

引用本文:郑霁月,孙伟,孙桢,等.铜绿假单胞菌注射液治疗恶性胸腔积液疗效和安全性的Meta分析[J].安徽医药,2022,26(7):1277-1281.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.07.002.

◇综述◇



铜绿假单胞菌注射液治疗恶性胸腔积液疗效和安全性的Meta分析

郑霁月,孙伟,孙桢,李伟

作者单位:淮北市人民医院肿瘤科,安徽 淮北 235000

通信作者:孙伟,男,副主任医师,研究方向为肿瘤的个体化治疗,Email:876178620@qq.com

摘要: **目的** 系统评价铜绿假单胞菌注射液(PAI)胸腔灌注治疗恶性胸腔积液(MPE)的疗效和安全性。**方法** 检索中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普(VIP)、万方数据库以及The Cochrane Library、PubMed、Embase、Web of Science数据库(自各数据库建库至2020年5月1日)。采用Cochrane系统评价手册推荐的方法进行质量评价,使用Review Manager 5.3软件进行统计分析。**结果** 共纳入14项研究,共计861例病人。Meta分析显示,与对照组相比,PAI可显著提高MPE治疗总有效率[RR(95%CI):1.48(1.34~1.63)];与铂类药物组相比,PAI组总有效率也显著增高[RR(95%CI):1.53(1.37~1.71)];PAI组胸痛、发热的发生率增高,而对照组及铂类药物组的消化道反应、骨髓抑制和肝功能损害发生率更高,两组均差异有统计学意义。**结论** PAI单药胸腔灌注可显著提高MPE病人的临床疗效,其主要不良反应是胸痛和发热,其他不良反应发生率低,但该结论仍需高质量、大样本的随机对照试验进一步验证。

关键词: 胸腔积液,恶性; 投药,局部; 胸腔; 铜绿假单胞菌注射液; Meta分析; 有效性; 安全性

Therapeutic efficacy and safety of pseudomonas aeruginosa injection in the treatment of malignant pleural effusion: a meta-analysis

ZHENG Jiyue, SUN Wei, SUN Zhen, LI Wei

Author Affiliation: Department of Oncology, Huaibei People's Hospital, Huaibei, Anhui 235000, China

Abstract: **Objective** To systematically review the efficacy and safety of pseudomonas aeruginosa injection (PAI) pleural perfusion in the treatment of malignant pleural effusion (MPE). **Methods** We searched the China Biomedical Literature Database (CBM), China National Knowledge Infrastructure (CNKI), VIP, Wanfang, Cochrane Library, PubMed, Embase and Web of Science (from the establishment of each database to May 1, 2020). The quality assessment was performed using the method recommended in the Cochrane Manual of Systematic Review, and Review Manager 5.3 software was used for statistical analysis. **Results** A total of 14 trials with 861 patients were included. Meta-analysis showed that PAI could significantly improve the total effective rate of MPE treatment compared with the control group [RR(95%CI):1.48(1.34-1.63)]. Compared with the platinum group, the total effective rate in the PAI group was also significantly higher [RR(95%CI):1.53(1.37-1.71)]. The incidence of chest pain and fever increased in the PAI group, while the incidences of gastrointestinal reactions, bone marrow suppression and liver function damage were higher in the control group and platinum drug group, and the differences between the two groups were statistically significant. **Conclusions** PAI single-agent pleural perfusion can significantly improve the clinical efficacy in MPE patients. The main adverse reactions are chest pain and fever, and the incidence of other adverse reactions is low. However, this conclusion still needs to be further verified by high-quality, large-sample randomized controlled trials.

