

该类型颈椎病进行了大量的研究。维持颈椎关节稳定的因素主要包括内源性(如椎体、椎间盘、韧带、小关节等)和外源性两方面(如颈部肌肉),所以恢复颈椎内源性、外源性的动力平衡是治疗及预防颈椎病的重要基础和关键。本研究所采用的综合康复治疗恰好发挥了各种疗法的协同作用,使之优势互补、治疗效力得到明显增强;而且具有疗程短、见效快、疗效确切、副作用少、安全可靠等优点,是一种积极有效的治疗手段。康复教育的目的在于提高患者的自我保健意识,促其主动参与治疗,以提高治疗的有效率并预防疾病复发,具有良好的社会效益。

综上所述,整体康复治疗将物理治疗、姿位矫正及康复教育等融为一体,从病因、症状、预防等多方面入手治疗颈椎病,其疗效明显优于单纯物理治疗^[6]。通过为期 1 年的临床随机对照研究发现,整体康复治疗可有效提高疗效并预防颈椎病复发,显著降低其复发率。

参 考 文 献

- 1 容国安. 医疗练功辅助治疗颈椎病疗效观察. 中华物理医学与康复杂志, 2004, 26: 760-761.
- 2 孙莉敏, 吴毅, 胡永善. 社区颈椎病患者运动康复的疗效研究. 中国康复医学杂志, 1997, 12: 466-467.

- 3 杨其霞. 对颈椎病患者健康教育. 南京部队医药, 2002, 4: 50.
- 4 杨军. 颈椎病的健康教育与推拿疗法. 中国健康教育杂志, 2004, 20: 1154.
- 5 李晶, 刘春慧, 高霞, 等. 不良姿势与颈椎病的发病及康复治疗. 中国康复医学杂志, 1995, 10: 184-185.
- 6 万海娃. 整体康复治疗颈椎病的评价. 中国临床康复, 2002, 6: 251.
- 7 中华人民共和国卫生部医政司, 主编. 中国康复医学诊疗规范(下册). 北京: 华夏出版社, 1999. 308-318.
- 8 燕铁斌. 现代康复治疗技术. 安徽: 安徽科学技术出版社, 1994. 59-129.
- 9 苏翠娟, 孙光武. 对科学使用枕头防治颈椎病的建议. 中国矫形外科杂志, 2002, 10: 1143.
- 10 田中靖久, 国分正一, 佐藤哲朗, 他. 颈部神经根症に対する保存的治療の成績とその予測. 整灾外, 1997, 40: 167-174.
- 11 田中靖久, 国分正一, 佐藤哲朗, 他. C8 神经根症の治療. 临整外, 1997, 32: 435-439.
- 12 姜宏, 施杞. 介绍一种神经根型颈椎病的疗效评定方法. 中华骨科杂志, 1998, 18: 381.
- 13 王俊华. 颈椎病康复与预防. 武汉: 湖北科学技术出版社, 2005. 215-223.

(收稿日期: 2005-10-29)

(本文编辑: 易 浩)

全身热疗联合 FOLFOX7 方案治疗晚期大肠癌 近期疗效观察

吕伽林 刘海鹰 鲁伟群 李建昌 王进 胡伟民 唐云强

【摘要】目的 研究术后复发或转移的结、直肠癌患者对全身热疗联合 FOLFOX7 方案的耐受性, 并观察疗效和副作用。**方法** 回顾性分析广州医学院附属肿瘤医院 2002 年 6 月至 2005 年 7 月的 18 例晚期结、直肠癌患者, 在全身麻醉状态下用 ET-SPACE- I 全身热疗系统联合 FOLFOX7 方案进行全身热化疗的临床资料, 并与同期 23 例采用 FOLFOX7 化疗及对症治疗的晚期结、直肠癌患者进行对照。**结果** 观察组患者的生存质量的改善优于对照组, 差异有统计学意义; 有效率较对照组高, 且有 1 例为完全缓解, 差异有统计学意义; 观察组化疗毒副作用未增加。**结论** 采用 ET-SPACE- I 全身热疗系统联合 FOLFOX7 方案进行全身热化疗安全性好, 控温精确, 治疗晚期结、直肠癌值得推广应用。

