甘露聚糖肽与高聚生治疗恶性胸腔积液的疗效比较

陆国军 于力克 张宇

【摘要】 目的 研究甘露聚糖肽与高聚生治疗恶性胸腔积液的疗效。方法 50 例恶性胸腔积液患者随机分为两组，分别向胸腔内注入甘露聚糖肽、高聚生治疗，观察两组毒副反应，评价比较二者的有效率。结果 两组毒副反应轻微，主要为消化道反应；甘露聚糖肽组治疗有效率 52%，高聚生组治疗有效率为 80%，两组比较差异有统计学意义。结论 胸腔内注入甘露聚糖肽与高聚金葡素对恶性胸腔积液的治疗安全、有效，高聚金葡素的疗效高于甘露聚糖肽。

【关键词】 甘露聚糖肽；高聚金葡素；恶性胸腔积液

Comparison of Mannatide and Highly Agglutinative Staphylococcin in treatment of Malignant Pleural Effusion

LU Guo-jun, YU Li-ke, ZHANG Yu Department of Respiratory Medicine, Nanjing Chest Hospital, Nanjing 210029, China

【**Abstract**】 **Objective** To study and compare the effectiveness of mannatide and highly agglutinative staphylococcin (HAS) in treating malignant pleural effusion. **Methods** 50 patients with malignant pleural effusion were randomly divided into mannatide group and HAS group. After complete drainage of pleural fluid, the 50 patients were allocated to receive mannatide or HAS by intrapleural injection. The clinical efficacy and adverse reactions were observed and compared according to WHO standard. **Results** The two groups had little adverse reactions with gastrointestinal reaction. The effective rate of mannatide group was 52%, 80% in HAS group, and there was significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Treatment of mannatide or HAS by intrapleural injection in malignant pleural effusion is safe and effective. Intrapleural HAS injection in the treatment of malignant pleural effusion is seemed to be better than intrapleural mannatide injection.

【**Key words**】 mannatide; highly agglutinative staphylococcin; malignant pleural effusion

恶性胸腔积液(malignantpleural effusion，MPE)是晚期恶性肿瘤的常见并发症，尤以肺癌居多。恶性胸腔积液常增长迅速，可致患者困难，甚至危及生命，严重影响患者的生活质量。有效的治疗可缓解症状、减轻痛苦及提高生存质量。目前临床常向胸腔内注入抗癌药物或生物制剂以造成胸膜粘连，但疗效不定，且缺乏安全性。本研究采用胸腔闭式引流后，注入甘露聚糖肽(mannatide)和高聚生(higlly agglutinative staphylococcin，HAS)治疗恶性胸腔积液，并进行毒副反应观察及疗效比较，现总结如下。

材料与方法

一、选取我院 2009 年 1 月至 2012 年 03 月经病理或脱落细胞学证实为 MPE 的患者 50 例。均经胸部 X 线摄片、胸部 CT 发现病变，通过纤维支气管镜、内科胸腔镜、CT 引导下肺活检和(或)胸水脱落细胞学等确诊为肺癌，B 超检查有中至大量胸腔积液。KPS 评分 > 50 分，预计生存期超过 2 个月。治疗前血常规、肝肾功能基本正常；心电图基本正常。所有病人均签署知情同意书。全部病例在入选前 1 个月之内均未接受过全身化疗，且未行胸腔内药物治疗。以随机抽样法分为 A 组(mannatide 组)25 例、B 组(HAS 组)25 例。A 组：男性 15 例，女 10 例，年龄(58.35 ± 10.40)岁，其中鳞癌 3 例，腺癌 20 例，乳腺癌胸膜腔转移 2 例。B 组：男性 16 例，女性 9 例，年龄(57.96 ± 11.25 岁，其中鳞癌 1 例，腺癌 23 例，胸膜间皮瘤 1 例。两组性别、年龄、KPS 评分及疾病分布上无统计学差异。

