

³²P 肝癌内注射治疗的方法学研究

刘吉勇¹, 杨崇美¹, 韩建奎²

(1. 山东省立医院内科消化, 山东 济南 250021; 2. 山东医科大学核医学教研室, 山东 济南 250012)

摘要:目的 研究肝癌内单纯注射³²P胶体和先注射聚合白蛋白(MAA),再注射³²P胶体两种给药方法体内的放射性动态分布,探讨MAA阻止³²P向其他组织器官扩散的作用。方法 在Balb/C小鼠右侧胸前皮下接种H₂₂肝癌细胞,10 d后接种部位长出直径约1 cm的肿瘤。随机将其分为4组:第1组单纯注射³²P胶体1.85 MBq;第2组先注射1×10⁴颗粒MAA,再注射³²P胶体1.85 MBq;第3组先注射1×10⁵颗粒MAA,再注射³²P胶体1.85 MBq;第4组先注射1×10⁵颗粒MAA,再注射³²P胶体18.5 MBq。注射后24 h、第8 d和第16 d时各组分别处死小鼠,测定心、肝、肾、脾、肺和骨骼的放射性。结果 瘤内注射³²P胶体时,³²P可向全身其他器官扩散;当向肿瘤内注射的³²P胶体剂量相同时,预先MAA组的小鼠,各器官内的放射性均比未注射MAA组要少,其中1×10⁵颗粒MAA组的小鼠,³²P体内分布又比1×10⁴颗粒MAA组少;当预先注入的MAA颗粒数量相同时,注射的³²P胶体剂量增加,体内分布亦随之增加。结论 与单纯瘤内注射³²P胶体相比,先在瘤内注入MAA,再注入³²P胶体,MAA可以有效阻止³²P胶体的全身扩散,使³²P胶体能够较长时间的滞留在肿瘤内,从而减少了全身分布。

关键词:肝肿瘤;治疗;同位素;聚合白蛋白

中图分类号:R735.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1003-1464(2001)04-0244-02

Study on the Methodology of Intratumoral Injection of Colloidal ³²P for the Treatment of Hepatic Carcinoma

LIU Ji-yong¹, YANG Chong-mei¹, HAN Jian-kui²

(1. Shandong Provincial Hospital, Jinan 250021; 2. Shandong Medical College, Jinan 250012, China)

Abstract: Objective To study the systemic radioactive distribution of colloidal ³²P in single colloidal ³²P injection and injection of MAA followed by colloidal ³²P and to observe retardant effect of MAA. **Methods** Balb/C mice were inoculated subcutaneously by H₂₂ hepatocellular cancer cells in the right chest. When the tumors reach 1.0 cm of diameter, about 10 days after injection, the mice were divided into four groups randomly. Group A: The tumors were injected slowly with 1.85 Mq colloidal ³²P alone; Group B: The injection of 1×10⁴ particles of MAA was followed by injecting 1.85 MBq colloidal ³²P; Group C: The injection of 1×10⁵ particles of MAA was followed by injecting 1.85 MBq colloidal ³²P. Group D: The injection of 1×10⁵ particles of MAA was followed by injecting 18.5 MBq colloidal ³²P; the mice of each group were killed at 24 h, 8 d and 16 d after injection. The radioactivity of the heart, liver, spleen, kidneys, lungs and bones of each animal was examined in agamma counter. **Results** ³²P may diffuse from tumor to other organs if we inject it into the center of tumor, when the dose of ³²P colloidal injected into tumor was determined, the systemic distribution of colloidal ³²P in the MAA injecting groups in advance was lower than that in colloidal ³²P injecting group, but the systemic distribution of ³²P in 1×10⁵ group was lower than that in 1×10⁴ group; when the quantity of MAA particles was determined, the distribution of ³²P increased following the increase of intratumoral colloidal ³²P. **Conclusions** If we inject MAA into the center of tumors in advance and then inject colloidal ³²P, MAA could retard diffusion of colloidal ³²P from tumor tissues to the other outer-tumor organs and deposit colloidal ³²P in the tumors for longer time, therefore decrease the systemic distribution.

