



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.07.010

http://www.lenkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.07.010

· 论著 ·

康莱特联合胸腔低渗保留灌注紫杉醇加洛铂治疗非小细胞肺癌并发恶性胸腔积液的临床观察

张恒丽 张正伟

【摘要】目的 观察康莱特联合胸腔低渗保留灌注紫杉醇加洛铂治疗非小细胞肺癌(NSCLC)恶性胸腔积液(MPE)的临床效果。**方法** 选择 NSCLC 并发 MPE 患者 120 例,随机分为治疗组与对照组,每组各 60 例。入院后均行常规敏感治疗,之后对照组行胸腔低渗保留灌注紫杉醇加洛铂治疗,治疗组行康莱特联合胸腔低渗保留灌注紫杉醇加洛铂治疗,记录两组患者治疗前后肿瘤标志物[血管内皮生长因子(VEGF)、SiSo 细胞表达的受体结合肿瘤抗原(RCASI)]水平、不良反应发生情况、近期疗效及中远期疗效并进行比较。**结果** 治疗后两组患者 VEGF 及 RCASI 水平均较同组治疗前下降,治疗组 VEGF 及 RCASI 水平均较同期对照组下降($P < 0.05$)。治疗组患者不良反应总发生率低于对照组,近期治疗总有效率和中远期疗效稳定率均高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 采用康莱特联合胸腔低渗保留灌注紫杉醇加洛铂治疗 NSCLC 并发 MPE 患者近、远期疗效显著,可明显降低肿瘤标志物水平,减轻化疗不良反应,值得临床推广应用。

【关键词】 非小细胞肺癌; 恶性胸腔积液; 康莱特注射液; 疗效

【中图分类号】 R734.2 **【文献标识码】** A

肺癌属于临床常见呼吸系统恶性肿瘤,其发病率与死亡率在我国恶性肿瘤中均占首位,而非小细胞肺

癌(NSCLC)属于肺癌的常见类型之一^[1-2]。恶性胸腔积液(MPE)为中晚期 NSCLC 患者的并发症之一,可因中-大量积液严重压迫肺组织,导致患者心肺功能降低,严重威胁生命。目前 MPE 临床以局部胸腔内灌注治疗为主,但疗效与安全性均欠佳。如何更有效控制

基金项目:四川省卫生厅重点课题预研课题(17ZD025)
作者单位:631000 四川省成都市第五人民医院肿瘤内科
通讯作者:张正伟, E-mail: kangnaixin168605@163.com

参 考 文 献

[1] 李晓晨,刘先胜.慢性阻塞性肺疾病急性加重合并肺血栓栓塞症 12 例临床分析[J].临床内科杂志,2020,37(1):56-58.

[2] Samarghandi A, Qayyum R. Effect of Hospital Readmission Reduction Program on Hospital Readmissions and Mortality Rates [J]. J Hosp Med, 2019, 14(1):25-30.

[3] 索丹,宋丽芹,魏秀娟,等.血清降钙素原及降钙素原清除率对乙酰半胱氨酸治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重临床效果评估价值研究[J].临床军医杂志,2021,49(2):155-157.

[4] Park S, Lee SJ, Shin B, et al. The association of delta neutrophil index with the prognosis of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. BMC Pulm Med, 2020, 20(1):47-50.

[5] 刘林林,栾英,肖凌,等. COPD 急性加重期患者血清 PCT、hs-CRP、血气指标变化及其与预后的相关性[J].新疆医科大学学报,2019,42(9):1180-1183,1188.

[6] Sneha A, Pawan T, Randeep G, et al. Acute Phase Proteins as Predictors of Survival in Patients With Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Requiring Mechanical Ventilation [J]. COPD, 2020, 17(1):22-28.

[7] 李文英,曾瑜,汪得喜,等.血清颗粒蛋白前体水平与慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺功能及病情严重程度的关系[J].中国医药,2021,16(5):697-700.

[8] 凌杰兵,马斌.血清超敏 C-反应蛋白与前白蛋白比值对急性心肌梗死患者并发心力衰竭的预测价值研究[J].临床误诊误治,2018,31(1):82-85.

[9] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组,中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2021,44(3):170-205.

[10] Goto T, Yoshida K, Faridi MK, et al. Contribution of social factors to readmissions within 30 days after hospitalization for COPD exacerbation [J]. BMC Pulm Med, 2020, 20(1):107-110.

[11] Fernández-García S, Represas-Represas C, Ruano-Raviña A, et al. Social and clinical predictors of short- and long-term readmission after a severe exacerbation of COPD [J]. PLoS One, 2020, 15(2):257-260.

[12] Jacobs DM, Noyes K, Zhao J, et al. Early Hospital Readmissions after an Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Nationwide Readmissions Database [J]. Ann Am Thorac Soc, 2018, 15(7):837-845.

