doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2009.04.019

高聚金葡素联合顺铂治疗恶性乳糜样胸腹腔积液临床疗效

梅　开[1],邬仁华[2],吴　昕[2],陈　晶[1],何晓华[3]
(1.四川省肿瘤医院,成都　610041;2.四川大学华西医院 肿瘤中心,成都　610041;
3.什邡市中医院 内科,四川,什邡　618400)

[摘要]　**目的**:探讨高聚金葡素联合顺铂治疗恶性肿瘤引起的乳糜胸、腹水的疗效及毒副作用。**方法**:2000 年 6 月～2005 年 8 月收治的 18 例恶性肿瘤伴乳糜胸、腹水患者,随机分为两组,高聚金葡素＋顺铂组 10 例;顺铂组 8 例。抽胸腔或腹腔积液后,以高聚金葡素 2000U～3000 U 及顺铂 30mg～40mg/m^2 胸腔或腹腔内注入,每周 2 次,每例患者均进行 4 次治疗,观察近期疗效及毒副作用。**结果**:高聚金葡素＋顺铂组患者 2 例完全缓解(CR),2 例部分缓解(PR),总有效率(RR)40%(4/10);顺铂组无 CR 病例,PR 1 例,RR 12.5%。所有患者均未出现严重的毒副反应。**结论**:高聚金葡素联合顺铂治疗恶性肿瘤引起的乳糜胸、腹水效果较好,毒副作用少,值得临床进一步研究和应用。

[关键词]　恶性肿瘤;乳糜胸腹水;高聚金葡素;顺铂
[中图分类号]　R730.6;R561.7;R730.53　[文献标识码]　A　[文章编号]1674－0904(2009)04－0414－03

Efficacy of Highly Agglutinative Straphylococcin Combined with Cisplatin in Treating Patients with Malignant Chylous Ascites or Pleural Effusion

MEI Kai[1], WU Ren-hua[2], WU Xin[2], et al
(1. *Sichuan Cancer Hospital, Chengdu*　610041, *China*; 2. *Cancer Center of West China Hospital, West China Medical School, Sichuan University, Chengdu*　610041, *China*)

[**Abstract**]　**Objective**: To evaluate the efficacy of highly agglutinative straphylococcin (HAS) combined with cisplatin in treating patients with malignant chylous ascites or pleural effusion. **Methods**: Eighteen patients with malignant chylous ascites or pleural effusion were randomized into two groups from June 2000 to Aug. 2005: HAS combined with cisplatin group (n = 10) and cisplatin group (n = 8). All the patients were drawn liquid out of chest or celiac cavity, and then cisplatin 30mg－40mg/m^2 and HAS 2000U－3000U were administered twice a week, and every patient accepted treatment four times. The efficacy and side effects after treatment were observed. **Results**: Response rate was 40% (4/10) with CR 20% (2/10) and PR 20% (2/10) in HAS combined with cisplatin group. While the CR, PR and RR was 0, 12.5%, 12.5% respectively in the cisplatin group. No serious side effect was observed in all patients. **Conclusion**: The efficacy of HAS combined with cisplatin is significant with mild side effects.

[**Key words**] Malignant Tumor; Chylous Ascites and Pleural Effusion; Highly Agglutinative Straphylococcin; Cisplatin;

恶性肿瘤引起的乳糜样胸腹腔积液是肿瘤晚期较少见的并发症,可见于妇科肿瘤、胰腺癌、肺癌、淋巴瘤等恶性肿瘤,也可见于类癌[1]及心包炎[2]等非肿瘤性疾病,治疗效果较差。高聚金葡素是一种超抗原,已被应用于治疗恶性胸腹腔积液。现将华西医院肿瘤中心自 2000 年 6 月至 2005 年 8 月间收治的 18 例恶性乳糜样胸、腹腔积液病例经高聚金葡素联合顺铂的治疗效果总结如下。

1　临床资料和方法

1.1　临床资料

18 例患者,其中男性 11 名,女性 7 名,年龄 51 岁～72 岁,中位年龄 59 岁,病程 10 天～4 年,中位病程 6 个月,预期存活时间 3 个月以上。原发疾病诊断:子宫内膜癌 4 例,胰腺癌 1 例,胃癌 3 例,乳腺癌 3 例,肺癌 2 例,乙状结肠癌 1 例,卵巢癌 4 例。临床表现:腹胀 10 例,胸闷 3 例,腹部浅表淋巴管扩张 2 例,另外 3 例无明显上述症状,表现为消瘦、厌

[收稿日期]　2008－12－09;[修回日期]　2009－07－24
[作者简介]　梅　开(1973-),女,湖北黄梅人,博士,主治医师,主要从事肿瘤内科化学治疗研究。

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

食等恶液质症状。辅助检查:治疗前行淋巴管核素造影,明确淋巴管阻塞,胸腔或腹腔穿刺抽液送检,结果符合乳糜样胸腹腔积液诊断:甘油三酯大于≥1.24mmol/L,甘油三酯/血清甘油三酯 >1,胆固醇/血清胆固醇 <1,治疗前、中、后查肝肾功能、血尿常规和胸部或腹部 B 超。

