维普资讯 http://www.cqvip.com

342-345

(5)

第23卷 第4期 重庆医科大学学报 Vol.23 No.4
1998 ACTA UNIVERSITATIS SCIENTIAE MEDICINAE CHONGQING 1998

# 利用中效原理对化疗联合用药的效应分析

数理教研室 陆洪梯*
病生教研室 汤为学

R730.53
R969

提 要 本文介绍用中效原理分析化疗体外药敏试验联合用药效应的一种新方法。与其它方法相比，它所需的试验次数较少，不但能确定两种药物是否协同，而且能动态分析药物剂量变化时联合效应的变化情况，为化疗个体化治疗方案的制定提供定量分析的方法。本文给出两种药物联合应用效应分析的电脑程序，并对CDDP、VCR和5FU对LC－16细胞株的联合应用进行效应分析。

恶性肿瘤，药物疗法 联合用药。

关键词 联合化疗；药敏试验；中效原理；程序
中图分类号 R914.1

在恶性肿瘤的治疗中，化疗作为全身性治疗的手段，具有手术和放射治疗所不能替代的作用。目前已开发的肿瘤化疗药物有六十多种，这些药物在杀伤肿瘤细胞的同时，也杀伤正常的细胞。临床上常用联合用药，其原则是减少毒副反应、提高疗效、减少复发、避免产生抗药性。然而，采用哪些药、剂量怎么搭配多恁经验。由于抗肿瘤药物的疗效差异性很大，即使相同组织类型的肿瘤，就不同个体而言，对同一种药物的反应也可能不一致，因此恁经验用药往往带有一定的盲目性。资料表明，治疗前进行肿瘤细胞的体外药敏试验敏感者，其中70％体内也敏感；体外试验敏感不敏感者，其中90％体内也不敏感[1,2]。因此药物敏试验的结果为个体化化疗方案的实施提供了有效的依据，在临床和科研中越来越显示出它的重要性。

药敏试验显著性检测常用F检验、Webb分量乘积法和Loewe等效曲线法，其中F检验需要较多的实验次数，且不便于对所用剂量进行动态分析，Webb分量乘积法和Loewe等效曲线法的应用有一定的限制条件，以质量作用定理推导的中效原理所需的实验次数较少，应用方便、剂量动态变化的分析能力较强，国外已有不少应用[3,4,5,6,7]。本文将介绍此法，给出两种药物联合应用效应分析的电脑程序，并对CDDP、VCR和5FU体外对LC－16细胞株药敏试验联合作用进行效应分析。

## 1 材料与方法

1.1 细胞株 人肺腺癌细胞株(LC－16)，美国斯隆凯特林癌症中心惠赠，细胞株培养在10％小牛血清RPMI1640(美国GIBCO)培养液中(内含0.1％青链霉素)，并置37°C5％$CO_2$培养箱内备用。

1.2 药物 顺铂(CDDP)云南个旧市生物化学制药厂，5氟脲嘧啶(5FU)天津人民制药厂，长春新碱(VCR)上海第十一制药厂。使用时每种药按加培的方法取5个不同的剂量D(i)(i＝，…，5)联合用药时药1，2、药1，3、药2，3的剂量分别为相应的单剂量相加(表1)。

1.3 剂量效应试验 用MTT法检测药物作用效应[6]，将$2.5\times10^5$个细胞/ml的细胞悬液加在培养板内，每孔200ml，实验设肿瘤细胞不加药物的阴性对照组及各种药物不同剂量的试验组，在37°C5％$CO_2$湿箱中分别培养三天，用自动酶标读数仪(Bio－RadE2550型)，测试OD值，试验重复三次，测试结果取平均值。

