

¹²⁵I 放射性粒子植入联合区域性动脉灌注化疗对 中晚期胰腺癌的作用

高飞, 范卫君, 顾仰葵, 黄金华, 张亮, 李文全

(中山大学肿瘤医院影像介入中心//华南肿瘤学国家重点实验室, 广东 广州 510060)

摘要:【目的】本研究旨在探讨¹²⁵I放射性粒子植入联合区域性动脉灌注化疗治疗中晚期胰腺癌的临床价值。【方法】将23例中晚期胰腺癌患者分为两组, 实验组12例采用¹²⁵I放射性粒子植入联合区域性动脉灌注化疗, 对照组11例采用单纯区域性动脉灌注化疗, 对比两组患者治疗后疗效、疼痛缓解程度、生存期、不良反应。【结果】实验组(CR+PR)比例75.0%明显高于对照组27.3%; 实验组患者的6个月、9个月生存率分别为83.3%、75.0%, 与对照组72.7%、45.5%无统计学差异, 实验组12个月生存率50.0%(中位生存期13.1个月)明显高于对照组9.1%(中位生存期8.7个月); 实验组比对照组能够较大幅度改善患者的疼痛症状, 两组的不良反应比例除¹²⁵I放射性粒子植入所致并发症外无统计学差异。【结论】¹²⁵I放射性粒子植入联合区域性动脉灌注化疗是治疗中晚期胰腺癌有效的综合治疗方法。

关键词: 胰腺癌; 放射性粒子; 灌注化疗

中图分类号: R735.9

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2008)04-0459-06

Effect of Radioiodine-125 Seed Implantation Combined with Regional Infusion Chemotherapy on Pancreatic Cancer of Intermediate and Advanced Stage

GAO Fei, FAN Wei-jun, GU Yang-kui, HUANG Jin-hua, ZHANG Liang, LI Wen-quan

(Medical Imaging and Interventional Center, Cancer Center, SUN Yat-sen University//State Key Laboratory of
Oncology in Southern China, Guangzhou 510060, China)

Abstract: 【Objective】 The research aims to discuss the clinical effectiveness of radioiodine-125 seed implantation combined with regional infusion chemotherapy to treat pancreatic cancer of intermediate and advanced stage. 【Methods】 Twenty-three patients who were suffering from pancreatic cancer of intermediate and advanced stage were divided into two groups. Twelve patients of experimental group were treated by the method of radioiodine-125 seed implantation combined with regional infusion chemotherapy, and the control group were treated by regional infusion chemotherapy. Then the curative effect, relief extent of pain, life span, and the adverse reaction were compared in the course of the treatment between the two groups. 【Results】 The proportion of CR and PR in the experimental group was 75.0%, more higher than 27.3% in the control group. The survival rate of 6 months and 9 months were 83.3% and 75.0% in the experimental group, similar with 72.7% and 45.5% in the control group. The survival rate of 12 months was 50.0% in the experimental group, which was more higher than 9.1% in the control group. The median life span of the experimental group was 13.1 months, higher than 8.7 months in the control group. Symptom of pain can be largely alleviated in experimental group patients. The adverse effects except complications caused by radioiodine-125 seed implantation had no difference between the two groups. 【Conclusion】 Radioiodine-125 seed implantation combined with regional infusion chemotherapy is an effective method in treating pancreatic cancer of intermediate and advanced stage.

Key words: pancreatic cancer; radioactive particle; infusion chemotherapy

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2008, 29(4): 459-464]

胰腺癌恶性程度高、预后差, 其死亡率占消化道肿瘤的第2位, 仅次于大肠癌, 居全部恶性肿瘤

的第4位^[1]。由于胰腺的解剖位置深在, 加之胰腺癌的早期症状隐匿和非特异性, 80%以上的患者

收稿日期: 2008-02-25

基金项目: 广东省中医药管理局科研基金(1050167)

作者简介: 高飞(1979-), 男, 山东青岛人, 医师; 范卫君, 通讯作者, 副教授, 硕士生导师, E-mail: cjr.fanweijun@vip.163.com

就诊时已属中、晚期,丧失了手术切除的机会^[2]。目前虽有手术、化疗、放疗、生物治疗、内镜治疗等多种治疗方法,但效果仍不尽人意。我们自 2002 年 12 月至 2007 年 5 月对 23 例中晚期胰腺癌患者进行的对照研究中,12 例患者采用 I¹²⁵ 放射性粒子植入联合区域性动脉灌注化疗,取得了较为满意的疗效,现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料

