

肺癌术中胸腔喷洒甘露聚糖肽和5-氟尿嘧啶的临床观察

马 征^{1*}, 李建军², 任 平¹, 官方超¹, 崔有斌^{1#} (1. 吉林大学第一医院胸外科, 长春 130021; 2. 解放军65316部队医院, 长春 130051)

中图分类号 R734.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)18-2473-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.18.08

摘要 目的: 观察在辅助化疗基础上于肺癌术中胸腔喷洒甘露聚糖肽和5-氟尿嘧啶的疗效及安全性。方法: 将行肺癌根治术的114例患者随机分为观察组(59例)和对照组(55例), 观察组患者术中喷洒甘露聚糖肽(40~80 mg)和5-氟尿嘧啶(500 mg); 对照组患者未喷洒任何药物。两组Ⅱ期以上患者术后均常规行辅助化疗, 21 d为1个周期, 连续化疗2个周期。比较两组患者术后出血量、引流量、住院天数及并发症情况, 毒副反应, KPS评分及体质量变化, 免疫功能指标, 生存率及复发率。结果: 两组患者术后出血量、引流量、住院天数及并发症情况比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。观察组患者恶心呕吐、白细胞减少发生情况显著优于对照组, KPS评分改善总有效率、体质量好转率均显著优于对照组, 免疫功能指标显著优于对照组, 1年和2年生存率显著优于对照组, 2年内复发率、复发时间显著优于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。结论: 在辅助化疗基础上于肺癌术中胸腔喷洒甘露聚糖肽和5-氟尿嘧啶能降低患者毒副反应, 改善免疫功能, 提高生存率, 降低复发率和推迟复发。

关键词 肺癌根治术; 甘露聚糖肽; 5-氟尿嘧啶; 毒副反应; 免疫功能; 生存率; 复发率

Clinical Observation of Spraying Mannatide and 5-fluorouracil in Anocelia during Surgery of Lung Cancer

MA Zheng¹, LI Jian-jun², REN Ping¹, GONG Fang-chao¹, CUI You-bin¹ (1. Dept. of Thoracic Surgery, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China; 2. No. 65316 Hospital of PLA, Changchun 130051, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the efficacy and safety of spraying mannatide and 5-fluorouracil in anocelia during surgery of lung cancer based on the adjuvant chemotherapy. **METHODS:** Totally 114 patients with lung cancer radical surgery were randomly divided into observation group (59 cases) and control group (55 cases). There were spraying mannatide (40-80 mg) and 5-fluorouracil (500 mg) in the observation group; and nothing drugs were sprayed in control group. The patients higher than phase II were treated by adjuvant chemotherapy after surgery for continuous 2 cycles, 21 d as a cycle. The clinical data was compared, including amount of bleeding and drainage, hospital stay, complications, toxicity, KPS score, body weight changes, immune function, survival rate and recurrence rates between 2 groups. **RESULTS:** There were no significant differences among the amount of bleeding and drainage, hospital stay and complications in the 2 groups ($P>0.05$). The nausea, vomiting, leucopenia, the KPS score, improvement of total effective rate, and improvement rate of body mass, immune function, survival rate in 1 and 2 year (s), recurrence rate and time within 2 years in observation group were significantly better than control group, with significant differences ($P<0.01$ or $P<0.05$). **CONCLUSIONS:** Spraying mannatide and 5-fluorouracil can reduce the toxicity in anocelia during surgery of lung cancer based on the adjuvant chemotherapy, improve the immune function and survival rate, reduce recurrence rate and prolong the recurrence time.

KEYWORDS Lung cancer radical surgery; Mannatide; 5-fluorouracil; Toxicity; Immune function; Survival rate; Recurrence rate

肺癌是全球发病率和病死率最高的恶性肿瘤之一。2010年,我国肺癌的发病率为46.08%,占有恶性肿瘤的19.59%;病死率为37/10万人,占有恶性肿瘤的24.87%^[1]。肺癌的治疗主要是综合治疗,包括化疗、手术治疗、生物治疗、放疗,通常根据患者的机体承受能力、免疫功能、病理分期等情况来确定具体的诊疗方案。其中,化疗+手术治疗是常用的方案。因化疗能显著提高患者生存期和生存质量,临床常采用术前、术后辅助化疗,但是术中化疗方案治疗肺癌的临床报道较少。目前,甘露聚糖肽主要用于恶性肿瘤术后辅助治疗,其中术中喷洒报道较少,主要报道为胃癌术中应用^[2]。本研究针对肺癌患者,采用在辅助化疗基础上于术中胸腔喷洒甘露聚糖肽和5-

