

apoptosis[J]. J Biol Chem, 2005, 280: 4374.

[23] Matus S, Frank C, Marini RE, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells as vehicles for interferon- $\beta$  delivery into tumors[J]. Cancer Res, 2002, 62: 3603.

[24] Hirofumi H, Masayoshi K, Kiminori N, et al. Mesenchymal stem cells (MSC) as therapeutic cytoagents for gene therapy[J]. Cancer Sci, 2005, 96(3): 149.

[25] Hung SC, Deng WP, Yang WK, et al. Mesenchymal stem cell targeting of microscopic tumors and tumor stroma development monitored by noninvasive in vivo positron emission tomography imaging[J]. Clin Can Res, 2005, 11(11): 7749.

(收稿日期: 2010-05-03 修回日期: 2010-06-18)

· 综 述 ·

## 间质化疗在卵巢癌治疗中的应用

江 源 综述, 韩 克 审校

(南京大学医学院附属鼓楼医院妇产科, 江苏南京 210008)

**关键词:** 卵巢肿瘤; 药物治疗; 间质化疗

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2010.20.053

**中图分类号:** R737.31; R730.53

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1671-8348(2010)20-2816-03

卵巢癌是女性常见的恶性肿瘤, 发病率逐年增加, 其发病率由 15.7/10 万增加到 54.0/10 万, 2006 年, 美国大约有 20 180 例患者死于卵巢癌<sup>[1]</sup>。卵巢癌患者在明确诊断时多数已属晚期, 因此, 预后不良。目前, 卵巢癌的标准治疗方案是在肿瘤细胞减灭术的基础上辅以术后化疗的联合治疗。但是术后残余肿瘤灶的大小受肿瘤灶大小、位置的影响, 能接受满意肿瘤细胞减灭术的患者仅占 42% 左右<sup>[2]</sup>, 大部分无法接受满意肿瘤细胞减灭术的患者预后较差。因此, 化疗是卵巢癌治疗的重要辅助手段。

但传统的静脉化疗全身不良反应较大, 多次化疗后的堆积效应使患者的细胞免疫功能严重失调<sup>[3]</sup>, 患者往往难以耐受。因此, 改变给药途径, 即通过局部或区域性给药, 能大大提高肿瘤区域内化疗药物的浓度, 增加化疗药物对肿瘤细胞的直接细胞毒性作用, 并有效地降低了全身不良反应。随着抗肿瘤药物缓释剂型的技术改进和对给药途径的观念更新, 区域性化疗即腹腔内化疗、髂内动脉灌注化疗、间质化疗等方法, 日益成为治疗卵巢癌的有效方法及手段。而间质化疗是当前研究的热点<sup>[4]</sup>。

所谓间质化疗(interstitial chemotherapy), 是一种局部治疗方法, 兴起于 20 世纪 80 年代, 到 90 年代这一技术逐渐成熟, 且在头颈部、皮肤等恶性肿瘤的治疗中取得了很好的临床效果。即将抗癌药制备成具有缓释作用的给药系统, 经不同方式植入(注入)肿瘤组织、瘤周组织的间质中或肿瘤切除后的瘤床, 从而达到局部组织的持续、高效的药物浓度, 同时降低全身的不良反应。

### 1 理论基础

卵巢癌行肿瘤细胞减灭术后, 盆腔往往仍会有癌组织及亚临床微转移灶残留, 辅以传统的全身静脉化疗, 难以达到局部有效的血药浓度。理想的化疗方法是药物在肿瘤局部呈特异性分布、作用时间长、有效杀灭癌细胞, 且对正常组织的不良反应小<sup>[5]</sup>。卵巢癌具有腹腔种植性转移的生物学特性, 化疗药物经腹腔灌注, 具有局部药物浓度高、药物能与肿瘤直接接触且全身毒性小等优点<sup>[6]</sup>, 但持续时间不够长久, 而间质化疗正好能满足这一要求。

