

菌群移植与深部热疗对恶性胸腹腔积液患者的疗效和免疫机制



傅亚斋¹, 唐小万², 杨海华³

1. 台州博爱医院肿瘤内科 (浙江台州 318050)
2. 台州市第一人民医院肿瘤内科 (浙江台州 318050)
3. 浙江省台州医院放疗科 (浙江台州 318050)

【摘要】目的 探讨菌群移植与深部热疗对恶性胸腹腔积液 (MPPE) 患者的疗效和免疫机制。**方法** 选取 2022 年 1 月至 2024 年 6 月在台州博爱医院治疗的恶性肿瘤且伴有胸腹腔积液的患者, 将其随机分为 3 组: 对照组 (仅接受标准治疗加粪便菌群移植)、试验组 (接受标准治疗加粪便菌群移植和热疗)、安慰剂组 (接受标准治疗加模拟干预)。治疗后 30 d 评估 3 组的疗效。治疗前后检测 T 细胞亚群、CD4⁺/CD8⁺ 比值、调节性 T 细胞和自然杀伤 (NK) 细胞比例变化, 以及通过多重荧光免疫分析技术检测白细胞介素 (IL)-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-2、IL-10 等细胞因子水平。**结果** 研究最终纳入患者 450 例, 每组 150 例。试验组在治疗 MPPE 方面表现出显著优势, 完全缓解率提升。治疗后, 试验组在生理、心理和社会功能评分上均显著高于对照组和安慰剂组。在 CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、CD4⁺/CD8⁺ 比值、NK 细胞、Treg 细胞和 CD8⁺ T 细胞显著高于其他两组。治疗后试验组 IL-2 和 IL-10 水平显著升高, 而 IL-6 和 TNF- α 水平降低 ($P < 0.05$)。**结论** 菌群移植联合深部热疗较单用菌群移植对治疗 MPPE 方面展现出更好的临床效果。

【关键词】 深部热疗; 恶性胸腹腔积液; 菌群移植; 免疫调节; 肿瘤坏死因子 α

【中图分类号】 R969

【文献标识码】 A

Efficacy and immune mechanism of microbiota transplantation combined with deep hyperthermia in patients with malignant pleural and peritoneal effusion

FU Yazhai¹, TANG Xiaowan², YANG Haihua³

1. Department of Oncology, Taizhou Bo'ai Hospital, Taizhou 318050, Zhejiang Province, China
2. Department of Oncology, Taizhou First People's Hospital, Taizhou 318050, Zhejiang Province, China
3. Department of Radiotherapy, Taizhou Hospital of Zhejiang Province, Taizhou 318050, Zhejiang Province, China

Corresponding author: FU Yazhai, Email: jhxhwq@sohu.com

【Abstract】Objective To investigate the efficacy and immune mechanism of microbiota transplantation and deep hyperthermia in patients with malignant pleural and peritoneal effusion. **Methods** Malignant tumor patients treated at Taizhou Bo'ai Hospital from January 2022 to June 2024, who had pleural and peritoneal effusion were selected. The patients were randomly divided into three groups, the control group only received standard treatment plus fecal microbiota

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202504047

基金项目: 浙江省台州市抗癌肿瘤专项科研项目 (TACA-C09)

通信作者: 傅亚斋, 硕士, 主治医师, Email: jhxhwq@sohu.com

transplantation (FMT), the experimental group received standard treatment plus FMT and hyperthermia, while the placebo group received standard treatment plus simulated intervention. The efficacy of three groups was evaluated 30 days after treatment. Before and after treatment, changes in T cell subsets, CD4⁺/CD8⁺ ratio, regulatory T cells and natural killer (NK) cells ratio were detected, and cytokine levels such as interleukin (IL)-6, tumor necrosis factor alpha (TNF- α), IL-2 and IL-10 were detected using multiplex fluorescence immunoassay technology. **Results** The study ultimately included 450 patients, with 150 patients in each group. The experimental group showed significant advantages in the treatment of malignant pleural and peritoneal effusion, and the total complete remission rate increased. After treatment, the experimental group showed significantly higher scores in physiological, psychological, and social functioning than the control group and placebo group. In addition, the experimental group showed significantly higher levels of CD3⁺ T cells, CD4⁺/CD8⁺ ratio, NK cells, Treg cells, and CD8⁺ T cells compared to the control group and placebo group. After treatment, the levels of IL-2 and IL-10 in the experimental group were significantly increased, while the levels of IL-6 and TNF- α were decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of microbiota transplantation and deep hyperthermia shows better clinical efficacy in the treatment of malignant pleural and peritoneal effusion compared to microbiota transplantation alone.

【Keywords】 Deep hyperthermia; Malignant pleural and peritoneal effusion; Microbiota transplantation; Immunomodulation; Tumour necrosis factor alpha

恶性胸腹腔积液 (malignant pleural and peritoneal effusion, MPPE) 包括恶性胸腔积液 (malignant pleural effusion, MPE) 和恶性腹腔积液 (malignant ascites, MAE) [1]。MPE 由胸膜转移或原发胸膜肿瘤引发, 欧美年发病率约 50 万例, 占晚期肿瘤患者的 15%~20% [2]。MAE 常因卵巢癌、胃癌等腹膜播散导致, 发生率占晚期腹腔肿瘤的 10%~30%, 患者预后差, 中位生存期仅 6~10 个月 [3]。传统治疗如胸腔或腹腔穿刺引流, 虽能快速缓解症状, 但 48~72 h 内积液再积聚率超 90% [4]。腔内注射硬化剂 (滑石粉、博来霉素) 或化疗药物 (如顺铂、紫杉醇) 虽可延长无复发生存期, 但完全控制率不足 50%, 且易引发胸痛、化学性腹膜炎、肠梗阻等不良反应。特别是 MAE 患者, 由于腹膜粘连风险更高, 不良反应发生率可达到 30%~40% [4]。然而, 随着对肿瘤生物学行为的深入理解以及新技术的发展, 新的治疗策略不断涌现。特别是粪便菌群移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 和深部热疗, 因其独特的治疗机制和显著的疗效, 正逐渐成为研究的热点。菌群移植通过使用健康供体的肠道菌群来恢复患者肠道微生态平衡, 对调节免疫系统和抑制肿瘤生长有重要作用 [5-6]。能重建肠道微生态, 增强免疫功能 [7]。深部热疗通过加热肿瘤组织至 41~43 °C,