doi：10.3969/j.issn.1009 - 6663.2012.10.051

作者单位：210029 江苏 南京，南京市胸科医院呼吸科

二、治疗方法

所有病例首先根据胸腔超声定位，确定穿刺点。常规皮肤消毒、铺巾，2% 利多卡因局部麻醉，放置胸腔闭式引流管(一次性中心静脉置管，珠海福尼亚公司)，每日缓慢引流出胸腔积液。至每日引流量小于 100 ml 时，复查胸腔超声证实胸水基本排净，即行胸腔内注药。A 组：通过引流管，向胸腔内缓慢注入生理盐水 20 ml + 甘露聚糖肽 30 mg(力尔凡，吉林省一心制药有限公司)；B 组：用金葡素注射液 20 mg(高聚生，沈阳协合生物制药有限公司)。注入药物后夹闭引流管。嘱患者每 15 分钟改变体位一次，共约 1 ~ 2 小时，以利于药物在胸腔内均匀分布。夹管 2 天后继续引流，若引流量大于 100 ml/天，再次进行胸腔注药，直至胸水控制。4 周后复查胸部 CT 及胸腔超声评价疗效。47 例原发性支气管肺癌患者均在胸膜腔内药物注射后，给予全身化疗。具体方案如下：多西他赛联合顺铂方案[多西他赛(奥名润，江苏奥赛康药业有限公司)75 mg/m^2 静滴，第 1、8 天；顺铂(江苏豪森药业股份有限公司)80 mg/m^2 静滴，第 1 ~ 3 天]；吉西他滨联合顺铂方案[吉西他滨(泽菲，江苏豪森药业股份有限公司)1000 mg/m^2 静滴，第 1、8 天；顺铂 80 mg/m^2 静滴，第 1 ~ 3 天]；培美曲塞联合顺铂方案[培美曲塞(普来乐，江苏豪森药业股份有限公司)30 mg/m^2 静滴，第一天；顺铂 80 mg/m^2 静滴，第 1 ~ 3 天]。

三、毒副反应观察和疗效评价

1. 毒副反应观察 胸膜腔内注射药物后 1 - 2 天内不良反应的观察：发热、胸痛、胃肠道症状。所有病例胸腔注药前后均行血常规、肝肾功能检查并进行对照。

2. 疗效评价 恶性胸腔积液疗效评价按 WHO 标准进行。完全缓解(CR)：胸腔积液完全消失，胸膜腔粘连或闭合，并维持一个月以上；部分缓解(PR)：胸腔积液减少一半以上，残留

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

的胸腔积液一月内无增长; 无效(NC) : 胸腔积液较原来减少, 或减少后又复增加,一月内超过原胸水 1 /2; 进展(PD) : 胸腔积液较前增加。以 CR + PR 计算有效率(RR) 。

四、统计学方法

两组的疗效比较用 χ^2 检验,$P < 0.05$ 为有统计学意义。

结 果

一、临床疗效 见表 1。

表 1 两组疗效比较

组别	n	CR	PR	NC	PD	CR + PR
A 组	25	7	6	9	3	52% (10 /15)
B 组	25	11	9	4	1	80% (19 /25)

两组的总有效率比较有统计学意义($\chi^2 = 4.36$,$P < 0.05$)

二、毒副反应

在治疗过程中,两组患者均出现一定的毒副反应。主要为消化道反应和骨髓抑制。表现为发热、恶心、呕吐和白细胞减少,均属 1 ~ 2 级,经观察或对症治疗后明显好转。上述两组的不良反应,差异均无统计学意义。两组病例均未出现明显肝肾功能损害。详见表 2。

表 2 两组毒副反应比较

组别	n	发热	胃肠道反应	骨髓抑制	胸痛
A 组	25	3	5	3	2
B 组	25	4	7	4	3

讨 论

胸腔积液是一个常见临床表现,可由恶性肿瘤转移至胸膜或原发于胸膜的恶性肿瘤所致,是晚期肿瘤病人的常见并发症。常由肺癌、乳腺癌和淋巴瘤直接侵犯或胸膜转移所致,其中肺癌尤其是非小细胞肺癌最多见。一旦确诊胸腔积液为恶性,提示已是肿瘤晚期。可以引起进行性呼吸困难、咳嗽、胸痛等临床症状,影响患者的生活质量及预后。恶性胸腔积液的出现,对患者来说意味着较差的预后和较高的死亡率。若不予治疗,患者的平均生存期通常是 4 ~ 9 个月[1] 。因此,有效地控制恶性胸腔积液的增长,减轻患者痛苦,提高生活质量和延长生存期是治疗恶性胸腔积液的主要目的。

胸腔内灌注药物是临床上治疗恶性胸水的常用有效办法。注射用药主要有硬化剂、抗肿瘤药物和生物免疫调节剂三类,疗效各有差别[2] 。本研究通过对甘露聚糖肽和 HAS 治疗恶性胸腔积液疗效的比较,寻找高效、安全的胸膜腔内用药。

