

本文引文格式:梁浩源,兰海生,曹宇生,等.洛铂应用于结直肠癌术中腹腔灌注化疗的近期临床疗效分析[J].右江民族医学院学报,2024,46(3):364-370.

【论著与临床报道】

洛铂应用于结直肠癌术中腹腔灌注化疗的近期临床疗效分析

梁浩源¹,兰海生²,曹宇生¹,黄许森²

- 右江民族医学院研究生学院,广西 百色 533000;
- 右江民族医学院附属医院,广西 百色 533000)

摘要:目的 探讨在结直肠癌手术过程中使用洛铂进行腹腔灌注化疗的近期临床疗效。方法 选取2021年9月至2022年12月在右江民族医学院附属医院胃肠外科住院手术治疗的结直肠肿瘤患者共80例,随机分成两组,观察组与对照组各40例,术中行腹腔灌注化疗组为观察组,常规手术组为对照组。观察患者肠道功能恢复情况、术后并发症情况、化学药物治疗的毒副作用以及免疫功能,并对两组患者进行随访,记录患者术后6个月和术后12个月的复发与转移发生率。结果 对两组患者的一般资料、肠道功能恢复、术后并发症、化学药物治疗的毒副作用以及免疫功能进行比较,结果差异无统计学意义($P > 0.05$);对比分析两组患者的术后12个月的复发与转移情况,观察组结果均优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 在结直肠癌手术中使用洛铂进行腹腔灌注化疗,不损害患者免疫功能和胃肠道功能,同时不增加手术并发症,可以降低患者的近期复发率,是安全而有效的,临床疗效良好,是一种有效的辅助治疗方式。

关键词:洛铂;腹腔灌注化疗;结直肠肿瘤

中图分类号:R735.34 文献标识码:A 文章编号:1001-5817(2024)03-0364-07
doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2024.03.015

Short-term clinical efficacy analysis of lobaplatin in intraperitoneal perfusion chemotherapy during colorectal cancer surgery

LIANG Haoyuan¹, LAN Haisheng², CAO Yusheng¹, HUANG Xusen²

- Graduate School, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China;
- Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To explore short-term clinical efficacy of intraperitoneal perfusion chemotherapy using loboplatin during colorectal cancer surgery. **Methods** Between September 2021 and December 2022, a total of 80 patients diagnosed with colorectal tumors who underwent surgical treatment were enrolled in the study at the Gastrointestinal Surgery Department of the Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities. They were randomly divided into two groups: the observation group ($n = 40$) receiving intraperitoneal perfusion chemotherapy and the control group ($n = 40$) undergoing conventional surgery. Observations were made on the recovery of intestinal function, postoperative complications, toxic and side effects of chemotherapy, and alterations in immune function. Additionally, both groups were followed up to record the incidence of recurrence and metastasis at 6 and 12 months postoperatively. **Results** When comparing the two groups in terms of general patient information, intestinal function recovery, postoperative complications, toxic effects of chemotherapy, and immune function, no significant differences were revealed ($P > 0.05$). However,

第一作者:梁浩源,在读硕士研究生,研究方向:普通外科基础与临床研究,E-mail:1317232548@qq.com

通讯作者:黄许森,教授,硕士研究生导师,研究方向:胃肠外科疾病的诊治,E-mail:hxsfy@163.com

er, regarding recurrence and metastasis at 12 months postoperatively, the observation group exhibited superior outcomes compared to the control group, with a statistically significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion** The use of lobaplatin for intraperitoneal perfusion chemotherapy during colorectal cancer surgery does not impair the patient's immune function or gastrointestinal function, nor does it increase surgical complications. Moreover, it can effectively reduce the short-term recurrence rate, proving to be a safe and efficacious adjuvant therapy with favorable clinical outcomes.

Key words: Lobaplatin; Intraoperative intraperitoneal infusion chemotherapy; colorectal tumor

结直肠癌是一种常见的胃肠道疾病,由于早期症状不突出,大多数病人在被确诊为结直肠癌时已经达到了中晚期,肿瘤细胞已经发生了侵袭或者向远处移动,给该病的诊治工作提出了很大的挑战。结直肠癌发病率和死亡率仍在持续升高,2021年的总发病率为10.2%,总死亡率约为9.2%^[1];早期结直肠癌患者根治性手术后的5年生存率约80%,中晚期患者术后5年生存率不足50%^[2]。患者术前癌细胞自然脱落或术中医源性损伤致癌细胞脱落而形成腹膜种植转移是影响5年生存率的原因,腹膜转移代表着肿瘤的晚期阶段,通常与不良预后相关。结直肠癌的标准化治疗策略包括根治性切除手术及术后的静脉辅助化疗,静脉辅助化疗一般在手术后3~4周进行,然而在原发病灶切除后,体内残余的癌细胞在短时间内即可呈现快速增殖趋势,并发生腹腔内种植转移,同时由于腹膜的屏障作用,静脉中的药物难以进入腹腔发挥抗肿瘤作用。术中腹腔灌注化疗作为预防腹膜转移的治疗方式之一,在手术中灌注化疗药物,利用肿瘤对药物的最敏感时机,化学治疗药物与腹腔直接接触,可显著提高局部抗癌效果。本课题组旨在研究将洛铂作为结直肠癌术中腹腔灌注化疗药物的近期临床疗效。

