

胸腔内灌注治疗肺癌相关胸腔积液的研究进展

郭晶晶^{1*}, 雷光焰^{2#}

¹西安医学院, 陕西 西安

²陕西省肿瘤医院胸外科, 陕西 西安

收稿日期: 2022年5月17日; 录用日期: 2022年6月7日; 发布日期: 2022年6月21日

摘要

恶性胸腔积液是晚期恶性肿瘤常见并发症之一, 可引起胸痛、呼吸困难等症状, 严重影响患者生活质量。临床上常用的治疗方法主要以胸腔置管引流积液为主, 虽然可以及时缓解呼吸困难的症状, 但现在无法从根本上治疗胸腔积液生成的问题。随着对恶性胸腔积液的深入研究, 在胸腔置管引流积液的基础上联合药物胸腔内局部灌注是目前临床常用的治疗手段。文章将从胸膜硬化剂、抗血管生成药物、铂类化疗药物、生物免疫制剂、中药制剂等研究进展入手, 对不同药物治疗恶性胸腔积液的适宜人群及优劣势等方面进行比较分析。文章对目前常用的胸腔内灌注治疗(Intrathoracic Perfusion Therapy, IPT)作一综述, 旨在为临床治疗方案提供更多选择, 促进IPT的规范诊疗和发展。

关键词

恶性胸腔积液, 胸腔内灌注, 铂类药物, 重组人血管内皮抑制素, 贝伐珠单抗

Advances in the Treatment of Pleural Effusion Associated with Lung Cancer by Intrathoracic Perfusion

Jingjing Guo^{1*}, Guangyan Lei^{2#}

¹Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Thoracic Oncology, Shaanxi Cancer Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: May 17th, 2022; accepted: Jun. 7th, 2022; published: Jun. 21st, 2022

*第一作者。

#通讯作者 Email: Lei-g-y@163.com

Abstract

Malignant pleural effusion is one of the common complications of advanced malignant tumors, which can cause chest pain, dyspnea and other symptoms and seriously affect the quality of life of patients. The commonly used clinical treatment method mainly focuses on chest tube drainage of effusion, which can relieve the symptoms of dyspnea in time but now can not treat the problem of pleural effusion generation fundamentally. With the in-depth research on malignant pleural effusion, the combination of drug intrathoracic local perfusion on the basis of chest tube drainage of effusion is a common clinical treatment at present. The article will start from the research progress of pleural sclerosing agents, anti-angiogenic drugs, platinum-based chemotherapeutic drugs, bioimmune agents, and Chinese medicinal agents, and provide a comparative analysis of the appropriate population and advantages and disadvantages of different drugs for the treatment of malignant pleural effusion. The article provides a review of the current commonly used intrathoracic perfusion therapy (IPT), aiming to provide more options for clinical treatment options and promote the standardized treatment and development of IPT.

Keywords

Malignant Pleural Effusion, Intrathoracic Perfusion, Platinum-Based Drugs, Recombinant Human Vascular Endothelial Inhibitor, Bevacizumab

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺癌是全球范围内发病率最高的恶性肿瘤, 其中非小细胞肺癌(Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC)是肺癌最常见的类型, 占肺癌的 80%~85%, 且 50%~60%在诊断时已为晚期, 而恶性胸腔积液(malignant pleural effusion, MPE)是晚期 NSCLC 的常见并发症之一[1] [2]。MPE 是指原发于胸膜的恶性肿瘤或其他部位的恶性肿瘤转移而累及胸膜引起的胸膜腔积液。在所有恶性肿瘤中, 肺癌是最常见的病因之一, 约占 MPE 的三分之一[3]。肺癌伴 MPE 的患者中位生存期仅 6~8 个月[4]。MPE 影响患者呼吸功能, 导致呼吸困难、发绀等临床症状, 严重降低患者生活质量, 目前对于 MPE 的治疗主要以缓解呼吸困难等症状为主。MPE 的治疗原则是在针对原发肿瘤进行全身治疗的基础上, 对胸腔进行局部治疗, 治疗方法包括: 单纯胸腔穿刺、胸腔埋管引流、胸膜固定术、胸腔内灌注治疗[5] [6] [7]。其中胸腔内灌注治疗应用最为广泛, 注射的药物种类也较多样, 现对这一疗法作一综述。

