文章编号:1000-5404(2013)15-1651-02

经验交流

IL-2胸腔内注射治疗恶性胸腔积液对肺功能的影响

赛福丁·柯尤木,马兰英,唐 勇 (830011 乌鲁木齐,新疆医科大学附属肿瘤医院肿瘤内科)

[关键词] 白介素-2;恶性胸腔积液;肺功能
[中图法分类号] R734.3 [文献标志码] B

恶性胸腔积液是晚期恶性肿瘤的常见并发症,其中位生存期仅为3~12个月,6个月病死率为84%[1]。胸腔内注射IL-2能诱导产生免疫效应细胞而发挥抗肿瘤作用,又可使胸膜产生化学性炎症粘连而使胸膜腔闭塞,胸膜纤维化、粘连、增厚。那么IL-2治疗恶性胸腔积液对患者肺功能有何影响?是否会加重胸膜粘连、加剧肺功能障碍?临床中治疗恶性胸腔积液是否会造成患者肺功能失代偿,只能凭借临床医师的经验及主观意向决定是否用药,目前国内对此方面的报道极少。本研究通过观察单纯胸腔穿刺引流与IL-2胸腔灌注治疗的恶性胸腔积液患者的疗效,并对有效病例治疗前后的肺功能各项指标、动脉血气变化对比研究,分析本研究方法疗效和对患者肺功能的影响,为临床安全用药提供参考依据,报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例收集

1.1.1 病例选择 收集本科2007年10月至2010年11月收治的,经确诊的恶性胸腔积液病例资料共计80例,均B超定位后采用中心静脉置管进行胸腔引流术,尽量引流尽胸水,按就诊时段将患者分为2组,即:IL-2单药组(A组)和单纯胸腔积液穿刺引流组(B组)。A组:汉族31例,维吾尔族9例,男性28例,女性12例,年龄27~71岁,中位年龄57岁,其中肺腺癌32例,肺鳞癌6例,小细胞肺癌2例。B组:汉族35例,维吾尔族5例,男性26例,女性14例,年龄27~70岁,中位年龄56岁,其中肺腺癌33例,肺鳞癌4例,小细胞肺癌3例,

1.1.2 纳入标准 均经组织或细胞病理学确诊为恶性胸腔积液患者;B超或胸片检查示胸腔有中量以上积液,无明显分隔或包裹;以前未用胸腔药物灌注治疗;经胸腔内注射IL-2治疗后胸水有效控制维持3周以上,胸水减少70%以上;无行胸腔穿刺闭式引流术的禁忌证;Kanofsky评分≥50,预计生存期大于2个月;愿意接受并配合治疗。

1.1.3 排除和剔除标准 排除标准:无法行胸腔穿刺闭式引流术者;预计生存期小于2个月;经治疗后胸水仍迅速产生,减少小于70%或继续增加;不能完成肺功能检测者;发热、感染、明显胸痛影响呼吸者;严重心、肺功能障碍或其他严重并发症者。剔除标准:治疗无效者;不配合治疗者。

1.1.4 评价标准 将胸腔积液量按Millar评定标准分为:①大量胸腔积液:胸水上缘在第2前肋下缘水平以上;②中量胸腔积液:胸水在第2前肋下缘至第5前肋水平;③少量胸腔积液:第5前肋水平以下。

按照世界卫生组织(WHO)疗效评价标准统一疗效判定:①完全缓解(CR):胸腔积液消失,胸腔积液中恶性肿瘤细胞阴性,持续4周以上。②部分缓解(PR):胸腔积液经治疗后显著减少,胸腔积液中恶性肿瘤细胞阴性,并持续4周以上,不需再抽液。③无变化(SD):未达到上述指标,患者经治疗后胸腔积液减少不足1/2或4周内必须再抽液者。④患者经治疗后胸腔积液显著增加或患病死亡(PD)。

有效率(RR)=(CR+PR)/总例数×100%

1.2 设备

一次性无菌中心静脉导管(广东百合医疗科技有限公司,型号14Ga-20 cm,带侧孔2个),高级组合式MasterScreen肺功能仪(德国耶格公司),Pfemier3000血气分析仪(美国GWM公司)。

肺功能观察指标:最大肺活量(VC)、用力肺活量(FVC)、最大通气量(MVV)、1 s用力呼气容积(FEV_1)、1 s用力呼气容积占用力肺活量百分比(FEV_1/FVC)、最大呼气流速(PEF)、动脉血氧分压(PaO_2)。

