维普资讯 http://www.cqvip.com

以表阿霉素为主治疗恶性肿瘤70例的疗效

第一医院外科 时 德 白麟祥

提 要 本文报道以表阿霉素为主治疗恶性肿瘤70例的疗效。近期疗效中，以恶性淋巴瘤的疗效最好，总有效率92.9%。对其他肿瘤也有相当的疗效。毒性反应有骨髓抑制，脱发等，对心脏毒性并不大

关键词 表阿霉素；恶性肿瘤；化学治疗

中图分类号 R730.53

表阿霉素（epirubicin，EPI）是蒽环类抗癌抗生素的一个新的衍生物，化学结构与阿霉素（adriamycin，ADM）相似，但毒副作用较ADM有所降低，特别是对心脏的毒性。EPI除对ADM敏感的肿瘤外，对少数ADM不敏感的肿瘤如胰腺癌，直肠癌、头颈部癌和黑色素瘤也有一定疗效。

我院外科1987年2月～1990年2月应用以表阿霉素为主的化疗方案，治疗恶性肿瘤70例，现报道如下。

材料与方法

1. 病例选择

所有病例均经病理检查证实为恶性肿瘤，其中男性42例，女性28例。年龄最小19岁，最大68岁，疾病分组如下：

（1）第一组47例，曾经手术、放疗及/或其它药物治疗后复发转移的病人。见表1。

（2）第二组8例，经姑息性手术后。见表2。

（3）第三组15例，经根治性手术后，见表3。

表1 经手术、放疗及（或）其它药物等治疗后复发转移组的近期疗效

肿瘤类型	例数	完全缓解 (CR)	部份缓解 (PR)	有效率 (%)
恶性淋巴瘤	14	9	4	92.9
直肠癌术后肺转移	4	2	2	
小腿横纹肌肉瘤术后肺转移	4	1	2	
腹膜后脂肪肉瘤术后肺转移	5	2	2	
胃癌术后局部复发转移	9	2	5	
胃平滑肌肉瘤术后腹膜转移	1	1	0	
腹膜后神经母细胞瘤术后及放疗后骨盆、股骨转移	1	0	1	
甲状腺癌术后复发	2	0	2	
乳癌术后伴肺胸膜转移	2	0	1	
小腿鳞癌术后肺转移	1	0	1	
颈部血管外皮细胞肉瘤放疗后复发	1	0	1	
晚期肝癌	3	0	1	

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 2　姑息性手术后组的近期疗效

肿瘤类型	例数	完全缓解(CR)	部份缓解(PR)
背部脊索瘤	1	1	0
直肠癌	2	2	0
胃癌	3	3	0
乙状结肠癌	1	1	0
胰体癌	1	1	0

表 3　根治性手术后组的近期疗效

肿瘤类型	例数	完全缓解(CR)	部份缓解(PR)
胃癌	7	7	0
直肠癌	3	3	0
乙状结肠癌	2	2	0
乳癌	1	1	0
下肢滑膜肉瘤	1	1	0
下肢横纹肌肉瘤	1	1	0

2．药物

所用表阿霉素盐酸盐为意大利Farmitalia Carlo Erba制药厂生产，为桔红色粉末状结晶，每安瓶10mg，用时以生理盐水10ml稀释后，溶于5%葡萄糖盐水300ml中静脉滴注。

3．治疗方案

本项观察为前瞻性临床研究，主要化疗方案如下：

（1）CEOP方案：用于恶性淋巴瘤。

CTX　600mg/m²，静注，第1、8天。

EPI　50mg/m²，静注，第1天

VCR　1mg/m²，静注，第1、8天

PDN　60mg/m²，口服，第1、8天

（2）CEO方案，用于除恶性淋巴瘤外的其他恶性肿瘤。

CTX　200-400mg/m²，静注，第2-3天

EPI　30-50mg/m²，静注，第2-3天

VCR　1mg/m²，静注，第1天

以上两种方案治疗时，同时口服异搏停，每天80-120mg，或硫氮卓酮每天90-180mg。

4．疗程

恶性淋巴瘤采用CEOP方案，每3—4周重复一次，共进行6—8个周期，休息2—3月后，再进行6—8个周期。其他恶性肿瘤采用CEO方案，每4周重复一次，共进行10个周期，休息6个月后再进行5—10个周期。

