

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.S006

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.S006>

持续腹腔热灌注治疗时热稳定对术后肠功能恢复的影响

袁玉杰, 宋武, 徐建波, 陈创奇, 韩方海, 蔡世荣, 何裕隆

(中山大学附属第一医院胃肠中心, 广州 510080)

[摘要] 目的: 消化道恶性肿瘤晚期患者术中探查多见全腹腔种植转移, 术中姑息性切除并行术后腹腔热灌注治疗成为该期患者的重要治疗手段。本研究拟观察热灌注治疗过程中灌注温度的稳定性对术后肠功能恢复的影响。方法: 回顾性分析2012年1月至2013年7月期间收治我科的晚期肿瘤患者。共计59例行减瘤术并腹腔热灌注治疗的患者符合入选标准。按热灌注温度稳定性将入选患者分为两组, 灌注温度稳定在43 °C的患者划归观察组, 灌注期间温度较大波动的患者进入对照组。比较两组患者热灌注治疗后排气时间、肠内营养起始时间、排便时间、疼痛(VAS评分)等指标的差别。结果: 59例晚期消化道肿瘤患者中共有33(55.9%)例患者灌注期间温度稳定。热稳定灌注组患者的平均排气时间较对照组明显提早(2.3 ± 1.2 vs. 3.9 ± 2.2 d, $P=0.002$), 而术后肠内营养起始时间(4.3 ± 1.5 vs. 6.7 ± 2.3 d, $P<0.001$)及排便时间(5.2 ± 2.1 vs. 7.1 ± 2.9 d, $P=0.004$)也均较对照组提前。此外, 热稳定灌注治疗组患者术后疼痛较对照组患者显著减轻(4.5 ± 2.3 vs. 6.3 ± 1.3 , $P<0.001$)。结论: 腹腔热灌注治疗时维持灌注温度的稳定可有效减轻术后疼痛, 促进肠道功能恢复, 利于术后营养治疗地实施。

[关键词] 胃肠肿瘤; 腹腔种植转移; 持续腹腔热灌注治疗; 肠道功能; 热稳定

Effect of stable perfusion temperature of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on bowel recovery in cancer patients with palliative surgery

YUAN Yujie, SONG Wu, XU Jianbo, CHEN Chuangqi, HAN Fanghai, CAI Shirong, HE Yulong

(Gastrointestinal Surgery Center, First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract **Objective:** The peritoneal carcinomatosis commonly occurs in end stage of various digestive malignances. Combined cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) have been widely accepted as effective palliative treatments for patients in end stage malignances. This study was designed to investigate whether a stable perfusion temperature could enhance bowel recovery after palliative surgery. **Methods:** A consecutive series of 59 patients underwent CRS and HIPEC between January 2012 and July 2013 were retrospectively reviewed. All patients were artificially divided into two groups according to the stability of perfusion temperature: study group with stable perfusion temperature and control group with unstable

收稿日期 (Date of reception): 2015-06-03

通信作者 (Corresponding author): 何裕隆, Email: yulongh.sysu@gmail.com

temperature. After three cycles of HIPEC treatments, flatus time, enteral nutrition initiation time, defecation recovery time and postoperative pain (VAS score) were utilized to compare bowel function recovery between the two groups. **Results:** In all, 33 of 59 (55.9%) patients underwent relatively stable hyperthermic perfusion treatments. Compared with those who had unstable perfusion temperature, the average flatus time (2.3 ± 1.2 vs. 3.9 ± 2.2 days, $P=0.002$) and time of enteral nutrition initiation (4.3 ± 1.5 vs. 6.7 ± 2.3 days, $P<0.001$) were significantly decreased in the study group, as well as the defecation recovery time (5.2 ± 2.1 vs. 7.1 ± 2.9 days, $P=0.004$). Besides, the average VAS score was markedly decreased (4.5 ± 2.3 vs. 6.3 ± 1.3 , $P<0.001$). **Conclusion:** A stable perfusion temperature during the HIPEC therapy can promote bowel function recovery, reduce postoperative pain, and benefit the initiation of subsequent enteral nutrition therapy.

