

恩度联合热灌注治疗恶性腹腔积液的研究进展

盛津津¹, 马燕凌^{*2}

(1. 江汉大学 医学院, 湖北 武汉 430056; 2. 江汉大学 附属湖北省第三人民医院, 湖北 武汉 430033)

摘要: 肿瘤晚期病人恶性腹腔积液(malignant ascites, MA)的形成原因是临床肿瘤学的一个关键问题,可能引起最严重的表现包括严重腹痛、恶病质、厌食和乏力等。近年来,不少研究者已在离体的恶性相关积液中找到了血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)高表达,虽无法确定VEGF是恶性积液的原因,但其拮抗物恩度(重组人血管内皮抑制素)在恶性腹腔积液治疗的发展前景乐观。近年来兴起的热灌注化疗技术,是对腹腔内罕见疾病的辅助治疗手段,化疗药物和热灌注治疗有协同效应,热效应有助于药物进入肿瘤细胞内发挥良好的杀伤效果。就恩度联合热灌注治疗恶性腹腔积液的有关研究成果和临床经验,并根据近期国内外的有关论文,对恩度联合热灌注治疗恶性腹腔积液(MA)的研究进行综述。

关键词: 重组人血管内皮抑制素/恩度;热灌注;肿瘤;恶性腹腔积液

中图分类号: R730.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-0143(2022)05-0081-09

DOI: 10.16389/j.cnki.cn42-1737/n.2022.05.011

Research Progress in Endostat Combined with Hyperthermic Perfusion in Treating Malignant Ascites

SHENG Jinjin¹, MA Yanling^{*2}

(1. School of Medicine, Jiangnan University, Wuhan 430056, Hubei, China;

2. The Third People's Hospital of Hubei Province, Wuhan 430033, Hubei, China)

Abstract: The formation reason of malignant ascites (MA) in patients with advanced cancer is a key issue in clinical oncology, which may cause the most serious manifestations, including severe abdominal pain, cachexia, anorexia, fatigue, etc. Many researchers have recently found high vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in isolated malignant effusions. Although it can't be determined whether VEGF is the cause of malignant effusions, its antagonist endostatin (recombinant human endostatin) has a promising development prospect in treating malignant ascites. The hyperthermic perfusion chemotherapy technology emerging in recent years is adjuvant therapy for rare intra-abdominal diseases. The chemotherapeutic drugs and hyperthermic perfusion therapy have a synergistic effect, and the thermal effect helps the drugs enter the tumor cells and exert a

收稿日期: 2022-01-09

作者简介: 盛津津(1996—),女,硕士生,研究方向:肿瘤学。

*通信作者: 马燕凌(1977—),女,主任医师,硕士,硕士生导师,研究方向:肿瘤学。E-mail: 1904227737@qq.com

good killing effect. This paper introduces the research results and clinical experience of Endostat combined with hyperthermic perfusion in treating malignant ascites, and reviews the research of Endostat combined with hyperthermic perfusion in treating malignant ascites based on recent domestic and foreign papers.

Key words: recombinant human endostatin/endostatin; hyperthermic perfusion; tumor; malignant ascites

近年来,许多研究表明血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)不仅对恶性胸腔积液(malignant ascites, MA)的形成有着十分重要的意义,而且有助于抑制恶性胸腔积液的发展,血管内皮抑制素在治疗恶性胸腔积液中效果较好,恩度作为目前重组人血管内皮抑制素(recombinant human endostatin injection)中稳定性最高、生物活性最强的药物,已广泛应用于临床^[1]。在许多小样本的研究中^[2],恩度联合化疗药物腔内注射及灌注治疗、恩度联合放疗、恩度联合热疗、恩度联合介入治疗,在恶性胸腔积液的治疗中疗效可观,安全性及患者耐受性良好。

1 概述

1.1 恶性胸腔积液

恶性胸腔积液是指胸腔原发恶性肿瘤或多部位恶性肿瘤转移至腹膜所引起的积液,胸腔恶性肿瘤包括腹膜转移癌、腹膜间皮瘤、恶性淋巴瘤等,其中以女性生殖系统肿瘤如卵巢癌,胃肠道恶性肿瘤如肝胆胰、胃、食管、结直肠癌多见^[3-4]。胸腔积液多生长迅速并持续存在,是临床上的治疗难题。其中胃肠道肿瘤合并恶性胸腔积液预后最差,中位总生存时间(median overall survival, mOS)仅为3个月,除卵巢恶性肿瘤外,其他恶性肿瘤引起的恶性胸腔积液的中位生存期(median survival time, MST)约为5.7个月^[3]。

