高聚金葡素在肿瘤综合治疗中的作用

朱正中

摘 要 高聚金葡素（Highly Agglutinitive Staphy Lococcin）是从低毒、高效的金葡菌变异株的代谢产物中提取出来的用于恶性肿瘤综合治疗的生物反应调节剂。

动物实验和临床验证结果表明高聚金葡素具有广泛的药理活性，能显著的提高实验动物和人体的免疫功能，修复损伤组织细胞，减轻化疗的毒副反应，对肿瘤细胞有一定的直接抑制作用。

高聚金葡素与手术、放、化疗联合使用有明显的协同、增效和互补作用。能显著提高患者生活质量，延长生存期。

关键词：高聚金葡素；生物反应调节；综合治疗

近年来的大量研究结果表明肿瘤、自身免疫性疾病及衰老等都与机体的免疫功能状态有关，特别是随着肿瘤病因学研究的逐步深入，使人们认识到肿瘤的发生、发展与宿主的防御系统对肿瘤细胞的失调失控密切相关，因此通过增加机体的免疫功能抵御和杀伤肿瘤细胞将是防治肿瘤的有效途径。生物治疗——更加广义的免疫疗法也已成为公认的恶性肿瘤的四大治疗手段之一。为了达到这一目的，已经筛选并研究了一批生物反应调节剂（Biological Response Modifier 简称 BRM）的物质，其中细菌性免疫增强剂日益受到人们的重视，如由链球菌制备的 Picibanil(OK423)已在日本上市，其它如 Bestain，诺卡氏菌细胞壁骨架(N－CWS)等均已进行临床试用，在肿瘤的综合治疗中取得了可喜的效果。我们在大批金葡菌珠筛选过程中找到了一株低毒、高效的金黄色葡萄球菌。通过生物工程技术获得了理想的变异珠—高聚金葡菌，以高聚金葡菌与生产珠研制而成的生物制剂即称高聚金葡素，经北京军事医学科学院、中国医学科学院、中国药品生物制品检定所和全国数十家肿瘤医院动物实验及临床验证证实高聚金葡素具有广泛的药理活性，能显著提高实验动物和人体的免疫功能，修复损伤的组织细胞，对肿瘤细胞的生长具有一定的直接抑制作用，与放、化疗联合使用，可减免放、化疗的毒副反应，增强疗效，明显提高患者的生活质量和延长患者的生存期。

作者地址：110003 沈阳市和平区三好街 19 甲 8 号

一般药理和毒理试验

1. 一般药理学试验结论：高聚金葡素 0.25ml/kg 肌肉注射，对小鼠的中枢神经系统无明显影响，0.25ml/kg 静脉注射对麻醉狗的呼吸、血压、心率及心电图均无明显影响。

2. 动物急性毒性试验结论：高聚金葡素 20 倍浓缩液的 LD50＞50ml/kg（$P<0.01$）换算成临床用高聚金葡素注射液的 LD50＞1000ml/kg（$P<0.01$）。

3. 动物长期毒性试验结论：高聚金葡素注射 6 个月对狗的毒性观察结果，一般状态、进食、尿便等各项指标均未见异常，血液学、血液生化各项指标均无明显改变。病理形态学检查，各脏器均无异常。

4. 动物异常毒性试验结论：(1) 小白鼠腹腔注射高聚金葡素 20 倍浓缩液 6.5ml 后无任何立发反映，观察 7 天，小鼠健存。(2) 给药 7 天后剖检，小鼠各主要内脏无异常。与正常对照组比较，小鼠的生长速度，心—体比、肝—体比、脾—体比、肾—体比均无明显差异。（$P<0.05$）心、肝、脾、肾的组织学检查未见任何异常改变。

5. 动物过敏试验结论：依高聚金葡素临床人用剂量（2ml/人/日）按公斤体重计算加大 172 倍的剂量致敏豚鼠，致敏三次后，用加大 344 倍的剂量进行过敏性攻击，结果未见有过敏性反应变化。

