

· 标准与讨论 ·

恶性胸腔积液诊断与治疗专家共识

中国恶性胸腔积液诊断与治疗专家共识组

恶性胸腔积液(malignant pleural effusion, 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至胸膜引起的胸腔积液。目前国内外尚缺乏 MPE 流行病学的调查研究资料,据统计,美国每年 MPE 的发病人数超过 150 000 人。几乎所有的恶性肿瘤均可出现 MPE。肺癌是最常见的病因,约占 MPE 的 1/3,乳腺癌次之,淋巴瘤也是导致出现 MPE 的重要原因,卵巢癌和胃肠道癌出现 MPE 者也不少见,5%~10% 的 MPE 找不到原发肿瘤病灶。

出现 MPE 表明肿瘤播散或已进展至晚期,患者预期寿命将显著缩短。MPE 从确诊开始计算,中位生存期为 3~12 个月,这与原发肿瘤类型和分期有关。已有证据显示,肺癌所致 MPE 患者生存期最短,卵巢癌最长,无法找到原发灶的 MPE 患者生存期介于上述两者之间。

一、诊断

首先强调,确定 MPE 诊断的“金标准”是在胸水细胞沉淀中找到恶性细胞,或在胸膜活检组织中观察到恶性肿瘤的病理变化。

1. 临床表现:临床表现可作为诊断 MPE 的重要线索。大部分 MPE 患者均有临床症状,但约 25% 的患者也可无症状,通过体检或 X 线胸片检查偶然发现 MPE。呼吸困难是最常见的症状,反映出胸壁顺应性下降、同侧膈肌活动受限、纵隔移位和肺容积减少。胸痛不常见,是否出现胸痛通常与恶性肿瘤累及壁层胸膜、肋骨及其他肋间组织结构有关。除呼吸系统症状外,常伴有体重减轻、乏力、食欲减退等全身症状,晚期可出现恶病质。

其他临床症状可能与肿瘤类型相关。恶性胸膜间皮瘤患者常可胸痛,多局限在病变部位,一般表现为钝痛。MPE 患者出现咯血,高度提示为支气管源性肿瘤。

既往病史亦很重要,如吸烟史、职业暴露史,尤其是石棉或其他致癌物质的接触史等。MPE 的量达到一定程度时,胸部体检可发现相应的异常体征。

2. 影像学检查:大多数 MPE 患者胸部 X 线检查均能观察到中~大量的胸水,一般 500~2 000 ml,其中约 10% 的患者表现为大量胸水(胸水占一侧胸腔的一半以上),约 15% 的患者胸水 < 500 ml。大量 MPE 的患者如果纵隔未向对侧移位,提示纵隔固定、支气管主干被肿瘤堵塞而出现肺不张、

或胸膜广泛浸润(常见于恶性胸膜间皮瘤)。

CT 有助于发现恶性肿瘤患者少量 MPE,有助于判断 MPE 是否伴有纵隔淋巴结转移,并能对潜在的肺实质病变进行评估。CT 发现胸膜斑提示患者曾有石棉暴露史。超声检查有助于了解 MPE 患者的胸膜受累情况,并有助于少量 MPE 胸腔穿刺术的定位,从而减少胸腔穿刺术的并发症。MRI 对 MPE 的诊断价值有限,但 MRI 可能有助于评估肿瘤侵袭纵隔或胸壁范围。初步的研究显示,氟脱氧葡萄糖正电子发射 CT 扫描(PET-CT)对 MPE 具有良好的预测价值,但有待更多的循证医学证据支持。

3. 诊断性胸腔穿刺术:进行胸腔穿刺无绝对禁忌证,相对禁忌证包括胸水量过少(单侧卧位胸水平面距离胸壁 < 1 cm)、出血倾向、正在接受抗凝治疗和机械通气等。胸腔穿刺术不会增加轻中度凝血障碍或血小板减少患者出血的机会。胸腔穿刺术的主要并发症包括胸膜反应、气胸、出血、感染及脾脏或肝脏的刺伤。

