

卵巢癌患者行顺铂热化疗的疗效及对血清 FSH、LH、E2 水平的影响

张晓英

通讯作者：张晓英，陕西省咸阳市中心医院，邮箱：
1069404277@qq.com。

摘要

目的：探讨卵巢癌患者行顺铂热化疗的疗效及对患者血清 FSH、LH、E2 水平的影响。

方法：将本院收治的 70 例卵巢癌患者随机分为两组（ $n = 35$ ），对照组采用常规顺铂化疗方案，观察组实施顺铂热化疗，对比两组的治疗效果及治疗前后的血清 FSH、LH、E2 水平变化。

结果：两组治疗后的 FSH、LH 水平均较治疗前明显降低，E2 水平较治疗前明显升高，且观察组的 FSH、LH 水平明显高于对照组，E2 水平明显低于对照组（ $P < 0.05$ ）。观察组治疗后的 PI3K、AKT、CA125 水平均显著低于对照组（ $P < 0.05$ ）。观察组的治疗总有效率为 91.43%，显著高于对照组的 71.43%（ $P < 0.05$ ）。两组的不良反应发生率比较无显著性差异（ $P > 0.05$ ）。

结论：顺铂热化疗治疗卵巢癌可有效改善患者的卵巢功能，降低凋亡相关调控功能因子表达，提高临床疗效。

关键词：卵巢癌；顺铂热化疗；卵巢功能；激素



<http://imrf.oajrc.org>

OPEN ACCESS

DOI: 10.20900/j.imrf.20180001

Published: 2018-06-07

通讯作者：张晓英，陕西省咸阳市中心医院，邮箱：
1069404277@qq.com。

ABSTRACT

Objective: To investigate the effect of cisplatin thermochemotherapy for patients with ovarian cancer and its impact on serum FSH, LH, E2 levels.

Methods: A total of 70 patients with ovarian cancer was randomly divided into two groups ($n=35$). The control group received conventional cisplatin chemotherapy, and the observation group received cisplatin thermochemotherapy. We compared the treatment effect and the serum FSH, LH, E2 levels changes before and after treatment between these two groups.

Results: After treatment, the levels of FSH and LH in both groups were significantly lower than before treatment, the level of E2 was significantly higher than that before treatment, and the levels of FSH and LH in the observation group were significantly higher than control group ($P < 0.05$). The levels of PI3K, AKT and CA125 in the observation group were significantly lower than control group ($P < 0.05$). The total effective rate of the observation group was 91.43%, which was significantly higher than control group (71.43%, $P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$).

Conclusion: Cisplatin chemotherapy in the treatment of ovarian cancer patients can effectively improve ovarian function, reduce the expression of apoptosis related regulatory factors, and improve clinical efficacy.

Key words: Ovarian cancer; Cisplatin thermochemotherapy; Ovarian function; Hormones

卵巢癌是临床发病率较高的一种女性生殖系统恶性肿瘤，具有较高的死亡率。由于卵巢癌患者在发病早期无明显症状，所以大部分患者在确诊时都已发生了明显的腹腔转移，局部腹膜散播与卵巢癌病情加重有着密切联系^[1]。临床治疗卵巢癌的手段较多，如手术、化疗、放疗等，但是放化疗对肿瘤细胞无特异性杀伤作用，同时还会产生明显的毒副作用，其疗效较为有限，而手术又无法彻底清除卵巢癌转移病灶，小的癌细胞颗粒结节容易残留，所以手术疗效通常不甚理想^[2]。热生物学技术的发展为卵巢癌治疗开辟了一条新的治疗途径，热疗技术(thermochemotherapy, TCT)与腹腔内化疗联合应用取得了较大发展，本院对卵巢癌患者实施顺铂热化疗取得了较好的效果，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院在 2015 年 10 月至 2017 年 10 月收治的 70 例卵巢癌患者作为研究对象。纳入标准：符合 GOG (美国妇科肿瘤组) 制定的卵巢癌诊断标准^[3]，并经手术病理学检查证实；行肿瘤细胞减灭术、盆腔淋巴结清扫术；近 6 个月内未应用过激素类药物；无其他系统疾病；无化疗禁忌症；预计生存期 > 3 个月；患者对本研究知情了解并签署了知情同意书。排除标准：合并肝、肾、心、肺及其他系统疾病者；近期应用过激素类药物者；处于妊娠期或哺乳期者；伴有卵巢其他器质性病变者；入组前接受过抗肿瘤治疗者。使用随机数字表法分为两组 ($n = 35$)：观察组年龄 36~64 岁，平均 (55.06 ± 1.42) 岁，FIGO 分期 I 期 7 例、II 期 6 例、III 期 17 例、IV 期 5 例；对照组年龄 35~62 岁，平均 (54.58 ± 2.01) 岁，FIGO 分期 I 期 3 例、II 期 7 例、III 期 19 例、IV 期 6 例。两组的年龄、临床分期比较无显著差异 ($P > 0.05$)，有可比性。

