

临床护理 研究与实践(下)

孙爱学 张立敏 邱 艳◎主编

 吉林科学技术出版社

临床护理研究与实践

(下)

孙爱学 张立敏 邱 艳◎主编



第六章 肿瘤科疾病患者的护理

第一节 胃癌患者的护理

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,在我国其发病率居各类肿瘤的首位,每年约有 17 万人死于胃癌,几乎接近全部恶性肿瘤死亡人数的 1/4,且每年还有 2 万以上新的胃癌患者产生出来,胃癌确实是一种严重威胁人民身体健康的疾病。胃癌可发生于任何年龄,但以 40~60 岁多见,男多于女,约为 2:1。胃癌可发生于胃的任何部位,但多见于胃窦部,尤其是胃小弯侧,未经治疗者平均寿命约为 13 个月。随着病情发展,胃的功能和周身状况逐渐发生改变,这些症状常无特异性,可时隐时现,可长期存在。如上腹胀痛、钝痛、隐痛,恶心,食欲不振,暖气和消瘦等,少数溃疡型(Ⅱc 型和Ⅲ型)早期胃癌也可有溃疡样症状,呈节律性疼痛,反酸,内科治疗可缓解。

一、病因

(一) 地域环境及饮食生活因素(30%)

胃癌发病有明显的地域性差别,在我国的西北与东部沿海地区胃癌发病率比南方地区明显为高。长期食用熏烤、盐腌食品的人群中胃远端癌发病率高,与食品中亚硝酸盐、真菌毒素、多环芳烃化合物等致癌物或前致癌物含量高有关,吸烟者的胃癌发病危险较不吸烟者高 50%。

(二) 幽门螺杆菌感染(20%)

我国胃癌高发区成人 Hp 感染率在 60% 以上。幽门螺杆菌能促使硝酸盐转化成亚硝酸盐及亚硝胺而致癌, Hp 感染引起胃黏膜慢性炎症加上环境致病因素加速黏膜上皮细胞的过度增殖,导致畸变致癌,幽门螺杆菌的毒性产物 CagA、VacA 可能具有促癌作用,胃癌患者中抗 CagA 抗体检出率较一般人群明显为高。

(三) 癌前病变(20%)

胃疾病包括胃息肉、慢性萎缩性胃炎及胃部分切除后的残胃,这些病变都可能伴有不同程度的慢性炎症过程、胃黏膜肠上皮化生或非典型增生,有可能转变为癌。癌前病变系指容易发生癌变的胃黏膜病理组织学改变,是从良性上皮组织转变成癌过程中的交界性病理变化。胃黏膜上皮的异型增生属于癌前病变,根据细胞的异型程度,可分为轻、中、重三度,重度异型增生与分化较好的早期胃癌有时很难区分。

(四) 遗传和基因(10%)

遗传与分子生物学研究表明,胃癌患者有血缘关系的亲属其胃癌发病率较对照组



高4倍。胃癌的癌变是一个多因素、多步骤、多阶段发展过程,涉及癌基因、抑癌基因、凋亡相关基因与转移相关基因等的改变,而基因改变的形式也是多种多样的。

二、癌前期变化

所谓癌前期变化是指某些具有较强的恶变倾向的病变,这种病变如不予以处理,有可能发展为胃癌,癌前期变化包括癌前期状态(precancerous conditions)与癌前期病变(precancerous lesions)。

(一) 胃的癌前期状态

1. 慢性萎缩性胃炎

慢性萎缩性胃炎与胃癌的发生率呈显著的正相关。

2. 恶性贫血

恶性贫血患者中10%发生胃癌,胃癌的发生率为正常人群的5~10倍。

3. 胃息肉

腺瘤型或绒毛型息肉虽然占胃息肉中的比例不高,癌变率却为15%~40%,直径大于2cm者癌变率更高,增生性息肉多见,而癌变率仅1%。

4. 残胃

胃良性病变手术后残胃发生的癌瘤称残胃癌,胃手术后尤其在术后10年开始,发生率显著上升。

5. 良性胃溃疡

胃溃疡本身不是一个癌前期状态,而溃疡边缘黏膜容易发生肠上皮化生与恶变。

6. 巨大胃黏膜皱襞症(Menetrier病)

血清蛋白经巨大胃黏膜皱襞漏失,临床上有低蛋白血症与浮肿,约10%可癌变。

(二) 胃的癌前期病变

1. 异形增生与间变:前者亦称不典型增生,是由慢性炎症引起的可逆的病理细胞增生,少数情况不可发生癌变,胃间变(anaplasia)则癌变机会多。

2. 肠化生:有小肠型与大肠型两种,小肠型(完全型)具有小肠黏膜的特征,分化较好,大肠型(不完全型)与大肠黏膜相似,又可分为2个亚型:Ⅱa型,能分泌非硫酸化黏蛋白Ⅱb型能分泌硫酸化黏蛋白,此型与胃癌发生关系密切。

三、病理改变

(一) 胃癌的发生部位

胃癌可发生于胃的任何部位,半数以上发生于胃窦部,胃小弯及前后壁,其次在贲门部,胃体区相对较少。



· (二) 巨体形态分型

1. 早期胃癌

不论范围大小,早期病变仅限于黏膜及黏膜下层,可分隆起型(息肉型),浅表型(胃炎型)和凹陷型(溃疡型)三型,Ⅱ型中又分Ⅱa(隆起表浅型),Ⅱb(平坦表浅型)及Ⅱc(凹陷表浅型)三个亚型,以上各型可有不同的组合,如Ⅱc+Ⅱa,Ⅱc+Ⅲ等,早期胃癌中直径在5~10mm者称小胃癌,直径<5mm称微小胃癌。

2. 中晚期胃癌

也称进展型胃癌,癌性病变侵及肌层或全层,常有转移,有以下几种类型:

(1) 蕈伞型(或息肉样型):约占晚期胃癌的1/4,癌肿局限,主要向腔内生长,呈结节状,息肉状,表面粗糙如菜花,中央有糜烂,溃疡,亦称结节蕈伞型,癌肿呈盘状,边缘高起,中央有溃疡者称盘状蕈伞型。

