

· 临床研究 ·

高频电深部热疗配合胸腔内注射顺铂及沙培林治疗恶性胸腔积液

原少斐 陈文俊 郑维镠 汪森明 张武 孙洪雨 陈华 吴丽丽

【摘要】目的 探讨高频电深部热疗配合 A 型链球菌制剂及顺铂胸腔注射治疗恶性胸腔积液的效果与耐受性。**方法** 将符合入组条件的 158 例恶性胸腔积液患者按随机数字表法分为观察组和对照组,2 组均先用中心静脉导管行胸腔闭式引流,并根据原发肿瘤情况决定是否给予全身化疗。对照组闭式引流胸水后于胸腔内注射顺铂 40~60 mg 及 A 型链球菌制剂沙培林 0.5 mg,每周 1 次,最多用 4 次。观察组在胸腔内注射药物(同对照组)后 30~60 min 给予 1 次患侧胸腔区域高频电深部热疗,热疗温度 40.0~43.5℃,间隔 3 d 后再单独进行 1 次热疗,每次 60 min,每周 2 次。比较 2 组的疗效、生活质量评分及毒性反应。**结果** 观察组与对照组有效率分别为 90.7% 和 79.5%,差异有统计学意义($P<0.05$);I+II 度毒性反应比较,差异无统计学意义($P>0.05$),2 组患者均未出现 III 度及以上毒性反应;2 组治疗后生活质量评分均较治疗前明显改善($P<0.05$),组间差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 高频电深部热疗配合 A 型链球菌制剂及顺铂胸腔内注射,能提高恶性胸腔积液的疗效,改善患者的生活质量,而不增加毒性反应。

【关键词】 热疗; A 型链球菌制剂; 顺铂; 恶性胸腔积液

Heating improves the effectiveness of cisplatin and OK-432 in treating malignant pleural effusion YUAN Shao-fei*, CHEN Wen-jun, ZHENG Wei-e, WANG Sen-ming, ZHANG Wu, SUN Hong-yu, CHEN Hua, WU Li-li.

* Cancer Center, The Third Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou 325000, China

Corresponding author: CHEN Wen-jun, Email: cwj2233@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the toxicity and efficacy of thermotherapy used with a streptococcus A preparation (OK-432) and cisplatin for treating malignant pleural effusion (MPE), and to assess patients' tolerance. **Methods** A total of 158 MPE patients were randomized into experimental and control groups. Closed drainage of the thoracic cavity was conducted with all the patients using a central venous catheter, and systematic chemotherapy was administered individually on the basis of each patient's condition. Patients in the control group were treated with intrapleural administration of OK-432 (0.5 mg) and cisplatin (40-60 mg) weekly for a maximum of 4 weeks, while those in the experimental group were given 60min of high frequency electrical thermotherapy 30-60 min after the administration of the drugs. The thermotherapy was at 40-43.5℃ and administered twice a week. Efficacy, quality of life and toxicity were compared between the two groups. **Results** The overall response rate in the experimental and control groups was 90.6% and 79.5% respectively; and grade I-II toxicity was similar. No grade III or more serious toxicity was observed. The life quality scores in both groups were significantly improved after treatment. **Conclusions** Thermotherapy combined with intrapleural OK-432 and cisplatin can improve the effectiveness of therapy and life quality in MPE patients without increased toxicity.

【Key words】 Thermotherapy; Streptococcus A preparation; Cisplatin; Malignant pleural effusion

恶性胸腔积液是恶性肿瘤常见的并发症,是疾病晚期的标志。可导致胸腔积液的肿瘤依次为肺癌、不明原发灶的腺癌、乳腺癌、淋巴瘤、间皮瘤等。大量的胸腔积液可引起严重胸闷、呼吸困难等症状,影响患者的生活质量。恶性胸腔积液具有在短时间内易于再次

积聚的特征,频繁胸水引流使患者丢失大量营养成分,导致电解质平衡紊乱,引起循环衰竭,从而加速患者死亡。故有效地控制恶性胸腔积液,对延长患者生存期、提高其生活质量具有重要意义^[1]。临床采用的恶性胸腔积液治疗方法较多,但总体疗效有限。随着对恶性胸腔积液病理、生理机制的深入研究,近年来提出了一些新的治疗对策^[2-3],并取得了一定的疗效,而将局部热疗、胸腔内化疗药物及生物制剂注射相结合治疗恶性胸腔积液的研究较少。我们选择 2006 年 3 月至 2010 年 3 月在温州医学院附属第三医院和南方医科大学珠江医院肿瘤中心接受治疗的恶性胸腔积液患

