

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.20.013

循环热灌注化疗联合替吉奥治疗肝癌腹腔积液临床评价*

王 辉, 边晨峰

(河北省定州市人民医院, 河北 保定 073000)

摘要:目的 探讨循环热灌注化学治疗(简称化疗)联合替吉奥治疗肝癌腹腔积液的临床疗效及对可溶性程序性死亡蛋白1(sPD-1)、可溶性程序性死亡配体-1(sPD-L1)、癌胚抗原(CEA)及甲胎蛋白(AFP)的影响。方法 选取医院2017年1月至2018年1月收治的肝癌腹腔积液患者72例,按治疗方法的不同分为对照组和试验组,各36例。两组患者均予循环热灌注化疗,每周1次,共治疗4次;试验组患者加服替吉奥胶囊,每次1粒,每日2次,均持续治疗28 d。结果 试验组总有效率为94.44%,显著高于对照组的72.22%($\chi^2=5.258, P=0.022<0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后的sPD-1, sPD-L1, CEA, AFP水平均显著降低($P<0.05$),且试验组上述指标显著低于对照组($P<0.05$);两组患者恶心呕吐、白细胞下降、血红蛋白下降、肝肾功能受损及心电图异常发生率相当($P>0.05$)。结论 循环热灌注化疗联合替吉奥治疗肝癌腹腔积液可有效降低sPD-1, sPD-L1, CEA, AFP水平,提升疗效。

关键词:循环热灌注化疗;替吉奥;肝癌;腹腔积液;临床疗效

中图分类号:R969.4;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)20-0037-03

Clinical Evaluation on Circulatory Hyperthermic Perfusion Chemotherapy Combined with Tegafur, Gimeracil and Oteracil Potassium Capsules in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma with Peritoneal Effusion

WANG Hui, BIAN Chenfeng

(Dingzhou People's Hospital, Baoding, Hebei, China 073000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of circulatory hyperthermic perfusion chemotherapy combined with Tegafur, Gimeracil and Oteracil Potassium Capsules in the treatment of hepatocellular carcinoma with peritoneal effusion and its effect on soluble programmed death protein-1 (sPD-1), soluble programmed death ligand-1 (sPD-L1), carcinoembryonic antigen (CEA) and alpha-fetoprotein (AFP). **Methods** Totally 72 patients with hepatocellular carcinoma with peritoneal effusion admitted to our hospital from January 2017 to January 2018 were selected and divided into the control group and the experimental group according to different treatment methods, 36 cases in each group. The patients in the two groups were given circulatory hyperthermic perfusion chemotherapy, once a week, a total of four times. On this basis, the patients in the experimental group were given Tegafur, Gimeracil and Oteracil Potassium Capsules, 1 capsule each time, twice a day. Both groups were treated for 28 d. **Results** The total effective rate of the experimental group was 94.44%, which was significantly higher than 72.22% of the control group ($\chi^2=5.258, P=0.022<0.05$). Compared with those before treatment, the levels of sPD-1, sPD-L1, CEA and AFP in the two groups were significantly lower after treatment, and the above indexes in the experimental group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). The incidence of nausea and vomiting, leukopenia, decrease of hemoglobin, damage of liver and kidney function and abnormal electrocardiogram (ECG) were similar between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Circulatory hyperthermic perfusion chemotherapy combined with Tegafur, Gimeracil and Oteracil Potassium Capsules in the treatment of hepatocellular carcinoma with peritoneal effusion can effectively reduce the levels of sPD-1, sPD-L1, CEA and AFP, it also can improve the clinical efficacy.

Key words: circulatory hyperthermic perfusion chemotherapy; Tegafur, Gimeracil and Oteracil Potassium Capsules; hepatocellular carcinoma; peritoneal effusion; clinical efficacy

肝癌发展至中晚期后,肿瘤对血管、淋巴管造成压迫及堵塞,门静脉高压、淋巴液无法正常回流,易导致腹腔积液,患者会出现腹胀、腹痛、肠胃功能紊乱、呼吸困难等症状^[1-2]。对于肝癌腹腔积液,难以通过外科手术治疗,行放射治疗、化学治疗(简称化疗)也难以产生直接作用。循环热灌注化疗是当前恶性肿瘤腹腔积液的主要治疗方式,药物不仅能直达病灶,而且还可增加癌细

