

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.33.019

aAd-p53 基因靶向治疗癌性胸腹水的临床效果分析

陈 康¹ 马金山¹ 努尔兰¹ 刘宝瑞²

(1 新疆维吾尔自治区人民医院胸外科 新疆 乌鲁木齐 830001; 2 南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心 江苏 南京 210008)

摘要 目的:探讨 aAd-p53 注射液靶向灌注治疗癌性胸腹水的临床疗效和安全性。**方法:**选择 2012 年 5 月-2014 年 2 月在我院接受治疗的癌性胸腹水患者 80 例,根据治疗方法的不同,将患者随机分为研究组和对照组,每组 40 例。研究组患者采用腔内灌注 rAd-p53 治疗,对照组患者采用表阿霉素灌注治疗,观察并比较两组患者的治疗总有效率、不良反应的发生率及 KPS 功能评分的变化情况。**结果:**所有患者均顺利完成灌注治疗,病情获得好转,生存质量得到改善。研究组和对照组的总有效率分别为 70%、67.5%,两组比较无显著性差异($P>0.05$)。两组治疗后 KPS 评分均显著高于治疗前,且研究组高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。研究组和对照组不良反应的发生率分别为 20%和 25%,研究组低于对照组,但两组差异并无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**rAd-p53 注射液靶向灌注治疗是一种治疗癌性胸腹水安全有效的方法,值得临床推广。

关键词:癌性胸腹水;基因靶向治疗;aAd-p53 注射液;临床疗效;安全性

中图分类号:R734;R730.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)33-6476-03

Analysis of the Clinical Effects of aAd - p53 Gene Targeted Infusion Therapy on Malignant Pleural Effusion and Ascites

CHEN Kang¹, MA Jin-shan¹, NU Er-lan¹, LIU Bao-rui²

(1 Department of Thoracic Surgery, Xinjiang People's Hospital, Urumqi, Xinjiang, 830001, China;

2 Center for Cancer, Drum Tower Hospital affiliated to Nanjing University, Nanjing, Jiangsu, 210008, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinical effect and safety of aAd-p53 gene targeted infusion therapy on malignant pleural effusion and ascites. **Methods:** 80 patients with malignant pleural effusion and ascites who were treated in our hospital from May 2012 to February 2014 were selected and randomly divided into the study group and the control group according to different treatment methods. The patients in the study group were treated by rAd-p53, while the patients in control group were treated by adriamycin. Then the clinical efficacy, the incidence of adverse reactions and the changes of KPS were observed and compared between two groups. **Results:** All patients successfully completed the infusion treatment. There was no statistically significant difference in the clinical efficacy between two groups ($P>0.05$). After the treatment, the KPS scores of patients in both groups were higher than those before treatment, and the KPS score of study group was statistically higher than that of the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions of patients in the study group was lower than that of the control group, but no statistically significant difference was found between the two groups ($P<0.05$). **Conclusion:** The aAd-p53 gene targeted infusion therapy was a safe and effective method for the malignant pleural effusion and ascites, and it is worthy of clinical promotion.

Key words: Malignant pleural effusion and ascites; Gene targeted; rAd-p53; Clinical effects

Chinese Library Classification(CHC): R734; R730.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)33-6476-03

前言

癌性胸腹水是晚期肿瘤患者常见的并发症之一,严重影响患者的生存质量,缩短患者的生存时间。目前,临床上用于控制癌性胸腹水的常用方法如补充人体白蛋白、脱水、利尿或腔内灌注药物等的疗效均一般,且可能导致内环境紊乱而进一步加重病情^[1-3]。因此,探索一种有效控制癌性胸腹水的方法是恶性肿瘤晚期姑息治疗的根本。

