

· 论 著 ·

# 纳米碳吸附 5-氟尿嘧啶在大肠癌淋巴化疗中的临床研究

矫树华, 刘鹏亮, 史继伟, 温艳惠

〔摘要〕 目的 探讨纳米碳吸附 5-氟尿嘧啶(5-Fu)在大肠癌淋巴化疗中的应用。方法 将 58 例大肠癌随机分为两组, 观察组 30 例和对照组 28 例。观察组在术前经肠镜在癌灶周围注射纳米碳 5-Fu 混合液, 术中根据淋巴结黑染情况标记指导大肠癌根治术的淋巴结清扫, 对照组不经处理; 两组均行大肠癌根治及淋巴结清扫术。结果 观察组术中可见淋巴结有不同程度的黑染, 两组平均每例清除的淋巴结数量及清除转移淋巴结的坏死数量, 观察组均显著高于对照组 ( $P < 0.05$ )。结论 术前注射纳米碳 5-Fu 混悬液具有提高淋巴结清扫的数量和提高淋巴化疗功效的双重作用。

〔关键词〕 大肠癌; 淋巴化疗; 转移; 纳米碳

〔中图分类号〕 R735.34 〔文献标志码〕 A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2014.01.005

## The clinical application of nano-carbon loaded 5 Fluorouracil in the colorectal cancer of lymphatic chemotherapy

JIAO Shu-hua, LIU Peng-liang, SHI Ji-wei, WEN Yan-hui. Digestive Department, the Fourth Hospital of China Medical University, Shenyang 110005, Liaoning, China

〔Abstract〕 Objective To investigate the tracing value of nano-carbon loaded 5-Fu for lymphatic visualization and its curative effect in the lymphatic chemotherapy of colorectal cancer. Methods fifty-eight cases of colorectal cancer were randomized into 2 groups: experimental group ( $n = 30$ ), control group ( $n = 28$ ). The experimental group injection the nano carbon 5-Fu mixture before the preoperative colonoscopy. According to the Intraoperative lymph blacking marker in colorectal cancer radical mastectomy guidance lymph node dissection, both groups underwent colorectal cancer and lymph node dissection. Results Various degrees of stained lymph nodes were seen in experimental group. The necrosis rates of eliminated lymph nodes in two groups were respectively, experimental group were significantly higher than control group ( $P < 0.05$ ). Conclusion Local injection nano carbon 5-Fu mixture around the tumor have both effects of guidance to lymph node dissection and lymphatic chemotherapy.

〔Key words〕 colorectal cancer; lymphatic chemotherapy; transfer; nano-carbon

大肠癌是消化系统常见恶性肿瘤之一, 在发展中国家, 其发病率呈逐年上升趋势<sup>[1]</sup>。约 60% 的大肠癌在初诊时已有转移<sup>[2]</sup>, 淋巴转移是造成术后肿瘤复发及死亡的重要原因之一。目前针对转移淋巴结主要采用手术清扫的方法, 但极易遗漏微小的转移淋巴结, 可能导致肿瘤复发与转移<sup>[3]</sup>。传统的静脉给药全身化疗由于在局部淋巴结中药物浓度很低, 不能完全解决淋巴结转移的问题, 而且还可能出现严重的患者不能耐受的不良反应, 因此淋巴靶向化疗成为了研究的热点<sup>[4]</sup>。淋巴靶向化疗既可显著提高局部淋巴结内的药物浓度, 延长其作用时间, 又可减少进入血循环的药物剂量, 降低毒副作用, 可使这一问题得到部分或完全解决。纳米碳具有很强

的淋巴趋向性, 用于局部注射使区域淋巴结黑染, 可以指导手术时的淋巴清扫, 因此日益引起广大学者的重视。淋巴化疗又称淋巴结靶向化疗<sup>[3]</sup>, 是利用淋巴系统具有吞噬大分子物质和微粒的特性, 将化疗药物与载体结合即物理包裹或吸附, 经局部注射给药进入淋巴系统, 利用淋巴回流较慢的特点, 使区域淋巴结内较长时间维持抗癌药物的高浓度, 从而有效杀伤淋巴系统内的肿瘤细胞, 而且药物不进入血循环, 降低了化疗不良反应。淋巴靶向化疗现已在胃癌、乳腺癌及妇科恶性肿瘤等的治疗中得到了广泛应用。本文以纳米碳吸附 5-氟尿嘧啶(5-Fu)在大肠癌淋巴化疗中疗效较好, 现报告如下。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 58 例行大肠癌根治手术的患者(排除有严重心、肺、肝、肾及内分泌功能障碍、术前接受过放化疗及有出血倾向或高凝状态的患者)采用随机数字表法分为两组: 观察组( $n = 30$ )和对照

