

经导管髂内动脉灌注羟基喜树碱的实验研究

王 健 蒋学祥 邹英华 吕永兴 彭 勃

摘要:目的:研究经髂内动脉、耳缘静脉注射羟基喜树碱后,家兔血液及膀胱组织内部羟基喜树碱药物浓度的差异,以确定该药是否适合应用于经导管髂内动脉灌注治疗方案。材料与方法:(1)动物:A组40只雌性白色家兔,分为动、静脉两大组,每组内均按膀胱标本取样时间不同分为5小组。B组16只雌性家兔,分为动、静脉两组,每组8只,进行动态血药浓度检测。(2)方法:动脉途径先将家兔耳缘静脉给药。药物剂量:1mg/kg,灌注时间为10分钟。(3)组织中药物浓度的测量:采用反相高效液相色谱法。结果:在分别经髂内动脉、耳缘静脉给药后,5、15、30、60、120分钟后膀胱组织中羟基喜树碱药物平均浓度明显差异,动脉途径分别为静脉途径的2.17、3.41、1.51、1.52、2.33倍。血液中平均药物浓度静脉途径分别为动脉灌注方法的1.92、2.03、1.77、1.92、1.40倍。结论:羟基喜树碱具备经导管动脉灌注的基本条件,可以应用于动脉化疗的方案中。

关键词:动脉灌注 羟基喜树碱

Experimental Study of Transcatheter Bilateral Internal Iliac Artery Infusion with HCPT

Wang Jian, Jiang Xuexiang, Zou Yinghua, et al.

Department of Radiology, The First Hospital of Beijing Medical University, Beijing 100034

ABSTRACT: Purpose : To evaluate the different concentration of HCPT in rabbit blood and bladder tissue between intraarterial and intravenous perfusion groups. To indentify the probability of using HCPT as a new type of anti - tumor agent delivered by the intra - arterial perfusion method for the treating of bladder cancer. Materials and methods: Group A: 40 white female rabbits were divided into 2 groups (intraarterial and intravenous) and each was subdivided according to the time intervals of bladder tissue sampling, of 5, 15, 30, 60, 120 minutes after the drug delivering. Group B: 16 white female rabbits equally divided into 2 groups (intraarterial and intravenous) for dynamic blood sampling by the intervals of 5, 15, 30, 60, 120 minutes after the drug delivering. The intra - arterial method using an artificial bilateral super - select internal iliac artery perfusion model defined previously. The intravenous method was to deliver drugs via ear marginal vena of rabbit. 1mg/kg as the concentration of the drug in bladder tissue was measured by reversed - phase HPLC. Results: The concentration of the drug in bladder tissue was significantly different between the intra - arterial and intravenous groups. Drug in the bladder tissue delivered by intra - arterial method was 2.17, 3.41, 1.51, 1.52, 2.33 times as much as by intra - venous method. While drugs in blood by intra - venous method was 1.92, 2.03, 1.77, 1.92, 1.40 times as much as by intra - arterial method. Conclusion: HCPT is suitable for trans - arterial perfusion for the treating of bladder cancer.

Key words: Intraarterial perfusion, HCPT

作者单位: 100034 北京医科大学第一医院放射科

动物实验证明,化疗药物顺铂及阿霉素对于膀胱组织有高度的亲和性^[1]。基于上述特性,临床上以顺铂+阿霉素方案经导管髂内动脉灌注治疗膀胱癌获得了显著的疗效^[2],但顺铂严重的肾毒性使该方案的推广受到一定程度的限制^[3]。经研究发现无肾毒性的抗癌药羟基喜树碱对于体外培养的人体膀胱癌细胞有明显的抑制作用^[4]。为明确其是否适合经导管髂内动脉灌注方案治疗膀胱癌,我们针对以动、静脉给药后,羟基喜树碱与膀胱组织的亲和特性进行了以下动物实验研究。