1 资料与方法

1.1 病例纳入及排除标准

1.1.1 纳入标准 ①术前结合影像学、肿瘤标志物、内镜活检证实为结直肠恶性肿瘤;②年龄 < 75 岁,临床资料完整;③术前未进行抗肿瘤治疗;④既往无腹腔手术史,无其他恶性肿瘤病史;⑤术前血液检验结果基本遵循化疗规定。

1.1.2 排除标准 ①术前影像学检查或术中未发现存在远处转移;②有严重内分泌系统疾病(糖尿病、甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退等),严重贫血,免疫功能降低,骨髓抑制,肝肾功异常,营养低下或严重心肺功能不全;③术后未规律化疗或失访患者。

1.2 入选病例资料 选取2021年9月至2022年12月在右江民族医学院附属医院胃肠外科住院手术治疗的结直肠肿瘤患者共80例,随机分成两组,术中腹腔灌注化疗组为观察组,常规手术组为对照组,观察组与对照组各40例。本次研究已获得右江民族医学院附

属医院伦理委员会批准(批准号:YYEY-LL-2021-136),患者及家属均签署手术及化疗知情同意书。

1.3 治疗方法

1.3.1 术前准备 对两组患者普及疾病相关知识,告知手术及麻醉方式,减轻患者的焦虑症状,同时充分做好肠道准备。

1.3.2 术中操作 观察组在标本取出并完成吻合时,使用量约1000 mL的常温蒸馏水冲洗腹腔后,吸尽残存液体,当确认无腹腔内活动性大出血后,置留并固定腹腔引流管后立即关闭开关,使用常温5%葡萄糖水或蒸馏水按照 50 mg/m^2 体表面积配制成含量大约为120 mg/L的洛铂稀释液,将其灌入盆腹腔内,随后逐层缝合腹腔切口,术后4 h打开引流管;对照组则在手术结束时使用量约1000 mL的常温蒸馏水冲洗腹腔并放置引流管后缝合腹腔切口,不作灌注处理。

1.3.3 术后治疗 两组患者均按照相同的方案进行术后常规治疗及护理;每位患者均按时完成术后静脉辅助化疗。

1.4 观察指标

1.4.1 肠道功能恢复情况 包括术后恢复排气、排便、进食、下床活动、引流管拔除、术后住院时间,术后疼痛评分。

1.4.2 术后并发症 包括腹腔出血、吻合口瘘、切口感染、切口裂开、切口愈合延迟、肠粘连梗阻、肺部感染、吻合口出血、腹腔脓肿、心脑血管意外等。

1.4.3 化疗毒副反应 包括术前与术后白细胞(WBC)、血小板(PLT)、血红蛋白(HGB)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、血肌酐(CREA)、血尿素氮(UREA)的结果比较,以及胃肠道反应和神经毒性反应的发生情况。

1.4.4 免疫功能评定 包括术前与术后 CD4^+ 细胞百分比、 CD8^+ 细胞百分比、 CD4^+ 细胞与 CD8^+ 细胞之间的比值。

1.4.5 术后1年的复发转移情况 对每位患者进行术后6个月、12个月的随访研究,在随访时进行了CT、内镜及血清的肿瘤标志物检查,以记录患者在6个月、12个月的复发转移情况,从而评估洛铂在结直肠癌术中腹腔灌注化疗的近期临床疗效。

1.5 药物与试剂 注射用洛铂(lobaplatin for Injection),海南长安国际制药有限公司生产,规格:10 毫克/支,用法:使用 5%葡萄糖水或蒸馏水按照 50 mg/m² 体表面积配制成含量大约为 120 mg/L 的洛铂稀释液。

1.6 统计学方法 实验结果采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料用例(%)表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料分析 两组患者临床基本资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),故两组数据可用于实验结果比较分析,见表 1。

