

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.04.021

榄香烯注射液肺癌术中淋洒和术后留置的可行性研究

师磊,任风海,金相元,郎耀国,曲昌发[△]

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院胸外科,黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要:目的 观察伴有胸膜受侵或转移淋巴结破损的肺癌患者术中应用榄香烯注射液的临床效果。方法 选取医院2015年1月至2017年2月行手术治疗的Ⅱ期及Ⅲ期肺癌患者181例,其中85例术中胸腔淋洒和术后胸腔留置榄香烯注射液(观察组),96例术中应用0.9%氯化钠注射液胸腔冲洗(对照组),对患者的临床病理资料进行回顾性分析。结果 两组患者术后第1天的血常规、转氨酶和肌酐等水平,术后并发症如感染和过敏反应发生例数及胸腔引流量比较,差异无统计学意义($P>0.05$);术后随访中,胸腔内转移抑制例数比较,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组切口种植及复发例数少于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 榄香烯注射液术中胸腔淋洒和术后胸腔留置对于肺癌患者术后恢复无明显影响,且可预防术后胸腔内转移,安全可行。

关键词:榄香烯注射液;肺癌;术中淋洒;胸腔留置;胸腔内转移;术后恢复;安全性

中图分类号:R285

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)04-0061-04

Feasibility of Intraoperative Thoracic Sprinkling and Postoperative Thoracic Indwelling of Elemene Injection in Patients with Lung Cancer

Shi Lei, Ren Fenghai, Jin Xiangyuan, Lang Yaoguo, Qu Changfa

(Department of Thoracic Surgery, Cancer Hospital Affiliated to Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, China 150081)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Elemene Injection in treating lung cancer patients with pleural invasion or metastatic lymph nodes breakage. **Methods** Totally 181 patients with lung cancer of stage II or III treated by surgery in our hospital

第一作者:师磊(1992-),男,在读硕士研究生,研究方向为EGFR和VEGF与非小细胞肺癌分化程度的关系,(电子信箱) suizhou20170808@163.com。

[△]通信作者:曲昌发(1962-),男,博士后,主任医师,研究方向为EGFR和VEGF与非小细胞肺癌分化程度的关系,(电子信箱) qh1101334@163.com。

功能,促进卵巢黄体的形成;当归、熟地等不仅可滋养肝肾,同时可活血化瘀,还可显著改善卵巢周围血液循环,有利于促进成熟卵泡的排出^[15]。全方共用,可填精补肾,助阳转阴,促进排卵。本研究结果显示,热敏灸联合补肾活血汤具有较好的临床疗效。

综上所述,热敏灸联合补肾活血汤能显著提高肾虚血瘀证排卵功能障碍不孕症患者的排卵率及妊娠率,且经济方便,安全性良好,值得进一步研究。

参考文献:

- [1] 崔 晗,吕杰强. 中药治疗排卵障碍性不孕症的临床疗效观察[J]. 中国公共卫生,2015,31(A01):232.
- [2] Sanchez E, Giviziez CR, Sanchez HM, et al. Low progesterone levels and ovulation by ultrasound assessment in infertile patients[J]. J Bras Reprod Assist, 2015, 20(1): 13-16.
- [3] 刘广霞. 针灸治疗无排卵型月经不调63例[J]. 安徽中医学院学报, 2011, 30(1): 40-41.
- [4] 谢 幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 第8版. 北京:人民卫生出版社, 2013: 367-368.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002: 215-216.
- [6] 崔 芳,邵雪艳,郭鹏波,等. 王希浩教授治疗排卵障碍性不孕症经验[J]. 光明中医, 2011, 26(5): 896-897.
- [7] Badawy A, Gibreal A. Clomiphene citrate versus tamoxifen for

ovulation induction in women with PCOS: a prospective randomized trial[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2011, 159(1): 151-154.