胞对其的敏感性,有效杀灭肿瘤细胞^[3]。本研究中观察了循环热灌注化疗联合替吉奥胶囊治疗肝癌腹腔积液的疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

诊断标准:肝癌诊断参照《原发性肝癌诊断标准》^[4],影像学检查可见肝实质占位性病变,病理学检查可见肝

*基金项目:河北省医学科学研究重点课题[20171502]。

第一作者:王辉,男,大学本科,主治医师,研究方向为肿瘤学,(电子信箱)278631759@qq.com。

癌细胞,甲胎蛋白(AFP) > 400.0 $\mu\text{g/L}$ 。恶性腹腔积液诊断参照文献[5]。

纳入标准:符合肝癌腹腔积液诊断标准;存在全身化疗适应证;预计生存期限超过3个月;自愿接受化疗,配合本研究。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:一般情况较差,无法耐受化疗;1个月内接受过放射治疗、靶向治疗;腹腔感染、肠梗阻、腹腔黏连;由其他原因导致的腹腔积液;其他器官、系统严重疾病。

病例选择与分组:选取医院2017年1月至2018年1月收治的肝癌腹腔积液患者72例,随机分为对照组和试验组,各36例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n=36$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	肿瘤分期 (Ⅲ期/Ⅳ期,例)	卡氏生存质量评分 ($\bar{X} \pm s$,分)
对照组	20/16	60.52 $\pm$ 7.86	19/17	71.52 $\pm$ 5.62
试验组	19/17	61.34 $\pm$ 8.15	20/16	72.16 $\pm$ 5.38
χ^2/t 值	0.021	0.019	0.016	0.021
P 值	0.861	0.752	0.712	0.876

1.2 方法

两组患者均予以循环热灌注化疗:采用 Astronaut TRL 2000 型腹腔循环热灌注机,分别于脐部与左髂前上棘连线中1/3、外1/3交界处作穿刺点,置入2根引流管,腹腔积液如较多,需先引流;输入3 500 mL生理氯化钠溶液(山东齐都药业有限公司,国药准字H20113297,规格为每瓶500 mL:4.5 g,3 000 mL:27 g),同时放出3 500 mL,建立有效循环,控制入体温度为43 $^{\circ}\text{C}$,确保出体温度为39~41 $^{\circ}\text{C}$,30~60 min内排出积液;20~40 mg注射用顺铂(齐鲁制药有限公司,国药准字H37021358,规格为每支10 mg)溶于20~50 mL 0.9%氯化钠注射液中,腹腔灌注,同时注入呋塞米注射液(广东南国药业有限公司,国药准字H44022506,规格为每支2 mL:20 mg)20~40 mg、地塞米松磷酸钠注射液(天津金耀药业有限公司,国药准字H12020514,规格为每支1 mL:1 mg)10 mg、注射用重组人白介素-2(上海华新生物高技术有限公司,国药准字S10970041,规格为每瓶20万IU)300万IU;嘱患者15 min变换1次体位,共保留灌注液4 h,每周1次,共治疗4次。试验组患者加服替吉奥胶囊(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20100135,规格为每粒含替加氟20 mg,吉美嘧啶5.8 mg,奥替拉西钾19.6 mg),每次1粒,每日2次,持续治疗28 d。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:采集患者治疗前后腹腔积液标本,采用酶联免疫吸附法测定可溶性程序性死亡蛋白1(sPD-1)及可溶性程序性死亡蛋白配体1(sPD-L1)水平。分别于治疗前后采集患者血液标本,采用电化学发光法测定癌胚抗原(CEA)及AFP水平。

疗效判定:腹腔积液消失且持续28 d以上,为完全缓解;积液消失50.00%以上,持续28 d以上,为部分缓解;腹腔积液28 d内减少少于50.00%,或增加不超过25.00%,为无效;腹腔积液增加大于25.00%,为进展^[6]。总有效=完全缓解+部分缓解。

不良反应:观察治疗期间患者的恶心呕吐、白细胞下降、血红蛋白下降、肝肾功能受损、心电图异常等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。