2. 胸膜硬化剂胸腔灌注

胸膜硬化剂可以通过化学或机械性方式诱发胸膜炎症、纤维化, 促进脏层和壁层胸膜的粘连, 消除胸膜腔, 阻止 MPE 的反复积聚, 目前常用的硬化剂有滑石粉、博来霉素、四环素等[8]。

2.1. 滑石粉

在用于胸膜固定术的各种硬化剂中, 滑石粉被认为是最有效的硬化剂, 被美国食品药品监督管理局批准作为胸膜硬化剂[9]。Cochrane 等的一项荟萃分析评价显示, 与其他硬化剂相比, 滑石粉是最有效的硬化

剂, 并且可显著降低 MPE 复发[10]。在 TIME1 随机对照试验中, 294 名 MPE 患者接受了滑石粉胸膜固定术, 其中胸膜固定术失败被定义为需要重复胸膜干预, 在 3 个月后, 接近 80% 的患者成功进行胸膜固定术[11]。常见的不良反应是发热、胸痛, 但极少引发严重的并发症, 如肺炎、肺水肿、ARDS 等。研究证实滑石粉的粒径过小($<15\ \mu\text{m}$)是导致 MPE 患者出现 ARDS 和呼吸衰竭的关键因素, 提示了大颗粒医用无菌滑石粉具有良好的安全性、有效性[11]。

2.2. 聚维酮碘

Carlos 等的一项多中心前瞻性研究[12]评估了碘泊维酮作为复发性胸腔积液患者胸膜固定术药物的疗效和安全性: 胸膜固定术溶液由 20 mL 10%碘泊维酮和 80 mL 生理盐水溶液的混合物组成, 它被输注并留存在胸膜腔中 2 小时。结果提示, 50 名患者(96.1%)获得了完全缓解, 随访期间无胸腔积液重新生成, 3 名患者(5.8%)在滴注硬化剂后出现了强烈的胸膜炎性疼痛和低血压。术后 30 天无死亡事件发生。一项小样本随机对照研究[13]发现分别接受聚维酮碘胸膜固定术、滑石粉固定术的成功率和不良反应发生率无显著性差异, 聚维酮碘被证明是一种有效的胸膜固定剂, 并且在治疗恶性胸腔积液方面表现出良好的安全性, 成功率高, 轻微并发症很少。因此, 当滑石粉不可用或有禁忌证时, 可将其作为胸膜固定术的具有成本效益的替代硬化剂。

3. 抗血管生成药物

1939 年, Ide 等人[14]推测肿瘤细胞可能产生和释放原血管生成因子, 认识到肿瘤微环境在肿瘤发生中的作用。1983 年, Senger 等人[15]证实, 推测的“血管通透性因子”是 VEGF。1989 年, Ferrara 等人[16]成功分离并纯化了第一个 VEGF, 并证明了 VEGF 作为重要的原血管生成因子的关键作用。VEGF 通过诱导内皮细胞分化、促使内皮细胞连接的完整性丧失、导致细胞间缝隙形成等多种机制使血管通透性增加[17]。VEGF 可刺激肿瘤血管内皮细胞, 诱导血管形成, 提高血管通透性, 是 MPE 形成的重要介质[18]。值得注意的是, NSCLC 细胞可以产生和分泌 VEGF, 促进胸腔积液形成, 血管生成和肿瘤转移进展[19]。

3.1. 贝伐珠单抗

贝伐珠单抗是一种重组人源化单克隆抗 VEGFA 抗体, 通过抑制 VEGFA 发挥抗肿瘤作用, 使现有血管退化, 抑制新血管生成以及降低血管通透性, 阻碍胸腔积液形成, 延缓肿瘤发展进程[20]。于 2015 年 7 月 1 日被中国食品药品监督管理局批准用于中国 NSCLC, 为 NSCLC 患者的 MPE 治疗提供了额外的选择。

