

- 5(26): 134-136.
- (8) 雷婷婷, 陈玲. 反流性食管炎与幽门螺杆菌感染相关性的 Meta 分析 (J). 现代预防医学, 2020, 47(13): 2480-2486.
- (9) 王秀琴. 抗幽门螺杆菌治疗对反流性食管炎复发率的影响 (J). 临床研究, 2019, 27(3): 84-85.
- (10) 张余. 抗幽门螺杆菌治疗对反流性食管炎的影响 (J). 现代养生, 2022, 22(1): 11-13.
- (11) 陈锦绣, 黄文恒. 雷贝拉唑联合莫沙必利治疗反流性食管炎患者临床效果观察 (J). 内科, 2022, 17(1): 52-54.
- (12) 张金光. 莫沙必利联合雷贝拉唑治疗老年性反流性食管炎的效果及对血浆胃肠激素和血清细胞因子的影响 (J). 系统医学, 2022, 7(1): 93-96.
- (13) 连元, 王革丽, 邱新平. 吗丁啉联合奥美拉唑治疗反流性食管炎的效果研究 (J). 中国现代药物应用, 2021, 15(17): 178-181.
- (14) 邹智晶. 莫沙必利联合埃索美拉唑治疗反流性食管炎的疗效及对血清学指标的影响 (J). 医学理论与实践, 2022, 35(4): 595-597.

〔文章编号〕 1007-0893(2022)12-0074-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.12.023

## 西妥昔单抗联合顺铂腹腔灌注治疗胃癌恶性腹水

唐育群 范元平

(解放军陆军第七十四集团军医院, 广东 广州 510318)

〔摘要〕 **目的:** 探讨西妥昔单抗联合铂类药物灌注治疗胃癌所致恶性腹水的效果。**方法:** 选取 2020 年 1 月至 2020 年 12 月在解放军陆军第七十四集团军医院治疗的 72 例胃癌所致恶性腹水患者, 随机分为两组, 对照组和观察组各 36 例。对照组使用铂类药物灌注治疗, 在此基础上, 观察组联合使用西妥昔单抗。比较两组患者经不同方案治疗后的治疗情况, 即近期疗效、安全性、腹水控制效果以及肿瘤标志物水平。**结果:** 疾病总缓解率与控制率情况进行比较, 治疗后, 观察组总缓解率 (55.56%) 与疾病控制率 (83.33%) 均明显高于对照组 (30.56%, 69.44%), 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 观察组患者腹水治疗有效率为 88.89%, 明显高于对照组的 72.22%, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。观察组患者治疗后腹水中的各项肿瘤标志物水平均低于对照组, 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组患者各项不良反应的发生率比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论:** 西妥昔单抗联合铂类药物灌注治疗胃癌所致恶性腹水, 能明显降低肿瘤标志物水平, 抑制肿瘤增殖, 减少腹水量, 且不良反应可控。

〔关键词〕 恶性腹水; 胃癌; 西妥昔单抗; 铂类药物灌注

〔中图分类号〕 R 735.2; R 442.5 〔文献标识码〕 B

胃癌是常见消化系统恶性肿瘤, 起病隐匿, 早期症状不明显, 大多数患者确诊时已处于中晚期, 病情已发生进展, 多出现淋巴结转移, 整体预后较差。恶性腹水是晚期胃癌常见并发症之一, 此时大多已发生腹膜广泛种植转移, 由游离癌细胞及腹腔内微小病灶引起, 治疗困难, 生存率极低<sup>[1]</sup>。少量腹水患者可无明显症状及体征, 而大量腹水可引发明显的腹胀、腹痛、胸闷、呼吸困难等症状, 需要临床给予针对性治疗。研究表明, 腹腔内化疗是抑制肿瘤细胞腹腔内种植的有效手段, 在抽吸腹水后直接在腹腔内灌注化疗药物, 能提升肿瘤组织内化疗药物浓度, 提高对肿瘤的抑制力, 但以铂类药物为主

的化疗方案对恶性腹水的整体控制率仍不足 50%<sup>[2]</sup>。近年来, 肿瘤分子靶向治疗发展迅速, 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 在胃癌及恶性腹水中均有重要作用, 通过抑制 EGFR, 能阻断癌细胞表达, 抑制肿瘤生长<sup>[3]</sup>。本研究选取胃癌所致恶性腹水患者 72 例, 进一步分析西妥昔单抗联合铂类药物灌注治疗的可行性。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

