

铜绿假单胞菌注射液联合PC方案治疗晚期肺腺癌的疗效评价

张 帅 姜 伟 曹志伟 胡 靖 于 雁

摘要 **目的:**评价铜绿假单胞菌注射液(PA-MSHA)联合PC方案一线治疗晚期肺腺癌的疗效。**方法:**收集60例肺腺癌初治患者应用PC方案化疗,分为两组:实验组30例,对照组30例,实验组同时加用铜绿假单胞菌注射液。治疗结束后进行疗效评价,并在治疗前后分别检测患者的免疫功能指标(CD3⁺,CD4⁺,CD8⁺,NK)的变化情况。**结果:**实验组的疾病控制率66.7%(DCR)高于对照组46.7%,差异有统计学意义($P < 0.05$);实验组治疗后较对照组体能状况明显改善;对照组化疗后免疫功能指标(CD3⁺,CD4⁺,CD8⁺,NK)较化疗前降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),而实验组较化疗前升高($P < 0.05$),差异有统计学意义。**结论:**铜绿假单胞菌注射液与PC方案联合治疗晚期肺腺癌可显著提高疾病控制率,改善患者化疗后体力状况,明显提高晚期肺腺癌患者的细胞免疫功能,对化疗导致的免疫功能损害具有改善作用。

关键词 铜绿假单胞菌注射液 晚期肺腺癌 免疫功能

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.16.019

Effectiveness of Paclitaxel-carboplatin Regimen Combined with Pseudomonas aeruginosa Mannose-sensitive Hemagglutinin Injection for Lung Adenocarcinoma

Shuai ZHANG, Wei JIANG, Zhiwei CAO, Jing HU, Yan YU

Correspondence to: Yan YU; Email: gpyuyan@163.com

No. 6 Department of Medical Oncology, Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150086, China

Abstract Objectives: To evaluate the effectiveness of chemotherapeutic paclitaxel - carboplatin (PC) regimen combined with Pseudomonas aeruginosa mannose-sensitive hemagglutinin (PA - MSHA) injection for treating lung adenocarcinoma. **Methods:** A total of 60 patients with lung adenocarcinoma were randomly assigned to receive either chemotherapy alone (control group or G1, $n = 30$) or combined with PA-MSHA injection (experimental group or G2, $n = 30$). The therapeutic effect was evaluated after completion of the treatment. The immune function of the patients and other indicators were also detected before and after therapy. **Results:** The disease control rate was significantly higher in G2 (66.7 %) than in G1 (46.7 % ; $P < 0.05$). Compared with the results before chemotherapy, the immune function of the patients in G1 was decreased whereas those in G2 increased. After chemotherapy, the immune function of the patients in G2 was better than those in G1 ($P < 0.05$). **Conclusion:** The PC regimen combined with PA-MSHA injection significantly improves the response rate of patients with lung adenocarcinoma and enhances their immune function. PA-MSHA has been proven as an ideal supplementary therapy for lung adenocarcinoma.

Keywords Pseudomonas aeruginosa mannose - sensitive hemagglutinin; Pulmonary adenocarcinoma; Immune function

肺癌居我国肿瘤死因首位,占全国肿瘤所致死亡的22.7%。其中肺腺癌比例较大,平均31.5%,居肺癌四大类型之首。其中65%~75%确诊时已为局部晚期或发生远处转移而失去手术根治的机会,因此全身化疗成为晚期肺腺癌患者的主要治疗手段。然而,化疗药物在杀灭肿瘤细胞的同时,亦可抑制机体的免疫功能。机体的免疫功能对于患者在化疗中毒副反应的耐受性有关键性作用。因此,增强患者的免疫功能,是化疗面临的一个重要课题。铜绿假单胞菌注射液(商品名:万特普安)是一种通过基因工

程手段开发制备的铜绿假单胞菌生物制剂(PA-MSHA),不但能有效地激活人体的抗肿瘤免疫反应,还能直接诱导肿瘤细胞发生凋亡^[1]。在本研究中,观察了30例肺腺癌患者铜绿假单胞菌注射液(PA-MSHA)联合化疗对治疗有效性的影响,并检测了患者治疗前后免疫功能指标及其他指标的变化情况,为肺腺癌化疗的辅助用药提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 病例选择