NCT02942043 [21]探讨贝伐珠单抗在非小细胞肺癌(NSCLC)恶性胸腔积液(MPE)患者中的疗效、安全性和最佳用量: 选取 20 例患者, 接受胸腔注射贝伐珠单抗(A 组: 2.5 mg/kg d1, d8; B 组: 5 mg/kg d1, d8; C 组: 7.5 mg/kg d1, d8)。MPE 的客观缓解率(ORR)为 50%。MPE 的中位无进展生存期(PFS)为 7.0 个月。B 组 MPE 的 ORR 和 PFS 优于 A 组和 C 组。最常见的不良事件是高血压和贫血, 提示贝伐珠单抗对非鳞状 NSCLC 患者并发 MPE 有一定的疗效。陈等[22]进行了一项单中心的回顾性临床研究, 共纳入 574 例具有 MPE 的 NSCLC 患者, 其治疗方案分为四组: 胸腔注射贝伐珠单抗、胸腔内注射化疗药物、胸腔内注射免疫调节剂和单纯胸腔穿刺术, 四组患者胸腔积液的控制率分别为 90.00%、82.40%、67.59% 和 46.55%。胸腔内注射贝伐珠单抗治疗 MPE 的有效率明显高于其他三种治疗方法。但是, 关于胸腔内注射贝伐珠单抗的研究多为小样本的临床研究, 或为回顾性临床研究, 存在一定偏倚。且胸腔内注射贝伐珠单抗是一种颇有争议的治疗方式, 在治疗过程中, 其不确定因素(给药剂量、间隔时间、给药次数)较多[20]。在大多数研究中胸腔注射贝伐珠单抗的剂量为 100 mg/次~300 mg/次, 也有研究单次给药剂量

为 5 mg/kg, 胸腔内给药的间隔时间为每 1 周~3 周给药 1 次, 总共给药次数为 2 次~4 次[20]。

3.2. 恩度

1997 年, Folkman 首次报道了血管内皮抑素(Endostatin), 它是来源于 X-VIII 型胶原蛋白的羧基末端 20 kDa 的片段[21]。据报道, 血管内皮抑素在多种肿瘤中的血管生成, 并可能干扰生长因子的促血管生成作用。毛细血管内皮细胞是血管内皮抑素的靶标, 阻滞内皮细胞增殖和新血管的形成, 影响恶性肿瘤的进展和转移[22]。由于对 Folkman 的开创性发现感兴趣, 中国科学家找到了一种重新折叠蛋白质的方法, 在 N 端添加了 9 个氨基酸序列, 同时改造双硫键, 这种经过修饰的产物即新型重组人血管内皮抑制素, 恩度(Endostar), 据报道, 这种修饰可显著增强蛋白质的纯化, 溶解度和稳定性[23]。Endostar 还具有比内高压素更长的半衰期, 具有显著改善的药用特性和功效, 导致其生物功能的显著改善[23]。恩度能够下调 VEGF 和 VEGF 受体(VEGFRs)的表达, 以抑制肿瘤血管生成并阻断 VEGF-C 信号传导以抑制肿瘤淋巴管生成。它还被证明可以下调其他重要的信号通路, 如缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α), MMPs, bFGF 和整合素 α v β 3 通路, 从而有助于抑制肿瘤微环境并恢复血管正常化[24]。许多临床研究已经证明, 恩度在治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)方面具有显著的生存获益[25]。因此, 于 2005 年被中国国家食品药品监督管理局(CFDA)批准为 NSCLC 的治疗药物。

秦[26]等的一项多中心前瞻性随机对照临床研究的结果, 证明 Endostar 对 MPE 的治疗有效, 比较了 Endostar 或单用顺铂治疗的患者之间 Endostar 对 MPE 的疗效, 或两种药物的组合的疗效。提示单独使用 Endostar 或与顺铂联合使用对恶性胸腔积液患者的治疗是有效和安全的, 联合治疗组、治疗组和顺铂组的客观缓解率(ORRs)分别为 51%、49%和 36%。具体而言, 对于 MPE 患者, 联合治疗组, Endostar 治疗组和顺铂组的 ORR 分别为 62%, 58 和 38% [26]。一项 Meta 分析[27]也提示 Endostar 联合化疗药物在治疗 MPE 方面优于单独通过胸部灌注的化疗药物, 这表明 Endostar 可能是控制 MPE 的有效药物。

尽管临床试验研究已经证实了 Endostar 对于 MPE 的疗效, 但关于最佳剂量和给药以及治疗持续时间的意见仍然存在争议。李文锦[28]等的一项研究中, 研究了不同浓度 Endostar 联合顺铂治疗恶性胸腔积液的效果是否存在差异, 分为两组, 对照组: 30 mg 恩度和 40 mg 顺铂, 研究组: 60 mg 恩度和顺铂 40 mg 进行胸腔灌注治疗, 研究表明, 经过治疗, 研究组肺功能由于对照组, 且研究组的近期疗效缓解率显著高于对照组, 提示 60 mg 恩度联合顺铂在改善患者肺功能、血氧饱和度方面具有较好的效果, 近期疗效更为明显。对于 Endostar 的给药浓度及治疗时间, 还需进一步大样本多中心前瞻性研究验证。