表 1 两组患者的一般临床资料比较

变量	观察组 (n=40)	对照组 (n=40)	t/χ^2	P
性别			0.220	0.639
男	25(62.50)	27(67.50)		
女	15(37.50)	13(32.50)		
年龄/岁	58.13±9.33	57.33±9.71	0.376	0.708
术前合并症			0.524	0.469
有	29(72.50)	26(65.00)		
无	11(27.50)	14(35.00)		
BMI/(kg·m ⁻²)	22.73±3.17	22.61±3.52	0.170	0.865
CEA 水平/(ng·mL ⁻²)			0.287	0.592
≥5	32(80.00)	30(75.00)		
<5	8(20.00)	10(25.00)		
肿瘤部位			0.220	0.639
结肠	27(67.50)	25(62.50)		
直肠	13(32.50)	15(37.50)		
肿瘤直径/cm			1.385	0.239
≥5	9(22.50)	5(12.50)		
<5	31(77.50)	35(87.50)		
临床分期			0.457	0.499
Ⅱ	16(40.00)	19(47.50)		
Ⅲ	24(60.00)	21(52.50)		
手术方式			0.082	0.775
开放	7(17.50)	8(20.00)		
腹腔镜	33(82.50)	32(80.00)		

注:表内计数资料数据用[n(%)]表示,计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示。

2.2 肠道功能恢复情况 观察组与对照组在恢复排气时间、恢复排便时间、术后进食时间、术后下床活动时间、引流管拔除时间、术后住院时间,术后第 1 天疼痛评分、术后第 2 天疼痛评分、术后第 3 天疼痛评分,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.3 术后并发症 观察组与对照组患者均顺利完成手术,两组患者均未出现围手术期死亡病例和二次手术病例,术后均未发生吻合口出血、腹腔脓肿及心脑血管

管意外,对两组患者出现的术后并发症包括腹腔出血、吻合口瘘、切口感染、切口裂开、切口愈合延迟、肠粘连梗阻、肺部感染分别进行比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组术后并发症发生总数差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。两组患者出现的并发症经过引流、术口换药、抗菌药物抗感染等保守治疗后均痊愈。

表 2 两组患者术后肠道功能恢复情况

指标	观察组 (n=40)	对照组 (n=40)	t/χ^2	P
恢复排气时间/d	3.08±0.59	2.93±0.67	1.063	0.291
恢复排便时间/d	5.29±0.78	5.09±0.73	1.179	0.242
术后进食时间/d	3.41±0.58	3.26±0.60	1.141	0.257
术后下床活动时间/d	1.54±0.43	1.48±0.45	0.634	0.528
引流管拔除时间/d	8.31±1.97	8.03±1.69	0.700	0.486
术后住院时间/d	10.83±2.21	10.23±1.58	1.399	0.166
术后第 1 天疼痛评分/分	4.78±1.10	4.63±1.13	0.604	0.548
术后第 2 天疼痛评分/分	4.18±0.81	4.03±0.92	0.773	0.442
术后第 3 天疼痛评分/分	2.98±0.72	2.83±0.81	0.866	0.389

注:表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示。

表 3 两组患者术后并发症情况

术后并发症发生情况	观察组 (n=40)	对照组 (n=40)	χ^2	P
腹腔出血	1(2.50)	0	0.000	1.000
吻合口瘘	1(2.50)	1(2.50)	0.000	1.000
切口感染	1(2.50)	1(2.50)	0.000	1.000
切口裂开	0	1(2.50)	0.000	1.000
切口愈合延迟	1(2.50)	2(5.00)	0.000	1.000
肠粘连梗阻	1(2.50)	0	0.000	1.000
肺部感染	2(5.00)	1(2.50)	0.000	1.000
吻合口出血	0	0	—	—
腹腔脓肿	0	0	—	—
心脑血管意外	0	0	—	—
二次手术	0	0	—	—
围手术期死亡	0	0	—	—
总并发症	7(17.50)	6(15.00)	0.092	0.762

注:表内计数资料数据用[n(%)]表示。

2.4 化疗毒副反应 观察组与对照组患者均在术前 1 天、术后第 1 天、术后第 3 天、术后第 5 天进行血常规检查,从而评估术中腹腔灌注化疗后是否发生骨髓抑制,分别对 WBC、PLT、HGB 结果进行比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。两组患者均在术前 1 天、术后第 1 天、术后第 3 天进行肝功能、肾功能检查,从而评估术中腹腔灌注化疗后是否发生肝肾功能损害,分别对 ALT、AST、CREA、UREA 的结果进行比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组术后发生恶心呕吐等胃肠道反应,结果差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 5。上述不良反应经抑酸、护胃、止吐、营养神经等对症支持处理后症状均缓解。