2011年1月至2012年1月在哈尔滨医科大学附属

属第三医院治疗的初治肺腺癌患者均经病理组织学确诊;男27例,女33例;年龄42~66岁,中位年龄53岁;按国际抗癌联盟2009年AJCC/VICC肺癌TNM分期标准(第7版)^[2] III B36例,IV期24例;全身状况Karnofsky评分 ≥ 70 分,预计生存期均 ≥ 3 个月,且化疗前患者的血常规、肝肾功能基本正常,无化疗禁忌,所有患者化疗前签署化疗知情同意书。分为实验组(PC方案,30例)和对照组(PC方案联合铜绿假单胞菌注射液,30例)。

1.2 治疗方法

实验组和化疗组均采用培美曲塞联合卡铂化疗方案,将培美曲塞按 500 mg/m^2 加入0.9%氯化钠溶液100 mL中静脉滴注10 min以上,静脉滴注前后行生理盐水冲管。应用培美曲塞24 h前口服地塞米松4 mg,2次/d,连服3 d;用培美曲塞前1周口服善存(每片含叶酸 $400 \mu\text{g}$)1片/d,1次/d,连服直到培美曲塞结束后21 d,应用培美曲塞前1周给予维生素B12 $1\ 000 \mu\text{g}$ 肌注,每9周1次,卡铂按AUC=5,静滴d1,每21d为1个周期,共4个周期。治疗时常规使用止吐补液等支持治疗,同时根据每个化疗周期血常规及肝肾功能的检测结果给予相应的骨髓支持和保肝治疗。

实验组伴随化疗d1开始上臂皮下注射铜绿假单胞菌注射液(商品名:万特普安,北京万特生物制药有限公司生产,规格为每支1.0 mL,每mL含菌 $1.6 \times 10^9 \sim 2.0 \times 10^9$),首次皮下注射剂量为0.5 mL,以后隔日注射1次,每次1 mL,连续注射30次。

1.3 观察指标

密切观察患者症状、体征变化。在每两个疗程后1~2 d评价靶病灶并记录数据,每个疗程开始前1~2 d检查血常规、肝肾功能;化疗开始后每周检查血常规;在治疗前后进行Karnofsky评分;在治疗前后分别抽取所有患者静脉血5 mL采用流式细胞仪检测法测定CD3⁺T、CD4⁺T、CD8⁺T和NK细胞。

1.4 疗效评价

根据“实体瘤评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)对肺癌原发灶和区域淋巴结化疗后的临床缓解情况进行评估,临床缓解情况可分为完全缓解(Complete Remission, CR)、部分缓解(Partial Remission, PR)、疾病稳定(Stable Disease, SD)和疾病进展(Progression Disease, PD)。CR:肿瘤病灶完全消失;PR:肿瘤病灶缩小 $>30\%$;SD:介于PR及PD之间;PD:增加超过20%,或出现新的病灶;疾病控制率(Disease Control Rate, DCR)为CR+PR+SD^[3]。

1.5 不良反应

观察有无药物不良反应,记录不良反应的发生

时间、表现、程度、处理经过及转归。

1.6 统计学方法

应用SPSS 16.0软件进行分析,实验数据计量资料的比较用 t 检验,计数资料的比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

入组患者观察实验组临床CR 0例,PR 6例,SD 14例,PD 10例;对照组临床CR 0例,PR 4例,SD 12例,PD 14例。实验组的疾病控制率DCR(66.7%)高于对照组(46.7%, $P < 0.05$,表1)。

表1 实验组和对照组的有效率比较 例(%)

Table 1 Clinical data of the two groups

组别	例数	CR	PR	SD	PD	DCR
试验组	30	0(0)	6(20)	14(46.67)	10(26.7)	20(66.7)
对照组	30	0(0)	4(13.3)	12(40)	14(13.3)	27(46.7)

