

循证医学

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.000763

铜绿假单胞菌制剂辅助治疗恶性肿瘤疗效的系统评价

李 涛¹, 傅崇德¹, 付生军², 杨 立², 王志平², 陈广瑜¹, 魏娜沙³, 程 继⁴

(1. 西安航天总医院泌尿外科, 西安 710100; 2. 兰州大学第二医院泌尿外科, 兰州 730000;

3. 西安市碑林区疾病预防控制中心, 西安 710001; 4. 陕西省人民医院泌尿外科, 西安 710068)

【摘要】目的:系统评估铜绿假单胞菌制剂(*pseudomonas aeruginosa*-mannose sensitive, PA-MSHA)辅助治疗恶性肿瘤的疗效。**方法:**计算机检索 PubMed、Sciverse、Cochrane Library、中国知网、CBM、VIP 及万方数据库,检索时间均从建库至 2014 年 11 月。收集关于 PA-MSHA 辅助治疗恶性肿瘤的随机对照研究(RCTs),2 名研究者根据纳入排除标准独立筛选文献,应用 Revman 5.3 进行 Meta 分析。**结果:**通过筛选纳入 10 个 RCTs,共计 611 例。在治疗效果方面,实验组完全缓解率(complete remission, CR) ($RR=1.95, 95\%CI=1.37\sim2.79, P=0.000\ 2$)、总有效率(overall response rate, RR) ($RR=1.34, 95\%CI=1.06\sim1.69, P=0.01$)明显高于对照组,对照组进展率(progressive rate of disease, PD) ($P=0.001$)高于实验组,而 2 组部分缓解率(partial remission, PR)和稳定率(stable rate of disease, SD)无统计学差异;在免疫学指标方面,实验组 CD3($SMD=0.93, 95\%CI=0.16\sim1.70, P=0.02$)、NK 细胞($SMD=1.40, 95\%CI=0.26, 2.53, P=0.02$)和 IFN- γ ($MD=16.92, 95\%CI=12.88\sim20.96, P=0.000$)高于对照组,而 2 组 CD4、CD8 水平及 CD4/CD8 无统计学差异;同时实验组 Karnofsky 评分($P=0.000$)高于对照组。亚组分析后显示,实验组肺癌患者 CR ($P=0.006$)、PD ($P=0.04$)及 NK 细胞($P=0.000$)明显高于对照组,乳腺癌患者 RR ($P=0.01$)、Karnofsky 评分($P<0.000\ 01$)高于对照组;新辅助化疗联合 PA-MSHA 能够提高 Karnofsky 评分($P=0.000\ 2$),化疗联合 PA-MSHA 能够提高患者 CR ($P=0.000\ 2$)、PD ($P=0.003$)、Karnofsky 评分($P=0.000$),而对 PR、SD 无影响。**结论:**PA-MSHA 辅助治疗恶性肿瘤,能够提高机体抗肿瘤效应,值得临床推广。

【关键词】铜绿假单胞菌制剂;肿瘤;系统评估**【中图分类号】**R73**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2015-01-25Systematic review of efficacy of *pseudomonas aeruginosa*-mannose sensitive hemagglutinin for tumorLi Tao¹, Fu Chongde¹, Fu Shengjun², Yang Li², Wang Zhiping², Chen Guangyu¹, Wei Nasha³, Cheng Ji⁴

(1. Department of Urology, Xi'an Aerospace General Hospital; 2. Department of Urology, Lanzhou University

Second Hospital; 3. Xi'an Beilin District Center for Disease Control and Prevention;

4. Department of Urology, Shaanxi Province Hospital)

【Abstract】Objective: To systematically evaluate the efficacy of *pseudomonas aeruginosa*-mannose sensitive (PA-MSHA) for tumor. **Methods:** Randomized controlled trials (RCTs) about the efficacy of PA-MSHA on tumor were retrieved in Pubmed, Sciverse, Cochrane Library, CNKI, CBM, VIP and WanFang databases up to November, 2014. According to the inclusion and exclusion criteria, two reviewers independently screened the trials, extracted the data, assessed the quality, conducted the Meta-analysis with Revman 5.3 finally. **Results:** A total of 10 RCTs were eligible for the study including 611 cases. The pooled results showed that complete remission (CR) ($RR=1.95, 95\%CI=1.37$ to $2.79, P=0.000\ 2$) and overall response rate (RR) ($RR=1.95, 95\%CI=1.37$ to $2.79, P=0.000\ 2$) were increased and progression rate of disease (PD) ($RR=0.42, 95\%CI=0.24$ to $0.71, P=0.001$) was decreased in experiment groups, however, partial response rate (PR) and stability rate of disease (SD) were not different in both two groups. Meanwhile, the count of CD3 ($SMD=0.93, 95\%CI=0.16$ to $1.70, P=0.02$), NK cell ($SMD=1.40, 95\%CI=0.26$ to $2.53, P=0.02$), IFN- γ ($MD=16.92, 95\%CI=12.88$ to $20.96, P=0.000$) was higher in experiment group than in control group. There was no statically difference in the number of CD4, CD8 and between two groups. Karnofsky scores were also higher in experiment group than in control group. The pooled results of subgroup analysis indicated that CR ($P=0.006$), PD ($P=0.04$) and NK cell ($P=0.000$) were increased in experiment group in lung cancer patients. RR ($P=0.01$) and Karnofsky scores ($P=0.000$) were also increased in experiment group in breast cancer patients. The results also showed that neo-adjuvant chemother-

作者介绍: 李 涛, Email: litao_keai@163.com,

研究方向: 泌尿系肿瘤及循征医学泌尿系方向。

通信作者: 傅崇德, Email: fchd1984@163.com。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150910.1822.012.html>

(2015-09-10)

apy with PA-MSHA could improve Karnofsky scores ($P=0.000\ 2$). Chemotherapy with PA-MSHA could improve CR ($P=0.000\ 2$), PD ($P=0.003$) and Karnofsky scores ($P=0.000$), oppositely, there was no difference in PR ($P=0.73$) and SD ($P=0.39$) between the two groups. **Conclusion:** PA-MSHA can effectively increase treat the tumor and enhance host anti-tumor function. PA-MSHA should be widely used in tumor administration in clinical application.