1.2 形成机制

恶性肿瘤发生部位不同,形成机制亦不相同。转移瘤引起继发恶性胸腔积液的发生与腹膜本身的结构特征有关,也需多种蛋白酶、黏附分子、细胞因子及血管因子协同作用产生。目前已知的机制包括:①肿瘤阻塞淋巴管,使淋巴回流受阻;②肿瘤侵犯血管,损伤血管内皮,血管内皮通透性增加;③患者营养消耗,最终发展为恶病质状态;④蛋白丢失,营养物质消耗使得血浆胶体渗透压降低加重胸腔积液形成。例如恶性肿瘤引起的腹膜后淋巴结肿大压迫淋巴管导致回流不畅,肿瘤引起门静脉高压状态均可使胸腔积液增多^[3]。在多数消化道及女性生殖系统恶性肿瘤胸腔积液形成的机制中,腹膜转移尤为关键,最经典的理论认为侵犯至浆膜外及经过淋巴管、血液转移的肿瘤细胞脱落,在多种基因及信号通路的协同作用下转移黏附至腹膜,进一步侵犯间皮下组织,伴随新生血管的形成完成种植^[5]。

1.3 肿瘤血管的生成与恶性胸腔积液的关系

早在1939年Ide等首次提出一个观点,肿瘤增殖多伴有血管密度的增加,并且发现肿瘤细胞内存在可以促进血管生成的因子^[6]。之后便有许多学者提出抑制血管内皮的生长或许能抑制肿瘤细胞增殖的观点。随着这个观点的提出许多研究开始致力于提取恶性肿瘤血管生长因子,随后有报道TNF- α ^[7]、TGF- β ^[8]、VEGF^[9]、IL-8^[10]在恶性积液中局域性升高,由VEGF刺激肿瘤细胞、间皮细胞分泌引起,而恶性积液中的VEGF表达水平也与肿瘤的TNM分期、组织学分级相关。VEGF被发现不仅与血管生成有关,还与血性胸腔积液中血管内皮细胞分裂过程有关,它可以增加血管的渗透性,引起恶性积液的形成^[11]。Sako等^[12]经过研究证实了人腹膜间皮细胞

是对抗播散性肿瘤细胞的第一道防线,当向含有腹膜间皮细胞模型的培养物中添加碱性成纤维细胞生长因子,其以剂量依赖性方式显著增加了VEGF的mRNA合成和蛋白分泌,大量VEGF的产生导致了肿瘤的转移和恶性腹水的积聚。Zebrowski等^[13]利用Miles小鼠模型使用Flk1(主要的VEGF受体)抗体DC101治疗小鼠后抑制了VEGF诱导受体的通透性,预处理也抑制了随后注射较高VEGF含量的恶性标本的渗透性。近年来也有研究表明恶性腹水中的VEGF可被认为是化疗后的独立预后因子^[14]。

2 恶性腹腔积液的治疗

在临床工作中,恶性腹腔积液的治疗方式主要包括限盐、使用利尿药物、补充蛋白、腹腔穿刺置管引流等对症支持治疗来缓解症状^[15]。利尿剂联合腹腔穿刺置管引流并不能从根本上减少腹腔积液的形成,大量穿刺放液反而会加重患者血清蛋白的丢失,引起电解质紊乱,加重恶液质状态,造成恶性循环。对症支持治疗虽可快速达到症状缓解,但治疗关键点还在于控制原发肿瘤进展,这时需要采用抗肿瘤治疗,如全身化疗、靶向治疗、腹腔热灌注化疗等^[3]。

3 腹腔热灌注化疗

3.1 腹腔热灌注

由于“腹膜—血浆屏障”的存在,静脉化疗药物无法直达体腔杀伤游离癌细胞,而腹腔药物浓度低,作用效果有限^[16]。另外,许多细胞毒药物也会产生许多严重的全身性不良反应。传统治疗恶性腹腔积液的办法包括抽放水、利尿,效果不佳。许多专家学者一直在寻求一种有效的治疗方法,1988年热灌注技术首次出现在临床^[17],这一技术迅速引起专家学者的重视。随着治疗手段的不断改进,热灌注治疗已经成为目前治疗恶性腹水的方法。目前常用的热灌注药物除最常见的铂类,还包括紫杉醇、氟尿嘧啶等。