2.2 患者KPS变化

入组患者的KPS评分,凡治疗后评分上升 ≥ 10 分者为有效,下降 ≥ 10 分者为无效,介于两者之间为稳定。治疗前,患者体能状况KPS评分均 ≥ 70 分,治疗后对照组较治疗前降低,但差异无统计学意义($P > 0.05$);实验组患者治疗前后的体能状况改善无明显差异,但明显优于对照组治疗后的生活质量($P < 0.01$,表2),证明铜绿假单胞菌注射液可以明显改善患者化疗后的体能状况,提高生活质量。

表2 实验组和对照组治疗前后KPS评分比较 例(%)

Table 2 Clinical observation in the two groups

组别	例数	KPS提高 >10 分	KPS提高 <10 分	稳定
实验组	30	19(63.33)	4(13.33)	7(23.33)
对照组	30	11(36.67)	9(30.00)	10(33.33)

2.3 治疗后机体免疫功能的变化情况

对照组治疗后CD3⁺,CD4⁺及NK较化疗前有明显降低,CD8⁺明显升高,与治疗前比较有统计学意义($P < 0.05$);试验组治疗后CD3⁺,CD4⁺及NK升高,CD8⁺降低,与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗组的免疫功能指标显著优于对照组($P < 0.01$,表3)。

2.4 不良反应

两组患者均未出现严重的髓外不良反应,未出现明显心脏及肝肾毒性。试验组患者皮下注射铜绿假单胞菌注射液后,24例出现局部皮肤红肿硬结,经调整用药部位及对症处理后,均顺利进行后续治疗,出现1例寒颤高热病例,经对症处理后好转。

表3 实验组与对照组治疗前后各项免疫指标比较

Table 3 Comparison of various immune indices between the experiment and control groups before and after treatment

组别	CD3 ⁺ %	CD4 ⁺ %	CD8 ⁺ %	NK%
实验组				
治疗前	61.81 ± 8.47	35.69 ± 7.37	28.78 ± 14.10	15.34 ± 4.06
治疗后	76.97 ± 8.72	47.73 ± 12.58	14.12 ± 10.46	22.68 ± 6.64
<i>t</i>	4.135	4.413	3.312	2.727
<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
对照组				
治疗前	62.87 ± 12.18	37.49 ± 12.71	29.15 ± 7.64	17.76 ± 5.78
治疗后	54.49 ± 12.66	30.38 ± 10.92	36.12 ± 8.91	8.12 ± 3.51
<i>t</i>	3.713	0.503	1.081	0.519
<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

有相当一部分肺癌患者在临床确诊时分期较晚,失去了根治的机会,这部分患者目前仍以化疗为主要的治疗手段,但化疗药物在治疗肿瘤的同时对人体免疫功能有明显的抑制作用,降低了患者的免疫功能。然而免疫功能低下有利于肿瘤发展,而肿瘤发展又将进一步抑制机体的免疫功能。所以修复重建患者的免疫功能在肿瘤患者的综合治疗中起着重要的作用,即癌症的生物疗法。生物疗法被视为继手术、放疗和化疗后第四种治疗模式。获得性免疫系统的细胞毒性T淋巴细胞(CTL)和固有免疫系统的NK细胞是负责机体肿瘤免疫监视职能的最重要的两种效应细胞,CTL和NK细胞的有效活化是肿瘤免疫治疗成败的关键^[4-5]。

铜绿假单胞菌具有密集的甘露糖敏感性血凝(MSHA)菌毛,因此该菌株也称为“铜绿假单胞菌—甘露糖敏感性血凝株”,简称PA-MSHA,其MSHA菌毛上的甘露糖结合蛋白还能与肿瘤细胞表面的甘露糖靶向结合,直接诱导肿瘤细胞的凋亡,抑制肿瘤细胞的生长和增殖,降低肿瘤细胞的侵袭能力,阻止肿瘤细胞播散和转移。而且目前研究已显示,PA-MSHA具有很强的免疫刺激活性^[6-11]:一方面,PA-MSHA能促进树突状细胞(DC)等抗原提呈细胞的成熟,增强其协同刺激分子的表达和对肿瘤抗原的加工提呈能力,诱导产生IL-2、IFN- γ 和TNF等Th1类型的细胞因子,有效活化T淋巴细胞,并刺激CTL产生,从而增强机体的特异性细胞免疫功能;另一方面,PA-MSHA还能够通过活化DC产生IL-2而间接促进NK细胞的活化,PA-MSHA本身也能直接诱导NK细胞的活化,从而增强机体的非特异性抗肿瘤免疫。此外,PA-MSHA还可以诱导跨菌属的抗体产生,提高机体对病原体的免疫防御能力,有效地预防化疗期间感染

