doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.13.026

香菇多糖与金葡素治疗恶性胸腔积液的临床研究

陆国军 于力克 张 宇 夏 宁 胡 韡

(南京市胸科医院呼吸科 江苏 南京 210029)

摘要 目的:恶性胸腔积液是晚期非小细胞肺癌常见的并发症,严重影响患者的生活质量及预后。治疗恶性胸腔积液的方法虽多,但疗效有限,且目前尚无统一的治疗规范。本研究通过向胸腔内注入香菇多糖和金葡素,观察其治疗恶性胸腔积液的疗效和安全性。**方法**:60 例恶性胸腔积液患者随机分成两组,每组 30 例:A 组(香菇多糖组),B 组(金葡素组)。通过胸腔闭式引流术排净胸腔积液后,分别向胸腔内注入香菇多糖、金葡素,评价两组的有效率和毒副反应。**结果**:两组疗效显著:香菇多糖组 CR 11 例,PR 12 例,NC 3 例,PD 4 例,治疗有效率为 76.7%,金葡素组 CR 14 例,PR 11 例,NC 4 例,PD 2 例,治疗有效率为 83.3%,两组疗效比较无显著性差异(x^2=0.42, P>0.05);两组毒副反应轻微,主要为骨髓抑制、胃肠道反应和发热,两组毒副反应比较无显著性差异(x^2=0.58, P>0.05),全组无毒性相关死亡。**结论**:胸腔内注入香菇多糖和金葡素可有效杀灭肿瘤细胞、促进胸膜粘连,显著缓解症状,提高机体免疫功能,改善生活质量和预后。二者疗效相当,不良反应轻微,值得临床大力推荐应用。

关键词:香菇多糖;金葡素;恶性胸腔积液

中图分类号:R734.2,R456,R453.9 **文献标识码**:A **文章编号**:1673-6273(2014)13-2497-03

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

LU Guo-jun, YU Li-ke, ZHANG Yu, XIA Ning, HU Wei

(Department of Respiratory Medicine, Nanjing Chest Hospital, Nanjing, Jiangsu, 210029, China)

ABSTRACT Objective: Malignant pleural effusion (MPE) is a common complication of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), severely deteriorate the quality of life and lead to a poor prognosis. At present there lots of study on how to treat MPE, but the effect is controversial and there is no standard one. From this, we inject lentinan and highly agglutinative staphylococcin (HAS) into thoracic to study their efficacy and safety in treating malignant pleural effusion. Methods: 60 patients with MPE were randomly divided into group A (lentinan group) and group B (HAS group). After completing drainage of pleural fluid, the 60 patients were allocated to receive lentinan or HAS by intrapleural injection. The clinical efficacy and adverse reactions were observed and compared according to WHO standard. Results: The efficacy of two groups is notable. In group A, CR 11, PR 12, NC 3, PD 4, the effective rate was 76.7%, while in HAS group, CR 14, PR 11, NC 4, PD 2, the effective rate was 83.3%, and there was no significant difference between two groups (x^2=0.42, P>0.05). The main toxicity, matological toxicity, gastrointestinal tract side reaction and fever, is tolerated. There was no significant difference between two groups (x^2=0.58, P>0.05). There was no treatment-related death. Conclusion: Treatment of lentinan or HAS by intrapleural injection in MPE is safe and effective, can remarkably inhibit the growth of tumor, promote pleural adhesions, relief symptom, improve immune function, the quality of life and prognosis. The effective of intrapleural HAS injection in the treatment of MPE is seemed to equal intrapleural lentinan.

Key Words: Lentinan; Highly Agglutinative Staphylococcin; Malignant Pleural Effusion

