

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.03.018

顺铂联合吉西他滨循环热灌注化疗对肝癌腹腔积液患者恶性肿瘤特异性生长因子、癌胚抗原水平的影响*

王 辉,边晨峰

(河北省定州市人民医院,河北 保定 073000)

摘要:目的 探讨顺铂联合吉西他滨循环热灌注化疗对肝癌腹腔积液患者恶性肿瘤特异性生长因子(TSGF)和癌胚抗原(CEA)水平的影响。方法 选取医院2016年1月至2019年1月收治的原发性肝癌腹腔积液患者80例,随机分为观察组和对照组,各40例。对照组患者采用常规治疗方案干预,观察组患者采用顺铂联合吉西他滨循环热灌注化疗。结果 观察组治疗总有效率为92.50%,显著高于对照组的65.00% ($P < 0.05$);治疗后,观察组患者卡氏生活质量评分(KPS)稳定率为37.50%,明显高于对照组的12.50% ($P < 0.05$);治疗后,观察组患者的TSGF及CEA水平均明显低于对照组 ($P < 0.05$);两组均出现轻微不良反应,主要表现为恶心呕吐和骨髓抑制,且经对症治疗后均有效缓解,两组均未出现Ⅲ度或Ⅳ度不良反应。结论 顺铂联合吉西他滨循环热灌注化疗方案可有效改善肝癌腹腔积液患者的病情,并降低血清TSGF和CEA水平。

关键词:顺铂;吉西他滨;循环热灌注化疗;肝癌;腹腔积液;恶性肿瘤特异性生长因子;癌胚抗原

中图分类号:R969.4;R979.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)03-0063-03

Effect of Cisplatin Combined with Gemcitabine Circulating Hyperthermic Perfusion Chemotherapy on the Levels of Tumor-Specific Growth Factor and Carcinoembryonic Antigen in Patients with Hepatocellular Carcinoma with Peritoneal Effusion

WANG Hui, BIAN Chenfeng

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

Abstract: Objective To investigate the effect of cisplatin combined with gemcitabine circulating hyperthermic perfusion chemotherapy on the levels of tumor-specific growth factor(TSGF) and carcinoembryonic antigen(CEA) in patients with hepatocellular carcinoma with peritoneal effusion. Methods Totally 80 patients with primary hepatocellular carcinoma with peritoneal effusion admitted to our hospital from January 2016 to January 2019 were selected and randomly divided into the observation group and the control group, 40 cases in each group. The patients in the control group were treated with routine treatment, while the patients in the observation group were treated with cisplatin combined with gemcitabine circulating hyperthermic perfusion chemotherapy. Results The total effective rate of the observation group was 92.50%, which was significantly higher than 65.00% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the stable rate of Karnofsky Performance Scale(KPS) score in the observation group was 37.50%, which was significantly higher than 12.50% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TSGF and CEA in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). Mild adverse reactions occurred in both groups, mainly nausea and vomiting and bone marrow suppression, which were effectively relieved after symptomatic treatment. There were no grade III or IV adverse reactions in both groups. Conclusion Cisplatin combined with gemcitabine cyclic hyperthermic perfusion chemotherapy can effectively improve the condition of patients with hepatocellular carcinoma with peritoneal effusion, and reduce the levels of TSGF and CEA.

Key words: cisplatin; gemcitabine; cyclic hyperthermic perfusion chemotherapy; hepatocellular carcinoma; peritoneal effusion; tumor specific growth factor; carcinoembryonic antigen

原发性肝癌为常见恶性肿瘤,现阶段多行手术治疗,可有效改善患者的生存预后,但死亡率呈明显上升趋势^[1]。多数患者确诊时已发展至晚期,并可能合并腹腔积液,改善患者生存质量已成为目前治疗的主要目标。原发性肝癌并腹腔积液患者病情较严重,其体内多种肿瘤标志物均处于异常表达状态^[2]。恶性肿瘤特异性生长因子(TSGF)与恶性肿瘤血管增生密切相关,其在诊断评估恶性肿瘤时具有较高的特异性及敏感度,并与病情密切相关^[3]。癌胚抗原(CEA)是肿瘤患者体内常见

