

胸腔内抗肿瘤药物治疗非小细胞肺癌伴恶性胸腔积液的研究进展

方思雨, 李长毅*

重庆医科大学附属第二医院呼吸内科, 重庆

收稿日期: 2024年10月27日; 录用日期: 2024年11月21日; 发布日期: 2024年11月27日

摘要

非小细胞肺癌伴恶性胸腔积液是一种严重的疾病, 可导致呼吸困难、疼痛、恶病质和体力活动减少, 非小细胞肺癌合并恶性胸腔积液的发生往往提示预后不佳。尽管目前有许多治疗方法可用于治疗恶性胸腔积液, 但没有一种方法是完全有效的, 大多数只能缓解患者的症状。胸腔内抗肿瘤药物治疗不仅能减少胸腔积液的渗出, 还能够协同全身抗肿瘤作用。因此, 研究胸腔内抗肿瘤药物治疗是对治疗非小细胞肺癌伴恶性胸腔积液患者的合理策略。本文通过系统地回顾和分析国内外文献, 总结了目前胸腔内抗肿瘤药物治疗非小细胞肺癌伴恶性胸腔积液的研究进展。旨在为临床医生提供实用的治疗手段, 进一步提高非小细胞肺癌伴恶性胸腔积液患者的生存率。

关键词

抗肿瘤药物, 非小细胞肺癌, 恶性胸腔积液

Progress in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer with Malignant Pleural Effusion with Intrathoracic Antitumor Agents

Siyu Fang, Changyi Li*

Department of Respiratory Medicine, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Oct. 27th, 2024; accepted: Nov. 21st, 2024; published: Nov. 27th, 2024

Abstract

Non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion is a serious disease that can lead to

*通讯作者。

文章引用: 方思雨, 李长毅. 胸腔内抗肿瘤药物治疗非小细胞肺癌伴恶性胸腔积液的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(11): 1456-1463. DOI: [10.12677/acm.2024.14113032](https://doi.org/10.12677/acm.2024.14113032)

dyspnea, pain, cachexia and reduced physical activity. The occurrence of malignant pleural effusion with non-small cell lung cancer often indicates a poor prognosis. Although many treatments are currently available to treat malignant pleural effusion, none are completely effective and most only relieve the patient's symptoms. Intrathoracic antitumor drug therapy can not only reduce the effusion of pleural effusion, but also coordinate the anti-tumor effect of the whole body. Therefore, the study of intrathoracic antitumor therapy is a reasonable strategy for the treatment of patients with non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion. Based on the systematic review and analysis of domestic and foreign literature, this paper summarizes the current research progress of intrathoracic antitumor drugs in the treatment of non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion. The aim is to provide a practical treatment for clinicians and further improve the survival rate of patients with non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion.

Keywords

Antitumor Drugs, Non-Small Cell Lung Cancer, Malignant Pleural Effusion

Copyright © 2024 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

肺癌是目前已知恶性肿瘤发病率最高的肿瘤之一, 非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是其最常见的类型, 占比 80%~85% [1], 而恶性胸腔积液(malignant pleural effusion, MPE)是晚期 NSCLC 常见的并发症之一, 致使患者肺内容量降低, 易出现胸闷、呼吸困难等临床症状, 严重影响患者的生活质量。恶性胸腔积液(MPE)影响多达 15% 的癌症患者, 在非小细胞肺癌(NSCLC)中相当常见, 这严重损害生活质量, 并与 NSCLC 患者预期寿命的显著缩短相关[2]。MPE 是影响癌症患者预后的独立危险因素, 也是肺癌患者分期的重要指标。目前, 局部治疗仍是 MPE 的主要治疗方法, 包括长期胸腔引流、胸膜固定术、胸膜切除术和胸腔内药物治疗[3]。非小细胞肺癌并发恶性胸腔积液时, 疾病往往已达晚期, 疾病治疗难度较大, 此时临床中恶性胸腔积液的治疗主要以胸腔穿刺抽液等姑息治疗为主, 目前无相关根治手段。在大多数 NSCLC 合并胸腔积液的病例中, 表明肺癌已发展到中晚期, 大多数病例已经失去了通过手术手段达到根治目的的机会。此时, 将治疗方向转向有效控制胸腔积液, 这将有助于延长患者的生存期, 提高生活质量[4]。恶性胸腔积液的主要治疗措施是胸腔抽吸和胸腔注射, 胸腔内注射药物主要包括化疗药物、抗血管生成药物、免疫制剂和抗肿瘤中成药等。对非小细胞肺癌并发恶性胸腔积液的患者来说, 相关研究结果证实胸腔内药物灌注治疗发挥着重要作用[5]。目前已研究许多胸腔内治疗药物, 如顺铂、贝伐珠单抗等[6]。药物注射到胸膜腔后, 可直接杀死胸膜肿瘤细胞, 刺激胸膜炎症, 减少胸腔积液。近年来有较多研究探索胸腔内抗肿瘤药物在 NSCLC 所致 MPE 中的治疗价值, 本文对这一领域的新进展作一综述。

