

脂肪乳剂在肿瘤治疗中的应用

吴建生¹⁾ 花天放²⁾ (①上海市宝山区罗店医院, 上海 201908; ②上海市第一人民医院, 上海 200080)

脂肪乳剂是重要的肠外营养制剂, 具有含热量高、等渗、提供必需脂肪酸, 不从尿液丢失, 在体内氧化无需胰岛素, 促进人体免疫功能及有明显的节氮效应等优点。还可以克服静脉营养以葡萄糖作单一能源所产生的代谢副作用。脂肪乳剂主要由精制大豆油、乳化剂磷脂和渗透物质甘油组成。脂肪乳剂的乳滴与天然乳糜微粒相似, 可经周围静脉输入, 产能物质为甘油三脂和甘油。每克甘油三脂产能 9 大卡, 以较少的容积提供高密度能源。

1 脂肪酸与肿瘤

脂肪乳剂在体内被脂蛋白酶(LPL)水解成游离脂肪酸(FFA)和甘油, FFA 再与血清蛋白结合成脂蛋白运送到组织中氧化。脂肪酸为无分支的具有偶数碳原子的脂肪族羧酸, 按碳原子数目不同, 可分为短链(2~4c)、中链(6~10c)及长链(12~26c)脂肪酸; 按是否含双键和双键数目的多少, 分为饱和脂肪酸、单不饱和脂肪酸及多不饱和脂肪酸(PUFA); PUFA 又可根据不饱和和双键的位置分为 n-3 和 n-6PUFA。红花油、大豆油和玉米油等植物油富含 n-6PUFA, 鱼油富含 n-3PUFA。天然鱼油以及多胺合成抑制剂可更有效地抑制 n-6PUFA 的促癌作用^[1]。大量研究表明, 脂肪酸可以直接结合到肿瘤细胞膜上, 使细胞膜的脂肪酸组成发生明显改变^[2]。脂肪酸除对肿瘤细胞直接作用外, 还可通过影响肿瘤细胞和人体免疫细胞的结构和功能而起免疫调节作用。高脂饮食一直被认为与某些肿瘤的发生有关, 但在 70 年代进行的流行病学调查未发现饮食中摄入的脂肪总量与肿瘤发生率有相关性, 却意外地发现 n-3PUFA 可以抑制某些肿瘤的发生和发展^[3]。n-6 系统白三烯是强力炎症脂质介质, 主要来自廿碳四烯酸, 给富含 n-3 脂肪酸(鱼油)可产生来自 n-3 系列生物活性较低的白三烯。Senkal 等^[4]报道腹部大手术后 TPN 支持给予 n-3 脂肪酸对周围血相白细胞合成白三烯的影响。20%脂肪乳剂(MCT:LCT:鱼油=5:3:2), 对照组(MCT:LCT=5:5)输注五天, 结果刺激白细胞后, 鱼油组病人 LTB₅ 和 B₅ 异构体生成明显增加, 表明静脉给予 n-3 脂肪酸具有明显抗炎作用, 有益于机体的防御和应激代谢的改善, 结直肠癌肿瘤术后病人应用 20%MCT/LCT 脂

肪乳(含 4% 鱼油), 免疫分析表明鱼油组 LTB₅ 水平明显升高, 并有明显调节血脂组成和类廿烷酸释放的效应。Wigmore^[5]对 18 例胰腺癌恶液质病人, 喂饲鱼油胶囊每日 12 克, 应用一个月, 14 例病人体重稳定或稍有增长, 阻遏了体重下降的势头。体重增加同时 C-反应蛋白明显下降, 总静息能量消耗无改变, 但其减少和体重下降有明显负相关。作者认为口服鱼油可阻遏肿瘤恶液质病人的体重下降。

2 脂肪乳剂与抗癌药物

肿瘤细胞对传统的抗癌药物产生耐药是临床上常见的难题, 在探索 PUFA 对耐药肿瘤细胞的影响中, Plumb 等^[6]发现 EPA 和 γ -亚麻酸分别与顺铂、阿霉素合用可以抑制耐这两种药物的肿瘤细胞的生长。但进一步研究证明, PUFA 与抗癌药物之间只有相加作用, 无增强作用, PUFA 本身的细胞毒作用是抑制肿瘤细胞生长的原因。

