

聚合白蛋白和胶体³²P瘤内注射治疗肝癌的动物实验与临床应用

刘吉勇 杨崇美 邵文博 韩建奎

R73 A

【摘要】 目的 研究单纯注射胶体³²P和先注入聚合白蛋白(MAA),再注射胶体³²P两种不同给药方法的³²P体内分布情况,探讨瘤内注射MAA和胶体³²P治疗肝癌的疗效与副作用。**方法**在Balb/c小鼠右侧胸前皮下接种H₂₂肝癌细胞,10d后长出直径约1cm的肿瘤,将其随机分为2组,第1组只注射胶体³²P 1.85MBq;第2组先注入1×10⁵颗粒MAA,再注入胶体³²P 1.85 MBq,注射后30 min、24 h、48 h、8 d和16 d分别测定肿瘤组织、外周血液和心、肝、脾、肾、骨髓的放射性;第16天和1个月时对肿瘤组织作病理切片,观察治疗效果,临床上B超引导下将MAA和胶体³²P依次瘤内注射治疗肝癌30例,观察治疗前后临床症状、肿块大小、AFP水平、心肾功能、外周血象和免疫指标。**结果**胶体³²P内照射可使肿瘤组织坏死、纤维化,预先注射MAA,MAA可以有效阻止³²P的全身扩散,使胶体³²P长时间滞留在肿瘤内,临床应用发现该方法可使肿块缩小,平均缩小率53.25%,血清AFP水平下降,临床症状改善,1、2、3年生存率分别为90%、76.67%、43.33%,无心、肝、肾损害和骨髓抑制等副作用。**结论**瘤内注射MAA和胶体³²P是一种简单、安全、有效的治疗肝癌的新方法。

【关键词】 癌,肝细胞; 治疗学; 同位素; 聚合白蛋白

Intratumoral injection of macroaggregated albumin and colloidal ³²P for the treatment of hepatocellular carcinoma

Liu Jiyong, YANG Chongmei, SHAO Wenbo, et al. Department of Digestive Diseases, Shandong Provincial Hospital, Jinan 250021, China

【Abstract】 Objective To study the tumor deposition and systemic distribution of colloidal ³²P in single colloidal ³²P injection and macroaggregated albumin (MAA) injection followed by colloidal ³²P and to evaluate their clinical effects and side effects for the treatment of hepatocellular carcinoma. **Methods** H₂₂ hepatocellular cancer cells were inoculated subcutaneously in the right fore leg of Balb/c mice. When the tumors reached to 1.0 cm in diameter about 10 days postinjection, the mice were divided into two groups randomly. In the first group, the tumors were only injected with 1.85 MBq of colloidal ³²P; while in the second group, with 1×10⁵ particles of MAA followed by 1.85 MBq of colloidal ³²P. The radioactivity in the tumor, blood, heart, liver, kidney, spleen, and bone of each animal was determined at 30 min, 24 h, 48 h, 8 d, and 16 d postinjection. Histopathology of tumors was observed at 16 d and 1 month postinjection. The ultrasound-guided intratumoral injection of MAA and colloidal ³²P was performed on 30 patients with hepatocellular cancer. The evaluation of efficacy and side effects was made on the basis of clinical manifestations, histopathological changes, variations in tumor size, serum AFP, the functions of heart, liver, kidney, blood routine, and immune functions before and after the treatment. **Results** Intratumoral injection of colloidal ³²P resulted in necrosis and fibrosis of the tumor cells. Pretreatment with MAA before administration of colloidal ³²P effectively decreased the diffusion of colloidal ³²P from the tumor to blood, and led to retention of colloidal ³²P in the tumor for a longer time. After treatment, a significant shrinkage of the tumor size was seen in all cases with the average shrinkage rate of 53.25%. Serum AFP values decreased remarkably. Clinical symptoms alleviated. The survival rate of 1, 2, and 3 years was 90%, 76.67%, 43.33%. No side effect was found. **Conclusions** Intratumoral injection of MAA and colloidal ³²P is a simple, safe, and effective alternative for the treatment of hepatocellular cancer.

