

· 肿瘤介入 ·

非小细胞肺癌介入治疗后癌细胞凋亡的研究

罗祖炎 刘子江 袁建华 茹国庆 赵仲生 孔颂阳

【摘要】 目的 研究支气管动脉化疗及其与支气管腔内放疗联合治疗对非小细胞肺癌细胞凋亡的影响。方法 抽取 1996~1998 年间在我院接受手术治疗的 55 例非小细胞肺癌。其中单纯手术切除的 20 例为 A 组(对照组),术前 2 周接受过 1~2 次支气管动脉化疗的 20 例为 B 组,术前 2~3 周接受过支气管动脉化疗与支气管腔内放疗联合治疗的 15 例为 C 组。应用原位 DNA 断端标记法检测 3 组标本的癌细胞凋亡水平,以光镜下计数的每 100 个癌细胞的平均凋亡数(凋亡指数)表示。结果 1. A、B、C 3 组间凋亡指数两两比较差异均有显著性;2. 3 组间鳞癌凋亡指数比较差异有显著性($P < 0.05$);3. 3 组间腺癌凋亡指数比较,A、C 两组间有统计学意义($P < 0.05$),其余两组间均无统计学意义($P > 0.05$);4. 3 组内鳞癌和腺癌间凋亡指数比较均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 支气管动脉化疗及其与支气管腔内放疗的联合治疗均能诱导非小细胞肺癌细胞凋亡,其中以联合治疗的诱导作用较强。

【关键词】 支气管动脉 化疗 腔内放疗 肺肿瘤 细胞凋亡

Study on the apoptosis of non-small cell lung cancer(NSCLC) after interventional treatment LUO Zuyan , LIU Zijiang , YUAN Jianhua , et al . Department of Radiology , Zhejiang Provincial People ' s Hospital , Hangzhou 310014 , China

【Abstract】 Objective To study the apoptosis of non-small cell lung cancer(NSCLC) cells after bronchial artery infusion chemotherapy(BAI) alone or/BAI combined with intrabronchial brachytherapy(IBB). **Methods** The apoptotic level of lung cancer cell was detected in 55 cases of NSCLC samples by TUNEL. 20 of which were treated with surgical resection alone(group A), 20 of which were treated with BAI alone before surgical resection(group B), and 15 of which were treated with BAI combined with IBB before surgical resection(group C). **Results** 1. The apoptotic index(AI) in the three groups was $8.92 \pm 2.82\%$, $10.76 \pm 2.18\%$, $12.43 \pm 1.82\%$ respectively with statistical difference(group A vs group B and group B vs group C showed $P < 0.05$, group A vs group C showed $P < 0.001$);2. AI of squamous carcinoma cells among the three groups showed $P < 0.05$;3. AI of adenocarcinoma between group A and group C showed $P < 0.05$, and the other comparisons showed $P > 0.05$;4. The comparisons of AI between squamous carcinoma cell and adenocarcinoma cell in the three groups all showed $P > 0.05$. **Conclusions** Apoptosis is another important mechanism leading to cell death in NSCLC after BAI alone or/BAI combined with IBB. Apoptosis induced by the latter is higher to BAI alone.

【Key words】 Bronchial artery ; Chemotherapy ; Intrabronchial brachytherapy ; Lung neoplasm ; Apoptosis

近年来研究认为,包括化疗药物和放射线在内的许多抗肿瘤因素均可通过诱导肿瘤细胞凋亡的途径而达到肿瘤细胞死亡的目的^[1-3]。现将介入治疗后肺癌细胞凋亡的结果报告如下。

材料和方法

抽取 1996~1998 年间在我院接受手术治疗的非小细胞肺癌 55 例,其中单纯手术切除的 20 例患

者为 A 组(对照组),术前 2 周接受过 1~2 次支气管动脉化疗的 20 例为 B 组,术前接受过支气管动脉化疗与支气管腔内放疗联合治疗的 15 例为 C 组,3 组患者的主要分型分期见表 1。

表 1 3 组的一般临床资料

组别	例数	性别		平均年龄	细胞类型		TNM 分期			
		男	女		鳞癌	腺癌	I	II	IIIa	IIIb
A 组	20	15	5	62	12	8	1	4	11	4
B 组	20	16	4	63	13	7	0	4	10	6
C 组	15	12	3	61	9	6	0	3	8	4

