

DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2001.04.14

## 治疗用粘质沙雷氏菌菌苗(S311)治疗 癌性胸腔积液的 期临床研究

朱允中 史鹤龄 钱浩 黄雯霞 洪专 张忻平 徐农 张力 刘冬耕  
佟仲生 李淑芬 张力建 郑文

**【摘要】** 目的 评价 S311 治疗癌性胸腔积液的疗效及毒副作用。方法 经胸穿或闭式引流抽净胸水后,胸腔注入 S311 0.32 mg,每周 1 次,连续 3 周,停药后观察 1 个月评价疗效。结果 241 例患者完成胸腔注入 S311 治疗,总有效率 92.1%。主要的不良反应为发热和胸痛,发生率分别为 81.0%和 52.2%。少数患者出现寒战、呼吸困难、恶心、呕吐,个别患者出现肝功能异常。结论 粘质沙雷氏菌菌苗(S311)是一种治疗癌性胸腔积液的有效药物。

**【关键词】** 恶性胸腔积液/ 药物治疗法 粘质沙雷氏菌菌苗/ 治疗应用 临床试验 期

**【中图分类号】** R743.3;R456

**The phase clinical trial of Seratia Marcescens Anticancer Vaccine (S311) for malignant pleural effusions** ZHU Yunzhong\*, SHI Heling, QIAN Hao, HUANG Wenxia, HONG Zhuan, ZHANG Yiping, XU Nong, ZHANG Li, LIU Donggeng, DONG Zhongsheng, LI Shufen, ZHANG Lijian, ZHENG Wen. \* Beijing Thoracic Tumor Research Institute, Beijing 101149, P. R. China

**【Abstract】 Objective** To evaluate the effect and adverse reactions of Seratia Marcescens Anticancer Vaccine (S311) in the treatment of malignant pleural effusions. **Methods** 0.32 mg of S311 was administered into intracavity once a week, for successive three weeks, after draining off the pleural cavity completely by thoracocentesis or chest drainage. **Results** Two hundred and forty-one patients with malignant effusions finished the arrangement of S311 therapy. The overall response rate was 92.1%. The main adverse reactions were fever and pleuritic pain. Some patients had chill, dyspnea, nausea and vomiting. Liver dysfunction was observed in a few cases. **Conclusion** S311 is an effective drug for malignant pleural effusions.

**【Key words】** Malignant pleural effusion/ drug therapy Seratia Marcescens Anticancer Vaccine/ therapeutic application Clinical trials Phase

治疗用粘质沙雷氏菌菌苗(S311)是一种具有抑癌作用的生物反应调节剂,能诱导人体内产生高活性的 TNF、IL-1、IL-2、IFN 等多种免疫调节因子。其细胞壁含有其他菌株没有的直接细胞毒(DCX)物质。该物质激活网状内皮系统,产生直接杀灭癌细胞的作用,而不损伤正常细胞,对小鼠艾氏腹水癌细胞的抑制率达 80%以上。S311 由五星公司新药研制中心完成临床前研究,其各项安全指标符合国家标准,经卫生部药政局(96)制申体第 10 号文批示,由卫生部临床药理基地北京胸部肿瘤医院负责组织全国临床研究协作组,于

1998 年 7 月到 1999 年 3 月对 S311 进行了 期临床研究,以评价 S311 治疗癌性胸腔积液的疗效及其不良反应。现将结果报告如下。

### 1 材料与方法

#### 1.1 病例资料

**1.1.1 病例入选标准.** 经病理组织学或细胞学确诊的恶性胸腔积液患者; 年龄 18~70 岁,预计生存期二个月以上; KPS 评分 50 分; 心、肝、肾功能正常; 无药物过敏史; 疗前体温正常; 一个月内未用全身化学治疗及局部治疗,且无明显的胸膜肥厚、粘连者; 取得患者或家属知情同意; 儿童及妊娠、哺乳期妇女不宜入选本项目研究。

**1.1.2 排除标准.** 无病理或细胞学诊断依据者;

作者单位:101149 北京市结核病胸部肿瘤医院(朱允中、史鹤龄);复旦大学医学院肿瘤医院(钱浩、黄雯霞);江苏省肿瘤医院(洪专);浙江省肿瘤医院(张忻平、徐农);中山医科大学附属肿瘤医院(张力、刘冬耕);天津市肿瘤医院(佟仲生、李淑芬);北京市肿瘤医院(张力建、郑文)

