

# 香菇多糖腹腔灌注联合热化疗治疗进展期胃癌

房文铮<sup>1</sup>, 陈锦华<sup>2</sup>, 欧阳学农<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的 探讨香菇多糖腹腔灌注联合热化疗治疗进展期胃癌的临床效果。方法 96 例进展期胃癌术后患者随机分为三组: LNT 组(32 例)采用香菇多糖腹腔灌注联合射频热疗及全身化疗; DDP 组(34 例)顺铂腹腔灌注联合射频热疗及全身化疗; CHE 组(30 例)单纯采用全身化疗。结果 LNT 组及 DDP 组 3 年生存率分别为治疗组 75%、70.59%, 5 年生存率分别为 50%、47.06%, 较 CHE 组的 50%、33.33% 有较大提高, 但无统计学意义。采用 Kaplan-Meier 生存曲线研究发现: LNT 组与 CHE 组、DDP 组与 CHE 组均存在统计学差异( $P < 0.05$ )。DDP 组胃肠道反应及腹痛腹胀发生率明显高于 LNT 组及 CHE 组( $P < 0.05$ )。结论 香菇多糖腹腔灌注联合热化疗延长了进展期胃癌术后患者的生存期, 其治疗疗效与使用顺铂相当, 而不良反应明显低于顺铂, 值得在临床上推广应用。

**[关键词]** 胃癌; 香菇多糖; 腹腔灌注; 热化疗; 生存率

中图分类号: R735.2 文献标志码: B 文章编号: 1672-271X(2010)02-0148-03

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一, 多数患者确诊时已处于进展期。外科手术目前仍是进展期胃癌治疗的主要手段, 但即使是完全切除肿瘤及转移区域淋巴结后, 局部复发率仍高达 50% 以上<sup>[1]</sup>, 术后 5 年生存率也仅为 10% ~ 49%<sup>[2]</sup>。腹腔游离癌细胞(exfoliated cancer cell, ECC)及其形成的微小癌灶是导致腹腔转移的主要原因。因此, 杀灭腹腔脱落癌细胞, 提高患者术后生存率成为国内外专家学者关注的重点。我科自 2003 年 1 月至 2004 年 3 月采用香菇多糖(Lentinan, LNT)腹腔热灌注化疗联合静脉化疗治疗进展期胃癌, 随访 5 年, 对疗效进行跟踪随访, 现将结果报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取我科 96 例经术后病理确诊, 无远处脏器转移的进展期胃癌患者。单纯随机分为香菇多糖腹腔热灌注化疗联合全身化疗组(LNT 组)32 例, 顺铂腹腔热灌注化疗联合全身化疗组(DDP 组)34 例, 单纯全身化疗组(CHE 组)30 例。LNT 组男 22 例, 女 10 例, 年龄 27 ~ 69 岁; DDP 组男 21 例, 女 13 例, 年龄 29 ~ 70 岁; CHE 组男 21 例, 女 9 例, 年龄 28 ~ 68 岁。所有患者术前均无新辅助放、化疗史; KPS 评分  $\geq 70$  分; 预期生存期 3 个月以上。三组患者临床资料在年龄、性别、病变部位、疾病分期、病理类型、手术方式上经统计学分析

不存在差异, 具有可比性。

## 1.2 治疗方案

**1.2.1 腹腔热化疗方案** LNT 组及 DDP 组均于术后 1 周开始行腹腔灌注联合腹部射频透热治疗, 每 2 周 1 次, 共 4 次。采用单次直接灌注法。LNT 组予以香菇多糖(LNT)  $3\text{mg}/\text{m}^2$  + 生理盐水 1500 ~ 2000 ml 腹腔灌注; DDP 组予以顺铂(Cisplatin, DDP)  $40\text{mg}/\text{m}^2$  + 生理盐水 1500 ~ 2000 ml 腹腔灌注(为预防 DDP 的肾毒性, 适量水化利尿 3 天)。灌注后嘱患者卧床, 每 15 分钟变换体位 1 次, 使药物与腹腔充分接触。术后 30 分钟行腹部射频透热治疗。射频透热治疗采用 HY-7000 型射频治疗机, 频率 40.68 MHz, 电容式加热, 选择电极直径 300 mm 电极板, 治疗入射功率 500 ~ 1100 W, 反射功率控制在 2% 以内, 定位以脐部为治疗中心, 电极板与皮肤之间用水袋冷却降温及耦合, 肛温在实时监测下高温相控制在 40.5 ~ 43.5℃, 持续 25 ~ 35 分钟。每次治疗时间为 60 分钟。CHE 组单纯采用全身化疗。

