

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2025.04.014

❖ 临床医学研究 ❖

# 静脉化疗联合腹腔精准持续热灌注化疗治疗晚期卵巢癌的疗效

王立霞, 姚秀玲, 梁焕, 刘树雨, 戴艳丽

(衡水市第二人民医院妇科, 河北 衡水 053000)

**【摘要】目的:** 探讨晚期卵巢癌患者应用静脉化疗联合精准持续循环腹腔热灌注化疗(IPHC)的临床效果。**方法:** 选取100例晚期卵巢癌患者作为研究对象,按照干预方式不同分为对照组和观察组,每组各50例。对照组采取紫杉醇+卡铂静脉化疗方案治疗;观察组在对照组基础上联合IPHC治疗。比较两组患者临床疗效、肿瘤标志物[癌胚抗原(CEA)、甲胎蛋白(AFP)、碱性成纤维生长因子(bFGF)、人附睾蛋白4(HE4)]、免疫细胞指标(CD3<sup>+</sup>T细胞、CD4<sup>+</sup>T细胞、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T细胞比值)、不良反应及生存情况。**结果:** 治疗后,与对照组比较,观察组临床总控制率更高( $P < 0.05$ ),CEA、AFP、bFGF、HE4水平均更低( $P < 0.05$ );观察组CD3<sup>+</sup>T细胞、CD4<sup>+</sup>T细胞、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T细胞比值水平均更高( $P < 0.05$ );两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );随访12个月,两组生存曲线比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论:** IPHC联合TC静脉化疗对晚期卵巢癌患者有一定的疗效,能够降低其肿瘤标志物,提高免疫功能,且不增加不良反应。

**【关键词】** 晚期卵巢癌;精准持续循环腹腔热灌注化疗;静脉化疗;肿瘤标志物

**【中图分类号】** R737.31 **【文献标志码】** A

## Efficacy of intravenous chemotherapy combined with precise continuous circulation intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in the treatment of advanced ovarian cancer

WANG Li-xia, YAO Xiu-ling, LIANG Huan, LIU Shu-yu, DAI Yan-li

(Department of Gynecology, the Second People's Hospital of Hengshui, Hengshui 053000, Hebei, China)

**【Abstract】 Objective:** To explore the clinical effects of intravenous chemotherapy combined with IPHC on patients with advanced ovarian cancer (AOC). **Methods:** Totally 100 patients with AOC were divided into two groups by means of different intervention methods. 50 patients in the control group were treated with paclitaxel + carboplatin for intravenous chemotherapy, and the other 50 patients in the observation group were combined with IPHC on the basis of the control group. The clinical efficacy, tumor markers [carcinoembryonic antigen (CEA), alpha-fetoprotein (AFP), basic fibroblast growth factor (bFGF), human epididymis protein 4 (HE4)], immune cell indicators (CD3<sup>+</sup>T cell, CD4<sup>+</sup>T cell, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T cell ratio), adverse reactions and survival status were compared between the two groups. **Results:** After treatment, compared with the control group, the total clinical control rate in the observation group was higher ( $P < 0.05$ ). The levels of CEA, AFP, bFGF and HE4 in the observation group were lower compared with those in the control group ( $P < 0.05$ ). The levels of CD3<sup>+</sup>T cell, CD4<sup>+</sup>T cell and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T cell ratio were higher in the observation group ( $P < 0.05$ ). There was no statistical significance in the incidence of adverse reactions between groups ( $P > 0.05$ ). After 12 months of follow-up, the survival curve revealed no statistical difference between both groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** IPHC combined with TC intravenous chemotherapy has certain efficacy on patients with AOC, and it can reduce the tumor markers and enhance the immune function, and it will not additionally increase adverse reactions.

**【Key words】** Advanced ovarian cancer; Precise continuous circulation intraperitoneal hyperthermic chemotherapy; Intravenous chemotherapy; Tumor markers

卵巢癌是临床上常见的恶性肿瘤,具有较高的病死率<sup>[1]</sup>。而对于早期卵巢癌来说,症状不够明显,导致多数患者确诊时病情已步入晚期,不利于患

者预后<sup>[2]</sup>。因此对于晚期患者多实施放化疗等手段治疗,以帮助患者延长生存时间<sup>[3]</sup>。但经临床实践发现,术后应用紫杉醇+卡铂(paclitaxel and car-

基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20221493)

