

本文引用:齐瑞丽,方文岩,王晓博.榄香烯注射液联合体外高频热疗治疗肺癌恶性胸水的回顾性研究[J].湖南中医药大学学报,2018,38(7):814-817.

榄香烯注射液联合体外高频热疗治疗肺癌恶性胸水的回顾性研究

齐瑞丽¹,方文岩^{2*},王晓博¹

(1.天津中医药大学,天津 300193;2.天津中医药大学第一附属医院,天津 300193)

〔摘要〕目的 观察榄香烯注射液联合高频热疗对肺癌恶性胸水及肿瘤标志物的临床效果。方法 采用回顾性分析的方法,统计我科收治的肺癌恶性胸水患者,按其治疗方法不同分为对照组30例与观察组30例。对照组采用榄香烯注射液静脉滴注,观察组在对照组的基础上加用高频热疗治疗。结果 对照组胸水改善总有效率60.0% (18/30),观察组83.3%(25/30),两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);两组治疗后KPS评分评价稳定率比较,观察组优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组治疗后CEA、CYFRA21-1较对照组治疗后明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 榄香烯注射液联合体外高频热疗治疗肺癌恶性胸水疗效较好,可改善患者生活质量、降低肿瘤标志物,无明显不良反应。

〔关键词〕 肺癌;恶性胸水;榄香烯注射液;体外高频热疗;肿瘤标志物

〔中图分类号〕R273;R734

〔文献标志码〕B

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2018.07.023

Retrospective Study of Extracorporeal High Frequency Thermotherapy Combined with Elemene Injection in Treatment of Malignant Pleural Effusion of Patients with Lung Cancer

QI Ruili¹, FANG Wenyan^{2*}, WANG Xiaobo¹

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China;

2. The First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

〔Abstract〕 Objective To study the tumor markers and therapeutic effect of high-frequency thermotherapy combined with elemene injection in treatment of malignant pleural effusion (MPE) in patients with lung cancer. **Methods** In the methods of retrospective analysis, lung cancer patients complicated with MPE come from our department were assigned into the observation group (30 cases) and the control group (cases) according to the different treatment. MPE was released by closed drainage of the thoracic cavity in all patients. The control group was treated with elemene injection intravenous drip. High-frequency thermotherapy was given to patients in the observation group on the treatment basis of the control group. **Results** The total effective rate of MPE improvement was 60.0% (18/30) in the control group and 83.3% (25/30) in the observation group, which showed significant difference ($P<0.05$). The stability rate by Karnofsky's performance scoring in the observation group were superior to those of the control group, showing significant difference ($P<0.05$). After treatment, the CEA and CYFRA21-1 in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** High-frequency thermotherapy combined with elemene injection showed better effect and no obvious adverse reaction in treatment of MPE in patients with lung cancer and could improve the quality of life of patients.

〔Keywords〕 lung cancer; malignant pleural effusion; elemene injection; extracorporeal high frequency thermotherapy; tumor markers

〔收稿日期〕2017-08-04

〔基金项目〕天津市科技计划项目(15ZXLCZY00020)。

〔作者简介〕齐瑞丽,女,在读硕士研究生,研究方向:肿瘤内科研究。

〔通讯作者〕*方文岩,男,教授,硕士研究生导师,E-mail:fangwydr@163.com。

恶性胸水是肺癌晚期常见的并发症之一,其可限制心肺及胸廓的活动导致胸闷、胸痛、呼吸功能下降、循环障碍等,甚至引起心肺功能衰竭而危及患者生命,内科治疗虽有胸腔闭式引流、胸腔内注药、生物免疫制剂、胸膜固定术等,但较易复发,严重影响中晚期患者的生活及生存质量^[1]。高频热疗是应用高频电磁场将人体作为媒介进行加热治疗肿瘤的方法,其疗效好,副作用轻,对人体无损害,被称为肿瘤的“绿色疗法”^[2]。榄香烯注射液是从姜科植物温郁金中提取的抗癌药物,以 β -榄香烯为主要成分,近年来已成为恶性胸水治疗的常用药物之一^[3]。我科通过两种疗法的联合运用,发现对肺癌恶性胸水的作用明显,现报道如下。

