

腹腔热灌注联合静脉化疗对 卵巢癌术后患者的临床疗效分析

陈东英, 王武亮*

(郑州大学第二附属医院妇科, 河南 郑州 450014)

摘要: **目的** 探讨腹腔热灌注联合静脉化疗对卵巢癌术后患者血清肿瘤标志物、免疫功能指标的影响及安全性。**方法** 按照随机数字表法将2015年5月至2019年6月于郑州大学第二附属医院治疗的112例卵巢癌肿瘤细胞减灭术后患者分为对照组(采用静脉化疗)和观察组(在对照组的基础上联合腹腔热灌注化疗), 均56例, 21d为1个化疗周期, 共治疗6个周期, 均于治疗后定期随访2年。将两组患者远期疗效, 治疗前后血清肿瘤标志物水平、免疫功能指标, 以及不良反应发生情况进行对比。**结果** 观察组患者1、2年生存率与对照组比显著升高, 平均生存时间与对照组比显著延长; 治疗后两组患者血清糖类抗原125(CA125)、人附睾蛋白4(HE4)、癌胚抗原(CEA)、CD8⁺百分比水平相较于治疗前均显著降低, 且观察组与对照组比显著降低, 外周血CD3⁺、CD4⁺百分比、CD4⁺/CD8⁺比值相较于治疗前均显著升高, 且观察组与对照组比显著升高; 观察组患者心律失常、白细胞减少发生率(1.79%、5.36%)相较于对照组(14.29%、17.86%)均显著降低(均 $P<0.05$)。**结论** 腹腔热灌注与静脉化疗联合应用于卵巢癌术后患者, 有助于免疫功能的提高, 同时可降低血清CA125、HE4、CEA水平, 提高抗肿瘤效果, 降低患者术后复发率, 延长患者生存时间, 且安全性较高。

关键词: 腹腔热灌注化疗; 静脉化疗; 卵巢癌肿瘤细胞减灭术; 免疫功能; 肿瘤标志物

中图分类号: R737.31

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.18.0068.04

卵巢癌为隐匿性较强的恶性肿瘤, 早期多无临床症状, 导致临床发现时多为中晚期, 目前多予以卵巢癌肿瘤细胞减灭术进行治疗, 但由于大多患者存在病灶转移与大量腹腔积液, 因此治疗难度大, 卵巢癌肿瘤细胞减灭术后卵巢组织中常有残留病灶, 导致术后复发, 故卵巢癌肿瘤细胞减灭术患者术后需行辅助化疗抑制并杀灭残留肿瘤组织。铂类、紫杉醇静脉化疗能有效抑制肿瘤的扩散, 在一定程度上降低卵巢癌患者术后复发的风险, 但由于化疗药物难以杀灭隐藏在腹膜内的卵巢癌细胞, 患者复发率较高^[1]。腹腔热灌注化疗利用高温和化疗协同的作用, 可直接将药物注入腹腔, 充分发挥药物的作用, 从而有效杀灭腹膜内残余病灶组织中的肿瘤细胞, 有效提高对卵巢癌细胞的杀灭作用, 减少化疗药物的使用剂量, 减轻患者化疗

不良反应^[2-3]。本研究旨在探讨腹腔热灌注联合静脉化疗应用于卵巢癌术后患者中的疗效观察, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 按照随机数字表法将2015年5月至2019年6月于郑州大学第二附属医院治疗的112例卵巢癌肿瘤细胞减灭术后患者分为对照组(56例)和观察组(56例)。对照组患者年龄40~68岁, 平均(55.15±4.85)岁; 卵巢癌类型: 黏液性癌30例, 浆液性癌22例, 其他类型4例; 卵巢癌分期^[4]: II期11例, III期45例。观察组患者年龄42~73岁, 平均(55.33±4.62)岁; 卵巢癌类型: 黏液性癌31例, 浆液性癌20例, 其他类型5例; 卵巢癌分期: II期10例, III期46例。对比两组患者一般资料, 差异无统计学意义($P>0.05$), 组间可进行对比。纳入标

作者简介: 陈东英, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 妇科。

通信作者: 王武亮, 大学本科, 主任医师, 研究方向: 妇科肿瘤治疗、妇科微创手术。E-mail: 1044241811@qq.com

- [8] 陈婉红, 苏江凌, 蔡世雄. 隐形矫治器、自锁托槽与传统托槽对成人正畸患者牙周指数及龈沟液炎症因子的影响[J]. 实用口腔医学杂志, 2017, 33(5): 642-646.
- [9] 杨柳青, 曲晓东, 覃沅华. 自锁托槽矫治器对慢性牙周炎正畸治疗患者牙周组织的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(4): 574-576.
- [10] 许妍, 熊纪敏, 庄丽, 等. 自锁托槽非拔牙矫治对牙弓及牙周状况的影响[J]. 北京口腔医学, 2018, 26(2): 77-82.

