

直肠癌术前淋巴化疗安全性分析

孟强 孟荣贵 崔龙 凌光烈 刘冰

【摘要】 目的 研究直肠癌患者术前淋巴化疗应用的安全性。**方法** 观察淋巴化疗后局部和全身症状、心肝肾及造血功能变化、术后吻合口愈合情况以及检测淋巴化疗前 30 min 和淋巴化疗后 48 h 血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD(16+56)⁺。**结果** 淋巴化疗对局部和全身症状、心肝肾及造血功能、术后吻合口愈合无明显影响；比较淋巴化疗前 30 min 与淋巴化疗后 48 h, CD4⁺/CD8⁺ 升高 ($t = 7.145, P < 0.05$), CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD(16+56)⁺ 无明显变化 ($t = 1.782, 1.151, 1.184, 0.955, P > 0.05$)。**结论** 淋巴化疗具有安全性, 短期内对机体免疫有一定促进作用。

【关键词】 直肠肿瘤；淋巴化疗

【中图分类号】 R735.3^{*7}

【文献标识码】 A

Clinical safety of preoperative lymphatic chemotherapy in the treatment of rectal cancer MENG Qiang^{*}, MENG Rong-gui, CUI Long, LING Guang-lie, LIU Bing. ^{*} Department of Colorectal Surgery, First Affiliated Hospital of China Medical University, Shengyang 110001, China

【Abstract】 Objective To investigate the clinical safety of preoperative lymphatic chemotherapy in the treatment of rectal cancer. **Methods** The regional and systemic symptoms, postoperative stoma healing, haematogenesis, functions of heart, liver and kidney after lymphatic chemotherapy, and the level of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺, CD(16+56)⁺ in blood 30 minutes before and 48 hours after lymphatic chemotherapy were detected. **Results** There were no significant effects of lymphatic chemotherapy on the regional and systemic symptoms, postoperative stoma healing, haematogenesis and the functions of heart, liver and kidney. The level of CD4⁺/CD8⁺ 48 hours after lymphatic chemotherapy was significantly increased ($t = 7.145, P < 0.05$), while no significant changes of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD(16+56)⁺ were detected ($t = 1.782, 1.151, 1.184, 0.955, P > 0.05$), when compared with those 30 minutes before lymphatic chemotherapy. **Conclusions** Preoperative lymphatic chemotherapy is safe and can enhance patients' immunity in early stage.

【Key words】 Rectal cancer; Lymphatic chemotherapy

研究证明直肠癌术前淋巴结转转移状态对淋巴化疗药物聚集浓度无明显影响^[1]。但其安全性,特别是对吻合口愈合、机体免疫功能和全身重要脏器功能的影响,是临床工作者关心的重要问题。本研究旨在考察淋巴化疗的安全性。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选择我科 2006 年 12 月至 2007 年 8 月进行手术治疗的直肠癌患者 20 例,男 11 例,女 9 例;中位年龄 44 岁(37~62 岁)。全部患者肿块位置距齿状线 10 cm 以内,术前均病理活检明确诊断为直肠腺癌。纳入标准:行腹、盆腔 CT,直肠腔内超声检查,确定

术前分期为 Dukes C 期或以上。排除标准:WBC $< 4 \times 10^9/L$, PLT $< 100 \times 10^9/L$;心、肝、肾功能异常;糖尿病;术前放、化疗或腹、盆腔手术史。本研究已通过中国医科大学附属第一医院医学伦理委员会批准,均取得所有受试者知情同意。

1.2 材料及仪器

CD45-FITC、CD14-PE、IgG1-FITC、IgG1-PE、CD3-FITC、CDF19-PE、CD4-PE、CD(16+56)-PE、CD8-PE、红细胞裂解液、FACSCalibur 流式细胞仪及 Cell Quest 软件均为美国 BD 公司产品;国产纳米炭购自重庆莱美药业。

1.3 淋巴化疗制剂的制备

1 ml 注射用水加入 1 ml 国产纳米炭,然后溶解 4 mg 丝裂霉素粉针剂,振荡 15 min。在用前重复振荡。

1.4 药物应用方法

术前 48、24 h 于癌周黏膜下均匀点状分散注射 1 ml 淋巴化疗制剂。

作者单位:110001 沈阳,中国医科大学附属第一医院肛肠外科(孟强、凌光烈、刘冰);200433 上海,第二军医大学长海医院肛肠外科(孟荣贵、崔龙)

1.5 免疫学指标检测的血液标本采集

分别采取淋巴化疗前 30 min 和化疗后 48 h 外周静脉血标本于 0~4℃ 冰箱保存备用。

1.6 观察指标

观察淋巴化疗后至术前的临床症状、体征、术中所见、辅助检查(造血功能,肝、肾功能,ECG)、吻合口情况。免疫学指标检测按操作说明书进行。

1.7 统计学分析

使用 SPSS 11.5 统计软件,数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,淋巴化疗前后免疫指标比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 淋巴化疗后近期副作用和并发症的观察

