

## 重组人血管内皮抑制素注射液联合顺铂注射液胸腔灌注治疗晚期非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床疗效观察

陈瑞琳, 张程程, 吴桦, 杨淑梅

**【摘要】** 目的 观察重组人血管内皮抑制素注射液联合顺铂注射液胸腔灌注治疗晚期非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床疗效。方法 选取 2011—2014 年陕西省人民医院收治的晚期非小细胞肺癌恶性胸腔积液患者 90 例, 随机分为对照组与治疗组, 每组 45 例。对照组患者予以顺铂注射液胸腔灌注治疗, 治疗组患者予以重组人血管内皮抑制素注射液联合顺铂注射液胸腔灌注治疗; 两组患者均连续治疗 3 周。比较两组患者临床疗效、生活质量、治疗前后免疫功能指标〔自然杀伤 (NK) 细胞分数、T 细胞亚群 (CD<sub>3</sub><sup>+</sup> 细胞分数、CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 细胞分数、CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 细胞分数及 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 细胞比值)〕及毒副作用发生情况。结果 治疗组患者临床疗效优于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗组患者生活质量优于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗前两组患者 NK 细胞分数、CD<sub>3</sub><sup>+</sup> 细胞分数、CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 细胞分数、CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 细胞分数及 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 细胞比值比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后治疗组患者 NK 细胞分数、CD<sub>3</sub><sup>+</sup> 细胞分数、CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 细胞分数及 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 细胞比值高于对照组, CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 细胞分数低于对照组 ( $P < 0.05$ )。两组患者发热、恶心呕吐、乏力、白细胞和/或血小板计数减少发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结论 重组人血管内皮抑制素注射液联合顺铂注射液胸腔灌注治疗晚期非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床疗效确切, 可有效改善患者的生活质量, 增强患者的免疫功能, 且安全性高。

**【关键词】** 癌, 非小细胞肺; 胸腔积液, 恶性; 顺铂; 重组人血管内皮抑制素; 治疗结果

**【中图分类号】** R 730.26 **【文献标识码】** B doi: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.05.033

陈瑞琳, 张程程, 吴桦, 等. 重组人血管内皮抑制素注射液联合顺铂注射液胸腔灌注治疗晚期非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床疗效观察 [J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2016, 24 (5): 118-120. [www.syxnf.net]

Chen RL, Zhang CC, Wu H, et al. Clinical effect of pleural perfusion of human recombinant endostatin injection combined with cisplatin injection on advanced non - small cell lung cancer complicated with malignant pleural effusion [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24 (5): 118-120.

**Clinical Effect of Pleural Perfusion of Human Recombinant Endostatin Injection Combined With Cisplatin Injection on Advanced Non - small Cell Lung Cancer Complicated With Malignant Pleural Effusion** CHEN Rui-lin, ZHANG Cheng-cheng, WU Hua, et al. The First Department of Respiratory Medicine, the People's Hospital of Shaanxi Province, Xi'an 710068, China

**【Abstract】 Objective** To observe the clinical effect of pleural perfusion of human recombinant endostatin injection combined with cisplatin injection on advanced non - small cell lung cancer complicated with malignant pleural effusion. **Methods**

A total of 90 advanced non - small cell lung cancer patients complicated with malignant pleural effusion were selected in the People's Hospital of Shaanxi Province from 2011 to 2014, and they were randomly divided into control group and treatment group, each of 45 cases. Patients of control group received pleural perfusion of cisplatin injection, while patients of treatment group received pleural perfusion of human recombinant endostatin injection combined with cisplatin injection; both groups continuously treated for 3 weeks. Clinical effect, quality of life, index of immunological function (including NK cell percentage, CD<sub>3</sub><sup>+</sup> cell percentage, CD<sub>4</sub><sup>+</sup> cell percentage, CD<sub>8</sub><sup>+</sup> cell percentage and CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup> cell ratio) before and after treatment, and incidence of toxic and side effects were compared between the two groups. **Results** The clinical effect and quality of life of treatment group was statistically significantly better than that of control group, respectively ( $P < 0.05$ ). No statistically significant differences of NK cell percentage, CD<sub>3</sub><sup>+</sup> cell percentage, CD<sub>4</sub><sup>+</sup> cell percentage, CD<sub>8</sub><sup>+</sup> cell percentage or CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup> cell ratio was found between the two groups before treatment ( $P > 0.05$ ); after treatment, NK cell percentage, CD<sub>3</sub><sup>+</sup> cell percentage, CD<sub>4</sub><sup>+</sup> cell percentage and CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup> cell ratio of treatment group were statistically significantly higher than those of control group, while CD<sub>8</sub><sup>+</sup> cell percentage of treatment group was statistically significantly lower than that of control group ( $P < 0.05$ ). No statistically significant differences of pyrexia, nausea or vomiting, lacking in strength, white blood cell count decrease or blood platelet count decrease was found between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Pleural perfusion of human recombinant endostatin injection combined with cisplatin injection has certain clinical effect in treating advanced non - small cell lung cancer complicated

with malignant pleural effusion, can effectively improve the quality of life and immunologic function, and is safe.

