

重组改构人肿瘤坏死因子与顺铂胸腔灌注治疗恶性胸腔积液的疗效比较

杨红杰 仓顺东 韩倩 程鹏 赵阳 朱庆尧[#]

(河南省人民医院肿瘤中心 郑州 450003)

摘要:目的:探讨重组改构人肿瘤坏死因子与顺铂胸腔灌注治疗恶性胸腔积液的疗效。方法:选择 2017 年 3 月~2019 年 3 月收治的恶性胸腔积液合并肺癌、乳腺癌患者 78 例,按随机数字表法分为对照组和观察组,每组 39 例。对照组给予顺铂药液灌注,观察组给予重组改构人肿瘤坏死因子药液灌注,治疗 2 周后,对比两组疗效、生存质量和不良反应。结果:观察组治疗总有效率为 89.74%(35/39),高于对照组的 61.54%(24/39),差异有统计学意义($P<0.05$);观察组生存质量改善率为 82.05%(32/39),高于对照组的 58.97%(23/39),差异有统计学意义($P<0.05$);观察组不良反应总发生率为 41.03%(16/39),低于对照组的 82.05%(32/39),差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:对恶性胸腔积液患者胸腔灌注时给予重组改构人肿瘤坏死因子的疗效高于顺铂,能够有效提升患者的生存质量,且并发症较少。

关键词:恶性胸腔积液;重组改构人肿瘤坏死因子;顺铂胸腔灌注;恶性肿瘤;有效性;安全性

中图分类号:R730.53

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2021.09.023

恶性胸腔积液是恶性肿瘤患者常见并发症,多见于肺癌、乳腺癌晚期。大部分患者表现出呼吸困难、胸痛和干咳,不但给患者带来巨大痛苦,也导致患者无法进一步行放、化疗或手术治疗^[1]。目前临床治疗恶性胸腔积液方案有针对积液穿刺引流、胸腔给药、胸膜粘连术等,可最大限度延长患者生存时期,改善患者生活质量。当前临床胸腔灌注多使用顺铂,而有研究表明使用重组改构人肿瘤坏死因子行胸腔灌注可局部提高肿瘤坏死因子(TNF)浓度,有效控制恶性胸腔积液复发^[2]。本研究旨在探讨重组改构人肿瘤坏死因子与顺铂胸腔灌注治疗恶性胸腔积液的疗效。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 3 月~2019 年 3 月医院收治的恶性胸腔积液合并肺癌、乳腺癌患者 78 例,根据随机数字表法分为观察组和对照组,每组 39 例。观察组男 21 例,女 18 例;年龄 37~78 岁,平均年龄(54.38 ± 2.67)岁;其中肺癌 24 例,乳腺癌 15 例;双侧胸腔积液 4 例,单侧胸腔积液 35 例。对照组男 23 例,女 16 例;年龄 38~80 岁,平均年龄(55.14 ± 2.89)岁;其中肺癌 26 例,乳腺癌 13 例;双侧胸腔积液 3 例,单侧胸腔积液 36 例。两组患者年龄、恶性肿瘤分型等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),可对比。本研究经医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 入选标准 (1)纳入标准:符合《恶性胸腔积液诊断与治疗专家共识》^[3]中相关诊断标准;1 个月内未进行胸腔灌注;均签署知情同意书。(2)排除标准:肝、肾功能异常者;精神疾病者;预计生存期 <2 个

月者。

1.3 治疗方法 两组患者在 B 超定位点进行胸腔穿刺,留置引流管。对照组将 60 mg 顺铂注射液(国药准字 H20183341)用 50 ml 生理盐水稀释后注入胸腔,配合使用利尿、镇痛、止吐药物。观察组将注射液重组改构人肿瘤坏死因子(国药准字 S20040048)200 万 U 与 20 ml 生理盐水混合后经引流管注入胸腔。两组在注入药物完成后,夹闭引流管,指导患者变换体位,使药物均匀扩散,夹闭引流管 48 h 后开放引流管,若 24 h 引流量 >100 ml,则 3 d 后再次给药。两组均治疗 2 周,每组给药次数不超过 3 次。

1.4 观察指标 (1)疗效^[4]:完全缓解为胸腔积液完全消失,持续时间 >4 周;部分缓解为胸腔积液减少 $\geq 50\%$,持续时间 >4 周;无效为胸腔积液减少 $<50\%$,4 周后仍需抽液治疗。治疗总有效率=(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数 $\times 100\%$ 。(2)生存质量:治疗前后采用 Karnofsky 功能状态(KPS)评分标准^[5]评估患者健康状况,满分 100 分,评分与健康状况成正比。根据评分划分出 3 个等级,改善:治疗后 KPS 评分增加 >10 分;稳定:治疗后 KPS 评分增减均 <10 分;下降:治疗后 KPS 评分减少 >10 分。改善率=(改善例数+稳定例数)/总例数 $\times 100\%$ 。(3)不良反应:每周检查 2 次血常规,治疗前后均检查心、肝、肾功能,统计发热、胃肠反应、胸痛、骨髓抑制等不良反应发生情况。

1.5 统计学方法 采用 SPSS23.0 统计学软件进行数据处理,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料用%表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

[#] 通信作者:朱庆尧,E-mail:285785670@qq.com

2 结果

2.1 两组患者临床疗效对比 观察组治疗总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者临床疗效对比[例(%)]					
组别	n	完全缓解	部分缓解	无效	总有效
对照组	39	11 (28.21)	13 (33.33)	15 (38.46)	24 (61.54)
观察组	39	24 (61.54)	11 (28.21)	4 (10.26)	35 (89.74)
χ^2					8.419
P					0.004

