

顺铂联合恩度胸腔灌注治疗肺癌恶性胸腔积液的临床疗效及其对 VEGF 的影响

陈大朝, 纪荣佳, 管 凯, 王艺辉, 庄建发(中国人民解放军第一七五医院/厦门大学附属东南医院放疗科, 福建漳州 363005)

【摘要】 目的 观察顺铂联合恩度胸腔灌注治疗肺癌恶性胸腔积液的临床疗效和不良反应及其对血管内皮生长因子(VEGF)的影响。**方法** 选取 45 例肺癌恶性胸腔积液的患者为研究对象, 接受顺铂联合恩度胸腔灌注的 21 例为实验组, 单用顺铂胸腔灌注的 24 例为对照组。两组均于第 1~3 天采用顺铂胸腔灌注, 实验组则在第 4 天给予恩度胸腔灌注。每 4 周 1 次, 4 周为 1 周期, 2 周期后评价疗效和不良反应。两组均在第 1 周期的治疗前和治疗第 3、7 天采用 ELISA 法检测胸腔积液和血清 VEGF 浓度。**结果** 两组治疗后近期有效率分别为 80.9% 和 58.3%, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗第 3 天胸腔积液和血清 VEGF 浓度相比于治疗前均明显下降($P < 0.05$), 但两组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。实验组治疗第 7 天的胸腔积液和血清 VEGF 浓度相比于第 3 天均明显下降($P < 0.05$), 对照组差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组不良反应均可耐受。**结论** 顺铂联合恩度胸腔灌注治疗肺癌恶性胸腔积液近期疗效可观, 不良反应可耐受, 恩度有明显的抑制 VEGF 表达的功能。

【关键词】 肺癌; 恩度; 顺铂; 胸腔灌注; 血管内皮生长因子

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.20.028 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)20-3044-02

Clinical effects of pleural infusion of cisplatin combined with endostar for treating pulmonary carcinoma complicating malignant pleural effusion and its influence on vegf CHEN Da-chao, JI Rong-jia, WANG Yi-hui, GUAN Kai, ZHUANG Jian-fa (Department of Radiotherapy, 175 Hospital of PLA/Affiliated Dongnan Hospital of Xiamen University, Zhangzhou, Fujian 363005, China)

【Abstract】 Objective To observe the curative effects and toxic and adverse effects of pleural infusion of cisplatin combined with endostar for treating pulmonary carcinoma complicating malignant pleural effusion and its influence on vascular endothelial growth factor(VEGF). **Methods** 45 cases of lung cancer complicating malignant pleural effusion were selected. 21 cases undergone the pleural infusion of cisplatin combined with endostar were taken as the experimental group, while the rest 24 cases undergone the simple pleural infusion of cisplatin were taken as the control group. The two groups were given the pleural perfusion of cisplatin on 1—3 d. The experimental group was given the pleural perfusion of endostar on 4 d, once every 4 weeks and 4 weeks as 1 cycle. The curative effects and toxic and adverse reactions were evaluated after 2 cycles. Pleural fluid and serum VEGF levels were detected before the first cycle, on 3, 7 d of treatment by ELISA. **Results** The short-term effective rates of the two groups after treatment were 80.9% and 58.3% respectively, with statistically significant difference($P < 0.05$); pleural fluid and serum VEGFs levels on 3 d of treatment in the two groups were significantly reduced compared with before treatment, the differences were statistically significant($P < 0.05$), but the differences between the two groups had no statistical significance($P > 0.05$); pleural fluid and serum VEGFs levels on 7 d in the experimental group were significantly decreased compared with those on 3 d($P < 0.05$), but the differences of the control group were not statistically significant($P > 0.05$); the toxic and adverse reactions of the two groups could be tolerated. **Conclusion** Pleural infusion of cisplatin combined with endostar has obvious short-term effects in treating pulmonary carcinoma complicating malignant pleural effusion, and the toxic and adverse reactions can be tolerated. Endostar has obvious inhibition on VEGF expression.