基因治疗是一种生物医学新技术,通过一定方式将人体正常基因或具有治疗作用的基因导入靶细胞,以纠正基因缺陷,

发挥治疗作用^[4-6]。其中,以复制缺陷型重组腺病毒为载体的 p53 是目前发现与人类肿瘤相关性最高的基因,其替代疗法作为肿瘤治疗的新方法在鼻咽癌、喉癌及头颈部鳞癌等肿瘤的临床试验中均获得了良好的疗效,并具有较高的安全性^[7-9]。为了探索 p53 基因治疗癌性胸腹水的有效性 & 安全性,本研究应用 rAd-p53 胸腹腔内灌注的方法对患者进行治疗,结果比较满意,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

* 基金项目:国家卫生部医药科技发展研究中心项目(W2013R39);国家自然科学基金项目(30670958)

作者简介:陈康(1980-),男,主治医师,电话:15099086860

(收稿日期:2014-05-11 接受日期:2014-06-08)

选择 2012 年 5 月 -2014 年 2 月在我院接受治疗的癌性胸腹水患者 80 例作为研究对象,根据治疗方法的不同,将患者分为研究组和对照组,每组 40 例。入选标准:经病理学、细胞学及影像学检查证实为癌症所致恶性积液,年龄在 18 岁以上,性别不限,生命体征平稳,具有正常或接近正常的血象,白细胞 $\geq 3.0 \times 10^9/L$,血红蛋白 $\geq 80 g/L$,血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$,无明显心、肝、肾功能障碍,卡氏评分(Karnofsky's performance status score, KPS) ≥ 60 分,预计生存期在 3 个月以上。

1.2 药品

rAd-p53,商品名今又生,深圳市赛百诺基因技术有限公司生产,每支为 $1 \times 10^{12}VP$ (Virus particle,病毒颗粒),置于 $-20^\circ C$ 冰箱中保存,使用时取出,室温静置融化,以 2 mL 生理盐水稀释后胸腹腔内注射。盐酸表阿霉素(广州白云山制药公司)。

1.3 治疗方法

胸、腹腔内置管后,尽量引流净胸、腹水(第一次引流胸水不超过 1000 mL)。取出 rAd-p53,以 2 mL 生理盐水稀释。胸腔积液患者每周腔内灌注 rAd-p53 注射液 1 次,每次 2 支,胸腔内加入 100 mL 生理盐水注入稀释。灌注完成后嘱患者反复变换体位,使药物与胸、腹腔表面充分接触。每周 2 次,疗程均为 4 周。表阿霉素单独用药时,成人剂量为按体表面积一次 $60 \sim 90 mg/m^2$,联合化疗时,每次 $50 \sim 60 mg/m^2$ 静脉注射。

1.4 评价标准

所有入选患者于治疗前后予 B 超或 CT 检查,进行血、尿、便常规及血生化检测,KPS 功能状态评分标准评定患者的生存质量,观察并比较不良反应的发生情况。按照世界卫生组织《肿瘤客观评价标准》评定疗效:完全缓解 (Complete response,

CR): 体腔积液完全吸收并维持 1 个月以上;部分缓解(Partial response,PR):体腔积液总量减少 50%以上,症状明显改善,维持 1 个月以上无需引流积液;稳定(Stable disease,SD):体腔积液总量减少 50%以下,症状无明显改善,1 个月以内须再次引流者;进展(Progressive disease,PD):体腔积液继续迅速产生。以 CR、PR 合计为有效率(%)。

1.5 统计学处理

数据用 SPSS18.软件进行分析处理,组间比较采用 t 检验或卡方检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义的标准。

2 结果

2.1 两组患者治疗的一般情况

所有患者均顺利完成灌注治疗。其中,恶性胸腔积液 38 例,包括原发性肺癌 18 例,肺转移瘤 9 例,乳腺癌 6 例,胸膜间皮瘤 2 例,淋巴瘤 3 例;恶性腹腔积液 42 例,包括卵巢癌 15 例,原发性肝癌 10 例,肝转移瘤 5 例,结肠癌 6 例,胃癌 5 例,前列腺癌 1 例。