支气管动脉化疗方案为:鳞癌采用氨甲蝶呤 100mg、阿霉素或吡柔比星 30~40mg、顺铂 60~100mg;腺癌采用 5-氟尿嘧啶 0.5~0.75g、阿霉素或吡柔比星 30~40mg、顺铂 60~100mg,两次化疗的间隔时间为 2 周。支气管动脉化疗与支气管腔内放疗行序贯或交替联合治疗,后者所用放射源为铱-192 采用巴黎系统-II 制定治疗计划,每次剂量为 1000~1500cGy(参考点 10mm),总剂量为 3000~5000cGy,一般中央型肺癌总剂量小于 3000cGy(参考点 10mm),周围型肺癌总剂量相对较高 2 次腔内放疗间隔 1~2 周。B 组患者于 1~2 次支气管动脉化疗后 2 周手术,C 组患者于疗程结束后 2~3 周手术。

凋亡细胞的检测:应用原位 DNA 末端标记法(TUNEL 标记法)。试剂盒为丹麦基因公司(DAKO Gene Company)原装产品,成色剂为福州迈新公司提供的核快红试剂。以上病例手术后标本用 10% 福尔马林固定,石蜡包埋作 5 μ m 切片,切片常规烤片过夜,脱蜡,水化并进行蛋白酶 K(PK 10mg/dl)消化处理,按试剂盒提供的说明书及以往经验操作。每批染色均设立阴性和阳性对照,阴性对照以 PBS 代替 TUNEL 工作液。结果判断:TUNEL 标记法检测的凋亡细胞核呈棕黄色标记并出现典型凋亡形态学特征。每张切片的癌细胞凋亡水平以光镜下 400 倍视野依次找 5~10 个视野,每个视野计数出 100~200 个癌细胞,共计数 1000 个癌细胞,计算出每 100 个癌细胞中的凋亡癌细胞数,即凋亡指数(apoptotic index, AI),以百分数表示。各组肺癌细胞的凋亡水平以平均凋亡指数表示。

本研究统计学方法采用 t 检验。

结 果

3 组非小细胞肺癌细胞凋亡水平的检测结果见表 2。经统计学分析结果显示:1. A、B、C 3 组间凋亡指数两两比较差异均有显著性(A、B 组间 $P < 0.05$, B、C 组间 $P < 0.05$, A、C 组间 $P < 0.001$)2. 3 组间鳞癌凋亡指数比较差异有显著性($P < 0.05$);3. 3 组间腺癌凋亡指数比较,A、C 两组间有统计学意义($P < 0.05$),其余两组间均无统计学意义($P > 0.05$)4. 3 组内鳞癌和腺癌间凋亡指数比较均无统计学意义($P > 0.05$)。

讨 论

非小细胞肺癌的介入治疗可促进肿瘤细胞坏

表 2 3 组非小细胞肺癌细胞凋亡的检测结果($\bar{x} \pm s\%$)

组织类型	A 组(例数)	B 组(例数)	C 组(例数)
鳞癌	$8.78 \pm 2.74\%(12)$	$10.66 \pm 1.98\%(13)$	$12.29 \pm 1.47\%(9)$
腺癌	$9.13 \pm 3.12\%(8)$	$10.95 \pm 2.65\%(7)$	$12.64 \pm 2.39\%(6)$
合计	$8.92 \pm 2.82\%(20)$	$10.76 \pm 2.18\%(20)$	$12.43 \pm 1.82\%(15)$

死,缓解肿瘤的生长,从而减轻患者临床症状,提高生活质量,与手术治疗、放射治疗等手段的联合应用可进一步达到提高生存率的目的。本研究显示,单纯手术治疗组(A 组)中的凋亡指数比王洁等^[4]报道的肺癌凋亡指数高(鳞癌为 $3.3 \pm 0.7\%$,腺癌为 $4.1 \pm 0.9\%$),而与李潞等^[5]报道的肺癌凋亡指数相近,作者分析可能为检测试剂敏感性和操作方法不同造成的差异。A、B、C 3 组间凋亡指数和 3 组间鳞癌凋亡指数以及 A、C 两组间腺癌凋亡指数比较均有显著性差异,提示支气管动脉灌注顺铂、阿霉素等联合化疗药物及其与支气管腔内放疗的联合治疗均能诱导非小细胞肺癌细胞凋亡。而 A、B 两组和 B、C 两组间腺癌凋亡指数比较未显示出差异,作者分析为样本含量太少所致,有待进一步研究。3 组内鳞癌和腺癌间凋亡指数的比较未显示出差异,提示非小细胞肺癌细胞凋亡与细胞类型无明显关系,与文献报道相一致^[5]。