3.2 作用机制

腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)是用恒温处理化疗药物后直接输送化疗药物至腹腔进行多次循环灌注的一种治疗方法。肿瘤细胞在机体内环境中处于高代谢状态,能感知温度的细微变化,适宜的温度可损伤肿瘤细胞,也会直接抑制甚至破坏肿瘤细胞内微型细胞器和酶,肿瘤细胞代谢逐渐减慢,最终死亡^[18]。另外HIPEC可直接抑制肿瘤细胞遗传物质复制和转录,甚至是修复,还可在组织水平导致肿瘤细胞血管形成血栓阻断其营养供应饿死肿瘤细胞^[19-20]。治疗过程中液体流动反复冲刷,肿瘤细胞脱落,失巢死亡。液体不断冲刷,循环产生的剪切力也可直接杀死部分肿瘤细胞^[21-22]。高温使肿瘤细胞膜及血管通透性发生改变,可减少化疗药物在机体内的代谢,增加局部化疗药物的浓度^[23]。热效应可以通过激活热休克蛋白诱发自身免疫攻击肿瘤细胞,阻断肿瘤细胞新生血管生成,使肿瘤细胞的蛋白质变性^[24-25]。热效应可干扰细胞代谢,激活溶酶体直接杀死细胞分裂合成期、有丝分裂M期细胞,而大部分化疗药物主要作用于有丝分裂M期,因此热灌注技术联合腹腔内化疗可使化疗药物增效^[23,26]。HIPEC直达体腔,使化疗药物组织穿透深,可增加腹腔热灌注化疗药物在肿瘤细胞中的药物浓度,产生积极作用^[27]。

3.3 作用效果

恶性腹腔积液的出现往往提示患者的生存时间已经非常短,大量的积液也使患者的生活质量十分差,由于肿瘤侵犯的范围较大,使得患者失去手术机会,临床上多采用化疗等方式进行全身治疗,许多患者由于剂量过大无法耐受,又因剂量过小影响治疗效果。与全身化疗不同,热灌

注治疗能使药物深达体腔,直接热杀伤并清扫播散种植在浆膜上的肿瘤细胞,从根本上解决引起恶性积液的病灶,并且能促进病灶处浆膜腔的修复^[16]。自从被广泛用于临床,腹腔热灌注技术一直用于消化道伴腹膜转移的患者。目前许多I类的证据证实了HIPEC在预防和治疗某些消化系统恶性肿瘤,特别是腹膜假黏液瘤、间皮瘤及恶性肿瘤腹膜转移、恶性腹水方面疗效十分显著^[28-30]。一项综述报道了在结直肠癌恶性肿瘤伴腹膜转移的病人中使用手术结合腹腔热灌注的治疗效果好,有效率高于使用全身静脉化疗组^[31]。另一项研究对恶性肿瘤晚期患者合并MA进行腹腔镜下HIPEC治疗,其中MA完全消失的患者可达到总数的83%,在这些积液完全消失的患者中,仅有2例复发^[32]。一项荟萃分析纳入采用随机对照研究(randomized controlled trials, RCTs)1项、高质量非随机对照研究(non-randomized controlled trials, NRCTs)4项,共157名患者,研究腹腔热灌注化疗联合全身静脉使用化疗药物与单用静脉化疗药物组的安全性及有效性,结果表明使用HIPEC联合全身化疗治疗1年总生存率(1-year overall survival rate, 1y-OS)为68.4%, mOS为11.3~21个月,其用药安全性与中位无进展生存时间(median progression-free survival, mPFS)无统计学差异,消化道恶性肿瘤伴腹膜转移的患者,使用HIPEC联合化疗药物治疗1年后生存率明显高于单用化疗组, MST也得以延长^[33]。临床上最常使用细胞毒药物进行腹腔热灌注患者完全缓解率可达到14%~60%^[1]。李海成等^[34]的研究表明恶性浆膜腔积液患者应用体腔恒温热灌注技术治疗后,有效率明显高于静脉注射化疗药物组,经过长期随访发现,患者的生存质量及生存时间高于传统静脉注射化疗药物组,且副反应更少,能充分发挥化疗药物的杀瘤作用。

