

- 2000 ;130(5S Suppl):1459S—1466S.
- 4 Ho E, Courtemanche C, Ames BN. Zinc deficiency induces oxidative DAN damage and increases P53 expression in human lung fibroblasts. *J Nutr* 2003 ;133(8):2543—2548.
 - 5 Ratka M, Lackmann M, Ueckermann C, et al. Poliovirus-associated protein kinase : destabilization of the virus capsid and stimulation of the phosphorylation reaction by Zn^{2+} . *J Virol* 1989 ;63(9):3954—3960.
 - 6 Kanekiyo M, Itoh N, Mano M, et al. Cellular zinc status regulates cytomegalovirus major immediate-early promoter. *Antiviral Res* 2000 ;47(3):207—214.
 - 7 Ilback NG, Glynn AW, Wikberg L, et al. Metallothionein is induced and trace element balance changed in target organs of a common viral infection. *Toxicology* 2004 ;199(2—3):241—250.

(收稿 2004 - 06 - 30 修回 2005 - 02 - 18)

斑蝥酸钠注射液治疗癌性胸腔积液的临床观察

史 健 魏素菊 单保恩

摘要 目的 探讨斑蝥酸钠注射液治疗癌性胸腔积液的疗效、对患者生存质量的影响及其细胞免疫功能变化。方法 60 例合并胸腔积液的晚期癌症患者 随机分为试验组和对照组 ,每组 30 例。对所有患者行胸腔穿刺引流胸腔积液后 ,试验组患者胸腔给予斑蝥酸钠注射液 50 ml 治疗 ,并同时静脉注射斑蝥酸钠 50 ml ,每天 1 次 连续 15 天。对照组患者胸腔应用化疗药物或白介素-2 治疗。3 天后 均再次行穿刺给药治疗 1 次 4 周后 ,应用 B 超定量测定两组患者的胸腔积液量 ,评价胸腔积液治疗的疗效 ;并对两组患者的生存质量、体重及其治疗前后 T 淋巴细胞亚群等进行比较。结果 试验组患者的胸腔积液疗效明显提高($P < 0.01$),生存质量明显提高($P < 0.05$)。试验组患者外周血 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 较治疗前提高($P < 0.01$)。两组比较 CD_3^+ 、 CD_4^+ 明显升高 , CD_8^+ 明显降低及 CD_4^+/CD_8^+ 比值明显升高 ,差异均有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 斑蝥酸钠注射液是一种治疗癌症患者胸腔积液 ,改善患者生存质量 ,提高机体细胞免疫功能的良好中草药制剂。且胸腔与静脉同时使用比单独胸腔注射效果为好。

关键词 斑蝥酸钠注射液 癌性胸腔积液 生活质量 ;T 淋巴细胞亚群

Clinical Observation on Treatment of Cancerous Hydrothorax by Aiyishu injection SHI Jian , WEI Su-ju , SHAN Bao-en *Department of Oncology , the Forth Hospital Affiliated to Hebei Medical University , Shijiazhuang (050011)*

Abstract Objective To investigate the therapeutic effects of Aiyishu Injection (AYSI) on cancerous hydrothorax , quality of life (QOF) , and cellular immune function of patients. **Methods** Sixty late-stage cancer patients accompanied hydrothorax were randomly divided into the experimental group (EG) and the control group (CG) , with thirty patients in each group. After thoracenteses being carried out in all patients for draining off hydropsy , to the patients in EG , AYSI was medicated , 50 ml by intrathoracic and another 50 ml by intravenous injection ; while to the patients in CG chemotherapeutic agent or interleukin-2 (IL-2) was given. The same treatment , thoracentesis and medication , was repeated 3 days later. After 4 weeks , the volume of pleural effusion was measured with B-mode ultrasound to evaluate the therapeutic effects of AYSI. QOF , body weight and T-lymphocyte subsets were compared between the two groups before and after treatment. **Results** The clinical efficacy was significantly higher in EG than that in CG ($P < 0.01$). Besides , QOF was significantly improved ($P < 0.05$) and levels of CD_3^+ , CD_4^+ , CD_4^+/CD_8^+ in peripheral blood increased in EG after treatment , which were significantly different to those in CG ($P < 0.01$, $P < 0.05$). **Conclusion** AYSI has definite therapeutic effects on cancerous hydrothorax , it could improve QOF and cellular immune function in patients with cancer.