Key words: liver neoplasma; treatment; isotope; macroaggregate albumin

晚期肝癌的治疗一直是个棘手的临床难题,近年来国内外学者采用³²P胶体内照射治疗肝癌,疗效满意^[1]。但是,肝癌组织血管非常丰富,血管壁不完整,³²P可经血流自肿瘤组织向全身扩散^[2,3]。这不仅影响治疗效果,还可引起骨髓造血抑制,为此 Andrew 等提出将聚合白蛋白(MAA)和³²P胶体依次联合注射的方法来减少³²P的扩散^[4]。我们测定了两种方法的³²P在瘤外组织的动态分布,为临床应用提供实验依据。

1 材料与方 法

1.1 实验药品 ³²P胶体购自中国科学院原子能研究

所,颗粒直径1~2 μm,放化纯大于98%,放射性浓度74 MBq/ml。MAA购自上海医科大学红旗制药厂,颗粒直径10~90 μm。

1.2 仪器设备 显微镜,无菌工作台,离心机,GP-1型单道γ能谱仪。

1.3 实验动物与实验方法 H₂₂肝细胞癌瘤株由山东省医学科学院药物所细胞室提供,Balb/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。在Balb/C小鼠右侧胸前皮下接种肝癌细胞混悬液,接种后,正常饲养10天即可见右侧胸前皮下长出直径约1 cm的肿瘤,将其随机分为4组,分别在4组荷瘤小鼠的肿瘤中心部位

注入下列药物:第 1 组:先注入生理盐水 0.1 ml,再注入³²P 胶体 1.85 MBq;第 2 组:先注入 1×10^4 颗粒的 MAA,再注入³²P 胶体 1.85 MBq;第 3 组:先注入 1×10^5 颗粒的 MAA,再注入³²P 胶体 1.85 MBq;第 4 组:先注入 1×10^5 颗粒的 MAA,再注入³²P 胶体 18.5 MBq。在完成注射后的第 24 小时、8 天、和 16 天,分别从各组小鼠中随机取出 3 只,将其处死,取出心、肝、肾、脾、肺和一段脊椎骨,称重,利用 γ 单道能谱仪测定各器官的放射性,并计算各组小鼠各脏器的平均 cpm/g,比较各组小鼠各脏器放射性的差异。

2 结果

注射 MAA 和³²P 后不同时间各脏器的放射性分别见表 1~表 3。

表 1 注射药物 24 小时各脏器的放射性

	第 1 组	第 2 组	第 3 组	第 4 组
心脏	15116 ± 1579	3420 ± 186	1578 ± 221	30268 ± 746
肝脏	5498 ± 328	4058 ± 359	2412 ± 240	27935 ± 970
肾脏	3491 ± 62	2588 ± 376	1227 ± 228	19366 ± 2347
骨骼	5729 ± 228	2506 ± 380	1408 ± 195	29352 ± 986
脾脏	3879 ± 231	3210 ± 121	2768 ± 105	31195 ± 1331
肺脏	15696 ± 57	5538 ± 143	3094 ± 113	26470 ± 2234

表 2 注射药物第 8 天各脏器的放射性

	第 1 组	第 2 组	第 3 组	第 4 组
心脏	786 ± 66	628 ± 28	526 ± 51	7693 ± 713
肝脏	1517 ± 222	1203 ± 45	828 ± 310	6582 ± 150
肾脏	1212 ± 87	660 ± 50	297 ± 65	9413 ± 2271
骨骼	1527 ± 137	1146 ± 61	850 ± 16	18854 ± 234
脾脏	1034 ± 186	832 ± 73	639 ± 122	15628 ± 3813
肺脏	1832 ± 416	983 ± 91	779 ± 129	11159 ± 2437

表 3 注射药物第 16 天各脏器的放射性

	第 1 组	第 2 组	第 3 组	第 4 组
心脏	3026 ± 1577
肝脏	860 ± 189	501 ± 166	...	6193 ± 469
肾脏	693 ± 13	385 ± 133	...	2888 ± 131
骨骼	1016 ± 63	543 ± 136	...	11163 ± 342
脾脏	6496 ± 518
肺脏	896 ± 365	291 ± 27	...	7209 ± 346

注:不同组别之间的 cpm/g 在各时间点差异均有显著性($P < 0.05$)

