

白蛋白结合型紫杉醇联合铂类药物治疗头颈肿瘤的疗效及对自然杀伤细胞活性的影响

王娟¹, 葛方红², 曹剑锋¹, 何云华¹, 单桂芹¹

(1. 南通大学附属通州医院 肿瘤科, 江苏 南通, 226300;

2. 南通大学附属肿瘤医院 放疗科, 江苏 南通, 226361)

摘要: **目的** 探讨白蛋白结合型紫杉醇(nab-PTX)联合铂类药物治疗头颈肿瘤的疗效及对自然杀伤(NK)细胞活性的影响。**方法** 将75例头颈肿瘤患者随机分为2组,对照组($n=38$)采用紫杉醇(PTX)联合铂类药物治疗,观察组($n=37$)采用nab-PTX联合铂类药物治疗。比较2组不同时点疾病控制率(DCR)、NK细胞活性、毒副反应。随访1年,比较2组患者生存率。**结果** 观察组治疗后1、2、4个周期的疾病控制率均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组周围神经炎、腹泻、恶心呕吐、白细胞减少、血小板减少等毒副反应发生率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组治疗后2、4个周期时NK细胞活性均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。随访1年时,观察组生存率高于对照组,生存时间长于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。**结论** 头颈肿瘤患者接受nab-PTX联合铂类治疗的效果显著,可延长生存期,提高NK细胞活性,降低不良反应发生率。

关键词: 白蛋白结合型紫杉醇; 紫杉醇; 铂类药物; 头颈肿瘤; 化疗

中图分类号: R 739.9; R 961 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)20-052-04 DOI: 10.7619/jcmp.20213209

Efficacy of nanoparticle albumin-bound paclitaxel combined with platinum drugs in treatment of head and neck tumors and its influence on activity of natural killer cells

WANG Juan¹, GE Fanghong², CAO Jianfeng¹, HE Yunhua¹, SHAN Guiqin¹

(1. Department of Oncology, Tongzhou Hospital Affiliated to Nantong University, Nantong, Jiangsu, 226300; 2. Department of Radiotherapy, Tumor Hospital Affiliated to Nantong University, Nantong, Jiangsu, 226361)

Abstract: Objective To explore the efficacy of nanoparticle albumin-bound paclitaxel (nab-PTX) combined with platinum drugs in the treatment of head and neck tumors and its influence on the activity of natural killer (NK) cells. **Methods** Totally 75 patients with head and neck tumors were randomly divided into two groups. Control group ($n=38$) was treated with paclitaxel (PTX) and platinum drugs, while observation group ($n=37$) was treated with nab-PTX and platinum drugs. The disease control rate (DCR), activity of NK cells as well as toxic and side effects were compared between the two groups at different time points. After a year of follow up, the survival rate of the two groups was compared. **Results** The DCR of the observation group in 1 cycle, 2 and 4 cycles after treatment was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). The incidence rates of toxic and side effects such as peripheral neuritis, diarrhea, nausea and vomiting, leucopenia and thrombocytopenia in the observation group were significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). The activity of NK cells in the observation group was significantly higher than that in the control group at 2 and 4 cycles after treatment ($P<0.05$). After a year of follow-up, the survival rate of the observation group was significantly higher than that of the control group, and the survival time was

significantly longer than that of the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** The efficacy of nab-PTX combined with platinum drugs therapy is significant in patients with head and neck tumors, which can prolong the survival time, improve the activity of NK cells and reduce the incidence of adverse reactions.