研究对象均为胃癌所致恶性腹水患者, 选取时间为

〔收稿日期〕 2022-04-13

〔作者简介〕 唐育群, 男, 主治医师, 主要研究方向是肿瘤内科常见病和多发病。

2020 年 1 月至 2020 年 12 月，依据纳入与排除标准共筛选出符合研究条件者 72 例，随机分为两组，对照组和观察组各 36 例。观察组中，男、女患者分别为 21 例、15 例；患者年龄 40 ~ 78 岁，平均年龄 (59.33 ± 7.45) 岁。对照组中，男、女患者分别为 20 例、16 例；年龄 42 ~ 79 岁，平均 (59.70 ± 8.90) 岁。两组患者的一般资料比较，差异均无统计学意义 (P > 0.05)，具有可比性。

1.1.1 纳入标准 (1) 经病理检查确诊为胃癌所致恶性腹水；(2) TNM 分期在 III ~ IV 期；(3) 计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 检查显示存在腹腔内转移病灶，伴恶性腹水，腹水量中至重度；(4) 既往未接受过腹腔内灌注化疗药物治疗；(5) 预计生存时间 > 3 个月。

1.1.2 排除标准 (1) 合并腹腔内感染；(2) 严重肝肾功能障碍；(3) 精神或意识障碍；(4) 药物过敏等。

1.2 方法

1.2.1 对照组 使用铂类药物灌注治疗，先行腹腔穿刺置管，充分引流腹水；将引流管连接灌注治疗仪，顺铂注射液 (江苏豪森药业，国药准字 H20040813) 30 mg + 地米塞松磷酸钠注射液 (河南润弘药业有限公司，国药准字 H41020330) 10 mg + 0.9 % 氯化钠注射液 100 mL，腹腔灌注，灌注完毕后夹闭引流管，患者 15 min 缓慢变换体位 1 次，每周 1 次，连续治疗 4 周 [4]。

1.2.2 观察组 在对照组基础上，静脉滴注西妥昔单抗注射液 (上海勃林格殷格翰药业有限公司，进口药品注册证号 JS20110059)，首剂量 80 mg · m<sup>2</sup>，时间 ≥ 120 min，此后维持 50 mg · m<sup>2</sup>，时间 ≥ 60 min，每周 1 次，共治疗 6 周。

1.3 疗效判断标准

根据实体肿瘤的疗效评价标准 RECIST 1.1 判定疗效。完全缓解 (complete response, CR)：目标病灶完全消失，且维持 4 周；部分缓解 (partial response, PR)：所有可测量目标病灶的直径总和减少 ≥ 30 %；疾病稳定 (stable disease, SD)：所有可测量目标病灶的直径总和减少不足 30 %，或增大不超过 20 %；疾病进展 (progressive disease, PD)：所有可测量目标病灶的直径总和增加 ≥ 20 %，直径和的绝对值增加至少 5 mm，或出现新病灶 [5]。总缓解率 = (CR + PR) / 总例数 × 100 %。疾病控制率 = (CR + PR + SD) / 总例数 × 100 %。

1.4 腹水控制效果判定标准

根据腹部超声判断。液性暗区深度减少 > 50 %、25 % ~ 50 %、< 25 % 分别为显效、有效、无效 [6]。总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 × 100 %。

1.5 其他观察指标

治疗前后检测患者腹水中的肿瘤标志物：癌胚抗原

(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原 (carbohydrate antigen, CA) 19-9、CA125，用电化学发光法测定；统计恶心呕吐、腹痛、白细胞减少、血小板减少、口腔黏膜炎、肌肉关节痛等不良反应情况。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件进行数据处理，计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，采用 t 检验，计数资料用百分比表示，采用  $\chi^2$  检验，P < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的近期疗效比较

治疗后，观察组总缓解率与疾病控制率均明显高于对照组，差异具有统计学意义 (P < 0.05)，见表 1。

表 1 两组患者的近期疗效比较 (n = 36, 例)

Table with 7 columns: 组别, CR, PR, SD, PD, 总缓解 / n (%), 疾病控制 / n (%). Rows for 对照组 and 观察组.

