

胃癌术前选择性动脉灌注化疗

金雪熙 杨大明 徐幼龙 张世统

【摘要】 目的 探讨胃癌术前介入化疗的疗效。方法 总结 35 例胃癌患者术前接受选择性胃动脉灌注化疗的结果。其中包括手术所见、病理组织学和临床疗效。结果 31 例的病理组织学改变证实有效率为 81%, 无效 19%。有效者中轻度有效 14 例(45%), 中度以上有效 11 例(36%)。临床疗效缓解率 77%, 完全缓解 5 例(14%), 部分缓解 22 例(63%)。结论 患者术前接受选择性动脉介入化疗近期抗癌效果好, 能提高手术切除率。

【关键词】 胃癌; 化疗; 介入放射

Selective intra-arterial chemotherapeutic perfusion of preoperative gastric cancer JIN Xuexian, YANG Daming, XU Youlong, et al. Changning District Center Hospital of Shanghai 200336, China

【Abstract】 Objective To explore the effects of selective intra-arterial chemotherapy for preoperative gastric cancer. Methods 35 cases of gastric cancer treated by selective intra-arterial perfusion of chemotherapy before operation, together with clinical manifestations, findings in operation, pathological changes and clinical effects were retrospectively reviewed. Results The total effective rate proved by pathology was 81%, of them slight efficiency was in 14 patients(45%), moderate in 11 patients(36%). The clinical relieve rate was 77%, complete relieve in 5 patients(14%), partial relieve in 14 patients(45%). Conclusions Interventional intra-arterial perfusion chemotherapy of gastric cancer before operation is an effective method for elevating resection rate of gastric cancer.

【Key words】 Gastric cancer; Chemotherapy; Interventional radiology

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一, 占消化道肿瘤首位。临床诊断胃癌后能手术根治者仅占 35% 左右, 根治切除后 5 年生存率为 20%~30%。为提高疗效及手术切除率, 我院肿瘤科自 1999 年 9 月至 2000 年 7 月对 35 例经病理组织学证实为胃癌的患者用术前选择性动脉介入化疗法, 治疗效果满意。

资料与方法

一、资料

35 例患者, 男 23 例, 女 12 例。年龄 28~76 岁, 平均 54 岁, 体重 45~76kg, 平均 57kg。介入前均经胃双重造影、纤维胃镜及病理活检明确诊断。病变部位: 胃窦癌 14 例, 胃幽门癌 2 例, 胃角癌 12 例, 胃体癌 4 例, 胃底贲门癌 3 例。临床病理分期根据全国胃癌协作组 TNM 分期法, I 期 4 例, II 期 14 例, III 期 12 例, IV 期 5 例。手术治疗 35 例中有 31 例行切除术。组织学分型: 溃疡癌变 1 例, 高分化腺

癌 5 例, 中分化腺癌 3 例, 低分化腺癌 11 例, 印戒细胞癌 5 例, 黏液细胞癌 6 例。手术证实有淋巴结转移 17 例, 其中第 1 站淋巴结转移 5 例, 第 2 站淋巴结转移 9 例, 第 3 站淋巴结转移 6 例, 远处转移 4 例, 余 14 例无癌转移仅有反应性增生。

二、动脉插管及注药

根据介入前胃肠钡餐及胃镜确定胃癌之主要部位, 再将导管超选择性插入并灌注化疗药物。胃体小弯、胃底、贲门病变选胃左动脉插管, 胃窦、幽门病变选胃网膜右、胃右动脉插管。本组选用 MMC 10mg, DDP 40~60mg, 5-Fu 750~1 000mg, 上述药物经生理盐水稀释后一次性经导管缓慢注入, 并予地塞米松 5~10mg。灌注后拔出导管, 压迫穿刺点 15min, 局部加压包扎。穿刺侧下肢伸直位制动 8h, 卧床休息 24h。同时静脉补液 3~5d, 加用抗生素预防感染, 雷尼替丁预防应激性溃疡, 水化、利尿预防肾功能衰竭。术后 1 周复查血常规、肝肾功能的变化。术前后予枢丹减少化疗的胃肠道反应。

结 果

一、化疗效果

介入治疗后,患者的临床症状大都有不同程度的好转,腹痛缓解 26 例(74%),食欲增加 7 例(20%),体重增加 5 例(14%),吞咽困难缓解 2 例(均为贲门癌,占 2/3)。

二、化疗反应

14 例(40%)无明显化疗反应;13 例(37%)有发热,37.5℃左右,3~5d 后好转;23 例(66%)有恶心、呕吐,对症治疗后好转;15 例(43%)有食欲下降;3 例(9%)白细胞低于 $3.5 \times 10^8/L$ 。

三、双对比检查

介入治疗后 7~10d,15 例复查胃肠钡餐和(或)胃镜,癌变溃疡明显缩小、接近消失 2 例(13%);肿瘤体积不同程度缩小 8 例(53%);CT 复查 7 例,病灶缩小变薄,与胰腺后腹膜界限清楚 5 例(71%);病灶周围肿大淋巴结消失缩小 1 例(14%)。

四、手术探查

本组胃癌患者在介入治疗后 10~15d 手术,经介入化疗后,术中发现肿瘤病灶周围均出现不同程度的纤维化,浸润黏连少,局部组织疏松水肿,肿瘤容易剥离,术中清扫淋巴结出血少,黏连少,操作方便。术中发现肿瘤病灶与胃肠钡餐和胃镜检查时相比,大都有不同程度的缩小。