Key words: Pleural effusion, malignant; Administration, topical; Pleural; Pseudomonas aeruginosa injection; Meta-analysis; Efficacy; Safety

恶性胸腔积液(MPE)由胸膜原发或其他部位的恶性肿瘤转移侵犯胸膜引起,其常见病因包括肺癌、乳腺癌、淋巴瘤^[1]。MPE是恶性肿瘤晚期常见并发症之一,常引起胸痛、胸闷、气短及呼吸困难等症状,严重影响病人的生活质量,一旦出现提示生存期有限,预计中位生存期仅为4~5个月^[2]。目前

MPE的主要治疗方法包括全身抗肿瘤治疗、胸腔置管引流、胸腔内局部注药、胸膜固定术、热疗等^[3]。随着新型胸腔内灌注药物的不断出现,MPE的疗效得到显著提高,胸腔内局部注药逐渐成为MPE最常用的治疗方法。

铜绿假单胞菌注射液(PAI)是一类用于免疫治

疗的新型生物制剂,不仅可调节肿瘤免疫,还可抑制肿瘤细胞增殖,诱导肿瘤细胞凋亡,且其安全性良好,不良反应少,已被批准用于恶性肿瘤的辅助治疗。虽然PAI药物说明书的给药方式仅为上臂皮下注射,但有多项研究报道^[4-17],与临床常用胸腔内局部注药相比,其单药胸腔灌注治疗MPE具有较好的临床疗效,且不良反应较少。然而这些研究很多都存在样本量小、质量低等问题,无法为PAI的临床应用提供有力的循证医学证据,故PAI单药胸腔灌注是否可行,其疗效和安全性如何,目前尚不明确。因此,本研究通过整合相关文献进行Meta分析,旨在为PAI胸腔灌注治疗MPE的临床应用提供循证医学证据支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 研究类型 随机对照试验(RCT);无论是否采用分配隐藏或实施盲法;语种为中文或者英文。排除设计不严谨、治疗方案描述不清或未报道关键数据的文献。

1.1.2 研究对象 经胸部B超、X线或CT等影像学检查提示存在胸腔积液,且胸水脱落细胞学检查可发现恶性肿瘤细胞的病人。

1.1.3 干预措施 ①治疗组干预措施:采用PAI单药胸腔灌注治疗。②对照组干预措施:采用铂类药物等化疗药或其他生物制剂胸腔灌注治疗,无论单药或联合用药。以上两组治疗用药剂量不限,预防不良反应的用药相同,且无论是否同时给予全身化疗。

1.1.4 结局指标 ①总有效率:按照WHO标准进行疗效评判^[18]。完全缓解(CR):经胸部B超检查显示胸水完全消失,胸水所致相关症状消失且持续4周。部分缓解(PR):病人治疗后胸水较前减少大于50%,症状明显改善且持续4周。稳定(SD):胸水有所减少,减少程度为25%~50%,症状较治疗前缓解。进展(PD):病人治疗后胸水较前减少小于25%,仍存在明显症状。总有效率=(CR例数+PR例数)/总例数×100%。②主要不良反应发生率:包括胸痛、发热、消化道反应、骨髓抑制和肝功能损害。

1.2 检索策略

1.2.1 检索数据库 中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普(VIP)、万方数据库以及The Cochrane Library、PubMed、Embase、Web of Science数据库。

1.2.2 检索时间 自各数据库建库至2020年5月1日。

1.2.3 检索词 中文检索词为:“铜绿假单胞菌注射液”“绿脓杆菌注射液”“万特普安”“恶性胸腔积液”“恶性胸水”“随机”;英文检索词为:“pseudomonas aeruginosa injection”“malignant pleural effusion”“RCT”。

1.2.4 检索策略 中文检索策略为:(“铜绿假单胞菌注射液”或“铜绿假单胞菌制剂”或“绿脓杆菌注射液”或“绿脓杆菌制剂”或“注射用铜绿假单胞菌”或“注射用绿脓杆菌”或“万特普安”)且(“恶性胸腔积液”或“恶性胸水”)且“随机”;英文检索策略:(“pseudomonas aeruginosa”OR“PA”)AND(“malignant pleural effusion”OR“malignant chest water”)AND(“RCT”OR“randomized controlled trials”)。

1.3 资料提取 由两名评价员按照文献纳入和排除标准独立完成文献筛选及纳入文献的资料提取,若意见不一致时找第三方协商决定,提取的主要信息包括:基本信息、纳入文献的合格性、研究对象的特征以及研究终点指标等。

