

## • 实验研究 Experimental research •

## As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 对兔移植性肝脏肿瘤模型生存素表达调控的实验研究

李 红, 徐 克, 蒋旭远

**【摘要】** 目的 探讨 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 在肝动脉化疗栓塞(TACE)中诱导恶性肿瘤细胞凋亡作用与生存素之间的相关性。方法 将肝脏左、右叶分别移植 VX2 肿瘤模型的 16 只日本大耳白兔, 随机平均分成 2 组, 移植瘤术后 3 周, 经肝动脉插管分别给予超液化碘油(UFLP)1 ml 加 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 2 mg(实验组)和 UFLP 1 ml(对照组)。给药 3 周后, 所有动物均处死, 分别取得肿瘤组织、瘤旁组织和正常肝脏组织进行末端脱氧核苷酸转移酶-生物素 dUTP 切口末端标记法(TUNEL)染色观察凋亡肿瘤细胞, 免疫组化染色检测生存素蛋白的表达。结果 实验组肿瘤组织中有大量呈黄色的凋亡细胞, 瘤旁组织及正常组织中未观察到凋亡细胞; 对照组肿瘤组织、瘤旁组织及正常组织均未发现细胞核内有黄色颗粒的凋亡细胞。对照组肿瘤组织生存素蛋白表达率为 100%(16/16), 其中强阳性 12 例, 弱阳性 4 例, 瘤旁及正常组织中生存素蛋白表达率为 0。实验组肿瘤组织生存素蛋白表达为 37.5%(6/16), 其中强阳性 2 例, 弱阳性 4 例, 瘤旁及正常组织中生存素蛋白表达率同样为 0。两组肿瘤组织中生存素蛋白表达率差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。同时, 两组瘤组织与瘤旁和正常组织中生存素蛋白表达率差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。结论 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 通过抑制肿瘤细胞内生存素蛋白表达促进肿瘤细胞凋亡。

**【关键词】** 三氧化二砷; 肝脏肿瘤; 凋亡抑制; 生存素蛋白

中图分类号: R73-3 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2009)-05-0382-04

**The regulation of As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> on the expression of apoptosis inhibitory protein: an experimental study in rabbits with implanted liver tumor** Li Hong, XU Ke, JIANG Xu-yuan. Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship between the expression of tumor apoptosis inhibitory protein (survivin) and the apoptosis induced by arsenic trioxide (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) in transcatheter arterial chemoembolization therapy. **Methods** Sixteen Japanese big-ear white rabbits with implanted hepatic VX2 tumor at both right and left hepatic lobes were randomly and equally divided into two groups. Three weeks after the tumor was inoculated, 1 ml lipiodol (UFLP) and 2 mg As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> were injected via hepatic arterial cannulation into the rabbits of study group, while only 1 ml UFLP was used for the rabbits in control group. Three weeks later, all the rabbits were sacrificed, and the tumor tissue, the tumor-neighboring tissue and the normal liver were separately collected and sent for TUNEL staining and examinations, which included the observation of apoptosis of tumor cells and the assessment of the expression of survivin protein. **Results** In study group, a large number of yellow apoptosis cells was seen in the tumor tissue but no apoptosis cell was found in the tumor-neighboring tissue or in the normal liver tissue. In the control group, no yellow apoptosis cell was observed in the tumor tissue, tumor-neighboring tissue or normal liver tissue. The survivin protein expression rate of the tumor tissue was 100% (16/16) in the control group, including strongly-positive in 12 and weakly-positive in 4 rabbits. In contrast, the survivin protein expression rate of both the tumor-neighboring tissue and the normal tissue was 0%. In study group, the survivin protein expression rate of the tumor tissue was 37.5% (6/16), including strongly-positive in 2 and weakly-positive in 4 cases, and the survivin protein expression rate of both the tumor-neighboring tissue and the normal tissue was 0%. Significant difference in survivin protein expression rate of the tumor tissue existed between two groups ( $P < 0.05$ ). In both groups, the difference in survivin protein expression rate between the tumor tissue and the tumor-

neighboring tissue, and between the tumor tissue and the normal tissue was statistically significant ( $P < 0.01$ ). **Conclusion**  $As_2O_3$  can accelerate the apoptosis of the tumor cells by inhibiting the expression of survivin protein. (J Intervent Radiol, 2009, 18: 382-385)