【Key words】*pseudomonas aeruginosa*-mannose sensitive; tumor; system evaluation

生物免疫治疗是通过激活机体自身免疫系统的肿瘤效应细胞杀伤或抑制肿瘤细胞,通过调动机体的防卫机制或给予某些药物达到抑制肿瘤细胞生长的一种生物治疗手段,已经成为恶性肿瘤综合治疗中重要的手段之一。

铜绿假单胞菌制剂(商品名:万特普安 *pseudomonas aeruginosa*-mannose sensitive hemagglutinin, PA-MSHA)是我国具有自主知识产权的生物制剂,是通过基因克隆技术制备,以绿脓杆菌为载体表达甘露糖敏感性菌毛的灭活制剂。PA-MSHA 能特异性的与肿瘤细胞表面的甘露糖受体结合,诱导细胞凋亡;同时增强机体抗原提呈细胞的作用,阻止肿瘤细胞的播散^[1-2]。然而各报道在临床疗效各指标方面尚不一致^[3-5],这势必对读者的理解及临床医师的应用造成误导。因此,有必要增加样本量,客观评价 PA-MSHA 辅助治疗恶性肿瘤的临床疗效及对免疫学指标的影响,以期 PA-MSHA 在恶性肿瘤治疗中的应用提供循证医学的支持。

1 材料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究设计 随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs),无论采用盲法,语种限定为中、英文。

1.1.2 研究对象 符合恶性肿瘤相应诊断标准的肿瘤患者;临床应用 PA-MSHA 联合新辅助化疗、手术或化疗进行治疗;预计生存期大于 3 个月;无严重心、肺功能障碍,无年龄、种族及性别限制。

1.1.3 干预措施 实验组:恶性肿瘤患者采用新辅助化疗、手术或化疗治疗同时加用 PA-MSHA;对照组:单纯采用新辅助化疗、手术或化疗治疗,不加用 PA-MSHA。

1.1.4 结局指标 治疗后疗效评定指标【包括完全缓解率(complete remission, CR)、部分缓解率(partial remission, PR)、稳定率(stable rate of disease, SD)、进展率(progressive rate of disease, PD)及总有效率(overall response rate, RR)等】、血清免疫学指标【包括白细胞分化抗原-3(cluster of differentiation, CD3)、CD4、CD8、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)、CD4/CD8 及干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)等】及 Karnofsky 评分

结果。

1.1.5 排除指标 研究对象患有严重心、肺功能不全,无法完成实验者;基础性研究文章;效应评价指标不一致者;提供数据较少无法提取资料的文献;无法获取全文及重复发表的文献;综述类及病例报告类文献。

1.2 检索策略

计算机检索 PubMed (1966 年 1 月至 2014 年 11 月)、Sciverse(1823 年 1 月至 2014 年 11 月)、Cochrane library(2014 年第 10 期)、中国知网(1994 年 1 月至 2014 年 11 月)、维普(1989 年 1 月至 2014 年 11 月)、CBM (1978 年 1 月至 2014 年 11 月)及万方数据库(1995 年 1 月至 2014 年 11 月)关于 PA-MSHA 辅助治疗恶性肿瘤的 RCTs。由 2 位检索者独立检索文献。

中文检索词:铜绿假单胞菌制剂、PA 菌毛株菌、肿瘤。

外文检索词:*pseudomonas aeruginosa*、PA-MSHA、tumor。

1.3 文献筛选、资料提取与质量评价

制定资料提取表格,由 2 名研究者按照纳入排除标准独立筛选文献,提取内容包括:作者、性别、年份、年龄、样本量、肿瘤类型、干预措施、用药方式、结局指标、随访时间等,排除明显不符合纳入标准的研究后,对可能纳入的资料阅读全文。交叉核对资料,如遇分歧,通过协商讨论解决。

采用 Cochrane 协作网提供的 RCT 风险评估工具 5.1.0^[6]对纳入研究进行质量评估:①随机方案是否正确;②分配方案是否隐藏;③是否采用盲法;④数据结果是否完整;⑤是否存在选择性报告所致偏倚;⑥是否存在其他偏倚。

1.4 资料分析

采用 Cochrane 网提供的 Revman 5.3 软件进行 Meta 分析。计数资料采用相对危险度(relative risk, RR)表示,计量资料采用均数差(mean difference, MD)或标准化均数差(standardized mean difference, SMD)表示,采用 χ^2 检验分析各研究间的异质性(P 以 0.1 为基准)。若存在统计学异质性($P<0.1$; $I^2>50\%$),则采用随机效应模型进行数据合并,并对存在的异质性原因进行分析,必要时进行亚组分析;若研究间异质性过大,则采用描述性分析;如无统计学异质性($P>0.1$; $I^2<50\%$),则采用固定效应模型进行 Meta 分析。采用 Stata 12.0 软件评估发表偏倚,绘制漏斗图。