考虑 MPE 时应进行胸水检查:常规检测项目包括有核细胞计数和分类、总蛋白、葡萄糖、乳酸脱氢酶及肿瘤细胞学等。

绝大多数 MPE 为渗出液,细胞分类以淋巴细胞为主;但也有极少数是漏出液。肿瘤旁胸腔积液的原因通常是纵隔淋巴结受累、支气管阻塞所致的肺膨胀不全或合并非恶性疾病等,其中部分患者合并充血性心力衰竭。在原发病明确的情况下,漏出液不必进行常规细胞学检查。

胸水细胞学是诊断 MPE 最简单的方法,其诊断率与原发肿瘤的类型及其分化程度有关,为 62%~90%。多次细胞学检查可提高阳性率。

某些肿瘤标志物如癌胚抗原、细胞角蛋白片段 21-1、糖类抗原(如 CA125、CA15-3、CA19-9 等)有助于 MPE 的诊断。这些可溶性指标的敏感性普遍不高,多为 40%~60%,但特异性相对较高,可达 80%~90%,因此具有一定的参考价值。联合检测多种肿瘤标志物可提高其诊断率。

其他方法如应用单克隆抗体对肿瘤标志物进行免疫组化染色及染色体分析等,有助于胸水的鉴别诊断。由于其敏感性和特异性相对较低,因此不能单凭这些方法确诊。染色体分析可能有助于淋巴瘤和白血病的诊断,特别是初次细胞学检查结果为阴性时,可应用流式细胞术检测 DNA 非整倍体以协助诊断。

4. 闭式胸膜活检术:闭式胸膜活检术对 MPE 诊断的敏感性低于细胞学检查,其诊断率为 40%~75%。如果 CT 发现胸膜异常(如间皮瘤),建议在超声或 CT 引导下经皮闭

式胸膜活检。闭式胸膜活检的诊断率相对较低的原因与下述因素有关:肿瘤累及胸膜的范围较小、胸膜活检未能取到肿瘤部位、操作者经验不足等。然而有研究显示,细胞学检查阴性的 MPE 患者仍有 7% ~ 12% 可通过闭式胸膜活检术确诊。

闭式胸膜活检术的禁忌证包括出血倾向、正在接受抗凝治疗、胸壁感染及患者不配合等。主要并发症有气胸、血胸和胸膜反应等。气胸常常是由于活检时空气经穿刺针进入胸腔所致,患者无特别不适,一般无需处理。

5. 内科胸腔镜检查术:内科胸腔镜检查术主要用于不明原因渗出性胸腔积液的鉴别诊断;也可通过内科胸腔镜喷洒滑石粉行胸膜固定术治疗 MPE。与外科胸腔镜检查相比,内科胸腔镜检查具有一定优势,如只需进行局部麻醉或镇静,可对胸壁、隔膜、纵隔、心包膜及肺脏的病灶进行活检,比外科胸腔镜检查创伤性小且价格便宜等。

内科胸腔镜检查出现假阴性结果的原因包括活检组织块太小或未能活检至病变组织,这主要取决于操作者的经验。此外,胸腔内出现组织粘连导致胸腔镜无法到达肿瘤组织部位,也会限制内科胸腔镜的应用。胸腔镜可确定肺癌患者的胸水是 MPE 还是肿瘤旁胸水,从而避免由于肿瘤分期不确定而进行开胸探查术,或在明确肿瘤旁积液后有助于采取更积极的治疗手段。

由于内科胸腔镜检查可获取更大、更具有代表性的病变组织,因此比闭式胸膜活检术更利于对胸膜恶性肿瘤做出较早诊断、组织学分类及临床分期。另外,胸腔镜还可发现胸膜肥厚、串珠样病变、钙化等异常变化,此时可考虑良性石棉性胸水,并排除间皮瘤或其他恶性疾病。