表 4 两组患者血常规相关指标变化情况

化疗毒副反应(血常规)	观察组($n=40$)	对照组($n=40$)	t/χ^2	P
术前 1 天				
WBC/ $(\times 10^9 \cdot L^{-1})$	6.89±1.71	6.55±1.92	0.849	0.398
PLT/ $(\times 10^9 \cdot L^{-1})$	196.98±70.38	203.18±73.94	-0.384	0.702
HGB/ $(g \cdot L^{-1})$	124.33±14.05	130.13±15.31	-1.765	0.081
术后第 1 天				
WBC/ $(\times 10^9 \cdot L^{-1})$	10.76±2.29	11.14±2.15	-0.770	0.444
PLT/ $(\times 10^9 \cdot L^{-1})$	177.78±59.68	183.43±64.31	-0.407	0.685
HGB/ $(g \cdot L^{-1})$	116.53±15.14	119.58±14.09	-0.933	0.354
术后第 3 天				
WBC/ $(\times 10^9 \cdot L^{-1})$	8.56±3.00	8.18±2.53	0.608	0.545
PLT/ $(\times 10^9 \cdot L^{-1})$	154.88±47.87	160.33±54.50	-0.475	0.636
HGB/ $(g \cdot L^{-1})$	108.08±11.40	110.38±8.90	-1.001	0.320
术后第 5 天				
WBC/ $(\times 10^9 \cdot L^{-1})$	7.20±2.94	7.45±2.44	-0.414	0.680
PLT/ $(\times 10^9 \cdot L^{-1})$	188.93±45.58	195.83±48.48	-0.656	0.514
HGB/ $(g \cdot L^{-1})$	119.18±10.63	123.23±13.23	-1.509	0.135

注:表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示。

表 5 两组患者肝肾功能变化及胃肠道反应、神经毒性反应情况

化疗毒副反应(肝肾功能、胃肠道反应)	观察组($n=40$)	对照组($n=40$)	t/χ^2	P
术前 1 天				
ALT/ $(U \cdot L^{-1})$	21.78±11.57	22.93±11.04	-0.455	0.651
AST/ $(U \cdot L^{-1})$	19.53±8.69	20.93±9.38	-0.688	0.494
CREA/ $(\mu mol \cdot L^{-1})$	70.13±20.89	66.48±17.95	0.838	0.404
UREA/ $(mmol \cdot L^{-1})$	4.91±1.46	5.25±1.24	-1.113	0.269
术后第 1 天				
ALT/ $(U \cdot L^{-1})$	37.33±12.34	35.58±11.87	0.646	0.520
AST/ $(U \cdot L^{-1})$	36.58±12.16	34.63±11.51	0.737	0.464
CREA/ $(\mu mol \cdot L^{-1})$	96.08±19.74	91.83±18.83	0.985	0.327
UREA/ $(mmol \cdot L^{-1})$	6.63±1.61	6.39±1.56	0.678	0.500
术后第 3 天				
ALT/ $(U \cdot L^{-1})$	31.73±7.31	29.23±8.29	1.430	0.157
AST/ $(U \cdot L^{-1})$	29.43±8.03	28.48±8.36	0.518	0.606
CREA/ $(\mu mol \cdot L^{-1})$	81.18±14.65	77.85±15.42	0.989	0.326
UREA/ $(mmol \cdot L^{-1})$	5.90±1.37	5.63±1.08	0.960	0.340
胃肠道反应(恶心、呕吐)	5(12.50)	4(10.00)	0.000	1.000

注:表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料数据用[$n(\%)$]表示。

2.5 免疫功能评定 两组患者的免疫功能评定结果均在正常范围内,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 6。

2.6 术后复发转移情况 观察组 6 个月、12 个月复发转移率的结果均优于对照组,但 6 个月复发转移率对比差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 7。

3 讨论

结直肠癌在生活中并不罕见,是全球第二大癌症死亡原因,2020 年有将近一百万人因患结直肠癌而死亡^[3],随着人们生活水平的提升,结直肠癌的发病率和死亡率也在不断增长,结直肠癌的发生和发展是由结肠干细胞中癌基因和抑癌基因体细胞突变的积累驱动的,由于结直肠癌发病前期症状缺乏特异性,往往仅

表 6 两组患者免疫功能变化情况

免疫功能评价	观察组($n=40$)	对照组($n=40$)	t	P
术前 1 天				
CD4(%)	46.74±6.68	47.56±4.75	-0.627	0.533
CD8(%)	33.89±3.85	33.62±3.13	0.351	0.727
CD4/CD8	1.41±0.31	1.43±0.24	-0.415	0.680
术后第 1 天				
CD4(%)	29.57±3.46	30.69±2.99	-1.549	0.126
CD8(%)	21.80±2.33	21.43±1.99	0.754	0.453
CD4/CD8	1.37±0.19	1.44±0.19	-1.734	0.087
术后第 7 天				
CD4(%)	43.68±3.47	42.59±3.20	1.458	0.149
CD8(%)	30.84±2.76	31.40±2.85	-0.893	0.375
CD4/CD8	1.43±0.20	1.37±0.19	1.418	0.160

