高聚生联合顺铂心包腔内灌注治疗肺癌致心包积液的临床观察

江启安 巩方云 张抒雁 郎丰平 赵美红
山东淄博万杰医院肿瘤科 (山东省淄博市 255213)

摘要 **目的**:观察高聚生联合顺铂心包腔内灌注治疗肺癌致心包积液的疗效。**方法**:81 例患者随机分为两组,治疗组(高聚生+顺铂)45 例,对照组(顺铂)36 例,经中心静脉导管引流心包积液后,分别注入不同药物,再持续引流至心包积液完全消失后 24 小时撤管,引流 10~15 天。**结果**:治疗组和对照组总有效率分别为 91.1%、80.6%,无显著性差异(P>0.05),完全缓解率分别为 77.8%、52.8%,有显著性差异(P<0.05)。**不良反应**:白细胞降低分别为 35.6%、72.2%,有显著性差异(P<0.01),恶心呕吐分别为 40.0%、66.7%,有显著性差异(P<0.05)。**结论**:高聚生联合顺铂心包腔内灌注是治疗肺癌致心包积液有效、安全的方法。

关键词 心包积液 肺癌 高聚生
中图分类号:R730.54 R730.53 **文献标识码**:A **文章编号**:1000-8179(2006)11-0648-03

Clinical Observation of Pericardial Effusion in Patients with Lung Cancer Treated with Injections of Highly Agglutinative Staphylococcin and Cisplatin into the Pericardial Cavity

Jiang Qi-an Gong fang-yun Zhang shu-yan et al
Department of Oncology, Shandong ZiBo Wan Jie Hospital, ZiBo

Abstract Objective: To evaluate the efficacy of injecting highly agglutinative staphylococcin (HASL) and cisplatin into pericardial cavity of lung cancer patients with pericardial effusion. Methods: 81 patients were randomized into two groups: 45 in the experimental group (HASL and Cisplatin) and 36 in the control group (Cisplatin). After draining the pericardial effusion, the draining continued for an additional 24 hours, and then the pericardial cavity was perfused. The draining lasted 10~15 days. Results: The response rate was 91.1% for the experimental group and 80.6% for the control group. There were no significant differences between the two groups (P>0.05). The complete remission was 77.8% for the experimental group and 52.8% for the control group, which was statistically significantly different (P<0.05). The adverse effects were myelosuppression and nausea and vomiting, which were 35.6% and 40.0% in the experimental group and 72.2% and 66.7% in the control group, respectively (P<0.01; P<0.05). Conclusion: Injecting HASL and cisplatin into the pericardial cavity may be a better way to control pericardial effusion of lung cancer.

Key words Pericardial effusion Lung cancer Highly agglutinative staphylococcin.

自 1998 年 3 月至 2004 年 6 月我们采用心包腔内注入高聚生、顺铂治疗 81 例肺癌致心包积液患者,取得较好疗效,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 临床资料

自 1998 年 3 月至 2004 年 6 月共收治肺癌患者

通讯作者:江启安,jiangqian@csco.org.cn

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

1 622 例，Ⅰ期 71 例，Ⅱ期 78 例，III_a 期 161 例，Ⅲb 期 769 例，Ⅳ期 543 例。癌性心包积液者 96 例，其中同时合并癌性胸腔积液者 15 例。选择单纯恶性心包积液 81 例入组，男 65 例，女 16 例；年龄 49～65 岁，中位年龄 60.5 岁。肺腺癌 49 例，肺鳞癌 26 例，病理无法分型者 6 例；Ⅲb 期 49 例，Ⅳ期 32 例；17 例曾行肺癌根治术，26 例曾行放、化疗。临床表现：81 例患者均有不同程度的心包填塞症状和体征，如呼吸困难，胸闷，不能平卧，心界扩大，心音遥远，颈静脉怒张及肝肿大，肝颈回流征阳性，双下肢水肿等；心脏 B 超显示心包积液厚 2～6.2cm；胸部 CT 示中量及大量心包积液。81 例均为血性心包积液，其中细胞学检查发现恶性细胞 73 例。全组患者既往无心脏病史。将 81 例患者随机分组，治疗组 45 例，对照组 36 例；两组临床资料具有可比性，经统计学处理无显著性差异（P>0.05），见表 1。

