تأثیر داروی فنتولامین در کاهش صدمهٔ ناشی از داروی ضدسرطان ۵-فلورواوراسیل بر رودهٔ باریک خَرموش

دکتر تابنده شریعتی[I]
دکتر جلال کوچمشگی[II]

چکیده

آسیب ناشی از داروهای ضدسرطان به بافت پوششی دستگاه گوارش یکی از مهمترین عواملی است که دوز و طول مدت استفاده از این داروها را در شیمی‌درمانی سرطان محدود می‌کند. این آسیب احتمالاً به سبب سرعت زیاد تکثیر سلولی در دستگاه گوارش است. ما پیشنهاد کردیم که کاستن انتخابی از میزان تکثیر سلولی در این بافت، در هنگام شیمی‌درمانی، ممکن است از آن در برابر آسیب ناشی از شیمی‌درمانی محافظت کند. چندین ماده میزان تکثیر سلولی را در بافت پوششی رودهٔ باریک کاهش می‌دهند. ما یکی از این مواد، یعنی داروی بازدارندهٔ آدرنرژنی (Adrenergic) فنتولامین (Phentolamin) را مورد بررسی قرار دادیم.

۲۴ خَرموش (Rat) ویستار ماده به وزن ۱۵۰ تا ۲۰۰ گرم به طور تصادفی در چهار گروه شش‌تایی تقسیم شدند. خَرموشهای (Rats) دو گروه اول و دوم یک تزریق داخل صفاقی از داروی بازدارندهٔ آدرنرژنی (Adrenergic) فنتولامین به مقدار ۲۰میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن در ساعت ۱۰:۳۰ دریافت کردند. گروه اول یک تزریق داخل صفاقی از داروی ۵-فلورواوراسیل به مقدار ۳۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن و گروه دوم هم یک تزریق داخل صفاقی از همین ماده به مقدار ۵۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن در ساعت ۱۲ دریافت کردند. هر دو گروه یک تزریق دیگر فنتولامین به میزان ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن در ساعت ۱۳ دریافت کردند. خَرموشهای (Rats) دو گروه باقیمانده در ساعتهای ۱۰:۳۰ و ۱۳ تزریق داخل صفاقی آب مقطر و یک تزریق داخل صفاقی ۵-فلورواوراسیل(۳۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن در گروه سوم و ۵۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن در گروه چهارم) دریافت کردند. نیمی از خَرموشهای (Rats) هر گروه در نیمروز روز سوم بعد از تزریقها و نیمی دیگر در نیمروز پنجمین روز، قربانی شدند. نمونه‌برداری از سانتیمتر ۷ تا ۱۳ اسفنکترپیلوری انجام شد و از هر خَرموش (Rat) ۸ لام با رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین تهیه شد. فقط پرزهائی (Villi) که در سرتاسر محور طولی خود برش خورده بودند، مورد شمارش قرار گرفتند. پرزهای مورد مطالعه به طور تصادفی انتخاب شدند و سلول‌های هر یک از آنها در زیر میکروسکوپ نوری شمارش شدند. از هر خَرموش (Rat) تعداد سلول‌های حداقل ۱۰ پرز (Villus) شمارش شد. نتایج نشان می‌دهند که فنتولامین به طور معنی‌داری آسیب وارد به بافت پوششی رودهٔ باریک را در خَرموشهائی (Rats) که داروی ۵-فلورواوراسیل را با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن دریافت کرده‌اند و در روز پنجم پس از تزریق قربانی شده‌اند، کاهش می‌دهد.

کلید واژه‌ها: ۱- عوارض جانبی داروهای ضدسرطان ۲- فنتولامین
۳- بافت پوششی رودهٔ باریک ۴- فلورواوراسیل

این مقاله براساس طرح مصوب شمارهٔ ۲۵۹ معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی ایران تهیه و تنظیم شده است و در ششمین گردهمائی بین‌المللی پژوهش ضدسرطان، یونان، تسالونیک (Tsalonic)، اکتبر ۱۹۹۸ ارائه شده است.

