

结肠癌患者腹腔灌注重组改构人肿瘤坏死因子的短期安全性

周姗姗^{1,2,3} 阳霞^{1,2,3} 叶丽好^{1,2,3} (通讯作者)

1.中山大学肿瘤防治中心结直肠科 广东 广州 510060

2.华南恶性肿瘤防治全国重点实验室 广东 广州 510060

3.广东省恶性肿瘤临床医学研究中心 广东 广州 510060

【摘要】目的：探讨结肠癌患者腹腔灌注重组改构人肿瘤坏死因子（rmhTNF）的短期安全性。方法：选取2023年9月至2025年4月的结肠癌患者81例，根据治疗方案分成观察组（n=39，根治性手术联合rmhTNF腹腔灌注治疗）和对照组（n=42，仅接受根治性手术治疗），比较两组患者治疗后的体温、胃肠道症状、疼痛、并发症、术后首次排气时间、术后住院时间、舒张压、实验室指标等方面的差异均无统计学意义（ $p>0.05$ ）。观察组患者的收缩压在首次腹腔灌注rmhTNF后较对照组显著升高（mean difference=9.34, $p=0.049$ ）。结论：结肠癌患者腹腔灌注rmhTNF在住院期间是安全的，但需密切监测并采取积极措施以应对可能发生的不良反应。

【关键词】：重组改构人肿瘤坏死因子；腹腔灌注；结肠癌；安全性

DOI:10.12417/2705-098X.26.10.084

结直肠癌发病率和死亡率均位居各类恶性肿瘤前列，且在我国呈现逐年上升的趋势^[1-3]。结直肠癌的高发病率和死亡率严重威胁着人们的生命健康。目前，手术及放化疗是结直肠癌的主要治疗手段。尽管近年来在结直肠癌的治疗和研究上取得了显著进展，但仍面临诸多挑战，如患者个体差异、肿瘤耐药性导致的术后复发与转移，以及放化疗相关不良反应等，均严重影响治疗效果及患者预后，因此临床治疗亟须探索更安全、有效的结直肠癌治疗策略^[4]。

肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor, TNF）早在国外被应用于肿瘤生物免疫治疗。注射用重组改构人肿瘤坏死因子（recombinant mutant human tumor necrosis factor, rmhTNF）是天然TNF的结构改良衍生物，2004年在国内获批用于非小细胞肺癌和非霍奇金淋巴瘤。近年来，其临床应用范围逐步拓展至恶性胸腹腔积液^[5]、胃癌^[6]、结直肠癌^[7-8]等领域。中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会在《结直肠癌腹膜转移诊治中国专家共识》（2022、2025版）中均指出，对于有腹膜转移高危因素的患者，可考虑rmhTNF腹腔灌注以降低转移风险^[9-10]。

我科自2023年起对收治的部分结肠癌患者开展手术联合rmhTNF腹腔灌注治疗。根据rmhTNF药品说明书及相关临床研究，其短疗程应用的近期不良反应以发热、寒战为主，亦可见血压波动、恶心呕吐、头晕头痛、骨关节疼痛、乏力、血液学毒性、肝功能异常等。因此，系统评估rmhTNF腹腔灌注治疗的安全性，并明确腹腔灌注rmhTNF的管理要点，对及时识别与处理不良反应、保障rmhTNF腹腔灌注治疗的顺利进行具

有重要意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为回顾性研究。选取2023年9月至2025年4月中山市肿瘤防治中心结直肠科住院患者81例，根据治疗方案分为观察组（n=39）和对照组（n=42）。