的糖蛋白,是胎儿细胞和肿瘤组织的共有抗原,除胚胎肿瘤组织外,在成人多种肿瘤组织中均有CEA表达,肿瘤患者体内CEA处于增高状态,并与肿瘤基因的变化密切相关^[4]。原发性肝癌腹腔积液患者体内TSGF及CEA水平均处于异常增高状态,且与病情密切相关^[5]。顺铂联合吉西他滨循环热灌注是治疗肿瘤腹腔积液的主要手段,但其对肿瘤标志物的影响鲜有报道。本研究中探讨了顺铂联合吉西他滨循环热灌注化疗对肝癌腹腔积液患者TSGF和CEA水平的影响。现报道如下。

*基金项目:河北省2017年度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,研究方向为肿瘤的诊治,(电子信箱)kqjqrk@163.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:原发性肝癌并腹腔积液;顺铂联合紫杉醇化疗后复发或进展;CT或B超检查发现至少1处可测量病灶。

排除标准:严重肝肾异常;腹腔灌注和化疗不耐受者。

病例选择与分组:选取我院2016年1月至2019年1月收治的原发性肝癌腹腔积液患者80例,随机分为观察组和对照组,各40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($n = 40$)

Tab.1 Comparison of the patients' general data between the two groups($n = 40$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	临床分期(例)		
			Ⅱ期	Ⅲ期	Ⅳ期
观察组	28/12	50.38 ± 5.72	8	25	7
对照组	29/11	51.04 ± 7.43	10	22	8
χ^2/t 值	0.061	0.478	3.495		
P 值	0.805	0.634	0.174		

1.2 方法

观察组患者治疗前排空膀胱,采用B超定位腹腔穿刺置管位置,放净腹腔积液,VR-TRG-I型体腔热灌注系统进行高精度持续循环腹腔热灌注化疗干预,给予顺铂注射液(江苏豪森药业股份有限公司,国药准字H20040812,规格为每支2 mL:10 mg)80 mg,加入3 L 0.9%氯化钠注射液,设定温度43℃,并持续灌注60 min,然后腹腔注射顺铂60 mg,夹闭24 h,每15 min变化1次体位,使药液弥散充分;腹腔注射结束后第5天进行静脉化疗方案干预,给予注射用吉西他滨(南京正大天晴制药有限公司,国药准字H20093404,规格为每支以吉西他滨计1.0 g)1 g/m²,加入100 mL 0.9%氯化钠注射液静脉滴注30 min,每周1次,持续干预2周;给予注射用卡铂(齐鲁制药有限公司,国药准字H10920028,规格为每支0.1 g),依照血药浓度-时间曲线下面积(AUC)5.0计算剂量,用250 mL葡萄糖注射液溶解,静脉滴注1次。对照组患者放净腹腔积液后不进行腹腔灌注,观察组同期行静脉化疗。2组化疗前静脉滴注盐酸格拉司琼注射液(华润双鹤利民药业<济南>有限公司,国药准字H20045048,规格为每支以格拉司琼计3 mL:3 mg)3 mg,每日1次,并给予护肝、补液支持治疗。两组均以3周为1个治疗周期,共治疗3个周期。

1.3 观察指标与疗效判定标准

临床疗效包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。CR:腹腔积液完全消失,且维持1个月以上;PR:腹腔积液减少>50%,维持4周及以上;SD:腹腔积液增多≤25%或减少≤50%;PD:症

状加重或腹腔积液增多>25%,总有效=CR+PR。采用卡氏生活质量评分法(KPS)^[6]评价患者生活质量,包括改善、稳定、下降。改善:KPS评分增加≥10分;稳定:KPS评分减少10分以内;下降:KPS评分减少≥10分。依照世界卫生组织(WHO)化疗毒副反应标准^[7]评估不良反应,分为0~Ⅳ度,包括血液毒性、肾毒性、肝毒性、过敏反应、心脏毒性、神经毒性、胃肠道反应。治疗前后采集患者空腹静脉血,离心,收集血清,采用酶联免疫吸附法检测血清中TSGF和CEA水平,所用试剂盒均购自杭州联科生物科技股份有限公司,并严格遵照试剂盒说明书操作。

