

• 实验研究 Experimental research •

介入性灌注化疗与热灌注化疗对兔 VX2 肝癌模型的作用比较研究

宫卫东, 李亚洲, 王 珩, 倪代会, 阳 威, 王执民, 吴智群

【摘要】 目的 观察热灌注化疗对兔 VX2 肝癌模型疗效及安全性。方法 新西兰大白兔 20 只, 制备兔肝 VX2 模型, 随机分为对照组(A)和实验组(B), 分别 A 组给予常温(22 ~ 25℃)5%葡萄糖 100 ml + 5-Fu(20 mg/kg), B 组给予 60℃ 5%葡萄糖 100 ml + 5-Fu(20 mg/kg), 用 B 超观察处理前后肿瘤大小, 抽血查 ALT 变化。结果 A 组肿瘤体积由 $(1\,627 \pm 473)\text{mm}^3$ 缩小为 $(1\,334 \pm 641)\text{mm}^3$, B 组肿瘤体积由 $(1\,682 \pm 397)\text{mm}^3$ 缩小为 $(1\,130 \pm 559)\text{mm}^3$, 两组差别有统计学意义($P < 0.05$); ALT A 组由 $(755 \pm 203)\text{u/L}$ 增加为 $(834 \pm 262)\text{u/L}$, B 组由 $(781 \pm 197)\text{u/L}$ 增加为 $(865 \pm 237)\text{u/L}$, 组间差异无统计学意义。结论 介入性热灌注化疗比常温灌注化疗对兔 VX2 肝癌模型有更高的抑制作用。

【关键词】 介入性热灌注化疗; 兔 VX2 肝癌模型; 疗效比较

中图分类号: R735.7 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2010)-03-0208-03

Effect of interventional thermochemotherapy on VX2 transplanted hepatic tumor model: a comparative study with interventional chemotherapy in experimental rabbits GONG Wei-dong, LI Ya-zhou, WANG Heng, NI Dai-hui, YANG Wei, WANG Zhi-min, WU Zhi-qun. Department of Interventional Radiology, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University of Chinese PLA, Xi'an, Shaanxi Province 710038, China

Corresponding author: WU Zhi-qun, E-mail: zhiqunwu@yahoo.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the effectiveness and safety of interventional thermochemotherapy for VX2 transplanted hepatic tumor model in experimental rabbits. **Methods** The hepatic tumor model was established in 20 New Zealand rabbits by implanting VX2 tumor cells into the right hepatic lobes of the rabbits. The rabbits were randomly and equally divided into two groups with 10 rabbits in each group: group A (study group) and group B (control group). Via the femoral access, the catheter was placed into the tumor-feeding artery, which was confirmed by DSA. The rabbits in group A received an infusion of 100 ml 5% glucose plus 5-Fu (20 mg/kg) at 60℃ temperature, while the rabbits in group B received an infusion of 100 ml 5% glucose plus 5-Fu (20 mg/kg) at normal room temperature (22 - 25℃). Before and after the procedure, the tumor size was measured by means of B ultrasonography and the serum ALT was estimated to assess the liver function. The results were statistically compared between two groups. **Results** After the treatment, the tumor size in group A (study group) became much smaller than that in group B (control group), with $P < 0.05$. And no significant difference in the serum ALT level existed between group A and group B. **Conclusion** The interventional thermochemotherapy is superior to interventional chemotherapy in inhibiting VX2 transplanted hepatic tumor in experimental rabbits. (J Intervent Radiol, 2010, 19: 208-210)

【Key words】 interventional thermochemotherapy; rabbit VX2 hepatic tumor model; effectiveness

肝癌对化疗不敏感,介入性化疗即经肝动脉给药可以提高肝脏的药物浓度,可以有效的杀伤或抑制肿瘤细胞,在中晚期肝癌中起着重要的作用。近

年来,热疗在肿瘤的治疗中日益受到人们的重视。本研究在兔肝 VX2 模型中进行两种疗法结合治疗的效果,旨在探讨介入性灌注化疗与热灌注化疗在兔 VX2 肝癌模型的疗效比较研究。

基金项目:陕西省社会发展攻关计划(2008K09-05)

