

·讲 座 Lecture·

动脉灌注化疗的药物选择原则

王革芳, 程永德

【摘要】 动脉灌注化疗是治疗恶性肿瘤的一种有效的方法,在选择灌注化疗药物时应考虑以下用药原则。①选择肿瘤敏感型药物。②不同抗癌机制药物相配伍。③选择药物配伍的种类和药物之间的相互作用。④浓度依赖型药物为首选。⑤抗癌药物配伍应注意不良反应。⑥灌注的药物对癌细胞的杀伤作用是以原型起作用的。⑦注意给药的顺序和疗程间隔。⑧注意给药个体化 由于患者的机体状况不同、肿瘤的不均一性,个别对待是临床治疗的基本原则之一。⑨注意结合化疗药的药代动力学特点。⑩还应熟悉常用药物和常见肿瘤的化疗方案。

【关键词】 药物选择; 选择原则; 灌注化疗

中图分类号:R979.1 文献标志码:C 文章编号:1008-794X(2009)-10-0797-04

Drug selection principles in intra-arterial infusion chemotherapy WANG Ge-fang, CHENG Yong-De.
Department of Internal Medicine, No. 85 Hospital of People's Liberation Army, Shanghai 200052, China

【Abstract】 The intra-arterial infusion chemotherapy is an effective treatment for malignant tumors. The following ten principles should be taken into account when the choice of infusion medication is to be made. (1) The tumor-sensitive drugs should be selected. (2) Pay attention to the compatibility of medicines. (3) Select the type of drug compatibility and drug interactions. (4) Concentration-dependent drugs are the drugs of first choice. (5) Pay attention to side effects when anti-cancer drug compatibility is considered. (6) The perfusion anti-cancer drugs exert their killing effect on the tumor cells in their prototype. (7) Pay attention to the administration order of the drugs and the intervals of treatment. (8) The medication should be individualized as the physical condition and tumor's heterogeneity are different from patient to patient. It is one of the fundamental principles to formulate a specific scheme for every given patient. (9) Make full use of the pharmacokinetics features of the anti-cancer drugs in clinical practice. (10) To be familiar with commonly used drugs and common tumor chemotherapeutic formulae is a matter of cardinal significance. (J Intervent Radiol, 2009, 18: 797-800)

【Key words】 drug selection; selection principle; infusion chemotherapy

介入治疗学是 20 世纪 70 年代开始发展起来的一门医学影像学 and 临床治疗学相结合的新兴前沿学科,有学者谓之与内科、外科并列的三大诊疗技术。由于其近 10 余年的迅速发展,对许多以往临床上认为不治或难治之症,介入治疗开辟了新的有效治疗途径。尤其在肿瘤的诊疗方面,介入放射学日益发挥着重要的作用,动脉灌注化疗是重要的介入治疗手段之一。动脉灌注治疗可将数种最有效的抗癌药搭配在一起,通过导管技术找到肿瘤的供血动脉,把抗癌药和栓塞剂直接注入肿瘤组织。这种疗法主要有两大优势:一方面将高浓度的药物直接作用于局部,发挥最大的抗肿瘤作用,对全身不良

反应小,使绝大部分患者能接受治疗;另一方面,将肿瘤的供血血管阻塞,使肿瘤失去血供。这种化疗性栓塞技术,特别适用于那些失去手术机会或不宜手术的肝、肺、胃、肾、盆腔、骨与软组织恶性肿瘤。动脉灌注治疗虽是局部化疗,但局部注射后化疗药物同样会到全身各处,因此,动脉灌注化疗时肿瘤局部药物浓度高,提高了局部抗肿瘤的疗效,因而极具临床应用价值^[1]。但动脉灌注化疗和全身化疗一样,也可能产生心、肺、肝、肾等功能衰竭,以及骨髓抑制、发热、大出血、感染、过敏性休克等不良反应,在动脉灌注治疗前应严格把握适应证,在动脉灌注用药时还应谨慎选择用药,争取在获得最大有效作用的同时,减少不良反应,在选择介入化疗药物时应考虑以下用药原则。