主要药效学试验

1. 升高外周血白细胞的作用

用体重为 10～18.5 公斤的狗进行实验，皮下注射高聚金葡素 95～170u/kg，于给药前、给药后 4hr、

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

8hr、24hr、48hr、72hr、96hr 及 120hr 分别采取处周血计数白细胞，实验结果表明给药后 4hr 外周血白细胞即开始升高，于 8～24hr 达到高峰，相当于药前水平的 181～212%，96～120 小时恢复到药前水平，证明高聚金葡素有明显升高外周血白细胞的作用（表 1）。

表 1　高聚金葡素给药后不同时间狗白细胞数量的变化

剂量	白细胞升高%						
u/kg	对照	4hr	8hr	24hr	48hr	72hr	96hr	120hr
170	100	144±47	206±47	212±16	128±71	116±42	109±14	102±9
150	100	168±43	197±25	162±31	132±27	117±26	108±12	106±11
95	100	152±23	181±17	186±49	118±21	105±12	104±13	106±8

2. 增强 NK 细胞活性的作用

在小鼠中进行实验，以 yac－1 细胞为靶细胞，以国产 Cr^{51}100uc 标记 60 分钟后，按 1∶25 及 1∶50 与效应细胞（小鼠脾脏单核细胞）混合，加入 u 型 40 孔板中 37℃培养 4 小时离心收集上清液测 Cr^{51} 释放量按公式计算 NK 细胞活性，实验结果表明自给药后 2 天，NK 细胞活性即有明显升高，4 天活性最高，相当于药前水平的 224%，一周后开始下降（表 2）。

表 2　高聚金葡素（32u/鼠）对正常小鼠 NK 细胞活性的增强作用 X±SD%

给药前	给药后		
	2 天	4 天	6 天
9.8±2.4	14.2±4.6	21.9±5.0	14.3±4.9
	$P<0.05$		

3. 增强淋巴细胞转化率的作用

取小鼠脾单核细胞进行实验，加刀豆素 A 后，37℃培养 56 小时，然后加入 H^3－胸腺嘧啶核苷，掺入 6 小时后用液体闪烁计数仪计数，实验结果表明给药后 2 天，淋转率就开始上升，4 天时最高，相当于药前水平 163%，6 天开始下降（表 3）。

表 3　高聚金葡素对正常小鼠淋巴细胞转化率的增强作用

给药前	给药后		
	2 天	4 天	6 天
100%	133±15%	163±19%	110±13%

4. 抑瘤作用

通过高聚金葡素对 S180 实体瘤，Lewis 肺癌和 U－14 宫颈癌三个标准瘤株二种动物模型：体内试验和体外－体内试验（体外－体内试验方法参照日本的 OK－432）提供的数据表明高聚金葡素和瘤细胞混合后皮下接种小鼠，可明显抑制肿瘤生长，在 200～1500u/鼠剂量范围内，抑瘤率随着高聚金葡素药量的增加而增加，1500u/鼠时，抑瘤率高达 91%（表 4），表现出明显的量效依赖关系。体内试验对肿瘤的生长也有较明显的抑制作用，抑瘤率达 39～41%（表 5）。

表 4　高聚金葡素对 S180 生长的抑制作用（体外－体内试验）

剂量（U）	0	200	500	700	1000	1200	1500
实验鼠（只）	18	18	18	18	18	18	18
瘤重（X±SD）	1.3±0.29	0.91±0.17	0.72±0.12	0.61±0.1	0.43±0.07	0.28±0.04	0.13±0.03
抑瘤率	0	34	48	56	69	80	91
P	0	<0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表 5　腹腔注射高聚金葡素对小鼠 SI80 实体瘤的抑制作用

