

引用本文:王学博,任红娟,李松,等.腹腔热灌注化疗联合肿瘤细胞减灭术对卵巢癌病人血管内皮生长因子亚型及T淋巴细胞亚群影响[J].安徽医药,2022,26(3):587-590.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.03.039.



◇临床医学◇

腹腔热灌注化疗联合肿瘤细胞减灭术对卵巢癌病人血管内皮生长因子亚型及T淋巴细胞亚群影响

王学博^a,任红娟^a,李松^a,陈芳^b,李英霞^a,渣盈冰^a,钮冬^a

作者单位:南阳市中心医院,^a妇产科,^b儿科,河南 南阳 473000

摘要: 目的 分析腹腔热灌注化疗联合肿瘤细胞减灭术对卵巢癌病人血清血管内皮生长因子(VEGF)亚型水平及静脉血T淋巴细胞亚群影响。方法 选取南阳市中心医院2015年8月至2018年6月收治的晚期卵巢癌病人86例,按治疗方式分为对照组及观察组,各43例。均行肿瘤细胞减灭术,对照组术后腹腔灌注化疗1次联合静脉化疗6周期,观察组术后腹腔热灌注化疗3次,并联合静脉化疗6周期,观察两组病人术中情况及术后恢复情况,1年内复发及死亡情况、治疗前后血清VEGF亚型水平及静脉血淋巴细胞亚群变化。结果 观察组住院时间[(10.21±2.11)d]短于对照组[(13.79±2.57)d]($P < 0.05$),观察组1年内复发率(9.30%)低于对照组(25.58%)($P < 0.05$),观察组整体疗效明显优于对照组($P < 0.05$),总有效率(69.77%)亦明显高于对照组(46.51%)($P < 0.05$);治疗后观察组VEGFA[(102.33±16.89)μg/L]、VEGFB[(142.85±20.80)μg/L]及VEGFC[(91.33±20.64)μg/L]水平均低于对照组[(186.36±21.55)μg/L、(291.22±23.05)μg/L、(189.96±24.78)μg/L]($P < 0.001$);治疗后观察组CD3+(0.62±0.15)、CD4+(0.51±0.15)及CD4+/CD8+(1.69±0.25)水平均高于对照组[(0.55±0.11)、(0.41±0.13)、(1.45±0.20)]($P < 0.05$)。结论 腹腔热灌注化疗联合细胞减灭术能够抑制卵巢癌病人血清VEGF水平的表达,提高T淋巴细胞免疫功能,减少肿瘤复发情况。

关键词: 卵巢肿瘤; 化学疗法,肿瘤,局部灌注; 高温,诱发; 腹腔热灌注化疗; 细胞减灭术; 血管内皮生长因子; T淋巴细胞亚群

Effect of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy combined with tumor cell reduction on VEGF and T lymphocyte subsets in patients with ovarian cancer

WANG Xuebo^a, REN Hongjuan^a, LI Song^a, CHEN Fang^b, LI Yingxia^a, ZHA Yingbing^a, NIU Dong^a

Author Affiliation:^aDepartment of Obstetrics and Gynecology, ^bDepartment of Pediatrics, Nanyang Central Hospital, Nanyang, Henan 473000, China

