

·临床研究·

## 鸦胆子油乳经胸腔热灌注治疗 恶性胸腔积液的临床研究

曾普华, 蒋益兰, 蔡 美, 潘敏求

(国家中医药管理局重点学科, 湖南省中医药研究院附属医院/湖南中医药大学附属中西医结合医院肿瘤科, 湖南 长沙 410006)

〔摘要〕目的 初步评价鸦胆子油乳经胸腔热灌注治疗恶性胸腔积液的临床疗效。方法 30例恶性胸腔积液患者经胸腔内置管引流排尽胸水,反复3次往腔内灌注45℃生理盐水800~1 000 mL,每次保留20 min后充分排尽,最后将45℃生理盐水100 mL+地塞米松15 mg+鸦胆子油乳60 mL注入胸腔,与胸水引流后经常温生理盐水100 mL+地塞米松15 mg+顺铂50 mg/m<sup>2</sup>胸腔灌注化疗的30例进行对照。每周1次,共治疗2次。结果 治疗组总有效率为86.7%,对照组总有效率为63.3%,两组近期疗效差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组生活质量(Karnofsky标准评分)治疗后均较治疗前明显提高,差异有统计学意义( $P<0.01$ );其中治疗组提高幅度大于对照组,差异有统计学意义( $P<0.01$ );治疗组较对照组毒副反应发生率明显减少( $P<0.05$ )。结论 鸦胆子油乳经胸腔热灌注治疗恶性胸腔积液有效率高,能改善患者生存质量,毒副反应轻。

〔关键词〕恶性胸腔积液;鸦胆子油乳;热灌注

〔中图分类号〕R734.2 〔文献标识码〕B 〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2011.05.017.051.03

## Clinical study of kosum grease emulsion via perfusion for malignant pleural effusion

ZENG Pu-hua, JIANG Yi-lan, CAI Mei, PAN Min-qiu

(Affiliated Integrated Chinese and Western Hospital, TCM University of Hunan, Changsha,  
Hunan 410006, China)

〔Abstract〕Objective To evaluate the clinical efficacy of kosum grease emulsion via perfusion for the malignant pleural effusion. Methods 30 patients with malignant pleural effusion were drained with the chest drainage tube, then, the normal saline 800~1000 mL at 45℃ was instilled, after retaining 20 minutes, the saline was drained fully, repeated 3 times, and in the final time, the 45℃ saline 100 mL+Dexamethasone 15 mg+kosum grease emulsion 60 mL was instilled into the chest, which was compared with that 30 patients treated with pleural chemotherapy, after pleural drainage, the warm saline 100 mL+dexamethasone 15 mg+cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> was instilled, 1 time 1 week, total twice. Results The total effective rate was 86.7% in treatment group, 63.3% in control group ( $P=0.030$ ); according to Karnofsky standard score, the life quality of patients in both groups was improved after treatment(all  $P=0.001$ ); in which, the patient in treatment were more obvious ( $P=0.002$ ); the incidences of side effects in treatment group were significantly reduced than that in control group ( $P=0.048$ ). Conclusion Kosum grease emulsion via

〔收稿日期〕2011-03-09

〔基金项目〕国家中医药管理局重点学科(中医肿瘤病学)人才培养基金资助(2010)。

〔作者简介〕曾普华(1976-),男,湖南长沙人,医学博士,主治医师,主要从事恶性肿瘤的中西医结合诊治研究。

infusion for malignant pleural effusion is effective which can improve the life quality of patients and lower the side effects.

[Key words] malignant pleural effusion; kosum grease emulsion; infusion

恶性胸腔积液(malignant pleural effusion, MPE)常常会导致患者严重呼吸循环障碍,甚至危及生命。因此,积极治疗 MPE 是延长肿瘤患者生存期和提高生存质量的有效措施之一。目前腔内用药已成为治疗 MPE 的常用手段之一,而探讨一种高效低毒的治疗方法有着重要的临床意义。我科采用胸腔内置入中心静脉导管引流联合中药鸦胆子油乳热灌注治疗 MPE 30 例,与常温生理盐水 100 mL+顺铂 50 mg/m<sup>2</sup> 胸腔灌注化疗 30 例进行比较。现将方法及结果报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

60 例患者均经组织学或细胞学确诊为 MPE,并经胸片、胸部 B 超或 CT 证实合并中至大量单侧胸腔积液者, Karnofsky(KPS)评分 $\geq 50$ 分,生存时间 $>3$ 个月。按随机数字表法分成两组各 30 例,其中治疗组大量胸水 27 例,中量胸水 3 例;男 17 例,女 13 例;年龄 45~80 岁,平均(65 $\pm$ 7.2)岁;原发病中肺腺癌 16 例,肺鳞癌 3 例,乳腺癌 8 例,淋巴瘤 3 例。对照组大量胸水 26 例,中量胸水 4 例;男 18 例,女 12 例;年龄 47~81 岁,平均(66 $\pm$ 6.8)岁;其中肺腺癌 17 例,肺鳞癌 2 例,乳腺癌 9 例,淋巴瘤 2 例。两组一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