经内科胸腔镜检查后,90% 以上的胸腔积液将得到明确的病因诊断。极少数患者胸腔镜检查后仍难以确诊,可考虑行外科活检术包括外科胸腔镜术或开胸活检术。

6. 外科活检术:外科活检术可采用胸腔镜或开胸两种方式。外科胸腔镜活检术通常要求全身麻醉和双腔气管插管,由于术中单侧肺通气,因此外科胸腔镜的可视范围比内科胸腔镜广阔,可同时进行诊断与治疗操作。患者不能耐受单肺通气是外科胸腔镜活检术的禁忌证,此时应考虑开胸活检术。胸腔有粘连时进行胸腔镜检查有一定的风险,操作时应格外注意。术前胸部 X 线检查或胸腔超声检查发现明显的胸膜粘连则应进行开胸活检术。

7. 支气管镜检查术:当怀疑存在肺内占位、出血、肺膨胀不全、支气管黏膜病变或大量胸水无纵隔移位时应行支气管镜检查术。支气管镜检查术也可用于排除胸膜固定术后肺膨胀不全的支气管管腔阻塞。

二、治疗

MPE 的诊断一旦明确,应尽早考虑姑息治疗。对患者的症状、一般情况及预期生存时间进行全面评估,然后再制定治疗方案。治疗的主要目的是减轻呼吸困难。

MPE 治疗方案的选择取决于多种因素,包括患者的症状和体能状况、原发肿瘤类型及对全身治疗的反应、胸水引

流后肺复张程度等。治疗方法包括临床观察、治疗性胸腔穿刺、肋间置管引流及胸膜固定术、门诊长期留置胸腔引流管、胸腔镜及其他治疗等。

(一) 临床观察

临床观察是指针对 MPE 本身不做任何治疗干预,推荐用于原发肿瘤已明确但无症状的 MPE 患者。对有症状的 MPE 患者,需咨询呼吸科专科医生的意见,决定是否采取单纯的观察。

(二) 治疗性胸腔穿刺术

随着疾病的进展,绝大多数 MPE 患者至某一阶段均会出现症状而需进一步治疗。尚无证据表明,早期胸腔穿刺术会影响导管引流后胸膜固定术的疗效,但反复胸腔穿刺易导致壁层和脏层胸膜粘连包裹,而影响内科胸腔镜检查术的操作视野。

胸腔穿刺排液后 1 个月内 MPE 复发率较高,因此不推荐用于预期寿命超过 1 个月的患者。

反复行治疗性胸腔穿刺术可暂时缓解呼吸困难,使部分预期生存时间短、体能状况差的患者避免住院,适用于体质虚弱和终末期患者。小口径的胸腔引流管因疗效明显、不适感轻微而应用更广。胸腔穿刺排液量取决于患者的症状(咳嗽、胸部不适),第一次穿刺排液量应控制在 600 ml 内,最多不超过 1 000 ml,并注意放液速度不能过快。建议治疗性胸腔穿刺术应在超声定位或引导下进行。

穿刺后胸水迅速增多提示需要尽快采取其他治疗措施。如果胸腔穿刺后呼吸困难不缓解,则要考虑淋巴管扩散、肺膨胀不全、心功能不全、肺栓塞及肿瘤压迫或侵袭血管等情况。

(三) 肋间置管引流及胸膜固定术

对预期寿命极短的患者一般不推荐反复行胸腔穿刺术,可于肋间置入小口径引流管引流胸水,以缓解呼吸困难症状。

大量 MPE 的引流量应逐步增加,首次排液不应超过 1 L。随后每隔 2 小时可引流 1 L,引流过程中患者一旦出现胸部不适、持续性咳嗽或血管迷走神经性症状应停止引流。复张性肺水肿是一种较少见的严重并发症,往往由于肺脏长期受压,首次引流胸水量过大、过快,或早期过度使用胸腔负压吸引使萎陷的肺脏快速复张所致。

如果肺脏无明显萎陷,肋间置管引流后应行胸膜固定术以防止 MPE 复发。胸膜固定的原理是胸膜腔内注入硬化剂引起胸膜弥漫性炎症反应,及局部凝血系统激活伴纤维蛋白沉积等,从而引起壁层和脏层胸膜粘连,最终导致胸膜腔消失而达到治疗 MPE 的目的。肿瘤广泛胸膜转移可使胸膜纤维蛋白溶解活性增加,造成胸膜固定术失败。单纯肋间置管引流术而不实施胸膜固定术的患者 MPE 复发率高,故应避免单纯行肋间置管引流术。

