

### 【临床研究】

(莆田市第一医院肿瘤内科,福建 莆田 351100)

中图分类号: R730.6 文献标志码: A 文章编号: 1004-7239(2016)07-0632-04

作者简介:肖琳琳(1974-),女,福建泉州人,学士,副主任医师,研究方向:肿瘤诊断与治疗。

ted by enzyme linked immunosorbent assay. All the patients were followed up for one year, and the survival rate of the patients in the two groups was recorded. **Results** The total effective rate in observation group and control group was 79.07% (34/43) and 51.16% (22/43), the total effective rate in observation group was significantly higher than that in control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the levels of IL-10, TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  in effusion between the two groups before treatment ( $P > 0.05$ ). Compared with control group, the IL-10 level was significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and the levels of TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  were significantly increased in the two groups after treatment ( $P < 0.05$ ). After treatment, the level of IL-10 in observation group was significantly lower than that in control group ( $P < 0.05$ ), the levels of TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  were significantly higher than those in control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in Karnofsky score and QOL score between the two groups before treatment ( $P > 0.05$ ). The Karnofsky score and QOL score after treatment were significantly higher than those before treatment in the two groups ( $P < 0.05$ ). The Karnofsky score and QOL score in observation group were significantly higher than those in control groups ( $P < 0.05$ ). The one-year survival rate in observation group and control group was 55.81% (24/43) and 32.56% (14/43) respectively, the one-year survival rate in observation group was significantly higher than that in control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the incidences of grade II – III leucopenia, skin burn and thrombocytopenia between the two groups during the treatment period ( $P > 0.05$ ). The incidence of gastrointestinal tract reaction (grade II – III) in observation group was significantly higher than that in control group ( $P < 0.05$ ), but the gastrointestinal tract reaction relieved after symptomatic treatment, and did not affect the clinical treatment. **Conclusion** Recombinant human endostatin and cisplatin alternating perfusion in treatment of malignant pleural effusion or seroperitoneum can obtain preonounced short-term effect, and can improve the QOL of patients.

**Key words:** malignant pleural effusion; malignant seroperitoneum; recombinant human endostatin; cisplatin; infusion therapy

恶性胸、腹腔积液是晚期恶性肿瘤较为常见的并发症之一,10% ~ 50% 的晚期恶性肿瘤患者伴随恶性胸、腹腔积液,严重影响患者预后及生活质量<sup>[1]</sup>。因此,如何有效控制肿瘤患者的恶性胸、腹腔积液,延长其生存周期仍是临床关注重点。目前,临床常予以化学治疗药物局部灌注治疗恶性胸、腹腔积液,但疗效并不理想。重组人血管内皮抑制素属于血管内皮因子抑制素,可抑制新生血管形成,降低血管通透性。本研究旨在探讨重组人血管内皮抑制素与顺铂交替灌注治疗恶性胸、腹腔积液的临床效果。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2012年2月至2014年2月莆田市第一医院收治的恶性肿瘤伴恶性胸、腹腔积液患者86例,均符合恶性胸、腹腔积液的诊断标准<sup>[2]</sup>,且经脱落细胞检查为恶性积液;并排除预计生存期少于3个月、入组前接受其他抗肿瘤治疗及过敏体质、精神疾病、全身感染者。86例患者根据治疗方法分为对照组和观察组,每组43例。观察组:男31例,女12例,年龄42 ~ 79岁,平均(60.67 ± 4.26)岁;积液部位:胸腔积液18例,腹腔积液25例;肿瘤类型:胃癌18例,乳腺癌11例,卵巢癌5例,结肠癌2例,胰腺癌2例,子宫颈癌3例,胆管癌2例。对照组:男29例,女14例,年龄40 ~ 78岁,平均(61.26 ± 2.84)岁;积液部位:胸腔积液20例,腹腔积液23例;肿瘤类型:胃癌16例,乳腺