**【Key words】** arsenic trioxide; hepatic tumor; apoptosis inhibitor; survivin protein

细胞凋亡是机体重要的生理过程,对维持组织正常形态结构和稳定机体内环境有重要作用<sup>[1]</sup>,异常的细胞凋亡抑制不仅在恶性肿瘤的形成中有重要作用,而且可能参与恶性肿瘤的发生、发展及转移。如何应用化疗药物干预异常的细胞凋亡抑制,诱导肿瘤细胞凋亡已成为目前治疗恶性肿瘤的一项重要的生物学策略。生存素是近年来发现的一种具有独特结构和性质的凋亡蛋白抑制因子(inhibitor of apoptosis protein, IAP)<sup>[2]</sup>,其多在恶性肿瘤组织和胚胎发育组织中大量表达,但在相应的正常分化组织中不表达,这种选择性表达特性使其成为目前恶性肿瘤的诊断和治疗的研究热点。

研究表明,三氧化二砷( $As_2O_3$ )对于多数实体性肿瘤具有治疗作用,其作用机制在于启动肿瘤细胞的凋亡程序,诱导恶性肿瘤细胞凋亡<sup>[3]</sup>。据国内外成熟经验,单纯碘油栓塞(不用明胶海绵进行供血动脉栓塞)并不能造成肿瘤组织完全坏死,残留存活肿瘤组织较多<sup>[4]</sup>。因此,本实验拟采用兔 VX2 肝脏转移瘤模型,经选择性肝动脉插管技术给予  $As_2O_3$  碘化油乳剂诱导肿瘤细胞凋亡,同时采用单纯碘化油栓塞作为对照组,探讨  $As_2O_3$  在肝癌 TACE 中诱导恶性肿瘤细胞凋亡作用与生存素之间的相关性。

## 1 材料与方法

### 1.1 动物模型建立及分组给药方法

将传代兔 VX2 肿瘤组织制成  $1\text{ mm}^3$  组织块,分别植入大白兔肝左、右叶被膜下  $0.5\text{ cm}$  处,移植术后 3 周进行 CT 扫描,选择接种成功,成瘤直径在  $2\text{ cm}$  左右的荷瘤兔 16 只(32 个肿瘤模型),随机分成 2 组,每组 8 只(16 个肿瘤模型)。对实验组,经选择性肝动脉插管注入超液化碘油(UFLP)1 ml 和  $As_2O_3$  2 mg 混合物;对照组只注入 UFLP 1 ml。TACE 术后 3 周处死所有实验动物,分别留取残留肿瘤组织、瘤旁组织(距肿瘤边缘  $2\text{ cm}$  以内的肝组织)和正常肝脏组织(距肿瘤边缘  $2\text{ cm}$  以外的肝组织)标本,经 4% 甲醛溶液固定,24 h 后行常规石蜡包埋。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 细胞凋亡的末端脱氧核苷酸转移酶-生物素

dUTP 切口末端标记法(TUNEL)检测 按文献[5]报道方法将两组的肝脏肿瘤组织、瘤旁组织和正常肝脏组织石蜡切片常规脱蜡,滴加新鲜配制的 3%  $H_2O_2$ (室温 10 min)以阻断内源性过氧化物酶,蒸馏水洗涤后,滴加  $0.01\text{ mol/L}$  蛋白酶于  $37^\circ\text{C}$  消化  $5\sim 10\text{ min}$ ,滴加标记缓冲液后,滴加标记液( $20\text{ }\mu\text{L}/\text{片}$ : TdT 和 DIG-d-UTP 各  $1\text{ }\mu\text{L}$ ),加入  $18\text{ }\mu\text{L}$  标记缓冲液中, $37^\circ\text{C}$ , 2 h),TBS 洗涤后滴加封闭液  $50\text{ }\mu\text{L}/\text{片}$ (室温 30 min),之后滴加 1:100 稀释生物素化地高辛抗体( $37^\circ\text{C}$ , 30 min),TBS 洗涤后滴加 1:100 稀释 SABC( $37^\circ\text{C}$ , 30 min),TBS 洗涤后常规 DAB 显色,经苏木精复染后脱水、透明、封片。

1.2.2 生存素免疫组化检测 按文献[6]报道方法,将两组动物的肝脏肿瘤组织、瘤旁组织和正常肝脏组织石蜡切片常规脱蜡,滴加新鲜配制的 3%  $H_2O_2$ (室温 5 min)以阻断内源性过氧化物酶,蒸馏水洗涤后,滴加  $0.01\text{ mol/L}$  蛋白酶于  $37^\circ\text{C}$  消化  $5\sim 10\text{ min}$ ,TBS 洗涤后滴加通用型 IgG 抗体(Fab 段)-HRP 多聚体( $37^\circ\text{C}$ , 10 min),TBS 洗涤后常规 DAB 显色,经苏木精复染后脱水、透明、封片。

