

华蟾素治疗复发难治性血液系统恶性肿瘤八例报告并文献复习

王璐 米瑞华 魏旭东 陈琳 艾昊 尹青松 汪萍

Cinobufagin treatment of relapsed or refractory hematological malignant tumor: 8 cases report and literatures review Wang Lu, Mi Ruihua, Wei Xudong, Chen Lin, Ai Hao, Yin Qingsong, Wang Ping

Corresponding author: Wei Xudong, Department of Hematology, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University; Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450000, China. Email: weixudong63@126.com

华蟾素(cinobufagin)为蟾蜍科动物中华大蟾蜍(*bufobufo gargarizans cantor*)或黑眶蟾蜍(*bufomelanostictus schneider*)等的全皮提取制剂,为我国自行研制和开发的传统中药,具有清热解毒、利尿消肿、软坚散结等作用。随着进一步研究证实,华蟾素在一定程度上具有抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡、增强患者免疫力、止痛等功效,同时对肿瘤细胞的多重耐药(Multi-drug resistant, MDR)有部分改善,提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,进而提高疗效。本研究中,我们应用华蟾素治疗8例复发难治性血液系统恶性肿瘤患者,现报道如下并复习相关文献。

病例和方法

1. 病例资料:2012年1月至2014年10月我科收治的复发难治性血液系统恶性肿瘤患者8例。男6例,女2例,中位年龄37(21~55)岁。诊断均符合文献[1]标准,其中急性髓系白血病(AML)、结外NK/T细胞淋巴瘤,鼻型(ENKTL)各2例,急性淋巴细胞白血病(ALL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、霍奇金淋巴瘤(HL)、套细胞淋巴瘤(MCL)各1例。

2. 既往治疗方案:8例患者在使用华蟾素治疗前均采用标准化疗方案。例1确诊为“AML-M_{2a}”,DA(柔红霉素+阿糖胞苷)方案治疗达完全缓解(CR)后5个月复发,再次予HAA(高三尖杉酯碱+阿糖胞苷+阿克拉霉素)方案治疗,未达CR,骨髓原始粒细胞占0.112,患者放弃化疗,1个月后疾病进展,原始粒细胞占0.158;例2确诊为“AML-M₅”,DA方案治疗达CR后9个月复发。例3为ALL,予VDCLP(长春新碱+柔红霉素+环磷酰胺+左旋门冬酰胺酶+泼尼松)方案达CR后5个月复发。例4确诊为“CLL-BinetC/Rai III伴

17q-”,FC(氟达拉滨+环磷酰胺)、FMC(FC+米托蒽醌)、CHOP(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松)方案均无效,改用利妥昔单抗+新鲜冰冻血浆+大剂量甲泼尼龙化疗2个疗程,疾病进展,患者腹部肿块较前增大,最大约89 mm×47 mm。例5确诊为“HL-经典型IVB期”,ABVD(吡柔比星+博来霉素+长春新碱+达卡巴嗪)、BEACOP(博来霉素+依托泊苷+表柔比星+环磷酰胺+长春新碱+泼尼松)方案治疗后达部分缓解(PR),11个月后疾病复发,CT示右颈部新发淋巴结影(19 mm×12 mm),予DICE(异环磷酰胺+顺铂+依托泊苷+地塞米松)方案治疗2个疗程无效。例6确诊为“ENKTL”,VLP(长春地辛+左旋门冬酰胺酶+泼尼松)、DICE-L(DICE+左旋门冬酰胺酶)、GDP-L方案后达PR,3个月后疾病复发,侵及结肠,再次予DICE-L、CHOP-L(CHOP+左旋门冬酰胺酶)方案达CR,6个月后再次复发:新发腹膜后肿大淋巴结,放射性摄取增高,截面约31 mm×23 mm,CT值约58 hu,最大摄取值(SUV_{max})=4.7,患者因不耐受放弃化疗。例7确诊为“ENKTL”,VLP、CHOP-L等方案治疗24个月后复发,因合并严重肺部感染及全身多器官功能受损放弃化疗。例8确诊为“MCL-IVB期”,R-CHOP方案治疗2个疗程无效,更换为EPOCH(依托泊苷+长春新碱+表柔比星+环磷酰胺)方案治疗2个疗程仍无效,肠系膜淋巴结最大约24 mm×11 mm,异常细胞占有核细胞的0.177。