4. 铂类化疗药物

胸腔灌注常用的化疗药物有铂类、氟尿嘧啶、紫杉烷类等, 其中铂类是最常用的, 包括顺铂、卡铂、奈达铂、洛铂等, 以顺铂在临床应用最广泛, 疗效肯定, 但消化道反应和肾毒性明显, 限制其在临川中的应用。

顺铂为第一代铂类药物, 属于细胞周期非特异性抗癌药物, 具有分子量大、水溶性及渗透力强的优点, 胸腔内给药后可直接杀灭存活于浆膜腔内的癌细胞。同时药物直接刺激胸膜, 可以诱导胸膜粘连, 达到抑制胸腔积液产生的作用[29]。但由于顺铂明显的副反应, 临床在顺铂注射剂量安排上存在较多不同意见, 怎样的注射剂量可以达到最大的疗效和最小的不良反应。张树林等[30]的研究旨在观察不同剂量顺铂胸腔内注射疗法在肺癌恶性胸腔积液治疗中的临床效果: 对照组给予低剂量顺铂胸腔内注射, 按照体表面积以 30~50 mg/m² 的标准安排不同患者个体顺铂给药剂量, 研究组给予高剂量顺铂胸腔内注射, 按照体表面积以 80~100 mg/m² 的标准。本次研究结果显示, 研究组总有效率为 94.44%, 明显高于对照组的 72.22%。不良反应主要集中在消化道反应和骨髓抑制, 且症状反应较轻, 对症处理后均得到有效控制,

可以耐受。卡铂、奈达铂属于二代铂类药物,其生化特性与顺铂相似,但消化道反应、肾毒性及耳毒性均较低[31]。有研究[32]对比了卡铂 + 贝伐珠单抗与单纯接受卡铂胸腔内灌注的治疗效果,共收集了 60 例患者的实验数据,研究结果提示联合用药总有效率为 90.0%,对照组总有效率为 66.7%,说明贝伐珠单抗与卡铂联用对胸腔内浸润癌细胞杀伤作用更强,优于单用。朱姝等[33]的一项研究对比分析奈达铂及顺铂胸腔灌注治疗非小细胞肺癌相关恶性胸腔积液的临床疗效及预后:奈达铂组:奈达铂 40 mg/m² + 地塞米松 10 mg,顺铂组:奈达铂 40 mg/m² + 地塞米松 10 mg,结果证实在疗效方面奈达铂组缓解率为 85%,顺铂组缓解率为 62.5%,不良反应主要集中在恶心、呕吐、胸痛、中性粒细胞减少、谷丙转氨酶升高及尿素升高,奈达铂组各项不良事件发生率低于顺铂组。洛铂是新一代铂类抗肿瘤药物,具有水溶性好、抗瘤活性强、与其他铂类药物无交叉耐药性及毒副作用低等特点。一项 Meta 分析[34]系统性评价洛铂与顺铂胸腔内灌注化疗治疗 MPE 的疗效以及不良反应,在疗效方面,使用洛铂胸腔灌注化疗的方案在 ORR、CR、PR 方面均显著优于顺铂方案,说明洛铂治疗 MPE 的疗效显著优于顺铂;在不良反应方面,洛铂主要为骨髓抑制及恶心呕吐等胃肠道反应,而顺铂化疗对胃肠道、肾脏的毒性明显,研究结果表明,洛铂胸腔内灌注化疗可以明显减轻顺铂化疗相关的胃肠道、肾毒性等不良反应。

