

·临床研究 Clinical research·

肺癌支气管动脉卡铂灌注化疗与栓塞的药代动力学研究

任丽香, 赵 卫, 沈 进, 罗 昱, 姜永能, 胡继红

【摘要】 目的 比较肺癌治疗中单纯卡铂灌注与卡铂灌注加栓塞进行药动力学研究,并观察不良反应及疗效,明确灌注加主干栓塞优于单纯灌注。**方法** 30 例中晚期支气管肺癌患者,分为两组,各 15 例。A 组经支气管动脉灌注卡铂 300 mg (其他药物依病理类型定),灌注后即加明胶海绵栓塞;B 组只行单纯灌注。抽取术后不同时间点静脉血,测定血液中铂离子浓度,绘制铂离子时间平均浓度曲线,计算曲线下面积(AUC)。观察术后反应,检验术前 3 d、术后 10 d 血常规,摄术前 3 d 及术后 1 个月 X 线胸片或 CT。**结果** ①A、B 两组外周血铂离子时间浓度曲线均为单峰逐渐下降的曲线,峰值分别为 $(2.71 \pm 0.09)\text{mg/kg}$ 和 $(4.37 \pm 0.28)\text{mg/kg}$,两组差异有统计学意义 ($P < 0.05$);两组 AUC 分别为 $(23.81 \pm 1.82)\text{mg}\cdot\text{h/kg}$ 和 $(32.74 \pm 5.00)\text{mg}\cdot\text{h/kg}$,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。②A 组术后化疗反应恶心、呕吐程度较 B 组轻 ($P < 0.05$);A 组白细胞减少发生率低于 B 组 ($P < 0.05$)。③术后 1 个月有效率 A 组明显优于 B 组 ($P < 0.05$)。**结论** 与单纯卡铂灌注相比,灌注加主干栓塞可有效提高和保持肿瘤组织内铂浓度,降低外周血中铂浓度,从而提高疗效。

【关键词】 肺癌;支气管动脉灌注;支气管动脉栓塞;明胶海绵

中图分类号:R734.2 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2010)-08-0657-04

Treatment of lung cancer with bronchial arterial carboplatin infusion and embolization: a pharmacokinetic study REN Li-xiang, ZHAO Wei, SHEN Jin, LUO Gang, JIANG Yong-neng, HU Ji-hong. Department of Imaging Center, the First Affiliated Hospital, Kunming Medical College, Kunming 650032, China

Corresponding author: SHEN Jin, E-mail: relixiang1983@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective For the treatment of lung cancer, the clinical significance of simultaneous performing of bronchial arterial infusion chemotherapy (BAI) and bronchial arterial embolization (BAE) has not yet clarified. This study aims to compare the therapeutic results, including pharmacokinetics, side effects and clinical effectiveness, between simple BAI and the combination of BAI with BAE in an attempt to prove that BAI together with BAE might be superior to simple BAI. **Methods** Thirty patients with advanced pulmonary cancer were randomly divided into two groups with 15 patients in each group. Bronchial arterial perfusion chemotherapy with carboplatin (300 mg) immediately followed by BAE with Gelfoam was performed in the patients of group A (study group), while only bronchial arterial perfusion chemotherapy with carboplatin (300 mg) was employed in the patients of group B (control group). Venous blood samples were collected at different points of time after the procedure (0 and 20 minutes, 1, 12, 24 and 48 hours), the concentrations of platinum in samples were measured and the mean concentration-time curves of the platinum were drawn, based on which the areas under concentration-time curve (AUC) were calculated. Clinical response after the treatment was observed. The routine blood tests were carried out three days before and ten days after the therapy. Chest X-ray or thoracic CT scan was conducted three days before and one month after the treatment. The side-effects and the clinical effectiveness were recorded and the results were compared between two groups. **Results** (1) The concentration-time curve presented as a gradually declining curve in both group A and group B, with the peak concentration of platinum being $(2.71 \pm 0.09)\text{mg/kg}$ and $(4.37 \pm 0.28)\text{mg/kg}$, respectively. The difference between group A and group B was statistically significant ($P < 0.05$). The $\text{AUC}_{0-48\text{h}}$ was $(23.81 \pm 1.82)\text{mg}\cdot\text{h/kg}$ in group A and $(32.74 \pm 5.00)\text{mg}\cdot\text{h/kg}$ in group B, the

difference between two groups was significant ($P < 0.05$). (2) The side-effects such as nausea and vomiting in Group A were much lighter than that in group B (P