五、病理学变化

切除标本常规病理组织学检查,发现癌组织变性、坏死主要在癌边缘的血管周围,血管壁炎症水肿,血管内膜增厚,管腔狭窄,沿血管壁纵轴出现大片多灶凝固性坏死。本组病理判断按肖乾虎等^[1]的标准,发现 11 例(36%)为Ⅲ级(高度有效),9 例(29%)为Ⅱ级(中度有效),5 例(16%)为Ⅰ级(轻度有效),6 例(19%)为 0 级(无效)。

讨 论

一、术前动脉介入化疗的原理

胃癌的介入化疗,一部分是通过高浓度化疗药物作用于小血管,使之产生动脉炎,影响肿瘤血供,引起肿瘤缺血坏死而产生治疗作用,另一部分仍是通过化疗药物的细胞毒产生治疗作用^[2]。术前动脉介入化疗是一种新辅助化疗^[3]。胃癌是一种有靶血管供应的实体瘤,通过动脉插管灌注化疗,一次性肿瘤局部注入化疗药物,可以使肿瘤内药物浓度提高 10~30 倍,全身不良反应小,达到抑制或杀死肿瘤细胞的目的^[4]。胃动脉灌注化疗对正常胃组织的损伤,1 周后就可恢复,不影响手术治疗^[4]。

二、术前动脉介入化疗的优点

术前给药,使癌细胞生物活性大大减弱,甚至死亡,即使脱落,也无生存能力^[5-7],有利于控制医源性转移。在肿瘤各级血管、淋巴管未受到损伤之前,给药容易达到局部肿瘤区,起到高剂量杀伤作用,提高治愈性手术切除率。术前给药使对化疗药物高度敏感的细胞得到控制,使不可能手术者变为可能手术病例,又可作为不可能手术者的姑息性治疗^[5]。

三、并发症

李雁等^[4]认为由于技术操作不当,造成血管内膜损伤,穿刺部位血肿,应注意操作轻柔 and 局部加压等措施,药物逆流造成非靶器官损伤,例如造成脊髓损伤、脾坏死、应激性溃疡和胰腺炎等。因此将导管插到合适的深度,注射药物要慢(10~15min),术后补液抗炎,为预防败血症的发生,应严格无菌操作,术后常规静脉滴注抗生素 3~5d。

四、进一步探讨的问题

术前介入化疗可提高胃癌的手术切除率,但在延长生存期方面尚未有肯定的结论;各种不同分化类型的胃癌细胞术前介入化疗有无区别;术前介入化疗是否增加手术危险性和并发症的发生,如吻合口瘘等。

胃癌术前介入化疗作为新的辅助化疗有较好的治疗效果,对手术前已存在的亚临床转移灶,控制医源性转移和预防肝转移,以及提高治愈性手术切除率有明确的理论基础和临床意义^[7]。但是,国内外这方面的研究时间还很短,对生存期、给药时间、剂量、疗程、适应证等,有待于进一步研究。

参 考 文 献

1. 肖乾虎,程中,卢武胜,等. 33 例胃癌术前行 HSAPC 的疗效分析. 普外临床,1996,11:281-283.
2. 刘福坤,陈忠豪,李国立,等. 胃癌术前介入治疗后血管变化与癌组织坏死的关系. 华人消化杂志,1998,6:686-688.
3. Frei E. Clinical cancer research: ahembattled species. Cancer, 1982,50:1979.
4. 李雁,闫晓天,张照兰,等. 胃癌临床治疗新对策. 北京:中国中医药出版社,1998:438-448.
5. 王娟,陈峻青. 胃癌术前化疗的价值. 日本医学介绍,1996,17:138-139.
6. 王麟川,李文元,缪万祥,等. 贲门癌的术前介入治疗的方法. 介入放射学杂志,1994,5:27-29.
7. Kitamura M, Arai K, Miyashita K. Evaluation of the liver and peritoneal metastasis in the treatment of gastric carcinoma with intra-arterial injection in term of survival period. Gan To Kagaku Ryoho, 1990,17:1657.

(收稿日期 2001-05-30)

胃癌术前选择性动脉灌注化疗

作者: 金雪熙, 杨大明, 徐幼龙, 张世统
作者单位: 上海市长宁区中心医院肿瘤科,
刊名: 介入放射学杂志 ISTIC PKU
英文刊名: JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY
年, 卷(期): 2001, 10(6)
被引用次数: 21次

参考文献(5条)

1. 肖乾虎, 程中, 卢武胜. 33例胃癌术前行HSAPC的疗效分析 1996(05)
2. 刘福坤, 陈忠豪, 李国立. 胃癌术前介入治疗后血管变化与癌组织坏死的关系[期刊论文]-华人消化杂志 1998
3. 李雁, 闫晓天, 张照兰. 胃癌临床治疗新对策 1998
4. 王娟, 陈峻青. 胃癌术前化疗的价值 1996(03)
5. 王麟川, 李文元, 缪万祥, 黄门癌的术前介入治疗的方法[期刊论文]-介入放射学杂志 1994(01)

相似文献(10条)

1. 期刊论文 桑建峰, 刘松定, 宫福花. 胃癌术前口服化疗和术中腹腔内温热灌注化疗的临床疗效 - 陕西肿瘤医学

2002, 10(4)

目的探讨胃癌术前口服5-Fu乳剂加术中腹腔内温热灌注化疗对胃癌术后腹膜转移和生存期的影响。方法将胃癌患者随机分成A、B两组, 各32例。A组单纯手术, B组于术前口服5-Fu乳剂并于术中进行腹腔内温热灌注化疗。观察两组不良反应、并发症及1、3年生存率。结果 A组1年生存率78. 1%, B组81. 3%, $P<0.01$ 。A、B两组化疗毒性反应及并发症无显著性差异。结论胃癌术前口服化疗并术中腹腔内温热灌注化疗, 对于防治肿瘤腹膜转移, 提高生存率有一定意义。

