

鸦胆子油胸腔内灌注对恶性胸腔积液患者生活质量及胸水 DNA 倍体的影响

高静东 李湧健 张少朋
(苏州市中医医院,江苏苏州 215000)

摘要 目的:观察鸦胆子油胸腔内灌注对恶性胸腔积液患者生活质量及胸水 DNA 倍体的影响。方法:35 例恶性胸腔积液患者,胸腔内灌注鸦胆子油,观察患者治疗前后卡氏评分、血细胞指标变化情况,并在治疗前后抽取胸水进行 DNA 倍体分析。结果:鸦胆子油治疗后,患者卡氏评分较治疗前明显提高,白细胞、血红蛋白、血小板指标较治疗前无明显差异。治疗前 29 例患者 DNA 倍体分析为阳性。6 例患者 3 次灌注治疗后 DNA 倍体转为阴性,胸水量极少拔引流管;15 例患者 5 次灌注后 DNA 倍体转为阴性但积液量仍较多,再灌注鸦胆子油,直至 24h 胸水量极少时拔管。结论:鸦胆子油治疗恶性胸腔积液疗效显著,毒副作用低,能有效控制恶性胸腔积液,患者易于接受。临床可根据胸水中非整体细胞所占的比率变化来评价疗效,并决定继续使用原药物或更换药物。

关键词 恶性胸腔积液 鸦胆子油 DNA 倍体分析

中图分类号 R730.6

文献标识码 A

文章编号 1672-397X(2014)03-0032-02

近年来,我们采用胸腔内注入鸦胆子油的方法治疗恶性胸腔积液患者 35 例,获得较好的疗效,现报道如下。

1 临床资料

35 例均为 2011 年 1 月至 2013 年 7 月本院收治的恶性胸腔积液患者。其中男 24 例,女 11 例;年龄最大 86 岁,最小 33 岁,平均年龄(62.40±13.05)岁;肺癌 21 例,肝癌 2 例,卵巢癌 3 例,软组织肉瘤 3 例,腮腺癌 1 例,结肠癌 3 例,宫颈癌 1 例,胃肠间质瘤 1 例。

2 治疗方法

采用广州佛山特种医用导管有限责任公司,CF-ABC 16Gax20cm 一次性使用中心静脉导管,在胸部 B 超定位后,患者半卧位或坐位,取腋中线或腋后线 7~9 肋间为穿刺点。利多卡因局麻后,用中心静脉导管针行胸腔穿刺,抽出液体后,送入导丝,拔出穿刺针,沿导丝将导管送入胸腔内,留置导管总长度为 10~15cm,拔出导丝后,如回抽有液体流出,用带肝素帽封管,并用贴膜将导管固定于胸壁上,将导管与一次性引流袋连接,持续引流。胸片或 B 超示胸水排净后,开始向胸腔内注入鸦胆子油(沈阳药大药业有限责任公司,生产批号:Z21020639)50mL,利多卡因(徐州莱恩药业有限公司,生产批号:H32023258)0.1g。灌注完闭后,封闭引流管。隔日 1 次,连续灌注 5 次。

3 疗效观察

3.1 生活质量及安全性评价 记录患者治疗前后卡氏评分,检测治疗前后白细胞(WBC)、血红蛋白(HGB)和血小板(PLT)指标。

3.2 DNA 倍体分析 每次鸦胆子油灌注前抽取胸腔积液 30mL,进行 DNA 倍体分析。采用美国 BD Biosciences 公司生

产的 BD FACSC anto TM II 型流式细胞仪以及 DNA 倍体分析配套试剂盒。取胸水 30mL,予肝素抗凝后,分别装入 10mL 试管中,离心 5min 之后弃上清液,再用生理盐水洗涤,离心 5min 之后弃上清液。如沉淀中有红细胞,则加入红细胞溶解液 1mL,混匀振荡,避光,室温静置 10min,离心 5min 之后弃上清液,再用 PBS 液洗涤 1~2 次,离心 5min 后弃上清液,制成单细胞悬液。取单细胞悬液 1mL,加入 DNA 倍体分析试剂盒 A 液(细胞膜穿透液)250μL,室温孵育 10min,之后加入 B 液(RNA 消化酶)200μL,室温孵育 10min,最后加入冷 C 液(PI 染液)200μL,避光孵育 10min,细胞悬液经 300 目筛过滤后上机检测。

