维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2001)03－0299－03

注射用胸腺五肽(TP－5)对肿瘤化疗病人的免疫增强作用

张幸平，雷自重，陈绪元，张　涛，赵　斌，戴晓波

(重庆医科大学临床学院肿瘤科　重庆　400016)

【摘　要】目的:验证注射用胸腺五肽(TP－5)对肿瘤化疗病人免疫功能低下治疗的临床疗效及安全性。方法:30 例恶性肿瘤患者随机分为试验组(化疗加 TP－5)及对照组(化疗加安慰剂)。TP－5 及安慰剂与化疗同时开始使用,每日肌注一次,共用 28 天。定期检查血常规、免疫学指标、肝肾功能及 ECG。结果:试验组有效率为 100%,对照组有效率为 26.7%($P<0.05$)。未发现与 TP－5 有关的肝肾功能损害及 ECG 改变。结论:TP－5 具有改善肿瘤化疗病人细胞免疫功能的作用,临床应用安全可靠。

【关键词】注射用胸腺五肽;免疫增强作用;肿瘤化疗

【中国图书分类法分类号】R730.5　　【文献标识码】B　　【收稿日期】2000－09－15

The immunoenhancement of thymopentin (TP－5) for chemotherapeutical tumour patients

ZHANG Xing－ping, et al

(Department of Tumour, College of Clinical Medicine)

【Abstract】 ***Objective***: To observe the therapeutic effectiveness and the safety coefficient of the thymopentin injection (TP－5) for chemotherapy of tumour patients with hypoimmunity. ***Methods***: Thirty malignant tumour patients were randomly divided into two groups: test group (chemotherapy combined with TP－5) and contrast group (chemotherapy combined with placebo). TP－5 and placebo were used while chemotherapy by intramuscular injection daily for 28 days. The blood routine examination、immunologic condition、liver function、renal function and ECG were tested regularly. ***Results***: The efficacy rate of the patients with TP－5 was 100%, but 26.7% ($P<0.05$) with placebo. The injury of liver function、renal functin and ECG with TP－5 were not observed. ***Conclusion***: TP－5 can improve the cell－immunologic function of tumour patients during chemotherapy. It was effective and safe in the clinical application.

【Key words】Thymopentin for injection (TP－5); Immunoenhancement; Tumour chemotherapy.

目前,恶性肿瘤治疗发展的趋势是以综合治疗为主。化学药物治疗作为一种全身性的治疗手段,具有手术和放疗不可替代的作用,而成为其主要的治疗手段之一。由于化疗药物在有效杀伤肿瘤细胞的同时,多有抑制机体免疫功能,尤其是抑制 T 细胞功能的副作用,常导致肿瘤病人合并感染的机率增加,故临床上常将免疫增强剂与化疗药物合并使用,从而达到取长补短之目的[1~5]。因此,研制生产一种疗效确切、毒副反应轻的免疫调节药物很有必要。

我科自 1998 年 6 月至 1999 年 2 月有 30 例恶性肿瘤患者入组参与了四类新药注射用胸腺五肽(Thymopentin for Injection, TP－5)的临床验证,旨在评价该药对肿瘤化疗病人免疫功能低下治疗的临床疗效及安全性。

1　材料和方法

作者介绍:张幸平(1957－　),女,副教授。重庆市人,主要研究方向:肿瘤放射治疗及化疗。

维普资讯 http://www.cqvip.com

1.1 本试验严格按随机双盲对照试验设计进行临床研究

30 例恶性肿瘤患者随机分为试验组 15 例(用 TP－5、1mg/支)、对照组 15 例(用安慰剂:TP－5 制剂的辅料甘露醇冻干粉针剂,10mg/支)。本试验用的 TP－5 及安慰剂,均由中科院成都地奥九泓制药公司提供。

1.2 病例资料 30 例均经病理组织学或细胞学证实诊断。其中,肺癌 12 例,乳腺癌 2 例,恶性淋巴瘤 2 例,头颈部肿 14 例。全组男性 22 例、女性 8 例。年龄:28～68 岁,中位年龄:52 岁。病人一般状况评分 KPS＞60 分。30 例中 5 例为初治病例,25 例既往行过放疗或化疗,但距本次治疗间隔 1 个月以上。