5．疗效及毒性

治疗前各例均作全面检查，包括肝肾功能、心电图及血常规加血小板计数。治疗开始后，每隔2日作血常规，每隔4日作血小板计数，连续2—3周。24例治疗前后作超声心动图检查。一般疗效及毒性按世界卫生组织（WHO）制定的通用指标及分级判定[1]。

6．随访　全部病例治疗后均得到随访。

结　果

1．疗效

（1）第一组病例的近期疗效见表1。从中可以看出，对恶性淋巴瘤的疗效最好，总有效率92.9%。14例中，CR9例，PR 4例，1例无效，该例以往已进行多次其他药物化疗和放疗。CR的9例，疗程均在5个周期以上。直肠癌术后肺转移的4例中，2例肺转移灶完全消失，2例缩小或减少。小腿横纹肌肉瘤术后肺转移的4例中，1例肺转移灶消失，2例缩小，另1例在治疗第一周期后，肺转移灶无变化，但发生脑转移。腹膜后脂肪肉瘤术后复发的5例，2例肿块完全消失，均为早期复发肿块较小病例，且治疗在5个周期以上。2例稍有缩小，1例无变化。胃癌术后复发转移的9例中，2例经CT检查，局部肿块完全消失，5例明显缩小，合并有肝转移的2例，治疗后无变化。胃平滑肌肉瘤术后腹膜转移例，经再次手术后采用本方案化疗，至今已生存4年2个月。腹膜后神经母细胞瘤术后及放疗后7年骨盆及左股骨中段转移例，治疗10个周期后，原左股骨中段转移灶有新骨形成。休息6个月后，发现第七胸椎有转移，再次化疗5个周期，病情稳定，但胸椎转移灶无变化，目前仍在化疗中。甲状腺滤泡状癌术后局部复发2例，均有气管受压，呼吸困难，治疗2个周期后，肿块均有缩小，呼吸有改善。乳癌伴肺、胸膜转移的2例，1例肺内转移灶缩小，胸水减少，1例无变化。小

维普资讯 http://www.cqvip.com

腿鳞癌术后肺转移例及颈部血管外皮细胞肉瘤放疗后复发例，治疗后病灶均有不同程度的缩小。肝癌3例均为巨块型，剖腹探查后无法切除，1例治疗4个周期后，B超检查缩小30%，另2例无变化。

（2）第二组病例的近期疗效见表2。这组病例术中淋巴结未彻底清除或局部病灶切除不彻底。术后2周开始化疗，治疗10个周期，随访12—20个月，经CT、B超、胃镜及钡灌肠等检查，残留病灶及/或淋巴结无明显增大。

（3）第三组病例的近期疗效见表3。这组病例均作根治性手术，术后2周开始化疗，治疗10个周期，随访5—22个月，未见明显复发。

2．治疗后生存情况

全组70例中，目前生存51例，死亡19例。治疗有效的病例（CR+PR）60例中，生存49例(81.7%)，治疗无效病例10例中，生存2例(20%)。

3．毒性反应

本组病例毒性反应均较轻。以表阿霉素为主的化疗方案对骨髓是有抑制的。治疗后白细胞、血红蛋白及血小板有不同程度下降，分别占40.0%、44.2%及12.9%。一般均在1—3周内恢复至正常，未发现有因毒性致命的病例。消化道反应是常见的，恶心、呕吐占72.8%，但腹泻、口腔炎、转氨酶升高者较少。三分之二以上病例有不同程度的脱发(77.1%)。3例有神经肌肉症状，如指（趾）尖麻木，4例有心律不齐，但均不严重，也不影响治疗的完成。1例39岁男性，治疗1个周期后，发生Ⅱ°房室传导阻滞，3周后恢复，改用其他化疗方案。作超声心动图的24例，治疗前后心脏无变化。