Chinese Library Classification(CLC): R734.2, R456, R453.9 Docum entcode: A

Article ID: 1673-6273(2014)13-2497-03

前言

恶性胸腔积液(malignant pleural effusion, MPE)由肺癌侵犯胸膜或发生胸膜转移所致,是晚期非小细胞肺癌常见的并发症。肺癌发展过程中至少 50%患者出现胸腔积液,恶性胸腔积液常提示病情进展,可引起咳嗽、进行性呼吸困难等临床症状,严重者甚至危及生命,严重影响患者的生活质量及预后。肺癌合并恶性胸腔积液生存期仅为 3～12 月[1]。治疗恶性胸腔积液的办法很多,但是尚无统一的治疗规范,由于肺癌合并恶性胸腔积液属晚期,故多采用姑息性治疗。胸腔穿刺抽液术和胸腔置管闭式引流术可有效缓解症状,但复发率高。采用滑石粉等进行胸膜固定术容易导致严重的并发症。胸腔镜下胸膜剥脱术虽可有效控制胸水,但仅适用于心肺良好者,且术后并发症及死亡率较高[2]。临床上常通过向胸腔内灌注药物促进胸膜粘连。常用的药物有免疫制剂、生物制剂或抗癌药物,但疗效和安全性都不肯定。本研究向胸腔内注入香菇多糖和金葡素治疗恶性胸腔积液,取得了一定的疗效,现总结如下。

作者简介:陆国军(1983-),男,硕士,主治医师,主要研究方向:肺癌的基础和临床研究,E-mail:luguojun456@163.com

(收稿日期:2013-11-09 接受日期:2013-11-30)

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

1 材料与方法

1.1 临床资料

选取我院 2009 年 2 月至 2012 年 12 月经活检病理或胸水脱落细胞学证实为 MPE 的患者 60 例。纳入标准：均经影像学（全胸片或胸部 CT）发现病变，通过闭式胸膜活检、内科胸腔镜和（或）胸水脱落细胞学等确诊为肺癌伴胸膜转移；东部肿瘤协作组体力状态（PS）评分 0～2 分，预计生存期＞3 个月；入选前 1 个月之内未接受过全身化疗，且未行胸腔内药物治疗；化疗前血常规、生化正常，心肺功能均能耐受化疗。以随机抽样法分为 A 组（lentinan 组）30 例、B 组（HAS 组）30 例。A 组：男性 18 例，女 12 例，腺癌 20 例，鳞癌 10 例，年龄（59.49± 11.30）岁；B 组：男性 19 例，女 11 例，腺癌 22 例，鳞癌 8 例，年龄（60.38± 12.36）岁。两组性别、年龄 PS 评分及疾病分布上无统计学差异。

1.2 治疗方法

所有病例经胸腔超声定位后，通过胸腔闭式引流术引流出胸腔积液。当每日引流量少于 100 ml 时，复查胸腔超声证实胸水基本排净，即向胸腔内注药。A 组：通过引流管，向胸腔内注入生理盐水 20 ml+ 香菇多糖 2 mg（天地欣，南京绿叶思科药业有限公司）；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）。注入后嘱患者每 10 分钟左右改变体位，共约 1 小时，以便药物在胸腔内分布均匀。夹闭引流管 2 天后再次引流，若引流量大于 100 ml/ 天，再次行胸腔注药，直至胸水控制。4 周后复查胸部 CT 及胸腔超声评价疗效。60 例非小细胞肺癌患者均在胸腔药物注射后，给予全身化疗（根据肺癌类型分别选择培美曲塞、吉西他滨或多西他赛联合铂类方案）。

1.3 疗效评价

恶性胸腔积液疗效评价按 WHO 标准进行。分为：完全缓解（CR）、部分缓解（PR）、无效（NC）、进展（PD）。有效率（RR）以 CR+PR 计算。

1.4 毒副反应观察

胸腔内注药后 1 周内不良反应的观察：发热、胸痛和胃肠道症状。所有病例在注药前及注药后一周均行血常规、肝肾功能检查。

1.5 统计学处理

用 x^2 检验比较两组疗效，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

香菇多糖组治疗恶性胸腔积液的有效率为 76.7%，金葡素组有效率为 83.3%。两组有效率差异无统计学意义。见表 1。

表 1 两组疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

Group	Number	CR	PR	NC	PD	Efficacy
A	30	11	12	3	4	76.7%
B	30	14	11	4	2	83.3%

注：两组的总有效率比较无统计学意义（$x^2=0.42$，$P>0.05$）

Note: there was no significant difference of efficacy between two groups ($x^2=0.42$, $P>0.05$)

2.2 毒副反应

主要为骨髓抑制和胃肠道反应。表现为白细胞减少，发热、恶心、呕吐，均属 1～2 级，经对症治疗有恢复。两组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

Table 2 Comparison of toxicity reactions between two groups

Group	Number	Fever	Gastrointestinal tract side reaction	Leukopenia
A	30	4	7	6
B	30	5	8	4

