

与患者自身的敏感性有关。我们体会在灌注中,应经常问和观察患者,有反应时,必须立刻减慢灌注速度,当反应较重时,可适当用药,如利多卡因、安定、地塞米松等,并停止给药观察,如患者症状有缓解,可再继续给药,一般情况下对症处理和停止给药后,患者副反应多有缓解或消失,反之则终止给药。在实际工作中由于患者较多,不允许花较长时间来灌注药物,故通过本研究认为灌注碘油以平均 $1 \sim 2\text{ml/min}$,化疗药物以 5ml/min 为宜。特别是导管超选较深,肝脏血管较细时,更应该减慢灌注速度。当

然在患者不多,时间允许的情况下,可进一步降低注射速度,最大限度地降低患者术中的副反应。

参考文献

1. 曾万勇,等. 枢复宁预防由顺铂引起的恶心呕吐临床研究报告. 中华肿瘤杂志,1992,14:273.
2. 周际昌,等. 恩丹西酮(齐鲁)预防顺铂所致呕吐的 II 期临床研究. 中华肿瘤杂志,1995,17:215.
3. 杨进全,等. 应用枢丹预防肝癌介入治疗所致恶心呕吐的临床观察. 介入放射学杂志,1996,5:99.

FAMD 方案与碘油混合栓塞肝动脉治疗晚期肝癌的实验及临床研究

张旭光 姜 平 杨翼峰 田 垒 崔宁

肝癌介入治疗多使用 FAM 方案后碘油栓塞肝动脉。部分学者使用抗癌药与碘油混合栓塞肝动脉,取得较好的疗效。我们通过活体肝癌组织穿刺标本,在细胞学检查后,行细胞培养增殖,用 MTT 法行化疗药物敏感试验,筛选出 MMC,5-FU,ADM,(FAMD 方案)。观测不同药物浓度及孵育时间,取得了支持抗癌药物与碘油混合的证据,并在临床中加以验证。现将结果报告如下。

材料和方法

一、材料来源

(一)病人 1994 年 7 月到 1996 年 9 月肿瘤所 30 例临床诊断为肝癌的病人,在 CT 引导下行肿块穿刺活检,并将部分穿刺组织送医科所行药物敏感试验。1995 年 6 月到 1997 年 6

月肿瘤所 56 例病人行 FAMD 方案(ADM60mg, MMC20mg, DDP40 - - 60mg, 5-FU1000mg)与 40% 碘化油/肝动脉,定为混合组。观测其一次治疗后使用胃复安情况及 3~6 周复诊时 AFD 下降,肿块体积缩小情况。四院同期病人(随机抽取 41 例病人)未行混合栓塞,定为对照组。二组病人年龄构成,肝功能 Child 分级无显著性差异。对照组用药以 FAM 方案为主,部分病人加用顺铂,榄香烯乳。

(二)药敏试验所用材料 胰蛋白酶(上海化学试剂站分装厂),1640 培养基(美国 GIBC 产品),小牛血清(徐州乳制品总厂),MTT (FUKA),西艾克(杭州中国民生药厂),顺氨氯铂(济南齐鲁制药厂),阿霉素(浙江海门制药厂),丝裂霉素(Kyona Hakk Kogyo Co 日本),环磷酰胺(上海华联制药厂),氟脲嘧啶(广州明星制药厂),长春新碱(天津和平制药厂),华蟾素、

作者单位: 221006 徐州医学院肿瘤研究所(张旭光、姜平),徐州市医学科学研究所生物工程室(杨翼峰、田垒),徐州市第四人民医院介入放射科(崔宁)