胸膜固定术成功的最重要条件为影像学证实脏层和壁层胸膜闭锁满意。肺膨胀不全可能与脏层胸膜过厚(肺萎陷所致)、胸膜多发小腔形成、近端大气道阻塞或持续漏气有

关。脏层和壁层胸膜完全不接触会造成胸膜固定术失败,这种情况下推荐留置胸腔引流管。当超过一半以上的壁层和脏层胸膜发生接触时,可考虑再次胸膜固定术。对有临床症状而胸膜不能闭锁的患者,留置胸腔引流管优于反复胸腔穿刺。

1. 肋间引流管的口径:传统的方法是使用大口径(24~32 F)引流管进行肋间置管,理由是其不易被纤维蛋白沉积物堵塞,但迄今无证据支持此观点。此外,置入大口径引流管时不适感明显。近来的 RCT 研究比较了大口径和小口径(10~14 F)引流管控制 MPE 的疗效,结果发现两者疗效相似。经小口径胸腔穿刺引流管注入常用硬化剂的成功率与大口徑引流管相当,且不适感轻微。推荐在超声定位引导下置入小口径肋间引流管行胸水引流和胸膜固定术。

2. 镇痛和术前用药:胸腔内注射硬化剂可致疼痛,行胸膜固定术前经引流管注射局麻药可减轻不适感。利多卡因是胸腔注射最常用的局麻药,其起效迅速,应在注射硬化剂前即时给药。利多卡因常用剂量为 3 mg/kg,一次最大剂量为 250 mg。

行胸膜固定术前应考虑用药缓解患者的焦虑情绪及减轻疼痛,恰当的镇静水平应该在减轻焦虑的同时保证患者能充分配合医生。给予镇静剂时应应对患者行持续的脉搏血氧饱和度监测,并备好心肺复苏抢救设备。

3. 硬化剂的选择:胸腔内注射硬化剂后最常见的不良反应是胸膜炎性胸痛和发热。理想的硬化剂必须具备以下几个特征:分子量大、有化学极性、局部清除率低、全身清除迅速、剂量-反应曲线陡峭、人体可耐受且无或仅有轻微的不良反应等。硬化剂的选择取决于硬化剂的成功率、可获取性、安全性、给药便利性、完全起效所需给药次数及费用等。

多项研究显示,滑石粉是最有效的胸膜固定硬化剂。相对非均粒滑石粉,均粒滑石粉可减少胸膜固定术所致低氧血症的风险,应当优先选用。注射滑石粉匀浆或喷洒滑石粉粉末控制 MPE 的疗效相当,每次剂量一般为 2.5~10 g。遗憾的是,我国目前不生产也不销售可供用于胸膜固定的医用滑石粉。

博来霉素是另一种可选择的硬化剂,疗效中等,每次剂量一般为 45~60 mg。其他可供选择的硬化剂还有短小棒状杆菌、多西环素、四环素等,疗效不一。

胸膜固定术后患者转动体位与否不影响药物在胸腔内的分布,但由于操作耗时给患者带来不便和不适感,因此无论选择何种硬化剂,胸腔注射后患者均不需要转动体位。

4. 夹闭和拔除肋间引流管:胸腔内注射硬化剂后可短暂夹闭肋间引流管(1 h),以防药物迅速流出胸腔。由于尚无研究证实延长引流时间效果更好,且考虑到延长引流时间给患者带来的不适感,推荐注射硬化剂 24~48 h 内拔除引流管,前提是胸部 X 线证实肺完全复张且 MPE 引流量 < 150 ml/d。如未达到拔管指征,应适当延长引流时间。

