金葡素联合顺铂与顺铂单药控制恶性胸腹水疗效的 Meta 分析

刘 艳,张晓晔,黄鲁众

Meta – analysis of the treatment efficacy of staphylococcin plus cisplatin versus cisplatin monotherapy in malignant pleural effusion and malignant intraperitoneal effusion

Liu Yan,Zhang Xiaoye,Huang Luzhong

Fourth Oncology Ward,Shengjing Hospital of China Medical Univercity,Liaoning Shenyang 110020,*China.*

【Abstract】 Objective: To evaluate the efficacy and safety of staphylococcin plus cisplatin versus cisplatin monotherapy treating malignant pleural and intraperitoneal effusion. **Methods:** The data of the randomized controlled trial (RCT) of staphylococcin plus cisplatin(experimental group) vs cisplatin alone(control group) in the treatment of malignant pleural and intraperitoneal effusion was searched in Chinese Biomedical Literature Database(1990 – 2014),China Academic Journal(1990 – 2014),VIP database(1990 – 2014. 12),Articles Database(1990 – 2014. 12),PubMed(1990 – 2014. 12),Cochrane Library(1990 – 2014. 12). The quality of the RCT was evaluated by the Jadad scale evaluation method. The Meta – analysis was performed by RevMan 5. 2. **Results:** 16 literature was selected from a total of 100 retrieved documents. Staphylococcin combined with cisplatin in the treatment of malignant pleural and intraperitoneal effusion was superior to cisplatin monotherapy [OR = 2. 12,95% CI(1. 64,2. 74),P < 0. 000 01]. The combination group more easily caused a fever [OR = 2. 26,95% CI(1. 36,3. 75),P = 0. 002],but the two groups had no significant difference in the incidence of chest pain [OR = 1. 09,95% CI(0. 55,2. 17),P = 0. 81]. The incidence of staphylococcin plus cisplatin was superior to cisplatin monotherapy in the gastrointestinal tract [OR = 0. 34,95% CI(0. 18,0. 64),P = 0. 000 7],leukopenia [OR = 0. 27,95% CI(0. 16,0. 46),P < 0. 000 01] and in improving the quality of life of patients [OR = 4. 83,95% CI(2. 96,7. 87),P < 0. 000 01]. **Conclusion:** Staphylococcin combined with cisplatin was superior to cisplatin monotherapy not only in the treatment of malignant pleural and intraperitoneal effusion,but also have less mild side effects and more safe.

【Key words】staphylococcin,cisplatin,malignant pleural effusion,Meta – analysis

Modern Oncology 2016,24(21):3479 – 3484

【摘要】 目的:评价金葡素联合顺铂与顺铂单药治疗恶性胸腹水的有效性与安全性。方法:检索中国生物医学文献数据库(1990 – 2014)、**中国期刊全文数据库**(1990 – 2014)、**维普数据库**(1990 – 2014. 12)、**万方数据库**(1990 – 2014. 12)、PubMed(1990 – 2014. 12)、Cochrane Library(1990 – 2014. 12) **纳入金葡素联合顺铂(试验组)与顺铂单药(对照组)治疗恶性胸腹水的随机对照试验**(RCT),**采用** Jadad **改良法制定的量表评价纳入研究的质量,**RevMan 5. 2 **进行** Meta **分析。结果:共检索到文献** 100 **篇,按照纳入与排除标准共纳入文献** 16 **篇。** Meta **分析结果:金葡素联合顺铂用药治疗恶性胸腹水有效率上明显优于顺铂单药** [OR = 2. 12,95% CI(1. 64,2. 74),P < 0. 000 01],**金葡素联合顺铂较顺铂单药组易引起发热** [OR = 2. 26,95% CI(1. 36,3. 75),P = 0. 002],**但两组在胸闷胸痛** [OR = 1. 09,95% CI(0. 55,2. 17),P = 0. 81] **发生率上无明显差异,在胃肠道反应** [OR = 0. 34,95% CI(0. 18,0. 64),P = 0. 000 7]、**白细胞下降** [OR = 0. 27,95% CI(0. 16,0. 46),P < 0. 000 01] **发生率上金葡素联合顺铂组明显低于顺铂单药组,且在改善患者生活质量上优于顺铂单药** [OR = 4. 83,95% CI(2. 96,7. 87),P < 0. 000 01]。**结论:金葡素联合顺铂较顺铂单药组在治疗恶性胸腹水上更为有效,并且毒副反应轻,安全性高。**

【关键词】金葡素;顺铂;恶性胸腹水;Meta 分析

【中图分类号】R739. 9 **【文献标识码】**A **DOI:** 10. 3969/j. issn. 1672 – 4992. 2016. 21. 037

