

榄香烯心包灌注治疗恶性心包积液的临床疗效

Efficacy of Intrapericardial Infusion of Elemene in Treatment of Malignant Pericardial Effusion // WANG Ying, CHEN Ti

王 鹰, 陈 惕

(常熟市第一人民医院, 江苏 常熟 215500)

摘要: [目的] 比较榄香烯和顺铂治疗恶性心包积液的临床疗效及不良反应。[方法] 52例恶性心包积液患者随机分为2组: 治疗组(榄香烯 200mg/次)和对照组(顺铂 40mg/m²)。评价两组的近期疗效、生活质量改善率和不良反应。[结果] 治疗组和对照组的总有效率分别为 59.3%和 64.0%, 差异无统计学意义($P>0.05$), CRP 升高亚组的有效率分别为 77.8%和 43.8%($P>0.05$)。治疗组和对照组生活质量改善率分别为 59.3%和 32.0%($P<0.05$)。治疗组的骨髓抑制和消化道反应发生率均明显低于顺铂组, 不良反应可耐受。[结论] 榄香烯治疗恶性心包积液对比顺铂总有效率无明显优势, 但在改善生活质量方面明显优于顺铂。

关键词: 榄香烯; 顺铂; 心包积液; C 反应蛋白

中图分类号: R730.53 **文献标识码:** B

文章编号: 1671-170X(2016)08-0683-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2016.08.B015

恶性心包积液是晚期肿瘤常见并发症之一, 临床上可无症状, 但如果液体积聚导致心包腔内压力升高而产生心包压塞则危及患者生命, 平均生存期约 (3.1±0.5)个月, 6个月病死率为 84%。一旦确诊为恶性心包积液, 多数存在多脏器转移, 一般情况差, 大多无法耐受局部和全身化疗, 不良反应大, 治疗上十分棘手。榄香烯在多种胸腹腔积液的治疗中有确切疗效, 但在治疗恶性心包积液方面却鲜有报道。本研究旨在比较榄香烯和顺铂治疗恶性心包积液, 观察其临床疗效及不良反应。

1 资料与方法

1.1 一般资料

入选标准: ①所有入组的肿瘤患者都经过组织病理学(或)细胞病理学确诊; ②心包积液细胞学病理检查, 证实存在恶性肿瘤细胞, 心包转移诊断明确; ③心脏彩超示心包积液暗区 2cm 以上; ④所有患者 KPS 评分 ≥60 分, 预计生存期 ≥3 个月; ⑤辅助检查如血常规、肝肾功能未见异常, 无化疗禁忌; ⑥入组患者均签署知情同意书及相关告知书并能配合治疗。凡符合以上条件均可入组, 肿瘤类型无特定要求。排除标准: 合并出血性疾病、严重血小板减少症及正在接受抗凝治疗者、合并菌血症或败血症者。本研究纳入恶性肿瘤患者伴

心包积液共 52 例, 采用随机数字表和随机数余数分组法, 随机分为治疗组(榄香烯组)和对照组(顺铂组), 两组患者一般情况比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性(Table 1)。

Table 1 Comparison of clinical characteristics between the two groups

Clinical characteristics	Treatment group	Control group
Gender	27	25
Male	14	14
Female	13	11
Age(years)		
<60	18	15
≥60	9	10
KPS score		
<70	12	10
≥70	15	15
The accompanying symptoms and signs *		
Yes	24	20
No	3	5
Histological types		
Lung cancer	11	11
Breast cancer	11	10
Ovarian cancer	2	1
Liver cancer	2	3
Gastric cancer	1	0
With elevated CRP		
Yes	18	16
No	9	9

Note: *: The accompanying symptoms and signs included shortness of breath, chest pain, chest tightness, cough, tachycardia, heart enlargement, heart sound low blunt, etc.

