

## · 综述 ·

# 恶性胸腔积液的治疗现状与进展

于立恒

关键词:恶性胸腔积液;肿瘤;治疗

中图分类号:R730.6 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2007)12-0973-04

## 0 引言

恶性胸腔积液是晚期恶性肿瘤尤其是晚期肺癌的常见并发症之一,往往积液量多,发生迅速,造成患者呼吸困难,严重影响患者的生存质量,甚至危及生命。积极有效地控制恶性胸腔积液能减轻病人的痛苦、提高生活质量、延长生命。有关恶性胸腔积液治疗的文献报道颇多,方法涉及到内、外及放射科,各种治疗手段都有一定的疗效、适应征和副作用。本文就恶性胸腔积液的治疗现状及进展作一简要介绍:

## 1 一般治疗

恶性胸腔积液多属癌症晚期,失去了手术治疗机会,临床主要采用内科姑息治疗以缓解症状、减轻痛苦。而针对原发肿瘤施行的全身化疗很难控制胸水,而且副反应大,所以临床很少采用。单纯胸穿抽液可暂时缓解症状,但液体可迅速重聚,而且反复抽液使蛋白质和免疫细胞随之消耗,使病人越来越衰弱,而低蛋白血症又可加重胸水的重聚,同时还可导致积液包裹,甚至有半数患者并发感染而促使病情发展,所以单靠抽胸水解决不了胸水的积聚,疗效很不理想<sup>[1]</sup>。

## 2 局部治疗

近 10 余年来采用胸腔内灌注药物治疗恶性胸水的方法有了较大的进展,方法是胸穿抽液或用闭式引流后将药物用生理盐水稀释注入胸腔。常用的药物有硬化剂、细胞毒药物及免疫制剂等。胸腔灌注药物不仅可以直接杀伤或抑制癌细胞,而且可刺激胸膜间皮细胞增殖、纤维化而使胸膜肥厚、粘连,防止胸水的形成。

### 2.1 硬化剂治疗

利用硬化剂使脏层胸膜及壁层胸膜粘连,消灭

胸膜腔而避免胸水重聚。适用于周围型胸腔积液,胸腔积液细胞学阳性、预计生存期大于 1~2 月的患者。常用的药物有滑石粉、阿的平、鸦胆子油、四环素、小棒状杆菌、碘酊、硝酸银、碳酸等,可通过胸穿给药,也可通过电视胸腔镜下给药。临床应用较多的是滑石粉,该药与其它硬化剂相比,具有成本低,副作用少,成功率高等优点。但所有的硬化剂均易引起高热、胸痛、急性呼吸窘迫综合征等严重不良反应,患者常无法耐受,临床已很少应用<sup>[1-3]</sup>。

### 2.2 胸腔内化疗

胸腔内注射细胞毒药物的目的是通过杀伤侵犯胸膜的癌细胞而使胸膜腔恢复功能,适用于周围型胸水。临床实验证明,用药后胸腔内药物浓度高于血浆的 20 倍,可直接杀伤或抑制胸水中及胸壁的癌细胞生长,而且许多化疗药物还有强力浆膜腔粘连与杀癌细胞的双重作用,所以治疗恶性胸水疗效较好。临床因病因及病情不同而各药的疗效亦有差异,大约为 40%~80%。腔内给药的剂量大体类似于全身化疗用药剂量,不良反应主要为恶心、呕吐、胸痛、发热,偶有白细胞下降,但这些症状均较全身化疗轻,且发生率低,经对症处理可缓解。早些年临床常用治疗方案:腺癌多用 MMC、5-Fu,鳞癌多选用 PDD。近年来临床报道较多的药物有 PDD、ADM、BLM 等。给药方法:尽可能排出胸水后以适量生理盐水或注射用水 20~40 ml,溶解化疗药物,经引流管或穿刺管注入胸腔。药物选择和剂量应根据患者的一般情况、肝肾功能、血常规、体表面积及原发瘤对药物的敏感性,时间为 1 次/周,重复次数应根据疗效或病情需要以及患者骨髓功能情况而定。

