

· 海药临床 ·

泥蚶提取物-海生素制剂治疗中、晚期非小细胞肺癌和
晚期肾癌的临床观察[△]张成喜¹, 李光耀², 韩泰山³, 叶小坤¹, 陈洪英¹, 周红娟¹, 陈守国¹

(1. 青岛海生肿瘤医院, 山东 青岛 266003; 2. 聊城市人民医院, 山东 聊城 252000;

3. 青岛市商业局医院, 山东 青岛 266002)

摘要:目的 以对失去手术根治治疗条件及不宜大剂量化疗的中、晚期非小细胞肺癌(NSCLC)和晚期肾癌患者为研究对象, 观察泥蚶提取物-海生素制剂治疗 NSCLC 和肾癌的疗效。方法 海生素 2.4mg+0.9%氯化钠 250ml, 静脉滴注, 每日 1 次, 连用 20, 28d 为 1 周期, 连用 3~6 个周期, 同时观察海生素制剂的毒副作用。结果 61 例 NSCLC 患者中 CR 2 例, PR 28 例, 近期总有效率为 49.18%。初治患者疗效显著高于复治患者($P<0.05$), IIIb 患者疗效显著高于 IV 患者($P<0.05$), 腺癌显著高于鳞癌($P<0.01$), 行为状态高者近期疗效明显好于行为状态低者($P<0.01$)。27 例肾癌患者中, CR 1 例, PR 12 例, SD 9 例, PD 4 例。总有效率为 48.15%, 其中 1 例 CR 已无病生存 48 个月, 所有患者均未出现严重的毒副反应。结论 海生素制剂治疗中、晚期 NSCLC 和晚期肾癌疗效明显, 毒副作用小, 安全有效。

关键词:海生素制剂; 非小细胞肺癌; 肾癌; 药物治疗**中图分类号:**R979.1 R931.74 **文献标识码:**A **文章编号:**1002-3461(2005)04-0055-04Effect of haishengsu preparation extracted from *Tegillarca granosa* in treatment of intermediate and late non-small-cell lung cancer (NSCLC) and late renal cancer

[20] Lim J, Thomas T, Cavicchioli R. Low Temperature Regulated DEAD-box RNA Helicase from the Antarctic Archaeon *Methanococcoides burtonii* [J]. *J Mol Biol*, 2000, 275(3):553.

[21] Turkiewicz M, Gromek E, Kalinowska H, et al. Biosynthesis and properties of an extracellular metalloprotease from the Antarctic marine bacterium *Sphingomonas paucimobilis* [J]. *J Biotechnol*, 1999(5), 70:53.

[22] Chessa JP, Petrescu I, Bentahir M, et al. Purification, physico-chemical characterization and sequence of a heat labile alkaline metalloprotease isolated from a psychrophilic *Pseudomonas* species [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2000, 1479(1-2):265.

[23] Sun K, Camardella L, Di Prisco G, et al. Properties of aspartate transcarbamylase from TAD1, a psychrophilic bacterial strain isolated from Antarctica [J]. *FEMS Micro-*

biol Lett, 1998, 164(2):375.

[24] Kulakova L, Galkin A, Nakayama T, et al. Cold-active esterase from *Psychrobacter* sp. Ant300, gene cloning, characterization, and the effects of Gly→Pro substitution near the active site on its catalytic activity and stability [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2004, 1696(1):59.

[25] Jagtap P, Ray MK. Studies on the cytoplasmic protein tyrosine kinase activity of the Antarctic psychrotrophic bacterium *Pseudomonas syringae* [J]. *FEMS Microbiol Lett*, 1999(2), 173:379.

[26] Gomes J, Gomes I, Steiner W. Thermolabile xylanase of the Antarctic yeast *Cryptococcus adeliæ*: production and properties [J]. *Extremophiles*, 2000, 4(4):227.

[27] Fenice M, Selbman L, Zucconi L, et al. Production of extracellular enzymes by Antarctic fungal strains [J]. *Polar Biol*, 1997(3), 17, 275. (收稿日期:2004-09-20)

ZHANG Cheng-xi¹, LI Guang-yao², HAN Chun-shan³, YE Xiao-kun¹, CHEN Hong-ying¹, ZHOU Hong-juan¹, CHEN Shou-guo¹

(1. Haisheng Oncology Hospital of Qingdao, Qingdao 266003, China; 2. Liaocheng People Hospital, Liaocheng 252000, China; 3. Qingdao Hospital of Commerce Bureau, Qingdao 266002, China)

Abstract: **Objective** To observe the effect of haishengsu preparation extracted from *Tegillarca granosa* on patients with NSCLC and renal cancer that lose the opportunity of operation, radical cure or large dose chemotherapy. **Methods** 61 cases of NSCLC and 27 cases of renal cancer patients received the haishengsu injection 2.4mg+0.9%NaCl 250ml iv once daily for a consecutive 20 days. 28 days was considered one treatment cycle and each case received 3 to 6 cycles respectively. **Results** In NSCLC patients, 2 cases completely remitted (CR), 28 cases of partially remitted (PR) with the total effective rate of 49.18%. Curative effects in cases with initial treatment, IIIb stage, adenocarcinoma or high behavior condition were higher than those of cases with retreatment, IV stage, squamous carcinoma, or low behavior condition respectively ($P<0.05$). And in patients with renal cancer, there were 1 case of CR, 12 cases of PR, with the total effective rate of 48.15% in 27 patients. All the patients received the injection had no adverse drug reactions during and after the treatment. **Conclusion** Treatment of haishengsu preparation on intermediate and late NSCLC and late renal cancer was safe and effective without obvious adverse drug reactions.

