

## · 药物评价 ·

## 顺铂苯乙炔微囊经门静脉化疗栓塞的实验研究

浙江省人民医院(杭州 310014) 王毅翔\* 刘子江 陆文光

药物微囊融末梢栓塞作用和局部持续化疗于一体,是一种优良的化疗栓塞剂。肝动脉和门静脉双重栓塞治疗肝癌可使肿瘤主结节、肝内小转移灶及浸润包膜的癌组织完全坏死,疗效优于单纯肝动脉栓塞治疗。至今国内外报道的门脉栓塞剂多为明胶海绵,未见门脉药物微囊化疗栓塞的报道。本实验用浙江省人民医院研制的顺铂苯乙炔微囊对家兔门脉分支化疗栓塞进行实验研究。

## 一、材料和方法

(一)顺铂微囊由浙江省人民医院药剂科研制,批号 89112,基质为苯乙炔,含顺铂 60%(w/w),直径 50—40 $\mu$ m,平均 200 $\mu$ m,肉眼外观为黄白色园球状。顺铂针剂由锦州制药一厂生产,批号 900826。

(二)健康杂种家兔 10 只,雌雄不论,体重 2.3—3kg,全麻后剖腹,分离肠系膜上静脉,插一小导管至门静脉一级分支。将 17mg 顺铂微囊(含顺铂 10mg)混入泛影葡胺和生理盐水混合液中,摇匀后经导管缓缓注入,退导管止血缝合关腹。

实验兔于栓塞后 1d、3d、7d、14d、28d 分别处死,其中 1d 组 3 只、3d 组 3 只、7d 组 2 只、14d 和 28d 组各 1 只。3d 组取二肺及肝脏行病理检查,其余组取肝脏检查。7d 组、14d 组及 28d 组分别于术前、术后 1d、3d、7d、14d 测定 GPT 和 AKP 值。

(三)健康杂种家兔 11 只,雌雄不论,

体重 2.7kg 左右。其中 6 只用上述方法经门脉分支注入 17mg 顺铂微囊,其余 5 只经右耳缘静脉注入顺铂针剂 10mg。每只实验兔于注药后 15min、30min、1h、1.5h、4h、8h、12h、25h、48h、72h 于左耳中央动脉取血 1ml,肝素化后离心分离得血浆,用无火焰原子吸收光谱法测定各时间顺铂血浆浓度,并应用浙江省医科院药代动力学程序包,求得有关药代动力学参数。

## 二、结果

## (一)肝脏病理改变及肝功能变化

## 1. 肉眼大体改变

门脉分支栓塞后第 1 天和第 3 天处死一实验兔肝脏包膜紧张,部分区域呈暗红色,3d 到 28d 组实验兔栓塞区表面可见黄白色或白色斑块,直径 0.1—0.8cm 不等。全部肝脏标本切开后经轻微压迫门静脉系统内均有白色微囊流出。

## 2. 镜下观察

栓塞区全部标本均有肝小间动脉、肝窦间隙及中央静脉扩张,肝细胞浊肿变性及水样变性,尤以第 1 天和第 3 天为显著。微囊栓塞于肝小叶间静脉或以上水平,在光镜下显微黄色,均质,有轻度折光性,栓塞完全。肝窦及肝静脉内未见栓子。

栓塞区肝组织第 3 天时可见边界清楚的凝固性坏死灶,第 7 天坏死组织周围纤维组织增生并有较多异物多核巨细胞出现,汇管

\* 现为上海医科大学博士研究生。

区有较多淋巴细胞浸润。栓塞后第 14 和 28 天坏死区域纤维组织明显增生。28d 时坏死区域已广泛纤维化, 纤维组织内可见残留的胆管和少量肝组织, 部分栓塞区出现少量新生小血管延肝界板区生长发展。28 d 时栓塞区部分肝细胞仍有轻度浊肿变性和水样变性。

大体所见黄白色斑块镜下观察为肝组织坏死区或纤维修复的肝坏死组织。肺组织及未栓塞区肝组织未见明显改变。

3. 肝功能改变

栓塞术后 3 天 GPT 值和 AKP 值明显增高, 第 7 天仍维持较高水平, 第 14 天时明显降低, 趋向恢复正常 (图 1)。

(二) 顺铂微囊门脉给药和顺铂针剂给药的药代动力学对比观察

顺铂微囊组 (B 组) 和顺铂针剂组 (A 组) 有关药代动力学参数表示于表 1, 药时曲线见图 2。

A 组给药后 15min 浓度明显高于 B 组,

表 1 A、B 两组药代动力学参数

组别	参 数						
	$K_{21}$	$K_{12}$	$+1/2\alpha$	$+1/2\beta$	Vd	Cl	AUC
A	$0.34 \pm 0.06$	$2.06 \pm 0.45$	$0.28 \pm 0.05$	$32.88 \pm 13.10$	$0.95 \pm 0.30$	$0.022 \pm 0.01$	$519.7 \pm 175.1$
B	$0.33 \pm 0.17$	$0.31 \pm 0.11$	$1.20 \pm 0.45$	$47.56 \pm 5.78$	$0.61 \pm 0.09$	$0.009 \pm 0.001$	$1127.9 \pm 102.5$

