

[文章编号] 1007-385X(2002)04-0280-03

支气管动脉灌注化疗药物联合免疫治疗肺癌的疗效

倪利宇¹, 杨 珏², 郝青林¹, 赵 卫¹, 庞瑞麟¹, 马 智², 黄建强¹, 董学先², 姚发仙³(1. 昆明医学院第一附属医院, 昆明 650032; 2. 云南省第一人民医院; 3. 昆明医学院第二附属医院)

[摘 要] 目的: 评价支气管动脉灌注化疗药物联合干扰素治疗肺癌的价值。方法: 将 40 例肺癌随机分为 2 组: 支气管动脉灌注化疗药物联合干扰素治疗 20 例为观察组; 单纯支气管动脉灌注化疗药物 20 例为对照组。对 2 组病例的近期疗效和生存率分别进行 X 检验。结果: 首次治疗肺癌的总有效率 (CR + PR) 观察组为 60.0% (12/20), 与对照组 40.0% (8/20) 比较, 差异无显著性 ($X^2 = 1.60, P > 0.05$); 但 1, 2 年的生存率观察组分别为 85.0% (17/20), 45.0% (9/20), 分别与对照组 50.0% (10/20), 10.0% (2/20) 比较, 有显著性差异 (X^2 值分别为 5.58, 6.14; $P < 0.05$)。结论: 支气管动脉灌注化疗药物联合干扰素治疗能提高肺癌患者的生存率, 是一种有价值的治疗方法。

[关键词] 肺肿瘤; 干扰素; 介入治疗

[中图分类号] R734 2; R730.58 [文献标识码] A

The Therapeutic Effects of Chemotherapeutic Drugs through Bronchoartery Perfusion Combined with Immunotherapy on Lung Cancer

XIE Li-yu, YANG Jue, HAO Qing-ling, ZHAO Wei, PANG Rui-ling, MA Zhi, HUANG Jian-qiang, DONG Xue-xian, YAO Fa-xian (The First Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650032, China)

[Abstract] Objective: To evaluate the value of lung cancer treatment by chemotherapeutic drugs through bronchoartery perfusion combined with interferon. Methods: 40 cases with lung cancer were randomly divided into 2 groups. 20 cases accepted chemotherapeutic drugs through bronchoartery perfusion combined with interferon were considered as observed group, and the other 20 cases accepted only chemotherapeutic drugs through bronchoartery perfusion as control group. X^2 test was used to compare the differences of the recent curative effects and survival rates between the two groups. Results: The total effective rate (CR + PR) of the observed group during the first treatment was 60.0% (12/20), which was not significant as compared with that of control group (40.0%) ($X^2 = 1.60, P > 0.05$). But the survival rates of the observed group during 1 and 2 years were 85.0% (17/20) and 45.0% (9/20), respectively. There were significant differences as compared with 50.0% (10/20) and 10.0% (2/20) in control group ($X^2 = 5.58$ and 6.14, $P < 0.05$). Conclusion: Bronchoartery perfusion with chemotherapeutic drugs combined with interferon can raise the survival rates of patients with lung cancer, and is a valuably therapeutic method.

[Key words] lung tumor; interferon; interventional treatment

* 支气管动脉灌注化疗药物是肺癌的一项成熟的治疗技术, 其治疗肺癌的近期疗效得到了充分地肯定^[1-2]。免疫治疗恶性肿瘤的价值也得到了有力地证实^[3-6]。本文评价支气管动脉灌注化疗药物联合干扰素治疗, 对提高肺癌近期疗效和患者生存率的价值。

1 材料和方法

1.1 研究对象

我院肿瘤介入专科病房 1996 年 6 月 ~ 1999 年 8

月收治原发性肺癌 40 例, 随机分为 2 组 (按入院时间顺序编为 1 ~ 40 号, 单号为观察组, 双号为对照组)。支气管动脉灌注化疗药物, 联合干扰素治疗 20 例为观察组; 单纯支气管动脉灌注化疗药物治疗 20 例为对照组。观察组男 16 例、女 4 例, 年龄 41 ~ 81 岁, 平均年龄 54.8 岁; 对照组男 15 例、女 5 例, 年龄 43 ~ 79 岁, 平