【Key words】 Carcinoma, hepatocellular; Treatment; Isotopes; Macroaggregated albumin

基金项目: 本课题受山东省卫生厅科研经费资助(96046)

作者单位: 250021 山东省立医院消化内科(刘吉勇、杨崇美); 山东医科大学核医学教研室(邵文博、韩建奎)
刘吉勇 男, 47岁, 主任医师, 科主任, 硕士研究生导师, 发表论义近20篇。

胶体 ³²P 瘤内注射内照射治疗疗效肯定,但 ³²P 可自注射部位向全身扩散,引起造血抑制等副作用。将聚合白蛋白 (Macroaggregated albumin, MAA) 与胶体 ³²P 一起注射治疗肝癌,可减少 ³²P 的扩散^[1]。我们对此进行了动物实验,并将该方法用于临床治疗。

材料与方法

1. 药物: 胶体 ³²P 购自中国科学院原子能研究所。颗粒直径 1~2 μm, 放化纯度大于 98%。MAA 购自上海医科大学红旗制药厂, 颗粒直径 10~90 μm。

2. 实验动物: H₂₂ 肝细胞瘤瘤株由山东省医学科学院药物所细胞室提供。Bal b/c 小鼠由中国药品生物制品检定所实验动物繁育场提供, 鼠龄 8~10 周, 体重 18~20 g, 均为雄性。右侧胸前皮下接种肝细胞肝癌, 饲养 10 d 可长出直径约 1 cm 的肿瘤。将小鼠随机分为 2 组: 第一组先注入生理盐水 0.1 ml, 再注入 ³²P 胶体 1.85MBq; 第二组先注入 1 × 10⁵ 颗粒的 MAA, 再注入 ³²P 胶体 1.85MBq。注射后 30 min、24 h、48 h、8 d、和 16 d 分别测定两组小鼠的肿瘤组织、血液和 24 h 心、肝、肾、脾、骨髓的放射性。第 16 天和 1 月时处死小鼠, 观察肿瘤组织的变化。

3. 临床资料: 不能或不愿手术肝癌 30 例, 男 22 例, 女 8 例, 年龄 35~74 岁, 平均 (50.4 ± 12.1) 岁。单发 21 例, 多发 9 例, 直径 5~10 cm 者 19 例, 直径 > 10 cm 者 11 例, 有乙肝史者 27 例, 均有不同程度肝硬化, 肝大 28 例, AFP 升高者 24 例。肝功能按 child 分级: A 级 2 例, B 级 28 例。

4. 给药方法, 超声穿刺探头引导, 穿刺针经正常组织达肿瘤组织, 多点多中心依次注射 MAA 和胶体 ³²P。术后嘱患者平卧 4~6 h。注射剂量: 一次注射胶体 ³²P 的剂量按 11.1 MBq (0.3mci) / cm³ 计算。MAA 注入量按 20 万颗粒 / mci 计算。治疗次数: 直径 5~10 cm 一般需 1~2 疗程, > 10 cm 多需 3~4 疗程。两次给药间隔 4~6W。

5. 疗效观察: 观察治疗前后肿块大小, AFP 水平、临床症状、心、肝、肾功能、外周血象和免疫功能的变化、计算肿块缩小率 (TRS), 计算公式: TRS=

$(L \times W - L' \times W') / L \times W \times 100\%$, 其中 L、W、L' 和 W' 分别代表注射前后肿块的长径和宽径。