**1.2.2 静脉化疗方案** 三组患者均于术后第 4 周开始给予 TAX、CF、5-FU 方案化疗。紫杉醇(TAX):  $175\text{mg}/\text{m}^2$ , 静滴 3 小时, Day1; 亚叶酸钙(CF):  $0.2\text{g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ , 静滴 Day1 ~ 5; 氟脲嘧啶(5-FU):  $500\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ , 静滴 5 小时, Day1 ~ 5。3 周为 1 周期, 共用 4 周期。

**1.3 疗效评价及随访** 治疗期间每两个静脉化疗周期治疗结束后行胸部 CT、全腹部 CT/MR 检查。治疗结束后第 1 年每 3 个月随访 1 次, 第 2 年每 6 个月随访 1 次, 以后每年随访 1 次。定期复查血常规、肝肾功能、肿瘤标志物。胃镜及腹部 CT 第 1

**作者简介:** 房文铮(1978-), 女, 福建福州人, 硕士, 主治医师, 从事肿瘤内科临床工作

**作者单位:** 350025 福建福州, 南京军区福州总医院, 1. 肿瘤科, 2. 质量管理科统计室

年、第 2 年每半年 1 次,以后每年 1 次。治疗前后观察三组患者不良反应。不良反应按 WHO 化疗毒性反应标准判定。

1.4 统计学处理 经 SPSS 10.0 统计软件处理,三组间治疗副反应比较用  $\chi^2$  检验;随访数据以 Kaplan-Meier 法计算生存率,两组间生存率的差异采用 logrank 检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 疗效评估 三组患者均按要求完成治疗及随访。1 年生存率 LNT 组 90.62% (29/32),DDP 组 88.24% (30/34),CHE 组 80% (24/30),三组比较无显著差异 ( $P > 0.05$ );3 年生存率 LNT 组 75% (24/32),DDP 组 70.59% (24/34),CHE 组 50% (15/30);5 年生存率 LNT 组 50% (16/32),DDP 组 47.06% (16/34),CHE 组 33.33% (10/30)。三组比

较 LNT 组及 DDP 组 3 年、5 年生存率均较 CHE 组有较大提高,但没有统计学意义。中位生存时间 LNT 组 52.3 个月、DDP 组 52 个月,较 CHE 组的 31.9 个月分别延长了 20.4 个月、20.1 个月。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,并检验两曲线间差异,结果发现:LNT 组与 CHE 组存在显著差异 ( $P = 0.0486$ ),DDP 组与 CHE 组也存在显著差异 ( $P = 0.0344$ ),而 LNT 组与 DDP 组相比无统计学差异 ( $P = 0.8644$ )。

2.2 不良反应 三组患者治疗过程中均未发生吻合口瘘、化学性腹膜炎等严重不良反应。不良反应多在 II 度以内,仅 DDP 组中有 9 人次发生 III 度胃肠道反应,经对症处理后症状缓解,未干扰治疗的进行。就发生率而言三组存在差异,DDP 组在胃肠道反应及腹痛腹胀发生率上明显高于 LNT 组及 CHE 组 ( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 三组不良反应比较 (%)

不良反应	LNT 组	DDP 组	CHE 组	$\chi^2$	P
胃肠道反应	40.63 (52/128)	61.03 (83/136)	41.67 (50/120)	13.959	0.001
骨髓抑制	37.50 (48/128)	41.18 (56/136)	39.17 (47/120)	0.375	0.829
肝肾功能异常	44.53 (57/128)	50.74 (69/136)	45.00 (54/120)	1.266	0.531
腹痛腹胀	10.94 (14/128)	36.76 (50/136)	10.83 (13/120)	36.690	0.001

