维普资讯 http://www.cqvip.com

重庆医科大学学报 1993年第18卷第1期

⑦ 22-25,

抗癌药局部注射治疗恶性肿瘤的实验观察初步报告

R 730.53

第一医院普外科 王严庆

提 要 抗癌药局部注射治疗小鼠实验性肿瘤，以寻找局部正常组织能耐受的最大有效浓度。①于小鼠腹壁皮下注射5-Fu、MMC、Epi-ADR的不同浓度级别溶液经1周观察结果，5-Fu10 mg/ml、MMC50μg/ml、Epi-ADR50μg/ml为正常组织能耐受的安全高浓度；②小鼠腰椎旁皮下接种Ehrlich继代肿瘤，增长至1cm直径后均分4组，前3组分别在肿瘤局部注射抗癌药，第4组作对照，7d后对照组肿瘤增长显著大于前3组（$P<0.01$），病理切片见前3组肿瘤组织均有不同程度坏死和变性而瘤周正常组织无损害，对照组肿瘤则呈自然生长趋势，无明显坏死

关键词 抗癌药局部注射；5-氟脲嘧啶；丝裂霉素C；表阿霉素；实验肿瘤 药物疗法

中图分类号 R730.53

近二十多年来，随着多种有效抗癌药的问世，恶性肿瘤的化学药物治疗已成为不可缺少的手段，正由姑息治疗向根治过渡。为了提高化疗效果、减轻药物的全身毒性，人们进行了各种努力以提高肿瘤区域的药物浓度、延长作用时间，如选择性瘤区动脉内灌注抗癌药[1]等。抗癌药局部注射亦有散在报道[2,3,4]，但对抗癌药局部注射后正常组织和肿瘤组织的变化与药物浓度、剂型的关系等进行深入研究的报告还很缺乏。为此，作者在日本鸟取大学进修期间设计并进行了本实验，现将第一阶段的结果进行报道。本组实验数据均作统计学处理，$P<0.05$为有显著意义。

材料和方法

实验动物 ddY小鼠，雄性，6～8周龄；抗癌药：5-氟脲嘧啶（5-Fu）、丝裂霉素C（MMC）、表阿霉素（Epi-ADR）；继代实验肿瘤株，Ehrlich腹水瘤。

步 骤

1 正常组织对抗癌药局部注射反应的观察

将上述3种抗癌药配制成由低到高的3个浓度级别溶液注射于小鼠正常腹壁皮下组织内，每只鼠每个浓度级别注射1处，共3处，每处0.5ml，注射后逐日观察局部变化，第7d将动物活杀，取下注射部位组织作病理切片观察，结果，

（1） 5-Fu组，小鼠3只，浓度级别为2.5mg/ml、5.0mg/ml、10mg/ml，每个浓度级共注射3处，各注射点皮肤和皮下组织肉眼和病理切片观察均未见明显损害或坏死。

（2） MMC组，小鼠3只，浓度级别为12.5μg/ml、25μg/ml、50μg/ml，每个浓度级共注射3处，各注射点皮肤和皮下组织肉眼和病理切片观察均未见明显组织损害或坏死。

另以小鼠1只，于腹部皮下组织内射入100mg/ml的MMC溶液0.5ml共2处，注射后第1d见局部苍白、水肿，以后中央部位逐渐坏死，第4d坏死范围达0.6cm直径、结痂，切片亦见坏死。

（3） Epi-ADR组，小鼠3只，浓度级别为12.5μg/ml、25μg/ml、50μg/ml，每个浓度级别共注射3处。肉眼观察见50μg/ml浓度级别注射的3处中第1天2处有皮肤点状出血，4天后逐渐消失，

维普资讯 http://www.cqvip.com

各注射点均无坏死，仅1处病理切片见上皮局限变性、少量炎性浸润。

另以小鼠1只，于腹部皮下组织注入100μg/ml的Epi-ADR溶液0.5ml共2处，注射后第1d局部苍白、水肿，以后中央部位逐渐坏死结痂，病理切片亦见有坏死、溃疡形成和炎性浸润。

经以上筛选，初步认定5-Fu10mg/ml、MMC 50μg/ml、Epi-ADR 50μg/ml为对局部组织刺激较小的安全高浓度，可用于肿瘤的局部注射治疗。

2 抗癌药局部注射对小鼠Ehrlich肿瘤的抗肿瘤作用观察

（1） 小鼠实验性Ehrlich肿瘤模型的制作

小鼠24只，于乙醚麻醉下剃去腰背部皮肤毛鼠毛，消毒后在该处脊柱旁皮下注入继代Ehrlich肿瘤细胞约1.3×10^7个，按注射接种顺序将小鼠分4组，每组6只。至接种后7整天肿瘤全部生长，直径达1cm左右。此时在乙醚麻醉下测定肿瘤的长径（最大径）和短径（与长径垂直的直径），并按椭圆形计算其面积（表1）。

