT injection; Pancreatic malignant tumors

薏苡为禾本科薏苡属,草本植物,其干燥成熟种仁称为薏苡仁,又名薏米。薏苡仁主要抗肿瘤活性成分是酯类,薏苡仁油脂中性部分以甘油三酯为主要组成(>85%),其次为甘油单酯,甘油二酯和脂肪酸烃酯。甘油三酯的脂肪酸残基为十六碳烷酸,十八碳烷酸,十八碳一烯酸和十八碳二烯酸四种,比例分别为13.3%、1.1%、48.4%、37.2%,不饱和脂肪酸残基含量较高(>85%)^[1]。薏苡仁甘油三酯(商品名:康莱特)具多种抗恶性肿瘤作用机制,抑制炎症因子分泌阻止癌性恶液质发生发展,诱发细胞凋亡,抑制细胞生长,抑制肿瘤血管生成,逆转肿瘤细胞的化疗多药耐药。近二十年以来,薏苡仁甘油三酯抗晚期恶性肿瘤疗效及机制的研究有了一定进展,本文就此概述如下。

1 改善恶性肿瘤患者恶病质状况

恶性肿瘤患者约45%会出现恶病质状态,以体质量下降、肌肉萎缩及脂肪组织消耗等进行性营养消耗为特点,其本质是一种代谢障碍综合征。其发生机制复杂,机体代谢异常是主要原因;全身炎症反应和神经内分泌应激反应的激活^[2],肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-2、IL-6、IL-8、干扰素(IFN- γ)、甲状旁腺素相关肽是癌症恶病质发生重要因子,诱导产生肝脏急性期蛋白反应,提高炎症反应,激活宿主炎症细胞产生细胞因子瀑布。肿瘤恶液质体质量下降程度与摄食减少程度不符,单纯营养支持治疗不能有效逆转恶液质发展过程,减少上述炎症因子分泌降低其活性,可有效缓解癌性恶病质进程。

薏苡仁甘油三酯直接通过调节炎症细胞因子水

平,影响机体代谢,起到抗恶病质作用。细胞因子其中一条主要的代谢途径为NF- κ B途径。核因子NF- κ B(nuclear factor κ B)是一种转录因子,其激活表达会诱导许多炎症反应相关细胞因子的产生,如IL-1、IL-6和TNF- α 等,在许多肿瘤的发生、发展及由肿瘤引发的机体消耗中起作用^[3-5]。IL-6提高蛋白降解,与体重下降、脂肪消耗、恶液质发展相关。笔者用薏苡仁油乳剂治疗食管鳞癌、食管与胃结合部腺癌和胃癌晚期患者,开放型单项质反应序贯试验,接受假设U: $y=1.95+0.63n$;拒绝假设L: $y=-1.95+0.63n$ 。检测患者血清TNF- α 、IL-6浓度水平变化,分别在第17、14例试验线接触U线,提示薏苡仁甘油三酯可降低晚期上消化道恶性肿瘤患者血清TNF- α 、IL-6水平。

陈晓琳等^[6]则用薏苡仁油联合肠内营养治疗36例老年癌症恶液质患者,以34例单用肠内营养患者作对照,疗前两组体重及卡氏评分增加分及以上的比例均无差异($P>0.05$),疗后发现尽管研究组和对照组体重及卡氏评分均增加,而增加幅度均以前者为高($P<0.01$)。作者据此认为,与单用肠内营养相比,薏苡仁油联合肠内营养能更好地改善老年癌症恶液质患者的生活质量、增进食欲、增加体质量。其实,国内大量的临床应用早已发现薏苡仁油治疗癌症恶病质患者,可见食欲、体质量增加,体力状况改善,尽管缺乏高级别研究证据,这样的研究结果十数年来却在不断地被重复着。