2. 期刊论文 朱龙洋, 田莉, ZHU Longyang, TIAN Li. 胃癌宁汤对38例晚期胃癌患者化疗后生活质量的影响 - 右江医学

2008, 36(5)

目的 观察胃癌宁汤对晚期胃癌患者化疗后生活质量的影响。方法 设立单纯化疗组(对照组)32例, 化疗加胃癌宁汤组(治疗组)38例, 以KPS评分、QLQ-C30生活质量调查问卷、胃癌特异量表、中医疗效评定标准、6 min步行距离及体重为指标进行临床疗效观察。结果 KPS评分, 治疗组38例中有效12例(31. 58%)、稳定19例(50. 00%)、下降7例(18. 42%), 对照组 32 例中有效6例(18. 75%)、稳定13 例(40. 63%)、下降 13 例(40. 63%), 两组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); QLQ-C30生活质量调查问卷及胃癌特异量表评分, 治疗组优于对照组($P<0.05$); 中医症状积分治疗组(23. 38±6. 73分)较对照组(30. 32±5. 31分)低($P<0.05$); 6 min步行距离治疗组(324. 4±39. 2 m)较对照组(243. 5±29. 4 m)长($P<0.05$); 治疗组体重增加10例(26. 32%)、稳定17例(44. 74%)、减轻11 例(28. 95%), 对照组体重增加3例(9. 38%)、稳定8例(25. 01%)、减轻21例(65. 63%), 两组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 胃癌宁汤可一定程度改善化疗患者的生活质量。

3. 期刊论文 李义生, 张泰臻, 王和明, 曹秀峰, 黄水清, 唐天勋, 袁爱华, 王正龙. 胃癌术中腹腔内灌注化疗和腹膜内注射化疗的应用 - 临床外科杂志2001, 9(6)

目的探讨胃癌术中腹腔内温热灌注化疗(intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy, IHPC)加腹膜内注射化疗对胃癌术后腹膜转移和生存期的影响。方法将胃癌患者58例随机分成A、B两组, A组单行手术治疗, B组行手术加IHPC及丝裂霉素-活性炭混悬液(MMCCH)腹膜内注射, 观察两组病人术后的并发症及1、3年生存率。结果 A组1年生存率为86. 67%, B组为85. 71%, $P>0.05$ 。A组3年生存率为36. 67%, B组为57. 14%, $P<0.01$ 。两组病人术后3年生存率之间的差异有显著性, 但两组病人术后并发症之间的差异无显著性。结论胃癌手术中辅以IHPC及腹膜内注射化疗对于防治胃癌的腹膜淋巴转移、腹膜复发, 提高生存率有重要价值。

4. 学位论文 孟祥宽. Livin在胃癌组织中的表达及其与化疗药物敏感性的关系 2008

目的: 胃癌是消化系统最常见的恶性肿瘤。世界范围内, 胃癌占目前肿瘤死亡率的第二位。在我国其发病率和死亡率居恶性肿瘤首位。大多数患者就诊时已处于晚期, 手术往往难以根治, 而包括化疗在内的其它治疗手段尚不能令人满意, 其原因是多方面的, 胃癌细胞的凋亡抵抗被认为是其中一个重要原因。所以深入研究凋亡发生的机制, 寻找逆转肿瘤细胞凋亡抵抗的分子靶点成为目前研究的热点。凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis protein family, IAP)家族正在凋亡抵抗中可能起重要作用而日益受到重视。Livin是这个家族的新成员, 有两种长度不同的剪接异构体, Livin α 和Livin β 。目前研究提示Livin可能与肿瘤发生、发展有关, 并可能在肿瘤细胞凋亡的抵抗发挥重要作用, 但Livin在胃癌组织中的表达情况及对胃癌细胞药物敏感性的影响研究未见报导, 值得进一步研究。我们通过免疫组化及RT-PCR两种方法检测胃癌组织中凋亡抑制蛋白Livin的表达, 分析其与临床生物学行为关系的研究, 并探讨其与CTX、VCR、ADR、CDDP、5-Fu、MMC、L-OHP、CPT-11、VP-16等九种化疗药物敏感性的关系, 为胃癌的治疗提供一个新靶点, 指导临床化疗药物筛选, 从而实现个体化化疗。

方法: 选取在河北医科大学第四医院外三科2005年10月~2006年3月手术切除的新鲜胃癌组织及相应正常胃粘膜(距肿瘤边缘>5cm)标本50例, 送病理证实并通过免疫组化化学染色检测Livin蛋白的表达情况。选取2006年9月~2007年6月手术切除的新鲜胃癌组织及相应正常胃粘膜(距肿瘤边缘>5cm)标本40例, 经病理证实并通过逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)方法检测Livin mRNA的表达情况。所有病人手术前均未行放化疗。分析Livin蛋白及mRNA表达情况与胃癌患者性别、年龄、肿瘤部位、大小、大体分型、分化程度、浸润深度、淋巴结转移、临床分期等临床生物学行为的关系。

另外, 所有病人均取一份癌组织用以制备癌细胞单细胞悬液, 采用四甲基偶氮唑盐(MTT)比色法分别检测CTX、VCR、ADR、CDDP、5-Fu、MMC、L-OHP、CPT-11、VP-16等九种化疗药物对胃癌细胞OD值(吸光度), 计算出CI值(抑制率)。并分析其与Livin表达的关系。

结果:

1. 胃癌组织中Livin表达的免疫组化检测结果1. 1 Livin蛋白在胃癌组织中的表达50例胃癌组织中Livin蛋白表达的阳性率为62. 0%(31例), 相应的正常胃粘膜只有12. 0%(6例), 两者比较具有显著性差异($P<0.05$)。