Key words: nanoparticle albumin-bound paclitaxel; paclitaxel; platinum drugs; head and neck tumors; chemotherapy

头颈肿瘤是指发生在咽喉部、口腔、唇部的恶性肿瘤。受多种因素影响,近年来头颈肿瘤患病率不断升高,经流行病学^[1]估算统计,2012年全球新发病例约52万例,占有所有新发恶性肿瘤病例的3%。目前,头颈肿瘤的非手术治疗方式主要为化疗,紫杉醇(PTX)是化疗常用药,属于大分子细胞毒性药物,作为双萜紫杉烷类抗肿瘤药,PTX能够有效杀灭肿瘤细胞,抑制癌变因子转移、复制^[2-3]。但此类药物需要借助聚氧乙烯蓖麻油作为助溶剂,极易诱发过敏反应,甚至可加重骨髓抑制,引发脱髓鞘反应和外周神经轴突变性^[4]。

随着医疗技术的完善和改进,白蛋白结合型紫杉醇(nab-PTX)得到大力推广,作为纳米微粒白蛋白的载体,nab-PTX能够弥补传统PTX不足,改变助溶剂,无需类固醇药物处理,有效减少毒副作用,且通过半胱氨酸的酸性分泌蛋白途径和白蛋白受体穿胞途径来提高肿瘤外药物浓度,提高药效利用率,有效抑制肿瘤组织生长,获取满意的治疗效果^[5]。目前,临床上关于nab-PTX联合铂类的疗效报道较多,但将其运用于头颈肿瘤患者治疗的研究仍较少。本研究以自然杀伤

(NK)细胞活性、毒副作用、疾病缓解率、1年后生存率作为预后评估指标,分析nab-PTX联合铂类方案的近远期疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

前瞻性选取2019年1月—2020年6月收治的头颈肿瘤患者75例,男44例,女31例,平均年龄(62.35 ± 4.15)岁;临床分期为Ⅲ期48例,Ⅳ期27例;口咽癌13例,鼻腔癌16例,鼻咽癌22例,口腔癌9例,喉癌11例,外耳道癌4例。本研究符合《赫尔辛基宣言》的伦理审查标准。纳入标准:①符合头颈肿瘤临床诊断标准者^[6];②预计生存时间 ≥ 3 个月者;③无化疗药物过敏者;④签署书面知情同意书者。排除标准:①同时接受其他抗肿瘤治疗方案者;②未完成治疗方案者;③存在化疗禁忌证者。将75例患者随机分为观察组37例和对照组38例,2组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 2组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)[$n(\%)$]

组别	n	年龄/岁	性别		临床分期	
			男	女	Ⅲ期	Ⅳ期
观察组	37	62.48 ± 4.29	24(64.86)	13(35.14)	26(70.27)	11(29.73)
对照组	38	62.23 ± 4.31	20(52.63)	18(47.37)	22(57.89)	16(42.11)

1.2 方法

所有患者给予卡铂(齐鲁制药,国药准字H20020181)静脉滴注 300 mg/m^2 ,滴注时间超过60 min,第1天;或顺铂(齐鲁制药有限公司,国药准字H37021358)静脉注射 25 mg/m^2 第1~3天。对照组静脉滴注PTX(扬子江药业,国药准字H20053001),第1天,每次 135 mg/m^2 ,且在给药前30 min肌肉注射25 mg异丙嗪(酒泉大得利制药,国药准字H62020337),静脉滴注100 mg雷尼替丁(福建省闽东力捷迅药业,国药准字

H20041735)、10 mg地塞米松(江苏吴中医药集团,国药准字H32021399)。观察组静脉滴注nab-PTX(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20183378) 130 mg/m^2 ,第1、8天静脉滴注,注射前无需预处理。2组均以21 d为1个周期,连续治疗4个周期。

1.3 观察指标

①采用赛默飞公司Attune NxT流式细胞仪测定NK细胞活性;②观察并记录毒副作用,包括周围神经炎、腹泻、恶心呕吐、贫血、白细胞减

少、血小板减少等；③ 随访 12 个月，统计 2 组患者生存率，计算平均生存时间。

1.4 判定标准^[7]