注:表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示。

表 7 两组患者术后复发转移情况

复发转移情况	观察组 (n=40)	对照组 (n=40)	χ^2	P
术后 6 个月复发转移	0	4(10.00)	2.368	0.124
术后 12 个月复发转移	2(5.00)	8(20.00)	4.114	0.043

注:表内计数资料数据用[n(%)]表示。

表现为大便性状改变、腹泻等消化系统不适,未能引起人们足够的重视,致使病情被忽视或延误,导致其治疗的效果不尽人意。

目前根治性切除仍然是早期甚至晚期癌症的参考标准化治疗方案,然而对于结直肠癌而言,其标准化治疗策略还包括根治性切除手术后的静脉辅助化疗。在医疗技术水平突飞猛进的今天,尽管结直肠癌的手术已经非常成熟,但是复发率和转移率仍然没有下降,深究其中,主要有以下原因:①手术前已有肿瘤细胞散落于腹腔中,游离癌细胞植入腹膜被认为是术后癌症复发的主要原因之一;②瘤周淋巴管将原发肿瘤与淋巴管连接起来,术中淋巴液中的肿瘤细胞自切除的淋巴管内溢出^[4];③肿瘤组织离体时由于医源性损伤导致癌细胞脱落;④手术的应激作用造成机体免疫力下降,加速了癌细胞的生长进程。研究表明,原发病灶切除后 24 h 内,体内剩余的癌细胞可能发生动态变化,大量 G0 期细胞开始进入增殖期,呈现快速增殖的趋势,大约 7 d 后可增殖为肉眼可见的肿瘤病灶,因此术后 7 d 内是进行辅助化疗的最理想时间,通过辅助化疗消除手术中未发现的微小转移灶或微小残留病灶,从而改善预后,延长患者生存期^[5]。但由于手术对于患者的创伤性打击,机体需要一定的时间恢复,辅助化疗一般在术后 3~4 周进行,而且静脉中的化疗药物难以透过腹膜—血浆屏障从而杀死腹腔中的肿瘤细胞。术中腹腔灌注化疗作为一种新的化疗方式,在手术过程中进行局部的区域性化疗,准确把握了癌细胞对药物的最敏感时间,当药物与腹腔内充分接触时,就可有效杀伤腹腔中残留的癌细胞,从而提高抗肿瘤药物药效;同时因腹膜阻隔的影响,仅有少量药物透过腹膜而进入血液循环,在肝脏的首次效应作用下,进一步降低了药物在血液中的浓度,可以显著减少化疗药物的全身副作用,并有效延长了癌细胞对药物的暴露时间;此外,肝脏和腹膜后淋巴管的癌细胞转移灶可分别被透过毛细血管和淋巴管的药物所杀伤^[6]。

洛铂(化学名为:1,2-环丁二甲胺-N,N')作为第三代铂类抗癌化合物,其通过形成 DNA 链内或链间交联而影响 DNA 的正常功能,从而发挥抗肿瘤作用^[7]。洛铂除了对血小板有一定的抑制作用外,其他副作用相对较轻,如肝肾损害、胃肠道反应和神经毒性等。一项前瞻性随机对照 II 期临床研究表明洛铂应用

于结直肠癌术中灌注化疗,在手术并发症、白细胞和血小板的变化以及胃肠道功能恢复方面表现出令人满意的结果^[8]。在一项临床前模型研究中发现,用 100 mg/L 洛铂处理结直肠癌细胞,6 h 后存活率仅为 16.3%,并通过动物实验证实洛铂作为腹腔化疗药物可有效抑制肿瘤生长,在血液检测和组织染色中并未发现洛铂引起任何肝脏和肾脏损害,取得了满意的治疗效果^[9]。洛铂分子量大,稳定性好,溶解度高,应用于腹腔灌注化疗可以有效限制药物透过腹膜—血浆屏障进入体循环,进而降低不良反应的发生;同时由于其分布半衰期短,肝肾代谢作用快,物理刺激性小,pH 值也接近于人体,可以有效降低药物在体内蓄积,毒副作用相对较小;总而言之,洛铂可能是一种安全且有效的腹腔灌注化疗药物。