2 结果

2.1 文献检索结果

通过检索共获得 1 085 篇文献,其中中文 744 篇,英文

341篇。排除重复后获得 748 篇文献;对文献进行初步筛选,排除明显不符合纳入标准的 496 篇文献,对剩下的 252 篇文献阅读摘要,排除综述及基础类研究文献 235 篇;对剩余的 17 篇文献阅读全文,排除重复发表及评价指标不一致者,最终纳入 9 篇文章^[4,7-14],李志平^[4]等的报道包含了淋巴瘤和肺癌两个研究,因此共 10 个随机对照试验,共计 611 例。文献筛选流程图见图 1。

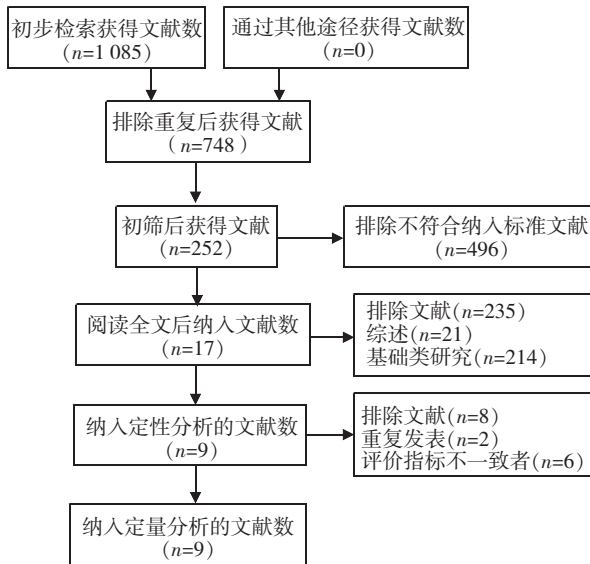


图 1 文献筛选流程图及结果

Fig.1 Study selection process

2.2 纳入研究的基本特征及质量评价

纳入文献的基本特征见表 1,质量评价见表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 疗效评定

2.3.1.1 CR 共纳入 5 个 RCTs^[4,8,13-14],其中实验组 149 例,对照组 148 例。各研究间不存在统计学异质性($P=0.30$, $I^2=17\%$),因此采用固定效应模型进行数据合并,Meta 分析结果为: $RR=1.95$, $95\%CI=1.37\sim2.79$, $P=0.000\ 2$,表明接受 PA-MSHA 辅助治疗的恶性肿瘤患者 CR 明显高于对照组(图 2)。

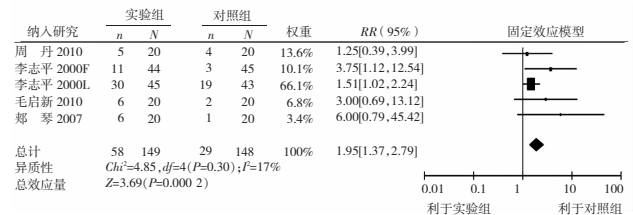


图 2 2 组疗效 CR 比较的 Meta 分析

Fig.2 Comparison of CR between groups with or without PA-MSHA

2.3.1.2 PR 共纳入 6 个 RCTs^[4,7-8,13-14],其中实验组 179 例,对照组 178 例。各研究间不存在统计学异质性($P=0.97$, $I^2=0\%$),因此采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示两组 PR 无统计学差异($RR=1.08$, $95\%CI=0.81\sim1.44$, $P=0.58$)(图 3)。

表 1 纳入研究的基本特征

Tab.1 Characteristic of included studies

作者	性别(男/女)		年份	年龄 T/C	样本量 T/C	肿瘤类型	干预措施 T/C	用药方式	结局指标	随访时间
	T	C								
张 帅 ^[7]	-	-	2012	42~66	30/30	肺腺癌	化疗+PA-MSHA/化疗	皮下注射	①②③④⑥⑦⑧⑨	12周
毛启新 ^[8]	0/20	0/20	2010	-	20/20	乳腺癌	化疗+PA-MSHA/化疗	皮下注射	①②③④⑤⑪⑫	12周
杨彦卓 ^[9]	17/13	18/12	2010	32~60/36~65	30/30	肺癌	手术+PA-MSHA/手术	腹腔喷洒 + 注射	⑥⑦⑧⑨⑪	15天
陈卫东 ^[10]	0/30	0/30	2009	18~65	30/30	乳腺癌	新辅助化疗+ PA-MSHA/新辅助化疗	皮下注射	⑤⑫	6~12 周
凌 伟 ^[11]	19/13	-	2009	59.2 ± 9.6/ 61.5 ± 8.2	32/28	胃癌	手术+PA-MSHA/手术	腹腔喷洒 + 注射	⑥⑦⑧⑨	8~12 周
郑朝旭 ^[12]	29/12	19/12	2012	53/55	41/31	胃癌	手术+PA-MSHA/手术	腹腔喷洒	⑥⑦⑧⑨⑩	31 ± 1 月
周 丹 ^[13]	0/20	0/22	2010	18~65	20/22	乳腺癌	新辅助化疗+ PA-MSHA/新辅助化疗	皮下注射	①②③④⑤⑫	6~12 周
郑 琴 ^[14]	16/4	15/5	2007	53.09 ± 10.69/ 52.45 ± 11.09	20/20	肺癌	化疗+PA-MSHA/化疗	皮下注射	①②③④⑨⑩	10周
李志平 ^[4]	32/13	29/14	2000	45.02 ± 16.76/ 41.16 ± 14.19	45/43	淋巴瘤	化疗+PA-MSHA/化疗	皮下注射	①②③④⑫	10周
	32/12	34/11		53.09 ± 10.69/ 52.50 ± 11.68	44/45	肺癌	化疗+PA-MSHA/化疗	皮下注射	①②③④⑫	10周

