胸腺肽α_1联合顺铂、高聚金葡素治疗胃癌合并恶性腹腔积液的临床观察

李艳君*(辽宁医学院附属第三医院肿瘤二科,辽宁 锦州 121001)

中图分类号 R734.2 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408(2014)20-1856-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.20.11

摘 要 目的:观察胸腺肽α_1联合顺铂、高聚金葡素治疗胃癌合并恶性腹腔积液的临床疗效和安全性。方法:86例胃癌合并恶性腹腔积液患者按抽签法分为观察组(44例)和对照组(42例)。两组患者治疗前均行常规腹腔穿刺置管引流术,缓慢引流腹腔积液,引流量在1 000~3 000 ml,放液速度需缓慢,以免发生低血压和休克,需超声检查证实放完腹腔积液,并辅以一定的蛋白质和电解质。在此基础上对照组患者给予顺铂100 mg加入0.9%氯化钠注射液1 000 ml中腹腔灌注,每3周1次;高聚金葡素5 000 U腔内注射,每周1次。观察组患者在对照组治疗的基础上给予胸腺肽$\alpha_1$1.6 mg加入注射用水1 ml中,溶解后立即皮下注射,每周2次,每次间隔3 d。两组患者疗程均为4周。观察两组患者临床疗效、毒性反应、免疫学指标(T淋巴细胞亚群$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$)、随访12个月的生存率及不良反发生情况。结果:治疗后观察组患者总有效率显著高于对照组,毒性反应发生率显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗前两组患者$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患者$CD3^+$、$CD4^+/CD8^+$显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,$CD4^+$显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者生存率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者均未见明显心、肾毒性。结论:胸腺肽α_1联合顺铂、高聚金葡素治疗胃癌合并恶性腹腔积液疗效显著,安全性较好。

关键词 胸腺肽α_1;顺铂;高聚金葡素;胃癌;恶性腹腔积液

Clinical Observation of Thymosin α_1 Combined with Cisplatin and Highly Agglutinated Staphylococcin for Gastric Cancer Complicating with Malignant Ascites

LI Yan-jun(Second Unit of Oncology Department, The Third Affiliated Hospital of Liaoning Medical College, Liaoning Jinzhou 121001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy and safety of Thymosin α_1 combined with cisplatin and highly agglutinated staphylococcin (HAS) for gastric cancer complicating with malignant ascites. METHODS: 86 gastric cancer patients with malignant ascites were randomly divided into observation group (44 cases) and control group (42 cases) by lottery. Both groups received abdominal puncture catheter drainage before treatment, amount of drainage within 1 000 ml-3 000 ml; to avoid hypopiesia and shock, the ascites should be discharged slowly; the completion of ascites drainage should be checked by ultrasonic examination, and certain protein and electrolyte were also provided. Control group received cisplatin 100 mg added into 0.9% Sodium chloride injection 1 000 ml intraperitoneally every 3 weeks, and HAS 5 000 U intraperitoneally once a week. Observation group was additional given hypodermical injection of Thymosin α_1 1.6 mg added into aquae pro injectione 1 ml immediately after dissolving twice a week, every 3 days. Treatment courses of 2 groups lasted for 4 weeks. Therapeutic efficacy, toxic response, Immunology index and ADR were observed in 2 groups. Survival rate and ADR were observed within 12 months. RESULTS: Total effective rate of observation group was significantly higher than that of control group. The incidence of toxic response in observation group was significantly lower than in control group; there was statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in the difference of $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ between 2 groups before treatment ($P>0.05$); $CD3^+$ and $CD4^+/CD8^+$ of 2 groups after treatment were significantly higher than before, and those of observation group was higher than those of control group; $CD4^+$ of 2 groups after treatment were significantly lower than before; that of observation group was significantly lower than that of control group; there was statistical significance ($P<0.05$). No heart toxicity and nephrotoxicity was found in 2 groups. Survival rate of observation group was significantly higher than that of control group; there was statistical significance ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Thymosin α_1 combined with cisplatin and HAS is effective and safe for gastric cancer complicating with malignant ascites.