I) استادیار گروه کالبدشناسی، مرکز علوم پایهٔ دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی ایران، بزرگراه شهید همت، تهران (مؤلف مسئول)

II) پزشک عمومی، محقق مرکز ملی تحقیقات مهندسی ژنتیک و بیوتکنولوژی

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-05]

مقدمه

بیشتر داروهای ضدسرطان از طریق کشتن سلول‌های در حال تقسیم، اثر خود را اعمال می‌کنند و از این لحاظ بین سلول‌های نئوپلاسمی (Neoplastic) و سلول‌های سالمِ در حال تقسیمِ بدن، تمایزی قائل نمی‌شوند. به این ترتیب علاوه بر بافت توموری، آن بافتهای سالم بدن نیز که به طور طبیعی سرعت تقسیم سلولی در آنها زیاد است، مانند مغز استخوان و پوشش دستگاه گوارش، مورد صدمه قرار می‌گیرند. این آسیب مبنای عوارض جانبی شدیدی است که با جلوه‌های (Manifestations) بالینی وخیمی نمودار می‌شوند. این امر عاملی تعیین‌کننده در محدود کردن دوز و طول دورهٔ استفاده از داروی ضدسرطان است. برای اجتناب از وارد شدن آسیبِ کُشنده به بافتهای سالم، در بسیاری از موارد ناچار دوز و طول دورهٔ استفاده از داروی ضدسرطان به میزان کمتر از آنچه برای درمان سرطان لازم است تنظیم می‌شود. در حال حاضر کاستن از میزان تقسیم سلولی در آن بافتهای سالم بدن که به طور طبیعی سرعت تقسیم سلولی در آنها زیاد است، به عنوان راهبردی (Strategy) برای افزایش کارآئی داروهای ضدسرطان مطرح است[۶،۸،۹]. فکر اصلی این است که با تأثیر دادن موادی که میزان تقسیم سلولی را در بافت معینی پایین می‌آورند، از میزان آسیب‌پذیری آن بافت در برابر داروهای ضدسرطان کاسته شود. بدین ترتیب آسیب در آن بافت دیرتر بروز می‌کند و در نتیجه می‌توان دوز بیشتری از داروی ضدسرطان را برای مدت طولانی‌تری تجویز کرد. این امر، به ویژه اکنون که برتری دستورهای (Regimens) شیمی‌درمانی با دوزهای زیاد در درمان سرطانهایی چون سرطان بیضه، نوروبلاستوما، لوسمی، لنفوم و سرطان پستان نشان داده شده است، اهمیت فراوانی کسب می‌کند[۱]. با رواج استفاده از سیتوکین‌ها، برای ترمیم بافت خون‌ساز پس از شیمی‌درمانی، اینک عوارض جانبی گوارشی، بخصوص در دهان و رودهٔ باریک، هر روز اهمیت بیشتری می‌یابد[۹]. در بسیاری از موارد، عامل محدودکنندهٔ دوز و طول دورهٔ استفاده از داروهای ضدسرطان، صدمهٔ حاصل از آنها در بافت پوششی دستگاه گوارش است. میزان تقسیم سلولی در بافت پوششی رودهٔ باریک تحت تأثیر عواملی تغییر می‌کند. داروهای بازدارندهٔ آدرنرژنی (Adrenergic) از عواملی هستند که باعث تغییر میزان تقسیم سلولی در بافت پوششی رودهٔ باریک می‌شوند[۱۱]. در این بررسی اثر داروی بازدارندهٔ آدرنرژنی (Adrenergic) فنتولامین را که میزان تقسیم سلولی در بافت پوششی رودهٔ باریک خَرموش (Rat) را کاهش می‌دهد[۱۱]، بر روی میزان صدمهٔ ناشی از داروهای ضدسرطان در بافت پوششی رودهٔ باریک خَرموش (Rat) بررسی کرده‌ایم.