疾病控制率(DCR) = [完全缓解(CR) + 部分缓解(PR) + 疾病稳定(SD)] / 总例数 × 100%。CR: 靶病灶消失; PR: 靶病灶直径之和减少 ≥ 30%; SD: 直径之和减少 < 30% 或增加 < 20%; 疾病进展(PD): 病灶直径之和增大 ≥ 20% 或出现新的病变。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行处理, 计数资料行独立样本 χ^2 检验或广义方程分析, 采用 (%) 表示, 采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析生存率, 以 Log-rank (Mantel-Cox) 检验差异性; 计量资料符合正态分布采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较行 t 检验, $F_{交互}$ 、 $F_{时点}$ 、 $F_{组间}$ 运用重复测量方差分析, 两两比较采用 LSD- t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组不同时点 DCR 比较

治疗后 1、2、4 个周期时, 2 组组内不同时点 DCR 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 观察组治疗后 1、2、4 个周期时 DCR 均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组不同时点 DCR 比较 [n(%)]

组别	n	治疗后 1 个周期	治疗后 2 个周期	治疗后 4 个周期
观察组	37	18(48.65) Δ	22(59.46)* Δ	28(75.68)* Δ
对照组	38	10(26.32)	13(34.21)*	20(52.63)*

与治疗后 1 个周期比较, ** $P < 0.01$;
与治疗后 2 个周期比较, ## $P < 0.01$; 与对照组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

2.2 2 组不同时点 NK 细胞活性比较

治疗前, 2 组 NK 细胞活性比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后 2、4 个周期, 2 组 NK 细胞活性均较治疗前逐步升高, 且组内不同时点 NK 细胞活性比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组治疗后 2、4 个周期时 NK 细胞活性均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组不同时点 NK 细胞活性比较 ($\bar{x} \pm s$) %

组别	n	治疗前	治疗后 2 个周期	治疗后 4 个周期
观察组	37	17.76 \pm 2.21	21.48 \pm 2.63* Δ	24.13 \pm 2.43* Δ
对照组	38	17.59 \pm 2.33	18.65 \pm 1.32*	21.75 \pm 1.17* Δ

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与治疗后 2 个周期比较, # $P < 0.05$;
与对照组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

2.3 2 组毒副反应比较

观察组周围神经炎、腹泻、恶心呕吐、白细胞减少、血小板减少等毒副反应发生率低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 2 组毒副反应比较 [n(%)]

毒副反应	观察组 (n = 37)	对照组 (n = 38)
周围神经炎	5(13.51)	13(34.21)
腹泻	1(2.70)	7(18.42)
恶心呕吐	1(2.70)*	7(18.42)
贫血	1(2.70)	2(5.26)
白细胞减少	5(13.51)*	14(36.84)
血小板减少	3(8.11)*	10(26.32)

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

2.4 2 组生存情况比较

观察组 1 年后生存率高于对照组, 生存时间长于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 5、图 1。

表 5 2 组生存率和生存时间比较 ($\bar{x} \pm s$) [n(%)]

组别	n	1 年后生存	生存时间/月
观察组	37	33(89.19)*	10.25 \pm 0.36**
对照组	38	26(68.42)	8.45 \pm 1.16

与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

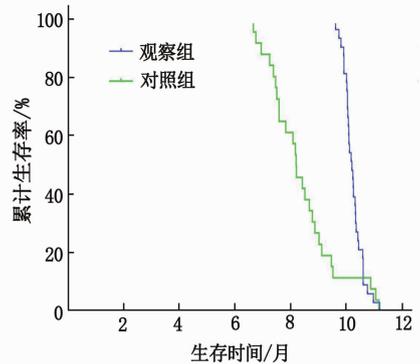


图 1 2 组患者生存情况分析

3 讨论

研究^[8]显示, 头颈肿瘤占全身肿瘤的 22%, 位居所有恶性肿瘤的第 6 位, 早期病例可通过手术治疗切除病变组织, 阻止癌变因子转移, 但头颈肿瘤症状发病隐匿, 易被忽略, 患者确诊时大多为中晚期, 故多采取化疗干预。卡铂作为第 2 代铂类化合物, 能够作用于 DNA 鸟嘌呤上, 引起链内交联及 DNA 链间交联, 阻止螺旋解链, 破坏 DNA 分子, 干扰其合成, 发挥一定的抗肿瘤功效, 但单用效果欠佳, 故常作为辅助类用药。PTX 是紫杉烷类二萜化合物, 能够通过被动扩散进细胞膜, 并