基金项目: 辽宁省科技厅科学技术研究项目(2010225032); 辽宁省教育厅科学技术研究项目(L2010680)  
作者单位: 110005 辽宁沈阳, 中国医科大学附属第四医院 消化科  
通讯作者: 温艳惠, E-mail: cmu4h\_wyh@126.com

组( $n=28$ )。观察组男 17 例,女 13 例,年龄( $59.4 \pm 8.3$ )岁。对照组男 16 例,女 12 例,年龄( $54.1 \pm 9.2$ )岁。全部患者术前均经纤维结肠镜及病理学检查确诊为大肠癌,术后临床病理分期(Dukes):观察组:A 期 1 例、B 期 11 例、C 期 14 例、D 期 4 例;对照组:A 期 2 例、B 期 8 例、C 期 15 例、D 期 3 例。两组性别、年龄等一般资料分布均衡( $P>0.05$ ),具有可比性。

**1.2 纳米碳 5-Fu 混合液的制备** 称取纳米碳 50 mg(重庆莱美药业股份有限公司,0.5 ml;25 mg),5-Fu 500 mg(山西普德药业有限公司,0.25 g/支)。将 5-Fu 放入试管中,加纯化水 5 ml,超声 5 min。待晶体完全溶解后,加入 50 mg 纳米碳,漩涡 1 min 使之充分混匀,然后将试管置于水浴超声器中,超声振荡 25 min,制成纳米碳 5-Fu 混悬液。

**1.3 注射及病理检查** 观察组:术前 1 周,纤维结肠镜下于癌周 1 cm 黏膜下注入纳米碳 5-Fu 0.5 ~ 1.0 ml/点,4 点/例;遵循先里后外、先下后上的注射次序。术后仔细检查切除的各组淋巴结标本,分别标记黑染及未黑染的淋巴结数目,做病理检查,观察淋巴结转移情况。

**1.4 统计学处理** 收集的数据采用 SPSS 13.0 统计软件进行处理。计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组淋巴结清扫数目比较** 纳米碳 5-Fu 混悬液注射至癌灶周围,周边组织及淋巴管黑染,淋巴结色泽浓缩,即使是系膜根部的淋巴结也清晰可辨;手术中将黑染区域一并切除,术后亦易于标本中切去淋巴结。术中观察组均可观察到淋巴结广泛黑染,平均每例清除 13.7 个淋巴结( $411/30$ ),明显高于对照组 7.5 个淋巴结( $210/28$ )( $P<0.05$ )。患者术后 3 例当天发热,未行特殊处理,自行缓解,余未见全身不良反应。

**2.2 观察组淋巴结黑染情况** 观察组共清除 411 个淋巴结中有 269 个黑染,黑染度为 65.45%。各站淋巴结黑染度分别为 N1 站:56.13% ( $87/155$ ); N2 站:72.22% ( $143/198$ ); N3 站:67.24% ( $39/58$ )。第一站淋巴结黑染度明显低于第二、三站( $P<0.05$ ),可能与癌瘤浸润生长,周围正常组织被不规则分割,局部注射纳米碳混悬液不能均匀扩散有关,另外术中注射纳米碳 5-Fu 混悬液易使远处淋巴结黑染,显示常规手术中不易发现的淋巴结,从而提高了第二、三站的淋巴结清除率。

**2.3 转移淋巴结的变性坏死情况** 观察组的淋巴结转移率为 43.31% ( $178/411$ );178 枚转移淋巴结中,伴变性坏死的有 147 个,坏死率为 82.58% ( $147/178$ );其淋巴结内肿瘤细胞的变性、坏死均位于病灶深处,呈大片状,不易见到细胞核和细胞形态。对照组的淋巴结转移率为 40.48% ( $85/210$ );85 枚转移淋巴结中,伴变性坏死的有 44 个,坏死率为 51.76% ( $44/85$ );淋巴结内转移的肿瘤细胞表面呈小灶性的、不完全的变性坏死,较易见到细胞核和细胞形态,两组比较差异显著( $P$  均  $<0.05$ )。