Keywords gastrointestinal tumor; peritoneal dissemination; HIPEC; bowel function; stable perfusion temperature

以胃癌和结直肠癌为主的消化道恶性肿瘤仍是当人类肿瘤死亡的主要原因^[1-2]。上述恶性肿瘤一旦发生腹膜转移, 临床预后往往很差, 患者常表现为进行性腹胀、腹痛、食欲减退, 最后发展至恶液质或全身多脏器功能衰竭^[3-4]。一项国外的多中心临床研究(EVOCAPE I)表明, 进展期胃癌合并腹膜转移的患者中位生存期为3.1个月, 而结直肠癌患者稍长些, 为5.2个月^[5]。为提高这类患者的生存时间, 一些新兴治疗手段, 如腹膜部分切除、腹腔热灌注治疗等被应用于临床^[6-7]。而近年来, 减瘤术结合腹腔热灌注治疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)逐渐被临床医生接受, 现已成为消化道恶性肿瘤合并腹膜种植转移患者最重要的姑息性治疗手段^[8]。

持续腹腔热灌注治疗是一种较局限的区域性治疗, 主要通过灌注液在腹腔发挥持续热力作用对腹腔内游离肿瘤细胞进行热杀伤^[8-9]。对于这种治疗, 保持持续稳定的灌注温度是提高治疗疗效的关键。然而, 临床实践发现灌注温度常常是最难维持稳定的参数。灌注管发生堵管, 或患者体位改变等因素都可以直接影响治疗中灌注温度的稳定性。热稳定性不仅是衡量腹腔热灌注治疗有效性的重要指标, 有可能也是影响患者术后肠功能恢复的重要因素^[10]。目前尚无研究证实热稳定与术后肠道功能恢复有关。因此, 本研究拟观察热灌注治疗过程中灌注温度的稳定性对术后肠功能恢复的影响。

1 研究方法

回顾性分析我院胃肠中心临床数据库, 选择2012年至2013年期间接受减瘤术并腹腔热灌注治

疗的患者作为研究对象。根据热灌注治疗期间灌注温度的情况将患者分为两组。对于灌注温度稳定在 $43\text{ }^{\circ}\text{C}$ 且治疗90 min内无明显波动的患者划分至观察组, 剩余的患者则因治疗期间腹腔温度存在较大波动而划归至对照组。排除标准包括年龄大于65岁, 合并癌性梗阻, 患有严重心血管、呼吸、肾脏、肝脏或糖尿病等基础疾病, 依从性差且治疗期间放弃后续热灌注治疗。

腹腔热灌注治疗一般是术后24 h内开始, 每次治疗持续60~90 min, 每天进行1次, 连续治疗2~3次即可终止。该治疗须术者在减瘤术完成后放置2~4条热灌注管于上、下腹壁分别作为进水管、出水管。灌注一般是选用预热充分 $42\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的生理盐水(3 000~5 000 mL), 按500 mL/min的灌注速度持续循环灌注, 出水管和进水管分别有温度探头监测腹腔灌注温度。部分患者可能在灌注时加入了5-FU 1 000~1 500 mg或铂类60~120 mg联合腹腔化疗, 这部分患者将作为研究亚组进行分层分析。

腹腔热灌注治疗结束后即作为研究起始点, 分别记录患者治疗后肠道恢复排气的时间、肠内营养开始给予的时间、排便时间、术后疼痛评分等指标。术后疼痛评分采用虚拟模拟标尺(VAS)让患者自主评定, 一般多在疼痛发现的前后时间分别进行。

统计方法: 计量资料一般用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 连续变量的两两比较依据样本正态性采用 t 检验或Mann-Whitney U 检验。分类变量的组间比较则采用Chi-square检验或Fisher精确检验。数据的统计分析通过SPSS软件(ver. 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)完成。 P 值小于0.05认为两两比较有显著统计学差别。

2 结果

在2012年1月至2013年7月期间, 共有59例患者符合研究入选标准被纳入回顾性分析。减瘤术后热灌注治疗在其中33(55.9%)名患者中维持温度热稳定, 其余26名患者接受热灌注期间腹腔灌注温度存在较大波动。两组患者在年龄、性别、体质指数(BMI)、ASA评分、肿瘤分类上并无明显差别(表1), 但胃癌患者中热灌注温度稳定的人数比要显著多于结直肠癌患者(81.8% vs. 40.5%, $P=0.003$)。

表1 消化道恶性肿瘤并腹膜种植转移患者治疗前基本情况

Table 1 The relationship between the expression of SUZ12 protein and the clinical pathological features in colorectal cancer tissue

参数	灌注温度稳定组(n=33)	灌注温度非稳定组(n=26)	P
年龄/岁	45.5 ± 12.3	47.6 ± 11.6	0.504
性别, (男:女)	20:13	18:8	0.588
BMI	22.3 ± 9.2	21.6 ± 10.3	0.781
ASA评分			
0~2	28	21	0.736
3~5	5	5	0.736
肿瘤分类			
胃癌	18	4	0.003
结直肠癌	15	22	0.003
腹腔化疗	16	13	0.558