Abstract: **Objective** To analyze the effect of intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy combined with tumor cell reduction on vascular endothelial growth factor (VEGF) subtypes in serum and T lymphocyte subsets in patients with ovarian cancer. **Methods** Eighty-six patients with advanced ovarian cancer admitted to Nanyang Central Hospital from August 2015 to June 2018 were assigned into control group and observation group, 43 cases in each group. All patients were treated with cytoreductive surgery before patients in control group received intraperitoneal chemotherapy once combined with intravenous chemotherapy for six cycles and patients in observation group received intraperitoneal hyperthermic chemotherapy three times combined with intravenous chemotherapy for six cycles. The intraoperative condition and postoperative recovery of the two groups were observed. The recurrence and death within one year, the level of serum VEGF subtype and the changes of venous blood lymphocyte subsets before and after treatment were observed. **Results** The hospital stay in the observation group was shorter than that in the control group [(10.21±2.11) d vs. (13.79±2.57) d, $P < 0.05$], the recurrence rate in one year in the observation group was lower than that in the control group (9.30% vs. 25.58%, $P < 0.05$). The overall efficacy of the observation group was significantly better than that of the control group ($P < 0.05$), and the total effective rate was also significantly higher than that of the control group (69.77% vs. 46.51%, $P < 0.05$). After treatment the serum levels of VEGFA, VEGFB and VEGFC in the observation group [(102.33±16.89) μg/L, (142.85±20.80) μg/L, (91.33±20.64) μg/L] were lower than those in the control group [(186.36±21.55) μg/L, (291.22±23.05) μg/L, (189.96±24.78) μg/L] ($P < 0.001$). The levels of CD3+, CD4+, CD4+/CD8+ in the observation group [(0.62±0.15), (0.51±0.15), (1.69±0.25)] were higher than those of the control group [(0.55±0.11), (0.41±0.13), (1.45±0.20)] ($P < 0.05$). **Conclusion** Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy combined with cytoreductive surgery can inhibit the expression of VEGF in the serum of patients with ovarian cancer, improve the T lymphocyte immune function and reduce the recurrence of tumor.

Key words: Ovarian neoplasms; Chemotherapy, cancer, regional perfusion; Hyperthermia, induced; Intraperitoneal hyperther-

mic chemotherapy; Cytoreductive surgery; Vascular endothelial growth factor; T lymphocyte subsets

卵巢癌是女性常见的生殖系统恶性肿瘤,早期多无明显症状,发病隐匿,多因恶性腹水等肿瘤转移征象就诊而获得诊断^[1]。卵巢癌的早期诊断率低、病情进展多较为迅速,预后极差。肿瘤细胞减灭术是临床治疗卵巢癌的常用方法,可切除肉眼可见病灶、缩小肿瘤体积,但由于晚期卵巢癌存在腹膜扩散,细胞减灭术后仍存在微小残余病灶、游离肿瘤细胞,术后复发风险较高,需要在术后结合化疗进行辅助治疗^[2]。常规全身化疗时腹腔局部药物浓度低,对肿瘤细胞的杀灭作用差,可导致细胞减灭术后复发^[3]。腹腔热灌注化疗是近年来发展起来的一项局部化疗技术,对易发生腹腔种植转移的恶性肿瘤效果较好。腹腔热灌注化疗是将化疗药物直接灌注于腹腔,大大提高局部药物浓度,增强杀伤肿瘤细胞的作用,并通过局部加温以增加细胞膜通透性,有利于化疗药物渗透入肿瘤细胞内,起到良好的抗肿瘤作用^[4]。本研究分析了腹腔热灌注化疗与细胞减灭术联合用于卵巢癌对机体血管内皮生长因子(VEGF)水平、T淋巴细胞亚群影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取南阳市中心医院2015年8月至2018年6月收治的晚期卵巢癌病人86例,按治疗方法分为观察组和对照组。对照组43例,年龄(60.25±8.11)岁,范围为35~70岁;病程(1.28±0.33)年,范围为5个月至5年;病理分型:浆液腺癌26例,黏液腺癌13例;混合性囊腺癌4例。观察组43例,年龄(60.28±8.41)岁,范围为35~70岁;病程(1.31±0.35)年,范围为5个月至5年;病理分型:浆液腺癌22例,黏液腺癌16例;混合性囊腺癌5例。纳入标准:(1)病理诊断确诊为卵巢癌;(2)肿瘤细胞减灭术之后残余病灶<1 cm;(3)病人一般情况能耐受手术及化疗;(4)临床分期Ⅲ~Ⅳ期;(5)预计生存期≥12个月,且卡诺夫斯凯计分(KPS)≥60分;(6)病人或其近亲属签署知情同意书。排除标准:(1)心肺功能或肾功能不全;(2)腹腔内粘连、有远处器官转移者;(3)造血功能障碍、精神类疾病。两组晚期卵巢癌病人年龄、病理分型、病程比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 方法 两组均行肿瘤细胞减灭术治疗,取剑突至耻骨联合切口,切除卵巢原位肿瘤,行壁层腹膜行区域性剥脱术,累及肠道者行病变肠管切除术,与重要器官粘连严重而无法切除者行超声吸引法。