## 3 讨论

淋巴结转移是消化系统肿瘤包括大肠癌转移的重要方式。对淋巴结进行系统性、预防性、区域性清扫是大肠癌根治术的关键步骤之一。在大肠癌根治术中,部分区域淋巴结不可能整块切除,只能单个剔除,术中对于直径  $<3$  mm 的淋巴结不易识别,另外区域淋巴管肉眼无法识别,难以保证清扫的彻底性,因此应用纳米碳染色对治疗具有明显优势。

对于理想的术中淋巴示踪剂的选择,应选择具有显色时间短,术中维持时间较长,显色清晰,便于识别,使用简便,来源广泛价廉,无不良反应,具有抗癌作用等特点的示踪剂。

各类淋巴示踪剂各有其特点,相当一部分的研究<sup>[5-7]</sup>提示纳米碳颗粒的示踪效果在一定程度上优于其他示踪剂。纳米碳 5-Fu 混悬液作为淋巴示踪剂,使用简便,来源广泛,价廉,具有高度的淋巴系统趋向性<sup>[8]</sup>。纳米碳 5-Fu 混悬液注射到肿瘤组织局部后,巨噬细胞将其视为异物吞噬。由于纳米碳 5-Fu 混悬液团粒粒径平均为 150 nm,大于毛细血管内皮细胞间隙,并小于毛细淋巴管内皮细胞间隙,且淋巴管基膜发育不完全,故纳米碳不易进入血管,而迅速进入淋巴管并滞留集聚在淋巴结。纳米碳结构亦为多孔蜂窝样,可以很好地吸附化疗药物,在淋巴组织内滞留时间长,其具有多孔蜂窝样结构,表面积可达  $1480 \text{ m}^2/\text{g}$ ,具有超大的吸附面积和超强的吸附能力,对多种抗癌药物有高吸附性<sup>[9]</sup>。进入淋巴结的纳米碳缓慢释放抗癌药物,使其周围游离的抗癌药物始终维持一定的浓度,这种功能缓释性<sup>[10]</sup>,也是纳米碳的最大特点。

国外学者对大肠癌的淋巴化疗取得了一定的成果,我国对大肠癌淋巴化疗的研究近年来也逐渐取得一些成绩。Toma 等<sup>[11]</sup>在行结直肠癌淋巴清扫时,用活性炭粒检测 18 例无肉眼淋巴转移大肠癌的

(下转第 39 页)

tes-2011[J]. Diabetes Care, 2011, 34(suppl 1):11-61.

[2] Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine[J]. Nephron, 1976, 16(1):31-41.

[3] Ahola AJ, Saraheimo M, Forsblom C, et al. Health-related quality of life in patients with type 1 diabetes-association with diabetic complications (the FinnDiane Study)[J]. Nephrol Dial Transplant, 2010, 25(6):1903-1908.

[4] Zhao Y, Ye W, Boye KS, et al. Prevalence of other diabetes-associated complications and comorbidities and its impact on health care charges among patients with diabetic neuropathy[J]. J Diabetes Complications, 2010, 24(1):9-19.

[5] Ahola AJ, Saraheimo M, Forsblom C, et al. The cross-sectional associations between sense of coherence and diabetic microvascular complications, glycaemic control, and patients' conceptions of type 1 diabetes[J]. Health Qual Life Outcomes, 2010, 8(2):142.

[6] 宋效成, 岳丽, 沈雅庭, 等. 糖尿病肾病的发生与防治[J]. 东

南国防医药, 2008, 10(5):361-363.

[7] Bosman DR, Winkler AS, Marsden JT, et al. Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy[J]. Diabetes Care, 2001, 24(3):495-499.

[8] 李海斌, 杨生健, 蔡春茂, 等. 甲钴胺和银杏叶联合治疗老年糖尿病周围神经病变 22 例[J]. 东南国防医药, 2011, 13(4):362.

[9] Davies M, Brophy S, Williams R, et al. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2006, 29(7):1518-1522.

[10] Valiatti FB, Crispim D, Benficia C, et al. The role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis and diabetic retinopathy[J]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2011, 55(2):106-113.

