

## · 短篇论著 ·

## 人参皂甙 Rg3 与化疗联合治疗晚期乳腺癌的临床观察

许鸿雁, 庄庆媛

**摘要:** 目的 研究人参皂甙 Rg3 与化疗联合治疗晚期乳腺癌的疗效及安全性。方法 治疗失败晚期乳腺癌患者 40 例, 化疗方案均未紫杉醇 + 卡铂 / 顺铂, 至少化疗 2~3 个周期, 其中紫杉醇的剂量为 135-175mg/m<sup>2</sup>, 卡铂按 AUC5 计算, 顺铂按 50 mg/m<sup>2</sup> 一次给药或分次给药, 同时口服参一胶囊, 用法为每日 2 次, 每次 20mg, 56d 为一疗程, 口服 2 疗程以上。结果 治疗组获益为 90%, 与对照组相比, 效果显著, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。治疗组中恶心、呕吐及白细胞下降, 均明显好于对照组, 且  $P < 0.05$ , 具有统计学意义。结论 人参皂甙 Rg3 与化疗联合治疗晚期乳腺癌提高了疗效, 且降低化疗毒性反应。

**关键词:** 乳腺癌; 人参皂甙 Rg3; 化疗

中图分类号: R737.9 文献标识码: B 文章编号: 1009-9727(2012)3-357-03

Clinical study on the efficacy of Ginsenoside Rg3 combined with chemotherapy in treatment of breast cancer patients at advanced stage. XU Hong-yan, ZHUANG Qing-yuan. (Jilin Municipal Tumor Hospital, Jilin, Jilin P. R. China)

**Abstract:** Objective To explore the efficacy and safety of ginsenoside Rg3 combined with chemotherapy in treatment of breast cancer at advanced stage. Methods Eight breast cancer patients were randomly divided into treatment group and control group each consisted of 40 cases. Forty breast cancer patients at advanced stage in the control group were treated with chemotherapy including paclitaxel with dose of 135-175mg/m<sup>2</sup> + carboplatin/sis-platinum with dose of 50 mg/m<sup>2</sup> for at least 2~3 courses. Those in the treatment group were treated with the same regimen as that used in the control group in addition to orally administration of a panaxoside capsule, twice a day, 20mg per time and 56 days as a course for two courses. Results The excellent rate, stable rate and benefit rate of patients in treatment group were 50.0 (20/40), 40.0 (16/40) and 90.0 (36/40) and that in the control group were 32.5 (13/40), 37.5 (15/40), 70.0 (28/40), showing significant differences between the groups ( $P < 0.01$ ). The adverse reactions rate in the treatment group was lower than that in the control group, also showing significant differences ( $P < 0.05$ ). Conclusion Panaxoside in combination with chemotherapy can enhance the efficacy in treatment of breast cancer patients with low adverse reactions.

**Key words:** Breast cancer; Chemotherapy; Ginsenoside;

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤, 在我国占恶性肿瘤的 7%~10%, 并且逐年上升, 有的大城市报告乳腺癌占女性恶性肿瘤首位, 并且有上升的趋势, 尤其晚期乳腺癌的治疗尤为困难。近年来血管生成抑制剂能达到抑制肿瘤新生血管的生成 (是 VEGF 的抑制剂) 阻断了肿瘤细胞的营养供给, 从而达到抑制肿瘤增殖或转移的目的。

近年来我国学者在人参皂甙 Rg3 单体的提取方面取得重大突破, 研制出中药制剂参一胶囊, 已作为国家一类抗癌新药上市, 主要用于肺癌的辅助治疗。但目前参一胶囊用于晚期乳腺癌的治疗相关报道较少。旨在为晚期乳腺癌患者寻找一种新的治疗手段, 为其长期生存探索一条新方法、新思路, 作者从 2008 年初, 通过参一胶囊与化疗联合治疗晚期乳腺