5. 生物免疫制剂

由于化疗药物的不良反应发生率高,较多年老且存在基础疾病及一般情况差的晚期肿瘤患者,无法耐受化疗不良反应,就可以给予细胞因子、免疫活性细胞及微生物制剂等。常用的生物免疫制剂有白介素-2、肿瘤坏死因子、干扰素、高聚金葡素、香菇多糖、甘露聚糖肽等,但生物免疫制剂价格多昂贵,且大部分不在医保报销范围,临床运用有一定的限制。目前常用的生物免疫制剂用法多为联合用药,及与抗肿瘤药物联合用药。如 IL-2 联合顺铂控制恶性胸腔积液,不仅能增强杀伤胸腔内肿瘤细胞的作用,又能增强机体的细胞免疫功能,且各项研究表明,两者联合使用具有协同作用[35]。陈[36]等的一项随机对照试验研究了 IL2 联合顺铂治疗肺癌相关胸腔积液的疗效,研究一共纳入 42 例患者,治疗组:胸腔内注入 IL2 200 万 IU + DDP40 mg/m²;对照组胸腔内注入 DDP 40 mg/m²,治疗组 22 例总有效率 90.9%,对照组 20 例总有效率 80.0%。一项 Meta 分析[37]系统分析了 IL2 联合顺铂的用药方案,表明 IL2 常用剂量为 100~200 万 IU/次,顺铂为 60~80 mg/次,1 次/周,用 3 周,分析表明 IL2 联合顺铂组的客观有效率优于单独使用顺铂组。

6. 中药制剂胸腔灌注

中药制剂像生物免疫制剂一样,同样适合于晚期一般状况差或年老体弱不能耐受化疗的患者,且与化疗药物有协同作用。临床常用中药制剂包括鸦胆子油乳注射液、艾迪注射液、苦参注射液、康莱特注射液、香菇多糖等。中药讲究辨证应用,视患者具体情况来选择。如鸦胆子油乳注射液具有清热、解毒、止痢、截疟等效用,若以瘀毒水饮为主者可用之;康莱特注射液具有益气养阴、消肿散结的作用,辨证脾虚水泛者可用之;复方苦参注射液具有苦参注射液具有清热利湿、凉血解毒、散结止痛的作用,若以湿热毒邪为主者可用之;艾迪注射液具有清热解毒、消瘀散结的作用,辨证为本虚邪胜者可用之[38]。

中医在治疗 MPE 方面具有一定的特点和优势,它可以增强免疫力,缓解症状,改善生活质量,副作用小,患者很容易接受。对于那些无法接受化疗的人来说,这可能是首选[39]。然而,遗憾的是大病例的相关临床报告很少。

7. 小结

自 MPE 国际指南发布以来,MPE 的管理取得了巨大进步。国内外研究也均证实,胸腔内灌注治疗恶性胸腔积液的疗效是确切的,不良反应及毒性作用小于静脉使用同种药物。现有的 MPE 灌注治疗方案

繁多, 药物种类繁多, 药物的联用, 剂量、疗程也没有统一标准, 每一种灌注治疗方案也都有其限制性, 大部分患者难以维持长期控制及达到治愈, 因此在晚期恶性肿瘤患者中, MPE 仍然存在严重的医疗状况。综上, 针对胸腔内灌注治疗的研究道阻且长, 如何选择疗效更好、疗程更加合理、不良反应发生更少的药物是未来的主要研究方向。MPE 病理生理机制领域的最新发现强调了分子因素和突变在疾病动态及其预后中的作用, 相信这些发现也能为胸腔灌注治疗开辟一条新的研究方向。