【关键词】 肠肿瘤; 化疗; 全身热疗; 奥沙利铂

高温治疗恶性肿瘤历史悠久, 与化疗或放疗合理地序贯联合运用可以产生协同作用。尤其对一些耐药的实体肿瘤有较好的疗效。我院于 2002 年 6 月至 2005 年 7 月, 采用 ET-SPACE- I 全身热疗系统(Whole-body Hyperthermia System)治疗结、直肠癌患者, 疗效满意。

资料与方法

一、一般资料

自 2002 年 6 月至 2005 年 7 月, 我院共收治 41 例晚期结、直肠癌患者。所有患者均为术后复发或转移, 曾经接受至少 6

个周期含奥沙利铂或伊立替康的化疗方案, 但疗效不好, 入选本研究前 1 个月内未接受放、化疗。入选条件: (1) Karnofsky 评分 ≥ 60 分; (2) 无颅内转移, 无颅内高压倾向, 心、肺、肝、肾等重要器官无明显损害; (3) 可以耐受 FOLFOX7 方案化疗 2 个周期; (4) 可以耐受全身高温和全身麻醉; (5) 本人及家属知情同意。将患者分为 2 组, 观察组 18 例, 其中, 男 11 例, 女 7 例; 结肠癌 7 例, 直肠癌 11 例; 年龄 31 ~ 66 岁, 平均 44.86 岁; 采用全身加温热疗的同时联合 FOLFOX7 方案(指由 FOL——fluorouracil 5FU, F——folinic acid (leucovorin) FA 以及 OX——oxaliplatin 3 种药物组成的肠癌化疗方案。该方案按照这 3 种药物用药剂量的差异, 有 7 个具体的方案)。化疗: 奥沙利铂 130 mg/m^2 与甲酰四氢叶酸钙 200 mg/m^2 静脉滴注 2 h, 加 5-氟尿嘧啶 2.4 g/m^2 持续静滴 46 h。对照组 23 例, 其中男 14 例, 女 9 例;

作者单位: 510095 广州, 广州医学院附属肿瘤医院腹外科

通讯作者: 刘海鹰

结肠癌 9 例,直肠癌 14 例;年龄 25~69 岁,平均 46.72 岁;仅采用 FOLFOX7 方案化疗。两组患者病程、营养状况和其他辅助治疗基本相同。

二、方法

1. 术前准备:(1)术前完成三大常规、肝肾功能、电解质、血糖、出凝血时间、心电图、胸片等常规检查;(2)针对肿瘤的大小和肿瘤标记物进行相关检查;(3)术前 3 d 开始肠道准备,半流质或者流质饮食;(4)手术前晚和手术当天早晨清洁灌肠;(5)术前留置尿管。

2. 治疗步骤:(1)中心静脉置管、桡动脉插管以便在后续治疗中输注化疗药物和进行血气分析;(2)心电监护、血压监测、体表和体内温度传感器固定;(3)全身包裹治疗巾 4~6 层;(4)全身麻醉;(5)关舱加温;(6)食管温度达 39.0℃ 开始滴注奥沙利铂,于进入恒温期时滴完,约需要 2 h,降温至 39.0℃ 开始滴注甲酰四氢叶酸钙和 5-氟尿嘧啶;(7)食管温度达 37.0℃、41.8℃ 以及降温达 39.0℃ 时,取动脉血进行血常规、肝肾功能、电解质、血糖、血气分析等测定;(8)化疗方案采用 FOLFOX7,每 3 周 1 次,每例至少完成 2 个周期的治疗。

3. 热疗过程:热疗采用 ETSPA CE-I 全身热疗系统,热疗过程分加温期、恒温期和降温期。(1)加温期,从开始加温至食管温度为 41.8℃。①加温早期,食管温度不超过 39.0℃;②加温中期,食管温度由 39.0℃ 加温至 <41.3℃,食管温度达 39.0℃ 开始静脉滴注奥沙利铂(于 2 h 滴注完),并使用冰帽保护头部;③加温晚期,食管温度由 41.3℃ 加温至 41.8℃。其中,前两期采用手动法控制系统功率,功率为 100%,加温晚期采用系统自动控制功率进行加温。由 39.0℃ 加温到 41.8℃ 约需要 2 h,可保证恒温阶段奥沙利铂血药浓度比较高。(2)恒温期,采用系统自动控制功率,保持食管温度为 $(41.80 \pm 0.05)^\circ\text{C}$,持续 2 h。(3)降温期,完成恒温后,开舱降温至食管温度正常。