1. 2 Livin蛋白的表达与临床生物学行为的关系Livin蛋白的表达与胃癌的浸润深度、分化程度、有无淋巴结转移及PTNM分期有关。T1+T2期Livin阳性表达率为33. 33%(6/18), 而T3+T4期为78. 13%(25/32), 两组间比较有显著性差异($P<0.05$); 高中分化的Livin的阳性表达率为43. 50%(10/23), 低未分化的Livin的阳性表达率为77. 80%(21/27), 两组间比较有显著性差异($P<0.05$); 有淋巴结转移的Livin阳性表达率为73. 53%(25/34), 无淋巴结转移的阳性表达率为37. 50%(6/16), 两组间比较有显著性差异($P<0.05$); I+II期的Livin阳性表达率为40. 10%(9/22), III+IV期的阳性表达率为78. 60%(22/28), 两组间比较有显著性差异($P<0.05$)。Livin蛋白在胃癌组织中的阳性表达率与患者的性别、年龄、肿瘤部位、大小及大体分型无相关性

($P>0.05$)。1.3 Livin蛋白的表达与药物敏感性的关系MTT法检测到所有化疗药物对胃癌细胞均有一定的抑制作用,胃癌细胞对不同化疗药物的敏感性依次为CDDP(37/50) $>$ L-OHP(34/50) $>$ 5-FU(30/50) $>$ VCR(29/50) $>$ ADR(28/50) $>$ CTX(26/50) $>$ CPT-11(24/50) $>$ MMC(22/50) $>$ VP-16(19/50)。Livin蛋白的表达与5-FU、VCR、ADR和VP-16四种化疗药物的敏感性有关(P 均 <0.05)，Livin的表达可降低这几种药物对胃癌肿瘤细胞抑制率。

2. 胃癌组织中Livin表达的RT-PCR法检测结果2.1 Livin mRNA在胃癌组织中的表达40例胃癌组织中Livin mRNA表达的阳性率为57.50%(23/40)，相应的正常胃粘膜中只有12.50%(5/40)，两者比较具有显著性差异($P<0.05$)。

2.2 Livin mRNA的表达与临床生物学行为的关系Livin mRNA的表达与胃癌的浸润深度、分化程度、有无淋巴结转移及PTNM分期有关。T1+T2期Livin阳性表达率为22.22%(2/9)，而T3+T4期为67.74%(21/31)，两组间比较有显著性差异($P<0.05$)；高中分化的Livin mRNA的阳性表达率为40.00%(8/20)，低未分化的Livin的阳性表达率为75.00%(15/20)，两组间比较有统计学差异($P<0.05$)；有淋巴结转移的Livin阳性表达率为70.0%(21/30)，无淋巴结转移的阳性表达率为20.0%(2/10)，两组间比较有显著性差异($P<0.05$)；I+II期的Livin阳性表达率为22.22%(2/9)，III+IV期的阳性表达率为78.60%(21/31)，两组间比较有统计学差异($P<0.05$)。Livin mRNA在胃癌组织中的阳性表达率与患者的性别、年龄、肿瘤部位、大小及大体分型无相关性($P>0.05$)。

2.3 Livin mRNA的表达与药物敏感性的关系MTT法检测到所有化疗药物对胃癌细胞均有一定的抑制作用,胃癌细胞对不同化疗药物的敏感性依次为：CDDP(26/40) $>$ 5-FU(26/40) $>$ L-OHP(25/40) $>$ ADR(18/40) $>$ VCR(17/40) $>$ CPT-11(16/40) $>$ VP-16(15/40) $>$ MMC(8/40) $>$ CTX(7/40)。Livin mRNA的表达与5-FU、VCR、ADR和VP-16四种化疗药物的敏感性有关(P 均 <0.05)，Livin的表达可降低这几种药物对胃癌肿瘤细胞抑制率。

结论：

1. 胃癌组织Livin蛋白的表达率高于正常胃粘膜，提示它参与了胃癌的发生，可作为一个目标抗原来检测胃癌，可能成为胃癌治疗的新分子靶点。
2. Livin蛋白的表达在T3+T4组、低未分化组、有淋巴结转移组、III+IV期组的表达率都明显高于T1+T2组、高中分化组、无淋巴结转移组、I+II期组，其高表达说明了胃癌恶性程度高，易发生侵袭和转移，反映了胃癌的临床病理进展。
3. Livin蛋白的表达与性别、年龄、胃癌的生长部位、大小及大体类型无关($P>0.05$)。
4. Livin蛋白的表达对化疗的效果有重要影响，其检测有助于临床抗癌药物的选择，从而实现个体化化疗。
5. 胃癌组织Livin mRNA表达率高于正常胃粘膜，与蛋白表达水平一致，也提示它参与了胃癌的发生，可作为一个目标抗原来检测胃癌，可能成为胃癌治疗的新分子靶点。
6. Livin mRNA的表达在T3+T4组、低未分化组、有淋巴结转移组、III+IV期组的表达率都明显高于T1+T2组、高中分化组、无淋巴结转移组、I+II期组，与蛋白表达水平一致，其高表达也说明了胃癌恶性程度高，易发生侵袭和转移，反映了胃癌的临床病理进展。
7. Livin mRNA的表达与性别、年龄、胃癌的生长部位、大小及大体类型无关($P>0.05$)。
8. Livin mRNA的表达对化疗的效果有重要影响，其检测有助于临床抗癌药物的选择，从而实现个体化化疗。

5. 期刊论文 [李刚, 夏玉军, LI Gang, XIA Yu-zhen 胸腺五肽对胃癌患者化疗前后淋巴细胞亚群的影响及其临床意义 -](#)