淋巴化疗后,所有受试患者全身无不适感,无发热,各系统功能未见紊乱;肛门酸胀不适感约半小时后消失,未见明显便血及脓性分泌物;造血功能,肝、肾功能及 ECG 检查未见异常;无吻合口漏发生。

2.2 淋巴化疗后术中所见

术中见肿瘤周围组织及其引流区域淋巴结黑染,但均未突破直肠系膜(图 1)。肿瘤所在系膜内引流的淋巴结形成黑染(图 2),范围可达肠系膜根部淋巴结。未见周围器官黑染。注射点局部黏膜充血、水肿,未见糜烂及坏死。肿瘤下方组织黑染范围距注射点一般不超过 2 cm,少数在 2~3 cm。肿瘤上方组织黑染范围距注射点距离一般不超过 3 cm。20 例肿瘤旁淋巴管均有黑染,13 例淋巴管黑染范围距注射点(12±3)cm,7 例淋巴管黑染范围距注射点(22±3)cm。共收集 59 枚淋巴结,肉眼下黑染 41 枚,黑染率为 70% (41/59)。1 例注射部位相对集中于肿瘤下缘,术中肿瘤切除后所见肿瘤下切缘仍黑染,吻合后肛侧吻合圈黑染,术后未发生吻合口漏。

2.3 淋巴化疗前后免疫指标变化的比较

淋巴化疗后 48 h CD4⁺/CD8⁺ 比化疗前 30 min 升高($t = 7.145, P < 0.05$),CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD(16+56)⁺ 无明显变化($t = 1.782, 1.151, 1.184, 0.955, P > 0.05$),结果见表 1。

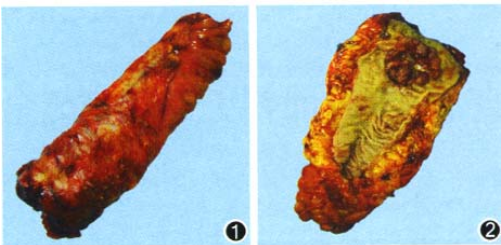


图 1 切下的直肠肿瘤及所在肠段黑染,未见肿瘤组织突破系膜
图 2 剖开图 1 标本见肿瘤引流淋巴结黑染

3 讨论

本研究安全性考察的最关键指标之一是对术后吻合口愈合的影响。许剑民等^[2]报道术前区域动脉灌注化疗后 1 周左右,化疗药物的作用尚未完全消失即进行手术,对吻合口愈合无明显影响。本研究所有受试患者均未发生吻合口漏。特别是 1 例淋巴化疗注射部位较低的患者,吻合口就在注药部位,亦无此类情况发生。这表明淋巴化疗对吻合口愈合没有明显影响。

化疗可能对机体免疫系统进行非选择性攻击,从而抑制机体的免疫功能。CD4⁺ 和 CD8⁺ 两大细胞亚群之间的比例关系可作为衡量机体细胞免疫功能的重要指标。本实验结果提示淋巴化疗不仅没有降低淋巴系统的免疫力,且 CD4⁺/CD8⁺ 比值还高于淋巴化疗前。王凌云等^[3]认为肿瘤细胞对淋巴系统免疫功能具有抑制作用。本实验通过抑制淋巴结内癌细胞,从而解除了肿瘤细胞对淋巴系统的功能抑制。纳米炭虽然作为异物植入体内,但本身并无毒副作用,一部分随术中淋巴结清扫被清除体外;另一部分滞留于术中未被清扫的淋巴结,经 1~3 个月随淋巴循环逐渐由呼吸道和肠道排出体外^[4]。

静脉化疗 NK 细胞对化疗反应比较敏感,较其他细胞因子发生变化的时间早。淋巴化疗前、后 CD(16+56)⁺ (即 NK 细胞)比较差异无统计学意义($P > 0.05$),说明近期对免疫的影响较小。这可能与淋巴化疗药物作用范围有限和 T 细胞的分布情况有关。在淋巴结中,NK 细胞所占较少;而在血液中 NK 细胞占 10% 左右。

表 1 淋巴化疗前后免疫指标的变化($\bar{x} \pm s$)

淋巴化疗	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	CD(16+56) ⁺ (%)
化疗前 30 min	57.34±11.53	34.62±10.04	22.64±6.13	1.51±0.37	21.23±6.33
化疗后 48 h	61.47±14.46	38.13±9.85	19.87±5.29	1.79±0.41 ^a	20.52±5.87

a: $t = 7.145, P < 0.05$,与化疗前比较

在本研究中除观察全身和局部临床症状、体征外,对血液学指标,肝、肾功能和 ECG 亦进行了检测。其结果表明目前尚未发现明显的毒副作用。这可能与用药局限及药物缓释有关。

研究证明肿瘤细胞能够诱导周围淋巴管生成,转移的程度与淋巴管的生成直接相关,增生扩张的淋巴管主要集中在黏膜下^[5]。所以将药物注入黏膜下部位时经淋巴吸收效果最理想。不管哪种化疗方式,植药时切忌刺入部位过深而注入肌层,以防穿透腹膜进入盆腔或邻近脏器(如男性的前列腺、尿道,女性的阴道等)或刺入血管。

参考文献

[1] 孟强,孟荣贵,崔龙. 直肠癌淋巴转移状态对淋巴化疗和区域缓释化疗药物聚集浓度的影响. 消化外科,2006,5(5): 308-310.

