

• 论著 •

重组人白细胞介素-2 联合顺铂治疗 癌性胸腔积液的临床研究

朱 江, 林飞英

(海南省人民医院急诊病房, 海南 海口 570311)

【摘要】 目的 探讨重组人白细胞介素-2(rhIL-2)联合顺铂(DDP)腔内注射治疗癌性胸腔积液的临床疗效和不良反应。方法 将 166 例恶性肿瘤并发胸腔积液患者随机分为两组,其中采用 rhIL-2 联合 DDP 腔内注射治疗 82 例为治疗组,单纯 DDP 治疗 84 例为对照组。随访 2 个月,观察两组患者的临床疗效及不良反应发生情况。结果 治疗组症状完全缓解 25 例,部分缓解 38 例,无效 10 例,总有效率为 76.83%;对照组症状均未完全缓解,部分缓解 40 例,无效 44 例,总有效率为 47.62%;治疗组总有效率明显高于对照组($\chi^2=6.48, P<0.05$)。治疗组血常规异常 2 例,肝肾功能异常 1 例,临床反应 24 例,不良反应发生率为 32.93%;对照组血常规异常 3 例,肝肾功能异常 2 例,临床反应 22 例,不良反应发生率为 32.93%;治疗组与对照组不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.83, P>0.05$)。结论 rhIL-2 联合 DDP 腔内注射治疗癌性胸腔积液安全有效,可以作为临床上治疗癌性胸腔积液选择方法之一。

【关键词】 癌性胸腔积液; 重组人白细胞介素-2; 顺铂

中图分类号:R561.3;R730.5 文献标识码:A DOI:10.3969/j.issn.1008-9691.2010.05.023

The clinical research of recombinant human interleukin-2 and cisplatin for treatment of malignant pleural effusion ZHU Jiang, LIN Fei-ying. Emergency Ward, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou 570311, Hainan, China

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical efficacy and observe the adverse reactions of intra-thoracic cavity injection of recombinant human interleukin-2 (rhIL-2) combined with cisplatin (DDP) for treatment of malignant pleural effusion. Methods One hundred and sixty-six patients with cancer complicated by pleural effusion were randomly divided into two groups. The control group ($n=84$) received only DDP treatment, while the treatment group ($n=82$) accepted intra-thoracic cavity injection of rhIL-2 combined with DDP. During 2 months of follow-up, the clinical efficacy and side effects in the two groups were observed. Results In the treatment group, there were 25 cases with complete remission of symptoms, 38 cases with partial remission and 10 cases ineffective, the total effective rate being 76.83%; in the control group, there were 40 cases with partial remission, 44 cases ineffective, but no complete remission of pleural effusion, the total effective rate being 47.62%. The total effective rate in treatment group was significantly higher than that in the control group ($\chi^2=6.48, P<0.05$). In the treatment group, there were 2 cases with blood routine abnormality, 1 case with liver and kidney dysfunction, 24 cases with clinical response, the incidence of adverse reaction being 32.93%; in the control group, there were 3 cases with blood routine abnormality, 2 cases with liver and kidney dysfunction, 22 cases with clinical response, the incidence of adverse reaction being 32.93%. The difference in the incidence of adverse reaction between the two groups had no statistical significance ($\chi^2=0.83, P>0.05$). Conclusion Intra-thoracic cavity injection of rhIL-2 combined with DDP is safe and effective for treatment of malignant pleural effusion, and it can be selected as one of the clinical therapies for the disease.

【Key words】 Malignant pleural effusion; Human recombinant interleukin-2; Cisplatin

癌性胸腔积液是晚期癌症患者常见并发症,多数属于疾病进展或复发的结果,也可能是癌症患者的首发临床表现,常诱发并发症,导致严重的呼吸困难,影响生存质量。一般认为癌性胸腔积液约占整个胸腔积液的 25%。探讨有效控制癌性胸腔积液是临床关注的难点之一。2007 年至 2009 年本院应用重组人白细胞介素-2(rh-IL2)联合顺铂(DDP)腔内注射治疗癌性胸腔积液,观察其临床疗效及不良反应,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选择本院 2007 年至 2009 年住院的 166 例恶性肿瘤并发胸腔积液患者,其中男 88 例,女 78 例;年龄 28~76 岁,平均(48.6±27.4)岁。全部病例经 I 级(病理学或细胞学)和 II 级(CT、MRI、X 线、超声中 2 项联合诊断)临床明确诊断,并经 X 线胸片、超声检查提示中等量以上胸腔积液。按国际抗癌协会(UICC)肺癌分期标准^[1]分为 I a 期 6 例、I b 期 23 例、II 期 17 例;生存质量评分(Karnofsky 标准)50~70 分。治疗前后常规检查血常规、肝肾功能、X 线胸片、胸部超声。按随机原则将

作者简介:朱 江(1968-),男(汉族),广东省人,副主任医师, Email:zhujiang197500@163.com.

