

支气管动脉灌注顺铂的血药浓度监测

李智岗 孟祥文 李芮宗 贾志强 马自新

摘要: 笔者通过对 15 例不能手术肺癌患者支气管动脉灌注顺铂的血药浓度监测,对靶器官及周围组织的血药浓度——时间曲线进行了分析。结果表明,在支气管动脉灌注过程中,靶器官的血药浓度明显高于周围组织的血药浓度,且靶器官的血药浓度大大超过了顺铂的有效抗癌浓度,为支气管动脉灌注治疗肺癌提供了可靠的理论依据,并对灌注过程中应注意的事项进行了分析,对于指导临床治疗具有重要意义。

关键词: 支气管动脉灌注法 局部 顺铂 血药浓度

Monitoring of Cisplatin Concentration in Blood during Bronchial Artery Infusion

Li Zhi-gang, et al. Department of Radiology, Fourth Affiliated
Hospital, Hebei Medical College, Shijiazhang

ABSTRACT: Monitoring of cisplatin concentration in blood was done in 15 cases with inoperable lung cancer during bronchial artery infusion. The curve of time drug concentration in blood in target organ and peripheral tissue were analysed. Results showed that the drug concentration in target was evident higher than that in peripheral tissue, and the drug concentration in target organ was much higher than the effective drug concentration, therefore, a reliable theory was given for treatment of lung cancer by bronchial artery infusion.

Key Words: Bronchial artery Infusion Location cisplatin drug concentration

支气管动脉灌注(Bronchial Artery Infusion, BAI)治疗晚期不能手术的肺癌已广泛应用于临床,其基本原理就是在灌注靶器官获得较高的血药浓度,达到提高疗效减少副作用的目的。笔者对 15 例不能手术的肺癌患者进行了支气管动脉灌注顺铂的血药浓度监测,现报告如下。

材料与方 法

一、一般资料

本组 15 例,男 9 例,女 6 例,年龄 38~69 岁,平均 49 岁。所有病例的诊断均经组织学和/或细胞学检查证实。

顺铂为锦州制药一厂生产,规格为每瓶 10mg,物理性状呈黄色粉状结晶体。

二、插管技术及用药方法

导管采用美国 Cook 公司生产的 Cobra 导

管,采用 Seldinger 法经皮穿刺股动脉插管,在电视监视下,将导管插至支气管动脉开口部,经造影证实导管进入支气管动脉后,注入抗癌剂顺铂。视病人一般情况,顺铂用量一般为 110~130mg(70~80mg/m²),用 40℃ 左右的生理盐水溶解稀释至浓度 1mg/ml 左右,注药速度为 4~5ml/min,在 30 分钟内经导管注入支气管动脉。

三、血浆中铂离子浓度的测定

1. 标本的采取 在支气管动脉灌注顺铂开始前、灌注中及灌注结束后 0、10、20、30 分钟分别抽取左心血及肘静脉血,注入干燥的肝素化抗凝试管中,以 3000r/min 速度离心 5 分钟,分离出上清液(即血浆)备用。(注:左心血即动脉血,可反映肺静脉的血药浓度变化,具体方法

作者单位:050011 河北医学院附属第四医院放射科
山西医学院附属第二医院放射科

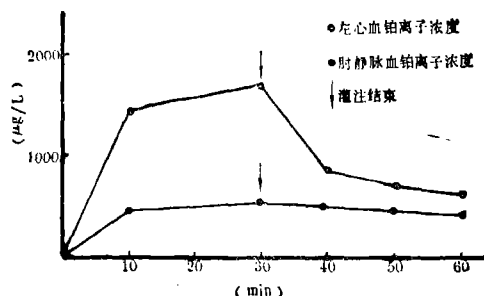
为经股动脉插管至主动脉采集。)

2. 标本的消化 取血浆 1ml, 置于 50ml 石英烧瓶中, 加入混酸(硝酸:硫酸:高氯酸为 3:1:1)4ml, 混匀后将烧瓶置于电热板上, 低温加热至冒浓白烟时, 加入 1% 稀盐酸适量, 继续消化至完全清亮无色, 最后用 4% 盐酸定容至 10ml 待测。

3. 血浆中铂离子浓度的测定 标本经消化处理后, 用美国 Leeman 公司生产的 Plasma-spec 系列电感耦合等离子体发射光谱分析仪测定。

结果与分析

支气管动脉灌注过程中及灌注后血浆中铂离子浓度变化如图所示。来自肺静脉的左心动脉血铂离子浓度变化代表靶器官——肺组织的血药浓度变化, 肘静脉血铂离子浓度变化代表周围组织的血药浓度变化。



附图 血浆中铂离子浓度时间变化曲线

一、靶器官血铂浓度变化

BAI 过程中, 左心血铂离子浓度迅速上升, 于灌注开始 10 分钟后上升至 $1400 \pm 650 \mu\text{g/L}$, 然后继续上升至灌注完毕达峰值, 为 $1680 \pm 790 \mu\text{g/L}$, 灌注结束后, 左心血铂离子浓度于 10 分钟后迅速下降至 $860 \pm 590 \mu\text{g/L}$, 然后缓慢下降, 至灌注结束后 30 分钟降至 $670 \pm 500 \mu\text{g/L}$ 。

二、周围组织血铂浓度变化

BAI 过程中, 肘静脉血铂离子浓度上升较

快, 于灌注 10 分钟后达 $450 \pm 120 \mu\text{g/L}$, 然后继续上升至灌注完毕达峰值, 为 $560 \pm 180 \mu\text{g/L}$, 灌注结束后, 呈持续缓慢下降趋势, 于灌注完毕后 30 分钟降至 $510 \pm 120 \mu\text{g/L}$ 。