作者简介:王立霞(1985-),女,主治医师。E-mail:wang065750@163.com

通讯作者:姚秀玲。E-mail:yq811025@163.com

boplatin, TC) 一线化疗方案, 患者治疗后的生存率仍然不高<sup>[4]</sup>。因此临床上仍需进一步探索更有效的治疗方法。精准持续循环腹腔热灌注化疗 (intraoperative peritoneal hyperthermic chemotherapy, IPHC) 是近年来临床上新发展的一项化疗技术, 其主要是将化疗药物灌注入患者腹腔中, 并利用高温条件达成循环灌注, 以此实现化疗与热疗的协同治疗, 达到抗肿瘤目的<sup>[5]</sup>。但目前国内外相关报道仍较少, 其在卵巢癌患者中的应用效果仍需要进一步研究验证。此外, 在既往报道中多关注治疗效果, 对患者免疫功能及肿瘤标志物的对比性报道较少。基于此, 本研究旨在探讨 IPHC 联合 TC 静脉化疗治疗晚期卵巢癌的治疗效果及免疫功能和肿瘤标志物的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2022 年 12 月衡水市第二人民医院收治的 100 例晚期卵巢癌患者作为研究对象。按照干预方式不同分为对照组 ( $n = 50$ ) 和观察组 ( $n = 50$ )。纳入标准: (1) 符合卵巢癌的诊断标准<sup>[6]</sup>; (2) 存在阴道不规则出血、小腹疼痛等症状; (3) 均行卵巢癌减灭术, 且效果满意; (4) 经术后病

理检查确诊为卵巢癌; (5) 术后存在可测量病灶; (6) 患者均知晓并同意参与本研究。排除标准: (1) 重要器官功能性障碍者; (2) 病灶直径  $< 1$  cm; (3) 精神状态异常, 无法正常沟通; (4) 妊娠期、哺乳期妇女; (5) 合并其他恶性肿瘤。该研究经医院伦理委员会审核批准。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 1.2 方法

对照组患者行卵巢癌减灭术, 1 周后, 给予 TC 静脉化疗方案治疗。第 1 天: 给予  $175 \text{ mg/m}^2$  紫杉醇静脉滴注和  $80 \text{ mg/m}^2$  卡铂静脉滴注。共 6 次。观察组患者则在上述治疗基础上给予 IPHC 方案治疗。在卵巢癌减灭术后第 1 天给予  $90 \text{ mg}$  顺铂与 TC 静脉化疗用药一起共同灌注; 第 3、5 天  $60 \text{ mg}$  顺铂灌注; 第 5 天治疗后于患者腹腔内注入  $60 \text{ mg}$  顺铂, 24 h 后放开后夹闭的灌注管, 灌注  $4\ 000 \text{ mL}$  恒温生理盐水, 灌注速率为  $500 \text{ mL/min}$ , 灌注时间为  $1 \text{ h}$ , 恒温温度为  $43 \text{ }^\circ\text{C}$ 。每次 IPHC 治疗结束后 1 周再开展 TC 静脉化疗, 用药方案与对照组一致, 仅时间不一致, 共 5 次。21 d 为 1 个周期, 两组均持续治疗 6 个周期。

表 1 两组患者一般资料对比 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

组别	年龄(岁)	临床分期		体质量指数 ( $\text{kg/m}^2$ )	病理类型		
		III b	IV		浆液性腺癌	黏液性腺癌	子宫内膜样癌
对照组 ( $n = 50$ )	$58.13 \pm 6.28$	35 (70.00)	15 (30.00)	$21.32 \pm 1.64$	35 (70.00)	11 (22.00)	4 (8.00)
观察组 ( $n = 50$ )	$59.01 \pm 7.13$	33 (66.00)	17 (34.00)	$20.97 \pm 1.56$	36 (72.00)	9 (18.00)	5 (10.00)
$t/\chi^2$ 值	0.654	0.184		1.093	0.325		
$P$ 值	0.514	0.668		0.276	0.850		

### 1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 参照实体瘤疗效评价标准<sup>[7]</sup> 治疗结束 1 个月后进行评估。完全缓解: 治疗后病灶完全消失; 部分缓解: 病灶缩小幅度  $\geq 50\%$ ; 疾病稳定: 病灶缩小幅度  $< 50\%$ ; 疾病进展: 病灶增大幅度  $\geq 20\%$ 。临床总控制率 = (完全缓解 + 部分缓解) 例数/总例数  $\times 100\%$ 。

