大剂量高聚金葡素注射液联合奥沙利铂、顺铂腹腔内灌注治疗恶性腹腔积液效果比较

周聆 张为强 (上海市北医院肿瘤科 上海 200435)

摘 要 目的:观察大剂量高聚金葡素注射液分别联合奥沙利铂、顺铂腹膜腔内灌注治疗恶性腹腔积液的临床疗效及不良反应。方法:60例癌性腹腔积液患者分为A组32例,B组28例。A组采用腹膜腔内置细导管持续引流后腹腔内灌注大剂量高聚金葡素注射液联合奥沙利铂;B组采用腹膜腔内置细导管持续引流后腹腔内灌注大剂量高聚金葡素注射液联合顺铂。每周治疗1次,连用4周为1疗程。比较两组临床疗效与药品不良反应。结果:A组腹腔积液治疗完全缓解率18.8%,总有效率90.7%,均明显高于B组($P < 0.05$)。A组腹痛发生率明显高于B组($P < 0.05$);两组不良反应总发生率及其余症状发生率比较,无显著差异($P > 0.05$)。结论:大剂量高聚金葡素注射液联合奥沙利铂腹腔内灌注与大剂量高聚金葡素注射液联合顺铂比较疗效更高,虽腹痛不良反应较明显,但经对症处理后患者均能耐受,可作为治疗恶性腹腔积液有效方法之一。

关键词 恶性腹腔积液;高聚金葡素注射液;奥沙利铂;顺铂
中图分类号: R979.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1008-049X(2016)05-0920-03

Efficacy Comparison of Highly Agglutinative Staphylococcin Injection at High Dose Combined with Oxaliplatin or Cisplatin with Intraperitoneal Perfusion in the Treatment of Malignant Peritoneal Effusion

Zhou Ling, Zhang Weiqiang (Department of Oncology, Shanghai Shibei Hospital, Shanghai 200435, China)

ABSTRACT **Objective:** To observe the clinical efficacy and side effects of highly agglutinative staphylococcin injection at high dose combined with oxaliplatin or cisplatin with intraperitoneal perfusion in the treatment of malignant peritoneal effusion. **Methods:** Totally 60 patients with malignant peritoneal effusion were divided into two groups, 32 cases in group A, and 28 cases in group B. Group A was treated with staphylococcin at high dose combined with oxaliplatin with intraperitoneal infusion after peritoneal cavity catheter drainage, and group B was treated with staphylococcin at high dose combined with cisplatin with intraperitoneal infusion after peritoneal cavity catheter drainage. All patients underwent the treatment once a week, and continuous four weeks for a courese. The clinical efficacy and adverse drug reactions were compared between the two groups. **Results:** The complete response rate of group A was 18.8%, and the total effective rate was 90.7%, which were both significantly higher than those of group B ($P < 0.05$). The incidence of abdominal pain in group A was higher than that in group B ($P < 0.05$), while there were no significant differences in the total incidence of adverse drug reactions and the other symptoms between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Staphylococcin at high dose combined with oxaliplatin with intraperitoneal perfusion is more effective than staphylococcin at high dose combined with cisplatin. Although abdominal pain in group A is obvious, the patients are able to tolerate with it after the symptomatic treatment, therefore, staphylococcin at high dose combined with oxaliplatin with intraperitoneal perfusion can be used as one of effective methods for the treatment of malignant peritoneal effusion.

KEY WORDS Malignant peritoneal effusion; Highly agglutinative staphylococcin; Oxaliplatin; Cisplatin

恶性腹腔积液是晚期肿瘤常见并发症之一,是肿瘤广泛播散的结果,预后差,中位生存期仅数周至数月,严重影响了患者的生存质量。目前有效治疗手段少,单一化疗局部应用不良反应大,患者不易耐受。顺铂是腹腔化疗中的常用药物,局部治疗有较好疗效,缺点是胃肠道不良反应比较明显,部分患者可能发生肾小管损伤从而导致肾功能异常。奥沙利铂属于第三代铂类抗肿瘤药物,肾脏毒性较顺铂明显降低,但在局部腹腔化疗中临床研究依据较少。有文献报道高聚金葡素注射液单独腔内灌注消除恶性胸腹水有效率达50%,如与化疗药物同时灌注,疗效将大大提高,还可减轻因放、化疗引起的胃肠道反应[1]。本文观察比较大剂量高聚金葡素注射液分别联合奥沙利铂或顺铂进行腹腔内灌注治疗的疗效及不良反应,评价两种方案的耐受性。报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2013年8月~2014年11月我院收治的恶性腹腔积液患者60例,男26例,女34例;年龄26~78岁,平均59±16.8岁;胃癌15例,肠癌12例,卵巢癌9例,肝胆癌11例,宫颈癌6例,胰腺癌7例。入选标准:①原发肿瘤均经病理组织细胞学或影像学证实;②均经B超或CT证实为大量腹腔积液,且积液性质为恶性;③生活质量KPS评分50~70分,平均60±7.2分;④预计生存期>3月;⑤患者近半年内均未行全身化疗;⑥患者治疗前肝肾功能及心功能基本正常,血常规:WBC≥$4 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,Hb≥85 $g \cdot L^{-1}$,Plt≥$75 \times 10^9 \cdot L^{-1}$。本研究