2. 胸腔内抗肿瘤药物

2.1. 化疗药物

2.1.1. 顺铂

目前, 化疗药物联合治疗在临床上多用于恶性胸腔积液的局部治疗。常用的胸腔灌注化疗药物包括顺铂、氟尿嘧啶、博来霉素等。顺铂是目前应用最广泛的胸内灌注化疗药物, 疗效最明确。顺铂胸腔内

灌注可直接杀死胸膜上和胸腔内的癌细胞, 由此产生的化学性胸膜炎可诱发胸膜硬化症, 并减少胸腔积液的进一步渗出, 从而有效控制胸腔积液[7]。为了提高治疗效果, 不同类型的药物常与胸腔灌注治疗联合使用, 如顺铂联合生物反应调节剂或中药制剂等。胸腔局部化疗用于直接杀死肿瘤细胞, 并通过减少胸腔积液的产生来引起胸膜粘连。然而, 这种方法导致胸膜的广泛粘连和纤维化, 一些患者也可能对化疗药物产生一定的耐药性[8]。先前的一项研究表明, 肺癌患者在胸腔内注射奈达铂或顺铂后的胸腔积液的客观缓解率超过 50%, 而两项胸腔内注射贝伐珠单抗的研究表明, 与对照组相比, 贝伐珠单抗组患者的 MPE 反应率更高[9]。顺铂是第一代铂类药物, 临床中已有多项关于顺铂胸腔灌注治疗胸腹腔积液的研究, 治疗效果显著, 目前的研究中未发现完全交叉耐药[10][11]。顺铂在治疗恶性胸腔积液时能抑制肿瘤细胞生长, 诱导肿瘤细胞凋亡, 阻滞细胞周期, 但不良反应方面仍需改善[12]。

2.1.2. 奈达铂

奈达铂作为新一代铂类抗癌药物, 在治疗中引起的不良反应明显比顺铂轻, 且由于奈达铂的水溶性远高于顺铂, 因此奈达铂在局部组织中的渗透深度和效力也远高于顺铂[13][14]。黄韵映等人[15]研究发现奈达铂腔内灌注治疗肺癌恶性胸腔积液疗效明显, 改善患者生存质量。

2.1.3. 多西他赛

崔明根等人[16]研究发现胸腔内多西他赛治疗联合内科胸腔镜检查显示出良好的临床反应, 缓解了呼吸困难症状, 并为伴有恶性胸腔积液的非小细胞肺癌(NSCLC)患者提供了可耐受的安全性。有必要进行进一步的前瞻性试验来评估胸腔内多西他赛治疗的临床效果, 以便将其与其他治疗方式进行比较。

2.1.4. 洛铂

高伟艳等人[17]研究发现洛铂胸腔灌注治疗晚期非小细胞肺癌恶性胸腔积液的近期疗效较好, 不良反应轻, 且能明显改善患者的生活质量, 值得临床应用。

2.2. 细胞因子

已有几项研究评估了胸腔内注射细胞因子的疗效, 包括干扰素 γ [18]、干扰素 $\alpha 2b$ [19]和白细胞介素-2 (IL-2) [20][21]。NSCLC 患者对胸膜内 IL-2 的耐受性良好, 但传统疗效较低。邹媚等人[22]研究发现香菇多糖联合 IL-2 序贯洛铂胸腔灌注治疗 NSCLC 合并 MPE 患者, 效果显著, 能有效降低肿瘤标志物水平, 调节胸腔积液凋亡分子、血管生成因子, 且不会增加不良反应。郭丽等人[23]研究发现非小细胞肺癌恶性胸腔积液患者应用顺铂与白介素-2 行胸腔注药治疗, 临床疗效显著, 值得临床推广应用。