1.3.2 肿瘤标志物 在治疗前、后分别采集患者空腹静脉血  $6 \text{ mL}$ , 分为两份, 一份离心 ( $2\ 500 \text{ r/min}$ ,  $10 \text{ min}$ ) 后, 采用双抗夹心酶联免疫吸附法检测人附睾蛋白 4 (human epididymal protein 4, HE4); 采用酶联免疫吸附法检测碱性成纤维生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF); 采用化学发光法检测甲胎蛋白 (alpha fetoprotein, AFP)、癌胚抗原 (carcino-embryonic antigen, CEA)。

1.3.3 免疫细胞指标 另一份血液标本采用流式细胞仪 (生产厂家: 上海实维实验仪器技术有限公司; 型号: Accuri Ce) 检测  $\text{CD4}^+ \text{T}$  细胞、 $\text{CD3}^+ \text{T}$  细胞、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+ \text{T}$  细胞比值。

1.3.4 不良反应 统计患者治疗后不良反应发生情况。

1.3.5 生存情况 以电话方式随访 12 个月, 每 3 个月进行 1 次随访, 记录患者的生存及死亡情况。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用独立样本  $t$  检验, 组内比较采用配对样本  $t$  检验; 计数资料用 [ $n(\%)$ ] 表示, 组间对比用独立样本  $\chi^2$  检验; 采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 组间对比用 Log-rank 检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

观察组的临床总控制率高于对照组 ( $\chi^2 = 9.653, P = 0.002$ )。见表 2。

### 2.2 两组患者肿瘤标志物比较

治疗前,两组患者肿瘤标志物比较,差异均无统

计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后,观察组的 HE4、AFP、bFGF、CEA 均低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 2 两组患者临床疗效对比 [ $n(\%)$ ]

组别	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	总控制
对照组 ( $n=50$ )	2(4.00)	22(44.00)	14(28.00)	12(24.00)	24(48.00)
观察组 ( $n=50$ )	11(22.00)	28(56.00)	7(14.00)	4(8.00)	39(78.00)

表 3 两组患者肿瘤标志物对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	HE4 (pmol/L)		AFP (ng/mL)		bFGF (ng/L)		CEA (ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 ( $n=50$ )	244.16 ± 30.52	95.31 ± 27.46 <sup>①</sup>	88.53 ± 9.52	45.47 ± 11.42 <sup>①</sup>	122.61 ± 28.18	91.56 ± 19.32 <sup>①</sup>	27.24 ± 4.35	15.98 ± 3.63 <sup>①</sup>
观察组 ( $n=50$ )	251.46 ± 29.41	53.59 ± 12.65 <sup>①</sup>	87.95 ± 9.45	40.42 ± 9.15 <sup>①</sup>	119.82 ± 22.59	71.89 ± 15.31 <sup>①</sup>	27.41 ± 4.58	10.45 ± 1.55 <sup>①</sup>
<i>t</i> 值	1.217	9.757	0.305	2.440	0.546	5.642	0.190	9.906
<i>P</i> 值	0.226	<0.001	0.760	0.016	0.586	<0.001	0.849	<0.001

①  $P < 0.05$ , 与同组治疗前比较。

### 2.3 两组患者免疫细胞指标比较

治疗前,两组免疫细胞指标比较,差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后,观察组的 CD4<sup>+</sup>T 细

胞、CD3<sup>+</sup>T 细胞、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T 细胞比值均高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组患者免疫功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	CD4 <sup>+</sup> T 细胞		CD3 <sup>+</sup> T 细胞		CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> T 细胞比值	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 ( $n=50$ )	34.28 ± 2.86	36.52 ± 3.24 <sup>①</sup>	62.85 ± 5.56	67.82 ± 6.05 <sup>①</sup>	0.91 ± 0.22	1.28 ± 0.26 <sup>①</sup>
观察组 ( $n=50$ )	33.62 ± 2.83	42.61 ± 4.72 <sup>①</sup>	62.88 ± 6.62	76.51 ± 7.95 <sup>①</sup>	0.93 ± 0.19	1.91 ± 0.51 <sup>①</sup>
<i>t</i> 值	1.159	7.521	0.024	6.150	0.486	7.781
<i>P</i> 值	0.248	<0.001	0.980	<0.001	0.627	<0.001

①  $P < 0.05$ , 与同组治疗前比较。

### 2.4 两组患者不良反应比较

两组患者的不良反应发生率比较,差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.360, P = 0.548$ )。见表 5。

表 5 两组患者不良反应发生率比较 [ $n(\%)$ ]