参考文献

- [1] Uddin, A. and Chakraborty, S. (2018) Role of miRNAs in Lung Cancer. *Journal of Cellular Physiology*. (Preprint) <https://doi.org/10.1002/jcp.26607>
- [2] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2017) Cancer Statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **67**, 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21387>
- [3] Wu, Y.B., Xu, L.L., Wang, X.J., Wang, Z., Zhang, J., Tong, Z.H., *et al.* (2017) Diagnostic Value of Medical Thoracoscopy in Malignant Pleural Effusion. *BMC Pulmonary Medicine*, **17**, Article No. 109. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0451-1>
- [4] Ryu, J.S., Ryu, H.J., Lee, S.N., Memon, A., Lee, S.K., Nam, H.S., *et al.* (2014) Prognostic Impact of Minimal Pleural Effusion in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **32**, 960-967. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.5453>
- [5] Keeratichananont, W., Limthon, T. and Keeratichananont, S. (2015) Efficacy and Safety Profile of Autologous Blood versus Tetracycline Pleurodesis for Malignant Pleural Effusion. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, **9**, 42-48. <https://doi.org/10.1177/1753465815570307>
- [6] Usui, K., Sugawara, S., Nishitsuji, M., Fujita, Y., Inoue, A., Mouri, A., *et al.* (2016) A Phase II Study of Bevacizumab with Carboplatin-Pemetrexed in Non-Squamous Non-Small Cell Lung Carcinoma Patients with Malignant Pleural Effusions: North East Japan Study Group Trial NEJ013A. *Lung Cancer*, **99**, 131-136. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.07.003>
- [7] Koegelenberg, C.F.N., Shaw, J.A., Irusen, E.M. and Lee, Y.C.G. (2018) Contemporary Best Practice in the Management of Malignant Pleural Effusion. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, **12**. <https://doi.org/10.1177/1753466618785098>
- [8] 中国恶性胸腔积液诊断与治疗专家共识组. 恶性胸腔积液诊断与治疗专家共识[J]. 中华内科杂志, 2014, 53(3): 252-256.
- [9] American Thoracic Society (2000) Management of Malignant Pleural Effusions. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **162**, 1987-2001. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.5.ats8-00>
- [10] Shaw, P. and Agarwal, R. (2004) Pleurodesis for Malignant Pleural Effusions. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 1, Article ID: CD002916. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002916.pub2>
- [11] Dresler, C.M., Olak, J., Herndon II, J.E., Richards, W.G., Scalzetti, E., Fleishman, S.B., *et al.* (2005) Phase III Inter-group Study of Talc Poudrage vs Talc Slurry Sclerosis for Malignant Pleural Effusion. *Chest*, **127**, 909-915. <https://doi.org/10.1378/chest.127.3.909>
- [12] Olivares-Torres, C.A., Laniado-Laborín, R., Chávez-García, C., León-Gastelum, C., Reyes-Escamilla, A. and Light, R.W. (2002) Iodopovidone Pleurodesis for Recurrent Pleural Effusions. *Chest*, **122**, 581-583. <https://doi.org/10.1378/chest.122.2.581>
- [13] Ibrahim, I.M., Dokhan, A.L., El-Sessy, A.A. and Eltaweel, M.F. (2015) Povidone-Iodine Pleurodesis versus Talc Pleurodesis in Preventing Recurrence of Malignant Pleural Effusion. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, **10**, Article No. 64. <https://doi.org/10.1186/s13019-015-0270-5>
- [14] Ide, A.G., Baker, N.H. and Warren, S.L. (1939) Vascularization of the Brown Pearce Rabbit Epithelioma Transplant as Seen in the Transparent Ear Chamber. *The American Journal of Roentgenology*, **42**, 891-899.
- [15] Senger, D.R., Galli, S.J., Dvorak, A.M., Perruzzi, C.A., Harvey, V.S. and Dvorak, H.F. (1983) Tumor Cells Secrete a Vascular Permeability Factor That Promotes Accumulation of Ascites Fluid. *Science*, **219**, 983-985. <https://doi.org/10.1126/science.6823562>
- [16] Ferrara, N. and Henzel, W.J. (1989) Pituitary Follicular Cells Secrete a Novel Heparin-Binding Growth Factor Specific for Vascular Endothelial Cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **161**, 851-858. [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(89\)92678-8](https://doi.org/10.1016/0006-291X(89)92678-8)
- [17] Bates, D.O. (2010) Vascular Endothelial Growth Factors and Vascular Permeability. *Cardiovascular Research*, **87**, 262-271. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvq105>