纳入标准：①结肠癌初诊患者；②术前临床分期为T3N+M0/T4N0M0；③年龄 ≥ 18 岁。

排除标准：①合并其他恶性肿瘤；②出现腹膜转移或其他器官转移；③曾行放疗、化疗、免疫治疗等抗肿瘤治疗；④伴有心脏、肾脏等重要器官功能障碍；⑤存在严重感染性疾病。

剔除标准：①患者无法完成rmhTNF腹腔灌注治疗方案；②同时行其他抗肿瘤治疗。

本研究获医院伦理批准（伦理批号：B2023-061-01）。

1.2 方法

所有患者的手术均由同一治疗组的医生实施。

对照组仅接受根治性手术治疗。

观察组接受根治性手术联合rmhTNF（商品名：天恩福，注册证号：国药准字S20040048，规格50万IU/瓶）腹腔灌注治疗，第1次rmhTNF腹腔灌注治疗在手术关腹后进行，将300万IU rmhTNF溶解在500mL生理盐水中，经过引流管注入腹腔，夹闭引流管1h后打开，正常引流，第2次rmhTNF腹腔灌注治疗在手术后第4天进行，剂量和方法同第1次。

作者简介：周姗姗，女（1998—），汉族，湖北荆州人，硕士，结直肠科，中山大学肿瘤防治中心，护师，研究方向：结直肠癌护理。

通讯作者：叶丽好，女，本科，结直肠科，护师，研究方向：结直肠癌护理。

1.3 观察指标

(1) 一般资料：年龄、身高、体重、性别、文化程度。

(2) 血压、体温、胃肠道症状（恶心、呕吐、腹胀）、疼痛、血象（血红蛋白、白细胞、血小板）、肝功能（谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素）、肾功能（尿素、肌酐）、术后首次排气时间、术后住院时间、并发症（腹腔出血、吻合口出血、吻合口漏、肠梗阻）。两组患者均在术后第1天、术后第5天复查血常规、肝肾功能。从患者病历中获取 T0（基线）、T1（第1次腹腔灌注 rmhTNF 治疗后）、T2（第2次腹腔灌注 rmhTNF 治疗后）的资料。

1.4 统计学方法

采用 IBM SPSS 26.0 软件对数据进行统计分析。检验水准 $\alpha=0.05$ ，以 $p<0.05$ 为差异有统计学意义。定量资料采用均数±标准差进行统计描述；定性资料采用频数和百分比进行统计描述。组间比较用 t 检验、Mann-Whitney U 检验或 χ^2 检验，重复测量资料用广义估计方程分析。

2 结果

2.1 人口学资料

81 例患者的年龄分布为 30-74 岁，平均年龄为 56.8 ± 10.1 岁，以男性居多（46 例，57%）。两组患者在年龄、身高、体重、性别、文化程度方面均无统计学差异（ $p>0.05$ ），详见表 1。

表 1 两组患者人口学资料比较（ $\bar{x} \pm s$ ）/n(%)

变量	观察组 (n=39)	对照组 (n=42)	总体 (N=81)	t/ χ^2 /Z	p	
年龄(岁)	58.1±10.4	55.6±9.8	56.8±10.1	-1.08	0.28 ¹⁾	
身高(cm)	162.7±9.5	162.1±8.9	162.4±9.1	-0.25	0.80 ¹⁾	
体重(kg)	63.6±10.8	62.1±10.4	62.8±10.5	-0.67	0.51 ¹⁾	
性别	男	24(61%)	22(52%)	46(57%)	0.69	0.41
	女	15(39%)	20(48%)	35(43%)		
文化程度	小学及以下	6(15%)	11(26%)	17(21%)	1.61	0.45
	中学或中专	24(62%)	24(57%)	48(59%)		
	大专及以上	9(23%)	7(17%)	16(20%)		

注：¹⁾：两独立样本 t 检验计算的 p 值。

2.2 短期安全性分析

(1) 体温、胃肠道症状、疼痛、并发症、术后首次排气

时间及术后住院时间：观察组中有 1 例患者在第 2 次腹腔灌注 rmhTNF 过程中出现腹部胀痛，予曲马多肌注后疼痛缓解，4 小时后出现发热，体温最高达 39.1℃，予药物降温后体温恢复正常。对照组中 2 例患者体温分别最高达 39.2℃、38.7℃，给予药物降温处理后体温均恢复正常。观察组和对照组患者在 rmhTNF 治疗后的体温、胃肠道症状、疼痛、并发症发生情况、术后首次排气时间及术后住院时间均无统计学差异（ $p>0.05$ ）。见表 2。

