

重组人血管内皮抑制素联合多西他赛序贯腹腔灌注治疗胃癌伴恶性腹水患者的效果分析

张秋宇^{1,2}, 曲洪澜^{1*}

(1. 内蒙古民族大学第二临床医学院血液肿瘤科, 内蒙古 呼伦贝尔 022150; 2. 内蒙古民族大学临床医学院, 内蒙古 呼伦贝尔 028000)

【摘要】目的 探讨重组人血管内皮抑制素联合多西他赛序贯腹腔灌注治疗胃癌伴恶性腹水患者的效果及其对生活质量、免疫功能的影响, 为临床治疗该疾病提供依据。**方法** 以随机数字表法将内蒙古民族大学第二临床医学院 2021 年 9 月至 2022 年 9 月收治的 70 例胃癌伴恶性腹水患者分为两组, 各 35 例。对照组患者接受多西他赛治疗, 观察组患者接受重组人血管内皮抑制素联合多西他赛序贯腹腔灌注治疗。比较两组患者临床疗效, 治疗前后生活质量评分、免疫功能水平, 以及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 观察组患者治疗总有效率显著高于对照组; 治疗后两组患者简明健康状况量表 (SF-36) 评分及免疫球蛋白 A (IgA)、免疫球蛋白 M (IgM)、免疫球蛋白 G (IgG) 水平较治疗前均显著升高, 观察组较对照组显著升高 (均 $P < 0.05$); 两组患者各项不良反应 (胃肠道反应、贫血、肝肾损伤、血小板减少及心脏毒性反应) 发生率比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。**结论** 重组人血管内皮抑制素联合多西他赛序贯腹腔灌注治疗胃癌伴恶性腹水患者的效果确切, 可改善机体免疫功能, 提高患者的生活质量, 且安全性良好。

【关键词】 胃癌; 恶性腹水; 重组人血管内皮抑制素; 多西他赛; 生活质量; 免疫功能

【中图分类号】 R735.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.06.0057.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.06.019

胃癌属于常见的消化道恶性肿瘤疾病, 胃癌腹膜转移为胃癌常见转移形式, 其会导致患者腹腔内部有大量腹水出现, 严重影响患者的生活质量。随着研究的不断深入, 腹腔内灌注化疗逐渐成为恶性腹水的主要治疗方式, 通过实施腹腔内灌注治疗, 化疗药物通常可被腹膜-血浆屏障隔离, 在保障腹腔内药物浓度的基础上, 可使血浆药物浓度有效降低, 从而使化疗的不良反应减轻; 同时可使药物和病灶的接触时间延长, 提高控制腹水的效果^[1]。多西他赛与紫杉醇的抗癌机理相同, 可通过干扰细胞有丝分裂与分裂间期细胞功能必需的微管网络而发挥作用, 可在细胞内长时间滞留, 发挥更强的抗肿瘤活性, 但不良反应较多; 在多西他赛基础上加用重组人血管内皮抑制素, 可抑制肿瘤血管生成, 并进一步抑制肿瘤细胞的生长和转移^[2]。本研究旨在探讨应用重组人血管内皮抑制素联合多西他赛序贯腹腔灌注在胃癌伴恶性腹水治疗中的效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以随机数字表法将 2021 年 9 月至 2022 年 9 月内蒙古民族大学第二临床医学院收治的 70 例胃癌伴恶性腹水患者分两组, 各 35 例。对照组中男、女患者分别