作者单位:710038 西安 第四军医大学唐都医院介入放射科

通信作者:吴智群 E-mail: zhiqunwu@yahoo.com

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 器材 西门子大型 C 臂血管造影机, GE500 彩色 B 超机, 水浴箱, K-型热电偶温度计 8801&880 及测温探针。

1.1.2 实验动物及细胞株 新西兰大白兔 20 只, 6 ~ 8 周龄, 体重 2.3 ~ 2.7 kg, 雌雄不限(第四军医大学实验动物中心提供); 兔 VX2 癌株(由第四军医大学唐都医院动物实验中心提供)。细胞株种类为 VX2 鳞状细胞癌; 5-Fu 为 250 mg/支(上海旭东海普药业); 速眠新 II 注射液 2 ml/支(中国军事医学科学院军事兽医研究所)。

1.2 方法

1.2.1 兔肝 VX2 模型制备 将 VX2 细胞悬液 0.5 ml 接种于兔后腿外侧肌肉内, 2 周后肌肉内有一实质性包块。将包块切下, 取瘤块边缘生长旺盛的鱼肉样组织数块, 用眼科剪剪碎, 用生理盐水稀释混匀备用; 用速眠新 II 注射液按 0.3 ml/kg 肌内注射, 并用地西洋 0.3 ~ 0.5 腹腔注射麻醉后, B 超引导下用带 16 号针头的注射器将瘤组织悬液 0.5 ml (约 10^6 个细胞) 注入肝左叶内实质区^[1]。正常饲养 2 周 B 超测量肿块大小, 并记录。

1.2.2 实验方法 兔 VX2 肝癌模型 20 只, 标号后, 用随机数字表法随机分为 A、B 2 组, A 为对照组, B 为实验组, 每组 10 只, 各组体重无显著差异。将兔用速眠新 II 按 0.3 ml/kg 肌肉注射联合地西洋 0.3 ~ 0.5 腹腔注射麻醉后, 用固定板固定, 腹股沟剪毛后聚维酮碘消毒, 用手术刀片依次切开皮肤、肌肉, 暴露股动脉鞘, 钝性分离股动脉, 用 2 支丝线两端牵拉, 用静脉穿刺针穿刺成功后, 依次引入超滑导丝及微导管, 超选插入肝动脉或胃肝动脉, 给予下列药物灌注。A 组给予常温(22 ~ 25℃) 5% 葡萄糖注射液 100 ml + 5-Fu (20 mg/kg), B 组给予 60℃ 5% 葡萄糖注射液 100 ml + 5-Fu (20 mg/kg)。在超声引导下, 将温度探头插入肿瘤中心, 行实时测温, 给予液体间歇灌注, 使病灶中心温度保持在 43 ~ 45℃, 并持续 20 ~ 30 min。术中观察呼吸、心率等生命体征。

1.2.3 观察指标 ①用 B 超检测兔肝部肿瘤在治疗前、后的体积变化, 计算生长率, 即生长量 = 治疗后 14 d 的体积 - 治疗前的体积。②治疗前采静脉血及治疗后 3 d 行血清 ALT 检查。

1.3 统计学处理

所用数据均采用($\bar{x} \pm s$), 用配对 *t* 检验, 统计软件为 SPSS13.0, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肿瘤生长率

治疗前各组荷瘤兔体重、肿瘤体积无统计学差异($P > 0.05$), 治疗后 B 组瘤体较与 A 组相比有统计学意义($P < 0.05$)(见表 1)。

2.2 血清 ALT 检测

治疗前后两组 ALT 变化无统计学意义($P < 0.05$)(见表 2)。

表 1 各组治疗前后兔肿瘤体积变化及生长量($n = 10, \bar{x} \pm s$)

组别	治疗前体积(mm^3)	治疗后 14 d 体积(mm^3)	生长量(mm^3)
A 组	1 627 ± 473 ^a	1 334 ± 641 ^a	-(293 ± 93)
B 组	1 682 ± 397	1 130 ± 559	-(552 ± 112)

与 B 组比 $P < 0.05$

表 2 两组治疗前后血清 ALT 变化表($n = 10, \bar{x} \pm s$)

