

• 论 著 •

铜绿假单胞菌注射液治疗乳腺癌术后顽固性皮下积液的疗效观察

冯小娟¹, 钟善琼¹, 曾媛媛¹, 吕青¹, 李卡²

1. 四川大学华西医院乳腺外科(成都 610041)

2. 四川大学华西护理学院(成都 610041)

【摘要】 目的 探讨铜绿假单胞菌注射液治疗乳腺癌术后顽固性皮下积液的有效性和安全性。方法 前瞻性收集 2018 年 10 月至 2019 年 8 月期间四川大学华西医院收治的 76 例乳腺癌术后发生顽固性皮下积液的患者, 随机分为 2 组, 对照组 ($n=36$) 在积液腔低位安置留置针接负压引流器, 试验组 ($n=40$) 在对照组基础上将铜绿假单胞菌注射液注入积液腔, 比较 2 组患者的引流时间、总引流量、皮下积液复发率和并发症发生率。结果 试验组有 4 例、对照组有 3 例失访, 共 69 例患者的临床资料纳入分析。试验组患者的引流时间较对照组短, 总引流量较对照组少, 皮下积液复发率较对照组低, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 但 2 组患者的各并发症发生率(包括发热、积液区皮肤红肿和切口感染)比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。结论 铜绿假单胞菌注射液治疗乳腺癌术后顽固性皮下积液的疗效确切, 能缩短引流时间, 促进伤口愈合。

【关键词】 皮下积液; 铜绿假单胞菌注射液; 乳腺癌

Observation on the effect of *pseudomonas aeruginosa* preparation in treating refractory seroma after breast cancer surgery

FENG Xiaojuan¹, ZHONG Shanqiong¹, ZENG Yuanyuan¹, LÜ Qing¹, LI Ka²

1. Department of Breast Surgery, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, P. R. China

2. West China Nursing School of Sichuan University, Chengdu 610041, P. R. China

Corresponding author: LI Ka, Email: likalika127127@163.com

【Abstract】 Objective To observe the effectiveness and safety of *pseudomonas aeruginosa* preparation in treating refractory seroma after breast cancer surgery. **Methods** A total of 76 patients with refractory seroma after breast cancer surgery who underwent surgery from October 2018 to August 2019 in our hospital were selected. The subjects were randomly divided into two groups. The patients in the control group ($n=36$) adopted negative pressure drainage connected with indwelling needle in the lower position of the seroma chamber; on the basis, patients in the experimental group ($n=40$) were injected with *pseudomonas aeruginosa* preparation into the seroma chamber. The drainage time, total drainage volume, recurrence rate, and incidence of complications of the two groups were compared. **Results** There were 4 cases in the experimental group and 3 cases in the control group were lost followed-up, so only 69 cases enrolled in data analysis. The drainage time, total drainage volume, and the recurrence rate of the experimental group were all shorter or less than those of the control group ($P<0.05$). But there was no significant difference in the incidence of complications between the experimental group and the control group ($P>0.05$), such as fever, inflamed skin, and infection of incision. **Conclusion** *Pseudomonas aeruginosa* preparation is an effective treatment for refractory seroma after breast cancer surgery, which can shorten the drainage time and promote wound healing.

【Keywords】 refractory seroma; *pseudomonas aeruginosa* preparation; breast cancer

国家癌症中心的数据显示, 乳腺癌是中国女性

最常见的恶性肿瘤, 2015 年约有 26.9 万新发乳腺癌病例^[1]。外科手术是治疗乳腺癌的重要手段, 我国最常用的手术方式是改良根治术和基于前哨淋巴结活检的保留腋窝手术^[2]。皮下积液是乳腺癌术后最常见的并发症, 国内的发生率是 15% ~ 60%^[3],

DOI: 10.7507/1007-9424.201909126

基金项目: 四川省科技厅项目(项目编号: 2019YFH0146)