S311 治疗期间使用了全身化疗及其他免疫制剂者;患者依从性差不能完成疗程者;因不良反应中止治疗者,不统计疗效,但需统计不良反应。

本组符合入选标准的恶性胸腔积液患者共 243 例,其中肺癌引起的癌性胸腔积液 191 例,乳腺癌引起的恶性胸腔积液 27 例,其他恶性肿瘤引起的恶性胸腔积液 25 例。

**1.2 治疗方法** 经胸穿或闭式引流抽净胸腔积液,取 S311 每 10 亿 (0.32 mg) + 0.9% NS 10 ~ 100 ml 注入胸腔,每周 1 次,用药 3 周。每次胸腔注药后要求患者在 2 小时内翻身,变换体位,使药液均匀接触胸膜。停止治疗后观察 1 个月,评价疗效。首次胸腔注药后胸痛剧烈者,再次注药前可先注入 2% 利多卡因 2 ~ 4 ml 以缓解胸痛症状;首次注药后若出现持续高热,体温 > 38.5 者可给予消炎痛 25 mg,再次注药前,可给予消炎痛预防高热的发生。停止注药指标:若胸腔注药 1 周或 2 周,胸水完全消失,可停止再次注药,观察 1 个月以评价疗效。若胸腔注药 3 周后胸水仍未控制,停止再次注药,按评定标准评定疗效。

**1.3 疗效评价标准** 完全缓解 (CR): 胸水经治疗后完全消失,持续一个月以上或经 B 超证实为极少量胸

水,无法定位穿刺者;部分缓解 (PR): 胸水量经治疗后减少到治疗前的 1/2,持续一个月以上者;无效 (NC): 治疗前后胸水量改变不大,持续一个月以上;进展 (PD): 疗后胸水量较前有增加。总有效率 = (CR + PR) / 总例数 × 100%。不良反应按 WHO 毒性分度标准记录。

**1.4 统计学处理** 采用  $\chi^2$  检验。

**2 结果**

**2.1 疗效** 本组入选 243 例恶性胸腔积液,因严重不良反应出组 2 例 (1 例因严重黄疸出组,另一例因持续胸痛,患者拒绝继续治疗而出组,此 2 例均为其他恶性肿瘤引起的恶性胸腔积液)。全组完成治疗可评价疗效 241 例,可评价不良反应的 243 例;男性 146 例,女性 97 例;年龄 24 ~ 70 岁,平均年龄 56.2,中位年龄 56.5 岁;KPS 评分 50 ~ 90 分,平均 68.1 分;初治 150 例,复治 93 例。

本组胸腔内注入 S311 可评价疗效者 241 例。其中 CR 占 23.2% (56/241), PR 占 68.9% (166/241),总有效率 CR + PR 为 92.1% (222/241), NC 占 6.6% (16/241), PD 占 1.2% (3/241)。

表 1 不同病因的癌性胸腔积液与 S311 疗效的关系

Tab 1 The relationship between causes of malignant effusions and response rate

Cause	No. of cases	Response rate			NC	PD
		CR	PR	CR + PR		
Lung cancer	191	44 (23.0%)	134 (70.2%)	178 (93.2%)	11	2
Breast cancer	27	5 (18.5%)	19 (70.4%)	24 (88.9%)	2	1
Others	23	7 (30.4%)	13 (56.5%)	20 (87.0%)	3	0

P > 0.05

表 2 不同给药途径与 S311 疗效的关系

Tab 2 The relationship between injection ways of S311 and response rate

Way	No. of cases	Response rate		
		CR	PR	CR + PR
Thoracentesis	113	22	85	107 (94.7%)
Thoraco-drainage	128	34	81	115 (89.8%)
Total	241	56	166	222

P > 0.1

表 3 注药次数与疗效的关系

Tab 3 The relationship between times of administration and response rate

No. of time	CR	PR	CR + PR
Once	31	70	101 (45.5%)
Twice	13	29	42 (18.9%)
Three times	12	67	79 (35.6%)
Total	56	166	222 (100%)

表 1、2 显示 S311 的疗效在不同病种、不同给药方法间无显著差异 (P > 0.05)。表 3 显示在 S311 治疗有效的 222 例中,通过一次胸腔内注入 S311 即可控制胸水者达 45.5% (101/222)。

本组 241 例癌性胸水,疗前胸水癌细胞均阳性,疗后 148 例因抽不出胸水等原因未检测胸水癌细胞,其余 93 例获得疗后胸水癌细胞检查结果。其中癌细胞

阴转者 51 例,阴转率 55%。本组病例疗前疗后均有胸水 CEA 检测结果者 99 例,疗后 CEA 下降者 53 例(占 53%)。以上结果提示,S311 胸腔注入后除可造成胸膜增厚、胸膜腔闭锁外,也有一定杀伤癌细胞的作用。