1.3 方法

两组患者由B超检查定位选择最佳胸腔穿刺点,采用中心静脉导管置管间断引流,胸腔积液引流量及速度≤600 mL/h,24 h内放胸水量≤1 200 mL,1周内放完胸水。A组在胸腔积液置管引流后局部治疗前要通过胸片或B超来确定胸腔内无或仅残存少量胸水后,从导管内注入IL-2注射液200万U(以生理盐水30 mL稀释后加2%利多卡因5 mL注入,同时注入地塞米松5 mg以减轻发热、胸痛等副反应),术后患者床上每10 min变换1次体位,共1 h,使药物与胸膜充分接触,夹管24 h后放开,仍有胸水流出、且>100 mL,再次引流尽后重复给药,最多给药3次,B组单纯胸腔积液引流,证实无或仅残存少量胸水后拔管,观察。

1.4 统计学方法

采用SPSS 13.0统计软件行配对t检验。

2 结果

A组患者总有效率(75%)明显高于B组(20%,$P<0.05$)。A组治疗有效的30例患者在胸腔灌注IL-2 2周后复查肺功能、血气结果显示:VC、FVC、MVV、FEV_1较治疗前分别增加约12%($P<0.05$)。PEF无明显变化($P>0.05$)。FEV_1/FVC下降4.27%,差异有统计学意义($P<0.05$)。PaO_2升高5.21%,差异有统计学意义($P<0.05$)。

不良反应:A组胸腔内注入药物后有2例出现发热反应

[通信作者] 唐 勇,电话:(0991)7819111,E-mail:ae717ty@163.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130716.1616.001.html(2013-07-16)

(0.50%),体温≤38.5 ℃,经对症处理后好转。胸痛3例(0.75%),持续2~3 d后自行缓解。治疗中出现导管内堵塞2例,经导管推注生理盐水后再次通畅。B组患者未出现发热及胸痛现象。2组病例均未出现气胸、复张性肺水肿及纵隔摆动等并发症,未见导管脱落现象。观察期间未发现有肝肾功能损害,无明显骨髓抑制及消化道反应。

3 讨论

恶性胸腔积液是常见疾病,患病率达660/100万。46%~64%的胸腔积液为恶性肿瘤所致,以肺癌最多,亦见于其他部位肿瘤胸膜转移。从以往的治疗经验来看单纯依靠胸腔穿刺抽液仅能达到暂缓症状效果。恶性胸腔积液全身化疗效果均不理想、且毒副反应重。除约30%初治的小细胞肺癌、淋巴瘤导致的胸水能得到控制外,其他常见肿瘤所致胸水的有效率仅为25%~33%[2]。手术治疗因风险高,并发症多,采用不多。胸腔局部治疗的药物主要有抗癌药物、硬化剂、生物反应调节剂等,化疗药物及硬化剂因为较重的副反应现应用已较少。生物反应调节剂在调节机体的免疫反应,杀灭肿瘤细胞的同时产生胸膜炎症反应而达到胸膜腔封闭的作用,具有有效率高、创伤小等[3]优点。应用中心静脉内置管术重组IL-2注射液治疗胸腔积液可获得良好效果,而且无明显的骨髓毒性和肝、肾功能损害,不影响全身化疗,显效时间短,在恶性胸水治疗中发展最为迅速,研究最为活跃,是探索治疗恶性胸腔积液较为成功的方法。

文献[4]报道IL-2胸腔应用临床有效率在90%左右。IL-2具有以下功能[5]:IL-2可刺激许多细胞因子的产生,在体内和体外均能增加肿瘤坏死因子、干扰素和白介素的生成,同时作用于胸膜,产生非特异性炎症,促进胸膜粘连,减少渗出,从而起到治疗恶性胸腔积液的作用。

本研究选用北京双鹭药业有限公司研发的欣吉尔® 重组人新型白介素-2注射液,常用量:1×10^5 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[6]。

