

· 临床研究 ·

术中雷替曲塞腹腔灌洗在结直肠癌根治术后 预防复发的效果

张红彬, 李蜀华, 曹万龙

四川省自贡市第一人民医院普外科, 四川 自贡 643000

摘要: **目的** 探讨术中雷替曲塞腹腔灌洗在结直肠癌根治术后预防复发的效果及对肿瘤标志物水平的影响。**方法** 收集 2015 年 1 月至 12 月自贡市第一人民医院收治的 64 例 T4 大肠癌患者随机分为实验组和对照组(各 32 例)。两组患者皆行结直肠癌根治术,对照组患者术中以生理盐水灌注腹腔,实验组患者术中则以雷替曲塞腹腔灌洗,比较两组患者治疗前后肿瘤标志物、毒性指标、相关临床指标以及 1 年复发转移、生存率、术后不良反应率。**结果** 治疗后,实验组患者血管内皮生长因子(VEGF) [(324.40 ± 66.73) pg/ml vs (420.76 ± 34.92) pg/ml]、骨桥蛋白(OPN) [(57.12 ± 16.35) ng/ml vs (80.20 ± 21.35) ng/ml]、癌胚抗原(CEA) [(3.18 ± 1.04) ng/ml vs (5.84 ± 1.80) ng/ml]与糖类抗原 199(CA199) [(4.16 ± 2.15) μg/ml vs (8.33 ± 3.47) μg/ml]水平均显著低于对照组(P 均 < 0.01),1 年复发转移率明显低于对照组(6.25% vs 25.00%, $\chi^2 = 4.267, P = 0.039$)。**结论** 术中雷替曲塞腹腔灌洗在结直肠癌根治术后预防复发的效果显著,可明显降低患者血清 VEGF、OPN、CEA 及 CA199 水平,降低 1 年复发转移率。

关键词: 雷替曲塞; 腹腔灌洗; 结直肠癌根治术; 复发; 血管内皮生长因子; 骨桥蛋白; 癌胚抗原; 糖类抗原 199

中图分类号: R 735.3 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2018)04-0521-03

Effect of intra-operative peritoneal lavage with Raltitrexed on preventing recurrence after radical resection of colorectal carcinoma

ZHANG Hong-bin, LI Shu-hua, CAO Wan-long

General Surgery Department, Zigong First People's Hospital, Zigong, Sichuan 643000, China

Abstract: Objective To investigate the effect of intra-operative peritoneal lavage with Raltitrexed on preventing recurrence and the level of tumor markers after radical resection of colorectal carcinoma. **Methods** A total of 64 T4 colorectal carcinoma patients who were treated in Zigong First People's Hospital from January 2015 to December 2015 were divided into experimental group and control group randomly (32 cases each). Both groups were treated with radical resection of colorectal carcinoma. In the control group, patients were received intra-operative peritoneal lavage with saline, and the patients in the experimental group were treated with Raltitrexed instead. The pre- and post-operative level of tumor markers, toxic indicators and related clinical indicators, recurrence and survival after 1 year and rate of postoperative adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The postoperative level of vascular endothelial growth factor (VEGF), osteopontin (OPN), carcino-embryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen (CA)-199 in experimental group were all lower than those in control group [(324.40 ± 66.73) pg/ml vs (420.76 ± 34.92) pg/ml, (57.12 ± 16.35) ng/ml vs (80.20 ± 21.35) ng/ml, (3.18 ± 1.04) ng/ml vs (5.84 ± 1.80) ng/ml, (4.16 ± 2.15) μg/ml vs (8.33 ± 3.47) μg/ml, all $P < 0.05$]. The rate of recurrence in experimental group was lower than that in control group (6.25% vs 25.00%, $\chi^2 = 4.267, P = 0.039$). **Conclusion** Using Raltitrexed in intra-operative peritoneal lavage has a significant effect on preventing recurrence after radical resection of colorectal carcinoma, which could decrease the levels of serum VEGF, OPN, CEA and CA-199 and one-year recurrence rate.