高三尖杉脂碱。以上 9 种药物均来自肿瘤所药房。

二、肝癌细胞处理方法

30 例肝癌组织标本均来自徐州医学院肿瘤所住院肿瘤病人,经肝穿刺取得并立即放入含 15% 灭活小牛血清,100 μ g/ml 毫升青、链霉素的 RPMI1640 转运培养基中及时送实验室处理。处理步骤为:剪碎组织,及 RPMI1640 液洗涤 3 次,离心弃上清,加入含 0.03% 胰酶和 0.008% EDTA1640 液置 4 $^{\circ}$ C 环境消化 3 小时,用 1640 液洗涤 3 次,1000 转离心 20 分钟,弃上清后置含 15% 灭活小牛血清,25mmol/L,HEPES,0.00005mol/L,2-ME,2mmol + 3/L 谷胺酰胺,100mg/ml 青、链霉素的 RPMI1640 完全培养基中,调整细胞浓度为 10000 个/ml 后用台盼蓝拒染确定细胞活度在 90% 以上时置 5% 二氧化碳,37 $^{\circ}$ C,100% 饱和湿度下培养扩增后用于实验。同时,标本必须经病理学检查确认是肿瘤组织。

三、药敏试验药物浓度的选择

药物浓度按处方推荐剂量血液浓度为基准,然后倍比稀释共获得三个试验浓度级别。假设病人体重为 60 公斤,循环血液 2500ml。试验药物用 PBS 分别配成以下三个浓度级别(实验时临时配制)见表一。

表 1 9 种化疗药物试验浓度(mg/ml)

药 物	浓度值		
	1	2	3
长春新碱	0.8	0.4	0.2
高三尖杉酯碱	1.6	0.8	0.4
环磷酰胺	80	40	20
华蟾素	8	4	2
丝裂霉素	2.4	1.2	0.6
氟脲嘧啶	360	180	90
顺铂	8	4	2
阿霉素	12	6	3
西艾克	2.1	1.05	0.5025

四、MTT 药敏试验

于 96 孔细胞培养板加 RPMI1640 完全培养基 100ml,接种肝癌细胞 50ml(7000 个/孔),37 $^{\circ}$ C、5% 二氧化碳、100% 饱和湿度条件下培养 24 小时后,加入二种试验浓度药物 50ml。阴性对照组中加 PBS 代替抗癌药物,阳性对照组加入 80mg/mlHgCl 50ml。试验组与对照组各式三份 震荡 15 分钟,用酶联免疫测定仪 570nm 波长测 A 值,取平均值计算抑瘤率。公式如下:

$$\text{抑瘤率} = \frac{\text{对照孔 } A - \text{试验孔 } A}{\text{对照孔 } A} \times 100\%$$

抑瘤率小于 50% 为不敏感,大于或等于 50% 为敏感,大于或等于 75% 为高度敏感。

五、时效药敏试验

用同等浓度不同孵育时间效应。时间分别为 24, 48, 72, 96 小时,浓度为未倍比稀释浓度。其它条件同上。

结 果

一、肝癌细胞 MTT 药敏测定的可测率

本试验共测定 30 例肝癌病人肝穿刺标本,得到预期结果 21 例,可测率为 70%。其余 9 例未得出结果的主要原因是穿刺肿瘤细胞量不够,标本处理和培养、扩增方法有待进一步改进诸原因。

二、肝癌细胞体外对不同化疗药物、剂量作用的敏感性

以推荐剂量血液浓度为基准值,再以倍比稀释形成表 1 所示共 3 个浓度进行药敏试验,药物作用为 72 小时。21 例肝癌细胞对 9 种不同浓度化疗药物的敏感性试验结果见表 2。

结果显示同一癌细胞标本对药物反应浓度均有一定的剂量关系。随着药物剂量的减少,肿瘤细胞的存活量增加。

表 2 9 种药物不同浓度时对肿瘤细胞的抑制率($\bar{x} \pm s\%$)