2.2.1 顺铂(PDD) 是目前临床应用较多的腔内给药治疗胸水的化疗药之一,它属细胞周期非特异性药物,作用于 S 期、G<sub>2</sub> 期的开始,切断拓扑酶结合的 DNA 双链,临床研究表明胸腔内注射 PDD 后腔内浓度峰值和浓度时间曲线下面积分别是血浆的 20 倍和 12 倍。临床主要用于肺癌、乳腺癌、卵巢癌及恶性淋巴瘤引起的胸水。常用量:50~100 mg/m<sup>2</sup>,每周可重

收稿日期:2007-01-05;修回日期:2007-01-29

作者单位:236000 安徽阜阳市人民医院

作者简介:于立恒(1980-),男,本科,住院医师,主要从事中西医结合肿瘤治疗的研究

复 1 次,共 3 ~ 4 次。用药后需止吐,水化、补钾<sup>[1,2,4,5]</sup>。

2.2.2 卡铂(CBP) 作用基本同 PDD,但毒性反应轻、胸腔内清除缓慢、疗效较好,临床多用于肺癌引起的胸水,但因其价格较贵,所以应用不如 PDD 广泛。常用量:300 mg/m<sup>2</sup>,每 2 周 1 次<sup>[6]</sup>。

2.2.3 博来霉素(BLM) 该药能抑制 DNA 合成,治疗恶性胸水既是一种温和的硬化剂,又是一种抑制肿瘤的细胞毒药物,且胸腔内注射后较少发生多发性包裹性胸水所致的小腔反应。常用量:45 ~ 60 mg/次,每 2 周 1 次,有效率达 84 %<sup>[7]</sup>。

临床胸腔内化疗方案仍以单药为主,除上述常用药物外还可根据导致胸腔积液的原发瘤选用 MMC、5-Fu、HN<sub>2</sub> 等化疗药物,均可收到较明显疗效。目前国内外均在尝试化疗药物与其他治疗手段特别是生物免疫治疗及热疗联合应用以达高效低毒的治疗效果,且能明显降低化疗药耐药性<sup>[2]</sup>。

### 2.3 生物反应调节剂

为了控制恶性胸腔积液,继胸腔注入硬化剂及化疗药物之后,免疫反应调节剂已广泛应用于临床,并且取得了较好的疗效。免疫调节剂胸腔注射充分发挥了生物反应调节剂局部治疗的优势,既可直接抑制胸水中的瘤细胞生长又可刺激体内巨噬细胞、自然杀伤细胞(NK 细胞)、肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)及肿瘤坏死因子(TNF)等细胞因子的活性、能抑制血管生成,临床疗效较好,而且不良反应轻,是治疗恶性胸水的有效方法之一。

2.3.1 白介素-2(IL-2) IL-2 是二十世纪八十年代末开始应用于临床的肿瘤生物治疗的一种较新的药物,经临床研究证明,IL-2 能显著地增强 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞、NK 细胞的免疫功能,又能诱导新型的杀伤细胞 LAK 细胞,激活 TIL,并能与其它多种细胞因子之间协同增强免疫功能。常用量:1 × 10<sup>5</sup> U/次,用生理盐水稀释后注入胸腔,然后注入地塞米松 10 mg,每周 1 ~ 2 次,连续 2 ~ 4 周<sup>[2,8]</sup>。

2.3.2 干扰素(IFN) 国外于上个世纪 80 年代开始用干扰素于胸腔注射治疗肺癌、乳腺癌等所致的胸腔积液。临床实验证明干扰素有直接和间接的细胞毒、细胞静止、免疫刺激等作用,可抑制细胞癌基因表达,诱导肿瘤细胞分化,促进肿瘤细胞逆转。临床对于多种癌症导致的胸腔积液有效果,特别是对卵巢癌致胸水效果明显,有效率达 73.9 %。临床常用 - 干扰素剂量从数万单位至上百万单位不等<sup>[9]</sup>。