材料和方法

A 组 40 只雌性白色家兔,体重 2.7~3.2 公斤,分为经动脉(A₁)、经静脉(A₂)两大组,每组 20 只。每一大组内,再根据膀胱标本提取时间分为 5 分、15 分、30 分、60 分、120 分五小组,每组 4 只家兔。5% 异戊巴比妥钠 30mg/kg 耳缘静脉缓注麻醉。经动脉途径注射羟基喜树碱之前先将家兔制成双侧髂内动脉超选灌注模型,经静脉途径给药通过家兔耳缘静脉。羟基喜树碱药物剂量 1mg/kg,稀释至 5ml,10 分钟内灌注完毕。经双侧髂内动脉、耳缘静注射药物后 5 分、15 分、30 分、60 分、120 分钟后提取家兔膀胱组织标本 1 克。B 组共 16 只家兔分为经动脉(B₁)、经静脉(B₂)两大组,每组 8 只。应用同样方法分别制成经双侧髂内动脉、耳缘静脉灌注模型,然后进行药物灌注并行动态血药浓度监测,采血时间分别为给药后 5 分、15 分、30 分、60、120 分,采血量为 0.5ml/次。应用高效液相色谱法测量血液及膀胱组织内部羟基喜树碱浓度并进行对比研究。

结 果

经双侧髂内动、耳缘静脉注射羟基喜树后 5、15、30、60、120 分钟后,血液及膀胱组织内药

物浓度测量值见表 1~表 4。

表 1 B₁ 组家兔经两侧髂内动脉给药后,血液中羟基喜树碱药物浓度变化:(浓度单位:ng/ml)

	5 分钟	15 分钟	30 分钟	60 分钟	120 分钟
兔 1	1965.64	952.89	594.39	331.64	124.14
兔 2	980.89	644.89	464.64	210.39	86.39
兔 3	923.14	620.64	339.64	152.89	72.89
兔 4	1459.14	628.39	352.64	219.89	96.39
兔 5	1319.64	611.14	609.14	164.89	71.39
兔 6	1630.39	919.89	435.89	197.39	87.39
兔 7	1487339	502.64	397.89	262.89	97.89
兔 8	2436.39	1349.34	807.89	274.39	103.89
$\bar{x} \pm s$	1528.33 ± 489.87	778373 ± 279.20	475.27 ± 155.97	226.80 ± 59.80	92.55 ± 17.19

表 2 A₁ 组家兔经两侧髂内动脉给药后,各小组膀胱组织内羟基喜树碱药物浓度:(μg/g 组织湿重)

	5 分钟	15 分钟	30 分钟	60 分钟	120 分钟
膀胱组织	13.24	21.51	11.19	10.08	7.70
药物浓度	10.35	22.29	14.61	9.63	8.40
	11.69	24.87	13.70	9.44	8.74
	12.35	18.46	11.69	8.19	7.07
$\bar{x} \pm s$	11.91 ± 1.22	21.78 ± 2.64	12.80 ± 1.62	9.34 ± 0.81	8.00 ± 0.76

表 3 B₂ 组家兔经耳缘静脉给药后,血液中羟基喜树碱药物浓度的变化:(浓度单位:ng/ml)

	5 分钟	15 分钟	30 分钟	60 分钟	120 分钟
兔 1	2490.64	1596.64	1038.89	470.64	159.89
兔 2	3702.39	1727.39	1112.89	600.39	129.14
兔 3	2760.64	1264.89	707.64	535.89	98.14
兔 4	2844.39	1704.64	736.14	251.14	121.39
兔 5	2465.14	1421.64	675.39	399.14	122.64
兔 6	2991.39	1675.14	947.64	419.64	138.14
兔 7	3430.64	2099.14	971.14	450.39	163.14
兔 8	2735.64	1156.14	527.39	360.64	105.64
$\bar{x} \pm s$	2729.61 ± 436.52	1580.83 ± 297.49	838.89 ± 206.17	435.98 ± 106.83	129.77 ± 23.28

表 4 A₂ 组家兔经耳缘静脉给药后,各小组膀胱组织内羟基喜树碱药浓度:(浓度单位:μg/g 克组织湿重)

