4　赵红霞,赵丹丹,赵钰冰. IOL-Master 和 A 超测量人工晶体度数的两种方法比较[J]. 昆明医学院学报,2011,32(1):120 - 123.
5　马红蕾,张　斌,蔡素珍,等. 硅油填充眼 IOL-Master 与改良 A 超人工晶体度数测量比较[J]. 临床和实验医学杂志, 2013,12(5):328 - 329,332.
6　王　晶,武　芹,吴　昊,等. 客观视觉质量分析系统测量人工晶体伪调节力的临床研究[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报,2015,29(3):84 - 85,89.
7　李　莉,蓝倩倩,王　璐. 非球面散光型人工晶状体植入治疗合并角膜散光白内障患者的临床研究[J]. 中国临床新医学,2016,9(1):1 - 5.
8　冯晓霞,丘亮辉,蓝诚红. 光学相干生物测量仪测量人工晶体度数准确性的观察与护理[J]. 护理实践与研究,2016,13(5):84 - 85.

[收稿日期　2016 - 12 - 07][本文编辑　黄晓红]

博硕论坛 · 论著

射频热疗联合化疗治疗恶性消化道肿瘤的疗效和安全性探讨

赵胜男,　夏兴洲,　司远方,　吴诗文,　李金丽

作者单位: 450052　河南,郑州大学第五附属医院消化内科
作者简介: 赵胜男(1990 -),女,在读研究生,研究方向:胃癌的临床基础研究。E-mail:1002071760@ qq. com
通讯作者: 夏兴洲(1964 -),男,医学硕士,主任医师,研究方向:胃癌的临床基础研究。E-mail:Zhougxia@ 163. com

[**摘要**]　**目的**　探究射频热疗联合化疗治疗恶性消化道肿瘤的临床疗效及安全性,分析其对患者消化道症状、血清肿瘤标志物的影响。**方法**　选取 2014-05 ~ 2015-12 该院收治的恶性消化道肿瘤患者 82 例,随机分为对照组($n = 41$)和观察组($n = 41$)。对照组给予常规化疗方案治疗,观察组在对照组的基础上联合射频热疗治疗,4 周为 1 个疗程。治疗 3 个疗程后,比较两组临床疗效以及治疗前后两组消化道症状改善情况,另检测两组治疗前后血清肿瘤标志分子水平的变化,统计并分析治疗期间两组不良反应发生情况。**结果**　观察组临床疗效优于对照组($P < 0.05$)。与治疗前比较,治疗后两组食欲减退、恶心呕吐、吞咽不适、胃腹痛及腹泻等症状评分均明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),但治疗后两组间上述症状评分差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 19-9(CA19-9)及癌抗原 72-4(CA72-4)水平均显著降低($P < 0.01$),且观察组显著低于对照组($P < 0.01$)。治疗后两组神经毒性、白细胞减少、胃肠道反应及肝功能损害等不良反应发生率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论**　射频热疗联合化疗可显著改善恶性消化道肿瘤患者消化道不适症状,有效降低患者血清肿瘤标志分子水平,且不会增加不良反应,具有明显协同作用,疗效显著优于单用化疗。

[**关键词**]　恶性消化道肿瘤;　射频热疗;　化疗;　消化道症状;　不良反应
[**中图分类号**]　R 735　[**文献标识码**]　A　[**文章编号**]　1674 - 3806(2017)12 - 1158 - 04
doi:10. 3969/j. issn. 1674 - 3806. 2017. 12. 09

Clinical application of radiofrequency thermotherapy in combination with chemotherapy in malignant gastrointestinal tumors　*ZHAO Sheng-nan, XIA Xing-zhou, SI Yuan-fang, et al. Department of Gastroenterology, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Henan* 450052, *China*