（2） 局部注射抗癌药后Ehrlich肿瘤及其周围组织变化的观察：

将上述第1、2、3组小鼠于测量肿瘤有关数据后立即局部注入抗癌药：第1组5-Fu，第2组MMC，第3组Epi-ADR，浓度为上述筛选出的安全高浓度，各组1～3号鼠于肿瘤中央注入1ml，4～6号鼠于肿瘤周边注入4个点，每点0.25ml，共1ml。第4组作为对照。

① 注射抗癌药后逐日观察肿瘤的增长情况，至注射后第7d，将小鼠活杀、完整取下肿瘤标本，实测肿瘤长径、短径，并按椭圆形计算其面积，然后将标本用中性福尔马林固定，制作病理切片观察。

结果（表1），注射抗癌药后第7天肿瘤面积与注射前比较，5-Fu注射组和MMC注射组略有增大，但无显著意义（$P>0.05$），Epi-ADR注射组显著增大（$P<0.05$），对照组增大最显著（$P<$

表1 抗癌药局部注射前后各组小鼠Ehrlich肿瘤面积(cm^2)比较

鼠编号	第1组(5-Fu10mg/ml)		第2组(MMC 50μg/ml)		第3组(Epi-ADR 50μg/ml)		第4组（对照组）	
	接种后7d（注药前）	注药后7d	接种后7d（注药前）	注药后7d	接种后7天（注药前）	注药后7d	接种后7d	接种后14d
1	0.63	3.45	1.02	1.32	1.54	4.71	0.38	3.93
2	1.12	2.36	0.38	2.36	1.77	5.89	0.28	5.10
3	0.94	1.11	0.63	0.79	0.79	0.44	0.33	3.53
4	0.79	0.86	0.38	0.86	1.22	6.87	0.38	6.59
5	0.63	0.63	0.50	0.86	1.33	3.93	0.50	1.89
6	0.69	0.79	0.94	1.41	0.50	0.39	0.38	5.89
平均值	0.80	1.58	0.64	1.27	1.19	3.70	0.38	4.49
(SD)	(±0.20)	(±1.11)	(±0.28)	(±0.59)	(±0.47)	(±2.74)	(±0.07)	(±1.72)
注射后7d/注射前	1.98($P>0.05$)		1.98($P<0.05$)		3.11($P<0.05$)		11.95($P<0.01$)	

注：药物注射后7d对照组与各注射组比较均为$P<0.01$

表2 抗癌药局部注射后第7天肿瘤的组织学变化

	第1组(5-Fu)	第2组(MMC)	第3组(Epi-ADM)	第4组(对照)
肿瘤大部坏死	2	3	2	0
中度坏死	1	2	0	0
小部坏死	3	1	2	2
无坏死	0	0	2	4

注：大部坏死：切片中坏死部分$>\frac{1}{2}$；中度坏死：坏死部分$>\frac{1}{3}$而$<\frac{1}{2}$；小部坏死：坏死部分$<\frac{1}{3}$

维普资讯 http://www.cqvip.com

0.01）；对照组肿瘤面积与各抗癌药注射组相比呈显著增大（$P<0.01$），显示抗癌药1次局部注射后肿瘤的增长较对照组受到显著抑制。各注射组肿瘤周围正常组织均未见有明显坏死征象。

② 病理组织学切片观察结果如表2。

5-Fu组和MMC组肿瘤组织均有明显坏死、变性，MMC更为突出，Epi-ADR组则多数仅有轻度坏死，且肿瘤周边细胞增长活跃；肿瘤坏死程度与肿瘤面积增长呈负相关。对照组肿瘤增长呈自然趋势，细胞群成大团块状增殖，大多无明显坏死。各药物注射组肿瘤周围正常组织均未见明显变性、坏死（附图1～8）。

讨　论

目前，中晚期恶性肿瘤占临床恶性肿瘤患者的大多数，这类患者即使进行了"根治"手术，也常有肉眼未能发现的微小癌灶或肉眼已发现而无法切除的转移灶，成为日后复发的原因，必须在术后进行化疗、放疗等综合治疗。无法切除的晚期恶性肿瘤患者则只能求助于手术以外的综合疗法。抗癌药注射于肿瘤局部，可以提高瘤区药物浓度、延长药物作用时间、减少用药量，因而可减少全身毒性反应。目前还缺乏有关抗癌药局部注射的安全浓度、注射药量、注射次数以及其间间隔时间、注射后肿瘤及瘤周正常组织的变化等的系列深入研究。从理论上推测，抗癌药局部注射有以下两方面问题不可忽视：一是有引起瘤周正常组织坏死的危险；二是抗癌药注射后局部组织张力增加，可导致肿瘤细胞因挤压而扩散。为此，作者进行本实验，目的在于：第一步找出正常组织能耐受的最高有效浓度；第二步以所选出的浓度对实验肿瘤进行局部注射以观察肿瘤及其周围正常组织的变化。

