·综 述·

恶性胸腔积液的综合治疗新进展

王立伟 综述 焦顺昌 审校
中国人民解放军总医院肿瘤内科 (北京市 100853)

摘要 恶性胸腔积液 (malignant pleural effusion,MPE)是晚期恶性肿瘤的常见并发症。MPE 治疗的主要目的在于有效地控制胸腔积液,缓解呼吸困难,提高生活质量,延长生存期。本文综述了近年来 MPE 的多学科多模式的综合治疗现状及研究进展,特别是生物治疗等近年来的研究热点,总结了近年来出现的新药物及新手段。

关键词 胸腔积液 肿瘤 治疗
中图分类号 :R734.3 文献标识码 :A 文章编号 :1000-8179(2006)04-0236-04

The Recent Advancement in Comprehensive Treatment of Malignant Pleural Effusions

Wang Liwei Reviewed by Jiao Shunchang
Department of oncology, the PLA general hospital, Beijing

Abstract The malignant pleural effusions (MPE) is a common complication in advanced malignancies. The main purpose of MPE therapy lies in effective control of pleural effusions, ease of dyspnea, enhancement of the quality of life and extension of survival time. The article sums up recent comprehensive treatment status and research development of the multidisciplinary modes of MPE, esp. the hot spot such as biotherapy, etc. and summarizes the new drugs and novel means occurred in recent years.

Key words Malignancy Pleural effusion Therapy Review

恶性胸腔积液(malignant pleural effusion,MPE)是指由肺癌或其他部位恶性肿瘤累及胸膜或胸膜原发性肿瘤所致的胸膜腔积液，是晚期恶性肿瘤的常见并发症。几乎所有肿瘤均有侵犯胸膜的报道,其中肺癌最常见,约占 MPE 的 1/3。乳癌居第二位,再次是淋巴瘤，其他较少见的肿瘤还包括卵巢癌及胃肠道肿瘤，约 5%~10%的 MPE 找不到原发肿瘤灶[1]。一般认为肿瘤阻塞壁层胸膜血管、淋巴管,或转移至纵隔淋巴结,使胸腔积液的回流吸收受阻;以及肿瘤直接侵犯和伴随的炎症使毛细血管的通透性增加是 MPE 产生的主要原因[1]。临床上恶性肿瘤患者一旦出现 MPE,即意味着病变已到晚期。积液量不断增多使肺扩张受到了机械性限制而影响心肺功能,易并发肺不张和反复感染，常常造成严重的呼吸困难和循环障碍。如不及时治疗,平均生存期仅为 3.3 个月[1]。因此,MPE 治疗的主要目的在于有效地控制积液增长,缓解呼吸困难,提高生活质量,延长生存期。现就 MPE 近年来在治疗方面的现状及进展综述如下。

1 局部治疗

1.1 单纯胸腔穿刺和置管引流

英国胸科协会(BTS,)及国内外部分学者认为 MPE 无症状者可暂不予处理而予密切观察,但笔者认为即便不引起症状但积液占位势必影响肺组织膨

通讯作者:王立伟 wlw168@126.com

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

胀，进而影响肺功能或引起肺损伤，且有形成包裹性积液的潜在危险，故无症状的早期胸腔积液患者也应即时处理。近年来出现的超声引导微创置管引流操作简易，创伤小；可持续缓慢引流，减少了肺水肿等并发症；必要时可持续负压吸引，促进肺膨胀，使胸膜充分接触，粘连更加完全；可长期留置，故尤适合于门诊患者[4]。但此法疗效有限，且反复引流导致大量蛋白丢失，促进全身情况恶化，并增加气胸、胸腔感染和形成多房性积液的危险。

1.2　胸腔内局部注药

近 10 余年来采用胸腔内灌注药物治疗 MPE 的方法有了长足的进展。胸腔灌注药物不仅可以直接杀伤或抑制肿瘤细胞，而且可刺激胸膜间皮细胞增生纤维化从而使胸膜粘连闭锁，防止积液形成。注入的药物有化疗药、硬化剂、生物反应调节剂、中药等。现分述如下。