### 1.3 统计学分析

应用 SPSS10.0 统计学软件,采用方差分析方法对实验组及对照组的肿瘤组织、瘤旁组织及正常组织生存素蛋白的表达率分别进行两组间比较和组内比较, $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

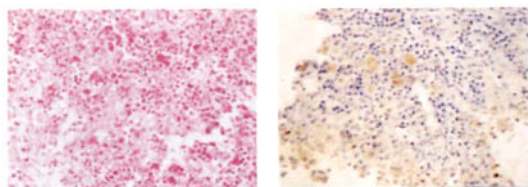
## 2 结果

### 2.1 $As_2O_3$ 诱导兔 VX2 移植性肝癌肿瘤细胞凋亡

实验组可见肿瘤组织中有大量的呈黄色的凋亡细胞,在瘤旁组织及正常组织中,未见着色的凋亡细胞;在对照组中,无论是肿瘤组织,还是瘤旁组织及正常组织,均未发现细胞核内有黄色颗粒的凋亡细胞(图 1)。

### 2.2 生存素免疫组化检测结果

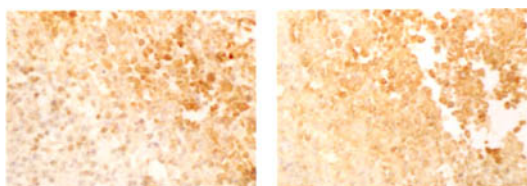
对照组肿瘤组织中生存素蛋白表达率为 100% (16/16),其中强阳性 12 例,弱阳性 4 例,瘤旁组织及正常组织表达率为 0。实验组肿瘤组织中生存素蛋白表达为 37.5% (6/16),其中强阳性 2 例,弱阳性 4 例,瘤旁组织及正常组织表达率同样为 0。两组间



**a** 显示肿瘤区域, 细胞核呈蓝色, 胞质呈淡红色, 凋亡肿瘤细胞在组织中单个散在分布, 核染色质致密浓缩, 核碎裂。(原始放大  $\times 40$  HE 染色)  
**b** TUNEL 染色示凋亡肿瘤细胞。凋亡细胞核呈棕色或棕褐色着染, 细胞核形态呈碎点状, 不规则, 大小不一致 (原始放大  $\times 100$  TUNEL 染色)

**图 1** 细胞凋亡的组织学图

肿瘤组织中生存素蛋白表达率差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 两组癌组织与癌旁组织及正常组织中生存素蛋白表达率差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ) (图 2)。



**a** 实验组生存素抗体免疫组织化学染色示生存素蛋白表达较弱 (原始放大  $\times 100$  免疫组化染色)  
**b** 对照组生存素抗体免疫组织化学染色示生存素蛋白表达较强 (原始放大  $\times 100$  免疫组化染色)

**图 2** 生存素蛋白表达。染色的生存素蛋白主要集中在肿瘤细胞核内

### 3 讨论

生存素是近年发现的抗凋亡抑制因子, 是凋亡蛋白抑制因子 (inhibitor of apoptosis protein, IAP) 家族的新成员。研究发现 IAP 家族在细胞凋亡的基因调控中发挥重要作用<sup>[7]</sup>。IAP 家族蛋白包括 2 个或 3 个串联的含有半胱氨酸/组氨酸的杆状病毒 IAP 重复序列的 Baculovirus (Baculovirus IAP receptor, BIP) IAP 受体, 与此相邻的羧基末端含有 1 个环指结构。只有包含 BIR2 功能区的 IAP 蛋白分子才具有结合和抑制死亡蛋白酶的功能。定位于 17q24 染色体的生存素基因属于 IAP<sup>[8]</sup>。生存素基因长度为 14.7 kb, 有 4 个外显子和 3 个内含子, 启动子位于基因的 5' 端, 不含有 TATA 盒, 但包括 1 个功能性 CPG 岛, 多个 SPI 结合区, 3 个细胞周期依赖性元件和 1 个细胞周期基同源性区域, 其转录产物为 1.9 kb。生存率单体可形成稳定的二聚体结构。与其他 IAP 不同, 生存素仅表达于胚胎发育组织和绝大多数肿瘤组织, 而在分化正常的组织中无表达<sup>[9]</sup>。生存素表达与  $G_2/M$  期的关系尤为密切。生存素的 RNA 表达在  $G_1$  期基本检测不到, 在 S 期生存素表达增加