为 20、15 例; 年龄 42~75 岁, 平均 (55.65 ± 6.68) 岁; 腹水量 3 000~4 232 mL, 平均 $(3 552.65 \pm 418.54)$ mL; 卡氏 (KPS)^[3] 评分为 60~72 分, 平均 (65.25 ± 4.32) 分。观察组中男、女患者分别为 18、17 例; 年龄 40~75 岁, 平均 (55.80 ± 7.81) 岁; 腹水量 3 128~4 280 mL, 平均 $(3 581.50 \pm 412.38)$ mL; KPS 评分为 60~72 分, 平均 (65.20 ± 4.58) 分。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 组间具有可比性。纳入标准: 符合《胃癌诊治难点中国专家共识 (2020 版)》^[4] 中相关标准者; 腹水量达到 3 000 mL 及以上者; 具备化疗适应证者等。排除标准: 肝、肾功能严重障碍者; 高出血风险者; 严重心肺疾病者; 除腹腔治疗外需接受其他全身化疗或靶向治疗者等。患者及家属均签署知情同意书, 且本研究经院内医学伦理委员会批准。

1.2 治疗方法 全部患者入院后, 均应用皮尺测量腹围, 并实施彩超检查, 综合评估其腹水量。确认腹腔穿刺点后, 将单腔中心静脉管置入, 置管 24~72 h 内将腹水缓慢引流, 然后开展腹腔灌注治疗。对照组患者接受多西他赛注射液 (太极集团四川太极制药有限公司, 国药准字 H20103665, 规格: 0.5 mL : 20 mg) 治疗, 多西他赛剂量为 35 mg/m², 与 1 000 mL 0.9% 氯化钠溶液混合后, 实施

作者简介: 张秋宇, 2021 级在读硕士生, 研究方向: 恶性肿瘤靶向治疗。

通信作者: 曲洪澜, 硕士研究生, 主任医师, 研究方向: 恶性肿瘤靶向治疗。E-mail: quhonglan@163.com

腹腔灌注，封管保留 72 h 后，将引流管开启，排出腹水，第 5 天重复开展腹腔灌注治疗。

观察组患者接受重组人血管内皮抑制素注射液（山东先声生物制药有限公司，国药准字 S20050088，规格：15 mg/支）联合多西他赛序贯腹腔灌注，首先为患者应用 45 mg 重组人血管内皮抑制素联合 1 000 mL 0.9% 氯化钠溶液，混合后进行腹腔灌注，药液在腹腔内保留 72 h 后，将引流管开启，将腹水排空，再给予患者 35 mg/m² 多西他赛与 1 000 mL 0.9% 氯化钠溶液混合液进行腹腔灌注，药液在腹腔内保留 72 h 后，将引流管开启，将腹水排空。每周按照上述顺序开展 1 次腹腔灌注治疗。

灌注化疗期间每周测量患者腹围 1~2 次，密切观察腹水控制情况，若腹水未控制，根据患者情况决定是否需进一步腹腔灌注治疗。两组患者在腹腔灌注实施前，给予 5 mg 地塞米松磷酸钠注射液（甘肃兰药药业有限公司，国药准字 H62020553，规格：1 mL：5 mg）静脉注射，注意为患者补充白蛋白与利尿剂，做好患者的血常规与肝肾功能监测。

1.3 观察指标 ①临床疗效。参照《胃癌诊治难点中国专家共识（2020 版）》^[4] 评估疗效。腹水完全消失，且维持 4 周以上，则为完全缓解；腹水较治疗前减少 50% 及以上，且维持 4 周以上，则为部分缓解；腹水较治疗前减少 25% 及以上，但不足 50%，或增加不足 25%，且维持 4 周以上，则为稳定；腹水较治疗前增加达到 25% 及以上，则为进展。总有效率 =（完全缓解 + 部分缓解）例数 / 总例数 × 100%。②生活质量。治疗前后采用简明健康状况量表（SF-36）^[5] 评估，共包含社会功能、情感职能、生理机能、躯体疼痛、活力、精神健康、生理职能、总体健康 8 个维度，每个维度满分 100 分，评分越高则生活质量越好。③免疫功能。取治疗前后患者空腹静脉血 3 mL，离心（3 000 r/min，15 min）取血清，使用免疫比浊法检测

