

肝癌介入治疗药动学及其临床意义探讨

刘 平 曾伟华 李后炳 潘云艳 杜运生

摘要: 本研究通过测定血清阿霉素浓度,分析了原发性肝癌阿霉素肝动脉灌注(A组)、阿霉素碘油乳化后栓塞(B组)及阿霉素微囊栓塞化疗(C组)后药动学变化及其临床意义。A组药动学变化与静脉给药相似,但峰值浓度高。B组峰浓度低,半衰期延长,显示缓释和降低血浓度的作用。C组峰浓度不明显,表现为长时、稳定的释放,血浓度低,具有保持局部长时间高浓度作用。结果揭示了肝癌介入治疗不同给药方法疗效差异的药动学依据。

关键词: 肝癌 动脉 栓塞 阿霉素 微囊 药动学

Study on Pharmacokinetics of Adriamycin (ADR) and Its Clinical Significance in Interventional Therapy for Hepatocellular Carcinoma

Liu Ping, et al.

Xiang Tan City Centre Hospital, Hunan Province

ABSTRACT: Studies of pharmacokinetics and its clinical significance were done on adriamycin (ADR) introduced by interventional procedures for hepatocellular carcinoma. Patients were divided into 3 groups; group A, for hepatic arterial infusion of ADR; group B, for hepatic arterial embolization with ADR-lipiodol emulsion; group C, for hepatic arterial embolization with ADR-microcapsule. The results showed the pharmacokinetics in group A was similar to that of intravenous injection with high peak concentration; the peak serum concentration of ADR in group B was much lower than that in group A, with prolonged half-life attenuation slowing the benefits of sustained-releases and reduction of blood drug concentration favourable for reducing toxicity-side effect. Serum concentration of ADR in group C appeared in a "static state" of steady release. With low blood concentration favorable for keeping high concentration in target tissue, reducing toxicity-side effects and enhancing anticancer effect.

Key words: Liver cancer; Artery embolization; Adriamycin; Microcapsule; Pharmacokinetics

肝癌介入治疗是一较成熟的技术,因给药方法不同疗效差异很大。本文用阿霉素对肝癌介入治疗的三种给药方法——肝动脉灌注和加碘油栓塞以及阿霉素微囊栓塞后人体内药代动力学(简称药动学)进行对比研究,以期揭示不

同给药方法疗效差异的药动学基础,并为临床用药提供指导。

材料与方法

一、材料

作者单位: 411100 湖南湘潭市中心医院

11 例原发性晚期肝癌患者,均为男性,年龄 37~66 岁。其中结节型 3 例、弥漫型 2 例、巨块型 6 例。合并肝硬化 6 例,有门脉癌栓 2 例。术前肾功能、心电图正常,均为初治患者,其中一例进行两次血样分析。药物为阿霉素(汕头华明医药有限公司生产,10mg/瓶)、阿霉素微囊(浙江省人民医院制剂室制备,直径 50~400 μm ,阿霉素含量 28% W/W)。

二、给药及取样方法

将患者随机分 3 组,每组 4 例(其中 1 例 A 组治疗后进入 B 组)。采用 Seldinger 法插管至肝固有动脉以远。A 组用阿霉素 50mg 加生理盐水 50 ml 稀释后均速 10 分钟注完;B 组用阿霉素 50 mg 先以 30% 泛影葡胺 5 ml 稀释,再与 40% 碘油 10ml 充分乳化后透视下 10~15 分钟注完;C 组用阿霉素微囊 30mg(按含量计算)用 30% 泛影葡胺 5ml 稀释后再与碘油 5~10ml 乳化后栓塞,速度同 B 组。取样及测定方法:各组取样时间及间隔相同,分别于给药前、给药后立即及 15、30 分钟,1、2、4、6、8、12、24 小时周围静脉取血各 2ml,分离后采用荧光分光法^[1]测定血清阿霉素浓度,测得之时间-浓度曲线在计算机上进行非线性拟合,求出药动力参数。