Key words: Raltitrexed; Peritoneal lavage; Radical resection of colorectal carcinoma; Recurrence; Vascular endothelial growth factor; Osteopontin; Carcino-embryonic antigen; Carbohydrate antigen-199

结直肠癌因发病隐匿、进展迅速、恶性程度高等特点,早期难以诊断发现,因此预后效果不佳,严重威胁患者生命健康与生活质量^[1-2]。结直肠癌根治术是针对该病最有效的治疗方案,但术后复发率较高,因此临床上常在术中施以腹腔热灌注干预以提高抗癌效果,降低复发率^[3-4]。为探讨术中雷替曲塞腹腔灌注在结直肠癌根治术后预防复发的效果,对本院 64 例患者进行临床观察并报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 1 月至 12 月本院收治的 T4 大肠癌患者 64 例随机分为两组,每组 32 例。所有患者均满足《新编常见恶性肿瘤诊治规范》中关于 T4 大肠癌的诊断标准^[5],且经影像学、病理学、细胞学检验确诊,同时排除^[6-7]:(1)合并或已有其他部位转移的恶性肿瘤患者;(2)预计生存期 < 3 个月或存在远期失访风险患者;(3)合并心、脑、肝、肾功能障碍患者等。其中,实验组患者男 21 例,女 11 例;年龄 51 ~ 78 (65.3 ± 10.6) 岁;结肠癌 24 例,直肠癌 8 例。对照组患者男 20 例,女 12 例;年龄 50 ~ 80 (66.9 ± 11.3) 岁;结肠癌 26 例,直肠癌 6 例。两组患者一般情况比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。

1.2 方法 两组患者给予结直肠癌根治术,即气管插管全麻后取截石位,取腹部相应切口并逐层分离组织,暴露术野,探查肿瘤组织,结扎静脉与动脉,并于肿瘤上下端肠管以纱布条结扎,根据肿瘤位置行相应区域淋巴结清扫术等,缝合前以 2 000 ml 生理盐水冲洗腹腔后吸出;对照组此时以 250 ml 生理盐水灌注

腹腔,夹闭引流管后 4 h 开放;实验组此时采用雷替曲塞(南京正大天晴药业,国药准字 H20090325)腹腔灌注,即将 4 mg 雷替曲塞溶于 43 °C 的 250 ml 生理盐水中灌注至腹腔,夹闭引流管后 4 h 开放。

1.3 检测指标 观察两组肿瘤相关指标[血管内皮生长因子(VEGF)、骨桥蛋白(OPN)、癌胚抗原(CEA)与糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)199]及毒性指标[红细胞计数(RBC)、白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、血肌酐(Cr)与尿素氮(BUN)]。酶联免疫吸附法测定 VEGF、OPN、CEA 与 CA199;血常规和肝肾功能检查测定 RBC、WBC、PLT、ALT、AST、Cr 与 BUN 等。患者肛门排气、排便恢复即可判定肠道功能逐渐恢复,并记录时间。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 19.0 软件分析数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用成组 t 检验和配对 t 检验;计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后肿瘤标志物与毒性指标比较

两组治疗前各项肿瘤标志物与毒性指标均无统计学差异(P 均 > 0.05)。治疗后两组 VEGF、OPN、CEA 与 CA199 水平均显著降低,且实验组优于对照组(P 均 < 0.01)。

2.2 两组患者相关临床指标、1 年复发转移、生存率与术后不良反应率比较 实验组患者 1 年复发转移率明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),

表 1 两组患者治疗前后肿瘤标志物与毒性指标比较 ($n = 32, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	VEGF (pg/ml)	OPN (ng/ml)	CEA (ng/ml)	CA199 ($\mu\text{g/ml}$)	RBC ($\times 10^9/\text{L}$)
实验组	治疗前	530.45 ± 87.52	112.33 ± 35.68	14.07 ± 5.18	17.27 ± 8.93	3.75 ± 0.71
	治疗后	324.40 ± 66.73 ^{*#}	57.12 ± 16.35 ^{*#}	3.18 ± 1.04 ^{*#}	4.16 ± 2.15 ^{*#}	3.40 ± 0.90
对照组	治疗前	535.01 ± 92.64	112.60 ± 40.15	14.28 ± 5.01	14.51 ± 7.85	3.83 ± 0.81
	治疗后	420.76 ± 34.92 [*]	80.20 ± 21.35 [*]	5.84 ± 1.80 [*]	8.33 ± 3.47 [*]	3.56 ± 0.70