1.3 研究方法 本试验的化疗方案为:肺癌用 CE 方案(CBP＋VP－16)或 CAP 方案(CTX＋ADM 或 EADM＋PDD);乳腺癌用 CAP 方案;恶性淋巴瘤用 CHOP 方案(CTX＋ADM 或 EADM＋VCR＋PDN);头颈部肿瘤用 PBF 方案(PDD＋PYM＋5－Fμ)。两组均于化疗开始的同时相应给予 TP－5(试验组)或安慰剂(对照组)治疗,每日一次,每次一支,臀部肌肉注射。化疗结束后继续用药,共用 28 天为一疗程。30 例均顺利完成试验。

1.4 观察项目 用药过程中详细观察并记录病人症状、体征变化、KPS 评分、三大常规、血压、体温、肝肾功及心电图的变化;疗前、疗后 2 周及 4 周各抽血一次查免疫学指标,包括 T 细胞亚群、白介素－2 和白介素－2 受体(IL－2、IL－2R)、自然杀伤细胞(NK 细胞)活性、及免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM;每天观察并记录注射局部有无疼痛、红肿硬结等不良反应,并逐项填写观察表。统计学处理:计量资料用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验。

2 结 果

2.1 免疫疗效综合评价 两组病人的一般资料、病种分布及化疗方案相似,具有良好的可比性。临床试验完成后,分别对每例受试者的各项免疫学指标计算改善率,以便进行免疫疗效评价。

$$\text{改善率}=\frac{\text{治疗后值}-\text{治疗前值}}{\text{治疗前值}}\times 100\%$$

疗效按显效(免疫球蛋白、T 细胞亚群、NK 细胞活性及 IL－2 活性四项指标中有二项恢复正常或改善率≥75%)、有效(上述四项指标中有二项改善率≥30%,但＜75%)、无效(上述四项指标中的三项改善率＜30%)进行评价。两组免疫疗效综合评价见表 1。

表 1 两组治疗后总疗效评价

组别	例数	显效(例数)	有效(例数)	无效(例数)	有效率(%)(显效＋有效)	P 值
试验组	15	12	3	0	100	＜0.05
对照组	15	0	4	11	26.7	

2.2 单项免疫指标的变化 治疗前后两组免疫球蛋白、IL－2 和 IL－2 受体的变化无显著意义(P＞0.05)。NK 细胞活性及 CD_4/CD_8 比值的变化见表 2、表 3。

表 2 两组治疗前后 NK 细胞活性

组别	例数	NK 细胞活性(%)		P 值
		疗前	疗后	
试验组	15	15.02±5.22	25.15±5.23	＜0.01
对照组	15	14.74＋7.79	20.56±9.48	＞0.05

表 3 两组治疗前后 CD_4/CD_8 比值

组别	例数	CD_4/CD_8 比值		P 值
		疗前	疗后	
试验组	15	1.26±0.30	1.31±0.17	＞0.05
对照组	15	1.36±0.16	1.41±0.22	＞0.05

2.3 其他观察指标 两组治疗前后 KPS 评分值变化不明显(P＞0.05)。本试验未发现与 TP－5 有关的肝肾功能损害及心电图改变。

2.4 局部不良反应 注射部位出现短暂轻度疼痛者:试验组 3/15,对照组 1/15,两组间的 P＞0.05。30 例均无局部红肿硬结发生。

3 讨 论

胸腺生成素(Thymopoietin)能促进 T 细胞分化、增殖及活化,使之成为效应 T 细胞,从而增强机体的细胞免疫功能,目前已广泛应用于肿瘤的综合治疗和其他免疫功能低下性疾病的治疗[2,3]。但由于胸腺生成素具有多个活性基团,在体内除作用于淋巴细胞,促进其分化成熟外,还作用于神经内分泌受体,从而对神经肌肉的传导有一定的损害作用[2,8]。因此,分析胸腺生成素的小分子活性作用基,制备有效而无毒副作用的胸腺激素短肽制剂,具有广阔的临床应用前景。

