

· 论著 · 系统性疾病 ·

射频热疗联合安罗替尼、灌注化疗治疗恶性浆膜腔积液的临床效果*

强金虎 朱 灵 杨 璐 张世强*
无锡市锡山人民医院肿瘤血液科(江苏 无锡 214105)

【摘要】目的 探析针对恶性浆膜腔积液(MSCE)患者的治疗中采用射频热疗联合安罗替尼、灌注化疗治疗的临床效果。**方法** 对本次研究涉及的样本对象进行收录的时间范围制定为如下区间: 2023年1月至2024年1月, 入组的样本对象制定为无锡市锡山人民医院收治的共计86例MSCE患者, 分组方式如下: 随机数字表法, 命名方式: 研究组、对照组, 各43例, 对照组给予安罗替尼、灌注化疗治疗, 研究组给予射频热疗联合安罗替尼、灌注化疗治疗, 比较两组临床疗效、肿瘤标志物、血纤维蛋白降解产物(FDP)、血管内皮细胞生长因子(VEGF)、生活质量、不良反应。**结果** 统计客观有效率, 研究组67.44%(29/43)较对照组44.19%(19/43)更高($P<0.05$); 治疗后两组癌胚抗原(CEA)、糖类抗原125(CA125)水平下降($P<0.05$), 研究组更低($P<0.05$); 治疗后两组FDP水平升高($P<0.05$), VEGF水平下降($P<0.05$), 研究组FDP水平更高($P<0.05$), VEGF水平更低($P<0.05$); 治疗后两组Karnofsky功能状态(KPS)评分升高($P<0.05$), 研究组较对照组更高($P<0.05$); 统计不良反应发生率, 研究组30.23%(13/43)与对照组39.53%(17/43)无意义($P>0.05$)。**结论** 射频热疗联合安罗替尼、灌注化疗用于治疗MSCE, 这种方式的应用可以提升临床治疗的效果, 降低患者的肿瘤标志物, 改善FDP、VEGF水平, 促进生活质量提升, 安全性较高。

【关键词】 恶性浆膜腔积液; 射频热疗; 安罗替尼; 灌注化疗

【中图分类号】 R473.73

【文献标识码】 A

【基金项目】 小分子TKI安罗替尼联合灌注化疗治疗恶性浆膜腔积液的疗效和机制探索(JLY2021126)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.11.048

Clinical Efficacy of Radiofrequency Hyperthermia and Anlotinib and Perfusion Chemotherapy in the Treatment of Malignant Serous Cavity Effusion*

QIANG Jin-hu, ZHU Ling, YANG Lu, ZHANG Shi-qiang*.
Xishan People's Hospital, Wuxi 214105, Jiangsu Province, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of radiofrequency hyperthermia combined with arotinib and perfusion chemotherapy in the treatment of patients with malignant serous cavity effusion (MSCE). **Methods** the time range of the sample objects involved in this study was set as follows: from January 2023 to January 2024, a total of 86 cases of MSCE patients in Wuxi Xishan people's hospital were selected as the sample objects. The grouping method was as follows: random number table method. The naming method was as follows: the study group and the control group, 43 cases in each group. The control group was treated with arotinib and perfusion chemotherapy, and the study group was treated with radiofrequency hyperthermia combined with arotinib and perfusion chemotherapy. The clinical efficacy, tumor markers, blood fibrin degradation products (FDP), vascular endothelial growth factor (VEGF), quality of life and adverse reactions of the two groups were compared. **Results** the objective effective rate of the study group was 67.44% (29/43), which was higher than 44.19% (19/43) of the control group ($P<0.05$); after treatment, the levels of carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 125 (CA125) in the two groups decreased ($P<0.05$), and the study group was lower ($P<0.05$); after treatment, the level of FDP in the two groups increased ($P<0.05$), and the level of VEGF decreased ($P<0.05$). The level of FDP in the study group was higher ($P<0.05$), and the level of VEGF in the study group was lower ($P<0.05$); after treatment, the Karnofsky functional state (KPS) score of the two groups increased ($P<0.05$), and the study group was higher than the control group ($P<0.05$); the incidence of adverse reactions in the study group was 30.23% (13/43), which was not significant compared with 39.53% (17/43) in the control group ($P>0.05$). **Conclusion** the application of radiofrequency hyperthermia combined with arotinib and perfusion chemotherapy in the treatment of MSCE can improve the effect of clinical treatment, reduce the tumor markers of patients, improve the levels of FDP and VEGF, and promote the improvement of quality of life, with high safety.

