DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20220111

·论　著·

# 铜绿假单胞菌注射液联合深部热疗治疗恶性胸腹腔积液的回顾性研究

王涛，田坤，刘雅婷，宋飞雪*

（兰州大学第二医院，甘肃 兰州 730030）

**【摘要】目的** 观察与探讨胸腹腔灌注铜绿假单胞菌注射液联合深部热疗治疗恶性胸腹腔积液的疗效。**方法** 采用回顾性分析的方法将2017年12月至2020年12月在兰州大学第二医院肿瘤内科收治的100例恶性胸腹水患者按照治疗方法不同分为2组，每组50例，A组胸腹腔灌注铜绿假单胞菌注射液治疗，B组胸腹腔灌注铜绿假单胞菌注射液后行局部深部热疗，比较两组的疗效和不良反应。**结果** A组有效率80%，发热6例（12%），胸腹痛14例（28%）；B组有效率94%，发热2例（4%），胸腹痛1例（2%）；B组有效率高于A组，差异有统计学意义（$P$<0.05），两组所致的发热无统计学意义（$P$>0.05），A组所致的胸痛、腹痛发生率高（$P$<0.05）。**结论** 铜绿假单胞菌注射液胸腹腔灌注联合深部热疗治疗恶性胸腹腔积液可提高临床治疗效果，不良反应轻微。

**【关键词】**铜绿假单胞菌注射液；深部热疗；恶性胸腹腔积液；疗效

**中图分类号：**R730.5　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**2096-8965(2022)01-0070-05

# Retrospective study of Pseudomonas Aeruginosa Preparation combined with deep hyperthermia in the treatment of malignant pleural and abdominal effusion

Wang Tao, Tian Kun, Liu Yating, Song Feixue*

(Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, Gansu, China)

**【Abstract】Objective** To observe and discuss the curative effect of thoracoabdominal infusion of Pseudomonas Aeruginosa Preparation combined with deep hyperthermia in the treatment of malignant thoracoabdominal effusion. **Methods** In the methods of retrospective analysis, 100 patients were divided into two groups, 50 patients in each group. Group A was injected with Pseudomonas Aeruginosa Preparation into the thoracic and abdominal cavity, and group B was injected with Pseudomonas Aeruginosa Preparation and received deep local hyperthermia. The efficacy and adverse reactions were compared among the two groups. **Results** The effective rate of group A was 80%, though 6 cases of fever (12%) and 14 cases have chest or abdominal pain (28%). The effective rate of group B was 94%, fever in 2 cases (4%), chest or abdominal pain in 1 case (2%). The effective rate in group B was higher than that in group A, and the difference was statistically significant ($P$<0.05). The fever rate between the two groups had no statistical significance ($P$>0.05), and the incidence of chest or abdominal pain was higher in group A ($P$<0.05). **Conclusion** Pseudomonas Aeruginosa Preparation combined with deep hyperthermia has a significant curative effect and mild adverse reactions in the treatment of malignant pleural and abdominal effusion.

**收稿日期：**2022-01-11；**修回日期：**2022-02-07

**基金项目：**甘肃省自然科学基金（21JR1RA121）

**通讯作者：**宋飞雪（1969-），女，四川成都人，副教授，主要从事恶性肿瘤内科诊疗工作。E-mail：13639336037@139.com

【Keywords】Pseudomonas Aeruginosa Preparation; Deep hyperthermia; Malignant pleural and abdominal effusion; The curative effect

恶性胸腹腔积液是部分恶性肿瘤晚期出现的一种常见并发症，大多预后差，生存时间短，当积液量大时，常引起患者胸闷、气短，腹胀、食欲减退、消化不良等症状，严重的可导致呼吸困难，甚至端坐呼吸、恶心、呕吐等症状，对患者的生活质量具有重要的影响，且缩短了患者的生存时间。目前行胸腹腔穿刺置管引流及腔内注射药物或行腔内热灌注化疗是治疗恶性胸腹水的主要且有效的方法。文献报道[1-3]铜绿假单胞菌注射液腔内灌注和深部热疗治疗恶性胸腹腔积液均有一定的效果，但是目前没有关于铜绿假单胞菌注射液腔内灌注联合深部热疗治疗恶性胸腹腔积液是否有协同增效的相关文献报道。本研究回顾性分析了兰州大学第二医院肿瘤内科2017年12月至2020年12月使用铜绿假单胞菌注射液胸腹腔灌注联合深部热疗治疗恶性胸腹腔积液取得的效果，现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料收集