根据文献报道,p53 基因在化疗药物诱导的癌细胞凋亡过程中发挥重要作用,化疗药物可以阻碍 DNA 的合成,DNA 的积蓄可以通过 p53 基因而诱导癌细胞凋亡,但各种抗肿瘤药物诱导肿瘤细胞产生凋亡的机制不尽相同^[6]。支气管动脉灌注顺铂、阿霉素等联合化疗药物究竟是由单一药物引起诱导作用还是联合作用以及产生诱导作用的确切机制尚有待进一步研究。

现已证明,放射治疗可诱导肿瘤细胞发生凋亡,射线对细胞凋亡的诱导作用与照射剂量有关,与剂量率无关^[7]。另据文献报道,在放射线引起 DNA 的损伤修复过程中,p53 基因起监督作用,且放疗可以诱导 p53 的表达,如修复失败,p53 即启动程序性死亡清除肿瘤细胞,因而认为,在放射线诱导细胞凋亡的过程中,p53 基因可能起关键性的作用^[8]。本研究中 C 组的凋亡指数比 A 组和 B 组均高,且有统计学意义,这说明本联合治疗方案可诱导非小细胞肺癌细胞凋亡,其中支气管腔内放疗发挥着作用。

总之,本研究可以看出,支气管动脉化疔及其与支气管腔内放疗的联合治疗均能诱导非小细胞肺癌细胞凋亡,其中以联合治疗的诱导作用较强,但诱导后癌细胞的凋亡指数均仅在 10% 左右,不可能达到

完全清除肺癌细胞的目的,从临床治疗意义上不占主导地位,同时也提示我们研究开发新的药物和治疗方法,以提高肺癌细胞的凋亡指数。

参 考 文 献

1. 李鹏飞综述. 抗肿瘤新策略—程序性死亡. 中国药理学通报, 1996, 12:11-14.
2. Stephens LC, Hunter NR, Kian K, et al. Development of apoptosis in irradiated murine tumors as a function of time and dose. Radiat Res, 1993, 135:75-85.
3. Evans DL, Dive C. Effects of cisplatin on the induction of apoptosis in proliferating carcinoma cells and nonproliferating immature thyro-

cyte. Cancer Res, 1993, 53:2133-2139.

4. 王洁,王曾礼,陈明易,等. 肺癌细胞凋亡及相关基因与其预后关系的初步研究. 中华结核和呼吸杂志, 1997, 20:141-144.
5. 李潞,周清华,罗德云,等. 人肺癌中细胞凋亡水平与预后关系的研究. 中国肺癌杂志, 1998, 70-72.
6. 高桥玲,筱原尚. p53 遗传因子てろボトヘシス. 日本临床, 1996, 54:1881-1887.
7. 黎功综述. 肿瘤凋亡与放射敏感性. 国外医学—肿瘤学分册, 1999, 26:78.
8. Hasegawa M, Yamakawa, Mitsuhashi N, et al. Immunohistochemical study of radiation-induced apoptosis and oncogenes, Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi, 1995, 55:779.