对照组病人常规放置盆腔引流管,术后第1天

给予紫杉醇175 mg/m²静脉化疗,术后第2天给予顺铂75 mg/m²腹腔化疗(1 000 mL生理盐水+顺铂75 mg/m²),腹腔灌注后关闭引流管2 h后放出化疗药液。之后每3周采用紫杉醇+顺铂静脉化疗1次,静脉化疗共6周期。

观察组肿瘤细胞减灭术后关腹前留置4根硅胶管、固定,术后第1天给予紫杉醇175 mg/m²静脉化疗,术后第2天采用BR-TRG-Ⅱ型体腔热灌注治疗仪进行热灌注化疗,温度43℃,治疗过程中实时监测温度变化,并及时调整温度稳定。首先采用43℃生理盐水冲洗腹腔,化疗药物顺铂(顺铂剂量为75 mg/m²+生理盐水3 000~4 000 mL)腹腔热灌注化疗,流速250 mL/min,每次循环60~90 min,治疗完毕后采用平衡盐溶液1 000~1 500 mL清洗腹腔,密切监测腹腔灌注液量,保持出入平衡,未发生病人不耐受。之后每3周采用175 mg/m²紫杉醇静脉化疗1次,共3次,每3周顺铂75 mg/m²腹腔热灌注化疗1次,共3次,然后175 mg/m²紫杉醇+顺铂75 mg/m²静脉化疗3次,共计静脉化疗6周期。

1.3 观察指标 记录病人术中出血量、住院时间及1年内病人复发和死亡情况。化疗结束后评估两组临床疗效,检测两组治疗前后血清VEGFA、VEGFB、VEGFC水平及静脉血CD3+、CD4+、CD8+水平。

1.4 检测方法 分别于治疗前、治疗后30 d抽取病人外周静脉血5 mL,分为两份,一份以8 cm半径3 500 r/min离心10 min分离血清,采用酶联免疫吸附测定检测血管内皮生长因子VEGFA、VEGFB、VEGFC水平(仪器:迈瑞MR-96T酶标仪),试剂盒购自上海酶联生物技术有限公司。另一份血标本加入淋巴细胞分离液,梯度离心,分离淋巴细胞,采用流式细胞术测定T细胞亚群CD3+、CD4+、CD8+水平,计算CD4+/CD8+,CD细胞标记抗体购自南京建成生物工程研究所(仪器:美国贝克曼-库尔特Cytometer流式细胞仪)。

1.5 疗效评估 疗效标准:(1)完全缓解:经治疗,肿瘤完全消失,且无新病灶出现;(2)部分缓解:经治疗,肿瘤尺寸缩小>50%,且无新病灶出现;(3)稳定:经治疗,肿瘤增大<25%,且无新病灶出现;(4)进展:经治疗,肿瘤的直径增大>25%,或出现新病灶。总有效=完全缓解+部分缓解。

1.6 统计学方法 采用SPSS 19.0处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,两组间比较采用两独立样本 t 检验,组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验;两组计数资料比较采用 χ^2 检验,两组等级资料比较采用Ridit

分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组病人治疗情况比较 观察组住院时间短于对照组,1年内复发率低于对照组($P < 0.05$),观察组术中出血量、1年内病死率与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 两组晚期卵巢癌病人治疗情况比较