【文章编号】1672 – 4992 – (2016) 21 – 3479 – 06

【收稿日期】 2016 – 04 – 08

【作者单位】 中国医科大学附属盛京医院第四肿瘤科,辽宁 沈阳 110020

【作者简介】 刘艳(1988 –),女,河北沧州人,硕士研究生,主要从事肿瘤内科治疗的工作。E – mail: 1065632028@ qq. com

【通讯作者】 张晓晔(1965 –),男,辽宁沈阳人,主任医师,主要从事肿瘤内科治疗的工作。E – mail: zhangxy1@ sj – hospital. org

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

恶性胸腹腔积液是肿瘤晚期的重要并发症之一,也是恶性肿瘤急症之一,恶性胸腹腔积液可导致患者内环境紊乱,可造成呼吸、循环衰竭,严重影响患者生活质量,威胁患者生命[1,2]。顺铂为广谱的细胞周期非特异性抗肿瘤药物,对处于各细胞周期的肿瘤细胞及多种肿瘤均有高效的杀伤作用。金葡素为一种新型细菌生物反应调节剂,不仅具有直接或间接杀灭肿瘤细胞的作用,同时可增强机体免疫力,减少浆膜腔积液渗出。在胸腹水治疗研究中显示金葡素联合顺铂,具有协同化疗作用,增强抗肿瘤的能力。本研究通过金葡素联合顺铂与顺铂单药治疗恶性胸腹水方面的临床随机对照试验(randomized controlled trials,RCTs) 进行 Meta 分析。以探讨金葡素联合顺铂与顺铂单药相比,在治疗恶性胸腹水的有效性与安全性方面的差异,以期为临床应用提供更多参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索

以“金葡素”、“顺铂”、“恶性胸水”或“恶性腹水”为关键词检索中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、维普数据库、万方数据库; 以“staphylococcin”、“cisplatin”、“malignant pleural”、“malignant peritoneal effusion”为关键词搜索 Pubmed、EMBASE、BIOSIS、Cochrane Library。检索对象为人类,研究类型为随机对照试验,检索时间为建库初始到 2014 年 12 月。

1.2 资料提取

资料先由两名作者分别进行提取,再交叉核对。对有分歧而难以确定是否纳入的研究,通过讨论最终由第一作者决定是否纳入。

提取资料主要包括: ①一般资料: 第一作者姓名、题目、发表年限等; ②试验设计方法: 各组患者的干预措施及基线可比性(包括年龄、性别、一般状态及基础疾病等) 。③结局指标: 药物有效性的各项指标、与试验相关的毒副反应、生活质量改善指标等。

1.3 纳入和排除标准

①纳入文献均为关于金葡素联合顺铂治疗恶性胸腹水的随机对照试验; ②试验组为金葡素联合顺铂治疗,对照组为顺铂单药治疗,试验方法为胸腔、腹腔注射,顺铂用量为 40 ~ 100mg/次,金葡素为 2 000 ~ 10 000U/次,一周注射 1 ~ 2 次,3 ~ 4 周为一疗程; ③全部病例均经细胞学或病理组织学确诊为恶性胸水或腹水; ④试验组、对照组在年龄、性别、一般状态及基础疾病等均具有可比性; ⑤在纳入文献中,总患者例数(实验组 + 对照组) 不少于 50 人。

1.4 结局指标

①疗效观察采用 WHO 抗肿瘤药物评价标准: 完全缓解(CR) : 积液完全消失,持续 4 周以上; 部分缓解(PR) : 积液显著减少,至少在 50% 以上,并维持 4 周以上; 无效(NC) : 积液减少未达以上标准,并维持 4 周以上。CR + PR 为有效率;

②毒副反应参照 WHO 标准(1981) ,毒副反应分为 0 - Ⅳ度,评定指标根据化疗后各项检查及患者症状制定。本文主要观察发热、胸闷胸痛、胃肠道反应、白细胞下降;

③生活质量改善以治疗前后 Karnofasky 评分作为评价依据,Karnofasky 评分升高 10 分视为改善。

1.5 质量评价

所选文献使用 Jadad 改良法制定的量表进行评价。具体方法如下: ①随机序列的产生: 恰当为 2 分,不清楚为 1 分,不恰当为 0 分; ②分配隐藏: 恰当为 2 分,不清楚 为 1 分,不恰当为 0 分,未使用为 0 分; ③盲法: 恰当为 2 分,不清楚为 1 分,不恰当为 0 分; ④撤出与退出: 描述为 1 分,未描述为 0 分。1 ~ 3 分为低质量研究,4 ~ 7 分为高质量研究。

1.6 统计学分析

统计分析采用 Meta 分析专用统计软件 RevMan(5.2 版) 进行数据整理和分析,分别计算各研究的 OR 值及其 95% 的可信区间(95% CI) ,采用 I^2 定量分析异质性大小,当各研究结果间无统计学异质性,即 $P > 0.10$,$I^2 < 50\%$ 时,采用固定效应模型进行 Meta 分析,否则在分析异质性可能的原因后选择随机效应模型,以 $P \leqslant 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入文献基本情况

