

汉防己甲素对原发性肺癌放射治疗的作用

蒋国樑 刘泰福

(上海医科大学肿瘤医院)

摘要 汉防己甲素(汉甲)曾被认为有放射增敏作用。本文的目的在于进一步验证汉甲是否具有此作用。动物实验的结果表明,汉甲未能对放射治疗小鼠移植性肉瘤-180和路易斯肺癌显示增敏效应。所有实验的 E/O 均 <1.4 。原发性肺癌的临床回顾性分析也没有提示汉甲能提高放射治疗的近期疗效。综上所述,认为汉甲不具有放射增敏作用。

关键词 放射增敏剂;汉防己甲素;肉瘤-180 路易斯肺癌;原发性肺癌的放射治疗。

前 言

汉防己甲素(汉甲)提取于中药汉防己,曾用于治疗高血压等症。六十年代中期,国外发现它具有抗肿瘤作用。1976年高令山对原发性肺癌作低剂量放疗时,把汉甲作为抗癌药物合并使用,提高了近期疗效^[1]。1979年在金华召开了“汉防己甲素抗癌科研技术鉴定会”,会议认为:汉防己甲素是我国发现的一种与小剂量放射合并治疗肺癌的抗癌增敏药物……^[2]。但嗣后未对者进一步研究,临床上也没有继续把汉防己甲素作为放射增敏剂使用。本研究包括动物实验和临床回顾性对照分析,以观察汉甲是否具有放射增敏作用。

动 物 实 验

1. 方法

本研究采用两种小鼠移植性肿瘤:肉瘤-180和路易斯肺癌。肿瘤移植于小鼠后肢皮下,当肿瘤长到 200 mm^3 时,开始治疗。肉瘤-180接种后7天左右,路易斯肺癌接种后10天左右,汉甲用静脉注射剂,实验前用生理盐水稀释至合适浓度后作腹腔注射。放射源为 ^{60}Co ,剂量率 1 Gy/min 。小鼠照射时未麻醉,木夹固定体位。在汉甲与放射联合治疗组,根据预实验结果,汉甲用药时间的先后对放射的疗效无明显影响,因而汉甲在照射前一小时注射。单次剂量汉甲和/或放射治疗后,隔日用卡尺测量肿瘤体积,直至各治疗组肿瘤均已恢复到与对照组相同的指数性生长速率时为止,然后绘制肿瘤生长曲线*。分割剂量治疗后,在各种治疗对肿瘤抑制的差别最明显时,杀死小鼠取下肿瘤称重。

2: 观察指标

肿瘤抑制率**。选择不同方法治疗后,肿瘤体积(或瘤重)与对照组相比差别最显著的那一天,计称肿瘤抑制率。

判断有无放射增敏作用的统计方法^[3]。假设: $V(c)$ 、 $V(d)$ 、 $V(r)$ 、 $V(d+r)$ 分别为对照组、单纯汉甲组、单纯放射组和联合治疗组的平均瘤体积。计算: $a, V(d)/V(r)$, $V(r)/V(c)$, $V(d+r)/V(c)$, 令 $O = V(d+r)/V(c)$, 即观察值。 $b, E = V(d)/V(c) \times V(r)/V(c)$, 即预期值。 $c, E/O$ 。判断:当 $E/O > 1.4$, 有增敏作用; $E/O = 1$, 相加作用; $E/O < 1$, 次相加或拮抗作用。

3. 结果

(1) 对肉瘤-180的实验结果 表1是汉甲单次和分割剂量的实验结果。E/O分别为0.55和1.02, 未显示汉甲能增加 γ 线对肉瘤-180的放射效应。

(2) 对路易斯肺癌的实验结果 表2是汉甲单次和分割剂量的结果。E/O分别为0.25和1.17。没有能提示汉甲能增加放射对路易斯肺癌的抑瘤效应。

表1 汉甲对肉瘤-180放射增敏作用的实验结果

Table 1. Experimental results of the radiosensitizing effects of tetrandrine on sarcoma 180