基金项目:云南省科技计划项目(编号:2008CD014R)

作者单位:650032 昆明医学院第一附属医院影像中心

通信作者:沈 进 E-mail: renlixiang1983@yahoo.com.cn

< 0.05). The occurrence of neutropenia in the group A was significantly lower than that in group B ($P < 0.05$). (3) One month after the therapy, the total clinical efficacy of Group A was much better than that of group B ($P < 0.05$). **Conclusion** In comparison with simple BAI, BAI combined with BAE can reliably increase the concentration of platinum in tumor tissue and effectively hold the higher concentration of platinum in tumor tissue for a long time, while the peripheral concentration of platinum is decreased, in this way the clinical therapeutic efficacy is markedly improved. (J Intervent Radiol, 2010, 19: 657-660)

【Key words】 pulmonary cancer; bronchial arterial infusion; bronchial arterial embolization; Gelfoam

本课题将从药动力学进行研究,明确肺癌患者支气管动脉灌注加主干栓塞(BAI + BAE)优于单纯BAI的药动力学、药物不良反应及临床疗效方面的依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 病例选择及研究对象 肺癌病例入选标准:①年龄 30 ~ 80 岁;②均经痰液脱落细胞学检查或纤维支气管镜、穿刺活检病理证实。③采用国际抗癌联盟(UICC)TNM 分期的标准^[1],选择Ⅱ期、Ⅲ期、Ⅳ期(非原发叶内有癌结节,除外远处转移)患者。④获得知情同意书。⑥排外因血管变异未找到供血动脉而在主动脉灌注化疗药物的病例。

本组研究对象以 2008 年 2 月 - 2009 年 4 月期间在我院影像中心介入室住院的 30 例肺癌患者为选择对象,其中男 27 例,女 3 例;周围型肺癌 10 例,中央型肺癌 20 例;病理分型中鳞癌 11 例,腺癌 5 例,细支气管肺泡癌 2 例,痰检出恶性细胞无病理分型 12 例;Ⅱa 期 2 例,Ⅱb 期 7 例,Ⅲa 期 6 例,Ⅲb 期 10 例,Ⅳ期 5 例。将以上病例分为 A、B 两组,每组各 15 例。A 组:BAI + BAE, B 组:BAI。

1.1.2 所用设备及材料

1.1.2.1 所用设备:德国双 C 臂血管造影机;美国 PS-1000 型中阶梯光栅光谱仪。

1.1.2.2 化疗药物:选用卡铂(carboplatin, CBP)300 mg,其余化疗药物依病理类型而定^[2],如鳞癌联用丝裂霉素(mitomycin C, MMC),吡柔比星(pirarubicin, THP)或长春新碱(vincristine, VCR);细支气管肺泡癌、腺癌联用 THP、MMC、5-FU;小细胞癌联用 THP、依托泊苷(etoposide, VP-16)。

1.1.2.3 栓塞剂:无菌明胶海绵条或高温灭菌的明胶海绵颗粒。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 采用 Seldinger 技术,行选择性支气管动脉造影明确分支及肿瘤血管情况,确定肺癌

供血动脉,并观察有无脊髓、食管分支,是否与肋间动脉共干。若有上述情况,尽可能用微导管超选择性插管后进行介入治疗。分别将药物溶于生理盐水 100 ml 中,以 5 ~ 10 ml/min 的速度缓慢推注。A 组注毕,根据病灶直径及肿瘤的染色程度将明胶海绵颗粒和(或)明胶海绵条栓塞至靶动脉血流停滞, B 组注毕结束手术。

