

肠腔灌注5-氟尿嘧啶后肠系膜静脉 和周围静脉血药浓度测定

万德森 李国材 张亚奇

(附属肿瘤医院腹科)

赵香兰 苏秀容

(临床药理教研室)

提 要 15例大肠癌切除术中并用5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil 简称5-Fu)肠腔化疗,同时测定肠系膜静脉血和周围静脉血液中的5-Fu浓度。肠腔灌注5-Fu 15分钟和30分钟肠系膜静脉血药浓度分别为 $222 \pm 79 \mu\text{g/ml}$ 和 $110 \pm 26 \mu\text{g/ml}$,而在周围静脉血除2例检测出极低的药物浓度外,其余13例均未能检出5-Fu。结果表明肠腔灌注5-Fu后,很快就被肠壁吸收,使局部静脉血液内抗癌药在短时间内达到高浓度,可以杀灭术中脱落的癌细胞,并阻止其经血道转移,而周围静脉血药浓度几乎为零,不致引起全身毒性反应。

关键词 5-氟尿嘧啶 肠腔化疗 血药浓度

Rousselot 提倡用肠腔化疗辅助大肠癌根治术以提高疗效,并获得可喜的成果^[1]。我院从1972年开始采用同样方法,使结肠癌根治术后5及8年生存率明显提高^[2]。为了探讨肠腔化疗机制,我们在进行肠腔化疗同时测定肠系膜静脉和周围静脉血液中5-FU浓度。现将检测方法和结果报道如下。

对 象 与 方 法

一般资料 1986年3~12月9个月内有15例患者接受大肠癌切除术。其中男7例,女8例;年龄30~70岁(平均51岁);体重48~68kg(平均53.4kg)。直肠癌12例,均作Miles手术;结肠癌3例,其中施行乙状结肠切除1例,右半结肠切除手术2例,术中均由同一手术者(作者之一)抽取肠系膜静脉血,同时由手术室护士抽取周围静脉血,以进行5-FU浓度测定。

肠腔化疗和取血标本方法 于剖腹探查中决定可作切除术时,在结肠癌远、近段约距肿瘤缘8~10cm用布带环扎肠管,然后依5-FU 30mg/kg体重的药量,用18号针头穿过肠壁,

注入癌瘤所在的大肠腔内。于注药前及注药后15分钟和30分钟,分别在结扎段肠管所属的肠系膜静脉,用干燥注射器抽取2ml血液。与此同时,手术室巡回护士在病人周围静脉抽取同量血标本,盛在干燥试管内送检。

测定方法 采用 Mehta 微生物法测定,使用国外引进的粪链球菌(*Streptococcus faecalis*) ATCC8043株。5-FU用上海第十二制药厂提供的标准品和注射液。实验培养基按Flynn培养基成分并加以改进。

标准曲线的制作 在分析天平称取5-FU标准品,用生理盐水配制并稀释成每毫升含5-FU 0.53 μg 、0.95 μg 、1.71 μg 、3.09 μg 、5.56 μg 和10.0 μg 6种浓度,以培养48小时抑菌圈直径(mm)为横座标(X),以浓度的对数值为纵座标(Y),用直线回归推导出回归方程为:

$$\lg Y = 15.3381 + 18.7809 (r = 0.9758)$$

结 果

15例肠系膜静脉血于灌注后15和30分钟5-FU浓度分别为 $222 \pm 79 \mu\text{g/ml}$ 和 $110 \pm 26 \mu\text{g/ml}$ ($\bar{x} \pm \text{SE}$),而在周围静脉血除2例5-FU浓度

在注药15分钟和30分钟后分别为 $1.3\mu\text{g/ml}$ 和 $1.4\mu\text{g/ml}$, $1.6\mu\text{g/ml}$ 和 $1.6\mu\text{g/ml}$ 外,均未能检出。注药前,肠系膜静脉和周围静脉血培养后均未见抑菌圈。

讨 论

自 Miles (1907) 年提出腹会联合切除直肠癌的根治性原则以来,手术技术不断改进。但近20~30年来手术疗效并无显著提高。对结、直肠癌患者作出诊断时约有50%以上发生转移,而根治术后亦有半数以上发生复发和远处转移。显然,单纯靠扩大手术切除范围来改善预后是不可能的。因此,不少医学家探索化疗等措施作为提高大肠癌根治术疗效的辅助治疗。Rousselot 等首先应用大肠腔内5-FU化疗,使C期病人5年、8年生存率提高到65%和56%^[1]。1977年 Grossi 报道5个医院一项扩大的随机分配的临床试验结果,肠腔化疗亦使C期直肠癌生存率明显提高^[3]。国内亦有类似报道^[2]。但是 Lawrence 对156例可根治切除的结肠癌进行随机分配研究,试验组采用 Rousselot 的方法外,还在术后30天开始口服5-FU,1年内服5个疗程,结果试验组和对照组(单纯根治术)无显著差异^[4]。不过,尚无资料表明此法有害无益。本组观察看到:肠腔灌注5-FU后,抗癌药很快就被肠壁吸收,肠系膜静脉血中5-FU浓度在15分钟和30分钟分别达到 $222 \pm 79\mu\text{g/ml}$ 和 $110 \pm 26\mu\text{g/ml}$ 。此结果远超过实验有效抑癌细胞浓度($15\mu\text{g/ml}$)^[6]。推测肠腔化疗可使肠壁和沿壁静脉以及肠系膜静脉血中5-FU浓度大大提高,足可以杀死术中进入此部位的癌细胞,在一定程度上阻止经静脉的血道转移。此外,肠腔内灌注5-FU,使抗癌药直接与肿瘤接触,渗透到癌细胞而起作用,可以减少肠腔内播散。