结 果

各组血药时间浓度变化见表 1。A、B 组峰浓度分别为 $3.855 \pm 0.214 \mu\text{g/ml}$ 、 $2.488 \pm 0.317 \mu\text{g/ml}$,C 组峰浓度为 $0.448 \pm 0.118 \mu\text{g/ml}$,峰值出现在 0.5 小时左右。A、B 两组药-时曲线呈二相分布,以二室模型拟合后求得药动学参数(见表 2)。C 组药-时曲线不呈典型室模型分布,未计算药动学参数。

讨 论

肝癌介入治疗的效果不但与其病理类型、肿瘤血供、门脉癌栓及肝功能状况等有关,也与所选择的介入治疗方法有密切关系。一般说,抗肿瘤药物的药效与其在靶组织的浓度和作用时间呈正相关,这是肿瘤介入治疗的理论根据之一。从药动学角度考虑,动脉灌注化疗原理与大

表 1 不同时间各组血清阿霉素浓度($\mu\text{g/ml}$ $\bar{x} \pm s$)

小时	A 组	B 组	C 组
0	3.855 ± 0.214	2.488 ± 0.317	0.355 ± 0.100
0.25	2.888 ± 0.155	2.043 ± 0.351	0.445 ± 0.136
0.50	2.153 ± 0.331	1.398 ± 0.153	0.448 ± 0.118
1	0.755 ± 0.198	1.303 ± 0.118	0.442 ± 0.133
2	0.508 ± 0.092	0.705 ± 0.175	0.390 ± 0.099
4	0.395 ± 0.034	0.543 ± 0.172	0.365 ± 0.037
6	0.375 ± 0.064	0.485 ± 0.117	0.365 ± 0.037
8	0.315 ± 0.034	0.403 ± 0.075	0.343 ± 0.074
12	0.300 ± 0.042	0.400 ± 0.072	0.348 ± 0.102
24	0.258 ± 0.048	0.350 ± 0.081	0.303 ± 0.100

表 2 药代动力学参数($\bar{x} \pm s$)

参数	单位	A 组	B 组
$t_{1/2\alpha}$	hr	0.347 ± 0.077	0.689 ± 0.147
$t_{1/2\beta}$	hr	23.20 ± 3.04	40.98 ± 6.77
AUC	hr. $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	16.813 ± 5.729	31.86 ± 1.223
K12	hr^{-1}	1.586 ± 0.400	0.746 ± 0.190
K21	hr^{-1}	0.226 ± 0.083	2.232 ± 0.024

剂量静脉冲击化疗相似,只是前者局部浓度较高,但高浓度时间短暂,临床效果也欠佳。本实验 A 组各药动学数字表明,阿霉素肝动脉灌注与静脉用药的药动学规律相吻合^[1],但峰值浓度达 $3.855 \mu\text{g/ml}$,明显高于等剂量静脉用药。临床上期望动脉灌注能减轻抗癌药物的全身毒性作用,但它取决于靶器官对所灌注药物的生物转化能力,这种能力是有限的。所以动脉灌注不应盲目加大剂量,以免增加毒性。

碘油作为抗癌药载体,既起到栓塞肿瘤血管的作用,又起到缓释以维持局部较长时间的高浓度、降低全身药物浓度的作用,其临床疗效明显优于单纯灌注已为公认^[2,3]。本实验 B 组 $t_{1/2\alpha} 0.689(\text{h})$, $t_{1/2\beta} 40.98(\text{h})$,均明显高于 A 组 ($P < 0.01$, $P < 0.05$),曲线下面积(AUC)高出 A 组近一倍($P < 0.05$),药-时曲线仍呈二室模型,但峰值低于 A 组($P < 0.01$)。反映其药动学优势:即在靶部位缓慢释放药物,增加局部浓度,延长作用时间,增强疗效;降低血浓度,减轻药物全身毒副作用。但是 $t_{1/2\beta}$ 明显延长,故治疗间隔应较 A 组延长,以防药物蓄积中毒。

