

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2009.04.019

rmhTNF 治疗恶性腹腔积液的疗效及其影响因素分析

Therapeutic effect and influencing factors of rmhTNF on malignant seroperitoneum

李焱, 魏东*, 张涛, 高辉, 谭燕(成都军区总医院肿瘤中心, 四川成都 610083)

[摘要] 目的: 观察重组改构人肿瘤坏死因子(recombined mutant human tumor necrosis factor, rmhTNF)治疗恶性腹腔积液的疗效, 并分析其影响因素。方法: 回顾分析 2004 年至 2007 年在军区总医院肿瘤科住院并行腹腔置管灌注 rmhTNF 治疗的 96 例肿瘤(结肠癌 34 例、卵巢癌 17 例、胃癌 16 例、肝癌 29 例)腹腔积液患者的临床资料, 通过对患者年龄、性别、用药剂量、组织来源、积液量等因素的治疗有效率分析, 判断这些因素对疗效的影响。结果: 96 例患者中, 显效和有效的病例共 70 例(72.9%)。在单因素分析中, rmhTNF 疗效在患者性别、年龄等方面差异不明显($P > 0.05$), 而对于具有大量积液、KPS 评分 < 60 分、TNF 小剂量(500 万 U)、肝癌患者的治疗效果较差($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 多因素分析显示, 用药前的积液量、给药剂量是影响疗效的重要因素。全部受治患者都无明显的毒性反应。结论: rmhTNF 治疗恶性腹腔积液疗效较好, 尤其是对一般情况较好的中少量积液患者采用大剂量治疗的效果更明显。

[关键词] 重组改构人肿瘤坏死因子; 肿瘤; 恶性腹腔积液

[中图分类号] R730.54; R735

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2009)04-0410-03

恶性腹腔积液是中晚期腹腔肿瘤患者常见的并发症之一, 不仅严重影响患者生活质量, 而且降低了患者进一步接受放、化疗或手术的机会。反复穿刺放液虽可暂时减轻积液症状, 但患者不易耐受, 且常致腹腔感染、电解质紊乱和低蛋白血症等并发症。因此, 积极治疗恶性腹腔积液是延长肿瘤患者生存期和提高其生存质量的有效措施之一。目前对腹腔积液的治疗方法虽然较多, 但效果不确定, 因此目前恶性腹腔积液的治疗尚无标准方案。

肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)是近年来出现的治疗恶性肿瘤的一种生物制剂, 对肿瘤细胞具有直接溶解和抗增殖作用, 已用于恶性肿瘤的局部治疗^[1]。重组改构人肿瘤坏死因子(rmhTNF)是应用蛋白工程技术改造野生型 TNF 而制成的免疫调节剂, 具有高活性、低毒性的特点, 对各类肿瘤均有较强的抑制作用^[2-3]。回顾分析我科 2004-2007 年 96 例肿瘤恶性腹腔积液患者腹腔置管灌注 rmhTNF 治疗的临床资料, 现总结报告如下。

1 材料与方法

1.1 病例选择

选取我科 2004-2007 年经病理和(或)细胞学确诊的晚期肿瘤住院患者 96 例, 男 73 例、女 23 例; 年龄 24~81 岁。其中结肠癌 34 例, 卵巢癌 17 例, 胃癌 16 例, 肝癌 29 例, 均经 CT 及 B 超证实有中等以上腹腔积液; 均为经全身化疗或局部治疗, 并且反复腹腔穿刺抽积液未能控制的患者, 且近 1 个月内未经过全身化疗及局部药物灌注治疗。无药物过敏史, 一般状况