2.2 两组患者的临床疗效比较

治疗后,两组患者气促、呼吸困难、紫绀、腹胀及腹痛等症状均获得不同程度好转。其中,研究组完全缓解 12 例(30%),部分缓解 16 例(40%),病情稳定 10 例(25%),疾病进展 2 例(5%),治疗总有效率为 70%(28/40);对照组完全缓解 11 例(27.5%),部分缓解 16 例(40%),病情稳定 9 例(22.5%),疾病进展 4 例(10%),治疗总有效率为 67.5%(27/40)。两组患者治疗的总有效率无显著性差异($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者的治疗效果比较

Table 1 Comparison of the clinical efficacy of patients between two groups

Group	Case	CR	PR	SD	PD	Clinical efficacy(%)
Study group	40	12(30%)	16(40%)	10(25%)	2(5%)	70%(28/40)
Control group	40	11(27.5%)	16(40%)	9(22.5%)	4(10%)	67.5%(27/40)

Note: compared between two groups, $P > 0.05$.

2.3 两组患者治疗前后的 KPS 评分比较

治疗后,大部分患者乏力、头晕等症状获得缓解,生存质量得到改善,KPS 评分较治疗前明显提高。其中,研究组患者治疗前 KPS 功能评分为 (38.16 ± 2.21) ,治疗后 KPS 功能评分为

(59.31 ± 1.75) ; 对照组患者治疗前 KPS 功能评分为 (38.52 ± 2.19) ,治疗后 KPS 功能评分为 (51.73 ± 1.69) 。两组患者治疗后 KPS 评分均高于治疗前,且研究组高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后的 KPS 功能评分比较

Table 2 Comparison of the KPS scores of patients before and after treatment between two groups

Group	Case	Before treatment	After treatment	P
Study group	40	38.16 ± 2.21	59.31 ± 1.75	< 0.05
Control group	40	38.52 ± 2.19	51.73 ± 1.69	< 0.05
P		> 0.05	$P < 0.05$	

2.4 两组不良反应的发生情况比较

两组患者治疗后均出现不同程度的不良反应。其中,研究组出现发热 1 例(2.5%),恶心、呕吐等胃肠道反应 4 例(10%),局部疼痛 3 例(7.5%),不良反应的发生率为 20%(8/40);对照组出现发热 2 例(5%),恶心、呕吐等胃肠道反应 3 例(7.5%),局部

疼痛 5 例(12.5%),不良反应的发生率为 25%(10/40)。研究组患者不良反应的发生率虽然略低于对照组,但两组数据比较,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。上述不良反应经对症治疗均获得缓解。两组均未发现过敏、肝肾功能不全等不良反应。见表 3。

表 3 两组不良反应的发生率比较

Table 3 Comparison of the incidence of adverse reactions between two groups

Group	Case	Fever	Nausea and vomiting	Regional Pain	Adverse reactions
Study group	40	2.5%(1/40)	10%(4/40)	7.5%(3/40)	20%(8/40)
Control group	40	5%(2/40)	7.5%(3/40)	12.5%(5/40)	25%(10/40)

Note: compared between two groups, $P>0.05$.

3 讨论

癌性胸腹水的产生是恶性肿瘤晚期常见的临床表现之一, 50%左右的晚期或复发的恶性肿瘤患者可能出现癌性胸腹水。大量胸腔积液可导致胸闷、气促、呼吸困难, 甚则张口抬肩、不能平卧; 大量腹腔积液可引起腹胀、腹痛、恶心、呕吐、纳差、大便难下等症状, 使晚期肿瘤患者生活质量明显下降, 承受生理和心理上双重痛苦和压力, 严重时威胁生命^[10,11]。因此, 有效控制癌性胸腹水对提高晚期恶性肿瘤患者的生活质量、减轻其痛苦具有重要意义。