5. 胸膜固定术失败:肺萎陷是胸膜固定术失败的最主要原因。目前尚无可靠的方法来预见胸膜固定术的失败,亦无

研究提示胸膜固定术失败后下一步应采取何种治疗措施。推荐继续引流胸水,并根据肺复张情况决定是否再次行胸膜固定术或肋间置管引流。

6. 肋间引流置管通道处肿瘤细胞种植转移:对怀疑或已证实为恶性胸膜间皮瘤的患者,应在大口径胸腔引流管置入处、胸腔镜检查操作部位、外科手术切口处给予预防性放疗,目前尚无证据支持胸腔穿刺处或胸膜活检处需要采取这种治疗。

对非胸膜间皮瘤所致的 MPE,诊断性或治疗性胸腔穿刺术、胸膜活检、肋间置管引流和胸腔镜操作导致局部肿瘤复发或肿瘤细胞种植并不常见,各种胸腔有创检查后不推荐行预防性放疗。

(四) 门诊长期留置胸腔引流管

留置胸腔引流管是控制复发性 MPE 的一种有效方法,尤其对肺萎陷的或希望缩短住院时间的患者。尽管与引流管相连接的一次性真空引流瓶会增加费用,但该治疗方法可缩短住院时间,减少住院次数,可能减少治疗费用。

每隔一段时间将导管与真空引流瓶连接进行引流,可促进肺复张和胸腔闭锁,大多数引流管短期留置后可拔除。

(五) 胸腔内注射纤维蛋白溶解剂

胸腔内注射纤维蛋白溶解剂是通过降解胸膜腔中的纤维蛋白,降低胸腔积液的黏稠度,清除胸膜粘连及分隔,避免或减少多房性包裹性胸腔积液形成。与全身用药不同,胸腔内注射纤维蛋白溶解剂极少出现免疫介导的不良反应或出血倾向等并发症。对多房性 MPE、单纯引流效果不佳的患者,推荐胸腔内注射纤维蛋白溶解剂如尿激酶、链激酶等减轻胸膜粘连、改善 MPE 引流,缓解呼吸困难症状。

(六) 经胸腔镜治疗

胸腔镜术是一种安全、并发症发生率低的操作,在镇静或全麻状态下行胸腔镜术已广泛用于 MPE 的治疗。对体能状况良好的患者,推荐用于可疑 MPE 的诊断,也推荐用于已确诊 MPE 的患者行胸水引流及胸膜固定术。患者在选择行胸腔镜检查及滑石粉喷洒术时需考虑其有创性。胸腔镜的明显优势在于一次操作中可同时进行诊断、胸水引流和胸膜固定术。

对已明确诊断的 MPE 且胸部影像学提示肺萎陷的患者,行胸腔镜术获益相对较少。然而,全麻状态下经胸腔镜可直视肺脏再膨胀情况,明确肺脏是否有萎陷,进而指导下一步治疗,包括行滑石粉喷洒或置入胸腔引流管。胸腔镜术便于处理分隔小腔、清除血性胸水的血凝块、松解胸膜粘连,因此有助于肺复张及滑石粉喷洒后的胸膜固定。

胸腔镜术的围术期病死率低(< 0.5%)。最常见的并发症为脓胸和继发于感染或复张性肺水肿的急性呼吸衰竭;分次缓慢引流胸水可预防复张性肺水肿。

(七) 其他治疗

1. 全身治疗:某些肿瘤如小细胞肺癌胸膜转移所致的 MPE 可能对化疗有较好的反应,如无禁忌证可考虑全身治疗,同时联合胸腔穿刺或胸膜固定术。化疗对乳腺癌和淋巴

瘤合并的 MPE 也有较好的疗效,对前列腺癌、卵巢癌、甲状腺癌、胚细胞瘤有关的 MPE 可能有效。此外,可选择适合的患者试用靶向治疗。

2. 外科治疗:胸膜切除术是 MPE 的一种治疗手段。开放性胸膜切除术是一种侵入性操作,其并发症包括脓胸、出血、心功能不全、呼吸衰竭;有资料显示,术中病死率为 10%~19%。已有少数研究报道,外科胸腔镜下胸膜切除术用于胸膜间皮瘤的治疗。由于目前循证医学证据不充分,暂不推荐应用胸膜切除术替代胸膜固定术或置留胸腔导管治疗复发性胸水或肺萎陷。

