

• 临床报告 •

中人氟安联合亚砷酸治疗晚期肝癌 42 例临床分析

潘岐作, 陈昌南, 苏铭俊, 林云笑, 谢 峰, 钟妙文, 林大任, 商健彪

【关键词】 晚期肝癌; 皮下植入; 中人氟安; 亚砷酸

【中图分类号】 R 735. 7

【文献标识码】 B

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是临床常见的恶性肿瘤之一,死亡率位居肿瘤相关死亡的第 3 位^[1-2]。目前我国 PLC 发病人数约占全球的 55%,在肿瘤相关死亡中仅次于肺癌^[3]。本课题对部分晚期肝癌患者采取皮下植入中人氟安联合静滴亚砷酸治疗方法,取得较好的效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2005-01/2006-12 月,选取 3 家医院晚期肝癌术后或介入术后复发的病例 97 例。抽取知情同意联合治疗的 42 例为治疗组,其中男性 30 例,女性 12 例,平均年龄为(50.2±8.4)岁;Ⅲ期 12 例,Ⅳ期 30 例;原发性肝细胞肝癌 25 例,手术或介入术后复发 10 例,转移癌 7 例;肿瘤直径为(5.78±0.36)cm;生存质量(Karnofsky, KPS)评分为(46.7±3.2)分。不同意联合治疗的 55 例为对照组,其中男性 39 例,女性 16 例,平均年龄为(50.2±8.4)岁;Ⅲ期 17 例,Ⅳ期 38 例,原发性肝细胞肝癌 30 例,手术或介入术后复发 13 例,转移癌 12 例;肿瘤直径为(5.85±0.41)cm;KPS 评分为(47.1±3.4)分。患者均不同程度地表现为腹胀、纳差、食欲不振、消瘦、肝区胀痛和低热等症状,均经普外科会诊无手术切除指征。两组病例在年龄、性别、肿瘤分期、KPS 评分等具有可比性。排除有慢性肝病病史及心、肝、肾疾病史,凝血功能异常,恶液质,对治疗药物过敏史等病例。

【基金项目】 广东省医学科研基金课题(A2006716)

【作者单位】 529100 广东江门,广东省江门新会区人民医院肿瘤内科(潘岐作、陈昌南、苏铭俊、林云笑、谢 峰);广东省江门新会中医院(钟妙文);广东省江门市中心医院(林大任);广东省江门市五邑中医院(商健彪)

1.2 方法

1.2.1 检测指标 所有病例研究前均常规行血常规、肝肾功能、凝血功能、心电图、B 超、CT 或 MRI 检查及 KPS 评分等。轻-中度肝、肾功能异常者在纠正治疗的基础上,给予对症治疗。两组每个疗程结束后均复查上述检查,记录病情进展、不良反应、生存质量、生存期等情况,并作前后对比评价。

1.2.2 治疗方法 对照组给予静脉点滴亚砷酸(哈尔滨伊达药业)每日 10 mg,连用 14 天,间歇 1~2 周为 1 疗程;治疗组在对照组用药基础上,加予一次皮下植入中人氟安(芜湖中人药业有限责任公司)300~500 mg,剂量依体表面积而定。皮下植入方法:选择下腹壁外侧(左右均可)皮肤为植入区,避开皮肤感染,重复区域不重复同一区植入。以厂家配套的穿刺针进行皮下植入,植入深度以真皮与筋膜层之间的皮下组织为宜,以梅花瓣型分 5 道~6 道,每道剂量不超过 80 mg 为宜,术后 24 h 只作非加压敷扎,后解除敷扎。植入后间隔 3~4 周进行下一个疗程,共计治疗 3 个疗程。

1.3 疗效评价标准

肿瘤疗效按 WHO 标准评定^[4],分为完全缓解(complete remission, CR):肿块完全消失,维持 4 周;部分缓解(partial remission, PR):肿块减少 50%以上,维持 4 周;稳定(no change, NC):肿块减少不足 50%;病情进展(progressive disease, PD):肿块在 4 周内恢复原状或较治疗前增加者。毒性反应参照 WHO1981 年抗癌药物毒性反应分度为 0~Ⅳ度^[4]。治疗 3 个疗程后,每 1~2 个月门诊复查 1 次,随访时间为 2 年。

1.4 统计学处理

分析用 SPSS 17.0 统计软件,计量资料用均数±

标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期临床疗效

所有病例均能完成 3 疗程治疗,治疗组、对照组的总有效率(CR + PR)分别为 61.9%、34.5%,临床获益率(CR + PR + NC)分别为 85.7%、65.5%。治疗组的总有效率、临床获益率与对照组的差异具有统计学意义($\chi^2 = 4.29, 5.11, P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组近期临床疗效比较 [$n(\%)$]

组别	例数	CR	PR	NC	PD	总有效率	获益率
治疗组	42	0	26(61.9)	10(23.8)	6(14.3)	26(61.9)*	36(85.7)*
对照组	55	0	21(38.2)	15(27.3)	19(34.5)	21(38.2)	36(65.5)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.2 生存期

