高聚金葡素与顺铂联合治疗恶性胸腔积液临床疗效观察

李　丽,钱晓萍

Clinical effect of highly agglutinative staphylococcin combined with cisplatin in treatment of malignant pleural effusion

Li Li, Qian Xiaoping

Department of Oncology, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Jiangsu Nanjing 210008, *China.*

【Abstract】 **Objective**: To observe clinical therapeutic effectiveness and adverse reaction in the treatment of malignant pleural effusion(MPE) with highly agglutinative staphylococcin combined with cisplatin. **Methods**: To select 30 cases of cancer with MPE hospitalized patients from 2009 to 2012. The cases were divided into two groups: Group A, cisplatin treatment alone 15 cases, Group B, highly agglutinative staphyloccocin combined with cisplatin treatment 15 cases. **Results**: The response rate in Group A was 53.33%, Group B was 80.00%. For Group B efficacy and quality of life was significantly better than the Group A, $P<0.05$. All toxicities were mild and controllable. In Group B the incidence of fever and chest pain was significantly higher than Group A, $P<0.05$. Other adverse reaction was similar. **Conclusion**: Highly agglutinative staphylococcin with cisplatin in the treatment of malignant pleural effusion is better than cisplatin monotherapy, and adverse reactions were mild.

【Key words】highly agglutinative staphyloccocin; cisplatin; malignant pleural effusion

Modern Oncology 2013, 21(08): 1762 – 1764

【摘要】 **目的:观察高聚金葡素联合应用顺铂治疗恶性胸腔积液的有效性和安全性。方法:选取我院** 2009 **年** 1 **月至** 2012 **年** 10 **月患有恶性胸腔积液的住院患者** 30 **例,分成** 2 **组,其中单药顺铂(** A **组)** 15 **例,高聚金葡素联合顺铂(** B **组)** 15 **例。结果:** A **组有效率为** 53.33%,B **组为** 80.00%。B **组的临床疗效及生活质量明显优于** A **组(** $P<0.05$**),不良反应轻微、可控。** B **组发热及胸痛发生率显著高于** A **组(** $P<0.05$**),其它不良反应相近。结论:高聚金葡素联合应用顺铂治疗晚期肿瘤并发恶性胸腔积液的疗效优于单药顺铂治疗,不良反应轻微。**

【关键词】高聚金葡素;顺铂;恶性胸腔积液

【中图分类号】R730.5　　**【文献标识码】**A　　**DOI:** 10.3969/j.issn.1672 – 4992.2013.08.31

【文章编号】1672 – 4992 – (2013) 08 – 1762 – 03

恶性胸腔积液(malignant pleural effusion,MPE) 是指由恶性肿瘤累及胸膜或胸膜原发性肿瘤如胸膜间皮瘤所致的胸腔积液,是晚期恶性肿瘤的常见并发症。由于胸水增长迅速,大量胸水压迫肺组织导致患者呼吸困难,同时因丢失大量蛋白质、体液及电解质,造成内环境紊乱甚至循环衰竭,严重影响患者生存质量。因此在短时间内控制胸水生成是缓解患者痛苦的主要手段。全身静脉化疗因不良反应严重患者不能耐受,且局部有效血药浓度低控制胸腔积液疗效不佳,因此胸腔内局部给药为治疗胸腔积液的首要手段。胸腔内局部用药种类繁多,但单药治疗往往不能达到令人满意的疗效。故本研究通过回顾分析,比较高聚金葡素、顺铂联合应用与顺铂单用的疗效及不良反应,现报道如下。

【收稿日期】 2012 – 12 – 16

【修回日期】 2013 – 01 – 15

【基金项目】 江苏省南京市医学科技发展项目(编号: QYK09164)

【作者单位】 南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心,江苏　南京　210008

【作者简介】 李丽(1977 –),女,江苏南京人,主治医师,主要从事肿瘤内科工作。E – mail: dr. lili@163.com

1　资料与方法

1.1　一般资料

收集 2009 年 1 月 – 2012 年 10 月晚期恶性胸腔积液患者 30 例,男性 19 例,女性 11 例,平均年龄 58 岁。其中非小细胞肺癌 21 例、消化道肿瘤 4 例、乳腺癌 2 例,卵巢癌 2 例、淋巴瘤 1 例。受试者标准:患者入院后进行胸部 CT、全身 PET/CT、腹部脏器超声以及同位素骨扫描检查,ECOG 评分,确诊病人为肿瘤晚期,ECOG≥2 分。

