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

成　健*,安煜致,张　欣,王亚帝,刘　维,王　月,哈敏文#(辽宁医学院,锦州市　121000)

中图分类号　R917;R734　　**文献标识码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2010)12-1130-02

摘　要　目的:观察胸腔内中心静脉导管留置引流后高聚金葡素(HAS)与顺铂治疗肺癌恶性胸腔积液的临床疗效。方法:将90例肺癌合并胸腔积液患者随机分为A、B、C 3组,应用中心静脉导管胸腔穿刺置管引流,A组胸腔内注入HAS 5 000 U,B组胸腔内注入顺铂40 mg·m^{-2},C组胸腔内注入HAS 5 000 U+顺铂40 mg·m^{-2},每周1次,连用3周后进行疗效评价,并记录不良反应。结果:3组总有效率分别为43.0%、46.7%、80.0%,C组与A、B组比较差异均有统计学意义,而A、B组比较差异无统计学意义。3组不良反应比较差异无统计学意义。结论:HAS与顺铂联用局部治疗肺癌胸腔积液疗效好、毒副作用小。

关键词　胸腔积液;顺铂;高聚金葡素

Clinical Observation on Treatment of Malignant Hydrothorax with Locally Administered Highly Agglutinative Staphylococcin and Cisplatin

CHENG Jian, AN Yu-zhi, ZHANG Xin, WANG Ya-di, LIU Wei, WANG Yue, HA Min-wen(Liaoning Medical University, Jinzhou 121001, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy of highly agglutinative staphylococcin (HAS) combined with cisplatin in the treatment of malignant hydrothorax after straining and inserting central venous catheter in thoracic cavity. METHODS: 90 patients with malignant hydrothorax combined with lung cancer were randomly divided into A、B、C 3 groups. Central venous catheter was inserted in thoracic cavity for strainage. Group A were intrapleural injected with 5 000 U HAS, group B 40 mg·m^{-2} cisplatin and group C 5 000 U HAS combined with 40 mg·m^{-2} cisplatin once a week. Clinical efficacies of 3 groups were evaluated after 3 weeks of treatment. RESULTS: The total effective rate of group A, B and C were 43.0%, 46.7% and 80.0% respectively. There was obvious difference between group C and A as well as group B($P<0.05$). There was no statistical significance between group A and B. CONCLUSION: HAS combined with cisplatin is effective in the treatment of malignant hydrothorax with mild adverse drug reaction.

KEY WORDS　Hydrothorax; Cisplatin; Highly agglutinative staphylococcin

恶性胸腔积液是晚期肺癌患者常见的并发症之一[1],具有顽固、量大、反复出现的特点。有效控制、消除胸腔积液,对减轻患者痛苦,提高生活质量,延长生存期[2]有重要意义。2003年6月～2009年6月,我院采用中心静脉导管(带侧孔,美国Arrow国际公司)留置引流并胸腔内灌注高聚金葡素(Highly agglutinative staphylococcin,HAS)联合顺铂或单用顺铂、HAS治疗晚期非小细胞肺癌合并恶性胸腔积液90例,观察其疗效,现将结果报道如下。

1　资料与方法

1.1　病例选择

本试验90例患者中,男性50例,女性40例,年龄32～76岁,中位年龄54岁。入组所有病例均经病理学或细胞学确诊为非小细胞肺癌合并恶性胸腔积液,1个月内未接受过其他任何化疗。血常规、肝肾功能基本正常,胸水量Karnofsky评分≥60分,预计生存期≥3个月。患者用药前签署化疗知情同意书,所有入组病例均无严重的心脏疾病及骨髓功能衰竭。随机将90例患者分为A、B、C 3组,A组:男性16例,女性14例,平均年龄53岁;B组:男性17例,女性13例,平均年龄55岁;C组:男性17例,女性13例,平均年龄52岁。3组患者的年龄、性别、临床分期均无显著性差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2　治疗方法

