

[文章编号] 1000-2200(2004)05-0380-03

经纤支镜微波凝固治疗中央型肺癌的实验及临床研究

刘黎明¹, 陈余清¹, 王祖义², 王安潮¹, 刘超¹, 李翠霞¹, 高华¹, 黄礼年¹

[摘要] 目的: 研究微波治疗中央型肺癌的安全性和治疗效果。方法: 家犬 12 只, 用不同能量微波烧灼气管壁后观察犬的呼吸情况, 1~8 周分别处死, 光镜和电镜观察家犬气管烧灼部位的病理变化和愈合过程。选择中央型肺癌患者 90 例, 均有肺不张和呼吸困难, 分为微波联合化疗组(治疗组)和单纯化疗组(对照组), 观察患者症状的改善及胸片和胸部 CT 的变化, 同时测定患者血液中自然杀伤细胞(NK 细胞)的活性及淋巴细胞转化率。结果: 微波凝固烧灼后所有犬呼吸均正常, 随后 1~8 周气管受灼伤部位迅速修复。治疗组所有患者症状减轻, 其中 35 例完全复张, 8 例部分复张, 2 例无效。同时血液中 NK 细胞活性增加($P < 0.01$)。对照组仅 8 例部分复张, NK 细胞活性降低。结论: 小于 65 W 15 s 微波凝固治疗中央型肺癌是安全有效的, 可显著减轻气道阻塞症状, 并提高患者免疫力。

[关键词] 肺肿瘤; 治疗学; 微波

[中国图书资料分类法分类号] R 734.2 [文献标识码] A

The experimental and clinical research of microwave tissue coagulation by fiberoptic bronchoscopy in treating central lung cancer

LIU Li-ming, CHEN Yu-qing, WANG Zu-yi, WANG An-chao, LIU Chao, LI Cui-xia, GAO Hua, HUANG Li-nian

(Department of Respiratory Diseases, Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Anhui 233004, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the safety and clinical effectiveness of microwave tissue coagulation (MTC) by fiberoptic bronchoscopy in treating central lung cancer. **Methods:** The canine respiratory was observed after microwave of various energy fire the wall of bronchus. The recovery of injury and pathological changes were observed under light microscope and electron microscope after canines were killed from 1 to 8 weeks. Lung cancer patients ($n=90$) with atelectasis and dyspnea were divided into two groups. One group was treated with MTC and chemotherapy (treatment group), the other group was treated only with chemotherapy (control group). The alleviating of symptom and change of X-ray were observed. Activity of natural killer cell (NK cell) and lymphocyte blastogenesis test (LBT) were detected. **Results:** All canine respiratory and the injury of bronchus were recovered quickly. Dyspnea of some cases was alleviated, activity of NK cell was elevated significantly ($P < 0.01$) and atelectasis of patients were reinflated completely in 35 cases, reinflated partially in 8 cases in treatment group. Atelectasis of 8 cases were incompletely inflated in control group. **Conclusions:** MTC treatment in central lung cancer is safe and effective. MTC treatment can alleviate symptoms of airway obstruction and enhance immunity.

[Key words] lung neoplasms; therapeutics; microwave

肺癌是当今世界常见的恶性肿瘤之一, 其中 3/4 的肺癌为中央型, 腔内生长, 阻塞气道, 引起呼吸困难、阻塞性肺不张、阻塞性肺炎等, 严重影响患者的生活质量和生存期。解决气道梗阻的方法有激光透热、冷冻、支架等, 但各有优缺点, 不甚理想。内镜微波治疗是近 10 年来发展起来的新技术, 它通过内镜将微波导入气管内直接作用于肿瘤, 产生高热, 使病变组织凝固坏死, 解决呼吸道梗阻症状。微波是一种电磁波, 物理特性同光相似, 直线传播, 速度同光

速。微波在通过水和蛋白质时, 可与水和蛋白质发生共振, 产生大量的热, 微波对人体作用的特点是速度快, 加热的均匀性好, 作用范围易于控制。本实验旨在通过动物实验和临床研究探索微波治疗中央型肺癌的安全性及治疗效果。