Keywords: Malignant Serous Cavity Effusion; Radiofrequency Hyperthermia; Anlotinib; Perfusion Chemotherapy

随着环境恶化、饮食与生活习惯改变, 恶性肿瘤发病率不断升高, 如肺癌、乳腺癌、卵巢癌等, 具有较高的致死率, 患者生存率较低, 随着病情进一步恶化, 肿瘤逐渐扩散、转移, 侵犯浆膜、体腔, 引发恶性浆膜腔积液(MSCE)^[1]。该病发展迅速, 会对机体循环功能造成一定影响, 多数患者伴有胸闷、心悸等症状, 若不及时治疗, 将会严重威胁患者生命安全^[2]。以往主要采用灌注化疗、安罗替尼等治疗MSCE, 灌注化疗通过将药物直接注入病灶, 有效杀灭肿瘤细胞, 延缓病情发展, 但

部分患者药物吸收不稳定, 安罗替尼可对肿瘤血管生成起到抑制作用, 但难以直达病灶部位, 效果欠佳^[3]。射频热疗是一种物理疗法, 操作简便, 利用高频电磁波所产生热能, 作用于肿瘤细胞, 促使其代谢功能减弱, 破坏细胞正常结构, 抑制肿瘤增殖^[4]。本研究对86例MSCE患者进行分析, 旨在探讨射频热疗联合安罗替尼、灌注化疗治疗的临床效果, 详情如下。

1 资料与方法

【第一作者】强金虎, 男, 副主任医师, 主要研究方向: 恶性肿瘤综合治疗。E-mail: zhangjinli2028@163.com

【通讯作者】张世强, 男, 主任医师, 主要研究方向: 恶性肿瘤综合治疗。E-mail: zhangshiqiang711@163.com

1.1 一般资料 选取2023年1月至2024年1月无锡市锡山人民医院收治的MSCE患者共计86例，对患者的分组方式如下：随机数字表法，命名方式如下。研究组(n=43)与对照组(n=43)，研究组男性26例，女性17例，年龄32~64岁，平均(49.37±4.61)岁，体质质量指数(BMI)18~29kg/m²，平均(23.57±2.33)kg/m²，肿瘤类型：肺癌、肠癌、肝癌、其他分别为19例、12例、7例、5例。对照组男性23例，女性20例，年龄31~62岁，平均(48.56±5.18)岁，BMI 18~29kg/m²，平均(24.17±2.09)kg/m²，肿瘤类型：肺癌、肠癌、肝癌、其他分别为21例、14例、4例、4例。两组资料对比无意义(P>0.05)，具有可比性。本研究经过无锡市锡山人民医院医学伦理委员会批准通过。

纳入标准：经影像学(B超、CT等)结合病理组织检查确诊为MSCE；由恶性肿瘤所引起；预计生存时间≥3个月；血常规正常；患者知情同意。排除标准：合并心肝肾等功能不全者；合并腹腔粘连或肠梗阻者；合并严重贫血者；合并严重感染性疾病者；伴有出血或血性积液者。

1.2 方法 两组均接受常规对症治疗，包括降压、抗炎等，加强生命体征监测，并给予适当营养支持。对照组给予安罗替尼、灌注化疗治疗，口服用药，安罗替尼胶囊，药物的相关信息如下：正大天晴药业集团股份有限公司，国药准字H20180003，规格：10mg/粒，10mg/次，1次/d，连用2周后停药1周；在B超辅助下，确定穿刺点，对局部进行常规清洁消毒、铺巾处理，采用浓度在2%盐酸利多卡因注射液进行治疗，药物的相关信息如下：湖北天圣药业有限公司，国药准字H42021839，规格：5mL:0.1g，以此局麻用药，在浆膜腔中置入中心静脉导管，包括心包、胸腔、腹腔等，将导管作为引流管，与无菌引流袋(一次性)相连接，调整引流速度(以患者实际情况为依据，首次不超过800mL)进行腹水引流，心包：5mg地塞米松磷酸钠注射液(河南润弘制药股份有限公司，国药准字H41020330，规格：1mL:5mg)+40~60mg顺铂注射液(齐鲁制药有限公司，国药准字H37021357，规格：20mg)+20mL浓度为0.9%的氯化钠溶液；胸腔：5mg地塞米松+60~80mg顺铂+20mL浓度为0.9%的氯化钠溶液；腹腔：5mg地塞米松+40~80mg顺铂+2000mL浓度为0.9%的氯化钠溶液，灌注前充分水化，缓慢注入(经引流管)后夹闭，3周灌注1次，每隔15~20min翻身1次，共翻身4次。研究组给予射频热疗联合安罗替尼、灌注化疗(同对照组)治疗，于灌注化疗后2、48、96h分别进行1次射频热疗，调整体外高频热疗机(珠海和佳医疗设备股份有限公司，型号：HG-2000III)相关参数，使其功率控制在300~1000W，对病灶部位进行深部热