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2011.06.017

作者单位:325200 温州,温州医学院附属第三医院肿瘤中心(原少斐、陈文俊、郑维镠、张武、孙洪雨、陈华、吴丽丽);南方医科大学珠江医院肿瘤中心(汪森明)

通信作者:陈文俊,Email: cwj2233@126.com

者,在 A 型链球菌制剂及顺铂胸腔注射治疗的基础上给予高频电深部热疗,并与仅行 A 型链球菌制剂及顺铂胸腔注射的患者进行对照,现报道如下。

资料与方法

一、临床资料

选择 2006 年 3 月至 2010 年 3 月入住温州医学院附属第三医院和南方医科大学珠江医院肿瘤中心符合入组条件的恶性胸腔积液患者 158 例。纳入标准:病理学或/和细胞学确诊为恶性肿瘤;体检及影像学诊断为中至大量胸腔积液且胸腔积液中找到癌细胞和/或发现染色体异倍体;预计生存期 > 3 个月且 Karnofsky 评分 > 60 分;无严重心、肝、肾等重要脏器疾病史,无胸腔内抗肿瘤药物注射史,近 3 个月内未行放、化疗;签署知情同意书。排除标准:双侧恶性胸腔积液;原发性肿瘤对化疗敏感者,如小细胞肺癌、恶性淋巴瘤、生殖细胞肿瘤等患者。

将 158 例患者按随机数字表法分为观察组与对照组,每组 79 例。治疗过程中观察组 4 例退出,其中有 2 例拒绝行高频电深部热疗,1 例未按治疗方案进行胸腔内化疗或生物治疗,1 例拒绝行胸腔积液引流;对照组 6 例退出,其中 2 例要求加用高频电深部热疗,1 例拒绝任何治疗,3 例拒绝胸腔内化疗。2 组患者性别、年龄、疾病分期、全身化疗情况、原发肿瘤病种分布比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。所有患者的化疗方案不要求统一,但 2 组之间使用的具体方案比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

二、治疗方法

2 组患者均先行胸腔内中心静脉导管置入术及胸腔积液持续引流术,胸腔积液引流干净后,胸腔内注射沙培林 0.5 mg、顺铂 40 ~ 60 mg 及地塞米松 5 mg,并根据患者具体情况给予全身化疗。观察组同时进行局部高频电热疗。

1. 胸腔内中心静脉导管置入术及胸腔积液持续引流术:所有患者均在常规局部麻醉下行患侧胸腔内中心静脉导管置入术,证实导管通畅后开始行持续胸腔积液引流。引流速度不宜过快,引流过程中不夹管,要求患者经常变换体位,力争一次性将胸腔积液排尽。如正常引流一段时间后不能再引出胸腔积液,可用注射器抽吸或向胸腔内注射 50 ml 生理盐水通管,如仍

无胸腔积液引出,可行 B 超检查,以明确是否有胸腔积液残留。

2. 胸腔内化疗及生物治疗: B 超证实胸腔积液引流干净后,将国产 A 型链球菌制剂(OK-432,商品名为沙培林,先行青霉素皮试,阴性者方可使用)0.5 mg、顺铂 40 ~ 60 mg 及地塞米松 5mg 溶解于 60 ~ 100 ml 生理盐水中,经留置管注入胸腔;注药后嘱患者多变动体位,以利于药物与胸膜接触;注射顺铂当天及第 2 天静脉补充 5% 葡萄糖或 5% 葡萄糖氯化钠溶液(每天 1000 ml 以上)以水化利尿、保护肾功能,且使用托烷司琼 2 ~ 4 mg 防治呕吐;注药后 4 d 内不作胸腔积液引流以保证药物发挥作用。治疗每周 1 次,每次注射药物前必需复查 B 超,连续 4 次治疗后胸腔积液无明显减少者即认为无效,停止所有局部治疗;如治疗后胸腔积液逐步减少,则维持治疗至患者胸腔积液完全消失后再重复治疗 1 次,夹管 1 周后复查 B 超,如证实无胸腔积液即可拔管;局部治疗最多持续 8 周。