所有患者在 1 个月内均未接受过放、化疗及胸腔积液处理;治疗前血常规、肝肾功能、心电图等正常,无明显心肺功能障碍。

### 1.2 治疗方法

60 例患者均经 B 超定位后常规操作下胸腔内置入中心静脉导管引流,在 2~3 d 内持续、缓慢、间歇地排尽胸水。治疗组经导管灌注 45℃生理盐水,每次 800~1 000 mL,保留 20 min,再接一次性 60 mL 注射器尽量抽净胸腔灌洗液,如此反复 3 次行胸腔内热灌注,于最后一次排净灌洗液,经导管注入 45℃生理盐水 100 mL+地塞米松 15 mg+鸦胆子油乳 60 mL 后拔管。对照组在经导管常规注入常温生理盐水 100 mL+地塞米松 15 mg+顺铂 50 mg/m<sup>2</sup>行胸腔灌注化疗后拔管。注药后嘱病人在 2 h 内变换体位,以利于药物与胸膜均匀接触。每周

1 次,2 次为 1 个疗程,共治疗 1 个疗程。出现毒副反应行常规止呕、水化、对症支持治疗。

### 1.3 观察项目

观察治疗前、治疗后第 4 周末患者的胸片、B 超检查或 CT 及 KPS 评分变化。观察两组治疗前、治疗后第 2 周末血常规、肝肾功能以及注药过程和注药后 1 周内是否出现恶心呕吐、胸痛、发热等毒副反应。

### 1.4 疗效标准<sup>[1]</sup>

显效(CR):胸水消失,或仅有少量,症状消失维持至少 4 周;有效(PR):胸水减少 $>1/2$ 以上,症状改善,维持 4 周以上不再需要抽液;无效(NC+PD):治疗后胸水仍继续或迅速产生或减少 $<1/2$ ,治疗 4 周仍须再次抽液。总有效率为显效和有效所占整体比例,生活质量按 KPS 评分,毒副反应按 WHO 标准进行评价。

### 1.5 统计学分析

检验水平  $\alpha=0.05$ ,应用 SPSS 11.0 统计软件包进行处理,计数资料采用  $\chi^2$  检验,计量资料采用  $t$  检验,等级资料采用 Radit 分析。

## 2 结果

### 2.1 两组近期疗效比较

两组近期疗效比较,治疗组优于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

组别	n	CR	PR	NC+PD	总有效率(%)
治疗组	30	10	16	4	86.7*
对照组	30	5	14	11	63.3

注:与对照组比较 \* $P<0.05$ 。

### 2.2 两组治疗前后 KPS 评分比较

治疗前两组 KPS 评分差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),治疗后两组均较治疗前明显提高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );其中治疗组提高幅度大于对照组,差异有统计学意义( $P<0.01$ ),见表 2。

组别	n	治疗前	治疗后	差值
治疗组	30	58.5 $\pm$ 7.4	68.4 $\pm$ 9.7*	10.2 $\pm$ 7.3 $^{\Delta}$
对照组	30	59.3 $\pm$ 6.7	63.3 $\pm$ 10.2*	4.6 $\pm$ 6.5

注:与本组治疗前比较 \* $P<0.05$ ;与对照组比较  $\Delta P<0.01$ 。

### 2.3 两组毒副反应发生率比较

治疗后对照组毒副反应发生率除发热外均大于治疗组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表3。

表3 两组毒副反应发生率比较 [例(%)]

组别	n	恶心呕吐	胸痛	发热	骨髓毒性	肝肾毒性
治疗组	30	7(23.3)*	5(16.7)*	11(36.7)	2(6.7)*	1(3.3)*
对照组	30	16(53.3)	6(20.0)	10(33.3)	11(36.7)	11(36.7)

注:与对照组比较 \* $P<0.05$ 。

## 3 讨论

MPE 指由恶性肿瘤累及胸膜或胸膜原发性肿瘤所致的胸腔积液,其产生的主要机制是肿瘤阻塞了壁层胸膜血管、淋巴管或转移致纵隔淋巴结,使胸腔积液的回流吸收受阻,以及肿瘤直接侵犯和伴随的炎症,使毛细血管的通透性增加所致<sup>[2]</sup>。临床上恶性肿瘤患者一旦出现 MPE,即意味着病变已局部转移或全身播散,病变已到晚期,失去了手术治疗机会。而积液量往往较多,且发展迅速,使肺扩展受到了机械性限制,影响心肺功能,易并发肺不张和反复感染,常常造成患者严重呼吸循环障碍,极大影响了患者的生存质量,如不及时治疗,可危及生命。恶性肿瘤患者并发 MPE,其平均生存期大约为 6 个月<sup>[3]</sup>。因此,积极治疗 MPE 是延长肿瘤患者生存期和提高生存质量的有效措施。