疗，60~90min/次。两组均治疗1个月。

1.3 观察指标及评价标准 (1)临床疗效^[5]：对病灶处进行B超检查，评估积液等级，液体暗区最大深度在1cm及以下，为0级，存在少量腹水，1cm<最大深度≤5cm为Ⅰ级，存在中等积液量，5cm<最大深度≤8cm为Ⅱ级，存在中、大量积液，8cm<最大深度<12cm为Ⅲ级，存在大量积液，最大深度在12cm及以上为Ⅳ级；积液完全或基本消失，评级降低至0、Ⅰ级，并能够维持4周以上为完全缓解(CR)；患者的临床症状得到了明显的减轻，积液量减少50%及以上，评级下降1级，无需进行引流，同时乳酸脱氢酶(积液中)减少≥50%，此结果能够维持4周以上为部分缓解(PR)；临床症状未见好转，积液量减少不足50%，评级未下降，4周内需接受引流，同时乳酸脱氢酶(积液中)减少<50%为稳定(SD)；出现新病灶，积液量增多20%以上，评级升高为进展(PD)；客观有效率=(CR+PR)/总例数×100%。(2)肿瘤标志物：抽取患者静脉血(3mL，晨起空腹)，时间点：治疗前、治疗1个月后，离心处理，相关参数：转速3000r/min、半径10cm、时间10min，然后对癌胚抗原(CEA)、糖类抗原125(CA125)水平进行测定(全自动生化分析仪)。(3)血纤维蛋白降解产物(FDP)、血管内皮细胞生长因子(VEGF)：对患者的静脉血进行抽取，剂量为3mL，并且需要确保抽取的血液期间保持晨起空腹的状态，时间点：治疗前、治疗1个月后，以3500r/min转速、12.5cm半径离心10min，对FDP、VEGF水平进行测定，该步骤需要采用全自动生化分析仪完成。(4)生活质量：通过Karnofsky功能状态(KPS)[6]评估，时间点：治疗前、治疗3个月后，共包括10个级别(正常~死亡)，总分为100分，成正比。(5)不良反应：统计两组心悸、恶心呕吐、白细胞减少、肝肾功能损伤等发生情况。

1.4 统计学方法 针对本次研究涉及的数据进行处理以及计算的过程中，所采用的软件如下SPSS 22.0，在进行计量资料、计数资料等表示上，表示的方式如下： $(\bar{x} \pm s)$ 表、百分比；在进行检验的过程中，采用的方式如下： t 、 χ^2 ， $P<0.05$ 有意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 研究组客观有效率较对照组更高($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组肿瘤标志物比较 在CEA、CA125水平上，治疗前两组对比无意义($P>0.05$)，两组经治疗后均降低($P<0.05$)，研究组更低($P<0.05$)。见表2。

表1 两组临床疗效比较例(%)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	客观有效率
研究组	43	8(18.60)	21(48.84)	12(27.91)	2(4.65)	29(67.44)
对照组	43	3(6.98)	14(32.56)	18(41.86)	6(19.95)	19(44.19)
χ^2						4.715
P						0.030

2.3 两组FDP、VEGF水平比较 在FDP、VEGF水平上，治疗前两组无意义($P>0.05$)，两组治疗后FDP水平有所升高($P<0.05$)，VEGF水平有所下降($P<0.05$)，与对照组比较，研究组FDP水平更高($P<0.05$)，VEGF水平更低($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组生活质量比较 在KPS评分上，两组治疗前比较差异