与单独采用胸膜固定术相比,较大的外科手术如壁层胸膜切除术、胸膜剥脱术或胸膜全肺切除术等创伤大、病死率高,目前极少使用。然而,联合外科手术与滑石粉胸膜固定术和/或胸腹膜分流术可减轻症状,可通过外科胸腔镜小切口开胸进行。

3. 胸腔内治疗:当恶性肿瘤局限于胸腔内时,胸腔内注射抗肿瘤药物除了可减少胸水渗出外,还可治疗肿瘤本身。为了达到最大的抗癌活性且全身副作用最小,需要胸腔内注射局部分布浓度高而全身分布浓度低的化疗药物。然而,目前尚无足够的循证医学证据支持此种疗法。

可尝试将细胞因子直接注入胸腔内治疗 MPE。既往有学者将 IL-2、IFN β 、IFN γ 等直接注入胸腔治疗 MPE 及间皮瘤。国内也有学者尝试胸腔内注入金黄色葡萄球菌素或香菇多糖等,还有学者试用胸腔局部热灌注治疗 MPE。所有这些方法疗效不一,均未得到多中心大样本 RCT 研究证实,有必要开展严格的临床研究以收集到可靠的证据。

专家共识组名单(按姓氏笔画排序): 万欢英(上海交通大学医学院附属瑞金医院呼吸内科);文富强(四川大学华西医院呼吸内科);王长征(第三军医大学新桥医院呼吸内科);王孟昭(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院呼吸内科);白冲(第二军医大学长海医院呼吸内科);白春学(复旦大学附属中山医院呼吸内科);孙永昌(首都医科大学附属北京同仁医院呼吸与危重症医学科);何权瀛(北京大学人民医院呼吸内科);宋勇(南京军区南京总医院呼吸内科);张予辉(首都医科大学附属北京朝阳医院呼吸与危重症医学科北京市呼吸疾病研究所);张建初(华中科技大学同济医学院附属协和医院呼吸内科);李时悦(广州医学院第一附属医院广州呼吸疾病研究所);李辉(首都医科大学附属北京朝阳医院胸外科);沈华浩(浙江大学医学院附属第二医院呼吸内科);陈良安(解放军总医院呼吸内科);周建英(浙江大学医学院附属第一医院呼吸内科);周新(上海交通大学附属第一人民医院呼吸内科);林江涛(卫生部中日友好医院呼吸内科);施焕中(首都医科大学附属北京朝阳医院呼吸与危重症医学科北京市呼吸疾病研究所);胡成平(中南大学湘雅医院呼吸内科);康健(中国医科大学附属第一医院呼吸疾病研究所);童朝晖(首都医科大学附属北京朝阳医院呼吸与危重症医学科北京市呼吸疾病研究所);韩宝惠(上海交通大学附属上海市胸科医院);蔡绍曦(南方医科大学南方医院呼吸内科)

