·药物与临床·

金葡素联合顺铂腔内治疗恶性积液疗效观察

章莉 李小平 顾建春 马飞 郑磊贞

摘 要 目的:观察金葡素联合顺铂局部腔内注射治疗晚期肿瘤所致恶性体腔积液的近期疗效和毒性反应。方法:40 例晚期肿瘤伴有恶性体腔积液的患者,局部抽出积液后注射金葡素 10 支及化疗药物顺铂 60 mg,所有患者完成局部治疗 1 ~ 2 个疗程,2 次用药间隙时间为 21 ~ 28 d。全身化疗一般在局部治疗后一周进行,共治疗 1 ~ 6 个疗程。结果:40 例患者中完全缓解 12 例,部分缓解 18 例,无效 10 例,有效率为 75 %。毒性反应主要为局部疼痛、发热、恶心、呕吐等消化系统症状及骨髓抑制。结论:金葡素联合顺铂局部腔内注射治疗晚期肿瘤所致恶性体腔积液安全有效。

关键词 胸腔积液,恶性; 腹水; 金葡素; 顺铂; 腔内注射

Intracavitary infusion treatment of malignant effusion in body cavity with highly agglutinated staphytococcin plus cisplatin *ZHANG Li*, LI Xiao-ping, GU Jian-chun, MA Fei, ZHEN Lei-zhen. * Wenzhou Medical College, Wenzhou 325000, China*

【**Abstract**】 **Objective** To observe the acute effects and side-effects of intracavitary infusion with natural growth factor plus cisplatin in treating malignant effusion in body cavity. **Methods** 40 cases with advanced or metastatic cancer and malignant effusion in body cavity that were treated by local intracavitary injection with natural growth factor plus cisplatin and systemic chemotherapy. The treatment schedule was recycled every 21–28 days and the local and systemic treatment were given 1–2 and 1–6 cycles, respectively. **Results** The total response rate was 75 % in which 12 got CR and 18 got PR. The major toxic effects were local pain, fever, gastrointestinal tract reactions and myelosupression. **Conclusions** Intracavitary infusion with natural growth factor plus cisplatin in treating malignant effusion in body cavity combined with systemic chemotherapy are effective in the treatment of advanced or metastatic cancers, and its toxicity reaction is tolerable.

【**Key words**】 Natural growth factor; Cisplatin; Intracavitary infusion; Malignant effusion in body cavity

晚期肿瘤所致的恶性体腔积液是肿瘤患者晚期常见并发症,胸、腹水一旦发生,中位生存期只有几周至几个月,一年生存率常低于 10%,心包积液发生率相对较低,但预后更差。消除积液对提高患者生存质量、延长生存期起关键作用,所以应及时处理。体腔积液抽出后腔内注入抗肿瘤化疗药物顺铂(cisplatin,DDP)治疗恶性体腔积液疗效是肯定的。金葡素是近年来应用于临床的新型抗肿瘤生物反应调节剂,腔内注射治疗恶性体腔积液疗效亦肯定。我科于 2007 年 3 月至 2008 年 9 月应用金葡素联合 DDP 局部腔内注射治疗晚期肿瘤所致恶性体腔积液 40 例,取得较好疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 晚期肿瘤伴有恶性体腔积液患者 40 例,胃肠道肿瘤腹腔转移所致腹水 20 例,卵巢癌腹腔转移所致腹水 3 例,乳腺癌伴肺、胸膜转移所致胸腔积液 7 例,肺癌伴肺、胸膜转移所致胸腔积液 7 例,原发灶不明的腹腔转移性癌所致腹水 3 例。男 17 例,女 23 例。年龄 42 ~ 73 岁,中位年龄 62 岁。Karnofsky 评分(KPS)60 ~ 80 分。全部病例治疗前均经病理或影像学确诊,体腔积液均经病理确诊为恶性,血常规、肝肾功能、心电图均正常,无化疗禁忌证。3 例原发灶不明的腹腔转移性癌致腹水患者为初治患者,2 例胃肠道肿瘤腹腔转移所致腹水患者及 2 例肺癌伴肺、胸膜转移所致胸腔积液患者为初治患者,其余 33 例均为复治患者,其中 4 例胃肠道肿瘤和 3 例肺癌患者辅助化疗时用过 DDP。