组别	治疗前 ALT(u)	治疗后 3 d ALT(u)	增加量(u)
A 组	755 ± 203	834 ± 262	79 ± 34
B 组	781 ± 197	865 ± 237	84 ± 27

3 讨论

对抗肿瘤药物不敏感肿瘤, 人们尝试应用各种物理化学方法来杀灭肿瘤, 热疗就是比较有效的方法之一。热疗通过对肿瘤的加热, 以促进肿瘤坏死, 加速其死亡。其原理是热可引起细胞膜通透性增加, 继而出现代谢障碍及乳酸等堆积; 热可以抑制酶的活性, 引起细胞不可逆的损伤, 最终造成肿瘤细胞死亡。相对于正常肿瘤组织的血管神经不健全, 在加热后不能有效的通过血流疏散热量, 引起局部温度升高, 实验证明肿瘤区域的温度可比周围正常组织高 5 ~ 10℃。Maeda 等^[2]研究表明, 局部温度高于 42.5℃ 肿瘤细胞就会出现不可逆的损伤和死亡, 而正常细胞可以通过血管扩张的途径散热, 自身温度才升高 0.5 ~ 1℃。如果和化疗药物配合使用, 可以取得更好的效果。热可以增加毛细血管的通透性, 利于化疗药物的进入细胞内, 而高温引起酶的活性降低, 减少了细胞对化疗药物的代谢, 从而起到了增敏作用。李骊耕等^[3]报道, 43℃ 加温联合化疗的细胞毒作用是两者单独作用乘积的 16 倍, 44℃ 加温联合化疗的作用是其单独作用乘积的 218 倍, 远远超过两者单纯作用的叠加。这是热化疗重要原理。超过 45℃ 过高的温度会引起正常细胞不可逆的损伤, 故常选择 42.5 ~ 45℃ 作为热疗的治疗窗。热疗还可抑制肿瘤源性的血管内皮生长因子及其产物的表达, 从而阻碍肿瘤微血管的生成, 抑制肿瘤的生长和转移; 还可使肿瘤血管闭塞、破坏、渗出增加^[4]。

本研究通过建立兔肝 VX2 模型,应用常温化疗药物和 60℃化疗药物经动脉注入肝内肿瘤部位,比较两种差异有统计学意义($P < 0.05$),而 ALT 并无显著差异($P > 0.05$),说明热灌注化疗可以“选择性”的杀灭肿瘤而对正常组织影响不大。这对于先天耐药的肿瘤,给临床提供了一种更有效的办法和依据。曹玮等^[5]用 60℃热碘油行兔肝动脉栓塞,得到了更多的疗效,同时对肝功影响不大。刘毅勇等^[6]采用间歇性热灌注,减少了术后灌注液量,增加了肝脏的药物浓度,肝损害并没有增加,为热化疗提供了另一种更好的方式。随着技术的发展进步,热疗会在肿瘤治疗上发挥更大的作用。

[参 考 文 献]

[1] 曹 玮,王执民,张洪新,等. 兔 VX2 肝癌改良模型的建立及

其 DSA 影像分析[J]. 第四军医大学学报, 2001, 22: 718.

[2] Maeda T, Kuramoto S, Hino Y. et al. Basic studies intra arterial hyper-thermic treatment [J]. Gan To Kagaku Rvoho, 1992, 19: 1667 - 1670.

[3] 李骊耕, 沈国莉. 加温和抗癌药物消癆芥对恶性 HEp 2 细胞的毒性作用[J]. 中华肿瘤杂志, 1989, 11: 31.

[4] Sawaji Y, Sato T, Takeuchi A, et al. Anti -angiogenic action of hyperthermia by suppressing gene expression and production of tumour-derived vascular endothelial growth factor in vivo and in vitro [J]. Br J Cancer, 2002, 86: 1597 - 1603.

[5] 曹 玮,王执民,张洪新,等. 兔 VX2 肝癌阿霉素热碘油栓塞的疗效观察[J]. 临床放射学杂志, 2004, 23: 438 - 400.