通信作者: 李卡, Email: likalika127127@163.com

国外其发生率达到了 3%~90%^[4]。皮下积液不但引起患者的不适感受,增加就医和换药次数,严重时导致切口感染或皮瓣坏死,还可能延迟化疗和放疗,影响乳腺癌的治疗效果^[5]。铜绿假单胞菌注射液(*pseudomonas aeruginosa* preparation, PAP)具有抑制乳腺癌肿瘤细胞的作用^[6],可以促进局部纤维蛋白的渗出和产生局部无菌性炎症反应,使皮肤与肌创面产生粘连,因此在乳房切除术中喷洒在创面有减少皮下积液的效果^[7-9]。目前的研究多集中在乳腺癌术后早期皮下积液的防治,而对于拔出创腔引流管后发生的顽固性皮下积液^[10]的治疗鲜少报道,顽固性皮下积液的处理成为困扰外科医生的难题。本研究前瞻性收集乳腺癌术后顽固性皮下积液患者给予 PAP 治疗,其治疗效果较目前临床常规方法具有显著优势,现将本研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

纳入标准:①原发性乳腺癌患者;②行乳腺全切除手术;③拔出引流管后出现术区顽固性皮下积液;④患者知情同意并配合治疗。排除标准:①手术后立即进行乳房再造的患者;②有严重未控制的内科疾病或急性感染者;③妊娠或哺乳期妇女;④已知既往多种药物过敏者。本研究临床注册号:ChiCTR1900028198。

前瞻性收集四川大学华西医院乳腺外科 2018 年 10 月至 2019 年 8 月期间的手术后出现顽固性皮下积液的原发性乳腺癌患者。本研究按照纳入标准和排除标准筛选出 76 例患者,采用随机数字表产生随机数字,按皮下积液诊断顺序采用完全随机设计方法将患者分为试验组和对照组。最终有试验组 36 例、对照组 33 例,共 69 例患者完成研究并纳入分析。69 例患者中,男 2 例,女 67 例;年龄 34~83 岁、(53±9)岁;浸润性导管癌 58 例,其他类型癌 11 例。研究对象筛选与处理过程见图 1。

1.2 方法

1.2.1 试验组处理方法 在积液腔的下缘穿刺置入 18G 留置针,退出钢针,敷贴覆盖穿刺点,在白色端帽接 4.5 cm 长的无菌橡皮管后接一次性负压引流器持续负压引流。将 PAP (1 mL/支,万特)通过留置针肝素帽注射进积液腔内,药物注射完成后夹闭留置针单手夹,患者行左侧卧位、平卧位及右侧卧位各 10 min,以利于药液在积液腔内均匀分布,6 h 后打开留置针单手夹。根据积液量选择 PAP 剂量:积液量≤30 mL 者 1 次使用 1 支;积液量>30 mL

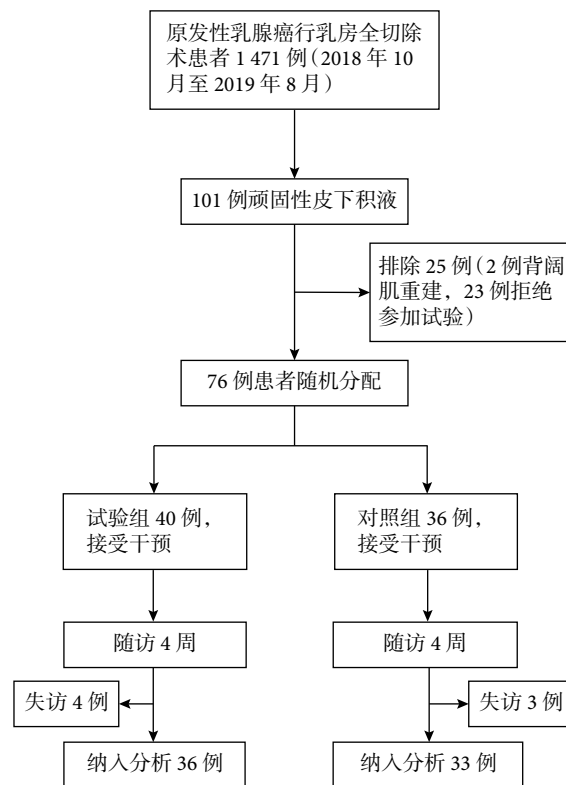


图 1 示研究对象纳入流程图

者 1 次使用 2 支。照此方法隔日再使用 PAP 1 次。

1.2.2 对照组处理方法 对照组采用常规处理方式,即在积液腔的下缘穿刺置入 18G 留置针,退出钢针,用敷贴覆盖穿刺点,在白色端帽接 4.5 cm 长的无菌橡皮管后接一次性负压引流器行持续负压引流。

