

复方苦参注射液联合顺铂治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床研究

冯福凯, 史学军*

天津市宝坻区人民医院 胸外科, 天津 301800

摘要: **目的** 探讨复方苦参注射液联合顺铂治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床疗效。**方法** 选取 2018 年 3 月—2022 年 3 月天津市宝坻区人民医院胸外科收治的 68 例非小细胞肺癌伴恶性胸腔积液患者, 按随机数字表法分为治疗组和对照组, 每组各 34 例。对照组给予注射用顺铂 40 mg/次、地塞米松 10 mg/次, 用生理盐水 50 mL 稀释后, 通过胸腔闭式引流管进行胸腔缓慢注入。治疗组在对照组的治疗基础上给予复方苦参注射液 30 mL, 所有药物与生理盐水共加至 50 mL, 腔内缓慢注入。注入药物后胸腔闭式引流管夹闭 24 h, 1 次/周, 连用 3 次为一疗程。两组治疗 1 个疗程。观察两组患者的临床疗效, 比较生活质量改善情况, 胸腔积液中癌胚抗原 (CEA)、血管内皮生长因子 (VEGF) 水平和不良反应发生情况。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率为 79.41%, 显著高于对照组的 55.88% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 VEGF、CEA 水平较治疗前均显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗组较对照组降低更为明显 ($P < 0.05$)。生活质量方面, 治疗组总有效率是 91.18%, 显著优于对照组的 70.59% ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组胃肠道反应和骨髓抑制发生率明显低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 复方苦参注射液联合顺铂治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液具有较好的临床疗效, 可提升患者的生活质量, 减少药物的不良反应。

关键词: 复方苦参注射液; 注射用顺铂; 非小细胞肺癌; 恶性胸腔积液; 生活质量; 癌胚抗原; 血管内皮生长因子

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2023)07-1717-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.07.028

Clinical study of Compound Kushen Injection combined with cisplatin in treatment of non-small cell lung cancer malignant pleural effusion

FENG Fu-kai, SHI Xue-jun

Department of Thoracic Surgery, Tianjin Baodi District People's Hospital, Tianjin 301800, China

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of Compound Kushen Injection combined with cisplatin in treatment of non-small cell lung cancer malignant pleural effusion. **Methods** A total of 68 patients with non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion admitted to the Thoracic Surgery Department of Tianjin Baodi District People's Hospital from March 2018 to March 2022 were selected and divided into treatment group and control group according to random number table method, with 34 cases in each group. Patients in the control group were iv administered with Cisplatin for injection, 40 mg/time, dexamethasone 10 mg/time, diluted with 50 mL normal saline, and slowly injected into the chest through a closed thoracic drainage tube. Patients in the treatment group were iv administered with 30mL of Compound Kushen Injection on the basis of the control group, all drugs were added to 50 mL normal saline and injected into the cavity slowly. After drug injection, the closed thoracic drainage tube was clamped for 24 h, once a week, for 3 consecutive times as a course. Two groups were treated for 1 course. The clinical efficacy of the two groups of patients was observed, and the improvement of quality of life, the levels of carcinoembryonic antigen (CEA) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in pleural effusion and the occurrence of adverse reactions were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 79.41%, which was significantly higher than that of the control group (55.88%) ($P < 0.05$). After treatment, VEGF and CEA levels in two groups were significantly decreased compared with those before treatment ($P < 0.05$). The decrease was more obvious in the treatment group than that in the control group ($P < 0.05$). In terms of quality of life, the total effective rate of the treatment group was 91.18%, which was significantly better than that of the control group (70.59%) ($P < 0.05$). After treatment, the incidence of gastrointestinal reaction and myelosuppression in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound Kushen Injection combined with cisplatin has good clinical effect in treatment

收稿日期: 2023-03-22

作者简介: 冯福凯, 主治医师, 研究方向是胸外科疾病的诊疗。E-mail: 406302625@qq.com

*通信作者: 史学军 E-mail: drsxj888@sina.com

of advanced non-small cell lung cancer malignant pleural effusion, and can improve the life quality of patients, reduce adverse reactions, which has important application value in clinical treatment.

