

## • 临床研究 •

## 经支气管镜冷冻治疗晚期中心型肺癌的疗效及对生存质量的影响

莆田学院附属医院呼吸与危重症医学科 (莆田 351100) 林国盛 方利军 林群英 张玫怡 吴良宁

**【摘要】 目的** 分析经支气管镜冷冻治疗晚期肺癌的疗效及对生存质量的影响。**方法** 将 100 例晚期中心型肺癌患者按照掷硬币法分为两组, 对照组 50 例采用常规全身化疗, 观察组 50 例是在常规化疗基础上采取经支气管镜冷冻治疗, 比较两组近期治疗效果和生存质量。**结果** 观察组近期控制率 52.0%, 高于对照组的 26.0% ( $P < 0.05$ ); 1、2、3 年的生存质量 (64.0%、46.0%、32.0%) 优于对照组 ( $P < 0.05$ ); 治疗后生理、社会/家庭、情感、功能状况均好于对照组 ( $P < 0.05$ ); 血清肿瘤标志物低于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论** 晚期中心型肺癌经支气管镜冷冻治疗, 可改善患者生存质量, 提高近期效果。

**【关键词】** 支气管镜冷冻; 晚期中心型肺癌; 生存质量

**【中图分类号】** R734.2 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2021)06-0026-04

早期肺癌临床表现缺乏特异性, 待出现特异表现后有 60.0%~70.0% 患者进入中晚期, 无法接受手术根治, 而部分患者因放疗、化疗等存在较多不良反应, 耐受性差<sup>[1]</sup>。因此, 局部疗法成为临床的研究重点。中心型肺癌是肺癌的主要病理类型, 也是局部治疗的主要适应证。介入冷冻疗法是近年来出现的新型治疗手段, 通过冷冻疗法, 使细胞内外形成冰结晶, 促使肿瘤细胞脱水、膜脂蛋白变性等, 或促使血管痉挛、损伤肿瘤血管内皮功能, 阻碍血液运行, 导致肿瘤细胞凋亡<sup>[2]</sup>。本文回顾性分析支气管镜下冷冻疗法对中心型肺癌的治疗效果, 旨在为晚期肺癌治疗方法的选择提供临床依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料:** 2016 年 1 月至 2018 年 1 月我院收治的 100 例晚期中心型肺癌患者, 纳入标准: 1) 患者符合文献指南的病症标准<sup>[3]</sup>; 2) 无支气管镜诊治禁忌证; 3) 无气道狭窄、呼吸系统畸形等病症; 4) 精神良好、认知清晰; 5) 对研究知情, 签署同意书。排除标准: 1) 伴多种急慢性疾病、血液、凝血或免疫疾病; 2) 无法耐受支气管镜治疗; 3) 营养障碍; 4) 临床资料不全者。按照掷硬币法分为两组, 对照组 50 例, 男 26 例, 女 24 例; 年龄 35~72 ( $56.81 \pm 6.27$ ) 岁; 分期: III 期 32 例, IV 期 18 例; 鳞癌、腺癌、混合型癌各有 25、21、4 例; 观察组 50 例, 男 28 例, 女 22 例; 年龄 35~73 ( $57.15 \pm 6.32$ ) 岁; 分期: III 期 30 例, IV 期 20 例; 鳞癌、腺癌、混合型癌各有 24、23、3 例。两组基线资料有同质性 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

**1.2 方法:** 1) 对照组采用全身化疗: ①非小细胞肺癌: 注射用培美曲塞二钠 (四川汇宇制药有限公司, 国药准字 H20173301), 静注 500 mg/m<sup>2</sup>, d1; 白蛋白紫杉醇 (江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 H20183378), 静注 260 mg/m<sup>2</sup>, d1; 顺铂 (江苏豪森药业集团有限公司, 国药准字 H20010743), 60 mg, 静注, d1、2; 卡瑞利珠单抗 (江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 S20190027) 200 mg, 21d 1 次; ②小细胞肺癌: 卡铂 (齐鲁制药有限公司, 国药准字 H10920028) 400 mg, 静注, d1; 足叶乙苷 (江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 H32025583) 100 mg, 静注, d1~5; 化疗 4 周时间作为 1 个周期, 共治疗 4~6 个周期。2) 观察组采用经支气管镜冷冻治疗: 治疗前 4 h 禁食, 雾化吸入芬太尼 (宜昌人福药业有限责任公司, 国药准字 H20054171) 50 μg、咪达唑仑 (江西恩华, 国药准字 H10980026) 2 mg、2%利多卡因 (浙江康德药业集团有限公司, 国药准字 H20066381) 5~10 mL, 麻醉后置入电子纤维支气管镜 (富士能), 探查肿瘤的位置、直径、支气管阻塞程度, 冷冻机 (K300, 德国爱尔博) 探头消毒后插入, 金属末端尽量插到病灶内部, 120~180 s 后停止冷冻, 每个位点 3 个循环; 若病灶体积大, 可进行多点冷冻。5~7 d 后再次复查, 必要时采用冷冻疗法。