组 别	治 疗	动 物 数	肿瘤平均体积(或重量)*	肿瘤抑制率(%)
Group	Treatment	Amount of Animals	Average tumor Vol. (or weight)*	Tumor Inhil. rate %
对照 Control		10	2420 mm ³	
汉甲 Tetrandrine only	80 mg/kg $\times$ 1	10	1681 mm ³	31
放射 Radiation only	18 Gy/ $\times$ 1	10	423 mm ³	83
汉甲 + 放射 Tetrandrine + Radiation	80 mg/kg + 18 Gy/ $\times$ 1	10	533 mm ³	78
对照 Control		11	1.45 gm	
汉甲 Tetrandrine only	40 mg/kg/day $\times$ 5	11	1.36 gm	6
放射 Radiation only	1.5 Gg/day $\times$ 5	10	0.73 gm	50
汉甲 + 放射 Tetrandrine + Radiation	(40mg/kg/day + 1.5Gy/day) $\times$ 5	10	0.67 gm	54

* 单次剂量实验系治疗后10天的平均体积。分割剂量实验系治疗后3天的平均重量。

* Average volume 10 days later after single treatment. Average weight 3 days later after fractionated treatments.

表2 汉甲对路易斯肺癌放射增敏作用的实验结果

Table 2. Experimental results of the radiosensitizing effects of tetrandrine on lewis lung carcinoma

组 别	治 疗	动 物 数	肿瘤平均体积**或重量*	肿瘤抑制率(%)***
Group	Treatment	Amount of animls	Average tumor vol.** (or weight)*	Tumor Inhibition rate % ***
对照 Control		13	3298 mm ³	
汉甲 Tetrandrine only	80 mg/kg $\times$ 1	14	2830 mm ³	14
放射 Radiation only	21 Gy $\times$ 1	14	245 mm ³	93
汉甲 + 放射 Tetrandrine + Radiation	80 mg/kg + 21 Gy $\times$ 1	16	808 mm ³	76
对照 Control		16	1.77 gm	
汉甲 Tetrandrine only	40 mg/kg/day $\times$ 5	16	1.42 gm	20
放射 Radiation only	4.5 Gy/day $\times$ 5	16	0.62 gm	65
汉甲 + 放射 Tetrandrine + Radiation	(40 mg/kg/day + 4.5 Gy/day) $\times$ 5	16	0.42 gm	76

* 同表1

** $V = \pi/6 \cdot L \cdot W^2$; 肿瘤体积 L: 肿瘤最长径 W: 垂直于长径的肿瘤最宽径

*** 肿瘤抑制率 = $\frac{\text{对照组平均瘤体积(或瘤重)} - \text{治疗组平均瘤体积(或瘤重)}}{\text{对照组平均瘤体积(或瘤重)}} \times 100\%$

*Same as Table 1.

** $V = \pi/6 \cdot L \cdot W^2$ V: Tumor volume L: Max. diameter of tumor W: Max. widty perpendicular to L.

*** Tumor Inhibition rate = $\frac{\text{Average tumor vol. (wgt) of control} - \text{Av. tumor vol. (wgt) of treated}}{\text{Average tumor vol. (wgt) of control}} \times 100\%$

原发性肺癌的临床回顾性对照分析

高令山报告用汉甲加小剂量放疗(肿瘤量 20~25 Gy/2~3 周)治疗 37 例Ⅲ期原发性肺癌, 近期显效率 70.3%^[1]。赵森用同样治疗方法重复临床试验, 仅 11.7% 的显效率^[4]。为了明确汉甲究竟有无放射增敏作用, 对我院用单纯放疗或加用汉甲治疗的Ⅲ期原发性肺癌病例作了回顾性分析。