注射用胸腺五肽(TP－5)是采用国际上先进的多肽固相合成工艺、人工化学合成的五肽链,是胸腺

维普资讯 http://www.cqvip.com

生成素Ⅱ第 32～36 位的氨基酸片段。它保留了胸腺生成素的生物学活性,具有胸腺素和胸腺肽相同的生理功能和疗效[1,2,4~6,8]。由于 TP－5 是小分子肽链,进入体内后能很快作用于靶细胞(T 淋巴细胞、巨噬细胞、NK 细胞等),通过细胞内第二信使(cAMP)而引起一系列的级联反应,发挥其增强机体细胞免疫功能的作用,而无胸腺素和胸腺肽的毒副作用,是一种理想的、使用安全的免疫增强药物[1,2,4,5]。

本试验中,双盲随机配对共 30 例(15 对),用药后按免疫球蛋白、T 细胞亚群、NK 细胞活性及 IL－2 活性四项免疫指标综合评价总疗效。结果显示试验组显效 12/15,有效 3/15,有效率为 100%,明显优于安慰剂对照组的有效率 26.7%(4/15),$P<0.05$,说明 TP－5 可显著增强机体的免疫应答功能。

治疗前两组的 NK 细胞活性均明显低于本实验室的正常值(32.7±8.7%),治疗后试验组明显改善($P<0.01$),而对照组则无明显改善($P>0.05$)。NK 细胞是一种具有非特异性免疫功能的自然杀伤细胞,它在肿瘤的免疫过程中起着重要作用[1,7]。试验组病人用 TP－5 后能使 NK 细胞活性明显提高,对防止化疗引起的肿瘤病人细胞免疫功能的降低有益。

治疗前后两组的 CD_4/CD_8 比值的改变均为 $P>0.05$,无统计学意义。但 CD_4/CD_8 比值恢复正常者,试验组 10/15,而对照组仅 1/15,试验组 CD_4/CD_8 比值恢复正常者明显多于对照组($P<0.05$)。CD_4^+ 细胞代表诱导—辅助性 T 细胞,在宿主的免疫应答中具有重要作用[1]。而化疗常使 CD_4^+ 细胞明显降低,从而导致 CD_4/CD_8 比值降低。本研究中,试验组 15 例用 TP－5,其中有 10 例的 CD_4/CD_8 比值恢复正常,提示 TP－5 可增强肿瘤化疗病人的 T 细胞免疫功能。本组 30 例中,仅 3 例对照组病人在治疗过程中出现感染发热,其余患者均未合并感染,使化疗得以顺利完成。说明 TP－5 增强了肿瘤化疗病人机体的免疫功能,可预防感染等并发症的发生。

综上所述,注射用胸腺五肽(TP－5)具有改善肿瘤化疗病人细胞免疫功能的作用,尤其是增强 NK 细胞活性及恢复 CD_4/CD_8 比值方面作用明显。疗效确切,不良反应少,基本符合 WHO 关于成功的免疫增强剂应具备化学成份明确,易于降解,刺激作用适中,无毒性、不良反应及后继作用等标准[1,2],是一种较为理想的免疫增强剂,可以作为肿瘤辅助性治疗药物进行临床推广应用。

(致谢:本试验承蒙吴永忠、张 玲、张 菊、朱宇熹的大力支持与合作,谨表感谢。)

参 考 文 献

[1] 吴德政,刘琴棣,李盟军,等.胸腺五肽在肿瘤化疗中的免疫调节作用[J].中国新药杂志,1999;8(5):321－323.

[2] 刘俊达,李昌龙,施宏伟,等.人工合胸腺五肽的免疫增强作用[J].中国药学杂志,1992;27(2):82－84.

[3] 白莲花,姚立人,张宏宇.胸腺肽的抗肿瘤转移作用及对 T 细胞增殖反应的影响[J].肿瘤防治研究,1991;18(4):202－204.

[4] 朱祥林,王 军.注射用胸腺五肽[J].中国新药杂志,1999;8(8):547.

[5] 杨平平,荣康泰.胸腺五肽的免疫学活性及其应用[J].中国免疫学杂志,1998;12(1):19－21.

[6] Lau CY, Wang EY, Goldstein G. Studies of thymopoietin pentapeptide(TP－5) on experimental tumors [J]. Academic Press Inc, 1982;8:217－220.

[7] Bernengo MG. Immunomodulation and sezary syndrome experience with thymopentin (TP－5) [J]. British Journal of Dermatology, 1988;119:207－221.

[8] 刘俊达,李昌龙,刘宏伟,等.合成胸腺五肽在抗衰老中的免疫刺激作用[J].中华老年医学杂志;1993;12(5):269－271.