[**Abstract**]　**Objective**　To evaluate the short-term efficacy and safety of radiofrequency hyperthermia combined with chemotherapy in the treatment of advanced gastrointestinal cancer, and to analyze the effect of radiofrequency hyperthermia and chemotherapy on the symptoms of digestive tract and serum tumor markers. **Methods**　Eighty-two patients with malignant gastrointestinal tumors were collected in our hospital from May 2014 to December 2015, and were randomly divided into the control group($n = 41$) and the observation group($n = 41$). The control group was given conventional chemotherapy treatment, and the observation group received the same treatment as the control

group plus radiofrequency hyperthermia therapy. Both of the two groups were treated for 4 weeks for 1 course. The clinical efficacy, the improvement of gastrointestinal symptoms, the changes of serum levels of tumor markers and the incidence of complications were compared between the two groups 3 courses after the treatment. **Results** The curative effect of the observation group was better than that of the control group($P<0.05$). Compared with those before treatment, the scores of losing appetite, nausea and vomiting were significantly lower after treatment in both of the two groups($P<0.05$ or $P<0.01$), however, there were no significant differences in these scores between the two groups after treatment. After treatment, the levels of serum CEA, CA125, CA19-9 and CA72-4 in the two groups were significantly lower than those before treatment($P<0.01$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions such as neurotoxicity, leukopenia, gastrointestinal reaction and liver function damage between the two groups after treatment($P>0.05$). **Conclusion** Radiofrequency hyperthermia combined with chemotherapy can significantly improve the gastrointestinal symptoms, effectively reduce the levels of serum tumor markers but does not increase the adverse reactions in the patients with gastrointestinal cancer, which has significant synergies and better clinical effect than chemotherapy alone.

[**Key words**] Malignant gastrointestinal tumors; Radiofrequency thermal treatment; Chemotherapy; Gastrointestinal symptoms; Adverse reactions

晚期恶性肿瘤患者往往失去了手术治疗机会，因而综合治疗对其尤为重要。正常组织细胞对温度的安全临界值约为 45 ℃，可长时间耐受 42 ~ 43 ℃的高热，而肿瘤细胞则可于 42 ℃下被快速杀灭。射频热疗可杀灭肿瘤细胞，并可提高机体对肿瘤放、化疗的敏感性[1,2]。杨亚清等[3]研究结果显示，化疗对富氧细胞敏感，而射频热疗对乏氧细胞敏感，射频热疗联合化疗具有明显的协同作用，两者联合既可杀灭富氧细胞又可杀灭乏氧细胞，已成为新型的肿瘤治疗模式。本研究旨在探讨射频热疗联合化疗治疗恶性消化道肿瘤的临床疗效及安全性，并分析其对患者消化道症状及血清肿瘤标志分子水平的影响，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014-05 ~ 2015-12 本院收治的恶性消化道肿瘤患者 82 例，所有患者均经病理学检查确诊并符合《实用内科学》[4]中的相关诊断标准。纳入标准：符合上述诊断标准者；不能进行手术切除治疗者；卡氏评分（KPS）≥60 分者；预计生存期 >3 个月者；均签署知情同意书。排除标准：对本研究所有化疗药物过敏者；伴有严重并发症不能耐受者；伴有其他严重性疾病者等。将所有患者采用配对设计随机分为对照组（$n=41$）和观察组（$n=41$）。对照组男 24 例，女 17 例；年龄 30 ~ 67（51.2 ± 6.9）岁；疾病类型：胃癌 15 例，食管癌 11 例，结肠癌 6 例，直肠癌 9 例。观察组男 22 例，女 19 例；年龄 29 ~ 65（50.9 ± 7.3）岁；疾病类型：胃癌 13 例，食管癌 10 例，结肠癌 8 例，直肠癌 10 例。两组一般资料比较差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。

