

胸腺肽 α_1 联合顺铂灌注治疗恶性胸腔积液的临床观察

霍伟*,朱晓敏,潘鑫焱,高羽,李志民*(大连市中心医院肿瘤内科,辽宁大连 116033)

中图分类号 R561 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)20-1867-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.20.15

摘要 目的:观察胸腺肽 α_1 联合顺铂治疗恶性胸腔积液的疗效和安全性。方法:将96例恶性胸腔积液患者随机均分为治疗组和对照组。两组患者均于胸腔中心静脉导管置管引流排尽胸腔积液后胸腔内灌注药物,治疗组患者灌注顺铂与胸腺肽 α_1 及地塞米松;对照组患者灌注顺铂及地塞米松。两组患者均每周1次,共治疗4次。比较两组患者的治疗效果、患者的生存质量及免疫功能指标,观察两组不良反应发生情况。结果:治疗后治疗组患者的总有效率(85.4%)显著高于对照组(60.4%),且治疗组患者的Karnofsky评分改善率(72.9%)显著高于对照组(50.0%),两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后治疗组患者的CD4、CD4/CD8、自然杀伤淋巴细胞显著高于对照组($P<0.05$)。两组患者的不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:胸腔中心静脉导管置管引流后灌注顺铂与胸腺肽 α_1 治疗恶性胸腔积液疗效较好,可以改善患者的生存质量及免疫功能,且安全性较好。

关键词 顺铂;胸腺肽 α_1 ;恶性胸腔积液;疗效;生存质量

Clinical Observation of Cisplatin Combined with Thymosin α_1 for Malignant Pleural Effusion with Intrapleural Infusion

HUO Wei, ZHU Xiao-min, PAN Xin-yan, GAO Yu, LI Zhi-min (Dept. of Oncology, Dalian Central Hospital, Liaoning Dalian 116033, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and ADR of thymosin α_1 combined with cisplatin for malignant pleural effusion. METHODS: 96 patients with malignant pleural effusion were randomly divided into therapy group and control group. Both groups were given intrapleural infusion of relevant drugs after drained pleural effusion by central venous catheter installation. Therapy group was given cisplatin, thymosin α_1 and dexamethasone; control group was given cisplatin and dexamethasone. Both of groups were treated 1 times each week for 4 times. Therapeutic efficacy, quality of life and immunologic function index and ADR rate were compared between 2 groups. RESULTS: The total effective rate of therapy group (85.4%) was significantly higher than that of control group (60.4%); Karnofsky score of therapy group (72.9%) was significantly higher than that of control group (50.0%); there were statistical significances ($P<0.05$). After treatment, the levels of CD4 and CD4/CD8 and NK cell activity in therapy group were significantly higher than in control group ($P<0.05$). The incidence of ADR had no statistical significance between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: The intrapleural infusion of cisplatin and thymosin α_1 is effective for malignant pleural effusion after drainage by central venous catheter installation, can improve the quality of life and immunologic function and have no effect on the occurrence of ADR.

KEYWORDS Cisplatin; Thymosin α_1 ; Malignant pleural effusion; Therapeutic efficacy; Quality of life

参考文献

- [1] 肖征宇,曾庆徐.对强直性脊柱炎和脊柱关节炎的认识[J].中华风湿病学杂志,2013,17(5):289.
- [2] 许敬人,林研,张春燕,等.综合疗法对强直性脊柱炎伴骨质疏松患者血清富含半胱氨酸的酸性蛋白酶的影响[J].中国中西医结合杂志,2013,33(4):466.
- [3] 王鑫强.强直性脊柱炎患者骨质疏松的研究进展[J].中国矫形外科杂志,2012,20(13):1212.
- [4] Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A, et al. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. a proposal for modification of the New York criteria[J]. *Arthritis Rheum*, 1984,27(4):361.
- [5] John A.Kanis, L.Joseph Melton, Claus Christiansen, et al. The diagnosis of osteoporosis[J]. *J Bone Miner Res*, 1994,9(8):1137.
- [6] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松诊治指南:2011年[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2011,4(1):2.
- [7] Grazio S1, Grubisić F, Nemečić T, et al. The reliability and validity of a Croatian version of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) in patients with ankylosing spondylitis[J]. *Reumatizam*, 2009,56(2):63.
- [8] 赵军.中药熏蒸联合补肾汤治疗强直性脊柱炎50例[J].中国药业,2013,22(14):105.
- [9] 李锐强,张艳霞,张玉芹,等.壮骨除痹汤内服联合活血化瘀膏外敷治疗强直性脊椎炎64例[J].中医研究,2013,26(10):38.

