

系统无明显影响。

我们在实验中所给药物剂量是较大的,雌兔用了 15 μ g,相当于每公斤体重 7.5 μ g;雄兔给予保尔佳 30 μ g,相当于每公斤体重 13.3 μ g,前者机体状况无明显改变,后者术后出现了行动缓慢,对外界刺激反应迟钝,约 30 分钟后恢复正常,可能是注射保尔佳剂量过大,动物机体难以适应,亦可能为大剂量保尔佳对机体运动神经系统的抑制所致,这尚有待进一步研究。

通过本实验的初步研究,我们认为动脉内灌注适当

剂量的保尔佳对机体呼吸循环及中枢神经系统无明显影响,亦无发热反应,是安全可行的用药方法,为此我们开始应用于临床,为了安全起见,对患者动脉内灌注保尔佳的剂量是逐步递增的,起初 2 例每次灌注 30 μ g,而后 2 例每次灌注 60 μ g,最后每例灌注 90 μ g,我们也试探性地每次灌注 120 μ g。结果表明全部病例无一例有发冷、发抖等不良反应,而且术前、术后也不用地塞米松,消炎痛,非那根之类的药物,说明保尔佳较其它生物制剂安全,是值得推广应用的方法与药物。

保尔佳动脉灌注治疗恶性肿瘤的初步研究

唐迎江 程永德 张正国

保尔佳是从动物脾脏中提取的一种活性肽,它具有抑制杀死肿瘤细胞和激活体内免疫系统的双重作用,在国外已在临床上用于治疗恶性肿瘤多年,并取得了较好的疗效但未见有直接在肿瘤供血动脉内灌注治疗恶性肿瘤这种用药方法。我们对 15 例恶性肿瘤患者行肿瘤供血动脉内灌注化疗药的同时灌注保尔佳,与 15 例不使用保尔佳的介入治疗患者比较,发现:动脉灌注保尔佳可促使肿瘤缩小,延长生存期,提高患者对化疗的耐受力,改善患者的生命质量。

材料与方 法

一、临床资料

男性 25 例,女性 5 例,年龄为 36~77 岁,平均年龄 50 岁,其中原发性肝癌 25 例,肺癌 2 例,胃癌肝转移 3 例。原发性肝癌为临床、CT 及化验证实,肺癌,胃癌肝转移为病理所证实。30 例随机分为两组。

A 组:13 例原发性肝癌,1 例肺癌,1 例胃癌肝转移该组在动脉灌注化疗和/或栓塞时,动脉内灌注保尔佳。

B 组:12 例原发性肝癌,1 例肺癌,2 例胃癌肝转移该组仅使用动脉灌注化疗和/或栓塞治疗,不使用保尔佳。

二、药 物

保尔佳是由德国 HOR VIT HARMA GMBH 药厂生产的针剂,用量:每次 90 μ g。

两组病人使用介入治疗的药物基本相同:5-氟脲嘧啶 750~1000mg,卡铂 300~400mg,丝裂霉素 12~16mg。碘化油 10ml,用于肝癌栓塞。

三、方 法

采用 Seldinger 技术将导管置于肿瘤供血动脉内,以瘤体部位相应插至肝固有动脉,胃左动脉,支气管动脉,依次注入分别稀释至 50ml 的 5-氟脲嘧啶、卡铂,丝裂霉素溶液。原发性肝癌则用丝裂霉素与碘化油混合,以碘油乳剂作栓塞。在以上药物灌注结束后,A 组缓慢注入保尔佳 90 μ g(用生理盐水稀释至 10ml)。而 B 组不使用保尔佳。

结 果

经过治疗,1 个月内复查,以观察其近期疗效。

一、一般情况观察 包括体重,恶心,呕吐,发热及外周血象的变化。

(一) 体重: A 组食欲和精神状态较 B 组恢复为快,1 月后 A 组体重平均增加了 1.5%, B 组体重下降了 2.0%。

(二) 由于介入治疗恶性肿瘤的化疗剂量较大,故几乎所有患者不可避免地都有不同程度的毒副反应,在肝癌行肝动脉栓塞后尤为明显,故单从有无发热呕吐,两组无法比较,所以我们以发热 5 天以上及呕吐 1 天以上为标准,将两组进行比较发现: A 组持续发热 5 天以上有 2 人,占 13.3%; B 组有 9 人,占 60%,二组比较,差异有非常显著性($P<0.01$)。A 组呕吐 1 天以上有 4 人,占 26.7%, B 组有 10 人,占 66.7%。二组比较,差异有显著性($P<0.05$)。

(三) 外周血象的观测是在行介入治疗的两周后进行,治疗前血象均在正常范围,治疗后仍维持在正常范围内的 A 组有 14 人,占 93.3%, B 组有 11 人,占

作者单位 200052 上海市,解放军第八五医院

73.3%, 二组比较, 差异无显著性 ($P > 0.05$)。

二、临床检验分析 由于我们所选病人中肝癌较多, 故我们以总胆红素、乳酸脱氢酶及 AFP 的变化来分析。这些指标从一个侧面反映了肿瘤的消长情况, 这些指标的测定时间为介入治疗前 1 周及介入治疗后 2 周。