胃窦小弯后壁有一肿物突出胃腔,略呈分叶状,表面不平呈颗粒状,并见有糜烂,肿物基部稍狭小,呈亚蒂型,周围黏膜未见明显浸润。

(2) 溃疡型:约占晚期胃癌的1/4,又分为局限溃疡型和浸润溃疡型,前者的特征为癌肿局限,呈盘状,中央坏死,常有较大而深的溃疡溃疡底一般不平,边缘隆起呈堤状或火山口状,癌肿向深层浸润,常伴出血,穿孔,浸润溃疡型的特征为癌肿呈浸润性生长,常形成明显向周围及深部浸润的肿块,中央坏死形成溃疡,常较早侵及浆膜或发生淋巴结转移。

(3) 浸润型:此型也分为两种,一种为局限浸润型,癌组织浸润胃壁各层,多限于胃窦部,浸润的胃壁增厚变硬,皱襞消失,多无明显溃疡和结节,浸润局限于胃的一部分者,称局限浸润型;另一种是弥漫浸润型,又称皮革胃,癌组织在黏膜下扩展,侵及各层,范围广,使胃腔变小,胃壁厚而僵硬,黏膜仍可存在,可有充血水肿而无溃疡。

(4) 混合型:同时并存上述类型的两种或两种以上病变者。

(5) 多发癌:癌组织呈多灶性,互不相连,如在萎缩性胃炎基础上发生的胃癌即可能属于此型,且多在胃体上部。

(三) 组织分型

1. 组织分型

根据组织结构可分为4型:

(1) 腺癌:包括乳头状腺癌,管状腺癌与黏液腺癌,根据其分化程度分为高分化,中分化与低分化3种。

(2) 未分化癌。

(3) 黏液癌(即印戒细胞癌)。



(4) 特殊类型癌：包括腺鳞癌，鳞状细胞癌，类癌等。

2. 根据组织发生方面

可分为两型：

(1) 肠型：癌起源于肠腺化生的上皮，癌组织分化较好，巨体形态多为蕈伞型。

(2) 胃型：癌起源于胃固有黏膜，包括未分化癌与黏液癌，癌组织分化较差，巨体形态多为溃疡型和弥漫浸润型。

(四) 转移途径

1. 直接播散

浸润型胃癌可沿黏膜或浆膜直接向胃壁内，食管或十二指肠发展，癌肿一旦侵及浆膜，即容易向周围邻近器官或组织如肝，胰，脾，横结肠，空肠，膈肌，大网膜及腹壁等浸润，癌细胞脱落时也可种植于腹腔，盆腔，卵巢与直肠膀胱陷窝等处。

2. 淋巴结转移

占胃癌转移的 70%，胃下部癌肿常转移至幽门下，胃下及腹腔动脉旁等淋巴结，而上部癌肿常转移至胰旁，贲门旁，胃上等淋巴结，晚期癌可能转移至主动脉周围及膈上淋巴结，由于腹腔淋巴结与胸导管直接交通，故可转移至左锁骨上淋巴结。

3. 血行转移

部分患者外周血中可发现癌细胞，可通过门静脉转移至肝脏，并可达肺，骨，肾，脑，脑膜，脾，皮肤等处。

四、临床表现

早期胃癌多无症状或仅有轻微症状。当临床症状明显时，病变已属晚期。因此，要十分警惕胃癌的早期症状，以免延误诊治。

(一) 症状

1. 早期胃癌

随着病情发展，胃的功能和周身状况逐渐发生改变，这些症状常无特异性，可时隐时现，可长期存在。如上腹胀痛、钝痛、隐痛，恶心，食欲不振，暖气和消瘦等，少数溃疡型（Ⅱc型和Ⅲ型）早期胃癌也可有溃疡样症状，呈节律性疼痛，反酸，内科治疗可缓解等。有的患者胃癌与某些良性病变共存或在某些良性病变的基础上（如慢性萎缩性胃炎，消化性溃疡等）发生癌变，而这些良性胃部疾病的症状已长期存在，或反复发作，更易使患者和医生放松对胃癌的警惕，而延误诊断时机。某些早期胃癌也可以出现呕血，黑便，或吞咽困难等症状而就诊。

(1) 上腹不适：是胃癌中最常见的初发症状，约 80% 患者有此表现，与消化不良相似，如发生腹痛，一般开始较轻微，且无规律性，进食后不能缓解，逐渐加重，可以为隐痛，钝痛。部分可以有节律性疼痛，尤其胃窦胃癌更明显，甚至进食或服药



可缓解。老年人痛觉迟钝，多以腹胀为主诉。这些症状往往不被患者所重视，就医时也易被误认为胃炎或溃疡病。故中年患者如有下列情况，应给予进一步检查，以免漏诊：A、既往无胃病史，但近期出现原因不明的上腹不适或疼痛，经治疗无效；B、既往有胃溃疡病史，近期上腹痛的规律性改变，且程度日趋加重。如症状有所缓解，但短期内又有发作者，也应考虑胃癌的可能性，及时做进一步检查。

(2) 食欲减退或食欲不振：食欲减退和消瘦是胃癌次常见症状，将近 50% 的胃癌患者都有明显食欲减退或食欲不振的症状，部分患者是因进食过多会引起腹胀或腹痛而自行限制进食的。原因不明的厌食和消瘦，很可能就是早期胃癌的初步症状，需要引起重视。早期胃癌患者一般无明显的阳性体征，大多数患者除全身情况较弱外，仅在上腹部出现深压痛。

2. 进展期胃癌

胃癌病变由小到大，由浅到深，由无转移至有转移是一个渐进性过程，因此早期，进展期乃至晚期之间并无明显界限，不仅如此，各期之间症状常有很大交叉，有些患者病变已接近进展期，但症状尚不明显，有些虽处早期但已有较突出的症状，也有些患者是以器官转移的症状或并发症的症状而就诊。根据国内资料的统计进展期胃癌常见的症状如下：

(1) 腹痛：当胃癌发展扩大，尤其在浸润穿透浆膜而侵犯胰腺或横结肠系膜时，可出现持续性剧烈疼痛，并向腰背部放射。极少数癌性溃疡穿孔的患者也可出现腹部剧痛和腹膜刺激征象。