6 倍, 在  $G_2/M$  期则增加 40 倍<sup>[10]</sup>。有研究表明, 在几乎所有的常见肿瘤中, 生存素都有过量表达, 这一普遍现象表明生存素基因表达在癌症中处于失控状态<sup>[11]</sup>。有人应用肝癌细胞株进行体外研究发现, 生存素可以同周期素依赖蛋白激酶 Cdk4 结合, 导致 P21 蛋白的 Cdk4 的解离<sup>[12]</sup>。P21 通过紧密结合于  $G_1$  期和 S 期的蛋白激酶抑制其活性, 对细胞增殖停留于  $G_1$  期具有重要的作用。P21 解离使 Cdk4 活化, 细胞随即进入增殖周期, 最终导致大量细胞无限制增殖。生存素的过度表达, 细胞失去了正常增殖周期中凋亡“开关”限制, 造成了细胞增殖增加, 凋亡减少, 细胞增殖和凋亡的平衡打破, 最终导致肿瘤的发生和生长。研究证实, 生存素基因在肿瘤中所表现的选择性高表达具有独立的一致性, 在全球近 400 万的基因转录表达分析中发现, 生存素基因是肿瘤中表达上调最为普遍的基因, 而在正常的组织中则没有这种现象, 在各种肿瘤细胞系的体外实验中也检测到生存素高表达<sup>[13]</sup>。本实验中也证明了这一点, 对照组肿瘤组织内生存素蛋白的表达达到了 100%, 实验组肿瘤组织内生存素蛋白的表达为 37.5%, 但无论在对照组还是在实验组, 其癌旁组织及正常组织内均未检测到生存素蛋白的表达。

细胞凋亡是一个多基因参与的复杂生命过程, 以 Bcl-2 家族在细胞凋亡中的作用备受人们关注, 其家族成员具备双重功能<sup>[14]</sup>, 其中 Bcl-2, Bcl-xl 等抑制细胞凋亡, Bax, Bcl-x2 等促进细胞凋亡, Bax 通过与自身组成同源二聚体或与 Bcl-2 或 Bcl-xl 的活性而发挥促进细胞凋亡的功能。因此, 细胞中的 Bcl-xl 或 Bcl-2 与 Bax 的比率将决定细胞的生死命运。许多研究表明,  $As_2O_3$  对许多实体肿瘤具有治疗作用<sup>[15]</sup>, 其机制主要显示  $As_2O_3$  可能通过  $G_2/M$  期阻滞而引起肿瘤细胞凋亡。有人用  $As_2O_3$  处理鼠 7913 及人 HcpG2 肝癌细胞株, 免疫组化染色显示实验组 bcl-2 表达下调, bax 表达上调, 对照组 bcl-2 表达上调, bax 表达下调, 说明  $As_2O_3$  可作为一个凋亡信号, 使肝癌细胞株的 bcl-2 表达下调, bcl-2 与 bax 的比率减少。本实验结果中, 实验组可以看到在肿瘤组织中有大量的呈黄色的凋亡细胞, 在癌旁组织及正常组织中, 没有这样着色的凋亡细胞, 在对照组中, 无论是肿瘤组织, 还是癌旁组织及正常组织, 均未发现细胞核内有黄色颗粒的凋亡细胞。

目前, 肝脏肿瘤的综合治疗已取得了较好的效果, 但其 5 年生存率仍有待提高。本研究以 VX2 兔肝脏移植瘤为模型,  $As_2O_3$  为诱导剂, 通过 TACE 治

疗方法,表明  $As_2O_3$  具有促进肿瘤细胞凋亡的作用,有望提高肿瘤的治疗效果,并可能降低生存素蛋白的表达。这一方法开辟了肿瘤治疗的新途径,具有广阔的应用前景。