[13] 李苏宁,甘文云,刘辉,等.慢性阻塞性肺疾病患者血清神经生长素受体的表达水平及其与慢性阻塞性肺疾病评估测试评分、BODE 指数的相关性[J].临床内科杂志,2021,38(2):109-112.

[14] Macrea MM, Owens RL, Martin T, et al. The effect of isolated nocturnal oxygen desaturations on serum hs-CRP and IL-6 in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Clin Respir J, 2019, 13(2):120-124.

[15] Arora S, Madan K, Mohan A, et al. Serum inflammatory markers and nutritional status in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease [J]. Lung India, 2019, 36(5):393-398.

[16] Li H, Zeng Z, Cheng J, et al. Prognostic Role of NT-proBNP for in-Hospital and 1-Year Mortality in Patients with Acute Exacerbations of COPD [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2020, 15(1):57-67.

(收稿日期:2021-09-18)

(本文编辑:余晓曼)

MPE,减轻不良反应,成为临床难题^[3]。大量研究表明,中医药治疗能抗肿瘤、减轻化疗不良反应、增强机体免疫力及延长患者生存期^[4]。本研究旨在观察康莱特联合胸腔低渗保留灌注紫杉醇加洛铂治疗 NSCLC 并发 MPE 的临床疗效,为其临床治疗寻找新方法。

对象与方法

1. 对象:选择 2017 年 4 月~2020 年 1 月本院 NSCLC 并发 MPE 患者 120 例,按随机数字表法分为治疗组与对照组,每组各 60 例。纳入标准:(1)符合《恶性胸腔积液诊断与治疗专家共识》^[5]中 NSCLC 并发 MPE 的诊断标准,有中、大量胸腔积液,经胸膜活检发现肿瘤细胞,或在胸腔积液中发现肿瘤细胞;(2)年龄 30~70 岁;(3)组织病理检查结果确诊为 NSCLC,且经胸部 CT 或 B 超检查显示有大量胸腔积液;(4)预估生存期 ≥ 3 个月;(5)近期胸腔内未注入硬化剂、生物制剂及抗肿瘤药物。排除标准:(1)存在活动性感染;(2)对本研究药物过敏;(3)近期使用过影响血常规、肝功能及引起凝血功能异常的;药物;(4)合并严重的其他器官及系统疾病;(5)妊娠期或哺乳期;(6)有精神疾病或认知功能障碍,包括痴呆和癫痫。其中治疗组男 42 例,女 18 例,年龄 32~68 岁,平均年龄(55.58 \pm 6.14)岁;疾病类型:腺癌 51 例,腺鳞癌 2 例,鳞状细胞癌 7 例;积液位置:左侧 22 例,右侧 38 例;临床分期:Ⅲa 期 19 例,Ⅲb 期 35 例,Ⅳ期 6 例。对照组男 40 例,女 20 例,年龄 34~69 岁,平均年龄(56.13 \pm 6.75)岁;疾病类型:腺癌 49 例,腺鳞癌 3 例,鳞状细胞癌 8 例;积液位置:左侧 23 例,右侧 37 例;临床分期:Ⅲa 期 18 例,Ⅲb 期 34 例,Ⅳ期 8 例。两组间患者性别、年龄、疾病类型、积液位置、临床分期比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经我院医学伦理委员会审批,所有患者均签署知情同意书。

2. 方法

(1)治疗方案:所有患者入院后在用药前 30 min 均行常规脱敏治疗,包括静脉注射西咪替丁(海南制药有限公司,国药准字 H46020549)300 mg、地塞米松 10 mg、肌肉注射苯拉明 25 mg。同时为有效减轻胸膜刺激,防止化学性胸膜炎发生,注入利多卡因 10 mg。对照组患者采取胸腔低渗保留灌注紫杉醇加洛铂治疗,治疗方法:于患者患侧第 7、8 肋间放置多孔导尿管一根,使胸腔积液在 24 h 内缓慢排出,直至胸腔积液流尽,多孔导尿管与一次性胸部穿刺装置的尾部出液管相连后,将温浴箱中盛有 0.45% 低渗生理盐水的盐水瓶管道与其入液管相连,向后抽拉抽液器芯杆直至抽液器内低渗盐水约 60 ml,再向前推动芯杆,反复操

作,直至胸腔内低渗盐水约 1 000 ml,暂停 5 min 后,变换抽液器接头尾部连接方向,反复抽拉芯杆 5~6 次,将胸腔积液放入恒温盐水瓶内,待胸腔积液抽吸完后通过导尿管注入紫杉醇 65 mg/m² + 50 ml 生理盐水,洛铂 30 mg/m² + 50 ml 生理盐水,要求患者注药 15 min 后变换体位,2 h 约变换 6~8 次,便于药物在胸腔均匀分布。每周注药 1 次,根据患者耐受情况及胸腔积液情况共用药 2~3 次。治疗组患者在对照组基础上联合康莱特注射液治疗,抽尽胸腔积液后通过多孔导尿管注入紫杉醇、洛铂同时,注入 100 ml 康莱特注射液,其他注入药物剂量及用法均同对照组。每周注药 1 次,根据患者耐受情况及胸腔积液情况共用药 2~3 次。