* [作者简介] 倪利宇 (1966-), 男, 回族, 云南巍山人, 主治医师, 主要从事医学影像学诊断及介入放射学的研究。

均年龄 55.2 岁。全部病例均经影像学(X 线胸片或胸部 CT 扫描)加组织病理学或痰细胞学检查证实。病理类型:观察组鳞癌 8 例、腺癌 5 例、小细胞癌 7 例,对照组鳞癌 6 例、腺癌 7 例、小细胞癌 7 例,经 X^2 检验,2 组肺癌病理类型的差异无显著意义($P = 0.73 > 0.05$)。按 TNM 分期^[7]:观察组 I 期 6 例、II 期 10 例、III 期 3 例、IV 期 1 例,对照组 I 期 5 例、II 期 9 例、III 期 4 例、IV 期 2 例,经秩和检验,2 组肺癌分期的差异无显著意义($P = 0.50 > 0.05$)。2 组病例首次治疗前的血象、肝功、肾功和心电图均正常。

1.2 治疗方法

对照组采用 Seldinger's 法,经支气管动脉灌注卡铂针剂 400 mg/m²和表阿霉素针剂 40 mg/m²;观察组按对照组方法治疗后 1 周,肌肉注射干扰素针剂[深圳科兴生物制品有限公司生产的注射用基因工程干扰素 $\alpha 1b$,批准文号:(96)卫药准字(圳科兴)S-02 号]100 万单位,每日 1 次,20 次为 1 疗程。2 组病例予以相同的对症、支持治疗。全部病例均于支气管动脉灌注化疗药物治疗后 4 周,复查 X 线胸片或胸部 CT 扫描,若肺癌病灶缩小或稳定,间隔 1~2 月再次复查;一旦发现肺癌病灶发展,立即根据患者的血象和心、肝、肾功能,进行对症治疗后,按照各组的治疗方案择期再次治疗。

1.3 评价标准

疗效判定根据 WHO(1981 年)统一的评价标准分为:完全缓解(CR)、部份缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD);统计学处理采用 X^2 检验,比较 2 组病例首次治疗肺癌的总有效率(CR + PR)和 1,2 年的生存率。

2 结果

2.1 疗程

支气管动脉灌注化疗药物治疗:观察组 1 次者 0 例、2 次者 2 例、3 次者 9 例、4 次者 7 例、5 次者 2 例,对照组 1 次者 1 例、2 次者 3 例、3 次者 14 例、4 次者 1 例、5 次者 1 例,经 X^2 检验,2 组肺癌行支气管动脉灌注化疗药物治疗的次数无显著性差异($P = 0.13 > 0.05$)。观察组行干扰素治疗 1 疗程 1 例、2 疗程 3 例、3 疗程 10 例、4 疗程 6 例,对照组未行干扰素治疗。2 组病例上述治疗结束后,除给予相同的对症、支持治疗外,均未作其它治疗。

2.2 两组病例的近期疗效和生存率比较

首次治疗肺癌的总有效率(CR + PR)观察组为 60.0%(12/20),与对照组 40.0%(8/20)比较,差异无显著性($X^2 = 1.60, P > 0.05$)(见表 1);1,2 年的生存率观察组分别为 85.0%(17/20),45.0%(9/20),分别与对照组 50.0%(10/20),10.0%(2/20)比较,有显著性差异(X^2 值分别为 5.58,6.14; $P < 0.05$)(见表 2)。

表 1 2 组病例首次治疗肺癌的近期疗效比较(%)

Tab. 1 Comparison of therapeutic effects between the two groups with pulmonary cancer after the first treatment (%)