注:①CR;完全缓解率;②PR;部分缓解率;③SD;稳定率;④PD;进展率;⑤RR;总有效率;⑥CD3(%);⑦CD4(%);⑧CD8(%);⑨NK(%);⑩CD4/CD8;⑪IFN- γ ;⑫Karnofsky 评分;T/C:实验组/对照组

表 2 纳入研究的质量评价

Tab.2 Quality assessment of included studies

纳入研究	随机方法	分配隐藏	采用盲法	是否存在缺失数据	是否存在选择性报告	是否存在其他类型
张 帅 2012 ^[7]	不清楚	不清楚	不清楚	否	否	不清楚
毛启新 2010 ^[8]	随机表	是	不清楚	否	否	不清楚
杨彦卓 2010 ^[9]	不清楚	不清楚	不清楚	否	否	不清楚
陈卫东 2009 ^[10]	随机排列表	是	不清楚	否	否	不清楚
凌 伟 2009 ^[11]	不清楚	不清楚	不清楚	否	否	不清楚
郑朝旭 2012 ^[12]	随机表	是	不清楚	是	否	不清楚
周 丹 2010 ^[13]	随机表	是	否	否	否	不清楚
郑 琴 2007 ^[14]	随机表	是	否	否	否	不清楚
李志平 2000 ^[4]	随机表	是	否	否	否	不清楚

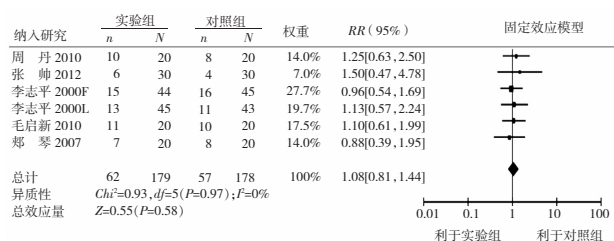


图 3 2 组疗效 PR 比较的 Meta 分析

Fig.3 Comparison of PR between groups with or without PA-MSHA

2.3.1.3 SD 共纳入 6 个 RCTs^[4,7-8,13-14],其中实验组 179 例,对照组 178 例。各研究间不存在统计学异质性($P=0.68, I^2=0%$),因此采用固定效应模型进行数据合并,Meta 分析显示两组 SD 无统计学差异($RR=0.79, 95\% CI=0.54 \sim 1.16, P=0.23$)(图 4)。

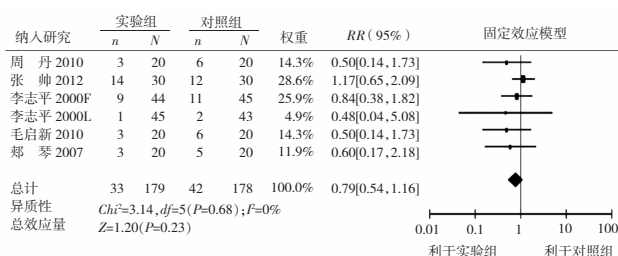


图 4 2 组疗效 SD 比较的 Meta 分析

Fig.4 Comparison of SD between groups with or without PA-MSHA

2.3.1.4 PD 共纳入 6 个 RCTs^[4,7-8,13-14],其中实验组 179 例,对照组 178 例。各研究间不存在统计学异质性($P=0.46, I^2=0%$),因此采用固定效应模型进行 Meta 分析显示,PA-MSHA 辅助治疗组 PD 低于对照组($RR=0.42, 95\% CI=0.24 \sim 0.71, P=0.001$)(图 5)。

2.3.1.5 RR 共纳入 3 个 RCTs^[8,10,13],其中实验组 70 例,对照组 70 例。各研究间不存在统计学异质性($P=0.92, I^2=0%$),

因此采用固定效应模型进行 Meta 分析显示,PA-MSHA 辅助治疗组 RR 高于对照组,差异有统计学意义($RR=1.34, 95\% CI=1.06 \sim 1.69, P=0.01$)(图 6)。

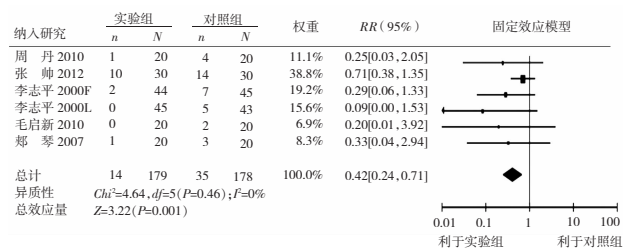


图 5 2 组疗效 PD 比较的 Meta 分析

Fig.5 Comparison of PD between groups with or without PA-MSHA

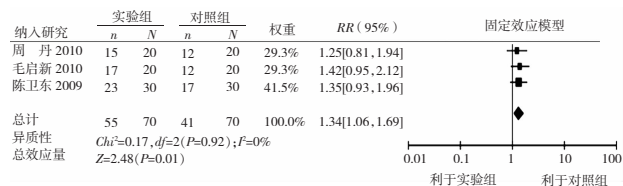


图 6 2 组疗效 RR 比较的 Meta 分析

Fig.6 Comparison of RR between groups with or without PA-MSHA

2.3.2 免疫学指标

2.3.2.1 CD3、CD4、CD8 及 CD4/CD8 共纳入 5 个 RCTs^[7,9,11-12,14],异质性检验显示:各研究间存在统计学异质性,因此采用随机效应模型进行亚组分析,结果显示:PA-MSHA 辅助治疗组患者 CD3 水平高于对照组($P=0.02$),而 CD4 和 CD8 水平及 CD4/CD8 与对照组比较无统计学差异($P=0.07, P=0.66, P=0.57$)(图 7)。