(2) 食欲减退和消瘦：癌肿毒素的吸收，可使患者日益出现消瘦、乏力、贫血，营养不良的表现，往往是进行性加重，最后表现为恶病质。

(3) 恶心呕吐：也是较常见的症状之一，早期即可发生。胃窦部癌也可出现幽门梗阻的症状。

(4) 呕血和黑便：癌肿表面形成溃疡时，则出现呕血和黑便。1/3 胃癌患者经常有小量出血，多表现为大便潜血阳性，部分可出现间断性黑便，但也有以大量呕血而就诊者。

(5) 腹泻：可能与胃酸过低有关，大便可呈糊状甚而可有五更泻。晚期胃癌累及结肠时常可引起腹泻，鲜血便等。

(6) 咽下困难：癌肿长大后，可出现梗阻症状，贲门或胃底癌可引起下咽困难，胃窦癌引起幽门梗阻症状。

(二) 体征

早期胃癌可以无任何体征。或仅有上腹部压疼。中晚期胃癌多数上腹压痛明显。1/3 患者腹部可触及肿块，质硬，表面不平滑，有触痛，尤其患胃窦部癌的消瘦患者更易发现肿块。至于转移灶如直肠前触及肿块、脐部肿块、锁骨上淋巴结肿大和腹水



的出现,更是晚期胃癌的证据。

上腹部肿块、直肠前隐窝肿物、脐部肿块、左锁骨上淋巴结肿大,左腋下淋巴结肿大,腹水等常提示已有远处转移。并常因转移部位不同而出现相应体征,而使临床表现非常复杂。如肝转移可出现肝大,黄疸等,卵巢转移可发现卵巢肿大和大量腹水,肺部转移可有呼吸困难等。

此外,胃癌伴癌综合征也可成为重要体征,如血栓性静脉炎、皮肤炎等。晚期患者可有发热,恶病质等。

五、治疗原则

由于诊断水平的不断提高,早期胃癌发现率的上升,加之外科手术方法的不断改进,以及化疗、放疗、生物制剂的配合应用,近年来胃癌治疗的总体水平有了明显提高。据近年资料,日本和西方国家早期胃癌的5年生存率几乎均可达90%以上,日本总体胃癌术后5年生存率也已达60%以上。早期胃癌的术后复发率,日本报告不到5%,西方国家一般在5%~10%。

(一) 外科治疗

外科手术仍然是目前治疗胃癌的主要方法,也是治疗胃癌的主要手段。长期以来,由于发现胃癌较晚,大多数属于晚期肿瘤,手术疗效欠佳,术后5年生存率一直维持在30%左右,因此,必须加强对早期胃癌症状的重视及高危人群的监测,提高早期胃癌的检出率。近年来由于麻醉和手术切除前后处理的进步,使手术的安全性得以提高,同时目前也缺乏能在手术前正确判断胃癌切除可能性的诊断方法,因此只要患者全身情况许可,又无明确的远处转移,均应予以手术探查争取切除。至于术式的选择,需根据肿瘤的临床病理分期和术中探查发现,包括胃癌的部位、肿瘤大小、浸润的深度及淋巴结肿大情况,决定不同的手术方式。随意地扩大或缩小手术切除范围,造成脏器功能的过度破坏或术后肿瘤复发,均是不适当的。

外科手术可分为根治性切除术和姑息性手术两大类。现代胃癌手术治疗的发展趋势是进展期胃癌的手术范围趋于扩大,可施行扩大或超扩大手术,而早期胃癌的手术范围则趋于缩小,可做切除范围5%左右的各式手术。具体手术方式的选择倾向于“量体裁衣”,依据患者的一般状态及癌的病理生理情况选择适宜的术式。

1. 根治性切除术

根治性切除术的基本要求是彻底切除胃癌原发灶、转移淋巴结及受浸润的组织。关于胃切断线的确定现已趋向一致,即要求离肿瘤肉眼边缘不得少于5cm,远侧部癌切除十二指肠第一部约3~4cm,近侧部癌应切除食管下段3~4cm。为了彻底清除区域淋巴结,常须在根部切断胃各供应动脉,全部动脉皆被切断后,势必做全胃切除,而且也常须将胰体、胰尾和脾一并切除。所以,目前一般采用两种术式,即根治性次



全胃切除及根治性全胃切除。全胃切除虽可有利于淋巴结的彻底清除及防止胃残端因切除不彻底而复发,但存在手术死亡率高、术后并发症及远期营养障碍后遗症多等缺点,且术后五年生存率并不能明显提高。因此,根治性次全胃切除和根治性全胃切除两种术式的选择仍有分歧,目前一般主张应根据肿瘤的部位、浸润的范围及医院的技术条件等具体情况而定,原则上是既能彻底地切除肿瘤又要避免不必要扩大手术范围。

至于根治性切除术的淋巴结清扫范围,在实际工作中可以有很大差别。凡淋巴结清扫范围超越淋巴结实际受累范围者为绝对性根治性切除术,而只清除实际受累的淋巴结者为相对性根治切除术。总结国内近年来有关资料,在胃癌的手术治疗方面存在两个值得注意的问题:一是全胃切除的病例较少,一般仅占全部切除病例的5%左右,另一是不少单位目前的根治术仅是R1术式,而国内目前医院住院病例中Ⅲ、Ⅳ期胃癌达56%~90%。显然,不少病例的手术切除范围是不够的,由于手术的根治性不足,有肿瘤病灶残存,以致影响疗效。据国内外经验,实际工作中根治术式的选择和淋巴结清扫范围的确定可依据以下具体情况进行。

(1) 根治性切除术在有技术条件的单位应积极而慎重地扩大全胃切除的病例。手术适应证应严格控制在:①浸润性胃癌。②有浆膜浸润和淋巴结转移的胃体癌。③恶性程度较高,已有第二站淋巴结转移或已侵及胃体的胃远端或近侧部癌。凡已不能根治或全身条件不允许者不做全胃切除。