3.3 统计学方法 采用 SPSS13.0 软件进行统计分析,率的比较采用卡方检验,治疗前后数据比较采用 *t* 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 患者治疗前后卡氏评分变化 治疗前患者卡氏评分(57.35±13.77)分,治疗后卡氏评分(63.53±11.25)分,治疗后明显高于治疗前($P<0.05$)。表明使用鸦胆子油胸腔灌注后,卡氏评分较前提高,患者生活质量较前改善。

3.4.2 患者治疗前后血常规指标变化 见表 1。治疗前后患者外周血白细胞、血红蛋白、血小板等指标无明显变化($P>0.05$)。说明鸦胆子油对骨髓抑制不明显,对血常规影响较小,具有疗效好、毒副作用小的优点。

表 1 患者治疗前后外周血白细胞、血红蛋白、血小板指标变化

时间	例数	WBC($\times 10^9/L$)	PLT($\times 10^9/L$)	HGB(g/L)
治疗前	35	8.17±2.60	271.88±115.71	114.59±24.35
治疗后	35	7.69±3.21	289.32±20.87	112.59±20.87

3.4.3 患者治疗前后 DNA 倍体变化 依据 FCM 肿瘤诊断的标准^[1],应用 ModFit LT 2.0 软件进行分析,同时以正常人外周血淋巴细胞作为正常二倍体对照,被测标本细胞 DNA 含量峰值与对照标本细胞二倍体峰值之比为 DNA 指数(DI),二倍体 DI 为 (1 ± 0.1) ,DI 不在 (1 ± 0.1) 范围者为异倍体。

35 例患者初次 DNA 倍体分析阳性 29 例,阳性率 82.8%。对胸水分析阳性的患者在每次灌注前留取胸水,进行 DNA 倍体分析。6 例患者 3 次灌注后 DNA 倍体转为阴性,胸水量又极少引流管;15 例患者 5 次灌注后 DNA 倍体转为阴性但积液量仍较多,再灌注鸡胆子油,直至 24h 胸水量极少时拔管;8 例患者 5 次灌注后 DNA 倍体仍为阳性给予更换药物治疗。治疗过程 DNA 倍体分析结果变化见图 1、图 2。图 1 为某患者治疗前胸水 DNA 倍体分析,非整倍体细胞数为 44.97%;图 2 为同一患者 5 次灌注后 DNA 倍体分析,非整倍体细胞数下降为 0.79%。

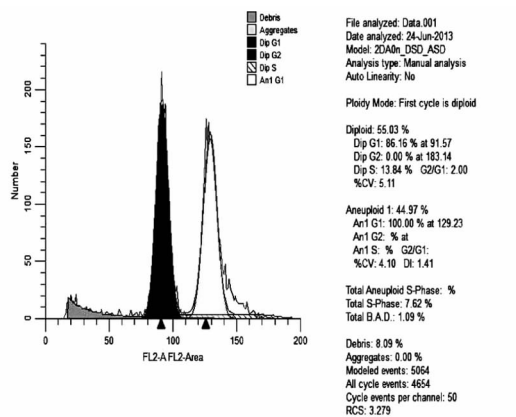


图 1 患者治疗前胸水 DNA 倍体分析

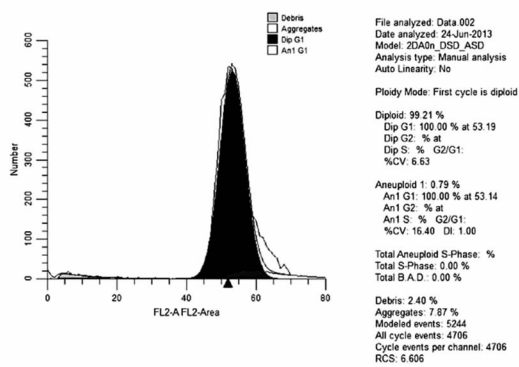


图 2 患者治疗后胸水 DNA 倍体分析

3.5 远期疗效 通过对 29 例初次 DNA 倍体分析阳性患者进行随访,其中积液控制少于 3 个月者 10 例,占 34.5%;3~6 个月者 15 例,占 51.7%;大于 6 个月者 4 例,占 13.8%。