最初检索国内文献 100 篇,国外文献 0 篇,按照纳入及排除标准,其中 16 篇符合要求,均为中文文献,且均为高质量文献(表 1) 。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 胸腹水治疗有效率 共纳入 16 个研究。各研究中无统计学异质性($P = 0.62$,$I^2 = 0\%$) ,故采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示: 两组差异有统计学意义 [OR = 2.12,95% CI(1.64,2.74) ,$P < 0.000\ 01$],表明金葡素联合顺铂治疗恶性胸腹水疗效优于顺铂单药,(见图 1) 。

2.2.2 毒副反应 发热: 共纳入 9 个研究。各研究中无统计学异质性($P = 0.39$,$I^2 = 6\%$) ,故采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示: 两组差异有统计学意义 [OR = 2.26,95% CI(1.36,3.75) ,$P = 0.002$],表明在药物引起的发热上,金葡素联合顺铂较顺铂单药易增加发热的发生率,(见图 2) 。

胸闷胸痛: 共纳入 6 个研究。各研究中无统计学异质性($P = 0.43$,$I^2 = 0\%$) ,故采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示: 两组差异无统计学意义 [OR = 1.09,95% CI(0.55,2.17) ,$P = 0.81$],表明在药物引起的胸闷胸痛上,金葡素联合顺铂与顺铂单药之间无显著差异(图 3) 。

胃肠道反应: 共纳入 9 个研究。各研究中有统计学异质性($P = 0.04$,$I^2 = 50\%$) ,故采用随机效应模型分析。Meta 分析结果显示: 两组差异有统计学意义 [OR = 0.34,95% CI(0.18,0.64) ,$P = 0.000\ 7$],表明在药物引得的胃肠道反应上,金葡素联合顺铂明显优于顺铂单药(图 4) 。

白细胞降低: 共纳入 7 个研究。各研究中无统计学异质性($P = 0.39$,$I^2 = 5\%$) ,故采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示: 两组差异有统计学意义 [OR = 0.27,95% CI(0.16,0.46) ,$P < 0.000\ 01$],表明在药物引得的白细胞下降上,金葡素联合顺铂明显优于顺铂单药(图 5) 。

2.2.3 生活质量改善 共纳入 5 个研究。各研究中无统计学异质性($P = 0.19$,$I^2 = 35\%$) ,故采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示: 两组差异有统计学意义 [OR = 4.83,95% CI(2.96,7.87) ,$P < 0.000\ 01$],表明在生活质量改善上,金葡素联合顺铂明显优于顺铂单药(图 6)

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

表 1 纳入文献的基本情况及质量分析

Tab. 1 Basic conditions and quality analysis of literatures

First author and year of publication	Group and the number of cases		General condition and underlying diseases	Outcomes	Jadad Score
	Test	Control			
Zhao Y(2014)[3]	HAS + DPP(40)	DPP(40)	Comparable	1	5
Wang HB[4](2009)	HAS + DPP(28)	DPP(28)	Comparable	1,2,3,4,5	5
Yao XJ[5](2014)	HAS + DPP(25)	DPP(25)	Comparable	1,4	5
Qu YJ[6](2010)	HAS + DPP(40)	DPP(40)	Comparable	1,4,5,6	5
Li WB[7](2013)	HAS + DPP(30)	DPP(30)	Comparable	1	5
Jiang H[8](2013)	HAS + DPP(38)	DPP(38)	Comparable	1	5
Chen J[9](2010)	HAS + DPP(30)	DPP(30)	Comparable	1,2,3,4,6	5
Zhao ZQ[10](2006)	HAS + DPP(32)	DPP(32)	Comparable	1,2,3,4,5,6	5
Hou YM[11](2007)	HAS + DPP(56)	DPP(50)	Comparable	1,2,,4,5	5
Xu QY[12](2003)	HAS + DPP(32)	DPP(30)	Comparable	1,2,3,4,5,6	5
Lang FP[13](2001)	HAS + DPP(56)	DPP(21)	Comparable	1,6	5
Xu JF[14](2012)	HAS + DPP(27)	DPP(27)	Comparable	1	5
Qiu YH[15](1999)	HAS + DP(42)	DPP(42)	Comparable	1,3,6	5
Du YG[16](2013)	HAS + DPP(60)	DPP(60)	Comparable	1,2,3,4,5	5
Chen JP[17](2005)	HAS + DPP(27)	DPP(24)	Comparable	1,2,3,4,5	5
Zhang JM[18](2014)	HAS + DPP(40)	DPP(40)	Comparable	1,2,3	5

注: 1:**胸腹水控制有效率;** 2:**发热;** 3:**胸闷胸痛;** 4:**胃肠道反应;** 5:**白细胞下降;** 6:**生活治疗改善;** HAS:**高聚生;** DPP:**顺铂**。

Notes: 1: Pleural effusion and ascite control efficacy. 2: Chest pain. 3: Fever. 4: Gastrointestinal reactions. 5: Leukopenia. 6: Improved the quality of life. HAS: Highly agglutinative staphylococcin. DPP: Cisplatin.

