维普资讯 http://www.cqvip.com

192~195

提高抗肝癌药物的肝脏浓度并降低心脏、血液浓度的实验研究

第一医院 钮 振 沈 坚 刘宇虎 杜祥林 曹宇东

R979.1

提 要 实验研究结果表明：阿霉素(ADM)在采用推进法注射时，经肝血管或外周静脉途径二者的肝、心与血液浓度均无显著差别。如采用控速缓慢输注法，则经肝血管较经外周静脉在提高肝脏浓度方面具有显著效果，心脏内浓度也有一定程度降低。如在肝血管内输注时与血液净化联合应用，则更能提高上述要求。以上结果将为临床抗癌药介入治疗应用方法的开展提供依据和参考价值。

关键词 阿霉素；肝血管内区域性注射；血液净化 肝肿瘤，癌
中图分类号 R979.1

阿霉素(ADM)为有效的广谱抗癌药，ADM治疗肝癌时，可采用外周静脉推进注射(推注)或静滴法，有条件单位也有采用肝血管内注射以期提高肝内抗癌药浓度，但后者是否能达到预期要求，尚乏确切的实验依据，临床上对此认识也未尽一致。一般均认为提高肝组织内抗癌药物的浓度对疗效密切相关，而毒性则与肝外脏器及血浓度有关。因而提高肝内的抗癌药物浓度而同时降低肝外脏器(特别是心脏)及血液内浓度，为学术界所关注的问题。本文就此进行了健康大鼠的有关实验研究，以供临床参考。

材料和方法

实验动物 Wistar纯种雄性大鼠，220至280g体重，重庆市实验动物中心饲养及供应。注射ADM后定时取血液、肝、心脏标本测定其ADM浓度。

实验用盐酸阿霉素为意大利Famitalia公司产品。阿霉素注射方法分为推注(历时约10秒)及输注(历时30分钟)。均在开腹情况下于肠系膜上静脉汇入门静脉处刺入后用微量输液泵控制匀速输入。鉴于大鼠的肝动脉内径过于微小而无法插管输注药物，且正常大鼠的门脉系统基本上无侧支分流，不致影响给药后肝内的分布，故采用门静脉穿刺注射法。ADM测定方法采用荧光分光光度法。血液净化方法采用动物血液灌流方法，但灌流时插管至肝静脉血流出口以上处。血液灌流所用易中毒性药物吸附剂为二乙酰甲壳素包囊树脂(DAC包囊树脂)，上海华东师范大学化学系研制并提供。吸附血液灌流时均设对照灌流组。

结果及讨论

1. 外周静脉及门静脉推注ADM后的

国家自然科学基金资助课题

维普资讯 http://www.cqvip.com

肝内 ADM 含量比较(表 1)：

注射 ADM 后，以推注而论，经门静脉与外周静脉者，除前者的肝内 ADM 含量在短时间内(5min)高于后者外($P<0.05$)，其余各时间点均无显著差异。心脏及血液内 ADM 含量亦甚为接近($P<0.05$)。不论肝血管内或外周静脉内推注，血液内 ADM 浓度同样有迅速下降，如 30min 时为 5min 时的十分之一左右，上述两种注射途径的血液内 ADM 含量甚为接近。

实验结果显示，采用推注法时，门静脉与外周静脉推注后肝、心及外周血液内的 ADM 含量无明显区别。

2. 门静脉推注与输注，以及联合血液净化应用后的内脏 ADM 含量比较(表 2)：

如表 2 所示，对照组门静脉输注的肝内 ADM 浓度高于门静推注法，含量分别为 30.9±12.5 对 22.5±7.5μg/g，而心内浓度则输注法却有非常明显降低(9.8±1.8 对 12.9±3.56，故肝、心 ADM 二者含量之比分别为 3.15 及 1.74。说明输注历时 30min 之久，可使肝内浓度增高，血液内高峰浓度较降，降低了肝外组织包括血液及脏器内 ADM 的分布量，因限于实验动物数量，其差异在统计学上未显示出显著性。经 DAC—树脂吸附灌流后，不论输注或推注法，肝脏内浓度变异不大，而血液及心脏内浓度却有降低，在多数对比组均有显著差异(表 2)，故二者

表 1　ADM 不同给药方法的组织浓度(μg/g)比较　(n=动物只数)