4 讨论

恶性胸腔积液主要由于肿瘤细胞侵犯胸膜并在胸腔内种植所致,是晚期肿瘤的常见并发症之一,多增长迅速,压迫纵隔、心脏及肺组织,从而影响呼吸及循环功能,影响患者的生存状况并威胁患者的生命。

鸡胆子是一种传统中药,又名老鸡蛋、苦参子,味苦,性寒,有毒,有清热解毒、截疟治痢、腐蚀赘疣之功效。鸡胆

子油是由鸡胆子脂肪酸中提取而成的新型抗癌药物,具有抗肿瘤和提高机体免疫功能的作用^[2],对肿瘤细胞增殖周期具有直接杀伤和抑制作用,能抑制多种癌细胞的 DNA 合成。其在体内可定向分布,对抗肿瘤药物有增敏作用而且毒副作用低,对骨髓无抑制作用^[3-5]。本研究结果表明,胸腔灌注鸡胆子油治疗恶性胸腔积液,具有疗效显著、毒副作用低的优点,能有效控制恶性胸腔积液,且无明显胸痛,患者易于接受。其作用机制有可能在于药物对肿瘤细胞的直接杀伤作用,鸡胆子油与癌细胞有较强亲和力,能够黏附在癌细胞周围时间较长,从而充分发挥抗癌作用;灌注药物后,抗癌药物的有效成分能直接接触胸膜组织,并产生化学性炎症反应,破坏细胞膜,使积液的产生减少或停止,促进胸膜粘连、纤维化,从而封闭胸膜腔,达到控制胸水的目的。

人体正常细胞均为二倍体(23 对染色体),而肿瘤细胞常常发生染色体突变,导致染色体的结构和数目异常,在胸水中检测到细胞 DNA 异倍体可高度提示为恶性肿瘤细胞,具有很高的特异性。因此,DNA 倍体分析在恶性胸腔积液方面有一定的临床应用价值^[6]。目前在胸水治疗中,诊断恶性胸腔积液常无统一标准,多依据病史、胸水常规是否为渗出液和胸水中是否找到肿瘤细胞来判断。而对胸水疗效的评价,亦无统一的标准,更缺少对胸水中肿瘤细胞数量的变化分析。因此,我们借鉴流式细胞检测技术,用 DNA 倍体分析方法,间接判断胸腔积液中肿瘤细胞数目,从而对恶性胸腔积液的治疗效果进行评价。我们研究发现,经多次灌注鸡胆子油药物,如果非整倍体细胞数仍较高,说明肿瘤细胞已产生耐药,应及时更换灌注药物,如治疗后倍体分析转阴性,但积液量仍较多,说明仍有渗出,可继续应用灌注鸡胆子油,增加局部无菌性炎症,减少渗出,促进胸膜粘连、纤维化,减少或控制胸水。该方法操作简便,灵敏性和特异性高,实用性强,值得进一步研究。

5 参考文献

- [1] Klein FA,Herr HW,Sogani PC,et al.Detection and follow up Of carcinoma of urinary bladder by flowcytometry.Cancer, 1982,50:389
- [2] 朱春荣,王庆才,陈凯.鸡胆子油乳注射液治疗中晚期恶性肿瘤 79 例.江苏中医药,2002,23(11):30
- [3] 韩芍亭.新编抗肿瘤药物手册.济南:山东科学技术出版社, 1995:240
- [4] 李佩文.中西医结合临床肿瘤学.北京:中国中医药出版社,1996:111
- [5] 司品现,王君,张士霞,等.鸡胆子油乳对化疗病人的骨髓保护作用.河南肿瘤杂志,1996,9(1):71
- [6] Saha I,Dey P,Vhora H,et al.Role of DNA Flow Cytometry And Image Cytometry In Effusion Fluid.Diag Cytopathol, 2000,22(20):81

第一作者:高静东(1975-),男,医学博士,副主任中医师,从事中西医结合治疗恶性肿瘤研究。gaojingdong10@163.com

收稿日期:2013-09-29

编辑:韦杭吴宁