破坏肿瘤细胞, 提高化疗药物效果 [8]。本研究旨在评估菌群移植与深部热疗在治疗 MPPE 中的临床疗效和免疫调节作用, 以期为治疗提供新方法, 改善患者生存质量并延长生存期。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究纳入 2022 年 1 月至 2024 年 6 月在台州博爱医院接受治疗的经影像学或病理学明确诊断的 MPE 或 MAE、Karnofsky 功能状态评分 ≥ 60 分且预计生存期超过 3 个月的合并胸腹腔积液的恶性肿瘤患者。纳入标准: ①通过胸腔镜胸膜活检、腹腔穿刺脱落细胞学、影像学增强 CT 等检查, 确诊为恶性胸膜或腹膜转移导致的胸腔或腹腔积液; ②年龄 > 18 岁; ③东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 评分为 0~2 分的患者; ④参与者必须签署知情同意书; ⑤接受标准治疗但疗效不佳的晚期恶性肿瘤患者。排除标准: ①已接受过菌群移植治疗或深部热疗的患者; ②严重的心、肺、肝、肾功能不全或其他系统性疾病; ③自身免疫性疾病、免疫缺陷病等; ④正在接受其他抗癌治疗 (化疗、放疗、靶向治疗) 等; ⑤妊娠或哺乳期妇女; ⑥精神障碍或认知功能障碍。本研究已获得台州博爱医院医学伦理委员会的批准 (伦理

审批号: BABY-EC-2021-071), 所有参与者及家属已被充分告知研究详情并签署了书面同意书。

评估患者症状时, 怀疑恶性 MPPE 需早期进行放射学检查, 发现单侧 MPPE, 应结合胸部 X 线片、超声引导穿刺、胸水分析、增强 CT 及胸膜活检综合诊断。胸部 X 光片和超声 (经颅超声刺激) 用于评估积液情况和指导穿刺。胸膜液需进行恶性细胞和生化分析, 胸部增强 CT 是诊断 MPE 的关键, 能显示胸膜特征, 确诊需通过胸腔镜或针吸活检获取胸膜组织样本进行组织学分析^[9]。

1.2 方法

1.2.1 治疗分组

采用计算机生成的随机数字表, 按 1:1:1 比例分配至 3 组。随机序列由独立第三方 (如统计中心) 保存。所有患者需在标准抗肿瘤治疗 (如化疗、放疗、免疫治疗) 基础上接受 FMT 或联合干预。对照组采用标准治疗 +FMT, 试验组采用标准治疗 +FMT+ 热疗, 安慰剂组采用标准治疗 + 模拟干预。

1.2.2 菌群移植

菌群制备过程: 鉴于人体肠道菌群大小范围在 0.2~30 μm 之间, 本技术采用 2 个过滤盘, 一级过滤盘的过滤膜孔径为 30 μm , 二级过滤盘的过滤膜孔径为 0.2 μm 。首先, 使用收集桶收集供体粪便 (100~150 g), 然后加入生理盐水 (通常为 1 000 mL) 并搅拌 3 min。接着, 粗滤菌液循环流经一级过滤盘, 通过 30 μm 膜后得到精滤菌液。最后, 对精滤菌液进行二级过滤, 去除 0.2 μm 以下的颗粒及多余水分, 从而获得浓缩的全肠菌液 (约 300~400 mL, $3\sim5 \times 10^{11}$ CFU/mL)。

对照组: 麻醉下无痛肠镜引导空肠置管 (距 Treitz 韧带 20 cm); 术后 24 h 内输注菌液 250 mL (规格: 50 mL/管), 输注速率 ≤ 50 mL/min, 全程保持右侧卧位; 每周 1 次, 共 4 周, 输注后维持体位 30 min。试验组: FMT 后 72 h 启动热疗 (TYHP700-I 型高频热疗机, 北京天华航宇科技有限公司, 频率: 13.56 MHz), 确保菌群定植与热效应协同; 每疗程 28 d (热疗 8 次+FMT 4 次), 连续 3 疗程。CT 引导定位肿瘤区域, 电极覆盖病灶外扩 1 cm; 温度控制: 肿瘤核心区 (42.5 ± 0.5) $^{\circ}\text{C}$ 维持 60 min (B 超测温探头植入); 正常组织保护表皮水冷循环 (<40 $^{\circ}\text{C}$), 直肠/食管测温 (<41 $^{\circ}\text{C}$); 每 2 min 记录温度曲线, 温度上升速

率 ≤ 0.5 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 。视觉模拟评分 ≥ 4 分时调整电极位置或降低功率 (10% 梯度); 实时心电监护 (HR 波动 $<20\%$ 基线值), 耳道温度预警阈值 41 $^{\circ}\text{C}$ 。安慰剂组: 模拟 FMT: 输注灭菌生理盐水 (外观/包装与菌液一致); 模拟热疗: 设备运行无能量输出, 保留冷却系统及声光提示。