- [18] 刘玉杰, 田攀文. 贝伐珠单抗治疗非小细胞肺癌所致恶性胸腔积液的研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(2): 118-124.
- [19] Popper, H.H. (2016) Progression and Metastasis of Lung Cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*, **35**, 75-91. <https://doi.org/10.1007/s10555-016-9618-0>
- [20] 白春学, 陈良安, 胡成平, 李为民, 周建英, 白冲, 宋勇. 晚期非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗中国呼吸领域专家共识(2016年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(11): 839-849.
- [21] Di, W., Yue, C., Ziran, Z., Jie, Z., Jun, N., Ling, D., *et al.* (2022) A Phase II Study of Bevacizumab in Non-Squamous, Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with Malignant Pleural Effusion. *Future Oncology*, **18**, 669-677. <https://doi.org/10.2217/fon-2021-1035>
- [22] Chen, D., Song, X., Shi, F., Zhu, H., Wang, H., Zhang, N., *et al.* (2017) Greater Efficacy of Intracavitary Infusion of Bevacizumab Compared to Traditional Local Treatments for Patients with Malignant Cavity Serous Effusion. *Oncotarget*, **8**, 35262-35271. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13064>
- [23] Xu, X., Mao, W., Chen, Q., Zhuang, Q., Wang, L., Dai, J., *et al.* (2014) Endostar, a Modified Recombinant Human Endostatin, Suppresses Angiogenesis through Inhibition of Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway. *PLOS ONE*, **9**, e107463. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107463>
- [24] Fukumoto, S., Morifuji, M., Katakura, Y., Ohishi, M. and Nakamura, S. (2005) Endostatin Inhibits Lymph Node Metastasis by a Down-Regulation of the Vascular Endothelial Growth Factor C Expression in Tumor Cells. *Clinical & Experimental Metastasis*, **22**, 31-38. <https://doi.org/10.1007/s10585-005-3973-5>
- [25] Li, K., Shi, M. and Qin, S. (2018) Current Status and Study Progress of Recombinant Human Endostatin in Cancer Treatment. *Oncology and Therapy*, **6**, 21-43. <https://doi.org/10.1007/s40487-017-0055-1>
- [26] Qin, S., Yang, L., Liang, J., Cheng, Y., Tan, Q., Bi, J., Wang, L., Hu, B., Shi, J., Sun, G., *et al.* (2017) Prospective, Randomized, Multicenter Clinical Study of Endometrial and Cisplatin in the Treatment of Malignant Pleural Effusion. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, **22**, 193-202.
- [27] Rong, B., Cai, X., Liu, H., Gao, W. and Yang, S. (2016) Thoracic Perfusion of Recombinant Human Endostatin (Endostar) Combined with Chemotherapeutic Agents versus Chemotherapeutic Agents alone for Treating Malignant Pleural Effusions: A Systematic Evaluation and Meta-Analysis. *BMC Cancer*, **16**, Article No. 888. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2935-4>
- [28] 李业锦. 不同剂量恩度联合顺铂胸腔灌注治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床分析[J]. 吉林医学, 2019, 40(5): 928-929.
- [29] 刘自力, 黄礼年, 王斌, 刘继柱, 刘伟伟. 恩度联合顺铂治疗非小细胞肺癌合并恶性胸腔积液的Meta分析[J]. 中国循证医学杂志, 2016(5): 557-563.
- [30] 张树林, 闫其涛. 观察不同剂量顺铂胸腔内注射疗法在肺癌恶性胸腔积液患者中的应用效果[J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(23): 68-70.
- [31] 徐世新, 姚舒, 陆淑凤. 重组白介素2联合卡铂胸腔内灌注治疗恶性胸腔积液临床观察[J]. 中国当代医药, 2010, 17(34): 61+69.
- [32] 陈婧, 李冬雷, 张旭宇, 高玉华, 王艳丽. 贝伐单抗与卡铂结合治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的疗效[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(2): 208-211.
- [33] 朱姝, 刘淮东, 杨秋云, 李娟, 王惠. 奈达铂及顺铂胸腔灌注治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床疗效及预后对比[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2022, 19(1): 163-166.
- [34] 闵诗惠, 郑强强, 张白露, 严丹丽, 王汝兰, 瞿子涵, 等. 洛铂与顺铂胸腔灌注化疗治疗恶性胸腔积液的疗效及不良反应的Meta分析[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(2): 90-98. <https://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2019.02.03>
- [35] 戴莉莉. 恶性胸腔积液的生物免疫治疗进展[J]. 上海医药, 2011, 32(2): 80-82.
- [36] 刘占伟, 卞丹阳, 申国宏, 石磊. 白细胞介素-2联合顺铂治疗肺癌所致恶性胸腔积液[J]. 武警医学院学报, 2007, 16(4): 437-438.
- [37] 孙永苹, 汪成琼, 陈玲, 李娜娜, 姚新生, 肖政. 白细胞介素2联合顺铂治疗恶性胸腔积液有效性及安全性的Meta分析[J]. 重庆医学, 2017, 46(1): 84-89+93.
- [38] 沈红梅, 黄杰, 段林灿, 王铁珊. 中药制剂胸腔内灌注治疗恶性胸腔积液现状[J]. 山东医药, 2011, 51(32): 110-111.
- [39] Lin, Z., Jiang, M., Gao, L. and Zhang, H. (2020) The Clinical Efficacy of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Malignant Pleural Effusion: A Protocol of Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*, **99**, e22403. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022403>