1.2 治疗方法 （1）对照组给予常规化疗方案治疗。胃癌、结直肠癌患者均采用 FOLFOX4 化疗方案：奥沙利铂 90 mg/m^2，静滴 2 h，d1 ~ 5，5-氟尿嘧啶 400 mg/m^2，静滴 d1 ~ 5，21 d 为 1 个周期。食管癌患者采用 TP 化疗方案：紫杉醇 175 mg/m^2，静滴 d1；顺铂 40 mg/m^2，静滴 d1 ~ 3，21 d 为 1 个周期。（2）观察组在对照组的基础上联合射频热疗治疗：化疗方案同对照组。每次完成化疗后约 1 h 采用射频热疗机（武汉西化仪科技有限公司生产，型号 SR-1000）进行射频热疗，设置功率 400 ~ 650 W，极板直径控制在 30 cm 以内，控制体表温度为（40 ± 1）℃，热疗时间 1 h。热疗后给予常规观察并补液等。2 次/周，2 次间隔时间 >3 d，8 次为 1 个疗程。3 个疗程后评价两组治疗效果。

1.3 观察指标 （1）据世界卫生组织（WHO）实体瘤治疗疗效评价标准[5]判定两组临床疗效。显效：肿瘤完全消失；缓解：肿瘤直径及垂直直径乘积缩小 >50%，无新病灶出现；稳定：肿瘤两径乘积缩小 <50%，或增大 >25%；进展：肿瘤两径乘积增大 >25%。（2）采用消化道症状调查问卷评估患者治疗前后主要症状评分，各项评分 0 ~ 4 分，分值越高，消化道症状越严重。（3）分别于治疗前后采集两组空腹 12 h 静脉血 3 ml，以 10 000 r/min 离心 10 min，分离血清，以电化学发光法检测两组血清癌胚抗原（CEA）、糖类抗原 125（CA125）、糖类抗原 19-9（CA19-9）及癌抗原 72-4（CA72-4）等肿瘤标志物水平。（4）记录两组治疗期间不良反应，包括神经毒性、白细胞减少、胃肠道反应、肝功能损害等。

1.4 统计学方法 应用 SPSS19.0 统计软件对数据进行处理，计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，采用 t 检验，计数资料以百分率（%）表示，采用 χ^2 检

验,等级资料采用秩和检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组临床疗效比较　治疗后观察组显效 12 例,缓解 14 例,稳定 10 例,进展 5 例;对照组显效 6 例,缓解 8 例,稳定 19 例,进展 8 例。观察组临床疗效优于对照组,差异具有统计学意义($Z=2.357$,$P<0.05$)。

2.2　两组治疗前后消化道症状评分比较　治疗前两组主要消化道症状评分差异均无统计学意义($P>0.05$);与治疗前比较,治疗后两组食欲减退、恶心呕吐、吞咽不适、胃腹痛及腹泻等症状评分均明显降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),但治疗后两组间上述症状评分差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1　两组治疗前后消化道症状评分比较[($\bar{x}\pm s$),分]

组　别	例数	食欲减退		恶心呕吐		吞咽不适		胃腹痛		腹泻	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	41	1.15 ± 0.25	0.91 ± 0.22	1.15 ± 0.28	0.87 ± 0.26	1.04 ± 0.19	0.28 ± 0.13	0.89 ± 0.25	0.30 ± 0.11	1.17 ± 0.16	0.90 ± 0.10
对照组	41	1.13 ± 0.26	0.99 ± 0.26	1.13 ± 0.31	0.93 ± 0.25	1.07 ± 0.21	0.31 ± 0.12	0.93 ± 0.22	0.35 ± 0.16	1.22 ± 0.21	0.96 ± 0.19
t	–	0.368	1.504	0.306	1.065	0.678	1.085	0.769	0.648	1.212	1.789
P	–	0.713	0.136	0.764	0.290	0.499	0.281	0.444	0.518	0.229	0.074

2.3　两组治疗前后血清肿瘤标志分子水平比较　治疗前两组血清肿瘤标志分子水平差异均无统计学意义($P>0.05$);与治疗前比较,治疗后两组血清 CEA、CA125、CA19-9 及 CA72-4 水平均显著降低($P<0.01$),且观察组显著低于对照组($P<0.01$)。见表 2。