讨　论

1．表阿霉素的发展

肿瘤的药物治疗目前已成为肿瘤综合治疗中的一个重要手段，寻找更有效的新药，改进用药方法，是当前的一个迫切课题。六十年代进入临床的蒽环类化合物是肿瘤药物治疗的里程碑[2][3]。第一代蒽环类化合物为柔红霉素(daunorubicin, DNR)。第二代为阿霉素（adriamycin, ADM），但对骨髓和心脏毒性较大。1975年Arcomome等研制成功了表阿霉素（epirubicin, EPI)。表阿霉素和阿霉素的区别是在氨基醣部分4′位的OH基由顺式变成了反式，这种立体结构上的细微变化，使骨髓和心脏的毒性有相当的差异。

2．表阿霉素的疗效

表阿霉素进入临床试用以来，已在欧、美、亚洲和拉丁美洲许多国家取得了临床资料。从现有资料表明，表阿霉素对阿霉素敏感的肿瘤如乳腺癌、恶性淋巴瘤、软组织肉瘤、胃癌、卵巢癌、肺癌等均有效，对阿霉素不敏感的肿瘤，如胰腺癌、直肠癌、头颈部癌、黑色素瘤也有一定的疗效。

从本组治疗结果来看，对恶性淋巴瘤效果较好，治疗的14例中，CR9例，PR4例，有效率92.9%。对复发转移病例，多数能延长生存期。1例腹膜后神经母细胞瘤，术后及放疗后7年骨盆、股骨中段转移，治疗10个周期后，原股骨中段转移灶处有新骨形成，病人至今带瘤又生存了二年半。对姑息性手术组，使用以表阿霉素为主的化疗10个周期，随访12—20个月，残留病灶和/或淋巴结无明显增大，病人带瘤生存。对根治性手术组，使用10个周期，随访5—22个月，经CT、B超、胃镜及乙状结肠镜等均未见明显复发和转移。但这是由于根治性手术的效果，还是加用化疗的效果呢？为此，我们与1984—1986

维普资讯 http://www.cqvip.com

年作根治性手术的21例病例（胃癌9例，直肠癌7例，盲肠癌5例）作了对比。该21例根治性手术后，由于各种原因未能加用化疗，随访中，18例1年以内均有不同程度的局部复发或转移，3例胃原位癌随访3年未见复发。由此来看，根治性手术后加用化疗确能提高疗效。由于本组病例较少，随访时间尚短，有待进一步观察。

从我们治疗的有限经验来看，认为下列因素影响疗效：（1）以往曾经放疗或其他药物化疗者，疗效较未进行上述治疗者差；（2）化疗在2—3个周期后即可看出效果，第一组47例中，CR17例化疗均在5个周期以上，因而治疗周期在5个以上，疗效较佳；（3）手术后早期使用效果较好。本组姑息性手术2周后使用者比复发转移组好。

表阿霉素首先由意大利和美国分别进行工期临床试用[4]，结果表明多数病人能够耐受的剂量为75—90mg/m²，三周给药一次。另一给药方法为40—50mg/m²，连续两天，三周给药一次，均为静脉冲入。由于本组病例既往作过手术、化疗或放疗，体质均较弱，骨髓功能已经低下，又由于我们经验不足，故本组使用表阿霉素剂量为30—50mg/m²，从结果来看毒副作用不明显，目前我们已开始加大剂量，估计疗效会更好。

3．表阿霉素的作用机制[2][4]

作为蒽环类化合物主要作用机制是直接嵌入DNA核碱对之间，干扰转录过程，阻止mRNA的形成而起到抗肿瘤作用，它既抑制DNA的合成，又抑制RNA的合成，故对细胞周期各阶段均有作用。表阿霉素对细胞膜和运转系统都有作用，但最主要的作用部位还是细胞核。

4．表阿霉素的药物动力学和代谢[2][4]

从动物实验表明，表阿霉素较阿霉素在体内代谢快、排出快。表阿霉素血浆半衰期为30h，阿霉素为43h，血浆廓清率表阿霉素为1400ml/min，而阿霉素为880ml/min。