1.2.2 研究方法

1.2.2.1 A、B 两组分别抽取术后 0 h(即刻), 20 min, 1、12、24、48 h 不同时间点静脉血,测定血液中铂离子浓度,绘制铂离子时间平均浓度曲线,计算时间平均浓度曲线下面积(AUC)。

1.2.2.2 观察两组术后反应(恶心、呕吐),检测术前 3 d、术后 10 d 血常规。

1.2.2.3 摄术前 3 d 及术后 1 个月 X 线胸片或 CT。

1.2.3 评定方法及标准 介入前后均摄 X 线胸片或 CT 扫描,按 UICC 肺癌 TNM 分期标准进行临床分期,按肿瘤药物急性及亚急性毒性 WHO 分级标准进行不良反应的评价^[3],按徐昌文肺癌疗效评定标准进行疗效评价^[4]。

1.3 统计学方法

铂离子浓度参数用($\bar{x} \pm s$)表示,两组参数及 AUC 采用成组 t 检验进行分析,胃肠道反应情况采用秩和检验进行分析,白细胞减少发生率、临床疗效对比进行四格表确切概率法检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血管造影表现与治疗情况

30 例行支气管动脉插管造影均获得成功。A 组:15 例支气管动脉药物灌注并使用明胶海绵颗粒和(或)明胶海绵条栓塞;B 组:15 例支气管动脉主干灌注。

2.2 肺癌区域性灌注及栓塞治疗的药动力学变化

2.2.1 A、B 两组外周血铂离子浓度 表 1 为灌注药物后药动力学数据。

表 1 A、B 两组外周血铂离子浓度

($\bar{x} \pm s$) (mg/kg)

分组	0 h	20 min	1 h	12 h	24 h	48 h
A 组	2.71 ± 0.09	2.38 ± 0.11	2.07 ± 0.19	0.66 ± 0.29	0.23 ± 0.05	0.16 ± 0.05
B 组	4.37 ± 0.28	3.38 ± 0.46	2.38 ± 0.30	0.71 ± 0.42	0.33 ± 0.06	0.20 ± 0.08

从表 1 中可见 A、B 两组峰值均出现于 0 h, B 组峰值明显高于 A 组, 两组均为逐渐下降的单峰曲线, 但 A 组曲线明显低平, 曲线下降幅度较 B 组明显缓慢。两组峰值使用近似 t 检验, $t' = 22.116$, $P < 0.01$, A 组峰值明显低于 B 组峰值(图 1)。

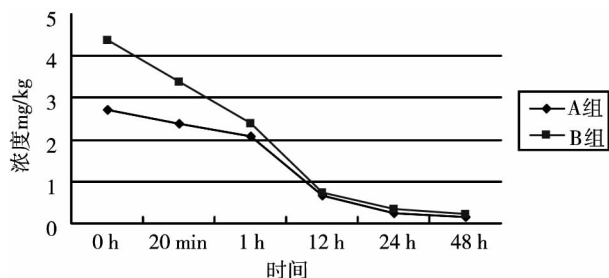


图 1 A、B 两组外周血 Pt 离子时间平均浓度曲线

2.2.2 A、B 两组曲线下面积 A、B 两组铂离子 AUC 分别为 $(23.81 \pm 1.82) \text{mg} \cdot \text{h/kg}$ 和 $(32.74 \pm 5.00) \text{mg} \cdot \text{h/kg}$, $t = 6.496$, $P < 0.01$, 说明 A 组曲线下面积明显低于 B 组(表 2, 图 2)。

表 2 A、B 两组铂离子血药浓度时间曲线下面积值 ($\bar{x} \pm s$) (mg·h/kg)

分组	曲线下面积	t 值	P 值
A 组	23.81 ± 1.82	6.496	0.000
B 组	32.74 ± 5.00		

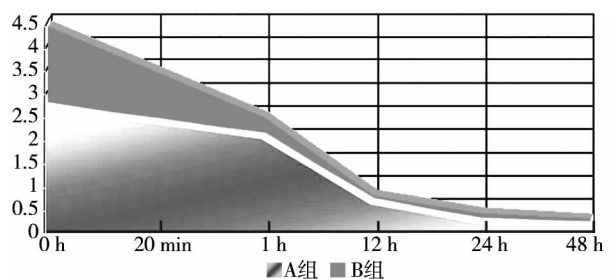


图 2 A、B 两组铂离子时间平均浓度曲线下面积图

2.3 两种肺癌介入治疗方法的临床疗效

A 组 15 例有效病例 13 例(86.7%), B 组有效 3 例(20.0%), 差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.4 两种肺癌介入治疗方法的不良反应