(KPS)评分 > 50 分, 预计生存期在 2 个月以上者。所有加入本组治疗的患者均签署知情同意书。

1.2 rmhTNF 治疗恶性肿瘤腹腔积液的给药方法

常规检查心电图、血常规、肝肾功能结果均正常。在 B 超引导下以左、右下腹为穿刺点, 常规消毒, 局麻后行腹腔穿刺术, 穿刺点置入中心静脉导管, 末端接引流袋。根据患者身体情况、积液多少决定引流积液的量。引流积液后注射 rmhTNF(上海赛达生物药业股份有限公司产品)小剂量 500 万 U + 生理盐水 40 ml, 或给予大剂量 1 500 万 U + 生理盐水 40 ml。药物注完后关闭导管并留置, 嘱患者 15 min 内多次变换体位, 以使药物在腹腔内均匀分布。每 3 d 治疗 1 次, 连续 4~6 次。

1.3 疗效评定标准

治疗结束 1 个月后进行疗效评价。疗效评定按 WHO(1981)标准, 分为显效(CR): 积液消失超过 1 个月; 有效(PR): 积液减少 1/2 以上, 1 个月内无须再次抽取积液; 无效(NC): 1 个月内须再次抽取积液。CR + PR 为总有效率。患者全身一般状况、生活质量变化按 KPS 标准评定。毒性评价按 WHO 统一标准评价。

1.4 统计学处理

所有病例数据录入 EXCEL 建立数据库, 运用 SPSS10.0 软件进行分析。各因素间的积液治疗有效率比较用 χ^2 检验, 多因素分析采用非条件 Logistic 分析。

[作者简介] 李焱(1975-), 男, 四川省成都市人, 医师, 主要从事肿瘤内科治疗方面的研究。E-mail: msfl1@sina.com

* 通信作者(Corresponding author)。E-mail: weidongwdo@163.com

2 结果

2.1 rmhTNF 治疗恶性肿瘤腹腔积液的疗效及其单影响因素分析

96 例患者接受治疗 1 个月后, 显效患者 22 例 (22.9%), 有效患者 48 例 (50.0%), 无效 26 例 (27.0%), 总有效 70 例 (72.9%)。按不同病理参数分组, 性别、年龄、组织来源、积液量等, 并统计 rmhTNF 在各参数组的疗效, 详见表 1。结果显示, 肿瘤坏死因子的疗效在患者性别、年龄等方面差异不明显; 而在药物剂量、积液量、KPS 评分等方面存在比较明显的差异。其中在不同肿瘤类型之间的比较中, 肝癌的治疗效果较其他肿瘤差。

表 1 rmhTNF 治疗恶性腹腔积液的疗效及其与不同临床病理参数的关系

病理参数	例数	有效例数 [n(%)]	P
性别			
男	75	54(72.0)	0.703
女	21	16(76.2)	
年龄			
≥60 岁	31	22(71.0)	0.767
<60 岁	65	48(73.8)	
组织来源			
结肠癌	34	29(85.3)	0.019
胃癌	16	13(81.2)	
肝癌	29	15(51.7)	
卵巢癌	17	13(76.5)	
KPS 评分			
≥60 分	61	50(82.0)	0.017
<60 分	35	20(57.1)	
积液量			
中量	66	53(80.3)	0.016
大量	30	17(56.7)	
治疗剂量			
5 00 万 U	30	15(50.0)	0.002
1 500 万 U	6	55(83.3)	

