

鸦胆子油乳联合全身化疗治疗恶性胸腔积液的疗效观察

陆国军 张 宇

摘 要 **目的** 探讨鸦胆子油乳胸腔注入联合全身化疗治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)所致恶性胸腔积液(MPE)的疗效及安全性。**方法** 选取 2012 年 2 月~2016 年 10 月笔者医院收治的晚期 NSCLC 合并 MPE 90 例,随机分为两组各 45 例。对照组:仅予患者全身化疗,治疗组在对照组基础上,排净胸腔积液后向胸腔内注入鸦胆子油乳 30ml,2 次/周。比较两组胸腔积液吸收情况、胸腔积液病理及毒性不良反应发生情况。**结果** 治疗组胸腔积液控制率高于对照组(86.67% vs 64.44%),治疗组胸腔注药后胸腔积液病理阳性率显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。毒性不良反应主要为骨髓抑制、胃肠道反应、发热和胸痛,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 胸腔注入鸦胆子油乳联合全身化疗治疗 MPE,可有效杀灭肿瘤细胞、促进胸膜粘连及缓解症状,且不增加毒性不良反应。值得临床推广应用。

关键词 鸦胆子油乳 恶性胸腔积液 非小细胞肺癌

中图分类号 R453.9

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.03.025

Combining Usage of Chemotherapy and Intrapleural Injection with Brucea Javanica Oil in Malignant Pleural Effusion. Lu Guojun, Zhang Yu. Department of Respiratory Medicine, Nanjing Chest Hospital, Jiangsu 210029, China

Abstract Objective To study their efficacy and safety of combining usage of chemotherapy and intrapleural injection with brucea javanica oil in treatment of malignant pleural effusion (MPE). **Methods** 90 NSCLC patients with MPE in Nanjing Chest Hospital between February 2012 and October 2016 were randomly divided into control and treatment group. Subjects in control group were treated with chemotherapy, while those in treatment group were chemotherapy plus intrapleural injection with brucea javanica oil. Both clinical efficacy and adverse reactions were compared. **Results** By Combining usage of brucea javanica oil, the treatment group has higher effective rate (86.67% vs 64.44%), lower pathology rate than control groups ($P < 0.05$). The main toxicity, matological toxicity, gastrointestinal tract side reaction fever and chest pain was tolerated. There was no significant difference between two groups($P > 0.05$). **Conclusion** Combining usage of brucea javanica oil and chemotherapy in treatment of MPE was safe and effective, which can remarkably inhibit the growth of tumor, promote pleural adhesions and relief symptom.

Key words Brucea Javanica oil; Malignant pleural effusion; Non-small cell lung cancer

恶性胸腔积液(malignant pleural effusion, MPE)是由胸膜的原发恶性肿瘤或其他部位的恶性肿瘤转移至胸膜引起,其中,晚期非小细胞肺癌(NSCLC)是最常见病因^[1]。恶性胸腔积液是 NSCLC 的独立预后因素,出现恶性胸腔积液表明病情进展至晚期,预计生存期短。此外,恶性胸腔积液短期内可引起进行性加重的呼吸困难等压迫症状,严重影响 NSCLC 患者的生存质量和预后。因此,应尽早采取积极措施控制胸腔积液。单纯的治疗性胸腔穿刺抽液和肋间胸腔置管引流术可暂时缓解呼吸困难,但短期内复发率

高^[2]。博来霉素等硬化剂可用于胸膜固定术,操作耗时且常导致严重的并发症^[3]。经胸腔镜行胸膜固定疗效显著,但术后易合并复张性肺水肿或感染性脓胸,且体能差者不能耐受^[4]。胸腔内注入抗肿瘤药物如香菇多糖可以充分发挥其抗肿瘤活性,直接杀灭肿瘤细胞,但疗效和安全性都不肯定^[5]。本研究通过向胸腔内注入鸦胆子油乳注射液,联合全身化疗治疗恶性胸腔积液,取得了一定的疗效,现报道如下。