**【Key words】** Carcinoma, non - small - cell lung; Pleural effusion, malignant; Cisplatin; Recombinant human endostatin; Treatment outcome

恶性胸腔积液是晚期恶性肿瘤常见的并发症，也是导致晚期恶性肿瘤患者死亡的主要原因之一<sup>[1]</sup>。晚期非小细胞肺癌是导致恶性胸腔积液的重要原因，约占 40%<sup>[2]</sup>。恶性胸腔积液能诱发呼吸困难及胸痛等症状，极大地影响了患者的呼吸功能，加速了患者的病情进展，严重时会因呼吸循环衰竭而导致患者死亡<sup>[3]</sup>。已往常采用利尿、限盐或穿刺引流等方法治疗恶性胸腔积液，但治疗效果不理想。有研究表明，肿瘤浸润胸膜后局部新血管生成及血管渗透性增加是胸腔积液的主要发病机制<sup>[4]</sup>。本研究旨在观察重组人血管内皮抑制素注射液联合顺铂注射液胸腔灌注治疗晚期非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床疗效，现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011—2014 年陕西省人民医院收治的晚期非小细胞肺癌恶性胸腔积液患者 90 例。纳入标准：(1) 经细胞学或病理学检查确诊为非小细胞肺癌；(2) 胸腔积液为中量至大量，且积液中可见癌细胞；(3) Karnofsky (KPS) 评分≥60 分；(4) 预期生存时间 >3 个月；(5) 自愿参与本研究，并签署知情同意书。排除标准：(1) 存在化疗禁忌证者；(2) 重要脏器功能不全、全身系统性疾病者；(3) 精神疾病、意识障碍者；(4) 其他恶性肿瘤者；(5) 妊娠期及哺乳期妇女。将所有患者随机分为对照组与治疗组，每组 45 例。对照组中男 27 例，女 18 例；年龄 45~76 岁，平均年龄 (60.8 ± 7.5) 岁；腺癌 28 例，鳞癌 17 例。治疗组中男 26 例，女 19 例；年龄 44~75 岁，平均年龄 (60.6 ± 7.2) 岁；腺癌 29 例，鳞癌 16 例。两组患者性别 ( $\chi^2 = 0.046$ )、年龄 ( $t = 0.129$ ) 及肿瘤类型 ( $\chi^2 = 0.048$ ) 比较，差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，具有可比性。

## 1.2 方法

1.2.1 胸腔灌注方法 两组患者通过 B 超等影像学设备辅助定位后行胸腔穿刺术，并准确置入单腔中心静脉导管，行胸腔积液引流；采用分次逐步方式引流，并根据患者实际情况和耐受程度调节引流量，500~1 000 ml/次，至无胸腔积液流出后通过导管灌注给药。

1.2.2 治疗组 治疗组患者予以重组人血管内皮抑制素注射液（山东烟台先声麦得津生物工程股份有限公司生产，国药准字 S20050088）联合顺铂注射液（江苏豪森药业股份有限公司生产，国药准字 H20010743）胸腔灌注治疗：顺铂注射液 40 mg/m<sup>2</sup> + 0.9% 氯化钠溶液 40 ml，2 次/周；重组人血管内皮抑制素注射液 45 mg，2 次/周。

1.2.3 对照组 对照组患者予以顺铂注射液胸腔灌注治疗，用法用量同治疗组。主管医生嘱患者每次灌注治疗后按时变换体位以促进药物与胸膜表面充分接触、有效吸收，两组患者均连续治疗 3 周。

1.3 观察指标 观察两组患者临床疗效、生活质量、治疗前后免疫功能指标〔自然杀伤 (NK) 细胞分数、T 细胞亚群

(CD<sub>3</sub><sup>+</sup> 细胞分数、CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 细胞分数、CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 细胞分数及 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 细胞比值)〕及毒副作用发生情况。治疗前后清晨采集两组患者外周静脉血，采用流式细胞术及直接免疫标记技术测定 NK 细胞分数、CD<sub>3</sub><sup>+</sup> 细胞分数、CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 细胞分数、CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 细胞分数，并计算 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 细胞比值。