	5 分钟	15 分钟	30 分钟	60 分钟	120 分钟
膀胱组织	7.28	8.28	8.64	6.25	4.33
药物浓度	5.94	6.93	8.38	5.71	4.00
	3.51	4.26	8.81	6.78	1.98
	5.30	6.08	7.97	6.01	3.41
$\bar{x} \pm s$	5.51 ± 1.17	6.39 ± 1.68	8.45 ± 0.36	6.19 ± 0.45	3.43 ± 1.04

可以看出,动脉给药后 5 分钟、15 分钟、30 分钟、60 分钟、120 分钟,膀胱组织内平均药物浓度分别为静脉途径的 2.17 倍、3.41 倍、1.51 倍、1.52 倍、2.33 倍。静脉给药后 5 分钟、15 分钟、30 分钟、60 分钟、120 分钟,血液中平均药物浓度分别为动脉途径的 1.92 倍、2.03 倍、1.77 倍、1.92 倍、1.40 倍。见图 1、图 2。

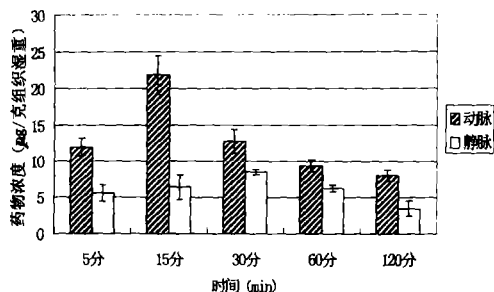


图 1 经髂内动脉、耳缘静脉注射羟基喜树碱后不同时间家兔膀胱组织内部药物浓度的对比

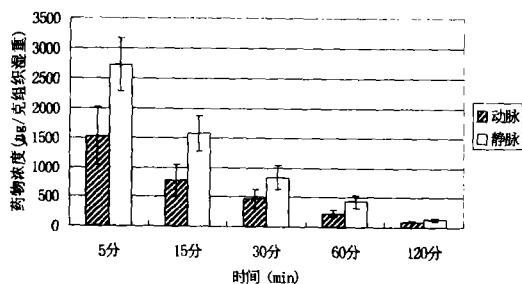


图 2 经髂内动脉、耳缘静脉注射羟基喜树碱后不同时间家兔血液中药浓度的对比

讨 论

一、动脉化疗药物的组织亲和性

对于恶性肿瘤行经动脉化疗,可以向肿瘤组织输送比经静脉途径更高浓度的化疗药物,动脉化疗效果取决于靶器官对于化学药物吸收程度^[1]。本实验着重研究在经髂内动脉、耳缘静脉两种途径给化疗药物羟基喜树碱后,家兔膀胱靶器官对于该药物吸收程度的差别,以确定羟基喜树碱是否适合应用于经导管动脉灌注治疗膀胱癌。

静脉途径注射后到达靶器官的药物是经过

肺循环再经部分体循环对药物再分配之后形成的,而动脉途径药物直接灌注靶器官,经两种途径到达靶器官的亲合力,可分以下情况:1、靶器官对于药物有亲和力,但这种亲和饱和阈值很低,但阈值可随靶器官所接触药物浓度的升高而提高,即靶器官内药物的浓度对于药物的吸收起正反馈效应。显然,具有特性 1 的药物既不适合动脉灌注,也不适合静脉给药,如果静脉途径到达靶器官的药物浓度就足以令其吸收达到饱和,则没有必要行相对麻烦的经导管动脉灌注,因为即使是通过导管经动脉为其灌注更高浓度的化疗药物,靶器官也是吸收不了的。具有特性 3、4 的化疗药物则具备经导管动脉灌注的条件。国外学者研究表明^[5],一定范围内局部药物浓度提高一倍,对肿瘤的杀伤效应会提高 10 倍左右。因此,对于具备特性 3、4 的药物行经导管动脉灌注无疑能够获得比静脉途径更高的靶器官内部药物浓度,对于靶器官肿瘤的治疗、及靶器官内肿瘤转移的预防都有积极的意义。