基金项目 国家自然科学基金(No. 3037153) 河北省自然科学基金(No. C2004000610)

作者单位 河北医科大学第四医院(石家庄 050011)

通讯作者 史 健 , Tel : 13831110729 , Fax 0311 - 6997809 , E-mail : shijian6668@126.com

Key words Aiyishu injection, cancerous hyrothorax, quality of life, T-lymphocyte subsets

胸腔积液是恶性肿瘤常见并发症之一,当大量胸腔积液时,严重影响患者的心肺功能和生活质量,最终危及患者生命。而常规胸腔穿刺注入化疗药物或生物制剂疗效不佳。为了提高疗效,我们进行了胸腔注入斑蝥酸钠注射液治疗胸腔积液的临床观察。

资料与方法

1 临床资料 选用 2004 年 4—9 月在我院肿瘤内科住院的肺癌合并胸腔积液的患者共 60 例,按抽签法分为试验组和对照组。试验组 30 例,男性 18 例,女性 12 例,年龄 23~54 岁,中位年龄 44 岁。对照组 30 例,年龄 28~56 岁,中位年龄 42 岁,其中应用化疗药物的 18 例,应用白介素-2 治疗的 12 例,两组入选患者的性别相同,原发肿瘤均为非小细胞肺癌,病理诊断试验组鳞癌 18 例,腺癌 12 例;对照组鳞癌 14 例,腺癌 16 例。

2 方法

2.1 治疗方法 对所有 60 例患者行胸腔穿刺引流胸腔积液后,试验组患者胸腔给予斑蝥酸钠注射液(艾易舒注射液,贵州君之堂制药有限公司产品,规格 10 ml/支)50 ml 治疗 1 次,同时静脉注射斑蝥酸钠 50 ml,每天 1 次,连续 15 天。对照组患者仅胸腔注入化疗药物或白介素-2 治疗,胸腔穿刺治疗 3 天后,两组再次行胸腔穿刺注药进行巩固治疗。治疗 4 周后,应用 B 超定量两组患者的胸腔积液,评价胸腔积液治疗的疗效,并分别对两组患者的生存质量、体重(治疗前后均测体重 3 次(连续 2 天),取平均值)及其治疗前后 T 淋巴细胞亚群等进行比较。

2.2 症状评分标准 肺癌合并胸腔积液的主要临床症状分级情况,见表 1。治疗后根据症状缓解情况进行计分,无症状为 0 分,轻度为 1 分,中度为 2 分,重度为 3 分。

2.3 生存质量 按照 WHO 通用的 Karnofsky 体力状况评分标准^[1]评定,治疗前后评分差值增加 10 分

以上者为提高,减少 10 分以上者降低,增加或减少未超过 10 分者为稳定。

2.4 药物毒副反应 按照 1989 年 WHO 药物临床试验常见毒副反应分级标准评定^[3]。

3 统计学方法 采用 SPSS 11.0 统计软件分析。计数资料采用 χ^2 检验或者四格表确切概率法,计量组间资料的比较,方差齐性用方差分析,方差不齐用秩和检验,等级资料应用 Radit 分析。

结 果

1 胸腔积液的疗效评价标准 依据 WHO 统一标准^[2]评价近期疗效。完全缓解(CR):积液完全消失并维持 4 周以上。部分缓解(PR):积液减少 $\geq 50\%$ 并维持 4 周以上。好转(NC):积液减少 $< 50\%$ 。进展(PD):胸腔积液无减少或有增加。