(收稿日期:2014-03-02 修回日期:2014-04-21)

恶性胸腔积液是晚期恶性肿瘤尤其是晚期肺癌、乳腺癌及消化道肿瘤的常见并发症之一,其生长迅速,不易控制,中等量以上的胸腔积液就会引起患者呼吸困难,严重时可危及生命,常需反复胸腔穿刺抽取胸腔积液缓解症状,由此可导致患者体内蛋白及电解质大量丢失,导致恶病质,加速病情进展。积极有效地控制恶性胸腔积液能减轻患者的痛苦、延长生存期。我科采用中心静脉导管置管持续引流后胸腔灌注顺铂与胸腺肽 α_1 治疗48例恶性胸腔积液患者,取得了较好的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

表1 两组患者一般资料比较[例(%)]

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

组别	n	中位年龄,岁	性别		胸腔积液		癌症类型					中位Kamofsky评分
			男性	女性	中等量	大量	肺癌	乳腺癌	食管癌	胃癌	恶性淋巴瘤	
治疗组	48	60	25(54.3)	23(46.0)	30(51.7)	18(47.4)	23(46.9)	16(53.3)	2(50.0)	6(54.5)	1(50.0)	80
对照组	48	57	21(45.7)	27(54.0)	28(48.3)	20(52.6)	26(53.1)	14(46.7)	2(50.0)	5(45.5)	1(50.0)	80

1.2 治疗方法

所有患者常规B超定位后,术野皮肤消毒铺巾,采用2%利多卡因局部麻醉。在进针点用导管针刺入胸膜腔,胸腔积液流出后引入导丝,退出导管针,将导管引入胸膜腔10~15 cm,拔出导丝,导管固定于胸壁外侧,连接引流袋,缓慢引流胸腔积液,引流至24 h胸腔积液少于100 ml或胸部X线、超声检查见胸腔积液接近完全消失后向胸腔内灌注药物治疗。治疗组患者给予顺铂(江苏豪森药业股份有限公司)40 mg/m²加入0.9%氯化钠注射液100 ml、胸腺肽 α_1 (成都地奥九泓制药厂)6.4 mg加入0.9%氯化钠注射液100 ml及地塞米松5 mg,胸腔内灌注;对照组患者给予顺铂40 mg/m²加入0.9%氯化钠注射液100 ml及地塞米松5 mg,胸腔内灌注。两组患者均每周1次,共治疗4次。两组患者均在胸腔灌注前给予托烷司琼止吐,灌注后均嘱患者每15 min更换体位1次,平卧位和左、右侧位相互交替,共6~8次,以利于药物均匀分布到整个胸腔,与胸膜广泛接触,灌注结束后采用肝素氯化钠注射液封管。

1.3 疗效判定标准

采用世界卫生组织(WHO)关于胸腔积液的疗效判定标准。完全缓解(CR):患者经治疗后胸腔积液完全吸收,症状消失,经临床、B超和X线检查未见胸腔积液,维持4周以上;部分缓解(PR):患者经治疗后胸腔积液减少1/2以上,症状改善,维持4周以上不需要再抽液者;无效(NC):患者经治疗后胸腔积液减少不到1/2,胸腔积液继续生长或4周内需反复抽液者。总有效率=(CR例数+PR例数)/总例数 \times 100%。

1.4 生存质量评价

采用Karnofsky评分方法评价患者的生存质量。Karnofsky评分增加20分为显著改善,增加10分为改善,无增加为稳定,减少10分为下降。改善率=(显著改善例数+改善例数)/总例数 \times 100%。

1.5 其他观察指标

1.5.1 免疫检测 所有患者均采用流式细胞仪检测治疗前、后T细胞亚群(CD3、CD4和CD4/CD8)和自然杀伤(NK)细胞占比。

1.5.2 不良反应 按WHO化疗的不良反应分级标准,分为0、

选择2008年11月—2012年3月在我科治疗的96例恶性胸腔积液住院患者,经组织学或细胞学确诊为恶性肿瘤,在胸腔积液中可找到癌细胞。其中,男性46例,女性50例,年龄33~74岁,中位年龄58岁;肺癌49例,乳腺癌30例,食管癌4例,胃癌11例,恶性淋巴瘤2例。患者Kamofsky评分 \geq 70分,预计生存时间 $>$ 3个月,可进行化疗。本研究方案经医院伦理委员会批准,患者自愿接受本试验药物治疗,并签署了知情同意书。96例患者按随机数字表法均分为治疗组和对照组。两组患者的年龄、性别、临床表现、胸腔积液、癌症类型及治疗前Kamofsky评分等一般资料比较,差异无统计学意义($P>$ 0.05),具有可比性,详见表1。