23 例临床确诊的中晚期胰腺癌患者,14 例经病理穿刺活检确诊,9 例经临床诊断(临床表现、血清免疫学检查、B 超及 CT 两种影像学检查)。按 UICC 分期法,临床分期 III 期 16 例,IV 期 7 例。随机分为 2 组:A 组(实验组)12 例,男 10 例,女 2 例;平均年龄 59.2 岁;胰头癌 9 例,胰体尾癌 3 例;III 期 8 例,IV 期 4 例;肿瘤直径 3.4 ~ 6.2 cm;CA19-9 值测定:(2316 ± 364)ng/mL;VAS 法疼痛评分:7.69 ± 0.99。B 组(对照组)11 例,男 9 例,女 2 例;平均年龄 60.3 岁;胰头癌 9 例,胰体尾癌 2 例;III 期 8 例,IV 期 3 例;肿瘤直径 3.1 ~ 7.2 cm;CA19-9 值测定:(2533 ± 412)ng/mL;VAS 法疼痛评分:7.06 ± 1.32。两组患者既往均未接受相关手术、放疗、化疗等治疗。术前两组患者的年龄、性别、分期、肿瘤大小、CA19-9 值、VAS 法疼痛评分均无显著性差异($P > 0.05$)。

本研究方案经过医院伦理会批准,使用的 I¹²⁵ 放射性粒子有使用批文,所用 I¹²⁵ 放射性粒子(放射性活度为 29.6 MBq,原子高科股份有限公司生产)符合临床使用要求,生产厂家及本单位均具有《放射工作卫生许可证》、《放射性同位素工作登记证》、《放射性药品使用许可证》及环保部门颁发的环境影响评价批文。在治疗前向患者或家属告知可能出现的疗效及副反应并签定知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 A 组 A 组(实验组)根据 CT 扫描获得的肿瘤图像勾画出肿瘤轮廓,相关数据输入计算机立体治疗计划系统(TPS)设计治疗计划(图 1)。研究患者 CT 所显示的肿瘤范围(图 2),根据肿瘤体积的 3 个相互垂直的直径,采用 TPS 计算出粒子数及剂量。计算出肿瘤匹配周缘剂量,即模拟实体肿瘤在处方剂量下的近似剂量分布,由此确定植

入肿瘤的导针位置、方向(坐标)及植入粒子的数目。术前 3 d 限制食流量,术前 12 h 口服导泻药物,术前 6 h 禁食,同时口服稀释的含碘造影剂显示肠管,术前半小时给予镇静剂。手术采用局部麻醉,根据布源需要确定进针点位置及数目后,在皮肤穿刺点作 1 mm 小切口若干个。在 CT 导向下,根据 TPS 计划,通过粒子植入针按间距 1 ~ 1.5 cm 布源;采用 29.6 MBq 活度的 I¹²⁵ 放射性粒子相隔 1.0 ~ 1.5 cm 平面播植(图 3)。术中注意避开大血管和主胰管。操作完成后拔出植入针,伤口局部压迫、包扎。术后 3 d 常规使用抗生素预防感染。

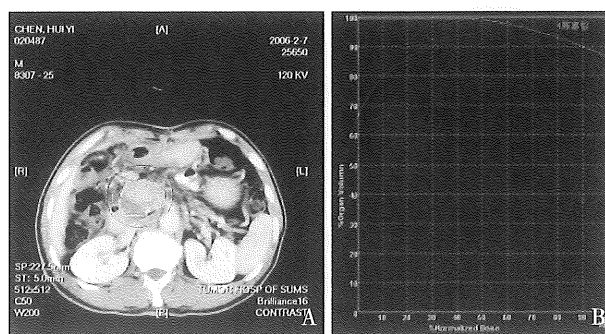


图 1 治疗计划系统(TPS)图

Fig.1 A scheme of treatment planning system

A: The target area of radioiodine-125 seed was drawn up by TPS program (showed in red color), closed organ and peripharia of blood vessel, and simulate implanting adioiodine-125 seed in uniform distribution before the operation; B: The dose-volume curve showed 87% of the tumor received 90% of the therapeutic dose.

