

铂类灌注联合体外胸腹腔热疗 与铂类体腔热灌注治疗恶性胸腹腔积液疗效比较

韩菲菲,丁可,张瑞,徐庆,商健彪

江门市五邑中医院肿瘤科,广东 江门 529000

【摘要】 目的 比较铂类灌注联合体外胸腹腔热疗与铂类体腔热灌注治疗恶性胸腹腔积液的临床疗效。方法 选择2014年3月至2017年3月于江门市五邑中医院肿瘤科治疗的100例恶性胸腹腔积液患者作为研究对象,按随机数表法将其分为观察组和对照组各50例。对照组采用铂类体腔热灌注治疗,观察组采用铂类灌注联合体外胸腹腔热疗治疗,3周为一个疗程,治疗一个疗程后,比较两组患者的疗效及不良反应发生情况,采用远期生活质量评估(KPS评分)评价两组患者的生活质量,比较两组患者治疗前后的癌胚抗原(CEA)、免疫细胞CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平。结果 观察组患者的治疗总有效率为86.0%,略高于对照组的80.0%,但差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者的生活质量总改善率为88.0%,明显高于对照组的66.0%,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗前,两组患者的CEA水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后,两组患者的CEA水平明显降低,观察组患者的CEA水平为(9.33±1.72) ng/mL,明显低于对照组的(13.32±1.74) ng/mL,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗前,两组患者的CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$),治疗后,两组患者的CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均显著升高,且观察组CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平明显高于对照组[(32.25±2.84)% vs (30.21±2.96)%,(1.33±0.17) vs (1.22±0.13)],差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后,观察组患者的不良反应总发生率为14.0%,与对照组的12.0%比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 铂类灌注联合体外胸腹腔热疗与铂类体腔热灌注治疗恶性胸腹腔积液疗效相当,而铂类灌注联合体外胸腹腔热疗可显著改善患者生活质量,不良反应相对较少,值得临床推广。

【关键词】 铂类灌注;体外胸腹部热疗;铂类体腔热灌注;联合疗法;疗效;生活质量

【中图分类号】 R656 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)13-1683-04

Comparison of the efficacy of platinum perfusion combined with external thoracoperitoneal hyperthermia and platinum body cavity thermotherapy in the treatment of malignant pleural and peritoneal effusion. HAN Fei-fei, DING Ke, ZHANG Rui, XU Qing, SHANG Jian-biao. Department of Oncology, Wuyi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiangmen City, Jiangmen 529000, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Objective To compare the efficacy of platinum perfusion combined with external thermotherapy and platinum cavity thermotherapy in the treatment of malignant pleural and peritoneal effusion. **Methods** A total of 100 patients with malignant pleural and peritoneal effusion who treated in the Department of Oncology, Wuyi Hospital of Traditional Chinese Medicine from March 2014 to March 2017 were selected as the study objects. According to the method of random number table, the patients were divided into observation group and control group, with 50 patients in each group. The control group was treated with platinum body cavity hyperthermia, and the observation group was treat-

通讯作者:韩菲菲, E-mail: hff1377455@126.com

实用临床护理学杂志, 2017, 2(2): 76-77.

[10] DAVIS TC, ARNOLD CL, WOLF MS, et al. Joint breast and colorectal cancer screenings in medically underserved women [J]. J Community Support Oncol, 2015, 13(2): 47-54.

[11] 徐莹, 郭素萍. 晚期直肠癌合并肠造口患者心理痛苦筛查及精准护理研究[J]. 实用临床医药杂志, 2018, 22(24): 133-136.

[12] TAKAHASHI H, TAKASU K, NAKAYA S, et al. Laparoscopic extraperitoneal sigmoid colostomy using the totally extraperitoneal hernia repair technique after abdominoperineal resection for rectal cancer [J]. Surg Today, 2019, 49(11): 977-980.

[13] 董振江, 姚利, 霍双, 等. 直肠癌患者全程心理干预效果评价[J]. 海南医学, 2016, 27(24): 4004-4007.

[14] 孙光为, 杨学彬, 刘盈, 等. 大肠癌患者术前睡眠状况与心理社会因素的相关研究[J]. 中国医科大学学报, 2017, 46(5): 413-417.

[15] 肖碧玲, 叶爱霞, 洪秀英, 等. 直肠癌造瘘术后病人的希望水平现状及其影响因素分析[J]. 护理研究, 2017, 31(17): 2144-2146.