1 选择肿瘤敏感型药物

在作灌注化疗前应尽可能有细胞学诊断。首先了解肿瘤对化疗是否敏感,例如平滑肌肉瘤、脂肪瘤或滑膜肉瘤等对化疗基本上不敏感者,一般不宜作介入化疗。其次,根据细胞类型、病变部位来决定选用药物,例如腺癌可选用丝裂霉素、氟尿嘧啶(5-Fu)、蒽环类抗生素、顺铂或卡铂以及司莫司汀等;鳞癌可选用博来霉素(平阳霉素)、铂类药物;乳腺癌可选用 5-氟尿嘧啶(5-Fu)、甲氨蝶呤、丝裂霉素、米托蒽醌、长春地辛、表阿霉素等。所选择的抗癌药物单药必须有效,也就是对肿瘤相对敏感,这样才能保证有确切的疗效。一般单独使用一种药物治疗时,有效率应高于 15%。

2 不同抗癌机制药物相配伍

联合用药可以提高疗效,延缓耐药性的产生,而不会增加毒性,联合用药一般根据肿瘤药物的作用机制和细胞增殖动力学设计联合化疗方案。目前对化疗药物有 3 种分类方法。

2.1 化疗药物的分类

化疗药物按其作用机制分为六类:①细胞毒类药物:烷化剂类,由其氮芥基因作用于 DNA 和 RNA、酶、蛋白质,导致细胞死亡。如氮芥、卡莫司汀(卡氮芥)、环磷酰胺、马利兰(白消安)、洛莫司汀(环己亚硝脲)等。②抗代谢类药:此类药物对核酸代谢与酶结合反应有相互竞争作用,影响与阻断了核酸的合成。如氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、阿糖胞苷、巯基嘌呤、替加氟(呋喃氟尿嘧啶)等。③抗生素类:有抗肿瘤作用的如放线菌素 D(更生霉素)、丝裂霉素、博来霉素、阿霉素、平阳霉素、柔红霉素、光辉霉素等。④生物碱类:主要为干扰细胞内纺锤体的形成,使细胞停留在有丝分裂中期。如长春新碱、长春碱、羟基树碱及鬼臼毒素类依托泊苷(VP-16)、替尼泊苷(VM-26)。⑤激素类,能改变内环境进而影响肿瘤生长,有的能增强机体对肿瘤侵害的抵抗力。常用的有他莫昔芬(三苯氧胺)、乙烯雌酚、黄体酮、丙酸睾酮丸、甲状腺素、泼尼松及地塞米松等。⑥其他:不属于以上诸类如甲基苄肼、羟基脲、L-天冬酰胺酶、顺铂、卡铂、抗癌锑、三嗪咪唑胺等。脂质体包裹 5-氟尿嘧啶为导向性剂型。

2.2 化疗药物对细胞增殖周期的影响

按细胞增殖周期分类,可分为:①周期非特异性药物,即对增殖或非增殖细胞都有作用的药物,

如氮芥类、环磷酰胺、抗生素类等。②周期特异性药物,作用于细胞增殖整个或大部分周期时相者。如氟尿嘧啶等抗代谢类药物。③周期时相特异药物:药物选择性作用于某一个时相,如阿糖胞苷、羟基脲抑制 S 期,长春新碱对 M 相的抑制作用。这类药物对骨髓及瘤细胞的量效曲线也随剂量增大而增大,但达到一定剂量时即向水平方向转折,即再增加剂量,不再有更多的细胞被杀死。细胞周期划分为 5 个时相:G₀、G₁、S、G₂、M。G₀ 期为静止期;G₁ 期为 DNA 合成前期;S 期为 DNA 合成期;G₂ 期为 DNA 合成后期;M 期为有丝分裂期。经 M 期后,每个细胞就变成 2 个子细胞。然后有的细胞又进入 G₁ 期继续增殖;有的细胞则进入 G₀ 期,但仍有增殖分裂能力,可能转入 G₁ 期;有的细胞则趋向老化死亡。了解药物与细胞增殖周期的关系,可以用打击不同的阶段细胞的几种药物联合;或按细胞增殖周期先后使用周期特异性药物和周期非特异性药物(称为序贯治疗),以提高治疗效果(图 1)。一般认为瘤体小,倍增时间短,患者情况较好,可用较大剂量。晚期瘤体大,倍增时间长,患者情况差,剂量宜小。

