

·综述 General review·

原发性肝癌介入治疗的药代动力学研究现状

敖 劲, 张跃伟

【摘要】近年来,栓塞剂成为 TACE 治疗肝癌的讨论热点之一。各种各样的栓塞剂用来提高 TACE 的疗效,从不规则型到微球,再到载药微球,目的在于提高肿瘤局部化疗药浓度,降低外周血药浓度,增加抗肿瘤的疗效,降低化疗药的毒性。本文就肝癌不同介入治疗方法的药代动力学变化特性进行回顾。

【关键词】肝癌;介入治疗;药代动力学

中图分类号:R375.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2011)-09-0749-04

The pharmacokinetics of the drugs used in interventional therapy for Primary liver cancer: its current situation in research AO Jin, ZHANG Yue-wei. Department of Interventional Radiology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou Province 563003, China

Corresponding author: ZHANG Yue-wei, E-mail: zhangyuewei1121@sina.com

【Abstract】For recent years, embolization agents has become one of the hot points in the discussion concerning transcatheter hepatic arterial chemoembolization (TACE) for liver carcinomas. A variety of embolic agents have been developed in order to improve the therapeutic effect of TACE. The embolic agents now used in TACE include irregular particles, spherical microspheres, drug-eluting microspheres, etc. The development of embolic agents is aimed at increasing the chemotherapy drug concentration within tumor area and reducing peripheral blood drug concentration. Therefore, the anti-tumor efficacy can be improved, while its toxicity can be reduced. This paper aims to make a comprehensive review about the pharmacokinetic features of the drugs used in various interventional therapies for liver carcinomas. (J Intervent Radiol, 2011, 20: 749-752)

【Key words】hepatic carcinoma; interventional therapy; pharmacokinetics

世界范围内每年约 38.6 万人死于原发性肝癌,其中 45%在我国。2008 年统计报告显示全国肝癌死亡率为 26.26/10 万,占恶性肿瘤死亡病例数的 19.33%,已成为我国第二位恶性肿瘤致死原因^[1-3]。经动脉化疗栓塞术(TACE)已成为中晚期肝癌患者治疗的主要手段之一。肿瘤组织局部化疗药浓度高、降低了化疗药的全身毒性是该方法的优点之一。药代动力学(药动学)理论认为抗癌药在一定浓度范围内的杀伤肿瘤细胞作用呈浓度依赖性,即局部浓度增加 1 倍,杀死肿瘤细胞数量可增加 10 ~ 100 倍^[4];达到有效药物浓度后,化疗药物作用时间愈长,疗效愈好。目前,国内外学者采取不同的介入方法以增加肿瘤局部药物浓度来提高肝癌的疗效。本文就此研究现状进行综述。

1 局部灌注

1.1 经肝动脉灌注化疗药物(HAI)

肝脏具有肝动脉及门静脉双重供血特性。研究发现,肝癌 90%以上供血来源于肝动脉,因此作为 TACE 治疗肝癌的理论基础,也因此成为国内外学者应用 HAI 治疗肝癌的理论依据并进行药动学研究。Munck 等^[5]以吡柔比星(0.5 mg/kg)在兔 VX2 肝移植瘤经肝动脉灌注与静脉注射比较,结果显示动脉灌注肿瘤内药物浓度是静脉注射的 10.5 倍。郭武华和熊玉卿^[6]以家兔为研究对象,经肝动脉及耳缘静脉注入羟基喜树碱(HCPT)比较药动学特征,结果血浆中 HCPT C_{max} 和曲线下面积(AUC)肝动脉灌注明显小于耳缘静脉注射,但是肝组织中 HCPT C_{max} 和 AUC 则高于静脉给药的 3 ~ 4 倍,且持续时间也较长,提示肝动脉灌注能降低药物进入体循环,同时提高肝脏局部组织的药物浓度。李雪玲和陈伟力^[7]对

作者单位:563003 贵州 遵义医学院附属医院介入科
(敖 劲);大连大学附属中山医院介入科(张跃伟)
通信作者:张跃伟

20 例不能手术切除肝癌患者以 1 000 mg 5 FU 行肝动脉灌注,测得外周血浆 C_{\max} 和 AUC 分别为 $(32.93 \pm 21.76)\text{mg/L}$ 和 $(532.63 \pm 319.74)\text{min} \cdot \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。也有学者报道 HAI 使肝脏的药物浓度为全身的 100 ~ 400 倍,而瘤区药物浓度高于正常肝组织 5 ~ 20 倍^[8]。经肝动脉局部灌注化疗药的方法不仅提高了中、晚期肝癌患者的生存率,还大大减少了全身化疗引起的严重不良反应。