I、II、III及IV度。

1.6 统计学方法

采用SPSS 13.0统计软件,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P<$ 0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的疗效比较

治疗组的总有效率(85.4%)显著高于对照组(60.4%),两组比较差异有统计学意义($\chi^2=4.56, P<$ 0.05),详见表2。

表2 两组患者的疗效比较(例)

Tab 2 Comparison of therapeutic efficacy between 2 groups(case)

组别	n	CR	PR	NR	总有效率, %
治疗组	48	22	19	7	85.4
对照组	48	13	16	19	60.4

2.2 两组患者的生存质量评分比较

对照组的Karnofsky评分改善率(72.9%)显著高于对照组(50.0%),两组比较差异有统计学意义($\chi^2=3.74, P<$ 0.05),详见表3。

表3 两组患者的生存质量评分比较(例)

Tab 3 Comparison of Karnofsky score between 2 groups(case)

组别	n	显著改善	改善	稳定	下降	改善率, %
治疗组	48	21	14	10	3	72.9
对照组	48	9	15	14	10	50.0

2.3 两组患者的免疫功能比较

两组患者治疗前各项免疫指标比较,差异无统计学意义($P>$ 0.05)。治疗后,治疗组患者的CD4、CD4/CD8、NK细胞较对照组患者显著升高,两组比较差异有统计学意义($P<$ 0.05),详见表4。

2.4 两组患者不良反应比较

本研究中出现的主要不良反应包括:一过性发热(体温37.5~38.5℃)、轻度胸痛(I度)、I~II度消化道反应及I度骨髓抑制(白细胞降低),两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>$ 0.05)。经解热镇痛、止呕及口服升白细胞

药物等对症支持治疗后缓解。两组患者均未见肝、肾功能损害及脱发等其他不良反应发生。两组患者不良反应比较详见表5。

表4 两组患者治疗前后免疫指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of immunological parameters between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

免疫指标, %	治疗前		P	治疗后		P
	治疗组	对照组		治疗组	对照组	
CD3	64.34 ± 5.68	63.89 ± 6.37	>0.05	62.63 ± 7.20	63.64 ± 6.98	>0.05
CD4	31.89 ± 7.47	32.13 ± 7.59	>0.05	36.76 ± 6.94	29.98 ± 4.32	<0.05
CD4/CD8	1.19 ± 0.56	1.12 ± 0.36	>0.05	1.42 ± 0.35	0.92 ± 0.43	<0.05
NK细胞	15.38 ± 1.63	16.47 ± 1.23	>0.05	20.36 ± 1.82	13.84 ± 1.67	<0.05

表5 两组患者不良反应比较(例)

Tab 5 Comparison of ADR between 2 groups(case)

不良反应	治疗组	对照组	P
一过性发热、	16	14	>0.05
轻度胸痛(I度)	6	5	>0.05
I~II度消化道反应	11	13	>0.05
骨髓抑制(I度)	8	10	>0.05
肝、肾功能损害	0	0	>0.05
脱发	0	0	>0.05

3 讨论

肿瘤引起的恶性胸腔积液发生率较高,约占全部胸腔积液的50%^[1],约50%的乳腺癌或肺癌患者在疾病过程中可能会出现胸腔积液^[2],肿瘤患者出现胸腔积液则提示预后可能不佳^[3]。导致癌性胸腔积液的因素有很多,最常见的两个原因是毛细血管通透性增加以及纵隔淋巴管梗阻造成的淋巴液流体静压升高。胸腔积液可致患者咳嗽、胸闷胸痛、呼吸困难甚至死亡,及时有效地控制胸腔积液可显著改善患者的生存质量,延长生存时间。