KEYWORDS Thymosin α_1; Cisplatin; Highly agglutinated staphylococcin; Gastric cancer; Malignant ascites

腹腔积液是恶性肿瘤患者晚期常见的并发症,常导致严重的腹胀、呼吸困难,严重影响患者的生存质量。腹腔灌注化疗是治疗恶性腹腔积液的有效方法。胸腺肽α_1除具有促进体内细胞因子分泌、增强淋巴细胞功能、调节和提高肿瘤患者体内细胞免疫功能外,还具有诱导肿瘤细胞凋亡的作用。顺铂属周期非特异性药物,具有抗癌谱广、作用强、与多种抗肿瘤药有协同作用,且无交叉耐药等特点,为联合化疗中最常用的药物之一。高聚金葡素为由金黄色葡萄球菌变异株的代射产

*副主任医师,硕士研究生。研究方向:胃癌的个体化治疗。电话:0416-3999161。E-mail:916973651@qq.com

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

物中提取的超抗原物质——金黄色葡萄球菌C型肠毒素，可用于治疗恶性肿瘤、病毒感染性疾病、癌性胸、腹腔积液，以及各种原因引起的粒细胞减少症。笔者观察了胸腺肽α_1联合顺铂、高聚金葡素治疗胃癌合并恶性腹腔积液的临床疗效和安全性，以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2011年1月－2013年5月我院收治的86例胃癌合并恶性腹腔积液患者，其中男性46例，女性40例，年龄40～76岁，平均年龄66岁，均为初治或术后复发患者，均经腹腔积液脱落细胞学检查为恶性腹腔积液。纳入标准：(1)胃原发肿瘤有明确的病理诊断；(2)腹腔积液细胞学找到癌细胞；(3)排除合并其他原发肿瘤。排除标准：(1)严重心功能不全者；(2)肝硬化失代偿期者；(3)肾功能不全者。将所有患者按抽签法分为观察组(44例)和对照组(42例)。其中，观察组男性24例，女性20例，年龄40～73岁，平均年龄(66±7)岁；初治22例，术后复发22例。对照组男性22例，女性20例；年龄45～76岁，平均年龄(66±10)岁；初治20例，术后复发22例。本研究方案经我院医学伦理委员会批准，所有患者或其家属均知情同意且签署了知情同意书。两组患者性别、年龄等一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

1.2 治疗方法

两组患者治疗前均行常规腹腔穿刺置管引流术，缓慢引流腹腔积液，引流量为1 000～3 000 ml，放液速度需缓慢，以免发生低血压和休克，需超声检查证实放完腹腔积液，并辅以一定的蛋白质和电解质。在此基础上，对照组患者给予顺铂(江苏豪森药业股份有限公司)100 mg加入0.9%氯化钠注射液1 000 ml中腹腔灌注，每3周1次；高聚金葡素(沈阳协合生物制药股份有限公司)5 000 U腔内注射，每周1次。观察组患者在对照组治疗的基础上给予胸腺肽α_1(成都地奥九泓制药厂)1.6 mg加入注射用水1 ml中，溶解后立即皮下注射，每周2次，每次间隔3 d。两组患者疗程均为4周。

1.3 观察指标

观察两组患者毒性反应、治疗前后免疫学指标(T淋巴细胞亚群$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$)及不良反发生情况。采用免疫荧光技术(试剂盒购于上海卡努生物有限公司)检测$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$。

1.4 毒性反应分级[1]

按世界卫生组织(WHO)1981年制定的抗癌药物毒性反应标准分级进行毒性反应评价，分为Ⅰ～Ⅳ级。

1.5 疗效判定标准[2]

(1)完全缓解(CR)：腹腔积液、腹胀、腹痛消失；(2)部分缓解(PR)：腹腔积液减少≥50%，腹胀、腹痛基本消失；(3)稳定(SD)：腹腔积液减少＜50%，腹胀、腹痛略有好转；(4)无效(PD)：腹腔积液无减少或增加，腹胀、腹痛无改善或加重。总有效率(RR)＝(CR例数+PR例数)/总例数×100%。

1.6 统计学方法

采用SPSS 13.0统计学软件对所得数据进行分析。计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，采用t检验；计数资料以率表示，采用χ^2检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

1.7 随访

所有患者随访12个月，观察两组患者的生存率。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较

观察组患者CR 6例，PR 18例，SD 14例，PD 6例，RR为54.55%。对照组患者CR 2例，PR 14例，SD 18例，PD 8例，RR为38.09%。观察组RR显著高于对照组，两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)，详见表1。

表1 两组患者疗效比较(例)

Tab 1 Comparison of therapeutic efficacy between 2 groups(case)

组别	n	CR	PR	SD	PD	RR,%
观察组	44	6	18	14	6	54.55
对照组	42	2	14	18	8	38.09

2.2 两组患者毒性反应比较

两组患者的主要毒性反应表现为血液学和胃肠道。观察组患者毒性反应发生率显著低于对照组，两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者均未见明显心、肾毒性。两组患者毒性反应比较详见表2。

表2 两组患者毒性反应比较(例)

Tab 2 Comparison of toxic reaction between 2 groups(case)