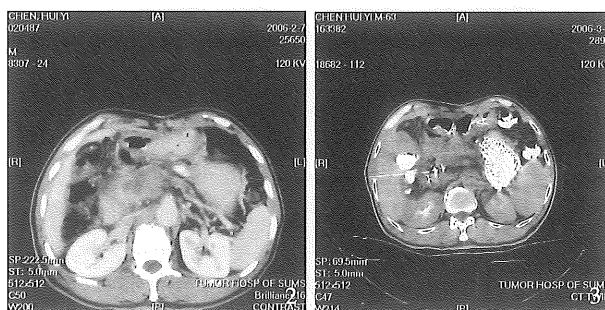


图 2 术前 CT 显示肿瘤范围情况

图 3 CT 导向下 I¹²⁵ 放射性粒子植入术中

Fig.2 The tumor demarca-tion showed in the CT scan

The mass of caputpancreatic is 7.0 × 5.2 cm in size and has not clear demarcation with surroun-ding structures before radioiodine-125 seed implantation.

Fig.3 In the course of radioiodine-125 seeds implan-tation guided by CT scan

A needle was insert into the mass guided by CT scan and the radioiodine-125 seeds were implanted into the tumor in the same patient.

¹²⁵I放射性粒子植入术后第3~4天,采用Seldinger技术行股动脉穿刺后,分别行腹腔动脉和肠系膜上动脉造影,观察肿瘤血供情况及确定靶血管。根据肿瘤血供及其部位行肝总动脉或腹腔动脉置管药盒植入术。胰头癌病例将药盒导管远端置于肝总动脉的胃十二指肠动脉开口处或肠系膜上动脉(图4),胰体尾癌病例将药盒导管远端置于脾动脉。1d后经股动脉药盒行区域性动脉灌注化疗。灌注化疗方案为“吉西他滨+顺铂”,吉西他滨1000 mg/m²,第1、8、15天用药,每次持续灌注30 min;顺铂30 mg/m²,第1、3、5天用药。每4周重复一次为1疗程。用药3个疗程后评价疗效(图5)。

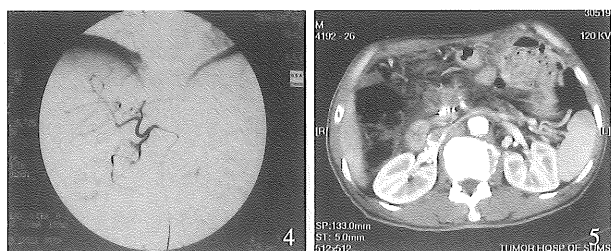


图4 导管远端开口位置

图5 疗效评价

Fig.4 Location of the tip of catheter

The tip of the catheter was insert into the debouch of gastroduodenal arteria from common hepatic artery and abundant blood supply was shown by angiography.

Fig.5 Evaluation of curative effect

The mass of caputpancreatic was obviously smaller than before after the treatment of radioiodine-125 seed implantation combined with regional infusion chemotherapy in the same patient above and the curative effect attained PR.

1.2.2 B组 B组(对照组)采用Seldinger技术行股动脉穿刺后,分别行腹腔动脉和肠系膜上动脉造影,观察肿瘤血供情况及确定靶血管。根据肿瘤血供及其部位行肝总动脉或腹腔动脉置管药盒植入术。胰头癌病例将药盒导管远端置于肝总动脉的胃十二指肠动脉开口处或肠系膜上动脉,胰体尾癌病例将药盒导管远端置于脾动脉。1d后经股动脉药盒行区域性动脉灌注化疗。灌注化疗方案为“吉西他滨+顺铂”,吉西他滨1000 mg/m²,第1、8、15天用药,每次持续灌注30 min;顺铂30 mg/m²,第1、3、5天用药。每4周重复1次为1疗程。用药3个疗程后评价疗效。

1.3 疗效评价标准

按照世界卫生组织(WHO)实体瘤疗效评价标

准评价客观疗效:①完全缓解(CR):所有可见病灶均消失,并在至少4周后复测确认;②部分缓解(PR):各病灶最大双径乘积总和或单径总和缩小 $\geq 50\%$,并在至少4周后复测确认;③病情稳定(SD):各病灶最大双径乘积总和或单径总和增大或缩小 $\leq 50\%$,并在至少4周后复测确认;④病情进展(PD):至少其中一个病灶的双径乘积或单径增大 $>25\%$,或出现新病灶)。