2.3.2.2 NK 细胞 共纳入 5 个 RCTs^[7,9,11-12,14],其中实验组 153 例,对照组 139 例。各研究间存在统计学异质性($P=0.000, I^2=94\%$),因此采用随机效应模型进行 Meta 分析显示,PA-MSHA 辅助治疗组 NK 高于对照组,差异有统计学意义($SMD=1.40, 95\% CI=0.26 \sim 2.53, P=0.02$)(图 8)。

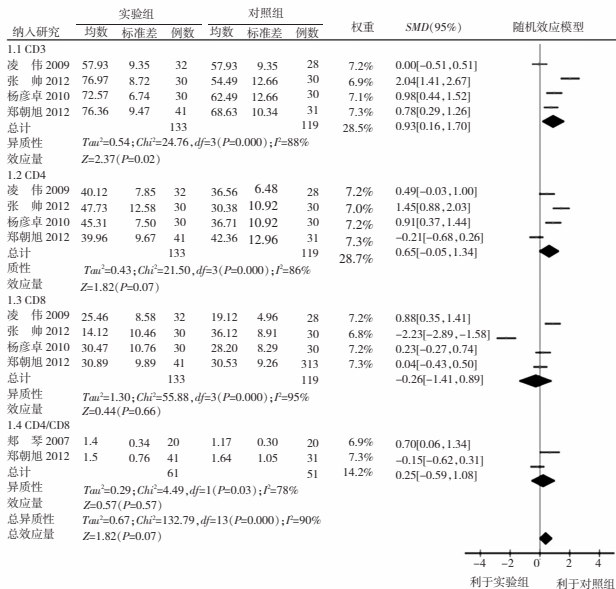


图 7 2 组免疫指标 CD3、CD4、CD8 和 CD4/CD8 比较的 Meta 分析

Fig.7 Comparison of CD3, CD4, CD8 and CD4/CD8 between groups with or without PA-MSHA

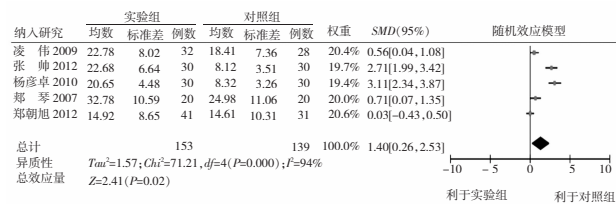
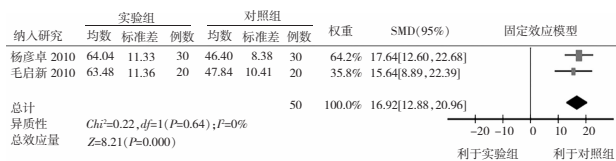


图 8 2 组 NK 细胞比较的 Meta 分析

Fig.8 Comparison of NK between groups with or without PA-MSHA

2.3.2.3 IFN- γ 共纳入 2 个 RCTs^[8-9], 其中实验组 50 例, 对照组 50 例。各研究间不存在统计学异质性 ($P=0.64$, $I^2=0\%$), 因此采用固定效应模型进行 Meta 分析显示, PA-MSHA 辅助治疗组 IFN- γ 高于对照组, 差异有统计学意义 ($MD=16.92$, $95\%CI=12.88\sim 20.96$, $P=0.000$) (图 9)。

图 9 2 组 IFN- γ 比较的 Meta 分析Fig.9 Comparison of IFN- γ between groups with or without PA-MSHA

2.3.3 Karnofsky 评分

共纳入 5 个 RCTs^[4,8,10,13], 其中实验组 159 例, 对照组 158 例。各研究间不存在统计学异质性 ($P=0.23$, $I^2=29\%$), 因此采用固定效应模型进行 Meta 分析显示, PA-MSHA 辅助治疗组 Karnofsky 评分高于对照组, 差异有统计学意义 ($MD=10.40$, $95\%CI=7.80\sim 13.00$, $P=0.000$) (图 10)。

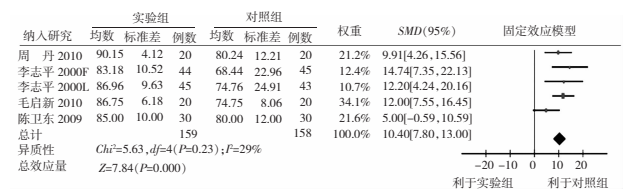


图 10 2 组 Karnofsky 评分比较的 Meta 分析

Fig.10 Comparison of Karnofsky between groups with or without PA-MSHA

2.4 分层分析

2.4.1 对不同肿瘤的效应

2.4.1.1 肺癌

2.4.1.1.1 疗效影响 共纳入 3 个 RCTs^[4,7,14], 各研究间无统计学异质性, 故采用固定效应模型进行亚组分析: PA-MSHA 联合化疗能够提高患者 CR ($RR=4.32$, $95\%CI=1.53\sim 12.15$, $P=0.006$) 和 PD ($RR=0.54$, $95\%CI=0.31\sim 0.97$, $P=0.04$), 差异有统计学意义; 但对 PR ($RR=1.01$, $95\%CI=0.66\sim 1.56$, $P=0.95$) 和 SD ($RR=0.94$, $95\%CI=0.60\sim 1.46$, $P=0.77$) 无影响 (图 11)。