1 临床资料

1.1 病例来源

本研究已通过天津中医药大学第一附属医院伦理委员会批准,所有病例均来源于天津中医药大学第一附属医院肿瘤科2016年1月至2017年1月收治的肺癌恶性胸水患者。

1.2 一般资料

60例研究对象按其治疗方法不同分为对照组30例、观察组30例。对照组中男18例,女12例;年龄53~81岁,平均(68.1 \pm 7.1)岁;鳞癌8例;腺癌17例;腺鳞癌5例。观察组中男22例,女8例;年龄43~83岁,平均(63.7 \pm 9.0)岁;鳞癌7例;腺癌18例;腺鳞癌5例。各组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.3 纳入标准

(1)细胞学或病理学明确诊断为非小细胞肺癌的患者;(2)经B超检查确诊胸腔中-大量积液,且出现呼吸困难等临床症状,需要行胸腔穿刺引流治疗者;(3)KPS评分 ≥ 50 分,预计生存期 >3 个月的患者;(4)年龄18~85岁;(5)近1月未进行全身放疗或者胸腔药物的灌注治疗;(6)病例资料完整,完成治疗疗程者。

1.4 排除标准

(1)严重凝血功能异常者,近期内有活动性出血史者;(2)严重感染未控制或高热患者;(3)严重的心脑血管疾病患者;(4)严重的肝肾功能障碍及其它治

疗禁忌症者。

1.5 药品及器材

榄香烯注射液(大连华立金港药业有限公司,规格:20 mL:0.1 g,批号:国药准字H10960114);引流导管及附件(厂家:广东百合医疗科技股份有限公司,型号:弯型8Fr-20 cm,批号:161031);高频热疗机(厂家:珠海和佳医疗设备股份有限公司HG-2000Ⅲ型,输出频率:13.56MHz,机身号:G67121100312)。

2 方法

2.1 治疗方法

2.1.1 基础治疗 两组均予抗炎、平喘、利尿、化痰、止咳等对症治疗;所有患者均行胸腔穿刺置管引流术,首次引流量一般不超过800 mL,以后每天上下午各引流1次,每次不超过500 mL,引流过程中严密监测患者症状及血压,最终经B超诊断胸水引流干净后,拔管,局部消毒,敷料包扎。

2.1.2 对照组 基础治疗+榄香烯注射液静脉滴注,0.9%生理盐水250 mL+榄香烯注射液40 mL,每天1次,14 d为1个疗程,间歇3 d重复,共用药2个疗程。

2.1.3 观察组 在对照组治疗基础上+高频热疗治疗,患者取平卧位,距体表3~5 cm,功率500~600 W之间,温度设置为42 $^{\circ}$ C,治疗部位为经影像学定位后肺癌实体瘤及胸水处,每次60 min,隔天1次,7次为1个疗程,间歇3 d重复,共治疗2个疗程,治疗过程严密监测患者生命体征及伴随症状,并予以对症处理。

2.2 观察指标

(1)治疗疗程结束后评价胸水量;(2)治疗前后KPS评分;(3)肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)治疗前后变化;(4)不良反应,如:皮肤烧伤、皮肤疼痛及硬结等。

2.3 疗效判定标准

2.3.1 恶性胸水疗效评定 参照WHO统一标准^[4],(1)完全缓解(CR):治疗后胸水完全消失,胸闷、气急症状完全缓解,经B超检查未见积液,维持4周以上;(2)部分缓解(PR):胸水减少1/2以上,症状明显改善,维持4周以上;(3)无效(NC):经治疗胸水减少不足1/2或增加,症状无改善或者加重,以

(CR+PR)/本组例数×100%计算有效率。

2.3.2 生活质量评分 参照 KPS 评分标准^[5],治疗前后分别予以评分。(1)好转:治疗后较治疗前得分提高≥10分;(2)稳定:治疗后较治疗前得分提高或下降<10分;(3)下降:治疗后较治疗前得分下降≥10分,稳定率(%)=(升高例数+稳定例数)/本组例数×100%。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验,所测值用“ $\bar{x}\pm s$ ”表示。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组治疗后恶性胸水疗效比较

对照组有效率为 60.0%,观察组有效率为 83.3%,两组治疗后有效率比较差异具有统计学意义 ($\chi^2=4.022, P=0.045$),观察组优于对照组。见表 1。