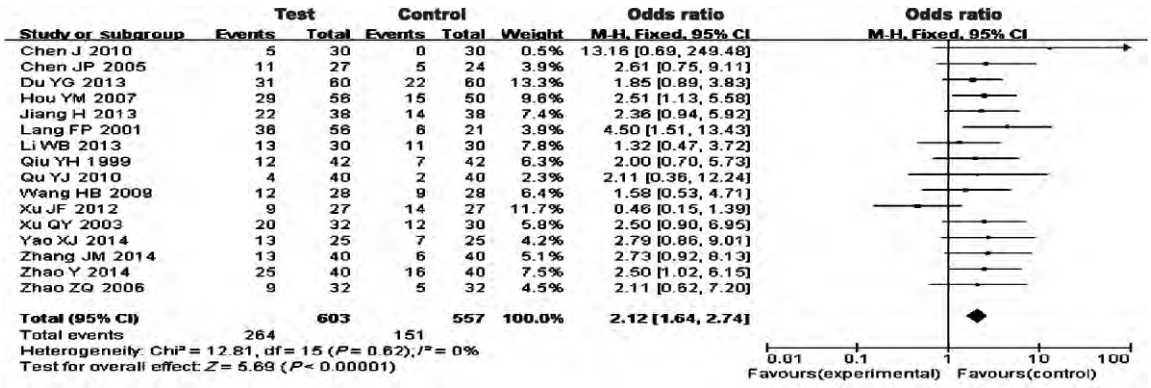


图 1 金葡素联合顺铂与顺铂单药治疗恶性胸腹水疗效的比较森林图

Fig. 1 Treatment efficacy forest plot of comparing staphylococcin plus cisplatin with cisplatin monotherapy in malignant pleural and intraperitoneal effusion

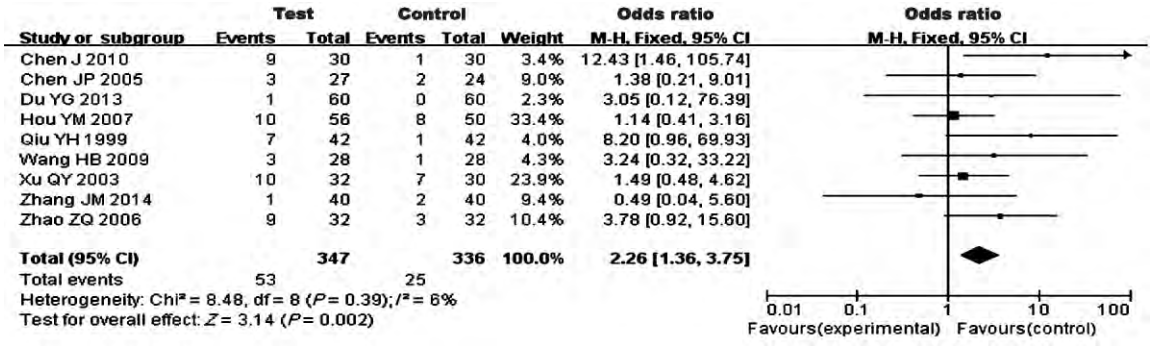


图 2 金葡素联合顺铂与顺铂单药组之间引起发热的比较森林图

Fig. 2 Forest plot of fever of comparing staphylococcin plus cisplatin with cisplatin monotherapy

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

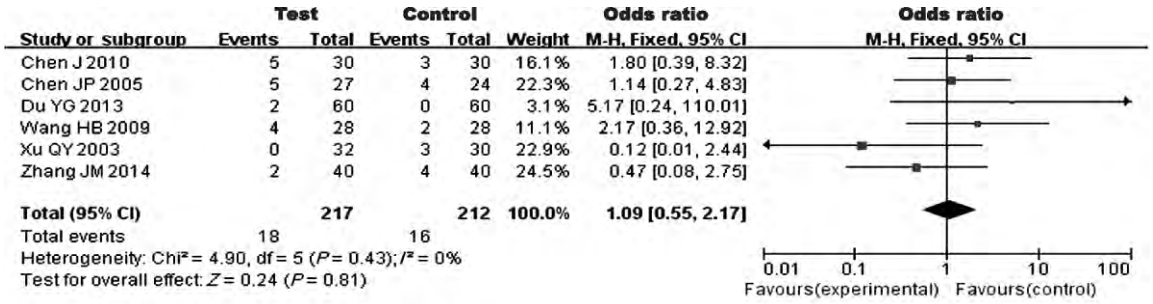


图 3　金葡素联合顺铂与顺铂单药引起胸闷胸痛的比较森林图

Fig. 3　Forest plot of the chest pain comparing staphylococcin plus cisplatin with cisplatin monotherapy