1.4 文献质量评价 根据Cochrane系统评价手册推荐的偏倚风险评估工具对纳入的RCT进行质量评价,包括随机方法、分配方案的隐藏、是否使用盲法、结果数据的完整性、是否选择性报告结果、是否存在其他偏倚,每项评价结果分为低偏倚风险、高偏倚风险和不清楚^[19]。

1.5 统计学方法 对收集的数据采用Review Manager 5.3软件进行分析。总有效率及主要不良反应发生率均采用相对危险度(RR)及95%CI为效应指标。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用 χ^2 检验和 I^2 检验分析各研究间的总体异质性,若各研究间无统计学异质性($P\geq 0.1, I^2<50\%$),采用固定效应模型进行分析;若各研究间存在统计学异质性($P<0.1, I^2\geq 50\%$),则采用随机效应模型进行分析^[20]。对纳入的研究以总有效率为指标,采用倒漏斗图评价干预措施的发表偏倚风险大小。

2 结果

2.1 文献检索结果与纳入研究基本信息 检索获得相关文献共计230篇,最终纳入14篇文献^[4-17],共计861例病人,其中试验组415例、对照组446例,详见图1。纳入研究基本信息详见表1。

2.2 纳入文献质量评价结果 14项研究^[4-17]为RCT,其中2项研究^[7,11]描述了随机方法;所有研究均未对分配方案的隐藏、是否使用盲法、是否选择性报告结果、是否存在其他偏倚的情况进行描述。

2.3 异质性检验 分别对效应指标进行异质性检验,除了不良反应中消化道反应发生率存在统计学异质性,采用随机效应模型进行分析外,其余所有

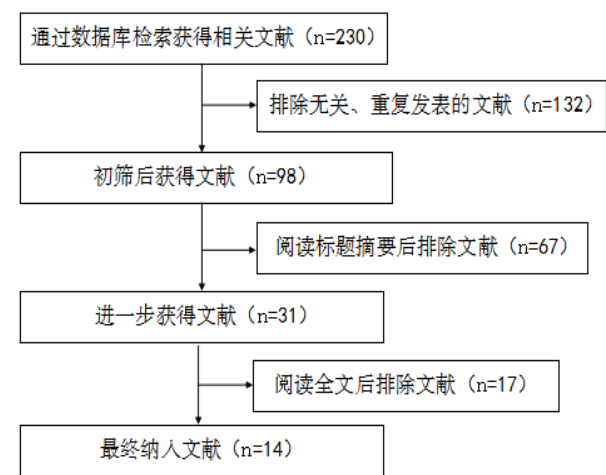


图1 铜绿假单胞菌注射液胸腔灌注治疗恶性胸腔积液的文献筛选流程

合并效应指标均未见统计学异质性,故采用固定效应模型进行分析。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 总有效率 PAI组与对照组:14项研究^[4-17]均

报道了治疗组和对照组中病人的总有效率。Meta分析显示,与对照组相比,PAI单药胸腔灌注可提高MPE治疗的总有效率,两组差异有统计学意义,见图2。

PAI组与铂类药物组:在纳入14项研究^[4-17]中,排除对照组中为非铂类药物单药胸腔灌注的研究,共有12项^[4-7,9,11-17]研究的对照组为铂类药物单药胸腔灌注,Meta分析显示,与铂类药物组相比,PAI单药胸腔灌注治疗MPE的总有效率提高,两组差异有统计学意义,见图3。

2.4.2 主要不良反应发生率 PAI组胸痛、发热的发生率增高,而对照组及铂类药物组的消化道反应、骨髓抑制和肝功能损害发生率更高,两组均差异有统计学意义,见表2,3。