(收稿日期 2000-04-17)

非小细胞肺癌介入治疗后癌细胞凋亡的研究

作者: 罗祖炎, 刘子江, 袁建华, 茹国庆, 赵仲生, 孔颂阳
 作者单位: 浙江省人民医院
 刊名: 介入放射学杂志 ISTIC PKU
 英文刊名: JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY
 年, 卷(期): 2001, 10(1)
 被引用次数: 5次

参考文献(8条)

- 李鹏飞 抗肿瘤新策略—程序性细胞死亡 [期刊论文] - 中国药理学通报 1996(01)
- Stephens LC, Hunter NR, Kian K Development of apoptosis in irradiated murine tumors as a function of time and dose 1993
- Evans DL, Dive C Effects of cisplatin on the induction of apoptosis in proliferating hepatoma cells and nonproliferating immature thyrocyte 1993
- 王洁, 王曾礼, 陈明易 肺癌细胞凋亡及相关基因与其预后关系的初步研究 1997
- 李潞, 周清华, 罗德云 人肺癌中细胞凋亡水平与预后关系的研究 1998(02)
- 高桥 玲, 篠原 尚 p53遗传因子とボトックス 1996
- 黎功 肿瘤凋亡与放射敏感性 1999
- Hasegawa M, Yamakawa M, Mitsuhashi N Immunohistochemical study of radiation-induced apoptosis and oncogenes 1995

相似文献(10条)

- 期刊论文 邹子扬, 刘宝山, 郑晓辉, 杨建军 微导管支气管动脉超选化疗栓塞术治疗肺癌29例临床观察 - 中国肿瘤临床与康复 2001, 8(5)

目的 探讨微导管支气管动脉超选化疗栓塞术治疗肺癌的疗效。方法 29例肺癌病人均行微导管支气管动脉超选化疗栓塞术, 观察治疗前后原发癌灶体积及最大直径与垂直直径的变化, 比较肺CT影像学改变; 观察栓塞剂用量与癌灶体积之间的关系; 观察临床病征、手术并发症等情况, 并进行分析。结果 微导管支气管动脉超选化疗栓塞术治疗肺癌疗效显著, 术后原发癌灶的体积大多有不同程度缩小, 肿瘤最大直径与垂直直径乘积缩小降低大于50%的占89.66%, 栓塞剂用量小, 手术严重并发症出现率低, 副反应轻。
- 期刊论文 曹凤云, 黑红仆 肺癌支气管动脉介入化疗的护理体会 - 护士进修杂志 2003, 18(7)

对于肿瘤的治疗, 任何一种单一的方法均难以取得最佳的效果, 所以肿瘤综合治疗目前已广泛为临床认可。化学药物治疗(化疗)即肿瘤综合治疗中的一个重要环节, 但长期以来, 化疗药物的毒、副作用及对机体免疫功能的严重损害, 极大地增加了病人的痛苦, 降低了生活质量, 使其临床应用受到一定限制。而介入化疗正是针对此应运而生的一种新型化治疗方法, 近年来已在临幊上广泛应用。我科自1997年以来共收治肺癌介入化疗病人21例, 现将其护理方面的体会进行总结报告。
- 期刊论文 叶福林, 张玉景, 高从敬, 史跃, 房毓庆, 王泽新, 杨银玉, YE Fu-lin, ZHANG Yu-jing, GAO Cong-jing, SHI Yue, FANG Yu-qing, WANG Ze-xin, YANG Yin-yu 肺动脉与支气管动脉双重插管化疗后II期手术切除中晚期肺癌 - 东南国防医药 2006, 8(5)

目的 观察肺癌患者行肺动脉与支气管动脉双重插管化疗(DAI)肿瘤缓解后行II期手术切除治疗的疗效。方法 78例肺癌患者行肺动脉与支气管动脉双重插管化疗, 18例行手术治疗, 有16例行肺叶或全肺切除肿瘤和纵隔淋巴结。结果 78例中DAI总有效率达91%, 肺癌肿瘤区的肿瘤中心出现不同程度的坏死, 坏死程度与肿瘤区血管染色呈正相关, 16例中有8例肿瘤坏死程度达90%, 坏死程度>50%有3例, 另有5例坏死<50%。术后1、3、5年生存率为67%, 50%, 38%。其中有4例患者已存活10年。结论 肺动脉参与肿瘤组织的供血, 行肺动脉与支气管动脉双重插管化疗后肿瘤发生以中心坏死为主的反应, 可以使部分肿瘤得到根治切除, 提高手术疗效及患者存活率。
- 期刊论文 汝复明, 樊树峰, 童乾纲, 邱菊生, 张家兴, 叶强, 顾伟中 同轴导管超选择支气管动脉碘油化疗栓塞治疗肺癌的初步研究 - 临床放射学杂志 2002, 21(7)

