

# 甲氨喋呤脂质体动脉灌注治疗肝癌的初步观察

程承德 陈雪萍 高发年

脂质体是近年来发展起来的一种新型制剂,具有靶向给药的特性,可作为载体将药物选择性地导向靶器官、靶组织或靶细胞,从而获得最大的治疗效果并减少毒性。Colley 等<sup>[1]</sup>将脂质体包裹的甲氨喋呤(MTX)进行动物试验,证明其在肝、脾内的浓度较高。我们将MTX脂质体经导管直接在肝动脉内灌注治疗肝癌,使药物更具靶向性,疗效也更理想。

## 材料与方 法

本文所用的 MTX 脂质体是由上海医药工业研究院研制并提供。我们未加选择地对 3 例男性肝癌患者进行治疗。治疗方法是按照肝动脉插管灌注化疗并栓塞治疗肝癌的方法,先进行肝动脉插管,插管成功后先灌注顺铂 60mg,再灌注 MTX 脂质体 10mg,最后用丝裂霉素 16mg 与碘化油 10ml 的乳化剂栓塞,必要时辅以明胶海绵条栓塞。较常规肝癌三联治疗<sup>[2]</sup>减少一种抗癌药。

### 病例报告

【例 1】男,44 岁,因右上腹反复疼痛 5 个月,于 1990 年 3 月 20 日入院,经体检、B 超,甲胎蛋白(AFP)等检查确诊肝癌。遂进行肝动脉插管,灌注顺铂 60mg,MTX 脂质体 10mg,丝裂霉素 16mg 与碘化油 10ml 的乳化剂,明胶海绵条 10 条进行栓塞。术后寒颤、发热,体温最高达 39.3℃,共 6 天。并出现恶心、呕吐及腹泻 8 次,未测血压。反应期过后发现肝脏逐渐缩小,自觉症状改善。由于经济困难于术后 40 天出院,未作 B 超及 AFP 复查,也未继续进行治疗。经随访于同年 11 月份死亡。

【例 2】男,55 岁,因右上腹包块 2 月余,于 1990 年 5 月 27 日入院。体检发现右上腹包块约 7×7cm,B 超与 CT 均提示弥漫型肝癌,并肝功能轻度受损,黄疸指数为 20,甲胎蛋白(AFP) 48.9ng/ml,肝穿细胞学检查,找到恶性瘤细胞。确诊后即进行肝动脉插管,灌注顺铂 60mg,MTX 脂质体 10mg,丝裂霉素 16mg 与碘化油 10ml 的乳化剂,明胶海绵条 10 条栓塞。术后感到右上腹疼痛、恶心、呕吐、血压下降,血压最低达 9/6kPa。并有寒颤、发热,体温最高达 38.6℃,共 10 天,并每天解黄色稀便数次,共 6 天。二个月后复查:病人自觉症状明显好转,肝脏体积缩小,黄疸指数下降至正常,肝功能改善。B 超发现肝内病灶明显缩小,以致酷似肝硬化声像图,肝区 X 线片所示肿瘤内沉积的碘油影明显浓缩。

【例 3】男,53 岁,因确诊肝癌于 1990 年 3 月 23 日入院。入院后作肝动脉灌注顺铂 60mg,5-Fu 1000mg,丝裂霉素 16mg 与碘化油 10ml 的乳化剂,明胶海绵条 5 条栓塞。术后复查甲胎蛋白(AFP)值未见下降,B 超提示肿块略见增大,并出现少量腹水。于 5 月 30 日再次肝动脉插管治疗,将 5-Fu 改为 MTX 脂质体 10mg 灌注,其他药物与第一次相同。术后出现恶心、呕吐、血压偏低(12/8kPa),并有寒颤与腹泻,每天腹泻 6~7 次,三天后大便恢复正常。术后一般情况较差,腹水量增加,病人主动要求出院。经随访,出院后病情一度有所好转,腹水减少,但不久又恶化,死亡。

## 讨 论

一、脂质体是磷脂双分子层液晶膜封闭微囊的结构,其结构类同生物膜。它具有良好的靶向性、选择性和通透性,能减少用药剂量,降低毒副作用,从而提高抗癌药物的疗效<sup>[3]</sup>。脂质体的定向性可通过内吞作用,即被体内网状内皮系统的吞噬细胞作为外来异物所吞噬,然后被消化而放出药物;或可通过融合作用,即脂质体的膜与细胞膜构成物相似而融合进入细胞内,然后被消化释放药物,使药物在靶组织中维持较高浓度。国内外文献报道利用同位素标记追踪,证明靶器官内聚集良好,可以看到大量脂质体的主要成份油酸透过细胞膜进入癌细胞内<sup>[4]</sup>。经过导管动脉灌注则更优于静脉给药,一般认为动脉灌注可提供比静脉给药高数倍的药物浓度,使脂质体更具靶向性。

### 二、MTX 脂质体动脉灌注治疗肝癌

MTX 脂质体治疗肝癌是参照通常动脉灌注化疗与栓塞治疗肝癌的方法<sup>[2]</sup>进行的,将通常肝动脉灌注二种化疗药物减少至一种,并对顺铂的剂量也适当的控制,栓塞的方法不变。经这种修改后的方法进行治疗的 3 例,其中 2 例疗效较明显,其疗效与文献报道的动脉灌注化疗与栓塞治疗肝癌相仿。尤其是例 2 是一例弥漫型肝癌,经治疗也取得了较为显著的疗效。本文 3 例的初步观察,证明 MTX 脂质体是一种治疗肝癌的有效药物。这一疗法具有一定的应用前景。