2.5 发表偏倚分析 对纳入的14项研究^[4-17]以总有效率为指标绘制倒漏斗图,结果显示图形分布基本对称,提示纳入的研究存在发表偏倚的可能性较

表1 纳入恶性胸腔积液行铜绿假单胞菌注射液(PAI)胸腔灌注治疗研究基本信息

第一作者及发表年份	例数 治疗组/ 对照组	性别(男/女)/例		年龄/岁		肿瘤类型	干预措施		结局指标
		治疗组	对照组	治疗组	对照组		治疗组	对照组	
曹峥嵘 ^[4] (2015)	21/39	—	—	—	—	晚期肺腺癌	PAI+NS+LID+DMS	A为香菇多糖+NS+LID+DMS;B为顺铂+NS+LID+DMS	①②
陈志云 ^[5] (2006)	23/23	29/17		23~72		肺癌、乳腺癌、胃癌、食管癌	PAI+NS	顺铂+NS	①
杜新超 ^[6] (2015)	30/30	18/12	16/14	30~70	25~76	肺腺癌、肺鳞癌、小细胞肺癌、食管癌、胃癌、其他肿瘤	PAI+NS+LID+DMS	顺铂+NS+LID+DMS	①②
方圆 ^[7] (2020)	33/33	25/8	23/10	63~78	64~75	肺腺癌、肺鳞癌	PAI+NS+LID+DMS	洛铂+NS+LID+DMS	①②
李朋朋 ^[8] (2014)	37/29	38/28		45~72		肺鳞癌、肺腺癌、肺腺鳞癌	PAI+NS+LID+DMS	IL-2+NS+LID+DMS	①②
马锐 ^[9] (2009)	32/32	29/35		23~71		肺癌、乳腺癌、胃癌、食管癌	PAI+NS+DMS	顺铂+NS+DMS	①②
钱滨滨 ^[10] (2012)	30/30	19/11	16/14	45~76	34~73	恶性肿瘤	PAI+NS+LID+DMS	顺铂+5-Fu+NS+LID+DMS	①②
钱叶强 ^[11] (2014)	35/30	31/34		25~72		肺腺癌、肺鳞癌、小细胞肺癌、乳腺癌、胃癌、食管癌	PAI+NS+LID+DMS	顺铂+NS+LID+DMS	①②
任先杰 ^[12] (2015)	32/33	23/9	23/10	47~82	49~76	肺鳞癌、肺腺癌	PAI+NS+LID+DMS	洛铂+NS+LID+DMS	①②
宋飞雪 ^[13] (2013)	31/59	19/12	A:18/11;B:18/12	30~65	A:27~59;B:31~67	肺腺癌、肺鳞癌、小细胞肺癌、乳腺癌	PAI+NS	A:顺铂+NS B:IL-2+NS	①②
太祥 ^[14] (2013)	29/29	26/32		45~78		肺癌、乳腺癌	PAI+NS+LID+DMS	顺铂+NS+LID+DMS	①②
万莉 ^[15] (2013)	27/26	18/9	15/11	25~60	27~59	肺腺癌、肺鳞癌、小细胞肺癌、乳腺癌、卵巢癌、其他肿瘤	PAI+NS+LID+DMS	顺铂+NS+LID+DMS	①②
朱丽波 ^[16] (2010)	43/41	25/18	23/18	25~70	28~68	晚期肿瘤、乳腺癌	PAI+NS+LID+DMS	顺铂+NS+LID+DMS	①②
朱亚军 ^[17] (2008)	12/12	14/10		43~71		肺腺癌、肺鳞癌、乳腺癌	PAI+NS+LID+DMS	顺铂+NS+LID+DMS	①②

注:PAI为铜绿假单胞菌注射液,LID为利多卡因,DMS为地塞米松,NS为0.9%氯化钠注射液,5-Fu为5-氟尿嘧啶,IL-2为白介素-2。
①为总有效率。②为主要不良反应发生率。

