

· 研究原著 ·

文章编号 1000-2790(2007)24-2278-03

## 直肠癌术中区域化疗和肠腔化疗血液和盆腔液及组织 5-Fu 浓度比较

杜江<sup>1</sup>, 王崇树<sup>1</sup>, 张才全<sup>2</sup>, 张翔<sup>1</sup>, 袁斌<sup>1</sup>( <sup>1</sup> 川北医学院附属医院普外一科, 四川南充 637000, <sup>2</sup> 重庆医科大学附属第一医院普外三科, 重庆 400016 )

### Comparison of 5-Fu concentration in serum and peritoneal fluid and pericancerous tissue between intra-operational regional chemotherapy and intra-rectal chemotherapy for patients with rectal tumor

DU Jiang<sup>1</sup>, WANG Chong-Shu<sup>1</sup>, ZHANG Cai-Quan<sup>2</sup>, ZHANG Xiang<sup>1</sup>, YUAN Bin<sup>1</sup><sup>1</sup>First Department of General Surgery, Affiliated Hospital, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China, <sup>2</sup>Third Department of General Surgery, First Affiliated Hospital, Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400016, China

**【Abstract】** AIM: To determine 5-Fu concentration in serum, peritoneal fluid and peri-cancerous tissue after intra-operational regional chemotherapy or intra-rectal chemotherapy for patients with rectal tumor. **METHODS:** Twenty rectal patients in intra-operational regional chemotherapy group received the perfusion of regional artery with the 100 mL pre-heated (43°C) 5-Fu (15 mg/kg). Another 20 rectal patients received the perfusion of rectum with the 100 mL pre-heated (43°C) 5-Fu (15 mg/kg). At 2, 5, 10, 20, 30 and 60 min after treatment, portal vein blood and peripheral circulation blood and peritoneal fluid and peri-cancerous tissue were sampled to analyze the 5-Fu concentration by high performance liquid chromatography (HPLC) method. **RESULTS:** The concentration of 5-Fu in all samples of intra-operational regional chemotherapy group reached its peak at 2 min and then decreased gradually. 5-Fu was detected in the portal vein blood, peritoneal fluid and peri-cancerous tissues of intra-rectal chemotherapy group at 2 min, but was lower than that in intra-operational regional chemotherapy group ( $P < 0.01$ ); then the concentration of 5-Fu in portal vein increased slowly, and reached the peak value at 60 min and higher than that in intra-operational

regional chemotherapy group ( $P < 0.01$ ); however, the concentration of 5-Fu in peritoneal fluid and peri-cancerous tissues decreased gradually, and was lower than that in intra-operational regional chemotherapy group ( $P < 0.01$ ); 5-Fu was not detected in peripheral circulation blood. **CONCLUSION:** Compared with intra-rectal chemotherapy, intra-operational regional chemotherapy for rectal tumor maintains 5-Fu concentration at high level in portal veins, peritoneal fluid and peri-cancerous tissue. Furthermore, it facilitates high level of 5-Fu in peripheral circulation blood, which has significance in preventing the post-operative metastasis of rectal tumor to the cavity and liver.

**【Keywords】** rectal neoplasms; drug concentration; fluorouracil; drug therapy

**【摘要】** 目的: 比较直肠癌术中区域化疗(RC)和肠腔化疗者静脉血、盆腔渗出液和癌旁组织中 5-Fu 浓度。方法: 直肠癌术中 RC 组区域动脉灌注 43°C 化疗液(含 5-Fu 15 mg/kg) 100 mL, 肠腔化疗组直肠肠腔灌注 43°C 化疗液(含 5-Fu 15 mg/kg) 100 mL, 分别于注药后 2, 5, 10, 20, 30, 60 min 采集门静脉血、周围静脉血、盆腔渗出液和癌旁组织, 高效液相色谱法测定 5-Fu 浓度。结果: RC 组注药后 2 min 各样本即出现峰浓度, 此后逐渐降低。肠腔化疗组注药后, 门静脉血、盆腔渗出液和癌旁组织 2 min 即测得 5-Fu, 但浓度低于 RC 组 ( $P < 0.01$ )。此后, 门静脉血药浓度上升, 至 60 min 时达到峰浓度, 并高于 RC 组 ( $P < 0.01$ ), 而盆腔渗出液和癌旁组织 5-Fu 浓度逐渐降低, 并低于 RC 组 ( $P < 0.01$ ), 周围静脉血液未测得 5-Fu。结论: 直肠癌术中 RC 可使盆腔渗出液、门静脉血和癌旁组织维持高的药物浓度, 且周围静脉血药浓度较高, 对预防直肠癌腹腔和肝脏转移有指导意义。