所有患者置管前经常规B超定位,确定穿刺点,局部麻醉后胸腔内留置中心静脉导管,导管末端连接引流袋,用透明敷贴固定导管。每日引流胸腔积液800～1 000 mL,待每日抽取量<100 mL后行胸腔内注射。A组胸腔内注入HAS(沈阳协合生物制药股份有限公司)5 000 U,B组胸腔内注入顺铂(江苏豪森药业股份有限公司)40 mg·m^{-2},C组胸腔内注入HAS 5 000 U+顺铂40 mg·m^{-2}。嘱患者注药后1～2 h内不断变换体位,以使药物与胸腔充分接触,每周1次,连用3周。

1.3　疗效观察与评价

治疗前、后对患者进行Karnofsky评分,并按世界卫生组织抗癌药物毒性反应标准观察和记录不良反应。按Ostrowski MJ制定的"治疗恶性胸腔积液的疗效标准"[2]判断疗效。完全缓解(CR):胸水完全吸收,并维持1个月以上;部分缓解(PR):胸水减少1/2以上,症状明显改善并维持1个月以上;无效(NR):胸水继续产生或胸水减少在1/2以下,症状无改善,1个月内须再次抽液者。CR+PR为有效率(RR)。

1.4　统计学方法

采用SPSS 13.0统计分析软件,计数资料用χ^2检验;计量资料用$\bar{x}\pm s$表示;组间比较用单因素方差分析;2组之间比较用q

*医师,硕士研究生。研究方向:非小细胞肺癌的个体化治疗。电话:0416-4197505。E-mail:bzch123456@163.com

#教授,硕士研究生导师,博士。研究方向:非小细胞肺癌的综合治疗。电话:0416-4197505。E-mail:hamw2002@yahoo.com.cn

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

检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后胸水疗效对比

3组疗效比较见表1。

表1 3组疗效比较(n)

Tab 1 Comparison of curative effects among 3 groups(n)

组别	CR	PR	NR	中位缓解期/d	有效率/%
A组	1	12	17	92	43.3
B组	0	15	15	86	50.0
C组	5	19	6	120	80.0

C组的有效率高于其他2组，差异有统计学意义($P<0.05$)；A、B组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 各组治疗前后Karnofsky评分变化

治疗前、后Karnofsky评分变化比较见表2。

表2 治疗前后Karnofsky评分变化比较(n)

Tab 2 Comparison of Karnofsky score changes before and after treatment(n)

组别	升高	不变或下降	升高比例/%
A组	24	6	80.0
B组	13	18	43.3
C组	25	5	83.3

A、C组的Karnofsky评分上升率明显优于B组，有显著性差异($P<0.05$)；A、C组之间无显著性差异($P>0.05$)。

2.3 不良反应

3组不良反应比较见表3。

表3 3组不良反应比较(n,%)

Tab 3 Comparison of ADR among 3 groups(n,%)

组别	发热	胸痛	胃肠道反应	骨髓抑制
A组	10(33.3)	8(26.7)	0(0)	0(0)
B组	1(3.3)	3(10.0)	14(46.7)	9(30.0)
C组	9(30.0)	5(16.7)	5(20.0)	2(6.7)

3组患者治疗后的主要不良反应为胸痛、发热、恶心、呕吐及骨髓抑制，均经对症治疗后缓解。发热：A、C组与B组间的发生率有显著性差异($P<0.05$)；胸痛：3组的发生率无显著性差异($P>0.05$)；胃肠道反应、骨髓抑制：A、C组与B组有显著性差异($P<0.05$)。

3 讨论

恶性肿瘤患者中，合并胸腔积液者占30%～40%，其中以肺癌最为常见(24%～42%)[3]。恶性胸腔积液的产生与毛细血管通透性增强及肿瘤压迫静脉、淋巴管，回流受阻及漏出等因素有关。由于胸膜特殊解剖学特点，全身化疗药物对胸腔积液治疗效果不理想，因而局部治疗尤为重要。一直以来，内科采用反复抽取胸腔积液加注射抗癌药或非抗癌的硬化剂等方法[4]，但有效率低、副作用大。目前，化疗药物与生物免疫治疗联合应用是一种趋势，可达到高效低毒的效果。