2.3. 抗血管生成治疗

2.3.1. 重组人血管内皮抑制素

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种有效的内皮细胞生长因子, 可促进新血管的形成[24]。癌细胞侵入胸膜, 产生大量 VEGF, 加速血管通透性, 这在恶性积液形成中起着至关重要的作用。故 VEGF 水平可能与 MPE 的形成和治疗结果高度相关。重组人血管内皮抑制素(Endostatin)是我国自主研发的一种抗血管生成药物, 可抑制肿瘤新生血管的生成, 减少 MPE, 抑制肿瘤进展, 改善患者生活质量[25]。在 Endostatin 的药物使用说明中, 静脉用药是其唯一给药, 但在临床使用过程中, Endostatin 的用药方式有胸腔给药及静脉给药两种。研究表明, 恩度联合顺铂可显著改善 NSCLC 患者恶性胸腔积液, 降低血清肿瘤标志物如血管内皮生长因子、缺氧诱导因子 1α 水平。恩度具有极低的毒性, 通过大量研究发现, 恩度能够与化疗药物[26]协同治疗。目前虽已有大量研究显示, Endostatin 联合化疗胸腔灌注较单纯化疗在治疗 NSCLC 伴 MPE 有较好的疗效及安全性, 但 Endostatin 的胸腔给药是否优于

静脉给药的疗效及安全性目前尚未可知且缺乏循证医学证据[27] [31]。徐转转等人[32]研究表明 Endostatin 联合化疗不论是胸腔灌注给药还是静脉滴注给药均可显著提高 NSCLC 合并 MPE 的疗效, 但 Endostatin 胸腔灌注的给药方式疗效更佳, 且安全性较好。卢筠等[30]研究显示, Endostatin 单药(13.3%)的不良反应显著低于 Endostatin 联合顺铂组(43.3%)及顺铂组(46.7%), 提示 Endostatin 胸腔用药安全性较高, 联合化疗的不良反应主要与化疗药物相关。一项 Endostatin 腔内使用的前瞻性、随机对照、全国多中心 III 期临床研究结果显示, Endostatin 胸腔内给药时其不良反应均未见明显增加, 安全性良好[1]。陈璐峰等人[33]比较了重组人内皮抑素加奈达铂胸腔热灌注与单用顺铂胸腔热灌注治疗晚期 NSCLC 胸腔积液的效果, 从而探讨联合治疗的临床疗效和安全性, 为该类患者的临床治疗方案选择提供有力依据。他们通过回顾性研究方法发现与单用顺铂胸腔热灌注相比, 重组人内皮抑素联合奈达铂胸腔热灌注具有显著的潜在疗效, 可降低消化系统不良反应的发生率, 改善患者的生活质量, 并能延缓胸腔积液的进展。

2.3.2. 贝伐珠单抗

随着对 MPE 发病机制认识的深入, 胸腔内给药贝伐珠单抗已成为 MPE 的新治疗策略。多项临床试验表明, 胸腔注射贝伐珠单抗可有效控制 NSCLC 诱导的 MPE ([34]-[36]: p. 1)。Du N 等人([34]: p. 2)比较了胸腔内给药贝伐珠单抗联合顺铂与单独使用顺铂对 NSCLC 诱导的 MPE 的疗效, 并报告了联合治疗组的反应率显著更高。张震等人([35]: p. 2)研究表明, 对于 NSCLC 合并 MPE 患者, 胸腔内注射贝伐珠单抗治疗比静脉输注贝伐珠单抗更有效。周智等人[37]研究表明腔内灌注贝伐珠单抗和顺铂的患者 MPE 缓解率高于单用顺铂患者。聂可等人[35]通过一项多中心的研究表明贝伐珠单抗胸腔内输注治疗 NSCLC 引起的恶性胸腔积液比静脉输注具有更高的效率和更高的安全性。总之, 与静脉输注相比, 贝伐珠单抗胸腔内输注具有更高的 ORR(总缓解率)、更长的 DoR 和更小的毒性。DoR 是从胸腔积液 CR(完全缓解)或 PR(部分缓解)患者到进展时间计算的。故胸腔内给药贝伐珠单抗是 MPE NSCLC 患者的有效治疗策略([36]: p. 2) [38] [39]。并且在 Du N 等人([34]: p. 3)的研究中证明胸腔内贝伐珠单抗治疗对 VEGF 表达高的 MPE 患者比对 VEGF 阴性的患者更有效。