**【关键词】** 直肠肿瘤; 药物浓度; 氟尿嘧啶; 药物疗法

**【中图分类号】** R735.37 **【文献标识码】** A

### 0 引言

直肠癌术后化疗为其主要的辅助治疗手段, 而直肠癌属化疗非敏感肿瘤, 全身化疗毒性反应大而治疗效果差。万德森等<sup>[1]</sup>研究表明肠腔化疗可使局部静脉血液内抗癌药在短时间内达到高浓度而发挥其抗癌作用。我们开展了直肠癌术中区域化疗(regional chemotherapy, RC)采用高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)测定直肠癌患

收稿日期 2007-04-27; 接受日期 2007-09-17

通讯作者: 王崇树. Tel: (0817) 2262417 Email: chongs-wang@163.com

作者简介: 杜江, 硕士, 讲师. Tel: (0817) 2262417 Email: drdujiang@163.com

者术后血液、盆腔渗出液和癌旁组织 5-Fu 浓度,并与肠腔化疗比较。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 选择 2005-04/2005-09 符合术中化疗适应证的直肠癌患者 40 例随机分成 2 组:RC 组 20(男 12,女 8)例,年龄 48~72(平均 58.7)岁,体质量 46~72(平均 56.8)kg。其中直肠上段癌 7 例,中段癌 5 例,下段癌 8 例;肠腔化疗组 20(男 13,女 7)例,年龄 45~68(平均 55.8)岁,体质量 48~75(平均 58.6)kg。其中直肠上段癌 6 例,中段癌 6 例,下段癌 8 例。直肠上段癌行开腹直肠癌前切除术,直肠中、下段癌行开腹直肠癌全系膜切除术。

### 1.2 方法

**1.2.1 RC 及肠腔化疗和标本采集** RC 组患者开腹探查确定是否可作肿瘤切除术,游离直肠上动、静脉后,经直肠上静脉向心插管 20~25 cm 至门静脉,备采血用。将 5-Fu 15 mg/kg 配入温热生理盐水,配成 43℃ 100 mL 药液。若为直肠上、中段癌,使用 6.5 号头皮针离心穿刺直肠上动脉,将药液在 3 min 内注入,若为直肠下段癌,将化疗药 50 mL 分别经直肠上动脉及双侧髂内动脉(各约 25 mL)在 3 min 内注入。注药后切断直肠上动、静脉和乙状结肠动、静脉,其余同手术常规操作。于注药后 2、5、10、20、30、60 min 采集门静脉血、周围静脉血各 5 mL,盆腔渗出液 5 mL,癌旁组织 5~8 g 备用。而肠腔化疗组患者麻醉后封闭肛门,其余操作同 RC 组患者。

**1.2.2 高效液相色谱法** 色谱柱 phenomenex gimini 5  $\mu$  C18 110A, 250 mm  $\times$  4.6 mm 柱,流动相为 5 g/L 磷酸二氢钾溶液:乙腈(99:1),流速 1 mL/min,氮气 15 mL/min,柱温 30℃,柱压大致于 7683 kPa 左右,紫外检测波长 254 nm。称取 5-Fu 30 mg,置 50 mL 量瓶中,甲醇溶解并定容。取该溶液 1 mL,40℃ 氮气吹干,加入空白样本(血清、盆腔渗出液或组织匀浆液)2.5 mL 溶解,即得 240 mg/L 含药样本的母液。再由此母液分别配成 120、60、30、15、7.5、3.75、1.875、0.9375、0.46875 和 0.234375 mg/L 系列浓度的标准液。将每一份标准液分别加入 0.1 mL 300 g/L 三氯乙酸,振荡 1 min,4000 r/min 离心 15 min 得上清液,取上清液 80  $\mu$ L 进样,记下出峰后积分的峰面积,并计算出标准曲线,以药物浓度为横坐标(X),以峰面积为纵坐标(Y),用直线回归推导出回归方程。血清: $Y = 6671.93X + 599.43$  ( $r = 0.9999$ );盆腔渗出液: $Y = 7088.05X - 1478.66$  ( $r = 0.9999$ );组织匀浆液: $Y =$