癌来观察其疗效与毒性, 结果报告如下。

### 1 对象与方法

1.1 对象 对照组 随机选择符合入组条件患者 40 例, 其中肺转移 15 例, 锁骨上淋巴结转移 7 例, 腋下淋巴结转移 6 例, 单纯骨转移 12 例, 合并肺转移 2 例。平均年龄 (56.6 ± 8.2) 岁。治疗组 随机选择符合入组条件患者 40 例, 其中有肺转移 13 例, 合并存在骨转移 1 例, 锁骨上淋巴结转移 9 例, 腋下淋巴结转移 4 例, 骨转移 15 例。平均年龄 (54.7 ± 9.5) 岁, 两组临床资料比较见表 1。

1.2 方法 对照组随机选用经蒽环类药物化疗失败晚期乳腺癌患者 40 例, 化疗方案均为紫杉醇 + 卡铂 / 顺铂, 至少化疗 2~3 个周期, 其中紫杉醇的剂量为 135~175mg/m<sup>2</sup>, 卡铂按 AUC5 计算, 顺铂按 50 mg/m<sup>2</sup>

作者单位: 吉林市肿瘤医院化疗三科, 吉林 吉林 132001

作者简介: 许鸿雁 (1972~), 女, 硕士, 副主任医师, 主要从事临床医学研究工作。

表 1 对照组和治疗组的基本资料

Table 1 Cconditions of cases in treatment and control groups

组别 Group	平均年龄(岁) Age(Year)	病理类型 Pathological Pattern		转移部位 Site of metastasis				
		浸润型 Infiltrative	非浸润型 Non infiltrative type	肺 Lung	淋巴结 Lymphonode	骨 Bone	骨 + 肺 Bone/lung	
治疗组 Treatment	54.7± 9.5	32	8	13	13	15	1	
对照组 Control	56.6± 8.2	29	11	15	13	14	2	

一次给药或分次给药，静脉可使用止吐或保肝治疗，不允许使用其它抗肿瘤治疗。治疗组患者随机选用符合入组条件患者 40 例，化疗方案、剂量、方法均同对照组一致。同时口服参一胶囊，用法为每日 2 次，每次 20mg，56d 为一疗程，口服 2 疗程以上。

1.3 疗效判定及毒性反应评定 1) 疗效判定：按 NCI 提出的 RECIST 评价方法<sup>[1]</sup> 2) 靶病灶的评价：测量所有靶病灶的最长径，并计算所有靶病灶的最长径之和，与基本状态的最长径之和相比。完全缓解 (CR)：所有靶病灶完全消失；部分缓解 (PR)：一靶病灶最长径之和与基本状态比较，至少减少 30%；病变进展 (PD)：一靶病灶最长径之和与治疗开始之后所记录到的最小靶病灶最长径之和比较，增加 20% 或者出现一个或多个新病灶；病变稳定 (SD)：一介于部分缓解和疾病进展之间。

1.4 毒性反应 按《临床肿瘤内科手册》的抗肿瘤药物近期及远期不良反应评价<sup>[2]</sup>。恶心、呕吐、骨髓抑制、神经毒性、肝肾功能损害均分为 度。

1.5 统计学方法 结果采用  $\bar{x}+S$  表示，方差分析  $\chi^2$  及  $t$  值  $P<0.05$  为各组间差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效的观察 两组均经 3 周期以上 [TP]/[TC] 方案化疗，化疗完成一个月以上进行疗效的评价。结果发现，两组获益平均为 70% 和 90%，其中  $P<0.01$ ，有显著差异，具有统计学意义。详见下表 2

表 2 80 例乳腺癌患者疗效比较 (%)

Table 2 Comparison of efficacy in treatment of 80 breast cancer cases

组别 Group	显效率 Excel lent rate	稳定率 Stable rate	获益率 Benefit rate
对照组 Control	32.5(13/40)	37.5(15/40)	70.0(28/40)
治疗组 Treatment	50.0(20/40)	40.0(16/40)	90.0(36/40)*

注：\* 其中获益率  $P<0.01$ ，\*Benefit rate was significant( $P<0.01$ )