表2 两组患者sPD-1及sPD-L1水平比较($\bar{X} \pm s$, pg/mL, $n=36$)

组别	sPD-1				sPD-L1			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	2 321.65 $\pm$ 132.42	1 652.24 $\pm$ 65.43	27.193	0.000	3 243.65 $\pm$ 98.76	2 468.21 $\pm$ 54.32	41.278	0.000
试验组	2 322.14 $\pm$ 133.02	1 156.27 $\pm$ 61.22	47.771	0.000	3 242.97 $\pm$ 98.75	1 986.28 $\pm$ 46.72	69.209	0.000
t 值	-0.156	33.211			0.029	40.358		
P 值	0.865	0.000			0.715	0.000		

表3 两组患者CEA及AFP水平比较($\bar{X} \pm s$, $\mu\text{g/mL}$, $n=36$)

组别	CEA				AFP			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	26.73 $\pm$ 3.22	15.87 $\pm$ 2.13	16.878	0.000	227.28 $\pm$ 8.76	142.38 $\pm$ 3.46	54.085	0.000
试验组	26.72 $\pm$ 3.23	8.65 $\pm$ 2.22	27.663	0.000	227.29 $\pm$ 8.75	98.72 $\pm$ 2.33	85.194	0.000
t 值	0.001	14.081			-0.005	62.799		
P 值	0.786	0.001			0.896	0.000		

表4 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=36$]

组别	完全缓解	部分缓解	无效	进展	总有效
对照组	7(19.44)	19(52.78)	8(22.22)	2(5.56)	26(72.22)
试验组	21(58.33)	13(36.11)	2(5.56)	0(0)	34(94.44) [#]

注:与对照组比较, $\chi^2=5.258$,[#] $P=0.022 < 0.05$ 。

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n=36$]

组别	恶心呕吐	白细胞下降	血红蛋白下降	肝肾功能受损	心电图异常
对照组	4(11.11)	2(5.56)	3(8.33)	1(2.78)	1(2.78)
试验组	5(13.89)	3(8.33)	4(11.11)	2(5.56)	2(5.56)
χ^2 值	0.127	0.215	0.158	0.348	0.348
P 值	0.722	0.643	0.691	0.556	0.556

3 讨论

腹腔积液为中晚期肝癌常见并发症,主要由肿瘤细胞扩散至腹腔引起,临床表现以腹部胀痛、胸闷、气短等为主,导致患者生存期限缩短^[7]。以往临床多行穿刺治疗,虽可减少腹腔积液,但反复穿刺会导致积液生长加快,体内电解质紊乱。当前,临床多直接将药物灌注至腹腔化疗,可增加腹腔中的药物浓度,有效减少腹腔积液。

循环热灌注化疗基于腹腔灌注化疗发展而来,结合了物理治疗与化学治疗,将组织加热至可杀灭癌细胞的温度,既可有效杀灭肿瘤细胞,又不会对正常细胞造成损伤^[8]。严丽等^[9]以循环热灌注对胃癌合并腹腔积液患者进行干预,发现治疗后患者肿瘤恶性程度下降。替吉奥属氟尿嘧啶抗癌药物,可抑制胸苷酸合成酶的活性,使脱氧尿苷酸无法转变成脱氧胸苷酸,干扰DNA合成,进而达到抗肿瘤作用^[10]。王海存等^[11]以替吉奥治疗晚期原发性肝癌,发现治疗后疾病控制率为78.33%,受益率为93.33%。本研究结果显示,循环热灌注化疗联合替吉奥治疗肝癌腹腔积液有多方面的价值,如可降低sPD-1, sPD-L1, CEA, AFP水平,可提升治疗总有效率,且不增加不良反应。