1.2　治疗方法

患者取半卧位，B 超引导下选取积液最多部位为穿刺点，取中心静脉导管（7F）穿刺针刺入心包，置管后局部用胶布固定，导管接引流袋持续引流，直至每天引流量<30～50ml 时（引流液 983～2 530ml，平均 1764ml。），治疗组心包腔内注入高聚生 20ml（10ng/ml），顺铂 60mg，地塞米松 5mg；对照组心包腔内注入顺铂 60mg，地塞米松 5mg。之后肝素帽封管，嘱患者反复变更体位以利药液充分接触心包膜，24h 后持续引流，直至引流量连续 3 天<30ml/天，行 B 超检查证实局部心包积液深度≤1cm 时撤管，心包积液治疗后，根据病情采用全身化疗、局部放疗等综合治疗。

1.3　疗效评定

4 周后根据胸片、心脏超声复查结果和症状改善状况评价疗效。参考美国 JB、布洛克恶性心包积液控制标准。完全吸收（CR）：心包积液完全吸收，心包填塞症状消失，体征完全缓解，4 周内无复发；部分吸收（PR）：心包积液未完全吸收，心脏 B 超显示其减少量达一半以上，临床症状有所缓解维持时间超过 4 周。无效（NC）：未达到上述二项标准者。

表 1　两组病例临床资料比较　例（%）

临床资料	治疗组	对照组	P
性别			
男	34（75.6）	31（86.1）	>0.05
女	11（24.4）	5（13.9）	
病理类型			
腺癌	27（60.0）	22（61.1）	
鳞癌	14（31.1）	12（33.3）	>0.05
其他	4（8.9）	2（5.6）	
心包积液（厚度）（cm）			
≤2.5	29（64.4）	26（72.2）	>0.05
>2.5	16（35.6）	10（27.8）	

1.4　随访

自心包撤管当天计，4 周后复查心脏 B 超进行评价，随访时间为 6 个月，81 例均获随访，无 1 例出现缩窄性心包炎，1 例患者出现针道种植转移。

2　结果

2.1　近期疗效

见表2。

2.2　不良反应

按 WHO 不良反应分级标准分为 0～Ⅳ度，见表 3。主要为消化道反应，发热，骨髓抑制，经对症处理均缓解，未见严重肾功能损害。治疗过程中无心律失常、心力衰竭及肺水肿，导管留置期间无继发感染。

表2　两组治疗后的近期疗效

组别	例数	CR	P	χ^2	PR	NC	RR	P	χ^2
治疗组	45	35（77.8）	<0.05	5.63	6（13.3）	4（8.9）	41（91.1）	>0.05	1.10
对照组	36	19（52.8）			10（27.8）	7（19.4）	29（80.6）		

表 3　两组治疗后的不良反应

不良反应	治疗组（45 例）					对照组（36 例）					P
	0 度	Ⅰ度	Ⅱ度	Ⅲ度	Ⅳ度	0 度	Ⅰ度	Ⅱ度	Ⅲ度	Ⅳ度	
白细胞降低	29	12	4	0	0	10	7	15	4	0	<0.01
发热	7	13	25	0	0	24	9	3	0	0	<0.001
恶心呕吐	27	11	7	0	0	12	9	11	4	0	<0.05

3　讨论

恶性心包积液是肺癌晚期常见的并发症之一，严重时因心包填塞而危及生命，尽可能排尽积液是控制恶性心包积液关键之一[1]。以中心静脉导管留置心包腔内持续缓慢引流，患者易于耐受，可连续缓慢地排出积液，避免排液过快所致肺水肿及急性心

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

脏扩张，可较彻底地排尽积液，并将注药后生成的反应物及新生积液持续排出。置入中心静脉导管操作简单安全，导管弹性适中且与机体组织相容性较好，可较长时间保留，避免了常规穿刺液体量少时针尖对心脏的损伤，反复穿刺引起的继发感染给患者造成的痛苦。

顺铂是一种广谱、高效抗肿瘤药物，不必经体内转化，对瘤细胞有直接杀伤作用，腔内灌注后，其浓度峰值和浓度时间曲线下面积（AUC）分别是血浆的 20 倍和 12 倍，根据抗肿瘤药物具有浓度依赖性和时间依赖性原理，可对肿瘤产生强大杀伤作用[2]，并能使心包膜发生化学性炎症，促使心包粘连，从而抑制心包积液的复发。