剂量	鼠数	平均瘤重	抑瘤率	
（u/鼠）	（只）	g（X+SD）	（%）	P
0	23	1.35±0.33		
50	21	1.02±0.27	25	<0.05
100	21	0.95±0.24	30	<0.05
150	21	0.85±0.17	37	<0.05

临床验证

1. 高聚金葡素肌注一个疗程（1000u/日，30 天）后免疫功能的改善

NK 细胞活性，以疗前水平为 100%，一个疗程后上升到 194%；淋转率，以疗前水平为 100%，一个疗程后上升到 178%；LAK 细胞活性，以疗前水平为 100%，一个疗程后上升到 169%；T_4/T_8 比例失调或倒置，从疗前 64%下降至 4%。

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

2. 高聚金葡素肌注三个疗程(1000－2000u/日，90 天）后实体瘤的改善

CR4.5%；PR38%，总有效率 42.5%（表 6）。

表 6 高聚金葡素对实体瘤的作用(按 WBO 疗效评定标准)

	CR	PR	S	P	合计
食道癌	5	45	60		110
胃 癌	5	50	75		131
肝 癌		25	38	3	66
胰头癌		4	20	2	26
大肠癌	4	36	58		98
鼻咽癌	4	29	41		74
肺 癌	15	60	92	4	179
乳腺癌	8	40	56	1	105
宫颈癌	4	29	46		79
卵巢癌		28	40		68
脑膜癌		26	38		64
合 计	45	380	565	10	1000
%	4.5	38	56.5	1.0	100

实体癌改善总有效率 42.5%

3. 高聚金葡素肌注一个疗程（1000u/日，30 天）白细胞总数改善

上升(恢复至 3500↑)96%，下降(恢复至 10000↓) 85%。

4. 高聚金葡素局部（胸腹腔）注射一个疗程(4000－6000u/次，每周二次，一个月）胸腹水改善情况（部分病例与顺铂联用）

CR19.8%，PR50.2%，总有效率 70%（表 7）。

表 7 癌性胸腹水改善情况

	CR	PR	S	P	合计
肺 癌	20	49	15	10	94
卵巢癌	31	60	36	12	139
肝 癌	38	101	40	5	184
肝硬化	10	41	10	22	83
合 计	99	251	101	49	500
%	19.8	50.2	20.2	9.8	100

癌性胸腹水改善总有效率 70%

5. 高聚金葡素肌注一个疗程（1000u/日，30 天）后临床症状的改善

临床症状(主要包括疼痛减轻，睡眠改善，食欲、体重增加，体力增强等）改善。

标准

完全改善：症状全部消失超过一个月；显著改善：症状基本消失超过一个月；部分改善：症状部分消失超过一个月；无改善：症状无变化或恶化

完全改善 5%，显著改善 46.1%，部分改善 48%，临床症状改善总有效率 99.1%（表 8）。

karnqtqky 评分平均上升到 89.7 分

表 8 高聚金葡素对临床症状的改善

	完全改善	显著改善	部分改善	无改善	合计
食道癌	5	45	60		110
胃 癌	5	50	76		131
肝 癌	1	25	37	3	66
胰头癌		10	14	2	26
大肠癌	5	49	44		98
鼻咽癌	5	36	33		74
肺 癌	12	650	99	3	179
乳腺癌	10	59	35	1	105
宫颈癌	6	47	26		79
卵巢癌		34	34		68
脑膜癌		41	22		64
合 计	50	461	468	9	1000
%	5	46.1	48	0.9	100

6. 高聚金葡素联合放疗与单独放疗组比较

副反应(以白细胞减少至 3500↓为例)，单放组 67%，试验组 0.5%；近期疗效（以实体瘤全消为例)，单放组 78%，试验组 91%；远期疗效(以三年生存期为例)，单放组 47%，试验组 79%。

7. 高聚金葡素联合化疗与单独化疗组比较

副反应(以白细胞减少至 3500↓为例)，单化组 74%，试验组 0.4%；近期疗效（以实体瘤全消率为例)，单化组 65%，试验组 87%；远期疗效(以三年生存期为例)，单化组 46%，试验组 76%。