组别	肾功能损害	骨髓抑制	腹膜炎	合计
对照组 ( $n=50$ )	4(8.00)	20(40.00)	2(4.00)	26(52.00)
观察组 ( $n=50$ )	3(6.00)	15(30.00)	5(10.00)	23(46.00)

### 2.5 两组患者生存情况分析

随访时间为 12 个月,观察组的累积生存率为 78.00% (39/50),对照组为 72.00% (36/50),两组患者生存率比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

目前临床上对于晚期卵巢癌患者行最大化的肿瘤减灭术来控制病情进展已达成一共识,但赫晓磊等<sup>[8]</sup>研究发现,在减灭术中尽管最大程度的切除肿瘤组织、清扫淋巴结,都无法避免癌细胞发生腹腔、盆腔的转移。因此在术后需配合开展化疗手段,以尽可能的杀灭肿瘤细胞。卵巢癌患者对于 TC 化疗方案具有较高的敏感度,而裴乃枢等<sup>[9]</sup>研究发现

以静脉为用药途径进行化疗,化疗药物无法完全抵达腹腔、盆腔部位,因此难以帮助晚期卵巢癌患者控制肿瘤扩散,导致其预后往往不佳。因此需针对晚期的卵巢癌患者,进一步完善治疗方案。IPHC 是目前临床上一种新型的肿瘤治疗方法,因正常组织与肿瘤组织对于温度具有不同的耐受程度,故 IPHC 通过发挥化疗和热疗的协同作用,在治疗中使用大量的灌注液对于病区进行机械化冲洗,以杀灭肿瘤细胞,同时还能降低肿瘤复发及转移的概率<sup>[10]</sup>。

本研究显示,在治疗后观察组患者的临床总控制率更高于对照组患者,与陈艳惠等<sup>[11]</sup>研究结果相符,提示联合 IPHC 治疗可帮助患者有效控制病情进展。分析其可能原因:IPHC 可直接将化疗药物作用于患者腹腔、盆腔,药物直接与肿瘤细胞接触,导致药物浓度更高、维持时间更长,从而能发挥更好的治疗效果。同时 IPHC 是将化疗与热疗进行联合,而热疗是基于正常及肿瘤细胞对于热度敏感度不同而精准实施,一般情况下正常组织细胞可耐受高达 47℃ 的环境,而肿瘤细胞在接触到持续 1 h 的 43℃ 的高温后会出现不可逆的损害,进而在 IPHC 治疗

中通过设定好上述条件,腹腔化疗联合热疗作用的途径,以此实现双重抗肿瘤作用。CEA是一种广谱肿瘤标志物;AFP也是一种糖蛋白,在健康成人的血清中其含量极低,目前AFP主要适用于原发性肝癌的诊断<sup>[12]</sup>。bFGF是一种具有生物活性的蛋白质,其在多种肿瘤细胞的生长及分化中发挥着一定的作用<sup>[13]</sup>。HE4是一种肿瘤标志物,在卵巢癌患者机体中可高表达<sup>[14]</sup>。本研究显示,观察组患者经治疗后上述肿瘤标志物均明显更低,与章婷等<sup>[15]</sup>研究结果相符,提示联合IPHC治疗能降低肿瘤标志物水平。分析肿瘤标志物水平降低的原因,可能与观察组患者临床总控制率更高有关。

CD3<sup>+</sup>T细胞、CD4<sup>+</sup>T细胞及CD8<sup>+</sup>T细胞属免疫细胞,其中CD3<sup>+</sup>T细胞、CD4<sup>+</sup>T细胞均属成熟T细胞<sup>[16]</sup>;而CD8<sup>+</sup>T细胞则属细胞毒性T细胞<sup>[17]</sup>。当肿瘤患者免疫功能下降,会致使病情进展。本研究显示,在进行治疗后,观察组患者的CD4<sup>+</sup>T细胞、CD3<sup>+</sup>T细胞、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T细胞比值较对照组更高,与苏静<sup>[18]</sup>研究结果相符。分析原因:在IPHC治疗的热效应之下,能积极作用于机体正常组织系统,特别是对于免疫系统来说,在促进机体血液循环及血管扩张后,更有利于增强机体免疫能力,以此使得免疫机制发挥自身作用积极抵御肿瘤细胞,这可能是本研究中,联合IPHC治疗后患者免疫功能增强的原因之一<sup>[19]</sup>。

本研究中,两组不良反应发生率无统计学差异,与李双月等<sup>[20]</sup>研究结果基本一致。在联合治疗方案中患者腹膜炎发生率比对照组要高,可能与顺铂在腹腔内直接与胃肠道进行接触有关,但患者在经过积极对症处理后,腹膜炎情况均得到了有效控制,且其他不良反应并未高于对照组,说明联合IPHC治疗不会额外增加患者其他不良反应,具有良好的安全性。