2.2 两组患者生存质量对比 观察组生存质量高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者生存质量对比[例(%)]					
组别	n	改善	稳定	下降	总改善
对照组	39	13 (33.33)	10 (25.64)	16 (41.03)	23 (58.97)
观察组	39	26 (66.67)	6 (15.38)	7 (17.95)	32 (82.05)
χ^2					4.995
P					0.025

2.3 两组不良反应发生情况对比 观察组出现发热 4 例,胃肠反应 4 例,胸痛 6 例,骨髓抑制 2 例,不良反应总发生率为 41.03% (16/39), 对照组出现发热 10 例,胃肠反应 6 例,胸痛 12 例,骨髓抑制 4 例,不良反应总发生率为 82.05% (32/39)。两组对比,差异具有统计学意义($\chi^2=13.867, P=0.000$)。

3 讨论

恶性胸腔积液在癌症晚期发病率高达 24%~42%。研究表明,当出现恶性胸腔积液时,往往意味肿瘤已从局部扩散,患者已错过手术治疗的最佳时机^[6]。因胸腔积液较多,形成速度快,压迫肺脏,导致患者呼吸困难。此外,大量的胸腔积液可引起壁层胸膜牵张,患者出现持续性胸痛,同时胸腔积液压迫支气管壁,引起患者长期咳嗽。因此,恶性胸腔积液成为临床研究的重要课题,但因重组改构人肿瘤坏死因子灌注治疗缺乏规范,且大样本的长期性研究较少,导致该治疗方案争议较大^[7]。

本研究结果显示,与对照组相比,观察组治疗总有效率较高,生存质量改善率较高,不良反应发生率较低,表明重组改构人肿瘤坏死因子胸腔灌注治疗恶性胸腔积液有利于减少复发,提高患者健康状况,且安全性较高。顺铂是常见的金属铂类络合物,其中的铂原子溶解后,在机体内无须载体,即可与 DNA 链交叉连接,破坏癌细胞 DNA 的复制和转录,从而抑制细胞有丝分裂,显示出细胞毒作用。顺铂胸腔灌注可以提升肿瘤附近的药物浓度,从而抑制 RNA 和蛋白质的合成^[8]。但顺铂的副作用较大,对肾脏具有一定毒性,短期内连续用药可导致不可

逆的肾功能损伤,引发尿毒症。另外顺铂也可引起消化系统的不良反应,包括恶心、食欲不振。重组改构人肿瘤坏死因子是由天然 TNF- α 进行结构改造后得到的衍生物,对肿瘤细胞具有高度的选择性,可特异性地直接杀死肿瘤细胞,或其受体调整与细胞基因的表达,诱发细胞死亡^[9]。超过一定浓度的重组改构人肿瘤坏死因子可以抑制血管上皮组织,引起肿瘤血管出血性坏死,但不伤害正常血管。此外,重组改构人肿瘤坏死因子还具有逆转肿瘤细胞耐药性及刺激 T 细胞,增强自身免疫功能的作用^[10]。重组改构人肿瘤坏死因子是由单核巨噬细胞产生,对人体的毒性较低,常见的不良反应包括发热、骨肌肉疼痛等,对人体危害性较低。而使用胸腔灌注的方式给予药物,有利于药物充分与胸腔壁、壁层胸膜接触,提高杀死癌细胞的效率。在每次用药前均需要检查患者的肝肾功能,若出现异常则立即停止用药。并且时刻关注胸水生成的速度,若引流量 $<20\text{ ml}/24\text{ h}$ 时即可停止用药。

综上所述,对恶性胸腔积液患者,胸腔灌注给予重组改构人肿瘤坏死因子疗效高于顺铂,能够有效提升患者的生存质量,且并发症较少。

参考文献

[1]范亚莉,董娅,赵钰玲,等.榄香烯乳联合顺铂胸腔灌注治疗恶性胸腔积液疗效及安全性的 Meta 分析[J].现代肿瘤医学,2018,26(6): 879-884.

[2]俞玲,桑琳莉,徐兴祥,等.重组改构人肿瘤坏死因子治疗恶性胸腔积液的疗效及其在其中的价值[J].中华肺部疾病杂志(电子版), 2018,11(5):567-572.

[3]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.

[4]李栋,姜子瑜,张培影,等.重组改构人肿瘤坏死因子经胸腔注射治疗恶性胸腔积液 41 例临床疗效研究[J].肿瘤药学,2016,6(6):456-460.

[5]萧翊,蓝天座,刘小芳,等.高频热疗联合重组人血管内皮抑制素、顺铂腔内化疗治疗恶性胸腔积液的临床观察[J].肿瘤研究与临床,2018,30 (1):23-28.

[6]肖佳,翁洁,文芳,等.顺铂、香菇多糖及贝伐单抗灌注治疗初治非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床观察[J].现代诊断与治疗,2016,27 (12):2202-2204.

[7]郭奇遇,石学军.重组改构人肿瘤坏死因子对比顺铂胸腔灌注治疗恶性胸腔积液疗效与安全性的系统评价[J].中国药房,2018,29(6): 839-842.

[8]郭鸿超.艾迪注射液联合顺铂腔内灌注化疗治疗肺癌恶性胸腔积液[J].实用中西医结合临床,2017,17(9):44-45.

[9]王纯,杨燕峰,费晓东,等.重组改构人肿瘤坏死因子胸腔灌注法治疗老年肺癌恶性胸腔积液的疗效观察[J].癌症进展,2016,14(1):84-86.

[10]翁小娇,吴日平,高鑫艳,等.重组改构人肿瘤坏死因子联合治疗非小细胞肺癌的临床疗效[J].医学研究杂志,2018,47(5):104-108.