Groups	Cases	CR	PR	SD	PD	CR + PR (%)
Control group	20	1	7	10	2	8(40.0%)
Observed group	20	1	11	7	1	12(60.0%)
X^2						1.60
P						>0.05

表 2 2 组病例的生存率比较(%)

Tab. 2 Comparison of survival rate between the two groups (%)

Groups	Cases	1 year	2 years
Control group	20	10	2
Observed group	20	17	9
X^2		5.58	6.14
P		<0.05	<0.05

3 讨论

支气管动脉灌注化疗药物治疗肺癌,定向性强,化

疗药物聚集,具有高浓度化疗杀伤癌细胞兼全身化疗的作用,是一项成熟的治疗技术^[1-2]。但是,文献报道,癌细胞通过分泌某种或几种免疫抑制因子,对机体的免疫系统产生抑制作用^[8],而且化疗药物又会抑制机体的免疫功能^[3-6]。以上说明,支气管动脉灌注化疗药物治疗肺癌,疗效肯定,但会使患者的免疫功能降低。

免疫治疗能重建或改善宿主抗癌的免疫机能^[3-6]。生物反应调节剂与化疗药物联合使用又可产生协同的作用,有利于提高恶性肿瘤的治疗效果,并能保护、改善患者的免疫机能^[9]。介入化疗联合免疫治疗恶性肿瘤的临床价值也得到了证实^[3-6]。所以,支

气管动脉灌注化疗药物联合干扰素治疗肺癌是很有意义的。本研究结果说明,虽然观察组首次治疗肺癌的近期疗效与对照组比较,差异无显著性,但是,观察组1,2年的生存率与对照组比较,有显著性差异。作者认为,支气管动脉灌注化疗药物,联合干扰素治疗能提高肺癌患者的生存率,是一种有价值的治疗方法。

[参考文献]

[1] 倪利宇, 庞瑞麟, 金银慧, 等. LAK 细胞和白介素 II 配合化疗药物支气管动脉灌注治疗晚期肺癌[J]. 临床肿瘤学杂志, 2001, 6(2): 117-118.

[2] 倪利宇, 庞瑞麟, 金银慧, 等. 小细胞肺癌脑转移综合治疗的疗效分析[J]. 中国医学影像技术, 2001, 17(1): 20.

[3] 倪利宇, 庞瑞麟, 金银慧, 等. 肝癌切除术后肝动脉灌注 LAK 细胞配合化学药物栓塞的临床研究[J]. 中华普通外科杂志,

2001, 16(1): 17-18.

[4] 倪利宇, 赵卫, 金银慧, 等. 肝癌根治性切除术后的优化综合治疗[J]. 中华普通外科杂志, 2002, 17(5): 287-288.

[5] 倪利宇, 庞瑞麟, 金银慧, 等. 肝癌切除术后肝动脉化疗栓塞联合生物治疗的价值[J]. 中华肝胆外科杂志, 2000, 6(1): 38-39.

[6] 倪利宇, 庞瑞麟, 金银慧, 等. 肝癌根治性切除术后肝动脉化疗栓塞联合 LAK 细胞肝动脉灌注的价值[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(3): 142-143.

[7] 李同度. 临床肿瘤学[M]. 安徽: 安徽科学技术出版社, 1995. 186-187.

[8] 杜广辉, 章咏裳. 肿瘤逃避机体免疫排斥的机制[J]. 中华肿瘤杂志, 1994, 16(1): 66-68.

[9] 姬统理, 孙家琪, 顾群. 肝动脉化疗栓塞术及生物反应调节剂治疗晚期原发性肝癌的探讨[J]. 中华肿瘤杂志, 1995, 17(2): 129-131.