通讯作者:周聆 Tel:13761581318 Email:babyzhouling@163.com

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

方案经市北医院伦理委员会审批通过，入选患者全部签署知情同意书。60 例患者根据住院号交替随机分为 A，B 两组，两组治疗前基线资料比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性，见表 1。

表 1 两组患者一般情况比较（n）

项目	A 组	B 组
例数	32	28
男 / 女	14/18	11/17
中位年龄（岁）	64	68
原发肿瘤类型		
胃癌	8	7
肠癌	7	5
卵巢癌	4	5
肝胆癌	6	5
宫颈癌	3	3
胰腺癌	4	3
KPS 评分		
50 ~ 60	18	17
60 ~ 70	14	11
既往放化疗	20	18

1.2 治疗方法

患者取平卧位，选择右侧麦氏点进行常规穿刺后置入猪尾巴导管持续腹腔闭式引流，根据病情每日引流 1 500 ~ 2 000 ml，引流 3 ~ 4 d 直至少量腹水。A 组腹腔内注入 0.9% 氯化钠注射液 20 ml + 高聚金葡素注射液（沈阳协合生物制药股份有限公司，规格：500 IU/ 支，批号：20131154 ）20 000 IU、0.9% 氯化钠注射液 10 ml + 利多卡因 100 mg + 地塞米松 5 mg、5% 葡萄糖注射液 500 ml + 奥沙利铂（江苏恒瑞制药有限公司，规格：50 mg/ 支，批号：15020815 ）200 mg。B 组腹腔内注入 0.9% 氯化钠注射液 20 ml + 高聚金葡素注射液（沈阳协合生物制药股份有限公司，规格：500 IU/ 支，批号：20131154 ）5 000 IU、0.9% 氯化钠注射液 10 ml + 利多卡因 100 mg + 地塞米松 5 mg、0.9% 氯化钠注射液 500 ml + 顺铂（江苏豪森制药有限公司、规格：30 mg/ 支，批号：2WA2R1504017A ）60 mg。两组均为每周治疗 1 次，连用 4 周为 1 疗程，治疗结束后 4 周评价疗效。所有患者腹腔灌注后 2 h 内嘱患者每 15 min 变换 1 次体位，以利于药物在腹腔内均匀分布。所有患者治疗期间均未同时接受其他全身治疗。

1.3 观察指标与疗效评价标准

根据 B 超影像学诊断，腹水量以 B 超下液体暗区长度（cm）评价，将腹水分为大量、中量及少量：全腹腔、肝脏周围均有腹水为大量；盆腔内有液体为中量；仅膀胱后壁及周围有液体，且液体暗区 < 5cm 为少量。采用 WHO 标准[3] 判定近期疗效：完全缓解（CR）：腹水完全吸收，症状改善，持续 1 个月以上；部分缓解（PR）：腹水吸收超过 50%，持续 1 个月以上；稳定（SD）：腹水吸收不足 50%，持续 1 个月以上；恶化（PD）：腹水无变化或增加。有效率以 CR + PR 计算。

治疗期间观察两组药品不良反应发生情况，计算不良反应发生率。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学处理，计数资料比较采用 t 检验，计数资料比较采用 χ^2 检验，$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

A 组完全缓解率和有效率均明显高于 B 组（$P < 0.05$）。见表 2。

表 2 两组患者疗效比较 [n（%）]

组别	CR	PR	SD	PD	有效率
A 组（$n = 32$）	6（18.8[a]）	23（71.9）	1（3.1）	2（6.2）	29（90.7[a]）
B 组（$n = 28$）	2（7.1）	18（64.3）	4（14.3）	4（14.3）	20（71.4）