治疗组、对照组患者平均生存期分别为(1.41 ± 0.32)年、(0.98 ± 0.26)年,差异具有统计学意义($t = 7.47, P < 0.05$)。

2.3 KPS 评分

两组间治疗前 KPS 评分比较,无差异性;经 3 个疗程治疗后,组内治疗前后差异比较具有统计学意义,治疗后 KPS 评分高于治疗前($P < 0.05$);治疗组的 KPS 评分明显高于对照组($P < 0.05$),详见表 2。

表 2 两组 KPS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

	治疗前	治疗后	组内比较 t 值
治疗组(42 例)	46.7 ± 3.2	50.6 ± 4.7**△	4.45
对照组(55 例)	47.1 ± 3.4	48.6 ± 4.1*	2.09
组间比较 t 值		2.23	

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;治疗后与对照组比较,△ $P < 0.05$

2.4 不良反应

病例发生严重的两组部分患者出现轻-中度的胃肠道反应(腹胀或加重,或伴恶心、呕吐),肝功能异常或黄疸加重,Ⅰ°~Ⅱ°骨髓抑制,植入区皮肤非感染性皮炎、感染性皮炎等,两组各不良反应发生率无统计学差异($P > 0.05$),无退出研究病例。

3 讨论

5-氟尿嘧啶(5-FU)是细胞周期特异性药物,其药效与治疗部位的 5-FU 有效浓度与作用时间乘积有关,毒副作用与外周血药浓度有关,常规静脉注射后血浆药物半衰期仅 10~20 min,药物与癌细胞接触时间过短,抑制增殖期细胞的作用有限^[5]。中人氟安为氟

尿嘧啶缓释剂,其氟尿嘧啶的缓慢释放可持续 15 天以上,采用皮下植入治疗晚期或术后复发的消化系统癌症,为近年肿瘤治疗新技术,有效且毒副作用低。亚砷酸即三氧化二砷,原用于血液病治疗^[6],近年在治疗肝癌,尤其晚期肝癌中发现其低毒有效。亚砷酸其抗肝癌机制主要通过使 Caspase-3 蛋白表达增高,诱导肝癌细胞凋亡,从而抑制肝癌细胞的生长^[7]。另还可增强肿瘤转移抑制基因 nm23 的表达;抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达,抗肿瘤血管生成^[8];逆转多元药物抗性基因(multidrug resistance gene, MDR),抗肿瘤耐药,增强三氧化二砷的抗癌作用。一次皮下植入中人氟安有效浓度释放达 2 周,结合静滴亚砷酸每日 10 mg 连用 14 天,两者有时间吻合,药效协同作用,从药理上能达最佳配伍,两者均为低毒。结果发现:治疗组总有效率、临床获益率分别为 61.9%、85.7%,KPS 评分、生活质量,生存期均高于对照组,且有显著性($P < 0.05$),提示联合治疗优于单一亚砷酸治疗效果。

不良反应方面,两组均有部分患者出现轻-中度的胃肠道反应,肝功能异常或黄疸加重,Ⅰ°~Ⅱ°骨髓抑制,植入区皮肤非感染性皮炎、感染性皮炎等,不良反应发生率组间比较无显著性,患者经对症处理后均缓解。陈昌南等^[9]报道:采用皮下植入中人氟安联合亚砷酸治疗晚期肝癌患者出现植入区皮肤非感染性皮炎发生率达 70%,且有 4 例破溃感染。为此,本课题注重加强对植入前皮肤的消毒和植入后皮肤护理,注意局部皮肤清洁、干燥等,植入区皮肤非感染性皮炎发生率为 23.8%,感染性皮炎发生率仅为 3.6%,且 2 名感染性皮炎患者经治疗 2~3 周愈合。

参 考 文 献

- [1] 夏 锋. 肝癌的分子分型与肝癌的诊治[J]. 实用临床医药杂志, 2010, 14(13): 1-2
- [2] 陈逸恒, 李春珊, 张玉梅, 等. 奥曲肽联合 TACE 治疗晚期原发性肝癌[J]. 实用临床医药杂志, 2010, 14(15): 85-86
- [3] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中国抗癌协会临床肿瘤学协作委员会, 中华医学会肝病学会分会肝癌学组. 原发性肝癌规范化诊治专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2009, 14(3): 259-260
- [4] 孙 燕. 抗肿瘤药物的疗效评价[M]//周际昌. 实用肿瘤内科学. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 29-48
- [5] 李文献, 杨 军, 陈 静, 等. 中人氟安胸腔植入治疗晚期肺癌合并胸水 36 例[J]. 第四军医大学学报, 2005, 26(18): 1663
- [6] Rojewski MT, Balduss C, Knauf W, et al. Promyelocytic leukaemia myeloid cell lines: induction of apoptosis and inhibition of proliferation[J]. Br J Haematol, 2002, 116(3): 555-563