抑制率F＝1－(试验组平均OD值/肿瘤细胞阴性对照组平均OD值)。

1.4 药物联合作用效应的计算 对每一种药物，所用的剂量D不同，则有不同的抑制率F，由中效原理[1,8]有方程式

$$F/Fu=(D/D50)^m$$

其中Fu＝1－F，D50表示中效剂量，即F＝0.5时所需的剂量，m为参数。对不同的药有不同的D50和m，为确定它们的值，将上式两边取对数，得

* 女，1944－06出生，副教授

维普资讯 http://www.cqvip.com



表1 用药剂量(单位:mmol/l)和对应的抑制率

| 药物 | | 剂量D和对应的抑制率F | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1.CDDP | F(i) | 0.719 | 0.768 | 0.796 | 0.846 | 0.905 |
| | D(i) | 0.0083 | 0.0167 | 0.0334 | 0.0668 | 0.1336 |
| 2.VCR | F(i) | 0.616 | 0.744 | 0.76 | 0.798 | 0.831 |
| | D(i) | 0.0003 | 0.0006 | 0.00121 | 0.00242 | 0.00485 |
| 3.5FU | F(i) | 0.543 | 0.611 | 0.636 | 0.723 | 0.739 |
| | D(i) | 0.1992 | 0.3984 | 0.7968 | 1.5936 | 3.1872 |
| 药1,2 | F(i) | 0.727 | 0.803 | 0.831 | 0.902 | 0.968 |
| | D(i) | 0.0086 | 0.0173 | 0.03461 | 0.06922 | 0.13845 |
| 药1,3 | F(i) | 0.628 | 0.693 | 0.726 | 0.836 | 0.855 |
| | D(i) | 0.2075 | 0.4151 | 0.8302 | 1.6604 | 3.3208 |
| 药2,3 | F(i) | 0.742 | 0.755 | 0.778 | 0.827 | 0.851 |
| | D(i) | 0.1995 | 0.3990 | 0.79801 | 1.59602 | 3.1920 |

$$\mathrm{Log}(F/Fu)=m\mathrm{Log}D-m\mathrm{Log}D50 \quad (1)$$

对每一种药，试验时取不同的剂量D(i)，由实验测定相应的抑制率F(i)(i=，…，5)。利用所得的数据，对式(1)进行双对数坐标直线回归，求得D50和m。于是式(1)确定了剂量D和抑制率F之间的函数关系。

设受试药物为药1，药2和联合用药1，2，当抑制率F取不同的值，即F=Fa=a%时，由式(1)求得所需剂量分别为(Da)1，(Da)2，(Da)1，2。

设药1，2中药1和药2的比例为a:b，可知(Da)1，2中含有药1和药2的剂量分别为

$$(Da)1=(Da)1,2*a/(a+b) \quad (2)$$

$$(Da)2=(Da)1,2*b/(a+b) \quad (3)$$

由中效原理，表示联合用药效应的合用指数

$$(CI)a=(da)1/(Da)1+(da)2/(Da)2+k(da)1(da)2/(Da)1(Da)2 \quad (4)$$

其中k表示联合作用的参数，当两种药物作用独立时，k=0;当两种药物作用非独立时，k=1。本文中三种药物作用方式不同，相互独立，k=0。显然不同的a，有相应的(CI)a。

## 2 结果

每种药有五组D(i)和F(i)，这对五组数进行双对数坐标相关性检验，并求出相关系数r，并运用式(1)进行双对数坐标直线回归，求出m和D50(表2)

表2 相关系数r、参数m和中效剂量D50

| | 药1 | 药2 | 药3 | 药1,2 | 药1,3 | 药2,3 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| r | 0.974563 | 0.955569 | 0.981075 | 0.950088 | 0.975833 | 0.973897 |
| m | 0.451496 | 0.365866 | 0.323824 | 0.816939 | 0.478365 | 0.261300 |
| D50 | 0.001227 | 0.000055 | 0.111636 | 0.003291 | 0.076102 | 0.004577 |

由表2可以看出r均大于0.9，所以实验设计符合多药效应定量分析要求。对每一种药，确定了D50和m，由式(1)，建立了抑制率F和剂量D之间的函数关系。

再设F=Fa=a%由式(1)、式(2)、式(3)和式(4)求出(CI)a如表3所示。以上计算过程已编出电脑程序，使用时只需输入表1中单独用药和联合用药的F(i)和D(i)，可直接得表2、表3对应数据(附录1)。

取VCR为定值0.00121，CDDP如表1中各剂量，相加后进行联合用药，则D(j)和F(j)的对应关系如表4所示，取CDDP为定值0.034，VCR为表1中各剂量，相加后联合用药，则D(j)和F(j)的对应关系如表5所示。