免疫球蛋白 A（IgA）、免疫球蛋白 M（IgM）及免疫球蛋白 G（IgG）水平。④不良反应。统计患者胃肠道反应、贫血、肝肾损伤、血小板减少及心脏毒性反应的发生情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 23.0 统计学软件分析数据，计数资料以 [例 (%)] 表示，采用 χ^2 检验；经 S-W 检验计量资料均符合正态分布，以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组患者临床总有效率显著高于对照组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较 [例 (%)]						
组别	例数	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效
对照组	35	3(8.57)	13(37.14)	9(25.71)	10(28.57)	16(45.71)
观察组	35	4(11.43)	21(60.00)	6(17.14)	4(11.43)	25(71.43)
χ^2 值						4.769
P 值						<0.05

2.2 两组患者生活质量评分比较 治疗后两组患者各项生活质量评分较治疗前均显著升高，观察组显著高于对照组，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 IgA、IgG 及 IgM 水平较治疗前均显著升高，观察组显著高于对照组，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 两组患者各项不良反应发生率比较，差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$ ），见表 4。

3 讨论

胃癌患者大多数在就诊时已发展为局部进展期或晚期胃癌，其中部分患者初诊时即为胃癌伴腹膜转移和恶性腹

表 2 两组患者生活质量评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)									
组别	例数	社会功能		情感职能		生理机能		躯体疼痛	
		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	35	66.15±6.32	72.50±6.21*	65.35±7.26	75.80±8.24*	63.15±6.32	67.50±6.41*	58.40±6.32	63.55±7.45*
观察组	35	65.55±9.10	78.45±8.62*	64.85±8.41	79.60±6.38*	62.50±9.32	71.65±8.54*	58.30±4.87	70.40±6.98*
t 值		0.320	3.313	0.266	2.157	0.341	2.299	0.074	3.970
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05
组别	例数	活力		精神健康		生理职能		总体健康	
		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	35	63.85±8.66	75.25±8.62*	56.25±6.32	66.40±7.55*	55.25±6.23	61.45±7.52*	56.55±7.35	64.90±8.62*
观察组	35	63.45±7.54	81.35±8.24*	55.95±6.92	75.15±7.98*	54.90±6.98	70.25±7.84*	56.40±8.82	73.65±8.52*
t 值		0.206	3.026	0.189	4.712	0.221	4.792	0.077	4.271
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 3 两组患者免疫功能指标比较 (g/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IgA		IgG		IgM	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	35	1.64±0.35	1.91±0.44*	10.26±3.14	12.15±2.68*	1.02±0.28	1.14±0.20*
观察组	35	1.54±0.58	2.38±0.63*	10.65±3.23	13.53±2.06*	1.05±0.32	1.25±0.23*
t 值		0.873	3.618	0.512	2.415	0.417	2.135
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，*P<0.05。IgA：免疫球蛋白 A；IgM：免疫球蛋白 M；IgG：免疫球蛋白 G。

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	贫血	肝肾损伤	血小板减少	心脏毒性反应
对照组	35	11(31.43)	3(8.57)	8(22.86)	7(20.00)	4(11.43)
观察组	35	12(34.29)	2(5.71)	6(17.14)	6(17.14)	6(17.14)
χ^2 值		0.065	0.000	0.357	0.094	0.467
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

水。恶性腹水发生的机制中，血管内皮生长因子发挥主要作用，其可明显提高血管通透性，是导致腹腔脏器恶性病变引发腹水的主要因素^[6]。多西他赛通过腹腔灌注的方式给药，可明显提升患者胃、腹壁及结肠组织内的药物浓度，在对并发腹腔转移的患者进行治疗时，可使患者的生存周期有效延长，具有较好的治疗效果^[7]。