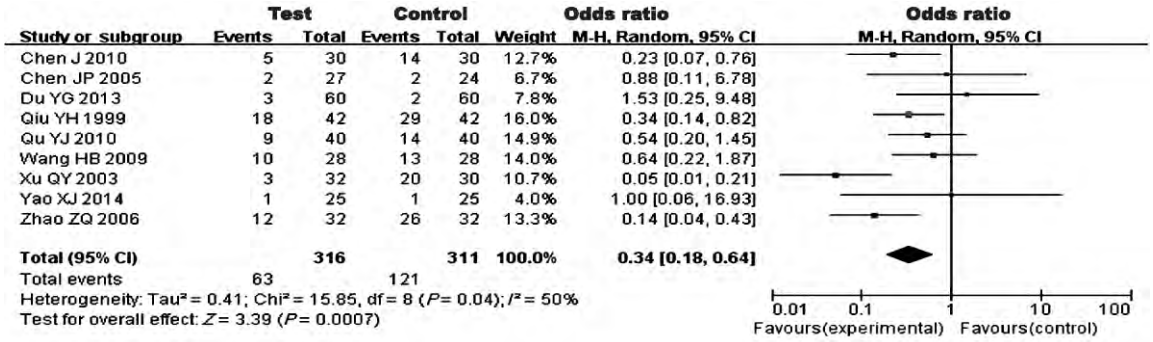


图 4　金葡素联合顺铂与顺铂单药引起胃肠道反应的比较森林图

Fig. 4　Forest plot of the gastrointestinal reactions comparing staphylococcin plus cisplatin woth cisplatin monotherapy

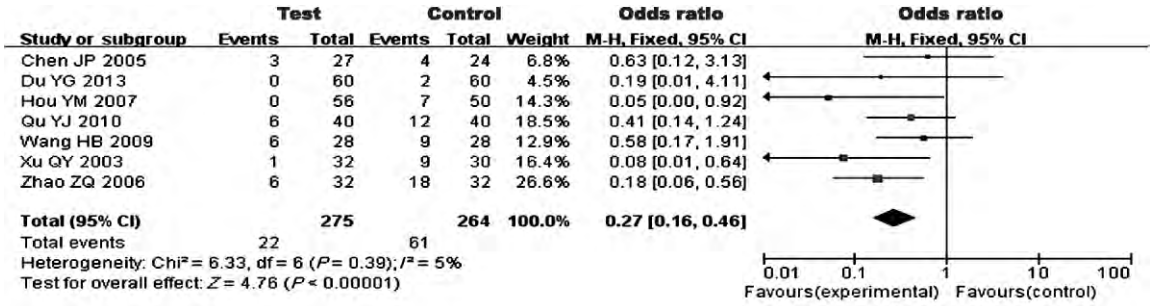


图 5　金葡素联合顺铂与顺铂单药引起白细胞降低上的比较森林图

Fig. 5　Forest plot of the leukopenia comparing staphylococcin plus cisplatin with cisplatin monotherapy

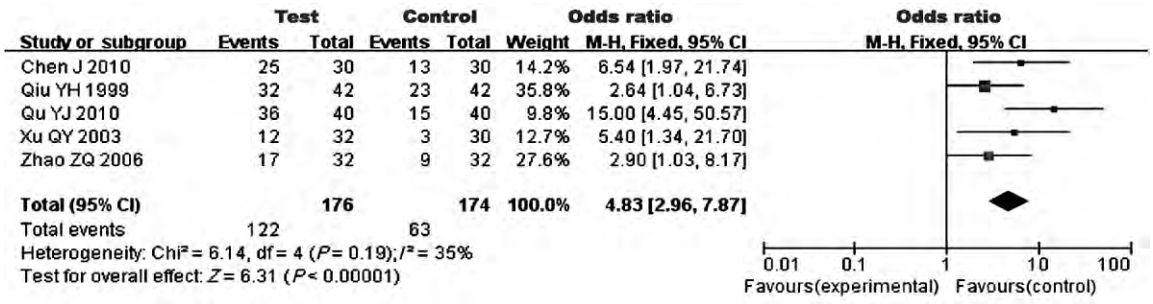


图 6　高聚生联合铂类与铂类在生活治疗改善上的比较森林图

Fig. 6　Forest plot of the improved quality of life comparing staphylococcin plus cisplatin with cisplatin monotherapy