2 症状疗效评定标准 显著缓解:临床症状积分值下降 $\geq 2/3$;部分缓解:积分值下降 $1/3 \sim 2/3$;无缓解:积分值下降 $< 1/3$ 。缓解=显著缓解+部分缓解。

3 体重评定标准 显效:治疗后体重较治疗前增加 ≥ 1.5 kg;有效:增加 $1 \sim 1.5$ kg;无效:增加 < 1 kg。

4 两组胸腔积液疗效 试验组 30 例,完全缓解 6 例,部分缓解 9 例,好转 5 例,进展 10 例,临床有效率(完全缓解+部分缓解) $> 50\%$,临床受益率(完全缓解+部分缓解+好转) 66.7% 。对照组 30 例,完全缓解 4 例,部分缓解 3 例,好转 6 例,进展 17 例,临床有效率 23.3%,临床受益率 43.3%。两组临床有效率和临床受益率比较差异有显著性($P < 0.01$)。

5 两组症状疗效 试验组症状缓解情况(治疗后缓解例数/治疗前例数):不能平卧 4/6、咳嗽 15/24、发热 3/5、乏力 20/28、气短 18/28、胸痛 7/17、血痰 3/9;对照组依次为 2/8、8/22、1/4、15/18、12/25、6/14、3/12。不能平卧、咳嗽、发热、乏力、气短症状缓解情况,试验组优于对照组($P < 0.05$)。

6 两组生存质量比较 试验组患者生存质量提高

表 1 肺癌患者合并胸腔积液的主要临床症状分级情况

症状	轻度(+)	中度(++)	重度(+++)
不能平卧	可平卧不影响日常生活	影响正常生活但可自理	严重影响日常生活不能自理
发热	$< 38.5^{\circ}\text{C}$	$< 39.5^{\circ}\text{C}$	$\geq 39.5^{\circ}\text{C}$
乏力	可坚持体力劳动	勉强坚持日常工作	不能坚持日常工作
咳嗽	偶咳嗽	间断咳嗽	咳嗽频发
血痰	痰中有血丝	痰中带血	咳血
气短	稍感气短	活动后气短	平静时也气短

万方数据

16 例 , 稳定 10 例 , 降低 4 例 ; 对照组提高 12 例 , 稳定 11 例 , 降低 7 例 , 两组比较差异有显著性 ($P<0.05$)。

7 两组体重增加情况 试验组体重增加显效 15 例 , 有效 4 例 , 无效 11 例 ; 对照组体重增加显效 4 例 , 有效 7 例 , 无效 19 例 ; 两组比较差异有显著性 ($P<0.05$)。

8 两组治疗前后外周血 T 淋巴细胞亚群的比较见表 2。试验组患者治疗后 CD_3^+ 、 CD_4^+ 及 CD_4^+/CD_8^+ 较治疗前明显升高 ($P<0.01$) , 且与对照组治疗后比较差异有显著性 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。对照组治疗前后各项指标比较差异无显著性。

表 2 两组治疗前后 T 淋巴细胞亚群的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	$CD_3^+(\%)$	$CD_4^+(\%)$	$CD_8^+(\%)$	CD_4^+/CD_8^+
试验	30	治疗前	52.48 ± 5.12	36.42 ± 6.32	27.56 ± 5.90	1.27 ± 0.13
		治疗后	$66.36 \pm 4.75^* \triangle \triangle$	$69.85 \pm 6.42^* \triangle \triangle$	$25.02 \pm 4.12 \triangle$	$2.48 \pm 0.15^* \triangle$
对照	30	治疗前	53.32 ± 4.95	36.12 ± 5.47	28.55 ± 5.72	1.22 ± 0.12
		治疗后	51.64 ± 5.01	36.13 ± 5.27	29.32 ± 5.29	1.24 ± 0.22

注 : 与本组治疗前比较 , $^* P<0.01$; 与对照组治疗后比较 , $\triangle P<0.05$, $\triangle \triangle P<0.01$