表 2 两组患者术后体温、胃肠道症状、疼痛、并发症、术后首次排气时间及术后住院时间比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

变量	观察组 (n=39)	对照组 (n=42)	t/ χ^2 /Z	p	
体温	正常	33(85%)	39(93%)	3.39	0.18
	发热不超过 38.5℃	5(13%)	1(2%)		
	发热超过 38.5℃	1(2%)	2(5%)		
恶心	无恶心	37(95%)	36(86%)	1.91	0.17
	有恶心	2(5%)	6(14%)		
呕吐	无呕吐	37(95%)	38(90%)	0.57	0.45
	有呕吐	2(5%)	4(10%)		
腹胀	无腹胀	38(97%)	41(98%)	0.00	0.96
	有腹胀	1(3%)	1(2%)		
疼痛	疼痛评分≤3 分	30(77%)	36(86%)	1.04	0.31
	疼痛评分>3 分	9(23%)	6(14%)		
并发症	无	30(100%)	30(100%)	-	-
	有	0(0%)	0(0%)		
术后首次排气时间	2.6±1.6	2.2±1.1	-1.06	0.29 ²⁾	
术后住院时间	6.4±0.2	6.2±0.2	-1.13	0.26 ²⁾	

注：²⁾：两独立样本 Mann-Whitney U 检验计算的 p 值。

(2) 血压及实验室指标：广义估计方程显示，两组收缩压在 T1 的干预与时间的交互效应上的差异有统计学意义（mean difference=9.34, $p=0.049$ ），在 T2 时无差异。两组的舒张压、血红蛋白、白细胞、血小板、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素、尿素、肌酐在 T1 和 T2 的干预与时间的交互效应上均无统计学差异（ $p>0.05$ ）。组内 t 检验和 Wilcoxon 检验的前后比较结果显示，观察组的舒张压在 T2 显著降低（ $p=0.03$ ），而对照组的变化均无统计学差异（ $p>0.05$ ）；T1 时观察组的谷丙转氨酶比基线升高且有统计学差异（ $p=0.03$ ），而对照组的

差异没有统计学意义 ($p > 0.05$)；两组患者在 T1、T2 的尿素氮均比基线升高，观察组的差异在 T1、T2 均有统计学差异 ($p < 0.001$)，而对照组只在 T2 的差异有统计学意义 ($p = 0.006$)。见表 3。

