

甘露聚糖肽联合斑蝥酸钠维生素 B6 治疗恶性胸腔积液的临床研究

潘 琴

溧阳市人民医院 肿瘤内科, 江苏 常州 213300

摘要: **目的** 探讨甘露聚糖肽联合斑蝥酸钠维生素 B6 治疗恶性胸腔积液的临床疗效。**方法** 收集 2016 年 1 月—2017 年 1 月在溧阳市人民医院进行治疗的恶性胸腔积液患者 78 例, 根据用药的差别分为对照组 (39 例) 和治疗组 (39 例)。对照组胸腔注入斑蝥酸钠维生素 B6 注射液, 50 mL 加入 20 mL 生理盐水, 1 次/周; 治疗组在对照组的基础上胸腔注入甘露聚糖肽注射液, 80 mL 加入 20 mL 生理盐水, 1 次/周。两组患者均经过 4 周治疗。评价两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者胸水指标和 KPS 评分变化。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的临床总有效率分别为 64.10% 和 84.62%。两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组癌胚抗原 (CEA)、胰岛素样生长因子结合蛋白-2 (IGFBP-2)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 水平均显著降低, 干扰素- γ (IFN- γ) 和白细胞介素-2 (IL-2) 水平显著增高, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组上述指标水平明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 KPS 评分均升高 ($P < 0.05$); 且治疗组患者比对照组升高更明显 ($P < 0.05$)。**结论** 甘露聚糖肽联合斑蝥酸钠维生素 B6 治疗恶性胸腔积液可有效降低癌胚抗原水平, 增强机体免疫功能, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 甘露聚糖肽注射液; 斑蝥酸钠维生素 B6 注射液; 恶性胸腔积液; 癌胚抗原; 胰岛素样生长因子结合蛋白-2; 基质金属蛋白酶-9; 干扰素- γ ; 白细胞介素-2

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2017)11-2194-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.11.033

Clinical study on mannate combined with vitamin sodium and vitamin B6 in treatment of malignant pleural effusion

PAN Qin

Department of Medical Oncology, Liyang City People's Hospital, Changzhou 213300, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of mannate combined with vitamin sodium and vitamin B6 in treatment of malignant pleural effusion. **Methods** Patients (78 cases) with malignant pleural effusion in Liyang City People's Hospital from January 2016 to January 2017 were divided into control (39 cases) and treatment (39 cases) groups according to different treatments. Patients in the control group were intrapleural injection administered with Disodium Cantharidinate and Vitamin B6 Injection, 50 mL added into normal saline 20 mL, once weekly. Patients in the treatment group were intrapleural injection administered with Mannate Injection on the basis of the control group, 80 mL added into normal saline 20 mL, once weekly. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the change of pleural fluid indexes and KPS scores in two groups before and after treatment was compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 64.10% and 84.62%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the CEA, IGFBP-2 and MMP-9 levels in two groups were significantly decreased, IFN- γ and IL-2 levels were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And these indexes levels in the treatment group were obviously better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the KPS score in two groups was significantly increased ($P < 0.05$). And the KPS score in the treatment group increased more obviously than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Mannate combined with vitamin sodium and vitamin B6 can reduce carcinoembryonic antigen levels and enhance immune function in treatment of malignant pleural effusion, which has a certain clinical application value.

Key words: Mannate Injection; Disodium Cantharidinate and Vitamin B6 Injection; malignant pleural effusion; CEA; IGFBP-2; MMP-9; IFN- γ ; IL-2

收稿日期: 2017-07-14

作者简介: 潘 琴 (1976—), 女, 本科, 研究方向为肿瘤内科。Tel: 13815085308 E-mail: dujiarong0728@163.com

恶性胸腔积液是由恶性肿瘤进一步进展所致的常见的并发症,若不进行治疗,随着积液的不断增多,将对肺组织产生压迫,引起胸闷、喘憋、呼吸困难等,若不及时治疗将会导致呼吸循环功能障碍甚至死亡,严重影响患者生存质量^[1]。斑蝥酸钠维生素 B6 注射液具有通过抑制肿瘤细胞蛋白质和核酸的合成达到杀死癌细胞的作用^[2]。甘露聚糖肽具有增加机体的免疫功能、应激能力及抑制 DNA 聚合酶 α 的活性,从而引起癌细胞凋亡^[3]。基于上述研究,本文对恶性胸腔积液患者采用甘露聚糖肽注射液联合斑蝥酸钠维生素 B6 注射液进行治疗,取得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2016 年 1 月—2017 年 1 月在溧阳市人民医院进行治疗的 78 例恶性胸腔积液患者为研究对象,其中男 43 例,女 35 例;年龄 45~76 岁,平均年龄 (56.36 ± 3.27) 岁。

纳入标准:(1)经相关影像学检查诊断为单侧胸腔积液者;(2)经病理检查证实为恶性胸腔积液者;(3)评估生存期在 3 个月以上者;(4)KPS 评分在 60 分以上者;(5)初始治疗患者;(6)均取得知情同意者。