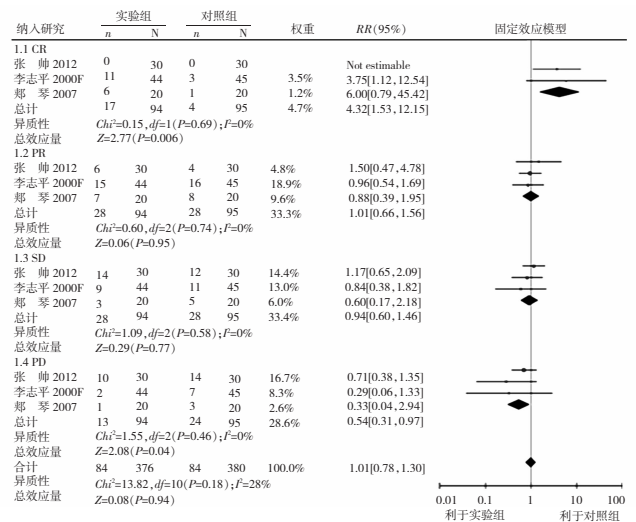


图 11 PA-MSHA 联合化疗对肺癌患者作用比较的 Meta 分析

Fig.11 Comparison of efficacy between groups with or without PA-MSHA in lung cancer patients

2.4.1.1.2 免疫学指标 共纳入 3 个 RCTs^[7,9,14], 其中实验组 80 例, 对照组 80 例。各研究间无统计学异质性 ($P=0.14$, $I^2=50\%$), 故采用固定效应模型 Meta 分析结果显示, 实验组 NK 细胞比率明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($MD=12.83$, $95\%CI=11.28\sim 14.38$, $P=0.000$) (图 12)。

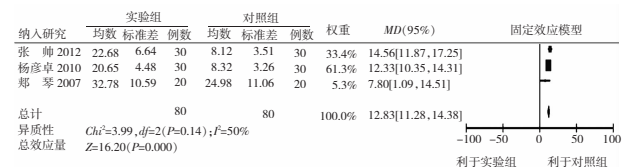


图 12 肺癌患者 2 组 NK 细胞比率比较的 Meta 分析

Fig.12 Comparison of NK cell rate between groups with or without PA-MSHA in lung cancer patients

2.4.1.2 乳腺癌

2.4.1.2.1 RR 共纳入 3 个 RCTs^[8,10,13],其中实验组 70 例,对照组 70 例。各研究间无统计学异质性($P=0.92, I^2=0\%$),故采用固定效应模型 Meta 分析结果显示,实验组 RR 明显高于对照组,差异有统计学意义($RR=1.34, 95\%CI=1.06\sim1.69, P=0.01$)(图 13)。

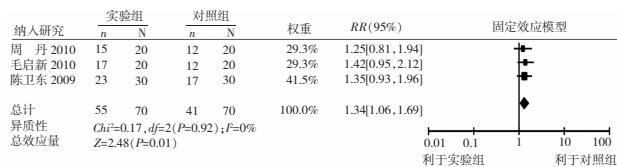


图 13 乳腺癌患者 2 组 RR 比较的 Meta 分析

Fig.13 Comparison of RR between groups with or without PA-MSHA in breast cancer patients

2.4.1.2.2 Karnofsky 评分 共纳入 3 个 RCTs^[8,10,13],其中实验组 70 例,对照组 70 例。各研究间无统计学异质性($P=0.16, I^2=46\%$),故采用固定效应模型 Meta 分析结果显示,实验组 Karnofsky 评分明显高于对照组,差异有统计学意义($MD=9.46, 95\%CI=6.49\sim12.42, P=0.000$)(图 14)。

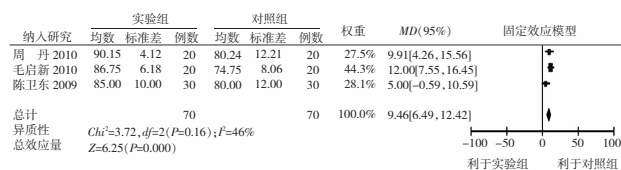


图 14 乳腺癌患者 2 组 Karnofsky 评分比较的 Meta 分析

Fig.14 Comparison of Karnofsky between groups with or without PA-MSHA in breast cancer patients

2.4.2 不同用药方案的影响

2.4.2.1 新辅助化疗联合 PA-MSHA

2.4.2.1.1 RR 纳入 2 个 RCTs^[10,13],共 100 例。各研究间无统计学异质性($P=0.79, I^2=0\%$),故采用固定效应模型 Meta 分析结果显示,2 组 RR 无统计学差异($RR=1.31, 95\%CI=0.99\sim1.74, P=0.06$)。

2.4.2.1.2 Karnofsky 评分 纳入 2 个 RCTs^[10,13],共 100 例。各研究间无统计学异质性($P=0.79, I^2=0\%$),采用固定效应模型 Meta 分析结果显示,新辅助化疗联合 PA-MSHA 能够显著提高 Karnofsky 评分,差异有统计学意义($RR=7.43, 95\%CI=3.46\sim11.40, P=0.000$)。