2.2 毒性反应中恶心、呕吐及白细胞下降，两组间差异显著， $P<0.05$ ，具有统计学意义，但在血红蛋白、血小板、肝肾功能及神经毒性方面差异不大，无统计学意义 ( $P>0.05$ )，详见表 3

3 讨论

中药人参的有效成分之一为人参皂甙 Rg3，为四环三萜类人参二醇型皂甙。其体外研究表明具有抑制肿瘤细胞的生长，阻止癌细胞对血管壁基底膜的侵袭，及其对周围组织的浸润与转移、诱导肿瘤细胞凋亡，调节与癌细胞转移密切相关的基因表达，控制新

表 3 对照组和治疗组不良反应比较 (Xn=40)

Table 3 Comparison of adverse reactions in both group (No.cases=40)

不良反应 Adverse Reaction	对照组 Control					治疗组 Treatment					P
	0					0					
恶心、呕吐 Vomit/nausea	24	7	6	3	0	30	5	3	2	0	<0.05
白细胞下降 WBC dropped	10	16	8	4	2	20	11	7	2	0	<0.05
血红蛋白下降 Hb dropped	36	3	1	0	0	38	2	0	0	0	>0.05
血小板下降 Plt dropped	36	1	1	1	0	37	1	2	0	0	>0.05
肝损害(ALT/AST)Rised	25	7	4	4	0	26	8	5	4	0	>0.05
肾毒性 Toxic to kidney	37	1	1	1	0	37	0	2	1	0	>0.05
神经毒性 Toxic to nerve	12	22	3	3	0	12	21	4	3	0	>0.05

生血管形成等多种作用，同时能提高免疫功能，减轻化疗药物的毒性反应，联合化疗有增效作用<sup>[3-4]</sup>。人参皂甙 Rg3 可提高传统化疗的疗效，与化疗药联合应用可抑制控制肿瘤生长和转移；肿瘤消退期的患者应用 Rg3 可使微小转移灶处于休眠状态，从而控制肿瘤的复发或 / 和转移<sup>[4]</sup>。在肿瘤中，其大小超过 1~2mm<sup>2</sup> 时，其继续生长、长大依赖于新生血管的生成，这些新生血管把还在生长的肿瘤和循环分流直接连接起来，使其供肿瘤生长的物质得以运输和交换。此外，肿瘤还利用新生血管作为转移的方式，通过血液循环将原发癌脱落下来的细胞转移到靶器官。由此可见肿瘤的血管新生对于恶性肿瘤发生、发展、侵袭、转移等生物学特性具有重要的临床意义<sup>[5]</sup>。所以抗血管生成可作为肿瘤的治疗措施。其作用机制是：1) 阻止肿瘤细胞分泌 TAFs，包括抑制肿瘤细胞分泌 VEGF (血管内皮生长因子)、bFGF (碱性纤维母细胞生长因子)；2) 抗内皮细胞增殖及迁徙，如抑制金属蛋白酶 (TIMPS) 表达，减少血管内皮细胞的增生；3) 阻断 TAFs 效应，即通过抗 TAFs 受体的抗体来中和或阻断其生物学效应，如阻断 bFGF 受体结合率；4) 干扰内皮细胞与细胞外基质 (EMC) 的互助作用，阻断血管网

的形成。

本次研究结果显示,人参皂甙 Rg3 为新血管生成抑制剂与化疗联合在晚期乳腺癌的治疗中,疗效及毒性反应均有益于对照组,增加了晚期乳腺癌病人 20% 的获益率,且有统计学意义( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。在毒性反应中,对照组恶心、呕吐明显高于治疗组,白细胞下降也明显高于治疗组,有统计学意义( $P<0.05$ )。在此组研究中治疗组患者口干、眼干常见,程度较轻,嘱患者多饮水即可缓解,无需特殊处置。无一例因为人参皂甙 Rg3 的毒性反应不能耐受而被迫停药,故研究显示了人参皂甙 Rg3 具有良好的抗肿瘤作用,且未见毒副作用。东北为人参生产基地,且有易得性,与其他抗血管生成药物比较,价格便宜,尤其对于基层医院的治疗,提供一种新手段,值得临床推广。

参考文献：

[1] Sun Y, Shi YK. Manual for internal medicine of clinicla tumor(Fifth edition). Beijing: People's Medical Publishing House, 2007, 149. (In Chinese)  
(孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 第五版. 北京: 人民卫生出版社, 2007, 149.)