2.4. 免疫制剂

MPE 的环境与肿瘤微环境的环境高度相似[40]。积液的形成与许多免疫细胞种类的不平衡有关[41], 并且趋化因子诱导的炎症细胞变化也被确定会增加胸腔积液量[42] [43]。阻断 PD-1/程序性死亡配体 1 (PD-L1)通路已被证明可以恢复中断的抗肿瘤免疫应答[44]。目前, 几乎没有报道使用免疫检查点抑制剂局部治疗 MPE。因此, 迫切需要探索胸腔内注射抗 PD1 单克隆抗体(mAb)是否可以治疗 MPE。信迪利单抗(一种人抗 PD1 mAb)已被中国国家药品监督管理局批准用于淋巴瘤的二线全身治疗, 并且在治疗 NSCLC 方面已显示出优势[45]。不过关于胸腔内注射免疫制剂治疗非小细胞肺癌伴恶性胸腔积液还需进一步研究。

2.5. 中药

中药在治疗恶性胸腔积液方面也有良好优势, 复方苦参注射液是一种中药制剂, 用于各种肿瘤的辅助治疗, 临床应用时间已达多年, 效果显著, 安全性好。复方苦参注射液的主要成分为苦参、白土苓, 对于抗肿瘤、改善机体免疫功能有良好的效果; 苦参提取物苦参碱和氧化苦参碱能调节肿瘤细胞分化及凋亡, 抑制肿瘤新生血管的形成; 白土苓的药理活性比较广泛, 具有抗肿瘤, 调节免疫功能的作用临床中复方苦参注射液也用于灌注治疗胸腹腔积液, 具有较好的疗效[46]-[48]。刘学[49]、王云[50]等研究者均在文献中记载了复方苦参注射液联合顺铂治疗恶性胸腹腔积液的方法, 结果显示能有效增强临床疗效、提升患者的生存质量、减轻患者灌注治疗的不良反应。冯福凯等人[51]研究证实复方苦参注射液联合顺铂

治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液有良好的临床疗效, 能改善患者生活质量, 降低不良反应, 具有较好的临床应用价值。李建亮等人[52]研究发现榄香烯联合恩度、顺铂治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液效果良好, 可下调患者肿瘤标志物水平, 恢复其 T 淋巴细胞亚群平衡, 有利于患者生活质量的改善。高树会等人[53]研究发现榄香烯联合洛铂对晚期非小细胞肺癌合并恶性胸腔积液患者临床疗效显著, 可明显提高患者细胞免疫水平, 能降低血清 CYFRA21-1、CEA 水平, 且安全性高。董婷等人[54]研究发现百合固金汤加减联合顺铂胸腔内注射治疗 NSCLC 合并 MPE 疗效显著, 能够缓解肺部症状, 明显改善患者免疫功能和生活质量。上述研究表明胸腔内注射中药对非小细胞肺癌伴恶性胸腔积液的治疗存在极大的意义, 值得进一步研究。

2.6. 其他

张恒丽等人[55]研究发现采用康莱特联合胸腔低渗保留灌注紫杉醇加洛铂治疗 NSCLC 并发 MPE 患者近、远期疗效显著, 可明显降低肿瘤标志物水平, 减轻化疗不良反应, 值得临床推广应用。莫安徽等人[56]研究发现康莱特注射液联合洛铂可以显著减低 NSCLC 伴发恶性胸腔积液患者胸水中 VEGF 和受体结合肿瘤抗原(RCAS1)表达, 临床疗效显著, 使用安全。侯善群等人[57]研究发现周剂量顺铂联合胸腺肽胸腔灌注可提高 NSCLC 并恶性胸腔积液患者的近期疗效, 减少不良反应。施晓倩等人[58]研究发现三氧化二砷(As_2O_3)胸腔注射治疗非小细胞肺癌 MPE 与博来霉素(bleomycin, BLM)疗效相当, 毒性反应小, 治疗费用低, 可改善患者生活质量, 该治疗方法可考虑临床推广。李志国等人[59]研究发现培美曲塞二钠化疗联合斑蝥酸钠维生素 B6、白介素-2、顺铂胸腔灌注治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液能显著提高患者体力, 改善生活质量。培美曲塞二钠化疗联合斑蝥酸钠维生素 B6、白介素-2、顺铂胸腔灌注可作为治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的选择。胡二斌等人[60]研究发现洛铂联合斑蝥酸钠维生素 B6 注射液胸腔灌注治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液, 总有效率及生活质量改善率高, 不良反应低且可控, 充分说明了两种药物的联合使用具有良好的协同作用, 值得临床推广应用。董晓荣等人[61]的研究结果表明, 胸腔内输注 TMPs-MTX (包装甲氨蝶呤的肿瘤细胞衍生微粒)是治疗晚期非鳞状 NSCLC 患者 MPE 的一种有效且安全的方法。MPE 通常需要胸膜介入治疗以控制症状。TMPs-MTX 可能提供一种新的局部区域策略来治疗 MPE 恶性肿瘤。