直接作用于细胞微管网,抑制纺锤体正常形成,加速微管二聚体聚合速度,阻断癌细胞周期形成,促使肿瘤细胞异常有丝分裂,具有极为独特的抗肿瘤机制^[9-10]。PTX 水溶性极低,不溶于水,常需以无水乙醇、聚氧乙烯蓖麻油作为助溶剂,但以上两种成分存在生物学效应,在体内释放组胺、降解后,可引起血液毒性、神经毒性、严重过敏等不良反应。

作为一种不含聚氧乙烯蓖麻油的全新 PTX 制剂, nab-PTX 以人血白蛋白为载体,利用高压振动技术将人血白蛋白和 PTX 制成纳米微粒冻干剂,通过静脉滴注能够形成粒径约为 130 nm 的纳米悬浮液,利用肿瘤摄取营养生物制剂的特性,药效可直接作用至肿瘤部位,避免助溶剂引起的不良反应,安全性较高^[11-12]。本研究中,观察组各时间点 DCR 均高于对照组,说明 nab-PTX 在抗肿瘤功效中具有显著作用。作为新型 PTX 药, nab-PTX 不仅与 PTX 作用相似,能够将细胞周期阻断于 G₂/M 周期,有效抑制肿瘤细胞异常有丝分裂,还可增强 PTX 水溶性,增强对肿瘤细胞靶向识别,有效抑制癌变因子转移、生长、复制,更具有消除半衰期长、血药浓度-时间曲线下面积小、清除率高优势^[13-14]。

有研究^[15]表明, NK 细胞活性是反映抗肿瘤效应的重要预后评估指标。本研究结果显示, 2 组接受相应化疗方案干预后的 NK 细胞活性均有所改善,说明 PTX 具有一定抗肿瘤作用,但观察组治疗后 NK 细胞活性改善情况更优,说明 nab-PTX 能够将抗肿瘤效应发挥至最大。与传统 PTX 制剂比较, nab-PTX 能够更快离开血液并分布至组织,不仅可与血管内皮细胞膜表面特异性白蛋白细胞结合,激活细胞膜囊泡,导致受体介导的白蛋白药物进入细胞膜,完成跨膜运转,使得药物更易进入肿瘤细胞,而且对组织亲和力较高,有效促使药物从组织间靶向聚集至肿瘤细胞内,获取满意的治疗效果^[16]。本研究还显示, nab-PTX 治疗安全性较高,即使出现不良反应,也多为轻度,患者大多可耐受,原因是 nab-PTX 作为新型紫杉醇,无需使用助溶剂,可大大降低不良反应发生率,且最大血药浓度是传统紫杉醇的 6.5 倍,以白蛋白作为载体,并不影响紫杉醇代谢,且无需通过正常组织,减少对正常细胞毒性反应,降低神经病变等不良反应。从远期疗效分析,观察组 1 年后生存率高于对照组,进一步证明 nab-PTX 具有显著的抗肿瘤效果,在微囊蛋白-1 (caveolin-1) 帮助

下利于胞吞作用将 nab-PTX 送至组织间隙,并在肿瘤组织内蓄积,可提高药物吸收利用度,更好抑制肿瘤细胞生长,延长患者生存时间^[17]。

综上所述, nab-PTX 联合铂类具有显著的抗肿瘤作用,不仅能够增加药效分布面积,提高药物吸收利用率,还可提高用药安全性。本研究也存在样本量较少、纳入人群不广泛等局限性,后续需扩大样本进行深入研究。