2.3　发表偏倚分析

以效应量 OR 为横坐标，以其标准误 s_x(log[OR])为纵坐标，对入选的文献的有效率绘制漏斗图，结果发现 16 个 RCT 的散点基本呈倒漏斗状，分布对称性较好，提示本研究结果受发表性偏倚影响的可能性较小(图 7)。

2.4　敏感性分析

在本研究的有效性和安全性指标的分析中，逐一排除某研究重新进行 Meta 析后的结果与未排除前比较，改变不明显，在转变模型进行分析后，结果改变同样不明显，说明此次 Meta 分析结果较可靠。

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

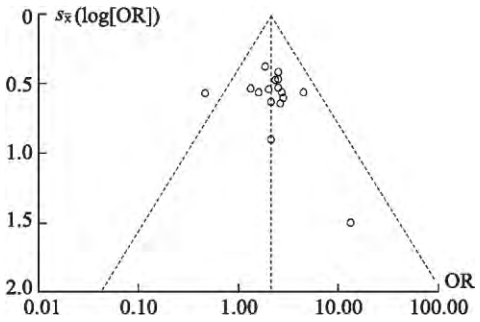


图 7 $s_{\overline{x}}$ – OR 漏斗图

Fig. 7 $s_{\overline{x}}$ – OR funnel plot

3 讨论

恶性胸腹腔积液是肿瘤晚期的重要并发症之一,也是恶性肿瘤急症之一,其有效的治疗胸腹水对肿瘤晚期患者至关重要[19]。由于静脉化疗的毒副反应较为严重,且化疗药物不易透过浆膜层,因而浆膜腔内药物浓度较低,胸腹水有效控制率低,因此浆膜腔内给药为控制胸腹水的主要手段。由于局部用药,药物不易穿透胸腹膜,因而浆膜腔内有效浓度较高,并且延长了药物与肿瘤的接触时间,可使药物直接杀伤肿瘤转移结节及胸腹水中肿瘤细胞的作用增加,同时药物经吸收进入体循环后,随血液可再次到达肿瘤组织,从而对肿瘤产生"双路治疗"作用[20]。其次,由于浆膜腔内给药可使脏层、壁层浆膜间产生化学性炎症反应,促进浆膜细胞的增殖纤维化,使胸腹膜黏连而降低通透性,从而可以减少积液渗出。

金葡素为一种新型的细菌生物反应调节剂,其主要有效成分为超级抗原金黄色葡萄球菌肠毒素 C。金葡素的主要抗肿瘤作用有①刺激 T 细胞大量增殖,直接或间接杀伤肿瘤细胞;②促进淋巴细胞转化率,增强免疫细胞活性,促进大量细胞因子产生,增强机体免疫功能;③保护骨髓,抑制肿瘤血管生成;④防治或逆转肿瘤的恶性倾向,促进肿瘤细胞的分化与成熟[21-23]。顺铂为广谱的细胞周期非特异性抗肿瘤药物,对处于各细胞周期的肿瘤细胞及多种肿瘤都要高效的杀伤作用。浆膜腔内注射顺铂不需要进行水化,在降低化疗药物毒副反应的同时增加了患者用药的耐受性[24]。金葡素、铂类用药还可刺激浆膜增生纤维化,减少积液渗出[5-12],利于恶性积液控制。

顺铂单药控制胸腹水有效率为 35% ~78%[25],金葡素单药与顺铂单药有效率差异各研究报道不尽相同[6,9],但多项研究显示二者联合应用具有协同抗肿瘤的作用[4-19],本次 Meta 分析结果与现有各研究报道相符,证实金葡素联合顺铂浆膜腔内注射用药,在治疗恶性胸腹水有效率上,明显优于顺铂单药[OR = 2.12,95% CI(1.64,2.74),P < 0.000 01]。对浆膜腔内注射治疗毒副作用的研究显示,金葡素联合顺铂较顺铂单药易引起发热[OR = 2.26,95% CI(1.36,3.75),P = 0.002],但发热多不高于 38.5℃,对症处理即可缓解。联合用药在胸闷胸痛[OR = 1.09,95% CI(0.55,2.17),P = 0.81]的发生率上与顺铂单药组无明显差异,提示联合用药是安全的。恶心、呕吐等胃肠道反应是铂类药物突出的毒副作用,联合金葡素用药可减少顺铂引起的恶心、呕吐等胃肠道反应[OR = 0.34,95% CI(0.18,0.64),P = 0.000 7],并且可减轻对外周白细胞的影响[OR = 0.27,95% CI(0.16,0.46),P < 0.000 01],提高患者用药耐受性,有利于患者的长期治疗。同时金葡素联合顺铂提高了患者的生活质量[OR = 4.83,95% CI(2.96,7.87),P < 0.000 01]。有研究显示联合用药可延长患者生存期[26]。由于以生存期作为观察指标的研究较少,我们未对该指标进行分析。金葡素的主要作用原理为促进免疫细胞杀伤肿瘤细胞的细胞毒效应,同时可增强机体免疫力[4]。而化疗药物的应用均不可避免的损伤机体免疫功能,故金葡素联合顺铂可减轻患者的免疫损伤,有可能因而提高疗效,由于两药均可引起浆膜层的纤维增厚,从而减少恶性积液渗出[18]。总之金葡素联合顺铂浆膜腔注射,能够有效提高胸腹水治疗的疗效,减少胸腹水渗出。联合用药不增加细胞毒性药物的毒副反应,安全性高,同时尚可提高患者的生活质量。