4. 主要观察指标:(1)肿瘤大小的变化采用影像学检查,如超声、CT、正电子发射断层成像等,肿瘤标记物的变化采用血清癌胚抗原、CA-242、CA-125 等;(2)用 Karnofsky 评分评价患者生活质量;(3)患者疼痛缓解情况采用视觉类比评分(Visual Analogue Scale, VAS)法评定;(4)观察全身加温前、后各项血液生化指标;(5)观察化疗后有无腹泻、口腔黏膜溃疡、脱发、周围神经病变等毒副作用,定期查血常规,观察骨髓抑制作用。

5. 疗效评价:治疗 2 个周期,于开始治疗后 2 个月复查。重点评价患者的一般情况、疼痛情况和近期疗效。近期疗效按完全缓解、部分缓解、无变化、进展进行评价。所有病例均通过回院复查和电话询问进行随访。

三、统计学分析

采用 SPSS 10.0 软件包按两独立样本比率的 χ^2 检验进行统计分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、疗效

1. 一般情况:Karnofsky 评分提高 20 分或以上者观察组 4 例,对照组 1 例;提高 10~20 分者观察组 8 例,对照组 6 例;Karnofsky 评分提高 ≥ 10 分者,观察组为 66.67%,对照组为 30.43%;两组经 χ^2 检验, $P = 0.021$,差异有统计学意义。

2. 疼痛程度:观察组 8 例疼痛患者有 6 例疼痛减轻,对照组

11 例疼痛患者 4 例疼痛减轻。

3. 近期疗效:完全缓解,观察组 1 例,对照组无;部分缓解,观察组 9 例,对照组 5 例。有效率,观察组 55.56%,对照组 21.74%,两组经 χ^2 检验, $P = 0.026$,差异有统计学意义。

二、副反应

1. 皮肤烫伤:观察组共进行了 38 人次全身热疗,有 8 人次皮肤烫伤,为 I 度或浅 II 度,面积均小于 1%,一般于 2 周内可以愈合,不影响下次的治疗。

2. 恶心、呕吐:共有 10 人次,主要与全身麻醉、化疗药物的使用有关,中枢性止呕药可缓解;对照组共 50 个周期的全身化疗,有 10 人次出现恶心、呕吐。两组比较, $P = 0.48$,差异无统计学意义。

3. 高热反跳:于术后第 1、第 2 天再次出现高热共 6 人次,对症治疗可以缓解。

4. 桡动脉栓塞:1 人次,因及时手术取栓,并采用药物改善微循环,避免了更严重并发症的出现。

5. 心肌缺血、心率失常、心衰:主要出现于恒温期,高温状态下因心脏负荷明显增加所引起,发生率 8 人次,给予丹参、果糖等营养心肌的药物可预防和缓解,病情严重时应终止治疗,本研究中无需终止治疗者。

6. 化疗毒副反应:观察组 2 例出现低白细胞血症,对照组为 3 例,均为 I 度或 II 度,给予粒细胞集落刺激因子白细胞计数可以恢复正常。观察组和对照组均未观察到脱发、腹泻、口腔黏膜溃疡以及周围神经病变等毒副反应。