1.2 其他灌注方法

另外,有学者还研究其他灌注方法,如经门静脉化疗药物灌注、阻断肝静脉后再行肝动脉内药物灌注等^[9]。实验结果显示增加肿瘤局部药物浓度,一定程度上提高了临床疗效。该手术增加了操作难度,熟练掌握操作技术后,也是一种有效治疗肝癌的选择方法。皮下植入药物盒经肝动脉持续药物灌注,以提高肿瘤局部化疗药浓度,部分患者取得一定的疗效,但是其创伤大、异物植入体内、反复冲管等是缺点,患者依从性差,未得到广泛的临床应用。

2 TACE 治疗肝癌的药动学研究

TACE 治疗肝癌的主要机制是应用不同的栓塞剂阻断瘤体供血动脉,使肿瘤细胞缺血坏死。同时因减少血流对化疗药的冲洗作用,有利于延长栓塞过程中应用的化疗药物在肿瘤局部的作用时间,而且,栓塞后肿瘤组织处于的持续缺氧状态将增加肿瘤血管通透性,更有利于化疗药物渗透至肿瘤细胞局部并延长作用时间,从而强化了栓塞和化疗药物治疗肝癌的协同作用。另外,部分栓塞剂还具有携带化疗药物的功能,在栓塞肿瘤局部化疗药缓慢释放,起到持续抗肿瘤的作用,进一步增强化疗药物对局部肿瘤的疗效。目前,应用于肝癌 TACE 治疗的栓塞剂种类繁多,依据物理特性不同可分为固体和液体两大类。固体栓塞剂又根据降解时间长短分为短效、中效及长效栓塞剂。短效栓塞剂如可降解淀粉微球(DSM)、凝血块等;中效栓塞剂如海藻酸钠微球(降解时间为 6 个月)、明胶海绵微粒(降解时间为 7 ~ 45 d);长效栓塞剂如聚乙烯醇颗粒(PVA)、Contour SE、Embosphere、DC Beads 等。液体栓塞剂如碘化油、无水乙醇等。研究证实在 TACE 治疗肝癌中,不同栓塞剂的药动学特点也不尽相同。

2.1 碘化油乳剂为栓塞剂的药动学研究

目前,碘化油在 TACE 治疗肝癌中仍是应用最为广泛的液体栓塞剂。碘化油除作为末梢栓塞剂外,还具有化疗药的载体及示踪剂作用。王新亚等^[10]

在正常犬肝左动脉比较灌注阿霉素(2 mg/kg)与相同药物浓度的碘化油乳剂栓塞的疗效,结果栓塞组外周静脉血药浓度明显低于灌注组,其中药物消除半衰期($T_{1/2\beta}$)为单纯灌注组的 1.5 倍,而术后 10、24 和 48 h,测得所给药区域肝组织内的药物浓度分别为单纯灌注组的 5.42、3.33 和 2.38 倍,证明碘化油化疗药物乳剂栓塞后明显延长了化疗药物的代谢时间,提高了局部组织的药物浓度。Rudolphi 等^[11]对 11 例肝癌患者分别以表柔比星(1 mg/kg)碘化油乳剂和于 DSM 微球栓塞,为了使研究结果更准确,同一患者采用 2 种栓塞剂交替进行 TACE 治疗,比较研究两者的药动学变化,术后测得碘化油组外周静脉血表柔比星 C_{\max} 和 AUC 分别是 $(420.5 \pm 312.4)\text{ng/ml}$ 和 $(421.5 \pm 282.4)\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$;DSM 组 C_{\max} 和 AUC 分别是 $(1\ 018.55 \pm 679.4)\text{ng/ml}$ 和 $(476.3 \pm 179.1)\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,表明碘化油组肿瘤内药物浓度高于 DSM 组。Rudolphi 等^[11]测量碘化油化疗药物乳剂栓塞后 8 周手术切除的肝癌组织中表柔比星药物浓度,结果为 2.5 ng/mg,该结果也证实碘化油具有化疗药物缓释作用。Raoul 等^[12]研究碘油化疗药物乳剂栓塞后,辅助自制明胶海绵颗粒(GSPs)补充栓塞治疗肝癌的药动学变化,结果显示 GSPs 对延长肿瘤局部药物代谢时间有协同作用,原因可能与 GSPs 阻断了肿瘤供血动脉的主干,显著减少血流对乳化后碘化油中化疗药物的冲洗有关。近年来,应用碘化油化疗乳剂 TACE 治疗肝癌后再辅助明胶海绵颗粒或 PVA 颗粒栓塞以提高疗效已渐成共识^[13]。Takayasu 等^[14]对 11 030 例肝癌患者进行回顾性研究,发现应用碘化油化疗药乳剂栓塞后再辅助 GSPs 栓塞的生存率明显优于单纯碘化油栓塞,研究结果也同样证实上述观点。