**1.3 观察指标:** 1) 近期效果: 化疗 4~6 个周期后复查, 分为完全、部分缓解及稳定、进展 4 个等级, 完全缓解: 病灶消失, 持续 4 周; 部分缓解:

病灶最大与垂直直径减低 $\geq 50\%$ ,持续4周;稳定:肿瘤缩小度不足 $50\%$ ;进展:肿瘤缩小程度不明显,或体积增加<sup>[4]</sup>。2)血清肿瘤指标:抽取外周静脉血,用放射免疫法检测癌胚抗原(CEA)、糖链抗原(CA)199、神经元特异性烯醇酶(NSE)、细胞角蛋白21-1(CYFRA21-1)、胃泌素释放肽前体(ProGRP)表达。3)生存质量:患者定期到院复查,共复查3年,统计1、2、3年的生存例数,暂无失访病例。4)生活质量:采用癌症治疗功能中的肺癌系统(FACT-L)对生理、情感、社会/家庭、功能状况4项指标进行评价<sup>[5]</sup>,所含量表题目及选项得分相加经线性转为100分,正向计0~4分、逆向计4~0分,分值越高,生存质量越好。

**1.4 统计学方法:**应用SPSS 20.0统计学软件。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采取 $t$ 检验;计数资料用

率(%)表示,采取 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 近期效果:**两组患者治疗控制率比较的差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,表1)。

表1 两组患者治疗的近期效果比较 [n=50, 例(%)]

组别	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	控制率
观察组	6 (12.0)	20 (40.0)	18 (36.0)	6 (12.0)	26 (52.0)
对照组	3 (6.0)	10 (20.0)	27 (54.0)	10 (20.0)	13 (26.0)
$\chi^2$ 值					6.053
$P$ 值					0.014

**2.2 血清指标:**两组患者治疗前血清肿瘤指标比较无明显变化( $P > 0.05$ ),治疗后肿瘤指标水平有所降低,且观察组降低幅度高( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 两组患者治疗前后血清肿瘤指标比较 (n=50,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	CEA/ (ng/mL)		NSE/ (ng/mL)		CA199/ (ng/mL)		CYFRA21/ (ng/mL)		ProGRP/ (ng/L)	
	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	91.15 $\pm$ 10.28	18.46 $\pm$ 4.36*	80.14 $\pm$ 6.35	24.31 $\pm$ 3.46*	50.04 $\pm$ 5.36	24.14 $\pm$ 3.87*	31.04 $\pm$ 4.89	14.15 $\pm$ 2.96*	351.46 $\pm$ 28.96	121.10 $\pm$ 18.64*
对照组	89.96 $\pm$ 11.04	42.82 $\pm$ 5.51*	79.85 $\pm$ 6.41	41.92 $\pm$ 4.78*	49.92 $\pm$ 5.41	40.35 $\pm$ 4.76*	29.98 $\pm$ 5.05	19.98 $\pm$ 3.10*	348.95 $\pm$ 30.26	196.85 $\pm$ 26.74*
$t$ 值	0.558	24.515	0.227	21.102	0.111	18.684	1.066	9.618	0.424	16.433
$P$ 值	0.578	<0.001	0.821	<0.001	0.912	<0.001	0.289	<0.001	0.673	<0.001

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ 。

**2.3 生存质量:**观察组患者生存质量好于对照组( $P < 0.05$ ,表3)。

**2.4 生活质量:**两组患者治疗前各功能评分比较无明显变化( $P > 0.05$ ),治疗后各功能均改善,且观察组改善幅度高( $P < 0.05$ )。见表4。

表3 两组患者生存质量比较 [n=50, 例(%)]

组别	1 年	2 年	3 年
观察组	32 (64.0)	23 (46.0)	16 (32.0)
对照组	20 (40.0)	13 (26.0)	6 (12.0)
$\chi^2$ 值	4.848	4.340	4.721
$P$ 值	0.028	0.037	0.030