- [11] 郭秀丽. 自锁托槽对口腔正畸患者牙周指数和牙龈卟啉单胞菌的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(1): 141-142, 147.
- [12] 彭斌, 罗耀鹏, 梁培慧. 自锁托槽矫正技术在正畸患者中的应用及对龈沟液内IL-1 β 、TNF- α 水平的影响研究[J]. 中国中西医结合耳鼻喉科杂志, 2018, 26(5): 366-369.
- [13] 陈月明, 李业荣, 招顺秀, 等. Smartclip自锁托槽矫治技术对正畸治疗初戴疼痛的影响[J]. 海南医学, 2018, 29(14): 2047-2049.

准：符合《临床肿瘤内科手册（第6版）》^[5]中的诊断标准，且经病理检查确诊者；卵巢癌分期Ⅱ~Ⅲ期者；预计生存期大于6个月者；均行腹部肿瘤细胞减灭术者等。排除标准：严重腹腔粘连者；身体条件较差，静脉化疗、腹腔热灌注化疗不耐受者；合并严重心脑血管病变者等。研究经院内医学伦理委员会审核批准，且患者签署知情同意书。

1.2 治疗方法 对照组患者于卵巢癌减灭术后7 d开始静脉化疗，第1天采用紫杉醇注射液（亚宝药业集团股份有限公司，国药准字H20084099，规格：5 mL：30 mg）治疗，剂量为135~175 mg/m²，静脉滴注至少3 h，第2天使用顺铂注射液（江苏豪森药业集团有限公司，国药准字H20040813，规格：6 mL：30 mg）治疗，剂量为70 mg/m²，静脉滴注3 h，21 d为1个周期，共治疗6个周期。观察组患者于术后7 d在对照组的基础上，第1个疗程采用紫杉醇静脉滴注+顺铂腹腔热灌注化疗，即使用中心静脉导管腹腔穿刺置管2根，左右腹部各1根，导管接体腔热灌注治疗机（珠海和佳医疗设备股份有限公司，型号：HGGZ-103）进行腹腔热灌注化疗，灌注液体总量为3 000~5 000 mL，温度43℃，单次灌注60 min后将灌注液放出，隔日1次，共3次。第1次予以顺铂90 mg进行灌注，第2、3次在灌注液中加入顺铂60 mg，第3次灌注结束后在腹腔内注入顺铂60 mg，夹闭灌注管，24 h后开放；全身静脉化疗方案同对照组。两组患者均于治疗后进行为期2年的随访。

1.3 观察指标 ①远期疗效。统计两组患者治疗1、2年后生存情况，平均生存时间，并计算1、2年生存率。②血清肿瘤标志物水平。分别于治疗前后采集两组患者空腹静脉血3 mL，离心（转速设置为3 500 r/min，时间设置为10 min）后取血清，采用电化学发光免疫法测定血清糖类抗原125（CA125）、癌胚抗原（CEA）水平，采用酶联免疫吸附实验法测定血清人附睾蛋白4（HE4）水平。③免疫功能指标。采集两组患者外周血3 mL，用流式细胞仪（上海厦泰生物科技有限公司，型号：NL-CLC V16 B14）测定CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺百分比，并计算CD4⁺/CD8⁺比值。④不良反应发生情况。对比两组患者治疗期间胃肠道反

应、心律失常、肝肾功能损伤、白细胞减少等发生情况。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0统计学软件处理数据，生存情况、不良反应发生率以[例(%)]表示，行 χ^2 检验；平均生存时间、血清肿瘤标志物水平、免疫功能指标水平均首先进行正态性和方差齐性检验，若检验符合正态分布且方差齐则以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，行 t 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者远期疗效比较 观察组患者1、2年生存率与对照组比显著升高，平均生存时间与对照组比显著延长，差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$ ），见表1。

表1 两组患者远期疗效比较

组别	例数	1年生存 [例(%)]	2年生存 [例(%)]	平均生存时间 ($\bar{x} \pm s$, 月)
对照组	56	29(51.79)	7(12.50)	14.71 \pm 2.67
观察组	56	42(75.00)	16(28.57)	18.43 \pm 3.74
χ^2/t 值		6.502	4.432	6.058
P 值		<0.05	<0.05	<0.05

