

三氧化二砷在肝癌综合治疗中的应用

李江涛 区庆嘉 吴一冲 周修静 黄东全 高维实

R73 B

近年来,三氧化二砷(As_2O_3)因其在难治性和耐药性急性早幼粒细胞性白血病(APL)的治疗中疗效显著而引起注意, As_2O_3 在治疗实体瘤包括肝癌的基础研究也逐渐增多,我们的研究表明其在体外可明显抑制肝癌细胞增殖^[1]。但临床用于肝癌治疗的报道极少,疗效及不良反应有待总结。经医院药事委员会同意,并征得患者同意,1999 年 10 月—2000 年 6 月笔者尝试将其用于肝癌的化疗中,现报告如下。

资料与方法

1 临床资料 10 例肝癌患者均为男性,年龄 33~72 岁,平均 46 岁。TNM 分期(国际抗癌联盟 UICC 分期^[2]):Ⅲ期 2 例,Ⅳ期 8 例,手术 7 例,其中 3 例合并门静脉癌栓,同时行取栓术。10 例患者肝功能 Child 分级^[3]:B 级 2 例,C 级 8 例。手术患者病理诊断均为肝硬化、肝细胞癌,3 例未手术者核磁共振(MRI)诊断结合 AFP 检查诊断为肝癌。选取 12 例同期术后化疗肝癌患者为对照组,均为男性,年龄 32~68 岁,平均 51 岁。TNM 分期:Ⅱ期 3 例,Ⅲ期 7 例,Ⅳ期 2 例。其中 2 例合并门静脉癌栓。肝功能 Child 分级:A 级 2 例,B 级 6 例,C 级 4 例。两组均包括初治和复发患者。手术患者门静脉、肝动脉留置灌注管。

2 用药方法 治疗组中手术患者采用门静脉、肝动脉持续灌注化疗药(化疗方案为 5-FU 500mg+顺铂 20mg+阿霉素 10mg 连用 1 周,间歇 3 周为 1 个疗程,根据不良反应及耐受情况应用 1~5 个疗程)联合 As_2O_3 (所用 As_2O_3 制剂为哈尔滨血液学研究所研制复方血宁注射液,每支 5ml,含 As_2O_3 4.99mg)静脉滴注,非手术患者只行 As_2O_3 静脉滴注。 As_2O_3 应用方案为每天 10~20mg 加 5% 葡萄糖盐水 500ml 静脉滴注,4~6h 滴注完,连续滴注 3~21 天,平均 11 天,间歇 3 周为 1 个疗程,应用 1~3 个疗程。对照组只行门静脉、肝动脉持续灌注化疗,方案、疗程同治疗组。

3 观察指标和检测方法 (1)恶心、呕吐、过敏等不良反应,统计复方血宁滴注前及滴注后 1 周数值;(2)血常规:白细胞(WBC)、红细胞(RBC)、血小板

(PLT);(3)生化指标:谷氨酸草酰乙酸转氨酶(AST)、谷氨酸丙酮酸转氨酶(ALT)、血清 γ 谷氨酰转肽酶(GGT)、总胆红素(TBIL)、白蛋白(ALB)、血尿素氮(BUN)、肌酐(Cr);(4)统计生存时间(截止 2000 年 12 月);(5)复发情况。

4 统计学方法 采用统计软件 SPSS 10.0,血常规及生化指标统计方法采用 One-Way ANOVA。

结 果

1 两组血常规及生化指标的变化比较 见表 1。对照组 WBC 化疗后较化疗前明显增高($P<0.05$),其中有 2 例因发热而中断化疗。治疗组其他指标与化疗前比较以及与对照组化疗后比较差异均无显著性($P>0.05$)。

表 1 两组肝癌患者化疗前后血常规及生化指标的变化 ($\bar{x} \pm s$)

