

丹参联合 5-氟尿嘧啶胃癌术后早期腹腔化疗应用研究

于庆生 陈子义 王 炜 易维真 汪小明 帅剑锋

胃癌是消化道肿瘤中发病率最高的恶性肿瘤,确诊时 90% 已属进展期,5 年生存率仅为 30% 左右。死亡的主要原因是腹腔内复发和肝转移,对此目前尚无确切有效的办法。为探讨胃癌术后早期腹腔化疗可行性和临床意义,1994~1998 年,我们给予 52 例胃癌患者术后早期丹参联合 5-氟尿嘧啶(5-FU)腹腔化疗,现报告如下。

资料和方法

1 临床资料 胃镜检查确诊的 136 例胃腺癌患者分为 3 组。(1)术后早期腹腔化疗组(EPIC)52 例:男性 27 例,女性 25 例;年龄 37~69 岁,平均 54.2 岁。胃贲门癌(C 区)19 例,根治性近胃切除后行食道胃端侧吻合;胃窦癌(A 区)23 例,根治性远胃切除后行 Billroth I 式或胃空肠 Roux-en-y 吻合;胃体癌(M 区)或贲门、胃窦侵犯胃体(CM、AM)区 10 例,全胃切除后行食道空肠 Roux-en-y 吻合,空肠 P 型代胃重建消化道。按 UICC 分期:Ⅱ期 18 例,Ⅲ期 23 例,Ⅳ期 11 例。(2)术后早期静脉化疗组(EPVC)43 例:男性 24 例,女性 19 例;年龄 36~65 岁,平均 53.6 岁。C 区 18 例,A 区 18 例,M 区或 CM、AM 区 7 例,切除范围和消化道重建方式均同 EPIC 组。Ⅱ期 16 例,Ⅲ期 20 例,Ⅳ期 7 例。(3)早期未用任何形式化疗组(对照组)41 例:男性 22 例,女性 19 例;年龄 32~70 岁,平均 55.0 岁。C 区 16 例,A 区 19 例,M 区或 CM、AM 区 6 例,切除范围和消化道重建方式均同 EPIC 组。Ⅱ期 17 例,Ⅲ期 19 例,Ⅳ期 5 例。3 组一般资料比较无统计学差别($P>0.05$)。

2 方法

2.1 EPIC 组 (1)置化疗管或化疗泵方法:关腹前,腹腔内放置一次性输液管 1 根,从切口上端引出并用丝线固定;或切口右侧皮下埋藏全埋式化疗泵 1 只(动、静脉均可)。(2)化疗方法:从术后第 2 或第 3 天始,给予丹参注射液(上海第一制药厂生产,1ml 含生药 1.5g) 30ml 加入 5% 葡萄糖注射液 250~500ml,

5-FU 1g 加入生理盐水 500ml,并加温至 43℃,从化疗管或化疗泵中快速滴入;滴注时让患者平卧并尽可能地翻动身体。若滴注时患者腹胀明显或化疗管旁溢液,适当放慢滴速。每日 1 次,连续 5 日。化疗前肌肉注射胃复安 20mg。

2.2 EPVC 组 从术后第 2 或第 3 天开始,给予 5-FU 750mg 加入 5% 葡萄糖注射液 500ml,静脉滴注,每天 1 次,连续 5 天。MMC 8mg,静脉推注,化疗第 1 天。化疗前肌肉注射胃复安 20mg。

2.3 对照组 术后早期不用 EPIC 或 EPVC。

3 观察指标

3.1 评价 EPIC 安全性指标 (1)化学性腹膜炎:患者有腹痛、发热和血白细胞(WBC)升高表现;(2)切口并发症:切口感染和裂开;(3)吻合口并发症:吻合口漏或瘘,有急性腹膜炎表现并经口服或胃管注入泛影葡胺证实;(4)腹腔并发症:腹腔出血和腹腔脓肿;(5)粘连性肠梗阻:患者出现阵发性腹胀、腹痛,伴有呕吐或肛门停止排气、排便,X 线腹部平片见到肠腔积气或气液平。

3.2 评价 EPIC 毒副作用指标 (1)消化道反应:有恶心、呕吐或厌食症状;(2)骨髓抑制反应:WBC 减低: $<4.0 \times 10^9/L$,红细胞(RBC)减低: $<3.5 \times 10^{12}/L$,血小板(PLT)减低: $<100 \times 10^9/L$;(3)肝功能异常:胆红素、血蛋白、ALT、AKP、AST、 γ -GT 等指标 2 项高于正常;(4)肾功能异常:血尿素氮、肌酐 1 项高于正常。

结 果

1 EPIC 组和对照组并发症比较 EPIC 组化学性腹膜炎 2 例,切口感染 1 例,粘连性肠梗阻 2 例,无吻合口和腹腔并发症发生;对照组切口裂开 1 例,粘连性肠梗阻 1 例,腹腔出血 1 例,无吻合口和化学性腹膜炎并发症发生。结果表明,两组术后每项并发症和整个并发症发生率比较没有明显差异($P>0.05$)。

2 EPIC 组和 EPVC 组毒副作用比较 见表 1。结果表明,EPIC 组各项毒副作用明显低于 EPVC 组($P<0.05$, $P<0.01$)。

表 1 EPIC 组和 EPVC 组毒副作用比较 [例(%)]