3. 讨论

在胸膜腔中实现更高的药物浓度和更低的全身药物毒性是胸腔内治疗的主要目标。胸腔内抗肿瘤药物治疗在非小细胞肺癌伴恶性胸腔积液的治疗中能起到很重要的作用, 可及时有效地限制恶性胸腔积液的转移和生长。目前胸腔内抗肿瘤药物治疗主要分为化疗药物、抗血管生成治疗、细胞因子、免疫制剂、中药等。胸腔内抗肿瘤药物直接作用于胸腔内时, 使得局部药物浓度更高, 局部吸收更充分, 相对于全身用药来说全身不良反应较轻; 此外, 在患者经过全身治疗效果不佳时, 胸腔内抗肿瘤药物治疗的局部治疗方法给患者提供另一有效的治疗方法, 能起到减轻患者症状、延长预期寿命和提高患者生存质量的作用。故积极研究胸腔内抗肿瘤药物治疗非小细胞肺癌伴恶性胸腔积液对于临床具有极大的提示意义。

参考文献

- [1] 秦叔逵, 杨柳青, 梁军, 等. 腔内应用重组人血管内皮抑制素和/或顺铂治疗恶性胸腹腔积液的前瞻性、随机对照、全国多中心 III 期临床研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2017, 22(3): 193-202.
- [2] Porcel, J., Rahman, N. and McCracken, D. (2018) Malignant Pleural Effusions: Management Options. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, **39**, 704-712. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676572>
- [3] Morgensztern, D., Waqar, S., Subramanian, J., Trinkaus, K. and Govindan, R. (2012) Prognostic Impact of Malignant