3.4 对毒副反应的影响

传统的全身静脉化疗使相当多的患者得到缓解,但由于许多药物的治疗目标缺乏选择性,使得增加局部药物浓度成为提高药物治疗效果的关键。除研究新型的靶向药物之外,增加化疗药物剂量和延长化疗时间必然会加重毒副反应的出现。恶心呕吐等胃肠道反应、血小板异常、骨髓抑制、肝肾功能损害等都是常见化疗药物的毒副反应^[35]。张扬等^[36]发现使用腹腔热灌注治疗后患者的生活质量、躯体症状、心理状况得到改善,治疗信心显著提高,肝肾功能损害、骨髓抑制、胃肠道反应等副反应发生情况较单纯化疗无明显统计学差异,安全性更高。向生霞等^[37]研究发现腹腔热灌注化疗可以在不增加胃肠道反应、骨髓抑制等副反应的前提下控制恶性腹水的进一步发展,更有利于患者心理上恢复,并且能改善患者的生活质量。

4 恩度联合腹腔热灌注治疗恶性腹水的进展

4.1 恩度抗血管生成的作用机制

重组人血管内皮抑制素注射液(商品名:恩度)为我国自主研发,它在内皮素的氨基端增加了9个氨基酸序列,延长了半衰期,提高了生物活性和稳定性^[38]。其抗肿瘤效应强,作用广谱,毒性低、不产生耐药性,主要作用是抑制新生肿瘤血管内皮细胞的迁移、凋亡,调节肿瘤细胞表面血管内皮生长因子(VEGF),抑制肿瘤血管生成,发挥抗肿瘤的作用^[39]。自2005年上市,国内外许多专家学者对其抗肿瘤作用进行了多方面的研究,恩度可调节或抑制多条肿瘤新生血管的信号通路,从而发挥抗肿瘤作用,抗血管生成的靶点十分广泛^[40]。

4.2 恩度联合腹腔热灌注治疗恶性腹水的相关研究

近年来,靶向药物及生物反应调节剂联合腹腔热灌注成为治疗恶性腹水的研究热点, VEGF、细胞分子等靶向药物能有效抑制腹水的生成,且不良反应较少。一项体外实验发现不同剂量的重组人血管内皮抑制素均可显著降低S108和H22小鼠细胞的腹膜通透性,治疗过程中未