[泰山医学院学报2009, 30\(11\)](#)

目的 探讨胃癌患者免疫功能的状态及胸腺五肽(Thymopentin-5, TP-5)对胃癌化疗后淋巴细胞亚群的影响. 方法 40例进展期胃癌患者随机分为单纯化疗组和联合化疗组(联合应用TP-5), 并设正常对照组. 采用流式细胞术检测化疗前1天及化疗后7天患者外周血CD3+CD4+T细胞, CD3+CD8+T细胞, CD3-CD16+56+NK细胞, CD4+/CD8+比值. 应用SAS 8.2软件进行统计学分析. 结果 1. 胃癌患者外周血CD3+细胞, CD3+CD4+T细胞, CD3-CD16+56+NK细胞数量少, CD4+/CD8+比值低, CD3+CD8+T细胞数量多, 与C组对照有统计学意义($P<0.05$). 2. 单纯化疗组化疗后患者外周血CD3+细胞, CD3+CD4+T细胞, CD3-CD16+56+NK细胞数量进一步减少, CD4+/CD8+比值再降低, CD3+CD8+T细胞数量升高, 与化疗前相比有统计学意义($P<0.05$); 联合化疗组患者化疗后外周血CD3+细胞, CD3+CD4+T细胞, CD3-CD16+56+NK细胞, CD3+CD8+T细胞数量, CD4+/CD8+比值, 与化疗前相比无统计学意义($P>0.05$). 结论 胃癌患者细胞免疫功能低下, 化疗进一步抑制机体免疫功能. 胸腺五肽可明显改善化疗的毒副作用, 促进免疫功能重建, 值得临床推广应用.

6. 期刊论文 [贾长河, 康谊, 王文玉, 任颖, JIA Chang-he, KANG Yi, WANG Wen-yu, REN Ying 胃癌耐药基因检测对临床化](#)

[疗的指导意义 -肿瘤防治研究2008, 35\(10\)](#)

目的 检测人体胃癌组织中耐药基因的表达情况, 并根据检测结果 选用相应的敏感药物化疗, 探讨耐药基因检测对胃癌临床化疗的指导意义. 方法 将80例经胃镜检查及病理证实为胃癌的患者, 根据编号预先随机分为适配组和非适配组2组, 每组40人. 应用免疫组织化学方法 检测所有病例胃癌组织中P-gp、GST- π 、Topo-II的表达情况. 适配组患者根据检测结果 选用相应的敏感药物适配化疗, 非适配组统一选用FOLFOX4方案化疗. 结果 P-gp、GST- π 、Topo-II表达率分别为51.5%、57.5%、46.3%; P-gp、Topo II的表达与肿瘤分化程度有关, P-gp高中分化者表达率高于其他非高中分化者, Topo II高中分化者表达率低于其他非高中分化者; GST- π 的表达与分化程度无关, 高中分化者与非高中分化者无显著差异. 适配组化疗有效率为57.5%, 非适配组有效率为35%, 两组间比较差异有统计学意义($P<0.05$). 结论 P-gp、GST- π 、Topo-II的耐药机制各不相同, 根据耐药基因的检测结果 针对不同患者, 实施科学的、药物适配的个体化化疗方案对胃癌治疗具有重要的指导意义, 可以提高化疗效果.

7. 期刊论文 [王元宇, 叶再元, 赵仲生, 陶厚权 胃癌化疗组织学疗效与p53和P-糖蛋白表达及生存率关系的研究 -浙江](#)

[医学2007, 29\(3\)](#)

目的 探讨化疗组织学疗效与胃癌患者P53和P-糖蛋白表达及生存率的关系. 方法 采用SP免疫组织化学染色方法检测38例正常胃黏膜、18例未经术前动脉灌注化疗的胃癌组织和82例术前动脉灌注化疗的胃癌组织p53和P-糖蛋白的表达情况, 并分析p53和P-糖蛋白表达与化疗组织学疗效和生存率的关系. 结果 p53和P-糖蛋白表达在正常组和胃癌组之间有统计学意义($P<0.05$), 在化疗组和未化疗组之间无统计学意义($P>0.05$); 化疗疗效与p53和P-糖蛋白的表达成负相关($P<0.01$); 生存期与组织学疗效成正相关($P<0.05$); 生存期与p53的表达成负相关($P<0.05$), 生存期与P-糖蛋白的表达无明显相关性($P>0.05$); P-糖蛋白与p53的表达成正相关($P<0.01$). 结论 胃癌患者存在先天性多药耐药现象, 术前检测P-糖蛋白与突变型p53的表达对胃癌的新辅助化疗具有重要的指导作用.

8. 期刊论文 [杨波, 蒲永东, 蒋成来, 林刚, 何建苗, 董立国, 朱志东 胃癌区域动静脉置泵化疗及外周静脉化疗前后T淋巴细](#)

[胞亚群及免疫球蛋白的变化 -中国普外基础与临床杂志2004, 11\(2\)](#)

目的观察胃癌根治术后肿瘤区域动静脉置泵化疗及外周静脉化疗对患者免疫功能的影响. 方法 83例行胃癌根治术患者术后2周开始化疗, 按化疗方法不同分为: 外周静脉化疗组(静化组, $n=42$)、泵内化疗组(泵化组, $n=41$), 两组均在化疗前及化疗结束后1~4 d内抽外周静脉血检查T淋巴细胞亚群及免疫球蛋白含量, 另设对照组($n=32$)作相同检查. 结果静化组化疗后的CD3和CD4、CD4/CD8比值及IgG、IgA、IgM含量均明显低于化疗前($P<0.05$, $P<0.01$), 并明显低于泵化组化疗后(但CD4、IgM除外), $P<0.05$; 而泵化组化疗前、后CD3、CD4和CD8、CD4/CD8比值及IgG、IgA含量比较差异无显著性意义($P>0.05$). 结论胃癌根治术后肿瘤区域动静脉置泵化疗较外周静脉化疗对机体的免疫功能影响较小.