- Pleural Effusion at Presentation in Patients with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, **7**, 1485-1489. <https://doi.org/10.1097/jto.0b013e318267223a>
- [4] Chen, R.L., Zhang, C.C., Wu, H., *et al.* (2016) Clinical Effect of Pleural Perfusion of Human Recombinant Endostatin Injection Combined with Cisplatin Injection on Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Complicated with Malignant Pleural Effusion. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, **24**, 118-120.
- [5] 侯俊杰, 方艳秋, 杨影, 等. 中国肺癌相关性恶性胸腔积液治疗进展[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(2): 243-248.
- [6] Mierzejewski, M., Korczynski, P., Krenke, R. and Janssen, J.P. (2019) Chemical Pleurodesis – A Review of Mechanisms Involved in Pleural Space Obliteration. *Respiratory Research*, **20**, Article No. 247. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1204-x>
- [7] Chu, H., Du, F., Gong, Z., *et al.* (2017) Better Clinical Efficiency of TILs for Malignant Pleural Effusion and Ascites than Cisplatin through Intrapleural and Intraperitoneal in Fusion. *Anticancer Research*, **37**, 4587-4591.
- [8] Wu, K., Lu, H.Y. and Duan, D.J. (2012) Clinical Observation of Intrapleural Injection of Endostar Combined with Cisplatin (DDP) in Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer with Malignant Pleural Effusion. *Clinical Pulmonary Medicine*, **17**, 107-108.
- [9] Zhong, L., Xu, H., Zhao, Z., Zhang, G. and Lin, F. (2018) Comparison of Efficacy and Toxicity between Nedaplatin and Cisplatin in Treating Malignant Pleural Effusion. *OncoTargets and Therapy*, **11**, 5509-5512. <https://doi.org/10.2147/ott.s168391>
- [10] 李洲强. 中药注射液联合顺铂治疗肺癌恶性胸腔积液的网状 meta 分析和网络药理学研究[D]: [硕士学位论文]. 南宁: 广西中医药大学, 2022.
- [11] 吴成焱, 李劲, 吴幸谕, 等. 复方苦参注射液联合顺铂治疗恶性胸腔积液的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(1): 85-87.
- [12] 冯活林, 倪雪莉, 黄锡英, 等. 复方苦参注射液联合顺铂胸腔灌注治疗老年恶性胸腔积液的临床研究[J]. 中医临床研究, 2019, 11(2): 141-142.
- [13] Zhong, L., Xu, H., Zhao, Z., Zhang, G. and Lin, F. (2018) Comparison of Efficacy and Toxicity between Nedaplatin and Cisplatin in Treating Malignant Pleural Effusion. *OncoTargets and Therapy*, **11**, 5509-5512. <https://doi.org/10.2147/ott.s168391>
- [14] Hirose, T., Sugiyama, T., Kusumoto, S., *et al.* (2009) Phase II Study of the Combination of Nedaplatin and Weekly Paclitaxel in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Anticancer Research*, **29**, 1733-1738.
- [15] 黄韵映, 汪宝贞. 奈达铂腔内灌注治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液效果分析[J]. 中外医学研究, 2018, 16(10): 18-19.
- [16] Choi, M.G., Park, S., Oh, D.K., Kim, H.R., Lee, G.D., Lee, J.C., *et al.* (2019) Effect of Medical Thoracoscopy-Guided Intrapleural Docetaxel Therapy to Manage Malignant Pleural Effusion in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Pilot Study. *Thoracic Cancer*, **10**, 1885-1892. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13158>
- [17] 高伟艳, 赵玲, 顾爱丽, 等. 洛铂胸腔灌注治疗晚期非小细胞肺癌恶性胸腔积液临床观察[J]. 肿瘤基础与临床, 2019, 32(1): 28-30.
- [18] Donnenberg, A.D., Luketich, J.D., Dhupar, R. and Donnenberg, V.S. (2019) Treatment of Malignant Pleural Effusions: The Case for Localized Immunotherapy. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, **7**, Article 110. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0590-4>
- [19] Yanagawa, H., Haku, T., Hiramatsu, K., Nokihara, H., Takeuchi, E., Yano, S., *et al.* (1997) Intrapleural Instillation of Interferon in Patients with Malignant Pleurisy Due to Lung Cancer. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **45**, 93-99. <https://doi.org/10.1007/s002620050407>
- [20] Sartori, S., Tassinari, D., Ceccotti, P., Tombesi, P., Nielsen, I., Trevisani, L., *et al.* (2004) Prospective Randomized Trial of Intrapleural Bleomycin versus Interferon Alfa-2b via Ultrasound-Guided Small-Bore Chest Tube in the Palliative Treatment of Malignant Pleural Effusions. *Journal of Clinical Oncology*, **22**, 1228-1233. <https://doi.org/10.1200/jco.2004.09.164>
- [21] Goey, S., Eggermont, A., Punt, C., Slingerland, R., Gratama, J., Oosterom, R., *et al.* (1995) Intrapleural Administration of Interleukin 2 in Pleural Mesothelioma: A Phase I-II Study. *British Journal of Cancer*, **72**, 1283-1288. <https://doi.org/10.1038/bjc.1995.501>
- [22] 邹媚, 李燕, 周自华. 香菇多糖联合白介素-2 序贯洛铂胸腔灌注治疗非小细胞肺癌合并恶性胸腔积液的疗效观察[J]. 中国处方药, 2021, 19(9): 121-123.
- [23] 郭丽. 非小细胞肺癌恶性胸腔积液胸腔注药疗效观察[J]. 家庭医药, 2018(5): 171.
- [24] Qi, N., Li, F., Li, X., Kang, H., Zhao, H. and Du, N. (2016) Combination Use of Paclitaxel and Avastin Enhances Treatment Effect for the NSCLC Patients with Malignant Pleural Effusion. *Medicine*, **95**, e5392.