在此项研究中,所有研究对象均符合研究的要求和标准,两组患者性别及年龄分别进行比较,未见明显差异。术前合并症可增加手术相关风险,是影响手术成功率及患者预后的重要因素,两组中均有患者存在术前合并症,主要包括心血管疾病和呼吸系统疾病,术前完善相关检查并予以对症处理后,均能达到手术要求。随着生活水平的不断提高,住院患者中肥胖人群正逐渐上升,本研究中两组患者体重指数大部分在正常范围,两组比较差异无统计学意义。有学者认为^[10],超重或肥胖可增加围手术期并发症的发生率及死亡率,由于患者腹壁及腹腔脂肪堆积,手术操作空间狭小,术中暴露困难,手术难度增加,手术时间延长,同时患者心脏负荷较大,容易诱发心肌缺血和心力衰竭,甚至心跳骤停;此外,肥胖可能导致伤口氧气循环减少,胶原蛋白合成不足,抗生素浓度不足等,使患者术后容易出现术口脂肪液化、感染,导致术口愈合延迟甚至不愈合,从而延长住院时间^[11]。术前 CEA 水平可作为判断结直肠癌淋巴结转移和术后随访监测的重要指标^[12]。观察组中 32 例患者癌胚抗原(CEA)水平 ≥ 5 ng/mL,对照组中 30 例患者 CEA 水平 ≥ 5 ng/mL,CEA 是第一个肿瘤相关抗原,主要在上皮细胞来源肿瘤细胞的表面过度表达,并且能分泌到血液中,对于结直肠癌具有特异性,血清中高浓度的 CEA 水平常见于中晚期患者^[13],本次研究中通过测定患者 CEA 水平从而评估癌症进展,为结直肠癌患者的治疗提供参考依据。研究者发现肿瘤大小与肿瘤病理分级以及 T 分期之间呈显著正相关,而肿瘤大小与生存呈负相关,是预后风险预测的负变量^[14],本研究参考已有文献,以 5 cm 为临界值,将患者按肿瘤直径 ≥ 5 cm 和 < 5 cm 进行统计分析,观察组有 9 例患者肿瘤直径 ≥ 5 cm,对照组有 5 例患者肿瘤直径 ≥ 5 cm,两组之间比较差异无统计学意义。根据临床分期标准,纳入本次

研究为Ⅱ、Ⅲ期患者,这些患者尽管行根治性手术切除,但仍然无法消除由于医源性引起或本身游离于腹腔中的肿瘤细胞,因此,在切除肿瘤并完成肠腔吻合后进行灌注化疗,可以有效杀伤残留在腹腔中的肿瘤细胞,大大提高了综合治疗效果。然而对于Ⅰ期患者,肿瘤侵犯黏膜下层或固有肌层,肿瘤相对局限并且未发生淋巴结转移,单纯进行根治性切除,治疗效果较好,不需要进行腹腔灌注化疗;Ⅳ期患者处于疾病晚期,已经发生远处转移,以静脉化学药物治疗或靶向药物治疗为主,尽管部分患者进行姑息手术治疗同时术中灌注化疗,但无法评估灌注化疗的疗效,因此Ⅳ期患者不能作为本次研究对象。两组患者大部分采用腹腔镜微创手术治疗,腹腔镜手术伤口小,手术视野清晰,有效减少邻近器官损伤,节约手术时间,降低感染风险,恢复快,是目前大部分手术的首选方式。既往腹部大手术史可导致腹腔严重粘连,会给微创手术增加分离难度,术中可能产生副损伤,增加手术时间;此外,过度肥胖患者,皮下及腹腔脂肪堆积,微创手术操作空间狭小,因此这两类患者采用传统开放手术方式。对两组患者的手术方式进行比较,结果差异无统计学意义。

对比两组患者的胃肠道功能恢复情况,结果大致相仿,差异无统计学意义,由此可见洛铂应用于结直肠癌术中腹腔灌注化疗并不阻碍术后胃肠道功能的恢复,不延长术后住院时间。过去研究发现,由于腹腔灌注给药局部药物浓度高,对腹膜和肠道刺激明显,组织发生坏死而引起化学性腹膜炎,出现持续性剧烈疼痛症状^[15]。在本次研究中,对两组患者术后第1天、第2天、第3天进行疼痛评分并对比分析,结果差异无统计学意义,由此可见,洛铂不会引起化学性腹膜炎而产生腹痛症状,这可能与洛铂的酸碱度接近于人体pH值有关,对腹膜和肠道化学性刺激相对较少。