2.2 影响 rmhTNF 治疗恶性腹腔积液疗效的多因素分析

将上述影响因素引入非条件 Logistic 回归方程,

经逐步法回归, 结果(表 2)发现, 给药前的积液量、用药剂量等两个因素为影响 rmhTNF 治疗腹腔积液疗效的危险因素。

表 2 影响 rmhTNF 治疗恶性腹腔积液疗效的多因素分析

影响因素	回归系数	Exp(B)	P
药物剂量	2.897	18.115	<0.01
积液量	2.575	0.076	<0.01

2.3 rmhTNF 治疗的不良反应

rmhTNF 治疗的主要不良反应是寒颤发热, 对症处理后可以缓解。偶见胃肠道反应, 无明显心、肝、肾功能损害, 未见明显骨髓抑制。共 67 例患者 (69.8%) 在 1~2 d 内出现发热, 常规处理后可消失; 接受大剂量药物的病例与接受小剂量药物的病例之间比较无明显差异 (48 vs 19, $P=0.353$)。共 19 例患者 (19.8%) 出现轻中度恶心、呕吐反应, 给予甲氧氯普胺后好转, 大、小剂量患者间比较无明显差异 (15 vs 4, $P=0.284$)。出现局部疼痛 12 例 (12.5%), 7 例自行缓解, 5 例给予消炎痛片口服后缓解, 两组之间比较无明显差异 (9 vs 3, $P=0.618$)。6 例 (6.2%) 出现腹泻, 处理后好转, 两组之间无明显差异 (5 vs 1, $P=0.426$)。未见肠穿孔、肠梗阻及腹腔感染。

3 讨论

恶性腹腔积液是晚期恶性肿瘤的常见并发症, 可引起胸闷气短、腹痛腹胀、乏力纳差等症状, 严重影响患者的生活质量。有效地控制积液, 可明显改善患者的生存质量及延长生存时间。恶性腹腔积液治疗包括全身静脉化疗及针对腹腔积液的局部治疗。局部治疗包括腹腔穿刺排液、腹腔内注入化疗药物或生物制剂以及腹腔静脉分流术等, 但各方法的疗效报道不一, 至今并没有一个十分满意的方法^[4]。

TNF 是由激活的单核巨噬细胞产生的一种可溶性多功能细胞因子, 是目前发现的抗肿瘤活性最强的细胞因子之一, 具有直接的细胞毒性和细胞生长抑制作用, 而对正常细胞不产生毒性; 还可通过诱导干扰素、白介素的产生以及加强 NK 细胞、巨噬细胞的作用, 从而发挥更大的抗肿瘤效应^[2]。重组人肿瘤坏死因子 (rmhTNF) 是应用蛋白工程技术改造野生型 TNF 而制成的新型的生物免疫调节剂, 具有高活性、低毒性的特点, 使得其临床适应性得到了较

大发展^[1-5]。外源性的 TNF 进入腹腔内后,可在肿瘤局部获得较高的 TNF 浓度,达到较好的治疗效果,而不出现严重不良反应。与化疗药物联合用药,对恶性积液的治疗效果也要强于单用化疗药物^[6]。本研究通过采用 rmhTNF 腹腔内灌注治疗恶性腹腔积液取得了较好疗效,临床有效率为 72.9%,同时患者的生活质量有了很大提高,而不良反应轻微,预防给药或对症治疗均能缓解,与文献报道相似^[7-8]。有研究证明腔内灌注 TNF 剂量可达到常规给药途径机体最大耐受剂量的 4 倍,治疗效果好且毒性反应未见明显增加;但用常规机体耐受剂量,治疗恶性积液效果较差,TNF 的疗效对剂量有依赖关系^[9-10]。本实验证明大剂量 rmhTNF (常规剂量 3 倍)对积液控制疗效较常规剂量明显提高,不良反应无明显增加,耐受良好。

虽然在多因素分析中,肿瘤类型、KPS 评分与治疗效果没有明显的相关性。但在临床观察中仍发现肝癌患者及患者的一般情况与治疗效果仍有一定关联。分析原因,这可能与肝癌积液形成的机制较特殊、复杂有关。除肿瘤因素参与肝癌腹腔积液形成外,国内肝癌多伴有肝硬化、低蛋白血症、门静脉高压、门静脉癌栓所致门静脉压力进一步升高等诸多因素也参与其中。KPS 评分是评判患者一般情况和生活质量的一个指标,有学者认为 KPS 评分可作为肿瘤独立的预后因素。KPS 评分高,说明患者各器官系统功能较好,机体状况良好,在治疗中可以取得比较积极的反应。本组资料显示,积液量较多的患者其疗效较积液量少的患者差,与吕章春等^[11]在肺癌胸水治疗中得出的结论相似。

本试验说明,rmhTNF 治疗恶性腹腔积液受药物剂量、积液量等因素影响。在一般情况较好的患者

采用大剂量治疗,可取得较好的治疗效果,同时不良反应不明显,患者可以耐受,值得临床进一步推广应用。

[参考文献]