#### [参考文献]

- [1] Hossain Z, Hosokawa M, Takahashi K. Growth inhibition and induction of apoptosis of colon cancer cell lines by applying marine phospholipid[J]. *Nutr Cancer*, 2009, 61: 123 - 130.
- [2] Virrey JJ, Guan S, Li W, et al. Increased survivin expression confers chemoresistance to tumor-associated endothelial cells[J]. *Am J Pathol*, 2008, 173: 575 - 585.
- [3] Kito M, Akao Y, Ohishi N, et al. Arsenic trioxide induced apoptosis and its enhancement by buthionine Sulfoximine in hepatocellular carcinoma cell lines [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 291: 861 - 867.
- [4] Sano B, Sugiyama Y, Kunieda K, et al. Antitumor effects induced by the combination of TNP-470 as an angiogenesis inhibitor and lentinan as a biological response modifier in a rabbit spontaneous liver metastasis model[J]. *Surg Today*, 2002, 32: 503 - 509.
- [5] Machida H, Nakajima S, Shikano N, et al. Heat shock protein 90 inhibitor 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin potentiates the radiation response of tumor cells grown as monolayer cultures and spheroids by inducing apoptosis[J]. *Cancer Sci*, 2005, 96: 911 - 917.
- [6] Gazzaniga P, Gnadilone A, Giuliani L, et al. Expression and prognostic significance of liver Survivin and other apoptosis related genes in the progression of superficial bladder cancer[J]. *Ann Oncol*, 2003, 14: 85 - 90.
- [7] Lacasse EC, Baivd S, Korneluk RG, et al. The inhibitors of apoptosis (IAPs) and their emerging role in cancer[J]. *Oncogene*, 1998, 17: 3247 - 3259.
- [8] Mahotka C, Wenzel M, Springer E, et al. Survivin-Ex3 and suvivin-2B: two novel splice variants of the apoptosis inhibitor with different antiapoptotic properites [J]. *Cancer Res*, 1999, 59: 6097 - 6102.
- [9] Mamori S, Asakura T, Ohkawa K, et al. Survivin expression in early hepatocellular carcinoma and post-treatment with anti-cancer drug under hypoxic culture condition [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13: 5306 - 5311.
- [10] Beardmore VA, Ahonen LJ, Gorbisky CJ, et al. Survivin dynamics increases at centromeres during G2/M phase transition and is regulated by microtubule-attachment and Aurora B kinase activity[J]. *Cell Sci*, 2004, 117: 4033 - 4042.
- [11] Upadhyaya KR, Radha KS, Madhyastha HK. Cell cycle regulation and induction of apoptosis by beta-carotene in U937 and HL-60 leukemia cells[J]. *Biochem Mol Biol*, 2007, 40: 1009 - 1015.
- [12] Ito T, Shiraki K, Sugimoto K, et al. Survivin promotes cell proliferation in human hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2000, 31: 1080 - 1085.
- [13] Hebb AL, Moore CS, Bhan V, et al. Expression of the inhibitor of apoptosis protein family in multiple sclerosis reveals a potential immunomodulatory role during autoimmune mediated demyelination[J]. *Mult Scler*, 2008, 14: 577 - 594.
- [14] Nedelcu T, Kubista B, Koller A, et al. Livin and Bcl-2 expression in high-grade osteosarcoma [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2008, 134: 237 - 244.
- [15] Lin CC, Hsu C, Hsu CH, et al. Arsenic trioxide in patients with hepatocellular carcinoma: a phase II trial[J]. *Invest New Drugs*, 2007, 25: 77 - 84.

(收稿日期:2008-12-01)

作者: 李红, 徐克, 蒋旭远, LI Hong, XU Ke, JIANG Xu-yuan  
作者单位: 沈阳中国医科大学附属第一医院放射科, 110001  
刊名: 介入放射学杂志 **ISTIC PKU**  
英文刊名: JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY  
年, 卷(期): 2009, "" (5)  
被引用次数: 0次

## 参考文献(15条)

1. Hossain Z, Hosokawa M, Takahashi K Growth inhibition and induction of apoptosis of colon cancer cell lines by applying marine phospholipid 2009
2. Virrey JJ, Guan S, Li W Increased survivin expression confers chemoresistance to tumor-associated endothelial cells 2008
3. Kito M, Akao Y, Ohishi N Arsenic trioxide induced apoptosis and its enhancement by buthionine Sulfoximine in hepatocellular carcinoma cell lines 2002
4. Sano B, Sugiyama Y, Kunieda K Anfitumor effects induced by the combination of TNP-470 as an angiogenesis inhibitor and lentinan as a biological response modifier in a rabbit spontaneous liver metastasis model 2002
5. Maehida H, Nakajima S, Shikano N Heat shock protein 90 inhibitor 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin potentiates the radiation response of tumor cells grown as monolayer cultures and spheroids by inducing apoptosis 2005
6. Gazzanign P, Gnadilone A, Giuliani L Expression and prognostic significance of liver Survivin and other apoptosis related genes in the progression of superficial bladder cancer 2003
7. Lacasse EC, Baivd S, Korneluk RG The inhibitors of apoptosis (IAPs) and their emerging role in cancer 1998
8. Mahotka C, Wenzel M, Springer E Survivin-Ex3 and survivin-2B: two novel splice variants of the apoptosis inhibitor with different antiapoptotic properties 1999
9. Mamori S, Aaskura T, Ohkawa g Survivin expression in early hepatocellular carcinoma and post-treatment with anticancer drug under hypoxic culture condition[期刊论文]-World Journal of Gastroenterology 2007
10. Beardmore VA, Ahonen LJ, Gorbisky GJ Survivin dynamics increases at centromeres during G2/M phase transition and is regulated by microtubule-attachment and Aurora B kinase activity 2004
11. Upadhyaya KR, Radha KS, Madhyastha HK Cell cycle regulation and induction of apoptosis by beta-carotene in U937 and HL-60 leukemia cells 2007
12. Ito T, Shiraki K, Sugimoto K Survivin promotes cell proliferation in human hepatocellular carcinoma 2000
13. Hebb AL, Moore CS, Bhan V Expression of the inhibitor of apoptosis protein family in multiple sclerosis reveals a potential immunomodulatory role during autoimmune mediated demyelination 2008
14. Nedelcu T, Kubista B, Koller A Survivin and Bcl-2 expression in high-grade osteosarcoma 2008
15. Lin CC, Hsu C, Hsu CH Arsenic trioxide in patients with hepatocellular carcinoma: a phase II trial