组别	例数	术中出血量/ (mL, $\bar{x} \pm s$)	住院时间/ (d, $\bar{x} \pm s$)	1年内/例(%)	
				复发率	病死率
对照组	43	512.00±28.99	13.79±2.57	11(25.58)	7(16.28)
观察组	43	508.41±36.35	10.21±2.11	4(9.30)	2(4.65)
$t(\chi^2)$ 值		0.51	7.06	(3.96)	(3.10)
P 值		0.614	<0.001	0.047	0.078

2.2 两组病人临床疗效比较 观察组整体疗效明显优于对照组($P < 0.05$),观察组总有效率亦明显高于对照组($P < 0.05$),见表2。

表2 两组晚期卵巢癌病人临床疗效比较

组别	例数	完全缓解/例	部分缓解/例	稳定/例	进展/例	总有效/例(%)
对照组	43	4	16	16	7	20(46.51)
观察组	43	10	20	10	3	30(69.77)
$U(\chi^2)$ 值			2.43			(4.78)
P 值			0.015			0.029

2.3 两组病人VEGF水平比较 两组治疗前VEGFA、VEGFB、VEGFC水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗后各指标均较治疗前明显降低($P < 0.001$)。观察组治疗后VEGFA、VEGFB、VEGFC水平低于对照组($P < 0.001$)。见表3。

表3 两组晚期卵巢癌病人血管内皮生长因子(VEGF)水平比较($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	VEGFA		VEGFB		VEGFC	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	43	289.63±38.99	186.36±21.55 ^①	368.96±35.88	291.22±23.05 ^①	231.23±38.66	189.96±24.78 ^①
观察组	43	294.12±40.14	102.33±16.89 ^①	364.89±44.11	142.85±20.80 ^①	225.88±41.12	91.33±20.64 ^①
t 值		0.53	20.13	0.47	31.34	0.62	20.06
P 值		0.600	<0.001	0.640	<0.001	0.536	<0.001

注:①与同组治疗前比较, $P < 0.001$ 。

表4 两组晚期卵巢癌病人T淋巴细胞亚群水平比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	CD3+		CD4+		CD4+/CD8+	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	43	0.52±0.12	0.55±0.11	0.42±0.11	0.41±0.13	1.25±0.18	1.45±0.20 ^①
观察组	43	0.54±0.14	0.62±0.15 ^①	0.40±0.15	0.51±0.15 ^①	1.24±0.19	1.69±0.25 ^①
t 值		0.71	2.47	0.71	3.30	0.25	4.92
P 值		0.479	0.016	0.483	0.001	0.803	<0.001

注:CD3+为CD3阳性细胞占淋巴细胞比值,CD4+为CD4阳性细胞占淋巴细胞比值。

①与同组治疗前比较, $P < 0.05$ 。

2.4 两组病人T淋巴细胞亚群水平比较 两组治疗前T淋巴细胞亚群水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组治疗后CD3+、CD4+、CD4+/CD8+水平及对照组治疗后CD4+/CD8+水平均较治疗前明显升高($P < 0.05$)。观察组治疗后CD3+、CD4+、CD4+/CD8+水平高于对照组($P < 0.05$)。见表4。

3 讨论

卵巢癌大多数病人确诊时已至晚期阶段,手术和化疗是目前临床治疗卵巢癌的常用方法。由于晚期卵巢癌具有腹腔种植转移的生物学特征,因此在实施肿瘤细胞减灭术后需结合化疗^[5]。铂类、紫杉醇是其常用的化疗药物,常规的静脉化疗方法不能很好地处理残余病灶及清除游离肿瘤细胞,从而导致卵巢癌复发^[6]。

腹腔热灌注化疗是基于肿瘤细胞和正常细胞对温度的耐受不同这一理论,肿瘤细胞对高温的耐受较差,43℃是临界温度,可抑制肿瘤细胞DNA复制、转录和修复,对肿瘤细胞造成不可逆损害^[7]。热疗可增强化疗药物活性,增加肿瘤细胞膜通透性,促进药物在组织间渗透,干扰肿瘤细胞代谢^[8]。腹腔灌注化疗药物可提高局部药物浓度,增强化疗药物的治疗作用^[9]。此外,通过大容量腹腔灌注可去除盆腹腔游离肿瘤细胞,减少复发风险^[10]。