[16] IKEDA K, KOJIMA M, SAITO N, et al. Current status of the histopathological assessment, diagnosis, and reporting of colorectal neuroendocrine tumors: A Web survey from the Japanese Society for Cancer of Colon and Rectum [J]. Pathol, 2016, 66(2): 94-101.

[17] SCHROY PC, DUHOVIC E, CHEN CA, et al. Risk stratification and shared decision making for colorectal cancer screening: a randomized controlled trial [J]. Med Decis Making, 2016, 36(4): 526-535.

[18] 陈满宇, 吕龙, 何秋山. 直肠癌造口患者术后心理健康、应对方式与生存质量的相关性[J]. 中国肿瘤, 2016, 25(2): 103-106.

(收稿日期:2019-11-12)

ed with platinum body cavity hyperthermia combined with extracorporeal thoracoabdominal hyperthermia, with 3 weeks for one course of treatment. After one course of treatment, the efficacy and adverse reactions between the two groups were compared. The quality of life was evaluated by the long-term quality of life assessment (KPS) between the two groups. The levels of carcinoembryonic antigen (CEA) and immune cell $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ were compared between the two groups before and after treatment. **Results** The total effective rate was 86.0% in the observation group, which slightly higher than 80.0% in the control group, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$). The total improvement rate of quality of life in the observation group was 88.0%, which was significantly higher than 66.0% in the control group ($P<0.05$). Before treatment, There was no significant difference in CEA level between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the CEA level of the two groups was significantly reduced; CEA level of the observation group was (9.33 ± 1.72) ng/mL, which was significantly lower than (13.32 ± 1.74) ng/mL of the control group ($P<0.05$). Before the treatment, there was no significant difference in the levels of $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ between the two groups ($P>0.05$). After the treatment, the levels of $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ in the observation group were significantly higher than those in the control group: $(32.25\pm 2.84)\%$ vs $(30.21\pm 2.96)\%$, (1.33 ± 0.17) vs (1.22 ± 0.13) , $P<0.05$. After treatment, the total incidence of adverse reactions in the observation group was 14.0%, which was not significantly different from 12.0% in the control group ($P>0.05$). **Conclusion** The effect of platinum perfusion combined with extracorporeal pleural hyperthermia and platinum body cavity hyperperfusion is comparative, but platinum perfusion combined with extracorporeal pleural hyperthermia for malignant pleural can improve the quality of life of patients, with few adverse reactions, which is worthy of clinical promotion.

【Key words】 Platinum perfusion; External thoracoperitoneal hyperthermia; Platinum body cavity hyperthermia; Combined therapy; Curative effect; Quality of life

恶性胸腹腔积液是常见的中晚期癌症并发症之一,该病是由于肿瘤或癌性病变更发生在全身或胸腹腔引起胸腔、腹腔脏壁层发生弥漫性病变而导致的体腔液增多。恶性胸腔积液是受侵组织导致血管增加通透性导致组织液渗出,可以由多种恶性肿瘤引起,常见于消化道肿瘤和妇科肿瘤。恶性胸腔积液机制有两种:一是中央型胸水,因纵隔淋巴管、血管阻塞导致胸水渗出增加、吸收减少;二是外周型胸水,因肿瘤胸壁侵犯导致胸壁毛细血管通透性增加,以及肿瘤阻塞脏层胸膜毛细血管及淋巴管导致胸液吸收减少^[1-3]。恶性胸腹腔积液多发于肺癌、乳腺癌、恶性淋巴瘤等疾病,临床主要表现为胸闷和呼吸困难等症状,严重者会因水电解质紊乱和呼吸循环功能衰竭而死亡^[4-5]。目前,铂类药物治疗恶性胸腹腔积液效果良好,其作用机制是与癌细胞DN结合影响其合成,进而抑制或杀死癌细胞^[6]。铂类药物腔内灌注化疗能提高局部的药物浓度,且降低不良反应的发生。热疗作为一种抗肿瘤的手段,逐渐受到人们的重视,也成了抗肿瘤辅助治疗的一种方法^[7-8]。本研究旨在比较铂类灌注联合体外胸腹腔热疗与铂类体腔热灌注治疗恶性胸腹腔积液的临床疗效,现将结果报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2014年3月至2017年3月于江门市五邑中医院肿瘤科治疗的100例恶性胸腹腔积液患者作为研究对象。纳入标准:(1)符合《恶性胸腔积液指南》诊断标准^[9];(2)B超或CT扫描发现明确有胸腹水,少量300~500 mL,中等量500~3 000 mL,大量3 000 mL以上;(3)治疗前检查心、肝、肾功能正常。排除标准:(1)有严重心、肝、肾功能损害者;(2)精神障碍,无法配合者;(3)合并凝血功能障碍,免疫性疾病及