目的 探讨经微导管行超选择性支气管动脉碘油化疗栓塞治疗肺癌的可行性, 观察碘油在瘤灶内的沉积情况及临床疗效。资料与方法 用同轴导管技术将微导管超选择插至17例肺癌患者(男13例, 女4例, 年龄41~78岁, 平均59.5岁)的支气管动脉深部, 插管成功者采用碘油化疗栓塞治疗, 并于术后1天、1周、4周行CT复查, 观察碘油在瘤体内的沉积情况。插管未成功者仅行灌注化疗。结果 超选择插管成功13例(76.5%), 术后1天碘油沉积0级1例, I级3例, II级7例, III级2例。碘油在肿瘤组织内沉积多可持续4周以上。治疗后4周有8例肿瘤缩小50%以上, 4例缩小25%~50%, 1例大小无明显变化, 均未出现与栓塞有关的并发症。结论 采用微导管同轴导管系统行超选择性支气管动脉碘油化疗栓塞治疗肺癌是一种安全有效的治疗方法。在临幊上具有可行性。CT能清楚显示碘油在瘤体内的沉积情况。
- 期刊论文 李龙, 桑惠君, 曾欣巧 支气管动脉碘油化疗栓塞术对非小细胞肺癌患者生活质量的影响 - 中国肿瘤 2004, 13(4)

[目的]探讨支气管动脉碘油化疗栓塞术对非小细胞肺癌患者近期生活质量的影响。[方法]采用肺癌治疗功能评价量表FACT-L中文版对33例使用超选择支气管动脉碘油化疗栓塞治疗的非小细胞肺癌患者的近期生活质量进行测定, 分析介入术前、术后1个月及3个月患者生活质量的变化, 并与同期采用全身化疗的30例非小细胞肺癌患者进行比较。[结果]化疗栓塞组术后1、3个月的生活质量评分均较术前明显提高($P < 0.01$)。与全身化疗比较, 化疗栓塞组在临床疗

效和提高患者术后生活质量程度方面优于全身化疔组($P<0.05$)。与疾病症状和治疗副作用有关的项目评分(分别为生理状况和附加关注)显示,化疔栓塞组在分项评分中同样优于全身化疔组($P<0.05$)。[结论]超选择支气管动脉碘油化疔栓塞术比全身化疔更能提高中晚期非小细胞肺癌患者的生活质量。

6. 期刊论文 李龙, 桑惠君, 曾欣巧 超选择支气管动脉碘油化疔栓塞治疗肺癌的初步研究 -肿瘤学杂志 2004, 10(1)

[目的]探讨超选择支气管动脉碘油化疔栓塞治疗肺癌的近期疗效和安全性。[方法]23例病理证实的肺癌患者,先行支气管动脉造影明确肿瘤血供,超选择性插管入肿瘤供血动脉行局部灌注化疔后,以抗癌药物碘油乳剂进行栓塞。术后随访3个月,主要观察临床症状和肿瘤大小的变化以及并发症。[结果]23例患者均成功行支气管动脉超选择插管和碘油化疔栓塞术。术后反应均为栓塞反应和/或化疔药物的不良反应,无肋间动脉和脊髓动脉并发症发生。术后3个月部分缓解(PR)16例、稳定(SD)6例、进展(PD)1例,总有效率为69.6% (16/23),临床受益率(CR+PR+SD)为95.6%,临床症状缓解率为87%。[结论]超选择支气管动脉碘油化疔栓塞术是肺癌安全、有效的治疗方法,严格掌握适应证是提高疗效、降低并发症的关键。

7. 期刊论文 邵爱玲, 杨尚荣, 田玲 支气管动脉介入化疗肺癌的护理 -医学理论与实践 2005, 18(9)

经皮股动脉穿刺,进行肺支气管动脉超选择性导管化疗是目前治疗中晚期肺癌不能手术一种效果较好治疗方法,与静脉口服给药比较,其优点主要是效果好,毒性小,更能延长病人生存期,减轻癌性疼痛。把药物直接灌注于肿瘤区域,使一定浓度的药物与肿瘤细胞充分接触,提高抗癌药的局部杀伤与阻滞作用,但对正常组织,尤其造血系统的损伤相对较小。该科自1997年开展支气管动脉介入化疗以来共作了32例获得满意疗效,现将支气管动脉介入化疗的护理介绍如下。