表 1 两组治疗后恶性胸水疗效比较 (例)

组别	<i>n</i>	CR/例	PR/例	NC/例	有效率/%
对照组	30	5	13	12	60.0
观察组	30	9	16	5	83.3*

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

3.2 两组治疗后 KPS 评分比较

对照组稳定率为 66.7%,观察组稳定率为 86.7%,两组治疗后稳定率比较差异具有统计学意义($\chi^2=4.034, P=0.045$),观察组优于对照组。见表 2。

表 2 两组治疗后 KPS 评分比较 (例)

组别	<i>n</i>	好转/例	稳定/例	下降/例	稳定率/%
对照组	30	14	6	11	66.7
观察组	30	18	8	4	86.7*

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

3.3 两组治疗前后肿瘤标志物变化比较

2 组患者治疗前肿瘤标志物无统计学差异 ($P>0.05$)。观察组治疗后 CEA、CYFRA21-1 较对照组治疗后下降($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组治疗前后肿瘤标志物变化比较 (ng/mL)

组别	<i>n</i>		CEA	CYFRA21-1
对照组	30	治疗前	117.7±19.6	47.9±8.9
		治疗后	110.0±16.3*	50.8±10.2*
观察组	30	治疗前	118.0±18.9	50.9±9.8
		治疗后	102.0±14.3* [△]	45.5±10.0* [△]

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,与对照组比较, $\Delta P<0.05$ 。

3.4 不良反应

两组患者均未出现静脉炎、高热、消化道反应、皮下脂肪硬结等并发症。

4 讨论

恶性胸腔积液的治疗常见的有胸腔排液、胸膜固定术、胸腔内给药及全身放化疗等^[6]。虽然其治疗方法多样,但都存在一定的局限性,这些方法多创伤大,毒副作用明显,且治疗后易复发^[7]。因此,为进一步有效的控制胸水再生、减少并发症,本研究回顾性的分析榄香烯注射液联合高频热疗治疗肺癌恶性胸水的临床效果。

榄香烯注射液与热疗均具有抑杀肿瘤细胞、诱导细胞凋亡、降低肿瘤细胞的侵袭与转移、抗肿瘤血管生成、提高机体免疫等作用^[8-10],尤其是在以下作用机制方面两者的协同作用显著:(1)高热(42~43℃)可以破坏肿瘤细胞的细胞膜,导致细胞膜的流动性和通透性发生改变,促进药物进入肿瘤细胞,增加肿瘤细胞内的药物浓度,加速药物的反应,从而加速肿瘤细胞的死亡^[11];(2)热疗可改变肿瘤细胞有丝分裂期而损伤细胞骨架,对 S 期细胞相对敏感,而榄香烯主要作用于细胞周期 S 期与 G2/M 期的调控点,阻滞 S 期细胞进入 G2/M 期,减低肿瘤细胞的增殖能力,干扰肿瘤细胞的代谢,加速肿瘤细胞的凋亡^[1];(3)热疗抑制肿瘤细胞血管内皮细胞生长因子(VEGF)基因表达和 VEGF 的产量,从而抑制肿瘤血管的生成^[12];(4)两者联合后可能与热休克蛋白 70(HSP70)的表达下调有关,能够增加肿瘤对热的敏感性,促进肿瘤细胞的凋亡^[13]。(5)大量研究表明,热疗可以刺激机体的细胞免疫和体液免疫系统,产生大量的 NK 细胞、T 细胞、巨噬细胞和抗体效价持续增高免疫效应^[14],而榄香烯可以增强小鼠巨噬细胞和树突状细胞表面 MHC 分子和免疫共刺激因子表达,利于发挥巨噬细胞和树突状细胞抗原提呈和激活 T 细胞的能力,同时还能促进巨噬细胞的吞噬能力^[15-16]。

本研究显示,榄香烯注射液联合高频热疗治疗肺癌恶性胸水可使胸水量明显减少,总有效率为 83.3%,治疗后观察组稳定率为 86.7%,可以看出,榄香烯注射液联合高频热疗治疗恶性胸水可以明显提高患者的生活质量。胡永华等^[17]应用顺铂序贯榄香