讨 论

肿瘤热疗或称高温治癌包括全身热疗和局部热疗。全身热疗可以追溯到 19 世纪 60 年代,Bush 首次提出:在正常组织能够耐受的高温条件下($41 \sim 45^\circ\text{C}$),肿瘤细胞可以被杀死。这是因为肿瘤组织血管形态和结构异常,散热差,与正常组织存在 $5 \sim 10^\circ\text{C}$ 的温差;同时肿瘤组织内缺氧、乳酸等酸性物质堆积,pH 值比较低,对热比较敏感。早期人们致力于用人工的方法提高患者的体温以达到治疗的目的,但是效果并不理想,危险性也比较大。1977 年 Park 等利用体外的血液热交换仪将患者血液温度通过计算机监控在 $41.5 \sim 41.8^\circ\text{C}$,全身热疗的安全性得到很大的提高。目前 Hjertaker 等^[1]利用计算机控温,可使全身高温较长时间精确到 0.01°C 。目前国外热疗中心采用的加温方法主要有体外循环血液加热、红外线辐射舱加热。我院所使用的 ET-SPACE-I 太空舱全身热疗系统优点是恒温期控温精确,为 $(41.80 \pm 0.05)^\circ\text{C}$,在国际上处于领先水平。我院已经完成的近 200 次全身热疗均无严重并发症出现,安全性好。此外,治疗费用明显低于体外循环加热等方法。

单纯全身热疗的治疗效果是有限的,为了提高疗效,常与化疗或放疗联合应用。热疗配合某些化疗药物有相乘或者相加作用。氮芥、博来霉素、更生霉素、喜树碱、和丝裂霉素、长春新碱、氟尿嘧啶、氨甲喋呤以及铂类药物联合热疗可显著提高疗效^[2]。铂类通过与 DNA 结合产生交联,发挥细胞毒作用。热疗可以促进 DNA 与铂的结合,使细胞内药物的浓度增加,抑制 DNA 损伤的修复^[3]。对铂类耐药的肿瘤细胞,热疗可克服耐药性^[4]。奥沙利铂是第三代铂类抗肿瘤药物,是大肠癌化疗的一线药物,也用于胃癌、食管癌、胰腺癌、胆囊癌等消化道肿

瘤的治疗^[5]。本研究观察组 Karnofsky 评分提高 10 分或以上者为 66.67%, 与对照组比较差异有统计学意义, 对改善患者的生存质量有较大的帮助。有效率 55.56%, 高于对照组 21.74%, 与对照组比较差异有统计学意义, 并且有 1 例为完全缓解, 提示全身热疗联合 FOLFOX7 方案治疗晚期大肠癌可提高有效率, 近期疗效满意。受观察时间所限, 远期疗效有待继续观察。观察组未出现严重的毒副反应, 奥沙利铂联合高温有较好的安全性。

关于化疗和热疗的先后次序及间隔时间目前并无统一的规范。Kido 等^[6]体内试验发现, 如果在热疗之前应用 5-FU 可增加细胞毒作用。这种联合应用可增加对 5-FU 敏感的结肠癌细胞变性和坏死, 也增加对肿瘤的完全反应率。Katschinski 等^[7]在达到目标温度(41.8℃)的平台期 10 min 后给予卡铂, 疗效优于其他时间点给药, 认为在达平台期 10 min 后给化疗药是理想的。本研究采用于 39.0℃ 开始滴注奥沙利铂, 并于 2 h 滴完, 是因为从该温度到 41.8℃ 约需要 2 h, 希望达治疗温度时为奥沙利铂的药峰浓度, 有可能取得最好的效果。这一给药方法是否最佳尚有待进一步研究。

参 考 文 献

1 Hjertaker BT, Froystein T, Schem BC. A thermometry system for quality

assurance and documentation of whole body hyperthermia procedures. *Int J Hyperthermia*, 2005, 21: 45-55.

2 Westermann AM, Wiedemann GJ, Jager E, et al. A Systemic Hyperthermia Oncologic Working Group trial: ifosfamide, carboplatin, and etoposide combined with 41.8 degrees C whole-body hyperthermia for metastatic soft tissue sarcoma. *Oncology*, 2003, 64:312-321.

3 Douwes F, Bogovic J, Douwes O, et al. Whole-body hyperthermia in combination with platinum-containing drugs in patients with recurrent ovarian cancer. *Int J Clin Oncol*, 2004, 9: 85-91.

4 Bakhshandeh A, Bruns I, Traynor A, et al. Ifosfamide, carboplatin and etoposide combined with 41.8 degrees C whole body hyperthermia for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*, 2003, 39: 339-345.

5 金懋林, 陈强, 程凤歧, 等. 奥沙利铂联合亚叶酸钙和 52 氟尿嘧啶治疗晚期胃癌的研究. *中华肿瘤杂志*, 2003, 25: 172-174.