【Key words】 lung cance; endostar; cisplatin; pleural infusion; VEGF

肺癌是引起恶性胸腔积液最常见的恶性肿瘤^[1]。出现恶性胸腔积液的肺癌患者已失去手术的机会, 大多患者无法耐受系统的全身化疗。恩度是我国自主研发的新型重组人血管内皮素, 它的抗肿瘤机制为抑制肿瘤新生血管形成从而阻断肿瘤细胞的营养供应^[2]。研究表明, 恩度和常规的化疗药物有协同作用, 能有效地抑制恶性胸腹水的形成和再发。本科室自 2010 年 11 月开始采用顺铂联合恩度胸腔灌注治疗肺癌恶性胸腔积液, 取得了较好的近期疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本科室 2010 年 11 月至 2014 年 1 月共

45 例肺癌并恶性胸腔积液, 预计生存期大于 3 个月的患者为研究对象, 所有患者均经病理学和影像学确诊。将接受顺铂联合恩度胸腔灌注的 21 例设为实验组, 由于经济因素等原因单用顺铂胸腔灌注的 24 例设为对照组。实验组 21 例中, 男 13 例, 女 8 例; 年龄 39~78 岁, 平均(56.7±5.7)岁; 病理类型: 鳞癌 10 例, 腺癌 8 例, 小细胞癌 3 例; 分期均为 IV 期。对照组 24 例中, 男 14 例, 女 10 例; 年龄 36~76 岁, 平均(55.1±4.9)岁; 病理类型: 鳞癌 13 例, 腺癌 9 例, 小细胞癌 2 例; 分期均为 IV 期。两组患者一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 治疗方法 所有患者在 B 超定位下胸腔内置入引流管,在 2 d 内尽可能引流干净后给予胸腔灌注。两组第 1~3 天均给予顺铂(江苏豪森药物股份有限公司,国药准字 H20040813)60 mg/m²+生理盐水 100 mL 胸腔灌注,实验组则在第 4 天予恩度(山东先声麦得津生物制药有限公司,国药准字 S20050088)60 mg/m²+生理盐水 100 mL 胸腔灌注。每 4 周 1 次,4 周为 1 周期。灌注完毕后嘱患者在 60 min 内频繁改变体位,使药物均匀分布在胸膜腔以提高疗效。

1.3 疗效评价 疗效评价采用 DF 标准^[3]:完全缓解(CR),胸腔积液完全消失,时间不少于 4 周;部分缓解(PR),胸腔积液减少 50%以上,持续 4 周或以上;病情稳定(SD),胸腔积液减少低于 50%或增多不超过 25%;疾病进展(PD),胸腔积液增多超过 25%且有其他进展病灶。治疗有效率=CR 例数+PR 例数/总例数×100%。

1.4 不良反应评价^[4] 参考 WHO 评价标准,分为 0~Ⅳ度,观察指标有胸痛、发热、骨髓抑制和胃肠反应等。

1.5 血管内皮生长因子(VEGF)的检测 两组患者均于第 1 周期治疗前 1 d 及治疗后第 3、7 天清晨空腹抽取静脉血 3 mL,同时收集胸腔积液 5 mL,采用双抗体夹心 ELISA 法,按照标准操作测定血清和胸腔积液 VEGF 浓度。

1.6 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析,计

数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料比较采用 t 检验,对不同时点检测 VEGF 浓度的方差齐性分析采用 F 检验,以 $P<0.05$ 表示有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者临床疗效对比 实验组临床总有效率为 80.9%,优于对照组的 58.3%,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	CR	PR	SD	PD
实验组	21	9(43.9)	8(38.1)	3(14.3)	1(4.8)
对照组	24	6(25.0)	8(33.3)	8(33.3)	2(8.3)