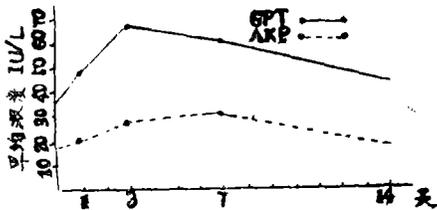


图 1 家兔门脉分支栓塞后 AKP, GPT 改变

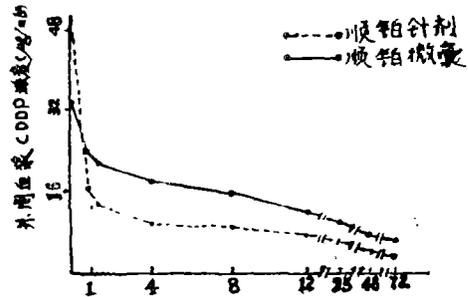


图 2 给药后时间(小时)

但下降迅速, 目前 1 h 内下降最快, 以后维持于较低浓度。B 组 15 min 浓度也较高, 但下降较缓慢, 显示了良好的缓释性能。经统计分析, B 组分布相半衰期大于 A 组, ( $P < 0.01$ ), 药物清除率 A 组大于 B 组 ( $P < 0.01$ ), 消除相半衰期无显著差异 ( $P > 0.05$ )。

三、讨论

肝癌结节血流供应来源于肝动脉还是门静脉或是双重供血, 长期以来存在争论, 目前大多数研究结果提示为双重供血<sup>[1,2]</sup>。Kinoshita<sup>[4]</sup> 和 Norio<sup>[6]</sup> 等分别于 1986 年报

道肝动脉和门静脉双重栓塞治疗肝癌, 使肝癌结节、肝内小转移灶和浸润包膜的癌组织完全坏死, 取得良好效果, 而单纯肝动脉栓塞常难使肿瘤结节完全坏死, 包膜下常有癌细胞存活而成为复发原因<sup>[3]</sup>。

药物微囊融局部持续化疗和末梢栓塞于一体, 能保护药物免遭各种理化因子的降解, 克服了血管灌注化疗和中心性栓塞的局限性, 同时, 血管血流的减少或中断使药物向体液的渗透减少和延缓, 局部组织缺血渗透性增加有利于药物的渗透, 高浓度的化疗药物可使血管产生脉管炎甚至闭塞进一步加

强血流阻断效果。

正常肝组织终末小动脉直径 20—50 $\mu\text{m}$ , 终末门静脉的直径为 35 $\mu\text{m}$ , 肝窦宽 7—15 $\mu\text{m}$ , 正常毛细血管的管径为 1—3 $\mu\text{m}$ , 肿瘤边缘新生动脉血管的直径大多 < 55 $\mu\text{m}$ 。本实验所用顺铂微囊直径为 50—400 $\mu\text{m}$ , 平均 200 $\mu\text{m}$ 左右, 基质为性能稳定, 不被生物降解的苯乙烯, 可有效地栓塞门静脉末梢分支致栓塞区肝组织缺血坏死。新生小血管出现迟而局限。肝窦、肝静脉、肺组织内均未见异位栓子。

顺铂微囊和针剂的药代动力学对比观察显示顺铂微囊化后血药浓度峰值降低, 分布相半衰期为  $1.201 \pm 0.445$  小时, 明显大于顺铂针剂值 ( $0.277 \pm 0.049$  小时), 顺铂微囊药时曲线后部平稳, 提示了良好的缓释放性能。

#### 四、小结

本实验研究表明, 浙江省人民医院研制的顺铂苯乙烯微囊有较好的药物缓释放性能, 经门静脉给药可有效地栓塞门脉末梢分支引起栓塞组织缺血坏死, 并不越过肝窦引起异位栓塞。门脉分支栓塞后肝功能有一过性损伤, 于 2 周后趋向恢复。

#### 参 考 文 献

1. Ackerman NB et al. Arch Surg, 1972, 101: 636
2. 林贵. 肿瘤, 1984, 4: 152
3. Nakamura H et al. Radiology, 1983, 147: 401
4. Kinoshita H et al. World J Surg, 1986, 10: 803
5. Norio N et al. Radiology, 1986, 161: 303

## 集落刺激因子(CSFs)的来源及其调控产生

第二军医大学药学院药理教研室(上海 200433) 王洪斌综述 郑钦岳审校

1966 年, Bradley TR 和 Metcalf D 等体外骨髓细胞半固体培养的成功为实验血液学开辟了新路, 在动物和人骨髓细胞半固体培养体系中, 造血祖细胞的增殖分化, 成熟及存活依赖于一种特异的糖蛋白——集落刺激因子(CSFs, colony stimulating factors)的参与, 至今发现的集落刺激因子有 GM-CSF, M-CSF, G-CSF, multi-CSF (IL-3), Erythropoietin. CSFs 是一类作用于非淋巴系、红系、白系前体细胞以及巨核细胞的造血调控因子, 并且还参与淋巴因子的链式反应, 具有免疫增强(如促进白细胞介素 1 产生)作用。CSFs 来源很广, 单核巨噬细胞、淋巴细胞、内皮细胞、肿瘤细胞及机体组织

都可产生刺激粒单系祖细胞生长的集落刺激活性。本文就 CSF 的来源, 产生及调控的研究作一综述, 以反映目前 CSF 在免疫, 炎症, 造血等调控中的作用以及与其它淋巴因子关系的研究进展。

#### 一、组织和器官

本世纪七十年代初期, 许多学者就报道了小鼠胚胎, 肺组织, 注射内毒素后的小鼠血清、肌肉组织等条件培养液中含有 GM-CSA (granulocyte macrophage colony stimulating activity)。在此之后, 在猪肺、猪肾中也提到了集落刺激活性。Burgess AW 等在人胚胎肾、胎盘、人肺的条件培养液中均发现了集落刺激活性。国内外学者