

· 论著 · 胸部 ·

重组人血管内皮抑制素胸腔灌注治疗肺癌伴恶性胸腔积液的临床效果和安全性

李丹琪* 赵晶梅

河南省中医院药剂科(河南 郑州 450000)

【摘要】目的 探讨重组人血管内皮抑制素(恩度)胸腔灌注治疗在肺癌合并恶性胸腔积液患者的中的效果。**方法** 本研究中共纳入112例肺癌合并恶性胸腔积液患者,所有患者均来源于河南省中医院,选取时间为2021年10月至2023年10月,对照组56例,采用洛铂胸膜腔灌注治疗,研究组56例,采用洛铂胸膜腔灌注联合恩度胸腔灌注治疗。将两组患者治疗前后CEA、SCC等指标水平、炎症因子指标、免疫功能相关指标,以及不良反应发生率进行对比。**结果** 治疗后两组患者CEA、SCC等指标水平相较于治疗前下降,且研究组比对照组低($t=4.269、4.644、4.426$, 均 $P<0.05$);治疗后两组患者IL-6、TNF- α 等指标水平相较于治疗前下降,且研究组比对照组低($t=8.288、4.682、12.650$, 均 $P<0.05$);治疗后两组患者CD3 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ 等指标水平均比治疗前改善,且研究组上述指标水平相较于对照组上升($t=10.209、12.045、18.295$, 均 $P<0.05$);两组消化道症状、肝功能受损等发生情况对比,均未见明显差异($\chi^2=0.243、0.200、0.265、1.757$, 均 $P>0.05$)。**结论** 重组人血管内皮抑制素(恩度)胸腔灌注应用于肺癌合并恶性胸腔积液患者的治疗中,可使肿瘤标志物水平下降,并起到调节炎症反应与免疫功能的作用,且安全性高。

【关键词】 重组人血管内皮抑制素; 胸腔灌注; 肺癌; 恶性胸腔积液; 临床效果; 安全性

【中图分类号】 R979.1

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.10.010

Clinical Effect and Safety of Recombinant Human Vascular Endostatin Thoracic Perfusion in the Treatment of Lung Cancer with Malignant Pleural Effusion

LI Dan-qi*, ZHAO Jing-mei.

Department of Pharmacy, Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Abstract: Objective To explore the effect of recombinant human vascular endostatin (Endu) thoracic perfusion treatment in patients with lung cancer and malignant pleural effusion. **Methods** In this study, 112 patients with lung cancer combined with malignant pleural effusion were included. All patients were from Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine. The selection period was from October 2021 to October 2023. There were 56 cases in the control group, and 56 cases in the study group were treated with pleural perfusion of loperatin and Endu thoracic perfusion. The levels of indicators such as CEA and SCC, inflammatory factor indicators, immune function-related indicators, and adverse reaction rates were compared before and after treatment in the two groups of patients. **Results** After treatment, the levels of indicators such as CEA and SCC in the two groups decreased compared with those before treatment, and the study group was lower than those of the control group ($t=4.269, 4.644, 4.426, P<0.05$); after treatment, the levels of indicators such as IL-6, TNF- α in the two groups decreased compared with those of the control group, and the study group was lower than those of the control group ($t=8.288, 4.682, 12.650, P<0.05$); the levels of CD3 $^{+}$, CD4 $^{+}$ and other indicators in the two groups were improved compared with those before treatment, and the above indicators in the study group increased compared with the control group ($t=10.209, 12.045, 18.295, P<0.05$); there was no significant difference in the occurrence of gastrointestinal symptoms and liver function impairment in the two groups ($\chi^2=0.243, 0.200, 0.265, 1.757, P>0.05$). **Conclusion** Recombinant human vascular endostatin (Endu) thoracic perfusion is used in the treatment of patients with lung cancer and malignant pleural effusion, which can reduce the level of tumor markers and play a role in regulating inflammatory response and immune function, and is safer.