组别	消化道反应	WBC 减低	RBC 减低	PLT 减低	肝功能异常	肾功能异常
EPVC (n=43)	36(83.7)	25(58.1)	3(7.0)	16(37.2)	11(25.6)	12(27.9)
EPIC (n=52)	14(26.9)**	6(11.5)**	2(3.8)	7(13.5)**	4(7.7)*	5(9.6)*

注:与 EPVC 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

讨 论

腹腔内复发和肝转移是胃癌根治性切除术后肿瘤复发和导致患者死亡的最主要原因,目前尚无确切有效的防治方法。术后经周围静脉全身化疗不仅疗效差且毒副作用大,经门静脉或肝动脉插管化疗不能兼顾防治腹腔内复发。理想的术后辅助化疗方法应该是能够针对切除部位、腹膜种植和肝脏等常见复发和转移部位。药代动力学研究表明^[1],腹腔内直接注入 5-FU 240min 内,腹腔内峰值浓度和平均浓度分别是股静脉血的 288 倍和 145.1 倍;门静脉峰值浓度和平均浓度分别是股静脉血的 13.8 倍和 6.8 倍。可见,腹腔化疗可使腹腔内癌细胞或微小癌灶直接浸泡在高浓度抗癌药液中,有效地防治腹腔内转移和复发;同时药物经门静脉入肝,有利于肝转移的防治。由于 5-FU 主要经门静脉进入肝脏,经肝脏代谢成无毒形式后进入体循环,从而减少了对全身的毒副作用;加之丹参还具有改善肝、肾微循环,保护肝、肾功能作用^[2,3],故我们在临床治疗中能够观察到,丹参联合 5-FU 腹腔化疗引起的消化道反应、骨髓抑制和肝、肾功能损害均较全身静脉化疗为轻。

从肿瘤生长的生物学特性来看,腹腔化疗应在胃癌术后尽早实施^[4]。早期实行腹腔化疗的最大忧虑是:(1)影响切口和吻合口愈合;(2)刺激腹膜产生化学性腹膜炎和日后形成肠粘连。实验研究表明^[5],丹参能够控制腹膜表面渗出和纤维素机化形成粘连,具有显著的预防肠粘连作用,和具有促进切口愈合作用。此外,实验和临床研究还表明,丹参对肿瘤细胞 DNA 合成具有显著抑制作用,具有直接杀伤肿瘤细胞作用^[6];对肿瘤转移和复发具有防治作用^[7]。因此丹参联合 5-FU 腹腔化疗,不仅可减少抗癌药物毒副作用,

提高胃癌切除术后早期腹腔化疗安全性;而且还可提高抗癌疗效。我们临床治疗结果也表明,丹参联合 5-FU 早期腹腔化疗没有严重的腹腔内并发症发生。胃癌切除术后早期实施丹参联合 5-FU 腹腔化疗是安全可行的。

腹腔化疗的原则是腹腔所有脏器和腹膜表面都能与抗癌药液直接接触。有研究表明^[8],国人用 1500ml 溶液灌注即可达到治疗目的,24h 后基本可被腹膜吸收。但是,我们起初的治疗经验表明,当灌注 750~1000ml 化疗液时患者尚能耐受,当超过 1000ml 时,患者便难以忍耐,甚至出现腹胀、腹痛和置管旁溢液;同时也使次日的化疗难以进行。这可能与手术、麻醉造成的肠麻痹、蠕动减弱和手术操作造成腹膜机械性损伤吸收功能下降有关;胃癌根治性切除时腹膜大面积分离造成渗出量增加,使 EPIC 后实际聚水量增加。因此,我们认为,胃癌术后早期行腹腔化疗注入 750~1000ml 液体已达目的,而且也较符合患者当时的实际情况。

参 考 文 献

1. 卿三华,周锡庚. 5-氟尿嘧啶腹腔化疗药代动力学实验研究. 中华消化杂志 1990;10(6):322—324.
2. 马学惠,赵元昌,赵敏山,等. 丹参等活血化瘀药物对实验性肝再生的影响. 中西医结合杂志 1983;3(3):180—181.
3. 沈寅初,李维才,王明贵,等. 丹参对热缺血肾保护作用的实验研究. 中华外科杂志 1988;26(12):759—760.
4. Averbach AM, Jaoquet P. Strategies to decrease the incidence of intra-abdominal recurrence in resectable gastric cancer. Br J Surg 1996;83:726—733.
5. 马 丁,许 彬,李庆璐. 丹参在外科临床的应用. 中国中西医结合杂志 1994;14(4):254—256.
6. 王修杰,袁淑兰,王朝俊,等. 丹参酮抗小鼠肝癌作用和机理的初步研究. 中华肿瘤杂志 1996;18(6):421—424.
7. 孙婧璟,周信达,刘银坤. 丹参对肝癌转移复发防治作用的研究. 中国中西医结合杂志 1999;19(5):292—295.
8. 卿三华,周立端,齐德林,等. 大剂量大容积 5-氟尿嘧啶腹腔化疗治疗消化系恶性肿瘤. 普外临床 1995;10(1):54—56.

(收稿:1999-08-10 修回:1999-11-17)

《中国中西医结合杂志》荣获第二届全国中医药优秀期刊评比一等奖

《中国中西医结合杂志》1999 年度,在国家中医药管理局举办的第二届全国中医药优秀期刊评比中,荣获一等奖。

(本刊讯)