1. 材料

1977 年 12 月至 1978 年 12 月, 住院病人中接受单纯放疗的 27 例, 放射加汉甲联合治疗的 12 例。放疗分两段进行, 每段肿瘤量 20~25 Gy/2~3 周, 两段间休息 2~3 周。第一段放疗后的肿瘤量恰好与高氏治疗病人时用的剂量相同。为了与高氏的结果相比较, 所以, 以第一段放疗后的肺片作疗效分析。汉甲用量 240~270 mg, 稀释于 40~60 ml 的生理盐水中, 每次放射前 2 小时静脉推注。病例的一般资料(见表 3~5)。

表 3 39 例原发性肺癌的年龄和性别分布

Table 3. Age and sex distribution of 39 cases of primary lung cancer

组 别 Group	例 数 No. cases	男 性 Males	女 性 Females	平均年龄(岁) Average age
单纯放疗 Radiation only	27	24	3	56.9(31-76)
汉甲+放疗 Tetrandrine + Radiation	12	12	0	59.3(50-78)

表 4 39 例原发性肺癌的病理分类

Table 4. Pathological classification of 39 cases of primary lung cancer

组 别 Group	例 数 No. cases	鳞 癌(%) Sq. cell(%)	腺 癌(%) Adeno*(%)	未分类(%) Unclassified(%)
单纯放疗 Radiation only	27	20(74.1)	6(22.2)	1(3.7)
汉甲+放疗 Tetrandrine + Radiation	12	9(75.0)	3(25.0)	0

表 5 39 例原发性肺癌放射的肿瘤量(Gy)

Table 5. Tumor dose (Gy) of 39 cases of primary lung cancer

组 别 Group	例 数 No. cases	20-23	24-27	28-30
单纯放疗 Radiation only	27	1(3.7)*	23(85.2)	3(11.1)
汉甲+放疗 Tetrandrine + Radiation	12	2(16.7)	9(75.0)	1(8.3)

* 括弧内为百分比。

* Percentage in parenthesis

2. 疗效评定方法

肿瘤的即刻放射效应以胸片上肿瘤阴影的退缩程度来评价。被评价的胸片必须是放射前或放射后两周内所摄。疗效评定参照高氏所采用的上海胸科医院的标准(见表 6)。肿瘤的大小以前后位胸片上肿瘤阴影的面积来计算。计算方法: $A = L \times W$ 。A: 肿瘤面积; L: 肿瘤最长径; W: 垂直于长径的肿瘤最宽径。胸片的阅读和疗效的评定采用双盲法。

表 6 原发性肺癌疗效评定标准

Table 6. Criteria for evaluation of results in primary lung cancer

疗效 Result	肿瘤缩小 Tumor regression	肺不张 Atelectasis
显效 Complete Regression (CR)	50%	完全复张 Complete recovery
有效 Partial regression (PR)	25-50%	部分复张 Partial recovery
稳定 Stabilized (S)	25%	无变化 No change
恶化 Progression (P)	增大 Increased	增大 Increased

3. 结果

即期疗效的评定结果见表 7。

表 7 39 例原发性肺癌即期疗效评定结果

Table 7. Evaluation of immediate results in the 39 cases of primary lung cancer

组 别 Group	例 数 No cases	显 效 (%) CR (%)	有 效 (%) PR (%)	稳 定 (%) S (%)	恶 化 (%) P (%)
单纯放疗 Radiation only	27	2(7.4)	9(33.3)	15(55.6)	1(3.7)
汉甲 + 放疗 Tetrandrine + Radiation	12	1(8.3)	3(25.0)	7(58.4)	1(8.3)

结 论

动物实验的结果表明, 汉甲未能提高放射对肉瘤-180 和路易斯肺癌的抑制效应, 仅再次证实了它是一个作用较弱的抗肿瘤药物。

在原发性肺癌的临床回顾性分析中, 单纯放疗组的病例均接受 $<30\text{ Gy}$ 的肿瘤量。据 Salazar 报道, 照射 $<30\text{ Gy}$ 的肿瘤量, 无一例原发性肺癌的肿瘤缩小 $>50\%$ ^[5]。本组肿瘤放射后缩小 $>50\%$ 的仅 2 例 (7.4%), 与 Salazar 的结果基本相似。汉甲加放射联合治疗组的显效率为 8.3%, 与赵森报告的结果一致。比较单纯放疗和汉甲加放疗的结果, 未显示汉甲提高 γ 线对 III 期原发性肺癌的近期疗效。