恶性胸腔积液的治疗应采取全身化疗和局部化疗相结合的原则。特别是一些对化疗敏感的肿瘤,如恶性淋巴瘤、小细胞肺癌及乳腺癌等,应在全身化疗的基础上进行胸腔内药物灌注治疗,增加胸膜腔内的药物分布,以提高疗效。胸腔积液如果不能抽净,将极大地影响胸腔内药物的疗效。单纯胸腔穿刺术,不能一次性排净积液,需要进行反复穿刺,增加了患者的痛苦,多次穿刺操作也增加了感染的几率^[4-5]。本研究采用中心静脉导管置管持续引流胸腔积液,操作简便,创伤性小,安全性高,引流彻底,患者痛苦少,避免了积液排除过快带来的肺水肿等并发症,同时增加了胸腔内药物的有效浓度,从而对肿瘤组织发挥作用^[6]。

临床试验证明,胸腔内注射细胞毒药物后胸腔内药物浓度高于血浆的20倍,可直接杀伤或抑制胸腔积液中及胸壁的癌细胞生长,而且许多化疗药物还有粘连膜腔、杀死癌细胞的双重作用。顺铂是目前临床应用较多的广谱抗癌药物,为细胞周期非特异性药物,胸腔内注射顺铂后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^[8]。胸腺肽 α_1 是一种从胸腺素第5组分(TF5)中分离纯化的小分子生物活性多肽,由28个氨基酸组成。它是一种生物反应调节剂,在机体的免疫应答中发挥着极其重要的作用。Giuliani C等^[9]的报道表明,胸腺肽 α_1 可提高肿瘤相关抗原的表达,增强MHC-I类分子

的表达,并可通过诱导特异性的CD8⁺T细胞,激发细胞毒性T淋巴细胞的杀伤效应。Ishida A等^[10]的研究认为,化疗药物与生物制剂的联合应用有助于提高恶性胸腔积液的控制率,达到控制恶性胸腔积液的作用。

本研究结果发现,中心静脉导管置管持续引流胸腔积液后胸腔内灌注顺铂与胸腺肽 α_1 及地塞米松(治疗组)的总有效率为85.4%,显著高于胸腔内灌注顺铂及地塞米松的对照组;且治疗组患者的生存质量和免疫功能均显著高于对照组。研究中也未见因使用胸腺肽 α_1 而出现的特殊不良反应。

综上所述,中心静脉导管置管持续引流胸腔积液后胸腔内灌注顺铂与胸腺肽 α_1 克服了常规的胸腔反复穿刺以及全身化疗的缺点,提高了疗效,可显著改善患者的生存质量和免疫功能,具有积极的临床意义。由于本研究纳入的样本量较小,所得结论尚需大样本研究进一步证实。

参考文献

- [1] 孙燕主编.内科肿瘤学[M].北京:人民卫生出版社,2001:257.
- [2] 孙燕,石远凯.临床肿瘤内科手册[M].北京:人民卫生出版社,2008:700.
- [3] Neragi-miandoab S. Malignant pleural effusion, current and evolving approaches for its diagnosis and management [J]. *Lung Cancer*, 2006, 54(1):1.
- [4] 陆筱灵,左云,刘卓.胸腔闭式引流后灌注顺铂及天地欣治疗恶性胸腔积液临床观察[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2006, 13(4):362.
- [5] Gu LJ, Wang WJ. Comparative study of video-assisted thoracoscopic surgery vs thoracic tube drainage in synthetic therapy for malignant pleural effusion secondary to non-small cell lung cancer[J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2006, 26(7):1 023.
- [6] Moe M, Hussain A. Broken chest tube: a rare complication from use of Bonanno catheter for drainage of a malignant pleural effusion[J]. *Clin Oncol: R Coll Radiol*, 2003, 15(4):220.
- [7] Filosso PL, Sandri A, Felletti G, et al. Preliminary results of a new small-bore percutaneous pleural catheter used for treatment of malignant pleural effusions in ECOG PS 3-4 patients[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2011, 37(12):1 093.
- [8] 游庆军,常建华,蒋锡初.射频消融联合紫杉醇DDP方案治疗晚期肺癌疗效观察[J]. *实用临床医药杂志*, 2008, 12(1):76.
- [9] Giuliani C, Napolitano G, Mastino A, et al. Thymosin-alpha1 regulates MHC class I expression in FRTL-5 cells at transcriptional level[J]. *Eur J Immunol*, 2000, 30(3):778.
- [10] 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]. *Respiratory*, 2006, 11(1):90.

(收稿日期:2013-11-14 修回日期:2014-02-03)