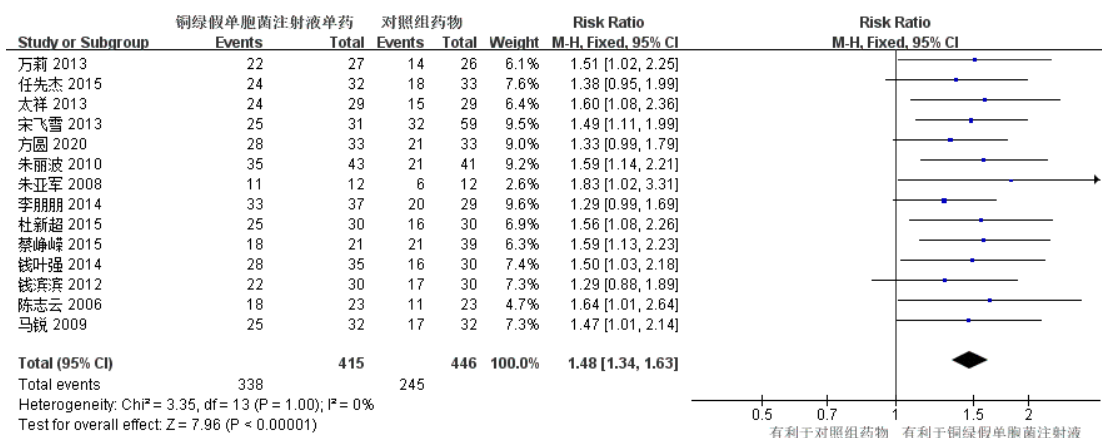


图2 恶性胸腔积液(MPE)的铜绿假单胞菌注射液组(PAI组)与其他药物对照组总有效率比较的森林图

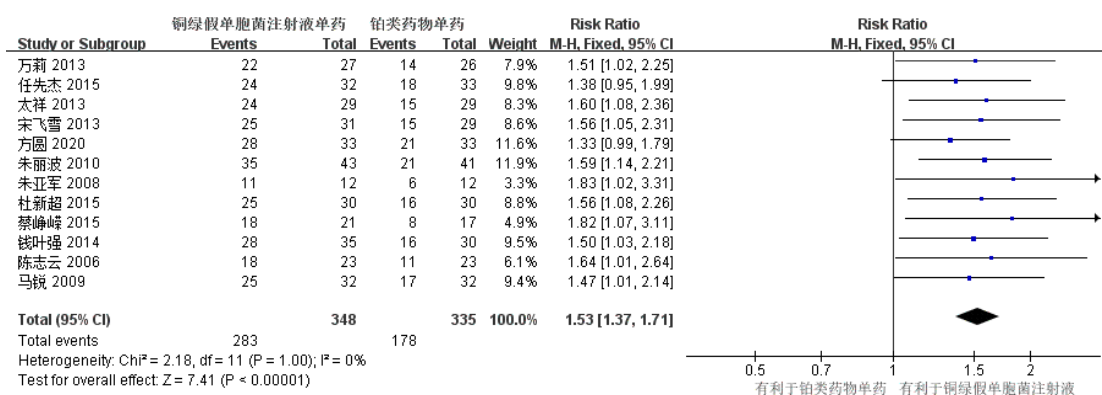


图3 恶性胸腔积液(MPE)的铜绿假单胞菌注射液组(PAI组)与铂类药物组总有效率比较的森林图

表2 恶性胸腔积液的PAI组与对照组不良反应发生率的Meta分析结果

不良反应类型	文献数量及来源/ 篇[文献序号]	PAI组	对照组	异质性检验		效应模型	RR(95%CI)	Z值	P值
				I ² /%	P值				
胸痛	13 ^[4,6-17]	89/392	51/423	0	0.620	固定	1.90(1.38,2.61)	3.93	<0.001
发热	13 ^[4,6-17]	67/392	43/423	0	0.480	固定	1.67(1.17,2.38)	2.80	0.005
消化道反应	13 ^[4,6-17]	18/392	138/423	57	0.008	随机	0.14(0.06,0.31)	4.79	<0.001
骨髓抑制	13 ^[4,6-17]	7/392	90/423	25	0.200	固定	0.16(0.09,0.28)	6.54	<0.001
肝功能损害	7 ^[6,10-11,14-17]	0/206	22/198	0	0.970	固定	0.13(0.04,0.40)	3.58	0.003