相似文献(6条)

1. 期刊论文 [孙华君. 姜立新. 董国生. 郭吉田. 吕忠船. 郑海涛. 陈红兵. SUN Hua-jun. JIANG Li-xin. DONG Guo-sheng. GUO Ji-tian. Lü Zhong-chuan. ZHENG Hai-tao. CHEN Hong-bing 三氧化二砷对人结肠腺癌裸鼠肝转移癌胚抗原水平的影响 -中国现代普通外科进展2008, 11\(3\)](#)

目的:探索应用三氧化二砷(As2O3)治疗人结肠腺癌肝转移后对荷瘤裸鼠血清、腹水及癌组织中癌胚抗原(carcinoembryonic, CEA)水平的影响。方法:在建立人结肠腺癌裸鼠肝转移模型后15 min(早期治疗组)、10 d(中期治疗组)、20 d(晚期治疗组)经尾静脉注射As2O3(5 mg/kg·d);并以模型建立后10 d经尾静脉注射生理盐水作为对照组。于接种癌细胞4周后,采集血、腹水和癌结节,分别检测其CEA含量。结果:早期治疗组的血、腹水和癌结节中的CEA含量均明显1氏于对照组(P<0.01);晚期治疗组与对照组差异无统计学意义(P>0.05)。结论:早期应用As2O3能有效降低荷瘤裸鼠的血清、腹水和癌结节中CEA水平。

2. 学位论文 [杨雅雯 粉针剂As203联合IkBaM重组腺病毒治疗肝癌的研究 2007](#)

目的:研究粉针剂AS<2>O<3>联合IkBaM重组腺病毒治疗肝癌的研究为开展化疗药AS<2>O<3>联合基因治疗肝癌的新方法打下基础。方法:培养肝癌细胞SMMC7721,利用MTT等方法检测不同浓度AS<2>O<3>对肝癌细胞增殖的抑制作用以及AS<2>O<3>药物浓度与作用时间的筛选。培养人胚肾293细胞并进行腺病毒Ad-IkBaMM和Ad-IkBaA的扩增及病毒滴度的测定。利用二乙基亚硝酸诱发大鼠肝癌模型的建立。AS<2>O<3>单独及联合IkBaM(IkBaA)重组腺病毒经大鼠肝固有动脉注入法治疗大鼠肝癌,应用TUNEL,免疫组化等方法观察其抗肿瘤细胞凋亡抑制作用和对细胞核因子NFκBP65的抑制作用。结论:AS<2>O<3>对肝癌细胞的增殖有明显抑制作用以及AS<2>O<3>药物浓度与作用时间与肝癌细胞的增殖抑制作用呈正相关。经肝固有动脉注入治疗量AS<2>O<3>联合IkBaMM重组腺病毒及碘化油混合液后行肝固有动脉结扎术后部分大鼠肝脏出现缺血改变。经肝固有动脉注入治疗量AS<2>O<3>联合IkBaM重组腺病毒及碘化油混合液后行肝固有动脉结扎术对大鼠生存无明显影响。AS<2>O<3>联合IkBaM重组腺病毒治疗大鼠肝癌模型可以增强大鼠肝癌细胞凋亡。AS<2>O<3>联合IkBaM重组腺病毒治疗大鼠肝癌模型可以减弱肝癌细胞中NFκBP65的表达。