对象与方法

1. 研究对象:选取笔者医院呼吸科 NSCLC 合并 MPE 患者共 90 例,均于 2012 年 2 月~2016 年 10 月住院。均经影像学证实存在肺部病变及胸腔积液,且通过病理学确诊胸腔积液为恶性;治疗前均未接受过全身化疗或胸腔内注药;全基因组测定如 EGFR 敏感

基金项目:南京市“十三五医学科技创新平台”重大基金资助项目(ZDX16012)

作者单位:210029 南京胸科医院呼吸科

基因均为阴性,无一线靶向抗肿瘤证据;体力状态(PS)评分 0~2 分,能耐受全身化疗或胸腔注药治疗。以随机抽样法分为治疗组(全身化疗+胸腔注药)45 例,其中男性 27 例,女性 18 例;腺癌 40 例,鳞癌 5 例,患者年龄 31~77 岁,平均年龄 55.33 ± 11.29 岁;对照组(全身化疗)45 例,其中男性 23 例,女性 22 例;腺癌 41 例,鳞癌 4 例,患者年龄 28~75 岁,平均年龄 58.49 ± 19.92 岁。两组患者的性别、年龄及病理类型比较,差异无统计学意义。

2. 方法:两组患者根据病理类型,鳞癌给予吉西他滨联合卡铂化疗,腺癌采用培美曲塞联合卡铂化疗(泽菲,江苏豪森药业集团有限公司, $1000\text{mg}/\text{m}^2$;普来乐,江苏豪森药业集团有限公司, $500\text{mg}/\text{m}^2$;卡铂,齐鲁制药有限公司, $300\text{mg}/\text{m}^2$),每 21 天重复 1 次。两组均经胸腔闭式引流术引流胸腔积液。当胸腔引流量 $<100\text{ml}/\text{d}$ 时,治疗组向胸腔内注入鸦胆子油乳注射液 30ml(沈阳雷允上药业集团有限公司),嘱患者卧床并每 10min 改变体位,以便鸦胆子油乳注射液均匀分布于胸腔。每周引流两次,若每次胸腔积液 $>100\text{ml}$,则再次向胸腔内注入鸦胆子油乳注射液,直至胸腔积液控制。化疗 2 个疗程后复查胸部 CT 及胸腔超声评估胸腔积液控制情况,再次送检胸腔积液病理,同时观察药物毒性不良反应。

3. 疗效评估标准:按 WHO 标准进行恶性胸腔积液控制情况评价。其中:完全缓解(CR):胸腔积液及咳嗽、胸闷、气喘等症状均消失,维持 >4 周;部分缓解(PR):胸腔积液减少超过 50% 且维持 >4 周;无效(NC):胸腔积液减少不到 50%,或虽然增多,但不超过 25%;进展(PD):胸腔积液增多超过 25% 或患者死亡。以 $(\text{CR} + \text{PR})/\text{总数}$ 计算有效率。

4. 毒性不良反应观察:观察两组患者在抗肿瘤治疗(全身化疗+胸腔注药)的不良反应,主要包括骨髓抑制情况、胃肠道反应、有无发热及胸痛症状。

5. 统计学方法:应用 SPSS 17.0 统计学软件进行统计分析,用 χ^2 检验比较两组疗效及毒性不良反应,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者胸腔积液控制情况比较:对照组治疗有效人数(CR+PR)共为 29 例,治疗有效率为 64.44%。研究组的有效率为 86.67% (39 例有效),差异有统计学意义($\chi^2 = 0.016$, $P = 0.014$, 表 1)。

表 1 两组胸腔积液控制情况比较 (n)

组别	n	CR	PR	NC	PD	有效率 (%)
对照组	45	15	14	7	9	64.44
治疗组	45	22	17	5	1	86.67

2. 治疗后胸腔积液病理阳性率比较:全身化疗后,每两周期复查胸腔积液病理,并比较两组病理阳性率。与对照组相比,化疗 2 周期及 4 周期后,治疗组胸腔积液病理阳性率显著减少($P < 0.05$, 表 2)。

表 2 治疗后两组胸腔积液病理比较 (n)

组别	n	化疗二周期病理阳性	化疗四周期病理阳性
对照组	45	29	19
治疗组	45	18	10
χ^2		5.388	4.121
P		0.020	0.042