临床处理胸腹水的手段包括反复穿刺抽液、腔内置管引流以及腔内灌注药物, 并结合利尿、补充白蛋白、限制水钠摄入、全身化疗等措施, 但大多疗效一般。而且, 反复穿刺引流、利尿往往导致水、电解质平衡失调, 加快白蛋白丢失, 而低蛋白血症会进一步加重胸腹水, 陷入恶性循环^[12]。近年来, 腔内灌注治疗被临床广泛采用, 该方法根据肿瘤细胞和人体正常细胞的生物学特征, 采用热疗原理, 利用体外循环灌注方式将药物通过动力循环泵导入体内, 并保持有效温度, 以充分发挥热杀伤作用, 对癌细胞进行清扫。此外, 腔内灌注治疗癌细胞代谢障碍及遗传物质损伤等特点加入具有热增敏作用的化疗药物, 促使癌细胞停止分裂, 消除转移病灶, 从而达到有效治疗癌性积液的目的^[13]。

目前, 腔内灌注药物包括硬化剂、抗肿瘤药物及生物制剂、免疫调节剂等。硬化剂通过局部产生无菌性炎症、粘连脏壁胸膜的机制, 治疗胸水的有效率仅 50%左右, 但该类药物治疗会引起患者发热、局部疼痛等不良反应, 不利于患者耐受^[14]。抗肿瘤药物如顺铂、氟尿嘧啶、博来霉素等, 虽然治疗胸腔积液有效率在 53.3%–72.2%, 但对腹腔积液的疗效仅为 9.5%–68.2%, 而且该类药物对人体消化系统和血液循环系统具有明显的毒副作用, 影响全身化疗药物用量, 效果不尽如人意^[15]。生物制剂包括白细胞介素 2、沙培林等, 通过诱发胸膜粘连, 同时激活宿主细胞免疫功能, 与化疗药物合用可提高抗肿瘤的活性, 但其局部刺激和粘连作用所致疼痛, 咳嗽反应较强, 且有过敏反应^[16]。

基因治疗是针对肿瘤发生基因本身而作用于靶细胞, 可分为体细胞基因治疗、生殖细胞基因治疗和干细胞导向基因治疗等。其中, 抑癌基因是肿瘤基因靶向治疗的研究热点。有研究证实, p53 在恶性肿瘤中的基因突变率可达 50%–70%^[17]。rAd-p53 通过复制缺陷型腺病毒, 将野生型 p53 基因片断导入肿瘤细胞, 从而实现基因治疗的目的, 其作用机制可能为促进肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤生长, 刺激机体产生肿瘤免疫反应。

相关研究证实采用瘤内局部注射 rAd-p53 治疗鼻咽癌、喉癌及头颈部鳞癌等可获得良好的临床疗效及可靠的安全性^[18]。

还有研究表明, 与单纯支气管动脉灌注化疗相比, 使用支气管动脉灌注 rAd-p53 治疗非小细胞肺癌能缩短疾病的进展时间, 有效控制病情^[19]。国外学者对晚期肝癌无法手术切除的患者给予 rAd-p53 联合肝动脉化疗栓塞, 疗效显著, 并具有良好的耐受性^[20]。本研究中, 我们对患者分别采用 rAd-p53 和表阿霉素灌注治疗, 所有患者均顺利完成治疗, 且病情均有不同程度好转, 生存质量得到改善。采用 rAd-p53 灌注治疗的患者治疗总有效率与采用表阿霉素治疗的患者比较无显著性差异, 但其 KPS 功能评分显著高于采用表阿霉素治疗的患者, 且不良反应的发生率与对照组比较无显著差异 ($P<0.05$)。结果表明, rAd-p53 注射液灌注治疗癌性胸腹水能够获得良好的疗效, 明显提高患者的生存质量, 而且不良反应可耐受, 具有很好的安全性。

综上所述, rAd-p53 胸腹腔内灌注治疗癌性胸腹水是一种安全有效的基因治疗法, 可缓解患者的临床症状, 改善生存质量, 为恶性胸腔积液的靶向治疗提供了新思路。

参考文献(References)