3. 华蟾素治疗方案:华蟾素(陕西东泰制药有限公司产品)每次500 mg,口服,每日3次,若患者不耐受可减量或停用。其中5例单药治疗;例4联合利妥昔单抗+新鲜冰冻血浆+大剂量甲泼尼龙,例5联合DICE方案化疗,例8联合EPOCH方案化疗。若疾病进展(PD)则停药,换用其他治疗方法。

4. 疗效评价及随访:疗效参照文献[1]标准判定。随访截至2015年1月6日,通过患者门诊、住院病历及电话记录进行随访,中位随访时间为8个月,期间定期复查血常规、肝肾功能、骨髓细胞学、彩超、CT,观察患者缓解情况、不良反应及生存状况。

结 果

华蟾素治疗后8例患者中7例可评估疗效,例7于华蟾素治疗1个月后死于噬血细胞综合征伴肝功能衰竭、肝性脑病,未能评估疗效。7例可评估疗效患者中,CR 1例、PR 4例、疾病稳定(SD)1例、无效1例。

例6予华蟾素治疗2个月后达CR,腹膜后淋巴结缩小至

10 mm×10 mm以下,持续CR 20个月。例1予华蟾素单药治疗3个月后骨髓原始细胞数由0.158下降至0.098,间断复查骨髓象,原始细胞比例均低于0.100,持续PR 5个月;例3予华蟾素单药治疗2个月后达PR,持续PR 5个月余;例5予华蟾素治疗2个月后达PR(淋巴结由之前19 mm×12 mm缩小至11 mm×10 mm),持续PR 7个月;例8予华蟾素联合EPOCH治疗1个疗程后达PR,CT未见淋巴结增大,CD19⁺CD5⁺CD10⁺CyclinD1⁺细胞由0.177降至0.130,持续PR 16个月。例4予华蟾素治疗1个月后达SD,腹部肿块由之前89 mm×47 mm缩小至63 mm×41 mm,持续SD 5个月。例2予华蟾素单药治疗1个月后复查仍未缓解,改用其他方案。

8例患者中均未出现WBC、PLT下降等血液学不良反应,未出现恶心、呕吐、皮疹、肝肾功能损伤等非血液学不良反应。

讨论及文献复习

华蟾素是一种具有抗肿瘤作用的传统中药,能够抑制肿瘤细胞生长并诱导其凋亡、增强患者免疫力,并且能够改善肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。华蟾素主要的两种生物活性成分为吡啶类生物碱与强心苷。已知华蟾素对多种人肿瘤细胞DNA有不同程度的抑制作用。Lee等^[2]研究显示华蟾素治疗后的多种肿瘤细胞核DNA含量明显下降,同时华蟾素可通过对增殖细胞核抗原的抑制,对癌前病变细胞DNA复制及细胞增殖起抑制作用。

华蟾素可诱导多种肿瘤组织的细胞凋亡^[3]。Yeh等^[4]发现华蟾素可使细胞去极化,激活细胞膜上的电压依赖型Ca²⁺通道,启动肿瘤细胞的凋亡程序,诱导细胞凋亡。而华蟾素还可能通过选择性抑制细胞信号转导通路中的关键酶,如经典MAPK通路中的蛋白酪氨酸激酶、丝裂原活化蛋白激酶等的表达,抑制白血病细胞的增殖^[5-7]。

癌基因和抑癌基因与细胞生长、分裂、分化密切相关。例如p53、bcl-2为抑癌基因,c-myc、Bcl-2为原癌基因。Qi等^[8]的研究显示,华蟾素能够下调Bcl-2并上调Bax的表达,抑制bcl-2/402细胞增殖,并呈剂量-时间依赖性。李军民研究组发现华蟾素能抑制白血病细胞株NB4及U937生长,诱导细胞凋亡,通过下调bcl-2并上调Fas的表达实现^[9-10]。

另外,华蟾素能通过细胞周期阻滞机制,发挥抑制肿瘤细胞生长的作用^[11]。Zhang等^[12]研究发现,华蟾素可使肝癌细胞停滞在S期和G₂期,具有显著的增殖抑制作用,且与华蟾素的浓度和作用时间呈正相关,提示细胞周期阻滞可能是华蟾素发挥抗肿瘤的重要机制之一。

机体在发生恶性肿瘤过程中,免疫效应机制的抗肿瘤作用尤为重要。华蟾素能够增强肿瘤患者机体免疫力。华蟾素通过刺激脾细胞和腹膜巨噬细胞增殖,增强吞噬功能,同时能显著促进总T细胞、B细胞、NK细胞多种免疫效应细胞活化并增强对特异性抗原的杀伤能力;补体C3、C4,华蟾素治疗后变化显著,C3、C4水平均较前明显升高,明显提高了体液免疫对恶性肿瘤的免疫作用^[13]。在一定程度上控制了