表4 VCR为定值，CDDP取不同值联合用药时D(j)和对应的F(j)

| D(j) | 0.00951 | 0.01791 | 0.03461 | 0.06801 | 0.13481 |
|---|---|---|---|---|---|
| F(j) | 0.64 | 0.739 | 0.831 | 0.853 | 0.924 |

表5 CDDP为定值，VCR取不同值联合用药时D(j)和对应的F(j)

| D(j) | 0.0337 | 0.0340 | 0.03461 | 0.03582 | 0.03825 |
|---|---|---|---|---|---|
| F(j) | 0.628 | 0.709 | 0.831 | 0.838 | 0.843 |

表3 合用指数CI

| Fa | 0.2 | 0.35 | 0.5 | 0.65 | 0.8 | 0.9 | 0.93 | 0.95 | 0.98 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 药1,2 | 27.218 | 10.118 | 4.686 | 2.226 | 0.914 | 0.370 | 0.242 | 0.165 | 0.061 |
| 药1,3 | 5.557 | 3.893 | 3.135 | 2.650 | 2.252 | 1.960 | 1.848 | 1.754 | 1.542 |
| 药2,3 | 0.042 | 0.090 | 0.167 | 0.312 | 0.687 | 1.599 | 2.407 | 3.511 | 9.605 |

维普资讯 http://www.cqvip.com



## 3 讨论

3.1 由表3，药1，2当Fa>0.8时，合用指数CI<1，当Fa<0.8时，合用指数CI>1，说明CDDP和VCR大剂量联合用药时作用协同，小剂量联合用药时作用拮抗。药1，3的合用指数CI>1，说明CDDP和5FU联合用药时作用拮抗。药2，3当Fa>0.8时合用指数CI>1，当Fa<0.8时合作指数CI<1，说明VCR和5FU大剂量联合用药时作用拮抗，小剂量联合用药时作用协同。由此可知，利用中效原理能分析药物剂量变化时联合效应的动态变化情况，即病人对药物及药物剂量的敏感性。如前所述，体外试验和体内试验结果相比较，敏感性符合率70%，不敏感性符合率90%，该方法的推广能为个体化化疗方案的实施提供一种有效的依据，克服治疗的盲目性。

3.2 为确定CDDP和VCR联合用药时的最佳比例，实验设计了不同剂量的搭配，结果由表4和表5所示，由表4和表5可以看出当D=0.13481(其中含CDDP 0.1336，VCR 0.00121)时，F=0.924。与表1中药1，2的数据相比较，同样的抑制效所需的药量较少，因此取两种的比例为0.1336:0.00121协同作用较好。

值得注意的是表4和表5中的D(j)(j=1，…，5)，其中所含两种药的成份比不同，各代表5种不同配制比例的药所用的剂量，而不是同一种药所用的五种剂量，故不能如前面那样利用式(1)计算m和D50，因而不能计算合用指数。

3.3 本文提供QBASIC编制的电脑程序和运行结果，为使用者提供一定的方便(附录)。

## 参考文献

1.富田胜郎,等.日本癌治疗会志 1989;24(1):83
2.Salmon.S.E.et al. In Cloning of Human Tumor Stem Cell. Alan R. liss, Inc, 1980;223
3.C HOU,T.C. Proc.Am.Assoc.Cancer Res.1985;26:341
4.C HOU,T.C.et al. In New avenues in Developmental Cancer Chemotherap. Harpar,R.and Connors,A.(eds.) Academic Press,New York,1987;37
5.HP.Hofs. et al. Anticancer Drugs.1994;5(1):35
6.KS.Smith,et al. Cancer Chemother Pharmacol. 1995;35(5):471
7.J.T. Lee. et al. J－Korean－Med－Scf,1996;11(1):26
8.汤为学，等.重庆医科大学学报 1992;17(21):103
9.张胜本，等.肿瘤化学治疗敏感性与抗药性，四川科学技术出版社 1995;107

(收稿日期 1998－07－07)

# Analysis of the combination chemotherapy effect on the median－effect principle

*Lu Hongdi*, et al
Department of maths & physics, college of basic medical sciences

The article introduces a new method of testing sensibility of cells outside the body to combination chemotherapy effect using the medianeffect principle. Comparing with other methods, it needs fewer tests. It can not only determine whether two drugs－are synergic, but also analyse the synergism to the changing doses. It can help to design a project of personal combination chemotherapy. We design the computer program and analyse CDDP, VER and 5FU s combination effect.