1.2 方法

所有筛选患者随机分为 2 组, 治疗组使用榄香烯 200mg/次, 对照组使用顺铂 40mg/m²。治疗方法: 所有入组的患者都在彩超引导下定位穿刺点用双腔中心静脉导管行心包穿刺置管, 外接负压引流球, 根据患者情况在 48~72h 内尽量引流尽心包积液, 再通过双腔管另一腔管从心包腔内注入药物, 泵入

通讯作者: 王 鹰, 主治医师, 硕士; 常熟市第一人民医院肿瘤内科, 江苏省常熟市书院街 1 号(215500); E-mail: angela0321@sina.com

收稿日期: 2015-12-08; **修回日期:** 2016-03-04

时间 30min, 注射药物后封管, 嘱患者 2h 内每 15min 变换一次体位, 如平卧、左右侧卧、俯卧、坐位等以便药物在心包腔内分布均匀, 24h 后将治疗药物行负压引流。两组均每周治疗一次, 3 次后做 B 超了解心包积液量, 评价疗效, 治疗期间若出现呕吐、疼痛、发热、骨髓抑制等反应均予以相应对症治疗。

1.3 观察指标及疗效评定

观察指标: 近期疗效、生活质量改善率和不良反应。疗效判定: 采用 WHO 制定的相关标准: ①完全缓解(CR): 心包积液消失, 症状缓解并且至少维持 4 周; ②部分缓解(PR): 心包积液减少比例 ≥ 50%, 症状部分缓解并且至少维持 4 周; ③稳定(SD): 心包积液被部分吸收, 但比例 < 50%, 或较前积液量增加 ≤ 25%; ④进展(PD): 经过治疗后, 患者心包内的积液量较前增加 > 25%。CR 和 PR 判定为有效, 总有效率 = (CR + PR) / 总例数 × 100%。生活质量: 根据 KPS 评分, KPS 评分提高 ≥ 10 分为改善, KPS 评分降低 ≥ 10 分为下降, KPS 评分变化 < 10 分为稳定。不良反应评价: 按照 WHO 抗癌药急性与亚急性毒副反应分级标准^[1]。

1.4 统计学处理

数据采用 SPSS19.0 统计软件进行分析和处理, 使用 χ^2 检验比较两组间数据, 检验水准 $\alpha = 0.05, P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗情况

治疗组有 1 例在第 2 次心包灌注时出现高热, 进行对症治疗而顺延第 3 次治疗时间 5 天。对照组有 5 例因出现 III 级骨髓抑制伴发热或 IV 级骨髓抑制而导致顺铂减量 25%, 并有 3~7 天不等的治疗时间顺延, 其中有 4 例再次出现 III~IV 级骨髓抑制而导致顺铂减量 50%。其余患者均完成既定治疗方案。

2.2 近期疗效比较

治疗组总有效率为 59.3%(16/27)、对照组为 64.0%(16/25), 差异无统计学意义($P > 0.05$)。从中筛选出 C 反应蛋白 (CRP) 升高的亚组进行比较, 治疗组总有效率为 77.8%(14/18), 对照组为 43.8%(7/16), 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后 CRP 下降率进行比较, 治疗组为 83.3%(15/18)、对照组为 43.8%(7/16), 差异有统计学意义($P < 0.05$) (Table 2)。

2.3 生活质量比较

治疗组 KPS 评分改善率为 59.3%(16/27), 对照组为 32.0%(8/25), 差异有统计学意义($P < 0.05$) (Table 3)。

2.4 不良反应比较

对照组的骨髓抑制、消化道反应发生率高于治疗组, 而治疗组的发热反应高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 心功能损害、肝肾功能损害方面两组无统计

学差异($P > 0.05$) (Table 4)。

3 讨论

多数肿瘤晚期出现的恶性心包积液是一个复杂、多因素的过程, 肿瘤浸润或转移至心包后肿瘤新生血管形成及血管通透性增高是恶性心包积液形成的重要机制之一。常规治疗方式分为全身和局部治疗两种。但全身化疗对恶性心包积液

Table 2 Comparison of short-term curative effect between the two groups

	Treatment group	Control group	χ^2	P
All	27	25		
CR	2	3		
PR	14	13		
SD	5	5		
PD	6	4		
CR+PR(%)	59.3	64.0	0.123	0.726
Sub-group with elevated CRP	18	16		
CR	2	0		
PR	12	7		
SD	3	5		
PD	1	4		
CR+PR(%)	77.8	43.8	2.837	0.076
CRP decreased after treatment	15	7	4.208	0.030