1.2 方法

对照组：采用常规顺铂化疗方案。治疗第 1d，将 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 多西他赛、 $70\text{mg}/\text{m}^2$ 顺铂、1000ml 生理盐水混合后，静脉滴注给药，3 周为 1 化疗周期，共治疗 6 个周期。化疗期间同时肌注 20mg 速尿、3mg 格拉司琼。

观察组：实施顺铂热化疗。采用直接腹腔穿刺法，从麦氏点进针，腹水者释放腹水后进行化疗，无腹水者在穿刺后即可实施化疗。静滴 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 多西他赛，再将 1000ml 生理盐水加热至 43°C ，注入腹腔。再将 $70\text{mg}/\text{m}^2$ 顺铂与 1000ml 生理盐水混合后加热至 43°C ，注入腹腔。应用顺铂前 0.5h，肌注 3mg 格拉司琼，顺铂灌注完毕后肌注 20mg 速尿，然后使用高能聚束微波热疗仪对患者腹部热疗 1h ($41^\circ\text{C} \sim 43^\circ\text{C}$)。3 周为 1 化疗周期，共治疗 6 个周期。

1.3 观察指标

(1) 治疗前后, 分别采集患者的静脉血进行血清激素水平测定, 检测指标包括 FSH(促卵泡激素)、LH(黄体生成素)、E2(雌二醇), 检测方法均采用免疫酶联反应法。(2) 治疗前后, 采集患者的空腹静脉血, 取上层血清进行 PI3K(磷脂酰肌醇-3 羟基激酶)、AKT(丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶)、CA125 水平检测, PI3K、AKT 检测采用酶联免疫吸附法, CA125 检测采用放射免疫分析法。

1.4 疗效评价

疗效评价参考 GOG 制定的相关标准, 结果分为: 完全缓解(肿瘤病灶完全消失且至少可维持 4 周)、部分缓解(肿瘤直径缩小 30% 以上)、稳定(肿瘤直径无变化或增幅不超过 20%)、进展(肿瘤直径增幅超过

20% 或出现新病灶)。总有效 = 完全缓解 + 部分缓解。

1.5 统计学方法

研究数据运用 SPSS20.0 软件进行处理, 计数资料(%) 比较进行 χ^2 检验, 计量资料($x \pm s$) 进行 t 检验比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清激素水平

两组治疗前的 FSH、LH、E2 水平比较无显著差异 ($P > 0.05$); 两组治疗后的 FSH、LH 水平均较治疗前明显降低, E2 水平较治疗前明显升高, 且组间比较有显著性差异, 观察组的 FSH、LH 水平明显高于对照组, E2 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。

表 1 两组患者治疗前后的血清激素水平变化 ($n=35, \bar{x} \pm s$)