表3 PAI组与铂类药物组比较病人不良反应发生率的Meta分析结果

不良反应类型	文献数量及来源/ 篇[文献序号]	PAI组	铂类药物组	异质性检验		效应模型	RR(95%CI)	Z值	P值
				I ² /%	P值				
胸痛	11 ^[4,6-7,9,11-17]	65/325	34/312	0	0.460	固定	1.83(1.25,2.68)	3.12	0.002
发热	11 ^[4,6-7,9,11-17]	47/325	27/312	1	0.440	固定	1.66(1.07,2.57)	2.25	0.020
消化道反应	11 ^[4,6-7,9,11-17]	17/325	110/312	56	0.020	随机	0.13(0.06,0.32)	4.62	<0.001
骨髓抑制	11 ^[4,6-7,9,11-17]	7/325	73/312	5	0.390	固定	0.14(0.08,0.26)	6.47	<0.001
肝功能损害	6 ^[6,11,14-17]	0/176	17/168	0	0.950	固定	0.14(0.04,0.48)	3.16	0.002

小,见图4。

3 讨论

PAI是我国学者以铜绿假单胞菌-甘露糖敏感血凝菌毛株(PA-MSHA)为载体利用生物工程技术制成的新型制剂,其主要机制是通过甘露糖敏感性菌毛与高甘露糖表达型的肿瘤细胞特异性结合,影响其生物学行为,进而发挥一系列抗肿瘤作用。此

外,PAI还可以改善肿瘤微环境,增强机体肿瘤免疫应答,减少免疫逃逸。多项研究^[21-22]表明,PAI在乳腺癌、肺癌等恶性肿瘤化疗的辅助治疗中被证明有效。因其广谱辅助抗肿瘤作用,PAI已被CFDA批准用于恶性肿瘤的辅助治疗,其药品说明书推荐的给药方式为上臂皮下注射,而其胸腔灌注这种超说明书给药方法的疗效和安全性如何,目前尚未明确。

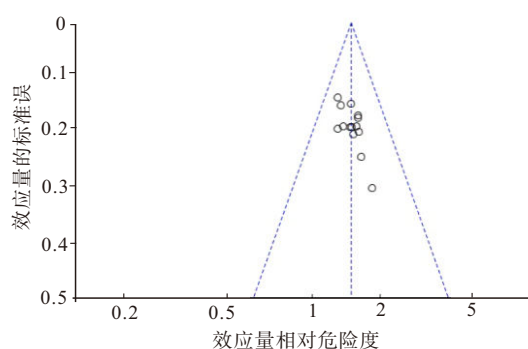


图4 纳入恶性胸腔积液行铜绿假单胞菌注射液(PAI)胸腔灌注治疗研究的总有效率倒漏斗图

因此评价PAI单药胸腔灌注治疗MPE的疗效和安全性具有重要的临床意义。

本研究的疗效方面结果显示,与铂类药物单药相比,PAI单药胸腔灌注治疗MPE的疗效更优。安全性方面结果显示,PAI胸腔灌注治疗的主要不良反应是胸痛和发热,这可能与PAI直接刺激胸膜、诱发急性炎症反应有关,临床上这两种不良反应可通过止痛、退热等对症处理后缓解,而PAI胸腔灌注治疗的消化道反应、骨髓抑制和肝功能损害发生率,且无其他严重不良反应存在,故PAI单药胸腔灌注治疗MPE的安全性较好。

本研究的局限性方面,首先,纳入的研究质量低、样本量小;其次,纳入的研究为针对不同恶性肿瘤相关MPE的治疗,观察时间存在差异,用药剂量不同,这些均可能对结果产生影响;最后,本研究纳入的文献均为已发表的文献,缺乏灰色文献的支持,可能存在一定的发表偏倚风险。这些局限性在一定程度上减弱了本研究的循证医学证据强度。

综上所述,PAI单药胸腔灌注治疗MPE与对照组及铂类药物单药组相比可以提高临床疗效,虽然其增加了胸痛、发热的发生风险,但消化道反应、骨髓抑制和肝功能损害发生风险低,但该结论仍需要高质量、大样本的RCT进一步验证,从而为PAI胸腔灌注治疗MPE提供更为有力的循证医学证据。

参考文献

- [1] 中国恶性胸腔积液诊断与治疗专家共识组. 恶性胸腔积液诊断与治疗专家共识[J]. 中华内科杂志, 2014, 53(3):252-256.
- [2] CLIVE AO. Predicting survival in malignant pleural effusion: development and validation of the LENT prognostic score[J]. Thorax: The Journal of the British Thoracic Society, 2014, 69(12): 1098-1104.
- [3] 龙婧, 郑琪, 马婕群, 等. 恶性胸腔积液治疗的研究进展[J].