روش بررسی

مطالعه به روش طرح گروههای موازی (Parallel group design) انجام شد. ۲۴ خَرموش (Rat) ویستار (Wistar) ماده به وزن ۱۵۰ تا ۲۰۰ گرم به طور تصادفی در ۴ گروه شش‌تایی تقسیم شدند. خَرموشهای (Rats) دو گروه اول و دوم یک تزریق داخل صفاقی از داروی بازدارندهٔ آدرنرژنی (Adrenergic) فنتولامین به مقدار ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن در ساعت ۱۰:۳۰ دریافت کردند. گروه اول یک تزریق داخل صفاقی از داروی ۵-فلورواوراسیل به مقدار ۳۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن و گروه دوم هم یک تزریق داخل صفاقی از همین ماده به مقدار ۵۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن در ساعت ۱۲ دریافت کردند. هر دو گروه یک تزریق دیگر نیز از فنتولامین به میزان ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن در ساعت ۱۳ دریافت کردند. خَرموشهای (Rats) دو گروه باقیمانده در ساعتهای ۱۰:۳۰ و ۱۳ تزریقهای داخل صفاقی آب مقطر و یک تزریق داخل صفاقی ۵-فلورواوراسیل (۳۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن در گروه سوم و ۵۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن در گروه چهارم) دریافت کردند. نیمی از خَرموشهای (Rats) هر گروه در نیمروز سومین روز بعد از تزریقها و نیم دیگر در نیمروز پنجمین روز، قربانی شدند. نمونه‌برداری از سانتیمتر ۷ تا ۱۳ بعد از اسفنکتر پیلوری (ژژنوم) انجام شد و از هر خَرموش (Rat)، ۸ لام با رنگ‌آمیزی هماتوکسیلن-ائوزین تهیه شد. فقط پُرزهائی (Villi) که در سرتاسر محور طولی خود برش خورده

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-05]

بودند، مورد شمارش قرار گرفتند. پُرزهای (Villi) مورد مطالعه به طور تصادفی انتخاب شدند و سلول‌های هریک از آنها در زیر میکروسکوپ نوری شمارش شدند. از هر خَرموش (Rat) تعداد سلول‌های ۱۰ پُرز (Villus) شمارش شد. تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون تیِ استیودنت انجام شد.

یافته‌ها

یافته‌ها در جدول ۱ ارائه شده است. این یافته‌ها نشان می‌دهند که تعداد سلول‌های پُرزها (Villi) در خَرموشهائی (Rats) که همراه داروی ضدسرطان 5-FU، داروی بازدارندهٔ آدرنرژنی (Adrenergic) فنتولامین را دریافت کرده‌اند از تعداد سلول‌های پُرزها (Villi) در خَرموشهائی (Rats) که، فقط داروی ضدسرطان فلورواوراسیل را دریافت کرده‌اند کمتر کاهش پیدا کرده است. این تفاوت در مورد خَرموشهائی (Rats) که داروی ضدسرطان 5-FU را با دوز بیشتر (۵۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن) دریافت کرده‌اند، هم در روز سوم بعد از تزریقها و هم در روز پنجم بعد از تزریقها از لحاظ آماری معنی‌دار است. با توجه به اینکه کاهش تعداد سلول‌های پُرزها (Villi) یکی از مشخصه‌های اصلی آسیب ناشی از داروهای ضدسرطان در بافت پوششی رودهٔ باریک است، به نظر می‌آید که فنتولامین آسیب ناشی از مصرف داروهای ضدسرطان را در این بافت کاهش می‌دهد.

بحث

در حال حاضر اثرات جانبی داروهای ضدسرطانی که در شیمی‌درمانیِ انواع سرطانها مورد استفاده قرار می‌گیرند، یکی از عوامل مهم محدودکنندهٔ استفاده از این داروهاست. این اثرات جانبیِ خونی، گوارشی و ... خود تهدیدی برای زندگی بیمار محسوب می‌شوند و در صورتی که دوز یا مدت استفاده از داروی ضدسرطان افزایش یابد، می‌توانند زندگی بیمار را در مخاطره قرار دهند. به همین جهت در بسیاری از موارد ناچار دوز یا طول دورهٔ استفاده از داروی ضدسرطان کمتر از آنچه برای تأثیر قطعی لازم است، تنظیم می‌شود و استفاده از داروی ضدسرطان صرفاً جنبهٔ تسکینی و موقت پیدا می‌کند. در سالهای اخیر کوششهائی برای کاستن از عوارض خونی داروهای ضدسرطان به عمل آمده است و اینک عوارض گوارشی این داروها، بیش از پیش، به عنوان یک مانع در راه افزایش دوز و طول دورهٔ استفاده از داروهای ضدسرطان عمل می‌کنند. در حال حاضر که شیمی‌درمانی شدید (Intensive chemotherapy) به عنوان یک راهبرد مؤثر برای درمان انواع سرطانها مطرح است، پیشنهاد راههائی برای کاستن از عوارض جانبی داروهای ضدسرطان که امکان افزودن دوز و طول دورهٔ استفاده از این داروها را فراهم می‌کند، اهمیت روزافزونی می‌یابد. نتایج تحقیق حاضر می‌تواند در بررسیهای بعدی برای کاهش عوارض جانبیِ گوارشیِ داروهای ضدسرطان مورد استفاده قرار گیرد. پُرزهای (Villi) رودهٔ باریک تأمین‌کنندهٔ سطح جذب مواد غذایی در رودهٔ باریک هستند و کاهش طول آنها در طی شیمی‌درمانی با بروز سوء جذب در بیمار همزمان است. از بین رفتن یکپارچگی (Integrity) بافت پوششی رودهٔ باریک نیز یکی از عوارضی است که در این دوره اتفاق می‌افتد. نتایج بررسی حاضر نشان می‌دهد که استفاده از داروی فنتولامین از کاهش طول پُرزها در طی دورهٔ شیمی‌درمانی به طور مؤثری جلوگیری می‌کند.