甘露聚糖肽是一种链球菌制剂,是从溶血性链球菌株 ZA-I 中提取及合成的一种 S 复合物和 α-甘露聚糖肽类物质,对多种肿瘤具有明显的抑制作用和确切的疗效。甘露聚糖肽抗肿瘤细胞的作用机制是通过破坏肿瘤细胞 DNA 酶的活性,抑制肿瘤细胞转录及 DNA 的合成,最终引起肿瘤细胞凋亡。另外,还可诱导干扰素、IL-2 和肿瘤坏死因子等多种细胞因子,从而达到抑制、杀灭肿瘤细胞的作用[3] 。此外有研究表明,甘露聚糖肽有激活 T、B 淋巴细胞,诱导胸腺淋巴细胞产生活性物质,促进 T 淋巴细胞增殖与转化,改善和增强机体免疫功能和应急能力[4] ,从而降低化疗反应。由于甘露聚糖肽中含有一定量的青霉素,可引起不同程度的过敏反应,严重者出现呼吸困难、窒息、血压下降甚至过敏性休克危及生命。因此,使用前均应皮试。本组患者均未出现严重过敏反应。有效率为 52%,与文献报道相符[5] 。

HAS 是从高效低毒的金葡菌变异株的代谢产物中提取出来的一种新型生物反应调节剂,其主要成分是金黄色葡萄球菌肠毒素 C。有研究表明,高聚生通过破坏肿瘤血管的内皮细胞、促进血栓形成,降低肿瘤组织的血液供应,从而促进肿瘤细胞的坏死和凋亡[6] 。同时,作为超抗原抗肿瘤生物制剂,能明显激活 T 细胞并诱生众多的细胞因子,如白细胞介素、干扰素和肿瘤坏死因子等,使机体免疫显著增高[6,7] ,从而增强机体杀伤肿瘤细胞的能力。此外,高聚生与化放疗连用时还可以减轻毒副作用,升高白细胞[6,7] 。所以,对于恶性胸水的患者,尤其合并免疫功能及白细胞低下者,仍可胸腔内注入高聚生。本研究发现 HAS 胸膜腔内注射后的一个月的有效率可达 80%,较甘露聚糖肽组的疗效明显升高,与国内研究一致[8] 。两组患者在胸腔注药注药前均未预防性的使用糖皮质激素,但发热等不良反应轻微,远低于其他一些生物制剂。说明二者的安全性好。两组注药后均采用了相应的方案进行全身化疗,对胸膜粘连的效果评价会有一定的影响,这也更符合临床实际。

本研究中,两组均采用胸腔闭式引流,避免了反复胸腔穿刺给患者带来痛苦。不仅能持续缓慢引流胸水,不易引起复张性肺水肿等并发症,而且使得胸腔引流更为彻底,大大地提高了胸腔注药的疗效,经济实用,值得推广。

综上所述,HAS 胸膜腔内注射对恶性胸腔积液治疗效果优于甘露聚糖肽,而且 HAS 和甘露聚糖肽在临床使用均较安全,不良反应轻微,值得推荐使用。

参考文献

[1] Bielsa S, Martin-Juan J, Porcel JM, et al. Diagnostic and prognostic implications of pleural adhesions in malignant effusions [J]. J Thorac Oncol, 2008, 3(11) : 1251 - 1256.

[2] 冯兴, 李浒. 恶性胸腔积液的诊断和治疗进展 [J]. 中国医师杂志, 2011, 13(12) : 1714 - 1717.

[3] 孔令兴. 注射用甘露聚糖肽治疗恶性胸腔积液效果观察 [J]. 中国医药杂志, 2007, 14(3) : 10 - 11.

[4] 成月英, 郭彦聪, 张敬国. 甘露聚糖肽调节免疫功能的研究近况 [J]. 中国医药导刊, 2008, 10(5) : 706 - 707.

[5] 赵秋良, 张维维, 徐健, 等. 甘露聚糖肽联合顺铂治疗恶性胸腔积液的临床疗效 [J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(2) : 313 - 315.

[6] 阎昭, 陈军, 赵文华, 等. 高聚生在肿瘤临床治疗中的应用 [J]. 中国肿瘤临床, 2008, 35(16) : 953 - 959.

[7] 王继营, 王玲. 高聚生对肺癌化疗期间外周血象及免疫功能的影响 [J]. 中国肿瘤临床, 2000, 27(10) : 766 - 768.

[8] 祝清清, 孙耕耘. 平阳霉素与高聚金葡素治疗恶性胸腔积液的疗效比较 [J]. 临床肺科杂志, 2009, 14(7) : 914 - 915.

[收稿日期: 2012 - 04 - 19]

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net