1.2.3 流式细胞术检测免疫细胞亚群及细胞因子

治疗 8 周后, 采集患者的血液和胸、腹腔积液细胞样本。将 4×10^5 个细胞置于流式管中, 250 $\times g$ 离心 5 min。离心后去除上清液, 加入 100 μL PBS 重悬细胞, 并添加荧光标记的抗体, 具体如下: CD4-藻红蛋白 (R-phycoerythrin, PE) (eBioscience, 货号: 12-0049-42)、CD4-PE-Cy7 (Cyanine 7) (eBioscience, 货号: 25-0049-42)、CD8-荧光素异硫氰酸酯 (fluorescein isothiocyanate, FITC) (eBioscience, 货号: 11-0089-42)、CD56-PE (eBioscience, 货号: 12-0569-42)、CD25-PE-Cy7 (eBioscience, 货号: 25-0259-42)、PD-1-BV421 (Bright Violet 421) (Biosciences, 货号: 562631)、CD45RO-PE (eBioscience, 货号: 12-0458-42)、CD57-PE (eBioscience, 货号: 12-0579-42)、信号淋巴细胞激活分子家族成员 7 (signaling lymphocytic activation molecule family, member 7, SLAMF7) - PE (eBioscience, 货号: 12-9999-42)、粒溶酶 (Bgranzyme B, GZMB) - AF647 (Alexa Fluor 647) (eBioscience, 货号: 56-1594-42), 在室温下避光染色 30 min 进行表面分子染色, GZMB 染色需在表面分子染色后进行破膜、固定、再染色。接着进行洗涤和离心, 每管加入 400 μL PBS 重悬, 采用 BD FACS Calibur 细胞仪进行检测, 分析 T 细胞亚群 (CD3⁺ T、CD4⁺ T、CD8⁺ T 细胞)、CD4⁺/CD8⁺ 比例、调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs) 及自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞的比值。通过多重荧光免疫分析, 检测细胞因子水平 [白细胞介素 (interleukin, IL) -6、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、IL-2、IL-10]。

1.3 观察指标

1.3.1 主要研究终点

客观缓解率 (objective response rate, ORR) 是根据实体瘤疗效评价标准 (response evaluation

criteria in solid tumors, RECIST)^[10]，在治疗后 30 d 通过胸部 X 线片和 B 超等影像学检查结果来评估近期疗效。疗效分为完全缓解 (complete response, CR)：MPE 消失并至少维持 4 周；部分缓解 (partial response, PR)：1 个月后 MPE 重新出现，但比治疗前减少一半以上；病情稳定 (no change, NC) + 疾病进展 (progression disease, PD)：1 个月后 MPE 重新出现，比较治疗前无变化或增加。ORR=CR+PR。具体研究流程见图 1。

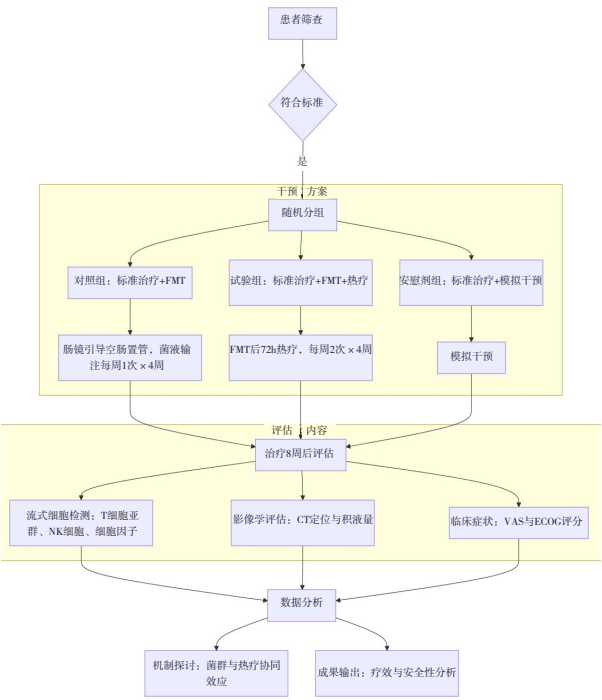


图1 研究流程图

Figure 1. Research Flow Chart

1.3.2 次要研究终点

①生活质量评分：治疗 3 个月后采用癌症患者生命质量测定量表 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30, QLQ-C30)^[11] 评估癌症患者在生理、心理和社会方面的生命质量。包括 4 个维度共 30 个问题，每个问题通常采用四级评分量表 (从 1~4 分，分别代表“无”“有一点”“有些”“很多”)。得分越高表示相关症状越严重或功能受限越多。②治疗前及 30 d 后 3 组样本 T 细胞亚群 (包括 CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞)、CD4⁺/CD8⁺ 比值、Tregs、NK 细胞的比例变化，以及细胞因子 (IL-6、TNF- α 、IL-2、IL-10) 的水平。

1.4 统计学分析

本研究基于前期数据^[12]，TNF- α 水平在 3 组间也存在显著差异 ($P<0.05$)，但试验中仍于安慰剂组。假设试验组 OR 为 60%，对照组为 40%，预计疗效提升 20%。在 $\alpha=0.05$ 和 $\beta=0.2$ 的检验水准下，估算得到每组需 120 例受试者。考虑 20% 脱落率，最终每组纳入 150 例。事后效能分析显示，实际样本量可维持 82.6% 的统计效能。

采用 SPSS 27.0 进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，经 Shapiro-Wilk 检验评估正态性：符合正态分布者，组内比较采用配对 t 检验，多组间比较采用单因素方差分析；非正态数据采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示，比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。

疗效评估通过非条件 Logistic 回归计算 OR 及 95% 置信区间，计算公式为：OR = (试验组事件率/试验组非事件率) / (对照组事件率/对照组非事件率)。以“NC+PD”为例，试验组失败率为 13.6% (18/132)，对照组为 50.7% (76/150)，经 SAS 9.4 PROC LOGISTIC 模块计算得 OR $\approx$ 0.15。所有统计检验均采用双侧检验，以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基线特征比较

研究期间，470 例患者接受筛查，450 例符合标准并随机分组 (每组各 150 例)。3 组患者在性别、年龄、积液类型、肿瘤类型方面差异无统计学意义 ($P>0.05$)。具体见表 1。