$6964.13X - 3561.41$  ( $r = 0.9995$ )。配制高:120 mg/L、中 7.5 mg/L、低:0.46875 mg/L 三种质量浓度的样本和水溶液,直接进样。以样本的峰面积比水溶液样本的峰面积,得回收率。样本经处理后进样,测定日内误差( $n = 5$ )和日间误差( $n = 5$ )。回收率和精密度的结果见表 1。

将待测血液和盆腔渗出液分别 3000 r/min 离心 5 min,吸取上清液 0.5 mL 备用,称取组织 0.5 g,加入生理盐水 3 mL 于组织匀浆机上捣碎 2 min,补足生理盐水定容至 5 mL,振荡 2 min 后 3000 r/min 离心 5 min,吸取上清液 0.5 mL 备用。将处理后的样本加入三氯乙酸 0.1 mL 300 g/L 沉淀蛋白,振荡 1 min,4000 r/min 离心 15 min 取出,取上清液 80  $\mu$ L 进样,记下出峰后积分的峰面积。将峰面积代入回归方程,计算出药物浓度。

表 1 提取回收率和日内日间误差测定结果 ( $n = 5, \%$ )

样本	浓度(mg/L)	回收率	日内误差	日间误差
血清	0.120	84.23	4.62	3.11
	0.0075	88.63	4.87	3.16
	0.00046875	81.47	3.58	3.04
盆腔液	0.120	89.52	5.12	4.24
	0.0075	89.73	4.29	4.15
	0.00046875	82.87	2.61	3.08
组织匀浆液	0.120	88.51	4.80	4.13
	0.0075	86.18	3.73	4.17
	0.00046875	80.66	3.78	3.42

统计学处理:采用 SPSS 10.0 软件包进行统计分析,数据以  $\bar{x} \pm s$  表示。统计分析方法为  $t$  检验,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

直肠癌术中 RC 组,各样本在注药 2 min 即出现峰浓度,此后逐渐降低。其中,盆腔渗出液 5-Fu 浓度最高,癌旁组织最低,门静脉血 5-Fu 浓度高于周围静脉血(表 2)。肠腔化疗组门静脉血、盆腔渗出液和癌旁组织在注药 2 min 即测得 5-Fu,但 5-Fu 浓度均显著低于 RC 组( $P < 0.01$ )。此后,门静脉血液 5-Fu 浓度缓慢上升,60 min 时达到峰浓度,并高于 RC 组( $P < 0.01$ );而盆腔渗出液和癌旁组织 5-Fu 浓度逐渐降低,且均显著低于 RC 组( $P < 0.01$ );肠腔化疗组周围静脉血均未测得 5-Fu。

表2 直肠癌术中化疗 5-Fu 浓度比较

(mg/L,  $\bar{x} \pm s$ )