2.4.2.2 手术联合 PA-MSHA

共有 3 个 RCTs^[9,11-12]对手术联合 PA-MSHA 患者免疫指标进行了比较,各研究间存在统计学异质性,故采用随机效应模型进行亚组分析显示:手术联合 PA-MSHA 患者血清 CD3($SMD=0.58, 95\%CI=0.00, 1.16, P=0.05$)、CD4($SMD=0.38, 95\%CI=-0.27\sim1.03, P=0.25$)、CD8($SMD=0.37, 95\%CI=-0.12\sim0.86, P=0.14$)、NK($SMD=1.20, 95\%CI=-0.37\sim2.77, P=0.13$)与对照组比较均无统计学差异。

2.4.2.3 化疗联合 PA-MSHA

2.4.2.3.1 CR 共有 5 个 RCTs^[4,7-8,14],各研究间无统计学异质性($P=0.20, I^2=36\%$),采用固定效应模型 Meta 分析结果显示,化疗联合 PA-MSHA 能够提高患者 CR,差异有统计学意

义($RR=2.06, 95\%CI=1.42\sim3.00, P=0.000$)。

2.4.2.3.2 PR 共有 5 个 RCTs^[4,7-8,14],各研究间无统计学异质性($P=0.95, I^2=0\%$),固定效应模型 Meta 分析结果显示,2 组 PR 无统计学差异($RR=1.06, 95\%CI=0.77\sim1.45, P=0.73$)。

2.4.2.3.3 SD 共有 5 个 RCTs^[4,7-8,14],各研究间无统计学异质性($P=0.67, I^2=0\%$),固定效应模型 Meta 分析结果显示,2 组 SD 无统计学差异($RR=0.84, 95\%CI=0.56\sim1.26, P=0.39$)。

2.4.2.3.4 PD 共有 5 个 RCTs^[4,7-8,14],各研究间无统计学异质性($P=0.39, I^2=3\%$),固定效应模型 Meta 分析结果显示,化疗联合 PA-MSHA 能够提高患者 PD,差异有统计学意义($RR=0.44, 95\%CI=0.25\sim0.76, P=0.003$)。

2.4.2.3.5 Karnofsky 评分 共有 3 个 RCTs^[4,8],各研究间无统计学异质性($P=0.82, I^2=0\%$),固定效应模型 Meta 分析结果显示,化疗联合 PA-MSHA 能够提高患者 Karnofsky 评分,差异有统计学意义($RR=12.63, 95\%CI=9.19\sim16.07, P=0.000$)。

2.5 偏倚分析

以纳入研究 PR 做漏斗图进行分析,Begg's 法检验显示 $P=0.260$, Egger's 检验显示 $P=0.350$,均无统计学差异,其漏斗图散点分布对称,且都在可信区间内,表明偏倚较小(图 15A)。以纳入研究 PD 做偏倚分析,Begg's 法检验显示 $P=0.260$, Egger's 检验显示 $P=0.014$ (图 15B),表明可能存在发表偏倚,这可能与灰色文献缺失有关。

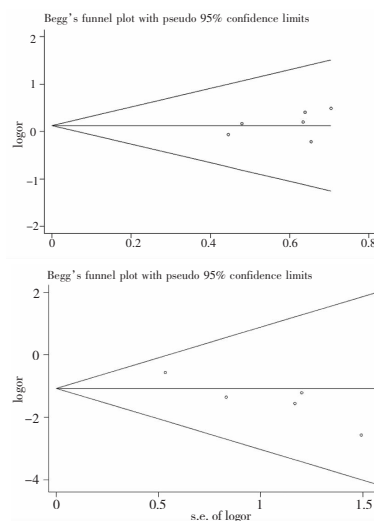


图 15 纳入研究的发表偏倚图

Fig.15 Funnel plot of publication bias

3 讨论

恶性肿瘤是严重危害人体健康的一种疾病。随着免疫学、分子生物学的发展,针对肿瘤的免疫学治疗成为研究的热点。PA-MSHA 是一种有效的免疫激活剂,能够充分调动人体的免疫功能,具有降低肿瘤细胞增殖、侵袭和转移的能力,诱导肿瘤细胞凋亡^[15-18]。然而在临床报道中,发现其有效率结果存在统计学差异^[4,7-8],因此评价 PA-MSHA 辅

助治疗恶性肿瘤的疗效,对其临床应用的效果评定具有重要意义。

CD4⁺、CD8⁺、IFN- γ 通过识别肿瘤相关或肿瘤非特异性抗原,增强机体抗肿瘤效应,NK 细胞能够不经过抗原提呈细胞杀死肿瘤细胞和病毒感染细胞。研究表明^[11,18-19],PA-MSHA 通过提高血清 CD4⁺、CD8⁺、NK 细胞及 IFN- γ 等水平,在抑制肿瘤生长、转移中发挥重要作用。在合并数据进行 Meta 分析后发现,实验组 CD3⁺、NK 细胞及 IFN- γ 显著较对照组提高,然而 CD4、CD8 水平及 CD4/CD8 与对照组比较无统计学差异,与以往报道矛盾;亚组分析后发现,手术联合 PA-MSHA 实验组 CD3、CD4、CD8、NK 细胞水平与对照组比较无统计学差异,这可能与纳入文献较少有关,有待进一步证实。

张帅等^[7]报道应用 PA-MSHA 辅助治疗肺腺癌,实验组和对照组 SD 分别为 46.67%和 40%;毛启新^[8]等报道,采用 PA-MSHA 辅助治疗乳腺癌时,2 组 CR 无统计学差异,同时对照组 SD 高于实验组(30% vs. 15%)。前期基础研究发现,随着 PA-MSHA 浓度的增加,小鼠的生存时间亦随之延长,伴随肿瘤体积的减小。本研究结果显示,PA-MSHA 辅助治疗能够提高肿瘤患者 CR 和 RR,而 2 组 PR 和 SD 无统计学差异。Karnofsky 评分主要用于评价肿瘤患者的生活质量、治疗效果等,其评分大小与患者预后正相关。在本研究中,PA-MSHA 辅助治疗组患者 Karnofsky 评分明显增高,说明 PA-MSHA 能够维持患者较好的体能状态,Karnofsky 评分增加,CR 率亦增加。