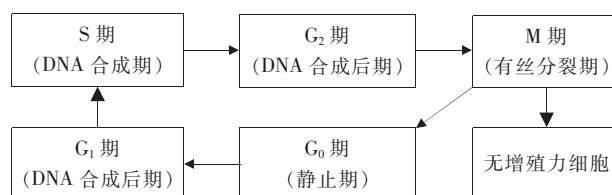


图 1 细胞增殖周期

2.3 按对生物大分子的作用分类^[2]

2.3.1 影响核酸(DNA, RNA)生物合成的药物 核酸是一切生物的重要生命物质,它控制着蛋白质的合成。核酸的基本结构单位是核苷酸,而核苷酸的合成需要嘧啶类前体和嘌呤前体及其合成物,所以这一类型作用的药物又可分为:①阻止嘧啶类核苷酸形成的抗代谢药,如 5-Fu 等。②阻止嘌呤类核苷酸形成的抗代谢药,如 6-巯嘌呤等。③抑制二氢叶酸还原酶的药,如甲氨蝶呤等。④抑制 DNA 聚合酶的药,如阿糖胞苷。⑤抑制核苷酸还原酶的药,如羟基脲。

2.3.2 直接破坏 DNA 并阻止其复制的药物 有烷化剂、丝裂霉素 C、博来霉素等。

2.3.3 干扰转录过程阻止 RNA 合成的药物 有多种抗癌抗生素,如放线菌素 D 及蒽环类的柔红霉素、阿霉素等。

2.3.4 影响蛋白质合成的药物 可分为①影响纺锤丝的形成。纺锤丝是一种微管结构,由微管蛋白

的亚单位聚合而成。长春碱类和鬼臼毒素类属本类药物;长春新碱、长春瑞滨等植物类抗癌药与细胞的微管蛋白质结合,促进微管解聚使其不能形成纺锤体而抑制细胞分裂,如;另一类则是促进微管蛋白的聚合,阻止微管解聚,如紫杉醇等。②干扰核蛋白体功能的药物如三尖杉酯碱;③干扰氨基酸供应的药物如 L-天冬酰胺酶。

2.3.5 激素类 有肾上腺皮质激素、雄激素、雌激素等。

在选择药物配伍时,尽量选择不同作用机制的抗癌药联合使用,以期提高疗效,延迟耐药性而不增加毒性。一般采用细胞周期特异性和非周期特异性药物联合,使药物能够互补和协同,有利于提高疗效。细胞周期非特异性药物作用较强而快,在体内能够耐受的毒性限度内,其杀伤能力呈剂量依赖性^[3],在灌注化疗中起主要作用,细胞周期特异性药物作用较弱,需一定时间才能发挥作用,达到一定剂量后作用不再提高。细胞周期非特异性药物有顺铂、卡铂、卡莫司汀、阿霉素、表阿霉素、吡喃阿霉素、丝裂霉素、氮烯咪胺等;细胞周期特异性药物有作用于 G1 期的 L-天冬酰胺酶, G2 期博来霉素、VP-16 等;作用于 S 期的阿糖胞苷、5-Fu、羟基尿、甲氨蝶呤等;作用于 M 期的长春花碱、长春新碱、长春酰胺以及紫杉醇等。

3 选择药物配伍的种类和药物之间的相互作用

目前一般多主张 2~4 种联合应用,太多未必能提高疗效。有的化疗方案还包含有非抗肿瘤药物。为了减轻化疗药物的不良反应,从预防和治疗的目的出发,还常并用止吐药、止痛药、抗生素等,以及并存的疾病也需要药物治疗,所以在灌注时除了要考虑抗肿瘤药物之间的相互作用外,还要考虑抗肿瘤药物和非抗肿瘤药物之间的相互作用,如抗肿瘤药物之间的相互作用,不少抗肿瘤药物在血液中可程度不等地与血浆蛋白结合,此种结合如被其他药物替代可使抗肿瘤药物的游离血浓度升高;如果几种化疗药物都受相同代谢影响或都受尿液酸碱度或肾排泄的影响,那么联合作用的效果可能会下降,不良反应的可能性增加,如博来霉素和顺铂会增加肺毒性,顺铂和甲氨蝶呤会增加肾毒性,丝裂霉素和阿霉素联合会增加心脏毒性等。抗肿瘤药物和非抗肿瘤药物之间也存在相互作用,如环磷酰胺和别嘌醇同时使用,可增加骨髓抑制,卡氮芥与西咪替丁联合应用时会使卡氮芥的骨髓抑制加重,