1.2 治疗方法

将 18 名患者分为两组:高聚金葡素 + 顺铂组 10 例,其中乳糜样胸腔积液 3 例,乳糜样腹腔积液 7 例;单用顺铂组 8 例,其中乳糜样胸腔积液 2 例,乳糜样腹腔积液 6 例。所有患者均经 B 超定位后行胸腔或腹腔穿刺抽液,尽量抽尽积液,胸腔或腹腔内注入高聚金葡素 2000U ~ 3000 U 及顺铂 30mg ~ 40 mg/m^2,嘱患者更换体位,治疗后给予格拉斯琼止吐,20% 人血白蛋白 100 ml 静滴,速尿 20mg 利尿,同时行营养支持治疗,维持患者水电解质平衡。每周行 2 次胸腔或腹腔治疗,每例患者均进行 4 次治疗。

1.3 疗效评价

胸腔积液疗效评价按 Millar[3] 制定的标准。完全缓解(CR):一个疗程穿刺并注药后胸腔积液减少或不增加,症状缓解持续 4 周以上;部分缓解(PR):经 2 个疗程穿刺抽液并注药后胸腔积液减少或不增加,症状缓解持续 4 周以上;无效(NC):经 2 个疗程以上穿刺抽液及注药后胸腔积液仍不能控制或症状加重。有效率 RR = CR + PR/总例数。

腹腔积液疗效评价按世界卫生组织(WHO)标准:CR 即经 1 个 ~2 个疗程抽液及注药后腹腔积液减少 50% 以上,细胞学转阴,且维持 4 周以上;PR 即经 1 个 ~2 个疗程抽液注药后腹腔积液减少 30% ~50%,症状缓解持续 4 周以上;NC 即经 2 个疗程以上穿刺抽液及注药后,腹腔积液减少 <30% 或增长速度及癌细胞数量与治疗前相比无明显好转或加重。

1.4 毒副作用

按 WHO 抗癌药物毒性分级标准评定,血液学毒性和非血液学毒性分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ级[4]。

2 结果

2.1 近期疗效

高聚金葡素 + 顺铂组患者中 CR 20%,PR 20%,总有效率 RR 为 40%(4/10),均高于单用顺铂组(CR 0%,PR 12.5%,RR 12.5%)。

2.2 毒副反应

两组患者均未出现严重的 III 级 ~ Ⅳ级血液学毒性,Ⅰ级 ~ Ⅱ级血液学毒性主要表现为粒细胞减少;由顺铂引起的消化道反应及肝肾损害均为Ⅰ级 ~ Ⅱ级,发生率无明显差异,经止吐、水化、利尿处理后,两组患者以上症状均明显好转;高聚金葡素 + 顺铂组患者出现发热较单纯顺铂组略多,一般为中低热,经对症治疗后自动缓解(见附表)。

附表 两组患者毒副反应比较(例)

不良反应	高聚金葡素 + 顺铂组		顺铂组	
	Ⅰ ~ Ⅱ	III ~ Ⅳ	Ⅰ ~ Ⅱ	III ~ Ⅳ
WBC 减少	3	0	3	0
Hb 减少	1	0	2	0
Plt 减少	1	0	3	0
恶心呕吐	5	0	6	1
腹痛	5	0	4	0
肝脏损害	1	0	2	0
肾脏损害	3	0	3	0
发热	3	0	1	0

3 讨论

乳糜样胸腹腔积液是恶性肿瘤晚期较少见的并发症,是由于恶性肿瘤浸润或压迫淋巴管道从而导致淋巴液回流障碍,胸腹腔内乳糜样淋巴液外漏,造成乳糜样胸腹腔积液。目前恶性肿瘤引起的乳糜样胸腹腔积液的总体治疗效果较差,除全身化疗[5]外,外科治疗也有一定的效果,如外周静脉分流术[6,7],但患者往往因肿瘤晚期不能承受手术,治疗更加困难。本文中利用一种超抗原-高聚生(即高聚金葡素,Highly Agglutinative Staphylococcin,HAS)与化疗药物顺铂联合治疗 10 例患者取得了较好的短期效果,总有效率达 40%,而且无明显毒副作用。

高聚金葡素(HAS)是一种高效低毒的细菌性生物反应调节剂,有效成份金葡菌毒素(Staphylococcal enterotoxin C,SEC)激活 T 细胞并使之增殖,从而产生细胞毒杀伤肿瘤细胞;与此同时又诱导 T 细胞及其他免疫细胞产生多种细胞因子,直接或间接地参与对肿瘤细胞的杀伤。已有许多文献报道,高聚金葡素具有广泛的药理活性,通过刺激机体的杀伤性 T 细胞,活化巨噬细胞、提高自然杀伤细胞(NK)及 LAK 细胞的活性、升高淋巴细胞转化率、产生细胞因子等,从而起到杀伤肿瘤细胞的作用,并能刺激机体使白细胞增加,还能直接抑制肿瘤细胞生长[8~10],诱导产生多种细胞因子,起到靶向抗肿瘤作用[11],在非小细胞肺癌中显示很强的抗肿瘤活性[12]。顺铂是一种有效的抗肿瘤药物,被应用于多种化疗方案的组合。而且顺铂和高聚金葡素还可