1.2.1　化疗药物（chemotherapy drugs）　腔内化疗可通过刺激胸膜造成化学性胸膜炎致胸膜粘连以及在腔内直接杀灭肿瘤细胞而达到治疗目的。腔内化疗一般选用可重复使用，局部刺激小，抗肿瘤活性好的药物，同时考虑腔内注药后 AUC（曲线下面积）明显比其血浆 AUC 高的药物。目前用得较多的有顺铂、氟尿嘧啶、氮芥（nitrogen mustard）、噻替派（thiotepa）、阿霉素、VP-16 及博莱霉素（bleomycin，BLM）、吉西他滨（Gemcitebine）、长春瑞滨（vinorelbine）等[4]。局部化疗的副作用有恶心、呕吐、发热、胸痛及白细胞减少等。但胸腔内化疗可能会引起胸膜的广泛纤维化和粘连，还可能会造成部分患者对化疗药物产生多药耐药性。为此目前国内外均在尝试化疗药物与其他治疗手段特别是生物免疫治疗及热疗联合应用而达到高效低毒的治疗效果。

1.2.2　生物免疫治疗　生物免疫治疗是当前肿瘤治疗中发展最为迅速研究最为活跃的领域，其既能诱导产生免疫效应细胞而发挥抗肿瘤作用，又可使胸膜产生化学性炎症粘连而闭塞胸膜腔，且对机体刺激轻微，无骨髓抑制和消化道反应等，因此近年来广泛应用于 MPE 的治疗。生物免疫制剂最大的副作用是发热，也有少数患者出现过敏反应和胸痛等不适，经对症处理后容易缓解。常用药物有以下几类：

1）细胞因子类：①白细胞介素-2（interleukin-2，IL-2）：白细胞介素-2 作为一种淋巴因子，可促进细胞毒性 T 细胞、NK 细胞和 LAK 细胞增殖，发挥抗肿瘤作用。同时，IL-2 注入胸膜腔还可产生非特异性炎症，使胸膜增厚粘连，减少积液渗出。不良反应主要为寒颤、发热、水钠潴留及流感样症状。国内毛娟华等[5]对 32 例 MPE 患者联合应用顺铂和 IL-2，总有效率 87.5%，患者生活质量改善明显，毒副作用主要是发热和疼痛。②肿瘤坏死因子（TNF）：TNF 是由激活的巨单核细胞系统产生的内源性多功能调节因子，是至今为止发现的抗肿瘤活性最强的细胞因子之一。张洪娜等[6]应用 TNF 胸腔内注入治疗患者 22 例，总有效率 86.36%，且副反应少，主要有一过性寒战，发热，轻度胸痛，均能耐受。③干扰素（interferon，INF）　采用 INF 胸腔内灌注治疗 MPE 也是近年来采用的有效方法之一，配合全身化疗的基础上，胸腔注射 IFN-a2b，600 万 u/次，每周 2 次，共 2 周，有效率为 64.29%。

2）免疫活性细胞的过继性免疫治疗：免疫活性细胞疗法在恶性肿瘤的免疫治疗中发挥着重要作用，它能够清除手术及放化疗后体内微小残留病灶，甚至使部分晚期、难治性恶性肿瘤得到缓解。肿瘤浸润淋巴细胞（tumor infiltrating lymphocyte，TIL）的特异性及细胞杀伤活性等已得到临床证实。林菁等[7]对 107 例 MPE 患者，行胸腔积液 TIL 体外扩增并自体回输，总有效率达 92.3%。完全缓解的病例随访中均未见治疗侧胸腔积液复发。

已知研究较多的免疫活性细胞有 CD3 单克隆抗体激活的杀伤细胞（CD3-AK）、细胞因子诱导的杀伤细胞（CIK）、树突状细胞（DC）、细胞毒性 T 淋巴细胞（CTL）、B 淋巴细胞等，它们分别在抗肿瘤免疫治疗中扮演着不同的角色，但用于 MPE 治疗报道的尚不多见，我们期待着免疫治疗在此方面的进一步研究和突破。