(2) 早期胃癌的治疗应依其病变大小和浸润深度选择不同的方法。早期胃癌以往均主张做R2术式,随着经验的积累,发现单发病变的早期胃癌不但术后生存率高,复发率低(2.8%),而且复发病例均是病变侵入黏膜下层伴有淋巴转移者,复发的形式也多是经血行转移至肺及肝。而病变仅限于黏膜层的早期胃癌,即使已有第一站淋巴结转移,不论是单发或多发病变其生存率均可达100%。此外,凡息肉状的黏膜内癌(Ⅰ和Ⅱa)均无淋巴结转移,且术后全部存活。因此认为早期胃癌的手术方式应予以修正。一般而言,黏膜内癌宜做R1手术,黏膜下癌宜做R2手术。小于2cm的息肉状黏膜内癌,做肿瘤局部切除或R0术式已完全足够。由于直径<2cm的无溃疡或仅有溃疡瘢痕的早期胃癌基本上无淋巴转移,故可施行内镜下激光治疗,对<1cm的病变,更可用电刀做黏膜局部切除。

(3) 凡不属于上述两类情况的可根治性病例,以做R2为主的术式为宜。曾有报道比较Ⅲ期胃癌分别做R1及R2根治术式的疗效,结果R2术式的5年生存率明显高于R1术式者。

(4) 胃癌直接侵犯到邻近组织与器官时,如有可能应争取与胃根治性切除同时做整块切除,仍有治愈的机会。有报道附加脏器切除的疗效,仅次于胃远侧部癌,而较近侧切除及全胃切除佳。因此只要没有远处转移,仍不应放弃可争取的根治机会。一般以合并脾、胰体、胰尾、横结肠或肝左叶切除的为多,合并胰头及十二指肠切除



的手术死亡率相当高，而 5 年生存率也最差（5%），故不应轻易为之。

2. 姑息性手术

姑息性手术包括两类：一类是不切除原发病灶的各种短路手术，另一类是切除原发病灶的姑息性切除术。第一类虽手术较小，但一般并不能改变胃癌的自然生存曲线，仅能起到解除梗阻、缓解部分症状的效果。而第二类则有一定的 5 年生存率。根据北京市肿瘤防治研究所的资料，单纯剖腹探查病例的平均生存时间为 (5.31 ± 0.6) 个月，姑息性短路手术为 (7.66 ± 0.75) 个月，而姑息性切除术后 3 年和 5 年生存率则可达 13.21% 及 7.09%。所以，只要全身情况许可，而又无广泛远处转移，凡局部解剖条件尚能做到胃大部切除的，应力争将其原发病灶切除。做姑息性胃大部切除术，不但可以消除肿瘤出血、穿孔等危及生命的并发症，而且在配合药物治疗后，有的仍可获较长的生存期。

3. 内镜黏膜切除术

在内镜下做肿瘤切除能否成功的关键取决于：病变早期、无淋巴转移且能在内镜下将病变完全切除。目前尚缺乏术前正确判断淋巴结是否有转移的方法，因此只能从对早期胃癌淋巴转移规律的认识，结合内镜下所见的病变加以判断。下列情况下的早期胃癌一般不会有淋巴转移：①直径 $< 5\text{mm}$ 的早期胃癌。②直径 $< 2.5\text{cm}$ 的隆起型早期胃癌。③直径 $< 2\text{cm}$ 的无溃疡凹陷型早期胃癌。④直径 $< 1.5\text{cm}$ 的混合型早期胃癌。⑤某些有手术禁忌证的早期胃癌或患者坚决拒绝手术者。

早期胃癌的内镜治疗包括切除法及非切除法，后者包括光敏治疗、激光治疗、局部注射法及组织凝固法。切除法可获得切下的黏膜标本，以供病理检查。该法先将内镜注射针经胃镜活检孔插入胃内达到病变边缘，向黏膜下注射含肾上腺素的生理盐水，使局部病变隆起，便于圈套，同时也可将病变与肌层隔离开来，保护肌层不受电凝损伤并防止出血，切下标本必须经病理检查，切端无癌细胞为完全切除，术后随访 2 年无复发可列为治愈。一般认为内镜下黏膜病变的完全切除率约 70%。如切下标本发现切除不完全则可改用内镜下激光治疗，以消除残余癌灶，也可考虑手术，大部分病例在改用激光治疗后病变消失而痊愈。

4. 腹腔镜下局部切除

随着腔内外科及微创手术的发展，早期胃癌经腹腔镜下的全层切除部分胃壁已成为可能。由于此手术可不开腹，即将胃壁病变做全层切除，切除范围也远较内镜下黏膜切除为广，且可将邻近胃癌病灶周围的淋巴结一并切除，如活检发现有癌转移时可即中转剖腹做根治手术。患者术后早期可进食，住院期短，因此有其优越性，切除范围较内镜为广。该手术一般宜于胃前壁的病变，如病变位于后壁或近侧，则需经胃腔内将病变部位黏膜切除或手术切除。



(二) 化学药物治疗

我国胃癌总的手术切除率约为 50%~77%，仍有相当部分病例发现时已失去手术切除机会，即使早期胃癌，也有 2%~5% 的患者存在淋巴结转移，至于有微小转移者为数更多，胃癌根治术性切除后，仍有不少患者死于局部复发和远处脏器转移。因此，对失去手术切除时机、术后复发转移及发生残胃癌者均需进行化疗。另一方面，手术作为一种局部的治疗手段也有不足之处：对术时病期已较晚，已有远处转移或局部病变有广泛浸润并累及邻近重要脏器的患者，单纯手术疗效不佳；手术难以发现与处理潜在的亚临床转移灶；手术操作本身也有可能促使癌细胞的扩散和转移。有鉴于此，为了提高手术治疗的疗效，也需要施行与化疗相结合的综合治疗，以弥补单纯手术治疗之不足。据估计，约 2/3 的胃癌患者在疾病的不同阶段有化疗的指征，更有人建议，对所有胃癌患者均应辅以化疗。