1.2　治疗方法

将受试患者随机分为 2 组:A 组(顺铂组) 15 人,B 组(顺铂 + 高聚金葡素组) 15 人。材料为金葡素注射液(沈阳协和生物制药) ;注射用顺铂粉针剂(鲁南制药) 。所有患者均先 B 超定位,确定最佳穿刺点以尽可能排尽胸水为标准。穿刺时沿定位点穿刺进针,进入胸腔后,插入导丝,拨出穿刺针,再沿导丝置入中心静脉导管。连续引流 2 – 3 天,每次引流胸水不超过 1000ml。至胸水排尽后,给予温生理盐水 250ml 冲洗胸腔,引流尽后,当天给药。顺铂粉针剂用生理盐水

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

20ml 稀释后注入胸腔，高聚金葡素针剂直接注入胸腔，后夹闭引流管，注入药物后病人采用不同卧位姿势，使药物尽可能的均匀分布。注药前常规检查血常规、肝肾功能，并充分止吐。用药剂量为：A 组：顺铂 60mg；B 组：顺铂 60mg + 高聚金葡素 1600μg(8ml)，48 小时后再打开引流管，引流胸水，观察胸水的形状和记录引流量。1 周后重复该方案一次。

1.3 疗效评价标准

治疗完毕后 4 周复查胸片。根据世界卫生组织(WHO)疗效标准分为：完全缓解(CR)：胸水消失，症状缓解并至少维持 4 周以上；部分缓解(PR)：胸水减少 50% 以上，症状缓解并至少维持 4 周以上；无效(NC)：胸水无减少或增多。以 CR + PR 计算有效率(RR)。生活质量评价以 Karnofsky(KPS)评分为标准，改善：治疗后 KPS 增加 10 分；无变化：治疗前后 KPS 变化 < 10 分；降低：治疗后 KPS 减少 10 分。不良反应按 WHO 规定标准分级，分为 0 - Ⅳ度，治疗前后采血观察血常规、肝肾功能。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 10.0 软件进行统计学处理，组间比较采用 χ^2 检验，$P<0.05$ 为显著差异。

2 结果

2.1 近期疗效

不同组药物疗效进行比较：顺铂组控制胸水的有效率为 53.33%，顺铂 + 高聚金葡素组疗效为 80.00%，结果显示顺铂 + 高聚金葡素组疗效明显高于顺铂组，两者有显著统计学差异($P<0.05$)，见表 1。

表 1 治疗后两组患者的疗效对比

Tab. 1 Response rate between two groups

Group	n	CR	PR	NC	CR + PR(%)
A	15	0	8	7	8(53.33)
B	15	4	8	3	12(80.00)

注：A、B 组比较，$P<0.05$。

Note: Group A vs group B, $P<0.05$.

2.2 生活质量改善情况

生活质量(KPS 分值)改善率顺铂组为 46.67%，顺铂 + 高聚金葡素组为 86.67%。两组间有统计学差异($P<0.05$)，见表 2。

表 2 治疗后两组患者 Karnofsky 评分改变比较

Tab. 2 Change of Karnofskys core between two groups

Group	n	Increase	Down	Stable	Rate of increase(%)
A	15	7	0	8	46.67
B	15	13	0	2	86.67

注：A、B 组比较，$P<0.05$。

Note: Group A vs group B, $P<0.05$.

2.3 不良反应的比较

两组患者均有食欲不振伴轻度恶心呕吐反应，骨髓抑制为白细胞下降Ⅰ - Ⅱ度，可使用止吐药及升高白细胞药物缓解。单药顺铂组未出现发热胸痛反应，顺铂 + 高聚金葡素组发热及胸痛的人数有 7 人，占 46.67%，两组有统计学差异($P<0.05$)。发热波动在 37.5 - 38.5℃，胸痛程度较轻，给予百服宁、西乐葆等非甾体类解热镇痛药口服即可有效控制发热和疼痛。