医学综述, 2019, 25(3):470-474.

- [4] 蔡峥嵘. 铜绿假单胞菌注射液胸腔注射治疗肺腺癌恶性胸水疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2015, 20(7):1168-1170.
- [5] 陈志云, 谭清和, 倪静怡. 绿脓杆菌制剂经胸腔注入治疗恶性胸水的疗效观察[J]. 现代医药卫生, 2006, 22(19):2981-2981.
- [6] 杜新超, 吴昆, 朱海勇, 等. 铜绿假单胞菌注射液治疗恶性胸腔积液疗效观察[J]. 疑难病杂志, 2015, 14(6):593-595.
- [7] 方圆. 铜绿假单胞菌注射液治疗非小细胞肺癌患者恶性胸腔积液效果及安全性分析[J]. 淮海医药, 2020, 38(1):5-7.
- [8] 李朋朋, 邝先奎, 董文杰, 等. 铜绿假单胞菌注射液联合多西他赛和顺铂治疗肺癌所致恶性胸腔积液疗效观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2014, 28(3):296-297, 300.
- [9] 马锐. 铜绿假单胞菌制剂腔内治疗恶性胸腔积液的疗效观察[J]. 肿瘤防治研究, 2009, 36(6):523-524.
- [10] 钱滨滨. 铜绿假单胞菌制剂治疗恶性胸水临床疗效分析[J]. 医药前沿, 2012, 2(32):213.
- [11] 钱叶强. 铜绿假单胞菌注射液治疗恶性胸腔积液的临床观察[J]. 吉林医学, 2014, 35(25):5621-5622.
- [12] 任先杰. 胸腔灌注铜绿假单胞菌注射液治疗非小细胞肺癌患者恶性胸腔积液的临床观察[J]. 临床肺科杂志, 2015, 20(9): 1618-1620.
- [13] 宋飞雪, 裴霞霞, 金七妹, 等. 铜绿假单胞菌注射液在恶性胸腔积液治疗中的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床, 2013, (18): 1127-1129.
- [14] 太祥, 许虎, 雷常成, 等. 胸腔灌注铜绿假单胞菌制剂治疗恶性胸腔积液的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(1): 26-27.
- [15] 万莉. 铜绿假单胞菌注射液治疗恶性胸腔积液的临床观察[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(3):401-402.
- [16] 朱丽波, 王颖杰, 刘庆媛. 铜绿假单胞菌制剂经胸腔注入治疗恶性胸腔积液临床疗效观察[J]. 中国医药导报, 2010, 7(10): 103-104.
- [17] 朱亚军, 李森. 绿脓杆菌制剂治疗恶性胸腔积液的临床观察[J]. 实用癌症杂志, 2008, 23(1):84.
- [18] UEDA T. Bevacizumab helped resolve pericardial and pleural effusion that was associated with malignant ovarian clear cell carcinoma[J]. Gynecologic Oncology Reports, 2016, 2(16): 11-13.
- [19] DING H, HU GL, ZHENG XY, et al. The method quality of cross-over studies involved in cochrane systematic reviews[J]. PLoS One, 2015, 10: e0120519. DOI: 10.1371/journal.pone.0120519.
- [20] 张超, 鄢金柱, 孙凤, 等. 网状Meta分析一致性的鉴别与处理方法[J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14(7):884-888.
- [21] XU WH. Inhibition of autophagy enhances the cytotoxic effect of PA-MSHA in breast cancer[J]. BMC cancer, 2014, 21(14): 273-281.
- [22] ZHAO XM. PA-MSHA in combination with EGFR tyrosine kinase inhibitor: a new strategy to overcome the drug resistance of non-small cell lung cancer cells[J]. Oncotarget, 2016, 7(31):49384-49396.

(收稿日期:2020-07-24,修回日期:2020-09-03)