3. 期刊论文 [孙华君. 姜立新. 董国生. 郭吉田. 吕忠船. 郑海涛. 陈红兵. SUN Hua-jun. JIANG Li-xin. DONG Guo-sheng. GUO Ji-tian. LV Zhong-chuan. ZHENG Hai-tao. CHEN Hong-bing 三氧化二砷抑制人结肠癌裸鼠肝转移的药效动力学 -肿瘤防治研究2008, 35\(12\)](#)

目的 研究三氧化二砷(As2O3)时人结肠癌裸鼠肝转移的抑制作用.方法 BALB/C-nu/nu裸鼠经脾脏接种人结肠癌腺癌LS-174T细胞建立结肠癌裸鼠肝转移模型,于10min(早期)、10天(中期)、20天(晚期)经尾静脉注射As2O3,对照组注射生理盐水.观察各组裸鼠体重变化、肝转移结节的数目、大小、瘤重以及肝脏肿瘤替代率和荷瘤鼠的生存时间.结果 与对照组相比,早期及中期治疗组裸鼠肝转移结节的数目、大小、瘤重以及肝脏肿瘤替代率和荷瘤鼠的生存时间差异均有统计学意义(P<0.05),晚期治疗组差异无统计学意义(P>0.05).结论 三氧化二砷对人结肠癌裸鼠肝转移有明显的抑制作用,早期效果优于中晚期。

4. 期刊论文 [樊金辉. 徐克. 戴旭. 卢涛. 李红 碘油-化疗药栓塞剂的颗粒直径和稳定性对TACE疗效影响的实验研究 -中国医学影像技术2004, 20\(4\)](#)

目的以兔VX2肝脏移植瘤模型为对象,探讨不同颗粒直径和稳定性的碘油-化疗药栓塞剂对TACE疗效的影响.方法 36只VX2肝脏移植瘤大白兔随机平均分成6组.肝脏肿瘤移植术后3周行MSCT检查测定肿瘤体积(V1),后即行腹部切开术,将导管插入肝动脉,按以下治疗方案进行介入治疗:(A,B组)A溶液+三氧化二砷+超液化碘油.(C,D组)B溶液+三氧化二砷+超液化碘油.(E,F组)C溶液+三氧化二砷+超液化碘油.其中A,C,E组采用手摇动10次混匀,B,D,F组采用超声乳化方法混匀.TACE 3周后再行MSCT检查测定肿瘤体积(V2).结果分别比较经TACE治疗三周后的肝脏肿瘤体积(V2),即A与B,C与D,E与F,各自组间比较均有统计学差异(P<0.05).结论当溶解化疗药的溶剂比重与超液化碘油相同时,碘油-化疗药栓塞剂稳定性最好.超液化碘油-化疗药栓塞剂的直径与稳定性对TACE的疗效有影响作用.

5. 期刊论文 [李红. 邵海波. 徐克. LI Hong. SHAO Hai-bo. XU Ke 经导管肝动脉As203治疗兔VX2移植性肝肿瘤 -中国医学影像技术2009, 25\(5\)](#)

目的 探讨As203经TACE途径给药治疗兔VX2移植性肝肿瘤的价值.方法 将具有VX2移植肝脏肿瘤的日本大白兔24只随机平均分成3组,每组8只.经TACE途径分别给予UFLP 1 ml+As203 2 mg(实验组I)、UFLP 1 ml+As203 2 mg+ADM 1 mg(实验组II)及UFLP 1 ml(对照组),比较观察3组荷瘤兔在TACE术前与术后3周肿瘤体积变化及瘤组织生长情况,对肿瘤、瘤周和正常组织进行TUNEL检测,观察细胞凋亡状况.结果 治疗后两实验组肿瘤体积缩小,此二组与对照组相比差异有统计学意义(P<0.05),二实验组之间比较差异无统计学意义(P>0.05);对照组肿瘤体积无明显变化.两实验组肿瘤细胞坏死率和凋亡率明显高于对照组.结论 As203经TACE途径给药能够有效抑制兔VX2移植性肝肿瘤生长,这种作用可能是通过增加肿瘤细胞坏死和凋亡来实现的.