基于此，笔者采用微创胸腔内留置中心静脉导管，持续胸腔引流后，给予顺铂与HAS联合胸腔内灌注，保证药物局部高浓度，最大限度发挥抗癌药物特性。其优点是：(1)创伤小，能持续引流，控制引流速度；(2)胸膜腔内给药，除直接作用于胸膜外，还能通过胸膜进入体循环，随血流再次到达肿瘤组织，从而对肿瘤产生“双路治疗”作用。

顺铂是目前临床常用的细胞周期非特异性广谱抗肿瘤药物[5]，可局部或全身用药，特别是局部用药时能在局部维持较高浓度且局部清除率低，从而杀死不同周期的肿瘤细胞。近年来报道[6]单用顺铂治疗恶性胸腔积液有效率为45%～67%。本研究观察显示，单用顺铂腔内治疗非小细胞肺癌所致恶性胸腔积液总有效率为46.7%，比报道略低。HAS为一种新型的抗肿瘤生物制剂，以超级抗原——金黄色葡萄球菌肠毒素C为主要有效成分，高效低毒，主要特点有：(1)免疫增强作用[7]，即增强NK细胞、LAK细胞的活性及淋巴细胞转化率，促使分泌的细胞因子大量分泌；(2)胸腔内注射可直接激活积液中的T淋巴细胞，诱导产生细胞因子和细胞毒，杀伤、抑制肿瘤细胞增长，从而减少甚至消除恶性胸腔积液[8]；(3)与顺铂联合应用，可减少顺铂的剂量，减轻其所致的胃肠道反应、胸痛以及骨髓抑制，并明显提高疗效[9]。本研究发现，顺铂联用HAS腔内治疗肺癌所致胸腔积液总有效率为80.0%，与马仁龙[10]报道相近。联合治疗有效率与单用比较明显增加而毒副作用发生率无差异，说明HAS与顺铂联合应用能起到协同化疗作用。而B组胃肠道反应及骨髓抑制发生率显著高于A、C组，说明HAS可以减轻化疗药物副作用。HAS较易引起发热，发生率为33.3%，可能与HAS的剂量相关；但发热程度为中度、严重者口服扑热息痛，1周内可恢复正常。

综上所述，采用胸腔置管术胸腔内注入药物治疗恶性胸腔积液简便、易行、安全、痛苦小。顺铂联合HAS腔内给药毒副作用小，能有效控制胸腔积液，改善患者的生存质量。

参考文献

[1] 李晓莹，张克彬，王志刚，等.高聚生联合顺铂治疗恶性胸腔积液疗效观察[J].中国煤炭工业医学杂志，2008，11(4)：550.

[2] Ostrowski MJ. An assessment of the long- term results of controlling the reaccumulation of malignant efusion using intracavity bleomycin[J]. *Cancer*，1986，57：221.

[3] Ludwig C，Stoelben E. Surgical therapy for malignant pleural effusions[J]. *Zentralbl Chir*，2008，133(3)：218.

[4] Cusumano G，Margaritora S，Porziella V，*et al*. Malignant pleural effusion[J]. *Ann Ital Chir*，2007，78(5)：389.

[5] 袁亚军.胸腔穿刺引流联合岩舒注射液治疗恶性胸腔积液疗效观察[J].中国药房，2007，18(24)：1 891.

[6] 孙成英，王荔枝.微创置管加高聚金葡素胸腔内注射治疗非小细胞肺癌伴恶性胸腔积液疗效观察[J].中国肺癌杂志，2007，10(1)：61.

[7] 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.

[8] Zhao WZ，Wang JK，Li W，*et al*. Clinical research on recombinant human Ad-p53 injection combined with cisplatin in treatment of malignant pleural effusion induced by lung cancer[J]. *Chinese Journal of Cancer*，2009，28(12)：1 324.

[9] 何敬波，易铁男.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，2006，19(3)：251.

[10] 马仁龙.中心静脉置管后高聚生与顺铂序贯治疗恶性胸腔积液的疗效观察[J].临床肺科杂志，2009，14(11)：1 542.

（收稿日期：2010-01-26 修回日期：2010-02-06）

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