Keywords: Recombinant Human Vascular Endostatin; Thoracic Perfusion; Lung Cancer; Malignant Pleural Effusion; Clinical Effect; Safety

肺癌伴恶性胸腔积液是指肺癌患者在病程中出现了胸腔积液,且积液中含有恶性肿瘤细胞,这种情况下,胸腔积液通常是由于癌组织侵犯或转移到胸膜,导致毛细血管渗透性增加,从而引起胸腔内液体聚集^[1]。肺癌伴恶性胸腔积液的患者可能会出现呼吸困难、胸痛症状,大量胸腔积液可以压迫肺组织,严重者甚至出现呼吸衰竭。既往临床在对该病进行治疗是,采取穿刺抽液的方法,其通过穿刺将胸腔内的积液抽出,以缓解症状,然而,这种方法只能暂时缓解症状,积液往往会再次产生,需要反复进行穿刺,给患者带来痛苦和不便^[2]。铂类药物

胸腔灌注治疗,可以在胸腔内的癌细胞起作用,通过与DNA交联,干扰DNA复制和转录,导致癌细胞凋亡或坏死,这种直接的细胞毒性作用可以有效减少胸腔内的癌细胞数量,从而控制胸腔积液的产生。但患者采用上述药物治疗后易产生耐药性^[3]。重组人血管内皮抑制素(恩度)通过对肿瘤血管的生成起到抑制作用,从而对肿瘤细胞的生长起到抑制作用,胸腔灌注的方式可以直接作用于胸腔内的肿瘤细胞,减少胸腔积液的产生^[4-6]。本研究中共纳入112例肺癌合并恶性胸腔积液患者,其中对照组56例,采用洛铂胸膜腔灌注治疗,研究组56例,采

【第一作者】李丹琪,女,主管药师,主要研究方向:药学。E-mail: yuzhen265@126.com

【通讯作者】李丹琪

用洛铂胸膜腔灌注与重组人血管内皮抑制素(恩度)胸腔灌注治疗, 分析了重组人血管内皮抑制素(恩度)胸腔灌注治疗在肺癌合并恶性胸腔积液患者的中的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究中共纳入112例2021年10月至2023年10月河南省中医院收治的肺癌合并恶性胸腔积液患者, 其中对照组56例, 研究组56例。对照组中男、女患者分别为34、22例; 平均年龄(56.45±5.95)岁; 吸烟史: 有37例, 无19例; 平均胸腔积液量(4.08±1.62)L。研究组中男、女患者分别为35、21例; 平均年龄(56.33±6.08)岁; 吸烟史: 有38例, 无18例; 平均胸腔积液量(4.14±1.55)L。对比两组一般资料, 均未见差异(均P>0.05), 组间对比。

纳入标准: 均为初诊患者; 经临床体征、影像学检查等确诊者; 预计生存期在3个月以上者等。排除标准: 伴有全身性感染者; 存在心、肝等功能障碍者; 存在凝血功能障碍者等。

1.2 治疗方法 患者取仰卧位, 根据积液部位选择合适的体位, 常规消毒皮肤, 经由X线引导, 确定胸腔积液的部位和深度, 使用无菌技术, 通过胸壁穿刺针进入胸腔, 抽取胸腔积液。给予对照组患者注射用洛铂(H20050308, 50mg)胸膜腔灌注治疗, 将剂量为50mg的洛铂溶入0.9%100mL氯化钠溶液中, 并注入胸腔膜内, 灌注治疗完成后夹闭引流管。研究组患者加用山东先声生物制药有限公司生产的重组人血管内皮抑制素(S20050088, 15mg/2.4×105U/3mL/支)胸腔灌注治疗, 将剂量为30mg的重组人血管内皮抑制素与0.9%50mL氯化钠溶液相溶, 2次/周, 共治疗2周。

1.3 观察指标 (1)对比各项肿瘤标志物指标, 分别于治疗前后

采集患者血样, 采用全自动生化分析仪检测CEA、SCC、神经元特异性烯醇化酶(NSE)指标水平并对比。(2)将两组患者治疗前后炎症因子指标水平进行对比, 血样采集方法同上, 采用酶联免疫吸附实验法进行检测。(3)将两组患者治疗前后免疫功能相关指标进行检测, 分别于治疗前后采集患者外周血3 mL, 采用流氏细胞仪(贝克曼库尔特股份有限公司, 国械注准2022220563, 规格: Navios EX6 COLORS)进行检测。(4)将两组患者副作用发生情况进行对比。