本实验证实,经导管双侧髂内动脉给药后,羟基喜树碱适合用于动脉灌注途径治疗膀胱肿瘤。

二、家兔膀胱组织对于羟基喜树碱吸收机制初步探讨

经过对髂内动脉、耳缘静脉两种途径注射羟基喜树碱后,膀胱组织药物浓度一时间曲线的分析,推测动、静脉两种途径给药后膀胱组织对于羟基喜树碱的吸收、排泄的机制是不同的。

双侧髂内动脉注射羟基喜树碱后,膀胱得到了高浓度的药物灌注,在吸收阈值之内膀胱组织对该药进行首过吸收,这种药物的吸收达到一定程度时激活了某种特定的转动机制(可能是某种载体),使得膀胱组织有了进一步对羟基喜树碱进行吸收的潜能,以上是该药物的首过过程。当药物注射完毕,经过全身循环分配再次达到膀胱组织的药物浓度已不再高于静脉途径,但由于那种转动机制的激活,膀胱组织将在

不同的水平上进一步吸收该药物, 15 分钟时达到高峰而饱和。之后转为以排泄该药为主的代谢过程中。

在药物排泄的过程中, 动脉途径给药物从膀胱组织中排泄的速度较慢, 静脉途径排泄较快, 这也与两种途径于膀胱中的代谢机制不同有关, 造成了以排泄为主的过程中, 动、静脉途径仍旧存在的显著的差异。

三、动、静脉途径对于全身药物分配的影响

本实验可以看出, 经过髂内动脉注射羟基喜树碱后, 120 分钟内全身血药浓度普遍低于经耳缘静脉途径给药后的血药浓度。这与文献报导一致, 即对于靶器官具有亲和力的化疗药物, 经靶器官供血动脉灌注给药后, 药物循环过程中, 向靶器官内部转移, 从而使得进入体循环的药量减少。这种效应决定了经动脉途径给药全身副作用要低于静脉途径给药。

参考文献

1. Hiroshi K, Hitoshi S, Yoko K, et al. Preoperative one-shot intra-arterial infusion chemotherapy for bladder cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1987; 20(suppl): S15-S19
2. Mokarim A, Uetani M, Sakamoto I, et al. Transarterial infusion of cisplatin and doxorubicin in bladder cancer. *Acta Oncol*, 1997; 136: 175-181
3. Hill J, Loeb E, MacLellan A, et al. Clinical studies of platinum coordination compounds in the treatment of various malignant diseases. *Cancer Chemother Rep*, 1975; 59: 647.
4. Yi-He L, Roamn P, Michael T. Effect of DNA Topoisomerase I Inhibitor, 10 Hydroxycamptothecin, on the Structure and Function of Nuclei and Nuclear Matrix in Bladder in Bladder Carcinoma MBT-2 Cells. *Anticancer Research*, 1993; 13: 1613-1618
5. Harada T, Ohmura H, Nishizawa O, et al. Efficacy and side effects of the regional arterial infusion of anti-cancer drugs combined with direct hemoperfusion in malignancies of the urinary tract. *J Urol*, 1982; 128: 524

重庆市放射学会介入放射学组成立 暨首届介入放射学年会召开

重庆市放射学会介入放射学组成立暨首届介入放射学年会, 于 1998 年 12 月 19 日~21 日在第三军医大学西南医院召开。收到专题讲座和论文 87 篇, 基本上反映了重庆介入放射学发展的现状和水平。到会代表 70 名, 集合全市介入放射学专业人员和部分四川、贵州、湖北代表, 邀请全国介入放射学组副组长、第二军医大学长征医院放射科肖湘生主任, 华西医大附一院放射科官泳松教授等专家及本市专家讲学, 进行学术交流和手术表演, 并展示国内外最新介入放射学新产品、新设备, 大会获得圆满成功。重庆放射学会主任委员刘奇、副主任委员丁仕义出席会议并宣布重庆市放射学会介入放射学组成立, 组长: 游箭, 委员: 黄永火、喻明宪、邹利光、李剑峰、赵卉、张翱、何泽清、牟玮(兼秘书)。学组决定加强介入放射学技术推广和提高, 每年举行 4 次学术活动, 2000 年召开重庆市第二届介入放射学年会。

李 强