

## 甘露聚糖肽联合 PC 方案治疗肺腺癌恶性胸腔积液的疗效观察

陆国军, 张宇, 郝可可\*

南京市胸科医院 呼吸科, 江苏 南京 210029

**摘要:** **目的** 探讨注射用甘露聚糖肽联合 PC 方案(注射用培美曲塞二钠、卡铂注射液)治疗肺腺癌恶性胸腔积液的临床疗效。**方法** 选取 2013 年 1 月—2016 年 12 月南京市胸科医院呼吸科收治的肺腺癌合并恶性胸腔积液患者 80 例为研究对象, 所有患者以随机抽样法分为对照组和治疗组, 每组各 40 例。对照组静脉滴注注射用培美曲塞二钠 500 mg/m<sup>2</sup>、卡铂注射液 300 mg/m<sup>2</sup>, 1 次/3 周。治疗组在对照组基础上胸腔内注射注射用甘露聚糖肽, 30 mg/次, 2 次/周。两组患者均治疗 6 周。观察两组的临床疗效, 比较两组的胸腔积液病理阳性率。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的有效率分别为 65.0%、85.0%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗 2、4 周后, 对照组胸腔积液病理阳性率分别为 67.5%、42.5%; 治疗组胸腔积液病理阳性率分别为 37.5%、17.5%, 两组病理阳性率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组骨髓抑制、胃肠道反应、发热或胸痛症状比较差异均无统计学意义。**结论** 注射用甘露聚糖肽联合 PC 方案治疗肺腺癌恶性胸腔积液具有较好的临床疗效, 可降低胸腔积液病理阳性率, 安全性较好, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 注射用甘露聚糖肽; 注射用培美曲塞二钠; 卡铂注射液; 肺腺癌; 恶性胸腔积液; 病理阳性率

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2017)09-1764-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.09.038

## Clinical observation of mannatide combined with PC chemotherapy in treatment of malignant pleural effusion of lung adenocarcinoma

LU Guo-jun, ZHANG Yu, HAO Ke-ke

Department of Respiratory Medicine, Nanjing Chest Hospital, Nanjing 210029, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of Mannatide for injection combined with PC chemotherapy (Pemetrexed Disodium for injection combined with Carboplatin Injection) in treatment of malignant pleural effusion of lung adenocarcinoma.

**Methods** Patients (80 cases) with malignant pleural effusion of lung adenocarcinoma in Department of Respiratory Medicine of Nanjing Chest Hospital from January 2013 to December 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 40 cases. Patients in the control group were iv administered with Pemetrexed Disodium for injection (500 mg/m<sup>2</sup>) and Carboplatin Injection (300 mg/m<sup>2</sup>), once every 3 weeks. Patients in the treatment group were ip injection administered with Mannatide for injection on the basis of the control group, 30 mg/time, twice weekly. Patients in two groups were treated for 6 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the pathological positive rates of pleural effusion in two groups were compared.

**Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 65.0% and 85.0%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment for 2 and 4 weeks, the pathological positive rates of pleural effusion in the control group were 67.5% and 42.5%, respectively, the pathological positive rates of pleural effusion in the treatment group were 37.5% and 17.5%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). There were no significant differences in myelosuppression, gastrointestinal reaction, fever or chest pain between two groups. **Conclusion** Mannatide for injection combined with PC chemotherapy has clinical curative effect in treatment of malignant pleural effusion of lung adenocarcinoma, and can decrease pathological positive rates of pleural effusion, with good safety, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Mannatide for injection; Pemetrexed Disodium for injection; Carboplatin Injection; lung adenocarcinoma; malignant pleural effusion; pathological positive rates

收稿日期: 2017-03-06

基金项目: 南京市“十三五医学科技创新平台”重大课题 (ZDX16012)

作者简介: 陆国军, 男, 博士, 主治医师, 研究方向为肺癌的基础和临床研究。Tel: (025)58619716 E-mail: luguojun456@163.com