间质化疗制剂是化疗药物和载体组成的混合物, 将这种混合物植入肿瘤内, 利用载体在体内的缓慢降解而达到对化疗药

物的控释作用, 如果释药速度达到恒速释放, 符合零级动力学方程, 即单位时间释放固定量的药物, 同时使药物的释放更具有可预见性, 则成为控释药物(controlled-release of drugs)。可使化疗药物在局部形成持续高浓度, 达到器官靶向治疗的目的, 且延长化疗药物的作用时间。控释药物具有以下优点: (1) 药物浓度平稳, 避免“峰谷现象”; (2) 对半衰期短的药物可减少给药次数而维持药效; (3) 用药安全、有效; (4) 药物可缓慢释放长达几个月甚至几年。控释型抗肿瘤药注入实体瘤内, 使肿瘤组织长时间与高浓度抗肿瘤药接触, 避免了长时间持续静脉用药所带来的不便; 同时, 因为局部用药, 全身正常细胞药物负荷少, 从而将抗肿瘤药物的不良反应控制在最小的程度<sup>[7]</sup>。

作为间质化疗制剂的载体材料需具备自身代谢物无毒、具有足够载药率、最大生物相容性和最小抗原性的特点<sup>[8]</sup>。可分为不可生物降解型和可生物降解型 2 种。常用的不可生物降解型辅料有聚异丁腈基丙烯酸酯、聚甲基异丁烯酸、乙烯-乙基乙酸酯共聚物(E2VAc) 和硅酮(silicone)等。可生物降解型辅料则有淀粉、聚乳酸(PLA), 聚乙醇酸(PGA), 聚乳酸-乙醇酸共聚物(PLGA)、双脂肪酸-癸二酸共聚物(PFAD2SA)等<sup>[9-10]</sup>。壳聚糖因为具有很好的生物相容性、极高的膜亲和性、无毒等优点, 越来越受到人们的重视, 壳聚糖能够提高溶解度低的药品的溶解度<sup>[11]</sup>。加拿大 Laval 公司开发研制了一种以壳聚糖为载体的给药系统, 在常温下呈液态, 在体温下呈固态, 其在体内的降解无需催化剂<sup>[12]</sup>。

间质化疗所采用的植入式化疗药物控释剂体积较小, 被植入的部位不会引起肿瘤内明显的压力改变, 可在较长时间内以一定的速率持续地释放药物, 形成局部药物高浓度, 药物在肿瘤组织内的有效浓度维持足够长时间(AUC), 并在浓度梯度作用下向周围逐渐扩散, 然后经血液和淋巴系统参与全身循环<sup>[13]</sup>, 这样肿瘤部位的肿瘤细胞被高浓度的化疗药物大量杀死, 血液和淋巴系统中的肿瘤细胞也会被化疗药物所抑制, 可明显提高化疗的治疗效果, 并显著减少对患者的不良反应<sup>[14]</sup>。

### 2 间质化疗在卵巢癌治疗中的研究

Vassileva 等<sup>[15]</sup>做了持续与间断给予紫杉醇作用于卵巢癌细胞增殖效果对比研究发现, 持续给药组, 肿瘤细胞凋亡的百分比显著增加, 而对照组和间断给药组, 无明显变化; 在体内体外的研究中, 间断给药明显增加肿瘤复发率, 然而持续给药抑

制肿瘤增长,持续给予紫杉醇通过抑制肿瘤复发而增加卵巢癌对化疗的反应。

Vassileva 等<sup>[16]</sup>利用生物发光影像技术对卵巢癌小鼠腹腔内注入的缓释释放的紫杉醇 PTX(ePc)的临床前疗效研究发现,与间断使用紫杉醇相比,PTX(ePc)明显的抑制肿瘤的增殖,降低肿瘤的重量,加强癌细胞死亡,延长小鼠存活时间。该研究为植入缓释紫杉醇加强治疗效果提供了依据,可在临床上使患者获益。

Lu 等<sup>[17]</sup>报道了装载紫杉醇的微球(TPM)腹腔给药治疗卵巢癌小鼠的研究,TPM 置于腹腔内肿瘤表面,与以往的紫杉醇乳剂比较,肿瘤表面的浓度可高达 16 倍,肠道的毒性降低,小鼠体质量下降减少,TPM 显示出更强的治疗效用(生存期延长,治愈率提高),且运用更加方便,用药次数减少。