肿瘤血管分布异常，是引发肿瘤组织出现缺氧与酸中毒的原因，其会降低化疗药物的敏感性，重组人血管内皮抑制素可使血管内皮生长因子信号传导通路被阻断，促使肿瘤血管向正常化转变，促使化疗药物与肿瘤细胞充分接触，提高化疗药物的治疗效果^[8]。有动物实验研究发现，对于恶性腹水小鼠模型，采用重组人血管内皮抑制素进行腹腔灌注，可明显降低腹水中血管内皮生长因子水平，从而提高腹水控制效率，延长生存周期^[9]。本研究中，与对照组比，观察组患者治疗后总有效率、生活质量评分均显著升高，表明重组人血管内皮抑制素联合多西他赛序贯腹腔灌注治疗胃癌伴恶性腹水可有效提高患者生活质量，疗效确切。

胃癌伴恶性腹水患者伴有不同程度的免疫功能障碍，机体免疫功能是患者康复的重要基础，IgA、IgM 及 IgG 是反映机体免疫功能的重要指标，其水平降低表明患者免疫功能减弱。本研究中，治疗后观察组患者 IgA、IgM、IgG 水平均显著高于对照组，表明重组人血管内皮抑制素联合多西他赛序贯腹腔灌注可使胃癌伴恶性腹水患者机体免疫功能得到提升。重组人血管内皮抑制素联合多西他赛序贯腹腔灌注，可使胃癌伴恶性腹水患者的腹水中的血药浓度维持在高水平状态，且重组人血管内皮抑制素通过控制肿瘤血管形成，减少肿瘤血管异常分布，同时能够减少化疗药物所导致的免疫细胞损伤，从而取得更好的治疗效果^[10]。

本研究中，两组患者各项不良反应发生率比较，差异均无统计学意义，表明联合应用重组人血管内皮抑制素的安全性良好。

综上，重组人血管内皮抑制素联合多西他赛序贯腹腔灌注治疗胃癌伴恶性腹水患者的效果确切，可改善机体免疫功能，使患者生活质量得以提高，安全性良好，值得临床推广应用。

参考文献

[1] 田述梅, 赵翼, 金韬, 等. 热疗联合腹腔内灌注化疗治疗腹腔恶性肿瘤并腹腔积液的疗效观察 [J]. 实用医院临床杂志, 2017, 14(1): 43-45.

[2] 李德重. 重组人血管内皮抑制素注射液在晚期胃癌合并腹膜转移患者中的应用效果 [J]. 河南医学研究, 2020, 29(26): 4915-4917.

[3] 巫小云, 张丽, 王甜甜. 清金化痰汤辅助治疗肺癌合并肺部感染的效果及对 KPS 评分的影响 [J]. 癌症进展, 2019, 17(10): 1208-1211.

[4] 中国抗癌协会胃癌专业委员会. 胃癌诊治难点中国专家共识 (2020 版)[J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(8): 869-904.

[5] 金玉琴, 钟良, 金忱, 等. 应用 SF-36 量表评估腹腔神经丛毁损术对胰腺癌患者的治疗价值 [J]. 国际消化病杂志, 2019, 39(5): 373-376.

[6] 苏文. 腹腔灌注化疗治疗晚期胃癌合并恶性腹水的临床观察 [J]. 现代诊断与治疗, 2017, 28(15): 2899-2900.

[7] 吕建国, 李建国. 多西他赛联合顺铂, 氟尿嘧啶腹腔灌注治疗胃癌晚期的临床疗效 [J]. 临床医学工程, 2021, 28(11): 1539-1540.

[8] 陈朋. 恩度联合多西他赛序贯腹腔灌注治疗胃癌伴恶性腹水的疗效及不良反应 [J]. 黑龙江中医药, 2021, 50(4): 11-12.

[9] 吴春艳, 王伟, 陈鑫, 等. 重组人血管内皮抑素治疗小鼠恶性腹腔积液疗效及作用机制研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(5): 507-511.

[10] 黄毅超, 刘云军, 高颜凤, 等. 恩度胸腔灌注联合顺铂化疗治疗肺癌所致的恶性胸腹水患者血清因子含量及临床疗效分析 [J]. 中南医学科学杂志, 2018, 46(2): 180-182.