2.2 两组患者血清肿瘤标志物水平比较 治疗后两组患者血清肿瘤标志物水平相较于治疗前均显著降低，且观察组与对照组比显著降低，差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$ ），见表2。

2.3 两组患者免疫功能指标比较 治疗后，两组患者外周血CD3⁺、CD4⁺百分比，CD4⁺/CD8⁺比值相较于治疗前均显著升高，且观察组与对照组比显著升高；CD8⁺百分比相较于治疗前均显著降低，且观察组与对照组比显著降低，差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$ ），见表3。

2.4 两组患者不良反应发生情况比较 观察组患者心律失常、白细胞减少发生率（1.79%、5.36%）相较于对照组（14.29%、17.86%）均分别显著降低，差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$ ），见表4。

3 讨论

卵巢癌肿瘤细胞减灭术为中晚期卵巢癌患者临床治疗常用术式，可切除卵巢癌患者肿瘤组织，但临床上中晚期患者卵巢癌肿瘤细胞减灭术难度较大，且肿瘤组织多已出现转移，易出现肿瘤残留，增加复发的风险。因此，临床

表2 两组患者血清肿瘤标志物水平比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	例数	CA125(U/mL)		HE4(pmol/L)		CEA(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	56	219.71 \pm 37.49	51.42 \pm 14.42*	281.48 \pm 31.42	74.42 \pm 14.71*	24.41 \pm 4.82	10.42 \pm 3.64*
观察组	56	215.50 \pm 36.42	42.34 \pm 9.46*	277.19 \pm 32.96	28.09 \pm 11.65*	23.08 \pm 4.71	5.12 \pm 2.07*
t 值		0.603	3.940	0.705	18.476	1.477	9.472
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P < 0.05$ 。CA125：糖类抗原125；CEA：癌胚抗原；HE4：人附睾蛋白4。

表 3 两组患者免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD3 ⁺ (%)		CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	56	64.46±5.16	66.42±4.42*	31.75±4.12	39.58±4.64*	33.42±4.75	27.42±4.19*	0.94±0.09	1.42±0.12*
观察组	56	65.29±5.27	68.64±6.70*	32.44±4.31	42.72±4.99*	33.03±2.42	21.64±2.04*	0.96±0.11	1.85±0.13*
t 值		0.842	2.070	0.866	3.448	0.547	9.281	1.053	18.188
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，*P<0.05。

表 4 两组患者不良反应发生情况比较 [例 (%)]

组别	例数	胃肠道反应	心律失常	肝肾功能损伤	白细胞减少
对照组	56	19(33.93)	8(14.29)	3(5.36)	10(17.86)
观察组	56	17(30.36)	1(1.79)	3(5.36)	3(5.36)
χ ² 值		0.164	4.350	0.176	4.264
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

卵巢癌肿瘤细胞减灭术后患者多予以静脉化疗以杀灭残留肿瘤细胞，铂类化疗药物联合紫杉醇是治疗晚期卵巢癌的一线化疗方案，但单独应用该方案化疗对外周血管以及肝、肾功能的损伤较大，患者预后较差^[6]。

腹腔热灌注化疗是将化疗药物与高温结合的新型化疗方法，其中热疗的理论基础为正常细胞与肿瘤组织耐受温度的不同，将肿瘤组织加热至 40~43℃即出现不可逆的损害，而正常组织则可耐受的温度范围在 45.5~47℃；通过腹腔热灌注化疗将药物直接注入腹腔，增强了药效，加速杀灭腹膜内残余病灶和癌细胞，最大限度地发挥抗肿瘤效应^[7]；同时，席艳妮等^[8]研究显示，晚期卵巢癌患者在治疗过程中，升高腹腔温度可将微小病灶与游离的肿瘤细胞清除，从而对肿瘤细胞转移与复发进行抑制，延长了患者平均生存时间。本研究结果中，观察组患者 1、2 年生存率与对照组比显著升高，平均生存时间与对照组比显著延长，说明腹腔热灌注联合静脉化疗可提高卵巢癌术后患者的远期疗效，延长生存时间。