表4 两组患者生活质量比较 (n=50, 分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	生理		社会/家庭		情感		功能	
	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	14.92 $\pm$ 2.47	19.40 $\pm$ 3.18*	14.89 $\pm$ 6.35	20.12 $\pm$ 3.48*	10.96 $\pm$ 4.35	14.38 $\pm$ 2.89*	11.89 $\pm$ 5.64	16.34 $\pm$ 3.89*
对照组	15.01 $\pm$ 2.51	17.10 $\pm$ 2.96*	15.01 $\pm$ 5.92	16.30 $\pm$ 3.51*	11.02 $\pm$ 4.41	12.40 $\pm$ 2.71*	12.01 $\pm$ 5.68	13.69 $\pm$ 3.80*
$t$ 值	0.181	3.744	0.098	5.465	0.068	3.543	0.106	3.446
$P$ 值	0.857	<0.001	0.922	<0.001	0.946	0.001	0.916	0.001

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

中心型肺癌是肺癌的主要病理类型,肺部肿瘤经病理及支气管镜等检查后,确诊为该型肺癌的超过80.0%。临床上早期肺癌缺乏特异表现,待出现

胸痛、刺激性咳嗽、咯血、发热等表现时已失去最佳手术治疗时机。此时,患者常伴有淋巴结转移或其他组织器官转移、耐力差,根治术治疗不佳,一般采用化疗加免疫治疗;但在治疗期间会破坏人体

正常的免疫细胞,出现骨髓抑制、胃肠道不适反应、脱发等不容忽视的副作用,明显增加了患者治疗的痛苦,影响其生存质量。因此,基于全身化疗加免疫治疗存在的局限性,就需要探讨新的其他方法来延长患者生存时间,提升患者生活质量。

支气管镜是诊治呼吸系统疾病的主要手段,可观察肿瘤的部位、侵犯程度,并能在镜下取材、针吸、灌洗液操作等进行组织活检,可提高病理检查阳性率。我们采用支气管镜下冷冻疗法治疗中心型肺癌治疗观察组近期控制率 52.0%,明显高于对照组;1、2、3 年的生存质量(64.0%、46.0%、32.0%)明显高于对照组;治疗后生理、社会/家庭、情感、功能状况均明显好于对照组。国内文献也有相关的报道,如周晴等<sup>[6]</sup>证实,氩氦刀冷冻消融疗法不同时间点的客观有效率为 66.0%、60.9%及 51.2%,1~3 年的生存率分别占 85.1%、42.6%及 27.6%,且生活质量明显高于术前( $P < 0.05$ )。唐阳等<sup>[7]</sup>表明,纤维支气管镜冷冻疗法后总有效率 96.0%,明显高于对照组,并能显著改善咯血、咳嗽等症状( $P < 0.05$ )。多结果均证实冷冻疗法对晚期肺癌的治疗效果,原因是支气管镜引导下将冷冻探头置于病灶内部,可提高肿瘤病灶处理针对性,并能使细胞内外形成冰结晶,促使肿瘤细胞脱水、膜脂蛋白变性,改变细胞内电解质性质,促使细胞凋亡;同时冷冻疗法可促使肿瘤病灶周围的血管分支发生痉挛,破坏血液成分以及血管内皮功能,使肿瘤血管形成血栓,冻结肿瘤,促使肿瘤细胞凋亡<sup>[8]</sup>。通常肿瘤细胞位于零下 40°内的环境中,冷冻时间在 1 min 以上就会使肿瘤细胞凋亡;同时低温可直接损伤肿瘤细胞,杀伤异常组织与细胞,或直接冷冻异常的组织与细胞,以此阻滞细胞扩大,缩小病灶,并促使支气管管腔疏通,改善患者气促、呼吸不畅等症状;此外冷冻治疗可直接使丰富、质地柔软血管的肿瘤出血停止,起到显著抗肿瘤效果,提高临床效果<sup>[9]</sup>。

肿瘤发生、发展与肿瘤基因异常表达有关,血清肿瘤标志物水平升高,反映了肿瘤进展及恶性程度。CEA 在正常人血清含量较低,细胞发生恶变后水平升高;NSE 主要是分布在机体神经组织内,是诊断小细胞肺癌的主要指标,其水平与患者的治疗反应有关,治疗有效时血清 NSE 含量明显下降;CA199 升高见于多种恶性肿瘤,晚期肺癌患者血清水平高;CYFRA21-1 是新型肿瘤标志物,主要分布在肺癌、食管癌等上皮来源的肿瘤细胞胞浆内,