2.3.3 沙培林 抗癌免疫赋活剂沙培林(链球菌 722)是一种新的抗癌免疫治疗药物,除直接杀癌细胞外,还可特异性地提高机体的免疫能力。常用量:

沙培林针 3 ~ 5 KE 用生理盐水 5 ml 稀释后注入胸腔。有效率达 88.6 %<sup>[10]</sup>。

2.3.4 高聚金葡菌素 该药是一种新型抗肿瘤生物反应调节剂,研究证明:它仅杀伤肿瘤细胞而不损伤正常细胞,能增强 NK 细胞、T 细胞及 LAK 细胞的活性,增强淋巴细胞转化率,从而显著提高机体低抗力,杀灭胸水中及胸膜上的肿瘤细胞。常用量:10 000 U/次,每周 2 次,共 2 ~ 5 次。有效率达 88 %<sup>[11]</sup>。

临床上腔内注射较常用的生物反应调节剂还有胞必佳、OK<sub>432</sub>、康赛灵、假单胞菌、卡介苗菌素及 LAK 细胞等,均有一定疗效,尤其是 LAK 细胞与 IL-2 联合胸腔内注射疗效更明显。实验证明生物反应调节剂的抗癌作用弱,与化疗药物合用有协同作用<sup>[1,11,13,14]</sup>。

另外除硬化剂、化疗药物及生物制剂外,有报道应用凝血酶、亚甲蓝单药或与化疗药物联合胸腔注射治疗恶性胸腔积液,取得较好疗效,并证明凝血酶通过控制局部癌性出血,减少局部渗出而达到减少胸水的目的<sup>[15]</sup>。亚甲蓝对癌细胞增殖具有明显的抑制和杀伤作用,并具有明显的浓度依懒性和时间依懒性,可能由于亚甲蓝防止了抗癌药物的代谢还原所致<sup>[16]</sup>。

### 2.4 中药制剂

2.4.1 康莱特注射液 该药是从中药薏苡仁中提取的天然高效抗癌药物,可使癌细胞停滞在 G<sub>0</sub>/M 期,抑制癌细胞的增殖,导致细胞凋亡,并有免疫调节作用。是可供动脉、静脉输注的双相、广谱抗癌新药,对肺癌、肝癌等有明显疗效,据临床报道康莱特不仅能抑制肿瘤生长,而且能改善晚期癌症患者生存质量,并能有效控制胸腔积液。临床常用量为 100 ~ 200 ml 加生理盐水 60 ml 稀释后注入胸腔,每周 1 次,共 1 ~ 2 次<sup>[17]</sup>。

2.4.2 榄香烯乳剂 该药是从中药温郁金中提取的抗癌有效成份,对癌细胞的 DNA、RNA 及蛋白质合成均有抑制作用,并直接作用于细胞膜而使癌细胞破裂死亡。胸腔注射既能抑制肿瘤细胞生长,又有胸膜粘连作用。常用量 200 mg/m<sup>2</sup>,每周 1 次,直接注入胸腔内,有效率达 78 %<sup>[9,10]</sup>。少数患者用药后可出现胸痛,如在用该药前先胸腔注入利多卡因 50 ~ 100 mg 可缓解疼痛<sup>[11]</sup>。

此外还有华蟾素、鱼腥草等注射液胸腔内注射治疗恶性胸水的临床报道,均有一定疗效。

### 2.5 其他

2.5.1 近年来国内有学者将癌性胸腹水的有效成份回收制成自体蛋白和 TIL 回施于患者,方法是将

闭式引流的胸腹水经体外分离,并将可溶性蛋白制备成自体蛋白予以静脉回输,既能营养支持又能改变胶体渗透压;同时将淋巴细胞分离后在体外经 IL-2 激活培养,作为 TIL 腔内注入而进行局部过继免疫治疗。结果表明对控制恶性胸水有效率为 100%。应用此法既免避了异体蛋白和异体 LAK 细胞的过敏反应,又为晚期癌症患者提供了一种有效的治疗手段<sup>[18,19]</sup>。值得临床推广试用。