3）生物反应调节剂（biologic response modifiers）：生物反应调节剂是目前研究的热点，发展较快。其主要作用机制仍然是刺激浆膜产生炎症，造成间皮细胞纤维化，粘连闭锁胸膜腔。现就代表性药物概述如下：①短小棒状杆菌（Corynebacterium parvum，CP）：CP 是厌氧的革兰氏阳性杆菌，有显著的免疫刺激作用，促使 MPE 中的淋巴细胞生成，释放单核细胞活化因子，激活吞噬细胞，增强其对肿瘤细胞的杀伤作用。胸腔内注入 CP，通过刺激胸膜组织中大量的巨噬细胞，产生化学炎性反应而使胸膜快速粘连纤维化，有效率可达 84%～90%[8]。②胞必佳（nocardia rubra cell wall skeleton，N-CWS）：N-CWS 是由红色诺卡氏菌菌体提取所得，具有较强的抑制肿瘤生长和增强免疫机能的作用，其主要成分细胞二肽（MDD），通过巨噬细胞释放单核活素，刺

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

激 T 细胞致敏后释放出成纤维细胞增殖因子而使胸膜粘连。王昌明等[9]应用 N-CWS 联合顺铂治疗 MPE 有效率为 90.9%,明显高于单用DDP 组。③高聚金葡素 (highly agglutinative staphylococcin, HASL):高聚金葡素是从金葡菌代谢产物中提取的一种活性物质,能增强 NK 细胞、T 细胞及 LAK 细胞活性,增强淋巴细胞转化率,从而提高机体免疫功能,直接杀灭肿瘤细胞。官成浓等[10]应用高聚金葡素加阿霉素 (或顺铂) 治疗癌性胸腔积液患者 936 例,有效率为 88.0%,明显高于单用阿霉素 (或顺铂) 56.5%,且不良反应减轻。④A 群链球菌提取物:A 群链球菌提取物 (代表药物国外 OK-432,国内沙培林、力尔凡等) 系青霉素处理的 β-溶血性链球菌低毒株的冷冻制剂,能破坏癌细胞的 DNA 合成,还能激活宿主免疫系统和 NK 细胞活性。此外,还可通过刺激胸膜反应使胸膜增厚粘连。Katano 等[11]对 400 余例恶性胸水应用 OK-432 治疗,客观疗效 60%,并能延长病人的生存期,且 20%的病例发现原发灶亦有所缩小。

1.2.3 中医中药 (Chinese traditional medicine) 中药以扶正益气为主,加以解毒利水药物治疗胸腔积液具有较好疗效,作用温和,毒副反应轻,提高了生存质量。近 10 年来应用和研究较多的有康莱特注射液,鸦胆子乳注射液,榄香烯乳注射液等[12]。中药制剂以其单用性质温和,与化疗药物联用提高疗效而受到临床关注,特别推荐用于晚期一般状况差或耐受能力差的患者。

1.2.4 其他 除以上所述外,国外还曾有学者采用放射性同位素制剂、凝血酶、无水酒精,自体血,活性炭等胸腔内注入治疗 MPE,均取得一定的疗效。

1.3 胸膜固定术

胸膜固定术也称胸膜闭锁术,即向胸膜内注入硬化剂引起化学性胸膜炎,从而使胸膜粘连固定。此法适用于那些对全身或局部抗肿瘤药物治疗无效及一般状态良好,预计寿命超过 1~2 个月的患者。目前常用的胸膜硬化剂有以下几种。

1.3.1 滑石粉 采用滑石粉胸膜内用药治疗 MPE 已有 60 余年历史,目前最好的方法是经胸腔镜喷撒滑石粉,优点是视野广,可切断粘连带,喷撒均匀。给药后均应采用负压闭式引流,尽量抽净胸膜腔内的气体和液体,最大限度的使胸膜脏壁层接触粘连。Cardillo 等[13]对 602 例经胸腔镜喷撒滑石粉治疗恶性胸水的患者,随访 5 年,成功率高达 92.7%。副作用[14]有胸痛、发热、低血压、心动过速、低氧血症、成人呼吸窘迫综合征 (ARDS)、呼吸衰竭。所以术后监测很重要。