1.4 VAS法疼痛评分标准

0分表示无痛;3分以下表示有轻微的疼痛,患者能忍受;4~6分表示疼痛并影响睡眠,尚能忍受;7~10分表示有渐强烈的疼痛,疼痛难忍。

1.5 血液检查指标

于治疗前及3个疗程化疗结束后分别采集静脉血测得CA19-9数值。

1.6 不良反应观察项目

观察血液毒性、胃肠道反应、肝功能损害、肾功能损害、呃逆以及由于¹²⁵I放射性粒子植入术所引起的肠道出血、粒子移位、腹腔脓肿等。

1.7 统计学处理

采用SPSS10.0统计软件处理,疗效比较采用秩和检验,血清CA19-9的变化、VAS法疼痛评分变化、生存率、不良反应的比较均采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组客观疗效比较

应用世界卫生组织(WHO)实体瘤疗效评价标准评价客观疗效,比较两组(CR+PR)%,实验组明显高于对照组($P < 0.05$,表1)。

表1 两组客观疗效比较

Table 1 Comparison of curative effect between the two groups

Curative effect	Experimental group	Control group	χ^2	P value
CR	3	1	-	-
PR	6	2	-	-
SD	2	4	-	-
PD	1	4	-	-
RR(%)	75.0	27.3	98.5000	0.0174

2.2 血清CA19-9的变化

23例患者治疗前进行了CA19-9的测定,其中19例异常增高(实验组10例,对照组9例),4

例正常。CA19-9 异常增高的患者经治疗后 15 例降低(实验组 10 例,对照组 5 例),4 例升高。两组共 11 例 CA19-9 降低幅度 > 50%, 其中 A 组 9 例,B 组 2 例。比较两组 CA19-9 降低幅度 > 50% 患者的比例, 实验组 90.0%, 明显高于对照组 22.2%, 两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 VAS 法疼痛评分变化的比较

两组治疗前 VAS 法疼痛评分统计学无明显差异 ($P > 0.05$)。A 组 VAS 法疼痛评分: 7.69 ± 0.99 , >3 分者共 10 例; B 组 VAS 法评分: 7.06 ± 1.32 , >3 分者共 9 例。以两组中 >3 分患者为研究对象, 以 VAS 法疼痛评分降低 50% 为参考值, 治疗后 A 组治疗后 10 例中有 8 例 (80.0%) VAS 法疼痛评分降低 > 50%, B 组治疗后 9 例中有 3 例 (33.3%) VAS 法疼痛评分降低 > 50%, 两组比较有显著性差异 ($P < 0.05$)。

2.4 生存情况

应用 Kaplan-Meier 法计算两组 6 个月、9 个月、1 年的累积生存率和中位生存时间如表 2 所示, 两组 6 个月、9 个月累积生存率比较无统计学意义 ($P > 0.05$), 实验组 1 年累积生存率及中位生存期均高于对照组, 有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 2 两组生存率比较

Table 2 Comparison of VAS score decrease between the two groups

Cumulate survival rate	Experimental group	Control group	χ^2	P value
6 months	83.3	72.7	0.3795	0.5379
9 months	75.0	45.5	2.1034	0.1470
1 year	50.0	9.1	4.5365	0.0332
Median life span	13.1	8.7	4.5213	0.0312

2.5 不良反应

按 WHO 分级标准, 两组患者均未出现治疗相关的 IV 度不良反应及死亡。共有的主要不良反应为血液毒性、胃肠道反应及肝肾功能损坏。实验组与 ^{125}I 放射性粒子植入治疗相关的副反应主要有肠道出血、粒子移位、腹腔脓肿等; 实验组血液毒性、胃肠道反应、肝功能损坏、肾功能损坏、脱发等不良反应与对照组无统计学差异 ($P > 0.05$, 表 3)。

3 讨论

3.1 中晚期胰腺癌综合治疗方法的探讨

表 3 两组不良反应比较

Table 3 The adverse effects between the two groups

The adverse effects	Experimental group	Control group
Hematotoxicity	6	5
Reaction of gastrointestinal tract	10	9
Damage of hepatic function	2	3
Damage of renal function	1	1
Alopecie	11	10
Hemorrhage of the intestinal tract	1	0
Displace of radioiodine-125 seed	1	0
Intra-abdominal abscess	1	0