细胞坏死溶解时其可释放,使血清水平升高;Pro-GRP 是近年来用于诊断非小细胞肺癌的新型指标,其水平升高与肿瘤细胞恶性增殖有关。因此,上述指标可反映患者对治疗反应的效果。本文结果表明,治疗后观察组血清标志物水平明显低于对照组。提示,采用支气管镜下冷冻疗法治疗晚期中心型肺癌是有效的。

此外,冷冻疗法视野清晰、无烟雾、探头不易被坏死物质堵塞,同时导致的凝固深度有一定自限性,不易引起穿孔、灼伤等情况,安全性高;但因冷冻疗法存在一定的延迟反应,若患者呼吸道梗阻程度超过 75%,或伴有急性呼吸窘迫综合征则无法采用冷冻疗法。同时,患者经冷冻治疗当天或第 2 天会出现发热( $37^{\circ}\text{C} \sim 38.5^{\circ}\text{C}$ ),持续时间 2~3 d,可能是因大量的肿瘤细胞坏死,细胞崩解并释放致热物质导致。因此,临床医师需密切监测患者体温,低热患者通过物理干预,可使体温自行恢复;若体温过高物理降温无法达到理想效果时可使用解热、镇痛类药物;若患者持续发热需作血常规、痰培养检查等,或使用抗感染药物。

综上所述,晚期中心型肺癌经支气管镜冷冻治疗,在直视下操作,能保护患者的正常细胞组织,损伤小,能够显著改善患者生存质量,提高近期效果,为晚期肺癌提供理想的肿瘤治疗方法。但研究所纳入的病例尚少,未对其呼吸道梗阻进行评价,使其结果存在偏颇。进一步工作是扩大样本、规范纳入标准作临床观察,以为抗肿瘤治疗提供有效的参考依据。

#### 参考文献

- [1] Klein M, Scaria G, Ganti A K. Utilization of the Veterans Affairs Central Cancer Registry to evaluate lung cancer outcomes [J]. *Semin Oncol*, 2019, 46 (4-5): 321-326.
- [2] 何杰,李小燕,余觅,等. 电磁导航支气管镜引导冷冻肺活检对肺外周结节的诊断价值 [J]. *中国内镜杂志*, 2019, 25 (4): 60-65.
- [3] 支修益,吴一龙,马胜利,等. 原发性肺癌诊疗规范(2011 年版) [J]. *中国肺癌杂志*, 2012, 15 (12): 677-688.
- [4] 丁婕,戴旭,孟宪运,等. 实体瘤疗效评价标准的研究进展 [J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2015, 22 (9): 1150-1152.
- [5] 游捷,施忠明,张娴静. 两种国际肺癌患者生活质量量表 EORTC QLQ-LC43 与 FACT-L 的比较 [J]. *中国癌症杂志*, 2009, 19 (5): 364-370.
- [6] 周晴,何瀚夫,汪晟,等. 氩氦刀冷冻消融治疗晚期肺癌的安全性和有效性评价 [J]. *介入放射学杂志*, 2020, 29 (1): 76-81.
- [7] 唐阳. 经纤维支气管镜冷冻治疗晚期中央型肺癌临床研究 [J]. *中国医疗设备*, 2019, 34 (S2): 55-56.



[8] 李继东, 蒋泽娟, 陈伟, 等. 电子支气管镜下氩气刀联合冷冻疗法治疗晚期肺癌的临床疗效及对患者癌性疼痛和免疫功能的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2019, 19 (21): 198-201.

[9] 胡莺, 陈晓霞, 李王平, 等. 经支气管镜冷冻及高频电灼在中央型肺癌致气道狭窄中的疗效分析 [J]. 河北医学, 2019, 25 (12): 147-150.