<https://doi.org/10.1097/md.0000000000005392>

- [25] 崔淼, 刘双. 腔内注射对恶性胸腔积液治疗效果的研究进展[J]. 中国继续医学教育, 2021, 13(11): 195-198.
- [26] Jie, W.X., Miao, K., Luo, Y., *et al.* (2018) Randomized Controlled Trial of Endostar Combined with Cisplatin/Pemetrexed Chemotherapy for Elderly Patients with Advanced Malignant Pleural Effusion of Lung Adenocarcinoma. *Journal of Balkan Union of Oncology*, **23**, 92-97.
- [27] 徐敏, 陈永发, 胡建新. 恩度联合顺铂胸腔内灌注治疗非小细胞肺癌大量恶性胸腔积液的临床观察[J]. 广东医科大学学报, 2020, 38(2): 178-180.
- [28] 陈瑞琳, 张程程, 吴桦, 等. 重组人血管内皮抑制素注射液联合顺铂注射液胸腔灌注治疗晚期非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床疗效观察[J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(5): 118-120.
- [29] 李化龙, 蔡树华, 赵改梅, 等. 重组人血管内皮抑制素注射液联合洛铂治疗恶性胸腔积液临床效果观察[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2016, 8(12): 42-45.
- [30] 卢筠, 谢强, 陈群, 等. 重组人血管内皮抑素联合顺铂胸腔内注射治疗肺腺癌恶性胸腔积液的临床研究[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(9): 1664-1666+1667.
- [31] 郑伟, 康静波, 温居一, 等. 重组人血管内皮抑制素联合顺铂对恶性胸腔积液患者 VEGF、EGFR 及肿瘤标志物的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(23): 32-35.
- [32] 徐转转, 涂超超, 龚章沁, 等. 重组人血管内皮抑制素不同给药方式治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的有效性和安全性的网状 Meta 分析[J]. 中国药师, 2024, 27(4): 697-710.
- [33] Chen, L., Zhu, X., Li, D. and Cai, X. (2020) Effect of Thoracic Hyperthermic Perfusion with Recombinant Human Endostatin plus Nedaplatin in Treating Pleural Effusion in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Balkan Union of Oncology*, **25**, 2643-2649.
- [34] Du, N., Li, X., Li, F., Zhao, H., Fan, Z., Ma, J., *et al.* (2013) Intrapleural Combination Therapy with Bevacizumab and Cisplatin for Non-Small Cell Lung Cancer-Mediated Malignant Pleural Effusion. *Oncology Reports*, **29**, 2332-2340. <https://doi.org/10.3892/or.2013.2349>
- [35] Nie, K., Zhang, Z., You, Y., Zhuang, X., Zhang, C. and Ji, Y. (2019) A Randomized Clinical Study to Compare Intrapleural Infusion with Intravenous Infusion of Bevacizumab in the Management of Malignant Pleural Effusion in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *Thoracic Cancer*, **11**, 8-14. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13238>
- [36] 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>
- [37] Zhou, Z., Li, H., Hu, D. and Xie, L. (2021) Clinical Efficacy of Bevacizumab Combined with Cisplatin in the Treatment of Malignant Pleural Effusion and Ascites Caused by Lung Cancer: A Randomized Trial. *Annals of Palliative Medicine*, **10**, 10575-10583. <https://doi.org/10.21037/apm-21-2623>
- [38] Jayson, G.C., Kerbel, R., Ellis, L.M. and Harris, A.L. (2016) Antiangiogenic Therapy in Oncology: Current Status and Future Directions. *The Lancet*, **388**, 518-529. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)01088-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01088-0)
- [39] Tamiya, M., Tamiya, A., Suzuki, H., Taniguchi, Y., Katayama, K., Minomo, S., *et al.* (2021) Phase 2 Study of Bevacizumab Plus Carboplatin/Nab-Paclitaxel Followed by Bevacizumab Plus Nab-Paclitaxel for Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer with Malignant Pleural Effusion. *Investigational New Drugs*, **39**, 1106-1112. <https://doi.org/10.1007/s10637-021-01076-8>
- [40] Murthy, P., Ekeke, C.N., Russell, K.L., Butler, S.C., Wang, Y., Luketich, J.D., *et al.* (2019) Making Cold Malignant Pleural Effusions Hot: Driving Novel Immunotherapies. *OncImmunology*, **8**, e1554969. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2018.1554969>
- [41] Lin, H., Tong, Z., Xu, Q., Wu, X., Wang, X., Jin, X., *et al.* (2014) Interplay of Th1 and Th17 Cells in Murine Models of Malignant Pleural Effusion. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **189**, 697-706. <https://doi.org/10.1164/rccm.201310-1776oc>
- [42] Qin, X., Shi, H., Deng, J., Liang, Q., Jiang, J. and Ye, Z. (2009) CCL22 Recruits Cd4-Positive Cd25-Positive Regulatory T Cells into Malignant Pleural Effusion. *Clinical Cancer Research*, **15**, 2231-2237. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-08-2641>
- [43] Stathopoulos, G.T., Psallidas, I., Moustaki, A., Moschos, C., Kollintza, A., Karabela, S., *et al.* (2008) A Central Role for Tumor-Derived Monocyte Chemoattractant Protein-1 in Malignant Pleural Effusion. *Journal of the National Cancer Institute*, **100**, 1464-1476. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn325>
- [44] Pedoeem, A., Azoulay-Alfaguter, I., Strazza, M., Silverman, G.J. and Mor, A. (2014) Programmed Death-1 Pathway in Cancer and Autoimmunity. *Clinical Immunology*, **153**, 145-152. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2014.04.010>
- [45] Yang, Y., Wang, Z., Fang, J., Yu, Q., Han, B., Cang, S., *et al.* (2020) Efficacy and Safety of Sintilimab Plus Pemetrexed