3 讨 论

腹腔化疗 (intraplritoneal chemotherapy, IPC) 以杀灭 ECC 为目的,是一种高选择性区域治疗方法。它能实现腹腔高浓度给药,起到淋巴化疗和防止肝转移的作用;同时能降低体循环药物浓度,减轻全身不良反应<sup>[3]</sup>。局部射频热疗可通过增加肿瘤细胞膜通透性,提高乏氧细胞的氧合作用,提高腹腔化疗的疗效<sup>[4]</sup>。二者联合运用具有协同作用。

DDP 是最早发现与热疗有协同作用的药物之一,热疗可促进 DNA 与铂的结合,并可使药物到达细胞内的浓度增加,还可抑制 DDP 作用后细胞对 DNA 的修复<sup>[5]</sup>。近年来有学者将其运用于临床,发现 DDP 结合射频热疗治疗晚期恶性消化道肿瘤具有良好的效果<sup>[6]</sup>。腹腔给药后 DDP 经肝脏代谢后多以非毒性形式进入体循环,不良反应大大降低,但未完全消失<sup>[7]</sup>。常见的有无力、消化道反应、腹胀、腹痛、肠麻痹、化学性腹膜炎等,这些不良反应在一定程度上影响了患者治疗期间的生活质量,甚至可能影响全身治疗的运用。因此,本研究采用 LNT 替代 DDP 与热化疗联合治疗进展期胃癌。LNT 无细胞毒作用,主要通过加强宿主

抗肿瘤的细胞免疫机制,产生抗肿瘤效应。LNT<sup>[8]</sup>能提高自然杀伤细胞 (NK 细胞) 活性,促进杀伤性 T 淋巴细胞成熟,从而杀伤肿瘤细胞。局部给药可促进肿瘤组织内免疫细胞功能,并使肿瘤特异性的杀伤性 T 淋巴细胞诱导增强。欧阳学农等<sup>[9]</sup>研究表明,LNT 腹腔热灌注联合热疗可提高癌性腹水治疗的有效率。

本研究结果显示,进展期胃癌术后采用 LNT 或 DDP 腹腔灌注联合射频热疗联合全身化疗的患者生存期均较单纯采用全身化疗的患者延长。表现在 Kaplan—Meier 生存曲线上 LNT 组与 DDP 组患者中位生存时间较 CHE 组明显延长,生存期较 CHE 组存在更大优势。说明进展期胃癌术后腹腔灌注/局部射频热疗联合全身静脉化疗远期疗效及预后优于单纯静脉化疗。值得注意的是,采用 LNT 腹腔灌注患者获得了与 DDP 腹腔灌注患者相当的 3 年、5 年生率及生存获益。在对治疗不良反应的观察中发现,LNT 腹腔灌注治疗的患者其不良反应明显低于 DDP 腹腔灌注者,表现在胃肠道反应及腹痛腹胀发生率上明显低于 DDP 腹腔灌注者,在一定程度上提高了患者治疗过程中的生活质量。