氟尿嘧啶的方案,旨在探讨术中化疗对患者免疫功能、生存率和复发率等的影响。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择2009年4月—2011年3月于吉林大学第一医院胸外科行肺癌根治术的114例患者。纳入标准:(1)经病理学、临床影像学、细胞学检查确诊为肺癌;(2)初治病例;(3)预计生存期 ≥ 3 个月;(4)Karnofsky功能状态评分标准(KPS)评分 ≥ 70 分;(5)实验室检查方面,血红蛋白 ≥ 110 g/L,血小板计数 $\geq 100 \times 10^9$ L⁻¹,白细胞计数 $\geq 4.0 \times 10^9$ L⁻¹,丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)均在正常值上限的2.5倍范围内,尿素氮、肌酐均在正常值上限的1.5倍范围内,总胆红素在正常值上限范围内;(6)年龄在45~75岁;(7)患者家属均签署知情同意书。排除标准:(1)不符合肺癌诊断标准;(2)年

* 硕士研究生。研究方向:胸科疾病治疗。电话:0431-85612345

通信作者:主任医师,教授,博士生导师。研究方向:胸部肿瘤治疗。E-mail:526194581@qq.com

龄<45岁或>75岁;(3)患有严重心、肝、肾和血液系统疾患;(4)患有精神疾病或癫痫,不能配合治疗者;(5)妊娠期或哺乳期妇女;(6)对多种药物过敏者;(7)生存期<3个月;(8)所患消化性溃疡处于活跃期。所有患者按照入院顺序随机分为观察组(59例)和对照组(55例)。两组患者性别、年龄、TNM(T:肿瘤大小及局部浸润范围,N:淋巴结受累情况,M:远处转移)分期、病理分型、KPS评分等方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有临床可比性,详见表1。

表1 两组患者基本资料比较(例)

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups (case)

项目	观察组(n=59)	对照组(n=55)	χ^2	P
性别(男性/女性)	39/20	37/18	0.045	>0.05
年龄范围,岁	45~73	46~75		
平均年龄($\bar{x}\pm s$),岁	55.3±6.8	55.8±7.1	0.380	>0.05
TNM分期			0.056	>0.05
I	12	10		
II	19	23		
IIIa	15	12		
IIIb	13	10		
肺癌位置			0.008	>0.05
周围型	49	47		
中央型	10	8		
病理分型			0.088	>0.05
腺癌	23	19		
鳞癌	29	28		
小细胞癌	7	8		
术式			0.021	>0.05
肺段切除术	1	1		
楔形切除术	1	1		
肺叶切除术	51	49		
全肺切除术	6	4		
KPS评分($\bar{x}\pm s$)	72.5±2.2	72.8±3.5	0.550	>0.05

1.2 治疗方法

两组患者均按计划施行手术。观察组患者清创后,以甘露聚糖酐(国药一心制药有限公司生产,规格:10 mg/支)40~80 mg和5-氟尿嘧啶(远大医药有限公司生产,规格:500 mg/支)500 mg溶于0.9%氯化钠注射液(液体量根据创面大小而定)喷洒于术野,浸泡10~30 min,放置引流管。对照组患者清创后不喷洒任何药物。两组II期以上的患者术后均常规行辅助化疗,化疗方案为NP或TP方案。NP方案:长春瑞滨25 mg/m²静脉滴注,d₁、d₈+顺铂70~80 mg/m²静脉滴注,d₁、d₃;TP方案:紫杉醇135~175 mg/m²静脉滴注,d₁+顺铂25~30 mg/m²静脉滴注,d₁₋₃。21 d为1个周期,连续化疗2个周期后评价疗效。

1.3 观察指标

观察两组患者术后出血量、引流量、住院天数及并发症情况。观察两组患者治疗过程中的恶心呕吐、发热、白细胞减少、血小板减少、丙氨酸氨基转移酶等毒副反应发生情况。观察两组患者的KPS评分、体质量变化。观察两组患者治疗前后的免疫功能指标CD 4⁺、CD 8⁺、CD 3⁺及CD 4⁺/CD 8⁺值变化。采用随访方式评价两组患者的1年生存率、2年生存率和复发率、复发时间,通过电话随访和每隔3个月复查CT的形式进行跟踪随访。全部患者的随访时间至少为2年,末次随访时间为2013年7月。

1.4 毒副反应及疗效评价标准

毒副反应参照世界卫生组织(WHO)抗癌药物常见毒副反应分级标准进行评价。KPS评分改善评价标准:治疗前后比较,KPS评分增加≥20分为显著改善,KPS评分增加≥10分为有效,KPS评分增加或减少不足10分为稳定,KPS评分减少≥10分为恶化;KPS评分改善总有效率=(显著改善例数+有效例数)/总例数×100%。体质量改善评价标准:体质量增加>1 kg并且维持4周以上为好转,体质量增加或减少≤1 kg为稳定,体质量减少>1 kg为恶化;体质量好转率=好转例数/总例数×100%。