2.2 两组治疗前后胸腔积液和血清 VEGF 浓度比较 两组治疗前胸腔积液和血清 VEGF 浓度差异无统计学意义($P>0.05$);两组治疗后第 3 天胸腔积液和血清 VEGF 浓度明显下降,与治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.05$);实验组治疗后第 7 天胸腔积液和血清 VEGF 浓度相比于治疗第 3 天明显下降,差异具有统计学意义($P<0.05$),对照组治疗第 3 天和第 7 天胸腔积液和 VEGF 浓度差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组胸腔灌注前后胸腔积液和血清 VEGF 浓度的比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	<i>n</i>	胸腔积液			血清		
		治疗前	治疗第 3 天	治疗第 7 天	治疗前	治疗第 3 天	治疗第 7 天
实验组	21	996.4±321.8	578.3±145.3 [△]	331.9±104.8 ^{△#*}	199.6±54.3	167.9±45.7 [△]	99.4±34.9 ^{△#*}
对照组	24	974.6±288.4	546.9±139.4 [△]	586.6±143.8 [△]	211.2±62.1	173.7±55.6 [△]	178.4±44.7 [△]
<i>F</i>		19.21	8.36	11.09	4.58	3.89	1.26
<i>P</i>		0.178	0.015	0.090	0.329	0.011	0.029

注:与本组治疗前比较,[△] $P<0.05$;与本组治疗第 3 天比较,[#] $P<0.05$;与对照组治疗第 7 天比较,^{*} $P<0.05$ 。

2.3 两组不良反应比较 两组不良反应主要为恶心呕吐、发热、胸痛、骨髓抑制,均为 I~Ⅱ度,经对症治疗均可缓解,两组均未出现Ⅲ~Ⅳ度不良反应。两组不良反应差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 两组治疗过程中不良反应比较(*n*)

不良反应	实验组			对照组		
	0	I	II	0	I	II
恶心呕吐	14	6	1	17	7	0
发热	17	4	0	15	8	1
胸痛	11	8	2	14	9	1
骨髓抑制	12	9	0	16	8	0

3 讨 论

胸膜腔灌注给药具有明显的药代动力学优势,除了能直接作用于胸膜外,还能通过胸膜进入体循环随血流作用于肿瘤组织,形成“双路治疗”作用达到控制胸腔积液的目的。恶性胸腔积液是肺癌晚期常见的并发症,患者往往已失去手术机会且无法耐受全身常规化疗,放疗也是相对禁忌证,对于这类患者胸腔灌注是一种较能耐受的治疗,能缓解临床症状从而提高患者生活质量^[5]。

恶性肿瘤生长和转移跟肿瘤新生血管的形成关系密切是由 Folkman 于 1971 年发现的^[6],通过抑制肿瘤血管的形成可以控制肿瘤生长。恩度是我国自主研发的一种不增加细胞毒性的重组人血管内皮抑素^[7]。它能作用于新生血管的内皮细

胞并抑制其迁徙、诱导其凋亡,达到抗血管生成作用,还能调节肿瘤细胞表面 VEGF 的表达及蛋白水解酶的活性,多靶点发挥抗血管生成作用,间接导致肿瘤休眠和退缩。研究还表明恩度与化疗药物之间存在协同作用,动物实验也表明了血管内皮抑素能够阻止淋巴管生成达到阻止淋巴转移的效果^[8]。

顺铂是一种抗癌谱广的细胞毒药物,通过抑制肿瘤细胞 DNA 和 RNA 的合成控制肿瘤细胞分裂,杀灭各期肿瘤细胞的同时刺激胸膜增值和纤维化,达到控制恶性胸腔积液渗出的目的^[9]。采用胸腔灌注的时候其在胸腔积液中的峰浓度比血浆中高 43~97 倍,能对肿瘤细胞形成强大的杀伤力^[10]。

基于以上基础,本研究采用灌注方法对晚期肺癌并发胸腔积液的患者进行治疗。结果表明实验组的临床总有效率为 80.9%,高于对照组的 58.3%。两组不良反应均为 I~Ⅱ度,对症治疗即可。胸腔积液和血清 VEGF 浓度方面,相对于治疗前两组在治疗第 3 天所测的 VEGF 浓度均下降明显,且两组下降幅度接近,原因是顺铂导致肿瘤细胞坏死,VEGF 分泌减少;但相对于治疗第 3 天,实验组在治疗第 7 天所测的胸腔积液和血清 VEGF 浓度显示了继续下降的趋势,而对照组则基本保持稳定,提示在顺铂灌注的基础上采用恩度继续灌注能够进一步抑制肿瘤细胞 VEGF 的表达。