**KEY WORDS** Combination chemotherapy; Drugs sensibility testing; Median－effect principle; Program

维普资讯 http://www.cqvip.com



## 附录

电脑程序(QBASIC)

```
CLS
FOR i=1 To 3
PRINT " please input medicine";i;" 's fa and d"
INPUT fa(i,1),fa(i,2),fa(i,3),fa(i,4),fa(i,5)
INPUT d(i,1),d(i,2),d(i,3),d(i,4),d(i,5)
sy=0;  sx2=0;  sy2=0
sx=0;  sxy=0
FOR j=1 To 5
h=fa(i,j)/(1-fa(i,j))
y(i,j)=LOG(h)
x(i,j)=LOG(d(i,j))
sy=sy+y(i,j)
sx=sx+x(i,j)
sxy=sxy+x(i,j)*y(i,j)
sx2=sx2+x(i,j)*x(i,j)
sy2=sy2+y(i,j)*y(i,j)
NEXT j
r(i)=(sxy-sx*sy/5)/SQR((sx2-sx*sx/5)*(sy2-sy*sy/5))
m(i)-(5*sxy-sx*sy)/(5*sx2-sx*sx)
b(i)=(sy-m(i)*sx)/5
d50(i)=EXP(-b(i)/m(i))
NEXT i
PRINT "       Medicine1 Medicine2 Medicine3
form1$=" r    **.***** **.***** **.*****
form2$=" m    **.***** **.***** **.*****
form3$=" d50  **.***** **.***** **.*****
PRINT USING form1$;r(1);r(2);r(3)
PRINT USING form2$;m(1);m(2);m(3)
PRINT USING form3$;d50(1);d50(2);d50(3)
PRINT
PRINT " psease enter k;(0 or 1)";
INPUT k
FOR j=1 To 9
READ fal(j)
NEXT j
DATA 0.2,0.35,0.5,0.65,0.8,0.9,0.93,0.95,0.98
FOR i=1 To 3
FOR j= 1 To 9
pd=LOG(d50(i))+LOG(fal(j)/(1-fal(j)))/m(i)
dd(i,j)=EXP (pd)
NEXT j
NEXT i
a=d(1,1)
b=d(2,1)
FOR i=1 To 9
da(1,i)=a/(a+b)*dd(3,i)
da(2,1)=b/(a+b)*dd(3,i)
CI(i)=da(1,i)/dd(1,i)+da(2,i)/dd(2,i)+k*da(1,i)*da(2,1)/(dd(1,i)*dd(2,i))
NEXT i
PRINT
PRINT"  fa  0.2  0.35  0.5  0.65  0.8  0.9  0.93  0.95  0.98"
form$="CI  **.***  **.***  **.***  **.***  **.***  **.***  **.***  **.***  **.***"
PRINT USING form$;CI(1);CI(2);CI(3);CI(4);CI(5);CI(6);CI(7);CI(8);CI(9)
END
```

## 运行结果

```
please input medicinel ' s fa and d
? 0.719,0.768,0.796,0.846,0.905
? 0.0083,0.0167,0.0334,0.0668,0.1336
please input medicine2 ' s fa and d
? 0.616,0.744,0.76,0.798,0.831
? 0.0003,0.0006,0.00121,0.00242,0.0048
please input medinicne3 ' s fa and d
? 0.727,0.803,0.831,0.902,0.968
? 0.0086,0.0173,0.03461,0.06922,0.13485
        Medicine1  Medicine2  Medicine3
r       0.974563   0.955569   0.950088
m       0.451495   0.365866   0.816939
d50     0.001227   0.000055   0.003291

please enter k:(0 or 1) ? 0
fa  0.2     0.35    0.5     0.65    0.8
CI  27.218  10.118  4.686   2.226   0.914
0.9     0.93    0.95    0.98
0.370   0.242   0.165   0.061
```