观察组与对照组患者均顺利完成手术,两组患者均未出现围手术期死亡病例和二次手术病例,术后均未发生吻合口出血、腹腔脓肿及心脑血管意外,对两组患者出现的术后并发症分别进行比较,差异均无统计学意义,出现并发症的患者经对症支持处理后均痊愈,表明洛铂并没有明显增加术后并发症的发病率。化疗药物可通过影响细胞的分裂过程从而影响生长因子的产生,进而导致吻合口及手术切口愈合延迟,观察组患者的引流管在夹闭4h后打开,洛铂对伤口的作用时间相对较短,大大降低了药物对伤口愈合的影响;液体量少、浓度高的腹腔灌注化疗可增加腹腔粘连的发生,从而导致粘连性肠梗阻,本次实验根据体表面积配成浓度为120mg/L的洛铂稀释液,液体量及浓度适中,有效避免了肠梗阻的发生。术后长期卧床可能产生膈下积液,导致肺脏活动受阻从而增加肺部感染发生率,

本研究的两组患者在麻醉清醒后尽早下床活动,促进肺部呼吸运动,同时有效引流化疗药物及腹腔积液,有效避免了肺部感染的发生。

骨髓功能抑制是洛铂常见毒副反应之一,通过进行血常规检查,对两组患者术前1天,术后第1天、第3天、第5天的白细胞、血小板、血红蛋白结果进行分析,差异均无统计学意义,由此可见,洛铂应用于术中腹腔灌注化疗对骨髓造血功能并不产生明显抑制作用。此外,洛铂的毒副反应还包括肝肾功损害以及胃肠道反应,在术前第1天、术后第1天、术后第3天进行肝功能和肾功能检查,结果显示ALT、AST、CREA、UREA结果均在正常范围,两组比较差异均无统计学意义,因此,洛铂在腹腔灌注化疗中不会对肾功能产生明显影响。观察组有5例、对照组有4例患者术后出现恶心、呕吐等胃肠道反应,经过统计学分析,结果差异无统计学意义,患者出现胃肠道反应考虑麻醉药物及术后胃肠道恢复引起,经过对症处理后症状均得到缓解。CD4⁺细胞与CD8⁺细胞是评估机体免疫功能的两个关键指标,两组患者均在术前1天、术后第1天、术后第7天进行T淋巴细胞亚群检测,对两组患者的结果进行分析,结果差异无统计学意义,诚然,洛铂也并没有显著抑制病人的免疫功能。洛铂在腹腔灌注化疗中对骨髓造血、肾功能、机体免疫功能影响甚微,这可能与洛铂的分子量大,不易透过腹膜—血浆屏障有关,同时肝脏存在首次效应,使得血液中的药物浓度相对较低,低药物浓度可减轻骨髓及免疫功能抑制。

总而言之,以上结果表明洛铂对患者的术后恢复、骨髓造血及免疫功能不会产生明显抑制作用,不增加术后并发症及不良反应,全身毒副作用小,应用于结直肠癌术中腹腔灌注化疗安全可行。两组患者均顺利完成术后全身静脉化疗,对两组患者进行6个月、12个月的术后随访,随访时进行了CT、内镜及血清的肿瘤标志物检查,对随访结果进行整理可得:观察组6个月复发转移率为0,12个月复发转移率5.00%;对照组6个月复发转移率为10.00%、12个月复发转移率为20.00%,由此可见,观察组6个月、12个月复发转移率的结果均优于对照组,鉴于此,本课题组可以认为洛铂应用于结直肠癌术中腹腔灌注化疗可明显降低结直肠癌患者的短期复发率,效果是令人满意的。术中腹腔灌注化疗作为目前消化道肿瘤治疗中一种有效的辅助治疗方式,其操作简便、术后并发症少、全身不良反应轻、临床疗效确切,在临床中值得进一步推广应用。

本实验仅对结直肠癌患者术中应用洛铂进行腹腔灌注化疗的安全性及近期临床疗效进行研究,未能对洛铂在其他肿瘤进行术中腹腔灌注治疗的安全性及疗效展开临床研究,并且本次实验样本例数相对较少,随

访时间较短。在往后的研究中,继续跟踪随访患者 3 年和 5 年的复发转移情况及生存率,同时关于洛铂在其他肿瘤行术中腹腔灌注化疗的安全性及有效性应该进行更多的临床试验,通过增加样本容量,测定更为准确的用药剂量和浓度,不断优化用药方案,从而减少并发症,降低不良反应发生风险,让更多的患者从中获益。

参考文献:

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 72(1): 7-33.
- [2] SIEGEL R L, TORRE L A, SOERJOMATARAM I, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence in young adults[J]. Gut, 2019, 68(12): 2179-2185.
- [3] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [4] VAAHTOMERI K, ALITALO K. Lymphatic vessels in tumor dissemination versus immunotherapy[J]. Cancer Res, 2020, 80(17): 3463-3465.
- [5] ZHA S J, LI T, ZHENG Q S, et al. Whether patients with stage II/III colorectal cancer benefit from adjuvant chemotherapy: a modeling analysis of literature aggregate data[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 826785.
- [6] SHANG A, WANG S, YANG Y P, et al. Effect and safety of intraoperative intraperitoneal chemotherapy on patients suffering from colorectal cancer[J]. World J Surg Oncol, 2021, 19(1): 84.
- [7] DILRUBA S, KALAYDA G V. Platinum-based drugs: past, present and future[J]. Cancer Chemother Pharma-

col, 2016, 77(6): 1103-1124.