发现肿瘤细胞增殖,同时大剂量组的小鼠生存时间明显长于低剂量组和未注射组小鼠。另外,重组人血管内皮抑制素可下调VEGF的遗传物质水平,显著降低腹水中肿瘤细胞水平、血管中渗出的红细胞水平,减少腹水的生成^[40]。秦叔逵等^[41]发现重组人血管内皮抑制素联合化疗药物的整体反应率(the overall response rate, ORR)明显高于单一用药组,且无新增不良反应,尤其对于既往未用药,未发现血性积液,未行腹腔置管引流的患者效果佳。更在专家共识中推荐治疗剂量为每次60 mg,分别在充分引流后第1、4及7天给药,连续3次,即为1个周期。若患者自身耐受性强,可耐受化疗药物的不良反应,推荐使用剂量为每次60 mg,联合顺铂40 mg。对于大量腹水、耐受情况好的患者,可酌情提高至每次90 mg^[42]。黄汉生等^[43]选取60例癌性腹水患者,进行奈达铂联合重组人血管内皮抑制素热灌注治疗的疗效研究,对照组为热灌注化疗组,观察组为采用重组人血管内皮抑制素联合热灌注化疗组,经过治疗后,观察组总有效率90%(27/30)显著高于对照组66.67%(20/30)。两组治疗前血清肿瘤标志物、VEGF、TNF- α 水平无统计学差异,治疗后观察组血清肿瘤标志物、VEGF、TNF- α 低于对照组,表明化疗药联合重组人血管内皮抑制素热灌注化疗可在不增加不良反应的基础上降低肿瘤标志物水平并提高患者的生活质量。一项回顾性分析表明重组人血管内皮抑制素联合化疗药物治疗恶性胸腹水疾病能获得最佳的短期疗效,并能有效改善患者生活质量,安全性高,值得关注^[44]。韩娜娜等^[45]通过统计分析纳入20个随机对照研究共1 145例患者,选取其中4篇代表性文献包含2个研究,分组分别是化疗组、恩度联合化疗组,恩度组、恩度联合化疗组,分析结果表明恩度联合化疗组生活质量改善,总有效率、生存时间、1~2年生存率及胸水中位缓解时间较两个单药组比较均有改善,其不良反应如发热、胃肠道反应、骨髓抑制及心脏毒性无明显差异。一项比较腔内注射重组人血管内皮抑制素联合顺铂及单用顺铂腔内灌注的疗效和安全性研究中发现,腔内注射恩度和顺铂组的客观总缓解率为78.3%(18/23),疾病控制率(disease control rates, DCR)为87%(20/23),相比之下单用顺铂组分别为40.9%(9/22)和59.1%(13/22),45例患者对联合治疗耐受良好,未观察到严重的不良反应,表明恩度联合顺铂腔内注射治疗恶性胸腹水能在保证安全的前提下增加其有效性^[46]。Yu等^[47]选取30只大鼠移植Lewis肺癌肿瘤制成模型,当肿瘤生长至400 mm时行药物治疗,A组为空白对照,B组注射恩度5 mg/kg/d 10天,C组注射恩度5 mg/kg/d联合腹腔注射顺铂5 mg/kg/d给药第10天处死三组大鼠,通过取出肿瘤组织测量体积及质量变化,计算抗肿瘤率,使用酶联免疫吸附法测定大鼠血浆中的血管内皮生长因子浓度,切割肿瘤组织以备常规活检行病理学组织观察肿瘤组织结构,进行血管内皮生长因子评分,研究发现肿瘤组织的体积和质量、肿瘤血管内皮生长因子评分、微血管密度和血浆血管内皮生长因子水平由大到小分别为A组、B组、C组,其中C组的抗肿瘤率明显高于B组,表明恩度注射液在肿瘤内可显著抑制肿瘤的生长和增殖,且注射液联合腹腔注射顺铂可发挥协同抑制作用,疗效优于单用药物。显微镜图像显示,C组肿瘤活性细胞和肿瘤周围毛细血管的数量明显少于A组和B组,同时局部肿瘤组织可见萎缩液化坏死,这也证实了恩度能有效地抑制肿瘤血管生成,阻断肿瘤细胞的营养供应,加速细胞凋亡。Wei等^[40]用肿瘤细胞建立了小鼠恶性腹水荷瘤模型,将小鼠随机分成4组,3个治疗组接受不同剂量的恩度(4、8和16 mg/kg),对照组使用0.9% w/v氯化钠,从恩度治疗组小鼠腹水中收集的肿瘤细胞的血管内皮生长因子基因表达减少。8 mg/kg和16 mg/kg恩度处理后小鼠的存活率高于对照组。恩度能通过降低腹水中肿瘤细胞、红细胞和血管内皮生长因子水平,降低腹膜通透性来抑制腹水形成,体外实验表明恩度对血管内皮生长因子蛋白分泌和基因表达有显著抑制作用,但对细胞增殖无影响。于洁等^[48]在一项临床观察中选取78例MA患者随机分组,对照组使用铂类化疗药物腹腔热灌注治疗,研究组使用铂类化疗药物联合恩度腹腔热灌注治疗,2周后,发现研究组血清及腹水中VEGF水平显著低于对照组,生活质量评分则相反,明显高于对照组,不良反应无

差别。表明恩度联合铂类化疗药物腹腔热灌注治疗恶性腹水可改善血清及腹腔积液中 VEGF 水平和患者生活质量,具有临床推广的价值。王武龙等^[49]通过建立小鼠 H22 细胞腹水荷瘤模型使用恩度连续每日给药、隔日给药、隔 2 日给药和每周给药处理,恩度腹腔内注射显著降低了荷瘤小鼠腹膜组织中 MMP-2、Survivin 和 VEGF 遗传物质的表达和蛋白表达。而 VEGF、bFGF、MMPs 及多种活性肽已被证实是恶性积液的形成机制之一^[50-51]。

5 总结与讨论

肿瘤的增殖及转移多伴有血管密度的增加,恩度是我国上市的高效血管生成抑制剂,是迄今为止发现的肿瘤新生血管抑制活性最强的因子之一,在抗血管生成的一系列环节中发挥作用。内皮抑制素作用于血管内皮细胞抑制其迁移、调节肿瘤细胞表面血管内皮生长因子的表达与蛋白水解酶的活性,与 VEGF、bFGF 等竞争性结合生长因子信号传导系统中的硫酸肝素蛋白聚糖受体从而抑制肿瘤血管生成,多靶点地发挥抗血管生成作用。