1.4 评定标准 (1) 临床疗效<sup>[5]</sup>，完全缓解：患者胸腔积液完全吸收，症状缓解并至少维持 4 周以上；部分缓解：患者胸腔积液减少 ≥50%，症状缓解并维持 4 周以上；稳定：患者胸腔积液减少 <50%，无增加趋势，并维持 4 周以上；无效：患者胸腔积液增加 >25%。(2) 采用 KPS 评分评定患者的生活质量，改善：KPS 评分增加 ≥10 分；稳定：KPS 评分增加 <10 分；降低：KPS 评分降低 ≥10 分。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据处理，计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，采用 *t* 检验；计数资料采用  $\chi^2$  检验；等级资料采用秩和检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 临床疗效 治疗组患者临床疗效优于对照组，差异有统计学意义 ( $u = 2.938$ ,  $P < 0.05$ ，见表 1)。

表 1 两组患者临床疗效比较 [n (%)]

Table 1 Comparison of clinical effect between the two groups

组别	例数	完全缓解	部分缓解	稳定	无效
对照组	45	6(13.3)	12(26.7)	7(15.6)	20(44.4)
治疗组	45	10(22.2)	21(46.7)	8(17.8)	6(13.3)

2.2 生活质量 治疗组患者生活质量优于对照组，差异有统计学意义 ( $u = 2.709$ ,  $P < 0.05$ ，见表 2)。

表 2 两组患者生活质量比较 [n (%)]

Table 2 Comparison of quality of life between the two groups

组别	例数	改善	稳定	降低
对照组	45	18(40.0)	11(24.4)	16(35.6)
治疗组	45	28(62.2)	13(28.9)	4(8.9)

2.3 免疫功能指标 治疗前两组患者 NK 细胞分数、CD<sub>3</sub><sup>+</sup> 细胞分数、CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 细胞分数、CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 细胞分数及 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 细胞比值比较，差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )；治疗后治疗组患者 NK 细胞分数、CD<sub>3</sub><sup>+</sup> 细胞分数、CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 细胞分数及 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 细胞比值高于对照组，CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 细胞分数低于对照组，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ，见表 3)。

2.4 毒副作用 两组患者发热、恶心呕吐、乏力、白细胞和/或血小板计数减少发生率比较，差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ，见表 4)。

表3 两组患者免疫功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of index of immunological function between the two groups before and after treatment

组别	例数	NK 细胞分数(%)		CD <sub>3</sub> <sup>+</sup> 细胞分数(%)		CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> 细胞分数(%)		CD <sub>8</sub> <sup>+</sup> 细胞分数(%)		CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> /CD <sub>8</sub> <sup>+</sup> 细胞比值	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	45	12.85 ± 4.33	10.53 ± 4.30	56.80 ± 5.29	59.46 ± 5.52	25.23 ± 3.69	30.47 ± 4.71	29.83 ± 3.71	26.94 ± 3.49	0.85 ± 0.16	1.13 ± 0.22
治疗组	45	12.87 ± 4.32	16.41 ± 4.25	56.81 ± 5.27	68.97 ± 5.88	25.24 ± 3.70	39.94 ± 5.50	29.85 ± 3.70	20.50 ± 3.26	0.84 ± 0.17	1.95 ± 0.20
t 值		0.022	6.524	0.009	7.910	0.013	8.773	0.026	9.046	0.287	18.501
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: NK = 自然杀伤

表4 两组患者毒副作用发生率比较 [n (%)]

Table 4 Comparison of incidence of toxic and side effects between the two groups

组别	例数	发热	恶心呕吐	乏力	白细胞和/或血小板计数减少
对照组	45	7(15.6)	16(35.6)	9(20.0)	15(33.3)
治疗组	45	4(8.9)	12(26.7)	6(13.3)	10(22.2)
$\chi^2$ 值		0.932	0.830	0.720	1.385
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

### 3 讨论

恶性胸腔积液是指由于肺癌或其他部位恶性肿瘤发生转移而累及胸膜或原发于胸膜的肿瘤导致的异常胸膜腔积液<sup>[6]</sup>。正常人体胸膜腔内约有 5 ml 的微量滑液, 在呼吸运动过程中起润滑作用; 健康成人胸膜腔内每天产生约 500 ml 的滑液, 且产生和吸收处于动态平衡状态; 恶性肿瘤致使胸膜腔内液体形成过快或吸收过缓, 最终导致胸腔积液<sup>[7]</sup>。非小细胞肺癌的发病率和病死率居恶性肿瘤的首位, 其中超过 25% 的肺癌患者并发恶性胸腔积液<sup>[8]</sup>, 故探寻一种有效的联合用药方案对治疗晚期非小细胞肺癌恶性胸腔积液具有重要的临床意义。