表 3 两组患者血压及实验室指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	时点	观察组(n=39)		对照组(n=42)		组间比较	
		$\bar{x} \pm s$	t/Z(p)	$\bar{x} \pm s$	t/Z(p)	均值变化(95%置信区间)	p 3)
收缩压	T0	121.8±16.9		127.0±15.5			
	T1	140.7±16.0	-5.59(0.000 ¹ ***)	136.2±17.1	-2.66(0.01 ¹ *)	9.34(0.05,18.64)	0.049*
	T2	119.0±15.1	1.11(0.27 ¹)	120.9±13.5	2.45(0.02 ¹ *)	2.53(-4.41,9.47)	0.48
舒张压	T0	77.6±11.6		76.5±7.0			
	T1	81.4±9.9	-1.47(0.15 ¹)	79.4±9.5	-1.69(0.10 ¹)	0.72(-5.20,6.64)	0.81
	T2	72.5±8.5	2.27(0.03 ¹ *)	76.3±8.9	0.10(0.92 ¹)	-5.04(-10.17,0.10)	0.06
血红蛋白	T0	126.0±23.6		121.7±21.7			
	T1	116.7±18.5	4.47(0.000 ² ***)	112.9±20.3	6.37(0.000 ¹ ***)	-0.47(-4.57,3.63)	0.82
	T2	118.1±20.6	3.71(0.000 ² ***)	112.9±19.9	7.61(0.000 ¹ ***)	1.02(-3.09,5.12)	0.63
白细胞	T0	6.1±1.5		6.3±1.9			
	T1	11.1±3.2	-5.37(0.000 ² ***)	11.6±4.2	-8.58(0.000 ¹ ***)	-0.18(-1.73,1.37)	0.82
	T2	6.6±2.0	-1.36(0.17 ²)	7.1±2.3	-1.78(0.08 ²)	-0.17(-1.13,0.79)	0.73
血小板	T0	298.7±90.1		305.3±90.4			
	T1	247.3±87.9	9.51(0.000 ¹ ***)	258.4±75.9	6.51(0.000 ¹ ***)	-4.59(-21.77,12.59)	0.60
	T2	260.0±88.3	5.05(0.000 ¹ ***)	260.2±73.8	5.82(0.000 ¹ ***)	9.82(-11.69,31.34)	0.37
谷丙转氨酶	T0	16.2±12.3		16.0±10.7			
	T1	17.0±17.8	-2.18(0.03 ² *)	15.1±9.0	1.72(0.09 ²)	1.70(-3.95,7.35)	0.56
	T2	28.2±41.4	-0.14(0.89 ²)	27.5±43.0	-0.13(0.90 ²)	0.68(-17.80,19.16)	0.94
谷草转氨酶	T0	17.0±5.9		16.9±4.5			
	T1	17.3±11.9	-2.09(0.04 ² *)	15.7±4.8	-2.80(0.005 ² *)	1.54(-2.36,5.43)	0.44
	T2	24.4±23.5	-0.65(0.52 ²)	22.9±25.4	-0.31(0.75 ²)	0.63(-10.08,11.35)	0.91
总胆红素	T0	11.0±4.3		10.9±6.5			
	T1	12.5±9.2	-0.89(0.37 ²)	10.9±5.1	0.18(0.86 ²)	1.67(-1.17,4.50)	0.25
	T2	13.9±9.7	-1.41(0.16 ²)	11.9±6.2	-0.92(0.36 ²)	2.04(-1.12,5.19)	0.21
尿素	T0	4.8±1.3		4.6±1.1			
	T1	5.9±1.7	-3.82(0.000 ¹ ***)	5.2±1.5	-1.85(0.06 ²)	0.45(-0.32,1.21)	0.25
	T2	6.0±1.8	-4.43(0.000 ¹ ***)	5.4±1.5	-2.93(0.006 ¹ ***)	0.45(-0.28,1.17)	0.23

	T0	71.5±16.5		69.5±19.0			
肌酐	T1	69.0±16.8	2.32(0.02 ² *)	64.9±18.2	2.90(0.004 ² *)	2.12(-2.54,6.78)	0.37
	T2	67.4±16.1	3.13(0.002 ² *)	63.4±16.7	3.90(0.000 ² ***)	1.87(-2.39,6.13)	0.39

注：¹：两配对样本 t 检验；²：两配对样本 Wilcoxon 检验；³：广义估计方程组别*时间的交互效应的 p 值。*p<0.05，**p<0.01。
(续表 3)

3 讨论

结直肠癌是全球范围内发病率和死亡率均位居前列的恶性肿瘤，虽诊疗水平不断提升，但防治术后复发转移仍是难题。处于 T3、T4 进展期的结肠癌患者术后发生腹膜转移的风险较高^[11]，而一旦发生腹膜转移，患者预后往往不佳，且生存期随转移程度的加重而缩短^[12]。临床上腹膜转移患者通常采用全身化疗或腹腔局部灌注治疗，常用氟尿嘧啶、奥沙利铂等药物，rmhTNF 应用较少。目前，rmhTNF 灌注治疗的研究多集中于恶性胸腹腔积液。