1.2 治疗方法 胸水经 B 超定位,腹水取左麦氏点为穿刺点。利多卡因局麻后穿刺,尽可能抽尽积液,积液量多时可留置引流管分多次抽,抽液后注入金葡素 10 支、生理盐水 60 mL + DDP 60 mg,再用 60 mL 生理盐水冲洗,局部治疗 1 ~ 2 个疗程,2 次用药间隙时间为 21 ~ 28 d。全身化疗一般在局部治疗后 1 周进行,共治疗 1 ~ 6 个疗程。胃肠道肿瘤予 FOLFOX4 或 FOLFIRI 方案化疗,14 d 为 1 周期;乳腺癌予泽菲 1.6 g 第 1、8 天,加希罗达 1.5 g 每天 2 次,口服 14 d 方案化疗,21 d 为 1 个周期;肺癌予泽菲 1.6g 第 1、8 天,加 DDP 40 mg × 3 d 方案化疗,21 ~ 28 d 为 1 个周期;卵巢癌及原发灶不明的腹腔转移性癌所致腹水患者给予艾素 120 mg × 1 d,加 DDP 40 mg × 3 d 方案化疗,21 ~ 28 d 为 1 个周期。恶性积液局部治疗期间不用利尿剂。

1.3 评价标准 根据 WHO 标准,分为完全缓解(CR):治疗后积液完全消失并维持 1 个月以上者;部

作者单位:325000 温州医学院(章莉);200092 上海交通大学医学院附属新华医院肿瘤科(李小平,顾建春,马飞,郑磊贞)

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

分缓解(PR):治疗后积液明显减少并维持 1 个月以上者;无效(NC):治疗后未达上述指标者。毒性反应同样按 WHO 评级标准分为 0 ~ Ⅳ级。

2 结果

2.1 近期疗效 在局部治疗 1 ~ 2 个疗程联合全身治疗 1 ~ 6 个疗程后,获得 CR 12 例,PR 18 例,总有效率 75 %,NC 10 例。其中胃肠道肿瘤腹腔转移所致腹水 5 例、卵巢癌腹腔转移所致腹水 2 例、乳腺癌伴肺、胸膜转移所致胸腔积液 1 例、肺癌伴肺、胸膜转移所致胸腔积液 2 例及原发灶不明的腹腔转移性癌所致腹水 2 例患者经治疗后恶性体腔积液完全消退,疗效达 CR;胃肠道肿瘤腹腔转移所致腹水 10 例、卵巢癌腹腔转移所致腹水 1 例、乳腺癌伴肺、胸膜转移所致胸腔积液 4 例及肺癌伴肺、胸膜转移所致胸腔积液 3 例共 18 例患者经治疗后积液明显减少 50 %以上,疗效达 PR;其余 10 例患者局部治疗 1 个疗程联合全身化疗 1 ~ 2 个疗程后因体腔积液增多、疾病进展而停止治疗。见表 1。

表 1 金葡素加 DDP 局部腔内注射联合全身化疗疗效观察 例

肿瘤类型	例数	CR	PR	NC	CR + PR[例(%)]
胃肠道肿瘤腹腔转移所致腹水	20	5	10	5	15(75)
卵巢癌腹腔转移所致腹水	3	2	1	0	3(100)
乳腺癌伴肺、胸膜转移所致胸腔积液	7	1	4	2	5(71.4)
肺癌伴肺、胸膜转移所致胸腔积液	7	2	3	2	5(71.4)
原发灶不明的腹腔转移性癌所致腹水	3	2	0	1	2(66.6)
总计	40	12	18	10	30(75)

2.2 毒性反应 毒性反应主要为腹痛、胸痛、发热、恶心、呕吐等消化系统症状和骨髓抑制。40 例患者中有 26 例局部腔内治疗后出现腹痛或胸痛,对症止痛治疗后好转;17 例局部注射治疗后 24 h 内出现发热,体温 38 ~ 38.5℃,经消炎痛栓对症治疗后体温降至正常;34 例发生 Ⅰ ~ Ⅱ度恶心呕吐;15 例发生 Ⅰ ~ Ⅳ度白细胞下降;4 例发生 Ⅰ ~ Ⅱ度血小板下降;12 例出现 Ⅰ ~ Ⅱ度口腔黏膜炎。见表 2。

表 2 金葡素加 DDP 局部腔内注射联合全身化疗毒性反应 例

毒性反应	例数	Ⅰ度	Ⅱ度	Ⅲ度	Ⅳ度
腹痛或胸痛	26	0	0	0	0
发热	17	0	0	0	0
恶心呕吐	34	10	18	6	0
白细胞下降	15	7	4	3	1
血小板下降	4	2	2	0	0
口腔黏膜炎	12	5	7	0	0

3 讨论

晚期肿瘤所致的恶性体腔积液在临床上是恶性肿瘤患者常见的并发症[1],且严重影响患者生存质量,治疗上较为棘手。对这类患者,我们在治疗上应着眼于局部病灶的控制和症状的改善。生物反应调节剂、免疫制剂、化疗药物 DDP 或氟脲苷等用于局部腔内注射治疗恶性体腔积液目前已得到肯定。有临床研究显示金葡素和 DDP 联合用于局部腔内注射治疗恶性胸腔积液,其疗效较单用 DDP 有较大提高,总的有效率(CR + PR)可达 75%,比单用 DDP(45.45%)疗效好[2]。