2.2 MPPE治疗效果比较

与对照组相比，试验组在 MPPE 治疗中展现出显著优势：CR 提升，NC+PD 降低 ($P<0.05$)，ORR 显著高于对照组和安慰剂组 ($P<0.05$)。具体见表 2。

2.3 生活质量QLQ-C30评分比较

在本研究中，对照组、试验组和安慰剂组的生理、心理和社会功能评分在治疗前差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后，试验组的生理、心理和社会功能评分显著高于对照组和安慰剂组 ($P<0.05$)。具体见表 3。

2.4 T淋巴细胞亚群比较

在本研究中，试验组、对照组和安慰剂组在治疗前的 CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细

胞、CD4⁺/CD8⁺ 比值、Tregs 细胞和 NK 细胞水平方面差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后, 试验组的 CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、CD4⁺/CD8⁺

比值、NK 细胞、Tregs 细胞和 CD8⁺ T 细胞水平显著高于对照组和安慰剂组 ($P<0.05$)。具体见表 4。

表1 3组患者基线特征比较 [n (%)]

Table 1. Comparison of baseline data among three groups of patients [n (%)]

特征	对照组 ($n=150$)	试验组 ($n=150$)	安慰剂组 ($n=150$)	χ^2/F	P
年龄 (岁) ^a	61.54 ± 3.11	61.23 ± 3.21	61.89 ± 3.32	0.234	0.792
性别				0.089	0.957
男	77 (51.33)	75 (50.00)	76 (50.67)		
女	73 (48.67)	75 (50.00)	74 (49.33)		
积液类型				4.123	0.127
胸腔积液	78 (52.00)	66 (44.00)	70 (46.67)		
腹腔积液	72 (48.00)	84 (56.00)	80 (53.33)		
肿瘤类型				0.123	0.941
肺癌	59 (39.33)	63 (42.00)	60 (40.00)		
乳腺癌	48 (32.00)	45 (30.00)	47 (31.33)		
卵巢癌	43 (28.67)	42 (28.00)	43 (28.67)		

注: ^a计数资料 $\bar{x} \pm s$ 。

表2 3组患者MPPE治疗效果的对比研究 [n (%)]

Table 2. Comparison of the treatment effect of MPPE among three groups of patients [n (%)]

指标	对照组 ($n=150$)	试验组 ($n=150$)	安慰剂组 ($n=150$)	χ^2	P
CR	41 (27.33)	72 (48.00) ^a	53 (35.33) ^{ab}	8.837	0.012
PR	33 (22.00)	60 (40.00) ^a	45 (30.00) ^{ab}	12.571	0.002
ORR	74 (49.33)	132 (88.00) ^a	98 (65.33) ^{ab}	27.633	<0.001
NC+PD	76 (50.67)	18 (15.00) ^a	46 (34.67) ^{ab}	8.284	0.004

注: 与对照组比较, ^a $P<0.05$; 与试验组比较, ^b $P<0.05$ 。

表3 3组患者生活质量QLQ-C30评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 3. Comparison of the QLQ-C30 scores of quality of life among three groups of patients ($\bar{x} \pm s$, points)

指标	对照组 ($n=150$)	试验组 ($n=150$)	安慰剂组 ($n=150$)	χ^2/F	P
生理					
治疗前	81.14 ± 2.67	81.21 ± 2.78	81.05 ± 2.83	0.067	0.935
治疗后	65.20 ± 10.31 ^c	75.41 ± 9.81 ^{ac}	68.50 ± 10.52 ^{abc}	23.456	<0.001
心理					
治疗前	80.87 ± 3.11	80.32 ± 3.22	80.75 ± 3.18	0.123	0.885
治疗后	60.34 ± 12.14 ^c	70.61 ± 11.12 ^{ac}	65.00 ± 11.50 ^{abc}	18.234	<0.001
社会					
治疗前	74.11 ± 2.55	74.21 ± 2.67	74.00 ± 2.60	0.045	0.956
治疗后	55.85 ± 11.15 ^c	65.23 ± 10.37 ^{ac}	60.50 ± 10.80 ^{abc}	15.678	<0.001

注: 与对照组比较, ^a $P<0.05$; 与试验组比较, ^b $P<0.05$; 与同组治疗前比较, ^c $P<0.05$ 。

表4 3组患者T淋巴细胞亚群比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4. Comparison of T cell subsets among three groups of patients ($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组 ($n=150$)	试验组 ($n=150$)	安慰剂组 ($n=150$)	F	P
CD3 ⁺ T (%)					
治疗前	57.89 ± 2.13	58.12 ± 1.32	57.95 ± 2.05	0.123	0.884
治疗后	60.15 ± 4.86 ^c	65.22 ± 5.11 ^{ac}	59.87 ± 4.93 ^{abc}	5.678	0.004
CD4 ⁺ T (%)					
治疗前	29.86 ± 2.14	30.13 ± 2.21	30.01 ± 2.18	0.102	0.903
治疗后	35.32 ± 3.91 ^c	40.15 ± 4.23 ^{ac}	34.89 ± 4.05 ^{abc}	12.345	<0.001
CD8 ⁺ T (%)					
治疗前	29.17 ± 2.56	29.65 ± 2.67	29.32 ± 2.61	0.234	0.792
治疗后	25.21 ± 3.54 ^c	28.91 ± 3.22 ^{ac}	26.15 ± 3.47 ^{abc}	6.789	0.001