癌12例,卵巢癌4例,结肠癌3例,胰腺癌3例,子宫颈癌4例,胆管癌1例。2组患者的性别、年龄、积液部位、肿瘤类型比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**1.2 治疗方法** 患者入院后于超声引导下胸、腹膜穿刺,行中心静脉导管闭式引流术,持续负压引流,24 h内引流量不超过1 000 mL,48 ~ 74 h引流完毕。观察组患者予以重组人血管内皮抑制素与顺铂交替灌注治疗,顺铂60 mg · m<sup>-2</sup> + 生理盐水40 mL注入胸(腹)腔内,第1 ~ 3天;给予重组人血管内皮抑制素60 mg + 生理盐水10 mL滴入胸(腹)腔内,第1、4、7天;3周为1个治疗周期。对照组患者仅给予顺铂60 mg · m<sup>-2</sup> + 生理盐水40 mL注入胸(腹)腔内,第1 ~ 3天;3周为1个治疗周期;2组患者均持续治疗2个周期以上。灌注结束后嘱咐患者15 min变换1次体位,使药物分布整个胸、腹腔。

### 1.3 观察指标

**1.3.1 疗效判定标准** 2组患者治疗2个周期后评估临床疗效。参照世界卫生组织拟定的不可测量病性疗效评定标准<sup>[2]</sup>,治疗前后均行B超检查观察胸、腹水量。完全缓解(complete remission, CR):胸、腹水完全消失,且持续4周以上;部分缓解(partial remission, PR):胸、腹水量减少50%以上,且持续4周以上;稳定(stable disease, SD):胸、腹水减少50%以下,或增加25%以下;进展(progressive disease, PD):胸、腹水量增加25%以上。总有效率 = (CR +

PR)/总例数×100%。

1.3.2 积液 中 白 细 胞 介 素 -10 ( interleukin-10, IL-10)、肿 瘤 坏 死 因 子 -α ( tumor necrosis factor-α, TNF-α) 和 干 扰 素 -γ ( interferon-γ, IFN-γ) 水 平 检 测

分 别 于 治 疗 前 及 治 疗 2 个 周 期 后 采 集 恶 性 胸、腹 腔 积 液 100 mL, 置 于 无 菌 瓶 中, 肝 素 抗 凝, 1 500 r · min<sup>-1</sup> 离 心 10 min, 收 集 上 清 液, -80 ℃ 保 存。酶 联 免 疫 吸 附 试 验 检 测 积 液 中 IL-10、TNF-α、IFN-γ 水 平, 试 剂 盒 购 自 上 海 森 雄 科 技 实 业 有 限 公 司。

1.3.3 Karnofsky 评 分 2 组 患 者 治 疗 前 及 治 疗 2 个 周 期 后 行 功 能 状 态 Karnofsky 评 分, 总 分 为 0 ~ 100 分, 分 值 越 高 提 示 健 康 状 态 越 好。

1.3.4 生 活 质 量 ( quality of life, QOL) 评 分 2 组 患 者 治 疗 前 及 治 疗 2 个 周 期 后 行 QOL 评 分, 总 分 为 0 ~ 100 分, 分 值 越 高 提 示 生 活 质 量 越 好。

1.3.5 不 良 反 应 记 录 2 组 患 者 治 疗 期 间 II ~ III 级 不 良 反 应 发 生 率。

1.3.6 生 存 率 门 诊 随 访 1 a, 记 录 2 组 患 者 生 存 率。

1.4 统 计 学 处 理 应 用 SPSS 19.0 软 件 进 行 统 计 学 分 析, 计 量 资 料 以 均 数 ± 标 准 差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表 示, 两 两 比 较 采 用 *t* 检 验, 计 数 资 料 比 较 采 用  $\chi^2$  检 验, *P* < 0.05 为 差 异 有 统 计 学 意 义。

2 结 果

2.1 2 组 患 者 近 期 临 床 疗 效 比 较 观 察 组 CR 10 例, PR 24 例, SD 7 例, PD 2 例, 治 疗 总 有 效 率 为 79.07% (34/43); 对 照 组 CR 3 例, PR 19 例, SD 13 例, PD 8 例, 治 疗 总 有 效 率 为 51.16% (22/43); 观 察 组 患 者 治 疗 总 有 效 率 显 著 高 于 对 照 组 ( $\chi^2 = 7.371, P < 0.05$ )。