高聚生是从低毒高效的金葡菌变异株的代谢产物中提取出来的用于恶性肿瘤综合治疗的生物反应调节剂，具有广泛的药理活性，能显著提高患者的免疫机能，并能升高外周血白细胞，修复损伤的组织细胞，还能直接抑制肿瘤细胞的生长，提高放、化疗疗效并减轻放、化疗反应[3~9]。腔内灌注高聚生治疗恶性心包积液，无明显的骨髓毒性及肝、肾功能损伤，是一种良好的腔内灌注药。其机理除引起心包膜炎症、粘连外，还可以通过几个环节发挥生物反应调节作用来控制心包积液。高聚生与化疗药物（如顺铂）联合应用，更能促进对肿瘤细胞的杀伤性，并能对抗肿瘤化疗药物的毒副反应[10]。近来国内外关于心包穿刺引流后腔内予化疗药物及免疫调节剂治疗肺癌合并心包积液的报道不少，均未见明显副作用，其机制为化疗药物对侵犯或转移至心包的肿瘤产生细胞毒作用的同时，免疫调节剂将心包腔内的淋巴细胞激活形成 LAK 细胞并提高 NK 细胞和 TC 细胞的活性，从而对肿瘤细胞产生双重杀伤作用[11]。为此，我们采用高聚生联合化疗药物心包腔内灌注治疗恶性心包积液，并以单用化疗药物心包腔内灌注治疗作为对照组，治疗组和对照组 RR 分别为 91.1%和 80.6%（P>0.05），两组 CR 分别为 77.8%和 52.8%（P<0.05），虽然 RR 差异无显著性，但治疗组 RR 绝对数仍优于对照组，且 CR 显示差异有显著性，因此，高聚生与化疗药物合用心包内灌注有协同作用。从表 3 中可见治疗组所致的外周血象变化（白细胞总数下降 35.6%），明显轻于对照组（72.2%），差异有显著性，P<0.01，χ^2=10.77，治疗组恶心呕吐发生率 40.0%，明显轻于对照组 66.7%，差异有显著性，P<0.05，χ^2=5.70，说明高聚生配合局部化疗可明显减轻放化疗的毒副反应。

综上所述，说明高聚生与化疗药物有协同抗癌作用，能增强患者的细胞免疫功能，同时可升高白细胞，减轻患者因化疗所致的不良反应；且中心静脉导管留置心包腔内持续缓慢引流，患者易于耐受，可连续缓慢地排出积液，引流彻底，避免多次心包穿刺，减少引起继发感染等致命性并发症的可能性，比较安全，因此值得临床进一步推广使用。

参考文献

1 王家明，张心敏.40 例肺癌心包积液的治疗及预后[J].肿瘤，1998，18(2)：88~89

2 全运科，陈天法，梅廷兰，等. 顺铂加足叶乙甙联合腔内化疗治疗恶性体腔积液[J]. 中华肿瘤杂志，1995，17(3)：198

3 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(6)：454~456

4 陈延祚.对高聚金葡素的学术评论[J].中国肿瘤临床，1998，25(3)：236~237

5 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

6 朱正中.高聚金葡素的免疫增强及抗肿瘤作用[J].中华肿瘤杂志，1995，17(6)：477~478

7 徐永茂，张南征，张国龙，等.高聚生联合腔内化疗治疗恶性胸腹水的近期疗效观察[J].中国肿瘤临床，2002，29(4)：289~290

8 余德彰，高中度.肺动脉持续滴注高聚金葡素治疗中晚期肺癌疗效观察[J].肿瘤防治研究，1996，23(3)：194~195

9 张淑芝，王子龙.高聚金葡素综合治疗 40 例恶性肿瘤疗效观察[J].肿瘤防治研究，1996，23(1)：57~58

10 李晓凤，王亚兰，毋永娟.胸腔置管引流灌注高聚生治疗恶性胸水 40 例临床观察[J].中国肿瘤临床，2000，27(5)：359~361

11 盛立军，李红昕.心包转移瘤.见：宋恕平，杨锡贵，陈 阵，等，主编.临床肿瘤转移学[M].济南：山东科学技术出版社，2001.99~119

（2005- 12- 28 收稿）
（2006- 03- 28 修回）
（李雅玲校对）

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