Key words: Compound Kushen Injection; Cisplatin for injection; non-small cell lung cancer; malignant pleural effusion; quality of life; carcinoembryonic antigen; vascular endothelial growth factor

恶性胸腔积液是由胸膜腔临近部位原发或继发性转移的肿瘤侵犯胸膜而产生的, 而恶性胸腔积液的产生会增加癌细胞在腔内的进一步扩散, 常提示肿瘤发生转移浸润, 病情在恶化, 中位生存期变短、患者生存质量下降^[1-2]。对非小细胞肺癌并发恶性胸腔积液的患者来说, 相关研究结果证实胸腔内药物灌注治疗发挥着重要作用^[3-4]。顺铂是第一代铂类药物, 临床中已有多项关于顺铂胸腔灌注治疗胸腹腔积液的研究, 治疗效果显著, 目前的研究中未发现完全交叉耐药^[5-6]。中药在治疗恶性胸腔积液方面也有良好优势, 复方苦参注射液是一种中药制剂, 用于各种肿瘤的辅助治疗, 临床应用时间已达多年, 效果显著, 安全性好; 临床中复方苦参注射液也用于灌注治疗胸腹腔积液, 具有较好的疗效^[7-9]。本研究分析复方苦参注射液与顺铂联合治疗恶性胸腔积液的临床疗效及不良反应, 取得了较好的疗效。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 3 月—2022 年 3 月天津市宝坻区人民医院胸外科收治的 68 例非小细胞肺癌伴恶性胸腔积液患者, 其中男 39 例, 女 29 例; 年龄 43~79 岁, 平均年龄 (58.68 ± 7.38) 岁; 病理分型为鳞癌 18 例, 腺癌 50 例。

纳入标准: (1) 经影像学及组织病理学明确非小细胞肺癌诊断, 病例分期为 IV 期患者^[10-11]; (2) 符合恶性胸腔积液诊断的专家共识^[12], 经超声影像学诊断到中量胸腔积液, 经胸水细胞沉淀中找到恶性细胞或胸膜活检组织中观察到恶性肿瘤的病理变化; (3) 预计生存期 3 个月以上, 且 Karnofsky 评分为 60 分以上; (4) 无其他心、肝肾等严重疾病的患者; (5) 距最近一次化疗时间间隔至少 1 个月。(6) 所有患者均签订知情同意书。

排除标准: (1) 对实验中的药物不能耐受或局部用药方法不耐受; (2) 不能耐受胸腔穿刺置管的患者; (3) 合并重要的脏器功能障碍或异常。

1.2 药物

复方苦参注射液由山西振东制药股份有限公司生产, 规格 5 mL/支, 产品批号 20170401、20180103、20191124、20200312、20210520; 注射用顺铂由齐

鲁制药有限公司生产, 规格 10 mg/支, 产品批号 3M0412B02、8B0115B02、1F0255B02、1G0304B02; 地塞米松磷酸钠注射液由天津金耀集团湖北天药业股份有限公司生产, 规格 1 mL: 5 mg, 产品批号 1706252121、1706101、1803262、190505181。

1.3 分组和治疗方法

按随机数字表法分为治疗组和对照组, 每组各 34 例。其中对照组男 19 例, 女 15 例; 年龄 44~79 岁, 平均年龄 (58.88 ± 7.58) 岁; 病理分型为鳞癌 8 例, 腺癌 26 例。治疗组男 20 例, 女 14 例; 年龄 43~78 岁, 平均年龄 (58.47 ± 7.16) 岁; 病理分型为鳞癌 10 例, 腺癌 24 例。两组患者的一般资料比较, 差异无统计学意义, 具有可比性。

入组患者经胸部超声引导下给予胸腔穿刺置管术, 胸腔灌注治疗前, 根据具体情况尽量排空胸腔内积液。对照组患者给予注射用顺铂 40 mg/次、地塞米松磷酸钠注射液 10 mg/次, 用生理盐水 50 mL 稀释后, 通过胸腔闭式引流管进行胸腔缓慢注入。治疗组在对照组的治療基础上给予复方苦参注射液 30 mL, 所有药物与生理盐水共加至 50 mL, 腔内缓慢注入。注入药物后胸腔闭式引流管夹闭 24 h。为使药物与胸腔内胸膜表面充分接触, 胸腔给药后嘱患者卧床至少 1 h, 且不断变换体位 (至少 15 min 变换 1 次), 1 次/周, 连用 3 次为 1 疗程。共治疗 1 个疗程。