Key words: haishengsu preparation; non-small-cell lung cancer (NSCLC); renal cancer; drug-therapy

海洋抗肿瘤天然产物一直是海洋活性物质研究的重点,人们已从海绵、海鞘、软珊瑚等海洋生物中分离获取了大量具有抗肿瘤活性的物质,包括核苷酸类、酰胺类及肽类等,其中有的已开发成药物,有的已进入临床研究。海生素是自海洋贝类泥蚶(*Tegillarca granosa* Linnaeus)中提取出的抗肿瘤活性物质,由青岛海生肿瘤医院制剂室提取纯化,制备成注射液,规格 2mL:0.8mg;批准文号:鲁药制字 Z0220030112。体外及动物实验已证实,海生素对肿瘤细胞具有很强的杀伤作用^[1,2],为进一步观察海生素对肿瘤的临床治疗作用,我们自 2000 年 6 月至 2003 年 12 月,采用海生素制剂治疗中、晚期非小细胞肺癌 61 例和晚期肾癌 27 例,取得了较好的疗效。

1 资料和方法

1.1 病例选择 61 例中、晚期 NSCLC 病人,均为经病理或组织学证实有远处转移、手术后复发或不能手术的中、晚期病人。KPS 评分 ≥ 70 分,预计生存期在 3 个月以上。27 例肾癌均经病理组织学证实为透明细胞癌,其中男 23 例,女 4 例;年龄 39~71 岁,中位年龄 54.6 岁;TNM 分期:Ⅲ期 15 例,Ⅳ期 12 例。所有病人采用海生素治疗前,血常规、肝、肾功能、心电图均无明显异常。每个病例均有可测量的临床或影像学观察指标,以评价近期疗效。

1.2 临床资料 61 例 NSCLC 病人的临床资料中,Ⅲ期 35 例,占 57.4%(53/61),Ⅳ期 26 例,占 42.6%(26/61)。见表 1。

表 1 入组病人临床资料

分类	病例数
例数	61
男性	38
女性	23
中位年龄	54
行为状态分级	
0	30
1	18
2	13
TNM 分期	
Ⅲb	35
Ⅳ	26
病理分型	
腺癌	40
鳞癌	17
其他	4
初治	39
复治	22

1.3 治疗方法 海生素 2.4mg+0.9%氯化钠 250ml 静脉滴注,每日 1 次,连用 20d。每 28d 为 1 个治疗周期,每个病例连用 3~6 个周期。海生素治疗期间未加用其他任何药物或疗法。

1.4 疗效及毒性评价标准 按照 WHO 制定的恶性肿瘤疗效判定标准,近期疗效分为:完全缓解(CR),部分缓解(PR),稳定(SD)和进展(PD)。判断肿瘤体积治疗前后的变化是根据治疗结束后及 4 周末影像学检查的结果。评价指标至少有一项得到连续 4 周以上改善,而且其它的评估指标没有任何持续恶化的情况下,才可判断为临床受益改善(临床受益率的提高)。毒副反应按 WHO 抗癌药物急性和亚急性毒副反应的表现和分级标准判定,每周查血常规(含血小板);每周期用药前后检查肝、肾功能、尿常规、粪常规(含隐血)。对其他各种不良反应详细记录其发生时间、表现程度、处理经过及结果。

1.5 统计分析 病人治疗前后各项计数资料指标的比较用 Fisher 精确概率法检验,计量资料的比较用 t 检验,spss10.0 统计软件进行统计分析。

2 结果

2.1 近期疗效 所有肺癌病人均接受 3~6 周期海生素治疗,有 26 例接受 6 周期以上治疗。近期疗效 CR 2 例,PR 28 例,总有效率为 49.18%(32/61),病人临床受益率为 78.69%(48/61)。初治病例近期有效率显著高于复治病例($P<0.05$);Ⅲb 期病例近期有效率明显高于Ⅳ期病人($P<0.05$);腺癌病人近期有效率显著高于鳞癌病人($P<0.01$);行为状态高者近期有效率明显高于行为状态低的病人($P<0.01$),见表 2。

表 2 海生素制剂治疗中、晚期 NSCLC 近期疗效

临床特点	例数	疗效				有效率(%)
		CR	PR	SD	PD	
例数	61	2	28	16	13	49.18
分期						
Ⅲb	35	2	20	8	5	62.86
Ⅳ	26	0	9	9	8	34.61
行为状态分级						
0	30	2	19	7	2	70.0
1	18	0	7	5	6	38.89
2	13	0	3	5	5	23.08
病理分型						
腺癌	40	2	23	9	6	62.50
鳞癌	17	0	5	7	5	29.41
其它	4	0	1	1	2	25.0
初复治						
初治	39	2	22	9	6	61.54
复治	22	0	7	8	7	33.82