3. 高频电热疗:观察组所有患者在胸腔内注入药物后,立即(60 min 内)进行患侧胸腔的高频电深部热疗。设备采用珠海产 HG-2000 型体外高频热疗机,于患侧胸腔的胸、背侧各置 1 个圆形电极板(直径 21 cm),距离皮肤 5 ~ 7 cm,工作频率为 13.56 MHz,功率为 800 W,输出温度 40.0 ~ 43.5 °C,电脑控温,具体以患者能耐受为度,每次治疗 1 h。每周热疗 2 次,第 1 次热疗在胸腔内灌注药物后进行,间隔 3 d 后再单独进行 1 次热疗。

4. 全身化疗:对一般状况较好,既往未化疗或仅用一种方案(少数二种方案)化疗的患者,可根据循证医学及结合个体化治疗的原则进行全身化疗,同病种患者的全身化疗方案尽可能相同,但不做硬性规定。为评价局部治疗的毒性,第 1 次全身化疗均在局部治疗的 7 d 后施行。

三、胸腔积液疗效评价标准

参照 WHO 推荐的标准评定疗效^[4],完全缓解:胸腔积液消失,症状缓解并持续 4 周以上;部分缓解:胸腔积液减少 $\geq 50\%$,症状缓解并持续 4 周以上;稳定:胸腔积液减少 $< 50\%$,无增加趋势,症状部分缓解;无效:胸腔积液无减少或有增加,症状加重。完全缓解 + 部分缓解为有效。

四、生活质量评分标准

表 1 2 组一般临床资料比较

组 别	例数	性别(例)		年龄(岁)	疾病分期(例)		全身化 疗(例)	原发肿瘤(例)								
		男	女		Ⅲ期	Ⅳ期		肺鳞癌	肺腺癌	其他非小 细胞肺癌	乳腺癌	间皮瘤	胃癌	大肠癌	食管癌	其他癌
观察组	75	46	29	56.7 ± 11.3	30	45	39	15	13	9	10	6	7	6	4	5
对照组	73	43	30	43.3 ± 10.4	30	43	36	13	12	8	11	6	6	6	5	6

采用生活质量调查表^[5]进行生活质量评分,包括食欲、精神、睡眠、疲乏、疼痛、家庭理解与配合、同事的理解与配合、自身对癌症的认识、对治疗的态度、日常生活、治疗的副作用、面部表情等 12 项内容,由患者分别于开始治疗前和疗程结束后填写。表中每个问题的评分 1~6 分:正常或非常好计 6 分,依次类推,很差计 1 分。各个问题计分之和即为其生活质量评分。

五、毒性反应观察

本研究主要观察局部治疗的毒性反应,初次全身化疗安排在第 1 次局部治疗的 7 d 后进行,记录的局部治疗毒性反应状况仅限于第 1 周的观察。毒性反应根据 WHO 抗癌药物急性及亚急性毒性反应分度标准^[6]进行评定。

六、统计学分析

采用 SPSS 13.0 版软件进行统计学分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

一、胸腔积液疗效评估

观察组完全缓解 36 例,部分缓解 32 例,稳定 4 例,无效 3 例,有效率 90.7%;对照组完全缓解 28 例,部分缓解 30 例,稳定 7 例,无效 8 例,有效率 79.5%,2 组有效率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 2 组近期疗效比较

组 别	例数	完全缓解(例)	部分缓解(例)	稳定(例)	无效(例)	有效率(%)
观察组	75	36	32	4	3	90.7
对照组	73	28	30	7	8	79.5 ^a

注:与观察组比较, $\chi^2 = 11.30$,^a $P < 0.05$

二、2 组生活质量评分比较

观察组及对照组治疗后的生活质量评分均较治疗前有明显提高($P < 0.05$),见表 3。

表 3 2 组治疗前、后生活质量评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	治疗前	治疗后
观察组	75	45.32 $\pm$ 6.23	52.36 $\pm$ 5.54 ^a
对照组	73	44.52 $\pm$ 8.15	51.77 $\pm$ 6.33 ^a

注:与组内治疗前比较,^a $P < 0.05$

三、局部治疗毒性反应比较

2 组均未见Ⅲ度及以上毒性反应,Ⅰ+Ⅱ度毒性反应比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

表 4 2 组Ⅰ+Ⅱ度毒性反应比较(例)