- [8] 范晓迪,马 堃,单 婧,等. 补肾活血类中药治疗排卵障碍性不孕的系统评价[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(19): 82-84.
- [9] 黎治平,郑 智,王丽君,等. 热敏灸治疗改善大肠癌化疗患者症状群疗效评价[J]. 中国针灸, 2015, 35(10): 1010-1013.
- [10] 傅 娇,田 莹,黄云月. 加减鹿菟颗粒联合热敏灸治疗肾虚血瘀型排卵障碍的临床观察[J]. 北京中医药, 2015, 34(7): 574-576.
- [11] 傅 娇,田 莹,黄云月. 热敏灸联合补肾活血中药治疗排卵功能障碍不孕症的前瞻性研究[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(3): 125-127.
- [12] 李 杰. 中医辨证周期给药治疗排卵障碍性不孕症的临床研究[J]. 医学信息, 2010, 5(12): 3511-3512.
- [13] 张 勇. 高才达主任医师学术思想和临床经验总结及丹松生脉饮治疗房性期前收缩的临床研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2016.
- [14] 唐佑任,戴承杰. 中药治疗不孕症之医案报告[J]. 中医药研究论坛, 2016, 19(2): 127-137.
- [15] 杨燕妮,杨贤海,陈小玲,等. 经期热敏灸治慢性盆腔炎寒凝胞宫证临床观察[J]. 中医临床杂志, 2014, 24(10): 954-955.

(收稿日期:2017-11-28)

from January 2015 to February 2017 were selected. Among them, 85 patients were treated with intraoperative thoracic sprinkling and postoperative thoracic indwelling of Elemene Injection(the observation group), 96 patients were treated with intraoperative lavage of 0.9% Sodium Chloride Injection(the control group). The clinical and pathological data of the patients were analyzed retrospectively.

Results There was no significant difference in blood routine, level of transaminase and creatinine in the first day after operation, post-operative complications such as the cases of infection and anaphylaxis, and the chest drainage volume between the two groups ($P > 0.05$). In the postoperative follow-up, the cases of intrapleural metastasis suppressive in the two groups were statistically significant ($P < 0.05$). The cases of incision planting and recurrence in the observation group were less than those in the control group, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** Intraoperative thoracic sprinkling and postoperative thoracic indwelling of Elemene Injection for treating patients with lung cancer has no significant effect on postoperative recovery, and can prevent intrathoracic metastasis after operation, which is safe and feasible.

Key words: Elemene Injection; lung cancer; intraoperative sprinkling; thoracic indwelling; intrapleural metastasis; postoperative recovery; safety

世界范围内肺癌发病率呈逐年上升趋势,每年新确诊病例约160万,死亡率在恶性肿瘤居首,也是我国最常见的恶性肿瘤^[1]。当今肺癌治疗仍以手术治疗为主,放射治疗、化学治疗(简称放疗、化疗)及靶向治疗为辅。I期肺癌患者术后有30%~40%最终死于复发或转移^[2]。最早发生的微转移可能是胸膜腔内部的转移,也是引起肺癌患者术后早期复发和转移的原因之一^[3]。肺癌术后相关的放疗、化疗等辅助治疗可预防肿瘤复发和转移。榄香烯胸腔内注射可有效控制肺癌恶性胸腔积液,有效率可超过70%,并可显著抑制肺癌胸膜腔转移瘤的生长,且有较好的胸膜腔封闭效果,能降低胸腔积液再发生的风险^[4-6]。榄香烯是从中草药姜科植物分离出来的具有抗肿瘤作用的药物,分为 α -榄香烯、 β -榄香烯以及 γ -榄香烯3种。 β -榄香烯(1-甲基-1-乙基-2,4-二异丙基环己烷)为榄香烯的主要成分(60%~72%)^[7]。药理学研究表明,其在肺癌、胃癌、卵巢癌、胰腺癌等多种肿瘤中有较好疗效^[8-11]。 β -榄香烯在直接抗肿瘤的同时也可保护免疫功能,不仅协同放疗、化疗,缓解癌痛,还具有升高白细胞水平和抑制血小板聚集等特性^[12]。其抗癌作用优于一些传统的化疗药物,且毒副反应小,对肝、肾功能无明显损害,不发生骨髓抑制,长期使用无明显耐药性^[13]。基于榄香烯可抑制肺癌胸膜腔转移瘤生长的机制,本研究中于肺癌术中胸腔淋洒和术后胸腔留置榄香烯,观察是否可抑制胸膜受

侵肺癌患者术后胸腔和切口种植。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:未进行术前化疗或放射治疗;肿瘤患者体力状况美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分为0分或1分;术前签署知情同意书;进行肺内肿物完全切除及系统淋巴结清扫且术后病理证实为完全切除;术后病理证实为非小细胞肺癌;病理分期为Ⅲa-N2。本研究均经过我院医学伦理协会审核批准。