无统计学意义($P>0.05$)，两组治疗后有所升高($P<0.05$)，研究组较对照组更高($P<0.05$)。见表4。

2.5 两组不良反应比较 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表5。

表2 两组肿瘤标志物比较

组别	例数	CEA(ng/mL)		CA125(IU/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	43	158.32±29.51	92.17±10.34 [*]	182.94±23.62	96.74±16.21 [*]
对照组	43	156.79±25.26	106.49±12.68 [*]	185.16±20.43	122.36±13.78 [*]
t		0.258	5.739	0.466	7.896
P		0.797	<0.001	0.642	<0.001

注：与本组治疗前比较，^{*} $P<0.05$ 。

表3 两组FDP、VEGF水平比较

组别	例数	FDP(mg/L)		VEGF(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	43	3.06±0.59	7.64±1.02 [*]	121.37±26.53	78.42±9.16 [*]
对照组	43	2.94±0.67	6.29±1.18 [*]	119.14±22.76	84.29±7.85 [*]
t		0.881	5.676	0.418	3.191
P		0.381	<0.001	0.677	0.002

注：与本组治疗前比较，^{*} $P<0.05$ 。

表4 两组生活质量比较(分)

组别	例数	KPS评分		t	P
		治疗前	治疗后		
研究组	43	64.92±5.88	79.85±6.47	11.198	<0.001
对照组	43	65.37±6.24	76.49±8.12	7.120	<0.001
t		0.344	2.122		
P		0.732	0.037		

表5 两组不良反应比较例(%)

组别	例数	腹泻	恶心呕吐	白细胞减少	肝肾功能损伤	总发生率
研究组	43	3(6.98)	7(16.28)	2(4.65)	1(2.33)	13(30.23)
对照组	43	5(11.63)	6(13.95)	4(9.30)	2(4.65)	17(39.53)
χ^2						0.819
P						0.365

3 讨论

作为晚期恶性肿瘤常见症状之一, MSCE治疗难度较大, 不仅会影响机体内环境稳定性, 降低机体对化疗等的耐受能力, 还会减弱脏器功能, 降低患者免疫功能, 造成蛋白、电解质紊乱, 受其影响则会加剧患者的病情进展, 使患者的生存时间延长, 提高其生命质量, 需积极采取有效治疗措施^[7-8]。

安罗替尼进入机体后, 能够作用于多种血管生长因子, 促使受体激酶活性受到抑制, 对肿瘤细胞增殖起到阻断作用, 防止其进一步转移、扩散, 减少液体渗出, 但该药物毒副作用较强, 长期使用容易引起不良反应^[9-10]。灌注化疗可避开浆膜屏障作用, 使药物直达病灶部位, 这种方式的应用可以有效提升患者的局部用药浓度, 导致药效持续发挥作用, 增强对肿瘤细胞的杀伤效果, 但由于药物吸收缓慢, 短时间内难以达到理想效果^[11]。MSCE能够产生热效应, 提高病灶组织温度, 使其上升至40℃~44℃, 促进组织敏感性增强, 避免机体产生耐药性, 该疗法是一种非接触式的治疗方式, 可将热量集中于肿瘤组织血管, 促使其扩张扭曲, 在消除肿瘤病灶的同时, 避免对正常组织造成损伤^[12]。

本研究中, 在客观有效率上, 与对照组44.19%(19/43)相比, 研究组67.44%(29/43)更高。分析其原因, 联合治疗可使药物与病灶充分接触, 将化疗与热疗相结合, 发挥良好的协同作用, 强化对肿瘤细胞的破坏效果, 促使其代谢功能减弱, 抑制肿瘤增殖, 减少液体渗出, 从而延缓病情发展, 提高治疗效果^[13]。本研究结果中, 在CEA、CA125水平上, 与对照组相比, 研究组更低。考虑其原因, 联合治疗能够对膜通透性进行调节, 改变肿瘤细胞内环境, 还可阻碍新生血管生成, 减少肿瘤营养供给, 损伤细胞功能, 促使肿瘤细胞凋亡, 从而减少肿瘤标志物。