药 物	例数	浓度值		
		1	2	3
长春新城	21	62.8 ± 3.24	56.3 ± 4.20	45.3 ± 4.12
高三尖杉酯	21	26.2 ± 4.32	20.1 ± 3.23	17.3 ± 4.09
环磷酰胺	21	47.3 ± 5.24	41.1 ± 3.46	35.7 ± 7.24
华蟾素	21	21.3 ± 2.10	20.6 ± 5.20	15.6 ± 3.28
丝裂霉素	21	84.4 ± 3.56	77.3 ± 7.34	63.8 ± 5.25
氟脲嘧啶	21	80.4 ± 4.43	72.5 ± 4.54	58.8 ± 5.38
顺铂	21	76.3 ± 6.12	67.4 ± 6.45	55.4 ± 5.30
阿霉素	21	78.8 ± 4.46	71.3 ± 7.20	60.6 ± 4.36
西艾克	21	11.6 ± 2.15	9.2 ± 2.33	9.6 ± 3.33

三、肝癌细胞体外对同样药物浓度,不同孵育时间的敏感性差异

表 3 台盼兰染色观察细胞死亡比例(时间:小时)

	24	48	72	96
阿霉素	20% ~ 25%	45% ~ 50%	75% ~ 85%	60% ~ 65%
氟脲嘧啶	20% ~ 25%	45% ~ 50%	75% ~ 85%	60% ~ 65%

从 24 ~ 72 小时敏感性在增加, 72 小时达高峰, 之后逐渐下降。

四、临床治疗结果

表 4 77 例病人治疗结果

	例数	AFP 下降 50%	肿瘤体积 缩小 50%	使用止吐 剂 2 次以上
混合组	36	9/27#	15/36	5/36
未混合组	41	8/31#	12/41	16/41

#剔除 AFP 不高病例

卡方检验 χ^2 - AFP = 0.6802 $P = 0.4095$

χ^2 - 瘤体积 = 3.4644 $P = 0.0627$

χ^2 - 止吐剂 = 6.1058 $P = 0.0135$

讨 论

一、近年来, 由于方法学的改进, 对人癌细胞化疗药物敏感性的体外测定有了很大进展。其中, MTT 测定法能简便、快速、直接地为临床医师判断癌肿对各种抗癌性药物的敏感性提供了可靠的依据^[1], 现已被美国 NCT 推荐用于化疗药物的筛^[2]。据文献报道, MTT 法进行肿瘤药敏试验多用于“纯”肿瘤细胞的细胞系^[3], 即人

白血病的骨髓细胞或外周血细胞。

我们认为, 肝穿刺肿瘤组织药敏试验最大难点是穿刺取材难度大, 不易获得足够量肿瘤细胞, 这就给标本处理、细胞培养增殖带来一定的难度。30 例标本药敏试验可测率为 70%, 结果虽较为满意, 但仍有 9 例因细胞数量不够而造成试验失败。这就说明取材和试验方法有待进一步改进。

我们应用 MTT 法进行不同浓度的化疗药物进行肝癌细胞药效试验时, 发现当药物试验浓度为推荐值时, 丝裂霉素、氟脲嘧啶、阿霉素、顺铂为高度敏感, 当把这些药物浓度稀释为 2 级浓度时, 仅丝裂霉素高度敏感。说明使用推荐药物剂量作为试验浓度是比较适宜的。

二、化疗药物浓度的降低, 将导致抗癌作用的下降。之所以要行肝癌介入治疗, 原因之一就是要提高局部药物浓度。在 TAE 后肝内药物将迅速随血流分布全身, 所谓高浓度只是在刚注射药物时那一会。之后肝内、瘤内药物浓度将与全身血药浓度相同。倘若 TAE 后行碘油肝动脉栓塞, 固然有部分药物因肿瘤内血流减少而滞留较长时间, 但是进入血液的药物因为动脉被堵塞而不能再次进入瘤内。碘油堵塞只能起到减少肿瘤血供的目的。混合栓塞恰好可以兼顾维持局部高浓度。