从上表可以看出:①第 2、3 组小鼠各器官各时间点的放射性均低于第 1 组;②第 3 组小鼠各器官各时间点的放射性均低于第 2 组;③第 4 组小鼠各器官各时间点的放射性均大于第 3 组。结果表明:当向肿瘤内注射的³²P 胶体剂量相同时,预先注入 1×10^4 颗粒 MAA 和 1×10^5 颗粒的两组小鼠,其体内³²P 的分布均比未注射 MAA 的一组小鼠要少,其中 1×10^5 颗粒 MAA 组的小鼠,³²P 体内分布又比 1×10^4 颗粒 MAA 组少;当预先注入的 MAA 颗粒数量相同时,注射的³²P 胶体剂量增大,体内分布亦随之增加。

3 讨论

瘤内注射³²P 胶体内照射治疗肿瘤已被用于临床,疗效满意。根据胶体的生物学特性,放射性胶体注入

组织间质后,绝大部分停留在注射部位,仅有一小部分被吞噬细胞当作异物吞噬,经淋巴循环入血。在正常情况下,只要没有严重的肝功能损害,渗入大循环的少量放射性胶体不会对骨髓的功能状况造成影响。但是肝癌组织内的新生血管相当丰富,并且血管迂曲不规则,缺乏肌层和弹力纤维层,血管壁也不完整^[2,3]。因此,注入肝癌组织内的³²P 胶体可以部分穿越血管壁进入血液,扩散到全身各器官,特别是肝、脾、骨髓等网状内皮系统丰富的器官。这不仅使肿瘤内的吸收剂量降低,影响治疗效果,而且还会产生骨髓造血抑制等严重的副作用,因而被视为制约瘤内注射³²P 胶体治疗肝癌的主要因素。MAA 是一种颗粒直径在 10~90 μm 的蛋白聚合物,略大于毛细血管直径。Andrew 等提出:瘤内预先注入 MAA,再注入³²P 胶体,MAA 可暂时性封闭注射部位和扩散途径上的毛细血管,从而阻止或延缓³²P 向血液中的扩散,使注入的³²P 胶体能够长时间的停留在肿瘤组织^[3,4]。本实验以荷肝癌小鼠为动物模型,采用单纯注射³²P 胶体和先注射 MAA 再注射³²P 胶体两种不同的注射方法,通过对不同时间点各脏器的相对放射性测量,观察了³²P 胶体在瘤外组织的动态分布情况。实验结果表明:瘤内注射³²P 胶体时,³²P 可向全身其他器官扩散,除了具有丰富网状内皮系统的肝脏、脾脏和骨髓具有较高的放射性外,心、肺和肾等脏器也有放射性的存在;与单纯瘤内注射³²P 胶体相比,先在瘤内注入 MAA,再注入³²P 胶体,MAA 可有效阻止³²P 胶体的全身扩散,使³²P 胶体能较长时间的滞留在肿瘤内,从而减少了全身分布。当³²P 胶体剂量一定时,注入 MAA 的颗粒数量增加,阻止效果也增强;当注入的 MAA 数量一定时,随着³²P 胶体注入量的增加,自肿瘤向全身扩散的³²P 胶体亦增加。在临床实践中,如果单纯向肿瘤内注射³²P 胶体,由于³²P 胶体向全身扩散会产生副作用,其应用剂量受到限制。上述结果提示我们:如果预先注入一定数量的 MAA 来阻止³²P 胶体的全身扩散,则可以适当增加³²P 胶体的应用剂量,在提高治疗效果的同时防止副作用的出现。并且应根据注入的³²P 胶体剂量来确定预先注入 MAA 的颗粒数量,以便达到对³²P 胶体的理想阻滞效果。

参考文献:

- [1] 郭佳,杨甲梅,吴孟超,等. 超声介入³²P 内照射治疗肝癌的临床研究[J]. 肝胆外科杂志,1995,3(3):170-171.
- [2] Order SE, Siegel JA, Lustig RA, et al. A new method for delivering radioactive cytotoxic agents in solid cancers[J]. Int. J Radiation Oncology Biol Phys, 1994, 30(3): 715-720.
- [3] Andrew A, Skolnick. Novel treatment for liver cancer and other solid tumors show early promise[J]. JAMA, 1994, 271: 1813-1820.
- [4] 朱蓓玲,蒋长英,王新村. 聚合白蛋白和³²P 胶体瘤内注射治疗肝癌的实验研究[J]. 中华核医学杂志,1998,18:117-119.