腹腔热灌注治疗是近年来兴起的治疗手段,目前恩度联合化疗药物腹腔灌注广泛应用于临床上 MA 的治疗,MA 的出现往往提示患者处于终末期,大多数患者已无法耐受全身静脉化疗的毒副作用,腹腔热灌注技术采用恒温持续精准灌注,将化疗药物直接送达体腔,毒副作用小的同时能在腹腔内保持较高的药物浓度,对腹膜转移及原发腹腔内恶性肿瘤的杀伤作用强。而恩度可直接抑制血管内皮的增殖、分化、迁移,减少血管的滤过面积,降低血管通透性,减少物质渗出,降低 MA 的渗透压控制积液的形成。还可使肿瘤新生血管趋向正常,组织液体压力降低,氧合作用增强,使化疗药物更容易渗透至肿瘤细胞,肿瘤组织新生血管内皮更容易受到化疗药物的攻击发生凋亡,具有协同作用。

综上所述,以恩度为代表的重组人血管内皮抑制素腹腔内灌注治疗 MA 效果确切,但其短期疗效是否能转化为无进展生存期(progression free survival, PFS)以及总生存期(overall survival, OS)的获益,有着许多不确定性。而 HIPEC 已被证实在治疗消化道恶性肿瘤与许多腹膜转移恶性肿瘤甚至是预防恶性肿瘤腹膜转移方向有独特的疗效,可改善延长患者生存^[52-55]。恩度的安全性好,不良反应少,具有一定的理论基础和临床可行性,联合 HIPEC 为 MA 的治疗提供了新选择、新思路。

参考文献 (References)

- [1] BARNIS, CABIDDU M, GHILARDI M, et al. A novel perspective for an orphan problem: old and new drugs for the medical management of malignant ascites [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2011, 79(2): 144-153.
- [2] 陈红, 何朗. Rh-Endostatin 抗血管生成及与其他疗法联合抗肿瘤的研究进展 [J]. 西部医学, 2016, 28(6): 885-888.
- [3] 刘会岭, 陈兴秀, 蔡小萍, 等. 恶性腹腔积液的分子机制及治疗进展 [J]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2018, 10(4): 179-182.
- [4] SAIF M W, SIDDIQUI I A, SOHAIL M A. Management of ascites due to gastrointestinal malignancy [J]. Ann Saudi Med, 2009, 29(5): 369-377.
- [5] PAGET S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast [J]. Lancet, 1989, 133(3421): 571-573.
- [6] FERRARA N, KERBEL R S. Angiogenesis as a therapeutic target [J]. Nature, 2005, 438(7070): 967-974.
- [7] GURSEL G, GOKCORA N, ELBEG S, et al. Tumor necrosis factor- α (TNF- α) in pleural fluids [J]. Tuber Lung Dis, 1995, 76: 370-371.