[2] 许剑民,钟芸诗,牛伟新,等. 术前肝动脉联合区域动脉灌注化疗预防结直肠癌术后肝转移. 中华医学杂志,2006,86(2):88-92.

[3] 王凌云,陈映波,冯炼强,等. 胃癌患者外周血 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞的检测及临床意义. 中国免疫学杂志,2005,21(12):932-935.

[4] 陈浩,黄广建,倪泉兴,等. 活性炭在淋巴结中的移行、分布规律研究. 消化外科,2006,5(4):288-290.

[5] Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other disease. Nature,2000,407(6801):249-257.

(收稿日期: 2007-12-18)
(本文编辑: 毛蜀)

· 病例报道 ·

克罗恩病伴结肠胃瘘一例

李德春 张刚 吴萍

肠瘘是克罗恩病的常见并发症之一,也是处理复杂化的重要因素^[1]。结肠胃瘘临床罕见,现报道 1 例。

患者男,33 岁。因间断便血、腹痛 1 个月,发热半个月,于 2007 年 1 月 3 日入院。2006 年 12 月初患者无明显诱因出现腹部隐痛,继之解暗红色大便,1 次/d,量约 150 g,3 d 后便血停止,大便转为黄色。12 月中旬出现发热。入院前 2 天再次解暗红色大便,量渐增加,1~2 次/d,每次量约 200 g,含血块。病程中患者反复腹痛。查体:贫血貌,腹平软,脐周及上腹部压痛明显,肛检指套血染,未扪及肿块。B 超示:左上腹局部肠壁增厚。肠镜示:横结肠近肝曲黏膜呈地图样溃疡改变,质地僵硬,接触性出血,其间黏膜充血水肿,管腔狭窄,镜身无法继续进入。胃镜示:胃窦后壁大弯侧见一瘘口形成。上消化道钡餐示:胃窦大弯侧“龛影”,并见指压样充盈缺损,造影剂明显外漏,见一不规则管道与横结肠相通,造影剂进入横结肠,横结肠和升结肠部分显影(图 1)。钡灌肠示:横结肠变窄,黏膜结构明显紊乱,边缘不规则样“龛影”,病变累及全部横结肠,未见造影剂经上述“瘘管”进入胃内(图 2)。病理检查:横结肠溃疡,少许纤维组织增生,并有肉芽组织形成。诊断:横结肠克罗恩病伴结肠胃瘘。

手术切除病变肠段与瘘口,行肠吻合术,同时行胃修补缝合。术后半个月恢复出院,2 个月未见复发。

讨论 肠瘘是克罗恩病的常见并发症,发生率为 17%~50%^[2]。其病变累及肠壁全层,并穿破邻近空腔脏器或直达

腹壁,主要是肠与肠之间瘘^[1]。结肠胃瘘比较少见,可能与克罗恩病好发于回肠末端,距离胃的解剖位置较远,受胃下方横结肠系膜阻隔以及胃壁相对较厚不易穿破等有关。

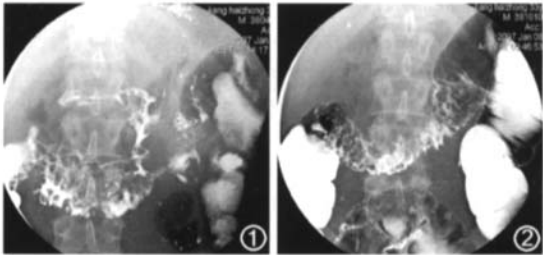


图 1 造影剂呈不规则管状由胃流入结肠内 图 2 横结肠变窄,边缘不规则样“龛影”

克罗恩病的结肠胃瘘早期症状较为隐匿。本例克罗恩病局限于横结肠,结肠镜、胃镜、钡灌肠检查均未发现瘘口,而上消化道钡餐检查见钡剂自胃窦大弯侧经瘘管流入结肠内,可能是由于胃壁较厚,收缩力强,胃内压高于结肠内压所致。这提示胃镜、结肠镜检查容易漏诊。

参考文献

[1] 任建安,陶庆松,王新波,等. 克罗恩病并发肠瘘的诊断与治疗. 中华胃肠外科杂志,2005,8(2):117-120.

[2] Lichtenstein GR. Treatment of fistulizing Crohn's disease. Gastroenterology,2000,119(4):1132-1147.

(收稿日期: 2007-08-06)
(本文编辑: 毛蜀)