对术前估计肿瘤不能根治性切除者，可考虑行术前化疗（包括动脉插管介入化疗），以缩小原发病灶和转移病灶、抑制肿瘤进展，使手术切除成为可能，对术中发现有或可能有肝转移、腹膜转移者，可在肿瘤供应血管或腹腔内给予化疗，术后针对手术残留的肉眼看不见的肿瘤细胞进行化疗，预防肿瘤复发。此外，针对术前肿瘤细胞已有腹腔种植或术中腹腔播种，目前临床已在开展腹腔内化疗、腹腔温热灌注化疗，针对肿瘤淋巴转移的特点，正在试行淋巴系统内化疗。

近十年来，胃癌化疗的研究十分活跃，除了沿用传统的术前、术中及术后化疗方法外，近年提出了术后早期腹腔内化疗（Early postoperative intraperitoneal chemotherapy, EPIC）和持续性腹腔内温热灌注化疗（Continuous hyperthermic peritoneal perfusion therapy, CHPP）的新方法。EPIC 能根除腹腔内的微小癌灶，可预防腹腔内复发，减少肝脏转移。CHPP 能使胃癌根治术后的复发率进一步降低，生存期进一步延长，并可改善已有腹膜种植转移的晚期胃癌患者的预后。因此，目前 EPIC 和 CHPP 疗法颇受重视。

1. 常用的化疗药物

（1）氟尿嘧啶（5-Fu）：自 1958 年应用于临床以来，已成为国内外治疗胃癌的首选和基本药物。5-Fu 为细胞周期特异性药物，在体内转变为 5-氟-2-, -脱氧尿苷单磷酸，后者抑制胸腺嘧啶核苷酸合成酶，阻止尿嘧啶脱氧核苷酸转变为胸腺嘧啶脱氧核苷酸，影响细胞 DNA 的生物合成，从而导致细胞损伤和死亡。总有效率为 20% 左右，有效期短，一般平均 4~5 个月。该药可静脉应用或口服。

（2）替加氟：为 1966 年合成的氟尿嘧啶（5-Fu）衍生物，在体内经肝脏的细胞色素 p-450 微粒体酶及局部组织的可溶性酶转变为 5-Fu 而发挥作用。由于该药毒性低，比 5-Fu 小 6 倍，化疗指数为氟尿嘧啶（5-Fu）的 2 倍，且口服和直肠给药吸收良好，因而成为近年治疗胃癌的常用药物。治疗胃癌的总有效率为 31%。



(3) 丝裂霉素 (MMC)：为日本 1955 年、国内 1965 年研制成功的含烷化基团的细胞周期非特异性药物，其作用与烷化剂相似，可与 DNA 发生交连，使 DNA 解聚，从而影响增殖细胞的 DNA 复制。总有效率约 10%~15%，反应期短，平均约 2 个月。一般采用每次 4~10mg 的间隙大剂量静脉给药，每周用药 2 次。由于该药对血液系统的毒性反应较大，缓解期较短，故常在联合用药 (MFC) 方案中应用。

(4) 司莫司汀：为亚硝脲类烷化剂，属广谱的细胞周期非特异性药物，对胃癌有一定疗效，有效率一般为 10%~20%，有效期约 2~3 个月。

(5) 多柔比星 (阿霉素)：为蒽环类抗肿瘤抗生素，属细胞周期非特异性药物，临床使用已有二十多年，诱导缓解迅速，但持续时间不长，总有效率为 21%~31%。本品对心脏有较强毒性。

(6) 顺铂 (CCDP)：本品作为新型的无机抗癌铂类化合物于 20 世纪 70 年代初开始用于临床，研究表明本品与多种抗癌药物联合应用有协同作用，并且无明显交叉耐药性，因而在联合化疗中得到广泛应用。

(7) 依托泊苷 (鬼臼乙叉甙)：是 40 余种常用化疗药物中颇受青睐且较年轻的品种，属细胞周期特异性药物，作用于 S 末期，机制是切断拓扑异构酶结合的 DNA 双链，并能阻碍核苷通过胞浆膜，使之不能进入胞核内参与 DNA 复制。文献报道，单用对中晚期胃癌的有效率为 21%，联合化疗的有效率可达 60%~70%，完全缓解率可达 20%。

2. 联合化疗方案

胃癌单一药物化疗的缓解率一般仅 15%~20%，应用联合化疗后可提高缓解率、延长生存期。近年报道的 EAP 和 ELF 联合化疗方案，不但对胃癌的缓解率 (CRPR) 可达 50% 以上，完全缓解率也达 10% 以上，且中位生存期可延长至 9~18 个月，从而使胃癌的化疗有明显的改观。

3. 给药途径

(1) 静脉滴注：仍是目前晚期胃癌化疗的主要途径。但由于静脉化疗时，抗癌药物随血液分散至全身组织，而肿瘤局部药物浓度有限，毒副反应大，疗效不佳。临床上决定化疗方案时，首先要考虑肿瘤的病理组织类型、部位、病期等因素。胃癌多属腺癌，常多选用氟尿嘧啶 (5-Fu)、丝裂霉素 (MMC)、多柔比星 (阿霉素)、司莫司汀药物。如属早期胃癌而无淋巴结转移，经彻底手术切除者，可不加化疗；晚期胃癌采用化疗为主，或系手术后辅助化疗，一般需持续 1.5~2 年，在术后 3~4 周开始。

目前胃癌的化疗多采用联合方案，有效率达 40%，其中以 FAM 方案的疗效最好 (氟尿嘧啶 + 多柔比星 + 丝裂霉素)，一个疗程总量以氟尿嘧啶 (5-Fu) 10g、丝裂霉素 (MMC) 40mg，多柔比星 (ADM) 不得超过 550mg，有心衰史者禁用，肝功能障碍者多柔比



星 (ADM) 用量减半。在用药期间应测肝肾功能、心电图和白细胞计数, 如白细胞计数低于 $3.5 \times 10^9/L$ 和血小板计数低于 $70 \times 10^9/L$ 者, 应暂停药。