综上,IPHC联合TC静脉化疗治疗晚期卵巢癌有一定的疗效,且可降低肿瘤标志物水平,在改善患者免疫功能方面更优,且具有一定的安全性,但对于患者短期预后的积极影响不大。

#### 参考文献

[1] 汪莹,姚满红,刘玉凤,等.卵巢癌患者癌组织MMP-10、IL-17A、HMGB1表达与病情严重程度的相关性[J].川北医学院学报,2024,39(5):685-687,706.  
[2] 荣欣,吴治敏,王艳,等.术前预康复在晚期卵巢癌患者中的临床应用效果[J].肿瘤预防与治疗,2024,37(5):421-428.  
[3] Yang L, Xie HJ, Li YY, et al. Molecular mechanisms of platinum-based chemotherapy resistance in ovarian cancer (Review) [J].

Oncology Reports, 2022, 47(4):82.  
[4] 张春艳,冯世香,王光慧.紫杉醇与卡铂联合对晚期卵巢癌患者血清血管内皮生长因子及肿瘤标志物的影响[J].临床和实验医学杂志,2023,22(10):1080-1084.  
[5] Filis P, Mauri D, Markozannes G, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for the management of primary advanced and recurrent ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials [J]. ESMO Open, 2022, 7(5):100586.  
[6] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会.中国卵巢上皮性癌维持治疗专家共识(2020) [J].中国实用妇科与产科杂志,2020,36(3):234-238.  
[7] WHO. WHO handbook for reporting results of cancer treatment [M]. Geneva: World Health Organization, 1979:48.  
[8] 赫晓磊,青璐,王佳.全腹CT评分与Fagotti评分对晚期卵巢癌患者行R0减灭术术前评估的效果比较[J].中国性科学,2024,33(6):70-73.  
[9] 裴乃枢,李宗涛,顾笑梅,等. Wip1基因沉默对卵巢癌细胞紫杉醇化疗敏感性的影响研究[J].重庆医学,2024,53(13):1921-1926.  
[10] Tsuyoshi H, Inoue D, Kurokawa T, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for gynecological cancer [J]. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2020, 46(9):1661-1671.  
[11] 陈艳惠,郭丽娜,祝欣,等.晚期卵巢癌经TP联合腹腔热灌注化疗后临床疗效及CEA、CA125变化分析[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(7):1225-1228.  
[12] Liu T, Li X, Liu D, et al. Increased serum CA125 II, but not CEA, CA19-9, AFP or CA72-4 in colon cancer compared to rectal cancer [J]. British Journal of Biomedical Science, 2021, 78(4):218-220.  
[13] Şen HS, Yalçın B, Canpınar H, et al. Serum levels of VEGF and bFGF in infantile hemangiomas treated with propranolol [J]. The Turkish Journal of Pediatrics, 2020, 62(6):979-985.  
[14] 冯艾,张琳,陈艳娟.不同绝经状态女性血清HE4、CA125和ROMA指数在卵巢癌诊断中的意义[J].西安交通大学学报(医学版),2018,39(1):78-83.  
[15] 章婷,何莉茹,王艳艳.腹腔热灌注化疗联合TP化疗对晚期卵巢癌的疗效研究[J].实用癌症杂志,2019,34(9):1470-1473.  
[16] Zohouri M, Mehdipour F, Razmkhah M, et al. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>T cells: a distinct subset or a heterogeneous population? [J]. International Reviews of Immunology, 2021, 40(4):307-316.  
[17] 张翀,金海振,周纯,等.癸酸能够活化CD8<sup>+</sup>T细胞并提高其抗肿瘤免疫反应能力[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2024,31(5):437-444.  
[18] 苏静.静脉联合腹腔热灌注化疗对晚期卵巢癌疗效及免疫功能的影响[J].中国现代医学杂志,2014,24(10):107-109.  
[19] 尹航.培美曲塞联合顺铂对老年晚期卵巢癌腹腔热灌注化疗患者免疫功能及骨髓抑制的影响[J].湖南师范大学学报(医学版),2021,18(5):159-162.  
[20] 李双月,梁春波.腹腔热灌注联合紫杉醇化疗在卵巢癌晚期患者中应用临床观察[J].临床军医杂志,2019,47(7):712-713,715.

(收稿日期:2024-10-13

修回日期:2025-02-20)