- [8] IKUBO A, MORISAKI T, KATANO M, et al. A possible role of TGF- β in the formation of malignant effusions [J]. *Clin Immunol Immunopathol*, 1995, 77: 27-32.
- [9] YEO K T, WANG H H, NAGY J A, et al. Vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) in guinea pig and human tumor and inflammatory effusions [J]. *Cancer Res*, 1993, 53: 2912-2918.
- [10] CEYHAN B B, OZGUN S, CELIKEL T, et al. IL-8 in pleural effusion [J]. *Respir Med*, 1996, 90: 215-221.
- [11] ISHIMOTO O, SAIJO Y, NARUMI K, et al. High level of vascular endothelial growth factor in hemorrhagic pleural effusion of cancer [J]. *Oncology*, 2002, 63(1): 70-75.
- [12] SAKO A, KITAYAMA J, YAMAGUCHI H, et al. Vascular endothelial growth factor synthesis by human omental mesothelial cells is augmented by fibroblast growth factor-2: possible role of mesothelial cell on the development of peritoneal metastasis [J]. *J Surg Res*, 2003, 115(1): 113-120.
- [13] ZEBROWSKI B K, YANO S, LIU W, et al. Vascular endothelial growth factor levels and induction of permeability in malignant pleural effusions [J]. *Clin Cancer Res*, 1999, 5: 3364-3368.
- [14] UDLOWSKI C, PIEKART A K, FUHLJAHN C, et al. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor expression in ovarian cancer patients: a long-term follow-up [J]. *Int J Gynecol Can*, 2006, 16 (Suppl 1): 183-189.
- [15] BECKER G, GALANDI D, BLUM H E. Malignant ascites: systematic review and guideline for treatment [J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42(5): 589-597.
- [16] 王维飞, 蒋宗惠, 董祥宁, 等. 胃癌患者腹腔热灌注联合静脉化疗治疗恶性腹水的临床研究 [J]. *海军医学杂志*, 2018, 39(2): 188-190.
- [17] JIMOTO S, SHRESTHA R D, KOKUBUN M, et al. Intraperitoneal hyperthermic perfusion combined with surgery effective for gastric cancer patients with peritoneal seeding [J]. *Ann Surg*, 1988, 208(1): 36-41.
- [18] 白杰, 郑琪, 张彦兵, 等. 腹腔药物灌注治疗恶性腹水研究进展 [J]. *医学综述*, 2021, 27(9): 1740-1746.
- [19] MULLER M, CHÉREL M, DUPRÉ P F, et al. Cytotoxic effect of hyperthermia and chemotherapy with platinum salt on ovarian cancer cells: results of an in vitro study [J]. *Eur Surg Res*, 2011, 46(3): 139-147.
- [20] FALK M H, ISSELS R D. Hyperthermia in oncology [J]. *Int J Hyperthermia*, 2001, 17(1): 1-18.
- [21] SUGARBAKER P H, STUART O A, YOO D. Strategies for management of the peritoneal surface component of cancer: cytoreductive surgery plus perioperative intraperitoneal chemotherapy [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2005, 11(3): 111-119.
- [22] MALLORY M, GOGINENI E, JONES G C, et al. Therapeutic hyperthermia: the old, the new, and the upcoming [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016(97): 56-64.
- [23] CHIVA L M, GONZALEZ-MARTIN A. A critical appraisal of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of advanced and recurrent ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 136(1): 130-135.
- [24] ZUNINO B, RUBIO-PATIÑO C, VILLA E, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy leads to an anticancer immune response via exposure of cell surface heat shock protein 90 [J]. *Oncogene*, 2016, 35(2): 261-268.
- [25] PELZ J O, VETTERLEIN M, GRIMMIG T, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis: role of heat shock proteins and dissecting effects of hyperthermia [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(4): 1105-1113.
- [26] DIDELOT C, LANNEAU D, BRUNET M, et al. Anti-cancer therapeutic approaches based on intracellular and extracellular heat shock proteins [J]. *Curr Med Chem*, 2007, 14(27): 2839-2847.
- [27] POMEL C, FERRON G, LORIMIER G, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy using oxaliplatin as consolidation therapy for advanced epithelial ovarian carcinoma. Results of a phase II prospective multicentre trial. CHIPOVAC study [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2010, 36(6): 589-593.