9. 学位论文 [孙涛 药物敏感试验指导小鼠多次传代胃癌化疗的实验研究 2007](#)

研究背景：

胃癌是临床常见的恶性肿瘤之一，目前的治疗效果颇不令人满意，单靠手术很难获得良好的效果，且术后复发率较高，因此，手术后的辅助治疗就特别重要。化疗在胃癌的辅助治疗中占有重要的地位。但化学治疗在胃癌手术后的辅助治疗中疗效并不理想，化疗药物敏感性较差，其原因涉及肿瘤细胞增殖、凋亡、耐药形成、治疗方案缺乏个体化等多方面，因肿瘤有异质性和多药耐药现象，不同个体的相同组织类型肿瘤及同一个体肿瘤的发展不同阶段，对同一药物的敏感性不同，临床化疗采用不变的化疗药或采用经验化疗有一定的缺陷。随着分子生物技术的飞速发展，一些基因诊断试剂盒和芯片将会在临床肿瘤药物治疗中得到广泛的应用，医生可根据肿瘤患者的基因资料给药，达到个体化化疗的目的。因此，如何选择敏感抗癌药，制定胃癌的个体化治疗方案，是提高胃癌化疗的关键。

目的：

我们通过应用药敏试验筛选化疗药物，对多次传代的荷瘤鼠进行化疗，观察临床疗效，检测小鼠胃癌组织中凋亡、耐药、增殖及转移相关基因的表达，探讨临床化疗药物的选择、并分析是否与其临床疗效及基因表达一致，以便实施科学的、药物适配的个体化方案。

方法和结果：

多药耐药(Multidrug resistance MDR)是造成化疗失败的主要原因，也是肿瘤化疗急需解决的难题。肿瘤细胞的耐药性是胃癌对化疗不敏感的主要原

因，晚期胃癌患者接受传统化疗后，较短的缓解期，可能与较快出现的耐药有关。其中多药耐药基因1(MDR1)编码的产物P-糖蛋白(P-gp)介导的多药耐药研究最多，研究表明P-gp/MDR1过度表达是肿瘤产生多药耐药的分子基础。MDR1能逆浓度梯度将化疗药物进入细胞内的有毒化学成分排除体外，在肿瘤组织中表达增高，这种耐药机制适用于天然或半天然疏水性亲脂细胞毒性药物，包括抗肿瘤抗生素如蒽环类抗生素、放线菌素D、丝裂霉素以及抗肿瘤植物碱类、秋水仙碱等。我们实验发现，选用小鼠胃癌细胞株不敏感的化疗药阿霉素进行全身化疗后，其疗效、抑瘤率低，其MDR1的基因表达高，对第二代荷瘤小鼠仍采用阿霉素进行全身化疗组，结果相似，而用药敏试验筛选出小鼠胃癌细胞株敏感的化疗药5-氟尿嘧啶，对第一代荷瘤小鼠进行全身化疗，其疗效好，抑瘤率高，但其MDR1的基因表达也高，分析MDR1基因表达达高的原因可能是肿瘤细胞本身产生抗药性，具有原发性耐药，而第一代荷瘤小鼠进行化疗后，5-氟尿嘧啶化疗后的肿瘤细胞筛选出最敏感的化疗药是顺铂，阿霉素化疗后的肿瘤细胞筛选出最不敏感的化疗药是丝裂霉素，用顺铂对第二代荷瘤小鼠进行化疗，发现顺铂组疗效好，抑瘤率高，但其MDR1的基因表达较对照组、5-氟尿嘧啶组及阿霉素组无显著性差异，用丝裂霉素对第二代荷瘤小鼠进行化疗，发现丝裂霉素组疗效差，抑瘤率低，其MDR1的基因表达较对照组、顺铂组、5-氟尿嘧啶组及阿霉素组明显升高，说明丝裂霉素化疗后可能上调了MDR1的表达，荷瘤小鼠用不敏感药化疗后MDR1的表达增高，表明化疗后有可能获得性耐药，MDR1基因表达阳性者选用化疗毒素类化疗药如阿霉素、丝裂霉素疗效不佳，而选用顺铂疗效好，和药敏试验相符，故MDR1基因表达阳性者应避免天然或半天然抗癌药，而可选择与P-gp关系不大的烷化剂和抗代谢类药物。