① MFC 方案: 丝裂霉素 (MMC) $3mg/m^2$, 静脉注入; 氟尿嘧啶 (5-Fu) $300mg/m^2$, 静脉滴注; 阿糖胞苷 (Ara-C) $30mg/m^2$, 静脉滴注; 最初两周, 2 次/周, 以后 1 次/周, 8~10 次为 1 个疗程; 或丝裂霉素 (MMC) 每周 1 次, 氟尿嘧啶 (5-Fu) 及阿糖胞苷 (Ara-C) 每周 2 次, 6 周为 1 个疗程。本方案以 VCR 代替阿糖胞苷 (Ara-C), 用量 $1.0mg/m^2$, 静脉注入, 1 次/周, 称为 MFV 方案。

② UFTM 方案: 优福定片 (UFT) 2~3 片/次, 口服, 3 次/d; 丝裂霉素 (MMC) $6mg/m^2$, 静注, 1 次/周, 共 6 次; 优福定片 (UFT) 总量 30g (以 FT-207 量计算)

③ FAM 方案: 氟尿嘧啶 (5-Fu) $600mg/m^2$, 静滴, 第 1, 2, 5, 6 周; 多柔比星 (ADM) $30mg/m^2$, 静脉注入, 第 1, 5 周; 丝裂霉素 (MMC) $10mg/m^2$, 静脉注入, 第 1 周; 如用表柔比星 (表柔比星) 代替多柔比星 (ADM), 用量每次 $50mg/m^2$, 余同前。

④ FAP 方案: 氟尿嘧啶 (5-Fu) $600mg/m^2$, 静滴, 第 1d; 多柔比星 (ADM) $30mg/m^2$, 静脉注入, 第 1 天; 顺铂 (DDP) $20mg/m^2$, 静滴, 第 1~5d; 每 3 周为一周期, 可重复使用 3 次。

⑤ CMU 方案: 卡铂 (carboplatin) 300~400mg/次, 静滴, 每隔 3 周用 1 次; 丝裂霉素 (MMC) 6~10mg/次, 静注, 1 次/周; 优福定片 (UFT) 400mg/d, 口服, 术后 2~4 周开始化疗, 每 3 周为 1 周期。

⑥ EAP 方案: 依托泊苷 (Vp-16) $120mg/m^2$, 静滴, 第 4, 5, 6 天; 多柔比星 (ADM) $20mg/m^2$, 静注, 第 1, 7 天; 顺铂 (DDP) $40mg/m^2$, 静滴, 第 2, 8d; 60 岁以上老人依托泊苷 (Vp-16) 改为 $70mg/m^2$, 每 3~4 周重复。

⑦ ELF 方案: 亚叶酸钙 (甲酰四氢叶酸) $300mg/m^2$, 2h 点滴结束后, 依托泊苷 (Vp-16) $120mg/m^2$ 和氟尿嘧啶 (5-Fu) $500mg/m^2$, 静滴。连用 3d, 1 个月后重复。

⑧ FAMTX 方案: 氟尿嘧啶 (5-Fu)、多柔比星 (ADM) 与 FAM 方案用法相同, 而 (氨甲蝶呤 MTX) 在用氟尿嘧啶 (5-Fu) 前 3h 以上给药。氨甲蝶呤 (MTX) 量 $100mg/m^2$, 每 4 周重复 (需水化)。

⑨ pmUE 方案: 顺铂 (DDP) $75mg/m^2$, 静滴, 第 1d (水化); 丝裂霉素 (MMC) $10mg$, 静注, 第 1 天; 依托泊苷 (Vp-16) $50mg/m^2$, 静滴, 第 3, 4, 5d; 优福定片 (UFT) 400mg/d, 口服; 3 周为一周期。用于高度进展型胃癌, 有效率 54.8%。注: 优福定 (UFT); 依托泊苷 (Vp-16); 顺铂 (DDP); 丝裂霉素 (MMC); 氟尿嘧啶 (5-Fu), 多柔比星 (ADM)。

(2) 腹腔灌注: 直接向腹腔内灌注化疗药物治疗胃癌已有近 40 年的历史, 但到近年才真正认识到其价值。其原理是增加药物与腹膜的接触面, 形成全身的低浓度和局部的高浓度, 使肿瘤组织直接浸泡在高浓度的药液中, 延长了作用时间, 从而提高



了疗效,减少或降低了药物的全身毒副作用。本法用于胃癌手术切除术后或已合并腹腔内其他部位有转移的患者。由于灌注的药物通过门静脉系统进入肝脏和全身组织,故对防治胃癌伴肝转移尤为合适。

具体方法:将化疗药物充分溶于 500~1 000 ml 生理盐水中,通过腹腔穿刺或术中直接倒入腹腔(有腹水者,尽可能先抽去腹水)。然后不断变换患者体位,或做深呼吸运动、腹部按摩,以便使药物充分作用于腹腔各处。一般 2~4 周为 1 疗程。一般采用氟尿嘧啶(5-Fu)、丝裂霉素(MMC)、多柔比星(ADM)、依托泊苷(Vp-16)、氨甲蝶呤(MTX)等,以顺铂(CDDP)最为常用。最近发现高温与腹腔化疗有协同作用,43℃的高温能增强化疗药物对肿瘤细胞的杀伤活性。据报道含化疗药物的 41~43℃灌注液约 5000ml,腹腔循环灌注 120min 能有效提高穿透浆膜的胃癌或腹腔脱落细胞阳性患者的生存率。

(3) 导管注射:经外科手术安置的药泵导管或放射学介入导管向胃动脉或腹腔注射抗癌药物,近年发展较快。抗癌药物的细胞杀伤作用呈浓度依赖性,药物浓度比作用时间更加重要,局部浓度增加 1 倍,杀灭癌细胞作用可增加 10 倍左右,此为胃癌的导管化疗提供了理论依据。已有大量临床经验表明,腹腔动脉导管灌注化疗,可明显提高胃癌供血动脉及肿瘤的药物浓度,因而具有较好疗效,并大大降低了药物的全身毒副反应。与静脉全身化疗相比,动脉导管化疗总有效率及生存期均明显增加,特别对伴有远处转移、术后复发、年老体弱和全身情况差的胃癌患者尤为适应。