注：两组的毒性比较无统计学意义（$x^2=0.58$，$P>0.05$）

Note: there was no significant difference of toxicity between two groups ($x^2=0.58$, $P>0.05$)

3 讨论

2012 年我国发布的统计数据显示，肺癌的发病率和死亡率分列男性肿瘤首位，女性肿瘤的第二位和第一位。肺癌伴恶性胸腔积液首诊检出率约 15%，疾病发展过程中至少 50%患者出现胸腔积液。胸腔积液可引起进行性呼吸困难、咳嗽、胸痛等临床症状，严重影响患者的生活质量。且恶性胸腔积液是不良预后因素[3,4]，肺癌患者出现恶性胸腔积液的中位生存期仅 4 个月[5]。因此，需采取有效措施控制恶性胸腔积液，缓解患者症状、延长生存期和提高生存质量。

临床上治疗恶性胸水的常用胸腔内灌注药物与全身化疗相结合。通过向胸腔内注入硬化剂、生物免疫调节剂或抗肿瘤药物等刺激胸膜粘连，其疗效及安全性各有差别[4,6-9]。本研究通过对香菇多糖和金葡素治疗恶性胸腔积液的比较，寻找治疗恶性胸水高效、安全的药物。

在恶性胸腔积液中，肿瘤细胞可以通过自分泌的形式分泌大量免疫抑制因子。而香菇多糖是从香菇提取的生物反应调节剂，可通过激活机体杀伤性 T 细胞、巨噬细胞、NK 细胞和机体依赖性巨噬细胞的细胞毒作用（ADCC）间接杀灭肿瘤细胞[10,11]，从而减少胸水生长。胸腔内注入香菇多糖不仅可以局部胸

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

膜产生化学反应，促进胸膜粘连，而且香菇多糖经胸膜腔吸收后，还可以进去全身循环，直接调节机体的免疫功能[10]，常与化疗联用以减轻化疗反应[13]。本研究表明，香菇多糖组治疗恶性胸腔积液的有效率为76.7%，与既往研究相符[13,14]，且不良反应轻微。

金葡素是从金葡菌变异株的代谢物中提取的新型生物反应调节剂[15]。研究表明，金葡素可通过破坏肿瘤血管的内皮细胞、促进血栓形成及减少肿瘤血供，进而促进肿瘤的坏死及凋亡[14]。此外，金葡素能激活T细胞并诱导产生干扰素、白介素和肿瘤坏死因子等，提高机体免疫力[16-18]。因此，金葡素配合放化疗可减轻毒副反应。本研究表明，金葡素组治疗恶性胸腔积液的有效率为83.3%，较既往研究疗效高[15,19]，可能与胸腔注药同时采取全身化疗有关。本研究中，两组患者的不良反应轻微，且胸腔注药的同时均采用了相应的方案进行全身化疗，患者均能耐受，说明二者安全性好。

综上所述，胸腔内注入香菇多糖和金葡素可有效杀灭肿瘤细胞、促进胸膜粘连，显著缓解症状，提高机体免疫功能，改善生活质量和预后。二者治疗恶性胸腔积液积液疗效显著，疗效相当。胸腔注药同时采取全身化疗，患者耐受均好，不良反应轻微，值得临床大力推荐应用。

参考文献(References)

[1] Rober ts ME, Neville E, Berrisford RG, et al. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010[J]. Thorax, 2010, 8, 32-40

[2] 张玉, 尤庆山, 孙迪, 等. 恶性胸腔积液综合治疗进展 [J]. 现代生物医学进展. 2012, 12(17): 3358-3361
Zhang Yu, You Qing-shan, Sun Di, et al. Progress of comprehensive treatment for malignant pleural effusions [J]. Progress in Modern Biomedicine. 2012, 12(17): 3358-3361

[3] Morgensztern D, Waqar S, Subramanian J, et al. Prognostic impact of malignant pleural effusion at presentation in patients with metastatic non-small-cell lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2012, 7 (10): 1485-1489

[4] Aelony Y. Best current therapy for patients with malignant pleural effusion[J]. Respiration. 2013, 85(1): 13-14

[5] Kastelik JA. Management of malignant pleural effusion [J]. Lung, 2013, 191(2): 165-175

[6] Demmy TL, Gu L, Burkhalter JE, et al. Optimal management of malignant pleural effusions[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2012, 10(8): 975-982