排除标准:术前进行化疗或放疗;术后病理证实为小细胞肺癌;术后病理证实肺内肿物未达到完全切除标准;淋巴结清扫信息不明确;除肺癌外还患有其他恶性肿瘤;术后发生重度感染;手术时患有严重的心脏、肝脏、肾脏及精神疾病。

病例选择与分组:选取我院2015年1月至2017年2月术中发现肺表面有胸膜受侵及胸腔有转移淋巴结破损的Ⅱ、Ⅲ期肺癌患者181例,术后均行化疗。按治疗方法的不同分为观察组(85例)和对照组(96例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

观察组患者打开胸腔后用100 mL 0.9%氯化钠注射液冲洗胸腔并收集冲洗液;术中以10 mL/15 min的速率淋洒榄香烯注射液(石药集团远大<大连>制药有

表1 两组肺癌患者一般资料比较

项目	观察组($n=85$)		对照组($n=96$)		χ^2/t 值	P值
	Ⅱ期($n=50$)	Ⅲ期($n=35$)	Ⅱ期($n=58$)	Ⅲ期($n=38$)		
例数	50	35	58	38	0.048	0.827
年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	68.48 $\pm$ 9.67		67.41 $\pm$ 8.60		0.782	0.435
性别(例)						
男	28	20	32	22		
女	22	15	26	16	0.001	0.976
吸烟(例)						
是	44	31	50	33		
否	6	4	8	5	0.128	0.720
病理类型(例)						
鳞状细胞癌	18	12	21	16		
腺癌	32	23	37	22	0.203	0.651

限公司,国药准字 H20110114,规格为每支 10 mL:0.2 g),手术开始到结束共用药 40 mL;100 mL 0.9% 氯化钠注射液第 2 次冲洗胸腔并收集冲洗液;术闭胸腔留置榄香烯注射液 20 mL。对照组患者打开胸腔后用 100 mL 0.9% 氯化钠注射液冲洗胸腔并收集冲洗液;术闭以 100 mL 0.9% 氯化钠注射液第 2 次冲洗胸腔并收集冲洗液。

1.3 观察指标

记录术后第 1 天两组患者血常规,肝、肾功能,胸腔

引流量,感染和过敏反应等外科观察指标,术后随访患者有无胸腔内转移、切口种植及复发等。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 19.0 统计学软件分析。计数资料采用 χ^2 检验和 Fisher 精确检验,组间计量资料采用独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 4。

表 2 两组肺癌患者血液学指标及肝肾毒性比较

指标			观察组($n=85$)		对照组($n=96$)		χ^2 值	P 值
			Ⅱ 期($n=50$)	Ⅲ 期($n=35$)	Ⅱ 期($n=58$)	Ⅲ 期($n=38$)		
血常规(例)	白细胞数	减少	0	0	0	0	0.103	0.749
		增加	45	28	51	33		
	Hb(g/dL)	10~12	1	2	0	4	1.000 [#]	1.000 [#]
		≤ 10	0	1	0	1		
肾毒性(例)	血小板下降		0	0	0	0	0.014	0.905
	UREA 升高		5	6	5	8		
	CREA 升高		2	3	2	4		
肝毒性(例)	转氨酶升高		15	21	17	23	0.009	0.926
	γ -GGT 升高		6	8	7	9		
	黄疸指数升高		2	5	3	5		

注:[#]表示行 Fisher 精确检验。下表同。Hb 为血红蛋白,UREA 为尿素,CREA 为肌酐, γ -GGT 为 γ -谷氨酰转氨酶。

表 3 两组肺癌患者术后外科观察指标比较

指标	观察组($n=85$)		对照组($n=96$)		t/χ^2 值	P 值
	Ⅱ 期($n=50$)	Ⅲ 期($n=35$)	Ⅱ 期($n=58$)	Ⅲ 期($n=38$)		
胸腔引流量($\bar{X} \pm s$, mL)	676 $\pm$ 51	798 $\pm$ 64	684 $\pm$ 54	810 $\pm$ 71	1.121	0.264
非感染性发热(例)	5	8	4	10	0.018	0.893
感染热(病原菌,例)	2	3	3	6	0.406	0.524
过敏反应(例)	0	1	0	0	0.470 [#]	