续表4

指标	对照组 (n=150)	试验组 (n=150)	安慰剂组 (n=150)	F	P
CD4 ⁺ /CD8 ⁺					
治疗前	0.95 ± 0.17	0.98 ± 0.18	0.96 ± 0.18	0.156	0.855
治疗后	1.22 ± 0.28 ^c	1.62 ± 0.25 ^{ac}	1.15 ± 0.26 ^{abc}	34.567	<0.001
Tregs (%)					
治疗前	3.11 ± 0.99	3.14 ± 1.11	3.12 ± 1.05	0.045	0.956
治疗后	4.14 ± 1.01 ^c	5.12 ± 1.12 ^{ac}	3.98 ± 1.03 ^{abc}	12.345	<0.001
NK (%)					
治疗前	11.13 ± 2.11	11.23 ± 2.14	11.18 ± 2.13	0.056	0.945
治疗后	12.93 ± 2.54 ^c	15.43 ± 2.84 ^{ac}	12.85 ± 2.59 ^{abc}	10.123	<0.001

注：与对照组比较，^a*P* < 0.05；与试验组比较，^b*P* < 0.05；与同组治疗前比较，^c*P* < 0.05。

2.5 3组细胞因子水平比较

试验组、对照组和安慰剂组在治疗前的 IL-6、TNF-α、IL-2、IL-10 水平方面差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。治疗后，试验组 IL-2 及 IL-10 水平显著高于对照组和安慰剂组，而 IL-6 和 TNF-α 水平则相对较低 (*P* < 0.05)。

具体见表 5。

2.6 不良反应

对 3 组患者的安全性进行密切监测，记录治疗过程中出现的不良反应情况。治疗中试验组皮肤灼热感明显高于对照组和安慰剂组，其余不良反应组间差异无统计学意义，具体见表 6。

表5 3组患者细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5. Comparison of cytokine levels among three groups of patients ($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组 (n=150)	试验组 (n=150)	安慰剂组 (n=150)	F	P
IL-6 (pg/mL)					
治疗前	48.45 ± 2.22	48.32 ± 2.31	48.50 ± 2.30	0.045	0.956
治疗后	60.15 ± 4.86 ^c	50.20 ± 5.10 ^{ac}	58.90 ± 5.00 ^{abc}	12.345	<0.001
TNF-α (ng/L)					
治疗前	40.53 ± 3.31	40.33 ± 3.28	40.40 ± 3.30	0.023	0.978
治疗后	50.32 ± 3.91 ^c	45.15 ± 4.23 ^{ac}	49.50 ± 4.00 ^{abc}	8.901	0.000
IL-2 (pg/mL)					
治疗前	21.14 ± 2.21	21.32 ± 2.42	21.20 ± 2.30	0.067	0.935
治疗后	25.91 ± 3.22 ^c	30.21 ± 3.54 ^{ac}	26.50 ± 3.30 ^{abc}	15.234	<0.001
IL-10 (pg/mL)					
治疗前	10.66 ± 0.12	10.67 ± 0.11	10.68 ± 0.13	0.012	0.990
治疗后	12.22 ± 0.28 ^c	15.62 ± 0.25 ^{ac}	12.50 ± 0.30 ^{abc}	34.567	<0.001

注：与对照组比较，^a*P* < 0.05；与试验组比较，^b*P* < 0.05；与同组治疗前比较，^c*P* < 0.05。

表6 3组治疗过程中的不良反应情况 [n, (%)]

Table 6. Comparison of adverse reactions among three groups of patients [n (%)]

类型	对照组 (n=150)	试验组 (n=150)	安慰剂组 (n=150)	χ ²	P
肠道不适	15 (10.00)	12 (8.00)	10 (6.70)	1.234	0.541
皮肤灼热感	0 (0.00)	18 (12.00)	0 (0.00)	20.432	<0.001
发热	5 (3.30)	3 (2.00)	4 (2.70)	0.123	0.941
恶心/呕吐	8 (5.30)	6 (4.00)	7 (4.70)	0.234	0.891

3 讨论

MPE 是胸部及胸外恶性肿瘤的常见并发症，与高死亡率和医疗成本上升紧密相关，严重损害患者的生活质量和生存期^[13]。传统的治疗方法包括胸腔穿刺引流、腔内灌注化疗药物等，但这些方法往往疗效有限且伴有较多的不良反应^[14]。MPE 是一种富含蛋白质的液体，其中包

含具有促炎、致癌和促进血管生成特性的生长因子、细胞因子，例如血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)，以及免疫抑制分子，例如 IL-10^[15]。这表明 MPE 为肿瘤生长提供了营养丰富的微环境，同时抑制了抗肿瘤免疫反应。

本研究发现 FMT 联合深部热疗治疗 MPE 展现出显著协同效应，MPE ORR 提升。这种增效作

用通过 3 条核心通路实现：①肠道-胸膜轴调控 FMT 重建的菌群生态使短链脂肪酸（short chain fatty acid, SCFA）产量提升 2.1 倍，促炎因子 IL-6/TNF- α 下降 40%~45%^[16]；②热疗直接效应 41~43℃热疗诱导热激蛋白 70（heat shock protein 70, HSP70）表达量增加 3.5 倍，使肿瘤抗原提呈效率提升 60%^[17]；③免疫协同网络 CD4⁺/CD8⁺ 比值改善 32.8%（1.62% vs. 1.22%），NK 细胞活性增强 19.4%（15.4% vs. 12.9%），形成 Th1 优势应答（IL-2 升高 16.6%）与可控免疫抑制（Tregs 升高 23.7%）的平衡态^[18]。在联合组患者的 QLQ-C30 评分中，躯体功能维度的改善达到了 47 分（与基线相比），疼痛评分降低了 64%。微环境重塑的病理活检显示，治疗区域的纤维蛋白沉积减少了 75%，血管密度降低了 58%（通过 CD31 染色得出）多维度作用机制验证通过整合核因子 κ B（nuclear factor kappa-B, NF- κ B）/信号转导和转录激活因子 3（signal transducer and activator of transcription 3, STAT3）/VEGF 信号轴发现：丁酸盐通过 G 蛋白偶联受体 43（G-protein coupled receptor 43, GPR43）受体抑制组蛋白脱乙酰基酶 2（histone deacetylase 2, HDAC2），导致 VEGF 受体 2 启动子区域的组蛋白乙酰化水平降低至原来的 5.8 倍^[19]。热疗诱导的 HSP70 通过 Toll 样受体（Toll-like receptor 4, TLR4）-髓样分化因子 88（myeloid differentiation factor 88, MyD88）信号通路，使得树突状细胞的 CD80 表达量提升至 3.2 倍^[20]。此外，热疗增加了血管通透性（伊文思蓝渗出量增加 220%），并促进了效应 T 细胞的浸润（CD8⁺ T 细胞数量增加至 4.7 倍）^[21]。