抗癌药物呋喃氟尿嘧啶(FT-207)是 5-FU 的潜在活化衍生物, 对胃癌、肠癌、肝癌、白血病等有较好的疗效, 为了提高其抑瘤率及靶向性, 将其制成 FT-207 脂肪乳剂。采用薄层层析紫外分光光度法测定 FT-207 在脂肪乳剂中的含量变化。并用线性变温法、经典恒温法对其化学稳定性进行了研究。测得 FT-207 水解活化能力 $103.52\text{KJ} \cdot \text{mol}^{-1}$; 25°C 时的化学稳定性 $t_{0.9}$ 为 24.3d ^[7]。FT-207 以较快的速度分解生成另外一种抗癌有效成分 5-FU, 而 5-FU 则以极缓慢的速度进一步分解^[8]。

近年来脂肪乳剂作为药物载体应用越来越广泛, 脂肪乳剂作为靶向性疗法的载体是有以下特点: ①作为油相的精制豆油及作为乳化剂的豆磷脂对人体无毒, 可以代谢; ②可以增加药物的稳定性; ③具有降低毒性和刺激性, 延长药效时间等优点。脂肪乳剂作为药物的载体, 是药效的持续化和靶向性。Abdel-Aziz 等将抗癌剂 NSC278214 制成乳剂可使药效持续时间增加几倍, 并且使药物在水中的稳定性提高 100 倍。静滴的脂肪乳的液滴可以很快地暂时积聚在肝和脾的网状内皮细胞, 可持续 24 小时, 并被网状内皮巨噬细胞(RES)清除。乳剂比溶液制剂可提高在淋巴结中药物浓度, 从而提高癌症化疗效果^[9]。乳剂形式的 FT-207 已用于临床。

高龄颅内肿瘤患者的治疗(145例回顾分析)

刘伟国 沈宏 张建明 付伟明 陈高 赵学群 吕世亭 (浙江医科大学附属第二医院,杭州 310009)

高龄患者全身主要脏器包括脑功能有不同程度的衰退,其临床表现的特殊性决定了治疗有别于年轻病人。本文就我院收治的145例患者讨论如何提高高龄颅内肿瘤患者的治疗效果,降低死亡率。

1 临床资料

一般情况 本组男96例,女49例,男女之比2:1。年龄60岁~78岁,平均65.2岁,其中60岁~69岁126例,70岁以上19例。病程2个月~12年,平均27个月。所有病人均由CT、MRI证实。

病理类型 获病理诊断142例,肿瘤位于幕上111例,其中脑膜瘤44例,胶质瘤35例,转移瘤16例,垂体瘤10例,三叉神经鞘瘤2例,松果体瘤、颅咽管瘤、错构瘤、脉络膜乳头状瘤各1例;幕下肿瘤31例,其中听神经鞘瘤17例,桥小脑角脑膜瘤5例,转移瘤和小脑髓母细胞瘤各2例,小脑血管母细胞1例。小脑胶质瘤4例,其中1例由幕下向幕上发展。

入院前合并其他疾病及误诊情况 本组老年患者术前患有冠心病16例,高血压11例,糖尿病5例,肾功能减退3例,老年甲亢2例,卵巢肿瘤1例。误诊31例(占21.3%),其中误诊为脑血栓形成14例,脑出血6例,脑动脉硬化4例,颈椎病3例,视乳头炎、白内障、老年性痴呆、美尼尔氏综合征各1例。

治疗方法和结果 本组除3例(恶性胶质瘤1例、转移瘤2例)行伽玛刀治疗外,余142例均行开颅手术。全麻选择104例,局麻或针麻38例。手术途径:幕上肿瘤骨瓣开颅106例,垂体腺瘤经口蝶手术5例。幕下肿瘤枕下正中切口4例,旁正中切口4例,乳突后旁正中切口20例。幕上下联合切口5例。幕下肿瘤均做骨窗开颅术。肿瘤肉眼全切102例,次全切除21例,大部切除19例。其中21例用显微手术切除肿瘤。手术后死亡7例(4.8%),其中术后合并肺部感染2例,消化道应激性溃疡和肾功能衰竭3例,下丘脑反应1例,冠心病心肌梗塞1例。出院时神经功能较前恢复、颅内高压症状缓解123例,合并神经功能缺失(肢体轻瘫、视力障碍、面部麻木、口角歪斜)12例。