2 减缓晚期恶性肿瘤病程进展

恶性肿瘤细胞无限制的生长是肿瘤进展的主要原因之一,薏苡仁甘油三酯能有效阻止人类恶性肿瘤细胞组织生长。潘沛等^[7]用薏苡仁甘油三酯腹腔注射治疗小鼠Lewis肺癌模型,结果明显抑制Lewis肺癌小鼠肿瘤生长,影响肿瘤组织形态及组织学改变,效果呈剂量依赖特性。薏苡仁甘油三酯阻止恶性肿瘤生长机制涉及促肿瘤细胞凋亡和抑制其增殖、抗肿瘤血管生成以及抑制肿瘤侵袭转移等多方面,目前研究尚不能全面揭示其分子机制,实验室研究结果仍然是初步的。但是,据现有研究文献可看出,薏苡仁甘油三酯引起肿瘤组织大体病理学改变十分接近凋亡特征,细胞学研究显示可导致肿瘤细胞凋亡指数显著上升,还明显诱导肿瘤细胞上调p53基因、Fas基因、Caspase-3、PCNA、p21WAF1/CIP1,下调cyclin A、cyclin E1等基因表达,因而,薏苡仁甘油三酯促恶性肿瘤细胞凋亡抑制其增殖应为主要机制。有学者将薏苡仁甘油三酯直接注入大鼠模型的肝内移植瘤,分别与肝内注射生理盐水、无水乙醇比较肿瘤细胞凋亡指数,结果显示,薏苡仁甘油三酯

组明显高于另外两组($P<0.05$)。组织学检查显示肿瘤细胞肿胀变性坏死,和凋亡特征性改变一样。乙醇组肿瘤细胞凋亡指数极低,与盐水组凋亡指数差异无统计学意义,肿瘤细胞呈现凝固性坏死^[8]。NF- κ B和PKC与恶性肿瘤生长关系密切而被视为分子治疗的药物靶点^[9-11]。机理之一就是前面提到的薏苡仁甘油三酯减弱NF- κ B信号传导,而PKC α 正是薏苡仁油脂特定分子靶标,这种PKC抑制作用造成NF κ B转录活性降低以及恶性表型介导因素(如COX-2)表达降低。很明显,薏苡仁甘油三酯干预恶性肿瘤生长的主要途径是促凋亡抑增殖。

薏苡仁甘油三酯抑制恶性肿瘤生长还可能还存在抗血管生成的机制。张爱琴等^[12]认为薏苡仁甘油三酯明显抑制小鼠Lewis肺癌模型癌组织VEGF-C蛋白及mRNA表达,呈剂量依赖特征。实验室研究显示,薏苡仁甘油三酯可有效抑制恶性肿瘤转移,可能机制包括下调肿瘤细胞MMP-1、MMP-9表达,抑制肿瘤淋巴管生成等^[13-16]。

薏苡仁甘油三酯抑制肿瘤生长并呈剂量依赖特性,推测与所含不饱和双键多易氧化,因脂质过氧化反应和自由基的产生而发生杀伤效应不无关系。外源性不饱和脂肪酸易结合瘤细胞膜并产生脂质过氧化产物,机械性损伤肿瘤细胞膜,致膜穿孔,造成瘤细胞损伤。其选择杀伤肿瘤细胞不累及正常细胞的原因是,正常细胞在氧化应激状态下能启动抗氧化反应系统,有效清除和中和过氧化产物,保护正常细胞免受过氧化反应的损伤,而肿瘤细胞内由于抗氧化酶含量低及相应的细胞抗氧化屏障缺陷,抵抗脂质过氧化反应的能力降低,易遭受过氧化损伤。上述作用机制在其他类型不饱和脂肪酸的研究文献中已屡见报道。