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LSD-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 两组患者腹腔积液控制情况比较[例(%), $n = 40$]

Tab.2 Comparison of control of peritoneal effusion between the two groups [case(%), $n = 40$]

组别	CR	PR	SD	PD	总有效
观察组	22(55.00)	15(37.30)	2(5.00)	1(2.50)	37(92.50)
对照组	9(22.50)	17(42.50)	11(27.50)	3(7.50)	26(65.00)
χ^2 值					22.596
P 值					0.000

表3 两组患者生活质量比较[例(%), $n = 40$]

Tab.3 Comparison of quality of life between the two groups [cases(%), $n = 40$]

组别	改善	稳定	下降
观察组	33(82.50)	5(12.50)	2(5.00)
对照组	19(47.50)	15(37.50)	6(15.00)
χ^2 值	26.923		
P 值	0.000		

表4 两组患者TSGF及CEA水平比较($\bar{X} \pm s$)

Tab.4 Comparison of TSGF and CEA levels between the two groups($\bar{X} \pm s$)

组别	TSGF(U/mL)		CEA(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	73.84 ± 8.74	34.84 ± 5.83*	17.94 ± 4.16	4.02 ± 0.89*
对照组	74.01 ± 9.38	55.13 ± 7.05*	18.03 ± 3.29	8.39 ± 1.21*
t 值	0.101	15.409	0.092	14.342
P 值	0.920	0.000	0.927	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$.

3 讨论

目前治疗肝癌时主要选择清除肿瘤细胞为主的手术方案,且术后多配合使用铂类、紫杉醇类药物作为一

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n=40]
Tab. 5 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups [case(%), n=40]

组别	白细胞减少	血小板减少	恶心呕吐	轻度肝损伤
观察组	21(52.50)	2(5.00)	28(70.00)	1(2.50)
对照组	18(45.00)	0(0)	26(65.00)	3(7.50)
χ^2 值	0.660			
P 值	0.509			

线化疗方案干预^[8]。随着原发性肝癌患者病情的进展,可能导致病灶出现远处转移,甚至出现胸腹腔积液,治愈可能性较低,多采用姑息性化疗为主,旨在减轻症状的同时控制病情^[9]。目前,一线化疗方案失败肝癌患者可选择适当的二线治疗方案(如吉西他滨、多西他赛、铂类等)^[10]。肝癌患者术后化疗临床复发率仍较高,并可能出现大量腹腔积液,腹腔化疗逐渐成为治疗腹腔积液的重要手段。

热疗已成为手术、生物治疗、化疗、放疗等治疗方法后的重要治疗手段。一般情况下,热疗时患者体温多升高至 40~42℃^[11]。正常组织和肿瘤组织对温度的耐受程度不同,加热至 40~43℃时肿瘤细胞多已被杀伤,而正常细胞多不受影响^[12]。全身热疗可有效杀灭和抑制转移病灶,并激活体内抗肿瘤免疫细胞活性。此外,腹腔热灌注化疗可有效结合热疗与腹腔化疗,避免腹腔局部种植和复发转移的同时显著提高腹腔内药物浓度,并有效排出脱落的肿瘤细胞和组织^[13]。多数化疗药物均经门静脉系统吸收,腹腔热灌注化疗促进对门静脉内癌细胞和肝内微小转移灶的干预治疗,减少体循环药物量,减轻不良反应^[14]。采用腹腔热灌注对腹腔积液干预后,可有效改善腹腔积液及肿瘤控制率,提高远期生存率^[15]。