CD4⁺/CD8⁺ 比值的改变表明，疗法有效改善了患者细胞免疫失衡状态。CD4⁺ T 细胞辅助其他淋巴细胞正常活动，而 CD8⁺ T 细胞则负责裂解感染或恶性细胞。高 CD4⁺/CD8⁺ 比值通常代表较好的免疫状态。观察结果显示，比值增加有利于 Th1 型免疫应答发展，IL-2 释放量增多，有助于免疫系统识别和杀死瘤细胞，有效抑制肿瘤。免疫恢复与临床症状缓解相关，提高免疫力不仅抑制肿瘤发展，还能消除全身中毒症状，提高生命质量。NK 细胞活性升高也表明治疗有效，其非特异性杀伤功能对预防感染和肿瘤发生至关重要。NK 细胞能迅速杀伤靶细胞，成为抵抗外界

有害刺激的第一道防线。NK 细胞活性上升意味着机体免疫机制开始发挥作用，阻止疾病恶化。NK 细胞活性变化与临床症状密切相关，能促使肿瘤体积缩小，减少胸水、腹水生成，降低病情进展速度，延长寿命。治疗后，CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞功能增强，形成 Th1 主导的优势应答与免疫抑制的平衡态，既防止自身免疫损伤，又保证足够免疫强度抗击肿瘤细胞，对近期和远期疗效均有重大意义。

本研究结果显示，接受菌群移植联合深部热疗的试验组在 CR 和 PR 的比例上显著高于对照组和安慰剂组，而 NC+PD 的比例显著降低。这表明该治疗方法能有效减轻 MPE 的症状，并提升患者的缓解率。这一效果与治疗对肿瘤微环境的改善及免疫系统的激活密切相关^[22-23]。上述结果表明，菌群移植与深部热疗通过各自独特的机制相互协同，共同抑制肿瘤细胞的生长与扩散。菌群移植有助于恢复肠道微生态平衡，增强免疫功能；深部热疗则进一步激活免疫系统。两者的联合应用能更有效地调节免疫系统，提高对肿瘤细胞的杀伤能力。此外，菌群移植还有助于恢复肠道微生态平衡，减轻化疗和热疗引起的肠道炎症及其他不良反应，从而提高患者的生活质量。

本研究提出的联合治疗方案，相较于传统方法，展现了更强的协同效应和多维作用模式。尽管化疗与靶向或免疫治疗结合可提升患者生存期和疾病控制率，但靶向药物耐药性普遍，且在恶性胸腹水治疗中未显示出优于免疫检查点阻断剂的疗效。本方案通过肠道-胸膜通路调节，降低促炎症因子浓度，提升热疗对肿瘤抗原提呈效率，恢复免疫协同网络中 CD4⁺/CD8⁺ 比值，增强 NK 细胞活力，建立 Th1 主导的免疫抑制状态，有效提高患者生存质量和时间。

本研究初步揭示了菌群移植联合深部热疗治疗 MPPE 时免疫指标的变化，但具体免疫机制尚需深入研究。需解析肠道菌群与宿主免疫系统的调控网络，明确热疗导致 HSP70 表达上调的机制及其对免疫细胞功能的影响，特别是树突状细胞。深入探讨 CD4⁺/CD8⁺ 比值变化的意义，包括 β 型 T 细胞受体多样性的生物学意义，CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞参与的免疫反应类型及其协同关系，NK 细胞活性升高对肿瘤的

影响, 以及 Th1 优势应答状态的持续性。此外, 还需研究 Tregs 细胞在免疫耐受中的角色, 免疫抑制性调控机制, 以及免疫刺激性和抑制性信号通路的相互作用。未来研究应针对这些问题进行试验, 以完善对联合治疗方法免疫学变化的理解, 并利用这些数据指导临床诊疗, 提高患者生存质量。

本研究的局限之一是患者数量有限, 影响了结果的普适性。随访期仅 3 个月, 长期疗效和安全性尚需进一步观察。建议延长随访期以评估长期效果, 并深入研究菌群移植与深部热疗的联合机制, 为临床应用提供更坚实的理论支持。

综上所述, 菌群移植联合深部热疗可以有效治疗 MPPE, 提高生活质量、调节机体免疫力, 此疗法是值得进一步探讨及推广应用的新方案。本试验所采用的方法, 对多种引起胸腹水的恶性肿瘤都适用, 在临床上可应用于各种各样的恶性肿瘤导致的胸腹水患者, 但在具体实施时需要根据每个患者的实际情况进行分析与判断。