表阿霉素和阿霉素一样，主要经胆道排泄，48h尿中排出10%，4天内胆道排出40%，其中绝大部分以表阿霉素的原形及葡萄糖醛酸的结合物排出，这种结合发生在表阿霉素氨基糖苷的第4′位置上的OH基，而在阿霉素则未发现这种结合，这可能部分解释了表阿霉素排出较快，药物动力学不同及急性毒性较低的原因。表阿霉素不能透过血脑屏障，肾功能正常与否对表阿霉素的药代动力学影响不大，表阿霉素主要由肝胆系统排出，故肝功能受损的病人应减低剂量。

5．表阿霉素的毒副作用

表阿霉素与阿霉素的主要毒副作用是骨髓抑制和心脏毒性。在动物实验中，给小鼠相等剂量的表阿霉素和阿霉素，在高剂量时，阿霉素组有10%死亡，而表阿霉素组全部存活。治疗期间及治疗后10天，阿霉素能引起明显的QRS波增宽，而表阿霉素则不明显。通过多种模型均证明表阿霉素的心脏毒性低于阿霉素，而且治疗指数较高。Bristow等[5]报道蒽环类抗癌药的心脏毒性作用与心肌细胞Ca^{2+}通道的损伤有关。表阿霉素与细胞可交换Ca^{2+}池的变化有线性依赖性关系。因而我们在使用表阿霉素时，同时使用钙通道阻滞剂，以减轻心脏的毒性。心脏和肝脏均为供血丰富的中央室器官，血药浓度对其更直接、更显著的影响，过高的血药浓度对这些器官的毒性也更明显，因而有作者将文献报道的表阿霉素常用剂量70—90mg/m²，分两次于两天内给患者静脉冲入，较一次静脉冲入血浓度低，这样可减轻药物对心脏和肝脏等重要器官的毒副作用[6]，因而我们采用分次给药方法。使用这种方法，本组治疗后白细胞、血红蛋白及血小板下降程度分别为40%、44.2%、12.9%，比一般报告为低[5]。对心脏毒性也较小，4例有心律不齐，仅1例Ⅰ°房室传导阻滞，该例表阿霉素总量仅30mg，估计与个体差异有关。Praga等[7]

维普资讯 http://www.cqvip.com

统计了全世界范围表阿霉素临床试用的资料，在1500例以上病人中有145例积累剂量超过520mg/m²，其中5例发生心力衰竭，这5例都是总剂量超过1000mg/m²，因而估计表阿霉素产生心脏毒性的积累剂量约为阿霉素的2倍。Bonadonna等[8]比较了阿霉素与表阿霉素的骨髓毒性，认为后者的毒性较低。本组治疗后白细胞下降占40%，大多在2.0—3.999×10⁹/L之间。

6. 表阿霉素使用时的注意事项

（1）表阿霉素为桔红色粉末状结晶，可溶于水。在生理盐水中稳定。当pH为7时呈桔红色，如pH>9时，则变为兰紫色。表阿霉素在4℃避光至少可保存一年以上，冷冻干燥的制剂在室温下可保存三年，但在日光下，高温和高湿度下不稳定，故表阿霉素宜在低温避光下保存。我们在静脉滴注时，采用黑纸遮光，避免阳光直接照射。在使用过程中，宜单独滴注，切忌与碱性药混合，否则可迅速分解成有色素的混合物。

（2）表阿霉素对组织有强烈的刺激作用，注射时若渗漏至血管外，易引起剧烈疼痛，甚至坏死。我们使用时，均先滴注生理盐水100—200ml，肯定无渗漏时，再加入表阿霉素。万一渗漏至血管外时，立即用0.5%利多卡因10—15ml加苄胺唑啉5—10mg作周围封闭，除止痛外，或许对改善局部组织缺血有助。

参考文献

[1] 中国医学科学院肿瘤医院内.科临床肿瘤内科手册 北京人民出版社 1987; 13

[2] 孙燕，韩锐主编 肿瘤化学治疗新进展 山东科学技术出版社 1987; 139-144

[3] Ogawa M, et al. Adriamycin, its expanding role in cancer chemotherapy. Excerpta Medica Amsterdam-Priceton-Geneva-Tokyo. 1984; 3