洛莫司汀和茶碱合用时会引起血小板减少和出血。总之,在选用配伍的种类时应考虑到这些现象。化疗药物的配伍应注意联合的药物之间无拮抗作用。如阿糖胞苷和长春新碱两药大剂量合用时为拮抗效应,小剂量合用时为协同效应。

4 浓度依赖型药物为首选

因灌注药物的抗癌效果是浓度依赖型,所以要尽可能首选浓度依赖型的药物,细胞周期非特异性药物均为浓度依赖型,因此应首选细胞周期非特异性药物,而且所选用的药物应达到一定的剂量强度。细胞周期特异性药物是时间依赖型药物,达到一定的浓度后再增加剂量只会增加毒性而不能提高治疗作用,在动脉泵持续滴注药物中则首先考虑使用时间依赖型药物。介入治疗的药物剂量要适量,至今介入化疗的药物剂量以多少为宜,无一个明确的结论,常参照全身化疗而定。一般化疗药物剂量应小于患者体表面积所需用量,可以大于全身化疗 1 d 的用量,但不应超过全身化疗一个疗程的用量,由于介入化疗是一种局部化疗,全身不良反应较少,用量也常偏大。其实过多的化疗药物并不相应提高治疗效果,应该走出化疗药物用量越大疗效越好的误区。相反,剂量越大,不良反应将随之增加。由于超选择插管已使肿瘤局部浓度大为增加,化疗药物的剂量理应减少,特别在同时作栓塞治疗时,对肿瘤起重要影响的是栓塞,化疗药物的剂量更可减少。

5 抗癌药物配伍应注意不良反应

每个化疗药物的毒性不同,表现在骨髓抑制、肾毒性、心脏毒性等,在选用药物时,力求所选药物的毒性不相加,尽量避免选用对骨髓、肝、肾功能损害较大的药物在一个方案,以免产生严重的不良反应甚至威胁生命。

6 应灌注以原型对癌细胞起杀伤作用的药物

介入化疗的特点是将化疗药物经肿瘤供血动脉灌注至肿瘤内,直接与肿瘤细胞接触,所以要选用直接起化疗作用的药物。一些适用于静脉化疗的药物并不适用于动脉灌注化疗,因为有些化疗药物需经体内活化后才起作用,例如环磷酰胺,其成药无活性,要在肝脏内活化后变为活化型磷酰胺氮芥才起作用,如果直接灌注将失去介入治疗的意义。盐酸吉西他滨,具有细胞特异性,主要作用于 DNA

合成期,在一定条件下可阻止 G 期向 S 期进展,其活性产物二磷酸盐抑制核糖核苷酸还原酶,从而减少了 DNA 合成和修复所需的脱氧核苷酸酶量,使 DNA 双链合成终止,双链断裂,细胞死亡,它是可以作为灌注化疗用的。

7 注意给药的顺序和疗程间隔

如在 CMF(环磷酸胺 + 甲氨蝶呤 + 5-Fu)方案中,先用甲氨蝶呤后用 5-Fu 可增效,相反则减效。又如泰索帝与顺铂联合用药时,宜先用泰索帝后用顺铂,以免降低泰索帝的消除率,而泰索帝与蒽环类药物联合使用时,宜先用蒽环类后用泰索帝^[4]。一般动脉灌注化疗为每月 1 次,3 次为 1 个疗程。

8 注意给药个体化

由于患者的机体状况不同、肿瘤的不均一性,个别对待是临床治疗的基本原则之一。化疗的剂量主要靠医生的经验,参考患者的肿瘤负荷、骨髓和肝肾功能决定,既要获得最大治疗效果,又要避免产生重大的不良反应。