2.2 长效栓塞微球的药动学研究

目前,长效栓塞剂主要是一些不可生物降解的聚合物,如 PVA,在此基础上由不同的生产商开发出球形微球如:PVA 微球、Contour SE 微球、DC Beads 微球,不可降解的球形微球还有 Embospheres 等。这些微球都具有直径大小统一、可精确控制栓塞平面,可控制载药的量,可控制肿瘤内药物持续释放时间,从而提高栓塞局部肿瘤组织的药物浓度,同时降低血药浓度。

近年来,DC Beads 微球作为一种新的载药系统在国外广泛应用于富血供恶性肿瘤的栓塞治疗。Hong 等^[15]以 VX 2 肝移植瘤为研究对象,用直径 100 ~ 300 μm DC Beads 微球(含多柔比星 45 mg/g),

经肝固有动脉以微球栓塞与多柔比星灌注及常规 TACE(碘化油乳剂)比较,结果外周血药浓度以微球栓塞组最低,且 DC Beads 组的 C_{\max} 仅为单纯灌注组的 82%,肿瘤组织中药物浓度最高在微球栓塞后第 3 天为 413.5 nmol/g,而第 7、14 天分别是 116.7、41.76 nmol/g;而单纯灌注组肿瘤组织药物浓度从灌注药物后的 100 nmol/g 在 1 h 后降到 0 nmol/g,常规 TACE 组为 12~36 nmol/g。实验结果表明 DC Beads 微球对化疗药有显著的缓释作用,同时还减少血浆中的药物浓度。一些学者研究认为不同直径的 DC Beads 微球对药物代谢影响不同。Lewis 等^[16]以小型猪为实验对象,用 2 种不同直径(100~300 μm 和 700~900 μm)DC Beads 微球栓塞猪左肝动脉,化疗药多柔比星的剂量相同(37.5 mg/ml),两者化疗药的平均用量为 127.5 和 78.7 mg,栓塞后 C_{\max} 分别为 651 和 42.8 ng/ml,虽然两者的药物给予量相差仅 1.5 倍,但是 C_{\max} 相差近似 15 倍,证实不同直径的微球对化疗药的释放不同,分析其主要原因是 100~300 μm 微球增加了与血液接触的表面积而增加了药物的洗脱。同样他们的体外实验研究证实多柔比星的洗脱量与所载药量及直径有关^[17]。然而,Namur 等^[18]同样以猪为实验对象,用显微荧光分光光度计跟踪测量方法,测量栓塞后 3 个月内 DC Beads 微球(100~300 μm 、700~900 μm)在栓塞局部组织对多柔比星的释放情况,结果 43% 在第 1 个月释放,3 个月总释放量达 89%。证实直径 100~300 μm 与 700~900 μm 微球释放药物百分率基本相同。Varela 等^[19]对 13 例不能手术切除的中晚期肝癌患者以 DC Beads 微球(直径 500~700 μm)行 TACE 治疗,并与常规 TACE(碘化油乳剂+明胶海绵颗粒)及碘化油乳剂相比较药动学特征,于化疗栓塞后 5、20、40、60、120 min、6、24、48 和 168 h 测得外周血 C_{\max} 及 AUC,在 DC Beads 组分别为 $(78.97 \pm 38.3)\text{ng/ml}$ 和 $(662.6 \pm 417.6)\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$,TACE 组为 $(3\,951.9 \pm 2\,341.5)\text{ng/ml}$ 和 $(1\,812.2 \pm 1\,093.7)\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$,碘化油乳剂组 C_{\max} 及 AUC 均高于常规 TACE 组,同样证实 DC Beads 微球在肿瘤栓塞局部对化疗药起到缓释作用,同时减少外周循环的药物浓度,从而减小化疗药对循环的不良作用。国内也有学者报道不可吸收载药微球(Contour SE)在肝癌化疗栓塞的初步研究,显示良好的临床疗效^[20]。