2.4.1 A、B 两组胃肠道反应表现 列于表 3。

表 3 A、B 两组胃肠道反应比较 (例)

组别	恶心、呕吐				Z 值	P 值
	0	I	II	III		
A	4	8	2	1	-2.558	0.011
B	2	2	5	6		

从表 3 中得出: 采用秩和检验进行分析, $P = 0.01$, 说明胃肠道反应分级中, 两组间分布差异有统计学意义。其中 A 组 0 级、I 级所占比例明显大于 B 组, A 组 II 级、III 级所占比例明显低于 B 组, 说明 A 组恶心、呕吐程度明显低于 B 组。

2.4.2 A、B 两组骨髓抑制方面比较以白细胞为观察参数 见表 4。

表 4 A、B 两组术后 10 d 外周血白细胞变化 (例)

组别	外周血白细胞		合计
	正常	减少	
A 组	11	4	15
B 组	4	11	15

从表 4 中得出: 采用四格表确切概率法检验, $P = 0.03 < 0.05$, A 组术后白细胞减少发生率低于 B 组。

2.4.3 A、B 两种肺癌介入治疗方法的其他并发症比较 A、B 两组在手术过程中常出现剧烈咳嗽、咽痒等, 通过稀释化疗药物, 注入 1%利多卡因 3 ml, 缓慢灌注多能缓解。A 组中有 11 例、B 组中有 3 例术后 1 ~ 3 d 出现低热症状; A 组中有 12 例、B 组中有 3 例术后存在胸闷症状。分别给予抗感染, 支持等对症处理, 3 ~ 5 d 后缓解。两组中无一例发生脊髓损伤、胸壁皮肤坏死、食管缺血坏死等严重并发症, A 组中亦未出现异位栓塞。

3 讨论

经支气管动脉灌注化疗和栓塞治疗是支气管肺癌的主要介入途径。有文献报道^[5], 抗癌药物对癌细胞杀伤作用, 有 3 个因素均成正相关: ①抗癌药物对某些癌细胞的敏感性; ②药物浓度; ③药物对癌细胞接触时间长短。人们发现单纯灌注属短时间高浓度的冲击疗法, 药物与肿瘤接触时间相对较短, 肿瘤内药物浓度下降很快, 疗效欠稳定。采用明胶海绵主干栓塞后不仅可阻断肿瘤血供, 而且可滞缓肿瘤血循环, 使高浓度的药物较长时间滞留于肿瘤内, 进一步增加了药物与肿瘤接触时间, 充分发挥其杀伤癌细胞的作用, 从而取得更好的疗效^[6]。

本课题的药动学研究结果证明了肿瘤供血动脉药物灌注后主干栓塞能明显增强药物在灌注区域的首过提取效应, 明显提高肿瘤内化疗药物浓度,

并延长肿瘤内化疗药物滞留时间,明显提高疗效。

以 CBP 为研究对象,CBP 进入人体后,血浆总铂与游离铂离子浓度、剂量间均呈线性关系。在本研究结果中,两组峰值均出现于 0 时,A 组峰值明显低于 B 组,提示给药结束后即刻,外周血中 A 组铂离子浓度明显低于 B 组,即在 0 h 时,A 组肿瘤组织中 CBP 量明显高于 B 组。证明了 A 组可使肿瘤区域化疗药物达到较高的峰浓度;而 B 组肿瘤区域峰浓度较低,导管头一旦离开供血动脉,化疗药物迅速大量进入体循环。这从药动学角度证实了肿瘤供血动脉主干栓塞能明显减轻血流对灌注区域药物的冲刷作用而明显增强对药物提取和滞留。A 组的曲线下面积明显低于 B 组,说明在 48h 内,A 组外周血中 CBP 药物浓度明显低于 B 组,即 A 组肿瘤组织中药物浓度高于 B 组,提示 A 组不仅可提高肿瘤局部药物浓度,还可使化疗药物较长时间滞留于肿瘤组织内,增强局部靶组织对化疗药物的首过效应,从而提高疗效,而随访显示,支气管肺癌明胶海绵化疗栓塞术的近期疗效明显优于单纯灌注组,与药动学研究结果一致;由于减缓了肿瘤血循环,减慢了化疗药物进入体循环的速度,使外周血中药物浓度较低,化疗药物不良反应也相应较小。而 B 组虽可使肿瘤内部达到很高的药物浓度,但持续时间有限,CBP 等化疗药物很快到达体循环,疗效相对欠稳定,外周血中浓度较高,化疗药物毒副作用相应较大。在我们的观察中也证实了这一点。

