

瘤体内注射卡铂和消痔灵对荷瘤鼠的抗肿瘤作用及其毒性

朱玉云 高允华¹ 赵晓民 李 娟 高允生 秦庆亮²(泰安 271000 泰山医学院药理学教研室;¹泰安 271000 山东省生物制品研究所;²泰安 271000 泰山医学院附属医院肿瘤科)

摘要 目的:观察瘤内注射(it)卡铂(CBP)和消痔灵(XZL)的抗肿瘤作用。方法:选用小鼠 S_{180} 实体瘤模型,it XZL、it及静脉注射(iv)CBP治疗,测定各组小鼠的瘤重、体重、脾指数和胸腺指数。结果:与生理盐水(NS)组比较,iv CBP 30 mg/kg、it XZL 10 ml/kg和it CBP 30、60 mg/kg的抑瘤率分别为20.23%、25.6%、27.4%和41.9%,脾指数变化分别为-41.0%、13.2%、-28.4%和-49.2%,胸腺指数变化分别为-8.5%、33.0%、-5.3%和-12.8%。结论:it CBP和XZL均有抗肿瘤作用。CBP降低荷瘤鼠免疫器官指数,而XZL则增加荷瘤鼠免疫器官指数。

关键词 卡铂;消痔灵;抗肿瘤作用;瘤内注射;免疫器官;毒性

The antitumor effects and toxicity of carboplatin and Xiaozhiling administered intratumorally in mice with tumor

Zhu Yuyun(Zhu YY), Gao Yuhua(Gao YH), Zhao Xiaomin(Zhao XM), *et al*(Department of Pharmacology, Taishan Medical College, Taian 271000)

ABSTRACT **OBJECTIVE:**To observe the antitumor effects and toxic reaction of carboplatin and Xiaozhiling after intratumor administration in mice with solid S_{180} tumor. **METHODS:**30 and 60 mg/kg carboplatin to 10 ml/kg xiaozhiling were administered intratumorally and 30 mg/kg carboplatin intravenously every three day for one week in mice with transplanted tumor. The weights of tumor and body, the index of spleen and thymus gland were measured. **RESULTS:**Compared with normal saline group, the growth of tumor in 30, 60 mg/kg carboplatin-treated and 10 ml/kg xiaozhiling groups was all inhibited, with inhibitory rates of 27.4%, 41.9% and 25.6%, respectively. The indexes of spleen were decreased by 38.6% and 49.8%, and thymus gland 4.9% and 14.2% in mice treated with 30 and 60 mg/kg carboplatin, while the indexes of spleen and thymus gland in mice treated with Xiaozhiling were increased by 13.2% and 33.5%, respectively. The average mouse weights had no significant difference in every group. **CONCLUSION:** Carboplatin and xiaozhiling showed significant antitumor effects when injected intratumorally. The indexes of immune organs was decreased by carboplatin, while increased by Xiaozhiling.

KEY WORDS carboplatin, Xiaozhiling, antitumor effect, intratumor injection, immune organs, toxicity

肿瘤瘤体内局部化疗,可增强抑瘤作用,减轻全身化疗引起的毒副反应^[1,2]。卡铂(Carboplatin, CBP)属第2代铂类广谱抗癌药,临床用于多种肿瘤的治疗。消痔灵(Xiaozhiling, XZL)为治疗痔疮的局部用药,可使痔核硬化坏死^[3],推测其可能具有局部抗肿瘤作用。本文采用瘤体内注射(it)法,对CBP和XZL的局部抗肿瘤作用作了初步实验研究,并与静脉注射(iv)CBP组进行了比较。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 动物与瘤种 昆明种小鼠,♀♂各半,体重18~22 g(山东省卫生防疫站实验动物中心)。 S_{180} 腹水型瘤种(山东省医学科学院基础医学研究所)。

1.1.2 药品 卡铂粉针剂(山东齐鲁制药厂,批号:9608055);5%葡萄糖注射液(山东德州制药厂,批号:9703042);0.9%氯化钠注射液(山东临淄制药厂,批号:9603033);消痔灵注射液(济南永宁制药股份有限公司,批号:950220)。

卡铂用5%葡萄糖注射液配成3和6 mg/ml的溶液,供实验用。

1.2 实验方法

1.2.1 瘤细胞悬液的制备 取腹腔传代 S_{180} 瘤种8日龄小鼠,以无菌技术抽取腹水,用3倍量NS稀释,混匀备用^[4]。

1.2.2 肿瘤接种与分组 取小鼠110只,于每鼠右腋皮下注射瘤细胞悬液0.2 ml。接种第2天,按性别和体重随机分为6组。第1组10只,不作任何处理,用于观察药物治疗前肿瘤生长情况和脏器指数。第2~6组每组20只,分别it NS 10 ml/kg、XZL 10 ml/kg、CBP 30 mg/kg、CBP 60 mg/kg和iv CBP 30 mg/kg。

1.2.3 给药与观察方法 第1组于接种肿瘤后第6天处死,测定瘤体、胸腺和脾的重量。第2~5组分别于接种肿瘤后第6、9和12天各给药一次,每次均由3个位点作it。第6组分别于接种肿瘤后第6、9和12天各iv一次。第12天处死小鼠,测定瘤体、胸腺和脾的重量。实验期间定期称取小鼠体重。计算各组的抑瘤率和脏器指数^[5]。

1.2.4 统计学处理 结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。

2 实验结果

2.1 化疗前瘤重与脏器指数

第1组小鼠于第6天处死,测得体重和瘤重分别为(22.60±2.42)g和(0.6816±0.2126)g,脾和胸腺指数分别为(8.51±1.83)和(2.54±0.45)mg/g体重。