目前中晚期胰腺癌的治疗仍以全身静脉化疗为主, 疗效欠佳^[2]。区域性动脉灌注以及 ^{125}I 放射性粒子植入为近年来新兴的治疗方法。关于区域性动脉灌注化疗和全身静脉化疗疗效的比较, Aigner 等^[3]报道了中晚期胰腺癌区域性动脉灌注化疗和全身静脉化疗疗效的随机对照实验, 区域性动脉灌注化疗组中位生存期为 33 周, 而全身静脉化疗组为 11 周, 前者明显高于后者, 而且证实了肿瘤化疗的疗效与药物的有效浓度和持续时间成正比。经由腹腔动脉和/或肠系膜上动脉进行区域性灌注化疗, 抗癌药物能够覆盖整个胰腺, 从而发挥其治疗作用^[4,5]。区域性灌注化疗使药物首先到达胰腺产生首过效应, 动脉灌注化疗时由于局部血流缓慢可产生肿瘤内的乏氧环境, 从而发挥化疗的增敏作用, 促进肿瘤的坏死和凋亡。同时, 区域性灌注化疗能消灭血液循环及器官中的微小卫星病灶和游离癌细胞^[6]。Ukei 等^[7]的研究表明区域性动脉灌注化疗能抑制 nm23-h1 基因 (与促进胰腺癌细胞转移有关) 的表达, 从而减少了肿瘤的转移和复发。区域性动脉灌注化疗使得胰腺癌肿瘤细胞的 bcl-2 基因表达明显减少, bax 基因表达则明显增加。通过改变 bcl-2 和 bax 间的比例诱导胰腺癌细胞的凋亡^[8]。

然而, 由于瘤体细胞在多次和多种化疗药物作用下可能处于休眠或耐药状态, 区域性动脉灌注化疗之后肿瘤组织内植入足够放射剂量的 ^{125}I 放射性粒子可在较大范围内杀伤肿瘤细胞, 并对未杀伤的肿瘤细胞产生损伤作用。同时, 由于瘤负荷减少, 将有可能增加这些细胞对化疗的敏感性, 有利于对肿瘤患者再作进一步的综合治疗^[9]。本研究通过 CT 随访观察到实验组治疗后大部分病

例¹²⁵I放射性粒子间距明显缩小,其排布更加密集,表明粒子与粒子之间肿瘤细胞死亡致瘤体收缩;部分病例¹²⁵I放射性粒子周围组织呈低密度无强化状态或液化坏死状态。本研究在一定程度上说明了¹²⁵I放射性粒子植入与区域性动脉灌注化疗联合应用优于单纯区域性动脉灌注化疗。实验组将¹²⁵I放射性粒子植入与区域性动脉灌注化疗联合应用,(CR+PR)比例为75.0%,明显高于单纯区域性动脉灌注组27.3%;实验组患者12个月生存率50.0%(中位生存期13.1个月)明显高于对照组9.1%(中位生存期8.7个月)。本研究未设立单纯¹²⁵I放射性粒子植入治疗组,笔者认为中晚期胰腺癌多伴有较明显的周围组织结构侵犯、区域淋巴结转移以及肝脏等远处器官转移,单纯行¹²⁵I放射性粒子植入而不结合化疗缺乏一定的理论依据及循证医学的证据。

3.2 ¹²⁵I放射性粒子植入治疗胰腺癌的机理

¹²⁵I放射性粒子释放低能 γ 射线,能量28 keV,半衰期为60.2 d,组织穿透距离为1.7 cm。¹²⁵I放射性粒子组织间植入治疗肿瘤,其原理是将具有放射性的核素制成颗粒源,经术中或超声、CT引导下将放射性粒子源直接植入到肿瘤组织内或肿瘤周围,通过放射性核素持续释放射线达到对肿瘤细胞进行杀伤的目的^[10]。胰腺癌属低氧性肿瘤,对放射线有较强的抵抗性,应用¹²⁵I放射性粒子植入治疗胰腺癌,在持续低剂量照射条件下乏氧细胞再氧合,其放射抵抗性降低。¹²⁵I放射性粒子有效直径为1.7 cm,半衰期长,植入多粒粒子,释放的 γ 射线能有效的覆盖肿瘤以及亚肿瘤区域,能持续对肿瘤起放射治疗作用。