CA125 随着卵巢癌患者的病情进展呈现升高趋势；HE4 在恶性卵巢肿瘤中水平异常升高，且该指标与患者预后有着密切的关系；CEA 是一种广谱肿瘤标志物，在卵巢癌中高表达^[9-10]。本研究结果中，治疗后观察组患者血清肿瘤标志物水平与对照组比均显著降低，表明腹腔热灌注联合静脉化疗能抑制卵巢癌术后患者肿瘤标志物的表达，其原因可能在于，腹腔热灌注的高温可降低癌细胞脱氧核糖核酸多聚酶、脱氧核糖核酸连接酶活性，影响癌细胞脱氧核糖核酸的合成，进而抑制肿瘤标志物的表达^[11]。

据报道，机体免疫功能与肿瘤细胞增殖、转移及患者预后关系密切^[12]。由于中晚期卵巢癌患者存在免疫抑制，从而导致 CD4⁺ 百分比、CD4⁺/CD8⁺ 比值均呈降低趋势^[13]。

本研究结果显示，治疗后，与对照组相比，观察组患者 CD3⁺、CD4⁺ 百分比、CD4⁺/CD8⁺ 比值均显著高于对照组，CD8⁺ 百分比显著低于对照组，表明腹腔热灌注联合静脉化疗能提高卵巢癌术后患者免疫功能，其机制可能为，紫杉醇与顺铂均为抗肿瘤类药物，两者联用，增强抗肿瘤效果，抑制肿瘤细胞增殖分化，减少对免疫细胞杀伤力及对免疫系统的抑制；腹腔热灌注化疗可产生热效应，热应激状态下机体免疫系统由于血液循环良好，从而有助于机体免疫功能增强，抵御免疫抑制因子，提高卵巢癌术后患者免疫功能^[14]。本研究结果中，观察组患者心律失常、白细胞减少发生率（1.79%、5.36%）相较于对照组（14.29%、17.86%）均显著降低，说明腹腔热灌注联合静脉化疗可降低卵巢癌术后患者不良反应的发生风险，其原因在于，腹腔热灌注与静脉化疗联合治疗可发挥化疗与热疗的作用，且腹腔热灌注化疗具有直接向腹腔输送高浓度药物的优势，可减少化疗药物的不良反应^[15]。

综上，腹腔热灌注与静脉化疗联合应用于卵巢癌术后患者，有助于免疫功能的提高，同时可降低血清 CA125、HE4、CEA 水平，提高抗肿瘤效果，降低患者术后复发率，延长患者生存时间，且安全性较高，值得临床推广应用。

参考文献

[1] 贺清波,赵西侠,张骏,等.紫杉醇静脉滴注联合铂类腹腔灌注治疗卵巢癌疗效和安全性的 Meta 分析[J].解放军药学报,2016,32(4): 364-367.

[2] 张珏,李鑫宝,姬忠贺,等.肿瘤细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗治疗晚期卵巢癌效果观察[J].肿瘤研究与临床,2020,32(8): 574-578.

[3] 谢彦,王保庆.肿瘤细胞减灭术后腹腔热灌注化疗对卵巢癌患者生存期及血清 Smac 表达的影响分析[J].临床和实验医学杂志,2020,19(23): 2551-2555.

[4] 涂画,刘继红.卵巢恶性肿瘤的分期及临床意义[J].实用妇产科杂志,2011,27(6): 414-416.

[5] 石远凯,孙燕.临床肿瘤内科手册[M].6版.北京:人民卫生出版社,2014: 499.

[6] 李娟,顾笑梅.不同剂量紫杉醇静滴联合顺铂腹腔化疗与单纯顺

超声引导下胸椎旁神经阻滞对胸腔镜肺癌根治术患者镇痛效果的影响

石少将

(金湖县人民医院麻醉科, 江苏 淮安 211600)