[7] Zarogoulidis P, Chatzaki E, Hohenforst-Schmidt W, et al. Management of malignant pleural effusion by suicide gene therapy in advanced stage lung cancer: a case series and literature review [J]. Cancer Gene Ther, 2012, 19(9): 593-600

[8] Muduly D, Deo S, Subi Ts, et al. An update in the management of malignant pleural effusion[J]. Indian J Palliat Care, 2011, 17(2): 98-103

[9] Chen H, Brahmer J. Management of malignant pleural effusion [J]. Curr Oncol Rep, 2008, 10: 287-293

[10] 贾正飞, 冯永, 仲琴, 等. 香菇多糖联合顺铂治疗恶性胸腔积液[J]. 临床肿瘤学杂志, 2009, 14(2): 173-175
Jia Zheng-fei, Feng Yong, Zhong Qin, et al. The application of lentinan combined with cisplatin in the treatment of malignant pleural effusion[J]. Chinese Clinical Oncology, 2009, 14(2): 173-175

[11] 冯丹, 刘佳丽, 许崇安. 香菇多糖治疗恶性胸腔积液随机对照的meta分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2011,18(20): 1620-1623
Feng Dan, Liu Jia-li, Xu Chong-an. Lentinan for treatment of malignant pleural effusion: a meta-analysis of randomized conteolled trials[J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2011,18(20): 1620-1623

[12] 李小江, 贾英杰, 陈亮, 等. 热疗联合胸腔注射香菇多糖粉针剂治疗肺癌癌性胸水30例临床观察[J].中国中西医结合杂志, 2011,31 (8): 1062-1065
Li Xiao-jiang, Jia Ying-jie, Chen Liang, et al. Clinical Observation of Thermotherapy Combined with thoracic injection lentinan in treatment of cancerous hydrothorax of patients with lung cancer [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2011, 31(8): 1062-1065

[13] 王文武, 戴西湖, 欧阳学. 香菇多糖联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌[J]. 中国肺癌杂志, 2006, 9(1): 78-81
Wang Wen-wu, Dai Xi-hu, Ouyang Xue. Efficacy of Lentinan combined with chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer [J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2006, 9(1): 78-81

[14] 阎昭, 张维维, 徐健, 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
Yan Zhao, Zhang Wei-wei, Xu Jian, et al. Clinical application of highly agglutinative staphylococcin in cancer treatment [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2008, 35(16): 953-959

[15] 辛庆红, 李继成, 陈杭薇. 胸腔内注射不同药物治疗肺癌胸腔积液疗效对比观察[J] .临床肺科杂志, 2012, 17(8): 1423-1424
Xin Qing-hong, Li Jing-cheng, Chen Hang-wei. Curative effect of intrathoracic injection of various medicines on pleural effusion caused by lung cancer [J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2012, 17 (8): 1423-1424

[16] 王继营, 高珊, 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
Wang Ji-ying, Gao Shan, Wang Ling, et al. Effect of highly agglutinative staphylococcin on immune functions and peripheral blood in chemotherapy of advanced lung cancer [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2000, 27(10): 766-768

[17] 吴华, 余中华, 梁荣, 等. 高聚生联合放疗肿瘤鼻咽癌的临床疗效观察[J]. 中国肿瘤临床, 2005, 32(15): 879-882
Wu Hua, Yu Zhong-hua, Liang Rong, et al. The analysis of clinical efficacy on highly agglutinative staphylococci combined with radiotherapy in the patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2005, 32(15): 879-882

[18] 王强, 乔林, 王明德, 等. 高聚生对胃癌患者免疫功能及细胞凋亡的影响[J]. 中国肿瘤临床, 2001, 28(4): 279-281
Wang Qiang, Qiao Lin, Wang Ming-de, et al. Effect of highly agglutinative staphylococcin on immune function and cell apotosis in patients with gastric carcinoma [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2001, 28(4): 279-281

[19] 董粉英, 刘洪, 梁金花. 胸腔置管引流后灌注顺铂与香菇多糖治疗恶性胸腔积液30例[J]. 肿瘤学杂志, 2008,14(3): 230-231
Dong Feng-ying, Liu Hong, Liang Jin-hua, et al. The effect of intrapleural infusion with cisplatin and lentinan following lntrapleural drainage in 30 cases with malignant pleural effusion [J]. Journal of Oncology, 2008,14(3): 230-231

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