1.5 统计学方法

数据使用SPSS 13.0统计学软件进行处理。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用t检验;生存期从治疗开始至死亡或末次随访时间计算,生存分析采用Kaplan-Meier法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术后情况比较

两组患者术后出血量、引流量、住院天数及并发症情况比较差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

表2 两组患者术后情况比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of postoperative conditions between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n	术后出血量,ml	术后3 d引流量,ml	术后住院天数,d	切口感染例数	咳嗽例数	气胸例数	支气管胸膜瘘例数
观察组	59	208.2±23.5	302.5±45.2	5.3±0.3	2	5	3	0
对照组	55	215.2±34.2	298.0±48.1	5.4±0.5	3	4	2	0
χ^2/t		1.28	0.51	1.35	0.006	0.01	0.006	0
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.2 两组患者毒副反应比较

观察组患者恶心呕吐、白细胞减少例数显著少于对照组,发热例数显著多于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.01$),详见表3。

表3 两组患者毒副反应比较(例)

Tab 3 Comparison of the toxicity between 2 groups (case)

临床表现	组别	n	0	I	II	III	IV	χ^2	P
恶心呕吐	观察组	59	26	14	12	7	2	19.68	<0.01
	对照组	55	6	20	16	7	6		
血小板减少	观察组	59	50	7	2	0	0	1.76	>0.05
	对照组	55	43	9	3	0	0		
丙氨酸氨基转移酶升高	观察组	59	50	6	3	0	0	0.028	>0.05
	对照组	55	45	5	5	0	0		
白细胞减少	观察组	59	30	14	12	3	0	23.78	<0.01
	对照组	55	4	26	13	8	4		
发热	观察组	59	41	13	5	0	0	10.28	<0.01
	对照组	55	52	3	0	0	0		

2.3 两组患者KPS评分、体质量改善比较

观察组患者KPS评分改善总有效率、体质量好转率均显著优于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),详见表4。

2.4 两组患者免疫功能指标变化比较

治疗前,两组患者CD 4⁺、CD 8⁺、CD 3⁺、CD 4⁺/CD 8⁺值比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组患者各指标与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$),而对照组患者CD 4⁺、CD 4⁺/CD 8⁺值较本组治疗前及观察组显著下降,CD 8⁺值较本组治疗前及观察组显著上升,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表5。

表4 两组患者KPS评分、体质量变化比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of KPS scores and body weight changes between 2 groups [case (%)]

组别	n	KPS评分				体质量			
		显著改善	有效	稳定	恶化	改善总有效率	好转	稳定	恶化
观察组	59	19(32.20)	27(45.76)	8(13.56)	5(8.47)	46(77.96)*	31(52.55)**	17(28.81)	11(18.64)
对照组	55	9(16.36)	16(29.09)	9(16.36)	21(38.19)	25(45.45)	3(5.45)	11(20.00)	41(74.56)

注:与对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

Note: vs. control group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

表5 两组患者免疫功能指标变化比较($\bar{x}\pm s$)Tab 5 Comparison of immune function changes between 2 groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	CD 4 ⁺ , %	CD 8 ⁺ , %	CD 3 ⁺ , %	CD 4 ⁺ /CD 8 ⁺
观察组	59	治疗前	34.2±6.8	23.5±2.3	50.2±3.2	1.46±0.4
		治疗后	33.3±5.4*	24.4±2.8*	49.1±2.7	1.37±0.5*
对照组	55	治疗前	33.9±2.5	23.3±3.0	50.9±4.3	1.45±0.5
		治疗后	29.2±1.3*	30.3±4.7*	48.3±2.9	0.97±0.5*

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与治疗前比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$; vs. before treatment, * $P<0.05$

2.5 两组患者生存率比较

观察组Ⅱ、Ⅲ期肺癌患者1年和2年生存率均显著优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组患者1年和2年生存率均显著优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表6。

表6 两组患者生存率比较[例(%)]

Tab 6 Comparison of survival rates between 2 groups [case (%)]

TNM分期	观察组			对照组		
	n	1年生存率	2年生存率	n	1年生存率	2年生存率
I	12	10(83.33)	9(75.00)	10	8(80.00)	7(70.00)
II	19	15(78.94)*	13(68.42)*	23	13(56.52)	9(39.13)
III	28	20(71.40)*	16(57.14)*	22	10(45.45)	5(22.72)
合计	59	45(76.27)*	38(64.40)*	55	31(56.36)	21(38.18)