综上所述,相比于单用顺铂,采用恩度联合顺铂的胸腔灌注治疗肺癌并发恶性胸腔积液,能够通过恩度进一步抑制肿瘤细胞 VEGF 表达,减少肿瘤新生血管形成从而提高临床近期疗效,且不增加不良反应。因此,这是一种患者能耐受且疗效佳的方法,值得在临床应用。(下转第 3047 页)

表 1 传统组与观察组穿刺成功率与重新穿刺率比较[n(%)]

组别	n	穿刺成功率	重新穿刺率
传统组	125	116(92. 8)	125(100. 0)
观察组	130	129(99. 2)	10(7. 7)*

注:与传统组比较,**P*<0. 05。

3 讨 论

动静脉内瘘是慢性肾衰竭透析患者赖以生存的重要血管通路,应尽量保护和正确使用,以延长使用时间^[2]。提高动静脉内瘘穿刺成功率,不仅可以延长内瘘的使用时间,而且可以提高患者的生活质量,减少并发症^[3-5]。穿刺失败主要表现为皮下血肿、未进入血管腔、皮下肿胀等,透析过程中主要表现为静脉压缓慢升高,体外循环无法建立。传统处理方法是避开血肿在静脉穿刺点以上另作穿刺或另择其他静脉穿刺,继续透析^[6]。由于护理人员的穿刺技术不够熟练,对内瘘进行反复穿刺会引起局部血管内膜的增生及损伤,局部血小板的聚集,使局部显微组织发生增生,最终导致血管腔狭窄和血栓形成^[7]。相关文献报道,血液透析患者中内瘘闭塞的发生率为 30 % ~ 40 %。因此,在血液透析工作中做好内瘘的护理工作是透析顺利进行的保障^[8]。采用改进血管通路连接法,只是将血管管的动静脉端反接进行原位调整,开动血泵边调整边观察血流情况,这种方法有助于提高穿刺成功率,也避免了内瘘的重新穿刺。本研究比较了传统处理方法和改进血管通路连接法的效果,发现 2 种方法的穿刺成功率差异无统计学意义(*P*>0. 05),但重新穿刺率差异有统计学意义(*P*<0. 05)。

动静脉内瘘静脉穿刺失败原因有很多,护理人员穿刺技术不良及固定不妥是静脉穿刺失败的主要原因。护理人员穿刺前对瘘管的评估不充分、技术不过硬,穿刺用力过猛穿破血管壁,或者一次未成功反复穿刺致使血管破裂内形成血肿,致使穿刺失败。内瘘穿刺成功后胶布固定不牢或患者依从性差,治疗中活动过度导致针头移位,刺破内瘘血管引起局部血肿。提高穿刺成功率、对穿刺针进行妥善固定是预防静脉穿刺失败的有效措施。每次透析前均正确评估内瘘,采取望、触、听的方法,有助于选择正确的穿刺部位及进针方法^[9]。在内瘘穿刺前,应先评估内瘘,摸清血管走向,感觉内瘘的震颤强弱。护理人员应熟练掌握穿刺技术,寻找失败原因,总结经验教训,在操作中要做到稳、准、快、好,力求一针穿刺成功^[10]。熟练的穿刺方法可减少并发症,维持内瘘高开通率^[11]。动静脉穿刺成功后,根据患者血管情况,采取上交叉法或下交叉法进行固定^[12]。透析治疗中,嘱患者限制肢体活动,尽量减小穿刺侧肢体的活动幅度,避免穿刺针移位穿破血管引起血肿;告知患者

应穿着宽松衣物或拉链衣物,避免血透过程中因衣袖过紧而影响回流速度。对意识不清或有不自主活动的患者应给予约束保护。

综上所述,改进血管通路连接法是处理动静脉内瘘静脉穿刺失败的有效措施。可以避免重新穿刺,减轻患者重复穿刺的痛苦,并且对患者内瘘也有较好的保护作用。然而预防是关键,提高穿刺技术才是根本。只有护理人员穿刺技术的提高才能更好地为患者服务,减轻患者的痛苦,保护内瘘血管并延长内瘘血管的使用时间,提高透析质量。

参考文献

[1] 樊学侠. 动静脉内瘘并发皮下血肿的原因分析及护理进展[J]. 医学信息,2013,26(2):557-558.