1.4 临床疗效判断标准^[13]

完全缓解 (CR): 胸腔积液消失 ≥ 4 周; 部分缓解 (PR): 积液减少 $\geq 50\%$, 症状明显改善, 维持时间 ≥ 4 周; 稳定 (SD): 积液减少 $< 50\%$ 或 $\leq 25\%$, 并维持 ≥ 4 周; 疾病进展 (PD): 积液量增多 $> 25\%$ 且疾病恶化, 或者死亡。

总有效率 (ORR) = (CR 例数 + PR 例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 癌胚抗原 (CEA) 及血管内皮生长因子 (VEGF) 水平 评价两组患者治疗前、治疗后 4 周提取胸腔积液, 用 ELISA 法检测胸腔积液中 CEA 及 VEGF 水平变化。

1.5.2 生活质量评价 以 KPS 评分为基础评价患者生活质量。改善: KPS 评分增加 10 分及以上; 稳定: KPS 评分增加或减少量在 10 分以内; 下降:

KPS 评分减少达 10 分以上^[14]。

总有效率=(改善例数+稳定例数)/总例数

1.6 不良反应观察

按照 WHO 抗肿瘤药物的不良反应分级标准, 主要包括胸痛、胃肠道毒性(恶心、呕吐及腹泻)、骨髓抑制(白细胞及血小板减少情况)、发热乏力和肝肾毒性(血生化肝肾功能异常)发生的情况。

1.7 统计学方法

本研究采用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据的分析和处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验, 计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组总有效率为 79.41%, 显著高于

对照组的 55.88% ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组胸腔积液 CEA、VEGF 水平比较

治疗后, 两组 VEGF、CEA 水平较治疗前均显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗组较对照组降低更为明显 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组生活质量比较

生活质量方面, 治疗组总有效率是 91.18%, 显著优于对照组的 70.59% ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者不良反应比较

所有患者均完成治疗疗程, 未出现特别严重不良反应或停药现象。两组的主要不良反应为胸痛、胃肠道反应、骨髓抑制、发热乏力和肝肾毒性。治疗后, 治疗组胃肠道反应和骨髓抑制发生率明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%
对照	34	7	12	9	6	55.88
治疗	34	11	16	5	2	79.41*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组胸水中 CEA、VEGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on CEA, VEGF levels in pleural fluid between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	VEGF/(pg·mL ⁻¹)		CEA/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	34	581.44 ± 22.87	413.59 ± 21.68*	64.32 ± 6.21	39.33 ± 5.32*
治疗	34	581.68 ± 23.98	272.71 ± 19.24*▲	64.76 ± 5.91	26.79 ± 5.49*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组治疗后生活质量比较

Table 3 Comparison on quality of life after treatment between two groups

组别	n/例	改善/例	稳定/例	下降/例	总有效率/%
对照	34	10	14	10	70.59
治疗	34	15	16	3	91.18*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	胸痛/例(率/%)	胃肠道反应/例(率/%)	骨髓抑制/例(率/%)	发热乏力/例(率/%)	肝肾毒性/例(率/%)
对照	34	8 (23.5)	12 (35.3)	11 (32.4)	1 (2.9)	2 (5.9)
治疗	34	6 (17.6)	4 (11.8) *	4 (11.8) *	1 (2.9)	1 (2.9)

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

非小细胞肺癌并发恶性胸腔积液时, 疾病往往已达晚期, 疾病治疗难度较大, 此时临床中恶性胸腔积液的治疗主要以姑息治疗为主, 目前无相关根治手段^[15]。胸腔内灌注治疗在恶性胸腔积液的治疗中能起到很重要的作用, 可及时有效地限制恶性胸腔积液的转移和生长; 同时, 使用一些具有靶向性的药物直接作用于胸腔内, 局部药物浓度更高, 局部吸收更充分, 相对于全身用药来说全身不良反应较轻; 此外, 在患者经过全身治疗效果不佳时, 胸腔内灌注的局部治疗方法给患者提供另一有效的治疗方法, 能起到减轻患者症状、延长预期寿命和提高患者生存质量的作用^[5,12]。