2.3 中效固体栓塞剂的药动学研究

以海藻酸钠微球(kelp micro gelation, KMG)为

代表的中效栓塞剂的药动学的研究已有报道。海藻酸钠是从天然植物褐藻中提取的一种线性高分子聚合物,为可生物降解高分子材料,降解产物不参加机体代谢,经肾脏代谢排出体外。近年来,一些学者研究报道 KMG 微球具有明确的栓塞效果,因在体内可降解,且生物相容性良好,被作为新型栓塞剂应用于血管性疾病及实体肿瘤的栓塞治疗^[21]。刘丹等^[22]以中华小型猪为研究对象,用多柔比星—KMG 微球栓塞肝动脉分支,并与相同药物剂量(1.5 mg/kg)的碘化油多柔比星乳剂及单纯灌注相比较, $T_{1/2\beta}$ 、AUC 及 C_{\max} 均存在显著的差异,证实 KMG 微球对化疗药具有明显的缓释作用,且栓塞后 8 周,肝组织病理检查仍可观察到海藻酸钠载药微球残留。海藻酸钠微球在肝癌栓塞治疗中显示良好的应用前景^[23]。

2.4 短效固体栓塞剂的药动学研究

多年来,明胶海绵颗粒一直作为碘化油辅助栓塞剂应用 TACE 治疗肝癌。近年来,随着明胶海绵的微粒化,单独应用明胶海绵微粒治疗肝癌的国内临床研究已见报道。国外有学者将明胶水凝胶与戊二醛交联,制成明胶海绵微球(gelatin microspheres, GMSs),明显延长了降解时间,并在治疗肝癌中取得良好疗效^[24]。Ohta 等^[25]以兔肾脏为研究对象,通过肾动脉应用载顺铂 GMSs 栓塞与单纯灌注顺铂溶液进行对照研究,结果 GMSs 组和单纯灌注组在 0、1、3、7 d 肾实质铂离子浓度分别为 (4.51 ± 2.25) 、 (1.59 ± 0.70) 、 (0.72 ± 0.10) 、 $(0.20 \pm 0.06)\mu\text{g/g}$ 和 (1.99 ± 0.55) 、 (0.08 ± 0.03) 、 (0.18 ± 0.01) 、 $(0.10 \pm 0.07)\mu\text{g/g}$,统计学分析显示第 1、3 天肾实质铂离子浓度具有显著性差异,证实了在栓塞局部 GMSs 对化疗药起到缓慢释放的作用。他们同时进行体外实验表明,1 g GMSs 可含 20 mg 铂离子,并且实验证实载顺铂 GMSs 在体外 1、3、6、12、24 h 铂离子释放率分别是 4.8%、5.5%、7.6%、10.0%和 12.4%,进一步证实 GMSs 在局部对化疗药起到缓释作用^[26]。

近年来,应用于 TACE 治疗肝癌的栓塞剂的开发研究和临床应用已经成为热点,重视栓塞剂的基础实验及临床研究渐成共识^[27]。同时,有学者研究比较小剂量与常规剂量化疗药对肝癌患者的近期疗效未见明显差异,而且化疗药物剂量的增加会加重肝功能的损害^[28]。选择何种栓塞剂、联合何种化疗药物及化疗药物的最佳剂量的选择有必要进一步研究。鉴于栓塞剂及化疗药在肝癌的 TACE 治疗中都具有重要作用,因此,具有携带化疗药功能的微球栓塞剂可能将是今后的研究趋势。

[参 考 文 献]