sPD-1/sPD-L1是免疫抑制通路之一,可抑制T淋巴细胞活性,肝癌患者机体中sPD-1与sPD-L1高表达表明其信号通路处于激活状态,会通过抑制T细胞、诱导T细胞凋亡帮助癌细胞逃避免疫杀伤^[12]。CEA是常见的肿瘤标志物,在恶性肿瘤患者血清中呈高表达状态。AFP主要由肝脏合成,肝癌发生后,其合成基因被激活,血清AFP水平上升^[13]。肝癌腹腔积液患者接受循环热灌注化疗联合替吉奥治疗时,循环热灌注可通过提升药物对癌细胞的敏感性,使癌细胞缺氧,改变其微环境,从而达到有效杀灭癌细胞的作用^[14]。替吉奥可抗肿瘤,抑制胃肠道氟尿嘧啶降解酶,延长药物作用时间,提升局部药物浓度^[15]。循环热灌注化疗联合替吉奥可产生协同作用,直接杀灭肝癌细胞及腹腔中游离的癌细胞,降低sPD-1, sPD-L1, CEA, AFP水平,提升疗效。另外,本研究结果显示,两组患者恶心呕吐、白细胞下降、血红蛋白下降、肝肾功能受损、心电异常的发生率均相当,表明联合治疗不增加不良反应。

综上所述,循环热灌注化疗联合替吉奥治疗肝癌腹腔积液,可有效降低sPD-1, sPD-L1, CEA, AFP水平,提

升疗效,且不增加不良反应。但本研究缺乏大样本数据分析,随访时间不长,尚需进一步研究,以探讨联合用药治疗肝癌腹腔积液的临床价值。

参考文献:

- [1] 刘兴强,王霞,刘超. 重组人血管内皮抑素治疗老年性肝癌腹腔积液患者的近远期生存质量评估[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(2): 71-75.
- [2] LI A, MA S, TIMOTHY P, et al. Surgical treatment of double primary liver cancer: An observational study for a rare type of tumor[J]. Medicine, 2016, 95(32): 4412.
- [3] 向生霞,周铁成. 腹腔循环热灌注化疗治疗恶性腹腔积液的临床研究[J]. 实用医院临床杂志, 2018, 15(2): 96-99.
- [4] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌诊断标准[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(3): 135.
- [5] 刘思杰,陈应泰,吴迅,等. 深部热疗联合复方苦参注射液治疗癌性胸腹腔积液疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(3): 269-271.
- [6] 胡绍君,骆勇,屈小平. 丹参注射液联合多巴胺与利尿剂治疗肝硬化腹腔积液临床评价[J]. 中国药业, 2017, 26(18): 37-39.
- [7] MA Z, SHI H, FANG X, et al. Variable Solitary Fibrous Tumor Locations: CT and MR Imaging Features[J]. Medicine, 2016, 95(13): 3031.
- [8] 吴亚东,李艳艳,赵跃鹏. 腹腔热灌注化疗联合静脉化疗治疗卵巢癌合并腹腔积液的临床观察[J]. 国际肿瘤学杂志, 2016, 43(7): 559-560.
- [9] 严丽,熊宗恒,马红兵,等. 胃癌合并腹水患者接受S-1联合DDP腹腔恒温循环热灌注治疗后病情进展情况评估[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(18): 2101-2104.
- [10] 鲁颖,张磊. 奥沙利铂及替吉奥联合护理干预治疗胃癌临床评价[J]. 中国药业, 2017, 26(11): 57-59.
- [11] 王海存,王萌萌,曹旻. 肝动脉化疗栓塞术后应用奥沙利铂联合替吉奥治疗晚期原发性肝癌的临床观察[J]. 中国药房, 2017, 28(11): 1555-1558.
- [12] 刘伟,杨记康,张增增,等. 肝癌患者腹腔积液中可溶性程序性死亡蛋白1(sPD-1)及其配体表达水平[J]. 微生物学免疫学进展, 2017, 45(2): 24-28.
- [13] 韩鲁军,张红欣,许会军,等. 奥沙利铂联合参芪扶正注射液对原发性肝癌患者AFP与GP73水平的影响及临床疗效[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(22): 4289-4291.
- [14] 喻雄杰,李艳丽,雷金华,等. 吉西他滨热化疗灌注联合TACE对肝癌患者疗效及肿瘤细胞因子水平的影响[J]. 医学综述, 2016, 22(20): 4107-4110.
- [15] 施湘萍. 替吉奥或吉西他滨联合顺铂一线治疗EGFR野生型晚期非小细胞肺癌40例临床评价[J]. 中国药业, 2017, 26(22): 52-54.

(收稿日期:2019-01-01)

本栏目由

国药控股云南有限公司

协办