将上述铂离子浓度换算为顺铂浓度如附表。

附表 顺铂血药浓度时间变化

部 位	灌 注 中			灌 注 后		
	0 分	10 分	30 分*	10 分	20 分	30 分
左心血浓度 ($\mu\text{g/L}$)	0	2160	2580	1320	1120	1030
肘静脉血浓度 ($\mu\text{g/L}$)	0	690	860	830	800	790

* 灌注结束 注: 顺铂的分子式为 $\text{PtCl}_2\text{N}_2\text{H}_6$, 分子量为 300.1, Pt 原子量为 195.1。顺铂与铂离子的换算系数为 1.54, 公式为顺铂含量 = $1.54 \times$ 铂含量

以上可以看出: ①在整个灌注过程中及灌注结束后 30 分钟, 靶器官的血药浓度始终高于周围组织的血药浓度, 二者峰值经两样本均数比较的 t 检验, $P < 0.01$, 有非常显著差异。左心血铂浓度大约是肘静脉的 3 倍。②在 BAI 的大部分时间及灌注结束后 30 分钟内, 靶器官的血药浓度均超过了 $1000 \mu\text{g/L}$, 其峰值达 $2580 \mu\text{g/L}$, 远远超过了顺铂的有效抗癌浓度。③BAI 结束后, 靶器官的血药浓度不能长时间维持在高水平, 且下降迅速, 于 30 分钟后周围组织的血药浓度趋于平衡。

讨 论

1971 年尾形^[1]在开胸条件下, 测定了支气管动脉内灌注丝裂霉素 10mg 10 分钟时肺静脉、肺动脉及肘静脉的血药浓度, 发现以肺静脉浓度最高, 从而为 BAI 治疗肺癌提供了理论依据, 但由于尾形只是对某一时刻的监测, 没有动态观察血药浓度的变化, 对临床的指导意义不大。为此, 我们对 BAI 过程中靶器官及周围组织的血药浓度进行了动态观察, 并对 BAI 过程中应注意的事项进行探讨。

一、关于 BAI 时顺铂的浓度

顺铂是治疗肺癌最常用的抗癌药之一, 抗

癌谱广, 对小细胞及非小细胞型肺癌均有较好疗效, 属周期非特异性抗癌剂。据文献报道^[2,3,4], 顺铂为浓度依赖性药物, 其浓度与疗效之间存在着重要的线性关系, 血药浓度大于 $1000\mu\text{g/L}$ 时, 会大大增加抗癌效果, 局部浓度增加 1 倍, 杀灭细胞的数量可增加 10 倍左右。顺铂在体内发挥作用的属于非蛋白结合型, 但静脉给药时, 早期与血浆蛋白结合而丧失药理活性, 1 小时内非蛋白结合型顺铂迅速下降至 50% 以下^[5]。要减少顺铂与血浆蛋白的结合, 就必须增加局部药物浓度。根据本组血药浓度监测结果, 在顺铂灌注浓度为 1mg/ml , 速度为 $3\sim 5\text{ml/min}$ 的情况下, 靶器官的血药浓度均在 $1000\mu\text{g/L}$ 以上, 大大超过了顺铂的有效浓度, 其峰值达 $2580\mu\text{g/L}$, 是肘静脉顺铂浓度的 3 倍, 支气管动脉灌注的优越性是显而易见的。因此, BAI 时, 顺铂的稀释浓度不应小于 1mg/ml 。另外, 支气管动脉插管时, 应尽量使导管将支气管动脉嵌顿, 使其血流变慢或阻断, 以利于局部血药浓度的增加, 从而提高疗效。

二、关于 BAI 的速度和时间

关于 BAI 的速度和时间, 目前尚无统一观点, 各地多凭经验而定, 究其主要原因, 是缺乏有效的理论依据。众所周知, 抗癌药物的另一

药理特性是呈时间依赖性, 即在有效浓度范围内, 作用时间越长, 疗效也越好^[5]。BAI 时间的长短和速度的快慢, 对于临床疗效有着直接影响。本组药物浓度—时间曲线表明, 在 BAI 过程中及结束后 30 分钟, 靶器官的血药浓度均大于 $1000\mu\text{g/L}$, 但以后会迅速下降, 这就要求在保持有效浓度的前提下, 应尽可能延长灌注时间, 否则无异于全身化疗。因此, 顺铂的稀释浓度应在 1mg/ml 左右, 速度以 $3\sim 5\text{ml/min}$ 为宜, 灌注时间不应少于 30 分钟, 剂量应适当加大, 在身体可以耐受的情况下, 尽量采用大剂量冲击化疗, 以保证灌注的浓度和时间。

参 考 文 献

- 1 尾形利郎. 肺癌に対する気管支動脈内抗癌剤と并用療法としこの意義. 癌の臨床 1971;17:582.
- 2 彦晓星综述. 介入性放射学中的药代动力学研究, 国外医学. 临床放射学分册 1989;12:327.
- 3 Chuang VP. Arterial infusion and occlusion in cancer patient. Seminars in Roentgenology 1981; 16:13.
- 4 矢野武志, 他. 原発性肺癌に於ける気管支動脈内 cisplatin 2—channel 注入療法の検討. 日本医会誌. 1985; 45:486.
- 5 佐々木康綱. 薬理学特性に基づき抗癌剤活性発現——プラチナ誘導体を中心として. 医学のあゆみ. 1987; 111: 567.

敬告读者、作者

本刊于1994年经上海市科委正式批准出版(全国发行), 欢迎各地从事介入放射学诊断治疗的科研、教学和临床工作者踊跃投稿, 交流、切磋介入放射学工作的经验。欢迎读者订阅本刊, 有意订阅者即与本刊编辑部联系。本刊编辑部地址: 上海市华山路1316号介入放射学杂志编辑部 邮政编码: 200052