Vassileva<sup>[18]</sup>对腹腔内分别植入缓释紫杉醇与紫杉醇乳剂 PTX(CrEL)进行安全性、毒性、生物相容性、抗肿瘤效用方面进行比较研究发现,卵巢癌小鼠植入 PTX(ePc)无明显毒性表现,植入局部无炎性改变和纤维化,相比之下,接受 PTX(CrEL)则出现明显毒性,腹膜器官形态异常,肝脏的炎性改变,PTX(CrEL)的最大耐受剂量为每周 20 mg/kg,而 PTX(ePc)则可高达 280 mg/kg。

Lu 等<sup>[19]</sup>对腹腔内注入紫杉醇纳米颗粒(PLA)作用于卵巢癌小鼠的机制研究发现,PLA 与 PTX 在试管内具有相同的细胞毒性,在卵巢癌小鼠中,PLA 明显减少肿瘤的质量及腹水量,并诱导肿瘤细胞凋亡,同时抑制细胞增殖及蛋白质 mRNA 的表达,并且在给药 48 h 后,腹腔注入 PLA 后的盆腔淋巴结内紫杉醇浓度是注入 PTX 的 20 倍,结果说明,腹腔注入 PLA 更加安全且具有淋巴结靶向性。

陈峥峥和凌斌<sup>[20]</sup>研究了植入用 5-氟尿嘧啶(5-Fu)缓释剂局部埋植化疗用于治疗卵巢癌腹膜后转移的可行性。结果显示腹膜后局部埋植组较腹腔给药组瘤体积明显减小,体质量减轻,荷瘤鼠生存状态提高。证明腹膜后局部埋植 5-Fu 缓释剂对卵巢癌腹膜后转移具有明显的治疗效果。

Armstrong 等<sup>[21]</sup>用装载紫杉醇的 TPM 腹腔注入治疗复发性卵巢癌的 I 期临床试验,该研究选择了 12 例患有复发性卵巢癌或持续性卵巢癌的患者,仅 1 例患者在第 2 周期接受 900 mg/m<sup>2</sup> 出现由腹痛、肠梗阻的不良反应,而其余患者接受高达 1 200 mg/m<sup>2</sup> 的剂量未出现不良反应。结果显示,持续释放的紫杉醇作用至少可达 8 周,就毒性而言,血浆中的紫杉醇浓度则大大降低,患者腹腔注入紫杉醇微球的耐受剂量可高达 1 200 mg/m<sup>2</sup>。

### 3 展 望

卵巢癌是死亡率最高的妇科恶性肿瘤,患者经多次化疗后常常难以耐受化疗不良反应。间质化疗能够提高肿瘤局部的化疗药物浓度,充分发挥化疗药物的作用,同时因为进入全身的药物量小,不增加化疗药物的全身毒性,所以,卵巢癌的局部化疗引起越来越多学者的重视。

针对卵巢癌的间质化疗,一系列动物实验研究都取得了很好的结果,提示间质化疗在临床上的有效应用,会成为改善晚期卵巢癌预后的有力手段。

但是,间质化疗在卵巢癌的临床应用研究中还处于起步阶段,有许多问题需要解决。重复给药是卵巢癌间质化疗方面需要解决的最关键问题。间质化疗在头颈、皮肤等部位肿瘤的治疗中之所以取得很好的临床效果,其原因就是可以重复给药,直到达到理想的肿瘤控制。卵巢位于盆腔,重复用药存在很大

的困难,这也是卵巢癌间质化疗临床应用研究较少的主要原因。作者认为,术中在瘤体内埋植导管,术后重复给药;在内镜或影像引导下反复穿刺给药,或可成为解决这一问题的有效手段。

间质化疗如何与放射治疗、全身化疗以及其他治疗方法相结合,也是需要加以解决的问题。还需要进行大样本的随机对照研究,以明确间质化疗在卵巢癌综合治疗中的地位。与全身化疗一样,重复多次的间质化疗可能会出现肿瘤耐药,这一问题也需要研究加以解决。尽管把间质化疗有效地应用于卵巢癌的临床治疗面临许多难题,随着新型生物材料和抗癌药物的不断出现,控缓释给药系统理论和技术的进步,间质化疗会成为治疗卵巢癌的重要手段之一。