1.3 观察指标

本研究参照 Dalberg 等^[11]和 Isozaki 等^[10]对顽固性皮下积液的判断标准:对于拔出创腔引流管的患者,在手术 20 d 后发生的皮瓣下或腋窝死腔的积液。拔出留置针指征^[12]:连续 2 d 24 h 引流量≤5 mL 时拔出留置针。主要观察指标为 2 组患者的留置针引流时间、总引流量和皮下积液复发数;次要观察指标为并发症发生率,包含皮瓣坏死、切口感染、发热和局部皮肤红肿。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 23.0 统计软件对数据进行统计学分析。计数资料以例数表示,统计方法采用成组 χ^2 检验;计量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,统计方法采用两独立样本比较的 t 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 2 组患者的临床资料比较

2 组患者在年龄、性别、BMI、肿瘤类型、手术

类型、术后辅助化疗、术前新辅助化疗、肿瘤分期、初始积液量以及初始积液量分级方面的比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。具体资料见表 1。

2.2 2 组患者的治疗效果比较

试验组患者的引流时间和总引流量均短于或少于对照组 ($P<0.05$)。对照组有 5 例拔出留置针引流后复发皮下积液, 发生率较试验组高, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 该 5 例患者经 PAP 处理后治愈。2 组患者的治疗效果以及平均引流量的变化见表 2 和图 2。

表 1 2 组患者的临床资料比较

临床资料	试验组 (n=36)	对照组 (n=33)	t/χ^2 值	P 值
年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	54±10	53±9	0.722	0.473
性别 (例)				
男	2	0	-	0.494
女	34	33		
BMI ($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	24.36±2.48	23.14±2.94	1.867	0.066
肿瘤类型 (例)				
浸润性导管癌	30	28	0.029	0.864
非浸润性导管癌 ^a	6	5		
手术类型 (例)				
改良根治术	19	16	0.127	0.722
乳腺全切除+前哨淋巴结活检	17	17		
术后辅助化疗 (例)				
是	26	26	0.400	0.527
否	10	7		
术前新辅助化疗 (例)				
是	10	9	0.002	0.963
否	26	24		
肿瘤分期 (例)				
0	3	2		
I	8	5		
II	16	15	1.260	0.931
III	7	9		
未获得 ^b	2	2		
初始积液量 ($\bar{x}\pm s$, mL) ^c	42.75±22.90	42.36±26.43	0.065	0.948
初始积液量分级 (例) ^d				
≤30 mL	11	15	1.628	0.202
>30 mL	25	18		

a: 非浸润性导管癌包括浸润性小叶癌、派杰病、导管内乳头状癌和原位癌; b: 因缺失 TNM 分期中的某一个数据而不能进行确切分期; c: 初始积液量是通过测量安置留置针引流装置后一次性负压引流器中的液体量获得; d: 根据参考文献 [13] 分类; -: 采用的是 Fisher 确切概率法

2.3 2 组患者的并发症发生情况比较

试验组患者有 4 例发生发热, 均在 39 °C 以下, 24 h 内自行退热。试验组发生 1 例积液区局部皮肤红肿, 患者口服头孢克洛 5 d 后红肿消失。对照组发生 1 例切口感染, 经换药和口服头孢克洛 7 d 后伤口愈合。2 组均无皮瓣坏死发生。试验组患者的各并发症发生率与对照组比较差异均无统计学意义 ($P<0.05$)。具体见表 2。

表 2 2 组患者的治疗效果比较

治疗效果指标	试验组 (n=36)	对照组 (n=33)	t/χ^2 值	P 值
引流时间 ($\bar{x}\pm s$, d)	8.03±4.56	15.67±8.23	-4.711	<0.001
总引流量 ($\bar{x}\pm s$, mL)	124.92±67.55	209.58±104.47	-4.031	<0.001
皮下积液复发 (例)	0	5	3.842	0.049
并发症 (例)				
发热	4	0	2.124	0.145
积液区皮肤红肿	1	0	-	1.000
切口感染	0	1	-	0.478