收集2017年12月至2020年12月兰州大学第二医院肿瘤内科收治的恶性胸腹腔积液患者100例，男性58例，女性42例，年龄20~70岁；纳入标准：（1）组织学证实原发灶明确的恶性肿瘤；（2）经超声诊断有中至大量胸腔或腹腔积液，且均经病理脱落细胞学证实为恶性；（3）初次治疗或曾行胸腔（或）腹腔内灌注常规化疗药物和（或）生物反应调节剂、中药制剂、深部热疗无效；（4）PS评分0~2，血常规、肝肾功能正常，心电图无明显异常；（5）预计生存期至少3个月。排除标准：（1）有意识障碍或精神障碍疾患，有症状的脑转移瘤患者；（2）血小板<50×10$^9$/L，有出血倾向或近4周有中度以上咯血、消化道出血，或使用过抗血管生成类药物，女性月经期间，或正在接受抗凝治疗；（3）合并中度以上慢性阻塞性肺疾病（Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD）和（或）急慢性呼吸衰竭，各型肠梗阻；（4）半年内出现过心肌梗死，脑梗塞或目前存在急慢性心功能不全、不稳定性心绞痛、心脏射血分数<50%或中重度脑供血不足；（5）目前存在全身性感染、感染性疾病或发热；（6）体内有热积聚金属置入物和起搏器者。采用回顾性分析的方法将患者分为A组（铜绿假单胞菌注射液组50例）和B组（铜绿假单胞菌注射液联合深部热疗组50例），每组中恶性胸水24例、恶性腹水26例。各组患者一般资料比较差异无统计学意义（$P$>0.05）（见表1），具有可比性。本研究经该院伦理委员会批准通过，所有患者及家属均知

**表1 两组患者的一般资料**

| 临床参数 | A组($n$=50) | B组($n$=50) |
|---|---|---|
| 中位年龄 | 54 | 56 |
| 性别 | | |
| 男 | 30 | 28 |
| 女 | 20 | 22 |
| EPS评分 | | |
| 0~1 | 44 | 48 |
| 2 | 6 | 2 |
| 肿瘤部位 | | |
| 肺（胸水） | 16 | 17 |
| 乳腺（胸水） | 8 | 6 |
| 上皮样血管内皮瘤（胸水） | 0 | 1 |
| 胃（腹水） | 15 | 16 |
| 原发性肝癌（腹水） | 3 | 2 |
| 胰腺癌（腹水） | 2 | 1 |
| 结直肠癌（腹水） | 3 | 2 |
| 卵巢（腹水） | 3 | 4 |
| 腹膜（腹水） | 0 | 1 |

情同意并签署知情同意书。

### 1.2 治疗方法

两组均在中心静脉导管穿刺引流，积液基本排尽后开始治疗。A组腔内注射生理盐水50 mL+铜绿假单胞菌注射液8 mL/次，d1、d4、d7，B组同样腔内注射生理盐水50 mL+铜绿假单胞菌注射液8 mL/次，两小时后行深部热疗，温度39℃~41℃，60 min/次，d1、d4、d7。两组腔内注射铜绿假单胞菌注射液前，均先给予盐酸苯海拉明20 mg肌肉注射，腔内注射盐酸利多卡因10 mL、地塞米松注射液10 mg，注射结束后夹闭引流管，并给予酮咯酸氨丁三醇注射液30 mg肌肉注射，两组腔内给药后嘱患者2 h内每20~30 min变换一次体位。

### 1.3 疗效评价

近期客观疗效按WHO标准评价，分为完全缓解（Complete Response, CR）：积液完全消失、超过4周以上；部分缓解（Partial Response, PR）：积液较治疗前减少50%以上，超过4周；稳定（Stable Disease，SD）：积液较治疗前增加不超过25%，或减少不足50%；进展（Progressive Disease，PD）：积液较治疗前增加超过25%以上；有效率（RR）=（CR+PR）%。

### 1.4 统计学分析

采用GraphPad Prism 5统计软件处理，计数资料以率（%）表示，组间比较采用$\chi^2$检验或Fisher精确概率法，以$P$<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组疗效

所有患者均可行近期疗效评价。A组CR 17例，PR 23例，SD 9例，PD 1例，RR为80%；B组CR 21例，PR 26例，SD 3例，无PD病例，RR为94%，两组RR的差异具有统计学意义（$P$=0.0374）（见表2）。