[4] 孙燕.江西肿瘤 1985; 1:66

[5] Bristow MR, et al. Cancer 1982; 50:32

[6] 谢雪怡，等.中国临床药理学杂志 1988; 1:6

[7] 孙燕，等.实用肿瘤学杂志 1989; 3:141

[8] Bonadonna G. Advances in anthracycline chemotherapy: Epirubicin. Milano: Masson Italia Eitori. 1984; 3

（收稿日期1990-10-04）

RESULTS OF EPIRUBICIN CONTAINING REGIMENS IN THE MANAGEMENT OF 70 CASES OF MALIGNANT TUMORS

Shi De, et al.

Department of general Surgery, The First Hospital

A prospective study on a new antibiotic antineoplastic drug Epirubicin (pharmorubicin, EPI) in the management of malignant tumors was carried out from February 1987 to February 1990.

Diseases divided into three groups: (1) 47 cases, recurrences/metastases of the initial tumor, after treatment of operation, radiation or other antineoplastic drug; (2) 8 cases, after palliative operation; (3) 15cases, after radical operation.

The response rate was 92.9% for malignant lymphoma. The EPI containing regimens were also effective in the patients with gastro-intestinal cancer, breast can-

维普资讯 http://www.cqvip.com

三向锥度螺纹髋臼定位器尸髋手术报告

第一医院骨科 游瑞章、吴绍尧、蒋电明
重庆长安机器厂工具分厂 王世铮、丁再清、罗万全

提 要 本报告系将三向锥度螺纹髋臼定位器，用于33个尸髋的手术结果。其目的系熟悉本器械的性能，了解手术中所存在的问题，借以指导临床工作。33次手术中成功29次，成功率为87.6%

关键词 人工髋臼；锥度螺纹铣头；
中图分类号 R683.3

目前国内外有关全髋置换手术文献中，都涉及人工髋臼的置入方向问题[1]，指出必须向下向外各45°，向前10[2]。他们仅凭经验与目测法予以安置，都不能科学地、准确定量地三向一次定位。作者为了全陶瓷人工髋关节人工陶臼能一次三向定位[3]，而研制本文所介绍的器械，用于尸体髋关节手术33次，成功29次，成功率87.6%。

研究方法

取33侧经福尔马林处理的成年尸体髋关节，予以解剖，充分显露髋臼。再将尸体侧卧，使双髂前上棘连线垂直于手术台。

安装三向锥度螺纹髋臼定位器于手术台上，调整器械方位，使其向外45°、向下45°、向前10°。这三个方位均明显标明数字，显示在器械上。

测量髋臼后，取大于髋臼直径1～4mm之绞刀对髋臼整形，使其塑造成半球形，再用大于绞刀直径0～4mm之铣刀，刻制髋臼，使其有锥度螺纹状，选取与铣刀直径相同或约大于0～3mm之陶臼。予以旋入。

结果

作者将人工陶臼密合的程度分为三等，即牢固(用手不能摇动)、较牢固（稍能摇动陶臼)、松弛（用手能取出陶臼)。又将手术效果分为：

优—方向、密合程度均皆牢固；
良—方向欠佳，密合较牢固；
可—方向不佳，密合较牢固；
劣—可用手取出陶臼。

在33侧髋臼手术中，优29侧(占87.6%)，劣4侧(占12.4%)。

讨论

1. 尸体年龄，性别，左右侧手术选择问题

本手术目的仅在尸髋上试用器械的可靠性。对年龄，性别及左右侧未作特殊选择。仅就重庆医科大学解剖系库存尸体随机使

cer and sarcoma, etc. The main side effectsof EPI containing regimens were also analysed, and the dose-limiting toxicity was still bone marrow depression. Only one patient showed Ⅰ° A-V block. The role of EPI in chemotherapy of common malignancies was discussed

KEY WORDS Epirubicin; Malignant tumor; Chemotherapy