1.3.2 四环素及其衍生物 四环素可刺激胸膜粘连,又兼有抗菌作用,有效率在 70%以上。近几年,用四环素衍生物强力霉素或米诺四环素取代四环素治疗 MPE,疗效优于四环素。

1.3.3 红霉素 (Abomacetin) 红霉素胸腔内注射也可使胸膜产生局部化学性炎症,从而导致胸膜粘连。通常 1 克红霉素溶入 5%葡萄糖注射液 30ml 中,进行胸膜腔粘连治疗,总有效率为 84.6%。胸腔内注入硬化剂最大的副作用是疼痛,一般和利多卡因同时使用。

2 手术治疗

通常认为 MPE 出现已为肿瘤晚期,是手术的禁忌证之一,但是非手术疗法有时症状缓解不明显、复发快、治疗周期长。近年来国内外陆续有文献报道采用手术方法为主的综合疗法治疗 MPE,特别是胸腔镜手术的出现使得 MPE 的外科治疗出现了新的飞跃。

2.1 传统外科手术治疗

传统手术中胸膜腔腹腔分流术 (pleuro-peritoneal shunts,PPS) 简单安全,适用于有"包裹肺综合征"、恶性乳糜胸等胸膜固定术无效的顽固性 MPE 患者[15]。Genc 等[16]报道 180 例,其中 95%症状有效减轻,中位生存时间为 4.9 个月,未见腹腔种植转移。故认为通过外科手术综合治疗肺癌伴恶性胸水很有临床意义。

传统术式中尚有胸膜剥离切除术 (pleurectomy) 和胸膜肺切除术 (pleural pneumonectomy),考虑此两种术式仍属于姑息治疗,且创伤大,并发症多而重,故临床上较少应用。

2.2 胸腔镜手术治疗

近年来胸腔镜下 MPE 微创治疗的发展[17]克服了传统手术的缺点,它可以行微创下胸膜剥除,分离胸内粘连,充分吸净胸内积液,尤其是对发现的肺内,胸膜或膈肌的病变,可同时切除送病检,以此明确病因,指导进一步治疗。另一方面,还可借助胸腔镜行胸膜固定术。胸腔镜手术治疗创伤小,并发症少,术后恢复快[18]。因此,我们认为在大量胸腔积液的患者中尤其是顽固性 MPE 以及包裹性胸腔积液患者中,采用胸腔镜的外科治疗不失为一种安全有效的方法。但目前对 MPE 的胸腔镜微创治疗多凭经验,尚需开展关于胸腔镜术治疗 MPE 的前瞻性的临床研究,正确评价这一治疗手段。

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

3　热疗（hermotherapy）

热疗可直接杀伤肿瘤细胞，促进胸膜化学性炎症形成。此外，热疗还可促进某些化疗药物的敏感性，因此热化疗已成为一种新的肿瘤综合治疗模式，另外，国内多项研究表明化疗药物尤其是铂类与热疗联合应用治疗恶性胸腔积液，效果显著[10]。

综上所述，我们可以看出 MPE 的治疗从原来的单一的胸腔引流局部注药发展到现在的多模式多学科的综合治疗，有效率不断提高，毒副反应不断减轻，生存质量得到提高，且可看出综合治疗优于单一治疗，联合用药优于单一用药。但同时应该指出目前国内外绝大多数的的临床研究还只限于小样本的随机对照研究及回顾性分析，国际上尚无统一的 MPE 治疗规范，而规范的形成有待于设计严格的大规模多中心前瞻性的临床实验研究的开展及荟萃分析。当今循证医学的时代，如何将目前最好的研究证据和临床结合起来，从而给患者最优化的诊治方案，如何正确评价治疗手段，是每一个临床医生及研究人员应该深思的问题。所以临床上应根据患者的病因、病情、预期生存期及经济承受能力在遵循循证医学的依据之上选用最优化个体化的治疗方案。另外，笔者认为对胸膜炎症及胸腔积液形成机制的进一步认识有可能带来 MPE 靶向治疗的新进展。我们相信随着对 MPE 的进一步重视和研究，会有更多高效低毒切实可行的治疗模式及治疗方案不断涌现出来。