中医认为肺癌影响了肺的正常生理功能, 导致肺失肃降; 肺为肾之母, 母病及子, 日久及肾; 肾主调全身水液代谢, 肾亏虚则水液失衡, 易成饮症。肺失肃降, 饮邪停于胸膈, 以致支饮; 饮邪停留肋部、咳唾引痛, 谓之悬饮^[16]。关于恶性胸腔积液, 根据中医中饮症的描述, 与悬饮和支饮类似。在葛信国教授的研究中, 认为恶性胸腔积液的病因病机可能与正气亏损、外邪侵袭、气滞血瘀和癌毒内生有关, 疾病核心是以饮停胸胁证为主, 但是晚期会发展为肺肾两虚证; 故而治疗时多采用标本兼治之法, 本为抗癌扶正, 标为攻逐水饮^[17]。据此, 本研究采用胸腔置管引流胸腔积液以逐水饮, 胸腔内药物灌注以达到抗癌扶正的目的。

顺铂在治疗恶性胸腔积液时能抑制肿瘤细胞生长, 诱导肿瘤细胞凋亡, 阻滞细胞周期, 但不良反应方面仍需改善^[18-19]。复方苦参注射液的主要成分为苦参、白土苓, 对于抗肿瘤、改善机体免疫功能有良好的效果; 苦参提取物苦参碱和氧化苦参碱能调节肿瘤细胞分化及凋亡, 抑制肿瘤新生血管的形成; 白土苓的药理活性比较广泛, 具有抗肿瘤, 调节免疫功能的作用^[20]。刘学^[21]、王云^[22]等研究者均在文献中记载了复方苦参注射液联合顺铂治疗恶性胸腹腔积液的方法, 结果显示能有效增强临床疗效、提升患者的生存质量、减轻患者灌注治疗的不良反应。VEGF 在肺癌等诱发的恶性胸腔积液中均异常表达, 可提高血管通透性、破坏机体内皮细胞, 对于恶性胸腔积液的发生发展具有一定的意义^[23]。至今为止仍没有发现一个能可靠地确定恶性胸腔积液的高度精确的胸腔积液肿瘤标志物, 但研究发现, 肿瘤标志物 CEA 可提高恶性胸腔积液的诊断特异

度, 疾病的阳性检出率高^[24-25]。而胸腔积液脱落细胞中 CEA 和 VEGF 的水平联合观察, 可在恶性胸腔积液的治疗中提供一定的价值。

本研究中, 在不良反应方面, 治疗组患者比对照组不良反应少, 尤其在骨髓抑制及胃肠道毒性方面疗效明显, 显示复方苦参注射液的应用可以有效降低顺铂相关的不良反应, 且无新增不良反应。治疗组联合用药治疗的近期效果优于对照组单药治疗; 在胸腔积液中治疗组患者降低 CEA 和 VEGF 水平的更明显、生活质量改善更显著, 可能与复方苦参注射液的联合治疗有关, 提示复方苦参注射液具有增强顺铂治疗效果的作用。在胸痛反应中发现, 治疗组(6例)与对照组(8例)均有较多例, 可能与胸腔内灌注药物的浓度与患者对于药物的敏感度有关。