注：与 B 组比较，[a]$P < 0.05$。

A 组腹痛发生率明显高于 B 组（$P < 0.05$）；两组不良反应总发生率及其余症状发生率比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。见表 3。两组均未见明显骨髓抑制、感染、肝肾损害等并发症发生。不良反应经对症治疗后均缓解。

表 3 两组患者药品不良反应比较 [n（%）]

组别	腹痛	发热	呕吐	总发生率（%）
A 组（$n = 32$）	10（31.3[a]）	6（18.8）	1（3.1）	53.1
B 组（$n = 28$）	2（7.1）	5（17.9）	2（7.1）	32.1

注：与 B 组比较，[a]$P < 0.05$。

3 讨论

目前抗肿瘤治疗分为全身治疗和局部治疗。因 80% 晚期肿瘤合并恶性腹腔积液患者 KPS 评分仅 50 ~ 60 分，已不能耐受全身化疗；同时其原发肿瘤常对全身化疗不敏感，故局部治疗（腹腔内穿刺抽液 + 注药）仍是目前治疗恶性腹腔积液最有效的方法[3]。

高聚金葡素注射液是从高效、低毒的葡萄球菌代谢产物中提取的一种新型抗肿瘤生物反应调节药，具有广泛的生物学效应。能直接杀伤积液及胸腹膜腔内的恶性肿瘤细胞，而不损伤正常细胞；能直接刺激胸腹膜腔内中性粒细胞和淋巴细胞，其释放成纤维细胞刺激因子，引起胸腹膜纤维化而闭锁胸腹腔；同时其含有游离凝固酶，能和凝固酶原形成稳定的复合物，后者具有凝血酶样活性，使纤维蛋白转为不溶性纤维蛋白，减少恶性渗出。

顺铂是一种常用腔内注射化疗药物，有双重的烷化剂作用，能抑制 DNA 合成，属细胞周期非特异性药物。其胸腹腔内给药时曲线下面积（AUC）比血浆大 4 倍，其峰值浓度（CDK）比血浆高 22 倍，能最大限度地杀伤肿瘤细胞，并在腔内维持较长的有效杀伤浓度；顺铂腔内注射可使胸腹膜间皮细胞纤维化，小血管闭塞以减少恶性渗出，且不良反应轻。临床研究表明，高聚金葡素注射液与化疗药物顺铂联合腹腔内注射能发挥协同作用，较单用顺铂有效率提高，应用大剂量高聚金葡素注射液（常用量的 2 ~ 3 倍），腹水吸收疗效增加更明显，且无明显不良反应[3,4]。

奥沙利铂作为第三代铂类抗肿瘤药物，在胃肠道肿瘤化

（下转第 941 页）

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

沙康唑这一新品种。

棘白菌素是第一个通过抑制 β-1,3-*D*-葡聚糖合成酶而靶向于真菌细胞壁的新型抗真菌药,广谱覆盖常见念珠菌和曲霉菌,对耐氟康唑菌株和对氟康唑天然不敏感的克柔念珠菌有较好抗菌活性且无交叉耐药,批准用于其他抗真菌药治疗失败时的补救。首个该类药物卡泊芬净于 2001 年上市,由于该类药物以真菌细胞壁为作用靶位,而人类细胞没有细胞壁,因此与其他类抗真菌药相比,棘白霉素类具有靶向性好,内在毒性低等优点[5]。由于这些优势,尽管该类药物价格昂贵,但 DDDs 仍呈现逐年上升趋势。武汉地区使用的该类药物有卡泊芬净和米卡芬净,均只有注射剂一种剂型。其 DDC 排名均为前列,其中卡泊芬净注射剂始终名列第一,在 2013 年和 2014 年,由于排名第二的伏立康唑注射剂 DDC 下降,米卡芬净升至第二。米卡芬净在后两年的销售金额涨幅较大,排序由 2012 年的第 8 跃升至第 5,和该药的 DDDs 值不断攀升有关,表明临床对该类药物认可度高。

武汉地区使用的丙烯胺类药物中,特比萘芬具有广谱抗真菌作用,口服吸收良好,主要用于皮肤癣菌病的治疗。阴道用特比萘芬制剂主要为泡腾片,用于治疗念珠菌性阴道炎,其 DDDs 较高,在阴道制剂中仅次于制霉菌素栓,但由于其增长幅度不大,后两年排序有所下降。