9 注意结合化疗药物的药动力学特点

所用的药物在室温下稳定,局部组织摄取快,全身灭活或排泄快,特别是第 1 次通过肿瘤时摄取要多,如 5-Fu 脱氧核苷第 1 次通过肿瘤时可被吸收 90%,而 5-Fu 仅被吸收 20% ~ 50%。

10 常用药物和方案^[5]

根据以上原则,可作为动脉灌注化疗的基本用

药有卡铂、顺铂、表阿霉素、丝裂霉素、吡喃阿霉素、氮烯咪胺、吉西他滨、阿霉素、亚叶酸钙、氟尿嘧啶等。常用的治疗方案有:(1)原发性肝癌表阿霉素(或阿霉素或吡喃阿霉素) + 丝裂霉素 + 5-Fu + CF,单纯灌注化疗每月 1 次,3 次为 1 个疗程,如果灌注加栓塞治疗,每 1.5 ~ 2 个月 1 次,3 次为 1 疗程。(2)支气管肺癌①鳞癌:表阿霉素(或阿霉素) + 顺铂(或卡铂);②腺癌顺铂(或卡铂) + 丝裂霉素 + 5-Fu;③小细胞肺癌,原则上应全身化疗,如果作为整个疗程的一部分或姑息治疗也可采用,药物选用 VP-16,表阿霉素,顺铂,吡喃阿霉素等。(3)胰腺癌①表阿霉素 + 丝裂霉素 + 5-Fu;②顺铂 + 丝裂霉素 + 5-Fu;③吉西他滨 + 顺铂;胰腺癌的治疗多采用灌注化疗,每月 1 次。(4)盆腔恶性肿瘤常用顺铂、表阿霉素、VP-16、BLM 等。(5)肝转移癌根据原发部位组织学类型不同而选用相应敏感的药物。(6)结肠癌、直肠癌、胃癌用药同原发性肝癌。

[参考文献]

- [1] 冯晓灵,程永德.合理应用肿瘤介入化疗与栓塞[J].介入放射学杂志,2004,13:289-290.
- [2] 孙燕,周际昌.临床肿瘤内科手册[M].第四版.北京:人民卫生出版社,2003,60-73.
- [3] 汤钊猷.现代肿瘤学[M].上海:上海医科大学出版社,1993,370-379.
- [4] 曹世龙.肿瘤学新理论与新技术[M].上海:上海科技教育出版社,1997,630-640.
- [5] 王珏,程永德.介入放射药物治疗学[M].北京:科学出版社,2009,198-201.

(收稿日期:2009-02-10)

动脉灌注化疗的药物选择原则

作者: [王革芳](#), [程永德](#)
作者单位: [解放军第八五医院内科, 上海, 200052](#)
刊名: [介入放射学杂志](#) [ISTIC](#) [PKU](#)
英文刊名: [JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY](#)
年, 卷(期): 2009, 18(10)
被引用次数: 0次

参考文献(5条)

1. 冯晓灵, 程永德. 合理应用肿瘤介入化疗与栓塞[J]. 介入放射学杂志, 2004, 13: 289-290.
2. 孙燕, 周际昌. 临床肿瘤内科手册[M]. 第四版. 北京: 人民卫生出版社, 2003, 60-73.
3. 汤钊猷. 现代肿瘤学[M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1993, 370-379.
4. 曹世龙. 肿瘤学新理论与新技术[M]. 上海: 上海科技教育出版社, 1997, 630-640.
5. 王珏, 程永德. 介入放射药物治疗学[M]. 北京: 科学出版社, 2009, 198-201.