A 组曲线下降幅度较 B 组明显缓慢,曲线明显低平,说明 A 组肿瘤内的化疗药物为缓慢释放的过程;B 组化疗药物迅速大量进入体循环,药物浓度很快得到衰减。出现以上结果原因有:①明胶海绵条栓塞肺癌的供血动脉后,肿瘤区血流减慢、压力减低,减慢了卡铂进入血流的速度,提高肿瘤局部药物的浓度。②明胶海绵颗粒能进入小的血管使之栓塞,且分布均匀,使药物较长时间滞留于肿瘤组织内,增加了与癌细胞的接触时间,提高疗效,并且栓塞了肿瘤周围小血管,使肿瘤侧支循环不易形成,利于肿瘤缺血坏死。BAE 治疗中脊髓损伤一直是大家所担忧的。现在一般认为,支气管动脉栓塞常用

的颗粒大小为 300 ~ 500 μm ^[7]。明胶海绵较广泛地应用于支气管肺癌的栓塞化疗。现今常用的明胶海绵能阻断肿瘤血供,又较安全,尤其适合于支气管动脉增粗、血供丰富的病例。根据需要可将明胶海绵临时制成直径 1 mm 大小的颗粒,栓子能将末梢血管完全栓塞,同时具有安全性^[8]。本研究两组中无一例发生脊髓损伤、胸壁皮肤坏死、食管缺血坏死等严重并发症,A 组中亦未出现异位栓塞。随着微导管的应用,增加了明胶海绵主干栓塞的手术安全性,并且提高治疗效果^[9-11]。术中发现共干时,要争取做超选择插管,或行肋间动脉主干或根髓动脉主干的明胶海绵条栓塞,再退管到主干进行 BAI 及 BAE,这种血流再分布的原理在肺癌治疗中是安全可行的。

[参考文献]

- [1] 刘林林,刘昌起.最新肺癌国际 TNM 分期标准[J].中国肿瘤临床,1998,25:767-770.
- [2] 肖湘生.支气管动脉灌注及栓塞术治疗肺癌的常规(讨论稿)[J].介入放射学杂志,2002,11(3):235-236.
- [3] 胡长耀,于世英.肿瘤临床诊疗指南[M].北京:科学出版社,1999,368-369.
- [4] 徐昌文.肺癌[M].上海:上海科技出版社,1982:104-105.
- [5] 张福刚,田呈祥.肺癌介入治疗进展[J].医疗设备信息,2004,19:38-40.
- [6] 袁萍,薛得文,代晓峰.支气管动脉栓塞术治疗肺癌 96 例[J].人民军医,2005,48:391-392.
- [7] 谭志斌,江宏志,朱纯生.不同栓塞剂对介入治疗咯血短期疗效的影响[J].临床肺科杂志,2010,15:334-339.
- [8] 赵广生,徐克,肖亮.支气管动脉-肺动脉瘘致大咯血的介入治疗[J].介入放射学杂志,2009,18:11-12.
- [9] Hasegawa I, Boiselle PM, Hatabu H, et al. Bronchial artery dilatation on MDCT scans of patients with acute pulmonary embolism: comparison with chronic or recurrent pulmonary embolism[J]. AJR, 2004, 182: 67-72.
- [10] Ley S, Kreitner KF, Morgenstern I, et al. Bronchopulmonary shunts in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with helical CT and MR imaging [J]. AJR, 2002, 179: 1209-1215.
- [11] Nowak K, Kamler M, Bock M, et al. Bronchial artery revascularization affects graft recovery after lung transplantation[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 165: 216-220.

(收稿日期:2010-04-08)