- [28] LAMBERT L A. Looking up: recent advances in understanding and treating peritoneal carcinomatosis [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(4): 284–298.
- [29] LI Y, ZHOU Y F, LIANG H, et al. Chinese expert consensus on cyto-reductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal malignancies [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(30): 6906–6916.
- [30] VAN DRIEL W J, LOK C A, VERWAAL V, et al. The role of hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy in ovarian cancer [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2015, 16(4): 14. doi: 10.1007/s11864-015-0329-5.
- [31] YAN T D, BLACK D, SAVADY R, et al. Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(24): 4011–4019.
- [32] VALLE S J, ALZHRANI N A, ALZHRANI S E, et al. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for refractory malignant ascites in patients unsuitable for cytoreductive surgery [J]. *Int J Surg*, 2015, 23(Pt A): 176–180.
- [33] 陆一丹, 郑松, 柏玉蓉, 等. 腹腔热灌注化疗联合全身化疗治疗胃癌腹膜转移的 meta 分析 [J]. *实用肿瘤杂志*, 2020, 35(2): 159–165.
- [34] 李海成, 周立霞, 邹洪. 恶性胸腹腔积液患者应用体腔恒温循环热灌注(HGGZ-102 体腔热灌注治疗机)的临床疗效及对生活质量的影响 [J]. *哈尔滨医药*, 2021, 41(2): 71–72.
- [35] 郭茂明. 常用抗肿瘤药物的毒副反应及对策 [J]. *中国药房*, 1990(3): 19–20.
- [36] 张扬, 钱洪, 程小飞, 等. 恒温腹腔热灌注化疗联合全身静脉化疗治疗恶性腹水的效果及安全性 [J]. *中国当代医药*, 2020, 27(17): 99–102.
- [37] 向生霞, 周铁成. 腹腔循环热灌注化疗治疗恶性腹腔积液的临床研究 [J]. *实用医院临床杂志*, 2018, 15(2): 96–99.
- [38] 刘丹, 陈剑. 重组人血管内皮抑素治疗非小细胞肺癌的研究进展 [J]. *癌症进展*, 2018, 16(2): 147–149, 209.
- [39] 唐清清, 叶金辉, 唐慧妍, 等. 重组人血管内皮抑素联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床分析 [J]. *临床医学工程*, 2021, 28(8): 1073–1074.
- [40] WEI H, QIN S, YIN X, et al. Endostar inhibits ascites formation and prolongs survival in mouse models of malignant ascites [J]. *Oncol Lett*, 2015, 9(6): 2694–2700.
- [41] 秦叔逵, 杨柳青, 梁军, 等. 腔内应用重组人血管内皮抑制素和/或顺铂治疗恶性胸腹腔积液的前瞻性、随机对照、全国多中心 III 期临床研究 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2017, 22(3): 193–202.
- [42] 秦叔逵, 李进, 韩宝惠, 等. 重组人血管内皮抑制素治疗恶性浆膜腔积液临床应用专家共识 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2020, 25(9): 849–856.
- [43] 黄汉生, 傅军民, 文建梅, 等. 奈达铂联合重组人血管内皮抑制素热灌注治疗癌性腹水疗效观察 [J]. *医学临床研究*, 2019, 36(4): 696–699.
- [44] 关润芝. 重组人血管内皮抑制素联合化疗药物治疗恶性胸腹水患者的疗效 [J]. *中国医药指南*, 2016, 14(20): 133–134.
- [45] 韩娜娜, 徐细明. 恩度联合化疗药物灌注治疗恶性胸腹腔积液效果的系统评价 [J]. *中国医药导报*, 2015, 12(28): 103–107.
- [46] ZHAO W Y, CHEN D Y, CHEN J H, et al. Effects of intracavitary administration of Endostar combined with cisplatin in malignant pleural effusion and ascites [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 70(1): 623–628.
- [47] YU Z W, JU Y H, YANG C L, et al. Antitumor effect of recombinant human endostatin combined with cisplatin on rats with transplanted Lewis lung cancer [J]. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 2015, 8(8): 664–667.
- [48] 于洁, 王俊涛, 贾润霞, 等. 恩度联合洛铂腹腔热灌注治疗恶性腹水的临床观察 [J]. *中国民间疗法*, 2020,

- 28(15):76-77.
- [49] 王武龙,汪艾曼,江振宇,等. 重组人血管内皮抑素对恶性腹水瘤小鼠腹膜组织MMP-2、VEGF及Survivin表达的影响[J]. 中国老年学杂志,2020,40(19):4185-4189.
- [50] KORCZYNSKI P, MIERZEJEWSKI M, KRENKE R, et al. Differentiation between malignant and non-malignant pleural effusion using cancer ratio and other new parameters [J]. Pol Arch Med Wewn, 2018, 128(6):354.
- [51] OU J J, LI J J, PAN F, et al. Endostatin suppresses colorectal tumor induced lymphangiogenesis by inhibiting expression of fibronectin extra domain A and integrin A9 [J]. J Cell Biochem, 2011, 112(8):2106-2114.
- [52] DERACO M, KUSAMURA S, VIRZÌ S, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as upfront therapy for advanced epithelial ovarian cancer: multi-institutional phase-II trial [J]. Gynecol Oncol, 2011, 122(2):215-220.
- [53] 黄思滢,杨朝纲,姜军,等. 腹腔热灌注化疗治疗结直肠癌腹膜转移癌临床疗效的meta分析[J]. 实用肿瘤杂志, 2018,33(6):43-47.
- [54] GOLSE N, BAKRIN N, PASSOT G, et al. Iterative procedures combining cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal recurrence: postoperative and long-term results [J]. J Surg Oncol, 2012, 106(2):197-203.
- [55] BRENKMAN H, PÄEVA M, VAN-HILLEGERSBERG R, et al. Prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for cancer—a systematic review [J]. J Clin Med, 2019, 8(10):1685.

(责任编辑:范建凤)