(4) 胃癌的淋巴系统内化疗:术前或术中经癌灶、癌旁黏膜下或胃周淋巴结等部位注入携带高浓度抗癌药物的载体,使药物在淋巴系统内扩散、杀死淋巴系统内转移癌细胞的一种局部化疗方法。淋巴化疗的优点是局部用药浓度高、药物有效浓度维持时间长、药物作用直接、全身副作用轻微。淋巴化疗药剂的选择应是:对淋巴系统有高趋向性,具有缓慢释放特性;对消化道肿瘤细胞有肯定疗效的抗癌药物。淋巴化疗不仅对进展期胃癌可以辅助清扫术治疗淋巴结转移,对早期癌经内镜(激光、高频、电灼)等治疗时,经癌灶内或癌周注入抗癌药物对防治壁内或区域淋巴结癌转移也有一定价值。常用的有乳剂、脂质体、胶体、炭粒、油剂等。

4. 化疗方法

(1) 术前化疗:术前化疗的目的在于使病灶局限,为手术创造条件,以提高手术切除率,并减少术中播散和术后复发的机会,消灭潜在的微小转移灶,提高手术治愈率。胃癌术前化疗,以往多主张经静脉给予单一化疗药物,近年来导管给药、腹腔给药及联合用药增多。不少研究认为,不论从手术切除率、手术治愈率、淋巴结转移率、癌肿局部浸润程度、切除标本的组织学改变,以及术时腹腔冲洗液及胃引流静脉血中的癌细胞数及其活力等方面与对照组相比,都说明术前化疗有明显的疗效,而且可延长生存期。国内王小平等报道 20 例晚期胃癌患者术前行腹腔动脉灌注化疗,术后随



访3~5年并与同期30例晚期胃癌对照组进行对比分析,发现术前行动脉灌注化疗者,其手术切除率及生存率均明显高于对照组,术后病理检查发现术前灌注治疗组的肿瘤组织有坏死、大量炎细胞浸润、纤维组织增生及肉芽组织形成等改变。王娟等对进展期胃癌术前化疗不同给药途径的药代动力学进行了对比研究,与静脉给药组相比,发现腹腔给药组的癌组织、癌旁组织、大网膜、腹膜及转移淋巴结中聚积较高的药物浓度,其中腹膜最高,超出静脉给药组近4倍,腹腔液、门静脉及外周血超出静脉给药组13.3及1.5倍,故认为腹腔给药可提高腹膜、肿瘤组织内化疗药浓度,延长药物作用时间,比静脉给药更具优越性。但术前化疗的研究还不够,所用药物、方法均不一致,也缺乏大样本的长期对比观察,以致对术前化疗的评价也有不同的看法,有人认为术前化疗可增加手术并发症,抑制机体免疫功能,影响伤口愈合,易并发感染。因此,胃癌的术前化疗有待于进一步研究。

(2) 术中化疗:术中化疗的目的在于消灭残存病灶,减少术中癌细胞播散、种植的机会,以降低术后复发率。目前方案尚不统一,多采用在清洗腹腔后、关腹前,向腹腔内注入氟尿嘧啶(5-Fu)等抗癌药物的方法。

(3) 术后化疗:作为术后的巩固治疗措施,控制可能存在的残存病灶,防止复发和转移,提高生存率。术后化疗可延长生存期,并对预防肝转移有明显的作用。根据日本的经验,术后给予中等剂量的丝裂霉素(每周4mg,总量40mg),对Ⅱ期胃癌有效,并对预防肝转移有明显作用。国内协和医院报告胃癌术后辅助化疗的5年生存率为45%、4%,而未加化疗者为29.8%。一般认为术后用药的原则为:

①Ⅰ期胃癌做根治性手术切除后一般不需化疗。因为多数临床实践已证明,该类患者术后给药并不能提高疗效。

②其他各类根治性胃切除术者,术后均应给予化疗,可采用单一药物化疗,药物一般选用氟尿嘧啶、丝裂霉素、或替加氟,也可采用联合化疗。

③凡未做根治性切除的术后患者,均应给予联合化疗。

④各种化疗一般均在术后2~4周开始,视患者一般情况及术后饮食恢复情况而定。用药剂量的大小以不引起明显的副作用为原则。应用化学药物的同时须结合应用中药。

(4) 术后早期腹腔内化疗:在进展期胃癌患者中,尤其是浆膜受侵犯者,约半数可发生腹膜种植转移,导致术后复发。此外,在手术过程中,被切断的组织间隙中的淋巴管、毛细血管及胃腔内的癌细胞均有可能溢入腹腔,加之手术机械性损伤使腹膜内皮下结缔组织裸露,以及全身免疫机能减退,都可能造成癌细胞的种植。术后早期腹腔内化疗(EPIc)的目的就在于配合手术治疗,防止术后腹膜癌的种植与复发。由于EPIC具有腹腔内药物浓度高,作用持续时间长,且由于药液能与已种植于腹膜表面或脱落在腹腔内的癌细胞直接接触,因此可大大提高化疗药物对癌细胞的毒性作



用,又由于血浆药物浓度相对较低,可减轻全身化疗的毒副作用。EPIC 疗法于胃癌切除术后的当天开始,先用灌注液(腹膜透析液、生理盐水或平衡液)反复冲洗腹腔,清除腹腔内残留的血液或组织碎片,将化疗药物(常用有多柔比星、表柔比星、氟尿嘧啶、丝裂霉素、顺铂等)灌注液中,预热至 37°C ,通过灌注导管装置在 $15\sim 30\text{min}$ 内输入腹腔,灌注液量每次 $1\sim 2\text{L}$,在腹腔内保留 $12\sim 24\text{h}$ 后更换 1 次,连续使用 $3\sim 7\text{d}$ 。韩国学者 Yu 等报道一组进展期胃癌,认为 EPIC 疗法可降低腹膜癌种植的发生率,提高远期生存率。EPIC 疗法多数患者能够耐受,但也可出现一些并发症,常见的有切口出血、切口感染、腹膜炎、肠麻痹、肠痿、吻合口痿及肠穿孔等。

(5) 持续温热腹腔灌注疗法:日本已广泛将持续温热腹腔灌注疗法(CHPP)作为进展期胃癌术后的一种辅助疗法。适应证为:

①进展期胃癌浸润至浆膜或浆膜外,或伴有腹膜种植转移者。

②术后腹膜复发,或伴有少量癌性腹水。具体方法为:胃癌术毕关腹前,仍在全麻状态下,分别给患者头枕冰袋,背垫凉水垫,使其体温降低至 $31^{\circ}\text{C}\sim 33^{\circ}\text{C}$ 。在左右膈下间隙放置硅胶输入管,在盆腔陷窝放置输出管,并逐一连接于一恒温流动驱动装置,然后关腹,使灌流驱动装置、管道及腹腔组成一个封闭式的循环灌流系统。常用的灌流液为 EL-Reflsc 液或生理盐水,化疗药可单一用药,也可联合用药。整个疗程所需灌流液总量约 $3\sim 10\text{L}$ 不等,持续时间 $1\sim 2\text{h}$,灌流液温度通常维持在流入液 $42^{\circ}\text{C}\sim 45^{\circ}\text{C}$,流出液 $40^{\circ}\text{C}\sim 42^{\circ}\text{C}$ 。CHPP 疗法具有多重抗癌效应。CHPP 能使腹腔内游离及种植于腹膜的癌细胞在温热与化疗药物的协同作用下,迅速发生核固缩、核溶解;同时,灌流液中加入的化疗药物不但在腹腔局部,而且还能由腹膜缓慢吸收入血在全身起到抗癌作用。CHPP 疗法无论在预防胃癌术后复发或治疗已有腹膜转移的晚期患者均取得了较明显的疗效。Tanaka 等应用 CCDD,丝裂霉素(MMC)及 ETP 联合 CHPP 治疗进展期胃癌 23 例,术后腹膜癌复发率仅 8.7%,而对照组 34 例则为 20.6%。Fujimoto 等对术前已证实有腹膜癌细胞种植转移的患者进行 CHPP 治疗,术后半年、1 年和 2 年生存率分别为 94.0%、78.7% 和 45.0%,而未经 CHPP 治疗的 7 例则均于术后 9 个月内因腹膜癌复发而死亡。但也应该重视 CHPP 疗法的副作用和并发症。Hume 等研究不同温度的腹腔灌注液对大鼠空肠的影响,发现在 43°C 持续 30min 时,被损伤的肠绒毛能够恢复, 44°C 持续 30min,损伤的肠绒毛不可逆转,温度超过 43°C 可导致大鼠小肠溃疡、穿孔甚至死亡。CHPP 疗法能否增加术后肠麻痹、吻合口痿、腹腔内出血、肠穿孔及肠粘连等并发症,尚需进一步研究。

(三) 免疫治疗

免疫治疗与手术、化疗并用,有改善患者免疫功能,延长生存期的作用,但迄今尚无突破性进展。临床常用的有冻干卡介苗、沙培林(OK-432)、云芝多糖、香菇多糖、高聚金葡素、阿地白介素(白介素-2)、肿瘤坏死因子(TNF)、淋巴因子激活的杀



伤(LAK)细胞及干扰素(INF)等。冻干卡介苗在临床应用已久,虽有一定疗效,但并不显著。OK-432是溶血性链球菌经青霉素和物理加温处理的灭活制剂,具有激活粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞及补体等作用,每次肌注或皮内注射0.2~1KE,每周1~2次。PSK系从担子菌属瓦蘑CM-101株的培养菌中提取的蛋白多糖,具有活化巨噬细胞,增强吞噬功能等作用,每日3~6g,分1~3次口服。香菇多糖是水溶性的 β 葡聚糖,自香菇的热水抽提物中获得,具有活化T淋巴细胞、NK及K细胞等作用,每次静滴或肌注2mg,每周1~2次。高聚金葡素系从一株高效、低毒的葡萄球菌代谢产物中提取的一种新型生物反应调节剂,作为第一个用于临床的超级抗原类抗癌生物制剂,具有诱导产生IL-2、INF、TNF等细胞因子,激活T细胞、NK细胞及LAK细胞等作用,有作者认为具有较好的临床疗效,一般每天500~1000U,肌注,也可直接腹腔内注射。阿地白介素(IL-2)、TNF及LAK有报道对中晚期胃癌有一定疗效,但资料不多,也缺乏严格的对照。干扰素对胃癌的疗效并不很肯定。

(四) 内镜下治疗

近年来,作为胃癌非手术疗法的内镜下治疗有很大进展。方法有胃镜下黏膜切除术(Endoscopic mucoresectomy)和旨在破坏局部癌组织的激光、微波治疗及酒精注射等。由于破坏局部组织的疗法实施后,难以再活检明确有无癌组织残留,因此目前多主张采用黏膜切除法。胃镜下治疗一般用于早期胃癌或高龄、重症患者不能耐受外科手术者。

1. 黏膜切除术

自1984年日本多田首先报道以来,至1995年底日本已累积报道3000余例。本法先在癌灶底部注射适量生理盐水,使病灶隆起,然后行电凝切除。适应证一般为:

(1) 病灶直径 $<2\text{cm}$ 的早期胃癌或黏膜内癌。

(2) 无淋巴结转移。

(3) 非溃疡性病变。因溃疡性病变术前不能明确浸润深度,故Ⅲ型早期胃癌不适于此治疗。多田对行此治疗的113例早期胃癌随访5年以上,均未见复发,与同期外科手术的33例比较,两者疗效相似。因此,本法使非手术方法治愈早期胃癌成为可能,且具有对人体创伤小、适应证宽、穿孔等并发症少,费用低等优点。

2. 激光治疗

激光照射可使活体组织蒸发、凝固及蛋白质变性,高功率激光尚能使活体组织炭化。常用YAG激光,该激光功率高,快速照射疗效好。绝对适应证为病变直径 $<2\text{cm}$ 的隆起型高分化黏膜内癌及病变直径 $<1\text{cm}$ 的非溃疡性凹陷型癌,此外为相对适应证。日本报告一组YAG激光治疗早期胃癌的癌残存率和复发率,绝对适应证组为0%和9.1%,相对适应证组为9.1%和20.0%,6个月以上的癌转阴率则两组分别为95.0%和63.6%。