2.5.2 近年来,热疗因其安全有效而渐形成继手术、放疗、化疗及生物治疗后的一种新的治疗手段,胸腔内灌注化疗联合热疗是治疗恶性胸腔积液的一种新技术,研究证明,温热具有抗癌作用,恶性胸水热疗可以利用水的流动性和良好的热载体特征,使温热与胸膜进行充分均匀地接触,全面地杀伤胸膜转移癌细胞,而且胸腔内热灌注可通过灌注液冲刷大量的癌细胞,使肿瘤负荷减轻,以达控制肿瘤生长<sup>[20]</sup>。

### 3 手术治疗

#### 3.1 胸腔引流术

胸腔引流术多用于具有胸膜固定适应症而经抽胸水及注射硬化剂无效者。行胸膜闭锁引流可使胸膜粘连,亦可同时注入硬化剂以增强疗效,从而消灭胸膜腔,达到控制胸水的目的<sup>[21]</sup>。

#### 3.2 胸腔分流术

胸腔分流术是在病人身上埋一个胸腹腔分流器,病人只需每日挤压分流器泵 3 ~ 4 次,每次 10 min 胸水即可从胸腔流入腹腔,通过腹膜吸收,达到控制胸水的目的,尤其适用于胸水伴肺不张者,此法需病人有一定的生存时间,同时愿意并有力挤压分流器时方可选用<sup>[2]</sup>。

#### 3.3 胸膜切除术

胸膜切除术是治疗恶性胸水有效方法的一种,适用于患者一般情况好,病情稳定,肿瘤生长缓慢,除胸水外几乎无其他症状,尤其适于治疗不能用胸腔导管引流的多小腔性渗出的病人。此法一般不作为首选,临床应酌情慎用<sup>[1,2]</sup>。

#### 3.4 电视胸腔镜手术

李俊海等报道使用电视胸腔镜诊断和治疗 2 例恶性胸水取得满意效果。方法是在全麻下经电视胸腔镜行胸腔探查术,抽液后取胸壁的瘤结节活检并行胸膜粘连固定术闭锁胸腔,以防止胸水聚积。这种新方法更适用于年老体弱、心肺功能不全者,因其创伤轻微、痛苦小、恢复快、同时可改善患者生活质量,延长生存期,所以易被患者接受。不失为治疗恶性胸水的一种好方法<sup>[22]</sup>。

### 4 放射治疗

放疗多适用于中心型胸腔积液,如对放疗较敏感的恶性淋巴瘤、中心型肺癌等并发的胸腔积液有效。对纵膈肿瘤及肺癌引起的上腔静脉综合征亦有一定疗效。但实践证明,放疗对因其他肿瘤所致的胸腔积液疗效不满意,因此临床应根据病因、病情酌情选用。

### 5 中医中药

恶性胸水属于中医的痰饮(悬饮)范畴,临床上在中医的辩证施治理论指导下,不论应用内服、外敷及腔内注射均有一定疗效。但以内服药物加胸腔注射疗效更为理想。

治疗肺癌引起的胸水时,分别以其病因病机不同施以补肺健脾、扶正抗癌及利水的药物,可选用苓桂术甘汤加黄芪、苡仁、龙葵、瓜蒌、白花蛇舌草、葶力子、白芥子、车前子煎服,每日 1 剂。如加服十枣丸 3 g / 次,每日 2 次,可取得较好效果。对乳腺癌或恶性淋巴瘤引起的恶性胸水,可在上方的基础上加化痰散结的药物如姜半夏、炮山甲、王不留行等每日 1 剂煎服,亦可加服控涎丹,3 g / 次,每日 2 次。对于手术、放化疗后、体质衰弱及老年患者给予八珍汤或苓桂术甘汤加利水药如车前子、猪苓、龙葵等以健脾益肾,补气养血,对提高患者的体质及生存质量,稳定病情,控制胸水有一定疗效,临床值得使用<sup>[1,2]</sup>。