6. 统计学方法: 组间比较用 t 检验, 计算生存率用寿命表法。

结 果

一、动物实验

1. ³²P 在两种小鼠肿瘤内的滞留情况: 未注射 MAA 组小鼠肿瘤内的放射性随时间延长而迅速下降, 至第 16 天时肿瘤内的放射性已下降到标准源放射性的 61.79%; 注射 MAA 组小鼠肿瘤内的放射性亦随时间延长而减少, 但下降速度较注射 MAA 组延缓, 第 16 天时肿瘤内的放射性占标准源的 85.66%、见图 1。

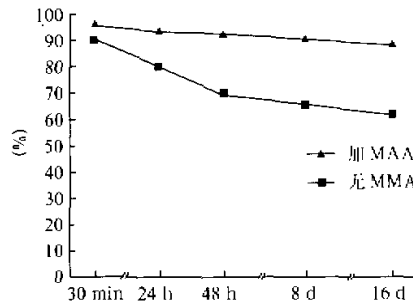


图 1 ³²P 在两组小鼠肿瘤内的滞留情况

2. 两组小鼠血液中的放射性动态: 未注射 MAA 组小鼠血液中的放射性计数在注射药物后 48 h 内逐渐上升, 以后逐渐下降, 而注射 MAA 组小鼠血液中的放射性计数接近本底水平, 见图 2。

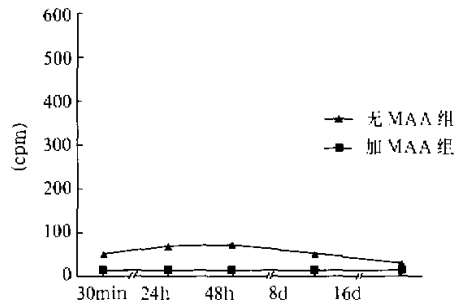


图 2 ³²P 在两组小鼠血液中的放射性动态

3. 注药 24 h 后两组小鼠各脏器的放射性差异见

表 1 注药 24 h 后两组小鼠各脏器的放射性差异 (x̄ ± s, cpm)

组别	动物数	心	肝	肾	脾	骨髓
无 MAA 组	6	15 116 ± 557	5 498 ± 328	3 491 ± 62	3 879 ± 231	5 729 ± 228
加 MAA 组	6	1 578 ± 221	2 412 ± 240	1 227 ± 228	2 768 ± 105	1 408 ± 195
t 值		55.34	18.60	23.47	10.72	38.28
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 1。

4. 组织学改变: 注射组, 第 16 天时可见注射区肿瘤组织大片坏死; 1 月时, 注射后纤维结缔组织增生, 散在退变癌细胞。未预先注射 MAA 组, 肿瘤组织部分坏死或灶坏死, 纤维结缔组织中散在大小不等的癌巢。

二、临床研究

1. 肿块大小、回声及血流的改变: 30 例肝癌患者中接受 1 个疗程治疗的 4 例, 2 个疗程者 15 例, 3 个疗程者 11 例。治疗后肿块均见缩小, 平均肿块缩小率为 53.25%。B 超检查发现: 治疗后肿块回声普遍增强、致密而不均, 可出现混合性回声, 彩色多普勒显示肿块血流信号显著减少或消失。经治疗 5 例患者 (16.67%) 行二期手术切除。

2. AFP 水平: 治疗第 2 周 AFP 开始下降, 由治疗前的 $(429.58 \pm 208.95) \mu\text{g/L}$ 降至为 $(188.38 \pm 104.95) \mu\text{g/L}$, $P < 0.05$ 。

3. 临床症状: 患者普遍感肝区痛减轻, 28 例肝大患者均有不同程度的缩小, 96.67% (29/30) 的患者症状好转, 体力有所恢复, 生活质量提高, 40.00% (12/30) 患者体重增加, 1、2、3 年生存率分别为 90.00%、76.67%、43.33%。随访最长的 1 例为 4 年 2 个月, 最后死于消化道大出血, 平均生存期为 19.5 月。