[2] 王质刚. 血液净化学[M]. 北京:科学技术出版社,1990:68-72.

[3] 耿荣娟. 糖尿病肾病透析患者动静脉内瘘的护理[J]. 中华实用医药杂志,2004,4(22):18.

[4] 李丽华,叶朝阳. 血液透析病人内瘘使用与影响因素的分析[J]. 临床内科杂志,2000,17(3):180-181.

[5] 刘晓红,李素珍. 血液透析患者内瘘维护新方法[J]. 医药论坛杂志,2008,29(1):102-103.

[6] 林凤惠. 实用血液净化护理[M]. 上海:科学技术出版社,2005:97.

[7] 高海娥,王丽萍,肖秀丽. 血液透析患者内瘘闭塞发病原因及护理对策研究[J]. 检验医学与临床,2014,11(17):2480-2481.

[8] 刘英梅,黄艳,张丽,等. 三种穿刺方法在血液透析动静脉内瘘并发症中的比较[J]. 医学信息,2010,23(8):146.

[9] 吴春燕,王国红,王文娟,等. 血液透析患者人造血管内瘘并发症的护理[J]. 中华护理杂志,2010,45(1):29-30.

[10] 王珉. 动静脉内瘘早期使用的观察与护理[J]. 齐鲁护理杂志,2005,11(22):1651-1652.

[11] 王文娟,吴春燕,应迎娟,等. 穿刺方法对血透动静脉内瘘并发症的影响 [J]. 中华护理杂志,2009,44(2):180-181.

[12] 朱春平,王饶萍,叶晓青,等. 血液透析动静脉穿刺针两种胶布固定方法的探讨[J]. 护理实践与研究,2009,6(13):93-94.

(收稿日期:2015-03-18 修回日期:2015-06-20)

(上接第 3045 页)

参考文献

[1] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2003,413-415.

[2] 王季颖,蔡勇. 恩度联合 NP 方案治疗晚期复治非小细胞肺癌的临床随机对照研究[J]. 实用临床医药杂志,2009,13(11):34-36.

[3] 汤钊猷. 现代肿瘤学[M]. 2 版. 上海:上海复旦大学出版社,2000:483.

[4] 郑立平,夏立平,许铁峰,等. 顺铂、恩度序贯灌注治疗恶性胸腹水的临床疗效及其对血管内皮生长因子的影[J]. 实用预防医学,2011,18(8):1494-1496.

[5] 孟凡力,赵秀芹. 艾迪注射液联合顺铂治疗恶性胸腔积液临床观察[J]. 广西中医药,2009,32(2):19-20.

[6] Folkman J. Tumor angiogenesis; therapeutic implication [J]. N Engl J Med,1971,285(21):1182-1186.

[7] 杨林,王金万,孙燕,等. 重组人血管内皮抑制素 YH16 治疗晚期非小细胞癌的临床研究[J]. 中华肿瘤杂志,2006,28(2):138-141.

[8] Brideau G, Makinen MJ, ElamasH, et al. Endostatin overexpression inhibits lymphangiogenesis and lymph node metastasis in mice[J]. Cancer Res,2007,67(24):11528-11535.

[9] 刘贤明,王华庆,张会来,等. 细管胸腔闭式引流术联合顺铂及沙培林治疗恶性胸腔积液 37 例临床分析[J]. 中国肿瘤临床,2002,29(8):599-600.

[10] 明红霞,王有杰. 顺铂联合艾迪腔内注射治疗恶性胸腔积液 21 例分析[J]. 中国误诊学杂志,2007,7(3):605.

(收稿日期:2015-02-25 修回日期:2015-05-17)