组别	FSH (mU/ml)		LH (mU/ml)		E2 (mU/ml)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	90.9 ± 45.2	18.2 ± 2.7	60.5 ± 47.2	20.3 ± 12.2	59.5 ± 41.4	111.4 ± 55.4
对照组	91.0 ± 46.3	8.4 ± 3.3	59.4 ± 36.7	6.9 ± 2.5	58.7 ± 42.0	159.3 ± 56.7
t	0.009	13.598	0.109	6.366	0.080	3.575
p	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05

2.2 PI3K、AKT、CA125 水平

两组治疗前的 PI3K、AKT、CA125 水平比较无显著性差异 ($P > 0.05$); 两组治疗后的 PI3K、AKT、CA125 水平均明显降低, 并且观察组的 PI3K、AKT、CA125 水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 近期疗效

观察组的治疗总有效率为 91.43%, 显著高于对照组的 71.43% ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 不良反应

观察组患者的恶心、呕吐、骨髓抑制、肝肾损害、腹泻发生率均显著低于对照组 ($P < 0.05$), 并且两组患者的不良反应均以轻度反应为主。见表 4。

表 2 两组治疗前后的 PI3K、AKT、CA125 水平比较 (n=35, $\bar{x} \pm s$)

组别	PI3K (ng/ml)		AKT (ng/ml)		CA125 (mU/ml)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	1.50 ± 0.69	0.81 ± 0.32	1.97 ± 0.68	1.05 ± 0.43	297.32 ± 100.51	75.38 ± 28.57
对照组	1.52 ± 0.58	1.15 ± 0.45	1.95 ± 0.72	1.33 ± 0.54	300.54 ± 116.25	133.65 ± 39.24
t	0.131	3.643	0.117	2.400	0.124	7.102
P	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05

表 3 两组的近期疗效对比 [n(%)]

组别 (n)	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效率 /%
观察组 (35)	19	13	2	1	91.43
对照组 (35)	13	12	7	3	71.43
χ^2					4.629
P					< 0.05

表 4 两组的不良反应发生情况比较 [n (%)]

组别 (n)	恶心呕吐	骨髓抑制	肝肾损害	腹泻
观察组 (35)	12 (34.3)	11 (31.4)	6 (17.14)	6 (17.1)
对照组 (35)	20 (57.1)	24 (68.6)	14 (40.0)	15 (42.86)
χ^2	3.864	9.657	4.480	5.510
P	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

3 讨论

目前, 卵巢癌已经成为了死亡率最高的一种女性生殖系统恶性肿瘤, 严重危害着女性的生理健康与生命安全。现代医学与分子生物学研究的不断深入, 临床对卵巢癌发病机制

有了更为深入的认识。卵巢癌之所以难以获得理想的治疗效果, 主要是因为肿瘤组织向周围侵袭性生长, 而一般的治疗手段又无法彻底杀灭浸润的癌细胞, 所以常规治疗手段

往往收效甚微。

顺铂是临床应用范围较广的化疗药物，临床治疗复发性卵巢癌、晚期卵巢癌首选顺铂化疗方案。近期关于热疗的研究越来越多，研究认为通过对化疗药物、病灶组织进行加温，能够提高癌细胞对化疗药物的敏感性，提高肿瘤杀灭效果，同时还能减轻化疗毒副作用^[4]。这是因为高热能够增加肿瘤细胞的膜通透性，让肿瘤药物能够更加顺利地进入癌细胞，损伤癌细胞 DNA，促使癌细胞凋亡，进而提高抗肿瘤效果。研究显示 PI3K/AKT 通路失调在卵巢癌的发生、发展中均发挥着至关重要的作用，PI3K/AKT 通路活化可促使肿瘤增殖^[5]。PI3K 能够对磷酸肌醇环上的 3-OH 发挥磷酸化作用，其会参与 PI3K/AKT 通路中的信号传导。研究发现，卵巢上皮性细胞癌患者的 PI3K 水平呈高表达，并且临床分期越高者，PI3K 表达越高。AKT 可促使细胞增殖，拮抗细胞凋亡，其主要分布于胞质中，其在肿瘤中可转移至细胞膜中发挥抗细胞凋亡功能，所以恶性肿瘤患者的 AKT 水平普遍较高^[6]。CA125 为卵巢癌肿瘤标志物，其对卵巢癌有较高的敏感性，4/5 以上的卵巢癌患者都存在 CA125 表达上调。本次研究结果显示，两组治疗后的 PI3K、AKT、CA125 水平均明显降低，说明顺铂化疗及热化疗均能调节 PI3K、AKT、CA125 水平，发挥促肿瘤细胞凋亡作用。这是因为顺铂能够激活肿瘤细胞中的 PI3K/AKT 信号通路，提高细胞对顺铂的敏感性。观察组的 PI3K、AKT、CA125 水平均显著低于对照组（ $P < 0.05$ ）。说明相比顺铂化疗，顺铂热化疗治疗卵巢癌对凋亡相关调控因子的作用更为显著。