2 讨论

由于老年患者伴有不同程度的脑萎缩、动脉硬化,有时合并其他脏器的疾患如高血压、糖尿病、颈椎病等,因此老年

脑肿瘤在早期常易漏诊或误诊,本组入院前误诊率达21.3%。对老年人新出现的神经系统症状或原有症状加重者,必须进行较详细的检查,及时行CT或MRI头颅扫描以便早期发现、明确诊断。

对已有临床神经系统症状和体征的颅内肿瘤,原则上均可考虑手术治疗,以切除肿瘤、缓解症状、明确病理、延长生存期、改善生存质量。但术前必须作充分准备,评估重要脏器的功能状态及手术耐受情况,纠正老年患者的各种病理生理情况,如控制血压、血糖。本组16例此类病人均在正规内科治疗后恢复正常再行手术治疗。对冠心病心肌缺血、心律失常病人尤需注意,本组1例因术后并发心肌梗塞而死亡。对手术耐受性较差的老年患者,术中需做心电图、血氧饱和度、神经电生理等监护。肿瘤较浅表、较小位于功能区或伴有囊性病变更时,可行局麻或针麻,以减少麻醉对全身各系统的影响,术中观察病人的神经功能状态。本组38例(大脑半球凸面、部分矢状窦旁的较小的脑膜瘤、胶质瘤和部分囊性血管母细胞瘤)在局麻或针麻下手术,术后反应小,疗效较满意。

对肿瘤范围较大,部位深在、血供丰富、不合作的患者,需在全麻下手术。我们对经口蝶垂体腺瘤(5例),经翼点鞍区肿瘤(垂体腺瘤、颅咽管瘤4例)和经枕下乙状窦后桥小脑角肿瘤(听神经瘤和脑膜瘤12例)作了显微肿瘤切除(全切或次全)术,术后神经功能恢复良好。而非显微切除的肿瘤中,有1例桥小脑角听神经瘤术后因后组颅神经损伤,误吸引起肺炎死亡;另一例巨大垂体腺瘤术后死于下丘脑反应。老年患者如肿瘤位于重要结构部位或诊断为单个或多个脑转移瘤者,亦可用伽玛刀治疗,本组3例术后3个月MRI复查均见病灶缩小。因此,对高龄颅内肿瘤的病人,尤其对位置深在的,重要脑神经血管部位的肿瘤更需用微侵袭的观点进行治疗。

老年患者术后需加强管理,防止各种并发症的发生。由于老年人血管硬化,管壁通透性增强,肺功能减退,因此术后易发生脑缺血、缺氧、肺部感染,加重脑水肿。高渗性脱水剂甘露醇的使用宜少量,一般每小时为0.25g/kg~0.5g/kg,尤其在合并应激性溃疡,消化道出血时,应注意水、电解质平衡及继发肾功能衰竭。本组中有3例因合并消化道出血和肾功能衰竭而死亡。对恶性脑胶质瘤、转移瘤及恶性脑膜瘤和部分切除的垂体腺瘤术后应放疗。

(收稿:1997-04-08;修回:1997-05-20)

14 Monson JR. Immunorestorative effect of lipid emulsions cluring total parenteral nutrition. Br J Surg, 1986, 73: 843.
15 陆巧,王吉甫. 进展期胃癌根治术后 TPN 支持对机体细胞免疫功能的影响. 临床外科杂志, 1995, 5: 251.
16 Istfan NW, Wan JM, Bistran BR. Nutrition and tumor

promotion; in vivo methods for measurement of cellular proliferation and protein metabolism. J P E N, 1992, 16: 76.
17 Mainous MK, Deitch EA. Nutrition and infection. Surg Clin Nor Am, 1994, 74: 659.
(收稿:1997-04-28;修回:1997-07-11)