注: 腹腔化疗即热灌注中辅助5-FU或铂类等化疗措施。统计分析采用t检验或Fischer精确检验, $P<0.05$ 认为两组差别有统计学意义。

持续腹腔热灌注治疗后, 患者大多诉有不同程度的腹痛, 本研究采用主观疼痛量化方法(VAS)对两组患者的术后疼痛进行比较。结果显示, 热灌注后腹痛最显著的时间多在治疗后2~3 d出现。观察组患者的疼痛评分明显低于对照组(4.5±2.3 vs. 6.3±1.3, $P<0.001$)。除腹痛外, 共有25名患者热灌注后诉有不同程度的腹胀, 尽管热稳定组腹胀患者数少于对照组, 但两者并无显著差异(36.4% vs. 50.0%, $P=0.426$)。

腹膜热灌注治疗后, 两组患者的拔管时间相似, 多在治疗后3~4 d完全拔除。为比较姑息热灌注治疗后两组患者肠功能恢复情况, 研究使用平均排气时间、排便时间及肠内营养起始时间3个指

标进行评价。研究发现, 热灌注时温度稳定组患者的平均排气时间较对照组明显提前(2.3±1.2 vs. 3.9±2.2 d, $P=0.002$), 而肠内营养平均起始时间(4.3±1.5 vs. 6.7±2.3 d, $P<0.001$)及排便平均时间(5.2±2.1 vs. 7.1±2.9 d, $P=0.004$)也均较对照组显著缩短。通过对灌注化疗的患者(49.2%)进行亚层分析发现, 热灌注合并腹腔化疗并不影响灌注温度的热稳定及肠道恢复(表2)。

表2 持续腹腔热灌注化疗治疗后患者情况比较

Table 2 Comparison of the treatment of continuous hyperthermic peritoneal perfusion

参数	热化疗组(n=29)	单纯热疗组(n=30)	P
热稳定/n(%)	16(55.2)	17(56.7)	0.558
排气时间/d	2.1 ± 1.3	2.6 ± 1.9	0.242
肠内营养起始/d	5.2 ± 3.6	5.9 ± 2.8	0.410
排便时间/d	5.8 ± 2.3	5.4 ± 2.8	0.556
完全拔管时间/d	6.3 ± 2.1	6.8 ± 2.3	0.387

注: 热稳定指腹腔热灌注期间腹腔温度相对稳定的情况。统计分析采用t检验或Fischer精确检验, $P<0.05$ 认为两组差别有统计学意义。

最后, 研究还观察了热灌注治疗后常见并发症的发生情况。继发粘连性肠梗阻共计3例, 1例来自观察组, 于治疗后6 d出现, 另2例来自对照组, 于治疗后5、9 d出现, 经保守治疗后梗阻均可自行解除。而肠穿孔、骨髓抑制及肝肾功能损伤并没有在病例资料中发现。

3 讨论

恶性腹水和肿瘤腹膜种植转移是晚期恶性消化道肿瘤的常见表现形式, 临床上常通过区域性放疗进行针对性治疗, 但临床疗效并不理想^[11]。近年来, 减瘤术合并持续性腹腔热灌注治疗渐成为较主流的姑息性治疗方式。这种治疗方法综合了局部化部、热疗和大容量化疗液对腹腔的机械灌洗作用, 具有药代动力学及流体动力学优势, 能充分协同化疗和热疗, 对腹腔内游离肿瘤细胞及微小癌灶有较好的杀灭作用^[12]。本研究深入了解了腹腔灌注中热稳定性对机体近期恢复, 尤其是肠道功能恢复的影响, 对这一综合治疗的核心功能进行了综合评估。研究发现, 减瘤术后进行的腹腔热灌注治疗很难维持较恒定的灌注温度, 本次抽样得出的灌注热稳定性在55.9%。

维持较恒定的热灌注温度有利于早期肠功能恢复和肠内营养的实施, 加速患者的营养恢复, 有利于后续全身综合治疗。研究还发现, 基于腹腔热灌注治疗的区域性化疗并不影响腹腔灌注的热稳定性和肠功能恢复, 上述治疗是一种较安全的姑息性治疗措施。

持续腹腔热灌注化疗是一项综合热疗和化疗的序贯化治疗措施, 热疗是基础, 也是核心^[13]。该治疗措施主要通过较稳定的热作用对游离癌灶进行物理杀灭作用。有研究^[14-15]表明, 稳定的热作用可使腹腔内游离癌细胞内溶酶活性增加、细胞DNA修复功能受损, 肿瘤组织内血管扩张, 使肿瘤细胞处于缺氧、低葡萄糖、代酸环境的营养不良状态, 同时机体能产生更多的肿瘤坏死因子并抑制肿瘤新生血管形成, 从而杀伤肿瘤细胞。另外, 稳定的热灌注可增加癌细胞的通透性, 利于化疗药物渗入癌细胞内, 加快化疗药与肿瘤靶细胞的结合, 提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性并增加某些抗癌药与肿瘤细胞DNA交联, 进一步增强杀伤肿瘤细胞效应。