4. 毒副作用: 治疗前后 ECG、肝肾功能、外周血象和免疫指标均无明显差异, 重复注射者也未出现骨髓抑制。无局部并发症。

讨 论

胶体 ^{32}P 颗粒直径 $1 \sim 2 \mu\text{m}$, 发射纯 β 射线, 最大能量 1.71 meV, 平均能量 0.69 meV, 最大射程 8 mm, 组织内射程 2 ~ 4 mm, 半衰期 14.3 d^[2]。在正常情况下, 只要没有严重肝功能损害, 渗入到大循环中的少

量放射性胶体不会抑制骨髓。对于肝癌患者, 注入肝癌组织内的胶体 ^{32}P 可以部分穿越血管进入血液, 扩散到全身各器官, 这不仅影响治疗效果, 还会产生骨髓抑制等严重的副作用, 因此被视为制约瘤内注射胶体 ^{32}P 治疗肝癌的主要因素。为了解决这一问题, Skolnick 等^[1]提出了先向瘤内注入一定数量的 MAA, 然后再注入胶体 ^{32}P 的方法。MAA 是一颗粒直径在 $10 \sim 90 \mu\text{m}$ 的蛋白聚合物, 略大于毛细血管直径, 先将 MAA 注射到肿瘤中心再注入胶体 ^{32}P , 药物在压力的作用下由肿瘤中心向周围扩散, 由于 MAA 将注射部位及扩散途径上的毛细血管先行暂时封闭, 从而阻止或延缓了胶体 ^{32}P 向血液中的扩散, 使注入的胶体 ^{32}P 能够长时间停留在肿瘤组织内。注入 MAA 组, ^{32}P 在肿瘤组织内的滞留量大, 而在血液中和各脏器的放射性低。证实先向瘤内注射 MAA, 再注入 ^{32}P 胶体, MAA 可以有效阻止 ^{32}P 胶体的全身扩散, 使胶体 ^{32}P 能够较长时间滞留在肿瘤内, 从而减少了全身分布。照射后的病理组织结果显示: ^{32}P 内照射能有效地破坏肝癌细胞, 使其部分或完全坏死、纤维化。两组比较, 注射 MAA 组比无 MAA 组放射效果好。我们将该方法治疗 30 例肝癌患者, 发现: 治疗后肿块明显缩小, 血清 AFP 水平下降, 临床症状改善, 生活质量提高, 且无骨髓抑制和心肝肾功能损害, 表明瘤内注射 MAA 和胶体 ^{32}P 对肝癌患者是一种简单易行、安全有效的治疗方法。

参 考 文 献

- 1 Skolnick AA. Novel treatment for liver cancer and other solid tumors show early promise. JAMA, 1994, 271: 1813-1814.
- 2 朱蓓玲, 蒋长英, 王新村. 聚白蛋白和 ^{32}P 胶体瘤内注射治疗肝癌的试验研究. 中华核医学杂志, 1998, 18: 117.

(收稿日期: 2000-08-03)

(本文编辑: 何亚玲 校对: 袁平戈)

· 消息 ·

高表达HBV转基因小鼠建成

HBV 转基因小鼠模型的问世, 为活体研究乙型肝炎及相关疾病, 特别是药物及疫苗的筛选和验证, 找到了理想的工具。

本单位为全军肝病中心和全军转基因动物重点实验室, 近年一直从事 HBV 转基因小鼠的建立和应用工作, 已成功制

备出有高水平抗原表达的 HBV 转基因小鼠模型, 经多家科研单位多层次应用验证后, 通过了解放军总后勤部科技成果鉴定, 达国内领先水平。

此 HBV 转基因小鼠现已对外供应, 为临床和科研服务。欢迎单位或个人订购。有意者可直接与本单位联系。

联系地址: 广州东风东路 801 号 解放军第 458 医院全军转基因动物重点实验室。

邮编: 510602; 电话: 020-87373156; 传真: 020-87371180; E-mail: hbvm@21cn.com; 联系人: 刘光泽, 贾彦征