Table 3 Comparison of KPS between the two groups

Groups	N	Improve	Stable	Deteriorate	Improvement rate(%)	χ^2	P
Treatment group	27	16	7	4	59.3	3.881	0.049
Control group	25	8	8	9	32.0		

Table 4 Comparison of adverse reactions between the two groups

Adverse reactions	Treatment group (n=27)	Control group (n=25)	χ^2	P
Bone marrow depression	3	14	9.934	0.001
I~II	3	9		
III~IV	0	5		
Gastrointestinal reaction	3	13	8.359	0.001
I~II	2	8		
III~IV	1	5		
Functional lesion of liver and kidney	1	3	0.361	0.341
I~II	1	2		
III~IV	0	1		
Fever	10	2	4.638	0.020
I~II	9	2		
III~IV	1	0		
Cardiac functional damage	14	10	0.734	0.392
I~II	8	6		
III~IV	6	4		

有效率 34.5%,仅适用于部分化疗效果好的疾病,如小细胞肺癌、急性白血病等。腔内灌注药物是局部治疗恶性心包积液的主要方法,如 5-Fu、顺铂、丝裂霉素,因无心脏毒性而常被选用。既往化疗方案中的许多化疗药物在治疗的过程中对心脏存在潜在的毒性作用,比如蒽环类药物、环磷酰胺、曲妥珠单抗、阿仑单抗对心肌的毒性,伊马替尼、多西他赛可引起水肿,甚至大量心包积液^[2]。胸部尤其是纵隔接受放射治疗,心脏照射超过 4 500cGy,可能出现心包积液、心律失常、心功能不全^[3]。既往治疗方案的影响是混杂因素,但是本研究例数较少,统计可能出现较大倚偏,后续的大样本研究中可进行分层分析。

我们选用顺铂作为对照,而研究药物榄香烯是从姜科植物温郁金中提取的抗癌有效成分,其作用机制为:①榄香烯乳有直接抗肿瘤作用,抑制多种肿瘤细胞的 DNA/RNA 合成^[4],阻滞细胞周期,并诱导肿瘤细胞凋亡^[5];②榄香烯腔内给药,浓度较高,可产生无菌性炎症反应,使间皮细胞纤维化,粘连闭锁浆膜腔,且对机体刺激轻微,无骨髓抑制和消化道反应等;③逆转肿瘤细胞耐药,多药耐药(MDR)是肿瘤细胞免受化疗药物攻击最重要的细胞防御机制,其发生与肿瘤细胞膜 P-糖蛋白(P-gp)密切相关,编码 P-gp 的基因为 *MDR* 基因,而榄香烯能够对 *MDR1* 基因高表达的耐药细胞株产生较强的抑制作用^[6],与化疗药物联合甚至有协同诱导细胞毒作用,包括顺铂^[7]、紫杉醇^[8];④榄香烯抑制血管生成,抑制肿瘤细胞转移,下调 MMP-2、MMP-9 表达^[9];⑤改善细胞免疫功能,参与 NK 细胞、LAK 细胞对肿瘤杀伤的免疫调控作用,对辅助性 T 细胞和杀伤/抑制性 T 细胞均有促进作用^[10]。

我们查阅文献发现,榄香烯治疗恶性心包积液方面的资料极少,然而在治疗胸腔积液方面尚有一些资料可借鉴。孙蕾等^[11]进行的一项 Meta 分析显示榄香烯治疗肺癌胸腔积液的近期疗效明显高于顺铂和高糖组,与博来霉素和白介素-2 的近期疗效相仿。另一项治疗恶性胸腔积液 Meta 分析^[12]纳入患者榄香烯组 371 例,DDP 组 361 例,客观有效率为 82.75%和 61.5%,分析结果显示,榄香烯疗效显著高于顺铂。Chen 等^[13]进行的一项 Meta 分析也显示榄香烯治疗肺癌恶性胸腔积液疗效优于顺铂。马必东^[14]报道,榄香烯联合顺铂治疗肺癌晚期心包转移优于顺铂单药,总有效率分别为 80.8%和 54.2%,不良反应主要是呕吐及胸痛,差异无统计学意义。以上报道与本研究结果基本一致,榄香烯在治疗恶性浆膜腔积液方面有确切疗效,且不增加不良反应,其总有效率为 60%~85%,尤其是榄香烯联合化疗药物的有效率可达 80%以上,明显优于榄香烯单药。但是恶性心包积液不同于恶性胸腹腔积液,治疗期间可能存在心功能损害,因此能否两药联合应用还需谨慎,需要大样本的循证医学证据支持。