本研究中两组术中出血量差异无统计学意义,提示两组手术创伤情况一致。采用腹腔热灌注化疗者住院时间短于对照组,1年内复发率低于对照组。这提示腹腔热灌注化疗与细胞减灭术联合用于卵巢癌可降低复发风险。这是由于腹腔热灌注化疗通过持续循环热灌注对腹腔内游离癌细胞进

行机械性冲刷;热效应可引起肿瘤细胞膜蛋白变性,干扰蛋白质、DNA、RNA合成有关^[11-12]。但两组1年内病死率比较差异无统计学意义,提示腹腔热灌注化疗与细胞减灭术联合用于卵巢癌并不能显著降低死亡风险。

随访发现,采用腹腔热灌注化疗者总有效率高于对照组。这一结果提示,腹腔热灌注化疗与细胞减灭术联合用于卵巢癌可更好地控制卵巢癌病情进展。这是由于腹腔热灌注化疗可大大增加化疗药物的组织穿透性,提高其抗肿瘤效果^[13];并可杀灭对热敏感的G0期细胞,进而产生临床获益^[14]。

VEGF是一种糖蛋白,包括多个亚型,VEGFA和VEGFB具有较强的诱导新生血管形成的作用,为肿瘤细胞的存活、增殖提供营养支持,其血清水平可反映肿瘤细胞的活跃程度^[15-16]。VEGFC在诱导新生血管形成作用较弱,但能够诱导淋巴管的生成,能够为肿瘤细胞的淋巴转移提供条件。本研究中采用腹腔热灌注化疗者治疗后VEGFA、VEGFB及VEGFC水平低于对照组。这一结果提示,腹腔热灌注化疗与肿瘤细胞减灭术联合用于卵巢癌可更好地抑制肿瘤新生血管和肿瘤局部淋巴管的形成,进而阻止其复发和转移。这是由于热效应和化疗药物可协同抑制肿瘤组织新生血管形成,同时能够增加肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,使肿瘤组织发生缺氧、酸中毒、营养障碍而变性、坏死^[17-18]。

T细胞是人体重要的免疫细胞,T细胞的分化与机体的免疫功能密切相关,CD4是Th2细胞的表面标志分子,而CD8是Th1细胞的表面标志分子,在免疫抑制状态下呈现CD4+水平降低,CD8+水平升高,CD4+/CD8+比值降低^[19-20],自体免疫向Th1细胞方向漂移,而Th1细胞具有免疫调节作用,Th1细胞水平增高能够引起免疫逃逸,降低免疫细胞对肿瘤的识别作用。Th2细胞具有细胞毒作用,能够对肿瘤细胞进行识别和杀伤,本研究中采用腹腔热灌注化疗者治疗后CD3+T淋巴细胞亚群、CD4+T淋巴细胞亚群、CD4+/CD8+水平高于仅采用细胞减灭术治疗者。这一结果提示,腹腔热灌注化疗与细胞减灭术联合用于卵巢癌可更好地提高机体细胞免疫功能。这是由于热效应可增强机体免疫功能,刺激特异性免疫反应,进而增强自身抗肿瘤作用^[20]。

综上所述,腹腔热灌注化疗与细胞减灭术联合用于卵巢癌可抑制VEGF亚型的表达,提高T淋巴细胞免疫功能,具有较好的临床治疗效果。

参考文献

[1] 谭细凤,李怀芳,谷雨枫.新辅助化疗联合肿瘤细胞减灭术治疗晚期上皮性卵巢癌的随访观察[J].实用妇产科杂志,2017,

33(1):62-65.