1 材料与方法

1.1 动物实验

1.1.1 器械设备 Olympus 纤支镜(T30, T40 型), P240 电子纤支镜, 微波治疗仪(WB-74 型, 上海第二军医大学长海医院研制)。

1.1.2 实验对象 普通健康家犬 12 只, 体重 15~25 kg (蚌埠医学院实验动物中心), 分 4 组, 每组 3 只, 分别于微波经支气管烧灼, 致伤支气管壁后

[收稿日期] 2004-05-10

[基金项目] 安徽省卫生厅科研基金中标课题(卫科秘(1998)150 号)

[作者单位] 蚌埠医学院附属医院 1. 呼吸内科, 2. 胸外科, 安徽蚌埠 233004

[作者简介] 刘黎明(1967—), 男, 安徽舒城县人, 硕士, 讲师, 主治医师。

1 周、2 周、3 周、8 周处死。

1.1.3 方法 实验动物犬经 1% 戊巴比妥钠麻醉后,微波治疗仪辐射头经纤支镜导入犬气管内,分别于犬气管和左右主支气管内用微波烧灼气管壁。微波辐射头用接触式。所用微波的功率和作用时间分别为 25 W 180 s, 35 W 90 s, 45 W 45 s, 55 W 30 s, 65 W 15 s。每只犬气管内每一功率和作用时间烧灼 6 个位置,观察犬气管内烧灼部位变化。犬苏醒后常规饲养,观察犬的活动、呼吸、进食及精神状态。分别于术后 1 周、2 周、3 周、8 周处死,取出气管和左右支气管,观察微波烧灼部位愈合情况,并取下经烧灼部位的组织,送光镜及电镜观察,病理标本用 10% 福尔马林保存,电镜标本用 2.5% 戊二醛固定。

1.2 临床研究

1.2.1 对象 经纤支镜病理证实的肺癌患者 90 例,其中鳞癌 46 例,小细胞肺癌 23 例,腺癌 21 例,均为管腔内生长,并有纵隔淋巴结转移,胸膜侵犯或与心脏、大血管界限不清,失去手术机会。胸片均有一侧全肺不张或部分肺不张,拒绝微波治疗者 45 例(全肺不张 19 例,部分肺不张 26 例)常规化疗,其中鳞癌 22 例,小细胞肺癌 14 例,腺癌 9 例,均为环磷酰胺、长春新碱、泼尼松(CVP)方案(连续 3 个周期)。另 45 例(全肺不张 20 例,部分肺不张 25 例)在常规化疗的基础上(方案同前)加用微波治疗,其中鳞癌 26 例,腺癌 10 例,小细胞癌 9 例。

1.2.2 操作方法 术前准备同纤支镜检查。患者动脉血氧分压较低、呼吸困难明显者予吸氧,治疗使用微波功率为 50~55 W,烧灼时间每次为 5~15 s,功率过高、时间过长可能伤及支气管壁,并使辐射头与组织粘连,造成组织撕裂伤;功率过小、时间过短不能有效治疗。根据患者气道阻塞严重程度烧灼 3~15 次,在患者情况可耐受情况下,尽可能减轻气道内阻塞,治疗连续进行 2~4 次,每次间隔约 1 周。在治疗期间如经 2 次微波凝固治疗后患者肺复张,则不再治疗。治疗时多点布置,肿瘤组织坏死发白后活检钳夹出。

1.2.3 疗效评价 (1)体征的变化:观察患者胸闷、气喘、咳嗽的改善程度。(2)腔内肿瘤的变化:在疗程末,根据纤支镜下所见,将支气管内阻塞解除,管腔基本通畅,瘤体已不能查见或仅存少量肿瘤组织,瘤体缩小 2/3 以上为显效;管腔大部分通畅,但管腔周围黏膜仍见肿瘤组织浸润,瘤体缩小为原先体积 1/3~2/3 为有效;瘤体残留 2/3 以上为无效。(3)

术前及疗程结束后采静脉血,测 NK 细胞活性及淋巴细胞转化率。(4)治疗前及治疗结束后胸片和胸部 CT 评价阻塞性肺不张变化,所有胸片和胸部 CT 均经 3 位呼吸科和放射科副主任以上医师阅片。