三、化疗药物在注射后 72 小时内, 与肿瘤细胞接触时间愈长, 敏感性愈高。之后则逐渐下降。不难想象, 72 小时后化疗药物对人体的毒性作用将渐占上风。我们期望化疗药 72 小时内尽可能与肿瘤细胞接触, 72 小时后尽可能减少与正常组织接触。混合栓塞治疗能够较长时间维持药物与病灶接触, 减少血药浓度。混合组病人术后 2 次以上用胃复安等止吐剂只有 5 人, 大大少于对照组。

四、早在 1987 年即有人使用碘油抗癌药混合剂动脉内化疗栓塞治疗肝癌^[4], 本组研究为推广应用提供了进一步的理论和实践依据。我们的体会是: 1. 尽可能地使用超液化碘油, 使碘油能够被顺利注入, 以免因阻力太大而不能

将药物注完。此外,40%碘化油碘过敏率远高于超液化碘油,注速过快也可能增加过敏反应。2. 尽可能插管到肿瘤最近血管,使最大量的药物聚集于肿瘤内。虽然正常组织内碘油能够被清除,或由于虹吸作用进入肿瘤组织内,但长时间药物与正常肝组织接触将加重肝损害。3. 在顺铂使用 60mg 以内时,只需要静脉输液 3000ml × 3 天,不必使用利尿剂。本组混合栓塞病人未出现任何肾功能损害情况。4. 药物分两部分与碘油混合。在前一部分注射后,如过敏反应较重,将剩余药物行 TAI,之后再行明胶海绵

栓塞,以保证药物注射完毕,并且栓塞完全。

参考文献

1. 姚良全、吕新生、周清平. 原发性肝癌干细胞快速化疗药物敏感试验. 中华实验外科杂志, 1993; 10: 113。
2. 王顺宝、孙燕、汪良骏, 等. 体外测试肿瘤化疗敏感性指标的研究. 实用肿瘤学杂志, 1992; 3: 39。
3. 刘晓东、杨广育、赵玉琴, 等. 体外测试肿瘤化疗敏感性指标的研究. 实用肿瘤学杂志, 1992; 3: 39。
4. 郭俊渊, 碘油抗癌药混合剂动脉内化疗栓塞治疗肝癌. 临床放射学杂志, 1987; 6: 281。

原发性肝癌的介入治疗次数及单纯栓塞的意义

邢丽华

目前认为治疗肝癌的非手术疗法以介入灌注及栓塞为首选方法。本院自 1995 ~ 1997 年对 32 例肝癌应用灌注化疗及丝裂霉素 10 ~ 20mg 与碘化油混合乳剂栓塞。本文就栓塞的疗效及次数, 栓塞剂的选择, 栓塞间隔时间及栓塞适应证的选择做一总结, 并将 32 例治疗体会汇报如下。

资料与方法

我院治疗的 32 例中, 男性 29 例, 女性 3 例, 年龄 17 ~ 66 岁, 平均 35 岁, 原发性肝癌 30 例。所有病人均有肝功能及甲胎蛋白测定数据, 并有 B 超及 CT 资料, 因肿瘤范围大而无法手术。32 例共做动脉内灌注化疗 78 次, 最多一例高达 6 次。其中 10 例病人于第一次动脉造

影及灌注化疗后行碘油及明胶海绵栓塞, 8 例病人于第二次灌注化疗后行栓塞, 14 例只做了单纯灌注化疗。

本组病人均采用 Seldinger 技术, 局麻下穿刺股动脉, 将 6 ~ 7F 西蒙或肝右导管选择性置于腹腔干, 手推造影剂。如导管位置准确无误, 即行腹腔动脉及肝动脉造影, 根据片内所示病变范围及动静脉受累情况决定治疗方案

结 果

一、肝脏的血管类型

本组 32 例均作肝动脉血管造影, 显示 32 例中, 多血供者 11 例; 少血供型 8 例; 中间血供型 13 例。

作者单位: 441021 湖北襄樊市中心医院介入室