载药微囊是靶向给药系统的特殊剂型之

一。其药动学规律因所载药物和微囊基质不同而异^[4]。本研究使用的微囊基质为聚苯乙烯,直径 50~400 μm 。栓塞化疗后,药-时曲线较平坦,仅在 0.5 小时出现一小小的缓慢上升波,到 2 小时左右又缓慢下降,以后在 24 小时内呈最大释放的“静止”状态,即释放速度与消除速度相近。药物的这一动态变化正是临床用于治疗所需要——缓慢、均匀释放抗癌药物,使局部保持更长时间、更高药物浓度,加上它有效地靶向栓塞肿瘤血管从而达到提高疗效的目的。同时,血中浓度一直处于一低水平,有利于减轻全身毒性。

参考文献

- 邵志高,等. 荧光分光法测定血清阿霉素浓度及家兔体内药物动力学研究. 中国医院药学杂志 1991;11:200.
- 林贵,等. 肝动脉化疗、栓塞治疗中、晚期肝癌的疗效和影响因素. 中华放射学杂志 1992;23:311.
- Stewart DJ, et al. Platinum concentration in human atopsy tumor samples. Am J Clin Oncol 1988;11:152.
- Sasaki YD, et al. A new approach to chemoembolization, therapy for hepatoma using ethiodized oil, cisplatin, and gelatin sponge. Cancer 1987;60:1194.
- Takayasu K, et al. Hepatocellular carcinoma; treatment with intraarterial ioadized oil with and without chemotherapeutic agents. Radiology 1987;162:345.
- Ohnishi K, et al. Arterial chemoembolization with mitomycin C microcapsules followed by transcatheter hepatic artery embolization for hepatocellular carcinoma. Am J Gastroenterology 1987;82:876.
- Okamoto Y, et al. Arterial chemoembolization with cisplatin microcapsules. Br. J. Cancer 1986;53:369.
- William BH, et al. An experimental evaluation of microcapsules for arterial chemoembolization. Radiology 1986;161:601.
- 朱建钢,等. 丝裂霉素 C 葡聚糖微球体内药代动力学及栓塞性能的实验研究. 中华放射学杂志 1992;26:482.

内脏倒置直肠癌肝转移动脉化疗一例

戴秋根

周患者,女性,65岁。1983年6月在上海某医院行直肠癌手术,未能切除而作人工肛门。术后曾行药物化疗,中草药治疗,疗效尚好。近一年来身体情况欠佳,时有腹痛、腹胀,纳差。一月来时有心慌、气急、咳嗽、双下肢肿、消瘦、来我院要求住院治疗。

体检: T 36.8℃, P: 92次/分。R: 26次/分, BP: 14/8kPa。神志清贫血貌,消瘦,巩膜无黄染,浅表淋巴结不肿大。颈软,甲状腺不肿大,气管居中。二肺呼吸音粗。心尖搏动位于胸廓右侧。心律齐。无杂音。腹平软,右中腹见人工肛门,血循好,开口不狭窄。左肋下可能及肝3cm,有压痛。肝区及双肾区均有叩击痛。腹部

叩诊少量腹水。肛检: 直肠内6cm处可及结节质硬肿块。X线检查,右位心,肺及纵隔正常。B超检查: 直肠癌晚期伴转移性肝癌,腹膜后淋巴结肿大,右肾积水,内脏反位。住院后经阶梯状镇痛,营养支持,输血后行介入动脉化疗。用Seldinger技术插入6F Cobra导管入腹腔动脉后作顺时针旋转,使导管尖端指向肝总动脉,固定导管,将导管插入肝脉内,注入造影剂,摄片证实后进行药物灌注。MMC 40mg, ADM 20mg, 5-Fu 500mg。因患者为直肠癌肝转移,寻找肠系膜上A,肠系膜下A,分别给予灌注上述药物适量。因本例患者内脏反位,顺便了解和观察其血管分布情况。

作者单位: 215324 江苏省昆山市锦溪人民医院放射科