- [1] Zhang X, Hu Y, Wang J, et al. Efficacy of recombinant adenoviral human p53 gene in treatment of malignant pleural or peritoneal effusions[J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2013, 16(3): 153-156
- [2] Goudarzi H, Hida Y, Takano H, et al. Hypoxia affects in vitro growth of newly established cell lines from patients with malignant pleural mesothelioma[J]. Biomed Res, 2013, 34(1): 13-21
- [3] Santos GT, Prolla JC, Camillo ND, et al. Clinical and pathological factors influencing the survival of breast cancer patients with malignant pleural effusion[J]. J Bras Pneumol, 2012, 38(4): 487-493
- [4] Hafez NH, Tahoun NS. Diagnostic value of p53 and ki67 immunostaining for distinguishing benign from malignant serous effusions[J]. J Egypt Natl Canc Inst, 2011, 23(4): 155-162
- [5] Lobo C, Amin S, Ramsay A, et al. Serous fluid cytology of multicentric Castleman's disease and other lymphoproliferative disorders associated with Kaposi sarcoma-associated herpes virus: a review with case reports[J]. Cytopathology, 2012, 23(2): 76-85
- [6] Haste H, Lin GY, Weidner N, et al. The use of immunohistochemistry to distinguish reactive mesothelial cells from malignant mesothelioma in cytologic effusions[J]. Cancer Cytopathol, 2010, 25, 118(2): 90-96
- [7] Wang RC, Jan YJ, Wen MC, et al. Primary appendiceal precursor B lymphoblastic lymphoma with peculiar morphology mimicking diffuse large B cell lymphoma[J]. Pathol Int, 2010, 60(10): 690-693
- [8] Zhao WZ, Wang JK, Li W, et al. Clinical research on recombinant human Ad-p53 injection combined with cisplatin in treatment of malignant pleural effusion induced by lung cancer [J]. Cancer, 2009, 28(12): 1324-1327

(下转第 6482 页)

- Wenxin Granule[J]. Journal of traditional Chinese Medicine, 2013, 54 (24): 2103-2105
- [14] 李书林, 尚海平, 杨梅霞, 等. 步长稳心颗粒联合美托洛尔治疗快速型心律失常疗效分析[J]. 河南中医, 2010, 30(4): 403-404
- Li Shu-lin, Shang Hai-ping, Yang Mei-xia, et al. Analysis of Buchang Wenxin Granule Combined with metoprolol in treatment of tachyarrhythmia[J]. Henan Journal of traditional Chinese Medicine, 2010, 30(4): 403-404
- [15] 郭继鸿. 抗心律失常中药的应用优势[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2010, 02(4): 198-201
- Guo Ji-hong. Advantages of anti-arrhythmia of Traditional Chinese Medicine [J]. Chinese journal of evidence-based cardiovascular medicine, 2010, 2(4): 198-201
- [16] 孙小霞, 兰燕平, 刘峰, 等. 稳心颗粒对急性心肌梗死的左心室电生理特性的影响[J]. 陕西中医学院学报, 2007, 30(3): 51-53
- Sun Xiao-xia, Lan Yan-ping, Liu Feng, et al. Effect of Wenxin Granule on acute myocardial ischemia of left ventricular electrophysiological properties [J]. Journal of Shaanxi College of Traditional Chinese Medicine, 2007, 30(3): 51-53
- [17] Liu W, Jiang R, Ding S, et al. Quality assessment of randomized controlled trials on wenxin granule for treatment of atrial fibrillation [J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2012, 37(1): 109-114
- [18] 易志强, 刘传垠, 万凤福, 等. 稳心颗粒对原发性高血压患者心律失常及心率变异性的影响 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2011, 19(2): 248-249
- Yi Zhi-qiang, Liu Chuan-yin, Wang Feng-fu, et al. Effect of Wenxin Granule on essential hypertension patients with arrhythmia and heart rate variability [J]. Journal of cardiovascular and pulmonary diseases, 2011, 19(2): 248-249
- [19] Zaman J, Patel P, Peters N. 207 Arrhythmia Inducibility in a Novel Normotensive Rodent Model of Arrhythmia is not Related to Connexin 43 Quantity and Phosphorylation States - Determining the Contribution of Hypertension and ageing on the Myocardial Substrate [J]. Heart, 2014, 100(3): A113-114
- [20] 邵利. 超声心动图对高血压性心脏病的诊断价值[J]. 中国实用医刊, 2013, 40(9): 105
- Shao Li. Diagnostic value of Ultrasonic Heartbeat figure on hypertension diagnosis of heart disease [J]. Chinese Practical Journal of Medicine, 2013, 40(9): 105