参考文献

1　Am J. Management of Malignant Pleural Effusions [J]. Respir Crit Care Med, 2000, 162(5):1987~2001

2　吴一龙. 肺癌多学科综合治疗的理论与实践[M].北京:人民卫生出版社,2000.277

3　Sahn SA. Management of malignant pleural effusions [J]. Monaldi Arch Chest Dis, 2001, 56(5):394~399

4　Sahin U, Unlu M. The Value of small- bore catheter thoracostomy in the treatment of malignant pleural effusions[J]. Respiration, 2001, 68(5): 501~505

5　毛娟华. 顺铂联合白细胞介素- 2 治疗恶性胸水 [J]. 中国肿瘤, 2004,13(4):257~258

6　张洪娜.胸腔内注射 TNF 治疗恶性胸腔积液疗效分析[J]. 中华临床新医学,2004,4(10):907~908

7　林　菁, 张军一, 李鸣芳,等.自体 TIL 治疗恶性胸腔积液的临床疗效观察[J]. 临床军医杂志,2004,32(6):73~75

8　周陈西, 章　杰. 短小棒状杆菌菌苗治疗恶性胸腔积液的临床观察[J]. 肿瘤学杂志,2003,9(4):225~226

9　王昌明, 曾锦荣, 莫碧文.胞必佳联合顺铂治疗恶性胸水的疗效观察[J]. 华夏医学,2002,15(3):281~282

10　官成浓,银正民,马桂贤,等.高聚金葡素治疗癌性胸腔积液的临床研究[J].肿瘤防治研究,2004,31(4):241~242

11　Katano M, Morisaki T. The past, the present and future of the OK- 432 therapy for patients with malignant effusions [J]. Anticancer Res, 1998, 18(5D):3917~3925

12　蒋沈君, 刘云霞.中药针剂胸腔内注射治疗恶性胸腔积液述要[J]. 实用中医内科杂志, 2004,18(6):489~490

13　Cardillo G, Facciolo F, Carbone L, et al. Long- term follow- up of video- assisted talc pleurodesis in malignant recurrent pleural effusions [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2002, 21(2):302~305

14　Brant A, Eaton T. Serious complications with talc slurry pleurodesis[J]. Respirology, 2001, 6(3):181~185

15　Schulze M, Boehle AS, Kurdow R, et al. Effective treatment of malignant pleural effusion by minimal invasive thoracic surgery: thoracoscopic talc pleurodesis and pleu- roperitoneal shunts in 101 patients[J]. Ann ThoracSurg, 2001, 71(6):1809~1812

16　Genc O, Petrou M, Ladas G, et al. The long- term morbidity of pleuroperitoneal shunts in the management of recurrent malignant effusions [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2000, 18(2):143~146

17　Antunes G, Neville E, J Duffy J, et al. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions [J]. Thorax, 2003, 58 (Suppl 2):29~38

18　黄日茂, 陈胜喜, 罗万俊,等.胸腔镜在大量胸腔积液外科诊治中的应用[J]. 中国内镜杂志,2003,9(8):60

19　Suzuki K, Funai K, Shundo Y, et al. Extrapleural pneumonectomy after hyperthermo- chemotherapy for the lung cancer patients with malignant pleural effusion [J]. Kyobu Geka, 2004, 57(11): 1023~1027

20　郭祖峰, 张帮慧, 程　静. 射频透热联合化疗治疗恶性胸腔积液的临床评价[J]. 中国临床药理学与治疗学,2004,9(9):1065~1068

（2005- 10- 21 收稿）
（2006- 01- 19 修回）
（王展宏校对）

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