金葡素为新一代生物反应剂,是从一株高凝集价的金黄色葡萄球菌培养物中提取而制成的一种细菌性免疫增强剂,具有广泛的药理活性。它能有效地控制恶性胸、腹水生长,提高机体的免疫功能,直接抑制肿瘤细胞生长,与化疗有协同作用。能激活 T 淋巴细胞、NK 细胞和单核细胞,增强机体免疫功能,杀伤肿瘤细胞,使瘤体消失或变小[3]。经动物实验及临床试验发现,金葡素通过对 T 细胞的激活,诱导产生细胞因子和细胞毒素,达到杀伤和抑制肿瘤细胞的目的[4]。金葡素作为一种超级抗原能显著增强机体的免疫功能,尤其是对恶性肿瘤起到免疫监视作用,可提高淋巴细胞转化率及 NK 细胞活性,直接抑制肿瘤细胞生长,延长患者生存期及改善生存质量。金葡素还有减轻化疗毒副作用,其诱导产生大量细胞因子(IL、IFN、TNF、G-CSF),升高白细胞减轻药物副作用。本文通过对 40 例晚期肿瘤伴有恶性胸、腹水患者的治疗及随访,以观察金葡素联合 DDP 局部腔内应用在肿瘤所致恶性体腔积液治疗方面的疗效及毒副反应。

晚期实体瘤已广泛转移、肿瘤负荷大或已经化疗的复治患者,常对化疗抵抗,单纯全身化疗的疗效极差,全身化疗对于晚期肿瘤所致的恶性体腔积液治疗效果更差,我们采用局部腔内注入金葡素和 DDP 联合全身化疗,以期达到比单纯全身化疗及单纯 DDP 局部治疗更好的疗效。

本研究的 40 例患者均为晚期肿瘤伴有恶性胸、腹水患者,有的大量积液引起腹胀、胸闷、气急等症状,严重影响生存质量。经局部金葡素和 DDP 腔内注射联合全身治疗后,CR 12 例,PR 18 例,总有效率 75%,NC 10 例。其中卵巢癌腹腔转移所致腹水 3 例患者中有 2 例 CR,1 例 PR,有效率达 100%,可能与卵巢癌本身对化疗比较敏感亦有关。3 例原发灶不明的腹腔转移性癌所致腹水患者经治疗后亦有 2 例腹水完全消退,取得较好疗效,可能与初治患者还没对化疗药产生耐药有一定关系。胃肠道肿瘤对化疗相对不敏感,20 例患者经金葡素加 DDP 局部治疗联合全身化疗有 5 例患者体腔积液完全消退,10 例疗效达 PR,总有效率达 75%,也取得了较好的疗效。在此要强调的是每次用药前应尽量排尽体腔积液,积液排净后可使药物在体腔内不致被积液稀释而降低疗效。

金葡素在临床应用中可以肌肉注射、静脉点滴或体腔内局部注射治疗,文献报道金葡素用于局部体腔内注射治疗时除部分病例出现发热和局部疼痛外,未

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

发现明显的毒副作用。且发热或疼痛持续时间较短，数小时至数天内可恢复。本研究的 40 例患者中有 26 例出现腹痛或胸痛，17 例在局部治疗后 24 h 内出现发热，体温波动在 38～39℃，予消炎痛栓对症治疗后可缓解。另有 34 例出现Ⅰ～Ⅱ度恶心呕吐、19 例出现Ⅰ～Ⅳ度白细胞或血小板下降、12 例出现Ⅰ～Ⅱ度口腔黏膜炎，因所有患者除局部应用了化疗药 DDP 外还联合了全身化疗，故考虑这些毒副反应主要是由化疗药物引起的。

总之，此研究结果表明金葡素加 DDP 腔内局部注射联合全身化疗治疗晚期肿瘤所致恶性体腔积液是安全有效的，值得临床上进一步推广应用。

4 参考文献

[1] 孙燕. 内科肿瘤学 [M]. 北京：人民卫生出版社，2001：257.

[2] 陈志军，乐涵波，古丽娟，等. 恩格菲联合顺铂治疗恶性胸水疗效分析 [J]. 中国医院药学杂志，2006，26(2)：195-196.

[3] 张宏博. 高聚生联合化疗腹腔用药治疗恶性腹水 140 例疗效观察 [J]. 中国肿瘤临床，2001，28(3)：207-210.

[4] 王蓝田. 世界上第一个超抗原抗癌生物制剂- 高聚金葡素的临床效果 [J]. 中国肿瘤临床，1998，25 (5)：395-396.