[收稿日期] 2002-05-24 [修回日期] 2002-07-29

· 研究简报 ·

[文章编号] 1007-385X(2002)04-0282-01

UPRT 基因修饰对肿瘤细胞化疗增敏性的研究

姬舒荣¹, 张奕², 顾琴龙², 陈雪华², 刘炳亚², 朱正纲², 林言箴²(1. 上海同济大学附属同济医院普外科, 上海 200065; 2. 上海第二医科大学附属瑞金医院外科, 上海 200025)

5-FU 是临床上应用最广泛的抗肿瘤化疗药物之一,但总体疗效仅为 20%~30%,其毒副反应高,疗效不理想是妨碍其更广泛采用的主要原因。多年来,人们尝试通过改变给药方法和途径、采用生物调节剂以及改变其分子结构来提高其疗效,取得了一定的效果。近年来研究发现,通过转导外源药敏基因,可提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。本研究拟以尿嘧啶磷酸核糖转移酶(UPRT)基因修饰肿瘤细胞,探讨 UPRT 基因修饰肿瘤细胞对 5-FU 的增敏效应。

本研究采用 PCR 技术从大肠杆菌 K12 菌株基因组中扩增 UPRT 基因,经测序正确后构建 pLXSN 逆转录病毒表达载体,采用 Lipofectamine 介导法转染逆转录病毒包装细胞 PA317,包装成完整的病毒颗粒。将病毒上清进一步感染人胃癌细胞株 SCG7901、大肠癌细胞株 Lovo 以及肝癌细胞株 SMMC-7721,经 G418 筛选出抗性克隆。采用 Trizol 试剂提取细胞基因组 DNA 及总 RNA,应用 PCR 及 RT-PCR 法鉴定。将亲本肿瘤细胞、转导对照载体的肿瘤细胞以及转导 UPRT 基因的肿瘤细胞计数,分别取 1×10⁴个细胞接种于 96 孔板中,各浓度均设 3 只复孔。于 37℃,5% CO₂ 条件下培养过夜。依次加入 10 倍浓度梯度稀释的 5-FU(浓度范围:0~100 μmol/L),连续培养 5 d。采用 MTT 法检测细胞存活率。存活率(%)=(实验组吸光度值-空白对照)/(对照组吸光度值-空白对照)×100%。以加权几率单位法(bliss 法)计算 50% 的生长抑制浓度(IC₅₀)。

应用 PCR 技术成功扩增出 UPRT 基因全长序列,大小为 652 bp,经测序证实与 GenBank 中提供的 UPRT 基因序列(GenBank Accession#: X57104)完全相同。逆转录病毒载体介导 UPRT 基因转染肿瘤细胞,经 G418 筛选出抗性克隆,PCR 和 RT-PCR 法证实 UPRT 基因稳定整合于靶细胞基因组中并能在 mRNA 水平转录和高表达。体外 MTT 法检测结果显示,转 UPRT 基因 SCG7901, Lovo 及 SMMC-7721 的 IC₅₀ 分别为 11.49 1 3, 2.324 5 和 25.314 4 μmol/L,而亲本肿瘤细胞的 IC₅₀ 分别为 0.5452, 0.076 8 和 0.719 4 μmol/L,对 5-FU 的敏感性分别提高约 21.07, 30.25 及 35.19 倍。相反转导对照载体的肿瘤细胞与亲本肿瘤细胞相比对 5-FU 的敏感性没有明显的变化。

我们采用基因治疗的原理与方法以 UPRT 基因修饰肿瘤细胞,发现能明显增强 5-FU 的抗癌效应。随着基因治疗逐步进入临床应用,我们的研究的方法和结论在肿瘤的化疗领域作了一点有益的探索和尝试。

[关键词] 肿瘤; 5-氟尿嘧啶; 尿嘧啶磷酸核糖转移酶
[中图分类号] R730.59 [文献标识码] D
[收稿日期] 2002-06-21 [修回日期] 2002-09-15

[基金项目] 上海市自然科学基金项目(98ZB14028)和卫生部基金项目(98-1-312)资助
[通讯作者] 顾琴龙