患者分为两组。82 例用 rhIL-2 联合 DDP 腔内注射治疗为治疗组, 84 例单纯 DDP 治疗为对照组, 两组患者性别、年龄差异无统计学意义(均 $P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 治疗方法: 所有病例在超声定位局部麻醉下行胸腔穿刺, 同时留置深静脉导管接袋引流, 尽可能抽尽胸腔积液, 然后将 rhIL-2 (深圳市海王英特龙生物技术股份有限公司, 国药准字 S20050088) 600 kU 和 DDP (山东澳科鼎有限公司生产, 批准文号: H20023461) 20 mg/m² 注入腔内, 变动体位以利于药物在胸腔内均匀分布, 24 h 后放液; 1 周后再次行腔内注射, 共治疗 4~6 周, 随访 2 个月。

1.3 疗效判定: 按世界卫生组织(WHO)标准^[2]分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无效(NC)。不良反应观察血常规(血小板、白细胞计数、血红蛋白)改变、肝肾功能变化及临床反应(发热、恶心、呕吐、胸痛、头晕、)等。

1.4 统计学方法: 使用 SPSS 10.0 统计软件, 计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 行 t 检验, 计数资料用率(%)表示, 行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较(表 1): 治疗组胸腔积液完全消失 25 例, 明显减少 38 例, 其中 1 例并发心包积液, 腔内注射 rhIL-2 后心包积液完全消失; 1 例因肿瘤进展过快短期死亡。CR 25 例, PR 38 例, NC 19 例; 总有效率为 76.83%。对照组胸腔积液均未完全消失, 胸腔积液明显减少 40 例。PR 40 例, NC 44 例; 总有效率 47.62%。治疗组总有效率显著高于对照组($\chi^2 = 6.48, P < 0.05$)。

表 1 两组患者疗效比较

组别	例数	性别(例)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	临床疗效(例(%))			总有效率 (%)
		男	女		CR	PR	NC	
治疗组	82	42	40	47.6±25.6	25(30.49)	38(46.34)	19(23.17)	76.83*
对照组	84	46	38	48.9±24.3	0(0)	40(47.62)	44(52.38)	47.62

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$

2.2 不良反应发生情况: 治疗组共发生不良反应 27 例, 其中胸痛 11 例, 发热、恶心、呕吐、头晕 13 例, 血常规异常 2 例, 肝肾功能轻度异常 1 例。对照组共发生不良反应 27 例, 其中胸痛 8 例, 轻度发热、恶心、呕吐、头晕 14 例, 血常规异常 3 例, 肝肾功能轻度异常 2 例。两组均无严重并发症发生; 治疗组与对照组不良反应发生率比较差异无统计学意义(32.93% 比 32.14%, $\chi^2 = 0.83, P > 0.05$)。

3 讨论

胸腔内药物注射是癌性胸腔积液的主要治疗手段, 可在局部达到较高药物浓度以利于杀伤癌细胞; 同时可直接刺激胸膜产生化学性胸膜炎, 使胸膜发生粘连、闭塞, 达到控制恶性胸腔积液的目的。自 1935 年首次报道使用滑石粉治疗癌性胸腔积液开始, 其治疗药物大致可分为化疗药物、抗生素、细胞毒类药物、生物制剂类药物 4 类。常见的化疗药物腔内注射治疗效果差, 近年来采用探索性的联合化疗药物治疗胸腔积液取得了较好疗效。目前癌性胸腔积液治疗已发展成多模式、多学科的综合治疗, 且综合治疗优于单一治疗, 联合用药优于单一用药。

rhIL-2 能产生淋巴因子(淋巴激活素), 不但有助于调节细胞的正常生长, 而且促进免疫系统细胞的分化。IL-2 与具有专一性、高度亲和力的细胞表面受体结合, 以活化的 T 淋巴细胞表达, 此外它还存在于某些淋巴细胞内, 可使细胞毒淋巴细胞活化及活化的 T 淋巴细胞分化。IL-2 还能激发免疫效应细胞产生各种继发的细胞因子, 如 γ -干扰素和肿瘤坏死因子(TNF)等, 显著增强免疫功能, 从而增强抗肿瘤作用^[3]。

DDP 属于细胞毒类药物, 主要作用靶点为脱氧核糖核酸(DNA), 它可作用于 DNA 链间及链内交链, 形成 DDP-DNA 复合物, 干扰 DNA 复制, 或与核蛋白及胞质蛋白结合, 属周期非特异性药物, 为肿瘤化疗的一线用药。理论上生物制剂类药物 rhIL-2 联合细胞毒类药物 DDP 有协同作用, 可提高腔内化疗的疗效。

本研究结果显示 rhIL-2 联合 DDP 腔内注射对胸腔积液的控制率达 76.83%, 其中完全缓解率 30.49%, 证实 rhIL-2 联合 DDP 在癌性胸腔积液的治疗中具有协同功效。82 例患者无明显不良反应, 其中 25 例患者经 2 个月的观察无明显复发, 表明 rhIL-2 联合 DDP 可以作为临床上治疗癌性胸腔积液选择方法之一, 尤其适用于年老体弱不能耐受强烈化疗的晚期肿瘤患者, 但其远期有效性仍需进一步的循证依据。

参考文献

- [1] 中国抗癌协会肺癌专业委员会. 中国肺癌临床指引 2005 年版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 14-17.
- [2] 周际昌. 实用肿瘤内科学. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 45-48.
- [3] Spadaro M, Lanzardo S, Curcio C, et al. Immunological inhibition of carcinogenesis. Cancer Immunol Immunother, 2004, 53 (3): 204-216.

(收稿日期: 2010-07-27)

(本文编辑: 李银平)