(收稿日期:2013-06-08;修回日期:2013-08-15)

(本文编辑:潘雪飞; 英文编辑:王建东)

(上接第 19 页)

前哨淋巴结, 检测率达 94.4%, 结果显示活性炭是检测前哨淋巴结的良好示踪剂, 采用活性炭行大肠癌前哨淋巴区域清扫是可行的。孟强等<sup>[12]</sup>通过研究直肠癌淋巴结转移状态对淋巴化疗和区域缓释化疗药物聚集浓度的影响表明, 不论淋巴化疗组还是区域缓释化疗组组内各站转移和未转移淋巴结药物浓度无明显差别。

综上所述, 本文通过对大肠癌根治性术前应用纳米碳 5-Fu 混悬液进行淋巴化疗和指导淋巴结清扫得出: 术前通过结肠镜将纳米碳 5-Fu 混悬液分点注射到癌灶周围, 使癌灶周围淋巴结黑染, 可以观察到大肠癌的淋巴液流向规律和淋巴结转移规律, 由此可选择合理的手术术式和根治范围。纳米碳既可作为手术清除淋巴结的标记物而提高清除质量, 又可起到缓释化疗药物的作用, 而纳米碳与 5-Fu 制成的混悬液用于大肠癌的治疗, 有利于降低大肠癌术后复发, 提高患者生存率以及减轻化疗的毒副作用, 为大肠癌转移的控制和防治提供了广阔的前景。

# 【参考文献】

[1] 杨磊, 丁彦青. 青年大肠癌 264 例临床病理分析[J]. 中国肿瘤临床, 2004, 31(2):109-110.

[2] Renehan AG, Egger M, Saunders MP, et al. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer systematic review and meta-analysis of randomised trials[J]. BMJ, 2002, 324(7341):813-816.

[3] 殷放, 孙昕. 结肠癌肿瘤浸润范围和淋巴结转移的关系[J]. 中国普通外科杂志, 2008, 17(4):327-330.

[4] Zubris KA, Khullar OV, Griset AP, et al. Ease of synthesis, controllable sizes, and in vivo large-animal-lymph migration of polymeric nanoparticles[J]. Chem Med Chem, 2010, 5(9):1435-1438.

[5] Wood TF, Nora DT, Morton DL, et al. One hundred consecutive cases of sentinel lymph node mapping in early colorectal carcinoma: detection of missed micrometastases[J]. J Gastrointest Surg, 2002, 6(3):322-329.

[6] 葛洁, 颜博, 曹旭晨, 等. 纳米炭混悬注射液与亚甲蓝注射液在早中期乳腺癌前哨淋巴结活检中的应用[J]. 中华肿瘤杂志, 2011, 33(3):226-228.

[7] Hao RT, Chen J, Zhao LH, et al. Sentinel lymph node biopsy using carbon nanoparticles for Chinese patients with papillary thyroid microcarcinoma[J]. Eur J Surg Oncol, 2012, 38(8):718-724.

[8] Yokota T, Saito T, Narushima Y, et al. Lymph-node staining with activated carbon CH40: a new method for axillary lymph-node dissection in breast cancer[J]. Can J Surg, 2000, 43(3):191-196.

[9] Yang D, Yang F, Hu J, et al. Hydrophilic multi-walled carbon nanotubes decorated with magnetite nanoparticles as lymphatic targeted drug delivery vehicles[J]. Chem Commun, 2009, 7(29):4447-4449.

[10] 黄斌, 李昂, 张波, 等. 纳米炭吸附 5-Fu 淋巴靶向化疗对胃癌组织及转移淋巴结 bcl-2, bax 及 caspase-3 表达的影响[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2009, 16(1):18-22.

[11] Toma A, Hagiwara A, Otsuji E, et al. Detection of sentinel lymphatic region with activated carbon particles in lymph node dissection for colorectal cancer[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2002, 29(12):2291-2293.

[12] 孟强, 孟荣贵, 崔龙. 直肠癌淋巴结转移状态对淋巴化疗和区域缓释化疗药物聚集浓度的影响[J]. 消化外科, 2006, 5(5):308-310.

(收稿日期:2013-09-06;修回日期:2013-10-25)

(本文编辑:张仲书; 英文编辑:王建东)