- [1] 陆琰君,曹玮. 肿瘤坏死因子在肿瘤研究和治疗领域中的新进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2002, 9(4): 297-299.
- [2] Nakamoto T, Inagawa H, Takagi K, et al. A new method of anti-tumor therapy with a high dose of TNF perfusion for unresectable liver tumors [J]. Anticancer Res, 2000, 20(6A): 4087-4096.
- [3] 魏素菊,张楠. rmh-TNF- α 协同顺铂对小鼠 Lewis 肺癌移植瘤的抑制[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2008, 15(4): 361-366.
- [4] 储大同. 当代肿瘤内科治疗方案评价[M]. 第2版. 北京:北京大学医学出版社, 2004: 330.
- [5] Nakamura S, Kato A, Masegi T, et al. A novel recombinant tumor necrosis factor-alpha, mutant with increased anti-tumor activity and lower toxicity [J]. Int Cancer, 1991, 48(5): 744-748.
- [6] 朱青山. 草酸铂联合 TNF 腹腔内注射治疗胃肠道肿瘤所致积液[J]. 现代医药卫生, 2006, 22(6): 800-801.
- [7] 杨亚菁,袁志军,罗以,等. 重组改构人肿瘤坏死因子治疗 47 例恶性胸腹腔积液[J]. 中国癌症杂志, 2004, 14(4): 396-398.
- [8] 尹肖玲,史曦凯,李少林,等. rmhTNF 治疗恶性积液疗效观察[J]. 武警医学院学报, 2009, 18(2): 117-119.
- [9] 华新民,吴清泽,段贵新等. 胸腔灌注大剂量 TNF 治疗恶性胸水[J]. 中国肿瘤临床, 1996, 23(4): 263-265.
- [10] 魏东,刘焕义,张涛,等. 胸腔置管灌注大剂量重组改构人肿瘤坏死因子治疗恶性胸腔积液[J]. 中国综合临床, 2006, 22(5): 433-434.
- [11] 吕章春,李可,朱佩祯,等. 影响肺癌癌性胸腔积液疗效的相关因素分析[J]. 中国肿瘤, 2008, 17(2): 149-151.

[收稿日期] 2009-04-27

[修回日期] 2009-06-15

[本文编辑] 王莹

· 读者 · 作者 · 编者 ·

文稿中计量单位使用的要求

本刊严格执行国务院颁发的《中华人民共和国法定计量单位》,全面贯彻国家标准 GB3100-3102-1993《量和单位》的规定,正确使用量和单位的名称和符号。(1)量符号以斜体拉丁和希腊字母表示(pH 用正体除外),例如 m (质量)、 t (时间)、 c (浓度)、 V (体积)、 p (压力)、 F (力)等。(2)单位符号一律以正体拉丁或希腊字母表示,例如 kg (千克)、 m (米)、 h (小时)、 mol/L (摩尔每升)等。(3)表示人体检验指标的量浓度或质量浓度时,一般使用 L (升)作为检验组成含量单位的分母。(4)表示用药剂量单位时,不能写成 $mg/kg/d$ 的形式,应写成 $mg/(kg \cdot d)$ 或 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 的形式。(5)单位符号常见书写错误:长度单位符号 A° (埃)已不用,应写作 0.1 nm ;时间单位“小时”符号为 h (不是 hr)、“秒”符号为 s (不是 sec);转速单位符号为 r/min (不是 rpm);量浓度单位符号为 mol/L (不是 M 、 N ,也不是 mol/mm^3);力的单位“牛顿”符号为 N (不是 dyn (达因)、 kgf (千克力),换算 $1 \text{ dyn} = 10^{-5} \text{ N}$);热量单位“焦耳”符号为 J (不是 cal (卡)、 $kcal$ (千卡),换算 $1 \text{ cal} = 4.187 \text{ J}$);放射性活度单位符号为 Bq (不是 Ci (居里),换算 $1 \text{ Ci} = 3.7 \times 10^{10} \text{ Bq}$)。

(本刊编辑部)