TNF 作为迄今发现的抗肿瘤活性最强的细胞因子之一，可通过与肿瘤细胞膜表面特异性受体结合，精准地诱导肿瘤细胞凋亡，在免疫调节、炎症反应及肿瘤抑制中发挥重要作用^[7]。然而，天然 TNF 因其可能引发严重的毒性副作用而在治疗中的应用受到限制。rmhTNF 通过分子改造，抗肿瘤活性较野生型 TNF 提高，而毒副作用下降。这一特性使 rmhTNF 成为一种极具潜力的抗肿瘤药物，并为结直肠癌的治疗提供了新的研究方向。

本研究评估了在根治性手术背景下初诊结肠癌患者术中术后第 4 天共 2 次腹腔灌注 rmhTNF 的早期安全性。本研究结果显示，rmhTNF 腹腔灌注治疗方案整体耐受良好，不增加术后早期康复负担。这与陈亚军等人的研究结果一致^[13]，共同支持了 rmhTNF 用于结肠癌患者腹腔灌注具有良好的短期安全性。

尽管腹腔灌注 rmhTNF 在结肠癌患者中显示出良好的短期安全性，但仍可能出现一些不良反应。因此，在治疗期间需加强用药监测与不良反应管理。根据本研究结果、rmhTNF 药物使用说明书及相关文献，我们总结了腹腔灌注 rmhTNF 的管理要点。

(1) 发热、寒战。既往研究显示，rmhTNF 的不良反应用于发热和寒战^[14]。发热多发生于给药后 1h 内，常为一过性（持续约 1—2h），体温多在 38—39℃，一般无需处理或予物理、药物降温。寒战多与发热相关，常见于首次给药后 30min 内，通常为一过性，对症处理后即可缓解。

(2) 血压监测。腹腔灌注 rmhTNF 可引起血压波动^[15]，临床上可在用药后 24h 内加强血压监测，必要时对症处理。

(3) 疼痛管理。rmhTNF 可能引起轻或中度头痛、关节酸

痛、骨骼肌痛、腹痛，可予利多卡因预防，也可根据疼痛的性质和程度给予止痛治疗^[16]。

(4) 胃肠道症状。少部分患者出现恶心、呕吐、便秘、腹泻症状，这些胃肠道症状通常与患者疾病本身、抗肿瘤治疗、术后麻药影响等相关，可予饮食和活动指导，并去除有关的诱因和加重因素，同时也要关注患者术后排气情况。

(5) 皮疹。极少数患者会出现 1 级皮疹。若出现轻微皮疹，建议患者涂抹润肤露保持皮肤湿润、穿着宽松衣物以减少摩擦，伴有瘙痒时可局部外用炉甘石洗剂或口服抗组胺药；若出现严重皮疹，需立即停药并积极对症处理^[16]。

(6) 引流管管理。经腹腔引流管灌注 rmhTNF 后，应夹闭引流管 1 小时，之后再开放引流。这一操作是平衡疗效与安全的关键。经腹腔引流管灌注 rmhTNF 后夹闭引流管 1 小时，旨在构建临时“药物腹腔浴”，确保药液充分接触腹膜表面并维持有效作用时间，从而最大程度发挥其预防肿瘤腹膜种植的疗效。此后开放引流可及时清除含坏死产物及炎性介质的液体，维持腹腔内环境稳定。

(7) 血液毒性监测。rmhTNF 可能引起白细胞减少、血小板下降、血红蛋白下降等血液学毒性，用药期间应定期监测血常规，并观察患者是否伴发感染、出血倾向或贫血相关临床表现。

(8) 肝肾功能。rmhTNF 可能有肝毒性及肾毒性，需定期监测转氨酶、胆红素、尿素、肌酐及尿量变化，同时注意观察患者是否出现黄疸、消化道症状、肝区不适、水肿、电解质紊乱等症状及体征。除以上管理要点外，还需关注患者主诉，密切观察病情，及时发现患者的不良反应，并实施应对措施，以保证患者安全及 rmhTNF 腹腔灌注治疗的顺利进行。