3 增加晚期肿瘤化疗敏感性

多药耐药现象(MDR)影响化疗对恶性肿瘤疗效,逆转多药耐药一直是肿瘤治疗研究热点,由于多药耐药基因及其编码P糖蛋白高表达、各种蛋白介导的MDR、葡萄糖基神经酰胺合成酶(GCS)介导的多药耐药、癌基因激活、抑癌基因失活等。薏苡仁甘油三酯体外环境可明显逆转肺腺癌A549细胞多药耐药性作用,降低肿瘤细胞MDR1/P-gp水平,对于人正常细胞(人脑微血管内皮细胞HBMEC)无明显抑制作用,对该细胞MDR因子水平也无显著影响^[17]。薏苡仁甘油三酯可降低多药耐药细胞系人早幼粒白血病细胞株HL-60/ADR细胞P-170蛋白表达,提高胞内阿霉素浓度,增加阿霉素敏感性,薏苡仁甘油三酯具逆转HL-60/ADR耐阿霉素作用^[18]。薏苡仁甘油三酯协同L-OHP抑制SW480细胞Bcl-2蛋白表达,而

协同L-OHP抑制肿瘤细胞增殖、并使其细胞周期阻滞于G₂/M期^[19]。

国内外化疗治疗晚期胰腺癌临床试验,均提示联合薏苡仁甘油三酯注射剂(康莱特)可进一步改善生存。美国最近一项Ⅱ期临床试验结果,41例晚期胰腺癌患者,随机接受薏苡仁甘油三酯注射剂300 mL/d+GEM 1 000 mg/m² d1,d8 q3w;或单用GEM 1 000 mg/m² d1,d8 q3wks。38例可评价。中位PFS:联合治疗组114天 vs. GEM单用组58天,HR=0.386;1年生存率:联合组14.1% vs. GEM单用组0;RR 15.4% vs. 8.3%,DCR 43.2% vs. 25%。与单用GEM相比,薏苡仁甘油三酯联合GEM显然明显延长晚期胰腺癌患者PFS,提高疾病控制率和1年生存率。国内多中心随机对照研究,薏苡仁甘油三酯注射剂联合GEM治疗58例晚期胰腺癌TTP 5.69月,OS 8.59月^[20],特别是CA199下降超过50%患者中位TTP 10.89个月,中位OS 15.49个月。薏苡仁甘油三酯联合GEM治疗晚期胰腺癌生存益处至少不差于GEM联合化疗、GEM联合靶向治疗临床试验结果。在国内储大同教授与俄罗斯阿米·加林院士组织的美国FDA批准Ⅲ期临床试验方案的预试验中,采用薏苡仁甘油三酯注射剂联合GEM和顺铂,或单用GEM和顺铂化疗治疗ⅢB期或Ⅳ期非小细胞肺癌。中国试验纳入30例,可评价28例。俄罗斯纳入28例,可评价25例。两组研究结果基本相同,中位TTP:联合治疗组分别为5.25和5.93,单用化疗组患者分别为3.83和3.75个月;中位OS:联合治疗组分别为11.47和12.5,单用化疗组患者分别为7.13和6.8个月。研究者认为薏苡仁甘油三酯联合第三代化疗药可提高非小细胞肺癌近期有效率,延长生存期。数十年来,国内外薏苡仁甘油三酯联合化疗治疗恶性肿瘤研究文献甚多,虽然缺乏较高级别循证医学证据,但是,的确为薏苡仁甘油三酯与逆转化疗耐药之间存在联系提供了清晰的线索。因此,薏苡仁甘油三酯很可能具备逆转肿瘤化疗药物多药耐药作用。

鉴于多药耐药机制的复杂性和目前该领域研究的不成熟性,详实的分子机制尚无法阐明,推测存在多种机制,不同种类的肿瘤细胞甚至同种类肿瘤细胞不同分子遗传学背景下均会有所不同。比如,前已述及薏苡仁甘油三酯可上调肿瘤细胞Fas的表达,而Fas基因表达水平与化疗敏感性有关,这是否与其提升肿瘤细胞对化疗药敏感性有关呢?而利用象薏苡仁甘油三酯这样的不饱和脂肪酸来增加肿瘤细胞膜流动性,增加胞内药物,改变胞膜生物特性,影响膜表面酶活性、受体表达以及离子通道的功能,是否逆转多药耐药的主要机制?基于对多药耐药机制认