治疗前 30 例病人乳酸脱氢酶均有不同程度升高, 总胆红素升高 A 组有 13 人, B 组有 14 人, AFP 升高 A 组有 8 人 B 组有 9 人, 经过治疗后, 乳酸脱氢酶下降 50% 以上人数 A 组有 10 人, 占 66.7%, B 组有 4 人, 占 26.7%, 经卡方检验, $P < 0.05$, 差异有显著意义。总胆红素下降 50%, A 组有 9 人, 占 69.2%, B 组有 5 人, 占 35.7%, $P < 0.05$, 差异有显著意义。AFP 下降 50% 以上的, A 组有 4 人, 占 50%, B 组有 3 人, 占 33.3%, 因例数不少, 未作统计学意义上检验, 以上情况详见表 1:

表 1 治疗前后两组化验指标的变化

	A		B		
	例数	%	例数	%	
乳酸脱氢酶下降 50% 以上	10	66.7	4	26.7	$p < 0.05$
总胆红素下降 50% 以上	9	69.2	5	35.7	$p < 0.05$
AFP 下降 50% 以上	4	50	3	33.3	

三、肿瘤退缩情况 对于肝癌及胃癌肝转移, 我们通过 CT 复查, 肺癌通过胸片复查, 均于治疗 1 月后摄片, 仅以肿瘤最大直径的变化来分析。

A 组肿瘤直径缩小 50% 以上 1 例, 直径缩小但未超过 50% 9 例, 有效率 66.7%, B 组肿瘤直径缩小 50% 以上无 1 例, 直径缩小, 但未超过 50% 有 6 例, 有效率为 40%, 经卡方检验, $P > 0.05$, 差异无显著意义, 这是由于例数太少, 故假设增加 50% 的资料则 $P < 0.05$, 差异就有显著意义。具体见表 2。

表 2 治疗后两组肿瘤退缩情况

	A	B
肿瘤直径缩小 50% 以上	1	0
直径有缩小但不超过 50%	9	6
无变化	4	6
无效(增大)	1	3

A 组有效率 66.7%

B 组有效率 40%

四、毒副反应 从我们 15 例动脉灌注保尔佳情况

看无 1 例由保尔佳引起过敏, 中毒及其它副作用。

讨 论

保尔佳动脉灌注治疗恶性肿瘤充分发挥了它既可直接杀死肿瘤细胞又能激活体内免疫系统的双重作用。由于肿瘤供血动脉灌注保尔佳, 使肿瘤部位高浓度的保尔佳充分发挥了直接杀死肿瘤细胞的作用, 加速了肿瘤的退缩。从我们使用情况来看, 使用保尔佳组治疗肿瘤有效率为 66.7%, 而对照组 40%, 从统计学上 $P > 0.05$, 无显著差异, 但这是由于观察例数太少的原因, 若增加观察资料 1 倍, 则 $P < 0.05$, 差异有显著意义, 说明使用保尔佳后加速了肿瘤的退缩, 有 1 例使用保尔佳后一次治疗就能缩小 1 半以上。也正说明了这一点。从化验指标上看, 也充分肯定了保尔佳动脉灌注的疗效: A 组病人乳酸脱氢酶, 总胆红素及 AFP 治疗后下降明显快于不使用保尔佳的 B 组, P 值小于 0.05 在统计学上使用与不使用保尔佳差异有显著意义, 而以上化验指标对肝癌来说, 是肿瘤治疗有好转的表现, 故非常有意义。

保尔佳动脉灌注同时也能提高化疗的耐受力, 从使用情况来看, 患者一般情况的改善如体重的增加, 发热时间的缩短、呕吐次数的减少。使用保尔佳较不使用明显好。大大提高了患者对化疗的耐受力。这一点对我们治疗恶性肿瘤的意义特别大, 以往介入性化疗和/或栓塞, 造成患者痛苦很大, 食欲、精神状态的低下, 长时间的发热, 反复呕吐, 往往加速了恶病质的出现, 而使用保尔佳后却减少了以上情况的发生, 为下一次及时的治疗创造了条件, 使生命的延续多了一份希望, 也改善了患者的生命质量, 这些作用可能与它能调节人体免疫功能有关, 因肌注及口服保尔佳也能改善患者的一般情况。至于白细胞下降情况使用与不使用保尔佳二者差异无显著意义, 这表明保尔佳对骨髓的作用不显著。但保尔佳使机体的整体情况有改善, 故白细胞下降的情况也有所改善。

保尔佳动脉灌注治疗恶性肿瘤未发生任何毒副反应, 这一点与肌注和口服一样。这也是它优于其它生物制剂的一个方面, 所以它的推广具有安全性。

总之, 保尔佳动脉灌注治疗恶性肿瘤是切实可行的, 它对于肿瘤的退缩, 提高化疗耐受力, 改善生命质量均具有一定的作用。保尔佳动脉灌注治疗恶性肿瘤的前景是广阔的, 对于它对肿瘤的远期疗效还值得我们进一步探讨。