### 三、应用甲氨喋呤肝动脉灌注治疗肝癌

早在 1970 年 Geddes 等<sup>[5]</sup>就有报道,并认为该方法具有较好的疗效,也提出了可出现腹泻等毒性反应。

作者单位: 200052 上海市中国人民解放军第八五医院

本文 3 例也均出现或多或少的腹泻症状,这可能与甲氨喋呤部分从肠道排泄有关,当注入后 30 分钟肠壁内就含有较高的浓度<sup>[1]</sup>。MTX 脂质体肝动脉灌注除出现腹泻外,还出现了通常肝动脉灌注化疗与栓塞不出现的寒颤与血压下降。这可能与脂质体有关,一般寒颤无需特殊治疗,2 例血压下降者(另一例术后未测血压)一例用升压药。由于合并症较重,我们仅试用 3 例,未继续试用。为了减少和避免此类合并症对于脂质体的纯度,制作工艺等尚需改进,否则难以在临床推广应用。

## 参考文献

1. Colley CM, et al: Liposomes as carriers in vivo for methotrexate. Biochemical society transactions, 553rd meeting, London P. 157.
2. 程永德,等. 动脉灌注化疗与栓塞治疗肝癌生存期的分析 中华消化杂志 1991;11:304.
3. 潘秉梅,等. 抗癌药物多相脂质体研制及抗癌活性初步筛选. 中国医药学杂志 1988;8:385.
4. 顾学裘,等. 多相脂质体简介. 新药与临床 1984;3:43.
5. Geddes FW, et al. Malignant hepatoma in the Bantu. Cancer 1970; 25:1271.

## 同轴双囊导管扩张术治疗贲门失弛缓症(附 46 例疗效分析)

李惠民 王明奎 景华春 潘志丽

球囊扩张术对上胃肠道吻合口狭窄、先天性食管狭窄以及食管灼伤后狭窄已有肯定的疗效,但对贲门失弛缓症的评价褒贬不一<sup>[1,2]</sup>。我们四年来,用大球囊扩张治疗的方法,对 46 例患者实施了扩张,除 7 例扩张后不足一年,一例无效外,其余 38 例效果满意。

### 资料与方法

自 1988 年 6 月以来,经我们收治的贲门失弛缓症 46 例(男 16 例,女 30 例),年龄 8~56 岁(平均 31 岁),病史最短 7 个月,最长 15 年,(平均 2 年 5 个月),总计施行贲门扩张 131 次,所有病例均进行随访观察。

根据病人吞咽困难的程度、呕吐次数及钡餐检查测量结果,将贲门失弛缓症(狭窄)分为三度:(1)轻度:进普食困难,每天呕吐不超过一次,贲门管径 0.5~0.8cm;(2)中度:进半流质食物困难,每天呕吐不超过 2 次,贲门管径 0.3~0.5cm;(3)重度:进流汁饮食困难,每天呕吐 3 次以上,贲门管径 0.3cm 以下。本组病例轻度 4 例(8.7%),中度 18 例(39.1%),重度 24 例(52.2%)。

扩张材料及方法:扩张材料参照李惠民等报道<sup>[3]</sup>。扩张方法:扩张术前常规心功能检查。用稀钡做食管钡餐透视,了解贲门狭窄的程度,内镜检查食管有否炎症,并在术前治愈。然后禁食,术前 15 分钟肌注 654-2 20mg,安定 10mg,安痛定 2ml,可减少食管内分泌物,并起到镇静、止痛作用。经口腔送下经消毒的球囊导管,置扩张囊至贲门处,向囊内缓缓注入水溶性造影剂,使之逐渐膨胀至 4.0~4.5cm,患者感胸骨后剧痛时为止,持续 5 分钟,然后抽出造影剂,间隔 5 分钟后重复扩张

2~3 次后,抽尽囊内造影剂,拔出导管,一次扩张术便完成。间隔 1 周再做第二次扩张治疗,根据病人吞咽困难改善的情况决定扩张次数,一般不超过 3 次。

临床疗效评价指标:(1)扩张后吞咽困难改善;(2)扩张后一周钡餐检查,观察狭窄管径变化;(3)体重增加。我们将疗效分为四级:①效果极好:可进普食,梗咽感完全消失,体重明显增加,保持 1 年以上无变化;②效果良好:进普食偶有梗噎,体重增加,连续观察 1 年以上无复发趋势;③轻度好转:扩张后从进普食退至进半流质食物,并趋于稳定,无需再次扩张;④无效:扩张后一年内复发,表明扩张术无远期效果,需再次扩张。

## 结 果

根据上述指标,现将连续观察 1~4 年的 39 例病人扩张治疗效果统计如附表。

附表 39 例扩张疗效统计

| 贲门失弛缓症 | 轻度 | 中度 | 重度 | 合计(%)      |
|--------|----|----|----|------------|
| 效果极好   | 2  | 7  | 5  | 14 (35.89) |
| 效果良好   | 1  | 8  | 10 | 19 (48.72) |
| 轻度好转   |    | 1  | 4  | 5 (12.82)  |
| 无 效    |    |    | 1  | 1 (2.56)   |

所有病人进食速度均同正常人,贲门管径较扩张前有不同程度增宽(附图),4 例体重无变化,29 例体重有不同

作者单位:810001 乌鲁木齐市空军乌鲁木齐医院放射科