2.2 抗肿瘤作用

第12天时,NS组的瘤重为药前对照组的2.3倍,表明瘤体生长良好。与NS组比较,iv和it CBP及it XZL均有明显的抗肿瘤作用。结果见表1。

2.3 对免疫器官的影响

与药前对照组比较,NS组的脾指数无明显改变,胸腺指数则明显降低,表明胸腺指数与鼠龄密切相关。与NS组比较,it CBP对脾指数和胸腺指数呈剂量依赖性抑制作用,但对胸腺指数的抑制无统计学意义。与iv相同剂量的CBP比较,

表2 CBP和XZL it对脾和胸腺指数的影响/ n=20

药物与剂量	给药途径	脾指数/ mg·g ⁻¹		胸腺指数/ mg·g ⁻¹	
		x±s	增加率/ %	x±s	增加率/ %
NS 10 ml·kg ⁻¹	it	9.56±2.15	-	0.94±0.34	-
CBP 30 mg·kg ⁻¹	iv	5.64±1.69	-41.00 ^{*1}	0.86±0.30	-8.5
CBP 30 mg·kg ⁻¹	it	6.84±1.82	-28.4 ^{*1,*2}	0.89±0.27	-5.3
CBP 60 mg·kg ⁻¹	it	4.86±1.59	-49.2 ^{*1}	0.82±0.32	-12.8
XZL 10 ml·kg ⁻¹	it	10.82±2.14	13.2 ^{*3}	1.25±0.42	33.0 ^{*4}

注:与NS组比较,*¹ P<0.001,*³ P<0.05,*⁴ P<0.01;与iv CBP 30mg/kg组比较,*² P<0.05

2.4 对体重的影响

与药物治疗前比较,NS组的体重增加10.2%。it XZL和CBP两个剂量组的体重变化分别为-0.2%,-1.3%和-5.0%,iv CBP组的体重变化为-3.4%,均无统计学意义。

3 讨论

3.1 恶性肿瘤局部化疗的优点,近年来已受到人们的关注。文献资料表明,给犬大剂量腹腔注射卡铂,4h腹腔内药物浓度比血药浓度高139倍^[6]。目前临床已应用卡铂腹腔给药治疗卵巢恶性肿瘤^[7]。胃癌及其他上消化道肿瘤患者内镜下瘤体内注射卡铂,其血药浓度显著低于全身化疗组,完全缓解率及总有效率明显提高,骨髓抑制发生率显著降低^[1,2]。本研究结果表明,卡铂瘤内注射具有明显的抗肿瘤作用,对小鼠S₁₈₀实体瘤的抑瘤率呈剂量依赖性。在相同剂量(30mg/kg)下,卡铂瘤内注射的抑瘤率高于全身化疗组,而对脾指数的抑制作用则明显减轻。将卡铂瘤内注射剂量加倍(60mg/kg),其抗肿瘤作用明显增强,而对脾指数的抑制作用仅与静注30mg/kg卡铂相当。提示局部化疗能在减轻全身毒性反应的条件下,较好地发挥抗肿瘤作用。有利于通过增加局部化疗的用药剂量,进一步提高化疗效果。

3.2 XZL注射液主要用于内痔的治疗,可使注射局部的血液循环减少,导致痔核硬化坏死,对内痔具有良好的疗效^[3]。

表1 CBP和XZL it的抗肿瘤作用/ n=20

药物与剂量	给药途径	瘤重/ x±s,g	抑瘤率/ %
NS 10 ml·kg ⁻¹	it	1.5737±0.3612	-
CBP 30mg·kg ⁻¹	iv	1.2554±0.4109	20.23 ^{*1}
CBP 30mg·kg ⁻¹	it	1.1423±0.4519	27.4 ^{*2}
CBP 60mg·kg ⁻¹	it	0.9148±0.4752	41.9 ^{*3,*4}
XZL 10ml·kg ⁻¹	it	1.1714±0.4230	25.6 ^{*2}

注:与NS组比较,*¹ P<0.05,*² P<0.01,*³ P<0.001;与iv CBP 30mg/kg组比较,*⁴ P<0.05

it CBP对脾指数和胸腺指数的抑制作用减轻。XZL与NS组比较,能明显增加脾指数和胸腺指数。结果见表2。

本文试用XZL局部治疗小鼠S₁₈₀实体瘤,具有一定的抗肿瘤活性,其抑瘤率与30mg/kg卡铂组相似,但不抑制荷瘤鼠的免疫功能。与NS组比较,XZL能增加脾和胸腺指数,提示其具有增强免疫功能的活性。XZL的抗肿瘤作用和免疫增强活性及其应用价值,值得进一步研究和开发。

参考文献

1 秦庆亮,胡建功,童瑞田,等.胃癌瘤体注射卡铂血药浓度与临床相关性研究.中华消化内镜杂志,1998,15(3):167.
2 秦庆亮,童瑞田,胡建功,等.内镜下瘤体注射加全身联合化疗治疗上消化系统肿瘤.泰山医学院学报,1994,15(2):153.
3 史兆歧.消痔灵注射液治疗三期内痔的体会.中医杂志,1980,7:24.
4 周金熙,陈瑞婷.抗肿瘤药物实验法.见:徐叔云,卞如谦,陈修主编.药理实验方法学.第2版.北京:人民卫生出版社,1991:1424.
5 胡月娟.影响非特异性免疫功能的实验方法.见:李仪奎主编.中药药理实验方法学.第1版,上海科学技术出版社,1991:155.
6 王娟,陈俊青.卡铂腹腔化疗药代动力学实验研究.中华肿瘤杂志,1994,16:196.
7 张健,韩克,江森.卡铂在卵巢恶性肿瘤腹腔化疗的应用.中国医院药学杂志,1996,16(3):106.