摘要: **目的** 分析超声引导下胸椎旁神经阻滞 (TPVB) 对行胸腔镜肺癌根治术的患者血流动力学、应激反应及术后镇痛的影响。**方法** 选取金湖县人民医院于 2020 年 1 月至 2021 年 12 月期间行胸腔镜肺癌根治术的 90 例患者为研究对象进行前瞻性研究, 以随机数字表法分为两组, 各 45 例。对照组患者采用全身麻醉, 观察组患者采用超声引导下 TPVB 阻滞联合全身麻醉。对比两组患者临床指标, 不同时间点 [入室后 (T_0)、手术开始 10 min (T_1)、手术 1 h (T_2)、气管拔管时 (T_3)、术后 24 h (T_4)] 血流动力学与应激指标变化, 术后 2、6、24 h 咳嗽时视觉模拟疼痛量表 (VAS) 评分。**结果** 观察组患者苏醒时间显著短于对照组, 苏醒期躁动评分、术后 24 h 内自控静脉镇痛 (PCIA) 总用量及按压次数均显著少于对照组; 观察组患者 T_1 ~ T_3 时心率 (HR) 及 T_1 ~ T_4 时平均静脉压 (MAP) 水平均显著低于对照组, 而观察组患者 T_4 时 HR 水平显著高于对照组; T_1 ~ T_4 时两组患者去甲肾上腺素 (NE) 水平均呈逐渐升高趋势, 但观察组均显著低于对照组; 与术后 2 h 比, 术后 6~24 h 观察组患者咳嗽时 VAS 评分呈升高趋势, 且术后 6 h 观察组患者 VAS 评分显著低于对照组 (均 $P<0.05$)。**结论** 相较于单独全身麻醉, 超声引导下 TPVB 联合全身麻醉更有利于维持胸腔镜肺癌根治术患者术中血流动力学的稳定, 减轻手术应激反应, 减少术后镇痛药物的使用, 有助于提高苏醒质量, 且早期镇痛效果良好。

关键词: 胸腔镜手术; 胸椎旁神经阻滞; 全身麻醉; 疼痛

中图分类号: R614.4

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.18.0071.04

近年来, 随着医学技术的发展, 胸腔镜手术逐渐被临床应用与推广, 但该术式仍会存在不可避免的手术创伤, 可引起术中患者机体出现强烈的应激反应与术后疼痛, 此外, 部分患者术后可因疼痛不能进行有效的咳嗽、咳痰而导致肺不张、肺部感染等并发症的发生^[1]。研究报道, 麻醉方式与手术效果具有直接关系, 临床理想的麻醉不仅能

使手术平稳进行, 而且术后清醒、舒适、无痛^[2]。因此, 寻求一种胸腔镜手术中有效的麻醉方案具有重要意义。超声引导下胸椎旁神经阻滞 (TPVB) 可于超声直视下完成穿刺给药的过程, 具有操作简单、定位准确、镇痛效果好的优势, 有利于手术的顺利进行^[3]。基于此, 本研究选取院内行胸腔镜肺癌根治术的 90 例患者, 旨在进一步分析

作者简介: 石少将, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 麻醉医学。

- 铂腹腔化疗治疗晚期上皮性卵巢癌的疗效与安全性比较 [J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(18): 2930-2934.
- [7] 张勤, 吴科, 雷翠荣, 等. 卵巢癌肿瘤细胞减灭术后腹腔热灌注化疗的不良反应和有效性分析 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(2): 169-173.
- [8] 席艳妮, 王成宏, 刘聪荣, 等. 新辅助化疗联合肿瘤细胞减灭术及术后腹腔热灌注化疗在晚期卵巢癌治疗中的应用价值分析 [J]. 癌症进展, 2017, 15(12): 1473-1476.
- [9] 王学博, 符攀峰, 任红娟, 等. 卵巢癌致恶性腹腔积液患者应用腹腔热灌注化疗后血清 CEA、CA125 水平变化 [J]. 热带医学杂志, 2021, 21(3): 339-343.
- [10] DENG L, GUO S K, LI H, et al. CA125、CEA、CA19-9、and heteroploid cells in ascites fluid may help diagnose peritoneal carcinomatosis in patients with gastrointestinal and ovarian malignancies [J]. Cancer Manag Res, 2020, 22(12): 10479-10489.
- [11] 刘贤莲, 杨蕾. 细胞减灭术辅助术后腹腔热灌注化疗联合静脉化疗对卵巢癌患者血清恶性生物学指标的影响 [J]. 海南医学院学报, 2015, 21(10): 1411-1414, 1417.
- [12] 王学博, 符攀峰, 任红娟, 等. 紫杉醇、顺铂方案联合腹腔热灌注化疗对晚期卵巢癌病人免疫功能及生存质量的影响 [J]. 安徽医药, 2022, 26(4): 791-795.
- [13] 田兆华, 苗凤台, 李晓丽, 等. 细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗对卵巢癌患者血管新生和免疫功能指标影响的临床研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(23): 91-94.
- [14] 杨蒋颖, 程爱花, 柴芝红. 新辅助化疗联合肿瘤细胞减灭术及术后腹腔热灌注化疗对卵巢癌的疗效及生存质量的影响 [J]. 中国医师杂志, 2016, 18(2): 228-231.
- [15] 王秀芸, 郭亚琼, 高艳艳. 细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗治疗晚期卵巢癌的疗效分析 [J]. 癌症进展, 2021, 19(17): 1797-1800.