**表2 两组治疗疗效比较**

| 组别 | $n$ | CR | PR | SD | PD | RR(%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| A组 | 50 | 17 | 23 | 9 | 1 | 80 |
| B组 | 50 | 21 | 26 | 3 | 0 | 94* |

注：A、B组比较，*$P$=0.0374

### 2.2 不良反应

两组的不良反应均能耐受，A组出现发热6例，其中2例出现寒战高热，体温39.1℃以上，胸痛8例，腹痛6例；B组发热2例，胸痛1例，腹痛0例；两组均无消化道反应、骨髓抑制等其他不良反应。两组所致的发热无统计学意义（$P$=0.1404），A组所致的胸痛、腹痛发生率高（$P$=0.0003）（见表3）。

**表3 两组不良反应的比较**

| 组别 | $n$ | 发热 | 胸痛 | 腹痛 | 胸痛+腹痛 |
|---|---|---|---|---|---|
| A组 | 50 | 6 | 8 | 6 | 14 （28%） |
| B组 | 50 | 2 | 1 | 0 | 1 （2%）* |

注：A、B组比较，*$P$=0.0003

## 3 讨论

恶性胸腹腔积液是部分恶性肿瘤晚期出现的一种常见合并症，胸腹腔中大量积液会降低患者的生活质量。约有10%的肿瘤患者因积液为首发症状而就诊[4]。其中约15%的晚期肿瘤患者可并发恶性胸腔积液[5]，最常见于晚期肺癌、乳腺癌、淋巴瘤、妇科肿瘤、恶性胸膜间皮瘤等患者[6]。约10%的晚期肿瘤患者可并发恶性腹腔积液[7]，最常见于卵巢癌、子宫内膜癌、结肠癌、胃癌和胰腺癌等患者中。约有20%的恶性腹腔积液患者是原发灶不明的恶性肿瘤所致[8]。恶性胸腹腔积液患者的自然存活时间短，中位生存时间约为3~12个月[9]。胸腔积液患者多以气短、呼吸困难、心悸为主要临床表现[10]，而腹腔积液患者多以腹胀、食欲减退为主要临床表现。目前，临床上治疗恶性胸腹水的方法有利尿、限钠、穿刺抽液或腔内穿刺置管引流、腔内灌注化学药物（如铂类、紫杉类等）、灌注抗肿瘤血管生成制剂（如重组人内皮血管生长抑素）、灌注生物制剂（如重组人肿瘤坏死因子、白介素-2

等）、灌注现代中药制剂（如榄香烯等、香菇多糖等），热灌注化疗以及外科手术等。但是每一种治疗方法都有其优缺点以及一些不良反应，治疗效果不理想[11]。因此，临床医生不断探索治疗恶性胸腹腔积液的有效方法。

铜绿假单胞菌注射液是一种用绿脓杆菌（MSHA菌毛株）[12]经培养杀菌后制备而成的具有免疫调节作用的一种生物制剂，其可提高巨噬细胞和自然杀伤细胞的活性，能够维持辅助性T细胞与抑制性T细胞的比值在正常范围，调节人体免疫系统的不平衡状态，且与白介素-2、干扰素及抗体具有协同作用，它具有使肿瘤细胞凋亡，抑制其生长增殖，降低其侵袭、转移能力的作用，从而起到增强和改善肿瘤治疗的疗效[13]。因此，铜绿假单胞菌注射液已广泛应用于多种恶性肿瘤的辅助治疗，同时不良反应轻。宋飞雪等[1]报道，胸腔内注射铜绿假单胞菌注射液治疗恶性胸水的有效率达80.6%，高于顺铂组和白介素-2组，不良反应轻。魏孝礼等[14]报道，腹腔内注射铜绿假单胞菌注射液联合顺铂治疗恶性腹腔积液的有效率85.6%，高于顺铂组，临床疗效显著。由于肿瘤的生长与细胞表面的聚糖类复合物有关，其中高甘露糖基聚糖在部分肿瘤细胞表面具有较高的表达[15,16]，因此，腔内注入铜绿假单胞菌注射液后，其菌毛能够与部分肿瘤细胞表面的聚糖特异性地结合，并进入到肿瘤细胞内部诱导肿瘤细胞凋亡，起到控制恶性胸腹腔积液的作用。而且，铜绿假单胞菌注射液能够通过激活或增强人体的免疫细胞数量或功能，使部分恶性胸水患者的胸膜腔出现纤维化，从而导致胸膜腔粘连闭锁，起到治疗恶性胸水的作用[17]。