从表中可见,海生素制剂对中、晚期非小细胞肺癌患者的病情有明显的治疗作用,总有效率(CR+PR)为 49.18%。绝大多数患者体重增加、生活自理。

27 例晚期肾癌病例,经海生素制剂治疗后,总有效率为 48.15%,见表 3。

表 3 海生素制剂治疗 27 例晚期肾透明细胞癌近期疗效

总例数	CR	PR	CR+PR	SD	PD
27	1	12	13	10	4

从表中我们可以看出,海生素制剂对晚期肾癌患者的病情有明显的治疗作用。

2.2 不良反应 61 例肺癌患者中,偶可见轻微寒战、发热及皮肤瘙痒、红斑。27 例肾癌病人共计行 123 周期海生素制剂治疗,仅发现 1 例在第 2 周期第 1 天治疗结束后右手背出现少数散在的红色斑丘疹,未进行特殊处理,自行消失,亦未影响以后的治疗。其余病人未见明显的不良反应。

3 讨论

本研究中肺癌患者的特点是:所有病例均为中、晚期病例;均为失去手术机会或放化疗失败者;病人体质较差,不能耐受大剂量放化疗。我们采用海生素制剂对 57 例人癌细胞的体外培养药敏试验显示其有较强的抑制作用,其中对肺癌细胞的抑制率达到 94%,高于环磷酰胺、卡氮芥、甲氨蝶呤和阿霉素^[3]。海生素制剂的治疗效果有以下特点,初治病例有效率高于复治病例;IIIb 期病例高于 IV 期病例;腺癌病例高于鳞癌病例;行为状态高者近期有效率高于行为状态低者。

近年来,肺癌的发病率在许多国家和地区均有明显的上升趋势,居城市肿瘤死亡原因的首位。80% 的肺癌为非小细胞肺癌,其确诊时约有 2/3 的病人已属晚期,失去手术机会,因而治疗难度大,疗效及预后差。20 世纪 80 年代以来,肺癌治疗的有效率有了很大的提高,但对于 NSCLC 至今无一单药疗效能达到 25% 以上^[4-6]。近来应用紫杉醇、吉西他滨等新一代药物联合铂类抗肿瘤药物对 NSCLC 的治疗取得了较好的疗效^[4,5]。本组病例在临床应用中未发现有明显的急性

和亚急性毒性反应。

肾癌亦称肾细胞癌,透明细胞癌是其中最常见的病理类型。对于 III 期肾癌应尽可能行根治性肾切除,术前术后辅助以化疗、免疫治疗,术后进行辅助性放疗。对于 IV 期肾癌主要采用化疗和免疫治疗等综合治疗方法,创造条件,选择性地进行姑息性肾切除^[7-9]。最近有报道应用 IL-2+LAK 细胞治疗晚期肾癌有效率为 21%~35%,而 MD Anderson 肿瘤治疗中心应用生物化学联合治疗方案有效率达 47%。我们应用海生素制剂治疗晚期肾癌 27 例,结果临床总有效率达到 48.15%,收到比较好的效果。

参考文献:

- [1] 柳忠旭,战松梅,姚如水,等.海生素注射液抗肿瘤作用的实验研究[J].中国海洋药物,2004;23(5):35.
- [2] 姚如水,初晓,张玉江,等.泥蚶提取物-海生素抗肿瘤作用的研究[J].中国海洋药物,2005;24(1):33.
- [3] 苏冬梅,刘晓范,仲军,等.海洋生物提出物 KEMH 对 57 例体外培养人癌细胞的杀伤作用[J].青岛海洋大学学报,1995;25(4):21.
- [4] 陈良良,吴良材,谢长生,等.紫杉醇联合顺铂治疗 III-IV 期非小细胞肺癌 37 例[J].实用肿瘤学杂志,2004;18(1):31.
- [5] 梁军,吕红英,徐玖.健择为主联合方案治疗晚期非小细胞肺癌临床研究[J].肿瘤防治杂志,2004;11(2):162.
- [6] Rafeal R, Tonato M, Sadler A, et al. The activity of gemcitabine plus cisplatin in randomized trials in untreated patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Semin Oncol*, 1998, 25(4): 27.
- [7] 孙燕.内科肿瘤学 [M].北京:人民卫生出版社,2001:685.
- [8] Jayson GC, Middleton M, Lee, et al. A randomized phase II trial of interleukin 2 and interleukin 2-interferon alpha in advanced renal cancer [J]. *Br J Cancer*, 1998, 78(3): 366.
- [9] Clark JI, Gaynor ER, Martone, et al. Daily subcutaneous ultra-low-dose interleukin 2 with daily low-dose interferon-alpha in patients with advanced renal cell carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 1999, 5(9): 2374.

(收稿日期:2004-09-06)