排除标准:(1)评估生存期 < 3 月者;(2)伴有严重肝、肾功能不全者;(3)伴有凝血功能障碍者;(4)伴有严重心血管疾病者;(5)对本次研究药物过敏者;(6)伴有精神疾病者;(7)伴有消化道出血、严重感染等疾病者;(8)未取得知情同意者。

1.2 药物

斑蝥酸钠维生素 B6 注射液由贵州柏强制药有限公司生产,规格 10 mL:0.1 mg,产品批号 151106;甘露聚糖肽注射液由成都利尔药业有限公司生产,规格 2 mL:5 mg,产品批号 151103。

1.3 分组及治疗方法

根据用药的差别分为对照组(39 例)和治疗组(39 例),其中对照组男 21 例,女 18 例;年龄 45~75 岁,平均年龄 (56.31 ± 3.22) 岁。治疗组男 22 例,女 17 例;年龄 45~76 岁,平均年龄 (56.39 ± 3.31) 岁。两组一般临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均在彩超定位下对胸腔进行穿刺并置置中心静脉导管引流胸水,待其引流量小于 150 mL/24 h 后将药物沿导管注入胸腔内。对照组胸腔

注入斑蝥酸钠维生素 B6 注射液,50 mL 加入 20 mL 生理盐水,1 次/周;治疗组在对照组的基础上胸腔注入甘露聚糖肽注射液,80 mL 加入 20 mL 生理盐水,1 次/周。两组患者均经过 4 周治疗后进行效果比较。

1.4 疗效评价标准^[4]

完全缓解(CR):经过治疗后胸腔积液完全消失,相关症状也明显好转,并维持 ≥ 4 周;部分缓解(PR):经过治疗后胸腔积液较前减少一半以上,相关症状也明显改善,并维持 ≥ 4 周;稳定(SD):经过治疗后胸腔积液较前减少低于一半,相关症状也有所缓解;无效(NC):经过治疗后胸腔积液没有减少或增加。

总有效率 = (CR + PR) / 总例数

1.5 观察指标

采用 KPS 评分来评价患者生存质量^[5],总分 100 分,得分越高其生活质量越好;采用 ELISA 法测定两组治疗前后胸水中癌胚抗原(CEA)、胰岛素样生长因子结合蛋白-2(IGFBP-2)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素-2(IL-2)水平。

1.6 不良反应

采用 CTCAEv4.0 评定毒副反应^[6]。

1.7 统计学分析

统计学软件为 SPSS 17.0。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验,率比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组 CR 5 例,PR 20 例,总有效率为 64.10%;治疗组 CR 14 例,PR 19 例,总有效率为 84.62%。两组临床疗效比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组胸水指标比较

治疗后,两组胸水中 CEA、IGFBP-2、MMP-9 水平均显著降低,IFN- γ 和 IL-2 水平均显著增高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组上述指标改善程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组 KPS 评分比较

治疗后,两组 KPS 评分均升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组患者比对照组升高更显著,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	NC/例	总有效率/%
对照	39	5	20	11	3	64.10
治疗	39	14	19	4	2	84.62*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group表2 两组胸水指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 39$)Table 2 Comparison on pleural fluid indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 39$)

组别	观察时间	CEA/(ng·mL ⁻¹)	IGFBP-2/(μg·L ⁻¹)	MMP-9/(ng·mL ⁻¹)	IFN-γ/(ng·mL ⁻¹)	IL-2/(ng·mL ⁻¹)
对照	治疗前	83.63 ± 4.28	11.65 ± 1.77	195.51 ± 12.32	6.41 ± 0.34	5.65 ± 0.77
	治疗后	49.73 ± 3.76*	8.54 ± 1.42*	27.96 ± 2.74*	12.35 ± 1.06*	16.74 ± 2.43*
治疗	治疗前	83.67 ± 4.24	11.63 ± 1.72	195.48 ± 12.27	6.44 ± 0.39	5.63 ± 0.75
	治疗后	28.56 ± 3.72*▲	5.46 ± 1.37*▲	15.47 ± 2.63*▲	20.42 ± 1.23*▲	34.82 ± 2.47*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment表3 两组 KPS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on KPS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	KPS 评分/分	
		治疗前	治疗后
对照	39	63.43 ± 1.28	73.63 ± 4.38*
治疗	39	63.47 ± 1.24	87.45 ± 4.42*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组不良反应比较

两组治疗期间毒副反应比较差异无统计学意义。

3 讨论

恶性胸腔积液是由肿瘤胸膜转移所引起, 常为血性积液, 具有增加速度快、不易控制、预后差等特点, 对心肺组织产生压迫时会造成呼吸循环紊乱, 严重者将危及生命。因此, 快速有效的控制胸腔积液, 在癌症晚期的治疗中有着重要意义。目前对恶性胸腔积液的治疗尚无明确模式及有效手段, 临床主要遵循减轻症状、改善生存质量和延长生存期的

表4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心呕吐/例		白细胞下降/例		胸痛/例		转氨酶升高/例		不良反应发生率/%
		I ~ II级	III ~ IV级	I ~ II级	III ~ IV级	I ~ II级	III ~ IV级	I ~ II级	III ~ IV级	
对照	39	4	1	1	3	2	5	2	3	53.85
治疗	39	3	1	2	2	2	4	1	2	43.59

