胸腔内注射重组人 p53 腺病毒治疗肺癌恶性胸腔积液的临床研究

唐 博,谭群友,王如文,周景海,邓 波,康珀铭,戴富强,蒋 彬,钱 凯,陶绍霖 (第三军医大学大坪医院野战外科研究所胸外科,全军胸外科研究所,重庆 400042)

[摘 要] **目的** 探讨胸腔内注射重组人腺病毒(rAd-p53)对肺癌恶性胸腔积液的疗效。**方法** 36 例伴有恶性胸腔积液的肺癌患者随机分为 2 组,采用胸腔内注射 rAd-p53 联合静脉输注奈达铂治疗为观察组($n=20$),采用单纯静脉输注奈达铂治疗为对照组($n=16$)。比较 2 种方案的胸腔积液的控制有效率,并检测最大自主通气量(MVV)和 Kamofsky 评分(KPS),比较 2 组治疗前后的肺功能和生活质量的改变。**结果** 观察组胸腔积液有效控制率 85%(17/20)高于对照组 50%(8/16),差异显著($P<0.05$)。观察组治疗后 KPS≥80 分者由 25%(5/20)上升至 55%(11/20),$P<0.05$;对照组治疗前后差异不明显,$P>0.05$。**结论** 胸腔内注射 rAd-p53 联合化疗更能有效控制肺癌恶性胸腔积液的产生,并提高患者生活质量。

[关键词] 恶性胸腔积液;重组人 p53 腺病毒;肺癌;生活质量

[中图分类号] R655.3,R734.2 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2015)02-0192-03

Recombined adenovirus expressing P53 in the treatment of malignant pleural effusion with lung cancer

TANG Bo, TAN Qun-you, WANG Ru-wen, ZHOU Jing-hai, DENG Bo, KANG Po-ming, DAI Fu-qiang, JIANG Bin, QIAN Kai, TAO Shao-lin (Department of Thoracic Surgery, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To assess the therapeutic efficacy of a recombined adenovirus expressing p53 (rAd-p53) via intrapleural injection in the treatment of lung cancer with malignant pleural effusion. **Methods** Thirty-six cases with lung cancer and malignant pleural effusion were randomly divided into two groups, which were given intravenous injection of Nedaplatin with (observation group, $n=20$) or without (control group, $n=16$) intrapleural injection of rAd-p53, respectively. Between the two groups, the efficacy in treatment of pleural effusion, the amelioration of maximal ventilatory volume (MVV), Kamofsky scoring (KPS) and quality of life were compared. **Results** The efficacy in treatment of pleural effusion in observation group are significantly higher than that in control group(17/20 vs. 50%, $P<0.05$). The cases with KPS≥80 in observation group were significantly increased following treatment (5/20 vs. 11/20, $P<0.05$). However, there was no difference with the cases in control group. **Conclusion** Intrapleural injection of recombinant adenovirus expressing p53 (rAd-p53) is effective to reduce the occurrence of malignant pleural effusion and increase the quality of life remarkably.

Keywords: malignant pleural effusion; rAd-P53 gene; lung cancer; quality of life

恶性胸腔积液是晚期肺癌常见的表现之一[1-2]。重组人 p53 腺病毒(recombinant human adenovirus P53, rAd-p53)是一种新型生物抗肿瘤药物,在体外和体内

doi:10.11659/jjssx. 01E015006

[通讯作者] 谭群友,E-mail:tanqy001@163.com

[收稿日期] 2014-12-29 [修回日期] 2015-01-17

[3] 徐 力,郑丹莹. 超声乳化白内障吸除术前患者角膜散光状况的调查[J]. 中华眼科杂志,2010,46(12):1090-1094.

[4] 林英杰,梁先军,何锦贤,等. 同轴微切口白内障超声乳化术后角膜散光的临床观察[J]. 国际眼科杂志,2013,13(7):1464-1465.

[5] Wang YJ, Xia YL, Liu XL. Comparison of bimanual and micro-coaxial phacoemulsification with torsional ultrasound[J]. Acta Ophthalmologica, 2010, 90(2): 184-187.

[6] 苏定旺,钟 丘,岑志敏,等. 白内障超声乳化术 3.2mm 透明角膜切口术源性散光的分析[J]. 国际眼科杂志,2010,10(1):58-60.

[7] 邵敬芝,张凤妍,王显丽,等. 白内障手术切口对角膜原有散光的影响[J]. 眼科新进展,2011,31(6):558-560.