## • 临床研究 •

# 腹膜透析相关腹膜炎的临床特点及危险因素分析

福建医科大学省立临床医学院 福建省立医院肾内科 (福州 350001) 杨国凯 洪富源<sup>1</sup> 杨 娴<sup>2</sup> 肖秋英<sup>2</sup> 祖燕平<sup>2</sup>

**【摘要】 目的** 分析腹膜透析相关腹膜炎 (PDAP) 发生的临床特点及危险因素, 为临床防治 PDAP 提供参考。**方法** 收集 2016—2020 年我院收治的腹膜透析 319 例患者资料, 分析 PDAP 的发生情况、致病菌谱、耐药情况, 根据是否发生 PDAP 分为 PDAP 组 ( $n=172$ )、非 PDAP 组 ( $n=147$ )。采用 logistic 回归分析影响腹膜透析患者发生 PDAP 的危险因素。**结果** 172 例 PDAP 患者检出致病菌中革兰阳性菌 89 株 (51.74%), 以表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌为主, 分别为 34 株 (19.77%)、20 株 (11.63%); 革兰阴性菌 78 株 (45.35%), 以大肠埃希菌、铜绿假单胞菌为主, 分别为 37 株 (21.51%)、铜绿假单胞菌 19 株 (11.04%)。真菌以近平滑念珠菌为主, 4 株 (2.33%); PDAP 致病菌中革兰阳性菌对青霉素、红霉素、四环素耐药率高, 对万古霉素、苯唑青霉素较敏感; 革兰阴性菌对青霉素、哌拉西林、复方新诺明耐药率高, 对美罗培南、阿米卡星、头孢他啶较敏感; 真菌对抗生素均未表现出耐药性。年龄大、腹膜透析时间长、腹膜透析液浓度高、血红蛋白水平低、血浆清蛋白水平低、甲状腺激素水平高、血糖水平高是影响 PDAP 发生的独立危险因素 ( $P<0.05$ )。**结论** PDAP 致病菌均对青霉素呈高耐药性, 常见致病菌中以表皮葡萄球菌和大肠埃希菌为主, 对年龄大、腹膜透析时间长、腹膜透析液浓度高、低蛋白血症、高血糖、高甲状腺激素水平的腹膜透析患者应重视 PDAP 的防治。

**【关键词】** 腹膜透析相关腹膜炎; 危险因素; 临床特点

**【中图分类号】** R692 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2021)06-0029-04

终末期肾脏病是各类慢性肾脏疾病进展的终末阶段, 绝大部分患者需通过肾脏替代疗法维持生存。腹膜透析是目前临床主要的替代疗法之一, 具有血流动力学稳定、居家治疗、无需体外肝素化等优势, 但由于腹膜透析需建立皮下隧道及管路, 属于入侵性操作, 易造成管腔狭窄、堵塞以及腹膜透析相关腹膜炎 (peritoneal dialysis related peritonitis, PDAP) 等并发症<sup>[1]</sup>。研究指出<sup>[2]</sup>, PDAP 每半年内发生增加 1 次, 死亡风险提升 4%, 导管移除率增加 18%。即使随着腹膜透析技术日渐成熟及无菌操作意识的提高, PDAP 发生率有所下降, 但 PDAP 仍是导致腹膜透析患者退出透析以及死亡的主要原因之一<sup>[3]</sup>。为有效防治 PDAP, 本文回顾性分析我院收治的腹膜透析患者的临床资料, 分析 PDAP 致病菌谱、临床特点及危险因素, 为临床工作提供参考。现将结果报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料:** 收集 2016—2020 年我院收治的腹膜透析 319 例患者。均符合《肾脏病诊疗指南》<sup>[4]</sup> 中慢性肾脏病 5 期的诊断标准。纳入标准: 1) 行规律腹膜透析患者, 透析方式为持续非卧床腹膜透析者; 2) 置管时间  $\geq 3$  个月; 3) 临床病例资料信息完整; 4) 年龄  $\geq 18$  岁。排除标准: 1) 经血液透析后转换为腹膜透析者; 2) 合并严重心、肝、肺等脏器功能障碍; 3) 因移植肾失功而行腹膜透析者; 4) 合并严重传染性疾病, 如活动性肝炎者。319 例患者中男 169 例, 女 150 例; 年龄  $36 \sim 69$  ( $54.11 \pm 10.30$ ) 岁; 原发病构成, 慢性肾小球肾炎 148 例 (46.39%), 糖尿病肾病 91 例 (28.53%), 高血压性肾硬化 60 例 (18.81%), 梗阻性肾病 7 (2.19%), 高尿酸肾损害 6 (1.89%), 多囊肾 4 例 (1.25%), 病因不详 3 例 (0.94%)。腹膜透析龄,  $3 \sim 78$  个月, 平均 ( $21.12 \pm 12.25$ )

基金项目: 福建省 2017 年临床重点专科建设项目

1 通信作者, Email: ygk518@163.com; 2 福建省立金山医院