恶性肿瘤的发生、发展及转移,并一定程度上减轻化疗造成的骨髓抑制。

华蟾素同时能够逆转肿瘤细胞多药耐药。王玲等^[14]研究发现,华蟾素可部分逆转耐阿霉素人乳腺癌细胞MCF-7/ADM的MDR,其机制可能与抑制P-糖蛋白的功能及表达有关。以提高乳腺癌细胞内阿霉素的浓度和对阿霉素的敏感性。

基于以上华蟾素的抗肿瘤机制及辅助作用,华蟾素在对肝癌、胃癌、大肠癌等实体瘤的治疗中应用广泛,并取得良好疗效^[15]。蒋芹等^[16]用大剂量华蟾素治疗晚期原发性肝癌45例,结果显效6例(13.3%),有效14例(31.1%),总有效率为44%;治疗后生存期达1年者占26.7%(12/45),达2年者占6.0%(3/45),达3年者占6.0%(3/45),其中存活期最长者达40个月。Chen等^[17]研究显示华蟾素在减轻骨髓抑制方面有明显优势,同时具有镇痛作用,提高患者生存质量。

华蟾素在治疗血液系统肿瘤方面也取得较好疗效。吴涛及王晓芳^[18]将华蟾素注射液联合CHOP方案治疗非霍奇金淋巴瘤的随机对照研究结果显示,华蟾素联合CHOP方案的有效率91.7%,疾病控制率为95.8%,而单纯CHOP方案的有效率为62.5%,疾病控制率为87.5%,提示华蟾素可提高CHOP方案有效率及疾病控制率。张振会等^[19]应用华蟾素联合高三尖杉酯碱、苦参碱治疗26例难治性白血病患者,缓解率达53.86%。

本研究中,我们使用华蟾素治疗的8例血液系统恶性肿瘤患者,均为多周期化疗无效或复发,其中CR 1例、PR 4例、SD 1例。多于2~3个月起效,无明显血液学及非血液学不良反应。

综上,对于不能耐受化疗的难治或复发性血液系统恶性肿瘤患者,华蟾素不失为一种可行的治疗方案。本研究样本量较少,尚需大样本多中心临床研究进一步验证。

参考文献

- [1] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3版. 北京:科学出版社,2007.
- [2] Lee S, Lee Y, Choi YJ, et al. Cyto-/genotoxic effects of the ethanol extract of Chan Su, a traditional Chinese medicine, in human cancer cell lines[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 152(2):372-376.
- [3] Yin PH, Liu X, Qiu YY, et al. Anti-tumor activity and apoptosis-regulation mechanisms of bufalin in various cancers: new hope for cancer patients[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(11): 5339-5343.
- [4] Yeh JY, Huang WJ, Kan SF, et al. Effects of bufalin and cinobufagin on the proliferation of androgen dependent and independent prostate cancer cells[J]. Prostate, 2003, 54(2):112-124.
- [5] Masuda Y, Kawazoe N, Nakajo S, et al. Bufalin induces apoptosis and influences the expression of apoptosis-related genes in human leukemia cells[J]. Leuk Res, 1995, 19(8): 549-556.
- [6] Kurosawa M, Tani Y, Nishimura S, et al. Distinct PKC isozymes regulate bufalin-induced differentiation and apoptosis in human monocytic cells[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2001, 280(3): 459-464.