识理解基础之上,针对薏苡仁甘油三酯逆转化疗药物多药耐药作用再确定及其机制探索的系统深入研究有很大价值。

4 其他

可能与薏苡仁甘油三酯降低肿瘤局部病灶炎症因子TNF- α 、IL-1水平有关^[4-6]。施怡等^[20]观察50例晚期非小细胞肺癌患者,血小板计数高于健康对照组,薏苡仁甘油三酯疗后虽未降到对照组水平,却较疗前显著下降。 ω -3脂肪酸抗血小板聚集及抗血栓形成作用确切,已广泛用于心血管疾病研究中。结合肿瘤患者具有血液粘滞度高的特点,同样也是不饱和脂肪酸的薏苡仁甘油三酯,是否可减少肿瘤栓塞的发生?也是值得深入探索的问题。至于薏苡仁甘油三酯干预恶性肿瘤患者免疫状态、治疗恶性浆膜腔积液等诸项作用,国内均有一定数量文献报道,提供了一定的线索。因多为循证证据级别不高的临床观察,尚需要设计严谨样本足够的临床研究和深入的机制探索来证实。

5 小结

以不饱和脂肪酸为主要构成成分的薏苡仁甘油三酯,理论上可有效调控癌性恶病质相关炎症细胞因子网络、抑制癌基因编码蛋白表达和功能、影响肿瘤细胞膜构成和功能、抗肿瘤血管生成及抑制癌细胞侵袭转移。因此,作为恶性肿瘤代谢调节治疗剂,薏苡仁甘油三酯理应用于癌性恶病质逆转治疗的综合方案之中;临床薏苡仁油乳单药治疗晚期非化疗适应症患者/联合化疗的做法,具一定机制研究及理论基础支撑。只是在完善疗效评价体系、选择适应症、设置疗程及剂量、以及进一步探索机制诸方面仍需进一步的思考、探讨;还可考虑将薏苡仁甘油三酯作为肿瘤化疗耐药逆转剂作为深入研究的重要方向。

参考文献

- 1 吴岩,原永芳.薏苡仁的化学成分和药理活性研究进展[J].华西药学期刊,2010,25(1):111-113.
- 2 Skipworth RJ, Stewart GD, Dejong CH, et al. Pathophysiology of cancer cachexia: much more than host-tumour interaction[J]? Clin Nutr, 2007, 26(6): 667-676.
- 3 Argilés JM, Busquets S, Toledo M, et al. The role of cytokines in cancer cachexia. Curr Opin Support Palliat Care, 2009, 3(4): 263-268.
- 4 Giacosa A, Rondanelli M. Fish oil and treatment of cancer cachexia[J]. Genes Nutr, 2008 Apr, 3(1): 25-28.
- 5 吴国豪.肿瘤治疗新策略:针对肿瘤细胞代谢特征的靶向治疗[J].中国实用外科杂志,2009,29(1):23-25.
- 6 陈晓琳,尹震宇,黄明敏.注射用薏苡仁油联合肠内营养治疗老年癌症恶液质的临床观察[J].江苏医药,2010,36(21):2566-2567.
- 7 潘沛,吴岩,王蓉,等.康莱特注射液在Lewis肺癌中对肿瘤生长及EGFR蛋白表达的影响[J].中国临床药理学与治疗学,2010,15(1): 32-35.