毒性反应	临床表现	观察组(n=44)					对照组(n=42)				
		Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	发生率,%	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	发生率,%
血液学	白细胞减少	3	0	0	0	6.82	3	2	2	1	19.05
胃肠道	恶心呕吐	6	1	0	0	15.91	4	3	4	1	28.57
	腹泻	1	0	0	0	2.27	2	0	0	0	4.76
其他	丙氨酸氨基转移酶升高	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	尿素氮升高	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
合计		10	1	0	0	25.00*	9	5	6	2	52.38

与对照组比较：*$P<0.05$

vs. control group：*$P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后免疫学指标比较

治疗前，两组患者$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，两组患者$CD3^+$、$CD4^+/CD8^+$显著高于同组治疗前，且观察组高于对照组；$CD4^+$显著低于同组治疗前，且观察组低于对照组，差异均有统计学意义($P<0.05$)，详见表3。

表3 两组患者治疗前后免疫学指标比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of immunological indexes between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	$CD3^+$,%	$CD4^+$,%	$CD4^+/CD8^+$
观察组	44	治疗前	61.56±5.98	42.65±4.02	1.39±0.23
		治疗后	67.43±6.01*#	31.24±3.37*#	1.53±0.25*#
对照组	42	治疗前	61.86±5.87	35.97±3.82	1.40±0.22
		治疗后	66.75±5.94*	32.23±3.41*	1.49±0.24*

与同组治疗前比较：*$P<0.05$；与对照组治疗后比较：#$P<0.05$

vs. same group before treatment：*$P<0.05$；vs. control group after treatment：#$P<0.05$

2.4 随访

所有患者无失访的病例。观察组患者32例存活，生存率为72.72%；对照组患者11例存活，生存率为26.19%。观察组患者生存率显著高于对照组，两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

目前，临床常采用化疗药物如顺铂、卡铂等联合生物制剂

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

治疗胃癌，有效率在53.3%～72.2%之间，由于该方案毒性反应较大，患者往往不能耐受[3-13]。由于腹膜特殊解剖学特点，全身化疗药物对腹腔积液治疗效果并不理想，因此局部治疗尤为重要。一直以来，临床常采用反复抽取腹腔积液加注射抗癌药物或非抗癌的硬化剂等方法治疗腹腔积液[14]，但其有效率较低、毒性反应较大。化疗药物与生物免疫制剂联合治疗可达到提高有效率、降低毒性反应的效果。因此，进行腹腔局部化疗时联合应用胸腺肽α_1，能减轻毒性反应，提高细胞免疫功能，增强对化疗药物的耐受性，且能延长生存期。

顺铂是一种周期非特异性广谱抗肿瘤药物，因其分子质量大，局部用药时，不易透过腹膜屏障，在腔内吸收慢，清除率低，能维持较长时间的有效浓度，其在腹腔内浓度峰值和浓度时间曲线下面积分别是血浆的20倍和12倍；同时，还可使脏壁层膜形成化学性炎症，导致脏壁层膜粘连，浆膜腔闭锁、固定，从而减少或减轻因静脉化疗引起的肾功能损害、恶心呕吐等毒性反应，临床常用于治疗恶性胸、腹腔积液。

胸腺肽α_1是一个乙酰化的多酞，是从小牛胸腺发现并提纯的有非特异性免疫效应的小分子多肽，主要活性成分由28个氨基酸组成[15]。胸腺肽α_1可诱导T淋巴细胞分化成熟，增强细胞因子的生成和增强B细胞的抗体应答，能促使外周血中T淋巴细胞成熟，增加T淋巴细胞中各种淋巴因子分泌和淋巴因子受体水平。当免疫功能低下时，肿瘤细胞增殖加速，使患者免疫功能降低。T淋巴细胞在抗肿瘤免疫中起着主导地位。$CD4^+$、$CD8^+$是$CD3^+$的亚群，$CD4^+$、$CD8^+$以一定比例相互协调，维持免疫应答平衡状态，如果恶性肿瘤患者$CD4^+$水平降低，$CD4^+/CD8^+$比值下降，则表示患者预后不佳。动物实验已经证实，胸腺肽α_1能够有效地降低肿瘤负荷，具有改善免疫功能、抑制肿瘤复发和转移、提高恶性肿瘤缓解率、减轻放疗及化疗引起的毒性反应等作用[16]。