志谢 本共识在制定过程中得到广州医学院第一附属医院广州呼吸疾病研究所钟南山院士、中国医学科学院北京协和医学院北京

协和医院呼吸科朱元珩教授、解放军总医院呼吸科刘又宁教授的悉心指导

主要参考文献

- [1] Light RW. Clinical practice. Pleural effusion [J]. N Engl J Med, 2002, 346: 1971-1977.
- [2] 施焕中. 重视胸腔积液的基础与临床研究 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36: 323-324.
- [3] Burrows CM, Mathews WC, Colt HG. Predicting survival in patients with recurrent symptomatic malignant pleural effusions: an assessment of the prognostic values of physiologic, morphologic, and quality of life measures of extent of disease [J]. Chest, 2000, 117: 73-78.
- [4] Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, et al. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010 [J]. Thorax, 2010, 65 Suppl 2: ii32-40.
- [5] Hsu C. Cytologic detection of malignancy in pleural effusion: a review of 5,255 samples from 3,811 patients [J]. Diagn Cytopathol, 1987, 3: 8-12.
- [6] Salyer WR, Eggleston JC, Erozan YS. Efficacy of pleural needle biopsy and pleural fluid cytopathology in the diagnosis of malignant neoplasm involving the pleura [J]. Chest, 1975, 67: 536-539.
- [7] Harris RJ, Kavuru MS, Rice TW, et al. The diagnostic and therapeutic utility of thoracoscopy. A review [J]. Chest, 1995, 108: 828-841.
- [8] 姜淑娟, 牟晓燕, 张嵩, 等. 内科胸腔镜术对不明原因胸腔积液的诊断价值 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36: 337-340.
- [9] 童朝晖, 王臻, 王辰. 内科胸腔镜技术及其临床应用 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30: 220-222.
- [10] Kim BS, Kim IJ, Kim SJ, et al. Predictive value of F-18 FDG PET/CT for malignant pleural effusion in non-small cell lung cancer patients [J]. Onkologie, 2011, 34: 298-303.
- [11] Shi HZ, Liang QL, Jiang J, et al. Diagnostic value of carcinoembryonic antigen in malignant pleural effusion: a meta-analysis [J]. Respirology, 2008, 13: 518-527.
- [12] Liang QL, Shi HZ, Qin XJ, et al. Diagnostic accuracy of tumor markers for malignant pleural effusion: a meta-analysis [J]. Thorax, 2008, 63: 35-41.
- [13] Luo L, Shi HZ, Liang QL, et al. Diagnostic value of soluble mesothelin-related peptides for malignant mesothelioma: a meta-analysis [J]. Respir Med, 2010, 104: 149-156.
- [14] Parulekar W, Di Primio G, Matzinger F, et al. Use of small-bore vs large-bore chest tubes for treatment of malignant pleural effusions [J]. Chest, 2001, 120: 19-25.
- [15] Maskell NA, Lee YC, Gleeson FV, et al. Randomized trials describing lung inflammation after pleurodesis with talc of varying particle size [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 170: 377-382.
- [16] Kolschmann S, Ballin A, Gillissen A. Clinical efficacy and safety of thorascopic talc pleurodesis in malignant pleural effusions [J]. Chest, 2005, 128: 1431-1435.
- [17] Ferrer J, Montes JF, Villarino MA, et al. Influence of particle size on extrapleural talc dissemination after talc slurry pleurodesis [J]. Chest, 2002, 122: 1018-1027.
- [18] Diacon AH, Wyser C, Bolliger CT, et al. Prospective randomized comparison of thorascopic talc poudrage under local anesthesia versus bleomycin instillation for pleurodesis in malignant pleural effusions [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 162: 1445-1449.
- [19] Janssen JP, Collier G, Astoul P, et al. Safety of pleurodesis with talc poudrage in malignant pleural effusion: a prospective cohort study [J]. Lancet, 2007, 369: 1535-1539.
- [20] Danby CA, Adebonojo SA, Moritz DM. Video-assisted talc

- pleurodesis for malignant pleural effusions utilizing local anesthesia and I. V. sedation[J]. Chest, 1998, 113: 739-742.
- [21] Fysh ET, Waterer GW, Kendall PA, et al. Indwelling pleural catheters reduce inpatient days over pleurodesis for malignant pleural effusion [J]. Chest, 2012, 142: 394-400.
- [22] Groth G, Gatzemeier U, Häussingen K, et al. Intrapleural palliative treatment of malignant pleural effusions with mitoxantrone versus placebo (pleural tube alone) [J]. Ann Oncol, 1991, 2: 213-215.
- [23] Janes SM, Rahman NM, Davies RJ, et al. Catheter-tract metastases associated with chronic indwelling pleural catheters [J]. Chest, 2007, 131: 1232-1234.
- [24] Davies CW, Traill ZC, Gleeson FV, et al. Intrapleural streptokinase in the management of malignant multiloculated pleural effusions [J]. Chest, 1999, 115: 729-733.
- [25] Fry WA, Khandekar JD. Parietal pleurectomy for malignant pleural effusion [J]. Ann Surg Oncol, 1995, 2: 160-164.
- [26] Waller DA, Morritt GN, Forty J. Video-assisted thoracoscopic pleurectomy in the management of malignant pleural effusion [J]. Chest, 1995, 107: 1454-1456.
- [27] Ren S, Terman DS, Bohach G, et al. Intrapleural staphylococcal superantigen induces resolution of malignant pleural effusions and a survival benefit in non-small cell lung cancer. Chest, 2004, 126: 1529-1539.
- [28] 丛莹莹, 刘美艳, 蔡莉. 胸腔灌注奈达铂与顺铂治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的疗效比较[J]. 中华肿瘤杂志, 2010, 32: 467-469.
- [29] Du N, Li X, Li F, et al. Intrapleural combination therapy with bevacizumab and cisplatin for non-small cell lung cancer mediated malignant pleural effusion [J]. Oncol Rep, 2013, 29: 2332-2340.