全身感染者。按随机数表法将患者分为观察组和对照组,每组50例。观察组中男性27例,女性23例;年龄40~75岁,平均 (59.62 ± 13.24) 岁;恶性胸腔积液28例,恶性腹腔积液22例;肺癌15例,胃癌13例,胰腺癌9例,淋巴瘤7例,卵巢癌6例。对照组中男性26例,女性24例;年龄42~75岁,平均 (60.62 ± 9.82) 岁;恶性胸腔积液27例,恶性腹腔积液23例;肺癌14例,胃癌15例,胰腺癌9例,淋巴瘤8例,卵巢癌4例。两组患者的基线资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及家属均知情并签署同意书。

1.2 方法

1.2.1 对照组 该组患者采用铂类体腔热灌注治疗,具体方法:(1)B超定位后,腹腔穿刺并放置引流管,引流3 d左右放净胸腹积液;(2)使用体腔热灌注治疗仪,水温设在45℃左右,流速180~200 mL/min,确保化疗液温度在41℃左右流进胸腹腔,然后在注药口注入0.9%氯化钠注射液500~2 000 mL、顺铂90 mg进行灌注,保留30 min左右引流至外,引流5次;(3)最后一次引流加入10 mg地塞米松,灌入腔内闭管,24 h再引流至外。注入后叮嘱患者变更换体位,使药物充分与胸腹膜接触,利于吸收。1次/周,3周为一个疗程。

1.2.2 观察组 该组患者采用铂类灌注联合体外胸腹腔热疗,具体方法:(1)B超定位,腹腔穿刺处放置导管,引流3 d左右放净胸腹积液,每次引流胸水600~1 000 mL,腹水1 000~1 500 mL为宜,患者感到不适时停止;(2)腔内积液引流干净后,将顺铂以60 mg/m²溶于0.9%的氯化钠注射液,加入10 mg地塞米松,分别注入胸腹腔(胸腔1 000 mL,腹腔1 500 mL);(3)夹闭

导管,叮嘱患者变换体位,使药物充分与胸腹膜接触;(4)患者取仰卧位,采用高频热疗机进行体外胸腹腔热疗,温度设置为42℃~43℃,总时长60 min,1次/周,3周为一个疗程。

1.3 观察指标与评价方法 (1)治疗一个疗程后,采用远期生活质量评估(KPS评分)评价两组患者的生活质量^[10],生活质量分为增高、稳定和减少。增高:治疗后KPS评分比治疗前增加10分以上;稳定:治疗后KPS评分比治疗前减少不超过10分;减少:治疗后KPS评分比治疗前减少10分以上;总改善率=(增高例数+稳定例数)/总例数×100%。(2)采集两组患者治疗前后的清晨空腹静脉血5 mL,采用酶联免疫法测定癌胚抗原(CEA)水平,试剂盒由深圳晶美生物技术有限公司生产。(3)采用流式细胞法对血清中免疫细胞CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺细胞比例进行检测。(4)治疗效果及不良反应发生情况。

1.4 疗效判定标准^[11] 显效:胸腔积液消失并维持1个月以上;有效:胸腔积液明显减少>1/2,并维持1个月;无效:胸腔积液未减少甚至增加。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.5 统计学方法 应用SPSS18.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的治疗效果比较 治疗后,观察组患者的总有效率为86.0%,略高于对照组的80.0%,但差异无统计学意义($\chi^2=0.639, P=0.424>0.05$),见表1。

表1 两组患者的治疗效果比较(例)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	50	22	21	7	86.0
对照组	50	21	19	10	80.0

2.2 两组患者的生活质量改善率比较 治疗后,观察组患者的生活质量总改善率为88.00%,明显高于对照组的66.0%,差异有统计学意义($\chi^2=6.832, P=0.008<0.05$),见表2。

表2 两组患者的生活质量改善率比较(例)