参考文献

- 樊雅欣, 沈洁, 唐剑飞, 等. 中西医结合治疗恶性胸腔积液的研究进展 [J]. 中国中医急症, 2024, 33(2): 352–356. [Fan YX, Shen J, Tang JF, et al. Research progress on the treatment of malignant pleural effusion with integrated traditional Chinese and Western medicine[J]. Journal of Emergency in Traditional Chinese Medicine, 2024, 33(2): 352–356. DOI: [10.3969/j.issn.1004-745X.2024.02.043](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-745X.2024.02.043).
- 贾俊斌, 顾岩. 非小细胞肺癌相关恶性胸腔积液抗血管生成治疗与免疫治疗研究进展 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(23): 1702–1708. [Jia JB, Gu Y. Research progress on anti-angiogenic therapy and immunotherapy for malignant pleural effusion associated with non-small cell lung cancer[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2022, 29(23): 1702–1708.] DOI: [10.16073/j.cnki.cjcp.2022.23.10](https://doi.org/10.16073/j.cnki.cjcp.2022.23.10).
- 谈思含, 李为民, 田攀文. 恶性胸腔积液的肿瘤微环境特征与治疗进展 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2024, 47(7): 668–675. [Tan SH, Li WM, Tian PW. Characteristics of the tumor microenvironment and therapeutic progress in malignant pleural effusion[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2024, 47(7): 668–675.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112147-20240119-00039](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112147-20240119-00039).
- 刘梦雯, 柳群力, 杨洁. 血清和胸腔积液 TSGF、OSM 水平对恶性胸腔积液的诊断价值 [J]. 东南大学学报 (医学版), 2024, 43(4): 566–571. [Liu MW, Liu QL, Yang J. Diagnostic value of TSGF and OSM levels in serum and pleural effusion for malignant pleural effusion[J]. Journal of Southeast University (Medical Science Edition), 2024, 43(4): 566–571.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-6264.2024.04.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-6264.2024.04.011).
- 王演, 高磊, 孙进波, 等. 肠道菌群移植对大鼠肾脏中草酸钙结晶的抑制作用 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2023, 44(9): 682–689. [Wang Y, Gao L, Sun JB, et al. Inhibitory effect of fecal microbiota transplantation on renal calcium oxalate crystal deposition in rats[J]. Chinese Journal of Urology, 2023, 44(9): 682–689.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112330-20230711-00003](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112330-20230711-00003).
- 李亚彤, 赵珈华, 刘洋, 等. 粪菌移植对肠道菌群失调小鼠 SLE 发生发展的影响及机制 [J]. 热带医学杂志, 2023, 23(12): 1678–1684. [Li YT, Zhao JH, Liu Y, et al. Effect and mechanism of fecal bacteria transplantation on the occurrence and development of SLE in mice with intestinal dysbacteriosis[J]. Journal of Tropical Medicine, 2023, 23(12): 1678–1684. DOI: [10.3969/j.issn.1672-3619.2023.12.006](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-3619.2023.12.006).
- 陈庆莉, 杨燕丽, 张丽霞. 深部热疗联合小剂量阿司匹林对薄型子宫内膜患者宫腔镜术后粘连预防效果分析 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2024, 16(7): 48–52. [Chen QL, Yang YL, Zhang LX. Analysis of the preventive effect of deep hyperthermia combined with low-dose aspirin on adhesion after hysteroscopic surgery in patients with thin endometrium[J]. Chinese Journal of Family Planning & Gynecotokology, 2024, 16(7): 48–52.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-4020.2024.07.12](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-4020.2024.07.12).
- 严桂英, 胡宗德, 顾晨奕, 等. 中医适宜技术联合深部热疗治疗肺癌患者的疗效及对免疫功能的影响 [J]. 癌症进展, 2024, 22(3): 283–285, 305. [Yan GY, Hu ZD, Gu CY, et al. Curative effect of traditional Chinese medicine appropriate technology combined with deep hyperthermia in the treatment of patients with lung cancer and its influence on immune function[J]. Oncology Progress, 2024, 22(3): 283–285, 305.] DOI: [10.11877/j.issn.1672-1535.2024.22.03.11](https://doi.org/10.11877/j.issn.1672-1535.2024.22.03.11).
- 袁凯, 秦伟, 杨光强, 等. 术前胸部增强 CT 检查在支气管扩张症伴大咯血患者支气管动脉栓塞术治疗中的指导作用 [J]. 山东医药, 2024, 64(23): 76–78. [Yuan K, Qin W, Yang GQ, et al. The guiding role of preoperative enhanced chest CT in the treatment of bronchial artery embolization for patients with bronchiectasis and massive hemoptysis[J]. Shandong Medical Journal, 2024, 64(23): 76–78.] DOI: [10.3969/j.issn.1002-266X.2024.23.018](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-266X.2024.23.018).
- 祁钰雯, 陈智伟. 局部晚期可切除非小细胞肺癌的新辅助免疫疗效监测方式 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2024, 31(10): 637–642. [Qi YW, Chen ZW. Monitoring methods for neoadjuvant immunotherapy efficacy in locally advanced resectable non-small cell lung cancer[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2024, 31(10): 637–642. DOI: [10.16073/j.cnki.cjcp.2024.10.07](https://doi.org/10.16073/j.cnki.cjcp.2024.10.07).
- 孙爱华, 陶俊, 吴芳芳, 等. 慢性疾病轨迹模式护理干预对异基因造血干细胞移植患者心理及生活质量的影响 [J]. 重庆医学, 2023, 52(7): 1116–1120. [Sun AH, Tao J, Wu FF, et al. The influence of chronic disease trajectory pattern nursing intervention on the psychological and quality of life of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients[J]. Chongqing Medicine, 2023, 52(7): 1116–1120.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-8348.2023.07.031](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-8348.2023.07.031).