组别	WBC ($\times 10^9/\text{L}$)	PLT ($\times 10^9/\text{L}$)	ALT (U/L)	AST (U/L)	Cr ($\mu\text{mol/L}$)	BUN (mmol/L)	
实验组	治疗前	6.31 ± 1.18	179.45 ± 49.38	15.20 ± 2.44	18.40 ± 3.34	74.13 ± 7.89	4.40 ± 0.75
	治疗后	7.24 ± 2.31	195.50 ± 52.76	16.24 ± 2.67	19.50 ± 3.07	75.95 ± 8.15	4.44 ± 0.83
对照组	治疗前	6.15 ± 1.47	180.35 ± 51.66	15.14 ± 2.38	18.52 ± 3.72	74.38 ± 8.09	4.32 ± 0.89
	治疗后	7.02 ± 2.48	187.70 ± 56.41	15.60 ± 2.21	18.80 ± 3.6	74.75 ± 8.34	4.29 ± 0.79

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;与对照组比较,# $P < 0.01$ 。

表 2 两组患者相关临床指标、1 年复发转移率、生存率与术后不良反应率 [$n = 32$, 例(%)]

组别	肠道功能恢复	1 年复发转移率	1 年生存率	不良反应					
	时间(d, $\bar{x} \pm s$)			恶心、呕吐	腹痛	腹泻	腹胀	肠梗阻	腹腔出血
实验组	3.50 ± 1.31	2(6.25)	32(100.00)	1(3.13)	3(9.38)	2(6.25)	3(9.38)	1(3.13)	0
对照组	3.87 ± 1.28	8(25.00)	28(87.50)	2(6.25)	4(12.50)	3(9.38)	6(18.75)	0	1(3.13)
χ^2 值	1.143	4.267	2.400	0.000	0.000	0.000	0.517	-	-
P 值	0.257	0.039	0.121	1.000	1.000	1.000	0.472	1.000 [*]	1.000 [*]

注:*表示确切概率法。

1 年生存率略高于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组肠道功能恢复时间及不良反应发生率差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 2。

3 讨论

结直肠癌因发病隐匿,且往往发展迅速、恶性程度较高,早期诊断难度较大,因此来院诊治的患者多处于Ⅲ期以上^[8-9]。结直肠癌根治术是治疗该病的最有效方案之一,在术后结合辅助化疗,1 年生存率可高达 64%,但结直肠癌根治术无法完全清除腹腔内残存的游离癌细胞与微小癌灶,因此具有极高的术后复发率^[10-11],可发生远处转移^[12]、腹膜转移^[13]。T4 期结直肠癌可外侵至浆膜外,易于脱离种植,是腹膜转移癌的独立危险因素,约有 24% 的结直肠癌根治术患者可发生腹膜转移,因此如何有效清除结直肠癌根治术所残存的游离癌细胞与微小癌灶是提高患者生存率与降低复发率的根本途径^[14-15]。

腹腔热灌注化疗是针对恶性肿瘤腹腔内复发与转移的重要辅助治疗方案,因具备药代动力学与流体动力学的优势,并利用热疗与化疗等干预,可发挥高选择性局部化疗作用,是清除腹腔内游离癌细胞与微小癌灶的最佳方案,因此在临床上应用广泛^[16-17]。雷替曲塞是最新一代水溶性胸苷酸合成抑制剂,属于喹唑啉叶酸盐类似物,可在体内被细胞主动摄取,迅速被叶酸基聚合谷氨酸合成酶代谢为一系列多聚谷氨酸类化合物,并发挥更强的胸苷酸合成抑制作用,降低癌细胞 DNA 合成,从而发挥癌细胞毒性作用^[18-19]。雷替曲塞在胃癌治疗领域应用较为广泛,但在结直肠癌治疗领域尚处于初级阶段,因此具有一定的临床研究价值。

为探讨术中雷替曲塞腹腔灌注在结直肠癌根治术后预防复发的效果,笔者对本院 32 例结直肠癌根治术患者术中雷替曲塞腹腔灌注,并与予生理盐水腹腔灌注的患者进行对照分析。结果显示,实验组患者治疗后 VEGF、OPN、CEA 与 CA199 水平均显著性低于对照组,1 年复发转移率明显低于对照组。术中雷替曲塞腹腔灌注可明显降低结直肠癌患者癌症标志物水平,有效清除腹腔内游离癌细胞与微小癌灶,从而降低 1 年复发转移率。综上所述,术中雷替曲塞腹腔灌注在结直肠癌根治术后预防复发的效果显著。