组别	例数	增高	稳定	降低	总改善率(%)
观察组	50	23	21	6	88.0
对照组	50	17	16	17	66.0

2.3 两组患者治疗前后的CEA水平比较 治疗前,两组患者的CEA水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的CEA水平均明显降低,且观察组明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表3 两组患者治疗前后的CEA水平比较($\bar{x}\pm s, \text{ng/mL}$)

组别	例数	治疗前	治疗后
观察组	50	25.73±1.54	9.33±1.72 ^a
对照组	50	26.34±1.43	13.32±1.74 ^a
t 值		0.167	3.579
P 值		0.867	<0.05

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.4 两组患者治疗前后的CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平比较 治疗前,两组患者的免疫功能比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺显著升高,且观察组CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表4。

表4 两组患者治疗前后的CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CD4 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	28.35±5.38	32.25±2.84 ^a	1.16±0.23	1.33±0.17 ^a
对照组	50	27.88±5.15	30.21±2.96 ^a	1.16±0.21	1.22±0.13 ^a
t 值		0.446	3.516	0.122	2.709
P 值		0.656	<0.05	0.903	<0.05

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.5 两组患者的不良反应比较 治疗后,观察组患者的不良反应发生率为14.0%,与对照组的16.0%比较差异无统计学意义($\chi^2=0.088, P=0.766>0.05$),见表5。

表5 两组患者的不良反应比较(例)

组别	例数	恶心呕吐	腹泻	骨髓抑制	总发生率(%)
观察组	50	4	2	1	14.0
对照组	50	2	3	3	16.0

3 讨论

恶性胸腹腔积液是晚期肿瘤患者的常见并发症,主要发生于肺癌或其他肿瘤肺转移及胸膜转移,但多见于肺癌^[12]。其发病主要机制是淋巴受损,壁层胸膜上的小孔被肿瘤闭塞而直接阻塞淋巴管道,纵隔淋巴结可因肿瘤肿大而导致淋巴梗阻,肿瘤还能破坏小孔及淋巴管道^[13-14]。患者临床主要表现为呼吸困难、心音高朗、胸闷咳嗽,严重影响生活质量,如不及时治疗,患者生存期往往不足3个月^[15]。因此,有效控制恶性胸腹腔积液,对减轻症状、提高生活质量及延长生命均有重要意义。

恶性胸腹腔积液中含有大量肿瘤细胞,所以采用化疗药物治疗是主要方法,化疗药物注入胸腹腔数小时后,药物浓度是血液中的400倍,所以胸腹腔化疗效果较好^[16-17]。热疗是根据癌细胞与正常细胞受热温度不同,使人体组织起到热效应,组织升温,达到一定程度则可杀灭肿瘤细胞^[18]。癌细胞对热耐受性较低,加热时间长可损伤癌细胞并抑制其繁殖,正常组织细胞在47℃左右可不受损,癌细胞42℃就会开始凋亡^[19]。

本研究显示,铂类灌注联合体外胸腹腔热疗、铂类体腔热灌注两种方案治疗的患者的总有效率分别为86.00%、80.00%,说明两种方案在恶性胸腹腔积液患者地治疗中疗效相当。本研究还发现,铂类灌注联合体外胸腹腔热疗的患者生活质量总改善率为88.00%,明显高于铂类体腔热灌注治疗的患者的66.00%。表明铂类灌注联合体外胸腹腔热疗方案治疗的患者的治疗依从性较好,患者生活质量改善较为明显。

本研究结果显示,采用铂类灌注联合体外胸腹腔热疗的患者CEA、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均明显优于铂类体腔热灌注治疗的患者。分析是因为热疗能调节紊乱的免疫功能,使机体产生多种免疫细胞因子,增强机体免疫功能,抑制肿瘤细胞的生长和转移。CEA是恶性胸腹腔积液中常见的肿瘤标志物,分子量大,可溶解和聚集于胸腹腔积液中,不易进入人体血液循环,故在肿瘤早期进入血液前,积液中的CEA水平就会升高。而顺铂化疗能抗癌活性,杀死肿瘤细胞,联合热疗能使药物分布均匀,调节机体免疫功能,减轻毒副作用,增加患者治疗依从性,提高生活质量,提示铂类灌注联合体外胸腹腔热疗效果更佳。田述梅等^[20]研究显示,铂类灌注联合体外胸腹腔热疗治疗效果理想。分析是因为顺铂灌注联合热疗通过提高药物浓度刺激胸膜,形成化学性胸膜炎并产生胸膜黏连,直接杀死肿瘤细胞,加上热疗能破坏细胞内环境,抑制DNA合成破坏其功能,也能破坏细胞稳定性,还能刺激机体免疫功能,避免正常组织受损。