-: 采用的是 Fisher 确切概率法; 总引流量是将拔出留置针前的每日引流量相加而得出的结果

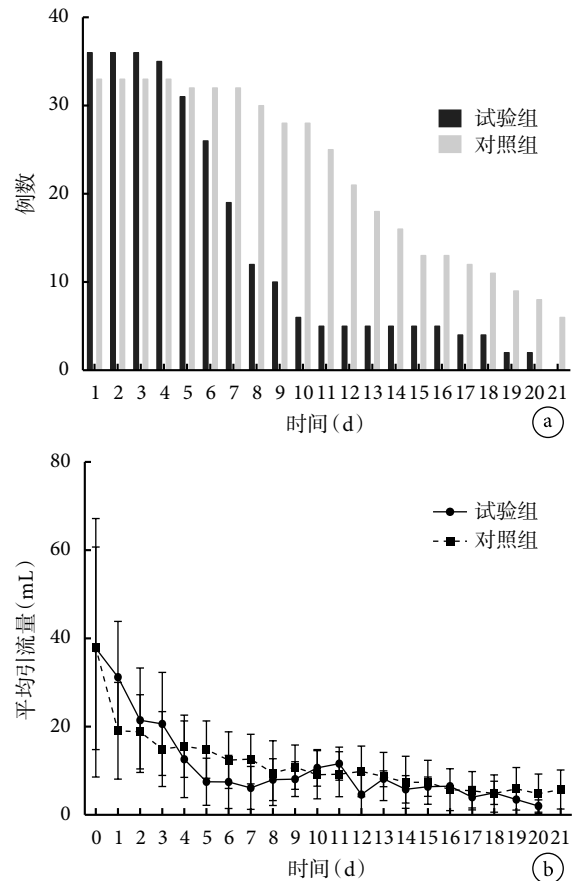


图 2 示 2 组患者随时间变化的拔管情况和引流量情况 a: 未拔管例数的时间趋势; b: 每日引流量的时间趋势

3 讨论

皮下积液是乳腺癌乳房切除术后最常见的并发症之一^[14-15]。丰富的毛细淋巴管网和毛细血管网是造成皮下积液的解剖基础^[16]。大量研究提示, 积液的主要来源是淋巴液, 炎症渗出和组织水肿仅仅是小部分^[17]。电刀的使用、过早的上肢锻炼、腋窝淋巴结阳性、合并糖尿病、BMI \geq 25 kg/m²等都是皮下积液产生的高危因素^[18]。它的常见部位为肋弓上、腋下、锁骨下和胸骨旁^[13]。顽固性皮下积液往往发生在手术 1 个月后, 在积液腔内已形成滑膜样的内壁, 使皮瓣与胸壁难以粘连, 使用常规方法处理的效果不佳^[13, 18]。它不仅增加就医次数和医疗费用, 对患者的躯体和心理造成负面影响, 甚至可能延迟放化疗时间, 影响乳腺癌的治疗效果^[19-20]。

皮下积液的治疗方法主要有注射器抽吸、加压包扎、安置引流管等, 但这些方法治疗顽固性皮下积液的效果欠佳。有学者发现, 滑石粉^[20]、链球菌制剂 OK-432^[21]、生物蛋白胶^[22]等局部药物注射可以治疗顽固性皮下积液。但由于滑石粉引起疼痛、皮下硬结等不良反应, 临床上已较少使用。而 OK-432 和生物蛋白胶研究由于研究入组患者较少, 试验结果尚需更多试验验证。顽固性皮下积液经久未愈者, 需要手术切除内壁纤维板^[23], 其操作复杂, 增加患者痛苦。目前, 暂无安全且不增加患者不适的有效治疗方法。