脏器	时间	外周静脉(推注法)	门静脉(推注法)	外周静脉(输注法)	门静脉(输注法)
肝脏(μg/g)	5min	38.67±7.79(6)	56.31±16.46(7)*		
	30min	39.35±12.08(8)	35.38±13.30(7)ns		
	120min	16.38±8.10(6)	18.42±5.09(9)ns	7.97±4.63(7)	30.9±12.5(7)***
心脏(μg)	5min	14.84±2.50(8)	18.63±6.01(6)ns		
	30min	15.71±4.27(8)	14.07±3.76(7)ns		
	120min	11.20±2.48(6)	12.83±2.60(9)ns	13.41±5.36(7)	9.8±1.8(7)ns
血液(μg/g)	5min	5.540±1.650(5)	5.154±2.408(4)ns	1.244±0.786(7)	1.436±0.196(5)ns
	30min	0.550±0.263(5)	0.401±0.181(5)ns	2.906±1.316(7)	1.705±0.563(5)ns
	120min	0.184±0.056(3)	0.240±0.117(5)ns	0.495±0.761(6)	0.326±0.400(5)ns

注：门静脉与外周静脉比药比较：　$*P<0.05$；$***P<0.001$；　ns $P>0.05$

表 2　ADM 不同给药方法及血液灌流后 2 小时的组织浓度(μg/g)比较　(n=动物只数)

	阿霉素注射	对照组(n)	血液灌流组(n)	肝/心浓度比值 对照	灌流
肝脏	外周静脉(推注法)	16.38±8.10(6)			
	外周静脉(输注法)	7.97±4.63(9)*			
	门静脉　(推注法)	22.5±7.5(12)#ns	21.7±9.9(7)+ns		
	门静脉　(输注法)	30.9±12.5(5)ns，#ooo	26.5±13.6(7)+ns		
心脏	外周静脉(推注法)	11.20±2.48(6)		1.46	
	外周静脉(输注法)	13.41±5.36(7)ns		0.59	
	门静脉　(推注法)	12.9±3.56(12)#ns	7.47±1.75(7)++	1.74	2.90
	门静脉　(输注法)	9.8±1.8(5)ns，#ns	6.7±2.6(7)+	3.15	3.96
血液高峰浓度	门静脉　(推注法)	8.202±2.535(6)	4.17±1.29(6)++		
	门输脉　(输注法)	1.710±0.560(5)	1.14±0.44(7)+ns		

注：输注组与推注组比较 P 值：$*<0.05$，ns>0.05　门脉与外周静脉比较：#ooo<0.001，#ns>0.05
灌流组与对照组比较 P 值：+<0.05，++<0.01，+ns>0.05

维普资讯 http://www.cqvip.com

的肝、心 ADM 比值又分别提高到 3.96 及 2.90，其结果与本文研究设想一致。

3. 门脉输注 ADM 后血液内浓度改变

表 3 所示，推注法的血液浓度在注射后 2min 时已达高峰，15min 时下降为 9 分之一，浓度升降极为急骤，30min 后基本持平，以后有所回升，但不甚明显。输注法则系匀速输入，血液内浓度缓慢上升，在输注历时 30min 以前，均维持在 1.80μg/ml 以下，停输后一段时间内达 0.50μg/ml 左右，略高于推注法，但输注法的高峰血浓度明显低于推注法，高峰浓度的降低有利于减少毒性反应，因此从血浓度的角度观察，可说明门脉内输注法较推注为优越。

剂量 ADM 注射情况下经吸附净化后，心脏内 ADM 的含量相对说来有所降低，但仍明显高出 5mg/kg 组（见表 4）。

大鼠实验研究结果表明，无论外周静脉或门静脉推注 ADM，肝脏组织内 ADM 浓度短时内迅速增高，随时间的延长而迅速降低，心脏的浓度相对稳定而变异不大。采用 ADM 推注法时，经门脉内与外周静脉的血浓度相似，肝、心浓度在总体上说也无显著差别。若用输注法，则经门脉区域性注射者的肝脏内 ADM 可得到比较显著的提高，而心脏内浓度却反而降低。故门脉内 ADM 输注法有利于提高肝/心 ADM 浓度比值，说明门静脉内输注法是比较可取的方法。