3.3 ¹²⁵I放射性粒子植入联合区域性动脉灌注治疗胰腺癌的优势

Brunner等^[11]的研究证实对胰腺癌患者放疗后进行维持剂量的吉西他滨化疗可以明显提高患者的生存率,并提出放疗后可能增加吉西他滨化疗的敏感性。吉西他滨是一种新型人工合成嘧啶核苷类似物,具有较强的亲脂性,容易穿透细胞膜和被细胞摄取,属于核酸代谢类抗肿瘤药。其抗肿瘤机理为进入肿瘤细胞后代谢成为有活性的二磷酸盐和三磷酸盐,并在细胞内聚集,竞争性掺入DNA双键,从而抑制肿瘤细胞DNA的合成,引起肿瘤细胞的程序性死亡,即调亡。另外吉西他滨还具有细胞毒作用^[12],已被美国FDA批准为胰腺癌化疗的一

线药物。已有Meta分析提示吉西他滨联合化疗一线治疗晚期胰腺癌优于标准的吉西他滨单药化疗^[13]。本研究实验组在一定程度上克服了外照射放疗可持续性差以及单纯全身静脉化疗肿瘤局部血药浓度低的缺点,将化疗、放疗两种治疗方法结合起来,进一步增加了对肿瘤细胞的破坏。关于放疗后是否增加吉西他滨杀伤肿瘤细胞的敏感性或者吉西他滨是否具有明确的放射增敏作用,尚须进一步的研究证实;对两种治疗手段协同作用机制以及序贯联合的最佳方式也需要进一步的研究。

3.4 粒子植入联合区域性动脉灌注治疗胰腺癌疼痛

疼痛是中晚期胰腺癌的最突出症状,主要表现为腰背痛,且与体位有关,仰卧时加剧,而前倾弯腰或侧卧时缓解。胰腺受交感神经和副交感神经的双重支配,交感神经是胰腺癌疼痛的主要通路。中晚期患者肿瘤往往侵及胆总管中下段,压迫肠系膜上静脉或门静脉,侵及十二指肠的不同节段及腹腔神经丛,使腹痛症状加重。本研究两组患者VAS法疼痛评分降低(各组VAS法评分大于3分者中降低大于50%的比例)比较,实验组90.0%,对照组22.2%,其原因可能为实验组较对照组更有效的减低了肿瘤负荷,特别是通过局部¹²⁵I放射性粒子照射,一方面杀灭侵及或压迫腹腔神经丛的肿瘤组织,另一方面阻断了相应的腹腔神经丛,从而起到了较好的止痛效果。

3.5 不良反应的预防、处理

Peretz等^[14]报道98例¹²⁵I放射性粒子植入治疗患者并发症包括1例死亡,4例胆道瘘,4例腹腔脓肿,3例胃肠道出血,6例胃和小肠梗阻,5例脓毒血症,4例深静脉血栓。张福君等^[9]报道26例¹²⁵I放射性粒子植入治疗胰腺癌患者,2例患者共3粒¹²⁵I放射性粒子迁徙至肝脏内,1例患者白细胞轻度下降,未见胰痿、胰腺炎、肠出血、腹腔内脓肿等严重并发症。本组病例有1例患者出现1粒子移位到肝,分析可能是术中粒子植入到胰管或静脉血管后引流到肝脏所致,但未对患者造成任何不良反应。1例患者出现肠道出血,经止血处理后出血得以控制。区域性动脉灌注化疗的不良反应除一般全身化疗的不良反应外,较为突出的是区域性动脉灌注化疗期间的胃肠道痉挛性疼痛,本研究实验组有10例(83.3%)出现,对照组有10例(90.9%)出现,其原因可能为药物进入胃十二指

肠动脉以及肠系膜上动脉其他胃肠分支后引起局部刺激所致,化疗前经药盒应用小剂量甲氧咪呱,大部分患者可以明显缓解胃肠道刺激症状。

参考文献:

- [1] Mulder I, Hoogenveen, Rudolf T, et al. Smoking cessation would substantially reduce the future incidence of pancreatic cancer in the European Union[J]. *Euro J Gastroentero Hepatol*, 2002, 14(12):1343-1353.
- [2] 张群华,倪泉兴. 胰腺癌 2340 例临床病例分析[J]. *中华医学杂志*, 2004, 84(3):214-218.
- [3] Aigner KR, Gailhofer S, Kopp S. Regional versus systemic chemotherapy for advanced pancreatic cancer: a randomized study[J]. *Hepatogastroenterology*, 1998, 45(22):1125-1129.
- [4] Bertelli E, Di Gregorio F, Mosca S, et al. The arterial blood supply of the pancreas;a review.V. The dorsal pancreatic artery. An anatomic review and a radiologic study[J]. *Surg Radiol Anat*, 1998, 20(6):445-452.
- [5] Homma H, Niitsu Y. A new regional arterial infusion chemotherapy for patients with advanced pancreatic cancer[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2002, 29(3):383-389.
- [6] 傅德良,倪泉兴,虞先浚,等. 胰腺区域性动脉灌注治疗胰腺癌的实验研究 [J]. *中华医学杂志*, 2002, 82(6):371-375.
- [7] Ukei T, Okagawa K, Uemura Y, et al. Effective intra-arterial chemotherapy for acinar cell carcinoma of the pancreas[J]. *Dig Surg*, 1999, 16(1):76-79.
- [8] 钟英强,黄花荣,曾志勇. P-糖蛋白、Bcl-2 蛋白在胰腺癌组织中的表达及其与临床病理的关系[J]. *中山大学学报:医学科学版*, 2004, 25(3S):359-361.
- [9] 张福君,吴沛宏,赵明,等. CT 引导下 ¹²⁵I 粒子植入治疗胰腺癌[J]. *中华医学杂志*, 2006, 86(4):223-227.
- [10] 王俊杰,黄毅,冉维强,等. 放射性粒子组织间种植治疗肿瘤近期疗效 [J]. *中国微创外科杂志*, 2003, 3(2):148-149.
- [11] Brunner TB, Tinkl D, Grabenbauer GG, et al. Maintenance Chemotherapy after chemoradiation improves survival of patients with locally advanced pancreatic carcinoma:A retrospective analysis of prospectively recruited patients [J]. *Strahlenther Onkol*, 2006, 182(4):210-215.
- [12] Gascinu S, Silva RR, Barni S, et al. A combination of gemcitabine and 5-fluorouracil in advanced pancreatic cancer:a report from the Italian Group for the study of digestive tract cancer (GISCAD) [J]. *Br J Cancer*, 1999, 80(10):1595-1598.
- [13] 谢德荣,梁汉霖,杨琼,等. 吉西他滨联合化疗一线治疗晚期胰腺癌生存结果的亚组 meta 分析[J]. *中山大学学报:医学科学版*, 2007, 28(5):565-569.
- [14] Peretz T, Nori D, Hilaris B, et al. Treatment of primary unresectable carcinoma of the pancreas with I-125 implantation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989, 17(5):931-935.

(编辑 张恩健)

(上接 378 页 from page 378)

参考文献:

- [1] Watson JT, Gayer M, Connolly MA. Epidemics after Natural Disasters[J]. *Emerg Infect Dis*, 2007, 13(1):1-5.
- [2] 我们一定能打赢灾后防疫这场硬仗[OL].http://www.zgjzkc.cn/more.asp?TN_NID=2008-06-02-1001
- [3] 四川省汶川特大地震灾害抗震救灾最新进展情况[OL].<http://scnews.newssc.org/system/2008/06/26/010921622.shtml>
- [4] WHO. 中国四川地震传染病风险评估和干预报告[R]. 2008-06
- [5] 中国疾病预防控制中心. 四川省地震灾区重点传染病风险初步评估报告[R]. 2008-06
- [6] 四川省疾病预防控制中心. 5.12 汶川地震救灾防病情况汇报[R]. 2008-06-24
- [7] 中国疾病预防控制中心. 汶川地震灾区过渡期疾病预防与控制工作指导意见[R]. 2008-06
- [8] Waring SC, Reynolds KM, D'Souza G, et al. Rapid assessment of household needs in the Houston area after Tropical Storm Allison[J]. *Disaster Manag Response*, 2002, Sep:3-9.
- [9] Connolly MA. 紧急状态下传染病控制现场手册[M]. 周祖木,译. 北京:人民卫生出版社,2006:3-20.
- [10] 世界卫生组织和联合国艾滋病规划署. 传染病预防和控制策略-世界卫生组织推荐[M]. 周祖木主译. 北京:人民卫生出版社,2005:22-35.

(编辑 刘清海)