表 2　两组治疗前后血清肿瘤标志分子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组　别	例数	CEA(μg/ml)		CA125(U/ml)		CA19-9(U/ml)		CA72-4(U/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	41	24.8 ± 2.4	14.7 ± 2.2	67.1 ± 21.5	11.2 ± 8.4	258.2 ± 27.8	157.9 ± 27.3	80.2 ± 6.1	57.3 ± 5.8
对照组	41	24.2 ± 2.1	16.9 ± 2.3	66.6 ± 23.2	40.1 ± 11.2	254.1 ± 27.6	226.3 ± 28.1	79.7 ± 5.6	70.2 ± 6.2
t	–	1.204	4.425	0.101	13.217	0.670	11.179	0.386	9.729
P	–	0.232	0.000	0.274	0.000	0.504	0.000	0.700	0.000

2.4　两组不良反应发生率比较　治疗后两组神经毒性、白细胞减少、胃肠道反应及肝功能损害等不良反应发生率比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3　两组不良反应发生率比较[n(%)]

组　别	例数	神经毒性	白细胞减少	胃肠道反应	肝功能损害
观察组	41	13(31.7)	10(24.4)	17(41.5)	13(31.7)
对照组	41	12(29.3)	15(36.6)	19(46.3)	17(41.5)
χ^2	–	0.05	1.44	0.20	0.84
P	–	0.81	0.23	0.65	0.35

3　讨论

3.1　据统计,消化道肿瘤占全部癌症发病率的 43.3%[6],且随人们生活方式及饮食习惯的改变,其发病率呈逐年升高趋势。常规化疗方案治疗晚期恶性消化道肿瘤疗效欠佳,且长期应用化疗药物会提高机体的耐药性,最终致使化疗失败。射频热疗是继手术、放化疗之后的治疗肿瘤的新手段,其可在不影响正常组织细胞的前提下抑制肿瘤细胞蛋白质合成,促使其代谢紊乱;射频热疗还可增大肿瘤细胞膜的通透性,促进化疗药物的渗透与吸收,射频热疗及化疗联合应用具有一定的协同作用及减毒增效作用[7,8]。本研究中观察组临床疗效显著优于对照组($P<0.05$),与于忠和等[9]研究结果相似。提示射频热疗联合化疗可显著提高恶性消化道肿瘤的临床疗效,明显优于单用化疗。

3.2　体外射频热疗利用高频电磁场以非接触式作用于肿瘤组织,提高肿瘤组织的温度,利用热效应、继发生物效应选择性杀灭肿瘤细胞、控制其广泛转移[10]。高温不仅加速化疗药物的反应,还可减少 DNA 的断裂修复,增加 DNA 损伤,即热疗可促进化疗药物快速进入肿瘤细胞,提高化疗药物的有效浓度,促进肿瘤细胞凋亡坏死,两者具有明显协同作用,可有效消除病变,缓解患者消化道不良症状。唐玲等[11]研究报道,射频热疗可增大顺铂等化疗药物

对细胞膜的通透性,促进顺铂与肿瘤细胞 DNA 发生铰联并抑制 DNA 修复酶的活性,两者可协同作用抑制恶性消化道肿瘤进展。恶性消化道肿瘤患者常伴发一系列严重的消化道症状,影响患者生活质量,严重者可致呼吸衰竭甚至危及生命。本研究中治疗后两组食欲减退、恶心呕吐、吞咽不适、胃腹痛及腹泻等症状评分均明显降低,治疗后观察组上述评分低于对照组,但差异无统计学意义,提示射频热疗联合化疗可更有效缓解患者消化道不适症状。