(2)治疗效果观察指标:①肿瘤标志物:在治疗前后分别抽取胸腔积液 10 ml,离心去除沉淀并低温保存后,由检验科采用全自动生化分析仪检测血清肿瘤标志物[血管内皮生长因子(VEGF)、SiSo 细胞表达的受体结合肿瘤抗原(RCASI)]水平;②胸腔灌注后的不良反应:包括胃肠道反应、骨髓抑制及肝功能损伤情况;③近期疗效:于治疗结束后 2 周根据胸腔积液量、临床症状及影像学改变判定近期疗效。疗效判定标准:近期疗效参照《恶性胸腔积液诊断与治疗专家共识》^[5]评定,分为完全缓解、部分缓解、稳定和进展。总有效率(%)=(完全缓解例数+全部缓解例数)/总例数 $\times 100\%$ 。④中远期疗效:疗程结束后,随访观察 3 个月,根据病情变化评估患者的中远期疗效,即复发、死亡和稳定情况,本研究无失访病例。中远期疗效参照标准:MEP 患者经治 3 个月后对病情稳定率进行评估,中远期复发即在近期疗效稳定的基础上出现胸腔积液不能控制,临床症状日益加重;中远期稳定即胸腔持续生成积液,符合近期疗效稳定的标准。稳定率(%)=(总例数-死亡例数-复发例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

3. 统计学处理:应用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 治疗前后两组患者血清肿瘤标志物表达水平比较:治疗前两组患者 VEGF 及 RCASI 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)治疗后两组患者 VEGF 及 RCASI 水平均较同组治疗前下降,治疗组 VEGF 及 RCASI 水平均较同期对照组下降($P < 0.05$)。见表 1。

2. 两组患者治疗后不良反应情况比较:治疗组患者不良反应总发生率低于对照组(6.67%比 30.00%, $P < 0.05$)。见表 2。

表 1 治疗前后两组患者血清肿瘤标志物表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	VEGF ($\mu\text{g/L}$)	RCASI ($\mu\text{g/L}$)	
治疗组	治疗前	60	97.86 \pm 15.35	66.02 \pm 11.46
	治疗后	60	61.73 \pm 10.62 ^{ab}	32.47 \pm 6.95 ^{ab}
对照组	治疗前	60	98.12 \pm 14.49	65.84 \pm 11.37
	治疗后	60	74.76 \pm 12.37 ^a	43.54 \pm 8.61 ^a

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与同期对照组比较,^b $P < 0.05$

表 2 两组患者治疗后的不良反应情况比较 [例, (%)]

组别	例数	胃肠道反应	骨髓抑制	肝功能损伤
治疗组	60	2(3.33)	1(1.67)	1(1.67)
对照组	60	10(16.67)	5(8.33)	3(5.00)

3. 两组患者近期疗效比较:治疗组患者近期治疗总有效率高于对照组(86.67%比61.67%, $P < 0.05$)。见表3。

表 3 两组患者近期疗效比较 [例, (%)]

组别	例数	完全缓解	部分缓解	稳定	进展
治疗组	60	28(46.67)	24(40.00)	6(10.00)	2(3.33)
对照组	60	15(25.00)	22(36.67)	15(25.00)	8(13.33)

4. 两组患者中远期疗效比较:治疗组患者中远期治疗稳定率高于对照组($P < 0.05$)。见表4。

表 4 两组患者治疗后中远期疗效比较 [例, (%)]

组别	例数	复发	死亡	稳定
治疗组	60	11(18.3)	2(3.3)	47(78.3)
对照组	60	26(43.3)	7(11.7)	33(55.0)

讨 论

MPE 系原发胸膜肿瘤或恶性肿瘤侵袭胸膜所致胸腔积液,因可导致严重并发症,多数 MPE 患者预计生存时间 < 3 个月^[6]。目前 MEP 的治疗常规为选择 1 种或 2 种化学抗癌制剂进行胸腔灌注,通过胸腔低渗保留灌注利于化疗药物进入肿瘤组织,以加强化疗药物的杀伤作用,达到局部或全身治疗作用^[7]。其中洛铂与紫杉醇均有抑制肿瘤发生、细胞增殖和加速肿瘤细胞凋亡的作用,常被用于治疗难治型 MPE^[8]。胸腔低渗保留灌注治疗具有操作复杂、易导致院内感染、肝肾功能异常等问题,与化疗药物导致的恶心呕吐等消化道症状、剂量依赖型肾损伤等不良反应均使临床推广受限^[9-11]。中医药联合化学药物不仅可降低化疗药物的使用剂量,还可明显减轻化学合成药物不良反应,发挥增效减毒作用^[12]。