- and Platinum as First-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous NSCLC: A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study (Oncology Program by Innovent Anti-pd-1-11). *Journal of Thoracic Oncology*, **15**, 1636-1646. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.07.014>
- [46] Guo, X.L. and Li, J. (2017) Compound Kushen Injection Combined with Sorafenib in the Treatment of Advanced Primary Liver Cancer. *Modern Medicine and Clinical*, **32**, 258-262.
- [47] 李斌. 复方苦参注射液联合化疗治疗非小细胞肺癌临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(4): 138-139.
- [48] 孙婧, 许鹏, 鱼麦侠, 等. 复方苦参注射液联合胸腔灌注治疗恶性胸腔积液的临床效果[J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(13): 48-49.
- [49] 刘学, 刘丹丹. 复方苦参注射液联合顺铂治疗恶性胸腔积液疗效及不良反应观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(14): 135-140.
- [50] 王云, 范韶伟, 罗强, 等. 胸膜腔置管引流并灌注复方苦参注射液联合顺铂治疗肺癌恶性胸腔积液的近期疗效[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(2): 123+128.
- [51] 冯福凯, 史学军. 复方苦参注射液联合顺铂治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(7): 1717-1721.
- [52] 李建亮, 张秋月, 刘英超. 榄香烯联合恩度及顺铂治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的疗效观察[J]. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报, 2024, 45(5): 278-282.
- [53] 高树会, 张桂彬, 闫莉, 等. 榄香烯联合洛铂对晚期非小细胞肺癌合并恶性胸腔积液的疗效观察[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(15): 1868-1872.
- [54] 董婷, 崔丽花, 毛露凤, 等. 百合固金汤加减联合顺铂胸腔内注射治疗非小细胞肺癌合并恶性胸腔积液临床研究[J]. 新中医, 2020, 52(18): 40-43.
- [55] 张恒丽, 张正伟. 康莱特联合胸腔低渗保留灌注紫杉醇加洛铂治疗非小细胞肺癌并发恶性胸腔积液的临床观察[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(7): 472-474.
- [56] 莫安徽, 麦泽锋, 王燕艳, 等. 康莱特注射液联合洛铂治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(4): 1080-1083.
- [57] 侯善群. 周剂量顺铂联合胸腺肽胸腔灌注治疗非小细胞肺癌并恶性胸腔积液的近期疗效和安全性[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(1): 69-70.
- [58] 施晓倩. 三氧化二砷胸腔内注射治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床与机制研究[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 中国人民解放军海军军医大学, 2019.
- [59] 李志国. 培美曲塞二钠化疗联合斑蝥酸钠维生素 B6、白介素-2、顺铂胸腔灌注治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2018.
- [60] 胡二斌. 洛铂联合斑蝥酸钠维生素 B6 注射液胸腔灌注治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床研究[Z]. 廊坊: 廊坊市第四人民医院, 2020-06-27.
- [61] Dong, X., Huang, Y., Yi, T., Hu, C., Gao, Q., Chen, Y., *et al.* (2022) Intrapleural Infusion of Tumor Cell-Derived Microparticles Packaging Methotrexate or Saline Combined with Pemetrexed-Cisplatin Chemotherapy for the Treatment of Malignant Pleural Effusion in Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 1002938. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1002938>