3 讨论

目前针对 MPE 的常用治疗方法为化学胸膜固定术(pleurodesis)，即将胸水引流后向胸膜腔注入硬化剂造成胸膜黏连。其治疗机制是硬化剂在脏层、壁层胸膜间产生化学性炎症，刺激胸膜细胞增殖纤维化，导致胸膜粘连，降低胸膜的通透性，减少胸水的渗出而控制胸水。可应用于临床的硬化剂大致分为四类：①化学性药物如滑石粉；②抗生素药物：四环素、强力霉素等；③抗肿瘤药物：顺铂、羟基喜素碱、紫杉醇、抗血管生成药物恩度、贝伐单抗等；④生物制剂类药物：高聚金葡素、香菇多糖、白介素Ⅱ、干扰素等。前两者因有严重的不良反应(如剧烈疼痛、ARDS 等)，使其应用严重受限。而后两类药物因不良反应能耐受，目前广泛应用于临床。本研究采用回顾性分析单独或联合使用顺铂、高聚金葡素治疗 MPE 的有效性及安全性。

顺铂(cisplatin，DDP)是一种周期非特异性广谱抗肿瘤药物，因其分子量大，胸腔局部用药时不易透过胸膜屏障，局部用药药物浓度高，清除率低，能维持较长时间的有效浓度，其在胸腔内浓度峰值和浓度时间曲线下面积分别是血浆的 20 倍和 12 倍[1-2]，故可以直接杀灭胸膜及胸水中不同周期的肿瘤细胞。同时还可使脏壁层胸膜形成化学性炎症，导致脏壁层胸膜粘连，固定，限制了胸水生成。

高聚金葡素(highly agglutinative staphyloccocin)是一种从金黄色葡萄球菌变异株代谢产物中提取的 C 型葡萄球菌肠毒素，具有高效、低毒及高度生物活性特点。它对肿瘤细胞产生直接和间接的杀伤和抑制作用[3-4]，减少癌性渗出，促进胸腔积液的吸收。还可调节宿主对肿瘤的免疫反应，通过增加淋巴细胞局部浸润产生特异性胸膜炎症，引起脏层胸膜粘连闭合，抑制胸水产生。研究表明[5-6]它不需要抗原提呈细胞处理，直接与 MHC - Ⅱ类分子结合，激活外周淋巴细胞的活化和增殖，$CD3^+$、$CD56^+$双阳性细胞比例大幅增加，促进淋巴细胞分泌白介素、干扰素、肿瘤坏死因子及集落刺激因子等细胞因子，产生对肿瘤细胞具有杀伤作用的细胞毒 T 细胞。

本研究入组所有患者，均经 B 超定位，采用中心静脉导管行胸腔低位置管、反复闭式引流胸水处理，该处理方式微创、便捷，痛苦小，引流充分，避免了因多次胸穿抽液增加患者痛苦且引流不充分的缺点。本研究结果显示治疗 MPE，单用顺铂组的有效率为 53.33%，与多数文献报道的顺铂单药治疗胸水的有效率为 40.00% - 60.00% 相近[7]。而顺铂与高聚金葡素联合治疗的有效率达到 80.00%，与类似文献报道的两药联合治疗胸水的有效率为 70.00% - 89.00% 类似[8-9]。两个治疗组之间疗效有显著统计学差异($P<0.05$)，并且在生活质量评定上，联合治疗组亦显著高于单药治疗组($P<0.05$)。不良反应方面，胸腔内局部化疗不良反应较之静脉化疗不良反应轻微，骨髓抑制如白细胞减低、食欲不振和恶心呕吐等消化道反应均为Ⅰ - Ⅱ度，且通过预防使用止吐药，患者均可耐受，未见有肾毒性、耳毒性表现。应用高聚金葡素组发热和胸痛发生率较高，有统计学差异($P<0.05$)。发热一般在 37.5 - 38.5℃左右，但可通过口服非甾体类解热镇痛药控制发热和疼痛。

从不同组疗效可以看出，高聚金葡素 + 顺铂组优于顺铂组，说明高聚金葡素联合顺铂治疗恶性胸腔积液具有协同作用。分析之所以得出联合组疗效高，除考虑高聚金葡素具有激活细胞毒 T 淋巴细胞杀伤肿瘤细胞作用外，还与它可以促进胸膜炎症反应发生，致使胸膜粘连增厚有关。因此这种化

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

疗联合生物制剂胸腔内给药方式为临床医师控制恶性胸腔积液提供了有效的治疗手段。

【参考文献】

[1] T Seto,S Ushijima,H Yamamoto,et al. Intrapleural hypotonic cisplatin treatment for malignant pleural effusion in 80 patients with non – small – cell lung cancer: a multi – institutional phase II trial [J]. Br J Cancer,2006,95(6):717 – 721.

[2] Ishida A,Miyazawa T,Miyazu Y,et al. Intrapleural cisplatin and OK432 therapy for malignant pleural effusion caused by non – small cell lung cancer [J]. Respirology,2006,11(1):90 – 97.