由于金葡素注射液为我国自主研制药物,在国外临床工作上并未推广应用,因此检索中并未获得符合标准的外文文献。鉴于本研究各试验研究样本量较少且并未收录外文文献,论证强度受到一定限制,有待于国内外加强关于金葡素联合顺铂的随机临床对照试验研究。

【参考文献】

[1] Myatt R. Diagnosis and management of patients with pleural effusions[J]. Nurs Stand,2014,28(41):51-58.

[2] Smolle E,Taucher V,Haybaeck J. Malignant ascites in ovarian cancer and the role of targeted therapeutics[J]. Anticancer Res,2014,34(4):1553-1561.

[3] Zhao Y. Lung pleural effusion was observed comparing intrapleural injection of different medications[J]. Frontiers of Med,2014,12:208.[赵阳. 胸腔内注射不同药物治疗肺癌胸腔积液疗效对比观察[J]. 医药前沿,2014,12:208.]

[4] Wang HB,Wang YH,Su L,et al. Clinical observation of 84 cases of High HASL combine cisplatin in the treatment of pleural effusion caused by lung cancer[J]. Chong Qing Medicine,2009,38(1):66-67.[王怀碧,汪宇洪,苏立,等. 高聚金葡素联合顺铂治疗 84 例肺癌所致胸腔积液的临床观察[J]. 重庆医学,2009,38(1):66-67.]

[5] Yao XJ. Efficacy observation of Cisplatin and staphylococcin treat malignant pleural effusion by chest injections[J]. Chin Pract J Rural,2014,21(18):51-52.[姚小健. 顺铂联合金葡素胸腔注射治疗恶性胸腔积液疗效观察[J]. 中国实用乡村医生杂志,2014,21(18):51-52.]

[6] Qu YJ,Liu TW,Cao YL,et al. Efficacy observation of HAS combined with cisplatin treat malignant pleural effusion[J]. J basic Clinical Oncol,2010,23(5):413-414.[屈元姣,刘陶文,曹轶林,等. 高聚生联合顺铂治疗恶性胸腔积液疗效观察[J]. 肿瘤基础与临床,2010,23(5):413-414.]

[7] Li WB. Efficacy of HAS combined cisplatin in the treatment of pleual effusion caused by lung cancer[J]. Chin Nutrition Health,2013,23(9):4857-4858.[黎文兵. 高聚金葡素联合顺铂治疗肺癌所致胸腔积液的疗效[J]. 中国保健营养,2013,23(9):4857-4858.]

[8] Jiang H,Zhao ZY. Effect analysis of cisplatin and high HASL treat malignant pleural and peritoneal effusions with pigtail catheter drainage[J]. Chin J Clin Rational Drug Use,2013,6(9):65-66.[江红,赵作银. 猪尾巴导管置管引流并顺铂联合高聚金葡素治疗恶性胸腔、腹腔积液的效果分析[J]. 临床合理用药,2013,6(9):65-66.]

[9] Chen J,An YZ,Zhang X,et al. Efficacy observation of high HASL and cisplatin topical treat malignant pleural effusion caused by lung

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

cancer [J]. China Pharmacy，2010，21(12)：1130－1131. [成健，安煜志，张欣，等. 高聚金葡素联合顺铂局部治疗肺癌恶性胸腔积液的疗效观察 [J]. 中国药房，2010，21(12)：1130－1131.]

[10] Zhao ZQ，Li KH，Lu W，et al. Clinical observation of HAS combined with cisplatin treat malignant pleural effusion [J]. Pract Clin J Integrated Traditional Chinese and Western Med，2006，6(6)：19－20. [赵芝乔，李开河，陆巍，等. 高聚生联合顺铂治疗恶性胸水的临床观察 [J]. 实用中西医结合临床，2006，6(6)：19－20.]

[11] Hou YM. Large doses of high HASL topical application in the treatment of malignant ascites [J]. Hebei Medicine，2007，29(3)：224－225. [侯玉梅. 大剂量高聚金葡素在恶性腹水局部治疗中的应用 [J]. 河北医药，2007，29(3)：224－225.]