PAP 是通过基因重组技术制造出的一种周围布满菌毛的生物制剂, 它可通过其表面的甘露糖敏感血球凝集素菌毛识别并结合细胞表面的甘露糖受体, 抑制肿瘤细胞的表皮生长因子受体的活化, 进而抑制肿瘤细胞增殖和诱导肿瘤细胞凋亡^[24-25]。PAP 还可促进人体外周血单核细胞活化, 诱导 Th 细胞和 B 细胞的作用, 增强 NK 细胞的活性, 提高多种细胞因子水平^[26]。PAP 可用于乳腺癌的辅助治疗, 延长患者的无病生存期^[7], 还可减少恶性胸腹水^[27]。将 PAP 局部应用于手术创面或皮下积液腔后能促进局部纤维蛋白的渗出, 形成粘连; 通过刺激机体中性粒细胞、淋巴细胞和细胞因子的产生或聚集, 加快小淋巴管的闭合; 且炎症因子有助于触发组织修复反应, 局部的无菌性炎症反应也促使皮肤与肌创面产生粘连^[7-8, 28]。因此, 对于以淋巴液为主的顽固性皮下积液, PAP 可加快淋巴管的闭合, 破坏积液腔内滑膜样内壁, 促进皮瓣贴合, 能有效缩短皮下积液的治愈时间, 减少就医次数和对放疗及化疗的影响。PAP 是灭活的细菌制剂, 最常见的不良

反应是发热。本研究结果显示, 试验组的引流时间和引流量短于(少于)对照组, 且试验组的发热多发生在用药后 6~12 h, 均低于 39 ℃, 1 d 内自行缓解, 试验组的发热发生率与对照组比较差异无统计学意义, 且其他并发症的发生率也未增加。值得注意的是, 虽然安置留置针引流简便、有效及创伤小, 但留置针管腔较细, 而使用 PAP 后引流液变得较之前黏稠, 本研究中有堵管的现象发生, 需勤加观察。

PAP 治疗乳腺癌术后顽固性皮下积液, 较目前临床所用的常规方法, 能有效缩短治疗时间。但对于顽固性皮下积液, 还应重在预防和早期干预。本研究未观察 PAP 的抗肿瘤效果, 有一定的局限性, 尚需长期、大样本的随机对照试验进一步研究, 以帮助临床解决顽固性皮下积液这一难题。

重要声明

利益冲突声明: 本文全体作者阅读并理解了《中国普外基础与临床杂志》的政策声明, 我们没有相互竞争的利益。

作者贡献声明: 冯小娟负责研究设计、数据分析和撰写文章, 钟善琼和曾媛媛负责治疗及数据收集, 吕青和李卡负责研究设计和文章审核。

伦理声明: 本研究已通过四川大学华西医院的伦理审核批准 [批准文号: 2019 年审(898)号]。

参考文献

- 1 Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- 2 曹欣华, 吕建鑫, 胡浩霖, 等. 不同手术方式对早期乳腺癌患者的术后恢复及并发症的影响. *东南大学学报: 医学版*, 2018, 37(1): 45-49.
- 3 吕淑贞, 李艳萍, 赵霞, 等. 静脉留置针持续负压引流治疗乳腺癌术后皮下积液. *癌症进展*, 2018, 16(1): 120-122.
- 4 van Bastelaar J, Theunissen LLB, Snoeijs MGJ, et al. Flap fixation using tissue glue or sutures appears to reduce seroma aspiration after mastectomy for breast cancer. *Clin Breast Cancer*, 2017, 17(4): 316-321.
- 5 徐青. 乳腺癌术后皮下积液研究现状及进展. *国际外科学杂志*, 2017, 44(3): 195-197.
- 6 郭智慧, 罗道蕴, 周庆, 等. 常规处理方案联合铜绿假单胞菌制剂治疗乳腺癌疗效的 Meta 分析. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(5): 669-676.
- 7 喻满成, 王伟, 范威, 等. 皮瓣点式缝合联合万特普安防治乳腺癌术后皮下积液疗效观察. *肿瘤防治研究*, 2018, 45(3): 163-166.
- 8 宋爱琳, 曹农. 铜绿假单胞菌注射液防治乳腺癌术后皮下积液的临床研究. *辽宁医学杂志*, 2012, 26(2): 57-60.
- 9 马富懿, 王礼泉, 王昌亮, 等. 铜绿假单胞菌注射液在乳腺癌切除术后皮下积液中的临床应用. *中华肿瘤防治杂志*, 2009, 16(14): 1111-1112, 1119.
- 10 Isozaki H, Yamamoto Y, Murakami S, et al. Impact of the surgical