[8] 郑开兰. 微切口超声乳化白内障手术的临床效果[J]. 局解手术学杂志,2012,21(6):644.

[9] 王少程,林思勇,郑曰忠,等. 透明角膜微切口晶状体切除术治疗复杂性外伤性白内障分析[J]. 天津医药,2009,37(12):1061-1062.

[10] 陈小瑶,叶 剑. 白内障术后干眼的研究进展[J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志 2008,10(3):158-160.

[11] Samuel M, Li W, Shaleen B. Induced astigmatism with 2.2-and 3.0 mm coaxial phacoemulsification incisions[J]. J Refract Surg, 2009, 1(12): 21-24.

[12] 王晓莉,张摇然. 多焦点 IOL 植入联合角膜松解切口矫正白内障合并角膜散光的分析[J]. 国际眼科杂志,2013,13(11):2319-2321.

(编辑:杨 颖)

的研究中证实对肺癌和多种恶性肿瘤有效[3]。我科于2012 年 5 月至 2013 年 9 月采用胸腔内注射 rAd-p53治疗晚期肺癌胸膜转移合并恶性胸腔积液,取得了显著疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择我科 2012 年 5 月至 2013 年 9 月采用胸腔内注射 rAd-p53治疗晚期肺癌胸膜转移合并恶性胸腔积液的患者 36 例,病例纳入标准:①通过以下任意途径获得病理组织,活检确定为恶性肿瘤;纤支镜活检、痰涂片或胸水脱落细胞学找到恶性肿瘤细胞;胸腔镜下胸膜活检或手术中送检确定为癌。②B 超、胸片或 CT 发现,并经胸腔穿刺证实有血性胸腔积液。病例排除标准:①肺结核、低蛋白血症、肝硬化、肾病综合征、乳糜胸等非恶性肿瘤所致胸腔积液;②任何方式证实非肺癌的其他恶性肿瘤;③治疗期间未明确记录抽出液体量;④拒绝行肺通气功能测量。

36 例患者随机为 2 组,观察组采用胸腔内注射 rAd-p53 联合静脉输注奈达铂治疗($n=20$),对照组采用单纯静脉输注奈达铂($n=16$)。临床资料基线显示,2 组患者在年龄、性别、病理类型方面无统计学差异($P>0.05$),说明 2 组间基线控制情况良好,组间具有可比性。研究方案严格遵守国际人用药物技术注册要求协调会议药品临床试验管理规范(ICH-GCP)、赫尔辛基宣言和医学伦理学原则,并获得大坪医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

观察组于第 7 肋间安置胸腔闭式引流管,第 1 次引流胸液不超过 1 000 mL。尽可能排净胸腔积液后,胸腔内注入 rAd-p53(购自深圳赛百诺公司,1.5 mL/支)注射液 2 支,夹闭引流管,3 h 后再放开继续引流,住院期间予以奈达铂 100 mg/m^2 输液化疗。B 组于第 7 肋间放置胸腔闭式引流,不使用 rAd-p53,给予奈达铂 100 mg/m^2 输液化疗。不良反应的处理:发热给予物理降温和医疗观察外,不行特殊处理。

1.3 疗效评价

通过 B 超、X 线片或 CT 判断胸腔积液减少情况。疗效评价:①完全缓解(CR),胸腔积液完全消失,并维持 1 个月以上;②部分缓解(PR),胸腔积液减少 50% 以上,症状消失,并维持 1 个月以上;③稳定(SD),胸腔积液减少 50% 以下,无明显症状;④进展(PD),胸腔积液继续产生。将 CR 和 PR 之和定义为有效。

1.4 生活质量评价

治疗前后 Kamofsky 评分明显提高为提高患者生活质量有效。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 11.0 统计软件,对计量资料(年龄,Kamofsky 评分)若正态分布,方差齐行两独立样本 t 检验,方差不齐行方差分析,若非正态分布和等级资料行非参数秩和检验。$n<40$ 计数资料(有效率)用 Fisher 确切概率法。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准,$1-\beta=0.8$ 为检验效能,$P<0.05$ 表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 恶性胸腔积液的控制情况

Fisher 确切概率法得出 $P=0.034<0.05$,组间存在明显差异。恶性胸液控制有效率观察组 85%(17/20)明显优于对照组 50%(8/16),见表 1。

表 1 恶性胸腔积液控制情况[例(%)]