1.4 统计学方法 应用SPSS 24.0统计软件分析数据, 性别、吸烟史等用[例(%)]表示, 采用 χ^2 检验; 两组患者治疗前后炎症反应指标及免疫功能等指标以($\bar{x} \pm s$)表示, 采用t检验。以P<0.05表示有统计学差异。

2 结果

2.1 血清肿瘤标志物指标水平比较 治疗后两组CEA、SCC等指标水平比治疗前低, 且研究组比对照组低(t=4.269、4.644、4.426, 均P<0.05), 见表1。

2.2 血清炎症因子相关指标水平比较 治疗后两组IL-6、TNF- α 等均相较于治疗前下降, 且研究组比对照组低(t=8.288、4.682、12.650, 均P<0.05), 见表2。

2.3 免疫功能相关指标水平比较 治疗后两组患者CD3⁺、CD4⁺等指标均比治疗前高, 且研究组比对照组高(t=10.209、12.045、18.295, 均P<0.05), 见表3。

2.4 不良反应发生情况比较 两组患者III~IV级骨髓抑制、III~IV级消化道症状等不良反应发生情况经对比, 均未见明显差异($\chi^2=0.243、0.200、0.265、1.757$, 均P>0.05), 见表4。

表1 血清肿瘤标志物指标水平比较(ng/L)

组别	CEA		SCC		NSE	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(56例)	45.10±7.10	35.24±6.94 [*]	39.11±5.75	25.09±9.04 [*]	35.01±12.41	25.07±5.69 [*]
研究组(56例)	44.92±6.39	30.11±5.72 [*]	38.84±6.21	17.86±7.35 [*]	34.95±11.76	20.04±6.32 [*]
t值	0.141	4.269	0.239	4.644	0.026	4.426
P值	0.888	<0.001	0.812	<0.001	0.979	<0.001

注: 与治疗前比, ^{*}P<0.05。

表2 血清炎症因子相关指标水平比较(pg/L)

组别	IL-6		TNF- α		IFN- γ	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(56例)	8.34±1.35	5.10±1.20 [*]	7.00±1.43	2.34±1.10 [*]	9.33±1.71	3.22±0.88 [*]
研究组(56例)	8.22±1.29	3.37±1.00 [*]	6.92±1.57	1.55±0.62 [*]	9.14±1.54	1.41±0.61 [*]
t值	0.481	8.288	0.282	4.682	0.618	12.650
P值	0.632	<0.001	0.779	<0.001	0.538	<0.001

注: 与治疗前比, ^{*}P<0.05。

表3 免疫功能相关指标水平比较

组别	CD3 ⁺ (%)		CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(56例)	49.33±3.76	51.33±1.21 [*]	37.65±2.44	41.25±1.33 [*]	30.12±2.09	31.76±1.15 [*]
研究组(56例)	49.82±4.12	55.07±2.46 [*]	36.88±2.20	44.21±1.27 [*]	30.41±1.89	36.04±1.32 [*]
t值	0.657	10.209	1.754	12.045	0.770	18.295
P值	0.512	<0.001	0.082	<0.001	0.443	<0.001

注: 与治疗前比, ^{*}P<0.05。

表4 不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	III~IV级骨髓抑制	III~IV级消化道症状	III~IV级肝功能受损	心脏反应
对照组(56例)	9(16.10)	12(21.40)	8(14.30)	3(5.40)
研究组(56例)	11(19.64)	14(25.00)	10(17.86)	7(12.50)
χ^2 值	0.243	0.200	0.265	1.757
P值	0.622	0.654	0.607	0.185