烯联合热疗治疗恶性胸水总有效率为 88.0%,KPS 评分提高率为 84.0%,与本研究结果接近,但其胸痛的发生率为 6.0%,而本研究无明显不良反应。

本研究中观察组较对照组 CEA、CYFRA21-1 治疗后的下降差异具有统计学意义 ($P<0.05$),而 CEA 对肺腺癌特异性较高,CYFRA21-1 对肺鳞癌疗效评估和预后具有重要意义^[18],结果表明榄香烯注射液联合高频热疗能将热疗的局部治疗与榄香烯注射液的全身静脉治疗有机结合起来,在肺癌治疗上具有很好的协同增效作用,而两者的具体作用机制有待进一步研究。

综上,榄香烯注射液联合高频热疗治疗肺癌恶性胸水疗效较好,无明显不良反应,并可改善患者生活质量、降低肿瘤标志物,可在临床推广。

参考文献:

- [1] 张一贺,胡廷朝,王小鹏,等.榄香烯注射液胸腔灌注治疗恶性胸水的临床观察[J].甘肃医药,2016,35(11):831-833.
- [2] 中日医学科技交流协会热疗专业委员会,中华医学会放疗分会热疗专业委员会.中国肿瘤热疗临床应用指南(2017.V1.1)[J].中华放射肿瘤学杂志,2017,26(4):369-375.
- [3] 姜子瑜.榄香烯注射液治疗恶性胸腹腔积液述评[J].中国中医药信息杂志,2015,22(10):134-136.
- [4] 李 振,许德顺,王化漩,等.恶性肿瘤的化学治疗与免疫治疗[M].北京:人民卫生出版社,1993:63.
- [5] 周际昌.实用肿瘤内科学[M].北京:人民卫生出版社,1999:23-34.
- [6] 李 蒙,张培彤.中医药治疗恶性胸腔积液研究进展[J].中国肿瘤,2014,23(11):943-946.
- [7] 杨婉玲,付秀华,顾 岩.恶性胸腔积液的治疗进展[J].医学综述,2017,23(5):971-975,980.
- [8] 许 丹,郑炜望.榄香烯治疗原发性肝癌作用机制研究进展[J].现代中西医结合杂志,2016,25(30):3415-3417.
- [9] 阎向勇,刘文超.热疗在肿瘤治疗中的研究进展[J].世界中西医结合杂志,2014,9(2):213-216.
- [10] 张佳慧,秦丽娟.肿瘤热疗的研究进展[J].实用心脑血管病杂志,2012,20(9):1424-1426.
- [11] TAKAHASHI I, EMI Y, HASUDA S, et al. Clinical application of hyperthermia combined with anticancer drugs for the treatment of solid tumors[J]. Surgery, 2012, 131(1):78-84.
- [12] 袁 彬,吴敏慧,褚亮等.局部热疗联合腹腔灌注化疗治疗癌性腹水的临床观察[J].现代肿瘤医学,2009,17(11):2178-2179.
- [13] 韩大跃,张 晨.热疗联合榄香烯对 SMMC7721 肝癌细胞 HSP70 的影响[J].临床军医杂志,2005,43(10):1034-1035.
- [14] 宋凯镜,王文波,李雪松.肿瘤热疗机制的研究进展[J].中国肿瘤,2009,18(1):50-53.
- [15] 林 琳,沈 洪,王立新,黄芩甲苷、 β -榄香烯增强小鼠巨噬细胞免疫功能的体外实验研究[J].临床检验杂志,2011,29(2):129-131.
- [16] 林 琳,沈 洪,王立新,等.黄芩甲苷、 β -榄香烯对小鼠树突状细胞免疫功能的影响[J].东南大学学报,2011,30(2):294-297.
- [17] 胡永华,范宇飞,李定纲.顺铂序贯榄香烯联合热疗治疗恶性胸水的效果分析[J].中国当代医药,2016,23(31):74-76.
- [18] TOMITA M, SHIMIZU T, AYABE T, et al. Prognostic significance of tumor marker index based on preoperative CEA and CYFRA21-1 in nonsmall cell lung cancer[J]. Anticancer Res, 2010, 30(7):3099-3102.

(本文编辑 苏 维)