6. 学位论文 [胡永华 肿瘤血供对VX2肝癌模型氩氮冷冻效果影响的实验研究 2008](#)

目的:  
通过给予实验兔药物改变VX2肝脏肿瘤供血,观察肿瘤血供对兔VX2肝癌冷冻效果的影响。  
方法:  
用瘤块种植法在50只新西兰大白兔肝脏左叶种植VX2肿瘤,将种植肿瘤成功的45只以随机数字法分为3组,每组15只,组A为给予三氧化二砷组,组B为给予肾上腺素组,组C为空白对照组。开腹下行肝脏肿瘤冷冻治疗,术前行CT灌注扫描,计算肿瘤组织冷冻前后的血流量(BloodFlow, BF)、血容量(BloodVolume, BV)和表面通透性(premeabilityofsurfaceareaproduct, PS)值,观察CT扫描上冷冻范围的大小,分析各灌注参数之间的差异性。冷冻后即刻处死实验兔,摘取肝脏,将冷冻组织一分为二,一半行氯化三苯基四氮唑(Triphyltetrazoliumchloride, TTC)染色,观察酶组织染色冷冻的范围;一半行还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸心肌黄酶(nicotinamideadeninedinucleotidediaphorase, NADH-diaphorase)染色,观察冷冻后酶组织染色的病理表现。

结果:  
1. 冷冻治疗后CT扫描,可见冷冻区域呈低密度影,边界清晰,各组平均最大冷冻直径分别为:组A为2.3±0.3cm,组B为0.9±0.2cm,组C为1.6±0.2cm(F=126.824, P<0.001, 各组之间的两两比较差异均具有统计学意义, P<0.001)。  
2. TTC染色冷冻区域未见染色,周围区域为红色,平均最大未染色直径组A为2.1±0.2cm,组B为0.8±0.2cm,组C为1.5±0.2cm(F=132.738, P<0.001, 各组之间的两两比较差异均具有统计学意义)。与CT扫描冷冻范围比较, 各组平均直径数值均较低, 差异有统计学意义, P<0.001。  
3. 各组CT扫描灌注参数: (1)冷冻治疗前:组A、组B和组C的BF分别为26.57±6.45(ml/100g·min)/91.67±8.88(ml/100g·min)/63.75±8.29(ml/100g·min)(F值为253.646, P<0.001), 组内分别两两比较差异均有统计学意义, P<0.001; BV值从组A至组C分别为8.42±3.56(ml/100g)/21.23±3.27(ml/100g)/14.68±3.42(ml/100g)(F值为52.653, P<0.001), 三组内分别两两比较差异均有统计学意义, P<0.001; PS值从组A至组C分别为

17.86±3.25(ml/100g·min)/23.86±2.96(ml/100g·min)/20.36±3.50(ml/100g·min)(F值为12.938, P<0.001), 三组内分别两两比较差异均有统计学意义, P<0.001; (2)冷冻治疗后: 组A、组B、组C的HF、BV及PS值分别为

12.11±6.45(ml/100g·min)/14.09±2.79(ml/100g·min)/12.35±2.98(ml/100g·min)(F值为2.689, P>0.05)、

3.31±1.25(ml/100g)/3.38±1.21(ml/100g)/3.57±1.32(ml/100g)(F值为0.168, P>0.05)、

25.09±3.01(ml/100g·min)/26.84±1.92(ml/100g·min)/26.36±3.32(ml/100g·min)(F值为0.763, P>0.05)。三组各自术前术后参数值比较差异均有统计学意义, P<0.05。(3)冷冻后各组BF、BV值较冷冻前均降低, P<0.05, 各组PS值冷冻后较冷冻前升高, P<0.05, 差异有统计学意义。

4.应用Pearson相关分析, BV和TTC染色冷冻直径相关系数为-0.787, P<0.001, 呈负相关关系。

5.NADH-diaphorase染色在冷冻区域均可见坏死区域、变性区域及正常区域。

结论:

1.三氧化二砷明显降低肿瘤血供, 肾上腺素明显增大肿瘤血供, 随肿瘤血供增加, 肿瘤血供与冷冻范围呈负相关关系。

2.TTC染色可直观的反应肿瘤冷冻消融后组织内酶的活性变化, 比CT扫描观察的冷冻结果范围较小, 差异有统计学意义。

3.冷冻后局部组织的血流量及血容量较冷冻治疗前均明显降低, 毛细血管通透性增高; 冷冻治疗后, 不同肿瘤灌注量的冷冻区域血流量及血容量、血管通透性差异无统计学意义。

4.CT灌注扫描可定量表达肿瘤血供及评价冷冻前后肿瘤血流灌注参数变化。

5.NADH-diaphorase染色可以反映冷冻后即刻的组织活性。

本文链接: [http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_jrfsxzz200905016.aspx](http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200905016.aspx)

授权使用: 中国科学技术大学(zgkxjsdx), 授权号: 610d4d0d-21ff-4be9-b32f-9df60178502d

下载时间: 2010年9月19日