典型病例

陈××，女 60 岁，沈阳市五院肿瘤科住院病人，直肠癌手术后肝肺转移，化疗无效，改用高聚金葡素肌注治疗，三个疗程后肝肺转移灶均消失。

张××，男 73 岁，胰头癌肺转移，由于病人拒绝手术和化疗，单独使用高聚金葡素 3 个月后改服 BM 口服液至今，胰头癌消失，肺转移灶稳定，带瘤生存已超过二年。

体 会

由于认识到恶性肿瘤是一个全身性的疾病，加之目前早期诊断仍未过关，作为局部治疗手段的手术，放疗和毒副作用很大的化疗(也包括放疗）有着

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

各自无法克服的薄弱环节，而生物治疗无论对手术还是放化疗都具有一定的互补性和协同作用，因此在综合治疗中宜优先考虑使用。

鉴于高聚金葡素在综合治疗不同时期作用的侧重不尽相同，手术和放化疗前主要起支持、创造条件（在一些典型病例中还可见到局限病灶）的作用，手术和放化疗中主要起协同、增效、增敏和减毒的作用，手术和放化疗后主要起巩固、恢复、提高生活质量、延长生存期的作用。因此，与手术放化疗的联合应该包括全过程。

动物实验和临床验证的资料均表明，高聚金葡素的剂量和疗效呈明显的量效依赖关系，因此，有局部用药机会时不要放弃，如浅表肿瘤体/边缘注射，癌性胸腹水病人胸腹腔注射，手术中手术野注射等。

鉴于同样的原因，尤其是失去常规治疗机会的晚期癌症患者，单独使用高聚金葡素时，肌注的药量和时间要加大，如 2000u/日，疗程不间断地延长到 3 个疗程或以上。

动物试验结果提示，发热（包括疼痛）可能是机体全身或局部免疫反应过份强烈的表现，与个体差异有关，不少临床反馈的资料表明这些病人的疗效（如缩瘤、升白）可能更好。如发热或疼痛不能忍受时，可同时对症用药。

参 考 文 献

1　李振，赵润洲. 恶性肿瘤的免疫治疗概述. 人民卫生出版社，1989. 340～353

2　星野孝. 他 OK432 特にその临床效果と作用机序について。最新医学，1987，42（2）：283

3　井口洁，服部 孝雄. 癌の免疫化学疗法. 第 1 版. 东京：南山堂，1980. 103～124：

头皮皮脂腺癌 1 例

上海市红光医院病理科　张建国

男性，65 岁，头顶部肿块二年，近一月明显增大。体检：头顶部肿块 2cm×1cm×1cm，边界清，可推动，质硬。于 86 年 5 月 3 日手术切除。病理检查：肿块 1cm×1cm×1cm，切面灰白，质脆。梭形皮肤 2cm×1cm，肿块与皮肤粘连。镜下主要由泡沫状皮脂腺样癌细胞和分化差的腺癌细胞组成，形成大小不等、极不规则的皮脂腺小叶。皮脂腺样细胞核位于一侧，核形不规则，胞浆内充满泡沫状空泡。分化差的腺癌细胞核大，胞浆少，核膜清楚，核仁较明显，核染色质较粗，核大小及形态不一致，有的有 1 至 3 条核沟纹。核分裂每高倍视野至少 1 个。皮脂腺小叶内的差分化细胞穿破小叶基底膜向间质内浸润。病理诊断："头皮"皮脂腺癌。

讨论：皮脂腺癌甚为罕见。发生于眼睑部的报道稍多，发生于头面部及臀部的报道很少，发生于身体其它部位的报道极少。本例肿瘤细胞由泡沫状皮脂腺样癌细胞及分化差的腺癌细胞组成，形成大小不等的异型皮脂腺小叶，有小叶外浸润，系 1 例较典型的皮脂腺癌。

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