### 参考文献:

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006 [J]. CA Cancer J Clin, 2006, 56(2): 106.
- [2] Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: A Meta-Analysis [J]. J Clin Oncol, 2002, 20(5): 1248.
- [3] 颜萍, 何畏. 化疗对卵巢癌患者免疫功能的影响 [J]. 重庆医学, 2002, 31(7): 597.
- [4] Weinberg BD, Ai H, Blanco E, et al. Antitumor efficacy and local distribution of doxorubicin via intratumoral delivery from polymer millirods [J]. J Biomed Mater Res A, 2007, 81(1): 161.
- [5] Rapoport N. Combined cancer therapy by micellar-encapsulated drug and ultrasound [J]. Int J Pharm, 2004, 277(122): 155.
- [6] 杨双, 王晓晖, 林晓华. 紫杉醇联合顺铂不同给药途径对晚期卵巢癌疗效的影响 [J]. 广东医学, 2010, 31(5): 646.
- [7] Rapoport N, Gao Z, Kennedy A. Multifunctional nanoparticles for combining ultrasonic tumor imaging and targeted chemotherapy [J]. J Natl Cancer Inst, 2007, 99(14): 1095.
- [8] Nasongkla N, Wiedmann AF, Bruening A, et al. Enhancement of solubility and bioavailability of beta-lapachone using cyclodextrin inclusion complexes [J]. Pharm Res, 2003, 20(10): 1626.
- [9] Kan P, Lin XZ, Hsieh MF, et al. Thermogelling emulsions for vascular embolization and sustained release of drugs [J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2005, 75(1): 185.
- [10] Blanco E, Qian F, Weinberg B, et al. Effect of fibrous capsule formation on doxorubicin distribution in radiofrequency ablated rat livers [J]. J Biomed Mater Res, 2004, 69(3): 398.
- [11] Sinha VR, Singla AK. Chitosan microspheres as a potential carrier for drugs [J]. Int J Pharm, 2004, 274(1): 1.
- [12] Ruel-Gariépy E, Shive M, Berada M, et al. A thermosensitive chitosan-based hydrogel for the local delivery of paclitaxel [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2004, 57(1): 53.
- [13] Qian F, Stowe N, Liu EH, et al. Quantification of in vivo doxorubicin transport from PLGA millirods in thermoab-

- lated rat livers[J]. *J Control Release*, 2003, 91(1):157.
- [14] Ahmed M, Liu Z, Lukyanov AN, et al. Combination radio-frequency ablation with intratumoral liposomal doxorubicin: effect on drug accumulation and coagulation in multiple tissues and tumor types in animals[J]. *Radiology*, 2005, 235(2):469.
- [15] Vassileva V, Allen CJ. Effects of sustained and intermittent paclitaxel therapy on tumor repopulation in ovarian cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(3):630.
- [16] Vassileva V, Moriyama EH. Efficacy assessment of sustained intraperitoneal paclitaxel therapy in a murine model of ovarian cancer using bioluminescent imaging[J]. *Br J Cancer*, 2008, 99(12):2037.
- [17] Lu Z, Tsai M. Tumor-penetrating microparticles for intraperitoneal therapy of ovarian cancer[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 327(3):673.
- [18] Vassileva V, Grant J. Novel biocompatible intraperitoneal
- drug delivery system increases tolerability and therapeutic efficacy of paclitaxel in a human ovarian cancer xenograft model[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2007, 60(6):907.
- [19] Lu H, Li B. Paclitaxel nanoparticle inhibits growth of ovarian cancer xenografts and enhances lymphatic targeting[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2007, 59(2):175.
- [20] 陈峥峥, 凌斌. 5-Fu 缓释剂局部埋植治疗卵巢癌腹膜后转移的实验研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2005, 40(6):538.
- [21] Armstrong DK, Fleming GF. A phase I trial of intraperitoneal sustained-release paclitaxel microspheres (Paclimer) in recurrent ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study[J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 103(2):391.