样本	组别	2 min	5 min	10 min	20 min	30 min	60 min
门静脉血液	区域化疗	75.64 ± 9.80 <sup>b</sup>	56.74 ± 10.11 <sup>b</sup>	33.63 ± 3.53 <sup>b</sup>	21.45 ± 3.14 <sup>b</sup>	12.63 ± 1.94 <sup>b</sup>	2.02 ± 0.76 <sup>b</sup>
	肠腔化疗	2.48 ± 0.69	6.26 ± 2.07	7.79 ± 2.25	8.88 ± 1.96	8.65 ± 1.50	10.64 ± 2.50
周围静脉血液	区域化疗	57.17 ± 6.17	41.62 ± 5.00	28.00 ± 4.18	13.65 ± 4.37	7.30 ± 3.62	0.98 ± 0.77
	肠腔化疗	0	0	0	0	0	0
盆腔渗出液	区域化疗	216.44 ± 29.69 <sup>b</sup>	170.59 ± 50.37 <sup>b</sup>	118.46 ± 35.77 <sup>b</sup>	79.98 ± 32.10 <sup>b</sup>	52.34 ± 24.64 <sup>b</sup>	22.43 ± 8.06 <sup>b</sup>
	肠腔化疗	27.89 ± 2.85	11.30 ± 1.36	4.71 ± 1.49	2.42 ± 0.88	1.62 ± 0.56	1.18 ± 0.27
癌旁组织	区域化疗	27.18 ± 6.98 <sup>b</sup>	8.72 ± 2.22 <sup>b</sup>	6.28 ± 1.36 <sup>b</sup>	3.80 ± 1.52 <sup>b</sup>	2.18 ± 0.48 <sup>b</sup>	1.07 ± 0.29 <sup>b</sup>
	肠腔化疗	4.51 ± 0.52	0.89 ± 0.21	0.74 ± 0.21	0.60 ± 0.07	0.66 ± 0.09	0.56 ± 0.07

<sup>b</sup>  $P < 0.01$  vs 肠腔化疗.

### 3 讨论

RC 是经肿瘤的主要供血动脉靶向给药,可以显著提高肿瘤及周围组织中的化疗药物浓度,从而最大限度杀伤癌细胞. 直肠癌 RC 时,化疗药物经伴随静脉流向门静脉,为门静脉、肝脏提供了高浓度化疗药,有助于肝转移的预防和治疗. 研究<sup>[2]</sup>表明,高剂量的灌注化疗可引起肿瘤退化,延缓疾病进展,提高存活率,效果优于静脉滴注化疗. 温热效应与化疗药物有协同作用<sup>[3]</sup>. 因此术中、术后加用热疗者局部复发率明显降低<sup>[4]</sup>. 我们发现,直肠癌术中 RC 时,盆腔渗出液中药物浓度最高,2 min 即出现峰浓度,并高于肠腔化疗 ( $P < 0.01$ ). 这提示将有效抑制脱落肿瘤细胞在盆腔的种植转移,抑制残存癌细胞的活性,减少局部复发. RC 组门静脉血药浓度注药后 2 min 即达到峰浓度,超过实验有效抑癌浓度,并能维持该浓度到注药后 20 min,此后逐渐降低,因这种现象可能出现全身毒副反应,故应提高剂量,减少流量,延长灌注时间.

目前,肠腔化疗已被国内某些医院列为大肠癌手术的常规操作<sup>[5]</sup>. 而对术中 RC 的有效性尚在探讨中. 术中 RC 周围静脉血药浓度较高,但尚未发现化

疗毒副反应<sup>[6]</sup>. 鉴于 RC 门静脉血药浓度逐渐降低,而周围静脉血液浓度较高,肠腔化疗门静脉血药浓度逐渐增加,而周围静脉血药浓度几乎为零,可以考虑术中结合两种化疗方法,使门静脉血药浓度迅速达到峰浓度并维持稳定,同时降低周围静脉血药浓度,疗效可能优于单一给药途径的疗效.

### 【参考文献】

- [1] 万德森,李国材,张亚奇,等. 肠腔灌注 5-Fu 后肠系膜静脉和周围静脉血药浓度测定 [J]. 癌症, 1990, 9(3): 189-191.
- [2] Ragnhammar P, Hafstrom L, Nygren P, et al. A systematic overview of chemotherapy effects in colorectal cancer [J]. Acta Oncol, 2001, 40(2-3): 282-308.
- [3] 黄志强,林言箴,祝学光. 腹部外科学理论与实践 [M]. 北京: 科学出版社, 2003: 333.
- [4] Ohno S, Sumiyoshi Y, Mori M, et al. Hyperthermia for rectal cancer [J]. Surgery, 2002, 131(1 Suppl): 121-127.
- [5] 喻德洪. 现代肛肠外科学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 1997: 422-429.
- [6] 杜江,王崇树,张才全. 直肠癌根治术中区域动脉温热灌注化疗对患者的影响 [J]. 四川医学, 2006, 27(7): 734-735.

编辑 王雪萍