在统计分析时,我们注意到 CRP 升高的亚组中,榄香烯组对比顺铂组在近期有效率上似乎有优势,尽管无统计学意义,但这种优势仍不能忽视,而且 CRP 在治疗有效的患者中

明显下降,榄香烯组与顺铂组的治疗后 CRP 下降率差异有统计学意义。这个现象到底是单纯的巧合还是存在必然性,结合以上的文献,我们分析可能与榄香烯的间接调节细胞免疫作用有关。国内外有文献报道,在肿瘤病灶周围会聚集数量可观的活化巨噬细胞、淋巴细胞,其释放的炎症介质,如 IL-6、TNF- α ,在肝脏中刺激 CRP 合成,而 CRP 作用于肿瘤细胞后保护瘤细胞免于发生化疗药物诱导的凋亡,并刺激肿瘤细胞合成和分泌更多的炎症因子,如此形成了一个恶性循环,CRP 成为了恶性循环中的重要物质^[15]。Zhong 等^[16]研究发现榄香烯能抑制巨噬细胞 RAW264.7 的浸润,抑制巨噬细胞分泌 IL-6、TNF- α ,下调 *IL-6* 基因表达,减少肿瘤细胞 IL-6 的自分泌。榄香烯还能下调辅助性 T 细胞 IL-17、IL-6、IL-23 的表达,而这些白细胞介素在癌症发生中起着重要作用,是结肠癌的不良预后因子^[17]。综上所述,榄香烯能抑制巨噬细胞 IL-6、TNF- α 的分泌,从而减少 CRP 的表达,抑制肿瘤炎症反应,间接发挥抗肿瘤作用。榄香烯在肿瘤相关炎症方面的研究进展,为其临床应用提供了新思路。但是 CRP 与榄香烯疗效之间的相关性,CRP 作为一个非特异性的急性炎症反应指标,能否作为一个独立的肿瘤预测因素,还不完全可靠,发热、集落刺激因子均可影响 CRP 的分泌。因此在临床工作中,还需结合患者的实际情况,适时合理的应用该指标来指导临床工作。本研究的样本量较少,尚不足以证实 CRP 与榄香烯的确切关系,但不失为一个令人感兴趣的研究点,可以进一步挖掘探讨。

本研究结果显示榄香烯对比顺铂治疗恶性心包积液的总有效率无优势,但在改善生活质量方面有明显优势,榄香烯的骨髓抑制和消化道反应均明显低于顺铂,不良反应可耐受。因此,在临床工作中,恶性心包积液患者耐受性较差的、预后不良、以改善生活质量为主要治疗目的,可优先选择榄香烯。

参考文献:

- [1] Zhou JC. Practice of medical oncology treatment [M]. Beijing: Beijing Science and Technology Press, 2010. [周际昌. 实用肿瘤内科治疗 [M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2010.]
- [2] Wickramasinghe CD, Nguyen KL, Watson KE, et al. Concepts in cardio-oncology: definitions, mechanisms, diagnosis and treatment strategies of cancer therapy-induced cardiotoxicity [J]. *Future Oncol*, 2016, 12(6): 855-870.
- [3] Nitsche M, Pahl R, Huber K, et al. Cardiac Toxicity after Radiotherapy for Breast Cancer: Myths and Facts [J]. *Breast Care (Basel)*, 2015, 10(2): 131-135.
- [4] Hu Z, Wu H, Li Y, et al. β -Elemene inhibits the proliferation of esophageal squamous cell carcinoma by regulating long noncoding RNA-mediated inhibition of hTERT expression [J]. *Anticancer Drugs*, 2015, 26(5): 531-539.