(上接第 6478 页)

- [9] Dong M, Li X, Hong LJ, et al. Advanced malignant pleural or peritoneal effusion in patients treated with recombinant adenovirus p53 injection plus cisplatin[J]. J Int Med Res, 2008, 36(6): 1273-1278
- [10] Lee HW, Choi YW, Han JH, et al. Expression of excision repair cross-complementation group 1 protein predicts poor outcome in advanced non-small cell lung cancer patients treated with platinum-based doublet chemotherapy [J]. Lung Cancer, 2009, 65(3): 377-382
- [11] Liu CC, Wang HW, Li FY, et al. Solitary fibrous tumors of the pleura: clinicopathological characteristics, immunohistochemical profiles, and surgical outcomes with long-term follow-up [J]. Thorac Cardiovasc Surg, 2008, 56(5): 291-297
- [12] Szczepulska-Wójcik E, Langfort R, Roszkowski-Sliz K. A comparative evaluation of immunohistochemical markers for the differential diagnosis between malignant mesothelioma, non-small cell carcinoma involving the pleura, and benign reactive mesothelial cell proliferation[J]. Pneumonol Alergol Pol, 2007, 75(1): 57-69
- [13] Saha K, Sarkar S, Jash D, et al. Aggressive angiomyxoma of greater omentum with pleural effusion in a young male[J]. J Cancer Res Ther, 2014, 10(2): 371-373
- [14] Vergote I, Schilder RJ, Pippitt CH Jr, et al. A phase 1b study of trebananib in combination with pegylated liposomal doxorubicin or topotecan in women with recurrent platinum-resistant or partially platinum-sensitive ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2014, 11, Epub ahead of print
- [15] Kalchiem-Dekel O, Davidesko S, Maimon N. Flashcard: A 57-year-old woman with pleural effusion following percutaneous nephrolithotripsy[J]. Eur J Intern Med, 2014, 10 [Epub ahead of print]
- [16] Li M, Guo SJ, Shen YC, et al. Diagnostic Value of p16 Methylation for Malignant Pleural Effusions: A Meta-analysis [J]. West Indian Med J, 2013, 62(8): 716-720
- [17] Salamonsen MR, Lo AK, Ng AC, et al. Novel use of pleural ultrasound can identify malignant entrapped lung prior to effusion drainage[J]. Chest, 2014, 10 [Epub ahead of print]
- [18] Haridas N, KPS, Chetambath R, et al. Medical Thoracoscopy vs Closed Pleural Biopsy in Pleural Effusions: A Randomized Controlled Study[J]. J Clin Diag Res, 2014, 8(5): MC01-4
- [19] 魏东, 汤礼军, 张伶, 等. 重组改构人肿瘤坏死因子治疗晚期肺癌恶性胸腔积液疗效的影响因素分析 [J]. 重庆医科大学学报, 2009, 04: 472-475
- Wei Dong, Tang Li-jun, Zhang Ling, et al. Factors affecting the efficacy of rmhTNF for advanced lung cancer with malignant pleural effusion[J]. Journal of Chongqing Medical University, 2009, 04: 472-475
- [20] 孙家兴, 于文成, 胡海燕, 等. 恶性胸腔积液与结核性胸腔积液的诊断进展[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(14): 2780-2782+2789
- Sun Jia-xing, Yu Wen-cheng, Hu Hai-yan, et al. Diagnostic Approaches to Tuberculosis and Malignant Pleural Effusions [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2013, 13(14): 2780-2782+2789