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

引起局部化学性炎症，使浆膜腔粘连闭塞，从而达到阻止液体渗出或消除积液生成空间的可能。高聚金葡素与顺铂抗肿瘤作用机制不同，可发挥协同作用。

本研究中尽管由于病例数较少，两组治疗效果没有统计学差异，但从趋势上仍能看出，应用高聚金葡素联合顺铂治疗乳糜样胸腹腔积液效果优于单纯使用顺铂。同时，两药联合局部应用操作简单，不增加并发症发生率，可明显改善患者临床症状，提高生存质量，值得临床进一步探讨及应用。

[参考文献]

[1] Kypson AP, Onaitis MW, Feldman JM, et al. Carcinoid and chylous ascites: an unusual association [J]. J Gastrointest Surg, 2002, 6(5): 781-783.

[2] Riza Altiparmak M, Avsar S, Yanik S, et al. Chylous ascites and chylothorax due to constrictive pericarditis in a patient undergoing haemodialysis [J]. Neth J Med, 2004, 62(2): 59-61.

[3] Millar JW, Hunter AM, Horne NW. Intrapleural immunotherapy with corynebacterium parvum in recurrent malignant pleural effusions [J]. Thorax, 1980, 35: 856-858.

[4] 孙　燕，周际昌. 临床肿瘤内科手册[M]. 第 5 版. 北京：人民卫生出版社，2007：142-145.

[5] Bachmeyer C, Henni MA, Blanc AS, et al. Chylous ascitis revealing a non-Hodgkin lymphoma [J]. Presse Med, 2004, 33(3): 167-169.

[6] Manolitsas TP, Abdessalam S, Fowler JM. Chylous ascites following treatment for gynecologic malignancies [J]. Gynecol Oncol, 2002, 86(3): 370-374.

[7] Wagayama H, Tanaka T, Shimomura M, et al. Pancreatic cancer with chylous ascites demonstrated by lymphoscintigraphy: successful treatment with peritoneovenous shunting [J]. Dig Dis Sci, 2002, 47(8): 1836-1838.

[8] 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)：477-479.

[9] Shimizu M, Matsuzawa A, Takeda Y. A novel method for modification of tumor cells with bacterial superantigen with a heterobifunctional cross-linking agent in immunotherapy of cancer [J]. Mol Biotechnol, 2003, 25(1): 89-94.

[10] Alouf JE, Miller-Alouf H. Staphylococcal and streptococcal superantigens: molecular, biological and clinical aspects [J]. Int J Med Microbiol, 2003, 292(7): 429-440.

[11] Dohlsten M, Abrahmsén L, Björk P, et al. Monoclonal antibody-superantigen fusion protein: Tumor-specific agents for T-cells based tumor therapy [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1994, 91(19): 8945-8949.

[12] G Forsberg. Therapy of human non-small-cell lung carcinoma using antibody targeting of a modified superantigen [J]. Br J Cancer, 2001, 85(1): 129-136.

《现代肿瘤医学》征稿、征订启事

《现代肿瘤医学》(ISBN1672－4992，CN61－1415/R)，是国家科技部、新闻出版总署批准国内外公开发行的国家级肿瘤专业学术期刊，中国抗癌协会系列期刊。本刊系科技部中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊、《中国学术期刊综合评价数据库》统计源期刊；美国《化学文摘》、《中国科学引文数据库》、《中国期刊网》、《中国学术期刊(光盘版)全文数据库》、《中国核心期刊(遴选)数据库》、《中国生物医学文献数据库》、《中文科技期刊数据库》收录期刊；《万方数据-数字化期刊群》全文上网期刊；《中国学术期刊文摘》来源期刊、《CAJ-CD 规范》执行优秀期刊。刊物主要介绍当前肿瘤学领域的最新成果及国内外肿瘤诊疗技术的新进展，新动向；刊登肿瘤基础研究，临床诊断、治疗方面的成果以及有创新性，科学性的新方法、新发展、新经验，努力为肿瘤学术交流及学科发展服务。主要栏目有专题专稿、论著、基础研究、临床报道、综述、流行病学、短篇报道、经验交流、中西医结合等。

热忱欢迎投稿。投稿刊出后，将授予国家级Ⅱ类继续教育学分。

本刊为月刊，200 页码，国际标准 A4 开本，随文插印彩图，每月 25 日出版。每期定价 10 元，全年 120 元(境外订户每期 5 美元，全年 60 美元)，欢迎广大读者在当地邮局订购(邮发代码 52－297)或直接向编辑部邮购。

地址：西安市雁塔西路 309 号《现代肿瘤医学》编辑部，邮编：710061

电话：029－85277356，029－85276012，传真：029－85277356

E-mail：sxzlyx@263.net

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