观察指标	治疗组(n=10)		对照组(n=12)	
	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后
WBC($\times 10^9/L$)	7.69 $\pm$ 3.61	7.85 $\pm$ 3.28	4.31 $\pm$ 1.57	8.12 $\pm$ 3.44*
RBC($\times 10^{12}/L$)	3.29 $\pm$ 0.62	3.23 $\pm$ 0.51	3.65 $\pm$ 1.06	3.19 $\pm$ 0.68
PLT($\times 10^9/L$)	169.21 $\pm$ 78.66	130.86 $\pm$ 55.77	154.41 $\pm$ 65.32	162.11 $\pm$ 75.86
AST(U/L)	85.71 $\pm$ 49.35	92.00 $\pm$ 54.46	91.32 $\pm$ 50.05	94.17 $\pm$ 49.66
ALT(U/L)	53.57 $\pm$ 22.22	52.83 $\pm$ 27.29	55.78 $\pm$ 26.57	57.39 $\pm$ 30.16
GGT(U/L)	250.00 $\pm$ 219.29	256.36 $\pm$ 238.67	236.43 $\pm$ 204.31	271.36 $\pm$ 256.78
ALB(g/L)	39.96 $\pm$ 4.36	41.15 $\pm$ 3.46	35.48 $\pm$ 6.32	39.77 $\pm$ 4.45
TBIL(μ mol/L)	6733.13 $\pm$ 18.22	46.66 $\pm$ 47.59	70.16 $\pm$ 16.47	50.58 $\pm$ 46.77
BUN(mmol/L)	6.74 $\pm$ 4.78	8.50 $\pm$ 7.62	5.36 $\pm$ 3.69	6.89 $\pm$ 5.11
Cr(μ mol/L)	79.86 $\pm$ 16.91	82.67 $\pm$ 12.18	82.56 $\pm$ 18.57	86.46 $\pm$ 14.17

注:与本组化疗前比较,* $P<0.05$

2 复发情况 治疗组 7 例手术患者中 6 例复发,复发时间 2~24 个月,平均(6.1 $\pm$ 2.3)个月。对照组中 5 例复发,复发时间 3~31 个月,平均(7.3 $\pm$ 3.4)个月。两组比较差异无显著性($P>0.05$)。

3 不良反应 治疗组 8 例患者有轻至中度的精神疲倦、恶心、呕吐等消化道反应,8 例中 2 例患者有四肢关节疼痛,1 例患者输注 3 天时出现发热、寒战过敏反应征象后停药,2 例患者无明显不良反应,化疗期间一般情况好,无恶心、呕吐、发热等不良反应。对照组中 10 例患者在 2~3 次灌注化疗后有较明显的恶心、呕吐等消化道反应,4 例患者出现发热。此外, As_2O_3 使用后反映肝、肾功能的部分指标有轻度上升,表明其对肝、肾功能有影响,应予关注。

4 生存时间(截止 2000 年 12 月) 治疗组 10 例患者中,7 例死亡,3 例仍生存,死亡患者生存时间 2~12 个月,平均生存时间(7.4 $\pm$ 2.8)个月。对照组 12 例患者 5 例死亡,7 例患者仍生存,死亡患者生存时间

中山大学孙逸仙纪念医院普外科(广州 510120)

通讯作者:李江涛,现在浙江大学医学院附属第二医院外科(杭州 310009),Tel:0571-87784565, Fax:0571-87022776, E-mail:JT1.98@21cn.com

4~15 个月,平均生存时间(8.3 ± 3.2)个月。

讨 论

As_2O_3 是我国传统中药砒霜中的有效成分,一直被认为是一种强烈的致癌物质,可导致染色体畸变、细胞内某些酶失活。研究发现其在治疗难治性及耐药性急性早幼粒细胞性白血病中长期静脉用药无明显毒副作用。近年来, As_2O_3 在实体肿瘤治疗中的基础研究逐渐增多,但其应用于实体瘤的临床疗效及不良反应报道极少。本组 10 例肝癌患者用药期间大多未出现由于白细胞减少而引起的发热等征象,表明 As_2O_3 对中性粒细胞的杀伤毒性并不明显,显示其不同于大多数化疗药物具有的骨髓抑制的特点。

As_2O_3 在治疗 APL 患者时,长期随访也证实它在一定剂量范围内是一种比较安全和低毒的药物^[4]。本组病例观察 As_2O_3 对患者肝、肾功能并没有造成明显损害。两组患者均有不同程度的消化道反应,本组 As_2O_3 静脉应用后大多也有上述反应,但程度较轻,对照组中 4 例患者反应较重。药理学研究表明,小剂量砷剂可使胃肠内血管扩张,促进微循环,改善分泌和吸收。值得注意的是,2 例患者滴注 As_2O_3 后无任何不良反应。此外 2 例患者使用 As_2O_3 后发现有关节疼痛