本实验的初步结果提示，把5-Fu10mg/ml、MMC50μg/ml、Epi-ADR50μg/ml作为有效的安全高浓度进行局部注射治疗恶性肿瘤是可行的。5-Fu的这一浓度比成人1次静脉注射5-Fu500mg时血中达到的最高浓度高出600倍[5]，MMC的这一浓度比成人1次口服MMC10mg时血中最高浓度高出近700倍[6]，文献亦报告以此浓度局部注射后正常组织仅出现轻度充血及很轻水肿而无坏死[7]，Epi-ADR的这一浓度则相当于静脉注射此药100mg/m²后血中最高浓度的5倍[8]。

5-Fu、MMC、Epi-ADR的上述有效安全高浓度对小鼠Ehrlich肿瘤一次局部注射的结果显示，肿瘤的增长均较对照组显著受到抑制，病理切片上见到肿瘤细胞变性、坏死或为影子细胞，其中MMC组变化最显著，与肉眼观察到的肿瘤增长受抑制的情况相符合。三组均未见到肿瘤周围正常组织变性或坏死。对照组肿瘤不但迅速增大，组织切片上亦见瘤细胞生长旺盛、呈团块状扩展，几乎无坏死。

以上初步结果显示，寻找抗癌药的有效而安全的高浓度溶液对于无法切除的恶性肿瘤或其复发、转移病灶进行局部注射治疗是实际可行的。作者将在此基础上进一步扩大实验并进行临床观察。

（注：本实验受到日本鳥取大学第一外科贝原信明教授和木村修讲师的指导和帮助，在此表示深切的谢意。）

参 考 文 献

[1] Klopp CT, et al. Ann Surg 1950; 132:811
[2] 羽生富士夫，他·综合临床 1983; 32: 2782
[3] 伊藤克昭，他·Curr Therapy 1990; 8: 1108
[4] Moriai T, et al. Anticancer Res 1989; 9:1799
[5] 日本医药情報センター編 日本薬品集药業時報社 1987, 936
[6] 同上 1073
[7] 田口鐵男薬集 マイトマイシン=癌化学療法の歩みとともに 協和企画通信 1984, 134
[8] 医藥品インタビエーフオーム 抗悪性腫瘍剤フルモルビシン注 1989, 13

（收稿日期1992-07-04）

维普资讯 http://www.cqvip.com

LOCAL INJECTION OF ANTITUMOR AGENTS IN THE TREATMENT OF MALIGNANT TUMOR --- A PRELIMINARY REPORT OF ANIMAL EXPERIMENT

Wang Yanqing

Dept. of Surgery, The First Hospital

An experimental research for local injection of antitumor drugs, 5-Fu, MMC, Epi-ADR, in mice was designed to select out the highest effective concentrations of these drugs which would be tolerable to normal tissue. (1) Subcutaneous injection of the above three drugs in serial concentrations into the abdominal wall of mice were performed, and 5-Fu 10mg/ml, MMC 50μg/ml, Epi-ADR 50μg/ml were found to be the relatively high concentrations which did not cause necrosis of normal tissue, and were safe for local injection. (2) The experimental tumor were established by subcutaneous implantation of Ehrlich tumor cells into the back of mice. Three drugs were injected into the tumors in above concentrations respectively After 7 days, the growth of tumor in all three groups was inhibited compared with that in control group ($P<0.01$). The pathological examination also showed that the tumor cell presented obvious degeneration and necrosis wereas the adjacent normal tissue remained intact

KEY WORDS Local injection of antitumor drugs; 5-Fu; MMC; Epi-ADR; Experimental tumor

（上接41页）

PYLORUS-PRESERVING DUODENOJEJUNOSTOMY IN THE TREATMENT OF DUODENAL DIVERTICULUM

Wu Chengyi, et al.

Dept. of Surgery, The First Hospital

Pylorus-preserving duodenojejunostomy (PPDJ) has been used in treating duodenal diverticulum in five patients. Gastric emptying postoperatively was delayed in none of these patients. The follow up period was 4 to 48 months, average 27.80 months. Preoperative symptoms disappeared and weight was regained. Gastroscopic examination showed a normal pyloric function, and no ulcer at the anastomosis site were found. This approach is one of the dfversfng procedures in the treatment of duodenal diverticuulm, however, it is better than the gastrectomy with simplified operative procedure, fewer complications and less long-term morbidity. PPDJ is recomended for patients with the following 3 indications. (1) patients who need operative treatment of the duodenal diverticulum but the expection of the diverticulum is inaccesible. (2) Patients who have a reoccurence after the removal of the duodenal diverticulum. And (3) Patients who have no history of gastric or duodenal ulcer

KEY WORDS duodenal diverticulum, pylorus, duodenojejunostomy