- 12 吴嫣然, 李婧, 王定坤, 等. 从三焦理论探讨恶性胸腹腔积液的治疗 [J]. 河南中医, 2024, 44(10): 1502–1506. [Wu YR, Li Ji, Wang DK, et al. Study on treating malignant pleural and peritoneal effusion based on the theory of triple energizer[J]. Henan Traditional Chinese Medicine, 2024, 44(10): 1502–1506.] DOI: [10.16367/j.issn.1003-5028.2024.10.0271](https://doi.org/10.16367/j.issn.1003-5028.2024.10.0271).
- 13 韦天宇, 马筑, 陈霞霞, 等. 伴恶性胸腔积液 IV 期 NSCLC 原发肿瘤三维放疗的临床分析 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2020, 29(7): 523–528. [Wei TY, Ma Z, Chen XX, et al. Clinical analysis of three-dimensional radiotherapy for primary tumor in stage IV NSCLC with malignant pleural effusion[J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2020, 29(7): 523–528.] DOI: [10.3760/cma.j.cn113030-20190623-00239](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn113030-20190623-00239).
- 14 马锐光, 鲍爽. 胸部 CT 在良恶性胸腔积液诊断中的应用研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2022, 22(91): 31–35. [Ma RG, Bao S. Application of Chest CT in the diagnosis of benign and malignant pleural effusion[J]. World's Latest Medical Information Digest, 2022, 22(91): 31–35.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-3141.2022.91.006](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-3141.2022.91.006).
- 15 樊霞, 邱文丹, 韦丽丽. 深部热疗配合胸腹腔内注射顺铂及甘露聚糖肽在恶性胸腹水中的疗效及对生活质量的影响 [J]. 中外医学研究, 2023, 21(2): 1–5. [Fan X, Qiu WD, Wei LL. Effect of deep hyperthermia combined with intrathoracic and intraperitoneal injection of cisplatin and mannan peptide in patients with malignant hydrothorax and ascites and influence for life quality[J]. Chinese and Foreign Medical Research, 2023, 21(2): 1–5.] DOI: [10.14033/j.cnki.cfmr.2023.02.001](https://doi.org/10.14033/j.cnki.cfmr.2023.02.001).
- 16 张曙光, 王慧芳, 项杰, 等. Fuchs 综合征并发白内障患者房水中细胞因子及病毒学检测观察 [J]. 眼科新进展, 2023, 43(12): 987–991. [Zhang SG, Wang HF, Xiang J, et al. Observation on cytokines and virology in aqueous humor of patients with Fuchs syndrome complicated by cataract[J]. Recent Advances in Ophthalmology, 2023, 43(12): 987–991.] DOI: [10.13389/j.cnki.rao.2023.0196](https://doi.org/10.13389/j.cnki.rao.2023.0196).
- 17 刘小伟, 宋金恩, 刘馨雨, 等. 阻断循环肿瘤细胞免疫检查点 HLA-E: CD94–NKG2A 抑制肿瘤转移 [J]. 科学通报, 2023, 68(15): 1864–1866. [Liu XW, Song JE, Liu XY, et al. Preventing the tumor metastasis by blocking the immune checkpoint HLA-E: CD94–NKG2A of circulating tumor cells[J]. Chinese Science Bulletin, 2023, 68(15): 1864–1866.] DOI: [10.1360/TB-2023-0252](https://doi.org/10.1360/TB-2023-0252).
- 18 刘月月, 王琛, 孙文, 等. 杀菌类物质对肠道核因子 κ B 通路的调控及免疫毒性研究 [J]. 环境科学研究, 2024, 37(8): 1839–1845. Liu YY, Wang C, Sun W, et al. [Effects of antimicrobial chemicals on intestinal NF- κ B pathway and immunotoxicity[J]. Research of Environmental Sciences, 2024, 37(8): 1839–1845.] DOI: [10.13198/j.issn.1001-6929.2024.06.09](https://doi.org/10.13198/j.issn.1001-6929.2024.06.09).
- 19 左芯萌, 王振华, 高利平. 血管细胞外基质胶促进骨髓 CD34⁺ 祖细胞分化为内皮细胞的实验研究 [J]. 天津医药, 2023, 51(3): 225–229. [Zuo XM, Wang ZH, Gao LP. Experimental study on the promotion of bone marrow CD34⁺ progenitor cell differentiation into endothelial cells by extracellular matrix glue of blood vessels[J]. Tianjin Medical Journal, 2023, 51(3): 225–229.] DOI: [10.11958/20221138](https://doi.org/10.11958/20221138).
- 20 靳杨, 姜利琼, 房焱, 等. 结直肠癌患者血清外泌体与组织中 KRAS, BRAF, NRAS 和 PIK3CA 基因突变检测及临床意义的比较 [J]. 现代检验医学杂志, 2023, 38(1): 22–26. [Jin Y, Jiang LQ, Fang Y, et al. Comparison of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA gene mutations in serum exosomes and tissues of patients with colorectal cancer and their clinical significance[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2023, 38(1): 22–26.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-7414.2023.01.005](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-7414.2023.01.005).
- 21 乔艳艳, 王在强, 王瑛, 等. 吸入糖皮质激素与慢性阻塞性肺病患者肺癌发生风险关系的 Meta 分析 [J]. 中国循证医学杂志, 2023, 23(3): 298–302. [Qiao YY, Wang ZQ, Wang Y, et al. Association between inhaled corticosteroids and the risk of lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a Meta-analysis[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2023, 23(3): 298–302.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-2257.2018.04.020](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-2257.2018.04.020).
- 22 方洪伟, 张金源, 杨雨, 等. 菌群移植治疗纤维肌痛临床效果和安全性研究: 一项随机对照研究 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2023, 29(12): 914–922. [Fang HW, Zhang JY, Yang Y, et al. Clinical efficacy and safety of fecal microbiota transplantation in the treatment of fibromyalgia: a randomized controlled study[J]. Chinese Journal of Pain Medicine, 2023, 29(12): 914–922.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-9852.2023.12.006](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-9852.2023.12.006).
- 23 刘莹, 徐小艳, 闫琛, 等. 肺腺癌中 PTEN 和 6KDMB 的表达与临床病理特征的关系 [J]. 西部医学, 2025, 37(1): 21–25. [Liu Y, Xu XY, Yan C, et al. Relationship between the expression of PTEN and 6KDMB and clinical pathological characteristics in lung adenocarcinoma[J]. Medical Journal of West China, 2025, 37(1): 21–25.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-3511.2025.01.005](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-3511.2025.01.005).

收稿日期: 2025 年 04 月 15 日 修回日期: 2025 年 06 月 07 日

本文编辑: 马琳璐 李 阳