1.2.4 NK 细胞活性和 LBT 测定 NK 细胞活性测定用王球达方法^[1],淋巴细胞转化率(Lymphocyte blastogenesis test, LBT)测定用³H-tdR 掺入法。

1.3 统计学方法 采用 *t* 检验。

2 结果

2.1 微波的安全性

2.1.1 犬和患者微波术后并发症 微波术后所有家犬均存活,活动自如,精神好,进食正常,此后 8 周无一家犬自然死亡。所有接受微波治疗患者均未出现气胸、气管食管瘘、大咯血等并发症。

2.1.2 病理变化 家犬气管壁经微波烧灼后的即刻和此后 1 周处死,可见犬气管壁黏膜发白,部分脱落坏死。烧灼功率愈大,时间愈长,损伤范围及程度愈大。2~8 周后处死家犬,肉眼可见气管黏膜渐修复,部分瘢痕组织增生。所有犬气管壁无穿孔,病理观察微波烧灼支气管壁后造成的损伤,其愈合过程类似于一般损伤的愈合过程。烧灼一周内表面溃疡,上皮消失,中性粒细胞纤维素性渗出。黏膜下层可见毛细血管增生,中间有中性粒细胞为主的炎性细胞浸润,外层软骨未见明显受损,平滑肌有断裂、变性、水肿。之后 2~8 周组织渐修复,灼伤部位表面鳞状上皮覆盖,黏膜下层及外膜层的软骨无明显变化,但毛细血管及平滑肌均部分被瘢痕组织取代。电镜下,微波烧灼后,黏膜上皮细胞体积缩小,胞浆浓缩,线粒体和内质网溶解,细胞核不完整,染色质固缩、聚集。2~8 周新生上皮及腺体结构正常,但坏死的平滑肌等组织放出细胞器碎片,其间可见成纤维细胞、炎性细胞及小淋巴细胞,大量的致密排列的胶原纤维穿插在肌纤维间。

2.2 临床疗效观察

2.2.1 胸片和胸部 CT 化疗加微波治疗组 45 例,其中 35 例(包括 16 例全肺不张和 19 例部分肺不张)全部复张,8 例(4 例全肺不张和 4 例部分肺不张)部分复张,2 例部分肺不张患者治疗无效。单纯化疗组除 7 例小细胞肺癌肺部分复张和 1 例鳞癌部分复张外,其余化疗前后胸片比较均无明显好转,部分患者肺不张加重。

2.2.2 症状和体征的变化 所有微波凝固治疗联

合化疗组患者胸闷、气喘、咳嗽症状均有所减轻,单纯化疗组除 7 例小细胞肺癌其症状有明显改善外,其余症状均有不同程度的加重。

2.2.3 腔内肿瘤的变化 微波联合化疗组的患者复查纤支镜,微波治疗组 45 例中 36 例显效,9 例有

效,而单纯化疗组除 5 例小细胞肺癌显效、1 例小细胞肺癌和 1 例鳞癌有效外,其余均无效。

2.2.4 NK 细胞活性及淋巴细胞转化率 微波治疗组 NK 细胞活性治疗后较治疗前有所提高 ($P < 0.01$) (见表 1)。

表 1 微波治疗前后及化疗前后患者血液中 NK 细胞活性和 LBT 比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	NK 细胞活性 (%)				LBT (%)			
		治疗前	治疗后 ($\bar{d} \pm s_d$)	t	P	治疗前	治疗后 ($\bar{d} \pm s_d$)	t	P
治疗组(微波+化疗)	45	29.90 \pm 3.30	2.84 \pm 3.61	5.28	< 0.01	40.99 \pm 3.26	0.91 \pm 2.66	2.29	< 0.05
对照组(单纯化疗)	45	31.27 \pm 3.10	-1.91 \pm 3.06	4.19	< 0.01	40.90 \pm 3.36	-0.40 \pm 2.53	0.02	> 0.05