3.3　近年来人们对消化道肿瘤的研究已经逐步深入至分子生物学水平,CEA、CA125、CA19-9 均为与消化道肿瘤发生、发展密切相关的生物学指标。其中 CEA 是主要存在于胚胎性肿瘤组织中的糖蛋白抗原,是动态监测恶性消化道肿瘤治疗效果的公认指标;CA125 是一种似黏液糖蛋白复合物,可普遍用于肺癌、胃癌等恶性肿瘤的检出及疗效判断;CA19-9、CA72-4 也属于糖链抗原,是胃肠道肿瘤的特异性糖类抗原,与恶性消化道肿瘤患者生存预后及治疗效果具有明显的相关性[12,13]。本研究中治疗后两组血清 CEA、CA125、CA19-9 及 CA72-4 水平均较治疗前显著降低,且观察组显著低于对照组。提示射频热疗联合化疗可更彻底地清除病变组织,降低血清肿瘤标志分子水平。射频热疗不会造成脱发、骨髓抑制等严重并发症,对环境也无严重不良影响。由于加温本身对机体无副作用,其也是一种理想的逆转多药耐药性的方法。本研究中治疗后两组神经毒性、白细胞减少、胃肠道反应及肝功能损害等不良反应发生率比较差异均无统计学意义。提示在常规化疗的基础上联合射频热疗不会增加恶性消化道肿瘤患者的不良反应。

综上所述,化疗与射频热疗对恶性消化道肿瘤患者具有协同作用,疗效确切,其可更有效地改善患者消化道不适症状,并显著降低患者血清肿瘤标志分子水平,疗效显著优于单用化疗,且两者联用也不会增加患者的不良反应,具有一定的安全性,值得在临床上推广应用。

参考文献

1　黎群足,钟妙文,唐荣德,等. 化疗联合射频热疗对晚期肿瘤患者生活质量的作用[J]. 中国实用医药,2015,10(21):174 - 175.

2　Franconi C, Vrba J, Micali F, et al. Prospects for radiofrequency hyperthermia applicator research. I—Pre-optimised prototypes of endocavitary applicators with matching interfaces for prostate hyperplasia and cancer treatments[J]. Int J Hyperthermia, 2011, 27(2):187 - 198.

3　杨亚清, 谢晓红, 王志英, 等. 射频热疗联合化疗对消化道肿瘤的临床疗效观察[J]. 医学理论与实践, 2012, 25(15): 1857 - 1858.

4　陈灏珠. 实用内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015:1923 - 1925.

5　杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST[J]. 循证医学, 2004, 4(2): 85 - 90,111.

6　张成琰, 温　璐. 射频热疗联合腹腔灌注多西紫杉醇和顺铂治疗恶性腹腔积液的临床观察[J]. 中国药物与临床, 2016, 16(1): 84 - 85.

7　Luo P, Cao P, Yao Z. Efficacy of radiofrequency hyperthermia combined with chemotherapy in treatment of malignant pericardial effusion caused by lung cancer[J]. CJLC, 2011, 14(7): 593 - 597.

8　陈端瑞, 孟　辉. 射频热疗结合化疗治疗晚期恶性肿瘤患者的临床效果探析[J]. 中国医学创新, 2016, 13(5): 143 - 146.

9　于忠和, 杨　锦. 恶性消化道肿瘤射频热疗联合化疗的临床疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2010, 15(8): 1183 - 1184.

10　Bai Z, Zhang F, Shi Y, et al. Radiofrequency hyperthermia(RFH)-enhanced chemotherapy of pancreatic cancers monitored by dual-modality imaging[J]. J Vasc Interv Radiol, 2015, 26(2): S132.

11　唐　玲, 皮远萍, 邓本敏. 化疗方案对恶性肿瘤患者化疗消化道症状的影响研究[J]. 重庆医学, 2012, 41(35): 3789 - 3790.

12　周旭军, 邓　斌, 关秀军. 血清 CEA、CA125、CA19-9 和 CA72-4 联合检测在胃癌诊断及治疗中的意义[J]. 现代仪器与医疗, 2015, 21(3): 95 - 97.

13　Zhong W, Yu Z, Zhan J, et al. Association of serum levels of CEA, CA199, CA125, CYFRA21-1 and CA72-4 and disease characteristics in colorectal cancer[J]. Pathol Oncol Res, 2015, 21(1): 83 - 95.

[收稿日期　2017 - 03 - 14][本文编辑　刘京虹]