9 药物毒副反应 试验组 5 例出现胸痛 , 应用曲马多栓剂治疗 3 天 , 1 周后疼痛消失 ; 3 例出现发热 ($T38^\circ C$) , 经用常规退热治疗 2 天后体温正常 ; 3 例患者出现轻度的静脉炎 , 经应用紫金锭湿敷治疗后好转。对照组患者未发生毒副反应。

讨 论

恶性胸腔积液是恶性肿瘤的重要并发症 , 处理不当病情迅速恶化致死亡。肺癌、乳腺癌、淋巴瘤是最常见的三大病因 , 约占恶性胸腔积液的 75%。临床表现为呼吸困难、咳嗽、胸膜性胸痛和气促 , 偶伴痰中带血 , 重者不能平卧 , 严重影响患者的生活质量 , 甚至危及患者生命。治疗上通常应用胸腔穿刺术 , 滴注抗生素 (如四环素) 或抗肿瘤药物。我们观察癌性胸腔积液患者多次行胸腔穿刺治疗后 , 间隔期越来越短 , 疗效欠佳。我们对 30 例癌性胸腔积液应用斑蝥酸钠注射液注入胸腔 , 同时静脉输注观察发现可有效控制病情。

斑蝥酸钠是从斑蝥体内提取的一处单萜烯类物质——斑蝥素的半合成衍生物 , 具有分子量小 , 易入细胞内 , 可较早产生细胞毒作用 , 具有较强的抗肿瘤作用的特点 , 是一种较为理想的抗癌中药制剂。试验已证明其通过降低肿瘤细胞 cAMP 磷酸二酯酶活性 , 提高过氧化氢酶活力 , 改善细胞能量代谢 , 同时降低癌毒素水平 , 直接抑制癌细胞内 DNA 和 RNA 合成及前体的渗入 , 直接杀死癌细胞 ; 斑蝥酸钠还可刺激巨噬细胞、淋巴细胞产生细胞因子 , 增加免疫效应细胞对癌细胞的杀伤作用 ; 还可刺激骨髓造血功能 , 升高白细胞。例如 , 斑蝥酸钠对膀胱癌细胞的抑制率优于丝裂霉素和卡介苗 , 对膀胱灌注的治疗 , 既无黏膜损伤作用 , 又可最大限度杀伤癌细胞 , 增强肿瘤组织局部免疫状态 , 促进自然杀伤 (NK) 细胞、浸润肿瘤淋巴细胞 (TIL) 的抗肿瘤效应^[3,4]。

两组胸腔积液疗效 , 试验组临床有效率和临床受益率明显高于对照组 ($P<0.01$)。表明斑蝥酸钠注射液不仅可明显改善患者的症状 , 而且是治疗癌性胸腔积液较好的药物。在改善生存质量、提高机体细胞免疫功能和增加体重方面 , 试验组优于对照组 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。显示斑蝥酸钠注射液对癌症患者胸腔积液有一定的疗效 , 能够改善生存质量 , 提高机体免疫功能。

参 考 文 献

1 孙 燕 , 周际昌 , 主编 . 临床肿瘤内科手册 . 第 3 版 . 北京 : 人民卫生出版社 , 1996:45.
Sun Y, Zhou JC editors. Handbook of internal clinic oncology. 3th ed. Beijing : People's Medical Publishing House , 1996:45.
2 Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment. Cancer 1981 ;47(1):207—214.
3 Pizza G, Severini G, Menniti D, et al. Tumor regression after interalesional injection of interleukin 2 (IL-2) in bladder cancer. Int J cancer 1984 ;34(3):359—367.
4 Huland E, Huland H. Local continous high dose interleukin-2 : a new therapeutic model for the treatment of advanced bladder cancer. Cancer Res 1989 ;49(19):5469—5474.

(收稿 2004-11-10 修回 2005-02-28)