综上所述, 复方苦参注射液联合顺铂治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液有良好的临床疗效, 能改善患者生活质量, 降低不良反应, 具有较好的临床应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Porcel J M, Gasol A, Bielsa S, et al. Clinical features and survival of lung cancer patients with pleural effusions [J]. *Respirol*, 2015, 20(4): 654-659.
- [2] 秦叔逵, 李进, 韩宝惠, 等. 重组人血管内皮抑制素治疗恶性浆膜腔积液临床应用专家共识 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2020, 25(9): 849-856.
- [3] 侯俊杰, 方艳秋, 杨影, 等. 中国肺癌相关性恶性胸腔积液治疗进展 [J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(2): 243-248.
- [4] 宋军俊, 戈伟. 恩度联合复方苦参注射液治疗晚期非小细胞肺癌恶性胸腔积液的效果 [J]. *中国医药导报*, 2018, 15(11): 143-146.
- [5] 李洲强. 中药注射液联合顺铂治疗肺癌恶性胸腔积液的网状 meta 分析和网络药理学研究 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2022.
- [6] 吴成焱, 李劲, 吴幸谕, 等. 复方苦参注射液联合顺铂治疗恶性胸腔积液的临床研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 2019, 46(1): 85-87.
- [7] Guo X L, Li J. Compound Kushen injection combined with sorafenib in the treatment of advanced primary liver cancer [J]. *Modern Medicine and Clinical*, 2017, 32(2): 258-262.
- [8] 李斌. 复方苦参注射液联合化疗治疗非小细胞肺癌临床研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 2022, 49(4): 138-139.
- [9] 孙婧, 许鹏, 鱼麦侠, 等. 复方苦参注射液联合胸腔灌

- 注治疗恶性胸腔积液的临床效果 [J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(13): 48-49.
- [10] 中华医学会病理学分会. 非小细胞肺癌分子病理检测临床实践指南(2021 版) [J]. 中华病理学杂志, 2021, 50(4): 323-332.
- [11] Feller-Kopman D J, Reddy C B, DeCamp M M, *et al.* Management of malignant pleural effusions. An official ATS/STS/STR clinical practice guideline [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(7): 839-849.
- [12] 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.
- [13] 吴一龙. 肺癌多学科综合治疗的理论与实践 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 281-291.
- [14] Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: A prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution [J]. *Eur J Cancer*, 1996, 32A(7): 1135-1141.
- [15] 周红梅, 马想明, 史亚鹏, 等. 中西医结合辩证论治恶性胸腔积液再认识 [J]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2020, 13(2): 271-277.
- [16] 朱思遥, 陈嘉楠, 丁文龙, 等. 中医药治疗恶性胸腔积液的研究进展 [J]. 广西中医药, 2022, 45(4): 76-78.
- [17] 李俊娇, 葛信国. 葛信国教授运用扶正逐饮法治疗肺癌恶性胸腔积液经验 [J]. 中国中医急症, 2018, 27(1): 159-161.
- [18] 冯活林, 倪雪莉, 黄锡英, 等. 复方苦参注射液联合顺铂胸腔灌注治疗老年恶性胸腔积液的临床研究 [J]. 中医临床研究, 2019, 11(2): 141-142.
- [19] 龙婧, 郑琪, 马婕群, 等. 恶性胸腔积液治疗的研究进展 [J]. 医学综述, 2019, 25(3): 470-474.
- [20] 孟子琦. 基于整合生物信息学的复方苦参注射液治疗三种常见肿瘤作用机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2020: 12-16.
- [21] 刘学, 刘丹丹. 复方苦参注射液联合顺铂治疗恶性胸腔积液疗效及不良反应观察 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(14): 135-140.
- [22] 王云, 范韶伟, 罗强, 等. 胸膜腔置管引流并灌注复方苦参注射液联合顺铂治疗肺癌恶性胸腔积液的近期疗效 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(2): 116.
- [23] Chung C L, Hsiao S H, Hsiao G, *et al.* Clinical importance of angiogenic cytokines, fibrinolytic activity and effusion size in parapneumonic effusions [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e53169.
- [24] 李振雪, 刘大敏, 刘宁, 等. 联合检测 CEA、CA15-3、CA19-9、 β -HCG、TPA5 种肿瘤标志物对鉴别良恶性胸腔积液的价值 [J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(6): 947-950.
- [25] 曹圆圆, 叶先飞, 阮森林. CEA、CA199 和细胞形态学联合检测对 281 例良、恶性胸腔积液鉴别诊断的临床意义 [J]. 肿瘤学杂志, 2022, 28(8): 686-690.

[责任编辑 金玉洁]