\*通信作者 郝可可 (1976—), 副主任医师, 研究方向是肺癌的基础与临床研究。Tel: 13851655357 E-mail: haokeke\_nj@126.com

恶性胸腔积液是晚期非小细胞肺癌的常见并发症，绝大多数由肺腺癌侵犯胸膜引起<sup>[1]</sup>。恶性胸腔积液具有生长快、进展迅速等特点，短期内可引起进行性加重的咳嗽、呼吸困难等压迫症状，甚至危及生命，严重影响患者的生存质量和预后。胸腔积液一旦确诊为恶性，提示病情属晚期，应尽早采取姑息治疗改善症状。治疗性胸腔穿刺抽液和肋间胸腔置管引流术仅能暂时缓解呼吸困难，但复发率高<sup>[2]</sup>。采用博来霉素等硬化剂进行胸膜固定术操作耗时，且常导致严重的并发症<sup>[3-4]</sup>。经胸腔镜行胸膜固定虽有一定的疗效，仅适用于体能良好的患者，且术后易出现感染性脓胸或复张性肺水肿<sup>[5]</sup>。胸腔内注入抗肿瘤药物可以直接杀灭肿瘤细胞、刺激胸膜黏连、对全身影响小，且可以将抗肿瘤活性发挥到最大，但疗效和安全性都不肯定<sup>[2]</sup>。本研究通过在全身培美曲塞、卡铂(PC方案)全身化疗的基础上，向胸腔内注入甘露聚糖肽治疗恶性胸腔积液，疗效显著。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2013年1月—2016年12月南京市胸科医院呼吸科收治的肺腺癌合并恶性胸腔积液患者80例为研究对象。其中男42例，女38例；年龄29~83岁，平均(57.93±9.33)岁；均在确诊后1周内进行治疗。

纳入标准：所有患者经CT和超声证实存在肺部病变、胸腔积液，并通过胸腔积液细胞病理学或胸膜活检等确诊胸腔积液为恶性，病理均为腺癌；入选前均未接受过全身化疗或胸腔内药物治疗；基因测定如表皮生长因子受体(EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(ALK)、原癌基因1酪氨酸激酶(ROS-1)等均为阴性，无一线靶向抗肿瘤指征；体力状态(PS)评分0~2分，能耐受全身化疗或胸腔注药治疗；预计生存期>3个月。

### 1.2 分组和治疗方法

所有患者以随机抽样法分为对照组和治疗组，每组各40例。对照组男20例，女20例；年龄29~83岁，平均(59.42±9.38)岁。治疗组男22例，女18例；年龄33~80岁，平均(56.38±10.30)岁；两组患者在性别、年龄上差异无统计学意义，具有可比性。

患者在确诊后常规行维生素B<sub>12</sub>、地塞米松预处理，并每日经胸腔闭式引流术引流胸腔积液。对

照组静脉滴注注射用培美曲塞二钠(江苏豪森药业集团有限公司生产，规格0.5g，产品批号121103)500mg/m<sup>2</sup>、卡铂注射液(齐鲁制药有限公司生产，规格10mL:100mg，产品批号130104)300mg/m<sup>2</sup>，1次/3周。治疗组在对照组基础上胸腔内注射注射用甘露聚糖肽(国药一心制药有限公司，规格10mg/支，产品批号120310-2、1403071)，30mg/次(胸腔积液引流量<100mL/d，向胸腔内注入生理盐水20mL；胸腔积液引流量>100mL/d，则再次向胸腔内注入注射用甘露聚糖肽，直至胸水控制)，2次/周，嘱患者卧床并每10分钟改变体位，以便甘露聚糖肽均匀分布于胸腔内。两组患者均治疗6周。