出版社, 2007, 149.)

[2] Sun Y, Shi YK. Manual for internal medicine of clinical tumor (Fifth edition). Beijing: People's Medical Publishing House, 2007, 134. (In Chinese)  
(孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 第五版. 北京: 人民卫生出版社, 2007, 134.)

[3] Shao CJ, Bai FX, Zhao LX. Clinical study on assistant treatment of breast cancer patients postoperation with ginsenoside Rg3[J]. Chin J Tumor Clin, 2008(15): 861-861. (In Chinese)  
(邵长军, 白凤祥, 赵丽霞. 人参皂甙 Rg3-参-胶囊辅助治疗手术后乳腺癌的临床研究[J]. 中国肿瘤临床, 2008(15): 861-861.)

[4] Bartstsh C, Baresh H. The anti-tumor activity of pineal melatonin and Cancer enhancing life styles in industrialized societies [J]. Cancer Cause Control, 2006, 17(4): 559-571

[5] Chen DF, Zhao YB, Bai SH, et al. Effect of Ginsenoside Rg3 Combined with Cytotoxic Agent on the Progression of Xenotransplanted Human Breast Infiltrating Duct Carcinoma in Nude Mice [J]. 2002, 9(5): 300-302. (In Chinese)  
(陈大富, 赵扬冰, 白绍槐, 等. 人参皂甙 Rg3 与化疗药物联合应用对裸鼠原位种植人乳腺癌的影响[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2002, 9(5): 300-302.)

收稿日期: 2012-01-17 编辑: 崔宜庆

(上接第 352 页)

和 D-二聚体水平也逐步升高, 差异有统计学意义( $P<0.01$ )。其机制可能是 COPD 患者长期气流受限及各种因素的刺激使血管内皮受损、组织因子释放形成高凝状态及纤溶亢进, 启动了内源性凝血系统, 使血液黏稠度增高、微血栓形成等, 造成 COPD 患者血浆 D-二聚体及 Fbg 升高。提示 D-二聚体及 Fbg 可作为 COPD 急性期反应的指标之一, 有助于 COPD 患者的病情监测及预后判断。

参考文献：

[1] Huang XX, Pang BS, Yang YH, et al. [Change of coagulation functions and its significance in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease][J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2011, 91(22): 1543-1545.

[2] Chinese Society of Respiratory Diseases Chronic obstructive pulmonary disease group. The guidelines of the diagnosis and treatment in chronic obstructive pulmonary disease (revised in 2007) [J]. Chinese Journal Of Tuberculosis And Respiratory Disease, 2007, 30(1): 8-17. (In Chinese)  
(中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性

肺疾病诊治指南 (2007 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(1): 8-17.)

[3] Van Durme YM, Verhamme KM, Aarnoudse AJ, et al. C-reactive protein levels, haplotypes and the risk of incident chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 179(5): 375-382.

[4] Dahl M, Vestbo J, Zacho J, et al. C reactive protein and chronic obstructive pulmonary disease: a Mendelian randomisation approach [J]. Thorax, 2011, 66(3): 197-204.

[5] Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Vestbo J, et al. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 164(6): 1008-1011.

[6] Hartmann IJ, Hagen PJ, Melissand CF, et al. Diagnosing acute pulmonary embolism: effect of chronic obstructive pulmonary disease on the performance of D-dimer testing, ventilation/perfusion scintigraphy, spiral computed tomographic angiography and conventional angiography. ANTELOPE Study Group. Advances in New Technologies Evaluating the Localization of Pulmonary Embolism [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 162(6): 2232-2237.

收稿日期: 2012-01-30 编辑: 谢永慧