**2.2 不良反应** 本组 243 例评价不良反应。主要不良反应为发热、胸痛。部分患者出现寒战、呼吸困难、

恶心呕吐及肝功能异常(表 4)。2 例患者出现黄疸,其中 1 例疗前胆红素 6.7 mol/L,疗后第五天出现黄疸,胆红素 45.7 mol/L,经保肝治疗黄疸于 1 周后消退。另一例疗前胆红素 15.0 mol/L,疗后第三天出现黄疸,胆红素达 236 mol/L,转氨酶正常,故退组终止治疗,经保肝治疗后 21 天黄疸消退。

表 4 S311 引起的不良反应 (n = 243)

Tab 4 Toxicity of S311 (n = 243)

Toxicity	0					Rate (%)
Fever	46	61	132	4	0	81.0
Pain of chest	116	79	34	11	3	52.2
Chill	200	38	4	1	0	17.7
Dyspnea	205	26	7	4	1	15.6
Nausea	221	14	7	1	0	9.1
Vomiting	239	2	2	0	0	1.6
ALT	233	9	1	0	0	4.1
ECG	240	3	0	0	0	1.2
SB	241	1	0	0	1	0.8
Angular	242	1	0	0	0	0.4
Fidgets	242	1	0	0	0	0.4
Uncomfortable	242	1	0	0	0	0.4

### 3 讨论

恶性胸腔积液在肿瘤发展过程中是十分常见的。以肺腺癌为例,约有 70% 的患者可发生恶性胸腔积液,因此寻找有效的治疗恶性胸腔积液的方法很有临床意义。目前恶性胸腔积液的治疗仍为局部治疗效果最佳。常用的胸腔内注射药物分为三类:第一类是抗癌药物,这类药物有直接杀伤癌细胞作用,常用的有丝裂霉素、氮芥、顺铂、博来霉素等,疗效 40% ~ 80%,副反应为胸痛、发热及骨髓抑制,骨髓抑制的发生常使患者的全身治疗受到限制<sup>[1]</sup>;第二类为硬化剂,如四环素、滑石粉、亚甲兰等药物,疗效 54% ~ 87.4%,患者对此类药物大多反应较强,在造成广泛胸膜增厚粘连的同时常出现明显的高热、胸痛等副反应,部分患者出现疼痛性休克<sup>[1]</sup>;第三类为生物反应调节剂,这类药物治疗恶性胸水疗效多在 60% ~ 80% 以上,其中菌苗类生物反应调节剂近年来应运而生。佳代胞(PJV)为假单胞菌苗制剂,全国临床协作组观察 PJV 治疗恶性胸水 635 例,疗效为 80.2% ~ 82.6%,发热反应率 81.7%<sup>[2,3]</sup>。短小棒状杆菌(CP)为厌氧革兰氏阳性杆菌制剂。Casali 报道 CP 治疗癌性胸腔积液 53 例,疗效达 100%。国内赵氏报道 CP 治疗癌性胸腔积液 47 例,

疗效为 93.1%。两者发热反应率均为 100%<sup>[4]</sup>。沙培林为链球菌制剂,上海廖氏<sup>[5]</sup>观察沙培林治疗癌性胸水 97 例,疗效为 86.6%,发热反应率为 68.6%。

S311 为粘质沙雷氏菌菌苗。本组 241 例,疗效为 92.1%,发热反应率为 81%。它与 PJV、CP 等同类产品比较,疗效肯定,副反应较低,不会产生骨髓抑制,优于化疗药物。治疗后部分胸水癌细胞阴转,表明该药有抑瘤作用。治疗用粘质沙雷氏菌菌苗 期临床试验表明该制品疗效肯定,安全性好,在治疗恶性胸腔积液方面有很好的临床应用前景。

### 参 考 文 献

- 1 吴一龙主编. 肺癌多学科综合治疗的理论与实践. 第 1 版. 北京:人民卫生出版社,2000. 276-281.
- 2 王金万,张和平,王蕴萍. 济南假单胞菌苗注射液治疗恶性胸腔积液的 期临床观察. 中华肿瘤杂志,1995,17(6) 458-459.
- 3 王金万,张和平,王蕴萍. 济南假单胞菌苗(PJV) 治疗恶性胸腔积液的临床验证总结. 中国新药杂志,1993,2(2) 44-47.
- 4 王金万,孙燕. 短小棒状杆菌治疗恶性胸腔积液. 实用癌症杂志,1989,4(2) 74-75.
- 5 廖美琳. 恶性胸腔积液的治疗. 新医学,1993,24(1) 13.

(收稿:2000-04-25 修回:2000-10-16)

(本文编辑 李蓓兰)