表 3　门静脉推注与输注两种方法对于血液浓度（μg/ml）的影响（n＝动物只数）

（min）		2	15	30	60	120
推注法	对　照	8.202	0.910	0.310	0.233	0.326
	（6）	±2.535	±0.432	±0.222	±0.143	±0.147
	血液灌流	4.167＊＊	0.479＊	0.326ns	0.161ns	0.154＊
	（6）	±1.287	±0.145	±0.157	±0.169	±0.092
输注法	对　照	0.507	1.436	1.705	0.460	0.527
	（5）	±0.507	±0.196	±0.563	±0.218	±0.400
	血液灌流	0.119＊	0.969＊	0.1140＊	0.143＊＊＊	0.141＊＊
	（7）	±0.132	±0.257	±0.441	±0.133	±0.162

P 值　＊＜0.05，　＊＊＜0.01，　＊＊＊＜0.001，　ns＞0.05

表 4　肝静脉内输注不同剂量 ADM 对 2 小时后组织 ADM 浓度的影响　（n＝动物只数）

	剂量	对照组	灌流组	P 值
肝脏	10mg/kg	93.6±32.3(5)	104.3±28.2(5)	＞0.25
	5mg/kg	26.5±13.6(5)	30.9±12.5(7)	＞0.25
心脏	10mg/kg	46.3±4.2(5)	35.6±3.8(5)	＜0.005
	5mg/kg	6.7±2.6(5)	9.8±1.8(7)	＜0.05

4. 门静脉内输注 ADM 的剂量过大（10mg/kg）后，肝内 ADM 浓度有非常明显的增高，为输注 5mg/kg 后的 3.5 倍，而心内浓度也增加非常显著，为 5mg/kg 组的 6.9 倍。经吸附净化后肝脏与心脏内 ADM 的浓度仍较高，均为 5mg/kg 的 3.6 倍，表示在大

经吸附灌流后可保持肝内 ADM 浓度基本不变，而心脏内浓度却有更为显著降低，这是一种值得进一步深入研究的血净化联合应用疗法。有人认为此一联合应用可以在很大程度上提高 ADM 的用量，以求增强疗效。从本文结果分析，如提高 ADM 的用量，也应控

维普资讯 http://www.cqvip.com

制在一定限度，过大剂量可能超出吸附剂的吸附能量而使肝、心浓度均有明显增高，在肝内浓度增高的同时，心脏的毒性可能也随之增大，因而难以达到治疗要求。这一方面的工作尚有待于积累资料及血液净化方法的进一步改进，以期提高其吸附效能。

（志谢：本文技术操作承我院检验科大力支持，并提供仪器设备条件，特此致谢）

参 考 文 献

1 Ridge JA，et al. Cancer Res 1988；48：4584
2 Rosso R，et al. Europ J Cancer 1972；8：455
3 Edsborg S，et al. J Chromatogr 1985；340：31
4 钮 振，等. 中华医学杂志 1981；61(4)：206
5 Kihara T，et al. Trans ASAIO 1988：XXXIV，581
6 Ku Y，et al. Nippon Geka Gakkai Zasshi 1990 (10)：1758
7 Ku Y，et al. Surgery 1990，107：273

（收稿日期 1993—10—06）

THE EXPERIMENTAL STUDY OF ENHANCEMENT OF THE CONCENTRATION OF ANTICANCEROUS DRUG(ADM) IN LIVER AND DIMINUTION OF IT IN HEART

Niuzhen，et al

Dept. of Internal Medicine，The First Hospital

Our results indicated that using the booster injection method of adriamycin (ADM) there were no differences of its concentration in liver，heart or peripheral blood between the peripheral vein or portal vessel injection routes. Only by continuous infusion through the hepatic vessel it could markedly elevate the hepatic concentration and definitely diminsh the cardiac level of ADM simultaneously. The combined administration of hemopurification with ADM infusion might fur ther improve the effect.

Our experimental results reveal that the effect of anticancer drugs (ADM) by continuously infusion method in rdgional chemotherapy is prominent and the combined administration with hemoperfusion is promising.

KEY WORDS Adriamycin；Regional injection of hepatic vessel；Hemopurification

---

上接 199 页

MORPHOLOGICAL AND IMMUNOPHENOTYPIC STUDIES ON ACUTE LEUKEMIA

Feng Wenli，et al

Dept. of Laboratory Medicine

Presented in paper is a report that 350 patients with AL were diagnosed and classified by morphological and immunophenotypic analysis technique. There were 201 cases of ALL (5 subtype：Null，Common，Pre－B，B，T)，110 cases of AML，6 cases of HAL. Among them 25 cases were difficlt to diagnose according to morphological and immuophenotypic mothods. But all cases were diagnosed by electonmicroscope MPO and genotype analysis.

KEY WORDS Leukemia；Immunophenotype；Monoclonal antibody