多烯类药物在 2013 年增长率近 50%,主要原因和两性霉素 B 注射剂的 DDC 增加较大有关。制霉菌素阴道用制剂的 DDDs 三年来始终居于前列,尤其是其复方制剂制霉菌素硝呋太尔栓,DDDs 位居第一;其 DDC 较低也是市场用量较高的原因之一。复方制剂中,硝呋太尔为硝基呋喃类衍生物,对滴虫、细菌、白色念珠菌等均具有活性;制霉菌素对念珠菌属具较强活性,两者联合使用可广泛用于混合型阴道感染、防止出现霉菌二重感染和其他药物治疗后的复发,且两种成分之间无相互作用。由于具有上述优势,该制剂销售额始终位居前列。

总体而言,抗真菌药尤其是全身使用的抗真菌药价格昂贵、疗程较长、不良反应明显,且出现真菌耐药的现象,迫切需要临床合理使用抗真菌药。近年来持续开展的抗菌药专项整治活动已初见成效,但仍需要加强管理,使得临床用药更加合理、规范。

参 考 文 献

1 ATC/DDD Index 2015 [EB/OL]. *http://www.whocc.no/atc_ddd_index/*, 2015-12-16

2 欧阳灵莉. 吡咯类抗真菌药物的研究进展 [J]. 数理医药学杂质,2015,28(4):576-577

3 桂玲,李文博,刘东. 武汉地区 32 家医院 2009 ~ 2011 年抗真菌药应用分析 [J]. 中国药师,2013,16(12):1892-1894

4 周舒君,仇峰,杨世海,等. 伏立康唑的体外及体内药动学研究进展 [J]. 中国药房,2012,23(41):3918-3920

5 刘秀书,邹爱英. 棘白菌素类抗真菌药治疗深部真菌感染的临床应用进展 [J]. 天津药学,2014,26(6):70-72

(2015-10-13 收稿 2015-12-16 修回)

(上接第 921 页)

疗中地位日趋重要,近几年国内外研究实验表明奥沙利铂在腹腔转移瘤治疗中有着很好的疗效。Los 等[5] 在动物实验中发现腹腔中给予等量的奥沙利铂和顺铂,前者药动学参数更优。但奥沙利铂引起的急性腹膜炎症状严重地影响了其在临床上广泛应用。凌昕等[6] 给小鼠腹腔内注入不同浓度的奥沙利铂,24h 后腹膜急性炎症指标的积分与对照组(腹腔内注射葡萄糖组)无明显差异。临床上使用奥沙利铂进行腹腔化疗时,可同时局部给予利多卡因以抑制腹腔感觉神经冲动形成,必要时可适当给予镇痛药物减少腹部症状。

本研究使用了更大剂量的高聚金葡素注射液(常用剂量的 5 倍)分别联合奥沙利铂及顺铂腹腔内灌注,对比其疗效和不良反应。结果表明,高聚金葡素注射液联合奥沙利铂腹腔内灌注治疗恶性腹腔积液的有效率更高,虽腹痛不良反应明显增加,但经对症处理后患者均能耐受,可作为治疗恶性腹腔积液方法之一。本研究的缺陷在于样本量较小,且纳入患者涉及多种肿瘤,每一种肿瘤的病例数较少,无法进行分层分析,因此无法评估该两种方案对不同肿瘤是否具有相同疗效,有待今后继续进行大样本的深入研究。

参 考 文 献

1 童皖宁,卓安山,曹玉书. 高聚金葡素、香菇多糖联合顺铂治疗肺癌并发恶性胸腔积液的临床观察 [J]. 现代肿瘤医学, 2011, 11(19):2239-2242

2 何义富,罗会芹. 恶性腹水的内科处理进展 [J]. 临床肿瘤学杂志,2013,5(18):472-474

3 周锡建,唐新宇,李相勇,等. 恩格菲联合顺铂腔内注射治疗恶性胸腹腔积液的临床分析 [J]. 肿瘤防治研究,2005,32(11):731-732

4 候玉梅. 大剂量高聚高聚金葡素注射液在恶性腹水局部治疗中的应用 [J]. 河北医药,2007,29(3):224-225

5 Los G, Mutsaers PH, Ruevekamp M, *et al*. The use of oxaliplatin versus cisplatin in intraperitoneal chemotherapy in cancers restricted to the peritoneal cavity in the rat [J]. *Cancer Lett*, 1990, 51(2):109-117.

6 凌昕,姜峰. 奥沙利铂腹腔化疗腹膜急慢性反应的动物研究 [J]. 中国医学物理学杂志,2011,28(4):2813-2815

(2015-10-21 收稿 2016-02-05 修回)

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net