2.2 2 组 患 者 积 液 中 IL-10、TNF-α 及 IFN-γ 水 平 比 较 结 果 见 表 1。治 疗 前 2 组 患 者 积 液 中 IL-10、TNF-α、IFN-γ 水 平 比 较 差 异 均 无 统 计 学 意 义 (*P* > 0.05); 与 治 疗 前 比 较, 治 疗 后 2 组 患 者 IL-10 水 平 显 著 降 低, TNF-α、IFN-γ 水 平 显 著 升 高 (*P* < 0.05); 治 疗 后 观 察 组 患 者 IL-10 水 平 显 著 低 于 对 照 组 (*P* < 0.05), TNF-α、IFN-γ 水 平 显 著 高 于 对 照 组 (*P* < 0.05)。

2.3 2 组 患 者 Karnofsky 评 分 及 QOL 评 分 比 较 结 果 见 表 2。治 疗 前 2 组 患 者 Karnofsky 评 分、QOL 评 分 比 较 差 异 均 无 统 计 学 意 义 (*P* > 0.05); 治 疗 后 2 组 患 者 Karnofsky 评 分、QOL 评 分 均 显 著 高 于 治 疗 前 (*P* < 0.05); 治 疗 后 观 察 组 患 者 Karnofsky 评 分、QOL 评 分 显 著 高 于 对 照 组 (*P* < 0.05)。

表 1 2 组 患 者 积 液 中 IL-10、TNF-α 及 IFN-γ 水 平 比 较

Tab.1 Comparison of the levels of IL-10, TNF-α and IFN-γ in effusion between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	IL-10/(ng · L <sup>-1</sup> )	TNF-α/(ng · L <sup>-1</sup> )	IFN-γ/(ng · L <sup>-1</sup> )
对照组	43			
治疗前		67.28 ± 20.17	45.87 ± 13.94	35.64 ± 13.11
治疗后		53.84 ± 3.51 <sup>a</sup>	61.64 ± 18.41 <sup>a</sup>	116.38 ± 22.16 <sup>a</sup>
观察组	43			
治疗前		68.46 ± 19.63	41.64 ± 12.29	32.16 ± 12.19
治疗后		44.05 ± 5.14 <sup>ab</sup>	76.68 ± 21.03 <sup>ab</sup>	186.35 ± 24.51 <sup>ab</sup>

注:与 治 疗 前 比 较 <sup>a</sup>*P* < 0.05; 与 对 照 组 比 较 <sup>b</sup>*P* < 0.05。

表 2 2 组 患 者 Karnofsky 评 分 及 QOL 评 分 比 较

Tab.2 Comparison of Karnofsky score and QOL score of patients between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	Karnofsky 评 分	QOL 评 分
对照组	43		
治疗前		64.85 ± 11.98	30.17 ± 4.22
治疗后		70.59 ± 14.29 <sup>a</sup>	41.57 ± 3.87 <sup>a</sup>
观察组	43		
治疗前		63.29 ± 12.36	31.16 ± 5.14
治疗后		79.94 ± 14.16 <sup>ab</sup>	50.06 ± 4.26 <sup>ab</sup>

注:与 治 疗 前 比 较 <sup>a</sup>*P* < 0.05; 与 对 照 组 比 较 <sup>b</sup>*P* < 0.05。

2.4 2 组 患 者 1 a 生 存 率 比 较 观 察 组 和 对 照 组 患 者 1 a 生 存 率 分 别 为 55.81% (24/43) 和 32.56% (14/43), 观 察 组 患 者 1 a 生 存 率 显 著 高 于 对 照 组 ( $\chi^2 = 4.711, P < 0.05$ )。

2.5 不 良 反 应 结 果 见 表 3。治 疗 期 间 2 组 患 者 II ~ III 级 白 细 胞 减 少、皮 肤 灼 伤、血 小 板 减 少 发 生 率 比 较 差 异 均 无 统 计 学 意 义 (*P* > 0.05); 观 察 组 患 者 II ~ III 级 胃 肠 道 反 应 发 生 率 显 著 高 于 对 照 组 (*P* < 0.05), 但 经 对 症 处 理 后 均 缓 解, 未 影 响 临 床 治 疗。