6 Kido Y, Kuwano H, Maehara Y, et al. Increased cytotoxicity of low-dose, long-duration exposure to 5-fluorouracil of V-79 cells with hyperthermia. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1991, 28: 251-254.

7 Katschinski DM, Wiedemann GJ, Mentzel M, et al. Optimization of chemotherapy administration for clinical 41.8 degrees C whole body hyperthermia. *Cancer Lett*, 1997, 115: 195-199.

(修回日期:2006-03-19)

(本文编辑:熊芝兰)

· 外刊文献摘要 ·

高压氧专题(三)

Lou M, Chen Y, Ding M, et al. **Involvement of the mitochondrial ATP-sensitive potassium channel in the neuroprotective effect of hyperbaric oxygenation after cerebral ischemia.** *Brain Res Bull*, 2006, 69:109-116.

关于线粒体 ATP 敏感性钾通道在脑缺血后高压氧治疗中的神经保护作用

目的 在本研究中, 我们探讨了脑缺血后早期给予高压氧治疗时, 线粒体 ATP 敏感性钾通道的激活是否参与其神经保护作用。

方法 先将大鼠大脑中动脉阻断 90 min, 再经 3 h 后行高压氧治疗。高压氧治疗开始前经脑室注入选择性的线粒体 ATP 敏感性钾通道拮抗剂 5-hydroxydecanoate。大脑中动脉阻断后 24 h 评定神经学状态, 取脑进行梗死体积的测定和凋亡细胞的免疫组化评估。

结果 早期高压氧治疗能改善神经学缺损, 减小梗死体积; 但该作用被 5-hydroxydecanoate 所逆转。另外, 早期高压氧治疗在缺血性损伤后 24 h 能显著减少梗死皮质周围的凋亡细胞数。**结论** 本研究结果显示, 局灶性脑缺血后早期进行高压氧治疗能阻止细胞凋亡, 促进神经功能恢复, 线粒体 ATP 敏感性钾通道的开放在早期高压氧治疗的抗凋亡效应中起着重要作用。

Gunther A, Kuppers-Tiedt L, Schneider PM, et al. **Reduced infarct volume and differential effects on glial cell activation after hyperbaric oxygen treatment in rat permanent focal cerebral ischaemia.** *Eur J Neurosci*, 2005, 21:3189-3194.

永久性局灶脑缺血大鼠高压氧治疗后减小梗死体积和对神经胶质细胞活化的分化作用

背景与目的 永久性大脑中动脉梗死主要造成大鼠感觉运动脑区的神经变性和神经胶质细胞活化。已有研究显示, 高压氧能增加缺血区域的氧供, 减少神经细胞损伤。虽然高压氧对永久性脑缺血中的小胶质细胞增生和星形胶质细胞增生的影响可能分别对神经变性和神经保护至关重要, 但迄今尚未见报道。因此, 我们采用永久性大脑中动脉梗死的自发性高血压大鼠来研究开始高压氧治疗的时间窗, 并比较不同的高压氧治疗频率对梗死体积和小胶质细胞增生与星形胶质细胞增生的不同影响。

方法 大脑中动脉梗死后 7 d, 通过图像分析 Nissl 染色的脑组织切片来计算脑梗死体积。**结果** 在单次治疗组中, 早在大脑中动脉梗死后 15, 90 或 180 min 应用高压氧, 能分别使梗死体积减小 24%, 16% 和 13%。重复高压氧治疗(第 1 次高压氧治疗于大脑中动脉梗死后 90 min)无效。用细胞化学荧光标记和共聚焦激光扫描显微镜检测到小神经胶质细胞和星形胶质细胞。在单次治疗组中, 我们观察到脑梗死区周围的星形胶质细胞免疫反应明显增强, 但小神经胶质细胞密度明显下降。但在高压氧治疗(于大脑中动脉梗死后 360 min 给予)没有减少脑梗死体积的大鼠中, 没有见到高压氧对于胶质细胞的这些作用。**结论** 本研究表明, 高压氧所致小胶质细胞增生抑制和星形胶质细胞反应的加剧可能就是早期高压氧治疗对脑缺血的有益作用的机理之一。