[12] Xu QY，Luo K，Qin Q. Efficacy of malignant pleural effusion in 62 cases treated by low－dose cisplatin combined with high HASL [J]，Chongqing Med，2003，32(12)：1659－1661. [徐巧元，罗阔，秦琼. 小剂量顺铂联合高聚金葡素治疗恶性胸腔积液 62 例的疗效观察 [J]. 重庆医学，2003，32(12)：1659－1661.]

[13] Lang FP，Zhao YY，Zhao MH，et al. Clinical observation of HAS combined with cisplatin treat malignant pleural effusion [J]. Chin J Cancer Prev Treat，2001，8(4)：256－258. [郎丰平，赵毓意，赵美红，等. 高聚生联合顺铂治疗恶性胸腔积液的疗效观察 [J]. 中华肿瘤防治杂志，2001，8(4)：256－258.]

[14] Xu JF. Efficacy analysis of high HASL and cisplatin treat malignant pleural effusion caused by lung cancer [J]. Strait Pharmaceutical J，2012，24(10)：191－192. [徐建锋. 高聚金葡素联合顺铂治疗肺癌所致胸腔积液的疗效分析 [J]. 海峡药学，2012，24(10)：191－192.]

[15] Qiu YH，Han GZ，Ma SL. Efficacy observation of high HASL and cisplatin treat malignant pleural [J]. J Cancer Control and Treat，1999，12(3)：28－30. [裘友好，韩国珍，马胜林. 高聚金葡素与顺铂联用对恶性胸水的疗效观察 [J]. 四川肿瘤防治，1999，12(3)：28－30.]

[16] Du YG. Efficacy observation of high HASL and cisplatin treat malignant pleural effusion caused by lung cancer [J]. Chin J Clin Oncol Rehabilitation，2013，20(9)：987－989. [杜玉国. 高聚金葡素联合顺铂治疗肺癌所致胸腔积液的临床观察 [J]. 中国肿瘤临床与康复，2013，20(9)：987－989.]

[17] Chen JP，Cheng XC. Clinical observation of HAS and cisplatin treat malignant pleural effusion [J]. Jiangxi J Traditional Chin Med，2005，36(272)：19－20. [陈金平，程晓春. 高聚生加顺铂治疗恶性胸腔积液临床观察 [J]. 江西中医药，2005，36(272)：19－20.]

[18] Zhang JM. Observation and nursing of treat lung cancer malignant pleural effusion by intrathoracic injection of different drugs [J]. Nurs Practice and Res，2014，11(10)：65－66. [张健美. 胸腔内注射不同药物治疗肺癌恶性胸腔积液疗效观察与护理 [J]. 护理实践与研究，2014，11(10)：65－66.]

[19] Smolle E，Taucher V，Haybaeck J. Malignant ascites in ovarian cancer and the role of targeted therapeutics [J]. Anticancer Res，2014，34(4)：1553－1561.

[20] Bao DQ. Treatment of malignant ascites [J]. Chin Community Doctors，2008，10(200)：16. [包大庆. 恶性腹腔积液的治疗 [J]. 中国社区医师，2008，10(200)：16.]

[21] Li H，Yan LP. Application results of HAS in the treatment of ascites of advanced liver cancer [J]. Practical J Cancer，2013，28(4)：411－413. [李弘，颜丽萍. 高聚生在晚期肝癌腹腔积液治疗中的应用效果 [J]. 实用癌症杂志，2013，28(4)：411－413.]

[22] Zhang J，Cai YM，Xu MK，et al. Anti－tumor activity and immunogenicity of a mutated staphylococcal enterotoxin C2 [J]. Pharmazie，2013，68(5)：359－364.

[23] Zhou P，Liang P，Dong B，et al. Long－term results of a phase II clinical trial of superantigen therapywith staphylococcal enterotoxin C after microwave ablation inhepatocellular carcinoma [J]. Int J Hyperthermia，2011，27(2)：132－139.

[24] Zhao WY，Chen DY，Chen JH，et al. Effects of intracavitary administration of endostar combined with cisplatin in malignant pleural effusion and ascites [J]. Cell Biochem Biophys，2014，70(1)：623－628.

[25] Jin CG. Efficacy observation of HAS with cisplatin treat alignant pleural effusion caused by lung cancer in 35 cases [J]. Modern Med Health，2011，27(1)：53－54. [金常光. 高聚生联合顺铂治疗肺癌恶性胸腔积液 35 例疗效观察 [J]. 现代医药卫生，2011，27(1)：53－54.]

[26] Zhang XL，Zhang WH，Shi C. Efficacy observation of carboplatin and staphylococci treat nmalignant pleural effusion [J]. Chin Med Guides，2007，15(5)：395. [张秀丽，张伟华，史册. 卡铂联合金葡素治疗恶性胸腔积液疗效观察 [J]. 中国医药导报，2007，15(5)：395.]

（编校：李亚东）

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