表 3 2 组 患 者 治 疗 期 间 II ~ III 级 不 良 反 应 发 生 率 比 较

Tab.3 Comparison of the incidences of grade II - III adverse reaction of patients between the two groups during the treatment period 例 ( % )

组别	<i>n</i>	白 细 胞 减 少	皮 肤 灼 伤	胃 肠 道 反 应	血 小 板 减 少
对照组	43	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.33)	1 (2.33)
观察组	43	3 (6.98)	1 (2.33)	7 (16.28)	2 (4.65)
$\chi^2$		3.110	1.012	4.963	0.352
<i>P</i>		>0.05	>0.05	<0.05	>0.05

3 讨 论

恶 性 肿 瘤 易 累 及 胸、腹 膜, 诱 发 恶 性 胸、腹 腔 积 液, 预 后 不 良。有 研 究 表 明, 恶 性 胸、腹 腔 积 液 增 长 速 度 快, 患 者 3 个 月 病 死 率 高 达 65%<sup>[3]</sup>。顺 铂 是 临 床 常 用 的 抗 肿 瘤 药 物, 局 部 灌 注 治 疗 后 能 提 高 胸、腹 腔 药 物 浓 度, 且 分 子 量 较 大, 能 够 长 时 间 发 挥 抗 肿 瘤 作 用, 降 低 肿 瘤 细 胞 的 活 性。然 而, 有 学 者 指 出, 单 独 应 用 顺 铂 灌 注 治 疗 不 良 反 应 较 多, 近 期 疗 效 并 不 理 想<sup>[4]</sup>。

恶性胸、腹腔积液的形成机制包括:(1)肿瘤患者浆膜释放大量的炎症介质,增加血管通透性;(2)受淋巴结大、肿瘤等因素的影响,血管回流受阻;(3)病变胸、腹膜分泌大量的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),刺激血管增生。血管通透性增加和新生血管形成是胸、腹腔积液增加的重要诱发因素。研究表明,恶性胸、腹腔积液患者会伴随 VEGF 升高,刺激血管增生,直接参与肿瘤进展和转移<sup>[5]</sup>。因此,抑制 VEGF 可作为临床治疗恶性胸、腹腔积液的重要靶点。重组人血管内皮抑制素可阻断肿瘤血管,减少血供,降低肿瘤细胞的活性;亦可降低 VEGF 水平,抑制血管增生,且不会产生药物依赖性,安全性较高。有研究显示,重组人血管内皮抑制素靶向治疗与化学治疗的作用靶器官不同,二者联合应用治疗恶性胸、腹腔积液的疗效高于单独化学治疗,可降低胸、腹腔积液复发率,延长患者中位生存期<sup>[6]</sup>。本研究结果显示,观察组患者近期总有效率及 1 a 生存率均显著高于对照组;虽然观察组患者Ⅱ~Ⅲ级胃肠道反应发生率高于对照组,但经对症处理后均缓解,未影响临床治疗。究其原因,作者认为顺铂灌注化学治疗后肿瘤组织处于缺氧、缺血环境下,会分泌大量的 VEGF,刺激新生血管生成;灌注化学治疗药物后再给予重组人血管内皮抑制素灌注,能够降低 VEGF 水平,降低血管内皮细胞活性,进而达到抗肿瘤的目的。