类别	n	CR	PR	SD	PD	CR + PR
观察组	20	10(50)	7(35)	2(10)	1(5)	17(85)*
对照组	16	4(25)	4(25)	5(31)	3(19)	8(50)

*:与对照组比较,$P<0.05$

2.2 治疗前后 KPS 变化情况

观察组治疗前仅 25% 的患者 KPS≥80 分,治疗后 55% 的患者 KPS≥80 分,有显著的统计学差异($P<0.05$)。对照组 KPS 治疗前后,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。说明胸腔内注射 rAd-p53 与静脉输注奈达铂联合治疗可明显改善患者生活质量,而单纯静脉输注奈达铂对生活质量改善不明显。

表 2 2 组患者治疗前后 Kamofsky 评分比较[例(%)]

分组	n	治疗前			治疗后		
		≥80 分	60~80 分	<60 分	≥80 分	60~80 分	<60 分
观察组	20	5(25)	5(25)	10(50)	11(55)*	5(25)	4(20)
对照组	16	5(31)	3(19)	8(50)	8(50)	4(25)	4(25)

*:与观察组治疗前比较,$P<0.05$

3 讨论

恶性肿瘤所致的胸腔积液生长迅速,大量积液不但造成营养丢失,而且会压迫肺组织导致心脏和肺活动受限,引起呼吸困难,增加肺部感染概率,降低患者肺功能和生活质量,甚至导致死亡[1-2]。控制恶性胸腔积液常用方法有姑息性治疗和外科手术的方法。姑息治疗有胸腔内注入化疗药物、抗肿瘤中药、卡介苗、IL-2等,但这些治疗要么作用不佳,要么有明显的毒副反应,患者不能长期遵从[4]。手术治疗有胸膜全肺切除术和胸腔镜下胸膜固定术。前者手术创伤大、术后生活质量和远期疗效差,现已基本摒弃不用;后者可对胸膜转移灶进行电凝、冷冻等处理,可获一定疗效。但对于病史较长者,胸腔积液排出后肺复张困难,手术不能完全闭合胸膜腔,其疗效不佳。

p53 基因是一种肿瘤抑制基因,该基因编码一种分子量为 53kDa 的蛋白质命名为 p53[5]。研究发现在晚期肺癌和转移的肿瘤组织中 p53 基因变异发生率非常高。Ahrendt 等[6-7]对手术切除的 188 例非小细胞肺癌 p53 基因测序发现,55% 的肿瘤组织可检测出 p53

基因变异,这类患者的总病死率高于肿瘤组织野生型 p53 基因的患者,说明 p53 基因突变是肺癌发生与患者预后的关键因素之一。rAd-p53 由抑癌基因 p53 和腺病毒载体重组而成。药物通过腺病毒载体携带野生型 p53 基因进入靶细胞内,在细胞核内通过与相关 DNA 区域结合,调控下游基因的表达,发挥抗肿瘤的作用,同时能修复 p53 基因,产生 P53 蛋白发挥抗肿瘤的作用。已有大量研究证实,rAd-p53 对治疗头颈部鳞癌、乳腺癌、肝癌、喉癌、食管癌、鼻咽癌有效[8-11],也有报道 rAd-p53 联合化疗治疗中晚期胃癌和恶性体腔积液取得较好疗效[12-13]。

本研究采用胸腔内注射 rAd-p53 联合静脉用奈达铂的方法来控制肺癌恶性胸腔积液,并与单纯静脉用奈达铂化疗进行比较。有报道显示 rAd-p53 进入体内 3 h 后开始表达 p53 基因并生成 P53 蛋白, 第 3 天到达高峰, 第 5 天降至 30%[3,14-17]。所以研究组夹闭胸引管 3 h,使 rAd-p53 能够充分达到药物作用靶点,并于 rAd-p53 注入后 3 ~5 d 内联合使用奈达铂治疗,让野生型 p53 表达高峰期间与奈达铂产生协同抗肿瘤作用。本临床研究表明 rAd-p53 通过腺病毒载体逆转录 p53 基因表达,促进机体产生一系列反应,致胸膜腔积液减少,胸膜粘连,促进肺复张,减轻恶性胸腔积液患者的症状,提高生活质量。胸腔内注入 rAd-p53 辅助化疗药物控制恶性胸腔积液量,疗效比单一化疗奈达铂方案更好。采用本研究中的联合治疗方案不仅可以有效避免手术的创伤与并发症,减少手术费用,达到有效控制恶性胸腔积液的目的,而且在应用 rAd-p53 治疗过程中,未出现明显药物毒物反应,患者药物耐受性较好。有报道 rAd-p53 治疗后患者出现发热表现[9,14],本研究中 1 例发热至 39.1℃,给予酒精物理降温后体温恢复正常。患者用药依从性良好,没有出现呕吐、腹泻、皮疹等不良反应。