### 6 注意事项

胸腔内灌注药物前要尽量抽尽胸腔积液,但首次抽液量一般不超过 1200 ml;药物注入胸腔拔针后嘱患者卧床,变换体位以便药物充分与胸膜接触提高疗效。治疗后每 1 ~ 3 周复查胸部 X 片或 B 超以了解疗效,如 1 次给药后胸水完全消失则暂时停止灌注,若仍有积液者酌情重复给药,如 3 次无效时可停止使用。发热胸痛或白细胞下降等,应给予相应处理。

总之,对于恶性胸水的治疗目的在于姑息缓解症状,众多的治疗方法大多各有一定的疗效及副作用,适用于临床的不同阶段,所以只有根据不同的病因病机及病情选择适当的治疗手段,才能提高控制胸水的成功率。目前胸腔内灌注药物治疗恶性胸水的方法正方兴未艾,给恶性胸水的治疗提供了一种较好的给药途径,并显示出较好的疗效,如与热疗、外科手术等治疗手段合理联合应用,可提高生存质量,而且有望延长患者生存期。

## 参考文献:

- [1] 陈碧茵. 恶性胸水的治疗现状[J]. 实用癌症杂志, 2006, 21(2): 222-223.
- [2] 王力伟. 恶性胸腔积液的综合治疗新进展[J]. 中国肿瘤临床, 2006, 33(4): 236-239.
- [4] 吴德林. 顺铂双途径治疗恶性胸腹水 55 例[J]. 临床内科杂志, 2003, 12, 20(12): 651.
- [5] 雷静, 李琼, 田丽华. 胸腔灌注 DDP 与期奇康加全身化疗治疗恶性胸腔积液[J]. 肿瘤, 2004, 24(6): 661.
- [6] 钱军. 卡铂注射液治疗 42 例恶性胸腔积液[J]. 中国癌症杂志, 2006, 16(4): 323.
- [7] 简红, 廖美琳, 赵家美, 等. 博来霉素治疗恶性胸腔积液[J]. 肿瘤, 1999, 19(3): 169-170.
- [8] 贾晓林, 蒋秋明, 董松, 等. 重组人/L-2, 治疗恶性肿瘤胸腔积液 42 例临床观察[J]. 肿瘤学杂志, 2006, 11(6): 469.
- [9] 薛红健, 吴红萍, 李贵珍, 等. r 干扰素治疗恶性胸腹腔积液的临床观察[J]. 肿瘤, 2001, 21(3): 122-123.
- [10] 许整, 邓文英, 刘顺华, 等. 沙培林治疗恶性体腔积液 30 例疗效分析[J]. 中国肿瘤临床, 1999, 26(12): 940.
- [11] 孙红文, 周华, 奎宏, 等. 微创置管引流灌注高聚生治疗恶性胸腔积液[J]. 中国肿瘤临床, 2000, 27(1): 62-63.
- [12] 席妍, 王彦荣, 杨光. 胞必佳联合顺铂治疗恶性胸腔积液的疗效观察[J]. 实用肿瘤杂志, 2006, 20(1): 41-42.
- [13] 刘新兰, 李霞, 王轶萍, 等. 力尔凡联合化疗恶性胸腹腔积液的临床观察[J]. 实用肿瘤杂志, 2003, 18(2): 210-211.
- [14] 史鹤玲, 朱允中, 等. 黏质沙雷氏菌苗治疗恶性胸腔积液的临床研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2002, 24(2): 188-189.
- [15] 吕辛春, 胡古冰, 朱佩贞. 博来素联合凝血酶对恶性血性胸水的疗效观察[J]. 肿瘤防治研究, 2002, 29(3): 236.
- [16] 郭玲, 时衍同, 亚甲兰. 治疗癌性胸水增敏及减毒作用的研究[J]. 临床肺科杂志, 2004, 9(5): 540.
- [17] 杨涉范, 吴心力, 张云鹏. 康莱特联合顺铂治疗恶性胸腔积液临床观察[J]. 实用肿瘤学杂志, 2005, 19(4): 291-292.
- [18] 冯玉梅, 毛慧生, 谢加茹, 等. 癌性胸腹水自体蛋白与 TIL 的综合利用及临床评价[J]. 中国肿瘤临床, 1999, 26(12): 893-895.
- [19] 张秀林, 袁晓林, 宋艳丽, 等. 恶性胸腹腔积液的蛋白质提取及静脉回输研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2005, 10(1): 36-39.
- [20] 段凤英, 齐协飞, 万钧, 等. 热灌注化疗恶性胸腔积液的临床观察[J]. 实用癌症杂志, 2003, 18(6): 635-637.
- [21] 李新权, 张海侠. 细管闭式引流治疗恶性胸水的临床观察[J]. 实用肿瘤杂志, 2003, 17(1): 32-33.
- [22] 李俊海, 李艳华, 吕澎彭, 等. 电视胸腔镜手术诊断、治疗恶性胸水 2 例[J]. 中国肿瘤临床, 1999, 26(4): 251.