注：CR 一完全缓解；PR 一部分缓解；SD 一疾病稳定；PD 一疾病进展。与对照组比较，\*P < 0.05。

2.2 两组患者腹水控制效果比较

治疗后，观察组患者腹水治疗有效率为 88.89 %，明显高于对照组的 72.22 %，差异具有统计学意义 (P < 0.05)，见表 2。

表 2 两组患者腹水控制效果比较 (n = 36, 例)

Table with 5 columns: 组别, 显效, 有效, 无效, 总有效 / n (%). Rows for 对照组 and 观察组.

注：与对照组比较，\*P < 0.05。

2.3 两组患者治疗前后腹水肿瘤标志物水平比较

观察组患者治疗后腹水中的各项肿瘤标志物水平均低于对照组，差异均具有统计学意义 (P < 0.05)，见表 3。

表 3 两组患者治疗前后腹水肿瘤标志物水平比较

(n = 36,  $\bar{x} \pm s$ )

Table with 5 columns: 组别, 时间, CEA / μg · L<sup>-1</sup>, CA19-9 / U · mL<sup>-1</sup>, CA125 / U · mL<sup>-1</sup>. Rows for 对照组 and 观察组, each with 治疗前 and 治疗后.

注：CEA 一癌胚抗原；CA 一糖类抗原。与对照组治疗后比较，\*P < 0.05。

2.4 两组患者不良反应情况比较

两组患者各项不良反应的发生率比较，差异均无统计学意义 (P > 0.05)，见表 4。

表4 两组患者不良反应情况比较 (n=36, n(%))

组别	恶心 呕吐	腹痛	白细胞 减少	血小板 减少	口腔 黏膜炎	肌肉 关节痛
对照组	6(16.67)	5(13.89)	4(11.11)	4(11.11)	3(8.33)	2(5.56)
观察组	5(13.89)	4(11.11)	3(8.33)	4(11.11)	4(11.11)	3(8.33)

### 3 讨论

晚期胃癌已发生广泛腹腔种植、转移,恶性腹水是其病情急剧恶化的标志之一,常预示着预后差、生存时间短。形成恶性腹水的机制复杂,临床尚缺乏较好治疗手段,多通过穿刺抽吸腹水、腹腔灌注化疗药物,以缓解症状、延长生存时间。但反复抽吸腹水可引发低蛋白血症及水电解质紊乱,并不能有效改善病情。顺铂腹腔内灌注治疗可提高腹腔内药物浓度,直接发挥杀死肿瘤细胞的作用,且局部用药在一定程度上降低了全身用药所致的不良反应,但整体疗效仍不能令人满意<sup>[7]</sup>。

西妥昔单抗为EGFR拮抗剂,是一种单克隆抗体,能够和受体蛋白结合,抑制表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)表达,阻断其磷酸化,对细胞生长产生抑制效果,有关研究表明<sup>[8]</sup>,将西妥昔单抗与细胞毒性化疗药物联合使用,可以对结肠直肠癌和肺癌产生良好治疗效果。该药物能竞争性阻断EGF和其他配体,抑制酪氨酸激酶与EGFR结合,切断细胞内信号传导,达到抑制肿瘤的目的。有关研究指出<sup>[9]</sup>,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)能够促使肿瘤血管产生,和肿瘤生长、浸润和转移密切相关,高水平表达能够促使肿瘤新生血管产生,在恶性腹水产生当中具有主要作用,大部分恶性腹水患者机体内的VEGF水平都会提高,所以利用对VEGF水平的阻断,即可抑制腹水的产生。临床研究显示<sup>[10]</sup>,西妥昔单抗联合顺铂灌注治疗能协同增效,优势互补,提高对肿瘤的抑制力,并可减少基质金属蛋白酶和VEGF的生成。西妥昔单抗主要通过和肝、皮肤的EGFR结合,在循环中被清除,具有较好的安全性,整体不良反应发生率较低。有关研究表明<sup>[11]</sup>,肿瘤患者外周中CEA、CA19-9、CA125等含量均较高,若患者病情得到有效控制,其表达水平会逐步降至标准水平,CEA、CA19-9、CA125均是常见的肿瘤标志物,三者水平的升高与肿瘤增殖、扩散密切相关,腹水中CEA、CA19-9、CA125水平可反应腹腔内肿瘤种植、转移病灶的严重程度,三者水平降低说明西妥昔单抗联合铂类药物灌注能有效抑制胃癌所致恶性腹水。本研究结果显示,观察组患者经联合治疗后,其各项指标水平均明显改善,其中CEA、CA19-9、CA125水平均明显下降,且低于对照组,说明顺铂联合西妥昔单抗联合治疗,能够抑制内皮细胞增生,抑制肿瘤血管增殖,促使药物均匀分布于机体组织内,让药物得以良好发挥,促使抗肿瘤药物良好吸收,进而可以诱导肿瘤细胞灭亡,