### 1.3 临床疗效评估标准<sup>[6]</sup>

完全缓解(CR)：胸水、相关症状均消失，维持大于4周；部分缓解(PR)：胸水减少超过50%且维持大于4周；无效(NC)：胸水减少不到50%，或虽然增多，但不超过25%；进展(PD)：胸水增多超过25%或患者死亡。

$$\text{有效率} = (\text{CR} + \text{PR}) / \text{总例数}$$

### 1.4 观察指标

每治疗2、4周，复查患者胸部CT和胸腔超声评估胸腔积液控制情况，再次送检胸水病理，并比较两组病理阳性率。胸水病理阳性：胸水中找到癌细胞。

$$\text{病理阳性率} = \text{胸水病理阳性} / \text{总例数}$$

### 1.5 不良反应观察

观察两组患者在抗肿瘤治疗2周内的不良反应，主要包括骨髓抑制情况(白细胞、血小板、血红蛋白变化)、胃肠道反应(恶心、呕吐等)、有无发热和胸痛症状。

### 1.6 统计学处理

应用SPSS 17.0统计软件进行分析，用 $\chi^2$ 检验比较两组疗效及不良反应。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组CR为13例，PR为13例，有效率为65.0%；治疗组CR为19例，PR为15例，有效率为85.0%，两组有效率比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )，见表1。

### 2.2 两组病理阳性率比较

治疗2、4周后，对照组胸腔积液病理阳性率分别为67.5%、42.5%，治疗组胸腔积液病理阳性率分别为37.5%、17.5%，两组病理阳性率比较差异有统

计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组不良反应比较

在治疗期间, 两组患者对治疗均可耐受, 均

未出现严重不良反应。两组骨髓抑制、胃肠道反应、发热或胸痛症状比较差异均无统计学意义, 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	NC/例	PD/例	有效率/%
对照	40	13	13	6	8	65.0
治疗	40	19	15	4	2	85.0*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组病理阳性率比较

Table 2 Comparison on pathological positive rate between two groups

组别	n/例	治疗 2 周		治疗 4 周	
		n/例	病理阳性率/%	n/例	病理阳性率/%
对照	40	27	67.5	17	42.5
治疗	40	15	37.5*	7	17.5*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 3 两组不良反应比较

Table 3 Comparison on adverse reaction between two groups

组别	n/例	骨髓抑制/例	胃肠道反应/例	发热或胸痛/例
对照	40	11	17	5
治疗	40	7	13	10

### 3 讨论

肺癌是全球范围内发病率和死亡率均居首位的恶性肿瘤<sup>[7]</sup>。我国肿瘤登记中心发布的数据显示, 我国恶性肿瘤发病和死亡居首位的是肺癌<sup>[8]</sup>。研究显示, 大约 15% 的非小细胞肺癌患者因胸腔积液就诊, 同时高达 50% 的患者病程中伴有胸腔积液。胸腔积液不仅引起肺部压迫症状, 影响非小细胞肺癌患者的生活质量, 而且恶性胸腔积液是晚期肺癌的独立预后因素, 出现恶性胸腔积液提示生存期短、预后不良<sup>[9]</sup>。因此, 需采取积极措施治疗恶性胸腔积液、改善患者预后。胸腔注药可直接杀灭肿瘤细胞、刺激胸膜增生和黏连, 临床上常用全身化疗与胸腔内局部注药相结合治疗恶性胸腔积液, 但疗效和不良反应各有差别。本研究通过胸腔注入甘露聚糖肽联合培美曲塞、卡铂全身化疗治疗恶性胸腔积液, 为临床治疗恶性胸腔积液提供依据。

