

## 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  $\mu\text{m}$ ,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<sup>[1]</sup>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,求出药动力学参数。

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力学参数(见表 2)。C 组药-时曲线不呈典型室模型分布,未计算药动力学参数。

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。从药动力学角度考虑,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 $\pm$ 0.214	2.488 $\pm$ 0.317	0.355 $\pm$ 0.100
0.25	2.888 $\pm$ 0.155	2.043 $\pm$ 0.351	0.445 $\pm$ 0.136
0.50	2.153 $\pm$ 0.331	1.398 $\pm$ 0.153	0.448 $\pm$ 0.118
1	0.755 $\pm$ 0.198	1.303 $\pm$ 0.118	0.442 $\pm$ 0.133
2	0.508 $\pm$ 0.092	0.705 $\pm$ 0.175	0.390 $\pm$ 0.099
4	0.395 $\pm$ 0.034	0.543 $\pm$ 0.172	0.365 $\pm$ 0.037
6	0.375 $\pm$ 0.064	0.485 $\pm$ 0.117	0.365 $\pm$ 0.037
8	0.315 $\pm$ 0.034	0.403 $\pm$ 0.075	0.343 $\pm$ 0.074
12	0.300 $\pm$ 0.042	0.400 $\pm$ 0.072	0.348 $\pm$ 0.102
24	0.258 $\pm$ 0.048	0.350 $\pm$ 0.081	0.303 $\pm$ 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 $\pm$ 0.077	0.689 $\pm$ 0.147
$t_{1/2\beta}$	hr	23.20 $\pm$ 3.04	40.98 $\pm$ 6.77
AUC	hr. mg. L <sup>-1</sup>	16.813 $\pm$ 5.729	31.86 $\pm$ 1.223
K12	hr <sup>-1</sup>	1.586 $\pm$ 0.400	0.746 $\pm$ 0.190
K21	hr <sup>-1</sup>	0.226 $\pm$ 0.083	2.232 $\pm$ 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 组各药动力学数字表明,阿霉素肝动脉灌注与静脉用药的药动力学规律相吻合<sup>[1]</sup>,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<sup>[2,3]</sup>。本实验 B 组  $t_{1/2\alpha}$  0.689(h),  $t_{1/2\beta}$  40.98(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 ( $P < 0.01$ )。反映其药动力学优势: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<sup>[4]</sup>。本研究使用的微囊基质为聚苯乙烯,直径 50~400 $\mu\text{m}$ 。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

1. 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.
2. 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.
3. Stewart DJ, et al. Platinum concentration in human atopsy tumor samples. Am J Clin Oncol 1988;11:152.
4. Sasaki YD, et al. A new approach to chemoembolization, therapy for hepatoma using ethiodized oil, cisplatin, and gelatin sponge. Cancer 1987;60:1194.
5. Takayasu K, et al. Hepatocellular carcinoma; treatment with intraarterial iodized oil with and without chemotherapeutic agents. Radiology 1987;162:345.
6. 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.
7. Okamoto Y, et al. Arterial chemoembolization with cisplatin microcapsules. Br. J. Cancer 1986;53:369.
8. William BH, et al. An experimental evaluation of microcapsules for arterial chemoembolization. Radiology 1986;161:601.
9. 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 $^{\circ}\text{C}$ , 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