细胞凋亡在胃癌的发生中发挥着特定的作用，胃癌的发生发展和细胞凋亡密切相关，是细胞凋亡和增殖失衡所致。细胞凋亡是一种主动的受基因调控的细胞自杀过程，许多人体基因如p53、bc1-2等参与凋亡的调控。癌细胞凋亡率的降低可能与P53基因突变及其蛋白异常表达有关，肿瘤中的P53蛋白可增至正常的5-10倍。bc1-2过度表达特异性地抑制细胞在应答某些刺激时发生的细胞凋亡，促进癌发生，增加肿瘤的播散侵袭能力，也称凋亡抑制基因，研究发现bc1-2在胃癌中也有异常表达。bc1-2的表达与临床上多种肿瘤的预后有关，bc1-2表达下降的胃癌，凋亡指数明显增加。诱导细胞凋亡可能是化疗药物抑制肿瘤的主要机制之一，化疗药物调节癌基因表达，调控胃癌细胞凋亡的基因改变，可诱导凋亡发生，调节增殖与凋亡的比率，可达到使肿瘤消退的目的。化疗药物可通过P53、bc1-2途径介导细胞凋亡。通过本实验可以看出，用药敏试验筛选出小鼠胃癌细胞株敏感的化疗药5-氟尿嘧啶，对第一代荷瘤小鼠进行全身化疗，其疗效好，抑瘤率高，肿瘤细胞凋亡率高，P53蛋白、bc1-2蛋白表达低，选用小鼠胃癌细胞株不敏感的化疗药阿霉素进行全身化疗后，其疗效、抑瘤率低，肿瘤细胞凋亡率低，P53蛋白、bc1-2蛋白表达高，而第一代荷瘤小鼠进行化疗后，通过药敏试验发现肿瘤细胞对化疗药物的敏感性发生了变化，5-氟尿嘧啶化疗后的肿瘤细胞筛选出最敏感的化疗药是顺铂，阿霉素化疗后的肿瘤细胞筛选出最不敏感的化疗药是丝裂霉素，用顺铂对第二代荷瘤小鼠进行化疗，发现顺铂组疗效好，抑瘤率高，肿瘤细胞凋亡率高，P53蛋白、bc1-2蛋白表达低，用丝裂霉素对第二代荷瘤小鼠进行化疗，发现丝裂霉素组疗效差，抑瘤率低，肿瘤细胞凋亡率低，P53蛋白、bc1-2蛋白表达高。故认为诱导肿瘤细胞凋亡是成功治疗肿瘤的基础和关键，化疗药物除通过各自的靶点直接作用外，也可以通过诱导细胞凋亡而杀伤肿瘤细胞。我们的实验通过用药敏试验筛选的化疗药物对荷瘤小鼠进行化疗，对凋亡及P53、bc1-2基因表达的研究，为肿瘤化疗药物的选择和预后判断提供重要的思路和方法。肿瘤的生长、侵袭和转移是受多因素影响的复杂过程，其前提和基础是肿瘤细胞的不断增殖。寻找肿瘤浸润、转移的特异性指标有助于对胃癌患者预后进行判断，并采取更有效的治疗措施，根据具体情况决定个体化治疗方案，以提高胃癌患者的术后生存率。erbB-2是一种原癌基因，具有酪氨酸激酶活性，是表皮生长因子受体家族中的成员，正常细胞不表达。在多种恶性肿瘤中过度表达，阳性率占各种肿瘤的10%~60%不等，且与预后及疗效关系密切，是肿瘤恶化的一种标志，erbB-2蛋白的功能包括参与细胞增殖、细胞分化等，erbB-2基因活化，结构发生改变，导致过表达，刺激细胞增生、浸润和转移，其表达过度常常提示肿瘤的增殖能力强，恶性程度高，预后差，与转移及化学耐药有关。p53是一个抑癌基因，它的突变与肿瘤增殖、转移有关，突变型P53蛋白表达的增加往往会使肿瘤细胞增殖能力增强，甚至在一些恶性肿瘤中，细胞失去野生型p53的功能是发生转移的必要条件。当肿瘤发生转移时，往往会出现突变的P53蛋白的过表达，突变的P53蛋白的过表达所引起的转移往往与肿瘤血管生成有密切关系。我们用药敏试验筛选出小鼠胃癌细胞株敏感的化疗药5-氟尿嘧啶，对第一代荷瘤小鼠进行化疗，其疗效好，抑瘤率高，erbB-2、P53表达低，选用小鼠胃癌细胞株不敏感的化疗药阿霉素进行化疗后，其erbB-2、P53表达和对对照组比较无显著性差异，而第一代荷瘤小鼠进行化疗后，再次行药敏试验发现，5-氟尿嘧啶化疗后的肿瘤细胞筛选出最敏感的化疗药是顺铂，阿霉素化疗后的肿瘤细胞筛选出最不敏感的化疗药是丝裂霉素，用顺铂对第二代荷瘤小鼠进行化疗，发现顺铂组疗效好，抑瘤率高，erbB-2、P53表达低，用丝裂霉素对第二代荷瘤小鼠进行化疗，发现丝裂霉素组疗效差，抑瘤率低，erbB-2、P53表达高。对第二代荷瘤小鼠仍采用5-氟尿嘧啶和阿霉素进行化疗，发现5-氟尿嘧啶组、阿霉素组疗效不好，抑瘤率低，erbB-2、P53表达高。从本研究看出，通过药物敏感实验筛选化疗药物，指导小鼠胃癌的化疗，选用小鼠胃癌细胞敏感的化疗药进行化疗后，其erbB-2、P53表达降低，临床疗效好，和药物敏感实验相符。

结论：
上述结果提示，用小鼠胃癌细胞筛选的化疗药物对荷瘤小鼠进行化疗，其疗效和药敏实验一致，能诱导小鼠胃癌细胞凋亡，抑制erbB-2、P53、bc1-2基因表达，小鼠胃癌组织具有内源性MDR1，有较高的原发性耐药，且在化疗过程中可能诱导耐药，这可能是胃癌化疗效果不佳的原因之一。因此，化疗前的药敏实验除可指导用药，避免盲目选用非敏感化疗药对机体造成不必要的毒性反应，还可以发现耐药的病例，在检测肿瘤对化疗药物敏感性同时，建议检测凋亡、耐药、增殖及转移相关基因的表达，根据基因的检测结果，选择适配的化疗方案可以使临床疗效更佳，对提高肿瘤的治疗率，减轻药物的毒副作用，减少盲目性和发生耐药的可能具有重要的意义。总之，本文建立了药敏试验的动物模型，阐明了肿瘤个体化治疗的重要性，当然动物试验和人体有差异，体内和体外试验也有差异，还需要进一步的、更多的实验来摸索和探讨。