- [2] 姚俊阁,岳青芬,李冰熠.新辅助化疗、肿瘤细胞减灭术、手术后化疗(腹腔热灌注)对晚期卵巢癌的疗效分析[J].北方药学,2018,15(11):42-43.
- [3] 王爱红,赵菊梅,杜娟,等.腹腔热灌注化疗联合腹部射频热疗对老年晚期卵巢癌患者的疗效分析[J].中国免疫学杂志,2018,34(4):583-588.
- [4] PRENDERGAST EN, HOLZAPFEL M, MUELLER JJ, et al. Three versus six cycles of adjuvant platinum-based chemotherapy in early stage clear cell ovarian carcinoma: A multi-institutional cohort [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 144(2): 274-278.
- [5] 韩昕锋,李春燕.顺铂腹腔热灌注联合静脉化疗治疗晚期卵巢癌的疗效及安全性[J].中国医院用药评价与分析,2018,18(6):763-765.
- [6] 李楠,杨亮,孙亚楠,等.腹腔热灌注联合多西他赛、奥沙利铂静脉化疗治疗晚期卵巢癌疗效观察[J].现代妇产科进展,2017,26(7):493-496.
- [7] 师婕,张林燕.腹腔热灌注联合静脉化疗对晚期卵巢癌的效果[J].中国继续医学教育,2019,11(9):120-123.
- [8] 王晓慧,高丽梅,李鑫.新辅助化疗联合肿瘤细胞减灭术及术后腹腔热灌注治疗晚期卵巢癌的近、远期疗效观察[J].国际老年医学杂志,2017,38(4):145-148,154.
- [9] 邓晓燕,陈小霞,谢环,等.贝伐珠单抗腹腔灌注联合静脉化疗治疗晚期卵巢癌[J].中国临床研究,2019,32(5):612-615,619.
- [10] HELM CW, RICHARD SD, PAN J, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: first report of the HYPER-O registry [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2010, 20(1): 61-69.
- [11] 杨丽芳,何勤径,周小丽.卵巢癌术后治疗中化疗联合顺铂腹腔热灌注的应用及对患者生存率的影响分析[J].中国实用医药,2018,13(20):98-99.
- [12] 方润娅,蔡隆梅,崔书中,等.腹腔热灌注与顺铂联用增加人卵巢癌细胞系凋亡[J].基础医学与临床,2017,37(7):923-928.
- [13] 焦建国,孙斌.进展期胃癌患者腹腔镜根治术后循环式腹腔热灌注化疗联合全身化疗对血循环肿瘤细胞水平和预后的影响[J].中国医师杂志,2019,21(4):583-586.
- [14] 王爱红,赵菊梅,杜娟,等.腹腔热灌注化疗联合腹部射频热疗对老年晚期卵巢癌患者的疗效分析[J].中国免疫学杂志,2018,34(4):583-588.
- [15] 朱越.紫杉醇腹腔热灌注辅助TP方案化疗治疗晚期上皮性卵巢癌74例[J].山东医药,2018,58(19):57-59.
- [16] 陈艳,单永锋.康莱特联合化疗在肺腺癌中应用对患者肿瘤标志物、血管新生和免疫球蛋白指标的影响[J].海南医学院学报,2019,25(1):50-53.
- [17] 王爱红,赵菊梅,杜娟,等.腹腔热灌注化疗联合腹部射频热疗对老年晚期卵巢癌患者的疗效分析[J].中国免疫学杂志,2018,34(4):583-588.
- [18] 孙庆娥,黄晓燕,刘海宁.腹腔热灌注疗法对上皮性卵巢癌腹腔转移患者治疗效果的影响[J].癌症进展,2019,17(1):86-89.
- [19] 贺欢,申龙海.腹腔热灌注机灌注治疗联合静脉化疗治疗晚期卵巢癌的临床价值分析[J].中国医疗器械信息,2019,25(8):36-37.
- [20] 张娟娟,张春莲,张志军,等.基于CD133及上皮-间质转化相关因子的列线图模型对上皮性卵巢癌预后的预测价值[J].安徽医药,2019,23(8):1600-1603.

(收稿日期:2020-01-27,修回日期:2020-03-08)