相似文献(7条)

1. 期刊论文 [蓝群](#), [熊恩富](#), [杨霖](#), [熊淑芳](#) 原发性骨质疏松治疗药物的选择方法 - [中国临床康复](#) 2003, 7(15)
骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是一种以低骨量和骨组织微结构破坏为特征, 导致骨质脆性增加和易于骨折的全身性骨代谢疾病 [1]. OP分为原发性和继发性两类. 目前对此有多种治疗方法. 随着骨质疏松研究的不断深入, 其临床药物治疗在一定程度上达成共识. 对原发性骨质疏松症临床常用药物最需要研究的是药物选择原则和方法.
2. 期刊论文 [蒋子栋](#), [张连山](#) 妊娠期鼻炎和过敏性鼻炎的诊治 - [国外医学 \(耳鼻咽喉科学分册\)](#) 2005, 29(2)
临床工作中, 妊娠期发生的鼻炎和过敏性鼻炎是一个不可回避的难题. 如何明确诊断、合理用药, 以减少疾病和药物对产妇和胎儿可能造成的危害, 是疾病诊治的关键. 本文就妊娠期鼻炎的概念、病因和诊治, 以及妊娠期过敏性鼻炎的诊治原则和药物选择原则进行综述, 为临床提供借鉴.
3. 期刊论文 [刘滨娜](#) 谈老年高血压病的药物应用 - [中国当代医药](#) 2009, 16(9)
总结老年高血压病药物的合理应用. 对老年轻度、中度、重度高血压治疗以及药物选择原则, 分别进行了阐述. 对老年高血压病人应选择长期应用、联合用药、合理选择的用药原则.
4. 期刊论文 [吕梅冰](#) 抗结核病药物治疗进展 - [抗感染药学](#) 2007, 4(3)
结核病成为传染病控制的一大重点, 结核病疫情在世界范围内的急剧恶化引起了全球广泛关注. 文中论述了耐药结核病产生的原因、流行病学和造成耐药结核病原因, 针对目前临床上可供选择的抗结核病药物和正在开发的有较好前景的抗结核病药物, 提出控制耐药结核病的预防和药物选择原则.
5. 期刊论文 [何静](#), [陶宁](#) 颅内动脉瘤手术的麻醉处理 - [重庆医科大学学报](#) 2005, 30(5)
目的: 探讨颅内动脉瘤手术的麻醉处理原则. 方法: 分析34例颅内动脉瘤麻醉方案, 术中施行控制性降压及脑保护等措施预防术中脑动脉瘤破裂及术后脑血管痉挛, 术中监测ECG、MAP、HR、NIBP、SPO₂, 比较诱导期前后HR、MAP的变化. 结果: 麻醉及降压效果满意, 无手术死亡病例, 术中动脉瘤破裂1例. 诱导期全组HR与诱导前相比无统计学意义 ($P>0.05$), MAP与诱导后比较差异有显著性降低 ($P<0.05$). 结论: 麻醉药物及控制性降压药物选择原则要考虑对脑局部的影响, 围手术期进行脑保护可以降低术后动脉痉挛和脑梗死发生率.
6. 期刊论文 [钱芳](#) 上海市嘉定区中医医院抗高血压用药分析 - [上海医药](#) 2002, 23(7)
目的: 了解抗高血压药的应用状况及发展趋势. 方法: 采用总限定日剂量数分析方法, 对全院1997~2000年间抗高血压用药数据进行统计. 结果: 全院4年间抗高血压品种从16种增加到20种, 其中复方制剂、钙通道阻滞剂类药物在4年中累计总限定日剂量数占前2位. 结论: 经济、有效是基层医院用药的基本原则, 阶梯式降压药物选择原则的首选药已从利尿药和 β 阻滞剂扩展到钙通道阻滞剂和血管紧张素转换酶抑制剂.
7. 会议论文 [张文武](#) 高血压急症的诊断与治疗 2007
高血压急症 (hypertensive emergencies, HE) 是指原发性和继发性高血压患者, 在某些诱因作用下, 血压突然和显著升高, 同时伴有心、脑、肾等重要靶器官功能急性损害的一种严重危及生命的临床综合征. 本文介绍了HE的临床表现特点, 高血压患者血压急速升高的术语, HE的诊断注意事项, HE的降压目标, 不同类型HE的降压目标、治疗紧急度、静脉用降压药物选择原则, 以及常用静脉用降压药物的作用特点、用法、适应证与禁忌证、注意事项等.

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200910024.aspx

授权使用: qknfy(qknfy), 授权号: 6fd6d326-7a5c-4bf3-be24-9df7017354fa

下载时间: 2010年9月20日