从本组检测资料可以看到,肠腔化疗可以使局部静脉血液内抗癌药在短时间内达到高浓

度,而周围静脉血液却几乎全部等于零,这样就不必顾虑全身毒性问题。至于例5,周围静脉血可以测得5-FU,可能因病变在回盲部,5-FU是从回肠末段注入,而小肠对5-FU吸收更快,因此,周围静脉血液内也测得5-FU,但毕竟浓度太低(5分钟和30分钟分别为 $1.3\mu\text{g/ml}$ 和 $1.4\mu\text{g/ml}$),不足以影响全身。至于例11,周围静脉血测得5-FU的原因未明,可能本例肠壁吸收5-FU快,15分钟肠系膜静脉血的5-FU浓度高达 $994.4\mu\text{g/ml}$ (本组浓度最高值),以致极少部分短时内能进入大体循环,但其量微小($1.6\mu\text{g/ml}$),亦不足影响全身情况。

基于本组检测结果,可以考虑肠腔化疗用药量进一步提高到30~50mg/kg体重。

(本研究承蒙我院腹科医生和手术室护士大力协助,谨致谢意)

参 考 文 献

- [1] Rousselot LM, et al. Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil in surgery for colorectal cancer: Eight-year progress report. *Dis Colon Rectum* 1972;15(3):169.
- [2] 万德森,等.应用氟尿嘧啶肠腔化疗辅助结直肠癌根治术的评价, *中华肿瘤杂志* 1983; 5(3):193.
- [3] Grossi CE, et al. Intraluminal fluorouracil chemotherapy adjunct to surgical procedures for resectable carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1977; 145(4):549.
- [4] Lawrence W, et al. Chemotherapy as an adjuvant to surgery for colorectal cancer. *Ann Surg* 1975;181(5):616.
- [5] Dawson A, et al. Responses of freshly cultured human tumor cells to cytostatics in vitro. In: *Antineoplastic chemotherapy and radioprotective* Vol. 1. Miroslav Semonsky, et al. ed. Baltimore-London-Tokyo: University Park Press, 1972:385~387.

ASSAYING BLOOD CONCENTRATION IN MESENTERIC AND PERIPHERAL VEINS AFTER INTRALUMINAL INFUSION OF 5-FLUOROURACIL

Wan Desen Li Guocai Zhang Yaqi
(Tumor Hospital)

Zhao Xianglan Shu Xiurong
(Department of Clinical Pharmacology)

From March to December in 1986 fifteen patients with large bowel cancer were admitted and underwent resection. During the operation interluminal infusion of 5-fluorouracil (5-FU) was used and blood concentration in mesenteric and peripheral veins were assayed. In all cases the blood 5-FU concentrations in mesenteric veins in 15 and 30 minutes after intraluminal infusion of 5-FU (30mg/kg body weight) were $222 \pm 79 \mu\text{g/ml}$ and $110 \pm 26 \mu\text{g/ml}$, respectively. But the blood 5-FU concentrations in peripheral veins were zero in 13 cases and very low ($1.3 \mu\text{g/ml} \sim 1.6 \mu\text{g/ml}$) in 2 cases. The results show that interluminal 5-FU is quickly absorbed by the bowel wall, so that the anticancer drugs in the blood of regional veins reach at a high concentration in a short time, but they almost are not detected in the blood of peripheral veins. Therefore systematic toxicity may be not considered while the anticancer drugs of high concentration in the local site may kill fallen cancer cells during operation and prevent them from metastasizing by blood stream.

Key words 5-Fluorouracil Intraluminal chemotherapy Blood concentration.

（上接第78页）

- | | |
|--|---|
| 容中生) (4):45 | 胃幽门弯曲菌感染尿素酶法诊断试纸的研制 (李瑜元等) (4):68 |
| 洗精处理的细菌学分析 (庄广伦等) (4):49 | 庆大霉素血浓度微生物测定法的改进 (苏秀蓉 黄守坚) (4):71 |
| 难产手术儿智能发育调查 (张建平等) (4):53 | 乳腺印片:一种可以推广的细胞学诊断技术 (汪德汉) (4):74 |
| 正常新生儿心脏面积测量探讨 (郭文庄 沈冰奇) (4):56 | 甘木通水溶性提取物药研 (区淑仪等) (4):76 |
| 肠腔灌注5-氟尿嘧啶后肠系膜静脉和周围静脉血药浓度测定 (万德森等) (4):59 | 关于“抗EBV-DNase 抗体水平 (EDAb)”盲测100例实验经过及结果报告 (黄迪) (4):封2 |
| The Method and Techique of Computer Emulation System for Clinical Drug Administration (Zou Saide) (4):62 | |