本研究结果显示:A组病例胸腔内灌注IL-2注射液治疗恶性胸腔积液总有效率为75%,并对肺功能无负面影响。B组病例有效率仅为20%,考虑与入组患者观察期间同时接受姑息性化疗有关。胸腔药物灌注引起胸膜固定限制了肺的膨胀、收缩活动,在一定程度上会造成肺限制性通气功能障碍。本研究结果显示:胸腔内注射IL-2后肺功能中VC、FEV_1分别增加17.50%、13.34%,差异均有统计学意义($P<0.05$)。表明肺通气功能较治疗前有好转,肺容量增加。VC表示肺脏最大扩张和最大收缩的呼吸幅度,可准确反映正常人和限制性疾病患者的肺容量大小,是判断限制性通气功能障碍程度的主要指标。肺功能测定中,以FEV_1最为常用,直接反映限制性通气功能变化。本组患者FEV_1/FVC值降低4.27%,表明限制性通气功能障碍较治疗前有改善。A组治疗后肺功能结果中MVV、FVC分别升高14.10%、13.73%,差异有统计学意义($P<0.05$),表明患者胸廓弹性改善,并有呼吸肌肌力增加。MVV用以衡量胸廓的弹性、呼吸肌的力量和气道阻力,通常亦可用为能否进行胸科手术的指标[7],FVC可以反映较大气道呼气期的阻力,是COPD辅助诊断与疗效考核的良好指标[8]。经治疗后PEF无明显变化,变化率仅1.01%,差异无统计学意义($P>0.05$)。PEF由于缺乏特异性,故仅能大体判断肺功能是否异常,主要用于随访气流阻塞的变化,判断治疗效果[9]。动脉血气分析被认为是肺功能评估最有效的定量指标,反映患者通气及换气情况,肺脏疾患严重程度及患者肺功能基础水平[10]。本研究显示胸腔内注射IL-2控制胸腔积液后PaO_2值增高5.2%,注药前后差异有统计学意义($P<0.05$),说明此方法治疗胸腔积液有效解除了患侧肺扩张限制,增加了肺换气肺容量,增加了氧合功能。研究表明,胸膜粘连、增厚与限制性肺功能障碍关系密切[11]。考虑脏、壁各层胸膜增厚粘连限制胸壁和肺扩张,从而出现限制性肺功能障碍。故在胸腔注药治疗恶性胸腔积液后,如药物造成化学性胸膜炎症重,胸膜粘连增厚明显可能导致患者静态和动态肺、胸廓顺应性均下降,影响患者生活质量,所以针对胸腔局部药物灌注治疗应考虑药物对肺功能的影响,以达到临床安全用药目的。

本研究结果提示胸腔内灌注IL-2治疗恶性胸腔积液未加重患者限制性肺功能障碍,对近期肺功能有益,使胸腔积液得到控制,在一定程度上改善了限制性通气功能障碍,并增加了PaO_2。观察期间未发现严重胸痛、高热病例,采用中心静脉导管置入术,胸腔内注射IL-2治疗恶性胸腔积液安全有效,临床上可根据患者实际情况选用。本研究对恶性胸腔积液患者肺功能状况观察时间较短,样本量少,其原因为多数患者来自偏远地区,依从性差,导致部分病例失访,无法观察药物对远期肺功能影响。

参考文献:

[1] Antunes G, Neville E, Duffy J, *et al*. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions [J]. Thorax, 2003, 58 (Suppl 2):ii29-ii38.

[2] Cardillo G, Facciolo F, Carbone L, *et al*. Long-term follow-up of video-assisted talc pleurodesis in malignant recurrent pleural effusions[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2002, 21(2): 302-305.

[3] 胡晓华, 姜斌, 龚圣济, 等. 中心静脉导管置管治疗恶性胸腔积液[J]. 上海交通大学学报:医学版, 2006, 26(5):554-555.

[4] 宋俊彪, 路萍. 顺铂联合白细胞介素-Ⅱ置管治疗恶性胸腔积液的临床观察[J]. 哈尔滨医药, 2006, 26(6):1-2.

[5] 彭积英, 龚彩霞. 重组人白介素-2治疗恶性胸腔积液疗效观察[J]. 江西医学院学报, 2009, 39(S1):243.

[6] 贾晓林, 蒋秋明, 董松. 重组人白细胞介素-2治疗恶性肿瘤胸腔积液42例临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2006, 11(6): 469-470.

[7] 孙迎贞. 风湿性心脏病二尖瓣狭窄患者术前肺功能检查对术后肺功能的预测[D]. 济南:山东大学, 2011.

[8] 王金祥, 胥振阳, 曾燕荣, 等. COPD合并慢性肺源性心脏病与否的肺功能对比分析[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(8):1395-1396.

[9] 张楠, 刘建坤, 王洪武, 等. 煤工尘肺患者双肺大容量灌洗前后肺功能与6分钟步行试验变化的研究[J]. 南京医科大学学报:自然科学版, 2010, 30(3):412-415.

[10] 岳宏. 血气分析的临床意义[J]. 医疗装备, 2010, 24(1):86.

[11] Schwartz D A. The clinical relevance of asbestos-induced pleural fibrosis[J]. Ann N Y Acad Sci, 1991, 643:169-177.

(**收稿**:2013-05-27;**修回**:2013-07-07)

(编辑 王 红)