根据复旦大学对汉甲进行的量化计算分析和体外培养肺癌细胞的实验结果, 提示汉甲并不具有放射增敏的活性^[6-7]。结合本文动物和临床病人治疗结果, 可以认为汉甲不具有放射增敏剂的作用。

本研究动物实验部分技术工作得到郑秀英、桑梅仙、廖锦新、王峻岭同志大力协助, 在此致谢。

参 考 文 献

- [1] 高令山, 汉防己甲素和中草药煎剂合并小剂量放射治疗晚期肺癌 37 例的近期疗效分析。汉防己甲素科研成果鉴定会会议录, 金华, 1979 年
- [2] 浙江省石油化学工业局: 汉防己甲素科研技术鉴定书, 浙江医(79)13 号
- [3] Li Xue-Tang, Combination of radiation and AT 1727 in vivo and in vitro (Personal communication)
- [4] 赵森, 汉防己甲素合并小剂量放射时治疗晚期肺癌的临床随机对照试验, 汉防己甲素科研成果鉴定会会议录, 金华 1979 年
- [5] Salazar OM, Predictor of radiation response in lung cancer. Cancer 37: 2636, 1976
- [6] 凌黎明, 若干乏氧细胞辐射增敏剂和汉防己甲素的量子生物学研究, 第 19 页, 复旦大学研究生论文 1984 年
- [7] 王兆霖: 汉防己甲素作为辐射增敏剂可能性的研究, 复旦大学研究生论文 1985 年

(收到日期 1985 年 10 月 4 日)

(下转第 5 页)

EFFECT OF IRRADIATION IN VITRO OF RBC ON SeGSHPx ACTIVITY

Chen yuan Zhou Mei Kong Hua Qi Fengju

(The First Medical College of PLA Guangzhou)

ABSTRACT In the present paper it was studied that the effect of irradiation in vitro of RBC on SeGSHPx activity to explore the cause of the decrease in SeGSHPx activity of RBC irradiated in vivo, the features of the changes in SeGSHPx activity of RBC irradiated in vitro and the role of enzyme in protection against radiation induced lipoperoxidation. The experimental results were: All RBC SeGSHPx activities were not decreased whether RBC was irradiated in normal saline solution or in plasma. The enzyme activities became higher as the incubation (4 hours) elapsed on the contrary. The regularity of the change was basically consistent with that in K^+ loss and hemolysis of RBC irradiated in vitro. VE didn't show protection of RBC irradiated in vitro from lipoperoxidation, when RBC whose SeGSHPx was inhibited by iodoacetic acid was irradiated in vitro, VE showed protection of SeGSHPx irradiated in vitro and inhibited RBC from lipoperoxidation.

Key words Radiation effect; Irradiation in vitro; RBC; Selenium-dependent glutathione peroxidase; Lipoperoxidation

(上接第 49 页)

EFFECTS OF TETRANDRINE ON THE RADIOTHERAPY OF PRIMARY LUNG CANCER

Jiang GuoLiang Liu TaiFu

(Department of Radiation Oncology Cancer Hospital Shanghai Medical University)

ABSTRACT It has been reported that Tetrandrine, a Chinese medical herb, could enhance the radiotherapy of primary lung carcinomas. The purpose of the study was to verify whether Tetrandrine is a potential radiosensitizer. The experimental results showed the drug was not able to increase effects of radiation on S-180 and Lewis tumors, with E/O less than 1.4 in all experiments. There was no evidence to prove that the immediate radioresponse of primary lung carcinomas to combination of radiotherapy and Tetrandrine was better than that of radiotherapy alone. Therefore, probably Tetrandrine is not a radiosensitizer.

KEY WORDS Radiosensitizer; Tetrandrine; Sarcoma-180; Lewis carcinoma; Radiotherapy of primary lung carcinoma.