本研究结果显示,两组患者均出现恶心呕吐、腹泻、骨髓抑制等不良反应,而铂类灌注联合体外胸腹腔热疗方案出现的不良反应较少,分析是因为热疗热效应能使肿瘤细胞提高对化疗药物的敏感性,提高化疗疗效,减少不良反应。

综上所述,铂类灌注联合体外胸腹腔热疗与铂类体腔热灌注两种方案在恶性胸腹腔积液中疗效相当,但前者可显著改善患者生活质量,不良反应相对较少,值得临床推广应用。

参考文献

[1] 刘文媛,刘跃建,高凌云. 良恶性胸腔积液的病因及不同诊断方法的研究进展[J]. 实用医院临床杂志, 2019, 16(1): 216-218.

- [2] 张巍,刘代顺. 恶性胸腔积液分子机制的研究进展[J]. 现代医药卫生, 2016, 32(7): 1009-1011.
- [3] 李金金,轩伟霞,张晓菊. 恶性胸腔积液产生的机制研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(10): 783-786.
- [4] 龙婧,郑琪,马婕群,等. 恶性胸腔积液治疗的研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25(3): 470-474.
- [5] 刘文媛,刘跃建,高凌云. 良恶性胸腔积液的病因及不同诊断方法的研究进展[J]. 实用医院临床杂志, 2019, 16(1): 216-218.
- [6] 刘明涛,闫鹏鹏,常刚,等. 胸腔内注入恩度联合铂类制剂治疗恶性胸腔积液疗效及安全性的系统评价[J]. 中国医师杂志, 2017, 19(2): 257-262.
- [7] EBATA T, OKUMA Y, NAKAHARA Y, et al. Retrospective analysis of unknown primary cancers with malignant pleural effusion at initial diagnosis [J]. Thorac Cancer, 2016, 7(1): 39-43.
- [8] 胡月,李征,曲雁,等. 胸腔化疗联合热疗治疗癌性胸腔积液有效性和安全性的Meta分析[J]. 中国全科医学, 2017, 20(32): 4034-4041.
- [9] 朱钟鸣,孙耕耘. 恶性胸腔积液治疗指南摘要[J]. 临床肺科杂志, 2002, 7(4): 49-52.
- [10] 孙燕. 内科肿瘤学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 994.
- [11] 宋宁,张卫国. 恶性胸腔积液的控制:英国胸科协会胸膜疾病指南(2010)解读[J]. 临床荟萃, 2011, 26(7): 557-563.
- [12] 邹华,单锦露,李梦侠,等. 438例肺癌恶性胸腔积液的诊治及预后因素分析[J]. 重庆医学, 2015, 44(27): 3794-3797, 3802.
- [13] 杨婉玲,付秀华,顾岩. 恶性胸腔积液的治疗进展[J]. 医学综述, 2017, 23(5): 971-975.
- [14] ABUMOSSALAM AM, ELHADIDY TA, ALI RE, et al. Pleural carnal attrition: Sarcopenia and protein catabolism in malignant pleural effusion [J]. Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis, 2016, 65(2): 421-427.
- [15] 刘祁汨,唐志强. 肺癌致恶性胸腔积液的研究进展[J]. 中国现代医生, 2019, 57(22): 161-164.
- [16] 刘丽莉,卢英杰,邵文龙. 胸腔灌注化疗与胸腔循环热灌注化疗治疗非小细胞肺癌胸腔积液疗效比较[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(11): 1895-1899.
- [17] 施展,靖猛,花宝金,等. 药物胸腔灌注治疗恶性胸腔积液研究述评[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(12): 4909-4911.
- [18] 张成琰,温璐. 射频热疗联合腹腔灌注多西紫杉醇和顺铂治疗恶性腹腔积液的临床观察[J]. 中国药物与临床, 2016, 16(1): 84-85.
- [19] EPPERLA CP, CHEN OY, CHANG HC. Gold/diamond nanohybrids may reveal how hyperlocalized hyperthermia kills cancer cells [J]. Nanomedicine, 2016, 11(5): 443-445.
- [20] 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.

(收稿日期:2019-11-24)