表 4 两组肺癌患者术后随访情况比较

术后随访	观察组($n=85$)	对照组($n=96$)	P 值
90 d 内死亡	0	0	
胸膜转移	1	8	0.024 [#]
切口种植	0	3	0.249 [#]
半年内复发转移	3	8	0.222 [#]

3 讨论

造成术后胸膜腔内转移和切口种植的原因有很多,有肿瘤自身细胞学特性及患者自身免疫力低下的因素,也有因为手术不重视无瘤操作原则导致的医源性转移。胸膜腔内游离的癌细胞是胸腔内微转移继而引发胸腔种植转移或切口种植转移的主要原因。相关研究显示,早中期肺癌患者术后仍有 25%~50% 发生转移及复发,其中就包括胸膜的复发和转移,表明患者在首次治

疗前就有肿瘤细胞播散。游离的肿瘤细胞可能有以下来源:肿瘤细胞直接脱落种植,随着肿瘤生长,体积逐渐增大,肿瘤细胞之间相互吸引的能力下降,当肿瘤侵及脏层胸膜时,肿瘤细胞因胸膜运动的摩擦而脱落至胸膜腔;淋巴来源,肿瘤细胞可能通过胸膜下的淋巴管与胸膜腔相通的微小孔隙散落或逆转运至胸膜腔;医源性,如经胸壁肺组织细针穿刺活检术、胸腔镜检查、手术中的挤压等均可导致肿瘤细胞散落至胸膜腔;肿瘤细胞通过毛细血管网漏出至胸膜腔^[3]。肺癌患者的高病死率与肿瘤细胞发生异位隐匿性微转移有关^[14]。

目前,关于胸膜微转移的研究较少。Vidomini 等^[15]和 Lim 等^[16]对行手术切除治疗的肺癌患者行胸膜腔灌洗液肿瘤细胞学检查,发现检测结果阳性患者胸膜转移发生率高,生存时间明显缩短,说明灌洗液肿瘤细胞检测阳性的预后较差,同时也证明了采用检查胸膜腔灌洗

液肿瘤细胞方法检测胸膜内微转移有临床意义。但此方法检出率略低,且检测结果阴性患者术后仍有部分发生胸膜转移,表明此方法有假阴性可能。Okumura等^[17]也认为,胸腔存在游离肿瘤细胞提示术后生存率较低、复发率较高。臧琦等^[14]采用肺癌术中胸腔积液癌胚抗原(CEA)、CYFRA21-1及神经元特异性烯醇化酶(NSE)联检的方法预测术后胸膜转移,并以此来预判肺癌的发展趋势,在可能发生转移的早期进行干扰预防,有助于延长生存期和改善预后。恶性肿瘤的种植转移是脱落的肿瘤细胞在胸腔、切口等适宜的环境中生长发展的结果,与肿瘤细胞间及肿瘤细胞和胞外基质黏附性异常,以及血管生长因子和转移基因等因素有关^[18]。吴荣兴^[19]报道,恶性肿瘤术后切口种植23例均为非肿瘤专科医师手术造成,其中2例为肺癌术后,种植病灶实行单纯病灶手术切除。由手术操作原因引起转移及种植是可以避免的,但由肿瘤自身原因,肿瘤细胞脱落至胸腔引起早期微转移灶,早期预防结果较好。

近年来的研究发现,榄香烯对多种肿瘤有抑制效果,其抗肿瘤作用确切、毒副反应小、抗瘤谱广,对肿瘤细胞增殖、肿瘤血管生成、肿瘤转移均有抑制作用,同时对肿瘤细胞耐药有可逆性,并能发挥诱导肿瘤细胞凋亡,辅助其他化疗药物,提高化疗效果等一系列直接和间接的抗肿瘤作用^[20-23],且在肺癌恶性胸腔积液的治疗中应用效果较好。本研究结果显示,观察组术后出现切口种植发生率几乎为零,且术后胸腔内转移率明显低于对照组,提示应用榄香烯术中胸腔淋洒以及术后胸腔留置可降低术后胸腔内转移风险,在术后切口种植等方面两组差异无统计学意义,但观察组发生率较对照组明显降低,安全性更高。