3 讨 论

肺癌伴恶性胸腔积液的发病机制是多因素综合作用的结果，主要包括淋巴管引流障碍、胸膜通透性增加、免疫反应因子的影响、癌细胞直接侵犯胸膜以及胸膜腔引流系统的转移等，肺癌细胞可以直接侵犯或转移到胸膜，毛细血管的通透性增加，引发胸腔积液的出现；癌细胞可以通过血液循环或淋巴系统播散到胸膜壁层，导致积液的形成；肿瘤或肿大的纵隔淋巴结可以压迫静脉，导致静脉回流受阻，进而引起胸腔积液；肿瘤可以阻塞淋巴管，促进胸腔积液的形成；肿瘤生长可以导致脉管内静水压升高，促使液体渗出到胸膜腔内^[7]。临床在对该病治疗时，主要包括全身抗肿瘤治疗和局部治疗。全身治疗旨在控制肺癌的进展，而局部治疗则通过胸腔穿刺抽液、胸腔内药物灌注(如化疗药物、抗血管生成药物、生物制剂等)来减轻胸腔积液的症状和提高患者的生活质量。

洛铂是一种新型的铂类抗癌药物，其能够与DNA形成交联，导致DNA损伤，这种损伤会干扰DNA复制和转录过程，从而抑制癌细胞的增殖；洛铂还能够抑制微管蛋白的聚合，影响纺锤体的形成，从而阻止癌细胞的有丝分裂；同时还具有一定的抗血管生成作用，从而对肿瘤的生长和转移起到限制作用，采用胸腔灌注的方式可以使洛铂在胸腔局部达到较高的浓度，直接作用于胸腔积液中的癌细胞，提高治疗效果^[8-9]。重组人血管内皮抑制素能够将肿瘤的营养供应阻断，从而起到对肿瘤的生长和转移抑制的作用；重组人血管内皮抑制素可以直接作用于胸膜和肿瘤组织，使药物的局部浓度提高，从而起到更强的抗肿瘤作用；与其他化疗药物联合使用，可通过不同的机制共同抑制肿瘤生长^[10-11]。本研究中，治疗后研究组患者CEA、SCC等指标水平比对照组低，分析原因，洛铂作为一种第三代铂类抗癌药物，洛铂通过与DNA交联，阻止DNA复制和转录，从而发挥抗肿瘤的作用；恩度是一种血管生成抑制剂，对肿瘤新生血管的形成起到抑制作用，从而对肿瘤的生长和扩散起到阻断作用。洛铂通过直接杀伤肿瘤细胞，减少这些细胞的数量，从而降低这些标志物的分泌；恩度通过对肿瘤新生血管形成的抑制作用减少肿瘤细胞的营养供应，进一步抑制肿瘤细胞的活性和分泌功能。胸腔灌注可以直接将药物输送到肿瘤部位，药物在肿瘤局部的浓度较高，洛铂和恩度的联合使用可以进一步提高局部药物浓度，增强协同抗肿瘤作用。恶性胸腔积液中的肿瘤细胞可能会通过血液循环或淋巴系统逃逸到其他部位，形成新的转移灶，洛铂和恩度的联合使用可以减少肿瘤细胞的逃逸，从而降低肿瘤标志物的水平^[12]。

相关报道指出，炎症因子的升高与凝血功能指标(如纤维蛋白原、活化部分凝血活酶时间等)的异常有关，表明炎症反应可能影响凝血功能，进一步加重病情；炎症因子的升高与免疫功能指标的下降呈负相关，表明炎症反应可通过多种机制抑制免疫功能，进一步促进肿瘤的生长和转移^[13]。本研究中将

两组患者治疗前后炎症反应指标及免疫功能相关指标水平进行对比得出，治疗后研究组患者炎症因子、免疫功能指标均相较于对照组下降，其原因在于肿瘤的存在和胸腔积液本身都会引发局部的炎症反应，重组人血管内皮抑制素可以通过对血管生成的抑制而减轻局部的炎症反应，降低炎症因子的水平；肿瘤的存在会抑制机体的免疫功能，使得免疫系统无法有效地对抗肿瘤细胞，通过抑制肿瘤的生长和转移，重组人血管内皮抑制素(恩度)可以帮助恢复和改善机体的免疫功能^[14-15]。同时，本研究结果还得出，两组患者III~IV级骨髓抑制、III~IV级消化道症状等不良反应发生情况经对比，均未见明显差异，究其原因在于恩度的作用机制与其他抗癌药物不同，减少了对正常细胞的损伤，从而降低了不良反应的发生率；胸腔灌注治疗是一种局部给药方式，可以直接作用于病变部位，减少全身性不良反应的发生；恩度与洛铂联合使用时，可以发挥协同抗肿瘤作用，恩度通过抑制肿瘤新生血管的形成，减少肿瘤的血供，从而增强洛铂的抗肿瘤效果，这种协同作用可以在不增加药物剂量的情况下，提高治疗效果，从而避免因增加药物剂量而导致的不良反应增加^[16]。