肿瘤细胞、间皮细胞及免疫细胞分泌的血管内皮生长因子增多, 增加了血管通透性, 最终导致肿瘤细胞的迁移以及新血管的生成<sup>[9]</sup>。以往临床主要采用化疗药物胸腔灌注治疗恶性胸腔积液, 将顺铂注射液采用胸腔内灌注的方式给药能提高局部药物浓度, 从而发挥更有效的抗癌作用; 同时顺铂注射液在胸壁两层胸膜间易形成化学性炎症, 可在一定程度上控制胸腔积液的产生<sup>[10]</sup>。重组人血管内皮抑制素属于血管抑制类新生物制品, 其主要通过抑制形成血管的内皮细胞迁移而抑制肿瘤新血管的生成, 可有效地阻断肿瘤的营养供给, 从而达到抑制肿瘤增殖或转移的目的; 新血管生成和血管内皮生长因子异常升高是恶性胸腔积液发生、发展的重要机制, 故重组人血管内皮抑制素成为治疗恶性胸腔积液的有效药物之一<sup>[11]</sup>。

本研究结果显示, 治疗组患者治疗后临床疗效优于对照组, 生活质量优于对照组, NK 细胞分数、CD<sub>3</sub><sup>+</sup> 细胞分数、CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 细胞分数及 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 细胞比值高于对照组, CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 细胞分数低于对照组; 两组患者发热、恶心呕吐、乏力、白细胞和/或血小板计数减少发生率间无差异, 与相关研究报道相一致<sup>[12-14]</sup>。表明重组人血管内皮抑制素注射液联合顺铂注射液胸腔灌注治疗晚期非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床疗效确切, 可有效改善患者的生活质量, 增强患者的免疫功能, 且毒副作用少, 值得临床推广应用。

### 参考文献

- [1] 周际昌. 实用肿瘤内科学 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 47.
- [2] Kitamura K, Kubota K, Ando M, et al. Bevacizumab plus chemotherapy for advanced non - squamous non - small - cell lung cancer with malignant pleural effusion [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2013, 71 (2): 457 - 461.
- [3] 周蕾, 徐继平, 杨卫兵. VEGF 在肺癌恶性胸腔积液中表达的研究进展 [J]. 贵州医药, 2015, 40 (4): 368 - 370.
- [4] Cheng D, Kong H, Li Y, et al. Prognostic values of VEGF and IL-8 in malignant pleural effusion in patients with lung cancer [J]. Biomarkers, 2013, 18 (5): 386 - 390.
- [5] 汤钊猷. 现代肿瘤学 [M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1993: 869 - 871.
- [6] Massarelli E, Onn A, Marom EM, et al. Vandetanib and indwelling pleural catheter for non - small - cell lung cancer with recurrent malignant pleural effusion [J]. Clin Lung Cancer, 2014, 15 (5): 379 - 386.
- [7] 邓媛, 付建伟. 不同方法治疗恶性胸腔积液的临床观察 [J]. 重庆医学, 2011, 40 (30): 3100 - 3101.
- [8] Tamiya M, Tamiya A, Yamadori T, et al. Phase2 study of bevacizumab with carboplatin - paclitaxel for non - small cell lung cancer with malignant pleural effusion [J]. Med Oncol, 2013, 30 (3): 676.
- [9] 刘洪建, 王玉波, 解柄, 等. VEGF 水平与恶性胸腔积液的相关性研究 [J]. 中国生化药物杂志, 2015, 40 (3): 141 - 143.
- [10] Zhao WY, Chen DY, Chen JH, et al. Effects of intracavitary administration of Endostar combined with cisplatin in malignant pleural effusion and ascites [J]. Cell Biochem Biophys, 2014, 70 (1): 623 - 628.
- [11] Ma X, Yao Y, Yuan D, et al. Recombinant human endostatin endostar suppresses angiogenesis and lymphangiogenesis of malignant pleural effusion in mice [J]. PLoS One, 2012, 7 (12): e53449.
- [12] 徐杰, 齐大亮, 李绪斌, 等. 重组人血管内皮抑制素联合化疗治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的疗效观察 [J]. 中国肿瘤临床, 2014, 52 (24): 1573 - 1576.
- [13] 沈清, 顾爱琴, 武建毅, 等. 重组人血管内皮抑制素联合顺铂治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液疗效观察 [J]. 实用临床医药杂志, 2012, 16 (5): 29 - 31.
- [14] 涂建仁, 黄淑娟, 王美鑑, 等. 重组人血管内皮抑制素联合顺铂胸腔灌注治疗晚期非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床疗效 [J]. 实用癌症杂志, 2014, 30 (12): 1592 - 1594.

(收稿日期: 2016-01-09; 修回日期: 2016-05-10)

(本文编辑: 李洁晨)