参考文献

[1] 屈涛,周爱萍,张弘纲,等.以雷替曲塞为基础的方案二线后治疗晚期结直肠癌的临床研究[J].癌症进展,2015,13(2):179.
[2] 宋文灿,潘明,徐金发,等.雷替曲塞联合奥沙利铂在结直肠癌

一线治疗失败后的临床应用[J].安徽医学,2014,35(5):641-643,644.

- [3] 杨建伟,林锦源,高炜,等.雷替曲塞/贝伐珠单抗联合伊立替康或奥沙利铂方案治疗晚期结直肠癌的临床观察[J].临床肿瘤学杂志,2013,18(1):70-73.
[4] 岳顺,冯永,张大红,等.雷替曲塞联合奥沙利铂治疗晚期结直肠癌的疗效及对肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-2 的影响[J].实用临床医药杂志,2017,21(3):45-47,51.
[5] 方喜生,刘国龙,关明媚,等.雷替曲塞联合奥沙利铂及局部放射治疗晚期直肠癌 22 例疗效观察[J].广东医学,2013,34(19):3024-3027.
[6] 雷叶青,王海裕,王艺玲,等.雷替曲塞联合奥沙利铂二线治疗晚期结直肠癌的疗效观察[J].黑龙江医药,2016,29(2):282.
[7] 刘连科,邵明雯,孙婧,等.雷替曲塞联合伊立替康三线治疗晚期结直肠癌疗效及安全性分析[J].实用临床医药杂志,2013,17(24):111-112.
[8] Lv J, Liu N, Liu KW, et al. A randomised controlled phase II trial of the combination of XELOX with thalidomide for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer[J]. Cancer Biol Med, 2012, 9(2):111-114.
[9] 张新龙,唐晓军.雷替曲塞联合奥沙利铂经肝动脉化疗栓塞治疗结直肠癌肝转移的临床效果[J].江苏医药,2016,42(7):810-812.
[10] 鲁小敏,刘晓岗.伊立替康联合雷替曲塞治疗晚期结直肠癌 30 例临床观察[J].交通医学,2015,29(1):56-58.
[11] 刘淑红.雷替曲塞联合伊立替康一线治疗晚期结直肠癌的临床研究[J].山东医学高等专科学校学报,2012,34(4):257-259.
[12] Robinson JR, Newcomb PA, Hardikar S, et al. Stage IV colorectal cancer primary site and patterns of distant metastasis[J]. Cancer Epidemiol, 2017, 48:92-95.
[13] Sato H, Maeda K, Kotake K, et al. Factors affecting recurrence and prognosis after R0 resection for colorectal cancer with peritoneal metastasis[J]. J Gastroenterol, 2016, 51(5):465-472.
[14] 陈乃金,苏咸玉,郭庆合.雷替曲塞对直肠癌患者血清 IGF-Ⅱ 和 TGF- α 水平变化的影响研究[J].中国生化药物杂志,2014,35(8):130-132.
[15] 牛楠.雷替曲塞联合奥沙利铂治疗老年晚期结直肠癌的疗效分析[D].沈阳:中国医科大学,2013.
[16] 黄建国,张建华,陆建伟.雷替曲塞联合奥沙利铂方案二线治疗晚期结直肠癌的疗效观察[J].肿瘤基础与临床,2016,29(1):36-39.
[17] 潘登,陈可和,冯国生,等.雷替曲塞联合奥沙利铂方案与 XELOX 方案治疗晚期结直肠癌的对比研究[J].肿瘤药,2014,4(5):346-349.
[18] Li L, Huang XE. Thalidomide combined with chemotherapy in treating patients with advanced lung cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2016, 17(5):2583-2585.
[19] 张微,邹玺,胡玥,等.雷替曲塞联合伊立替康与 FOLFIRI 方案二线治疗晚期结直肠癌的近期疗效[J].现代肿瘤医学,2015,23(11):1550-1552.

收稿日期:2017-09-14 修回日期:2017-11-02 编辑:王娜娜