组 别	例数	胃肠道反应	骨髓抑制	发热
观察组	75	52	37	33
对照组	73	54	39	32

讨 论

恶性胸腔积液主要是由于肿瘤侵袭或转移至胸膜引发,发生的主要机制是肿瘤直接侵犯胸膜和伴随的炎症引起胸膜炎性反应,血管内皮细胞受损,血管通透性增加,血液中大分子物质渗出;血管和淋巴管梗阻,或癌细胞向纵膈淋巴结转移,造成淋巴液流体静力压增加,淋巴液回流障碍;胸腔积液蛋白浓度增大,妨碍脏层胸膜再吸收等。当胸腔积液量达到一定程度时,可压迫肺、抑制膈肌运动,甚至发生纵膈移位,常导致呼吸和循环障碍,如不及时治疗甚至可危及生命^[7]。

胸腔内注入药物是目前治疗恶性胸腔积液的主要手段之一。顺铂是一种广谱、细胞周期非特异性抗肿瘤药物,具有分子量大、水溶性好、渗透力强等特点,可与 DNA 结合破坏其功能,从而杀伤肿瘤细胞。胸腔注射顺铂不仅可杀伤多种癌细胞,而且可刺激胸膜间皮细胞增殖、纤维化,使胸膜硬化,从而防止积液再形成^[8]。

近年来,生物制剂在临床治疗恶性胸腔积液上应用广泛,如短小棒状杆菌、OK-2432、红色诺卡菌细胞壁骨架(胞必佳)等均取得了一定的疗效,有效率达 70%~90%。A 型链球菌制剂系一种新型的抗肿瘤免疫调节剂,它是经青霉素处理的 A3 型链球菌,与肿瘤细胞接触时会破坏癌细胞的 RNA 合成过程,可使肿瘤细胞软化随后崩解坏死;能激活大量的炎性细胞,如嗜中性粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞等,这些炎性细胞包围、浸润和牢固地粘附在肿瘤细胞上,产生卷入效果,使肿瘤细胞变性,或抑制肿瘤细胞 RNA 合成;还可激活自然杀伤(natural killer)细胞,自然杀伤细胞和炎性细胞可从免疫机制上有效地抑制肿瘤细胞的增殖,并使之被破坏,产生非特异性免疫治疗的效果^[9]。麻成方等^[10]将 A 型链球菌制剂联合顺铂注入胸腔内治疗恶性胸腔积液,有效率达 81.6%,而单一用顺铂者效率为 52.2%($P < 0.05$);且毒副作用方面仅发热较单一使用顺铂者增加 5 例,但差异无统计学意义,说明联合用药效果更佳。

近年来,热疗因其安全有效而逐渐成为继手术、放疗、化疗、生物治疗后的一种新的抗肿瘤手段,已广泛应用于肿瘤的治疗。热疗除可以通过热作用直接杀伤肿瘤细胞,还可以提高机体的免疫力,提高患者的生活质量^[11]。热疗与化疗相结合,可促进药物进入肿瘤细胞,促使药物诱发肿瘤细胞凋亡,具有化疗增效作用^[12]。热疗与化疗协同作用的确切机制还不明了,目前已知有以下几个方面^[13]:①加热(41.0~43.5℃)可使肿瘤组织血流增快,有利于更多的药物进入;②加热破坏了细胞膜的稳定性,使其通透性增加,有利于药物

进入细胞内;③加热对某些化疗药物有增敏作用,某些耐药细胞株在加热后能恢复其敏感性;④受化疗药物损伤的细胞 DNA 可自行修复,而加热可抑制其 DNA 修复;⑤热耐受的发生与热休克蛋白的表达密切相关,有些化疗药能抑制热休克蛋白的积聚,从而减少热耐受的发生,提高热疗的效果。叶波和徐旭东^[14]的研究显示,区域热疗联合胸腔顺铂注射治疗恶性胸腔积液有效率为 71.4%,单纯顺铂胸腔注射有效率为 51.9%,说明局部热疗联合化疗可提高恶性胸腔积液的近期疗效。此外,热疗尚可与生物制剂联合应用并产生协同效应^[15]。热疗的副作用轻微,极少数患者出现灼痛、烫伤及脂肪硬结,以女性、肥胖者多见,但均未影响患者的继续治疗^[16]。