[6] 刘毅勇,王执民,曹 玮,等. 经动脉间歇性热灌注化疗方法的实验研究[J]. 临床放射学杂志, 2003, 22: 158 - 160.

(收稿日期:2010-02-24)

·消 息·

第九届中国介入放射学学术大会即将召开

第九届中国介入放射学学术大会即将于 2010 年 9 月 8 日至 12 日在广州白云国际会议中心召开。该会议由中华医学会放射学分会主办,中山大学介入放射学研究所、中山大学附属第三医院、广东省人民医院、暨南大学附属第一医院和南方医科大学南方医院承办,《当代医学-中国介入放射学》杂志协办。

会议将秉承“交流、互动、合作、创新”的大会宗旨,展示介入放射学的最新技术与研究热点,在血管腔内治疗、神经介入、肿瘤介入以及分子影像和分子靶向药物在肿瘤、神经及周围血管性疾病中的应用等热点领域进行深入讨论。

届时国内著名的介入放射学、影像学、外周血管病、心血管病、护理学、肿瘤学和神经病学专家将受邀参加本次会议,美国和欧洲的 SIR 和 CIRSE 两大介入放射学协会也将派专家团参会交流。大会还将邀请日本、韩国等国的著名专家作学术报告,让与会代表在了解近两年来介入相关领域的概念、新技术和新研究成果的同时,亲身领略中外专家的精彩演讲和风采,同时也为国际间合作搭建良好的交流平台。

预计与会代表人数在 1800~2000 人之间,其中海外代表超百人。

更多信息请登录大会官方网站 <http://www.2010csir.com>。

联 系 人:黄明声

联系电话:020-85252066;13600004855

联系地址:广州市天河路 600 号

邮 编:510630

E-mail:laom502@yahoo.com.cn

联 系 人:刘 芳

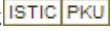
联系电话:010-84288944;13501232492

联系地址:北京市芍药居 37 号当代医学杂志社

邮 编:100029

E-mail:liufang@cyberzone.cn

介入性灌注化疗与热灌注化疗对兔VX2肝癌模型的作用比较研究

作者: [宫卫东](#), [李亚洲](#), [王珩](#), [倪代会](#), [阳威](#), [王执民](#), [吴智群](#), [GONG Wei-dong](#), [LI Ya-zhou](#), [WANG Heng](#), [NI Dai-hui](#), [YANG Wei](#), [WANG Zhi-min](#), [WU Zhi-qun](#)
作者单位: [西安第网军医大学唐都医院介入放射科, 710038](#)
刊名: [介入放射学杂志](#) 
英文刊名: [JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY](#)
年, 卷(期): 2010, 19(3)
被引用次数: 0次

参考文献(6条)

1. [曹玮](#), [王执民](#), [张洪新](#), [王义清](#), [郭卫平](#), [李文献](#), [倪代会](#), [梁志会](#), [齐连君](#) 兔Vx2肝癌改良模型的建立及其DSA影像分析[期刊论文]-[第四军医大学学报](#) 2001(7)
2. [Maeda T](#), [Kuramoto S](#), [Hino Y](#) Basic studies intra aterial hyper-thermie treatment 1992
3. [李骊耕](#), [沈国莉](#) 加温和抗癌药物消癥芥对恶性HEp 2细胞的毒性作用 1989(11)
4. [Sawaji Y](#), [Sato T](#), [Takeuchi A](#) Anti-angiogenic action of hyperthermia by suppressing gene expression and production of tumour-de rived vascular endothelial growth factor in vivo and in vitro 2002
5. [曹玮](#), [王执民](#), [张洪新](#) 兔VX2肝癌阿霉素热碘油栓塞的疗效观察 2004
6. [刘毅勇](#), [王执民](#), [曹玮](#), [秦向阳](#), [郭卫平](#), [张洪新](#), [王义清](#), [李文献](#) 经动脉间歇性热灌注化疗方法的实验研究[期刊论文]-[临床放射学杂志](#) 2003(2)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz201003012.aspx
授权使用: qknfy(qknfy), 授权号: 93d1e693-0a29-49e1-a7e1-9de900bc44f5

下载时间: 2010年9月6日