研究发现化疗会对卵巢癌患者的卵巢功能产生明显损害，化疗可引起卵母细胞凋亡，这可能与神经酰胺、鞘氨醇-1-磷酸介导有关^[7]。本次研究结果显示，与治疗前相比，

两组患者化疗后的 LH、FSH 水平均明显降低，E2 水平明显升高。这说明化疗对患者的卵巢功能产生了一定的抑制作用。结果还显示相比对照组，观察组 LH、FSH、E2 水平的变化幅度更小，说明比起顺铂化疗，顺铂热化疗对患者卵巢功能的抑制作用相对更轻。结果还显示，观察组的治疗总有效率显著高于对照组，不良反应发生率显著低于对照组（ $P < 0.05$ ）。这说明顺铂热化疗治疗卵巢癌能够有效提高临床疗效，同时还能减少化疗药物的毒副作用。这与国内相关文献报道^[8]相符，一方面是因为腹腔热化疗能够增加病灶部位的化疗药物浓度，增强对微小癌细胞病灶的杀灭作用，腹腔灌注的机械冲洗作用可预防残留癌细胞再种植；另一方面则是因为热疗与化疗可产生协同作用，局部加热与腹腔化疗结合可改善局部血流灌注，让肿瘤内新生血管在热效应作用下死亡，并且局部加热也能增加癌细胞膜通透性，便于化疗药物进入，从而增强肿瘤杀灭作用。

综上所述，顺铂热化疗治疗卵巢癌可有效改善患者的卵巢功能，降低凋亡相关调控功能因子表达，提高临床疗效，减少化疗毒副作用，其临床应用优势显著，值得推广。

参考文献

1. 代洪波，王梅，张艳等. 顺铂热化疗对卵巢癌 PI3K/AKT 及凋亡相关调控因子表达的影响[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(18): 3515-3518.
2. 张武，孙洪雨，王建化等. 吉西他滨加顺铂联合腹腔温热化疗治疗复发转移性卵巢癌疗效观察[J]. 中国基层医药, 2013, 20(9): 1294-1295.
3. 李斌，张波. 腹腔热化疗治疗卵巢癌恶性腹水的临床研究[J]. 中国医师杂志, 2015, 17(11): 1735-1736.

4. 庞晓燕, 金珈汐, 张颐等. 进展期卵巢癌腹腔温热化疗的 Meta 分析 [J]. 实用医学杂志, 2015, 31(22): 3774-3777.
5. 王兴玲, 于明新. 苦参碱联合胸腺五肽对卵巢癌腹腔热化疗大鼠免疫功能的影响 [J]. 实用药物与临床, 2017, 20(1): 4-8.
6. 魏琳, 赵建武, 刘彩虹等. 42℃ 温热联合顺铂对人卵巢癌细胞 SKOV3 毒性的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(31): 43-47.
7. 章伟玲, 张玉泉. 奥沙利铂热化疗对卵巢癌细胞 A2780 凋亡及侵袭转移的影响 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2013, 27(8): 773-776.
8. 张丽, 吴霞. 腹腔热化疗在卵巢癌 CRS 术中的应用研究进展 [J]. 山东医药, 2015, (26): 102-104.