原则进行保守治疗^[7]。

斑蝥酸钠维生素 B6 注射液通过抑制肿瘤细胞蛋白质和核酸的合成, 继而影响 RNA 和 DNA 的生物合成, 最终抑制癌细胞的生成和分裂, 并可降低肿瘤细胞环磷酸腺苷 (cAMP) 磷酸二酯酶活性, 提高过氧化氢酶活力, 改善细胞能量代谢, 同时降低癌毒素水平, 可直接抑制癌细胞内 DNA 和 RNA 合成及前体的渗入, 使癌细胞形态和功能发生变化,

直接杀死癌细胞^[2]。甘露聚糖肽注射液通过激活甘露糖受体 (MR) 和甘露聚糖肽结合凝集素 (MBL) 两个途径来改善和增加机体的免疫功能和应激能力, 并可抑制 DNA 聚合酶 α 的活性, 从而使癌细胞凋亡^[3]。基于上述药物作用, 本研究对恶性胸腔积液患者采用甘露聚糖肽注射液联合斑蝥酸钠维生素 B6 注射液进行治疗, 取得了满意的效果。

CEA 为糖蛋白类癌胚抗原, 是常用的筛查恶性

肿瘤的标志物^[8]。IGFBP-2 对肿瘤细胞迁移及侵袭过程具有调控作用^[9]。MMP-9 可通过降解细胞外基质的胶原蛋白来促进肿瘤的转移^[10]。IFN- γ 是由活化的 NK 细胞及 T 细胞分泌的具有抗病毒、抗肿瘤及免疫调节等多种生物活性^[11]。IL-2 主要是由 Th1 细胞分泌的免疫调节物质,具有杀伤肿瘤细胞等作用^[12]。本研究中,治疗后,两组胸水中 CEA、IGFBP-2、MMP-9 水平均降低,而 IFN- γ 、IL-2 水平均增高,且治疗组上述指标改善更显著 ($P < 0.05$)。说明甘露聚糖肽注射液联合斑蝥酸钠维生素 B6 注射液可有效降低癌胚抗原水平,抑制癌细胞侵袭和增强机体免疫能力。此外,治疗后,对照组与治疗组的总有效率分别为 64.10%、84.62%,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后,两组 KPS 评分均升高,且治疗组升高更显著 ($P < 0.05$)。说明甘露聚糖肽注射液联合斑蝥酸钠维生素 B6 注射液治疗恶性胸腔积液效果确切。

综上所述,甘露聚糖肽注射液联合斑蝥酸钠维生素 B6 注射液治疗恶性胸腔积液可有效改善患者生存质量,降低癌胚抗原水平,抑制癌细胞侵袭和增强机体免疫功能,具有较好的临床应用价值。

参考文献

- [1] 贾泉勇, 闫耀生, 李金波, 等. 恶性胸腔积液 76 例临床分析 [J]. 中原医刊, 2003, 30(15): 14-15.
- [2] 刘义冰, 魏素菊, 苑素云. 斑蝥酸钠维生素 B6 注射液抗肿瘤的免疫调节作用 [J]. 实用临床医药杂志, 2009, 12(23): 56-57.
- [3] 王允生, 王晓燕. 甘露聚糖肽(多抗甲素)的药理作用与临床应用 [J]. 中国药师, 2004, 7(4): 302-305.
- [4] 周际昌, 谢惠民. 新编抗肿瘤药物临床治疗手册 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2004: 237-386.
- [5] Mor V, Laliberte L, Morris J N, *et al.* The karnofsky performance status scale. An examination of its reliability and validity in a research setting [J]. *Cancer*, 1984, 53(9): 2002-2007.
- [6] 孙 燕. 临床肿瘤内科手册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 531-537.
- [7] 沈倩雯, 金冶宁. 恶性胸水的治疗方法及进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2008, 16(7): 1234-1236.
- [8] 高庆梅, 李忠军. CEA、ADA 检测在良恶性胸水鉴别诊断中的意义 [J]. 中国实用医药, 2012, 7(30): 121-122.
- [9] Carrick F E, Forbes B E, Wallace J C. BIAcore analysis of bovine insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-2 identifies major IGF binding site determinants in both amino- and carboxyl-terminal domains [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(29): 27120-27128.
- [10] 余 红, 李 丹, 刘维佳, 等. 良恶性胸腔积液中基质金属蛋白酶 1 和 9 的表达及意义 [J]. 实用医学杂志, 2012, 28(10): 1647-1649.
- [11] 曹月琴, 朱明林, 苏百龄. ADA、IFN- γ 在鉴别诊断结核性和恶性胸腔积液中的价值 [J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(9): 1666-1667.
- [12] 任兆强, 邢维聪, 孙 勇, 等. 细胞因子 IFN- γ , IL-2, TNF- α 和 ADA 对结核性和恶性胸腔积液鉴别诊断的价值 [J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(23): 4471-4474.