(收稿日期:2010-01-09 修回日期:2010-02-13)

· 综 述 ·

## 肺动脉栓塞的腔内治疗进展

熊 丁 综述, 代远斌 审校

(重庆医科大学附属第一医院血管外科 400016)

**关键词:** 肺动脉; 深静脉血栓; 腔内治疗; 栓塞; 肺栓塞

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.20.054

**中图分类号:** R563.505

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1671-8348(2010)20-2818-03

肺动脉栓塞(pulmonary embolism, PE)是栓子阻塞肺动脉或其分支,引起肺循环障碍的临床和病理生理综合征。据文献报道 60%~70%的 PE 为深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)栓子脱落导致的具有高死亡率的并发症<sup>[1]</sup>, 未经治疗的急性 PE 死亡率达 30%, 而通过充分治疗死亡率可降至 2%~8%<sup>[2]</sup>。肝素抗凝是急性 PE 治疗基础, 同时抗凝、溶栓、栓子切除等构成 PE 的治疗体系<sup>[3]</sup>。目前, 血管外科腔内治疗技术迅猛发展, 为 PE 的治疗提供了微创、及时、有效的选择。

### 1 腔内治疗优势

在临床上导致 PE 死亡的主要原因是急性大块肺栓塞造成的急性肺动脉高压, 导致致命的循环衰竭, 而肺动脉压与栓塞面积的大小和范围成正相关<sup>[4]</sup>, 治疗的关键是在尽可能短的时间内打通被阻塞的中央动脉, 降低肺动脉压, 恢复正常血流动力学。PE 的腔内治疗是指通过血管腔内技术迅速增加肺灌流量, 降低肺动脉压, 缓解症状, 防止心力衰竭。其理论基础是外周肺动脉的总横截面积是主肺动脉的 4 倍多, 外周肺动脉的肺血管床容积是主肺动脉的 2 倍多, 因此, 即使全部中央血栓碎解后进入周围分支重新分配, 也可以降低肺动脉压, 改善血流动力学, 显著增加总肺血流量和改善右心室功能。抗凝、溶栓是常规治疗方案, 但是可能因全身用药剂量过大, 可引起出血等严重并发症<sup>[5]</sup>, 特别是术前、创伤、肿瘤患者; 外科治疗采用肺动脉切开取栓及血栓内膜剥脱或肺移植, 主要针对慢性 PE 并发肺动脉高压、右心力衰竭患者, 其手术风险及死亡率均较高, 术后死亡率高达 30%<sup>[6-7]</sup>; 腔内治疗特点在于创伤干扰小、操作安全和迅速有效。而 PE 患者一般起病急、症状重、基础疾病多, 因此 PE 的腔内治疗具有明显的优势。

### 2 腔内治疗指征

对于 PE 患者, 腔内治疗的指征包括: (1) 急性 PE 临床出现严重的呼吸困难、发绀、全身循环衰竭、休克甚至昏迷等症状, 所谓急性 PE 是指首发症状到接受介入治疗的时间间隔小于 15 d<sup>[8]</sup>; (2) 全身溶栓治疗禁忌或全身溶栓治疗无效者; (3) 开胸手术禁忌、术后再发、不愿意手术或无手术条件者; (4) 高龄、既往有心肺疾病患者; (5) 肺动脉平均压为 3.33~6.67 kPa。如果肺动脉平均压高于 6.67 kPa 提示为慢性 PE, 不适合介入治疗。

### 3 腔内治疗方法

**3.1 腔静脉滤器植入** 腔静脉滤器(vena cava filter, VCF)本身对 PE 治疗不具备直接的作用, 但是针对 DVT 能有效拦截脱落的血栓而预防 PE 发生, 并对已经存在的 PE, VCF 的植入可阻止 PE 的继续发展。需注意的是, 滤器仅能避免大块血栓栓塞, 防止致死性肺栓塞, 不能阻止能通过滤器的小血栓。VCF 的应用使下肢 DVT 脱落造成的 PE 由 60%~70%降至 0.9%~5.6%, 2007 年美国 VCF 使用量已达 21.3 万, 并以每年 16% 的比例上升<sup>[9]</sup>。VCF 分为可回收型和不可回收型, 目前临床上比较关注可回收型滤器, 常见的型号包括: Günther Tulip filters(COOK)、Celect filters、OptEas filters(Cordis)、G2 filters(Bard)、ALN filters(ALN)等。可回收型滤器的临床适应症与永久性滤器相近。其绝对指征是: (1) 在抗凝治疗过程中血栓再次发生; (2) 有抗凝治疗禁忌; (3) 抗凝治疗存在并发症。以下几种情况可作为其相对指征: (1) 中央型 DVT; (2) 肢体近侧的漂浮血栓; (3) 大面积的 PE 的治疗; (4) 预防性应用于创伤、晚期肿瘤、血管重建术、长时间制动状态及血液高凝