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

2.6 两组患者复发率比较

两组患者随访率均为100%。观察组患者2年内局部复发7例,复发率为11.86%,复发时间为6~23个月,平均(17.8±5.6)个月;对照组患者2年内局部复发17例,复发率为30.90%,复发时间为4~23个月,平均(12.5±6.3)个月。观察组患者2年内复发率、复发时间均显著优于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

早期肺癌采用手术治疗预后较佳,但大部分患者确诊已属于中晚期,仅部分患者有手术治疗指征,且尚需辅助化疗、免疫治疗,以提高临床疗效,延长生存期和提高生存质量。肺癌手术治疗后尚存在游离癌细胞,近期可发生胸膜转移,降低患者生存率。而这些胸腔中的游离癌细胞来源于淋巴源性、毛细血管渗漏、癌细胞脱落种植、医源性转移等^[3]。研究发现,Ⅲ期肺癌患者胸腔冲洗液阳性率最高^[4]。而目前对于如何及时杀灭胸腔中残留的游离癌细胞,提高患者的生存率和降低复发率,尚缺乏共识。

5-氟尿嘧啶是临床应用最广泛的嘧啶类抗代谢药物,多用于消化道肿瘤的治疗,特别是用于肿瘤术后局部给药直接杀灭残留的游离癌细胞^[5]。在肺癌治疗方面有采用5-氟尿嘧啶

超声雾化吸入联合丝裂霉素+长春地辛+顺铂(MVP)方案治疗非小细胞肺癌的研究^[6]和术中应用氟尿嘧啶植入剂治疗肺癌、食管癌的研究^[7],效果均较好。甘露聚糖肽属于溶血性链球菌制剂,是一种非特异性免疫调节增强剂,既能诱导机体生成抗肿瘤效应细胞和细胞因子,增强机体免疫能力,又可直接攻击肿瘤细胞,抑制肿瘤细胞的生长,诱导肿瘤细胞凋亡^[8]。胸腔同时喷洒甘露聚糖肽和5-氟尿嘧啶,二者可起到协同作用,能增强化疗的效果,减轻毒副作用,减少胸膜腔感染机会,改善骨髓抑制,提高患者的生存质量。

本研究结果显示,观察组患者恶心呕吐、白细胞减少发生情况显著优于对照组,KPS评分改善总有效率、体质量好转率均显著优于对照组,免疫功能指标显著优于对照组,1年和2年生存率显著优于对照组,2年内复发率、复发时间显著优于对照组,差异均有统计学意义。另外,观察组患者发热例数显著多于对照组,可能与甘露聚糖肽进入患者体内诱导机体产生干扰素和白介素等细胞因子有关。由此说明,在辅助化疗基础上,于肺癌术中胸腔喷洒甘露聚糖肽和5-氟尿嘧啶可降低患者毒副作用,改善免疫功能,提高生存率,降低复发率和推迟复发。由于本研究样本数量相对较少,随访时间有限,预后生存期研究可能存在局限性,故本研究结果尚需进一步的大样本观察和远期评估证实。

参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Zhang S, et al. Annual report on status of cancer in China, 2010[J]. *Chin J Cancer Res*, 2014, 26(1):48.
- [2] 郝希山,王殿昌.腹部肿瘤学[M].北京:人民卫生出版社,2003:94.
- [3] Vicidomini G, Santini M, Fiorello A, et al. Intraoperative pleural lavage: is it a valid prognostic factor in lung cancer?[J]. *Ann Thorac Surg*, 2005, 79(1):254.
- [4] 肖宏卫,吴灿,李远东,等.肺癌术中冲洗液细胞学检查与腔内温热灌注化疗疗效研究[J].*现代肿瘤医学*, 2012, 20(7):1386.
- [5] 仇爱峰,施育华.进展期胃癌植入氟尿嘧啶预防术后复发和转移的研究[J].*吉林医学*, 2012, 32(31):6778.
- [6] 邹泽,刘恩强,岳建农.5-氟尿嘧啶超声雾化吸入联合MVP方案治疗Ⅲb非小细胞肺癌的临床观察[J].*中国药房*, 2014, 25(32):3027.
- [7] 张国亮.胸部肿瘤应用氟尿嘧啶植入剂局部化疗的前瞻性随机临床研究[D].石家庄:河北医科大学,2012.
- [8] 张弘纲,孙燕.力尔凡合并化、放疗治疗恶性肿瘤的多中心临床研究[J].*中国肿瘤临床*, 2001, 28(4):282.

(收稿日期:2014-12-02 修回日期:2015-05-04)

(编辑:周 箭)