胸腔穿刺引流是当前治疗 MPE 的常用方法<sup>[4]</sup>。其关键是尽量让积液引流彻底后,行细胞毒性药物及协同免疫制剂胸腔内给药,一方面使胸腔的壁层和脏层胸膜粘连增厚,降低其通透性,减少胸水渗出;另一方面,药物能直接通过胸膜吸收进入体循环,再随血液到达肿瘤组织,从而对肿瘤产生“双路治疗”作用,达到控制 MPE 的目的。

近年来临床报道较多的治疗 MPE 药物有顺铂、阿霉素、博来霉素等细胞毒性药物及白介素-2、干扰素、短小棒状杆菌、沙培林、高聚金葡素、胞必佳等生物制剂,还有榄香烯乳剂、鸦胆子油乳剂等中药制剂。其中顺铂是目前应用较多的腔内给药之一,其属于细胞周期非特异性药物,作用于 S 期、G2 期,切断拓扑异构酶结合的 DNA 双链,临床主要用于肺癌、乳腺癌、卵巢癌及恶性淋巴瘤等引起的 MPE,其用药后常出现消化道反应、骨髓毒性的副反应,常需止呕、水化和营养支持治疗。

鸦胆子油乳系苦木科植物 DNA 合成的果实,具

有清热解毒、杀虫止痢、腐蚀赘疣、软坚散结等功能。其主要成分油酸能抑制拓扑异构酶活性,抑制细胞 DNA 合成及生长,选择性破坏癌细胞膜和线粒体等膜性系统,使癌细胞变性坏死,而对正常细胞无损害;还具有改善机体免疫功能及骨髓干细胞造血作用。另外,鸦胆子油乳是由鸦胆子脂肪油与乳化剂合成,因其油乳滴与癌细胞有较好的亲和力,长时间粘附在癌细胞周围,使其网状内皮系统的吞噬细胞所吞噬,同时其在体内的定向分布作用,使抗肿瘤药物在该处有较高浓度,从而大大提高了抗肿瘤效果<sup>[5]</sup>。

热灌注化疗是当前一种治疗 MPE 的新方法,其优点:①通过热直接杀灭癌细胞;②增强某些化疗药物的肿瘤渗透性(直接渗透深度可达 5 mm)和细胞毒性,诱导肿瘤细胞凋亡,预防肿瘤复发,提高患者生存率;③产生热休克蛋白,诱发机体的特异性免疫,活化 NK 细胞,使 DC 细胞增多,促进抗原的递呈作用,抑制肿瘤转移;④物理冲刷作用将滞留在体腔内的癌细胞冲出体外;⑤可以提高用药剂量,使腔内抗癌的浓度大大高于体循环浓度,但不增加全身毒性;⑥由于水的流动性比较好,可以充满胸腔的每个角落,减少死腔,达到最佳治疗效果<sup>[6]</sup>。

本研究治疗组应用胸膜刺激征较轻、相对高效低毒的鸦胆子油乳配合热灌注治疗 MPE,临床总有效率达 86.7%,而对照组单用顺铂有效率 63.3%,两组近期疗效差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗组生活质量(Karnofsky 标准评分)提高幅度大于对照组,差异有统计学意义( $P<0.01$ ),治疗组较对照组毒副反应发生率明显减少( $P<0.05$ )。研究表明鸦胆子油乳经胸腔热灌注能较好地控制 MPE,明显改善患者生活质量,且毒副反应较轻,值得临床进一步推广。

### 参考文献:

- [1] 吴一龙.肺癌多学科综合治疗的理论与实践[M].北京:人民卫生出版社,2000:281-282.
- [2] 孙燕.临床肿瘤内科手册.第5版[M].北京:人民卫生出版社,2008:770.
- [3] 王东.肿瘤急症治疗学[M].北京:人民军医出版社,2006:68-70.
- [4] Stather DR,Tremblay A.Use of tunneled pleural catheters for outpatient treatment to malignant pleural effusions [J]. Curr Opin Pulm Med,2007,13(40):328-333.
- [5] 谢艳萍,聂森,王飞,等.鸦胆子油乳联合顺铂胸腔灌注治疗恶性胸腔积液临床观察[J].临床肺科杂志,2007,8(12):809-810.
- [6] 顾勤花.胸腔热灌注化疗研究进展[J].临床肺科杂志,2006,5(11):634.

(本文编辑 马薇)