- [8] ZHOU H T, JIANG J, GUAN X, et al. The short-term effect analysis of intraoperative intraperitoneal perfusion chemotherapy with lobaplatin for colorectal cancer[J]. J BUON, 2019, 24(2): 442-448.
- [9] SHAN L N, BAI B J, LV Y, et al. Lobaplatin suppresses proliferation and peritoneal metastasis of colorectal cancer in a preclinical model[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 108: 486-491.
- [10] LI Y, DENG J J, JIANG J. Relationship between body mass index and short-term postoperative prognosis in patients undergoing colorectal cancer surgery[J]. World J Clin Cases, 2023, 11(12): 2766-2779.
- [11] KASHIHARA H, SHIMADA M, YOSHIKAWA K, et al. The influence and countermeasure of obesity in laparoscopic colorectal resection [J]. Ann Gastroenterol Surg, 2021, 5(5): 677-682.
- [12] 曾国华, 邓品南, 唐海宗, 等. 大肠癌术前淋巴结转移列线图预测模型的建立和验证[J]. 右江民族医学院学报, 2020, 42(4): 459-462, 470.
- [13] SHAMSUDDIN S H, JAYNE D G, TOMLINSON D C, et al. Selection and characterisation of Affimers specific for CEA recognition[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 744.
- [14] DONG B T, CHEN Y P, LYU G R. Prognostic nomograms for predicting overall survival and cancer-specific survival of patients with very early-onset colorectal cancer: A population-based analysis [J]. Bosn J Basic Med Sci, 2022, 22(5): 803-817.
- [15] 陈力, 张小玲, 张伶俐. 临床药师参与治疗 5-氟尿嘧啶腹腔化疗致化学性腹膜炎病例的实践体会[J]. 中南药学, 2010, 8(11): 876-878.

收稿日期: 2024-01-04; 修回日期: 2024-02-25

(上接第 350 页)

- [6] YANG Y, GEORGE K C, SHANG W F, et al. Proton-pump inhibitors use, and risk of acute kidney injury: a meta-analysis of observational studies[J]. Drug Des Devel Ther, 2017, 11: 1291-1299.
- [7] OKAMOTO N, NAMBU T, MATSUDA Y, et al. Distal renal tubular acidosis that became exacerbated by proton pump inhibitor use[J]. Intern Med, 2012, 51(18): 2591-2595.
- [8] 王淑玲, 姜葵, 陈鑫, 等. 质子泵抑制剂诱发痛风性关节炎急性发作病例回顾并可能机制分析[J]. 世界华人消化杂志, 2017, 25(9): 852-856.
- [9] 单萌, 李开飞, 薛朝颖, 等. 长期大剂量使用质子泵抑制剂的严重不良反应和药学监护[J]. 中文科技期刊数据库(全文版)医药卫生, 2023(10): 12-15.
- [10] MEIER C R, JICK H. Omeprazole, other antiulcer drugs and newly diagnosed gout [J]. Br J Clin Pharmacol, 1997, 44(2): 175-178.

- [11] 袁钢. 质子泵抑制剂对痛风疾病活动性的影响[D]. 遵义: 遵义医学院, 2013.
- [12] 晏飞, 丁林宝, 张玉萍. 痛风性关节炎的诱发因素及伴发病的回顾性研究[J]. 上海医药, 2014, 35(20): 28-31.
- [13] 宋薇, 刘精东. 高尿酸血症和痛风的流行病学及影响因素研究进展[J]. 江西医药, 2013, 48(5): 459-462.
- [14] 郭伟, 孙静. 输血引发急性痛风性关节炎一例及其防治对策[J]. 实用医技杂志, 2012, 19(11): 1181.
- [15] 颜蓉, 胡娟, 梁杏花. 有痛风史的消化性溃疡出血患者痛风急性发作的危险因素分析[J]. 新医学, 2020, 51(6): 463-467.
- [16] 沈雪娇, 李燕, 王挺, 等. 痛风性关节炎血管内皮功能及其与尿酸水平的相关性[J]. 临床荟萃, 2023, 38(3): 241-244.
- [17] 黄叶飞, 杨克虎, 陈澍洪, 等. 高尿酸血症/痛风患者实践指南[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(7): 519-527.

收稿日期: 2023-11-12; 修回日期: 2023-12-10