的发生,改善肿瘤微环境,预防肿瘤的复发与转移。

本研究表明,铜绿假单胞菌注射液作为肺腺癌患者化疗的辅助治疗,可以显著提高化疗的疗效,试验组的疾病控制率为66.7%,明显高于对照组46.7% ($P < 0.05$)。铜绿假单胞菌注射液还改善了患者的体能状况,实验组治疗后的生活质量明显优于对照组的生活质量。

免疫指标检测结果显示,患者的CD3⁺、CD4⁺均显著高于对照组,CD8⁺降低,患者的细胞免疫功能得到了显著提高。与对照组相比,实验组的NK细胞数量也显著提高,说明患者的NK细胞也得到了有效活化。T细胞和NK细胞的活化,提示患者的肿瘤免疫监视功能得到了有效的重建。此外,本研究对PA-MSHA用药过程中的安全性和患者的耐受性也进行了观察,PA-MSHA的不良反应主要是注射局部结节、红肿和疼痛,经过对症处理后患者可以耐受。

综上所述,铜绿假单胞菌注射液联合化疗治疗,增加了化疗疗效,提高了疾病控制率,增强了患者体力状况和细胞免疫功能,且无明显毒副作用,是应用简单,费用较低的生物治疗方法,值得临床推广使用。

参考文献

- Liu ZB, Hou YF, Min-Dong, et al. PA-MSHA inhibits proliferation and induces apoptosis through the up-regulation and activation of caspases in the human breast cancer cell lines[J]. J Cell Biochem, 2009, 108(1): 195-206.
- Goldstraw P, Growley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung cancer Staging Proposal for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumors[J]. J Thorac Oncol, 2007, 2: 706-714.
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors[J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92(3): 205-216.
- Mesiano G, Todorovic M, Gammaitoni L, et al. 4Cytokine-induced killer (CIK) cells as feasible and effective adoptive immunotherapy for the treatment of solid tumors[J]. Expert Opin Biol Ther, 2012, 12(6): 673-684.
- Cremer I, Fridman WH, Sautès-Fridman C. Tumor microenvironment in NSCLC suppresses NK cells function[J]. Oncoimmunology, 2012, Mar 1, 1(2): 244-246.
- 陈守华,姚卫东,顾红兵,等.绿脓杆菌制剂联合顺铂治疗肺癌所致恶性胸腔积液的临床观察[J].医学信息,2011,53(8):3981.
- 王浦华,沈通一,葛海燕,等.铜绿假单胞菌制剂在恶性肿瘤中的辅助治疗作用[J].世界华人消化杂志,2010,18(30):3171-3174.
- 李涛,薛琼,周建伟,等.绿脓杆菌制剂抑制肝细胞肝癌生长转移的实验研究[J].中华肝胆外科杂志,2009,15(11):848-850.
- 刘响,范艳莹,李丽,等.绿脓杆菌制剂与IL-12在诱导人NK细胞IFN- γ 产生中的协同作用[J].现代免疫学,2007,27(6):488-492.
- 廖艳娇,朱彤,郑曲波,等.绿脓杆菌菌毛制剂对人PBMC表达CD2、CD25、CD69抗原的促进作用[J].广州医学院学报,2003,31(1):46-48.
- 刘媛媛,张连生,柴晔,等.PA-MSHA疫苗增强急性髓细胞白血病源DC对Treg的抑制作用[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2010,17(4):429-433.

(2012-06-12收稿)(2012-07-18修回)

(本文编辑:贾树明)