现象,约 2 个月后缓解。此外还有 1 例患者第 3 次滴注时出现过敏反应,四肢出现皮疹,经脱敏对症治疗后好转。关节疼痛及过敏是否由于 As_2O_3 应用后引起有待进一步总结。

As_2O_3 使用后在疗效方面虽无明显提高,但考虑到两组病理分期、分级、肝功能情况不同等因素,尚不足以说明其确切疗效。其应用的意义在于并没有增加肝、肾毒性及骨髓抑制现象,且部分患者观察到有明显缓解作用。提示在常用的化疗药物如顺铂、5-FU 等使用几个疗程后出现耐药时,该药值得考虑替代常规化疗药物。其应用方案和方法、疗效等均有待进一步总结。

参 考 文 献

- 1 李江涛,区庆嘉,魏 菁.三氧化二砷诱导肝癌细胞凋亡的初步研究.癌症 2000;19(12):1087-1091.
- 2 汤钊猷,杨秉辉.新编常见恶性肿瘤诊治规范.原发性肝癌分册.北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1999:1-32.
- 3 Sabiston DC 主编.外科学.北京:科学出版社,1999:1088.
- 4 张 鹏,王树叶,胡龙虎,等.三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病七年总结——附 242 例分析.中华血液学杂志 2000;21(2):67-70.

(收稿:2003-04-25 修回:2003-09-06)

中药治疗切口脂肪液化 50 例分析

贾兰珍

切口脂肪液化是手术切口愈合过程中并发症之一。笔者对 50 例下腹部切口脂肪液化患者采用中药外敷切口,明显缩短了切口愈合的时间,减少了患者的痛苦,现报告如下。

临床资料 选自 2000 年 1 月—2002 年 12 月在本院妇产科施行下腹部手术后的 100 例切口脂肪液化患者。年龄 20~75 岁,平均 37.8 岁。脂肪液化出现于术后 2~8 天,平均 4.1 天。均符合切口脂肪液化的诊断标准:(1)切口渗液清亮,渗液中可见漂浮的脂肪滴;(2)切口无红肿、无压痛、无臭味;(3)渗液培养无细菌生长。将 100 例患者随机分为两组。治疗组 50 例,年龄 22~75 岁,平均 39.5 岁;38 例为产科手术后(99%是剖宫产术),12 例是妇科手术后。对照组 50 例,年龄 20~70 岁,平均 36.2 岁;40 例是产科手术后(全是剖宫产术后),10 例是妇科手术后。两组一般资料比较,差异无显著性。

治疗方法 治疗组:戴好消毒手套,挤干切口渗液,消毒切口后在切口上铺三层灭菌纱布,上面倒上大黄粉、芒硝(按 2:1 的比例),用量根据切口渗液的范围而定,包好纱布,再在上面覆盖两块纱布,并用腹带将其固定,每天换药 1 次。对照组:发现渗液,即消毒切口皮肤,拆除相应切口的缝线,用止血钳撑

开,排出渗液,用盐水纱条引流,渗液停止则用宽蝶形胶布将切口直接拉合并加压包扎。

结 果 治疗组切口愈合时间为(10.5 ± 3.1)天;对照组为(15.8 ± 5.2)天;两组比较,差异有显著性($P < 0.01$),治疗组短于对照组。治疗组切口一期愈合率为 94%(47/50),而对照组均为二期愈合。

讨 论 近年来随着肥胖人群的增加及高频电刀的广泛应用,切口脂肪液化的发生有增多的趋势。切口脂肪液化的病理生理机制复杂,目前尚无统一结论。其在肥胖患者尤其是腹壁脂肪厚的切口口中较多见。脂肪组织血液循环受破坏,脂肪组织在各种机械刺激下易氧化分解,发生无菌性炎症反应,可能是发生切口脂肪液化的主要机制。

传统的切口脂肪液化治疗常行扩创、引流、换药、加强抗生素治疗,疗程长、患者痛苦、费用大。中药大黄具有清热、解毒、活血祛瘀作用。芒硝有软坚、清火、消肿、吸湿之功。两者协同作用,通过活血化瘀,降低血液粘稠度,使血流加速,毛细血管开放,改善微循环,增加局部血流量。故大黄加芒硝外敷切口,可以减少切口敞开,缩短切口愈合时间,操作方便,安全可靠,值得在基层医院推广。

浙江省金华市人民医院(浙江 321000)

(收稿:2003-07-07 修回:2003-10-08)