(收稿日期:2013-11-25)

(本文编辑:胡朝晖)

· 简讯 ·

Tau 分子成像为阿尔茨海默病的诊治带来新曙光

以 β 淀粉样蛋白 (β -amyloid, A β) 沉积为核心形成的老年斑 (senile plaque, SP) 和异常高度磷酸化的 tau 蛋白构成的神经元纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs) 是阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的特征性病理改变,也是 AD 患者生前分子影像学诊断的生物学标志物和有效治疗干预的靶点。研究证实, NFTs 与 AD 患者认知功能损害的关系较 A β 沉积更为密切,但因 tau 分布于细胞内、存在多种亚型且成像时容易受 A β 干扰等因素,使 tau 放射性示踪剂的开发成为分子影像学的挑战。目前,澳大利亚和日本学者开发的 18F-THK523、THK-5105 和 THK-5117 已为动物实验和人类脑组织切片放射自显影分析证实有可能作为 tau 分子成像的示踪剂,但尚未见临床研究结果。2013 年 11 月“第六届 AD 临床实验会议 (6th Clinical Trials conference on Alzheimer's Disease, CTAD)”上,研究人员报告, Eli Lilly 公司 (Avid Radiopharmaceuticals) 开发的 tau 分子成像示踪剂 18F-T807、18F-T808 在 AD、轻度认知功能损害 (mild cognitive impairment, MCI) 和正常老年人的临床研究中显示, T807、T808 对脑内高度磷酸化的 tau 蛋白具有高选择性和高亲和力,不仅在脑组织内分布快且在非 NFTs 沉积组织中清除快,小脑、白质以及正常人大脑皮层放射性蓄积水平低,同时 MCI 和痴呆患者随认知功能损害加重,其脑内 T807、T808 标

记的 tau 分布与 Braak 分级病理改变的分布范围相一致。尽管还需要进一步扩大临床研究样本量,但初步研究结果证实 T807、T808 均可能作为 tau 分子成像的良好示踪剂,为发现 AD 临床前期患者、监测疾病进展、开发有效的治疗药物以及监测药物疗效等开辟新的思路,并与其他 tau 蛋白相关神经系统变性病的诊治提供新线索。

主要参考文献

- [1] Novel Tau imaging agents hold promise in Alzheimer's study results in a small series of patients show tau deposition in neo-cortex may be a significant signal in terms of cognitive impairment [EB/OL]. [2014-1-24]. <http://www.medscape.com/viewarticle/818994>.
- [2] Chien DT, Szardenings AK, Bahri S, et al. Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand [F18]-T808 [J]. J Alzheimers Dis, 2014, 38: 171-184.
- [3] Chien DT, Bahri S, Szardenings AK, et al. Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand [F-18]-T807 [J]. J Alzheimers Dis, 2013, 34: 457-468.
- [4] Okamura N, Furumoto S, Harada R, et al. Novel 18F-labeled arylquinoline derivatives for noninvasive imaging of tau pathology in Alzheimer disease [J]. J Nucl Med, 2013, 54: 1420-1427.

(解放军总医院南楼神经内科

谭纪萍 王鲁宁 整理)