2.2.5 病理变化 光镜下,治疗前癌组织观察可见细胞清晰,无坏死,无淋巴细胞及吞噬细胞反应;治疗后可见肿瘤细胞变性坏死,核固缩,染色质变深,核仁消失,胞浆溶解,肿瘤细胞周围有淋巴细胞及吞噬细胞反应。电镜下,治疗前可见肿瘤细胞内细胞器清晰,线粒体轻度肿大,粗面内质网轻度扩张,细胞核大,核仁清晰;治疗后可见细胞膜溶解,破裂,核染色质固缩,核仁结构不清或溶解,胞质中线粒体变性,粗面内质网囊状扩张或溶解。

3 讨论

3.1 微波凝固治疗的安全性 动物实验结果显示,采用本实验摸索出的微波凝固治疗的功率和时间是安全可靠的。所有犬接受微波气管壁烧灼后,其呼吸、活动、进食均无异常,病理证实所有接受烧灼部位均很好地愈合。患者接受微波治疗者亦未出现气胸、食管瘘、大咯血等并发症,这为临床应用微波治疗的安全性提供了可靠的依据。

3.2 微波凝固治疗对肿瘤组织的杀伤作用 组织吸收微波能量与其含水量成正比,而气管内肿瘤组织与气管壁相比,其含水量要高得多,所以其吸收微波所产生的能量要高得多。已有文献报道微波经内镜和经皮治疗胃、肝^[2]、肾脏^[3]的肿瘤,取得较好效果。微波的热效应可使局部温度达 60~120℃,使肿瘤蛋白凝固、变性、坏死。在微波凝固治疗过程中,可见肿瘤组织发白,部分碳化,有细小的爆裂声,显示微波能局部集中高能量对肿瘤细胞进行杀伤。光镜和电镜均证实肿瘤细胞坏死,其重要细胞器如细胞核、核仁线粒体、内质网溶解和破裂,但病理证实尚有部分的肿瘤细胞完整,可能仍有活性,这证明微波疗效是确切可靠的,但因微波辐射头作用范围较小,治疗中应采用多部位进行,以取得更好疗效。

3.3 微波凝固治疗的效果评价

3.3.1 局部疗效 本实验中所有经微波凝固治疗的管腔内生长的中央型肺癌患者其纤支镜肉眼所见,气道较治疗前相比明显通畅。患者胸闷、气喘、咳嗽较术前明显好转。胸片和胸部 CT 示大部分患者肺完全复张,少数部分复张。这提示微波凝固治疗的局部疗效是可靠的,治疗后部分解除阻塞,可明显提高患者生活质量^[4]。但在随访的 10 例中,有 6 例 3~6 个月后再出现局部或全肺不张。推测这是因为气管内肿瘤组织不能完全清除,肿瘤组织再次向管腔内生长,这也提示微波凝固治疗的局限性,应同时辅以化疗和放疗才能取得更好的效果。

3.3.2 对免疫功能影响 肿瘤患者 NK 细胞活性、LBT 均有所下降,这与肿瘤患者自身免疫功能低下及肿瘤负荷有关。微波凝固治疗部分解除了患者的瘤负荷,同时微波作用于人体有刺激免疫作用,另外由于微波引起的肿瘤坏死,并诱导了部分肿瘤细胞的凋亡^[5],其中的肿瘤蛋白刺激集体的免疫机能,提高了细胞免疫。微波凝固治疗的这种作用称之为微波的非热效应,其机制有待于进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] 王球达.天然杀伤 NK 细胞的研究¹²⁵IudR 释放试验和正常人外周血淋巴细胞的 NK 活性[J].上海免疫学杂志,1983,3(5): 272~277.
- [2] Yoshimura K, Okubo K, Ichook K, et al. Laparoscopic partial nephrectomy with a microwave tissue coagulation for small renal tumour[J]. J Urol 2001, 168(1): 893~899.
- [3] 陈 夷,陈 汉,吴孟超,等.经皮微波热凝固治疗肝癌的疗效观察[J].中华肿瘤杂志,2002,24(1): 65~67.
- [4] 白 冲,李 强,刘忠令,等.经纤支镜微波治疗在气道内疾病中的应用[J].中华内镜杂志,2002,8(1): 7~9.
- [5] Ohno T, Kawano K, Sasaki A, et al. Expansion of an ablated sited and induction of apoptosis after microwave coagulation therapy in rat liver[J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2001, 8(4): 360~366.