恶性胸、腹腔积液中 含有肿瘤细胞、细胞因子、免疫细胞等,属于一种肿瘤微环境。有研究指出,恶性胸、腹腔积液长期处于一种免疫抑制状态,可能与辅助性 T 细胞(helper T cell, Th)1 和 Th2 平衡失调有关<sup>[7]</sup>。IL-10 主要由 Th2 及 M2 型巨噬细胞分泌,其高表达可发挥正向免疫作用。IFN- $\gamma$  具有免疫调节、抗肿瘤的作用,不仅能够抑制肿瘤细胞增殖,还可激活固有的免疫细胞,改善免疫抑制状态。有学者指出,IFN- $\gamma$  水平高低可作为评估恶性胸、腹腔积液患者预后的重要指标之一<sup>[8]</sup>。TNF- $\alpha$  能够增强自然杀伤细胞及巨噬细胞的活性,诱发肿瘤细胞凋亡。有研究发现,恶性胸、腹腔积液中 TNF- $\alpha$  水平越低,患者预后越差<sup>[9]</sup>。化学治疗联合重组人 TNF- $\alpha$  治疗恶性肿瘤及恶性胸、腹腔积液等疾病,疗效确切<sup>[10]</sup>。有研究表明,VEGF 受体阻滞剂可改善肿瘤微环境免疫抑制状态,提高抗肿瘤免疫效果<sup>[11]</sup>。本研究结果显示,治疗后 2 组患者 IL-10 水平显著降低, TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  水平显著升高;治疗后观察组患者

IL-10 水平显著低于对照组, TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  水平显著高于对照组;表明重组人血管内皮抑制素能改善恶性胸、腹腔积液的免疫抑制状态,但其作用机制还需进一步研究。另外,本研究结果显示,治疗后 2 组患者 Karnofsky 评分、QOL 评分均显著高于治疗前,且治疗后观察组患者 Karnofsky 评分、QOL 评分显著高于对照组;表明重组人血管内皮抑制素联合顺铂交替灌注治疗恶性胸、腹腔积液可显著改善患者生活质量。

综上所述,重组人血管内皮抑制素联合顺铂交替灌注治疗恶性胸、腹腔积液的近期疗效显著优于单纯顺铂灌注治疗,可改善恶性胸、腹腔积液的免疫抑制状态,改善患者生活质量和预后。

参考文献:

[1] 王琼,袁明,王南瑶,等.重组人血管内皮抑制素联合热疗治疗恶性胸腹腔积液的临床观察[J].实用临床医药杂志,2011,15(13):26-28.

[2] 汤钊猷.现代肿瘤学[M].2版.上海:复旦大学出版社,2000:483.

[3] 林榕生,萧国材,吴楚海,等.胸腹腔化疗联合沙培林体腔灌注治疗恶性胸腹腔积液的临床疗效[J].山东医药,2012,52(41):56-57.

[4] 代新幼,曾学富,黄舒,等.复方苦参注射液联合顺铂热灌注治疗恶性胸腹腔积液近期疗效分析[J].肿瘤研究与临床,2012,24(7):486-487

[5] 郑立平,夏立平,许铁峰,等.顺铂、恩度序贯灌注治疗恶性胸腹水的临床疗效及其对血管内皮生长因子的影响[J].实用预防医学,2011,18(8):1494-1496.

[6] 李晓琴,姬发祥,林民哲,等.恩度联合化疗药物治疗恶性胸腹腔积液的临床观察[J].现代肿瘤医学,2012,20(2):388-390.

[7] 蒋建龙,盛友华,何忠惠,等.白细胞介素-2 治疗前后恶性胸腹水白细胞抗原 DR、淋巴细胞微核含量及 T 细胞亚型改变的临床研究[J].中国癌症杂志,2010,20(4):261-264.

[8] 赵学涛,杨从容,王坤,等.辐照红细胞输注对围手术期肺癌患者血清 IL-10、IL-6、TNF- $\alpha$  及 IFN- $\gamma$  的影响[J].第三军医大学学报,2014,36(6):608-610.

[9] 孙聪聪,李英,田文君,等.骨髓增殖性肿瘤中 JAK2V617F 突变和 TNF- $\alpha$  的表达及两者的相关性研究[J].中国实验血液学杂志,2014,22(4):1022-1026.

[10] 李阳,周欣亮,王玉栋,等.分子靶向药物治疗恶性腹腔积液的研究进展[J].肿瘤防治研究,2013,40(10):1007-1010.

[11] 赵意,蔡开灿,刘德纲,等.恩度联合 TP 方案对食管癌细胞抑制作用的实验研究[J].实用医学杂志,2012,28(12):1963-1965.

(本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超)