本研究结果显示,顺铂联合吉西他滨循环热灌注化疗可显著提高肝癌腹腔积液患者的治疗有效率,并改善患者生活质量。治疗后,两组患者的 TSGF 及 CEA 水平均明显降低,且观察组显著低于对照组。CEA 是癌胚抗原特性决定簇糖蛋白,是体内重要的广谱肿瘤标志物,通过检测 CEA 水平可有效评估病情。TSGF 的表达与肿瘤细胞侵犯胸膜、恶性肿瘤胸腔积液的产生均密切相关,可作为评估病情的重要指标。采用顺铂联合吉西他滨循环热灌注化疗方案干预,可有效实现控速、控温的效果,杀伤肿瘤细胞;顺铂属非特异性细胞周期药物,可有效抑制肿瘤细胞复制;吉西他滨属重要的抗代谢抗肿瘤药物,可有效通过嘧啶核苷酸磷酸化酶起到细胞毒作用,抑制 DNA 合成,并抑制肿瘤细胞生长。

综上所述,采用顺铂联合吉西他滨循环热灌注化疗方案治疗肝癌腹腔积液,可有效改善患者病情,降低

TSGF 和 CEA 水平。但本研究中临床样本量较少,后续研究需对患者进行长期随访。

参考文献

- [1] LI ZH, SUN QG, HUANG XY, et al. The efficacy of radiofrequency hyperthermia combined with chemotherapy in the treatment of advanced ovarian cancer[J]. Open Medicine, 2018, 13(1): 83-89.
- [2] LAGAST N, CARLIER C, CEELEN WP. Pharmacokinetics and tissue transport of intraperitoneal chemotherapy[J]. Surgical Oncology Clinics of North America, 2018, 27(3): 477-494.
- [3] EMMINGS E, MULLANY S, CHANG Z, et al. Targeting mitochondria for treatment of chemoresistant ovarian cancer[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(1): 229.
- [4] 王凤杰, 梁海英. 血清肿瘤标志物 CEA, CA19-9 及 CA72-4 在原发性肝癌早期诊断中的应用价值[J]. 中国药业, 2016, 25(15): 91-93.
- [5] SHARMA A, GOYAL AK, RATH G. Recent advances in metal nanoparticles in cancer therapy[J]. Journal of Drug Targeting, 2018, 26(8): 617-632.
- [6] 侯艳林. 艾迪注射液联合 CAFI 化疗方案对原发性肝癌患者 KPS 评分及肿瘤疾病控制率的影响[J]. 北方药学, 2018, 15(7): 56-57.
- [7] 黄芳. 晚期肺腺癌化疗方案的优化[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2014.
- [8] MUSIELAK M, PIOTROWSKI I, SUCHORSKA WM. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs) as a multifunctional tool in various cancer therapies[J]. Reports of Practical Oncology & Radiotherapy, 2019, 24(4): 307-314.
- [9] RODRIGUES C, MENDES R, BAPTISTA PV, et al. Targeting tumor microenvironment for cancer therapy[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(4): 840.
- [10] 徐芳. 阿帕替尼联合多西他赛针对一线治疗失败的晚期非鳞非小细胞肺癌临床疗效分析[J]. 中国处方药, 2018, 16(8): 58-59.
- [11] YANG CP, LI Y, DU M, et al. Recent advances in ultrasound-triggered therapy[J]. Journal of Drug Targeting, 2019, 27(1): 33-50.
- [12] FAUSTINO C, FRANCISCO A, ISCA V, et al. Cytotoxic stilbenes and derivatives as promising antimitotic leads for cancer therapy[J]. Current Pharmaceutical Design, 2018, 24(36): 4270-4311.
- [13] 原茵, 刘友晓. 腹腔热灌注化疗联合射频热疗治疗恶性腹水 54 例护理[J]. 福建医药杂志, 2009, 31(5): 129-130.
- [14] 曹畅, 陈建清, 康美玲, 等. 紫杉醇联合顺铂腹腔灌注治疗卵巢癌疗效与安全性系统评价[J]. 中国药业, 2018, 27(16): 26-30.
- [15] SHAMSI M, SEDAGHATKISH A, DEJAM M, et al. Magnetically assisted intraperitoneal drug delivery for cancer chemotherapy[J]. Drug Delivery, 2018, 25(1): 846-861.

(收稿日期: 2019-09-03; 修回日期: 2020-07-25)