肿瘤热疗是指通过使用不同的物理方式（如微波、射频、激光和超声等）提高局部肿瘤组织和（或）全身的温度，利用高温（通常温度要求在40℃~43℃）杀伤肿瘤细胞或通过其相关继发效应治疗肿瘤的一种方法，临床上通常作为放化疗的辅助治疗手段，与放化疗合用能起到提高肿瘤局部控制率和生存率的作用，被称为绿色治疗[18]。热疗通过高温破坏肿瘤细胞膜上的多酶体系及酶复合体，使细胞内的蛋白发生变性，并影响DNA的复制，使肿瘤微环境发生变化，激发热休克蛋白的表达，从而起到调节肿瘤细胞凋亡、信号转导及耐药[19]。由于瘤周有大量浆细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞及淋巴细胞浸润，大量的临床前研究表明，在临床治疗温度范围内，热疗刺激广泛的抗肿瘤免疫反应，从而激活及增强上述免疫细胞的作用并参与肿瘤免疫反应的多个步骤[20]。尽管如此，热疗的疗效还不足以取代任何一种其他如手术、放化疗、免疫治疗等肿瘤治疗方法。但它可以起到辅助增敏的作用，从而提高肿瘤的治疗疗效。陈维等[21]报道，大剂量甘露聚糖肽腹腔注射联合深部热疗治疗恶性腹腔积液的有效率达85%，对照组（未联合热疗）有效率65%。熊万红[22]报道，重组人白介素-2、干扰素α2b、地塞米松、顺铂腹腔灌注联合热疗治疗恶性腹腔积液的有效率为61.5%，对照组（未联合热疗）有效率为34.6%。因此，生物制剂联合深部热疗治疗恶性胸腹腔积液效果明显。

本研究结果显示，铜绿假单胞菌注射液联合深部热疗组（B组）有效率为94%，而铜绿假单胞菌注射液组（A组）有效率为80%。B组中二者联合治疗具有明显的协同增效作用，主要考虑与二者都能激活或增强免疫细胞的作用有关，但具体机制有待进一步研究。常见的不良反应主要为发热和胸腹痛。发热两组之间无统计学意义，高热患者给予非甾体类抗炎药可完全缓解，低热患者给予物理降温、多饮水可自行消退。胸腹痛B组明显低于A组，主要与深部热疗可以增强局部组织的血液循环，调节局部组织的代谢，松解组织粘连、痉挛，降低神经的兴奋性及肌肉、结缔组织张力有关。随着肿瘤免疫治疗在现代肿瘤治疗中凸显出越来越有效且重要的作用（如免疫检查点抑制剂的应用、过继性细胞免疫治疗等），铜绿假单胞菌注射液和深部热疗均能刺激及增强人体免疫细胞的释放及免疫功能，本回顾性研究中二者联合使用具有较好的临床效果，且不良反应轻微。因此，铜绿假单胞菌注射液胸腹腔灌注联合深部热疗治疗恶性胸腹腔积液的方法值得临床推广应用。

## 参考文献

[1] 宋飞雪, 裴霞霞, 金七妹, 等. 铜绿假单胞菌注射液在恶性胸腔积液治疗中的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床, 2013, 40(18): 1127-1129.

[2] 雷君, 张洪亮, 张立平. 热疗联合胸腔灌注甘露聚糖肽治疗恶性胸腔积液的临床观察[J]. 肿瘤基础与临床, 2011, 24(2): 137-138.

[3] 曹丹, 侯梅, 勾红峰, 等. 热疗联合胸腔内注射药物治疗恶性胸腔积液的疗效观察[J]. 中国肺癌杂志, 2006, 9

(3): 286-288.

[4] MERIGGI F. Malignant pleural effusion: still a long way to go[J]. Rev Recent Clin Trials, 2019, 14(1): 24-30.

[5] DAVID J F K, REDDY C B, DECAMP M M, et al. Management of malignant pleural effusions. An official ATS/STS/STR clinical practice guideline[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 198(7): 839-849.

[6] PENZ E, WATT K N, HERGOTT C A, et al. Management of malignant pleural effusion: challenges and solutions[J]. Cancer Manag Res, 2017, 9: 229-241.