(收稿：2009-05-05 编辑：王耀东)

线粒体脑肌病 2 例影像诊断分析

赵年家 沈春莲

例 1 患者女，13 岁。无明显诱因突然出现头疼、四肢抽搐。无恶心、呕吐，治疗后症状缓解 1 年，20d 前再次发作入院治疗。实验室检查：乳酸 4.73mmol/L，乳酸脱氢酶 270 U/L，α-羟丁酸脱氢酶 276U/L。头颅 MR 检查，两侧额顶枕叶对称性斑片状 T1WI 低信号、T2WI 高信号影，见图 1。经外院肌肉穿刺活检结合血生化检查，诊断为线粒体脑肌病。

例 2 患者男，13 岁，反复头痛抽搐 2 年，在外院检查并肌肉活检确诊线粒体脑肌病，给予维生素 B_1、维生素 B_{12}、维生素 C 及妥泰治疗 2 年，症状再发 1 周入院。实验室检查：尿酸 2.88 mmol/L，肌酐 49 μmol/L，肌酸激酶 1 589 U/L，肌酸激酶同工酶 81 U/L，乳酸脱氢酶 450 U/L，α-羟丁酸脱氢酶 353 U/L，C-反应蛋白 1.29 mg/L。CT 表现两侧额顶枕叶对称性斑片状低密度影，局部脑沟增宽，两侧基底节钙化，见图 2。

讨论 线粒体脑肌病为线粒体氧化

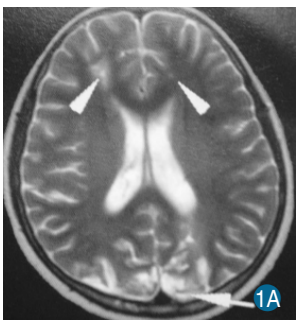




图 1 例 1 头颅 MR 检查，两侧额顶枕叶对称性斑片状 T1WI 低信号、T2WI 高信号影

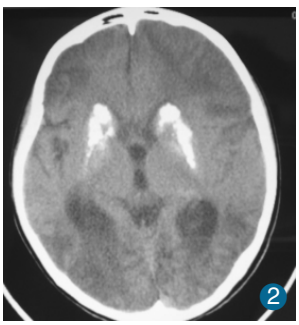


图 2 例 2 CT 表现两侧额顶枕叶对称性斑片状低密度影，局部脑沟增宽，两侧基底节钙化

酶代谢障碍和(或)结构异常，导致多系统退变，伴进行性脑受累；它包括一组病，如 Kearns-Sayre 综合征、Alper 综合征、MELAS 等。多数为散发，也可由母系传递之隐性遗传，3～5 岁以后发病。临床表现眼睑下垂、眼外肌麻痹、下肢肌无力、癫痫、肌痉挛、智力低下，血、尿脑脊液中乳酸及丙酮酸升高，肌活检发现粗糙不均匀之红纤维既可确诊。光学显微镜下可见部分肌纤维萎缩，横纹肌中有脂质沉着，可见破碎红纤维，电镜下线粒体数量明显增多。神经系统出现灶状坏死性病变为特征，并多表现为脑组织内多发性软化灶。另一种常见的病理学改变是铁质沉着，以基底节，尤其是苍白球易发生此改变，其次为丘脑、齿状核和间脑。由于对本病缺乏认识，临床极易将之误诊为原发性癫痫、脑炎、脑梗死等疾病而延误治疗。

影像学表现特点：早期脑 CT、MR 检查不易显示。CT 表现：(1)基底节之双侧壳核对称性钙、铁盐沉着，形成斑点状或片状高密度影。(2)顶枕部脑皮质退变构成低密度区，广泛水肿常同时累及其下方之白质。(3)皮质之病变为可逆性，进行性发展可致弥漫性脑皮质萎缩，脑室扩大。胼胝体变薄。

MRI 对皮质内灰质异常敏感，不是沿血管分布。(1)FLAIR 序列显示病灶更为敏感。(2)DWI 病灶显示高信号，较 T2 更为明显、广泛；表现为血管源性水肿。(3)MRS 可见明显乳酸波峰。(4)灌注扫描病变区域的脑血流量(r-CBF)明显升高。

总之，线粒体脑肌病的临床、病理及影像表现多样，结合生化检查乳酸含量增高及肌肉活检是本病确诊的主要依据。本病的特点：患者年龄较小，多为青少年；脑 CT 和 MR 可见位于大脑后半部的皮质区对称性梗塞样改变；可累及三角区白质和灰白质区；额叶深部白质可见局灶病变；MR 近似于脑梗塞的改变，但病变的范围不是血管分布范围；MRS 出现乳酸波峰。本病可能长期被误诊，因此当有难以解释的神经、肌肉等系统症状，CT、MR 表现为多发幕上病灶并伴有脑萎缩时，应考虑到线粒体脑肌病。

(收稿：2009-02-28 编辑：宋妮妮)

作者单位：318050 浙江省台州医院路桥院区

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