本研究存在的局限性:首先,各纳入研究均为小样本实验,且方法学质量不高;其次,大多为不同的化疗方案联合 PA-MSHA,且给药方式及用药方案存在差异,不可避免的存在一定的异质性;再次,本研究纳入的为不同恶性肿瘤的辅助治疗,观察时间也存在差异,因此也可能对结果产生影响;最后,本系统评价纳入的文献均为已发表的文献,缺乏灰色文献的支持,因此可能存在一定的发表偏倚。尚需开展多中心、大样本的随机对照试验,为 PA-MSHA 辅助治疗恶性肿瘤提供更为有力的证据。

综上所述,PA-MSHA 在恶性肿瘤的辅助治疗中,能够明显提高治疗的总有效率、完全缓解率和患者的 Karnofsky 评分,提高了机体抗肿瘤效应,值得临床推广。

参 考 文 献

- [1] 郑朝旭,冯 强,徐 泉,等.胃癌患者铜绿假单胞菌制剂术中腹腔置药对免疫功能的影响[J].中国肿瘤,2012,21(5):379-382.
- [2] 刘义冰,胡大利,周雨朦,等.铜绿假单胞菌注射液对多种人恶性肿瘤细胞株的增殖抑制作用[J].中国肿瘤临床,2013,40(12):694-697.
- [3] 林 涛,宋 纯,王 辉.晚期结直肠癌术中铜绿假单胞菌制剂的生存期观察[J].中国肺癌杂志,2009,12(6):639-641.
- [4] 李志平,郝德治,张 洪.铜绿假单胞菌 PA-MSHA 菌株苗辅助治疗恶性淋巴瘤和肺癌的临床实验研究[J].华西医科大学学报,2000,31(3):334-337.
- [5] 徐 峰,唐中华,李允山,等.铜绿假单胞菌制剂在乳腺癌新辅助化疗中的应用[J].中南药学,2009,7(8):626-629.
- [6] Higgins JPT,Green S.Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions,version 5.1.0.The Cochrane Collaboration,2011[S].Available online at: <http://www.cochrane-handbook.org>.
- [7] 张 帅,姜 伟,曹志伟,等.铜绿假单胞菌注射液联合 PC 方案治疗晚期肺腺癌的疗效评价[J].中国肿瘤临床,2012,39(16):1208-1210.
- [8] 毛启新,张 敏,郝晓莹,等.铜绿假单胞菌注射液联合新辅助化疗治疗乳腺癌的临床研究[J].中国肿瘤临床,2010,37(2):117-120.
- [9] 杨彦卓,齐大亮,张 帆,等.铜绿假单胞菌注射液对非小细胞肺癌患者术后免疫功能的影响[J].中华肿瘤防治杂志,2010,17(6):464-466.
- [10] 陈卫东,唐中华,徐 峰.TAC 方案联合使用绿脓杆菌制剂在乳腺癌新辅助化疗中的应用研究[J].南方医科大学学报,2009,29(6):1204-1207.
- [11] 凌 伟,刘 骅,曹 晖,等.铜绿假单胞菌注射液预防胃癌术后腹腔复发与转移的研究[J].中国实用外科杂志,2009,29(11):933-936.
- [12] 郑朝旭,冯 强,徐 泉,等.铜绿假单胞菌制剂腹腔给药对进展期胃癌患者细胞免疫水平的影响[J].中华普通外科杂志,2012,27(5):377-380.
- [13] 周 丹,王劲松,任延律,等.铜绿假单胞菌注射液在局部晚期乳腺癌新辅助化疗中的应用[J].肿瘤研究与临床,2010,22(7):479-481.
- [14] 郑 琴,孙依萍,蔡 蓉,等.绿脓杆菌制剂辅助治疗肺癌临床研究[J].实用医学杂志,2007,23(16):2487-2489.
- [15] Liu ZB,Hou YF,Min-Dong,et al.PA-MSHA inhibits proliferation and induces apoptosis through the up-regulation and activation of caspases in the human breast cancer cell lines[J].J Cell Biochem,2009,108(1):195-206.
- [16] Klumpp DJ,Rycyk MT,Chen MC,et al.Uropathogenic Escherichia coli induces extrinsic and intrinsic cascades to initiate urothelial apoptosis[J].Infection and immunity,2006,74(9):5106-5113.
- [17] 李 涛.铜绿假单胞菌制剂对小鼠膀胱癌和脾细胞作用的机制研究[D].兰州:兰州大学,2014.
- [18] Li T,Yang L,Fu SJ,et al.Subcutaneous injections of the mannose-sensitive hemagglutination pilus strain of pseudomonas aeruginosa stimulate host immunity,reduce bladder cancer size and improve tumor survival in mice[J].Cell Biochem Biophys,2015[Epub ahead of print].
- [19] Marrao G,Habib M,Paiva A,et al.Epstein-Barr virus infection and clinical outcome in breast cancer patients correlate with immune cell TNF-alpha/IFN-gamma response[J].BMC Cancer,2014(14):665.doi: 10.1186/1471-2407-14-665.

(责任编辑:冉明会)