نتایج نشان می‌دهند که تعداد سلولهای پُرزها (Villi) در خَرموشهائی (Rats) که به همراه داروی ضدنئوپلاسمی (Antineoplastic) 5-FU، داروی بازدارندهٔ آدرنرژنی (Adrenergic) فنتولامین دریافت کرده‌اند، از تعداد سلول‌های پُرزها (Villi) در خَرموشهائی (Rats) که فقط داروی ضدنئوپلاسمی (Antineoplastic) 5-FU دریافت کرده‌اند، بیشتر است. در مورد خَرموشهائی (Rats) که ۵۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن 5-FU دریافت کرده‌اند، هم در روز سوم و هم در روز پنجم، این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار است. همان طور که گفته شد، یکی از مشخصه‌های اصلی آسیب ناشی از داروهای ضدنئوپلاسمی (Antineoplastic) در بافت پوششی رودهٔ باریک، کاهش تعداد سلول‌های پُرزهاست و بررسی حاضر نشان می‌دهد که استفاده از فنتولامین موجب کاهش آسیب ناشی از داروهای ضدنئوپلاسمی (Antineoplastic) در بافت پوششی رودهٔ باریک خَرموش (Rat) می‌شود.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-05]

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-05]

جدول ۱- مقایسهٔ میانگین تعداد سلول‌های پُرزها *(Villi)* در گروههای مختلف

	تجویز *5-FU* به میزان ۳۵۰ مگ‌بکو و قربانی در روز سوم		تجویز *5-FU* به میزان ۳۵۰ مگ‌بکو و قربانی در روز پنجم		تجویز *5-FU* به میزان ۵۰۰ مگ‌بکو و قربانی در روز سوم		تجویز *5-FU* به میزان ۵۰۰ مگ‌بکو و قربانی در روز پنجم	
	گروه فنتولامین	گروه آب مقطر	گروه فنتولامین	گروه آب مقطر	گروه فنتولامین	گروه آب مقطر	گروه فنتولامین	گروه آب مقطر
تعداد خَرموشها *(Rats)*	۳	۳	۳	۳	۳	۳	۳	۳
میانگین تعداد سلول‌ها	۲۳/۴۸	۲۱/۲	۳۶/۱	۳۱	۲۶/۰۳	۱۴/۲۷	۳۲/۷۶	۲۶/۹۰
انحراف معیار	۴/۷۹	۳/۴۳	۳/۱۲	۷/۲۳	۲/۳۳	۳/۹۰	۰/۷۶	۲/۲۲
میانه	۲۵/۰۵	۲۰/۸۵	۳۷/۱۰	۳۳/۷۰	۲۶/۵۰	۱۲/۳۵	۳۲/۶۰	۲۶/۵۰
مقدار *P*	<۰/۵۳۹		<۰/۳۲۵		<۰/۰۱۱		<۰/۰۱۲	

اختصارات: *5-FU = 5-Fluorouracil*، مگ‌بکو = میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن

منابع

1) Ayash LJ: A perspective on dose-intensive therapy with autologous bone marrow transplantation for solid tumors. Oncology 5:25-33, 1991.

2) Du XX, Doerschuk CM, Orazi A, et al: A bone marrow stromal-derived growth factor: interleukin 11, stimulates recovery of small intestinal mucosal cells after cytoablative therapy. Blood 83(1):33-7, 1994.