[3] Perabo FG,Willen PL,Wirger A,et a1. Preclinical evaluation of superantigen(staphylococcal enterotoxin B) in the intravesical immunotherapy of superficial bladder cancer [J]. Int J Cancer,2005,115(4):591 – 598.

[4] Pumphrey N,Vuidepot A,Jakobsen B,et al. Cutting edge: Evidence of direct TCR alpha – chain interaction with superantigen [J]. J Immunol,2007,79(5):2700 – 2704.

[5] 张庆波,么文博,徐卫国,等. 可溶性抗原联合超抗原诱导的 CTL 抗瘤作用的实验研究 [J]. 现代肿瘤医学,2012,20(7):1341 – 1343.

[6] 黄杨,尹文,张秀敏,等. 葡萄球菌肠毒素 A 体内诱导小鼠 T 细胞增殖的实验研究 [J]. 现代肿瘤医学,2009,17(1):28 – 31.

[7] 唐小葵,江涛,吴亚梅. 高聚金葡素胸腔内注射对肺癌恶性胸腔积液疗效的观察 [J]. 重庆医科大学学报,2006,31(1):124 – 128.

[8] 童皖宁,卓安山,曹玉书. 高聚金葡素、香菇多糖联合顺铂治疗肺癌并发恶性胸腔积液的临床观察 [J]. 现代肿瘤医学,2011,19(11):2239 – 2242.

[9] 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.

(编校:谈静)

食管癌术后并发乳糜胸 6 例放射治疗体会

汪德文,程　明,高　宏,郑亚君

Effect of radiotherapy on six cases of chylothorax after operation for esophageal cancer

Wang Dewen,Cheng Ming,Gao Hong,Zheng Yajun

Department of Radiotherapy,Jingjiang People's Hospital,Jiangsu Jingjiang 214500,*China*.

【**Abstract**】 **Objective**: To study the effect of radiotherapy on six cases of chylothorax after operation for esophageal cancer. **Methods**: Six patients were diagnosed as chylothorax by X – ray,CT,and laboratory examine. After conservative treatment for 7 – 10 days,there was no curative effect. And then conformal radiotherapy,a total dose of 32 – 40Gy (2Gy/day,5 times/week) with large mediastinum fields,were used for these cases,and the thoracic drainage record was also got until they were cured. **Results**: Six cases were cured with DT of 32 – 40Gy. **Conclusion**: Patients with chylothorax after operation for esophageal cancer,who were not be operated,could try to use 3 – D conformal radiotherapy.

【**Key words**】esophageal cancer; operation; chylothorax; radiotherapy

Modern Oncology 2013,21(08) : 1764 – 1765

【摘要】 目的:总结 6 例患者食管癌根治术后并发乳糜胸的放射治疗体会。方法:6 例患者均经 X 线片、CT、实验室检查确诊为乳糜胸。均经保守治疗 7 – 10 天,疗效不佳,行大纵隔野适形放疗,每次 2Gy,每日 1 次,每周 5 次。同时记录每天胸腔引流液量,直至治愈。结果:6 例乳糜胸患者均治愈,放疗总剂量为 DT 32 – 40Gy。结论:食管癌术后并发乳糜胸患者,如不愿或不宜手术,经保守治疗效果不佳者,可试行三维适形放射治疗。

【关键词】食管癌;手术;乳糜胸;放射治疗

【中图分类号】R735.1　　【文献标识码】A　　**DOI:** 10.3969/j.issn.1672 – 4992.2013.08.32

【文章编号】1672 – 4992 – (2013)08 – 1764 – 02

【收稿日期】 2012 – 10 – 25

【修回日期】 2012 – 11 – 22

【作者单位】 靖江市人民医院放疗科,江苏　靖江　214500

【作者简介】 汪德文(1967 –),男,江苏靖江人,副主任医师,主要从事肿瘤放射治疗工作。E – mail: jsjjwdw@163.com

乳糜胸是食管癌术后较少见但较严重的并发症,国内报道其发生率为 0.4% – 2.6% [1],治疗方法以保守治疗及手术结扎胸导管为主,处理不当易引发医疗纠纷甚至危及患者生命。我科对 2005 年 5 月至 2012 年 3 月 6 例食管癌术后并发乳糜胸经保守治疗效果不佳、又拒绝手术治疗的患者,行大纵隔野三维适形放疗,全部治愈,现总结报告如下。

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