综上所述,手术中发现有胸膜受侵、转移淋巴结破损的肺癌患者,为预防术后胸腔内转移,术中胸腔淋洒和术后胸腔留置榄香烯安全可行,且对术后恢复无明显影响。但因本研究目前随访观察时间尚短,对其是否可以控制胸膜受侵、转移淋巴结破损的患者术后切口种植、微转移及延长患者的生存预后仍需进一步研究。

参考文献:

- [1] Sundar R, Soong R, Cho BC, et al. Immunotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2014, 85(2): 101-109.
- [2] 于会勇, 郑琦, 李麒麟, 等. 经方在肺癌治疗中的应用现状[J]. 国际中医中药杂志, 2016, 38(8): 761-764.
- [3] 鲁立军, 向冬喜, 许凝. 非小细胞肺癌胸膜腔微转移的研究进展[J]. 山东医药, 2011, 51(4): 108-109.
- [4] 王贤杰, 陈翠玲. 新型重组血管内皮抑素联合顺铂治疗癌性胸水疗效研究[J]. 现代预防医学, 2012, 39(1): 200-201.
- [5] 孙晶波, 姜波, 任云会, 等. 榄香烯乳静脉联合胸腔置管灌注治疗恶性胸腔积液的临床应用[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2014, 35(5): 665-666.
- [6] 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.
- [7] Zhang R, Tian A, Zhang H, et al. Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis by β -elemene treatment is associated with Th17 and Treg cell balance[J]. J Mol Neurosci, 2011, 44(1): 31-40.
- [8] 李建英, 鱼军, 苗宇, 等. β -榄香烯对肺腺癌细胞增殖作用的影响[J]. 陕西医学杂志, 2016, 45(2): 136-138.
- [9] 刘俊松, 刘翔龙, 仇广林, 等. β -榄香烯对SGC7901胃癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(9): 1234-1238.
- [10] 贾丽, 张秀丽, 刘海波, 等. β -榄香烯对卵巢癌细胞凋亡的影响及机制[J]. 解剖科学进展, 2016, 22(4): 400-403.
- [11] 王秉钧, 王先坤, 晏波, 等. β -榄香烯对人胰腺癌Panc-1细胞凋亡的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(10): 78-81.
- [12] 谢括, 李铨璐, 王淑玲, 等. 榄香烯脂质体系列靶向抗癌天然药物基础研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(4): 507-512.
- [13] Li X, Wang G, Zhao J, et al. Antiproliferative effect of beta-elemene in chemoresistant ovarian carcinoma cells is mediated through arrest of the cell cycle at the G2-M phase[J]. Cell Mol Life Sci, 2005, 62(7-8): 894-904.
- [14] 臧琦, 蒋仲敏, 王伟, 等. 肺癌术中胸腔积液CEA、CYFRA21-1及NSE联检对术后胸膜转移的预测价值[J]. 医学理论与实践, 2008, 21(11): 1261-1263.
- [15] Vicidomini G, Santini M, Fiorello A, et al. Intraoperative pleural lavage: is it a valid prognostic factor in lung cancer? [J]. Ann Thorac Surg, 2005, 79(1): 254-257.
- [16] Lim E, Ali A, Theodorou P, et al. Intraoperative pleural lavage cytology is an independent prognostic indicator for staging non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2004, 127(4): 1113-1118.
- [17] Okumura M, Ohshima S, Kotake Y, et al. Intraoperative pleural lavage cytology in lung cancer patients[J]. Ann Thorac Surg, 1991, 51(4): 599-604.
- [18] 张天泽, 徐光炜. 肿瘤学[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1996: 255-272.
- [19] 吴荣兴. 恶性肿瘤术后切口种植转移的病因和防治分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2002, 7(2): 112-113.
- [20] 吴稚冰, 马胜林. β -榄香烯抗肿瘤作用的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(10): 2255-2257.
- [21] 曾晖, 张永军, 张爱琴, 等. 榄香烯逆转肺癌化疗药物耐药的实验研究[J]. 新中医, 2016, 48(6): 271-273.
- [22] 蔡霄月, 张铭, 杨晓华, 等. β -榄香烯对紫杉醇耐药肺癌细胞的抑制作用及Wnt/ β -catenin信号通路的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2016, 30(1): 55-59.
- [23] 阙晓. β -榄香烯抗肿瘤分子机制研究进展[J]. 中药与临床, 2015, 6(6): 61-64.

(收稿日期: 2017-10-28; 修回日期: 2017-11-08)