- modality for axillary lymph node dissection on postoperative drainage and seroma formation after total mastectomy. *Patient Saf Surg*, 2019, 13(1): 20.
- 11 Dalberg K, Johansson H, Signomklao T, *et al*. A randomised study of axillary drainage and pectoral fascia preservation after mastectomy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol*, 2004, 30(6): 602-609.
 - 12 许言, 许贵勤, 胡少锋. 多点缝合术治疗乳腺癌术后顽固性皮下积液 17 例体会. *实用中西医结合临床*, 2019, 19(1): 150-151.
 - 13 张祥运. 负压封闭引流技术在乳且癌术后重度皮下积液中的应用. *中华妇幼临床医学杂志: 电子版*, 2018, 14(2): 147-150.
 - 14 van Bastelaar J, Granzier R, van Roozendaal LM, *et al*. Analysis of TNF- α and interleukin-6 in seroma of patients undergoing mastectomy with or without flap fixation: is there a predictive value for seroma formation and its sequelae? *Surg Oncol*, 2019, 28: 36-41.
 - 15 Srivastava V, Basu S, Shukla VK. Seroma formation after breast cancer surgery: what we have learned in the last two decades. *J Breast Cancer*, 2012, 15(4): 373-380.
 - 16 Woodworth PA, McBoyle MF, Helmer SD, *et al*. Seroma formation after breast cancer surgery: incidence and predicting factors. *Am Surg*, 2000, 66(5): 444-451.
 - 17 郝凯峰. 乳腺癌改良根治术后皮下积液产生的高危因素及预防措施. *实用癌症杂志*, 2018, 33(4): 686-689.
 - 18 巫泓生, 廖碧玲, 曹天生, 等. 金葡素治疗乳腺癌改良根治术后皮下积液的效果. *临床医学*, 2019, 39(4): 107-109.
 - 19 李磊, 阿迪力江·买买提明, 地力木拉提·艾斯木吐拉. 乳腺癌改良根治术后皮下积液与皮瓣坏死的原因及防治探讨. *中国普外基础与临床杂志*, 2015, 26(6): 725-728.
 - 20 于永政, 胡晓川, 赵辉, 等. 滑石粉悬液治疗乳腺癌术后顽固性皮下积液的临床研究. *临床外科杂志*, 2013, 21(6): 485.
 - 21 Yang Y, Gao E, Liu X, *et al*. Effectiveness of OK-432(Sapylin) to reduce seroma formation after axillary lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(5): 1500-1504.
 - 22 刘鹏熙, 刘晓雁, 欧阳慧英, 等. 生物蛋白胶对乳腺癌术后顽固性皮下积液的治疗作用. *中华普通外科杂志*, 2004, 19(8): 510.
 - 23 吕晶. 网格划痕术用于乳腺癌根治术后顽固性皮下积液的处理. *医药论坛杂志*, 2011, 32(6): 47-48.
 - 24 Liu Z, Hou Y, Dong M, *et al*. 0015 PA-MSHA inhibits proliferation and induces apoptosis through the up-regulation and activation of caspases in the human breast cancer cell lines. *Breast*, 2009, 108(1): 195-206.
 - 25 Liu ZB, Hou YF, Zhu J, *et al*. Inhibition of EGFR pathway signaling and the metastatic potential of breast cancer cells by PA-MSHA mediated by type 1 fimbriae via a mannose-dependent manner. *Oncogene*, 2010, 29(20): 2996-3009.
 - 26 Li T, Yang L, Fu SJ, *et al*. Subcutaneous injections of the mannose-sensitive hemagglutination pilus strain of *pseudomonas aeruginosa* stimulate host immunity, reduce bladder cancer size and improve tumor survival in mice. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 73(1): 245-252.
 - 27 Chang J, Liu Y, Han B, *et al*. *Pseudomonas aeruginosa* preparation plus chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a randomized, multicenter, double-blind phase III study. *Med Oncol*, 2015, 32(5): 139.
 - 28 Kong D, Liu Y, Li Z, *et al*. OK-432(Sapylin) reduces seroma formation after axillary lymphadenectomy in breast cancer. *J Invest Surg*, 2017, 30(1): 1-5.

收稿日期: 2019-09-30 修回日期: 2019-12-18

本文编辑: 罗云梅