[7] PARSONS S L, WATSON S A, STEELE R J. Malignant ascites[J]. Br J Surg, 1996, 83(1): 6-14.

[8] ISHIZUKA K, UEHARA T, ARAI M, et al. Medical-type peritoneal mesothelioma leading to death two months after onset of fever of unknown origin[J]. Radiol Case Rep, 2022, 17(3): 540-543.

[9] 顾筱莉, 陈萌蕾, 刘明辉, 等. 晚期恶性肿瘤合并恶性腹腔积液患者引流及灌注治疗的疗效分析[J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(12): 994-998.

[10] BIBBY A C, DORN P, PSALLIDAS I, et al. ERS/EACTS statement on the management of malignant pleural effusions[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2019, 55 (1): 116-132.

[11] ANDREOZZI A, BRUNESE L, IASIELLO M, et al. Modeling heat transfer in tumors: a review of thermal therapies[J]. Ann Biomed Eng, 2019, 47(3): 676-693.

[12] 张敏, 骆菲菲, 黄恩宇, 等. PA-MSHA抗肿瘤效应的免疫机制研究[J]. 复旦学报(医学版), 2015, 42(1): 13-17.

[13] XU W H, LIU Z B, HOU Y F, et al. Inhibition of autophagy enhances the cytotoxic effect of PA-MSHA in breast cancer[J]. BMC Cancer, 2014, 14: 273.

[14] 魏孝礼, 白玉贤, 李燕京, 等. 铜绿假单胞菌注射液联合顺铂治疗消化道恶性腹腔积液的临床研究[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(36): 7120-7123.

[15] HÄUSELMANN I, BORSIG L. Altered tumor-cell glycosylation promotes metastasis[J]. Front Oncol, 2014, 4: 28.

[16] FUSTER M M, ESKO J D. The sweet and sour of cancer: glycans as novel therapeutic targets[J]. Nat Rev Cancer, 2005, 5(7): 526-542.

[17] 太祥, 许虎, 雷常成, 等. 胸腔灌注铜绿假单胞菌制剂治疗恶性胸腔积液的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(1): 26-27.

[18] 中国临床肿瘤学会肿瘤热疗专家委员会, 中日医学科技交流协会热疗专家委员会, 中华医学会放疗分会热疗学组. 肿瘤热疗中国专家共识[J]. 实用肿瘤杂志, 2020, 35(1): 1-10.

[19] 张惠茹, 郭卫东, 张惠洁. 热疗联合胸腔灌注化疗药物治疗恶性胸腔积液临床观察[J]. 疾病监测与控制, 2010, 4(2): 92-93.

[20] HURWITZ M D. Hyperthermia and immunotherapy: clinical opportunities[J]. Int J Hyperthermia, 2019, 36 (sup1): 4-9.

[21] 陈维, 魏涛. 大剂量甘露聚糖肽腹腔注射联合深部热疗治疗恶性腹腔积液的临床疗效观察[J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(5): 1040-1041.

[22] 熊万红. 重组人白介素-2、干扰素α2b、地塞米松、DDP灌腹腔灌注联合热疗治疗恶性腹腔积液的疗效观察[J]. 中国保健营养, 2016, 26(28): 134.

（上接第61页）

an in vitro model of human development and disease[J]. Nat Cell Biol, 2016, 18(3): 246-254.

[29] JOSEPH X, AKHIL V, ARATHI A, et al. Comprehensive development in organ-on-a-chip Technology[J]. J Pharm Sci, 2022, 111(1): 18-31.

[30] WU Q R, LIU J F, WANG X H, et al. Organ-on-a-chip: recent breakthroughs and future prospects[J]. Biomed Eng Online, 2020, 19(1): 9 .

[31] MA C, PENG Y S, LI H T, et al. Organ-on-a-chip: a new paradigm for drug development[J]. Trends Pharmacol Sci, 2021, 42(2): 119-133.

[32] SUN W J, LUO Z M, LEE J, et al. Organ-on-a-chip for cancer and immune organs modeling[J]. Adv Healthc Mater, 2019, 8(4): e1801363.

[33] YOUNG R E, HUH D D. Organ-on-a-chip technology for the study of the female reproductive system[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2021, 173: 461-478.

[34] MANDRYCKY C J, HOWARD C C, RAYNER S G, et al. Organ-on-a-chip systems for vascular biology[J]. J Mol Cell Cardiol, 2021, 159: 1-13.