本研究能肯定的结论是胸腔内注射 rAd-p53 联合奈达铂控制恶性胸腔积液比单一奈达铂治疗更有效。对晚期恶性肺癌病例,如何提高患者生活质量十分重要。rAd-p53 能明显减少恶性胸腔积液缓解其对肺的压迫,因此能明显改善肺通气功能,提高患者生活质量。本研究不足之处在于,由于未设单独应用 rAd-p53 组,rAd-p53 单药能否显著减少肺癌的恶性胸腔积液尚不得而知,需要在今后进行大样本的对照研究。

[参考文献]

[1] DeCamp MM Jr, Mentzer SJ, Swanson SJ, et al. Malignant effusive disease of the pleura and pericardium[J]. Chest, 1997, 112(Suppl 4): s291 – s295.

[2] Ferrell B, Koczywas M, Grannis F, et al. Palliative care in lung cancer[J]. Surg Clin North Am, 2011, 91(2): 403 – 417.

[3] Bampoe J, Glen J, Hubbard SL, et al. Adenoviral vector-mediated gene transfer timing of wild type p53 gene expression in vivo and effect tumor transduction on survival in a rat glioma brachytherapy model[J]. J Neurooncol, 2000, 49(1): 27 – 39.

[4] Hausheer FH, Yarbro JW. Diagnosis and treatment of malignant pleural effusion[J]. Cancer Metastasis Rev, 1987, 6 (1): 108 – 113.

[5] 孙柏林,刘 茜,杨 辉,等. 大肠癌组织 RhoE、p53 的表述及临床意义[J]. 局解手术学杂志,2009,18(1):6 – 8.

[6] Hu Y, McDermott MP, Ahrendt SA. The p53 codon 72 prolineallele is associated with p53 gene mutations in non-small cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(7): 2502 – 2509.

[7] Ahrendt SA, Hu Y, Buta M, et al. p53 mutations and survival in stage I non-small-cell lung cancer: results of a prospective study[J]. J Natl Cancer Inst, 2003, 95(13): 961 – 970.

[8] 韩德民,黄志刚,张 伟,等. 重组人 p53 腺病毒注射液治疗喉癌的 I 期临床试验及追踪观察[J]. 中华医学杂志,2003,83(23):2029 – 2032.

[9] 张珊文,肖绍文,刘长清,等. 重组人 p53 腺病毒注射液联合放射线治疗头颈鳞癌的 II 期临床试验[J]. 中华医学杂志,2003,83(23):2023 – 2028.

[10] 陈传本,潘建基,徐鹭英. 重组人 p53 腺病毒注射液结合放射治疗鼻咽癌 II 期临床试验观察[J]. 中华医学杂志,2003,83(23):2033 – 2035.

[11] 朱志兵,刘积良,随 捷,等. 重组人 p53 腺病毒注射液治疗晚期难治性肝癌的临床研究[J]. 中华医药杂志,2004,3(11):11 – 14.

[12] 孙秀梅,高 峰,李贵新,等. 重组人 p53 腺病毒注射液联合化疗在胃癌患者中的应用[J]. 山东医药,2010,50(43):85 – 86.

[13] 曹信杰,张 颖,李会兰,等. 重组人 p53 腺病毒注射液联合化疗治疗恶性体腔积液的疗效观察[J]. 中国药房,2005,16(23):1809 – 1810.

[14] 官泳松,刘 源,贺 庆,等. P53 基因(今又生®)联合支气管动脉化疗治疗肺癌 15 例近期疗效观察[J]. 中国介入影像与治疗学,2005,2(6):405 – 408.

[15] Vousden KH, Lu X. Live or let die: the cells response to p53[J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2(8): 594 – 604.

[16] Lee JH, Hong YS, Ryu JS, et al. p53 and FHIT mutations and microsatellite alterations in malignancy-associated pleural effusion clinical implications of the p53 gene[J]. Lung Cancer, 2004, 44(1): 33 – 42.

[17] Antony VB, Loddenkem per R, Sahn SA, et al. Management of malignant pleural effusions[J]. EurRespir J, 2001, 18(2): 402 – 419.

(编辑:杨 颖)