(下转第 167 页)

3 讨论

随着医学知识的普及,包皮环切术被越来越多地施行,手术年龄呈日趋低龄的趋势^[4],同时对包皮手术的要求也随之提高,不仅要求减少手术并发症,而且还要求术后阴茎外形美观。

包皮环切术术式的选择,应视患者具体情况而定。对于包茎、包皮口狭窄、系带挛缩或包皮阴茎头粘连者,作者主张首选剪刀法,对包皮长期感染,包皮增厚,粘连严重及包皮远端有病灶需切除者,最好施行剪刀法包皮环切术,如采用血管钳法包皮环切术,因难以摸清阴茎头位置易造成阴茎头损伤。本组 285 例包茎患者中,行剪刀法包皮环切术效果良好。对于包皮过长患者,可选用袖套法环切术,本组共 245 例行袖套法包皮环切术。作者认为袖套法包皮环切术尽管手术时间较长,但术后效果明显优于剪刀法包皮环切术。对于成人包茎或包皮口狭窄,不伴有包皮阴茎头粘连及包皮增厚者,亦可行包皮分离扩张术,本组 46 例包茎患者经该方式治疗获得满意效果。

包皮环切术虽是泌尿外科常见手术,但处理不当易引起术后继发出血、感染、切除过多或过少,影响外观等并发症。本组剪刀法术后并发症发生率为 30.10%,而袖套法仅 4.49%。作者体会:①术中注意解剖层次,操作精细、耐心,避免伤及阴茎背浅静脉和包皮系带内小动脉是预防出血的最佳方法。剪刀法或血管钳法包皮环切术,虽然手术时间较短,但在切除多余的包皮内外板及其肉膜时,可能切断动静脉而发生回缩,术后因阴茎勃起造成继发性出血及血肿形成。术中止血时,可向阴茎根部推拉皮肤获得良好暴露,用止血钳准确钳夹血管,电凝止血即可。本组显示,袖套

法术中出血量、术后出血或血肿均明显少于剪刀法。②术中注意保护皮下血管及淋巴网结构是预防阴茎水肿的关键。无论手术损伤包皮内板的静脉或是淋巴回流,远侧包皮内板的水肿,均需较长时间回流,系统重建方可消失。本组袖套法患者术后阴茎基本无水肿,远低于剪刀法。③为避免伤口感染,一是要有精湛的手术技巧,切除内外板或皮肤时,充分保留皮下浅层血管及淋巴网结构,减少术后创口血肿、水肿;二是严格术式选择,切口尽量远离尿道口,减少尿道口下方的包皮系带处污染^[5]。④包皮或包皮系带切除过多或过少也是不容忽视的并发症之一。包皮切除过多,阴茎勃起受限或疼痛,影响性生活^[6];切除过少,包皮仍覆盖阴茎头,易造成感染。本组剪刀法术后包皮过长或过短达 2.21%,袖套法未发生包皮过长或过短。⑤剪刀法在适应症选择上偏重于包茎、包皮口狭窄、系带挛缩或包皮阴茎头粘连者,此种患者多有阴茎头部及包皮局部炎症、水肿,术中分解粘连时出血相对较多,是剪刀法并发症发生率较高的原因之一。

参 考 文 献

- [1] 章宗武. 209 例不同术式环切术治疗包茎和包皮过长[J]. 中国男科学杂志, 2007, 21(9): 40-43
- [2] 肖新民. 包皮扩张治疗包茎之我见[J]. 中华泌尿外科杂志, 1997, 18(1): 62
- [3] 张春影, 付宜鸣, 张海峰, 等. 改良切口的袖套式包皮环切术和包皮背侧切开术[J]. 中华男科学杂志, 2006, 12(8): 701-705
- [4] 苏 刚, 刘贵麟, 刘洲禄. 改进的包皮环切术 200 例及其并发症的预防[J]. 新乡医学院学报, 2005, 22(2): 150-151
- [5] 陈海燕. 包皮环切术后医院感染原因分析及护理对策[J]. 中华现代护理学杂志, 2007, 4(6): 326-328
- [6] Senkul T, Iserl C, Sen B. Circumcision in adults: effect on sexual function[J]. Urology, 2004, 63(1): 155-158

(2010-06-08 收稿 2010-08-26 修回)

(上接第 158 页)

- [7] Liu LX, Zhu AL, Chen W, et al. The effect and mechanism of arsenic trioxide on hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Surg (Chinese), 2005, 43(1): 33-36
- [8] 华海清, 秦叔逵, 王锦鸿. 三氧化二砷抗肿瘤血管形成研究[J]. 世

界华人消化杂志, 2004, 12(1): 27-31

- [9] 陈昌南, 潘岐作, 黄活勋, 等. 皮下植入中人氟安联合静滴亚砷酸治疗晚期肝癌临床研究[J]. 现代肿瘤医学, 2008, 16(2): 243-244

(2010-12-29 收稿 2011-01-14 修回)