对于无基因突变的晚期肺腺癌患者, 培美曲塞协同铂类的联合治疗是标准方案<sup>[10]</sup>。本研究显示,

治疗组胸腔注入甘露聚糖肽联合培美曲塞全身化疗, 恶性胸腔积液控制率明显优于单纯化疗 ( $P < 0.05$ ), 与既往研究相符<sup>[11]</sup>。恶性胸腔积液时, 肿瘤细胞分泌大量免疫抑制因子, 而甘露聚糖肽是从甲型链球菌中得到的一种多糖类复合物, 注入胸腔后可激活吞噬细胞、B 细胞亚群及自然杀伤细胞 (NK), 直接抑制肿瘤细胞, 进而提高机体的免疫功能和局部抗肿瘤作用<sup>[12]</sup>。本研究表明, 胸腔内注入甘露聚糖肽 2、4 周后, 胸腔积液病理阳性率显著低于单纯化疗组, 表明甘露聚糖肽胸腔注入可直接杀伤肿瘤细胞。同时胸腔注入甘露聚糖肽可以刺激胸膜产生无菌性炎症、导致胸膜增厚黏连, 从而控制胸腔积液<sup>[13]</sup>。此外, 甘露聚糖肽经胸膜吸收后进入体循环, 能提高外周血白细胞和机体免疫力, 从而减轻不良作用<sup>[14]</sup>。因此, 甘露聚糖肽配合全身化疗还可以减轻毒副反应。本实验结果表明, 治疗组骨髓抑制、胃肠道反应较对照组减轻, 患者均能耐受, 说明胸腔内注入甘露聚糖肽安全性好。

综上所述,甘露聚糖肽联合 PC 方案治疗肺腺癌恶性胸腔积液具有较好的临床疗效,可降低胸腔积液病理阳性率,安全性较好,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

[1] Scherpereel A, Astoul P, Baas P, et al. Guidelines of the European respiratory society and the European society of thoracic surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma [J]. *Eur Respir J*, 2010, 35(3): 479-495.

[2] 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.

[3] 魏永罡, 余勤, 罗宏涛. 滑石粉和博来霉素治疗恶性胸腔积液的系统评价 [J]. *中国肺癌杂志*, 2009, 12(3): 222-226.

[4] 刘汉东, 张宝, 王燕. 胸腔镜微创硬化剂联合顺铂及复方苦参注射液治疗癌性胸腔积液的临床观察 [J]. *肿瘤基础与临床*, 2012, 25(4): 344-345.

[5] 罗炳清, 薛克营, 吴雪梅, 等. 胸腔镜下胸膜固定术治疗恶性胸腔积液的疗效分析 [J]. *临床肺科杂志*, 2013, 18(4): 690-692.

[6] 孙燕. *内科肿瘤学* [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 995.

[7] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer Statistics, 2017 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7-30.

[8] Chen W, Zheng R, Zeng H, et al. Annual report on status of cancer in China 2011 [J]. *Chin J Cancer Res*, 2015, 27(1): 2-12.

[9] Morgensztern D, Waqar S, Subramanian J et al. Prognostic impact of malignant pleural effusion at presentation in patients with metastatic non-small-cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(10): 1485-1489.

[10] 石远凯, 孙燕, 于金明, 等. 中国晚期原发性肺癌诊治专家共识(2016年版) [J]. *中国肺癌杂志*, 2016, 19(1): 1-15.

[11] 赵秋良, 张维维, 徐健, 等. 甘露聚糖肽联合顺铂治疗恶性胸腔积液的临床疗效 [J]. *临床肺科杂志*, 2012, 17(2): 313-315.

[12] 凌桂琴, 陈冬波, 谢彦. 甘露聚糖肽联合顺铂治疗恶性胸腔积液疗效观察 [J]. *肿瘤基础与临床*, 2013, 26(2): 138-139.

[13] 张竞竞, 孙惠娟, 汪蕊. 甘露聚糖肽联合卡铂胸腔内灌注治疗恶性胸腔积液疗效观察 [J]. *临床肺科杂志*, 2011, 16(10): 1565-1566.

[14] 成月英, 郭彦聪, 张敬国. 甘露聚糖肽调节免疫功能的研究近况 [J]. *中国医药导刊*, 2008, 10(5): 706-707.