FDP具有抗血小板聚集、抗凝血酶的作用, 能够反映纤溶活性, 对纤维蛋白形成起到抑制作用, 当其水平降低时, 肿瘤细胞进一步增殖, 诱导病情进一步发展; 在MSCE的发生发展过程中, VEGF起到重要作用, 当其在体内表达增强时, 会对红细胞、蛋白(大分子量)渗出起到介导作用, 增加体内积液量。本研究中, 研究组FDP水平较对照组更高, VEGF水平更低。推测其原因, 联合治疗可充分刺激肿瘤细胞, 提高其需氧量, 形成缺氧环境, 促使肿瘤细胞氧化代谢降低, 调节病灶部位pH, 改善内环境, 减轻机体炎症刺激, 防止血管进一步受损, 从而改善FDP、VEGF水平^[14]。本研究结果中, 研究组(79.85±6.47分)KPS评分较对照组(76.49±8.12分)更高。考虑其原因, 采用联合用药的方式对患者进行干预, 利用热效应增强药物敏感性, 强化对

肿瘤细胞的杀伤效果, 诱导肿瘤细胞凋亡, 还可对免疫机制产生一定刺激, 增强机体免疫功能, 促进抗肿瘤能力提高, 改善患者体质, 提高其生活质量^[15]。此外, 记录不良反应发生率, 30.23%(13/43)与对照组39.53%(17/43)比较无统计学差异, 这提示联合治疗也具有安全性。

综上所述, MSCE应用射频热疗联合安罗替尼、灌注化疗治疗, 能够促进临床疗效提高, 降低肿瘤标志物水平, 改善FDP、VEGF水平, 对提升生活质量效果显著, 具有较高安全性。

参考文献

- [1] 林淑君, 陈丽华, 吴雯, 等. 重组人血管内皮抑制素联合洛铂灌注治疗复发难治性恶性胸腔积液的效果[J]. 临床合理用药杂志, 2023, 16(18): 72-75.
- [2] 刘宏根, 赵林林, 杨佩颖, 等. 顺铂联合重组人5型腺病毒腹腔灌注治疗胃癌合并恶性腹腔积液的临床疗效[J]. 癌症进展, 2024, 22(5): 520-523, 539.
- [3] 王军, 田锋, 张蓓, 等. 腹腔热灌注联合安罗替尼治疗结直肠癌合并恶性腹腔积液的效果观察[J]. 医学理论与实践, 2023, 36(4): 605-607.
- [4] 李成彪, 雷金花, 王玉珮, 等. 改良ECF方案联合射频热疗治疗胃癌腹膜转移的临床疗效[J]. 中国新药与临床杂志, 2021, 40(11): 776-779.
- [5] EISENHAEUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.
- [6] KARNOPFSKY DA, BURCHENAL JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. in: MacLeod CM(Ed). Evaluation of chemotherapeutic agents[M]. New York: Columbia University Press, 1949: 196.
- [7] 李雯. 持续热灌注腹腔化疗结合体外高频热疗治疗恶性腹腔积液的临床观察[J]. 中国医疗器械信息, 2023, 29(10): 51-53.
- [8] 胡大勇, 丁乐, 黄文琴, 等. 体腔热灌注化疗与贝伐珠单抗治疗卵巢癌腹腔积液的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2022, 29(3): 320-323.
- [9] 崔林, 刘建军, 姜勇, 等. 安罗替尼联合射频消融二线治疗老年晚期肺癌的临床疗效[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(18): 3400-3404.
- [10] 赵嗣钰, 洪叶, 滕理送. 纳武利尤单抗联合安罗替尼治疗晚期胃癌患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(6): 807-810.
- [11] 雷子颖, 丁炳晖, 吴启越, 等. 细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗治疗腹膜假黏液瘤的疗效分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2023, 26(12): 1179-1186.
- [12] 赵文文, 冯青青, 赵文飞, 等. 射频深部热疗联合化疗对晚期胃癌的疗效及安全性的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25(10): 925-929.
- [13] 黄文彬. 体外射频热疗联合腹腔热灌注化疗治疗恶性腹水临床疗效及安全性[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(19): 72-73.
- [14] 陈佐耀. 射频热疗联合腹腔灌注化疗治疗恶性腹腔积液临床效果[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(19): 52-53.
- [15] 刘娟, 李新红, 刘静静, 等. 射频热疗联合药物灌注治疗恶性浆膜腔积液的疗效研究[J]. 中华养生保健, 2022, 40(20): 25-27, 36.

(收稿日期: 2024-07-30)

(校对编辑: 姚丽娜)