本研究发现,胸腔区域高频电深部热疗配合 A 型链球菌制剂及顺铂胸腔灌注治疗恶性胸腔积液,有效率达 90.7%;而未用热疗的对照组,仅行顺铂与 A 型链球菌制剂胸腔灌注,其有效率为 79.5%,两者差异有统计学意义($P < 0.05$),说明局部热疗与 A 型链球菌制剂及化疗药物胸腔灌注联用可起到协同作用,明显提高疗效。我们观察到的毒副作用主要为胃肠道反应、骨髓抑制及发热等,2 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),且均未发现Ⅲ度及以上毒性反应。我们还对患者治疗前、后的生活质量进行了比较,2 组治疗后的生活质量评分值均较治疗前明显升高($P < 0.05$)。

总之,我们认为在胸腔灌注 A 型链球菌制剂及顺铂等化疗药的基础上,增加胸腔局部的高频电深部热疗,能提高恶性胸腔积液的疗效,改善患者的生活质量,且不会增加治疗毒副反应。

参 考 文 献

- [1] Horn D, Dequanter D, Lothaire P. Palliative treatment of malignant pleural effusions. *Acta Chir Belg*, 2010, 110:32-34.
- [2] 沈倩雯, 金冶宁. 恶性胸水的治疗方法及进展. *现代肿瘤医学*, 2008, 16:1234-1236.
- [3] Sakaguchi H, Kaneko K. Intrapleural perfusion hyperthermo-chemotherapy with cisplatin in patients with malignant pleural mesothelioma. *Nippon Geka Gakkai Zasshi*, 2009, 110:348-352.
- [4] 周际昌. 实用肿瘤内科学. 北京:人民卫生出版社, 2003:28.
- [5] 陈正东, 孙燕, 王肇为. 实用肿瘤并发症诊断治疗. 合肥:安徽科学技术出版社, 1997:146-147.
- [6] 世界卫生组织. 抗癌药物急性及亚急性毒性反应分度标准. *癌症*, 1992, 11:2.
- [7] Kimura M, Tojo T, Naito H, et al. Effects of a simple intraoperative intrathoracic hyperthermotherapy for lung cancer with malignant pleural effusion or dissemination. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2010, 10:568-571.
- [8] Chin SO, Lee JJ, Hwang YH, et al. Aortic thrombosis resolved with enoxaparin in a patient treated with cisplatin-based regimen for small cell lung cancer. *Int J Hematol*, 2010, 29:141-147.
- [9] Ohta N, Fukase S, Watanabe T, et al. Effects and mechanism of OK-432 therapy in various neck cystic lesions. *Acta Otolaryngol*, 2010, 3:142-149.
- [10] 麻成方, 魏春勇, 汪礼旭, 等. A 型链球菌制剂联合顺铂治疗恶性胸水疗效分析. *中华全科医学*, 2009, 7:602-603.
- [11] 施怡, 李晓斌, 章岳山, 等. 结肠癌患者化疗/热化疗前后 CD4⁺CD25⁺T 细胞和 CTL 变化. *中国癌症杂志*, 2010, 20:626-629.
- [12] 吕伽林, 刘海鹰, 鲁伟群, 等. 全身热疗联合 FOLFOX7 方案治疗晚期大肠癌近期疗效观察. *中华物理医学与康复杂志*, 2006, 28:412-414.
- [13] Meyer RE, Braun RD, Rosser GL, et al. Local 42 degrees C hyperthermia improves vascular conductance of the R3230Ac rat mammary adenocarcinoma during sodium nitroprusside infusion. *Radiat Res*, 2000, 154:196-200.
- [14] 叶波, 徐旭东. 区域亚高温热疗联合胸腔灌注顺铂治疗恶性胸腔积液. *浙江中西医结合杂志*, 2009, 5:271-273.
- [15] 欧阳学农, 余宗阳, 王文武, 等. 香菇多糖腹腔灌注联合射频热疗对癌性腹水的疗效观察. *肿瘤防治研究*, 2005, 32:432-433.
- [16] Lombardi G, Zustovich F, Nicoletto MO, et al. Diagnosis and treatment of malignant pleural effusion: a systematic literature review and new approaches. *Am J Clin Oncol*, 2009, 23:689-694.

(修回日期:2011-01-02)

(本文编辑:吴倩)