8. 期刊论文 张蕾, 孙丽, ZHANG Lei, SUN Li 经支气管动脉PVA化疔栓塞治疗中央型肺癌 -泰山医学院学报 2005, 26(6)

目的探讨应用聚乙烯醇(PVA)颗粒行支气管动脉化疔栓塞治疗中央型肺癌的临床价值。方法 32例中央型肺癌患者,行选择性支气管动脉造影并确认病变血供,超选择下行支气管动脉干或支气管动脉分支化疔栓塞术,栓塞物质为直径350~500 μm的PVA颗粒。结果治疗总有效率100%,其中显效率84%。随访12个月,无一例患者死亡。结论支气管动脉PVA化疔栓塞治疗中央型肺癌是一种安全、有效的方法,近期疗效肯定。

9. 期刊论文 胡大武, 陈君辉, 段天红, 杨永莲, 文永君, 曹蓉, 杨玉波, 吴辉 体外留置导管经支气管动脉大剂量灌注免疫及化疗药物治疗III期非小细胞肺癌的临床疗效观察 -临床放射学杂志 2003, 22(2)

目的评价体外留置导管经支气管动脉大剂量灌注免疫及化疗药物治疗III期非小细胞肺癌的临床疗效及安全性。资料与方法 39例经病理组织学证实的III期非小细胞肺癌患者随机分为免疫化疔组和对照组,分别进行经体外留置导管支气管动脉灌注免疫及化疗药物和单纯支气管动脉灌注化疗药物3次。结果大剂量灌注免疫化疔组和单纯支气管动脉灌注化疔组的近期有效率分别为90%和63%,两组间具有显著性差异($P<0.05$)、中位生存期分别为17.6个月和10.3个月,有显著性差异($P<0.01$),无脊髓动脉损伤等严重并发症。结论经体外留置导管行支气管动脉大剂量灌注免疫及化疗药物治疗III期非小细胞肺癌在严格掌握手术指征的条件下是安全、可行的,其临床疗效明显优于单纯支气管动脉灌注化疔。

10. 期刊论文 季宝琴, 肖晔, 李健, 陈琳 两种化疔方式对肺癌患者呼吸功能的影响 -中国肿瘤临床与康复 2001, 8(6)

目的了解经静脉滴入全身化疔和经肺动脉灌注抗癌药物治疗支气管肺癌,对患者呼吸功能的影响。方法随机各选择了30例肺癌患者,分两组分别以上述两种方法进行化疔。在治疗前一天和治疗后一天,测试FVC、FEV1、MMF、PEFR、V75、V50、V25、PF、PaO₂、HCO₃、TCO₂、ABE、SBE、SBC、SAT、K⁺、C-02和P(A-a)O₂。结果两种治疗方式均使P(A-a)O₂增加显著, $P<0.05$ 。其余各项指标无显著改变, $P>0.05$ 。并且两组间比较,所有指标无差异 $P>0.05$ 。结论设计最佳的联合化疔方案,仅引起患者P(A-a)O₂增加,且两种方式治疗对呼吸功能无影响。

引文献(5条)

- 江源辉, 赵许亚 经支气管动脉灌注治疗肺癌 [期刊论文]-现代医药卫生 2006(13)
- 韩振东, 信国玺, 盛学东 肺癌手术前后支气管动脉灌注的疗效观察 [期刊论文]-医师进修杂志 2004(14)
- 高中度, 茅爱武, 蒋廷辉, 徐志明 介入治疗中晚期肺癌264例疗效分析 [期刊论文]-介入放射学杂志 2004(4)
- 邓红彬, 甘平, 龚尔璋 介入与放疗联合治疗局部中晚期肺癌 [期刊论文]-世界肿瘤杂志 2003(3)
- 林浩东 支气管肺癌的介入治疗 [期刊论文]-安徽医科大学学报 2002(5)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200101007.aspx

授权使用: qkxb11(qkxb11), 授权号: cfe7dd64-22b5-4837-b4ae-9e3500d9a5eb

下载时间: 2010年11月21日