3. 两组患者治疗毒性不良反应比较:与对照组相比,治疗组毒性不良反应稍明显,但差异无统计学意义(χ^2 分别为 0.96、2.41、1.67, P 均 > 0.05)。两组对治疗耐受性可,均未出现严重毒性不良反应(表 3)。

表 3 两组毒性不良反应比较 (n)

组别	n	骨髓抑制	胃肠道反应	发热或胸痛
对照组	45	9	13	7
治疗组	45	13	17	12
χ^2		0.96	2.41	1.67
P		0.33	0.12	0.20

讨 论

肺癌是全球范围内发生率和病死率均居首位的恶性肿瘤,我国恶性肿瘤发生率和病死率居首位的是也肺癌^[6]。研究显示,80% 的肺癌患者在确诊时已处于临床晚期,同时高达 50% 的患者病程中伴有胸腔积液。胸腔积液不仅影响 NSCLC 患者的生活质量,而且出现恶性胸腔积液提示生存期短、预后不良^[7]。因此,需尽早采取措施治疗恶性胸腔积液。胸腔注药可直接杀灭肿瘤细胞、刺激胸膜增生,临床上常用全身化疗联合胸腔内注药治疗恶性胸腔积液,其疗效及毒性不良反应各有差别。本研究通过胸腔注入鸦胆子油乳注射液联合全身化疗治疗恶性胸腔积液,为临床治疗恶性胸腔积液提供依据。

对于无敏感基因突变的晚期 NSCLC,含铂的两药联合化疗是目前标准治疗方案^[8]。培美曲塞是多靶点抗叶酸制剂,广泛作用于叶酸合成相关的多种

酶,可同时高效抑制 3 个叶酸依耐性酶,阻止肺癌细胞的 DNA 和 RNA 合成^[9,10]。培美曲塞可有效延长肺癌患者的生存期,目前已被推荐用于晚期非鳞 NSCLC 患者的一线及维持治疗。吉西他滨是嘧啶类抗代谢药物,可通过代谢物进入 DNA 后杀伤 S 期的肿瘤细胞,进而抑制增殖及分化,对 NSCLC 有较好的疗效^[11]。本研究表明,全身化疗对恶性胸腔积液有一定的疗效(64.44%)。治疗组胸腔注入鸦胆子油乳联合全身化疗,恶性胸腔积液控制率(86.67%)明显优于单纯化疗,与既往研究相符^[12]。鸦胆子油乳是中药制剂,其主要成分是具有抗肿瘤活性油酸和亚油酸。恶性胸腔积液时向胸腔内注入鸦胆子油乳,可选择性破坏肿瘤的细胞膜和线粒体,抑制癌细胞的生长周期,提高机体免疫力等^[13]。本研究表明,胸腔内注入鸦胆子油乳,胸腔积液病理阳性率显著降低,表明鸦胆子油乳胸腔注入可直接杀伤肿瘤细胞。本研究结果表明,治疗组骨髓抑制及胃肠道反应较对照组无明显差异,患者均能耐受,说明胸腔内注入鸦胆子油乳安全性好。

由此可见,胸腔内注入鸦胆子油乳联合全身化疗治疗恶性胸腔积液,可有效杀灭胸腔积液肿瘤细胞、促进胸膜增殖及控制胸腔积液,且不增加化疗毒性不良反应,改善患者生活质量,值得临床推广。

参考文献

- 1 Scherpereel A, Astoul P, Baas P, *et al.* Guidelines of the European respiratory society and the European society of thoracic surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma [J]. *Eur Respir J*, 2010, 35(3): 479–495

(上接第 96 页)