参考文献

- [1] 郑璐, 胡静, 许权, 等. 紫杉醇、紫杉醇脂质体和白蛋白结合型紫杉醇在头颈肿瘤中的疗效比较[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(11): 1391-1394.
- [2] 王蓓蓓, 李玉芝, 王丽华, 等. 紫杉醇或多西他赛联合奈达铂在宫颈癌新辅助化疗中的疗效及安全性[J]. 蚌埠医学院学报, 2017, 42(7): 864-867.
- [3] 李楠, 孙亚楠, 杨亮, 等. 紫杉醇腹腔热灌注治疗晚期卵巢癌临床观察[J]. 河北医科大学学报, 2017, 38(12): 1409-1412.
- [4] 葛琳. 紫杉醇脂质体联合贝伐珠单抗治疗中晚期胃癌的疗效及其对免疫功能的影响[J]. 中国基层医药, 2018, 25(11): 1387-1390.
- [5] 刘寿贵, 林舜国. 白蛋白结合型紫杉醇治疗紫杉类耐药转移性乳腺癌 47 例[J]. 肿瘤学杂志, 2018, 24(7): 692-695.
- [6] 雷大鹏, 刘大豆, 马小洁, 等. 2015 年中华医学会杂志社指南与进展巡讲头颈外科专业(青岛站)暨全国头颈肿瘤手术治疗专题学术会议纪要[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 50(10): 865-866.
- [7] GOYAL S, OAK E, LUO J, *et al.* Minimal activity of nanoparticle albumin-bound (nab) paclitaxel in relapsed or refractory lymphomas: results of a phase-I study[J]. Leuk Lymphoma, 2018, 59(1/2): 357-362.
- [8] 肖鑫, 彭万仁, 汪超. 紫杉醇脂质体联合卡铂与紫杉醇联合卡铂治疗头颈部肿瘤的临床疗效[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2017, 24(6): 689-691.
- [9] 房伟, 马云涛, 马世勋, 等. 复方苦参注射液联合紫杉醇和替吉奥治疗晚期胃癌的临床疗效观察[J]. 西部中医药, 2021, 34(4): 100-104.
- [10] 张志安, 易红艳. 紫杉醇联合铂类新辅助化疗局部晚期宫颈癌效果及对 Smac、Survivin、MMP-2 表达的影响[J]. 河北医学, 2018, 24(3): 385-389.
- [11] 刘寿贵, 林舜国. 白蛋白结合型紫杉醇治疗紫杉类耐药转移性乳腺癌 47 例[J]. 肿瘤学杂志, 2018, 24(7): 692-695.
- [12] QIN S, YU H, WU X, *et al.* Weekly albumin-bound paclitaxel/cisplatin versus gemcitabine/cisplatin as first-line therapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer: A phase II open-label clinical study[J]. Chin J Cancer Res, 2019, 31(2): 339-348.
- [13] 何芳, 王红梅, 贾保昌, 等. 白蛋白结合型紫杉醇在局部晚期/晚期头颈部肿瘤治疗中的研究进展及展望[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(20): 1061-1066.
- [14] 李文文, 韩磊, 张志国, 等. 白蛋白结合型紫杉醇治疗晚期难治性恶性肿瘤的疗效及安全性[J]. 中国医师杂志, 2019, 21(12): 1803-1807.
- [15] HU Z, ZHENG B, XU J, *et al.* An albumin-bound drug conjugate of paclitaxel and indoleamine-2, 3-dioxygenase inhibitor for enhanced cancer chemo-immunotherapy[J]. Nanotechnology, 2020, 31(29): 295101.
- [16] 刘萍萍, 李敏, 笪洁. 白蛋白结合型紫杉醇作为三线及以上方案治疗晚期恶性肿瘤的临床观察[J]. 安徽医药, 2016, 20(8): 1565-1567.
- [17] 鲁翰林, 宋盈莹, 申春春, 等. 紫杉醇对 IL-36 γ 诱导的抗肿瘤作用的影响[J]. 江苏大学学报: 医学版, 2018, 28(5): 381-385.

(本文编辑: 梁琥)