综上所述,LNT 腹腔灌注/局部射频热疗联合化

疗的治疗方法具有疗效确切、毒副反应小的优点,可以作为提高进展期胃癌患者术后疗效及远期生存的方法,值得在临床上推广运用。

### 【参考文献】

- [1] Higuchi K, Phan A, Ajant JA. Gastric cancer: advances in adjuvant and adjunct therapy[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2003, 4(5): 413-419.
- [2] 季加孚. 胃癌外科治疗研究现状与发展趋势[J]. *医学研究杂志*, 2008, 37(1): 4.
- [3] 马 艺. 胃癌腹腔化疗研究进展[J]. *国外医学肿瘤学分册*, 2004, 31(6): 465.
- [4] Sagowski C, Jaehne M, Kehrl W, et al. Tumor oxygenation under combined whole-body-hyperthermia and polychemotherapy in a case of recurrent carcinoma of the oral cavity[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2002, 259(1): 27.
- [5] 张婷婷, 白玉贤. 热疗在消化道肿瘤中的应用[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2006, 20(3): 250-253.
- [6] 李子贺, 骆益宙, 黄凤林, 等. 长程小剂量顺铂联合射频透热治疗恶性消化道肿瘤 82 例[J]. *东南国防医药*, 2009, 11(3): 248-250.
- [7] Rossi CR, Mocellin S, Pilati P, et al. Pharmacokinetics of intraperitoneal cisplatin and doxorubicin[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2003, 12(3): 781-794.
- [8] Okam M. Immunological analysis and clinical effects of intraabdominal and intrapleural injection of Lentinan for malignant ascites and pleural effusion[J]. *Biotherapy*, 1992, 5(2): 107.
- [9] 欧阳学农, 余宗阳, 王文武, 等. 香菇多糖腹腔灌注联合射频热疗对癌性腹水的疗效观察[J]. *肿瘤防治研究*, 2005, 32(7): 432-433.

(收稿日期: 2009-09-26; 修回日期: 2009-12-07)

(本文编辑: 潘雪飞)

## 某疗养院 2006 年至 2008 年中成药使用情况分析

陈 岚<sup>1</sup>, 宫曙光<sup>2</sup>, 高 毅<sup>1</sup>, 范俊杰<sup>1</sup>

**【摘要】 目的** 了解中成药在我院使用及临床合理用药情况。**方法** 对 2006 年至 2008 年中成药在我院药品使用中的金额、用药频度(DDD<sub>s</sub>)等指标进行统计分析。另外, 随机抽取 2008 年处方 2000 张, 统计中、西药配伍及其中常见错误, 分析我院中成药合理使用情况。**结果** 心血管类及清热解表、止咳化痰类中成药在我院最常用。临床尚存在少量不合理用药现象。**结论** 中成药在军队疗养院药品使用中占较大比例, 临床使用基本合理; 医药人员应重视中成药的不良反应, 确保用药安全有效。

**【关键词】** 中成药; 合理用药; DDD<sub>s</sub>; 疗养院

**中图分类号:** R285.6; R969.3 **文献标志码:** B **文章编号:** 1672-271X(2010)02-0150-02

对我院区 2006 年至 2008 年中成药使用金额、用药频度(DDD<sub>s</sub>)等指标进行统计, 对处方中中西药配伍情况及常见错误进行分析, 以期了解本院中成药用药现状及用药趋势, 为临床合理用药提供依据。

### 1 资料与方法

**1.1 资料** 中成药资料来自我院 2006 年至 2008 年药品出入库数据; 随机抽取 2008 年各类处方 2000 张。

**1.2 方法** 统计中成药在我院药品使用中的金额及 DDD<sub>s</sub> 排序情况, 计算日均费用(DDC)值及金额序号与 DDD<sub>s</sub> 序号的比值。考察处方中中西药

配伍情况及配伍中常见错误, 分析我院中成药合理使用情况。其中, 含西药成分的复方制剂列入统计范围, 含中药成分的外用制剂不列入统计范围。同一张处方中含有中成药及西药的视为配伍使用。限定日剂量(DDD)值参照《新编药学》(第 16 版)的用药治疗量或维持量及新药说明书中推荐的治疗剂量。DDD<sub>s</sub> = 药品消耗总量/该药 DDD 值, DDC = 药品消耗金额/该药的 DDD<sub>s</sub> 值, DDC 值可用于衡量该药在经济上的被接受程度<sup>[1]</sup>。金额序号与 DDD<sub>s</sub> 序号的比值可反映用药金额和用药人数是否同步, 比值接近 1.0 时, 同步性良好<sup>[2]</sup>。

### 2 结果

**2.1 中成药使用情况分析** 见表 1。

**2.1.1 用量分析** 中成药占疗养院药品消耗总金额的百分比, 近三年均超过 37%。共有 14 个品种连续进入金额前 20 位排序, 其中心脑血管类 2 种, 化

**作者简介:** 陈 岚(1972-), 女, 江苏江阴人, 本科, 副主任药师, 从事疗养药学工作

**作者单位:** 1. 310002 浙江杭州, 南京军区杭州疗养院海勤疗养区; 2. 310007 浙江杭州, 南京军区杭州疗养院