10. 期刊论文 [胡建兵. 郭洪梁. 管丽莉. 香菇多糖\(天地欣\)对胃癌化疗患者红细胞免疫功能的影响 - 湖南中医药导报](#)
2003, 9(3)

目的:探讨国产香菇多糖(天地欣)对胃癌化疗患者红细胞免疫功能的影响. 方法:用红细胞c3b受体花环试验(RBC-c3bRR)、红细胞免疫复合物花环试验(RBC-ICR)检测32例胃癌化疗患者化疗前后红细胞免疫功能,并行香菇多糖(天地欣)分组对照比较,同时检测20例正常体检者的红细胞免疫功能作为正常对照组. 结果:32例胃癌患者化疗前RBC-c3bRR显著低于正常对照组(P<0. 01),RBC-ICR显著高于正常对照组(P<0. 01),化疗后配合使用香菇多糖组RBC-c3bRR较治疗前升高,RBC-ICR较治疗前下降,治疗前后比较均有显著差异(P<0. 05),单纯化疗组,与使用香菇多糖组相反,RBC-c3bRR进一步下降,RBC-ICR进一步升高,治疗前后有显著差别(P<0. 05). 结论:香菇多糖(天地欣)能显著提高胃癌化疗患者的红细胞免疫功能.

引证文献(21条)

1. [王焕英. 吴华清. 贲门癌介入治疗现状\[期刊论文\]-中国实用医药](#) 2010(3)
2. [李焕祥. 刘武军. 马彦寿. 吕峰泉. 进展期胃底贲门癌胃左及左膈下动脉联合化疗栓塞的疗效观察\[期刊论文\]-当代医学](#) 2009(23)
3. [欧阳墉. 经导管动脉灌注术和栓塞术在我国的发展历程及其现状\[期刊论文\]-介入放射学杂志](#) 2008(12)
4. [何锋. 俞进友. 颜庭华. 朱建军. 袁琳. 管萍. 夏艳. 近端胃术后残胃肿瘤复发的动脉介入治疗\[期刊论文\]-实用临床医学杂志](#) 2008(9)
5. [郭魁元. 胃癌术后复发和残胃癌动脉介入治疗体会\[期刊论文\]-医药论坛杂志](#) 2008(13)
6. [张晓前. 范秀丽. 杜世强. 动脉化疗栓塞在晚期子宫癌治疗中的临床应用\[期刊论文\]-肿瘤研究与临床](#) 2007(z1)
7. [杨大明. 徐幼龙. 张世统. 吴敏. 介入性动脉灌注治疗胃癌术后癌性肠梗阻\[期刊论文\]-介入放射学杂志](#) 2007(7)
8. [许哲. 徐明林. 敖君. 罗宏伟. 满达. 陈宏伟. 胃癌伴呕血术前介入治疗的临床观察\[期刊论文\]-中国肿瘤临床与康复](#)

2007(3)

9. [万剑慧](#), [徐幼龙](#), [邵俊](#) 胃癌术中腹腔温热化疗预防腹膜复发[期刊论文]-[实用肿瘤学杂志](#) 2006(2)
10. [郑国庆](#) 改良导管介入治疗贲门癌操作体会及临床分析[期刊论文]-[河南外科学杂志](#) 2006(3)
11. [朱正纲](#) 术前区域性辅助化疗对改善胃癌手术疗效的临床意义[期刊论文]-[中国实用外科杂志](#) 2005(7)
12. [巩日红](#), [刘少恒](#), [朱丙炎](#), [裴维芳](#) 胃癌术后复发及残胃癌的供血动脉造影技术及介入治疗[期刊论文]-[介入放射学杂志](#) 2005(1)
13. [刘勇](#), [刘峰](#), [谢宗贵](#) 晚期贲门癌动脉灌注化疗栓塞的临床观察[期刊论文]-[西部医学](#) 2004(3)
14. [刘勇](#), [刘峰](#), [谢宗贵](#) 晚期贲门癌动脉灌注化疗栓塞的临床效果[期刊论文]-[实用医药杂志](#) 2004(5)
15. [朱晓玲](#) 区域动脉灌注化疗治疗胃癌现状[期刊论文]-[实用药物与临床](#) 2004(3)
16. [刘勇](#), [谢宗贵](#) 贲门癌动脉灌注化疗栓塞的临床应用[期刊论文]-[中华医学丛刊](#) 2003(6)
17. [刘少恒](#), [朱丙炎](#), [巩日红](#), [裴维芳](#) 胃癌术后复发及残胃癌的DSA技术及介入治疗[期刊论文]-[医学影像学杂志](#) 2003(11)
18. [陶智慧](#), [李群](#), [马勇](#), [宁志方](#) 胃癌术前选择性动脉药物灌注治疗[期刊论文]-[实用肿瘤学杂志](#) 2003(3)
19. [刘灿均](#), [王兴华](#), [李立](#) 术前介入化疗及栓塞对贲门癌的治疗价值[期刊论文]-[介入放射学杂志](#) 2003(5)
20. [杨絮](#), [胡洋](#), [付华](#), [刘振玉](#) 选择性胃动脉栓塞灌注化疗治疗15例中晚期胃癌[期刊论文]-[中国局解手术学杂志](#) 2002(3)
21. [李培民](#), [宋慧坤](#), [李建东](#), [张燕中](#) 动脉内化疗栓塞治疗晚期贲门癌[期刊论文]-[实用医学影像杂志](#) 2002(3)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200106010.aspx

授权使用: qkayh(qkayh), 授权号: 40f26b6b-094e-4606-a287-9e3801591078

下载时间: 2010年11月24日