- [5] Li CL, Chang L, Guo L, et al. β -elemene induces caspase-dependent apoptosis in human glioma cells in vitro through the upregulation of Bax and Fas/ FasL and down-regulation of Bcl-2 [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15 (23):10407-10412.
- [6] Zhang GN, Ashby CR Jr, Zhang YK, et al. The reversal of antineoplastic drug resistance in cancer cells by β -elemene [J]. Chin J Cancer, 2015, 34(3):45.
- [7] Li QQ, Wang G, Liang H, et al. β -Elemene promotes cisplatin-induced cell death in human bladder cancer and other carcinomas[J]. Anticancer Res, 2013, 33(4):1421-1428.
- [8] Zou B, Li QQ, Zhao J, et al. β -Elemene and taxanes synergistically induce cytotoxicity and inhibit proliferation in ovarian cancer and other tumor cells [J]. Anticancer Res, 2013, 33(3):929-940.
- [9] Shi H, Liu L, Liu L, et al. β -Elemene inhibits the metastasis of B16F10 melanoma cells by downregulation of the expression of uPA, uPAR, MMP-2, and MMP-9[J]. Melanoma Res, 2014, 24(2):99-107.
- [10] Alberti TB, Marcon R, Bicca MA, et al. Essential oil from *Pterodon emarginatus* seeds ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by modulating Th1/Treg cell balance[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 155(1):485-494.
- [11] Sun L. The meta-analysis of elemene intrapleural injection in the treatment of lung cancer malignant pleural effusion [J]. Journal of Emergency in Traditional Chinese Medicine, 2013, 22(9):1494-1495. [孙蕾. 榄香烯胸腔内注射治疗肺癌恶性胸腔积液的 Meta 分析[J]. 中国中医急症, 2013, 22(9):1494-1495.]
- [12] Yao DJ. The meta-analysis of comparison of elemene and cisplatin in the treatment of malignant pleural effusion[J]. Chinese Journal of Traditional Medical Science and Technology, 2014, 21(4):468-469. [姚德蛟. 中药提取物榄香烯对比顺铂胸腔内注射治疗恶性胸腔积液疗效的系统评价[J]. 中国中医药科技, 2014, 21(4):468-469.]
- [13] Chen J, Chen YJ, Wu MD. Herbal extract elemene intrathoracic injection in the treatment of lung cancer patients with malignant pleural effusion: a meta-analysis[J]. J Cancer Res Ther, 2014, 10(Suppl 1):56-59.
- [14] Ma BD. Analysis of efficacy and safety of elemene combined with cisplatin in the treatment of 28 cases of advanced lung cancer with pericardial metastasis[J]. Chinese Community Doctors, 2014, 30(30):53-54. [马必东. 榄香烯联合顺铂治疗肺癌晚期心包转移 28 例疗效及安全性分析[J]. 中国社区医师, 2014, 30(30):53-54.]
- [15] Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, et al. Elevated preoperative serum C-reactive protein levels are associated with poor survival in patients with colorectal cancer[J]. Hepatogastroenterology, 2014, 61(136):2236-2240.
- [16] Zhong Y, Liu J, Huo WM, et al. β -Elemene reduces the progression of atherosclerosis in rabbits[J]. Chin J Nat Med, 2015, 13(6):415-420.
- [17] Wang K, Karin M. The IL-23 to IL-17 cascade inflammation-related cancers[J]. Clin Exp Rheumatol, 2015, 33(4 Suppl 92):S87-S90.

关于作者版面费汇款的有关要求

为了便于财务统一管理,防止商务网站虚假征稿骗取版面费,从 2016 年起作者缴纳版面费须从银行汇款,必须注明稿号、第一作者姓名。不接受邮局汇款,严禁用信件夹寄现金。同时由于营改增的实施,从 2016 年 5 月起,版面费发票改为国税发票,如您的版面费发票抬头为单位名称,需提供贵单位的税号或组织机构代码证号,请您在百忙中,向贵单位财务部门咨询一下!并在网上投稿作者版面费登记栏中,完善税号登记信息,以便开具发票;如果您的版面费发票抬头是个人,则不需税号。谢谢合作!

相关问题,可以拨打 0571-88122280 进行咨询。

银行汇款

户名:浙江《肿瘤学杂志》社

账号:1202020009900009865

开户行:中国工商银行杭州半山支行