- [1] Bruix J, Sherman M, Practice Guidelines Committee American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2005, 42: 1208 - 1236.
- [2] 刘允怡. 原发性肝细胞癌未来十年治疗进展的预测[J]. *中华外科杂志*, 2004, 42: 129 - 134.
- [3] 陈 竺. 全国第三次死因回归抽样调查报告[M]. 北京: 中华协和医科大学出版社, 2008: 23 - 25.
- [4] Frei E III. Effect of dose and schedule on response[M]. Holland JF, Frei E III, eds. *Cancer Medicine*. Philadelphia: Lea and Febiger, 1973: 717 - 730.
- [5] Munck JN, Riggi M, Rougier P, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic advantages of pirarubicin over adriamycin after intraarterial hepatic administration in the rabbit VX2 tumor model[J]. *Cancer Res*, 1993, 53: 1550 - 1554.
- [6] 郭武华, 熊玉卿. 家兔肝动脉与耳缘静脉注射羟基喜树碱的药代动力学特征比较[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2007, 14: 1368 - 1371.
- [7] 李雪琴, 陈伟力. 肝癌患者肝动脉注射 5-氟尿嘧啶的药代动力学[J]. *中国临床药理学杂志*, 2000, 16: 280 - 282.
- [8] 汤钊猷. *现代肿瘤学*[M]. 2 版. 上海: 上海医科大学出版社, 2000: 503.
- [9] 王 峰, 郎志谨, 翟仁友, 等. 暂时阻断肝静脉后行肝动脉化疗栓塞术治疗肝癌的药代动力学研究[J]. *中华放射学杂志*, 1998, 32: 473 - 475.
- [10] 王新亚, 杨 莉, 陈业豪. 阿霉素碘油乳犬肝动脉栓塞后的靶向性及药代动力学特征[J]. *第一军医大学学报*, 2004, 24: 1428 - 1430.
- [11] Rudolphi A, Vielhauer S, Boos KS, et al. Coupled-column liquid chromatographic analysis of epirubicin and metabolites in biological material and its application to optimization of liver cancer therapy[J]. *J Pharmaceut Biomed Anal*, 1995, 13: 615 - 623.
- [12] Raoul JL, Heresbach D, Bretagne JF, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma treatment chemoembolization of hepatocellular carcinomas. A Study of the Biodistribution and Pharmacokinetics of Doxorubicin[J]. *Cancer*, 1992, 70: 585 - 590.
- [13] Molinari M, Kachura JR, Dixon E, et al. Transarterial chemoembolisation for advanced hepatocellular carcinoma: results from a north american cancer centre [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2006, 18: 684 - 692.
- [14] Takayasu K, Arai S, Ikai I, et al. Overall survival after transarterial lipiodol infusion chemotherapy With or without embolization for unresectable hepatocellular carcinoma: propensity score analysis[J]. *AJR*, 2010, 194: 830 - 837.
- [15] Hong K, Khwaja A, Liapi E, et al. New intra-arterial drug delivery system for the treatment of liver cancer: preclinical assessment in a rabbit model of liver cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12: 2563 - 2567.
- [16] Lewis AL, Taylor RR, Hall B, et al. Pharmacokinetic and safety study of doxorubicin-eluting beads in a porcine model of hepatic arterial embolization[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2006, 17: 1335 - 1343.
- [17] Lewis AL, Gonzalez MV, Lloyd AW, et al. DC bead: in vitro characterization of a drug-delivery device for transarterial chemoembolization[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2006, 17: 335 - 342.
- [18] Namur J, Wassef M, Millot JM, et al. Drug-eluting beads for liver embolization: concentration of doxorubicin in tissue and in beads in a pig model[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2010, 21: 259 - 267.
- [19] Varela M, Real MI, Burrell M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics[J]. *J Hepatol*, 2007, 46: 474 - 481.
- [20] 罗剑钧, 王建华, 刘清欣, 等. 微球联合碘化油栓塞治疗肝癌的初步经验[J]. *介入放射学杂志*, 2007, 16: 162 - 164.
- [21] 孙 伟, 周纯武, 李忱瑞. 海藻酸钠微球栓塞剂在肿瘤治疗中的应用现状[J]. *癌症进展*, 2009, 7: 52 - 55.
- [22] 刘 丹, 王鹏程, 齐宪荣, 等. 多柔比星海藻酸钠微球体内肝动脉栓塞的药代动力学和评价[J]. *药学报*, 2006, 41: 778 - 783.
- [23] 李保国, 温 浩, 郭 志. 海藻酸钠微球栓塞治疗后复发性肝细胞癌 40 例[J]. *世界华人消化杂志*, 2010, 18: 1504 - 1508.
- [24] Nitta N, Ohta S, Tanaka T, et al. Gelatin microspheres: initial clinical experience for the transcatheter arterial embolization[J]. *Eur J Radiol*, 2008, 67: 536 - 540.
- [25] Ohta S, Nitta N, Sonoda A, et al. Prolonged local persistence of cisplatin-loaded gelatin microspheres and their chemoembolic anti-cancer effect in rabbits[J]. *Eur J Radiol*, 2009, 72: 534 - 540.
- [26] Ohta S, Nitta N, Sonoda A, et al. Cisplatin-conjugated degradable gelatin microspheres: fundamental study *in vitro* [J]. *Br J Radiol*, 2009, 82: 380 - 385.
- [27] 任 杰, 李茂全. 重视肿瘤血管内栓塞剂的基础实验与临床研究[J]. *介入放射学杂志*, 2011, 20: 1 - 2.
- [28] 卢 伟, 李彦豪, 李祖国, 等. 小剂量和常规剂量化疗药物经导管动脉内栓塞化疗对肝癌患者血清肝纤维化指标的影响[J]. *介入放射学杂志*, 2004, 13: 247 - 249.

(收稿日期: 2011-03-11)