综上所述，重组人血管内皮抑制素(恩度)胸腔灌注应用于肺癌合并恶性胸腔积液患者的治疗中，可使肿瘤标志物水平下降，并起到调节炎症反应与免疫功能的作用，且安全性高。

参考文献

[1]曹德东,徐敏,蒋振曼,等.胸腔内注射榄香烯治疗肺癌恶性胸腔积液疗效的系统评价[J].现代肿瘤医学,2018,26(2):223-229.

[2]韩菲菲,丁可,张瑞,等.铂类灌注联合体外胸腹腔热疗与铂类体腔热灌注治疗恶性胸腔积液疗效比较[J].海南医学,2020,31(13):1683-1686.

[3]田玲,吴桂新,余慧青.顺铂联合重组人血管内皮抑制素胸腔内灌注治疗非小细胞肺癌并发恶性胸腔积液临床效果观察[J].创伤与急危重病医学,2019,7(1):20-22.

[4]宋文灿,鲍端,钱江,等.重组人血管内皮抑制素注射液联合顺铂注射液治疗恶性胸腔积液的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2018,34(7):802-804.

[5]林卫佳,张亚平,李峰,等.重组人血管内皮抑制素注射液联合顺铂胸腔内灌注治疗肺癌恶性胸腔积液患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2023,39(13):1836-1840.

[6]郑静娴,王晓杰,余家密,等.贝伐珠单抗或重组人血管内皮抑制素联合顺铂胸腔灌注治疗肺腺癌恶性胸腔积液患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2021,37(24):3311-3314.

[7]杨海湾,党新臣,赵宝生.奈达铂与顺铂胸腔热灌注法治疗老年肺癌合并恶性胸腔积液的疗效评价及风险评估[J].医学综述,2020,26(18):3734-3738,3744.

[8]张明,安宁,兰海涛.洛铂与顺铂治疗恶性胸腔积液52例临床疗效评价[J].西部医学,2018,30(2):254-256.

[9]高云,闫新欣,金雪冬,等.洛铂与顺铂治疗原发性肺癌导致的恶性胸腔积液临床对比研究[J].中国煤炭工业医学杂志,2017,20(1):40-43.

[10]徐转转,涂超超,袁章沁,等.重组人血管内皮抑制素不同给药方式治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的有效性和安全性的网状Meta分析[J].中国药师,2024,27(4):697-710.

[11]余紫娟,宋小青,余小红.重组人血管内皮抑制素联合洛铂治疗肺癌恶性胸腔积液的疗效观察[J].临床和实验医学杂志,2023,22(11):1156-1160.

[12]徐冠军,叶毓,傅敬忠.血凝酶、重组人血管内皮抑制素联合顺铂胸腔灌注治疗恶性胸腔积液的效果及对血清VEGF水平影响分析[J].中国医学创新,2023,20(12):51-55.

[13]王悦.重组人血管内皮抑制素注射液联合顺铂胸腔灌注治疗肺癌恶性胸腔积液的效果及对免疫球蛋白的影响[J].中国医学创新,2023,20(12):5-9.

[14]宋国栋.顺铂联合重组人血管内皮抑制素胸腔热灌注治疗晚期乳腺癌恶性胸腔积液的效果[J].中外女性健康研究,2023(9):56-57,65.

[15]陆小玲,林华明,黄毅超,等.顺铂序贯重组人血管内皮抑制素胸腔灌注治疗恶性胸腔积液效果观察[J].肿瘤研究与临床,2022,34(1):43-46.

[16]郑静娴,王晓杰,余家密,等.贝伐珠单抗或重组人血管内皮抑制素联合顺铂胸腔灌注治疗肺腺癌恶性胸腔积液患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2021,37(24):3311-3314.

(收稿日期: 2025-02-10) (校对编辑: 赵望淇)