本研究存在一定的局限性。受单一中心符合纳入标准的患者数量所限，本研究的样本量较小，可能存在个体差异。并且，随访时间仅至出院，尚未观察 rmhTNF 腹腔灌注的远期疗效和不良反应。未来的研究有必要开展设计严谨、大样本的多中心随机对照试验，并延长随访时间，以系统、全面地评估结肠癌患者腹腔灌注 rmhTNF 的安全性和有效性。

综上所述，结肠癌患者腹腔灌注 rmhTNF 具有良好的短期安全性，但也存在一些轻微、可控的不良反应，应加强用药期间的不良反应监测并及时对症处理。

参考文献:

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2024, 74(3): 229-63.
- [2] 姚宏伟, 孙应实, 张晓燕, 等. 结直肠癌多学科综合治疗协作组诊疗模式中国专家共识(2023版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2024, 44(01): 1-16.
- [3] MARJANEH R M, KHAZAEI M, FERNS G A, et al. The role of microRNAs in 5-FU resistance of colorectal cancer: Possible mechanisms[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(3): 2306-16.
- [4] SZOSTEK J, SERAFIN M, MAKA M, et al. Right-Sided Versus Left-Sided Colon Cancer-A 5-Year Single-Center Observational Study[J]. *Cancers(Basel)*, 2025, 17(3).
- [5] LI Q, SUN W, YUAN D, et al. Efficacy and safety of recombinant human tumor necrosis factor application for the treatment of malignant pleural effusion caused by lung cancer[J]. *Thorac Cancer*, 2016, 7(1): 136-9.
- [6] GHOLAMALIZADEH M, MIRZAEI DAHKA S, SEDIGH EBRAHIM-SARAIE H, et al. The Role of Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) Polymorphisms in Gastric Cancer: a Meta-Analysis[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2022, 53(3): 756-69.
- [7] 李波, 张雪伟, 武文娟. 重组改构人肿瘤坏死因子治疗直肠癌肝转移一例[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2025, 30(03): 307-8.
- [8] SUN T, ZHU T, LIANG X, et al. Effects of Recombinant Circularly Permuted Tumor Necrosis Factor(TNF)-Related Apoptosis-Inducing Ligand(TRAIL)(Recombinant Mutant Human TRAIL)in Combination with 5-Fluorouracil in Human Colorectal Cancer Cell Lines HCT116 and SW480[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 2550-61.
- [9] 中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会. 结直肠癌腹膜转移诊治中国专家共识(2025版)[J]. *实用肿瘤杂志*, 2025, 40(03): 193-202.
- [10] 中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会腹膜肿瘤专委会. 结直肠癌腹膜转移诊治中国专家共识(2022版)[J]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2022, 11(04): 265-71.
- [11] VAN GESTEL Y R, THOMASSEN I, LEMMENS V E, et al. Metachronous peritoneal carcinomatosis after curative treatment of colorectal cancer[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2014, 40(8): 963-9.
- [12] FRANKO J, SHI Q, GOLDMAN C D, et al. Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: a pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841[J]. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2012, 30(3): 263-7.
- [13] 陈亚军, 姜玉娟, 周思成, 等. 重组改构人肿瘤坏死因子用于进展期结肠癌患者术中腹腔灌注治疗的近期安全性及可行性分析[J]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2024, 13(02): 94-100.
- [14] 张伟京, 克晓燕, 王杰军, 等. 注射用重组改构人肿瘤坏死因子-NC(rhTNF-NC)治疗恶性肿瘤的II期临床研究[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2015, 20(09): 819-24.
- [15] ROBERTS N J, ZHOU S, DIAZ L A, JR., et al. Systemic use of tumor necrosis factor alpha as an anticancer agent[J]. *Oncotarget*, 2011, 2(10): 739-51.
- [16] 秦叔逵, 马军, 李进, 等. 重组改构人肿瘤坏死因子治疗恶性胸、腹腔积液的临床应用专家共识[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2018, 23(01): 67-72.