- 8 叶慧华,叶真,赵红佳,等.超声引导康莱特(中药制剂)瘤内注射治疗大鼠移植性肝肿瘤的疗效观察[J].福建医药杂志,2008,30(5):3-6.
- 9 Scrova M, Ghoul A, Benhadji KA, et al. Preclinical and clinical development of novel agents that target the protein kinase C family[J]. Semin Oncol, 2006, 33(4): 466-478.
- 10 Calzado MA, Bacher S, Schmitz ML. NF-kappaB inhibitors for the treatment of inflammatory diseases and cancer[J]. Curr Med Chem, 2007,14(3): 367-376.
- 11 Olivier S, Robe P, Bours V. Can NF-kappaB be a target for novel and efficient anti-canceragents[J]? Biochem Pharmacol, 2006, 72(9): 1054-1068.
- 12 张爱琴,孙在典,马胜林,等.康莱特注射液对Lewis肺癌小鼠VEGF-C蛋白及mRNA表达的影响[J].实用中西医结合临床,2008,8(1):5-6.
- 13 黄挺,陈震,杨雪飞,等.康莱特注射液抗恶性肿瘤肝转移疗效及机理的实验研究[J].中华中医药学刊,2009,27(3):509-511.
- 14 王飞,王亚非,王以浪,等.康莱特对人结肠癌裸鼠种植瘤肝转移的影响[J].现代肿瘤医学,2011,19(6):1083-1085.
- 15 李海军,方全华,王辉,等.康莱特抑制肝癌细胞侵袭能力及其对相关基因MMP-9表达的影响[J].实用肿瘤杂志,2010,25(6):645-648.
- 16 郑海兴,赵微,秦俭.康莱特注射液对淋巴管内皮细胞增殖影响的研究[J].牡丹江医学院学报,2011,32(3):37-38.
- 17 吕品田,周坤,王亚珍,等.薏苡仁注射液(康莱特)联合顺铂对人肺腺癌细胞A549抑制作用及机制[J].中成药,2011,33(3):393-396.
- 18 余永莉,李季蓉.康莱特逆转HL-60/ADR细胞耐药作用的研究[J].实用癌症杂志,2006,21(6):573-575.
- 19 车晓玲,李进,何敬东,等.康莱特注射液联合奥沙利铂对SW480细胞株增殖和凋亡的影响[J].肿瘤,2011,31(4):321-325.
- 20 施怡,陈信义.痰瘀互阻型晚期非小细胞肺癌应用注射用薏苡仁油治疗前后血小板参数比较[J].中国临床保健杂志,2009,12(3):312-314.
(2012-06-25收稿)
(2012-08-13修回)
(本文编辑:杨红欣)

《中国肿瘤临床》被荷兰《文摘与引文数据库》(Scopus)收录

《中国肿瘤临床》(ISSN1000-8179, CN 12-1099/R)系中国科协主管,中国抗癌协会主办,天津医科大学附属肿瘤医院、肿瘤研究所承办出版的全国性学术期刊,由“中国肿瘤医学之父”金显宅教授于1963年创办,是中国第一本肿瘤学术期刊,2004年变更为半月刊,现任主编为郝希山院士。2011年在作者、编者、审者、读者的共同努力下,期刊影响力进一步提升,被中国科学技术信息研究所评选为“2011年度中国精品科技期刊”称号。秉承“引导创新、关注前沿、突出临床、讲求实用”的办刊宗旨,致力于快、精、高、细地报道国内肿瘤学创新性研究成果与国际肿瘤学前沿进展,立足国内,面向国际,为肿瘤临床医师、研究人员及医学生搭建学术交流平台,提供对临床实践有指导价值的专业信息,促进肿瘤学临床与基础研究的相互转化,为推动肿瘤学科发展与人才培养服务。

荷兰《文摘与引文数据库》(Scopus)数据库是由世界上最大的学术期刊出版商荷兰Elsevier出版公司于2004年与全球21家研究机构设计而成的文摘索引数据库。它是目前全世界最大的自然科学和生物医学文摘型数据库,学科覆盖数学、物理学、化学、生物学、生命科学、农业、地球和环境科学、工程、心理学、社会科学等领域。通过Scopus数据库简洁直观的界面可以检索到来自全球4 000家科学出版公司的16 000种科学期刊、500余种会议录、超过600种的商业出版物以及超过125种的丛书或系列图书。