MPE 在中医中属于“悬饮”范畴,本病多因肺气虚,邪毒内侵滞于肺,肺失宣降,脾失运化,肾失分清泌浊,气机不畅,脉络瘀阻,水道升降失调,水湿邪毒内聚

而流于胸肋,阻滞三焦,水饮积结而发病。相关研究发现,康莱特注射液可明显抑制肺癌细胞 A549 增殖,促进其凋亡,增强 T 细胞的增殖能力,调节白细胞介素(IL)-2 等因子水平,增加机体免疫力^[13]。单个药物胸腔注射治疗 MPE 的研究发现,康莱特注射液较顺铂不仅可获得更好的疗效,也减少了不良反应^[14]。本研究结果显示,治疗后两组患者 VEGF 及 RCASI 水平均较同组治疗前下降,治疗组 VEGF 及 RCASI 水平均较同期对照组下降,治疗组近期总有效率、中远期疗效(稳定率)均明显高于对照组,且治疗组不良反应总发生率明显低于对照组。VEGF 与血管通透性增加、新血管生成密切相关,RCASI 参与肿瘤黏附、浸润及转移过程,负向调节 T 淋巴细胞毒性,诱导肿瘤细胞表面聚糖抗原沉积^[15],在治疗后二者水平均较治疗前及对照组明显降低,说明康莱特联合胸腔低渗保留灌注紫杉醇加洛铂对 NSCLC 并发 MPE 患者的治疗不仅明显降低其血清 VEGF、RCASI 水平,达到了对 MEP 病情的有效控制,还减少化疗引起的不良反应。

综上所述,针对 NSCLC 并发 MPE 患者实施康莱特联合胸腔低渗保留灌注紫杉醇加洛铂治疗可明显提高其临床近期、中远期疗效,降低血清肿瘤标志物水平,减少化疗药物引起的不良反应。

参 考 文 献

- [1] 彭文贝,韦晓山,叶琳琳,等.非小细胞肺癌的靶向治疗和免疫治疗进展[J].临床内科杂志,2020,37(2):82-86.
- [2] 高健,敖永强,张领先,等. PROX1 通过上皮间质转化促进非小细胞肺癌进展[J].中国临床医学,2021,28(5):802-807.
- [3] 马丽,吴羽华,张新勇,等.肺腺癌患者胸腔积液程序性死亡配体-1 表达与临床病理及表皮生长因子受体基因突变关系研究[J].临床军医杂志,2021,49(4):473-474,477.
- [4] 莫薇薇,麦泽锋,王燕艳,等.康莱特注射液联合洛铂治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床研究[J].现代药物与临床,2019,34(4):211-214.
- [5] 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.
- [6] Zamboni MM, da Silva CT Jr, Baretta R, et al. Important prognostic factors for survival in patients with malignant pleural effusion[J]. BMC Pulm Med,2015,15(1):1-7.
- [7] 周洋,黄河,张家洪.洛铂胸腔灌注联合局部热疗治疗恶性胸腔积液的临床观察[J].现代肿瘤医学,2015,23(16):69-71.
- [8] 徐珊珊,施朕善,王强强,等.安罗替尼联合注射用紫杉醇(白蛋白结合型)二线治疗晚期驱动基因阴性非小细胞肺癌的效果及安全性分析[J].中国医药,2021,16(6):841-844.
- [9] Tang X, Xu Y, Wang C, et al. Intracavitary infusion of lobarplatin in treatment of malignant pleural effusion in advanced non-small cell lung cancer[J]. Cancer Res, 2016,28(11):764-766.
- [10] 台卫平.药物所致的恶心与呕吐[J].临床内科杂志,2020,37(4):247-249.
- [11] 王冲,李月红.肿瘤治疗药物相关肾损伤机制及研究进展[J].临床内科杂志,2019,36(3):154-157.
- [12] 闫桂军,江红,王培振,等.复方苦参注射液联合顺铂胸腔灌注治疗恶性胸腔积液的应用[J].吉林医学,2016,37(3):64-66.
- [13] 李敏,王媛,惠双,等.康莱特注射液联合化疗治疗非小细胞肺癌临床研究[J].新中医,2019,51(2):211-213.
- [14] 董征.康莱特注射液联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌的临床研究[D].2016.
- [15] 李琪,肖贵华,程长浩,等.康莱特联合奥沙利铂胸腔灌注治疗恶性胸腔积液及对 RCASI、VEGF 表达的影响[J].现代肿瘤医学,2016,24(11):65-68.

(收稿日期:2020-07-24)

(本文编辑:余晓曼)