高聚金葡素是一种新型的抗肿瘤生物反应调节剂。金黄色葡萄球菌肠毒素C为其主要有效成分，胸膜腔内给药可增加淋巴细胞局部浸润及其活性，产生非特异性炎症，引起脏壁层膜粘连、闭合，阻滞胸腹腔积液的产生。同时，其对T淋巴细胞具有强大刺激作用，具有广泛的生物活性，能显著提高机体自身对肿瘤的免疫力，可对抗放疗、化疗引起的毒性反应，该药与顺铂联用有协同作用。高聚金葡素还可增强自然杀伤（NK）细胞和淋巴因子活化杀伤（LAK）细胞活性，升高T淋巴细胞转化率，从而起到杀伤肿瘤细胞的作用。同时，其还可诱导产生多种细胞因子，如白介素、干扰素、肿瘤坏死因子等，起到靶向抗肿瘤作用。

本研究结果表明，治疗后观察组患者总有效率显著高于对照组，毒性反应发生率显著低于对照组，差异有统计学意义。治疗前两组患者$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$比较差异无统计学意义；治疗后两组患者$CD3^+$、$CD4^+/CD8^+$显著高于同组治疗前，且观察组高于对照组，$CD4^+$显著低于同组治疗前，且观察组低于对照组，差异有统计学意义。两组患者均未见明显心、肾毒性，与相关文献报道一致[17]。

综上所述，胸腺肽α_1联合顺铂、高聚金葡素治疗胃癌合并恶性腹腔积液疗效显著，安全性较好。由于纳入观察的样本量较小，此结论有待大样本、多中心研究进一步验证。

参考文献

[1] 孙燕.临床肿瘤内科手册[M].5版.北京：人民卫生出版社，2007：136.

[2] Millar JW，Hunfer AM，Home NW. Intmpleural immunotherapy with CP in recurrent pleural effusions[J]. *Thorax*，1980，35(11)：856.

[3] 储黎，刘希，许青.胸腺肽与抗肿瘤中药组合疗法对肿瘤患者外周血免疫学指标的影响[J].同济大学学报：医学版，2012，33(1)：75.

[4] Gish RG，Gordon SC，Nelson D，*et al*. A randomized controlled trial of thymalfasin plus transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatol Int*，2009，3(3)：480.

[5] 丁新梅，张玉英.胸腺肽α_1对肿瘤化疗患者的影响[J].临床心身疾病杂志，2008，14(3)：241.

[6] 罗惠娟，徐建平，黎清，等.4种中药多糖及胸腺肽对U14宫颈癌荷瘤鼠脾脏和瘤内免疫影响的比较[J].中国病理生理杂志，2012，28(10)：1 895.

[7] 黄靓.胸腺肽α_1对恶性肿瘤患者外周血免疫指标的影响[J].实用医学杂志，2009，25(3)：462.

[8] 陶卫平，冯觉平，蒋振旻.胸腺肽α_1联合LV/5-Fu持续灌注预防老年结直肠癌术后复发[J].山东医药，2009，49(37)：72.

[9] 丁汉琳，侯熔，李明强，等.胸腺肽α_1对神经外科肿瘤患者T淋巴细胞亚群和NK细胞的影响[J].临床麻醉学杂志，2008，24(10)：833.

[10] 郁昊达，万鹤鸣，华智强，等.胸腺肽α_1对老年恶性肿瘤患者淋巴细胞亚群功能的影响[J].齐齐哈尔医学院学报，2009，30(10)：1 175.

[11] 朱小鹏.胸腺肽联合化疗对胃癌患者血清Th1和Th2类细胞因子的影响[J].胃肠病学和肝病学杂志，2013，22(2)：135.

[12] 高美花，崔香丹，金帅星，等.胸腺肽α_1对晚期肺癌合并恶性胸水化疗患者免疫功能的影响[J].现代肿瘤医学，2013，21(2)：349.

[13] 石志蓉，宫满成，董文静.胸腺肽α_1辅助化疗对结肠癌患者免疫功能的影响[J].中国医药科学，2013，3(4)：15.

[14] Cusumano G，Margaritora S，Porziella V，*et al*. Malignant pleural effusion[J]. *Ann Ital Chir*，2007，78(5)：389.

[15] Maio M，Mackiewicz A，Testori A，*et al*. Large randomized study of thymosin alpha 1，interferon alfa，or both in combination with dacarbazine in patients with metastatic melanoma[J]. *J Clin Oncol*，2010，28(10)：1 780.

[16] 于立江，蔡俊，陆网坤.胸腺肽α_1联合化疗治疗晚期恶性肿瘤20例[J].实用医药杂志，2005，22(12)：1 107.

[17] 熊亮发，贾玲，刘春生，等.化疗联合胸腺肽α_1治疗乳腺癌的基础与临床观察[J].中国医药，2010，5(4)：357.

（收稿日期：2013-12-12　修回日期：2014-03-03）

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊，欢迎投稿、订阅

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net