提升患者生活质量。

在于榆林<sup>[12]</sup>的研究当中,胃癌致恶性腹水患者使用西妥昔单抗联合铂类药物灌注治疗后,患者治疗有效率为82%,腹水控制有效率为88%,均高于单一铂类药物灌注治疗组;且患者CEA、CA19-9、CA125指标水平均低于单一铂类药物灌注治疗组;而在本研究中,观察组治疗有效率和腹水控制有效率均高于参照组,CEA、CA19-9、CA125指标水平均低于对照组,和于榆林研究结果一致,均表明两种药物联合使用,能够发挥协同效果,充分发挥药效,提升患者耐受性,可以有效降低患者肿瘤标志物表达,提升患者恶性腹水治疗效果。

综上所述,胃癌所致恶性腹水情况明显,需积极对症治疗。其中,西妥昔单抗联合铂类药物灌注能抑制肿瘤及腹水,降低肿瘤标志物水平,且安全性良好。

### 〔参考文献〕

- (1) 杨阳, 杨晴, 贾友超, 等. 西妥昔单抗联合铂类药物灌注治疗胃癌恶性腹水患者的疗效观察(J). 中国肿瘤临床与康复, 2018, 25(10): 1185-1188.
- (2) 林萍, 徐大钊, 单利. 西妥昔单抗联合伊立替康治疗晚期胃癌对患者核因子κB、正常上皮细胞特异性1蛋白表达及生存期的影响(J). 癌症进展, 2020, 18(7): 708-710, 727.
- (3) 卓恩挺, 王连臣, 陈雪莲, 等. 西妥昔单抗联合铂类药物灌注治疗胃癌所致恶性腹水患者的疾病控制效果(J). 疑难病杂志, 2019, 18(10): 1022-1025, 1030.
- (4) 张志红, 陕振秀, 郭辉, 等. 西妥昔单抗联合铂类药物灌注治疗胃癌恶性腹水患者的效果分析(J). 中外医学研究, 2019, 17(13): 19-21.
- (5) 叶磊, 陈文. 紫杉醇腹腔灌注化疗治疗晚期胃癌合并恶性腹水的临床疗效观察(J). 重庆医科大学学报, 2020, 45(9): 1279-1284.
- (6) 李溪, 张丹英, 姚睿媛, 等. 贝伐珠单抗单药或与铂类联合腹腔内注射治疗难治性恶性腹水的临床疗效(J). 现代肿瘤医学, 2019, 27(10): 1793-1795.
- (7) 杨帆, 王晓华. 艾迪注射液联合紫杉醇及铂类为对晚期胃癌患者癌性腹水中恶性分子表达量的影响(J). 海南医学院学报, 2017, 23(18): 2542-2545.
- (8) 单磊. 紫杉醇联合腹腔灌注奥沙利铂治疗胃癌恶性腹水的临床疗效分析(J). 淮海医药, 2020, 38(4): 411-413.
- (9) 张翼, 王振祥, 李志刚. 自拟健脾补气利水方联合腹腔热灌注化疗对恶性腹水患者血清VEGF和MMPS水平的影响(J). 中医药临床杂志, 2020, 32(10): 1892-1895.
- (10) 邱亚展, 吴进兵, 胡波, 等. 贝伐珠单抗联合顺铂腹腔灌注治疗胃癌恶性腹腔积液(J). 肿瘤基础与临床, 2019, 32(3): 201-204.
- (11) 刘卓. 西妥昔单抗联合铂类药物灌注治疗胃癌所致恶性腹水患者的临床效果观察(J). 医学理论与实践, 2022, 35(7): 1146-1148.
- (12) 于榆林. 西妥昔单抗联合铂类药物灌注治疗胃癌致恶性腹水疗效观察(J). 现代肿瘤医学, 2021, 29(13): 2300-2304.