[编辑: 贺文; 校对: 马福元]

## · 简讯 ·

## 《肿瘤防治研究》杂志诚聘审稿专家

《肿瘤防治研究》杂志是由中华人民共和国卫生部主管、中国抗癌协会主办的肿瘤医学高级学术期刊, 是传播我国肿瘤学领域最新科研成果和学术进展的重要载体, 是外界了解我国肿瘤学领域的一个重要窗口。多年来, 本刊一直以“百花齐放、百家争鸣”为办刊的指导原则, 严格执行同行审稿、编审专家组集体定稿的制度。本刊审稿专家队伍以编委为主体, 由近百位具有较深学术造诣的肿瘤学各专业学者组成, 这支高水平的审稿专家队伍对于《肿瘤防治研究》杂志保持学术权威性和领先地位发挥着重要的作用。

为了进一步提高审稿质量, 加快审稿速度, 缩短论文发表周期, 提高论文发表时效性, 满足广大作者与读者的热切需求, 本刊决定面向全国公开遴选肿瘤学领域各学科(专业)审稿专家, 使更多有学识、有水平, 并热心期刊工作的优秀专家参与本刊审稿工作中来, 从而进一步提高本刊学术质量, 更好地发挥《肿瘤防治研究》杂志作为我国肿瘤学领域主流学术期刊应有的作用。凡具备下述条件者, 请和我们联系:

1. 作风正派, 学风严谨, 关心并支持《肿瘤防治研究》杂志的各项工作;
2. 热心审稿工作并对此项工作有一定了解, 有充裕的时间和充沛的精力, 能承诺按时反馈审稿意见;
3. 有较高的学术水平, 较深的学术造诣并取得了一定的学术成就, 熟悉并了解肿瘤学相关领域在国内外的发展和趋势;
4. 精于科学研究和论文写作, 特别是近年来在国内外知名学术期刊上发表过多篇学术论文或曾主编出版过学术专著;
5. 具有高级技术职称或硕士以上学位(含硕士);
6. 有较好的英文水平, 系统掌握统计学知识;
7. 有相对固定的工作单位, 通讯方便、快捷, 懂电脑操作, 能进行网上审稿并熟练使用电子信箱。

具备以上条件, 并愿意承担《肿瘤防治研究》杂志审稿工作的肿瘤学各学科专家学者, 请填写《肿瘤防治研究杂志审稿专家登记表》, 连同个人简历一份, 通过电子邮件发送到编辑部邮箱(hongwu1222@126.com), 经审查、考核合格后予以确认。

凡本刊审稿专家, 均可享受以下待遇: 1、您撰写的论文免收审稿费, 一经留用, 优先发表; 2、您推荐的论文, 其推荐意见可作为定稿讨论时的参考; 3、每期赠送杂志一册; 4、对审稿工作酌致酬劳。

通信地址: 武汉武昌卓刀泉南路 116 号《肿瘤防治研究》编辑部

邮政编码: 430079 电话/传真: 027-87670126

联系人: 刘红武 E-mail: hongwu1222@126.com http://www.zlfzjy.com

《肿瘤防治研究》编辑部