然而, 稳定的灌注温度对患者的直接作用还在于早期术后恢复方面, 遗憾的是国内外并没有较深入和高质量的临床研究报道。本研究发现稳定的灌注温度可加快患者的肠功能恢复。这可能是因为较稳定的灌注温度对肠管的副损伤较小有关。另一方面, 我们发现灌注温度的稳定性多由灌注时进、出水管的通畅性决定。灌注管通畅的患者一般在治疗期间都能获得较稳定的灌注温度, 治疗结束后残余的灌注液也能在短时间经灌注管引出, 一定程度上减少了腹腔积液形成的腹内压, 同时还减轻了积液对肠管的刺激, 利于肠管正常运动的恢复。

持续腹腔热灌注治疗相关副作用与并发症主要有骨髓抑制、吻合口瘘、肠穿孔、急性肝肾功能损伤、粘连性肠梗阻、化学性腹膜炎等^[13,16]。本次回顾性研究仅发现3例粘连性肠梗阻。有研究表明, 热灌注相关并发症可能与灌注速度过快、铂类化疗药物使用及灌注温度过高有关。

总之, 维持腹腔热灌注时的灌注温度稳定有利于患者肠功能早期恢复, 减轻术后疼痛并促进肠内营养的实施。临床工作者在实施持续腹腔热灌注治疗时应关注患者腹腔热温度变化, 尽量保证灌注液在腹腔内通畅循环, 减轻温度波动带来的不适甚至损伤, 加快患者早期恢复, 保障后续治疗。

参考文献

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014[J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(1): 9-29.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013[J]. *CA Cancer J Clin*, 2013, 63(1): 11-30.
3. Senthil M. Assessment of clinical benefit and quality of life in patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for management of peritoneal carcinomatosis[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2013, 4(1): 3-4.
4. Randle RW, Swett KR, Swords DS, et al. Efficacy of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of malignant ascites[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(5): 1474-1479.
5. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study[J]. *Cancer*, 2000, 88(2): 358-363.
6. Moran BJ, Meade B, Murphy E. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: a novel treatment strategy with promising results in selected patients[J]. *Colorectal Dis*, 2006, 8(7): 544-550.
7. Sugarbaker PH, Clarke L. The approval process for hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2006, 32(6): 637-643.
8. Kianmanesh R, Scaringi S, Sabate JM, et al. Iterative cytoreductive surgery associated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin with or without liver metastases[J]. *Ann Surg*, 2007, 245(4): 597-603.
9. Yang XJ, Li Y, al-shammaa Hassan AH, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival in selected patients with peritoneal carcinomatosis from abdominal and pelvic malignancies: results of 21 cases[J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(2): 345-351.
10. Kusamura S, Dominique E, Baratti D, et al. Drugs, carrier solutions and temperature in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy[J]. *J Surg Oncol*, 2008, 98(4): 247-252.
11. 邓海军, 魏志刚, 甄莉, 等. 胃癌围手术期腹腔热灌注化疗的临床应用[J]. *南方医科大学学报*, 2009, 29(2): 295-297.
DENG Haijun, WEI Zhigang, ZHEN Li, et al. Clinical application of perioperative continuous hyperthermic peritoneal perfusion chemotherapy for gastric cancer[J]. *J South Med Univ*, 2009, 29(2): 295-297.
12. 陆维祺, 万柳华, 锁涛, 等. 我国进展期胃癌围手术期预防性腹腔热灌注化疗的研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2012, 39(22): 1750-1753.

- LU Weiqi, WAN Liuhua, SUO Tao, et al. Progress in Preventive Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer in China[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2012, 39(22): 1750-1753.
13. 魏志刚, 卿三华. 腹腔热灌注化疗治疗胃肠癌[J]. 世界华人消化杂志, 2006, 14(2): 134-137.
14. Sticca RP, Dach BW. Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents[J]. Surg Oncol Clin N Am, 2003, 12(3): 689-701.
15. Kokura S, Yoshida N, Ueda M, et al. Hyperthermia enhances tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis of a human gastric cancer cell line[J]. Cancer Lett, 2003, 201(1): 89-96.
16. Canda AE, Sokmen S, Terzi C, et al. Complications and toxicities after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(4): 1082-1087.

本文引用: 袁玉杰, 宋武, 徐建波, 陈创奇, 韩方海, 蔡世荣, 何裕隆. 持续腹腔热灌注治疗时热稳定对术后肠功能恢复的影响 [J]. 临床与病理杂志, 2015, 35(S1): S25-S29. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.S006

Cite this article as: YUAN Yujie, SONG Wu, XU Jianbo, CHEN Chuangqi, HAN Fanghai, CAI Shirong, HE Yulong. Effect of stable perfusion temperature of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on bowel recovery in cancer patients with palliative surgery[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2015, 35(S1): S25-S29. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.S006

RETRACTED