- 11 Vanderhoeven JP, Bierle CJ, Kapur RP, *et al.* Group B Streptococcal infection of the choriodecidua induces dysfunction of the cytokeratin network in amniotic epithelium; a pathway to membrane weakening [J]. *PLoS Pathogens*, 2014, 10(3): 1–16
- 12 Khan MA, Faiz A, Ashshi AM. Maternal colonization of group B streptococcus: prevalence, associated factors and antimicrobial resistance[J]. *Ann Saudi Med*, 2015, 35(6): 423–427
- 13 Valkenburg – van den Berg AW, Spruij AJ, Oostvogel PM, *et al.* Prevalence of colonisation with group B Streptococci in pregnant women of a multi – ethnic population in the Netherlands[J]. *Eur J Obstetr, Gyneco, Reprod Biol*, 2006, 124(2): 178–183
- 14 Joachim A, Matee MI, Massawe FA, *et al.* Maternal and neonatal colonisation of group B streptococcus at Muhimbili National Hospital in Dar es Salaam, Tanzania: prevalence, risk factors and antimicrobial resistance[J]. *BMC Public Health*, 2009, 9:437

- 2 中国恶性胸腔积液诊断与治疗专家共识组. 恶性胸腔积液诊断与治疗专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2014, 53(3): 252–256
- 3 魏永罡, 余勤, 罗宏涛. 滑石粉和博来霉素治疗恶性胸腔积液的系统评价[J]. *中国肺癌杂志*, 2009, 12(3): 222–226
- 4 张明灿, 游凯, 黄一, 等. 电视胸腔镜胸膜固定术治疗恶性胸腔积液的疗效观察[J]. *临床肺科杂志*, 2013, 18(12): 2164–2165
- 5 冯丹, 刘佳丽, 许崇安. 香菇多糖治疗恶性胸腔积液随机对照试验的 Meta 分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2011, 18(20): 1620–1623
- 6 Sigel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer Statistics*, 2017 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7–30
- 7 Kasapoglu US, Arinç S, Gungor S, *et al.* Prognostic factors affecting survival in non – small cell lung carcinoma patients with malignant-pleural effusions[J]. *Clin Respir J*, 2016, 10(6): 791–799
- 8 石远凯, 孙燕, 于金明, 等. 中国晚期原发性肺癌诊治专家共识(2016 年版) [J]. *中国肺癌杂志*, 2016, 19(1): 1–15
- 9 吴斌. 培美曲塞一线治疗晚期肺腺癌的疗效分析[J]. *临床肺科杂志*, 2016, 21(9): 1685–1688
- 10 王强, 马玲, 申红丽, 等. 培美曲塞联合铂类一线治疗晚期 NSCLC 疗效与安全性 Meta 分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2014, 21(1): 61–66
- 11 霍伟, 曲范杰, 范丽昕, 等. 吉西他滨联合卡铂一线治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2006, 11(11): 828–829, 832
- 12 杨宏山, 吴敏. 鸦胆子油乳联合顺铂及白细胞介素 – II 治疗肺癌所致胸腔积液的临床观察[J]. *临床肺科杂志*, 2014, 19(10): 1857–1858, 1862
- 13 韩凤娟, 蔡冬燕, 吴效科, 等. 鸦胆子油乳抗肿瘤机制研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2013, 21(3): 669–671

(收稿日期: 2017–04–13)

(修回日期: 2017–04–16)

- 15 Wang X, Ma LK, Song YN, *et al.* Rapid Group B streptococcus screening methods in late pregnancy and the maternal – neonatal outcomes [J]. *Zhonghua Yixue Zazhi*, 2016, 96(15): 1188–1191
- 16 Bidgani S, Navidifar T, Najafian M, *et al.* Comparison of group B streptococci colonization in vaginal and rectal specimens by culture method and polymerase chain reaction technique[J]. *J Chinese Med Assoc*, 2016, 79(3): 141–145
- 17 时春艳. 实时聚合酶链反应技术检测妊娠晚期孕妇 B 族溶血性链球菌的多中心研究 [J]. *中华围产医学杂志*, 2014, 6(17): 361–364
- 18 Heath PT. Status of vaccine research and development of vaccines for GBS[J]. *Vaccine*, 2016, 34(26): 2876–2879
- 19 Johri AK, Paoletti LC, Glaser P, *et al.* Group B Streptococcus: global incidence and vaccine development[J]. *Nat Rev Microbio*, 2006, 4(12): 932–942

(收稿日期: 2017–06–20)

(修回日期: 2017–07–07)