- [7] Baek SH, Kim C, Lee JH, et al. Cinobufagin exerts anti-proliferative and pro-apoptotic effects through the modulation ROS-mediated MAPKs signaling pathway[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2015, 37(3):265-273.
- [8] Qi F, Li A, Zhao L, et al. Cinobufacini, an aqueous extract from *Bufo bufo gargarizans* Cantor, induces apoptosis through a mitochondria-mediated pathway in human hepatocellular carcinoma cells[J]. J Ethnopharmacol, 2010, 128(3): 654-661.
- [9] 王焰, 李军民, 杨晨敏, 等. 华蟾素诱导NB4细胞凋亡及其作用机制[J]. 肿瘤, 2005, 25(6):534-537.
- [10] 张莉, 李军民, 钱樱, 等. 华蟾素诱导U937细胞凋亡及其作用机制[J]. 肿瘤, 2007, 27(5):341-344.
- [11] 徐瑞成, 陈小义, 陈莉, 等. 蟾蜍灵对HL-60细胞的生长抑制及凋亡诱导作用[J]. 中华血液学杂志, 2000, 21(7):359-361.
- [12] Zhang DM, Liu JS, Tang MK, et al. Bufotalin from *Venenum Bufonis* inhibits growth of multidrug resistant HepG2 cells through G2/M cell cycle arrest and apoptosis[J]. Eur J Pharmacol, 2012, 692(1-3):19-28.
- [13] Wang XL, Zhao GH, Zhang J, et al. Immunomodulatory effects of cinobufagin isolated from *Chan Su* on activation and cytokines secretion of immunocyte in vitro [J]. J Asian Nat Prod Res, 2011, 13(5):383-392.
- [14] 王玲, 刘世坤, 周于禄, 等. 华蟾素对人乳腺癌细胞阿霉素多药耐药性的逆转作用[J]. 中国药理学通报, 2007, 23(5): 677-679.
- [15] 左小东, 崔永安, 秦叔逵, 等. 华蟾素抗肿瘤作用的临床研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2003, 8(3):232-235.
- [16] 蒋芹, 卞保强, 张为民. 华蟾素治疗晚期原发性肝癌的临床研究[J]. 中国肿瘤学杂志, 2000, 5(4):294-295.
- [17] Chen T, Hu W, He H, et al. A Study on the Mechanism of Cinobufagin in the Treatment of Paw Cancer Pain by Modulating Local β -Endorphin Expression In Vivo [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013:851256.
- [18] 吴涛, 王晓芳. 华蟾素注射液联合CHOP方案治疗非霍奇金淋巴瘤研究[J]. 医药论坛杂志, 2010, 31(22): 89-90, 93.
- [19] 张振会, 李建英, 曹鹏, 等. 高三尖杉酯碱联合苦参碱、华蟾素治疗难治性白血病26例临床观察[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(增刊):137-138.

(收稿日期:2015-04-09)

(本文编辑:刘爽)

以肺部多发浆细胞瘤为首发表现的髓外浆细胞瘤一例报告并文献复习

葛雪苹 陈萍 张晓慧 张宏 张永胜 范银银 王倩 傅晋翔 李炳宗

Extramedullary plasmacytoma presented with multiple pulmonary plasmacytoma as first manifestation: a case report and literature review Ge Xueping, Chen Ping, Zhang Xiaohui, Zhang Hong, Zhang Yongsheng, Fan Yinyin, Wang Qian, Fu Jinxiang, Li Bingzong.

Corresponding author: Li Bingzong, Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215004, China. Email: lbzww0907@hotmail.com

髓外浆细胞瘤(Extramedullary plasmacytoma, EMP)是原发于骨髓之外的浆细胞实体肿瘤,占浆细胞肿瘤的3%~

5%,大多发病于头颈部或上呼吸道,下呼吸道罕见,且以单发病灶为主^[1]。原发于肺的浆细胞瘤(Primary pulmonary plasmacytoma, PPP)极为罕见,临床症状及影像学检查结果与支气管肺癌难以鉴别,易误诊,诊断主要依靠局部活检病理^[2]。PPP多数表现为单发结节,少数为弥散性多发结节^[3-5]。近期我院诊断1例以肺部多发浆细胞瘤为首发表现的EMP患者,现报告如下。

病例资料

患者,男,83岁。有约50年间断吸烟史。2014年2月10日因“咳嗽、咳痰,伴痰中带血10余天”入住我院。2014年1月底无明显诱因出现发作性咳嗽,伴咳少量黄浓痰,痰中带血丝,为鲜红色,量较少,在外院门诊以“肺部感染”输液治疗3d,症状无好转,并出现咯血1次,为鲜红色,量约20ml。病程中无发热、胸痛、夜间盗汗及夜间端坐呼吸等。2014年2月7日外院X线胸片提示右肺中叶占位性病变。2014年2月10日为进一步诊治至我院,门诊以“右肺占位待查”收治入院。查体:体温36.6℃,无贫血貌,全身浅表淋巴结未及肿

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.11.015

基金项目:国家自然科学基金(81172256);中国博士后科学基金面上项目(2014M550307)

作者单位:215004 苏州大学附属第二医院血液科(葛雪苹、陈萍、张晓慧、王倩、傅晋翔、李炳宗),检验科(张宏、范银银),病理科(张永胜)

通信作者:李炳宗,Email:lbzww0907@hotmail.com