3) Kiba T, Tanaka K, Numata K, et al: Ventromedial hypothalamic lesions induce the proliferation of gastrointestinal mucosal cells in the rat. Life Sci 57(9):827-32, 1995.

4) Musso F, Lachat JJ, Cruz AR, et al: Effect of denervation on the mitotic index of the intestinal epithelium of the rat. Cell Tissue Res 163(3):395-402, 1975.

5) Orazi A, Du X, Yang Z, et al: Interleukin 11 prevents apoptosis and accelerates recovery of small intestinal mucosa in mice treated with combined chemotherapy and radiation. Lab Invest 75(1):33-42, 1996.

6) Peterson RL, Bozza MM, Dorner AJ: Interleukin 11 induces intestinal epithelial cell growth arrest through effects on retinoblastoma protein phosphorylation. Am J Pathol 149(3):895-902, 1996.

7) Sonis ST, Costello KA: A database for mucositis induces by cancer chemotherapy. Eur J Cancer B Oral Oncol B(4):258-60, 1995.

8) Stolfi RL, Martin DS: Enhancement of anticancer activity by selective inhibition of rapidly proliferating tissues of the host. Pharmacol Ther 49(1-2):43-54,1991.

9) Sonis ST, Lindquist L, Van Vugt A, et al: Prevention of chemotherapy-induced ulcerative mucositis by transforming growth factor beta 3. Cancer Res 54(5):1135-8, 1994.

10) Teranishi S, Kitade F, Itaya H: Effects of anticancer agents on the intestinal epithelium. A morphologic study. Gastroenterol Jpn. 11(3):182-8, 1976.

11) Tutton PJ: The influence of cholinoceptor activity on the mitotic rate in the crypts of Liberkuhn in rat jejunum. Clin Exp Pharmacol Physiol 2(3):269-76, 1975.

12) Zucoloto S, Diaz JA, Olivera JS, et al: Effect of chemical ablation of myenteric on intestinal cell proliferation. Cell Tissue Kinet 21:213-9, 1988.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-05]

EFFECTS OF PHENTOLAMINE ON THE DAMAGE CAUSED BY ANTINEOPLASTIC DRUG 5-FLUOROURACIL IN THE EPITHELIUM OF THE SMALL INTESTINE OF RAT

T. Shariati, PhD[I] J. Koochmeshgi, MD[II]

ABSTRACT

Toxicity of antineoplastic agents to the gastrointestinal epithelium is one of the major factors that limit dose and duration of administration of these drugs in cancer chemotherapy. This toxicity is probably due to the rapid rate of epithelial cell proliferation in the gastrointestinal tract. We proposed that selective reduction of the rate of cell proliferation in this tissue, at the time of chemotherapy, may protect it from chemotherapy-induced damage. Several agents are known to reduce the rate of cell proliferation in the epithelium of small intestine. In this study, one of these agents - phentolamine - was investigated. Phentolamine is an adrenoceptor blocking agent.

Twenty four female Wistar rats weighing between 150 to 200 grams were randomly divided into four groups, six each. Rats in two of these groups received an intraperitoneal injection of phentolamine (20 mg/kg) at 10:30, a single intraperitoneal injection of 5-fluorouracil (350 mg/kg, and 500 mg/kg respectively) at 12:00, and another injection of phentolamine (20 mg/kg) at 13:00. Rats in the remaining two groups received injections of distilled water at 10:30 and 13:00 and a single injection of 5-fluorouracil (350 mg/kg, and 500 mg/kg respectively) at 12:00. Half of the rats in each group were sacrificed in midday in the third day after injection and the other half in the fifth day. Samples were obtained from small intestine, 7 to 13 centimeters distal to pyloric sphincter and eight hematoxylin-eosin stained microscopic sections were prepard from each rat. Only those villi which were sectioned in their entire longitudinal axes were studied. Individual villus columns were selected randomly and their cells counted under light microscope. Results show that phentolamine significantly prevents villus shortening in the epithelium of small intestine.

Key Words: 1) Antineoplastic drug side effects 2) Phentolamine 3) Epithelium of small intestine 4) Fluorouracil

I) Assistant Professor of Department of Anatomy, Basic Sciences Center, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Shahid Hemmat Expressway, Tehran, Iran (Corresponding author)

II) General Physician, Researcher of National Research Center for Genetic Engineering and Biotechnology

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-05]